

Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation

Beratungsverfahren MB

Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:

**Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von
Hirnmetastasen**

Stand: 20.10.2022

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

- 1. Ankündigung des Bewertungsverfahrens**
 - a) Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen**
 - b) Übersicht der Einschätzungen**
 - c) Wortprotokoll zur Anhörung des Einschätzungsverfahrens**
- 2. Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger (BAnz AT 06.11.2022 B4)**
- 3. Stellungnahme des Bewertungsausschusses**
- 4. Unterlagen, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden**
 - a) Beschlussentwurf (BE) über eine Änderung der Richtlinie Methoden Vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Hirnmetastasen**
 - b) Tragende Gründe (TG) zum Beschluss MVV-RL**
- 5. Schriftliche Stellungnahmen**
- 6. Wortprotokoll zur Anhörung**

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragebogens zur Bewertung der stereotaktischen Radiochirurgie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit operablen Hirnmetastasen

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V neue ärztliche Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht bzw. verordnet werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf den Einsatz der stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) Behandlung von Patientinnen und Patienten mit operablen Hirnmetastasen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte legen Sie Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen zu Grunde.

Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung der Methode in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den Gemeinsamen Bundesausschuss sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Einschätzung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Einschätzung daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an „srs-hirnmetastasen@g-ba.de“ zu übersenden. **Die Frist zur Abgabe einer ersten Einschätzung endet am 4. Dezember 2020.**

Mit der Abgabe einer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragebogen zur stereotaktischen Radiochirurgie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit operablen Hirnmetastasen

Der Beratungsgegenstand „Stereotaktische Radiochirurgie“ wird im Folgenden durch „SRS“ abgekürzt.

Erkrankung/Indikationsstellung	
1. Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinische Relevanz von Hirnmetastasen.	
2. Sind Hirnmetastasen in Abhängigkeit vom Primarius unterschiedlich effektiv mit SRS behandelbar? Wenn ja, welche Hirnmetastasen eignen sich für eine Behandlung mit SRS?	
3. Wie wird die Indikation zur Behandlung mit SRS bei Hirnmetastasen festgelegt?	
4. Welches Standardvorgehen bzw. andere Behandlungsoptionen gibt es neben der SRS bei dieser Patientengruppe?	
Nutzen und medizinische Notwendigkeit	
5. Bitte benennen Sie die Behandlungsziele der SRS in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (z.B. Morbidität, Mortalität und Lebensqualität).	
6. Welche Vorteile und welche Risiken sehen Sie bzgl. der SRS zur Behandlung operabler Hirnmetastasen? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	
7. Welche Erhebungsinstrumente halten Sie bzgl. der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte beschreiben Sie bezüglich der Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz	

zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	
8. Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur SRS bei operablen Hirnmetastasen. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.	
Wirtschaftlichkeit	
9. Welche Kosten entstehen durch den Einsatz der SRS? Welche könnten vermieden werden?	
10. Wie schätzen sie die Effektivität und Effizienz der SRS im Vergleich zur chirurgischen Resektion bei operablen Hirnmetastasen sowie im Vergleich zur postoperativen Ganzhirnbestrahlung bei operablen Hirnmetastasen ein?	
Voraussetzungen zur Anwendung	
11. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der SRS (beispielsweise mit Blick auf die technischen Eigenschaften der Bestrahlungsgeräte, die Qualifikation der Anwender und den Behandlungsablauf)?	
Ergänzung	
12. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt sind und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	

Übersicht eingegangener erster Einschätzungen zur Bewertung der Stereotaktischen Radiochirurgie zur Behandlung von operablen Hirnmetastasen gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V

Stand: 8. Dezember 2020

Inhalt

I.	Eingegangene Einschätzungen	3
II.	Antworten zum Fragebogen.....	4
<i>A</i>	<i>Erkrankung/Indikationsstellung</i>	<i>4</i>
1.	Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinischen Relevanz von Hirnmetastasen.....	4
2.	Sind Hirnmetastasen in Abhängigkeit vom Primarius unterschiedlich effektiv behandelbar? Wenn ja, welche Hirnmetastasen eignen sich für eine Behandlung mit SRS?.....	7
3.	Wie wird die Indikation zur Behandlung mit SRS bei Hirnmetastasen festgelegt? ..	11
4.	Welches Standardvorgehen bzw. andere Behandlungsoptionen gibt es neben der SRS bei dieser Patientengruppe?	14
<i>B.</i>	<i>Nutzen und medizinische Notwendigkeit.....</i>	<i>20</i>
5.	Bitte benennen Sie die Behandlungsziele der SRS in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (z.B. Morbidität, Mortalität und Lebensqualität).....	20
6.	Welche Vorteile und welche Risiken sehen Sie bzgl. der SRS zur Behandlung operabler Hirnmetastasen? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	22
7.	Welche Erhebungsinstrumente halten Sie bzgl. der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte beschreiben Sie bezüglich der Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien	28
8.	Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur SRS bei operablen Hirnmetastasen. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.....	32
<i>C.</i>	<i>Wirtschaftlichkeit</i>	<i>35</i>

9. Welche Kosten entstehen durch den Einsatz der SRS? Welche könnten vermieden werden?	35
10. Wie schätzen Sie die Effektivität und Effizienz der SRS im Vergleich zur chirurgischen Resektion bei operablen Hirnmetastasen sowie im Vergleich zur postoperativen Ganzhirnbestrahlung bei operablen Hirnmetastasen ein?	38
D. Voraussetzung zur Anwendung	41
11. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der SRS (beispielsweise mit Blick auf die technischen Eigenschaften der Bestrahlungsgeräte, die Qualifikation der Anwender und den Behandlungsablauf)?.....	41
E. Ergänzung	47
12. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt sind und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	47
III. Literaturlisten	51
a. Literaturliste Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie.....	51
b. Literaturliste Klinik für Stereotaxie und funktionelle Neurochirurgie, Zentrum für Neurochirurgie, Uniklinik Köln	53
c. Literaturliste Strahlenschutzkommission	56
d. Literaturliste Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO).....	57
e. Literaturliste Brainlab AG	71
f. Literaturliste Accuray Inc.....	86
g. Literaturliste Charité, UK Köln, UK Heidelberg.....	92
h. Literaturliste Dr. Borstroem	94
i. Literaturliste Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg.....	103
j. Literaturliste Radprax MVZ Nordrhein GmbH.....	105
IV. Anhang	109
a. Varian: Übersicht der Studienlage	109

I. Eingegangene Einschätzungen

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am	Fragebogen (ja/nein)	Volltext-Literatur (ja/nein)
1	Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)	26.11.2020	ja	nein
2	Klinik für Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie, Zentrum für Neurochirurgie, Uniklinik Köln (UK Köln)	25.11.2020	ja	nein
3	Praxis für Strahlentherapie München	30.11.2020	ja	nein
4	Strahlenschutzkommission (SSK)	03.12.2020	ja	nein
5	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)	03.12.2020	ja	nein
6	Varian Medical Systems GmbH	03.12.2020	ja	ja
7	CyberKnife Centrum Mitteldeutschland	03.12.2020	ja	nein
8	Brainlab AG	03.12.2020	ja	nein
9	Accuray Inc.	04.12.2020	ja	nein
10	Charité, UK Köln, UK Heidelberg	04.12.2020	ja	nein
11	Dr. Boström	04.12.2020	ja	nein
12	Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg	04.12.2020	ja	nein
13	Radprax MVZ Nordrhein GmbH	08.12.2020	ja	nein

II. Antworten zum Fragebogen

A Erkrankung/Indikationsstellung

1. Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinischen Relevanz von Hirnmetastasen

Einschätzende(r)	Antwort
DGNC	<p>Häufigkeit: 10-15/100.000/Jahr ausgehend von Bronchialkarzinom (40-50%), Mammakarzinom(15-20%), Melanom (10%) u.a. Primärtumoren</p> <p>Klassifikation: kein etabliertes System. Zumeist Klassifikation nach Anzahl und Lage.</p> <p>Spontanverlauf: Innerhalb von 2-6 Monaten tödlich</p> <p>Relevanz: sehr hoch; Hirnmetastasen sind häufigster Hirntumor des Erwachsenen, im Rahmen der malignen Grunderkrankungen zumeist prognoselimitierend.[3, 7, 11, 13, 15, 17]</p>
UK Köln	<p>Häufigkeit: 10-15/100.000/Jahr ausgehend von Bronchialkarzinom (40-50%), Mammakarzinom(15-20%), Melanom (10%) u.a. Primärtumoren</p> <p>Klassifikation: Anzahl (1, 2-4, 5-10) und Durchmesser (< / 2.5cm), eloquente Lage im Gehirn</p> <p>Spontanverlauf: Innerhalb von 2-6 Monaten tödlich</p> <p>Relevanz: hoch, häufigster Hirntumor des Erwachsenen, im Rahmen der o.g. malignen Grunderkrankungen limitierend, durch systemische Therapien nur kleine Hirnmetastasen (<0.5cm) behandelbar (3,6,11,12,13,18)</p>
Praxis für Strahlentherapie München	<p>Bei ca. 30% der Krebskranken entwickeln sich Hirnmetastasen. Wir behandeln pro Jahr in unserer Praxis ca. 130 Patienten mit SRS (davon ca. 110 einzelne Herde, ca. 20 postoperativ OP-Höhle)</p> <p>Ohne Therapie versterben die Patienten letztendlich daran.</p> <p>Ohne lokale Therapie können sich durch Ausfall der Hirnanteile Lähmungen, Anfälle, große Schwäche, Sprachverständnis- bzw. allgemeine Kommunikationsunfähigkeit entwickeln.</p> <p>Das bedeutet eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität.</p>
SSK	<p>Hirnmetastasen sind die häufigsten intracraniellen Läsionen bei Erwachsenen. Die häufigsten Primärtumore sind das Lungenkarzinom, das Mammakarzinom und das maligne Melanom.</p>
DEGRO	<p>Zerebrale Metastasen sind bei Erwachsenen die weitaus häufigste intrakranielle Tumorentität mit einer Inzidenzrate von 8,3-14,3 pro 100.000 (1). Bis zu 40% aller Patienten mit metastasierter Tumorerkrankung entwickeln im Laufe Ihrer Erkrankung zerebrale Metastasen (2). Durch moderne Diagnose- und Therapieverfahren werden bei vielen Tumorentitäten trotz Vorliegen extrazerebraler Metastasen längere Überlebenszeiten erreicht. Während des verlängerten Krankheitsverlaufs kann durch hämatogene Dissemination eine solitäre (einzige Metastase), singuläre (eine zerebrale Metastase) oder multiple (mehrere zerebrale Metastasen) zerebrale Metastasierung auftreten. Die Metastasierung tritt meistens in den Großhirnhemisphären auf (ca. 70%), seltener im Kleinhirn (ca. 25%) oder Hirnstamm (ca. 5%) (6,7). Typische Symptome sind Krampfanfälle, ein fokale-neurologisches Defizit oder eine Hirndrucksymptomatik</p>
Varian Medical Systems GmbH	<p>Bei ca. 20 Prozent aller neu diagnostizierten Krebspatienten treten im Verlauf der Krankheit Metastasen im Gehirn auf. Für viele dieser Patienten wird stereotaktische Radiochirurgie (SRS) als wichtigste Behandlungsmaßnahme empfohlen</p>
CyberKnife Centrum	<p>Häufigkeit: ca. 30% der Hirntumoren (mit 10-15/100000EW häufigster maligner Hirntumor), ca.25% der „Krebspat.“ entwickeln Hirnmetastasen (HM), im Verlauf Zunahme durch Fortschritte in der „Krebstherapie“</p> <p>Klassifikation:</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>solitär = einzelne HM ohne weitere Fernmetastasen singulär = einzelne HM bei weiteren Fernmetastasen im Körper multiple = mehrere HM mit Unterscheidung von Anzahl und Größe (Volumen) 1-4 (aktuell bis 10) HM, zusammen max. 14cm³ Volumen, einzeln max. 2,5cm³ >10 HM (nur noch in Ausnahmen SRS sinnvoll z.B. Melanom-HM)</p> <p><u>Spontanverlauf:</u> führt unbehandelt in ca. 3 Monaten (Mo.) zum Tod!</p> <p><u>Medizinische Relevanz:</u> ergibt sich aus dem Spontanverlauf!</p>
Brainlab AG	<p>Hirnmetastasen sind mit Abstand die häufigste Art von Hirntumoren und sie überwiegen im Verhältnis von mehr als zehn zu eins gegenüber primären Hirntumoren [1], [2], [3], [4], [5], [6]. Sie können dabei als einzelne oder als multiple Läsionen auftreten [7]. Wenn Hirnmetastasen als singuläre Läsion ohne Zusammenhang mit einer anderen metastasierenden Erkrankung auftreten, werden sie als solitäre Metastasen bezeichnet. Tritt eine einzelne Hirnmetastase im Rahmen einer anderen bereits diffus metastasierten Erkrankung auf, wird sie als singuläre Metastase bezeichnet. Diese Unterscheidung ist klinisch wichtig, da aggressivere Behandlungsmöglichkeiten wie eine Operation für Patienten mit einer solitären Metastase möglicherweise besser geeignet sind, als für einen Patienten mit singulärer Metastase. Hirnmetastasen gehen sowohl bezüglich Überleben und Quality of Life (QoL) mit einer schlechten Prognose einher [8]. Nach Diagnose einer Hirnmetastase, sterben die meisten Patienten ohne Behandlung innerhalb von Monaten, entweder an einer weit fortgeschrittenen systemischen Erkrankung oder an den Folgen der Hirnmetastase selbst [9]. Die Begleiterscheinungen von Hirnmetastasen sind ebenfalls verheerend. Patienten können unter epileptischen Anfällen, Schwächeanfällen oder Lähmungen, Sprach- und Kommunikationsdefiziten sowie kognitiven Störungen leiden [10]. Diese Begleiterscheinungen führen oft zu einem Verlust der funktionalen Unabhängigkeit und wirken sich negativ auf die Lebensqualität aus, so kann die Teilnahme an Aktivitäten und sozialen Beziehungen nur noch eingeschränkt möglich sein, oder es können sich sogar Persönlichkeit und Identität verändern [6]. Die frühe Erkennung von Hirnmetastasen bei Krebspatienten ist entscheidend um Begleiterscheinungen möglichst gering zu halten, zusätzlichen Belastungen zu reduzieren und ganz entscheidend für eine bessere Prognosen hinsichtlich der Überlebensrate und der Erhaltung der Lebensqualität.</p>
Accuray Inc.	<p>• Prävalenz - Inzidenz:</p> <p>20-40% von Patienten mit maligner Krebserkrankungen entwickeln im Verlauf Hirnmetastasen, die Inzidenzrate dieser Läsionen zeigt eine steigende Tendenz aufgrund des verbesserten Managements der primären Krebserkrankung. [1-3].</p> <p>Hirnmetastasen sind, mit einer Inzidenzrate von 10–14 Fällen pro 100.000, die am häufigsten diagnostizierte intrakranielle Krebserkrankung. Tumore, die am häufigsten ins Gehirn metastasieren, sind in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit: Lunge (≥ 50%), Brust (15–25%), Melanom (5–20%) und seltener Hoden, Niere, Dickdarm-Rektum, Schilddrüse. Im Allgemeinen kann jedoch jeder Krebs ins Gehirn metastasieren. In 15% der Fälle ist die primäre Lokalisation unbekannt. Innerhalb des Hirns sind folgende Lokalisationen am häufigsten: zerebrale Hemisphären (80%), Cerebellum (15%) und Basalganglien (5–10%) [4]. Das klinische Erscheinungsbild des Patienten mit Hirnmetastasen ähnelt dem des Patienten mit primären Hirntumoren. intrakranielle Hypertonie (räumliche Masse), Kopfschmerzen, Anfälle oder fokale neurologische Symptome. 40–50% der Patienten leiden an Kopfschmerzen und erhöhtem Hirndruck. In 40% der Fälle werden fokale neurologische Defizite wie Hemiparese, Aphasie</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>und Hemianopsie beobachtet, und bei 15–20% der Patienten sind Anfälle das erste Symptom.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenpopulation und Klassifikation: Die Radiochirurgie ist eine der Hauptmethoden zur Behandlung von Hirnmetastasen [5-7] und kann für folgende Anwendungen in Betracht gezogen werden: <ul style="list-style-type: none"> - Bestrahlung des Tumorbetts in der Resektionshöhle chirurgisch entfernter Hirnmetastasen, um das Risiko von lokalen Rezidiven zu reduzieren [8] - Multiple Hirnmetastasen [9] - Große Hirnmetastasen: Bei der Behandlung von größeren Tumoren müssen die Dosislimitierungen der kritischen Umgebungsstrukturen berücksichtigt werden. Eine hypofraktionierte Bestrahlung kann hier gegenüber der Einmalbestrahlung von Vorteil sein, um das Risiko von Radionekrosen zu verringern [10]. Es gibt wenige Richtlinien zur Behandlung von über vier Hirnmetastasen zwischen Ganzhirnbestrahlung (WBRT) und Radiochirurgie. Eine Phase II Studie zeigte, dass die Behandlung von bis zu 10 Metastasen mit SRS durchführbar ist und vergleichbare Überlebensraten zeigt zur Behandlung von 2-4 Metastasen [11] Wenn jedoch keine WBRT durchgeführt wird, besteht ein höherer Bedarf an Salvage-Behandlungen [12]. Eine größere Anzahl von Metastasen zum Zeitpunkt der ersten SRS ist ein wichtiger Faktor, der den Bedarf an zukünftigen Salvage-Therapien bestimmt [13]. • Medizinische Relevanz: Hirnmetastasen stellen daher eine häufige Indikation für die kraniale Radiochirurgie dar [10]. Die robotergeführte Radiochirurgie erwies sich bei ausgewählten Patienten mit Hirnmetastasen als effizient und sicher und stellt aufgrund ihres geringen Risikos und ihrer minimalen Invasivität eine attraktive und bequeme Behandlungsoption dar [14]. Diese Behandlungsmethode wird hauptsächlich als geeignete therapeutische Alternative zur Operation oder bei ausgewählten Patienten als angrenzende Behandlung mit postoperativer radiochirurgischer Verstärkung der Resektionshöhle angesehen [15, 16]. Das verbesserte Überleben, dank zielgerichteter und Immuntherapien, sowie das Verständnis der möglichen mittel- und langfristigen negativen Auswirkungen der Strahlentherapie auf die kognitiven Funktionen, haben die Behandlung von Hirnmetastasen von der Ganzhirnbestrahlung (WBRT) auf die fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie (FSRT) und die einfach oder hypofraktionierte stereotaktische Radiochirurgie (SRS; hypofraktionierte SRS) verlagert [17, 18].
Charité, UK Köln, UK Heidelberg	<p>Häufigkeit: 10-15/100.000/Jahr ausgehend von Bronchialkarzinom (40-50%), Mammakarzinom(15-20 %), Melanom (10%) u.a. Primärtumoren Klassifikation: kein etabliertes System. Zumeist Klassifikation nach Anzahl und Lage. Spontanverlauf: Innerhalb von 2-6 Monaten tödlich Relevanz: sehr hoch; Hirnmetastasen sind häufigster Hirntumor des Erwachsenen, im Rahmen der malignen Grunderkrankungen zumeist prognoselimitierend.[1-6]</p>
Dr. Boström	Literaturstellen: 1 - 10
KH Barmherzige Brüder	Aufgrund besserer onkologischer Systemtherapien leben viele Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen heutzutage deutlich länger als noch vor wenigen Jahren und entwickeln auch häufiger cerebrale Metastasen (ca. 30 Prozent aller Tumorpatienten im Erkrankungsverlauf). Als häufigste Primärtumoren sind Lungenkrebs, Brustkrebs, das maligne Melanom und das Nierenzellkarzinom zu nennen. Das Auftreten von Hirnmetastasen ist mit einer

Einschätzende(r)	Antwort
	schlechten Prognose verbunden, sowohl was das Überleben der Patienten als auch deren Lebensqualität betrifft (1). Ohne Therapie sterben die meisten Patienten binnen weniger Monate. Die Lebensqualität der Patienten ist durch neurologische Ausfallserscheinungen, die die Hirnmetastasen je nach ihrer Lokalisation im Gehirn hervorrufen oft stark eingeschränkt. Insbesondere können die Patienten unter epileptischen Anfällen, sensiblen oder motorischen Ausfallserscheinungen wie Lähmungen, oder auch kognitiven Störungen wie z.B. Sprach- /Wortfindungsstörungen leiden (2).
Radprax	Hirnmetastasen sind die häufigsten intrakraniellen Läsionen [2],[3]

2. Sind Hirnmetastasen in Abhängigkeit vom Primarius unterschiedlich effektiv behandelbar? Wenn ja, welche Hirnmetastasen eignen sich für eine Behandlung mit SRS?

Einschätzende(r)	Antwort
DGNC	Primarius: SRS unabhängig vom Primärtumor gleich effektiv, Ansprechen (komplette/partielle) Remission 30/50%, lokale Kontrolle 80-85%. Problematisch für SRS sind zystische Metastasen. Eignung: Besonders kleine oder tiefsitzende Metastasen, die durch Resektion nicht sicher erreicht werden. Größenlimit: Durchmesser 3 cm. Bis zu 4 Hirnmetastasen $\leq 2.5\text{cm}$ möglich, Gesamtzahl prognostisch umstritten. [1, 5, 8, 9, 11, 18, 19]
UK Köln	Primarius: SRS unabhängig vom Primärtumor gleich effektiv, Ansprechen (komplette/partielle) Remission 30-50%, lokale Kontrolle 80-85% Eignung: Singuläre Hirnmetastasen $\leq 3\text{cm}$, multiple (2-4) Hirnmetastasen $\leq 2.5\text{cm}$, multiple Hirnmetastasen (5-10) mit Gesamtvolumen $\leq 15\text{ml}$, auch in tiefen Hirnregionen, eloquenter Lage und im Hirnstamm einsetzbar (1,5,7,8,14,15,18)
Praxis für Strahlentherapie München	Die Größe der Hirnmetastasen ist ausschlaggebend. Deshalb werden größere Herde mit mehreren stereotaktischen Sitzungen bestrahlt. Das Ansprechen bei rasch proliferierenden Geweben i.d.R. rascher. Prinzipiell wurde die Wirksamkeit der SRS für sich alle Gewebe nachgewiesen.
SSK	In der älteren Literatur wurden Metastasen unterschiedlicher Primärtumore jeweils gleich behandelt. Neuere prospektive Studien unterscheiden nach dem Primärtumor, da die Metastasen unterschiedlicher Primärtumore unterschiedliche biologische Eigenschaften aufweisen. Dies betrifft sowohl die intrinsische Strahlensensibilität wie auch das Metastasierungsmuster.
DEGRO	Prinzipiell können alle soliden Primärtumoren ins Zerebrum metastasieren. Besonders häufig führen Bronchialkarzinome (3), Melanome (4), Nierenzellkarzinome sowie Mammakarzinome zu zerebralen Metastasen. Zerebrale Metastasen des Mammakarzinoms haben eine besonders zunehmende Inzidenz durch verbesserte systemische Behandlungsmöglichkeiten bei extrazerebraler Metastasierung (5). Die stereotaktische Bestrahlung mit ablativer Dosierung führt zu einer hohen lokalen Tumorkontrollrate (73-94%) im behandelten Volumen und zwar bei radiosensiblen und radioresistenten Primärtumorentitäten. Es liegen wenige prospektive Studien zum Ansprechen einzelner Entitäten vor, da die meisten Studien Patienten mit Hirnmetastasen einschließen, ohne hinsichtlich der Primärtumorentität zu differenzieren. Es eignen sich somit grundsätzlich alle Histologien für die Behandlung mittels stereotaktischer Bestrahlung. Obwohl das Melanom als relativ radioresistente Tumorentität angesehen wird, können durch die stereotaktische Bestrahlung hohe lokale Kontrollraten von

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Hirnmetastasen dieser Entität erreicht werden. Eine multizentrische Phase III Studie zeigt aktuell, dass beim Vorliegen von 1-3 zerebralen Melanometastasen die lokale Rezidivrate nach einer stereotaktischen Bestrahlung 33,6% betrug, hingegen 20,0% nach stereotaktischer Bestrahlung und zusätzlicher Ganzhirnbestrahlung (GHB). Somit liegt die lokale Kontrollrate innerhalb der Standardabweichung in Kollektiven mit gemischten Primärtumorentitäten. 50,5% der Patienten entwickelten nach alleiniger stereotaktischer Bestrahlung und 42% der Patienten nach stereotaktischer Bestrahlung und Ganzhirnbestrahlung ein distantes intrakranielles Rezidiv. Nach 12 Monaten verstarben 41,5% der Patienten nach stereotaktischer Bestrahlung und Ganzhirnbestrahlung und 51,4% der Patienten nach alleiniger stereotaktischer Bestrahlung, wobei es aber keinen Unterschied in der Anzahl der neurologischen Todesfälle gab. Somit wird die alleinige stereotaktische Bestrahlung ohne Ganzhirnbestrahlung empfohlen (8).</p> <p>Aus retrospektiven Daten gibt es Hinweise, dass die intrinsische Radiosensibilität bzw. molekulare Tumorcharakteristika die lokale Tumorkontrolle nach stereotaktischer Radiatio beeinflussen. So konnte bei Patienten mit zerebral metastasiertem malignem Melanom eine erhöhte lokale Kontrolle bei Vorliegen einer BRAF Mutation gezeigt werden (9,10).</p> <p>Zerebrale Metastasen kleinzelliger Bronchialkarzinome (SCLC) wurden traditionell aufgrund des Metastasierungsmusters, nicht jedoch wegen eines schlechten lokalen Ansprechens mittels Ganzhirnbestrahlung behandelt. Retrospektive Analysen weisen darauf hin, dass bei Vorliegen einer intrazerebralen Metastasierung auch beim SCLC die stereotaktische Bestrahlung valide sein kann (11). Rusthoven et al. (12) zeigen in der FIRE-SCLLC Studie, dass die Ganzhirnbestrahlung zwar zu einer längeren Zeit bis zur Progression im ZNS führt als ein stereotaktisches Vorgehen, jedoch ohne hierdurch das Gesamtüberleben zu verbessern. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Faramand et al. (13).</p> <p>Mittels unterschiedlicher Prognoseindices wurde zudem nachgewiesen, dass die Primärtumorentität und auch molekularpathologische Faktoren besonders die Gesamtprognose quo ad vitam bestimmen (14, 15,16), was die Indikationsstellung zur stereotaktischen Bestrahlung im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzeptes mitbeeinflussen kann.</p>
<p>Varian Medical Systems GmbH</p>	<p>Grundsätzlich sind alle intrakraniellen Metastasen sowie multiple Metastasen behandelbar. Hinzu kommen gutartige intrakranielle Indikationen wie z.B. Akustikusneurinom oder Hypophysenadenom.</p> <p>In der Fachliteratur wurde die Behandlung von intrakraniellen Metastasen und Akustikusneuromen mit stereotaktischer Radiochirurgie (SRS), die unsere Lösung HyperArc ermöglicht, beschrieben.</p> <p>Eine Umfrage unter US-amerikanischen Radioonkologen ergab folgende Daten zur Anwendung von SRS¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SRS wurde von 62% der Radioonkologen für die Behandlung von intrakraniellen Metastasen angewendet. • Radioonkologen, die SRS anwenden, behandeln meistens bösartige Tumore des zentralen Nervensystem (66,2%) und der Lunge (49,3%). • SRS wurde häufiger bei weniger als 10 Hirnmetastasen (73,7%) und die Ganzhirnbestrahlungstherapie (WBRT) bei mehr als 10 Hirnmetastasen (82,5%) eingesetzt. • Die Radioonkologen wurden nach der maximalen Anzahl von Läsionen befragt, die sie mit SRS ohne Ganzhirnbestrahlung behandeln würden.

¹ Stereotactic radiosurgery practice patterns for brain metastases in the United States: a national survey; Erik Scott Blomain, Hyun Kim, Shivank Garg, Deepak Bhamidipati, Jenny Guo, Ingrid Kalchman, John McAna, Wenyin Shi; J Radiat Oncol. Author manuscript; available in PMC 2018 Nov 9.; Published in final edited form as: J Radiat Oncol. 2018 Sep; 7(3): 241–246. Published online 2018 May 11. doi: 10.1007/s13566-018-0353-8

Einschätzende(r)	Antwort
	Die Umfrage ergab, dass 40,4% der Ärzte bei 1-4 Läsionen und 42,4% der Ärzte bei 5-10 Läsionen mit SRS behandeln würden.
CyberKnife Centrum	NEIN , da SRS als „ablative Therapie“ auch bei wenig strahlensensiblen Primärtumoren effektiv ist! Damit sind per se alle HM für die SRS geeignet.
Brainlab AG	<p>Der schwedische Professor Lars Leksell entwickelte 1951 zusammen mit dem Physiker und Radiobiologen Börje Larsson das Konzept der stereotaktischen Radiochirurgie (SRS). Sie erschufen 1968 den Prototypen des Gamma Knifes und begannen mit der Behandlung von primären Hirntumoren und funktionellen Indikationen.</p> <p>Die Anwendung von SRS zur Behandlung von Hirnmetastasen ist jedoch eine relativ neue Behandlungsmethode und wurde nicht von der Gamma Knife Gesellschaft eingeführt. Im Jahr 1987 berichtete der deutsche Neurochirurg Volker Sturm von der Universität Heidelberg über die erste Behandlungsserie von 12 Patienten mit Hirnmetastasen, die erfolgreich mit stereotaktischer Radiochirurgie unter Verwendung eines Linearbeschleunigers (Linac) behandelt wurden [11]. Dies ist kein Zufall, denn es gibt spezifische technische Details, die den Linac für die Behandlung von multiplen Hirnmetastasen prädestinieren. Seit den 1990er Jahren haben nachfolgende retrospektive Studien gezeigt, dass SRS unabhängig von der Klassifikation des Primärtumors bei der Kontrolle von Hirnmetastasen (1-Jahres-Kontrollrate von 81 bis 96%) und der Verlängerung der Lebensdauer (medianes Überleben von 8 bis 13,5 Monaten) wirksam ist [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18]. Ein ähnliches Ergebnis wurde in (nicht) randomisierten, prospektiven Studien bestätigt, die SRS als Standardtherapie für die meisten Patienten mit wenigen Hirnmetastasen aufgrund verbesserter kognitiver Ergebnisse und einer besseren Lebensqualität etablierten [19], [20], [21], [22], [23].</p> <p>Eine Reihe von Analysen legen nahe, dass das Gesamtvolumen der Hirnmetastasen und die Rate des Auftretens neuer Hirnmetastasen möglicherweise wichtigere prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben (OS) sind, als die Anzahl der einzelnen Läsionen [24], [25], [26], [27], [28]. Patienten mit multiplen Läsionen, aber einem geringen Gesamttumorvolumen, sowie Patienten mit einer relativ hohen Rate an neu auftretenden Läsionen im Zentralnervensystems (ZNS) können geeignete Kandidaten für SRS sein. Darüber hinaus können Patienten mit einer prognostisch günstigen Histologie des Primärtumors (wie z.B. Brustkrebs) oder kontrollierten Primärtumoren oft unabhängig von der Anzahl der vorhandenen Hirnmetastasen von SRS profitieren [24], [29], [30]. Während Hirnmetastasen, die von kleinzelligen Lungenkrebsarten stammen, in der Vergangenheit mit einer Bestrahlung des Ganzhirns (WBRT) behandelt wurden, haben internationale retrospektive Studien darauf hingewiesen, dass SRS in einigen Fällen geeignet sein könnte [24], [31], [32]. Bei einigen Hirnmetastasen von strahlenresistenten Primärtumoren wie Melanom und Nierenzellkarzinom konnte ebenfalls gezeigt werden, dass mit SRS eine gute lokale Tumorkontrolle erreicht werden kann [24], [33].</p> <p>Weitere Faktoren, die nach Behandlung mit SRS auf eine höhere Überlebensrate hinweisen können sind ein jüngeres Alter, ein guter Allgemeinzustand und eine gute Beherrschung des Primärtumors [24], [25], [29], [30], [33]. Es gibt jedoch auch eine Reihe aktueller Studien, die SRS bei Patienten mit einer schlechten Prognose, mit einem schlechten Karnofsky-Performance-Status (KPS) oder einem höheren Alter unterstützen [24], [34], [35], [36], [37].</p> <p>Die Bedeutung von alleiniger SRS für eine begrenzte Anzahl von Hirnmetastasen wurde durch mehrere randomisierte Phase-III-Studien ermittelt, in denen eine alleinige SRS mit SRS plus WBRT verglichen wurde [24], [38], [39], [40], [41]. Zusammengefasst zeigen diese Studien eine vergleichbare Überlebensrate und eine bessere Erhaltung kognitiver Funktionen und Lebensqualität mit SRS allein, im Vergleich zu SRS plus WBRT [24]. An 34 Einrichtungen in Nordamerika wurden Patienten mit 1 bis 3</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Hirnmetastasen randomisiert, um alleinige SRS oder SRS plus WBRT zu erhalten. Diese Studie liefert Daten mit Evidenz Level I, dass die Anwendung von alleiniger SRS im Vergleich zu SRS in Kombination mit WBRT drei Monate nach der Behandlung, zu einem geringeren kognitiven Defizit führt [39]. SRS bei Patienten mit mehr als 3 Hirnmetastasen hat sich ebenfalls weiter etabliert [24]. Die Studie JLGK0901 zeigte, dass eine alleinige SRS als Primärtherapie von 5 bis 10 Hirnmetastasen im Vergleich zu 2 bis 4 Hirnmetastasen bezüglich Überlebensrate und der meisten sekundären Endpunkte nicht unterlegen ist [42]. Die Beobachtungszeiträume waren jedoch nicht lange genug, um die langfristige Sicherheit von SRS allein bei Patienten mit 5 bis 10 Hirnmetastasen zu bestätigen. Inzwischen wurde eine längerfristig angelegte Folgestudie durchgeführt, die die bereits berichtete Nichtunterlegenheitshypothese von alleiniger SRS bei Patienten mit 5 bis 10 Hirnmetastasen gegenüber 2 bis 4 Hirnmetastasen weiter untermauert [43]. Es gibt auch Daten mit einem Evidenz Level II, dass SRS lokale Kontrolle von nahezu 100 % für Metastasen kleiner ein 1 cm erreichen kann [44]. Die frühzeitige Erkennung und sofortige Behandlung kleiner intrakranialer Metastasen kann die Entwicklung neurologischer Symptome und die Notwendigkeit einer Resektion verhindern und somit die Überlebensrate verbessern.</p>
Accuray Inc.	<p>Primärerkrankung: SRS ist unabhängig vom Primärtumor gleich wirksam und könnte sogar bei Hirnmetastasen von strahlenresistenten Tumoren wie Melanom, Nierenzellkarzinom und Dickdarmkrebs eingesetzt werden. Die Wahl zwischen Operation und SRS hängt insbesondere von der Kontrolle der extrazerebralen Erkrankung ab [1].</p> <p>Eignung: Zielläsionen (einfach oder mehrfach) können einen maximalen Durchmesser von 3-3,5 cm haben und sich an jeder beliebigen Stelle im Gehirn befinden. Die lokale Kontrolle nach 1 Jahr reicht von 80 bis 90% mit einem medianen Überleben von 6-12 Monaten [1]. Die Behandlung von Hirnmetastasen sollte für jeden Patienten individuell angepasst werden: Im Falle einer einzelnen Hirnmetastasierung sollte eine Operation oder Radiochirurgie als erste Behandlungsoption in Betracht gezogen werden. Bei multiplen Läsionen ist die Ganzhirnbestrahlung der Standard in Verbindung mit einer systemischen Therapie oder einer Operation / Radiochirurgie. Eine Chemotherapie sollte in Betracht gezogen werden, wenn eine Operation oder Strahlentherapie nicht möglich ist. In den letzten Jahrzehnten haben TKIs oder monoklonale Antikörper in Phase II - III-Studien einen Anstieg der Gesamtansprechrate und des Gesamtüberlebens gezeigt [1].</p>
Charité, UK Köln, UK Heidelberg	<p>Primarius: SRS unabhängig vom Primärtumor gleich effektiv, Ansprechen (komplette/partielle) Remission 30/50%, lokale Kontrolle 80-85%. Problematisch für SRS sind zystische Metastasen.</p> <p>Eignung: Besonders kleine oder tiefsitzende Metastasen, die durch Resektion nicht sicher erreicht werden. Größenlimit: Durchmesser 3 cm. Bis zu 4 Hirnmetastasen \leq 2.5cm möglich, Gesamtzahl prognostisch umstritten. [6-12]</p>
Dr. Boström	Literaturstellen 11 – 44
KH Barmherzige Brüder	<p>In mehreren, größtenteils retrospektiven Studien konnte in den letzten Jahrzehnten gezeigt werden, dass die SRS unabhängig vom zugrunde liegenden Primarius sehr gute 1-Jahres-Kontrollraten von über 80% bis zu 95% erreicht (3, 4). Auch Hirnmetastasen von Nierenzellkarzinomen und dem malignen Melanom, die als eher „strahlenresistente“ Tumore bezeichnet werden, zeigen nach SRS sehr gute lokale Kontrollraten (5). Für den Einsatz einer SRS ist daher weniger der zugrundeliegende Primarius, sondern eher die Größe und Lokalisation der Hirnmetastase entscheidend. Während kleinere Metastasen mittels SRS behandelt werden, werden bei größere Metastasen oft mehrere stereotaktische Fraktionen verwendet. Ein längeres Überleben nach</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	SRS ist bei jungem Patientenalter, gutem Allgemeinzustand und kontrollierter Primärtumorerkrankung gezeigt worden, sodass insbesondere bei diesen Patienten eine SRS anstelle einer Ganzhirnbestrahlung erfolgen sollte (6, 7).
Radprax	Für SRS eignen sich Hirnmetastasen aller soliden Tumore. Durch den lokal-ablativen Charakter bedingt durch die sehr hohe biologische Bestrahlungsdosis treten bekannte radiobiologische Mechanismen wie bei der fraktionierten Strahlentherapie in den Hintergrund und somit auch Überlegungen zur Radiosensitivität von Tumoren. Die häufigsten Entitäten sind Metastasen von Primärtumoren der Lunge (Bronchialkarzinome) und Mammakarzinome. [1]

3. Wie wird die Indikation zur Behandlung mit SRS bei Hirnmetastasen festgelegt?

Einschätzende(r)	Antwort
DGNC	Indikation: Die Indikation muss in einem interdisziplinären Neuro-Tumorboard unter Beteiligung der Kliniken für Neurochirurgie, Strahlentherapie und medizinische Onkologie, Radiologie und Neuropathologie und ggf. anderen Fachdisziplinen gestellt werden.
UK Köln	Indikation: Gemeinsamer Tumorboard-Beschluss der Klinik für Stereotaxie mit den Kliniken für Neurochirurgie, Strahlentherapie, Med. Onkologie, HNO, Gynäkologie, Urologie, Neurologie, Neuroradiologie und Neuropathologie u.a.
Praxis für Strahlentherapie München	Die Leitlinien der DEGRO, der DGMP sowie auch internationaler Richtlinien wie der NCCN (USA) geben die Indikation vor. Die Anwendung im Einzelnen wird in den Tumorzentren und nach der klinischen Erfahrung der Strahlentherapeuten gestellt Sie fällt nach Entscheidung nach neurologischer Dringlichkeit (Nervenausfälle) Stadium bzw. der Prognose der Erkrankung, Performance-Status des Patienten, nach Häufigkeit, Lage, Größe und Histologie der Herde.
SSK	Interdisziplinäre Indikationsstellung im Tumorboard. Neurochirurgie, Strahlentherapie sowie Behandler der primären Tumorerkrankungen. Die Zahl der Metastasen, der bisherige Krankheitsverlauf und der Allgemeinzustand gehen in die Indikationsstellung ein.
DEGRO	Die Absprache, ob eine stereotaktische Bestrahlung, oder eine chirurgische Behandlung empfohlen wird, sollte im interdisziplinären Austausch durch Radioonkologen (Facharzt für Strahlentherapie) und Neurochirurgen unter Berücksichtigung der unten aufgeführten Parameter festgelegt werden. Die definitive Indikationsstellung zur stereotaktischen Bestrahlung muss durch einen fachkundigen Arzt gemäß der Strahlenschutzgesetzgebung erfolgen. Die stereotaktische Bestrahlung ist eine effektive, nicht-invasive Behandlungsoption für Hirnmetastasen, die in jedem Hirnareal, auch in eloquenten Regionen angewandt werden kann. Die stereotaktische Bestrahlung wird zur Therapie einer limitierten Anzahl (1-3) kleiner (Durchmesser < 3cm), asymptomatischer Metastasen als primäre Option in deutschen und internationalen Leitlinien empfohlen (17, 18). Indikationsstellung, Abgrenzung zu alternativen Behandlungsverfahren und Empfehlungen zur Durchführung sowie Ergebnisse sind in einem Positionspapier der AG Stereotaxie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) zusammengefasst (19). Für größere Metastasen (Durchmesser >3cm) sollte die stereotaktische Bestrahlung als Alternative zum operativen Vorgehen indiziert werden, wobei die vorhandene oder drohende neurologische Symptomatik, die Metastasenlokalisation, Größe des perilesionären Ödems, Komorbiditäten und primärtumor-spezifische Prognoseindizes (14, 17, 20, 21) wichtige Kriterien für die Therapieentscheidung sind.

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Bei Läsionen, die chirurgisch nicht zugänglich sind, bietet die stereotaktische Bestrahlung die einzige Behandlungsmöglichkeit mit hoher lokaler Kontrollrate. Die stereotaktische Bestrahlung ist zudem als Rezidivbehandlung nach Ganzhirnbestrahlung oder nach Metastasenresektion ohne postoperative Lokaltherapie indiziert.</p> <p>Nach Resektion ist der historische Standard die adjuvante Ganzhirnbestrahlung (GHB). Eine prospektive randomisierte Studie mit 194 Patienten hat die GHB mit der adjuvanten stereotaktische Bestrahlung verglichen und damit eine weitere Option in der Standardbehandlung definiert (22). Der Einzeitradiochirurgie (SRS) tritt die stereotaktisch fraktionierte Radiotherapie (fSRT) als weitere Option an die Seite (23). Prinzipiell wird in der genannten Literatur für alle resezierten Hirnmetastasen bei jeder Primärtumorentität die Indikation zu einer adjuvanten Radiotherapie (SRS, fSRT, Ganzhirnbestrahlung) gestellt.</p> <p>Bei unbekanntem Primärtumor und histologischer Sicherung durch Resektion von Hirnmetastasen sollte nur bei folgenden Tumorentitäten regelhaft nicht die SRS oder fSRT sondern immer die Ganzhirnbestrahlung adjuvant angewendet werden: kleinzellige Bronchiolkarzinome und Germinome.</p> <p>Die stereotaktische Bestrahlung ist zur Therapie einer höheren Anzahl (bis zu ca. 10 Metastasen) von Metastasen innerhalb eines palliativen Therapiekonzeptes indiziert, um durch lokale Tumorkontrolle, eine Verbesserung fokalneurologischer Defizite, eine Verbesserung bzw. Stabilisierung der Lebensqualität und/oder eine Verlängerung der funktionellen Unabhängigkeit zu erzielen (24). Für die Gesamtprognose quo ad vitam sind die extrazerebrale Erkrankungsaktivität sowie deren Behandlungsoptionen sowie das Gesamtvolumen der Hirnmetastasen und die Rate der Entstehung neuer Hirnmetastasen wichtigere Prognosekriterien als die alleinige Anzahl der Hirnmetastasen (25, 26).</p>
<p>Varian Medical Systems GmbH</p>	<p>Im Allgemeinen sind Patienten mit Hirnmetastasen für eine Behandlung mit SRS geeignet, wenn sie einen Karnofsky Index von 70 oder höher haben, der maximale Durchmesser der Metastasen bei vier Zentimetern liegt und sie die Möglichkeit einer extrakraniellen Behandlung haben².</p>
<p>CyberKnife Centrum</p>	<p>Alle Entscheidungen im jeweiligen interdisziplinären Tumorboard [Konferenzen der mit den jeweiligen Tumorentitäten beschäftigten, onkologisch erfahrenen Arzt(inn)en], diese Empfehlungen werden mit den Pat. ausführlich mit Prozedere, Risiken, Erfolgsaussichten im Vergleich zu anderen Optionen besprochen – dann muss auch der Wunsch der Pat. mit berücksichtigt werden!</p>
<p>Brainlab AG</p>	<p>Die im Großteil dieses Dokuments formulierten Aussagen sind eine Zusammenfassung der neuesten deutschen und internationalen Leitlinien zur klinischen Praxis. Die Arbeitsgruppen für Radiochirurgie und stereotaktische Strahlentherapie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) und für Physik und Technik in der stereotaktischen Strahlentherapie der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) haben einen Konsensus zur Definition und zu den Mindestqualitätsanforderungen an die stereotaktische Strahlentherapie erarbeitet, um beste klinische Ergebnisse und Behandlungsqualität bei der Implementierung in die Routinen zu erreichen [45], [46]. Für Hirnmetastasen hat die DEGRO-Arbeitsgruppe für stereotaktische Strahlentherapie einen umfassenden Bericht erstellt, der jeden Aspekt der Behandlung sehr detailliert behandelt [47]. In diesen deutschsprachigen Dokumenten sind Empfehlungen aus mehreren internationalen Leitlinien zum Management von Patienten mit Hirnmetastasen aufgeführt. Die Internationale Gesellschaft für stereotaktische Radiochirurgie (ISRS) veröffentlichte ihre</p>

² Hartgerink D, Swinnen A, Roberge D, et al. LINAC based stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases: guidance for clinical implementation. Acta Oncol. 2019;58(9):1275-1282. doi:10.1080/0284186X.2019.1633016

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Leitlinien 2017 [48], der Kongress der Neurochirurgen veröffentlichte 2019 neue Leitlinien [49], und die Europäische Gesellschaft für Neuro-Onkologie (EANO) hat ihre Leitlinien [50] 2017 veröffentlicht. All diese Dokumente fassen die relevanteste Literatur zusammen und geben Behandlungsempfehlungen. Das Ziel der Behandlung eines Patienten mit einzelnen oder mehreren Hirnmetastasen ist die Palliation und/oder Prävention von neurologischen Symptome bei gleichzeitiger Erhaltung der Lebensqualität erhalten. In diesem Zusammenhang sind Chirurgie und Bestrahlung (fokal oder nicht fokal) die primären Behandlungsmöglichkeiten. Über eine Behandlung von Hirnmetastasen muss individuell entschieden werden, wobei man sich so weit wie möglich auf evidenzbasierte Leitlinien stützen sollte. Diese Leitlinien stratifizieren Behandlungen in der Regel basierend auf der Anzahl der Läsionen. SRS wird als Alternative zur chirurgischen Resektion bei solitären Metastasen empfohlen, wenn die chirurgische Resektion potentielle neue neurologische Defizite mit sich bringt und Volumen und Lage des Tumors nicht mit einer strahleninduzierten Zerstörung der umliegenden Strukturen einher geht [49]. Nach der offenen chirurgischen Resektion einer solitären Hirnmetastase sollte SRS zur Verbesserung der lokalen Rezidivrate eingesetzt werden. SRS sollte auch als eine valide begleitende Therapie in der Palliativtherapie betrachtet werden, wenn eine kurzfristige Linderung fokaler Symptome erwartet werden kann, die funktionelle Lebensqualität verbessert wird und dies insgesamt zur Gesamttherapie des Patienten passt.</p> <p>Bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen, die durch die Tumorausdehnung symptomatisch werden, wird die Tumorsektion empfohlen, wenn diese chirurgisch erreicht werden können ohne dabei weiter Defizite zu erzeugen und wenn die Tumorherde außerhalb des Nervensystems unter Kontrolle sind [48]. Daten mit einem Evidenz Level I, die die alleinige Anwendung von SRS bei Patienten mit multiplen Metastasen von Nicht-Melanom-Primärtumoren bestätigen, wurde erst kürzlich vorgelegt [51], und eine zweite Phase-III-Studie wird derzeit an Patienten durchgeführt [52].</p>
Accuray Inc.	<p>Die therapeutische Entscheidung hängt von mehreren Faktoren ab, die mit den Tumoreigenschaften (Anzahl, radiologischer Aspekt, Größe, Lage, molekulares Profil des primären und sekundären Tumors), dem klinischen Status des Patienten (neurologisches Defizit, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Leistungsstatus) und dem primären Krankheitsstatus (kontrollierte oder unkontrollierte, extrakranielle aktive metastatische Erkrankung) und erwartetes Ergebnis im Entscheidungsprozess [19].</p> <p>Bei ausgewählten Patienten kann SRS sowohl die lokale Kontrolle als auch die Lebensqualität verbessern. Daher ist es bei Patienten mit Hirnmetastasen, vor Beginn einer Bestrahlung wichtig, eine sorgfältige Bewertung durchzuführen. Mit der Bewertung kann man die Untergruppen identifizieren, die am wahrscheinlichsten von bestimmten therapeutischen Strategien profitieren. Bisher wurden verschiedene Prognoseindizes vorgeschlagen und untersucht, die auf dem Tumor und der Planung von Behandlungsfaktoren basieren [20].</p> <p>Adjuvante und neoadjuvante SRS: Nach der Resektion einer Metastase werden SRS und hypofraktionierte stereotaktische Strahlentherapie zunehmend zur Behandlung der Resektionshöhle eingesetzt, um damit eine Ganzhirnbestrahlung zu vermeiden und die Toxizität zu reduzieren [10, 21]. Angesichts des Risikos von Komplikationen nach adjuvanter SRS, aufgrund der Unsicherheit der Konturierung der postoperativen Tumorphöhle nach der Resektion, wird in den letzten Jahren auch die präoperative SRS (neoadjuvant) angewandt [22].</p> <p>Wiederbehandlung: Patienten, die zuvor wegen Hirnmetastasen radiochirurgisch behandelt wurden, können sicher und effektiv mit zusätzlicher SRS behandelt werden, wodurch die Ganzhirnbestrahlung verzögert oder vollständig vermieden werden kann [23]. Daher sollte SRS nicht auf Patienten mit 4 oder weniger Hirnmetastasen beschränkt sein [24]. Der abgestufte prognostische Bewertungswert, der bei jeder Behandlung aktualisiert wird, und das aggregierte</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	Tumorvolumen können bei der Auswahl von Patienten helfen, für die die Verschiebung der Ganzhirnbestrahlung ein Vorteil wäre.
Charité, UK Köln, UK Heidelberg	Indikation: Die Indikation muss in einem interdisziplinären Neuro-Tumorboard unter Beteiligung der Kliniken für Neurochirurgie, Strahlentherapie und medizinische Onkologie, Radiologie und Neuropathologie und ggf. anderen Fachdisziplinen gestellt werden.
Dr. Boström	Literaturstellen 45 – 52
KH Barmherzige Brüder	Die Behandlung von Hirnmetastasen muss interdisziplinär abgestimmt werden (z.B. durch Fallbesprechungen in neuroonkologischen Tumorkonferenzen) und individuell erfolgen. Hier geben nationale und internationale, evidenzbasierte Leitlinien Empfehlungen vor. Die Arbeitsgruppe für 4 stereotaktische Strahlentherapie der DEGRO beispielsweise hat ebenso einen Bericht zur Behandlung von Hirnmetastasen veröffentlicht, wie die NCCN (USA) und die EANO (Europäische Gesellschaft für Neuroonkologie) (8 ,9, 10). Bei der Entscheidung zur SRS werden die Prognose der Tumorerkrankung, der Allgemeinzustand des Patienten, die extracerebrale Tumorlast, sowie die Anzahl, die Lage und Größe der Metastase/n berücksichtigt.
Radprax	In der interdisziplinären Tumorkonferenz der Strahlentherapie, Neurochirurgie und Onkologie werden Indikationsstellungen und Therapien besprochen. In der Regel ist die stereotaktische Radiochirurgie die Methode der 1. Wahl bei Patienten mit bis zu 10 Hirnmetastasen, sofern keine schwerwiegenden neurologischen Symptome vorliegen, die eine unmittelbare Druckentlastung durch neurochirurgische Resektion der Metastasen bedürfen. Die Radiochirurgie in 1 Sitzung (bei Läsionen bis ca. 3 cm) oder in bis zu 7 Sitzungen (insbesondere bei größeren Metastasen oder Resektionshöhlen) ist hierbei das Standardverfahren. [1],[4], [20], [21], [31], [32], [34]

4. Welches Standardvorgehen bzw. andere Behandlungsoptionen gibt es neben der SRS bei dieser Patientengruppe?

Einschätzende(r)	Antwort
DGNC	Standardvorgehen: Standardtherapie für singuläre, raumfordernde Metastasen (>3cm) ist die neurochirurgische Resektion und bei Patienten, bei denen eine kontrollierte Grunderkrankung ohne schwere Komorbiditäten vorliegt [13]. Bei kleinen (<3cm), asymptomatische Metastasen kann auch eine SRS durchgeführt werden. Bei Oligometastasierung ist eine SRS oder eine Kombination aus Resektion und SRS indiziert. Bei multiplen (keine Untergrenze definiert) Hirnmetastasen Ganzhirnbestrahlung (WBRT). [11, 13, 17]
UK Köln	Behandlungsoptionen: Singuläre, große (>3cm), raumfordernde, symptomatische Metastasen: Resektion. Singuläre, kleinere (<2.5-3cm), gering symptomatische Metastasen: SRS. Multiple Hirnmetastasen: Ganzhirnbestrahlung (WBRT) (11,13,18)
Praxis für Strahlentherapie München	Bei diffuser Verteilung mehrerer oder sehr aggressiven Tumoren, bei denen ein rascher Progress im Gehirn zu erwarten ist: Ganzhirnbestrahlung Bei größeren Herden und akuten neurologischen Symptomen, die mit Hochdosiscortison nicht zu beherrschen sind: Operation und Nachbestrahlung der OP-Höhle.
SSK	Operation, Fraktionierte Stereotaxie, Ganzhirnbestrahlung, Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren vorab beim malignen Melanom. Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren vorab beim Lungenkarzinom.

Einschätzende(r)	Antwort
	Zur Indikationsstellung ist ein „Prognoserechner“ hilfreich: QxMD 2020
DEGRO	<p>1.Operation</p> <p>Die Indikation für eine Metastasenresektion ist gegeben, wenn eine ausgeprägte neurologische Symptomatik besteht oder droht. Dies könnte zum Beispiel der Fall sein bei infratentoriell lokalisierten Metastasen mit Gefahr einer Hirnstammkompression oder eines Verschlusshydrozephalus. Ebenfalls kann die Resektion notwendig werden zur Reduktion eines Masseneffektes oder wenn eine histologische Sicherung der Diagnose anderweitig nicht möglich ist. Dabei muss beim operativen Vorgehen auf potentielle schwerwiegende Funktionseinschränkungen Rücksicht genommen werden (27, 26, 27, 28, 29). Die alleinige Resektion reicht nicht aus, um eine sichere lokale Tumorkontrolle zu erreichen, so dass nach einer Metastasenresektion eine postoperative Bestrahlung empfohlen werden muss. Beispielsweise hatten in einer randomisierten Studie von Churilla et al. (28) Patienten nach alleiniger Resektion ein deutlich höheres Risiko eines Frührezidivs (0-3 Monate) als Patienten nach stereotaktische Bestrahlung (HR, 5.94; 95% CI, 1.72-20.45). Das Risiko nahm allerdings mit zeitlichem Abstand zu der Resektion ab (HR für 3-6 Monate, 1.37 [95% CI, 0.64-2.90]; HR für 6-9 Monate, 0.75 [95% CI, 0.28-2.00]). Nach >9 Monaten war das Risiko eines Lokalrezidivs in der Gruppe der operierten Patientengeringer (HR, 0.36; 95% CI, 0.14-0.93).</p> <p>In der EORTC-Studie 22952-26001 betrug die kumulative Inzidenz der lokalen Progression 59% nach Resektion im Vergleich zu nur 31% nach Radiochirurgie (30, 31). Aus diesem Grund ist eine postoperative Radiotherapie nach einer Metastasenresektion notwendig, die als Einzeitbestrahlung (SRS) (32) oder fraktionierte stereotaktische Bestrahlung (fSRT) oder auch als Ganzhirnbestrahlung (GHB) erfolgen kann (33). Die stereotaktische Bestrahlung der Resektionshöhle reduziert nach kompletter Resektion von 1-3 Hirnmetastasen signifikant das Risiko eines Lokalrezidivs im Vergleich zu der alleinigen Beobachtung. Eine randomisierte Studie zum Vergleich von Operation gefolgt von Ganzhirnbestrahlung versus Radiochirurgie allein bei singulären Metastasen ergab keinen Hinweis auf Unterschiede in der lokalen Kontrolle, Überlebenszeit, Lebensqualität und Nebenwirkungen, obwohl distante Hirnmetastasen in der allein radiochirurgisch behandelten Gruppe häufiger waren (34).</p> <p>2. Operation gefolgt von Ganzhirnbestrahlung vs. OP gefolgt von stereotaktischer Bestrahlung</p> <p>Die Ganzhirnbestrahlung wurde bis vor kurzem als Standard zur Verbesserung der intrakraniellen Kontrolle nach Metastasenresektion angesehen. Brown et al. (22) zeigten in einer prospektiv randomisierten Phase III Studie übereinstimmend mit retrospektiven Serien (35, 36), dass eine Ganzhirnbestrahlung (GHB) nach Metastasenresektion im Vergleich zu einer Radiochirurgie der Resektionshöhle trotz besserer intrakranieller Tumorkontrolle zu einer schlechteren neurokognitiven Funktion führt, ohne das Gesamtüberleben zu verbessern. Nach Resektion einer Hirnmetastase ist die stereotaktische Bestrahlung daher als nebenwirkungsärmere Alternative zu einer GHB anzusehen. Die lokale Tumorkontrolle nach postoperativer Radiochirurgie liegt nach 1 Jahr bei 72,8% (37). Die stereotaktische hypofraktionierte Strahlentherapie der Resektionshöhle (fSRT) führt in prospektiven und retrospektiven Analysen zu einer lokalen Tumorkontrolle nach 1 Jahr von über 80% (38, 39).</p> <p>Nach Resektion einer solitären Hirnmetastase wird die stereotaktische Bestrahlung empfohlen zur Verringerung der lokalen Rezidivrate unter Beachtung von Tumorresiduen und dem Risiko strahleninduzierter Nebenwirkungen an benachbarten Strukturen sowie Beachtung systemischer Therapieoptionen (36, 40, 41) basierend auf molekularen Charakteristika der individuellen Entität.</p> <p>3. Ganzhirnbestrahlung</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Die Ganzhirnbestrahlung kann bei einer limitierten Anzahl von Hirnmetastasen (1-4) oder multiplen Metastasen nur empfohlen werden, wenn die stereotaktische Bestrahlung aufgrund des Gesamtmetastasenvolumens, entitätsspezifischen Prognoseindices, extrazerebraler Erkrankungsaktivität und deren Behandlungsoptionen sowie der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen okkulter intrazerebraler bzw. diffuser leptomeningealer Metastasen nicht sinnvoll ist (42, 43, 44, 45, 46, 47).</p> <p>4. Fraktionierte Stereotaktische Radiotherapie (fSRT)</p> <p>Im Vergleich zur SRS wird bei der fSRT bei identischem Zielvolumen die Bestrahlungsdosis auf 3 – 12 Sitzungen mit 3 x 9 Gy bis 12 x 4 Gy aufgeteilt. Die fSRT kommt überwiegend bei Metastasen >3 cm zum Einsatz. Die lokalen Kontrollraten entsprechen weitgehend denen der SRS und können sogar höher sein, allerdings sind die Nebenwirkungen (insbesondere die Radionekrose) bei der fSRT geringer als bei der SRS. Näheres wird in den Kapiteln 5, 6, 9, 10 und 11 erläutert.</p>
Varian Medical Systems GmbH	<p>Wenn ein Patient grundsätzlich nicht für eine hochdosierte radiochirurgische Bestrahlung in Frage kommt (weil der Tumor zu schnell wächst, zu groß ist oder weil zu viele Metastasen vorhanden sind), wird eine konventionelle Strahlentherapie oder Ganzhirnbestrahlung von den Strahlentherapeuten angewendet.</p>
CyberKnife Centrum	<p>OP plus Bestrahlung (da alleinige OP mit 50-60% Rezidiven) – heute wird bei der postoperativen Bestrahlung zunehmend von einer Ganzhirnbestrahlung (WBRT=whole brain radiotherapy) wegen kognitiven Defekten Abstand genommen und stattdessen die SRS gewählt!</p> <p>Systemische Target-Therapien bei entsprechend darauf ansprechenden HM (z.B. Melanom-HM)</p> <p>WBRT wird heute „in Reserve gehalten“ für den Fall der multiplen HM (>10 oder >14cm³ Gesamtvolumen)</p>
Brainlab AG	<p>Das Ziel der chirurgischen Therapie von Hirnmetastasen beinhaltet Gewebediagnose, Entfernung der Tumormasse und Reduktion von Ödemen [53]. Bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen, geeignet für SRS, sollte überlegt werden, ob das Debulking einer bestimmten Metastase, auch wenn damit keine Totalresektion erreicht werden kann, die SRS Therapie vereinfacht oder verbessert, durch größeren Abstand strahlenempfindlicher Strukturen oder der Reduktion des Gesamttumolvolumens. Dies könnte ein besserer Indikator für das Behandlungsergebnis sein als die Gesamtzahl der Metastasen [54].</p> <p>Patienten mit leptomeningialer Tumorausbreitung sind möglicherweise keine geeigneten Kandidaten für eine Resektion, außer die Symptomatik oder eine Obstruktion machen eine dringende Resektion notwendig. Bei Patienten mit einer aktiv symptomatischen systemischen Erkrankung ist dringend auch die Zeit bis zur Genesung nach der Operation zu berücksichtigen, da es hier auch sehr effektive systemische Therapieoptionen gibt, gerade weil die auch bei Erkrankungen des Zentralen Nervensystems wirksam sein können. Patienten mit 2 bis 4 Hirnmetastasen wurden randomisiert, um entweder WBRT allein oder WBRT plus SRS zu erhalten [55]. Diese Studie wurde nach einer Zwischenanalyse nach 60% der rekrutierten Patienten gestoppt, da es nach WBRT allein für 100% der Fälle nach einem Jahr keinerlei Erfolg ersichtlich war, im Gegensatz zu nur 8% bei Patienten, die mit SRS Boost behandelt wurden. Fazit der Studie, eine kombinierte WBRT und SRS Therapie bei Patienten mit 2 bis 4 Hirnmetastasen verbessert die Kontrolle der Erkrankung signifikant. WBRT allein bietet bei den meisten Patienten keine dauerhafte und wirksame Behandlung. In der Vergangenheit war WBRT die Standardbehandlung metastasierender Läsionen im Gehirn [24]. Obwohl WBRT in den letzten Jahrzehnten immer weniger wird, findet die Therapieform auch in der Neuzeit weiterhin ihre Berechtigung in klinischen Szenarien in denen SRS und Operation</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>nicht durchführbar oder indiziert sind (z.B. bei diffusen Hirnmetastasen). Was die systemische Therapie betrifft, so sind viele Tumoren, die ins Gehirn metastasieren, nicht chemosensitiv oder wurden bereits stark mit organspezifischen Wirkstoffen vorbehandelt. Eine schlechte Durchdringung der Blut-Hirn-Schranke ist ein weiteres Problem [24], [56]. Es gibt jedoch immer mehr systemische Behandlungsmöglichkeiten mit nachgewiesener Wirksamkeit im Gehirn, und es ist sinnvoll, einige dieser Patienten (d.h. Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen) im Vorfeld einer systemischen Therapie zu unterziehen statt mit SRS oder WBRT [24]. Bei Patienten mit einer begrenzten Anzahl von Hirnmetastasen empfiehlt das National Comprehensive Cancer Network® (NCCN), dass in bestimmten Fällen (z.B. zur Entfernung von Tumormasse oder anderen Symptomen; bei Tumoren > 3 cm, die chirurgisch zugänglich sind; wenn es keinen anderen leicht zugänglichen Tumor für eine Biopsie gibt) eine chirurgische Resektion in Betracht gezogen werden kann. Für neu diagnostizierte Patienten oder Patienten mit einer stabilen systemischen Erkrankung, stehen als Behandlungsoptionen SRS (bevorzugt) und WBRT zur Auswahl. Wenn Patienten mit SRS behandelt werden, empfiehlt das NCCN® keine routinemäßige Zugabe von WBRT, da dieser Ansatz durchweg mit einer kognitiven Verschlechterung und keinem Unterschied in der Überlebensrate assoziiert wurde [24], [39]. Die American Society for Radiation Oncology (ASTRO) empfiehlt ebenfalls keine WBRT routinemäßig im Anschluss an SRS bei begrenzten Hirnmetastasen [57], [40], [38], [41], [58], [39]. Ihre primären Analysen der randomisierten Studien zeigen keine Verbesserung der Überlebensrate durch adjuvanter WBRT nach SRS bei der Behandlung von Patienten mit gutem Allgemeinzustand und Hirnmetastasen von soliden Tumoren.</p> <p>Der Zusatz von WBRT zu SRS ist verbunden mit verminderter kognitiver Funktion und laut Patienten starker Schläfrigkeit und schlechterer Quality of Life. Diese Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen aus randomisierten Studien zur prophylaktischen Schädelbestrahlung bei kleinzelligem oder nicht-kleinzelligem Lungenkrebs überein, Patienten berichten über eine Verschlechterung der kognitiven Funktion und verminderten verbalen Fähigkeiten. Patienten, deren Hirnmetastasen mit SRS behandelt werden, können an anderen Stellen im Gehirn weitere Metastasen entwickeln. Sorgfältige Überwachung und ein vernünftiger Einsatz von Salvage Therapie zum Zeitpunkt des Hirnrezidivs ermöglichen den Patienten, eine höchstmögliche Quality of Life ohne Beeinträchtigung der Überlebensfrage. Die Behandlung von Patienten mit einer disseminierten systemischen Erkrankung oder schlechter Prognose sollte individualisiert werden und kann Supportive Care, WBRT, SRS oder einen Versuch mit ZNS-aktiven systemischen Wirkstoffen umfassen; eine multidisziplinäre Bewertung wird empfohlen [24]. Bei Patienten mit systemischen Krebserkrankungen und der Option für ZNS-aktive systemische Therapien (z.B. ALK- oder EGFR-Mutationen bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC); BRAF-Mutationen bei metastasiertem Melanom) kann in sorgfältig ausgewählten Fällen und bei asymptomatischen Patienten, eine reine systemische Therapie in Betracht gezogen werden. Eine multiinstitutionelle Analyse hat gezeigt, dass die Vorabtherapie mit EGFR-TKI und die Verzögerung der Strahlentherapie bei Patienten mit EGFR-Mutanten NSCLC und Hirnmetastasen, mit einer Verschlechterung der Überlebensrate assoziiert ist. SRS mit anschließender EGFR-TKI zeigte die höchste Überlebensrate und Patienten konnten die potenziellen neurokognitiven Folgen von WBRT vermeiden. Eine prospektive, randomisierte multicenter Studie zum Vergleich von „SRS gefolgt von EGFR-TKI“ und „EGFR-TKI gefolgt von SRS“ bei intrakranieller Progression ist erforderlich [59]. Für Studien von alleinigen systemischen Therapien von Hirnmetastasen empfiehlt das NCCN® eine multidisziplinäre Diskussion zwischen Onkologen und Strahlentherapeuten sowie eine strikte ZNS-Überwachung mit Hirn-MRTs, um bei Wachstum oder inadäquatem Ansprechen ein frühzeitiges Eingreifen zu ermöglichen. Mehrere Studien der Klasse III haben sich mit dem Einsatz von SRS allein bei Patienten mit >4 Hirnmetastasen befasst und bestätigt, dass sich</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>die Überlebensrate bei Patienten mit >4 Hirnmetastasen nicht von der Überlebensrate bei 1 oder 2 bis 4 Metastasen unterscheidet, wenn das Gesamtvolumen der Tumore < 13 cm³ betrug und keine Hirnmetastase ein Volumen von >3 cm³ aufwies [54], [42], [27], [60].</p> <p>Patienten mit einem Gesamttumorvolumen >7 cc oder mehr als 15 Hirnmetastasen hatten höhere intrakranielle Rezidivraten, zeigen aber ähnliche Überlebensraten [54], [27], [25], [61]. In einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie zu SRS im Vergleich zu WBRT bei Nicht-Melanom-Patienten mit 4-15 Hirnmetastasen war SRS mit einem geringeren Risiko einer neurokognitiven Verschlechterung im Vergleich zu WBRT assoziiert, ohne die Überlebensrate zu beeinträchtigen [62]. Diese Ergebnisse liefern Level I Evidenz für die Anwendung von SRS bei Patienten mit 4-15 radiosensitiven Hirnmetastasen.</p>
Accuray Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • Die Ganzhirnbestrahlung, insbesondere bei multiplem Hirnmetastasen, ist seit geraumer Zeit das Standardvorgehen. Moderne bildgebende Verfahren (CT und MRT), die Verbesserung chirurgischer Techniken, die Neuroanästhesie sowie die positiven Evidenzen der SRS haben aber zu einer Neubewertung der lokalen Behandlungsmodalitäten im Management von Hirnmetastasen geführt [19]. Die Kombination aus Ganzhirnbestrahlung und anschließender radiochirurgischer Verstärkung, verlängert die Überlebenszeit bei Patienten mit Einzelmetastasen im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung [25]. • SRS Richtlinien: <ul style="list-style-type: none"> - Deutsche Richtlinien: Die stereotaktische Radiochirurgie gilt als Standardtherapie zur Behandlung von Hirnmetastasen nach AWMF S2k. Die Radiochirurgie ist eine Alternative zur neurochirurgischen Resektion und sowohl bei strahlenempfindlichen als auch bei strahlenresistenten Tumoren wirksam. Retrospektive Kohortenstudien weisen auf die Gleichwertigkeit von Radiochirurgie und neurochirurgischer Resektion hin, weisen aber auf eine bessere lokale Kontrolle nach der Radiochirurgie hin. Die Radiochirurgie sollte bei singulären zerebralen Metastasen, Oligometastasen (2-4 Hirnmetastasen <2,5 cm) und nach Resektion einer raumgreifenden Metastasierung sowie bei Rezidiven nach Ganzhirnbestrahlung oder nach einer Operation in Betracht gezogen werden. Die Radiochirurgie stellt ebenfalls eine bevorzugte alternative Behandlungsmöglichkeit für chirurgisch schwer zugängliche Hirnstammmetastasen dar [25]. - Internationale Richtlinien: Die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) ist eine wirksame Alternative zur Ganzhirnbestrahlung (WBRT) und führt zu der gleichen Überlebenswahrscheinlichkeit wie SRS und WBRT zusammen. Dies ist die bevorzugte Option für Patienten mit einer begrenzten Anzahl von bis zu 4 Läsionen (ASTRO) [26]. SRS gilt als weniger invasiv und kann ambulant durchgeführt werden, was zu geringeren Kosten im Vergleich zum operativen Eingriff führt. Die alleinige Anwendung von SRS wird empfohlen, um das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit mehr als 4 Metastasen mit einem kumulativen Volumen von <7 ml zu verbessern (EANO) [27].
Charité, UK Köln, UK Heidelberg	<p>Standardvorgehen: Standardtherapie für singuläre, raumfordernde Metastasen (>3cm) ist die neurochirurgische Resektion bei Patienten, bei denen eine kontrollierte Grunderkrankung ohne schwere Komorbiditäten vorliegt [3]. Bei kleinen (<3cm), asymptomatische Metastasen kann auch eine SRS durchgeführt werden. Bei Oligometastasierung ist eine SRS oder eine Kombination aus Resektion und SRS indiziert. Bei multiplen Hirnmetastasen (keine Untergrenze definiert) ist die Ganzhirnbestrahlung (WBRT) indiziert. [3, 5, 6]</p>
Dr. Boström	Literaturstellen 24, 25, 27, 38 - 42 53 – 61

Einschätzende(r)	Antwort
KH Barmherzige Brüder	<p>An weiteren Behandlungsoptionen ist die chirurgische Resektion der Metastase zu nennen, sofern durch die Resektion keine neuen neurologischen Defizite zu erwarten sind. Eine Resektion sollte von einer stereotaktischhypofraktionierten Nachbestrahlung der Operationshöhle (sog. Metastasenbett-Bestrahlung) gefolgt werden. Die Resektion kann vorteilhaft sein, wenn die Metastase groß ist, rasch aufgetretene neurologische Ausfälle macht und von viel Begleitödem umgeben ist. Falls viele Hirnmetastasen vorliegen oder das schnelle Auftreten neuer, multipler Hirnmetastasen zu erwarten ist, stellt die palliative GanzhirnBestrahlung eine sinnvolle alternative Behandlungsoption dar. In wenigen ausgewählten Fällen kann bei asymptomatischen, kleinen Hirnmetastasen eine Lokalthherapie zunächst aufgeschoben werden, sofern der Patient eine ZNS gängige Systemtherapie erhält, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auch das Wachstum der Hirnmetastasen stoppt.</p>
Radprax	<ul style="list-style-type: none">- Fraktionierte Strahlentherapie (z.B. auch Ganzhirnbestrahlung oder Ganzhirnbestrahlung mit Hippocampusschonung)- Neurochirurgische Resektion bei deutlichen neurologischen Symptomen oder Notwendigkeit der histologischen Abklärung <p>[13],[21],[32]</p>

B. Nutzen und medizinische Notwendigkeit

5. Bitte benennen Sie die Behandlungsziele der SRS in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (z.B. Morbidität, Mortalität und Lebensqualität).

Einschätzende(r)	Antwort
DGNC	Behandlungsziele: Ziel ist eine partielle oder komplette Remission bzw. fehlendes Größenwachstum („lokale Kontrolle“) der bestrahlten Metastase sowie eine Verbesserung neurologischer Defizite und der Lebensqualität.
UK Köln	Behandlungsziele: Remission und lokale Kontrolle der bestrahlten Metastasen, Rückbildung bzw. Vermeidung von neurologischen Symptomen, Verbesserung bzw. Erhalt der Lebensqualität und der funktionellen Unabhängigkeit, Vermeidung eines Hirntods
Praxis für Strahlentherapie München	Verlängerung der Überlebenszeit und Erhalt der der neurokognitiven Funktionen (Minniti et al.: Neurological outcome and memory performance in patients With 10 or more brain metastases treated with frameless Linear accelerator (LINAC)-based stereotactic radiosurgery JCO 2019 Feb 1; 5(2) 234-247. Verhindern neurologischer Ausfälle, ohne dass die Kognitiven Funktionen beeinträchtigt werden wie das bei der Ganzhirnbestrahlung der Fall ist. Damit erhebliche Verbesserung der Lebensqualität und Vermindern von Pflegebedürftigkeit. Die Morbidität ist extrem gering. Akut kann leichte Erschöpfung und ein höheres Schlafbedürfnis auftreten, was bereits am Folgetag weg ist. Verzögert kann es in Einzelfällen nach Monaten zu Strahlennekrosen kommen, die in den wenigsten Fällen symptomatisch sind und i.d.R. unter Cortisontherapie abheilen.
SSK	Verbesserung der lokalen Kontrolle, Vermeidung von cerebral bedingten Funktionsausfällen. Besserung der Lebensqualität. Bislang nicht gesicherter Einfluss auf das Gesamtüberleben. Bei Oligometastasierung (weniger als 5 Metastasen) ist jedoch ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben wahrscheinlich.
DEGRO	<ul style="list-style-type: none"> • Relevante Endpunkte sind: • Lokale Tumorkontrolle • Tumorkontrolle im Gehirn • Zeit bis zur Progression im ZNS • Funktionelle Unabhängigkeit • Lebensqualität • Freiheit von neurologischen Symptomen wie fokal-neurologisches Defizit, Epilepsie, Hirndrucksymptomatik • Neurokognition • neurologische Todesfälle • Gesamtüberleben <p>Diese haben in Abhängigkeit von der Gesamterkrankungssituation eine unterschiedliche Wichtung. Für Patienten mit solitärer oder singulärer Hirnmetastase ist primäres Behandlungsziel eine anhaltende lokale Tumorkontrolle, somit Vermeidung oder Linderung neurologischer Symptome bei erhaltener Lebensqualität und Neurokognition (36, 48). In der Phase III Studie RTOG 9508 konnte durch Zusatz der Radiochirurgie zur Ganzhirnbestrahlung zudem eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens für Patienten mit singulärer Hirnmetastasierung demonstriert werden. Es liegt somit Grad I Evidenz vor, dass durch die Einzeitradiochirurgie das Gesamtüberleben von Patienten mit singulärer cerebraler Metastasierung verbessert werden kann (49). Für Patienten mit 2-4 Hirnmetastasen wird die stereotaktische Bestrahlung statt einer Ganzhirnbestrahlung empfohlen zur Erzielung einer bleibende lokalen</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Tumorkontrolle mit Erhalt der Lebensqualität, Neurokognition und funktionellen Unabhängigkeit (36, 48, 50,51,52).</p> <p>Für Patienten mit >4 Metastasen kann die stereotaktische Bestrahlung in der Palliativtherapie neurologische Symptome und Lebensqualität verbessern. Patienten mit multiplen Hirnmetastasen aber niedrigem Gesamtvolumen der Hirnmetastasen und einem maximalen Durchmesser von <3,5cm der einzelnen Läsionen sowie relativ indolentem intrazerebralen Verlauf können von einer stereotaktische Bestrahlung profitieren, insbesondere bei geringer oder systemisch gut therapiebarer extrazerebraler Erkrankungsaktivität (24, 53, 55, 56, 57, 58).</p> <p>Die JLGK0901 Studie (57) wie auch weitere Untersuchungen bestätigten, dass die stereotaktische Bestrahlung als Primärtherapie bei Patienten mit 5 – 10 Hirnmetastasen im Vergleich zu einer Patientengruppe mit 2-4 Metastasen zu einem vergleichbaren Gesamtüberleben und vergleichbaren Raten therapieassoziierter Nebenwirkungen sowie vergleichbaren neurokognitiven Ergebnissen führt. Allerdings sind die vorliegenden Langzeitergebnisse für Patienten mit multiplen Hirnmetastasen noch nicht valide genug, um die Sicherheit der stereotaktischen Radiatio hinsichtlich aller relevanten Endpunkte (Lebensqualität, Neurokognition, funktionelle Unabhängigkeit, Therapieassozierte Nebenwirkungen, lokale Tumorkontrolle, Gesamtüberleben) auch im längerfristigen Verlauf zu bestätigen (59).</p> <p>Nach der Operation rezidivieren bei etwa 50% aller Patienten die Hirnmetastasen aufgrund von Tumorzellresten lokal und um die Resektionshöhle (29, 30, 39, 60, 61, 84). Durch die Ganzhirnbestrahlung wird eine Reduktion der Lokalrezidivraten nach der Operation von 40–60% auf 10–30% erreicht. Während die stereotaktische Einzeiradiochirurgie als Alternative zur Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit 1–3 Läsionen etabliert ist, gibt es inzwischen auch gute Evidenz für die stereotaktische Strahlentherapie mit hypofraktionierten Dosierungsplänen (fSRT) der Resektionshöhle (38, 39, 61, 83). Die Endpunkte einer adjuvanten Radiotherapie sind grundsätzlich identisch mit den oben genannten der primären Radiotherapie.</p>
Varian Medical Systems GmbH	<p>Für viele Patienten wird anstelle einer Ganzhirnbestrahlung die punktuelle Radiochirurgie einzelner Metastasen bevorzugt. Aufgrund einer kompakten, zielgenauen Bestrahlung mit der Aussparung von kritischen Bereichen können die Nebeneffekte einer klassischen Ganzhirnbestrahlung vermieden werden.³ Die Bildung weiterer Hirnmetastasen kann nie ausgeschlossen werden. In solchen Fällen werden Patienten mit einer weiteren stereotaktischen Bestrahlung behandelt.⁴</p>
CyberKnife Centrum	<p>Effektive Behandlung (Vernichtung, zumindest Zurückdrängung oder Wachstumsstillstand = Tumorkontrolle soll möglichst über Jahre erreicht werden) - ohne bzw. bei geringst möglichen Nebenwirkungen und ohne zusätzliche Einschränkung der Lebensqualität.</p> <p>Und siehe auch ad 6.</p>
Brainlab Sales AG	<p>Da die Lebenserwartung von Metastasen-Patienten dank neuartiger systemischer zielgerichteter Therapien und Immuntherapie steigt, wird die Inzidenz von Hirnmetastasen weiter zunehmen, solange der Einfluss von extrakraniellen Erkrankungen unter Kontrolle bleibt. Infolgedessen zielt die Therapie für Patienten mit Hirnmetastasen nicht mehr nur auf einen kurzfristigen palliativen Gewinn im Zusammenhang mit WBRT, das Ziel der SRS Behandlung ist die lokale Kontrolle zu maximieren und nachteilige Auswirkungen auf die Neurokognition und somit auf die Lebensqualität der Patienten zu reduzieren. In den vorangegangenen Abschnitten haben wir die Evidenz für die Bevorzugung</p>

³ Brown P et al. Effect of SRS alone vs. SRS with WBRT on cognitive function in patients with 1-3 brain metastases. JAMA 2016

⁴ Nieder C et al. Presentation, patterns of care, and survival in patients with brain metastases: what has changed in the last 20 years? Cancer, 2011

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>von SRS und nicht WBRT als Primärtherapie für Patienten mit begrenzten Hirnmetastasen, einem guten Allgemeinzustand und extrakranieller Krankheitskontrolle vorgestellt. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten eine verbesserte neurokognitive Funktion, Lebensqualität und lokale Tumorkontrolle aufweisen, wenn sie nur mit SRS behandelt werden [21], [23]. Darüber hinaus gibt es keinen Überlebensnachteil, wenn WBRT nur bei Bedarf als Zusatztherapie genutzt wird [63], [48]. Allerdings ist SRS allein mit einem erhöhten Risiko für späteres Hirnversagen assoziiert (30%-50% mit SRS allein im Vergleich zu etwa 20% mit WBRT), so dass die Behandlung mit SRS alleine eine kontinuierliche und strenge MR Nachkontrolle erfordert, um neue Metastasen zu diagnostizieren und schnell zu reagieren [64]. SRS kann, obwohl sie bei der Tumorkontrolle wirksam ist, bei etwa 5% bis 10% der Patienten eine symptomatische Strahlennekrose verursachen [47]. Daher ist zusätzlich zu einer multidisziplinären Kontrolle eine wachsame klinische und MRT-Nachsorge erforderlich.</p>
Accuray Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • Verbessertes Gesamtüberleben [8, 28] • Tumor Remission und verbesserte Tumorkontrolle [8, 28, 29], wobei die Radiochirurgie eine lokale Krebsbehandlung im Gegensatz zur systemischen Behandlung ist. • Geringere Häufigkeit von Komplikationen (Toxizitätsrate, lokales Versagen) [16, 29] • Erhaltung der Lebensqualität durch den verbesserten Erhalt der kognitiven Funktionen des Gehirns. <p>SRS bietet eine gute lokale Tumorkontrolle und wenig Komplikationen bei Patienten mit metastasierender Hirnkrankheit [30, 31].</p>
Charité, UK Köln, UK Heidelberg	<p>Behandlungsziele: Ziel ist eine partielle oder komplette Remission bzw. fehlendes Größenwachstum („lokale Kontrolle“) der bestrahlten Metastase sowie eine Verbesserung neurologischer Defizite und der Lebensqualität.</p>
Dr. Boström	Literaturstellen 21, 23, 62, 49, 63, 48
KH Barmherzige Brüder	<p>Hauptziele der SRS sind die Vermeidung neurologischer Ausfälle (bedingt durch die Metastasen), ohne dass durch die Therapie kognitive Funktionen beeinträchtigt werden, wie das bei der Ganzhirnbestrahlung der Fall ist (11,12). Die Morbidität und die Mortalität einer SRS sind im Vergleich zur operativen Resektion sehr gering. Für die Patienten sehr relevant ist auch, dass sich durch die SRS kein Überlebensnachteil ergibt, sofern als Salvage-Therapie noch eine Ganzhirnbestrahlung angeboten wird (13).</p>
Radprax	<p>Verbesserung der lokalen Kontrolle, Einfluss auf Gesamtüberleben Vermeidung von neurokognitiven Defiziten Nebenwirkungsarme Therapie, keine Komedikation standardmäßig, keine Sedierung, keine Anästhesie, kein stationärer Aufenthalt, komplett ambulante Behandlung. [1],[14],[19],[20],[21],[24],[32]</p>

6. Welche Vorteile und welche Risiken sehen Sie bzgl. der SRS zur Behandlung operabler Hirnmetastasen? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.

Einschätzende(r)	Antwort
DGNC	<p>Vorteile: Nicht-invasiv, ambulantes oder kurze Hospitalisierung, geringe Akut-Morbidität, Systemtherapie parallel möglich</p> <p>Risiken: Radiogene Gewebsschädigung („Radionekrosen“) in 15-30%. Symptomatisch mit neurologische Defizite <5%.[10]</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Ungeeignet/kontraindiziert ist die SRS bei a) raumfordernder Metasase >3cm, b) großen zystischen Metastasen C) Bei Notwendigkeit einer histologischen Sicherung für eine Systemtherapie ist eine Metastasen-Biopsie/Resektion vorzuziehen</p>
UK Köln	<p>Vorteile: Nicht-invasives Verfahren, wenig bis keine Akut-Morbidität, ambulant und parallel zur systemischen tumorspezifischen Therapie durchführbar. Risiken: Radiogene Gewebsschädigung, bildgebend nachweisbar in 15-30%, symptomatisch in <5%</p>
Praxis für Strahlentherapie München	<p>Vorteile: Die SRS ist ambulant durchführbar, damit fällt die Hospitalisierung weg. Sie kann im Verlauf der Erkrankung gefahrlos an verschiedenen Stellen und öfter wiederholt werden. Sie ist „unblutig“, schmerzlos, ohne Nachbehandlung. Es ist keine Narkose notwendig. Die Behandlungszeit ist wesentlich kürzer 1-5 Sitzungen Sie ist gut geeignet für ältere Patienten (Narkoserisiken und Hospitalisierung werden vermieden). Die neurokognitiven Funktionen bleiben erhalten. Damit kann Pflegebedürftigkeit und die damit verbundenen Kosten vermieden werden. Die Lebensqualität bleibt erhalten und ist damit besser als Nach der Ganzhirnbestrahlung oder Operation. Die Haare fallen allenfalls punktuell aus und nicht an größeren Stellen wie bei der OP oder am ganzen Kopf wie bei der Ganzhirnbestrahlung.</p> <p>Risiken: können bei symptomatischen Metastasen, die s.o. nicht mit Cortison unterdrückt werden können, bestehen hinsichtlich Verstärkung der neurologischen Symptome durch kurzfristige Steigerung des Hirndrucks nach Strahlentherapie. In extrem seltenen Fällen z.B. bei Melanom-Metastasen könnte es zu akuter Einblutung in die bestrahlte Metastase kommen. Das Risiko für weitere Hirnmetastasen ist weder durch die SRS noch die OP gebannt. Die SRS kann aber jederzeit wiederholt werden. Das Risiko der Nekrose wurde bereits oben beschrieben, ist im klinischen Alltag aber sehr selten relevant. Eine Operation ist dann vorzuziehen, wenn es sich um sehr große Metastasen handelt, die ohne Gefahr der Zerstörung nervaler Strukturen (Lähmungen in Folge der OP) entfernt werden können, und wenn der Patient Nervenausfälle und Symptome hat, die trotz hochdosierter Cortisontherapie nicht abklingen und deshalb rasch behandelt werden sollten.</p>
SSK	<p>Vorteile: Schnelle Verfügbarkeit. Keine Narkose, keine Operation. Meist ambulant durchführbar. Geringe Akutnebenwirkungen, Kurze Behandlungsdauer (1 Tag + 2 Termine für die Therapieplanung). Nachteile: Gefahr einer Radionekrose mit prolongiertem Hirnödem und ggf. weiteren Funktionsausfällen. Langsamer Wirkungseintritt. Bei Raumforderungen in kritischen Regionen (bsp. Aquädukt) ist die Methode nicht geeignet. Überdies bietet die Operation den Vorteil einer Histologiegewinnung bei unklaren Fällen (z.B. CUP-Syndrom).</p>
DEGRO	<p><u>Vorteile der stereotaktischen Bestrahlung</u> Die stereotaktische Bestrahlung ist nicht invasiv und kann deshalb auch bei internistischer Komorbidität und ohne Mortalitätsrisiko unter ambulanten Bedingungen oder ggf. mit einem kurzen Krankenhausaufenthalt durchgeführt werden. Operationsbedingte Morbidität und Mortalität sind somit nicht vorhanden. Die stereotaktische Bestrahlung kann in jeder zerebralen Lokalisation eingesetzt werden, u.a. auch in eloquenten Hirnarealen und im Hirnstamm. Gegenüber der Kombination aus stereotaktischer Radiotherapie und einer Ganzhirnbestrahlung führt die alleinige stereotaktische Bestrahlung zu weniger neurokognitiven Einschränkungen bei vergleichbarer oder längerer funktioneller Unabhängigkeit und einem vergleichbaren Gesamtüberleben bei allerdings</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>geringerer intrazerebraler Tumorkontrolle (30). Dabei wird sowohl die lokale als auch die distante intrazerebrale Kontrolle durch den Zusatz der Ganzhirnbestrahlung zur stereotaktischen Radiotherapie verbessert. Die geringere lokale und distante zerebrale Kontrolle bei alleiniger Stereotaxie ohne adjuvante Ganzhirnstrahlentherapie wurde ebenfalls in einer aktuellen Cochrane Metaanalyse gezeigt (46).</p> <p><u>Risiken:</u></p> <p>Die stereotaktische Bestrahlung einer limitierten Anzahl (1-3) von Metastasen wird in der Regel sehr gut toleriert. Es besteht ein kleines Risiko von therapieassoziierten Nebenwirkungen, die in der Regel ca. 3-9 Monate nach der Bestrahlung auftreten und mit charakteristischen Veränderungen in der Bildgebung einhergehen im Sinne einer Größenzunahme der Läsion mit zunehmendem vasogenem Ödem. Dieses subakute Ödem kann mit einer Hirndrucksymptomatik verbunden sein wie auch mit einem fokal-neurologischen Defizit (63).</p> <p>Das Risiko einer Radionekrose wird insgesamt mit 3%-24% nach 2 Jahren angegeben, wobei eine Assoziation des Metastasenvolumens mit dem Risiko einer Radionekrose gefunden wurde. Die Abgrenzung zu einer lokalen Tumorprogression gelingt auch mittels MRT oder nuklearmedizinischen Verfahren (PET) nicht immer. Minniti et al. (64) fanden in einer Analyse ein Risiko von 5.8% für eine schwere (Radiation Therapy Oncology Group grade 3 and 4) Radionekrose, die eine offene Resektion erforderte.</p> <p>Die Durchführung der stereotaktischen Bestrahlung mittels eines fraktionierten Behandlungskonzeptes kann das Risiko der Radionekrose nach aktuellen Daten minimieren: eine Metaanalyse (65) verglich eine stereotaktische Einzeitbestrahlung (SRS) mit einer fraktionierten stereotaktischen Bestrahlung (fSRT) bei kleinen (4-14cm³) oder großen Metastasen (>14cm³). Die stereotaktische Bestrahlung wurde als definitive Therapie oder postoperativ durchgeführt. Die Metaanalyse fand unter Einschluss von insgesamt 24 Studien (1887 Metastasen) nach 1 Jahr eine lokale Kontrollrate von 77,6% vs. 92,9% beim Vergleich der alleinigen SRS vs. fSRT für kleine Metastasen und 77,1% vs. 79,2% für große Metastasen. Bei der postoperativen Bestrahlung betrug die lokale Kontrollrate nach 1 Jahr bei großen Metastasen 62,4% (SRS) vs. 85,7% (fSRT). Die Inzidenz für das Auftreten einer Radionekrose war bei großen Metastasen 11,7% bei SRS vs. 6,5% bei fSRT und postoperativ 7,3% bei SRS vs. 7,5% nach fSRT. Die Behandlung großer Metastasen mittels einer fraktionierten stereotaktischen Bestrahlung erlaubt somit eine relative Reduktion des Risikos einer Radionekrose bei erhaltenen hohen relativen lokale Kontrollraten nach 1 Jahr. Diese Daten müssen allerdings prospektiv validiert werden.</p> <p>Eine weitere Arbeit untersucht die Nebenwirkungswahrscheinlichkeit (NTCP) nach einzeitiger und fraktionierter stereotaktischer Radiotherapie kranieller Zielgebiete (benigne und maligne Diagnosen wurden berücksichtigt), wobei die Endpunkte Ödem, Radionekrose, und neurologische Symptome nach der Bestrahlung in Abhängigkeit von dosimetrischen und volumetrischen Parametern geprüft wurden (101). Bei der Radiochirurgie von Hirnmetastasen waren Gewebevolumina (einschließlich Zielgebiet) von 5 cm³, 10 cm³ oder >15 cm³, die eine Dosis von 12 Gy (V1) erhielten, assoziiert mit dem Risiko einer symptomatischen Radionekrose von 10%, 15% bzw. 20%. Bei einer fraktionierten fSRT (3 Fraktionen) war das Risiko für eine Radionekrose <10%, wenn V18 <30 cm³ und V23 <7 cm³ waren. Das Risiko für eine Radionekrose ist somit dosis- und volumenabhängig. Für größere Zielgebiete reduziert die fraktionierte stereotaktische Bestrahlung das Risiko im Vergleich zu einer Einzeitradiochirurgie.</p> <p>In der adjuvanten Situation nach Resektion gelten prinzipiell die oben genannten Vorteile und Risiken ebenso. Je nach klinischer Situation kann dabei zwischen einer stereotaktischen Einzeitbestrahlung (SRS), einer fraktionierten</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	stereotaktischen Bestrahlung (fSRT) und einer Ganzhirnbestrahlung (GHB) entschieden werden. Wesentliches Kriterium zur Auswahl zwischen einer SRS und einer fSRT ist die Größe der Resektionshöhle. Da das Risiko einer Hirnnekrose bei der Radiochirurgie proportional mit
Varian Medical Systems GmbH	<p>Die Vorteile sind in Punkt 5 beschrieben.</p> <p>Eine Komplikation der SRS kann die Strahlennekrose sein⁵. Dabei sind das Ausmaß und die Lage der Hot Spots für die Bestimmung des Risikos einer Strahlennekrose wichtig. Eine Studie über hypofraktionierte SRS mittels Linearbeschleuniger (LINAC) bei rezidierten intrakraniellen Metastasen ergab, dass Hot Spots, die im Planungs-Zielvolumen (Planning Target Volume – PTV) außerhalb des klinischen Zielvolumens (<i>Clinical Target Volume – CTV</i>) von 105%, 110% und 111% auftraten, signifikant mit Strahlennekrose assoziiert waren.</p> <p>Kein Zusammenhang wurde zwischen Strahlennekrose und dem Hirnvolumen, das mit mindestens 25 Gy (V25), 30 Gy (V30) und 35 Gy (V35) bestrahlt wurde, festgestellt. Darüber hinaus gab es keinen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Vergrößerungsmarge für das Planungs-Zielvolumen (PTV) und einer Strahlennekrose.</p>
CyberKnife Centrum	<p>Die kurze Behandlungsdauer (meist nur 1 Tag) ermöglicht die Teilhabe am gewohnten „Alltagsleben“ und garantiert auch keinen Zeitverlust für bei weiteren Fernmetastasen notwendige Behandlungsschritte.</p> <p>Die Risiken (Strahlennekrosen mit umgebender Hirnschwellung und möglichen Symptomen) können durch spezialisierte Zentren mit erfahrenen interdisziplinären Teams [radiochirurgisch versierte Neurochirurg(inn)en, Strahlentherapeut(inn)en und Medizinphysiker(innen)] entscheidend reduziert werden.</p> <p>Oncotarget, Vol. 7, No. 11 ,12318-12330 Soliman,H et al. Stereotactic radiosurgery (SRS) in the modern management of patients with brain metastases</p> <p>Neuro-Oncology Advances 2(1), 1–17, 2020 doi:10.1093/noajnl/vdaa034 Palmer,JD et al. Multidisciplinary patient-centered management of brain metastases and future directions</p> <p>JAMA Oncol. 2019 Feb; 5(2): 243–247 Churilla, TM et al. Comparison of Local Control of Brain Metastases With Stereotactic Radiosurgery vs Surgical Resection - A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial</p> <p>Neurosurgery83:203–209,2018 Gogineni, E et al. Long-Term Survivorship Following Stereotactic Radiosurgery Alone for Brain Metastases: Risk of Intracranial Failure and Implications for Surveillance and Counseling</p> <p>Medicines2018,5,90;doi:10.3090 O´Beirn, M et al. The Expanding Role of Radiosurgery for Brain Metastases</p> <p>Neuro-Oncology19(2),162–174,2017 Soffiatti, R et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO)</p> <p>Becker, G et al. (Hrsg.) DE GRUYTER 2020 Robotergeführte Radiochirurgie, Band 1 (Cranielle und spinale Indikationen, bis S.60</p>
Brainlab Sales AG	Patienten, die sich einer SRS Behandlung unterziehen, vermeiden das Risiko einer operationsbedingten Morbidität, darüber hinaus wird SRS einer Operation vorgezogen vor allem bei Patienten mit kleinen, asymptomatischen Läsionen, die keine Operation erfordern, und bei Patienten mit Läsionen, die chirurgisch nicht zugänglich sind. Es gibt Evidenzen der Stufe I, dass eine Operation allein bei

⁵ Tanenbaum DG, Buchwald ZS, Jhaveri J, et al. Dosimetric Factors Related to Radiation Necrosis After 5-Fraction Radiosurgery for Patients With Resected Brain Metastases. *Pract Radiat Oncol.* 2020;10(1):36-43. doi:10.1016/j.prro.2019.09.014

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Hirnmetastasen nicht ausreicht, um eine lokale Kontrolle zu erlangen [65]. Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie gibt es jedoch Vorbehalte [66]. Obwohl (Magnetresonanztomographie) MRTs zur Beurteilung des Ausmaßes der Hirnmetastasierung verwendet wurden, wurden volumetrische Dünnschicht-MRTs mit Doppel-Gadolinium oder Gadobenat-Dimeglumin nicht verwendet, und dadurch einige punktförmige Läsionen übersehen. Darüber hinaus war die lokale Rezidivrate mit 46% viel höher als die für SRS allein [66], [67]. WBRT reduzierte die lokale Rezidivrate auf 14%, was darauf hindeutet, dass bei vielen Patienten die chirurgische Resektion allein die mikroskopische Erkrankung nicht behandelte und eine Bestrahlung erforderlich war, um das Operationsbett "aufzuräumen" [66]. Es war jedoch weniger klar, was die beste adjuvante Behandlung nach der chirurgischen Resektion einer Hirnmetastase bei einem Patienten mit wenigen Hirnmetastasen sein würde. Eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie an Patienten, die sich einer chirurgischen Resektion von 1-3 Hirnmetastasen unterziehen mussten, zeigte, dass die in die Resektionshöhle verabreichte SRS das lokale Rezidiv im Vergleich zur alleinigen Beobachtung signifikant verringert [68]. Nach alleiniger Resektion sind die Raten des Lokalrezidivs relativ hoch und wurden in prospektiven Studien nach 1 bis 2 Jahren in einer Größenordnung von 50% berichtet [24]. Eine randomisierte Phase-III-Studie mit einer postoperativen SRS in die Operationshöhle bei Patienten mit resezierten Hirnmetastasen (1-3 Läsionen), zeigte, dass postoperative SRS im Vergleich zu keiner postoperativen Behandlung mit einer höheren 12-monatigen lokal-rezidivfreien Rate assoziiert war (72% vs. 43%; HR, 0,46; 95% KI, 0,24-0,88; p = 0,015) [24], [69]. Die postoperative SRS für resezierte Hirnmetastasen verbessert die lokale Kontrolle im Vergleich zur Beobachtung, während gleichzeitig die neurokognitive Funktion im Vergleich zur WBRT erhalten bleibt [70]. Der Ansatz, fokale SRS als adjuvante Behandlung nach Hirnmetastasenresektion einzusetzen, kann als eine der Standardtherapien auf der Grundlage der Level I Evidenz angesehen werden [66]. Doch selbst mit Operation und SRS kann die Rate eines Lokalrezidivs nach einem Jahr bis zu 40% betragen, insbesondere bei größeren Hohlräumen. Zudem besteht auch ein bekanntes Risiko einer leptomeningealen Erkrankung nach der Operation. Es sind zusätzliche Behandlungsstrategien erforderlich, um die Kontrolle zu verbessern und gleichzeitig das mit der Behandlung verbundene Toxizitätsprofil beizubehalten oder zu verringern. Die präoperative SRS wurde hier als ein solcher Ansatz vorgeschlagen, der die Konturierung einer intakten Metastase ermöglicht, im Gegensatz zu einer unregelmäßig geformten chirurgischen Kavität in der postoperativen Umgebung. Die Verabreichung von SRS vor dem chirurgischen Eingriff kann auch eine "sterilisierende" Wirkung haben, mit dem Potenzial, die Tumorkontrolle zu erhöhen, indem die intraoperative Aussaat lebensfähiger Tumorzellen über die behandelte Kavität hinaus verringert und das Risiko einer leptomeningealen Erkrankung gesenkt wird. Da es nicht notwendig ist, den hirnumgebenden Tumor in der präoperativen Einstellung zu behandeln, und da der Großteil des Hochdosisvolumens dann bei der Operation reseziert werden kann, kann die Rate der symptomatischen Strahlungsnekrose ebenfalls mit präoperativer SRS reduziert werden. Retrospektive Studien liefern Evidenz der Stufe III, dass prä- und postoperatives SRS für resezierte Hirnmetastasen ähnlich günstige Raten von Lokalrezidiven, Fernrezidiven und Gesamtüberleben bieten kann, jedoch mit signifikant niedrigeren Raten symptomatischer Strahlungsnekrose und leptomeningealer Erkrankung in präoperativen SRS-Kohorten [71], [72], [73], [74], [75]. Eine prospektive klinische Studie, in der präoperative und postoperative SRS-Ansätze verglichen werden, ist gerechtfertigt. Derzeit laufen mehrere Studien zur Erforschung präoperativer SRS bei Hirnmetastasen [76]. SRS ist eine valide Option im Vergleich zur chirurgischen Resektion bei Einzelmetastasen, wenn die chirurgischen Risiken und Tumolvolumen hoch sind und die Lage des Tumors für den Einsatz der SRS akzeptabel ist [54].</p>
Accuray Inc.	Vorteile:

Einschätzende(r)	Antwort
	<ul style="list-style-type: none"> • Die Vorteile der Radiochirurgie sind der Schutz der Risikoorgane in der Nähe des Zielvolumens durch den starken Dosisgradienten [32]. • Die Radiochirurgie hat auch den Vorteil, dass bei Lokalrezidiven eine Rebestrahlung möglich ist. • Die robotergeführte Radiochirurgie erfordert keine Vollnarkose, erreicht eine hohe Präzision und Genauigkeit [28]. <p>Risiken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durch Strahlung hervorgerufene Nebenwirkungen. Gewebsschädigung, Hirnödem • Erhöhte Toxizitätsrate in der Ein-zeit Radiochirurgie im Vergleich zur Behandlung mit mehreren Fraktionen: 18,1% zu 4% [33] • Das Hinzufügen eines 2-mm-Randes um die Resektionshöhle mit adjuvanter SRS erhöht die Toxizität nicht und reduzierte das lokale Rezidiv nach 12 Monaten von 16% auf 3%, während WBRT vermieden wurde [16]. • In der robotergeführten Ein-zeit Radiochirurgie nach WBRT berichteten Romagna et al. ein Überleben nach Rezidiv von 13,3 Monaten (10,4 - 16,2 Monate), sowie eine lokale und entfernte Tumorkontrollraten von 87% (95% CI: 75-99) und 38% (95% CI: 23-52). 18 Patienten litten an einer RTOG / EORTC-Toxizität vom Grad I / II [23].
Charité, UK Köln, UK Heidelberg	<p>Vorteile: Nicht-invasiv, ambulantes oder kurze Hospitalisierung, geringe Akut-Morbidität, Systemtherapie parallel möglich</p> <p>Risiken: Radiogene Gewebsschädigung („Radionekrosen“) in 8-15%. Symptomatisch mit neurologische Defizite <5%[13, 14].</p> <p>Ungeeignet/kontraindiziert ist die SRS bei a) raumfordernder symptomatischer Metastase >3cm, b) großen zystischen Metastasen c) bei der Notwendigkeit einer histologischen Sicherung für eine Systemtherapie ist eine Metastasen-Biopsie/Resektion vorzuziehen.</p>
Dr. Borström	Literaturstellen 54, 64, 65, 66, 67, 24, 68, 69, 65, 70-75
KH Barmherzige Brüder	<p>Vorteile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geringe Morbidität der SRS: Erhalt neurokognitiver Funktionen möglich, dies resultiert in einem deutlichen Lebensqualitätsgewinn für die Patienten • Die Behandlungszeit ist sehr kurz (1 Tag bei SRS, max. 5 Tage bei größeren Hirnmetastasen) • laufende Systemtherapien müssen i.d.R. nicht pausiert werden, wie das bei operativen Eingriffen oft der Fall ist • Die SRS ist ambulant durchführbar, keine Kosten für stationäre Aufenthalte • Im Vergleich zur operativen Resektion keine Narkose notwendig, die Behandlung ist schmerzlos und nicht-invasiv • Kein Nebenwirkungen wie sie von einer Ganzhirnbestrahlung zu erwarten sind, z.B. kompletter Haarverlust oder Fatigue • Im Verlauf der mehrmonatigen, teil auch mehrjährigen Erkrankung kann die SRS gefahrlos an unterschiedlichen Stellen im Gehirn wiederholt durchgeführt werden. <p>Nachteile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die SRS ist wie die Operation im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung mit dem erhöhten Risiko des Auftretens neuer Hirnmetastasen verbunden. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit regelmäßiger MRT Kontrollen, um eventuell neue Metastasen rechtzeitig einer Salvage Therapie (erneute SRS oder Ganzhirnbestrahlung) zuzuführen. • Die SRS kann bei ca. 5% der Patienten eine a-/symptomatische Strahlennekrose verursachen

Einschätzende(r)	Antwort
	<ul style="list-style-type: none"> In seltenen Fällen können Metastasen nach der SRS einbluten, hiervon sind insbesondere Patienten mit Melanom gefährdet
Radprax	<p><u>Vorteil:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Non-invasiver Eingriff ambulant durchführbar kurze Behandlungsdauer geringe/keine Nebenwirkungen <p><u>Nachteil:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Latenz bei Eintritt der Wirkung von Strahlentherapie mögliches Auftreten einer Radionekrose keine histologische Sicherung keine sofortige Entlastung durch Volumenreduktion der Metastase, keine schneller Rückgang eines möglicherweise perifokalen Ödems <p>[1],[11],[20],[21],[27],[28],[30],[32],[33],[34]</p>

7. Welche Erhebungsinstrumente halten Sie bzgl. der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte beschreiben Sie bezüglich der Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien

Einschätzende(r)	Antwort
DGNC	<p>Morbidität: CTCAE-Scores (akut und chronisch)</p> <p>Lebensqualität: EORTC QLQ-Fragebögen</p> <p>Eine Differenz von 5-10% in der Häufigkeit von schwereren Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3-4) sowie eine Differenz der Lebensqualitäts-Scores in einzelnen Domänen von 10% stellen eine sinnvolle minimale klinische Distanz dar.</p> <p>Studienlage: Studien zum Vergleich OP vs. SRS bei Hirnmetastasen liegen hierzu nicht vor. Die Ganzhirnbestrahlung nach SRS oder OP vermindert die Lebensqualitäts-Scores in mehreren Bereichen um bis zu 10% [14].</p>
UK Köln	<p>Morbidität: CTCAE-Scores (akut und chronisch)</p> <p>Lebensqualität: EORTC QLQ-Fragebögen</p> <p>Eine Differenz von 5-10% in der Häufigkeit von schwereren Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3-4) sowie eine Differenz der Lebensqualitäts-Scores in einzelnen Domänen von 10% stellen eine sinnvolle minimale klinische Distanz dar.</p> <p>Studienlage: Studien zum Vergleich OP vs. SRS bei Hirnmetastasen liegen hierzu nicht vor. Die Ganzhirnbestrahlung nach SRS oder OP vermindert die Lebensqualitäts-Scores in mehreren Bereichen um bis zu 10% (19)</p>
Praxis für Strahlentherapie München	<p>3-monatige cMRT-Kontrollen und persönliche Vorstellung des Patienten beim Arzt. mit Erhebung des Performance-Status</p> <p>Kontrolle der extracerebralen Erkrankung durch den Onkologen ist wesentlich. Die Kontrolle der neurokognitiven Funktionen beim Neurologen und Psychiater ist wünschenswert, aber nicht realistisch durchführbar.</p>
SSK	<p>Gesamtüberleben</p> <p>Lokale Kontrolle</p> <p>Lebensqualität</p> <p>Literatur: Chow et al. 2014</p>
DEGRO	<p><u>Quantitative Bildanalyse:</u></p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Als Surrogatparameter für Morbidität und Lebensqualität kann die Tumorkontrolle durch sequentielle MRT Bildgebung festgestellt werden. Etablierte unidimensionale Kriterien wurden von der RANO Gruppe für Hirnmetastasen veröffentlicht. Hier wird eine Metastase als kontrolliert betrachtet, sofern der maximale Metastasendurchmesser nicht $\geq 20\%$ zunimmt (66, 67). Wichtig ist, dass es nach stereotaktischer Bestrahlung vorübergehend zur Größenzunahme der behandelten Metastase und auch zu Radionekrose kommen kann, so dass die Integration radioonkologischer Expertise bei der Beurteilung erfolgen muss.</p> <p><u>Morbidität – Radionekrose:</u></p> <p>Die Unterscheidung eines Tumorrezidivs von einer Radionekrose nach einer stereotaktischen Radiatio kann diagnostisch herausfordernd sein, zumal sich die klinische Symptomatik ähnelt. Als bildgebende Verfahren wurden für diese differentialdiagnostische Unterscheidung die MRT mit fortgeschrittenen Techniken (Perfusionsgewichtete Bilder, Diffusionsgewichtete Bilder und MR-Spektroskopie) sowie PET mit Aminosäuretracern (dynamische O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-Tyrosin (18F-FET), L-methyl-11C-Methionin (11C-MET), und L-3,4-dihydroxy-6-18Ffluoro-Phenylalanin (18F-DOPA)) genutzt (68, 69, 70, 87).</p> <p>Die Analyse der diagnostischen Sicherheit beider Verfahren in einer systematischen Analyse (71) zeigt eine Sensitivität (gepoolt) der MRT von 84% (95% CI, 72-91%) und Spezifität von 88% (95% CI, 71-96%). Die PET zeigte eine Sensitivität von 84% (95% CI, 78-88%) und Spezifität von 86% (95% CI, 81-90%) und somit keinen statistisch signifikanten Unterschied zur MRT. Die diagnostische Sicherheit mit den fortgeschrittenen MRT Techniken unter Einschluss der Perfusionsbildgebung ist signifikant besser als konventionelle Sequenzen. Solche MRT Techniken (Sensitivität: 86% [95% CI, 74-93%]; Spezifität: 95% [95% CI, 82-98%]) waren in der Analyse von Suh et al. (71) hinsichtlich der diagnostischen Sicherheit der PET-Bildgebung überlegen ($p < 0.01$)</p> <p><u>Lebensqualität:</u></p> <p>Die meisten Studien, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) vergleichend vor und nach einer stereotaktischen Bestrahlung untersuchen, zeigen postinterventionell eine stabil gute Lebensqualität, bei entsprechenden Überlebenszeiten auch über längere Zeiträume von über 12 Monaten (72). Die stereotaktische Bestrahlung kann somit hinsichtlich des Erhalts der Lebensqualität für Patienten mit Hirnmetastasen sicher eingesetzt werden. Einflussfaktoren auf die Lebensqualität sind noch nicht endgültig geklärt, aktuelle Ergebnisse legen aber nahe, dass ein schlechter Allgemeinzustand (KPS), symptomatische oder große Metastasen und rasche Krankheitsprogression auch für Patienten nach stereotaktischer Radiatio die Lebensqualität negativ beeinflussen können.</p> <p>Geeignete Instrumente, um die Lebensqualität zu messen, sind validierte Fragebögen und self assessments, wie z.B. der hirntumorspezifische Fragebogen „Functional Assessment of Cancer Therapy Brain (FACT-Br)“ (73, 74, 75, 76), das „European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC-QLQ-C30)“ (77, 78) und „EORTC-QLQ Brain Cancer Module (EORTC-QLQ-BN20)“, „EuroQoL 5 Dimensions questionnaire (EQ-5D)“ (79, 80) und der „Spitzer Quality of Life Index (SQLI)“ (81).</p> <p>Die Lebensqualität ist neben der funktionellen Unabhängigkeit bei Patienten mit Hirnmetastasen ein besonders wichtiger Endpunkt, der sogar prognoserelevant sein kann. Für Patienten mit Hirnmetastasen wird die Lebensqualität als der entscheidende Faktor hinsichtlich der Auswahl von Behandlungsalternativen angesehen (82).</p> <p>Für die postoperative Radiotherapie unterscheiden sich die Messinstrumente nicht von der Situation der primären Radiotherapie.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
Varian Medical Systems GmbH	<ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D 3L, 5L • Functional Assessment of Cancer Therapy- Brain (FACT-Br) questionnaire • PROMIS NIH Neuro-QoL <p>Sehen Sie dazu als Beispiele SRS-Erhebungsinstrumente in der Anlage: 6_Survey Instruments for SRS</p>
CyberKnife Centrum	<p>Klinische Verlaufskontrollen durch betreuende Onkolog(inn)en und „Hausärzte(innen)</p> <p>Kopf-MRT-Kontrollen zunächst immer in ca. 3 Mo. – Abständen erforderlich</p> <p><u>Morbidität:</u> CTCAE-Scores (akut und chronisch)</p> <p><u>Lebensqualität:</u> Fragebögen wie SF-36, EORTC-C30</p> <p>Testinstrumente für Neurokognition wie HVLТ-R (Hopkins verbal learning test-revised) oder MMSE (Mini-mental status exam)</p> <p><u>Minimale klinische Distanz:</u> Differenz von 5-10% in der Häufigkeit von schwereren Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3-4)</p> <p>Differenz der Lebensqualitäts-Scores in einzelnen Domänen von 10%</p> <p>Lit./Studien siehe ad 6.</p>
Brainlab Sales AG	<p>Patienten, deren Hirnmetastasen mit alleinger SRS behandelt werden, sind dem Risiko ausgesetzt, Rezidive, entfernt vom ursprünglichen Behandlungsgebiet im Gehirn zu entwickeln [77]. Eine regelmäßige Nachsorge mit MRT ist dann gerechtfertigt, wenn die Komorbidität des Patienten eine potentielle Salvage Therapie zulässt. Das optimale Intervall von Nachsorge-MRTs im Hinblick auf die Kosteneffizienz muss sich noch zeigen, aber im Durchschnitt sind alle zwei bis drei Monate üblich [78]. Optionen für die Notfallbehandlung von Hirnrezidiven und lokalen Ausfällen sind SRS, WBRT, neurochirurgische Resektion bei großen Metastasen und isolierten Inzidenzen sowie systemische Therapie [79].</p> <p>Da eine klinisch signifikante neurokognitive Beeinträchtigung bei Patienten mit Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose relativ häufig auftritt, ist die Minimierung der Nebenwirkungen von der Strahlung auf die Neurokognition und die Lebensqualität von entscheidender Bedeutung. Kontrollierte prospektive Studien haben gezeigt, dass SRS allein im Vergleich zu WBRT mit einer besseren Erhaltung der neurokognitiven Funktion und Lebensqualität einhergeht, ohne nachteilige Auswirkungen auf die Überlebensrate zu haben. Ein zentraler Aspekt der WBRT ist der nachteilige Einfluss auf die Neurokognition der Patienten und die daraus resultierende verringerte Lebensqualität.</p> <p>Es wird angenommen, dass die Strahlentherapie eine nachteilige Auswirkung auf die Neurogenese des Hippocampus hat, wobei vor allem das Gedächtnis und das Erinnerungsvermögen beeinträchtigt werden. Während die Mini-Mentalstatus-Untersuchung (MMSE) zur Messung der Neurokognition in frühen Studien verwendet wurde, ist der Test nicht geeignet, feinere neuropsychologische Veränderungen, die durch die Strahlentherapie beeinflusst werden, zu erkennen und zu vergleichen. Der Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLТ-R) ist ein verbal-neurokognitiver Test, der das totale Erinnerungsvermögen, das verzögerte Erinnerungsvermögen und das verzögerte Erkennen des Teilnehmers prüft. Er ist validiert und wurde im Laufe der Zeit in mehrere randomisierte Studien integriert und ist besser geeignet für Krebspatienten, die bei den Aktivitäten des täglichen Lebens Hilfe benötigen. Bei multiplen Hirnmetastasen besteht eine Beziehung zwischen dem gesamten intrakraniellen Tumolvolumen und der neurokognitiven Leistungsfähigkeit bei</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Studienbeginn. Diese Frage wurde direkt in mehreren randomisierten kontrollierten Studien untersucht, die sich mit der Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit, einschließlich Lernen und Gedächtnis, über mehrere Monate nach der Behandlung befassten. Mit neuen Therapien wie SRS und längeren Überlebenszeiten aufgrund verbesserter systemischer Therapien sind für Patienten mit Hirnmetastasen zeitgemäßere Schätzungen des Health-Utility-Scores (HUS) erforderlich [80]. Der 5-stufige EQ-5D (EQ5D-5L) hat sich als praktisches und nützliches Instrument zur routinemässigen Schätzung des HUS bei Patienten mit Hirnmetastasen erwiesen. Bei Patienten mit EQ5D-5L wurde gezeigt, dass sich die Lebensqualität bei Patienten, die frühzeitig mit SRS behandelt wurden, wahrscheinlich verbessern würde [81].</p>
Accuray Inc.	<p>Endpunkt Morbidität:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiederauftreten und Fortschreiten des Tumors - Die Toxizität des Zentralnervensystems kann anhand der Toxizitätskriterien der Gruppe für Strahlentherapie-Onkologie (ROTG) und der Europäischen Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs (EORTC) bewertet werden [23] . - Frühe und späte Nebenwirkungen können gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) beschrieben werden [10]. - Die Prognose kann anhand der Karnofsky-Scores (KPS) und der abgestuften Prognosebewertung (GPA) bewertet werden [20]. <p>Endpunkt Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jüngste randomisierte Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit 4 oder weniger Hirnmetastasen die Wahrnehmung [34, 35] und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert sind, wenn SRS ohne vorherige WBRT angewendet wird [18]. - Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Hirnmetastasen kann mit der funktionellen Bewertung der Krebstherapie - Gehirn (FACT-G- und FACT-Br-Subskala) bewertet werden, da dieser Fragebogen erfolgreich einer psychometrischen Validierung unterzogen wurde [38] oder mit dem EORTC-Fragebogen zur Lebensqualität C30 (EORTC QLQC30; Version 3) 7 und dem EORTC QLQ-Gehirnkrebsmodul (EORTC QLQ-BN20) [36, 37]
Charité, UK Köln, UK Heidelberg	<p>Morbidität: CTCAE-Scores (akut und chronisch) Lebensqualität: EORTC QLQ-Fragebögen</p> <p>Eine Differenz von 5-10% in der Häufigkeit von schwereren Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3-4) sowie eine Differenz der Lebensqualitäts-Scores in einzelnen Domänen von 10% stellen eine sinnvolle minimale klinische Distanz dar.</p> <p>Studienlage: Studien zum Vergleich OP vs. SRS bei Hirnmetastasen liegen hierzu nicht vor. Die Ganzhirnbestrahlung nach SRS oder OP vermindert die Lebensqualitäts-Scores in mehreren Bereichen um bis zu 10% [15, 16].</p>
Dr. Borström	Literaturstellen 76 – 78, 80, 81
KH Barmherzige Brüder	<p>Regelmäßige, ca. 3-monatige klinische und bildgebende (MRT Schädel) Nachsorgeuntersuchungen beim behandelnden Strahlentherapeuten zur Erfassung und Dokumentation des Behandlungserfolges (z.B. rückläufige neurologische Symptome), des klinischen Befindens und eventueller Nebenwirkungen. Zur Dokumentation der Verbesserung bzw. Verschlechterung von neurokognitiven Funktionen wäre eine regelmäßige neuropsychologische Testung wünschenswert, im Alltag wird diese vom Patienten aber meist nicht gewünscht und ist kaum realisierbar.</p>
Radprax	<p>Lokale Kontrolle, Gesamtüberleben, neurokognitive Funktion und Lebensqualität [19],[27],[29]</p>

8. Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur SRS bei operablen Hirnmetastasen. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.

Einschätzende(r)	Antwort
DGNC	<p>Studienlage: Siehe Leitlinie der European Association of Neuro-Oncology (EANO) von 2017 [13]. Randomisierte Studie (n=70) OP + WBRT vs. SRS bei singulären Hirnmetastasen (<3cm): Gesamt-überleben lokale Kontrolle durch SRS gleich (17) Randomisierte Studie mit sekundärem Gruppen-vergleich zur Effektivität der WBRT nach OP oder SRS (n=268), lokale Kontrolle nach alleiniger SRS ca. 20% höher als nach alleiniger OP, mit zusätzlicher WBRT noch 5% höher (6)</p>
UK Köln	<p>Studienlage: Muacevic (2008): Randomisierte Studie (n=70) zum Vergleich OP + WBRT vs. SRS bei Patienten mit singulären Hirnmetastasen (<3cm): Gesamtüberleben gleich, tendenziell bessere lokale Kontrolle durch SRS (17) Churilla (2008): Sekundärer Gruppenvergleich aus einer randomisierten Studie zur Wirksamkeit der WBRT nach OP oder SRS (n=268), lokale Kontrolle nach alleiniger SRS ca. 20% höher als nach alleiniger OP, nach zusätzlicher WBRT noch 5% höher (16)</p>
Praxis für Strahlentherapie München	<p>Siehe Pressemitteilung der DEGRO vom Juli 2017 Aoyama H Shirato Tago et al.: Stereotactic radiosurgery plus whole brain therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain, JAMA 2006;295:2483-2491 Multicenter-Studie: Brown, Ballmann et al.: Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107c/CEC3) M. Kocher et al: Adjuvant whole brain radiotherapy vs Observation after Radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study, JCO vol. 29,no 2 134-141,2011</p>
SSK	<p>Niranjan et al. 2019 Brown et al. 2017 Mahajan et al. 2017</p>
DEGRO	<p>Die beste verfügbare Evidenz für die SRS und die fSRT als alleinige oder postoperative Therapie in den beschriebenen klinischen Situationen ist im Literaturverzeichnis angegeben.</p>
Varian Medical Systems GmbH	<p><i>Siehe bitte Anlage: 5_Übersicht Studienlage</i></p>
CyberKnife Centrum	<p>Evidenzlevel 1 für solitäre und singuläre HM, Level 2 für 1-4 HM Lit./Studien siehe ad 6.</p>
Brainlab AG	<p>Es gibt keine verfügbaren Level I Belege, die Klarheit bringen, ob SRS der chirurgischen Resektion, alleine oder in Kombination, vorzuziehen ist. Eine einzige Level III Studie untersuchte die zusätzliche Gabe von WBRT verglichen Beobachtung, nach entweder nicht-randomisierter chirurgischer Resektion oder SRS bei 1 bis 3 Hirnmetastasen und fand keinen Unterschied für die funktionelle Unabhängigkeit des Patienten zwischen vorangegangener SRS und vorangegangener Resektion [20]. Basierend auf dieser Evidenz formuliert die Gesellschaft der Neurologischen Chirurgen eine Level III Empfehlung, SRS als valide Therapie neben der chirurgischen Resektion, von solitären Metastasen, vorausgesetzt die chirurgischen Risiken sind hoch und das Tumolvolumen und die Lage des Tumors für die Anwendung von SRS akzeptabel [49]. In diesem Zusammenhang wird bei den meisten Patienten</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	aufgrund der erhöhten kognitiven Einbußen bei WBRT plus SRS die Radiochirurgie allein der WBRT plus SRS vorgezogen.
Accuray Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • In einer prospektiven Analyse von Fällen mit unterschiedlichen Primärtumoren haben Muacevic et al. gezeigt, dass die rahmenlose, bildgesteuerte, robotergeführte Radiochirurgie in einer Sitzung für die lokale Behandlung von singulären und multiplen Hirnmetastasen genauso sicher und effektiv ist wie die rahmenbasierte Behandlung mit SRS (95% 1-jährige lokale Kontrollrate, 67% entfernte Hirntumor-Kontrolle, 6,3% behandlungsbedingte neurotoxische Ereignisse) [29]. • In einer Match-Pair-Analyse von Patienten, die in einer einzelnen Fraktion behandelt wurden, zeigten Wowra et al., dass das bildgesteuerte, Photonen, Roboter-SRS-System (CyberKnife®) klinische Ergebnisse lieferte, die mit dem klassischen Cobalt-60-SRS-System (GammaKnife®) vergleichbar sind. Das CyberKnife® zeichnet sich durch die weiteren Vorteile aus, rahmenlos zu sein, eine homogenere Dosisverteilung zu ermöglichen, die besser auf das Ziel zugeschnitten ist und mit einer niedrigeren peripheren Dosis für besseren Strahlenschutz zu sorgen [39]. • Martinage veröffentlichte 2019 eine retrospektive multizentrische Studie der robotergeführten Radiochirurgie von 160 Patienten, die nach einer chirurgischen Resektion in 3 oder 5 Fraktionen behandelt wurden. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass dieser Ansatz eine gute lokale Kontrolle der Tumorbetten der Metastasektomien ermöglichte und von den Patienten gut vertragen wurde [10]. • Jiang et al. Haben kürzlich gezeigt, dass eine Re-bestrahlung durch bildgesteuerten robotergeführte Radiochirurgie eine wirksame Option zur Behandlung von Hirnprogression nach anfänglicher SRS ist. Aus dem geplanten Gesamtvolumen kann eine Vorhersage für die Gesamtüberlebensraten getroffen werden. Anhand des Tumolvolumens der anfänglichen SRS kann die Auswahl getroffen werden, welche Patienten von einer Radiochirurgie profitieren können [40]. • In der ersten Matched-Pair-Studie zum Vergleich von SRS mit WBRT für multiple Hirnmetastasen zeigten El Shafie et al. vor kurzem, ein besseres Gesamtüberleben in der SRS-Untergruppe. Dies deutet darauf, dass SRS eine praktikable und wirksame Behandlung von multiplen Hirnmetastasen darstellt [41]. • In einer prospektiven Studie haben Inoue et al. gezeigt, dass die Verabreichung einer optimalen hypofraktionierten konformen robotergeführten Radiochirurgie, auf der Grundlage der Dosis-Volumen-Vorhersage von Komplikationen (Risikolinie für Hypofraktionierung) sowie der Kjellberg-Nekrose-Risikolinie für Radiochirurgie, wirksam und sicher für die Behandlung großer Hirnmetastasen oder andere Läsionen in kritischen Bereichen war [42].
Charité, UK Köln, UK Heidelberg	<p>Studienlage: Siehe Leitlinie der European Association of Neuro-Oncology (EANO) von 2017 [3]. Randomisierte Studie (n=70) OP + WBRT vs. SRS bei singulären Hirnmetastasen (<3cm): Gesamt-überleben lokale Kontrolle durch SRS gleich[17]. Randomisierte Studie mit sekundärem Gruppen-vergleich zur Effektivität der WBRT nach OP oder SRS (n=268), lokale Kontrolle nach alleiniger SRS ca. 20% höher als nach alleiniger OP, mit zusätzlicher WBRT noch 5% höher[18].</p>
Dr. Borström	Literaturstellen 20, 50

Einschätzende(r)	Antwort
KH Barmherzige Brüder	Unseres Wissens nach liegt derzeit keine prospektiv randomisierte Phase III Studie vor, die geklärt hat inwieweit eine Operation einer SRS oder einer Kombination aus beidem (ohne zusätzliche Ganzhirnbestrahlung) vorzuziehen ist. Eine Resektion sollte nur erfolgen, sofern gewährleistet ist, dass es durch den Eingriff zu keiner Verschlechterung der neurologischen Beschwerden kommen wird.
Radprax	[1],[32],[30],[34]

C. Wirtschaftlichkeit

9. Welche Kosten entstehen durch den Einsatz der SRS? Welche könnten vermieden werden?

Einschätzende(r)	Antwort
DGNC	<p>Kosten: Durchführung der SRS ca. 5.000 -10.000 € je nach Anzahl und Größe der Hirnmetastasen (Betriebs- und Personalkosten) OP (Operation, Anästhesie, regulärer Krankenhaus-aufenthalt): 12.000-15.000 € Postoperative Nachbestrahlung: 3.000 - 5.000 €</p>
UK Köln	<p>Kosten SRS: Durchführung der SRS ca. 5.000 -10.000 Euro je nach Anzahl und Größe der Hirnmetastasen (Betriebs- und Personalkosten) Kosten OP: Bei neurochirurgischem Eingriff mit regulärer mehrtägiger Hospitalisation, OP- , Anästhesie-, und Pflegekosten, ca. 12.000 – 15.000 Euro Kosten postoperative Bestrahlung: 3.000 – 5.000 Euro Euro</p>
Praxis für Strahlentherapie München	<p>Eine SRS-Spezial-LINAC-Ausstattung ist aus unserer Sicht zwingend erforderlich: Hohe Dosisleistung, höchste Isozentrumsgenauigkeit, Mikromultileaf-Kollimator, 6D-Couch, Orthogonale Röntgenkontrolle (IGRT mit Exactrac); im Idealfall alles integriert wie beim Novalis TX-Beschleuniger.</p> <p>Personal: Vorbereitung und Anwendung: Ausführliche Aufklärung durch den Facharzt: ca. 30 min Es muss eine Spezialmaske angefertigt werden. Zur Erwärmung des Maskenmaterials ist ein >Spezial-Maskenbad oder –Ofen erforderlich: Die Anfertigung der Spezialmaske und des PLANungs-Cts muss von 2 speziell ausgebildeten Kräften, z:b 1 Strahlentherapie-MTRA und 1 weitere medizinische Fachkraft angefertigt werden – Dauer ca. 30 Minuten Es sollte Kontrastmittel zur Planungs-CT gespritzt werden. Das bindet 1 Arzt ca. 15 Minuten Bei der Applikation der SRS müssen ein Facharzt, 1 Physiker und mind. 1 MTRA anwesend sein: ca. 30min</p> <p>Vermieden werden: Kosten für Krankenhausaufenthalt, für Operationsvorbereitung, - Durchführung, Nachsorge, mögliche Komplikationen (z.B. Liquorfistel, Wundheilungsstörungen), für Narkose/Anaesthesie, Intensivaufenthalt. Nachbehandlung der OP-Wunde beim niedergelassenen Kollegen, anschließende Rehabilitation. Ggf. Reha-Maßnahmen.</p> <p>Studien haben die SRS als wesentlich kostengünstigere Variante belegt: D. Hartgerink et al.: "LINAC based stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases: guidance for clinical implementation," <i>Acta oncologica (Stockholm, Sweden)</i>, vol. 58, no. 9, p. 1275–1282, 2019. S. Savitz et al.: "Cost-effectiveness analysis of neurocognitive-sparing treatments for brain metastases.," <i>Cancer</i>, vol. 121, no. 23, pp. 4231-4239, 2015.</p>
SSK	<p>Genauere Kostenanalysen sind bei der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) zu erfragen.</p>
DEGRO	<p>Bei der stereotaktischen Bestrahlung handelt es sich um eine Hochpräzisionstechnik, die hohe Anforderungen an technische Ausstattung, geschultes Personal, Qualitätskontrollen und dosimetrische Überprüfungen stellt. Der erhöhte Aufwand hierfür im Vergleich zu einer konventionellen 3D geplanten Technik (Ganzhirnbestrahlung) muss hinsichtlich Kosten-Nutzen-Analyse abgewogen werden.</p> <p>Aufgrund der insgesamt heterogenen Patientenkohorte und international unterschiedlich finanzierten Gesundheitssystemen ist der Vergleich mit alternativen Behandlungen kritisch zu betrachten.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Die gesundheitsökonomischen Aspekte der stereotaktischen Radiatio zur Behandlung von Hirnmetastasen wurde im internationalen Kontext dieses Jahr allerdings in einer Übersichtsarbeit im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen analysiert (92), wobei insgesamt 11 Studien in die Analyse einbezogen wurden.</p> <p>Bei Läsionen mit begrenzter Massenwirkung war die stereotaktische Bestrahlung kostengünstiger als die chirurgische Resektion (Ergebnis von 6 Studien). Bei Patienten mit einer Karnofsky-Index (KPS) >70 und einer guten Überlebensprognose war die stereotaktische Bestrahlung im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung kosteneffektiv (7 Studien). Die Ganzhirnbestrahlung wurde kosteneffektiv bei schlechtem Allgemeinzustand oder einer geringen erwarteten Lebensdauer. Die routinemäßige MRT Verlaufskontrolle nach stereotaktischer Radiatio war kostengünstiger als eine MRT bei symptomatischen Rezidiven aufgrund der geringen Notwendigkeit chirurgischer Salvage-Therapien unter stationären Bedingungen.</p>
Varian Medical Systems GmbH	-
CyberKnife Centrum	<p>Im Rahmen einer Vollkostenkalkulation wurden 2019/2020 für drei deutsche CyberKnife Zentren die Kosten für die SRS erhoben. Eingeschlossen wurden 716 Pat., die im Jahr 2018 mit der CyberKnife-Technologie eine SRS erhielten, wobei bei 465 Pat. eine intrakranielle Indikation vorlag. Die durchschnittlichen Kosten pro intrakraniell Fall lagen bei 6.808€. Auf Grund der ambulanten Durchführung der Therapie fielen keine weiteren Kosten für Hospitalisierung und Reha-Maßnahmen an.</p> <p>Vermeidbar: Bei einer OP fallen Kosten für Eingriff, Anästhesie, Pflege und eine mehrtägige Hospitalisation an. Zudem ist eine Nachbehandlung mit einer lokalen postoperativen Bestrahlung oder einer Ganzhirnbestrahlung indiziert. Basierend auf den DRGs zur komplexen Kraniotomie inklusive Nachbestrahlung ergeben sich Gesamtkosten für die reine stationäre Behandlung von 21.728,16€ (B02C) bis 26.103,22€ (B02B).</p> <p>Nach der stationären Entlassung erfolgt oft noch eine 3-5 wöchige stationäre Reha-Maßnahme.</p> <p>Für eine systemische Chemo-, Immun- oder Target-Therapie fallen noch weit höhere Kosten an, die in einem Teil der Fälle durch die SRS vermieden werden können.</p>
Brainlab AG	<p>Behandlungsentscheidungen für Patienten mit Hirnmetastasen sind komplex und individuell. Es bedarf der Berücksichtigung von Patientenwünsche, der Überlebenschance, des Risikos eines Tumorrezidivs, der Morbidität, welches mit der Behandlung und/oder dem Rezidiv verbundenen ist sowie der Behandlungskosten. Eine Kosten-Effektivitäts-Analyse (KEA) stellt eine aussagekräftige Methode dar, um den kombinierten Effekt dieser Faktoren zu quantifizieren und zu analysieren, für eine fundierte Patienten- und Stakeholder-Entscheidungen [1]. Eine Reihe von Kosten-Effektivitäts-Studien haben gezeigt, dass SRS allein für Patienten mit 1-3 Hirnmetastasen kosteneffektiv gegenüber SRS + WBRT ist [82]. Eine neuere KEA, die die zusätzlichen Kosten für die Hippocampus-Aussparung während der WBRT (HA-WBRT) berücksichtigt, ergab, dass die Kosteneffektivität von SRS im Vergleich zur HA-WBRT bei Patienten mit 1-3 Metastasen sehr sensitiv auf Veränderungen in der Lebenserwartung der Patienten reagiert. Dabei ist bei Patienten mit einer kürzeren Lebenserwartung (3-6 Monate) SRS kosteneffektiver und HA-WBRT bei Untergruppen mit einer längeren Lebenserwartung (12-24 Monate) [83]. Jedoch haben nur wenige Studien die Kosteneffektivität der SRS Behandlung bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen untersucht. Eine KEA, die auf den Ergebnissen von zwei großen zukunfts- und wegweisenden Studien basierte, fand heraus, dass der Einsatz von SRS im Vergleich zur konventionellen WBRT bei Patienten mit bis zu zehn Hirnmetastasen marginal kosteneffektiv war [84]. Eine retrospektive Studie, die alle Patienten an einer einzigen Einrichtung über</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>einen Zeitraum von 3 Jahren mit einer mindestens 12-monatigen Nachbeobachtung von Hirnmetastasen nach der Resektion umfasste, summierte die Kosten der Behandlung und verglich sie mit den bekannten Durchschnittskosten für SRS an derselben Einrichtung [85]. Dabei machte SRS im Durchschnitt 58,8% der Kosten für eine offene Operation von Hirnmetastasen aus und war somit eine kostengünstige Alternative als Erstbehandlung von Hirnmetastasen bei ausgewählten Patienten. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit früheren Studien, die ebenfalls zeigen, dass eine SRS die kosteneffektivere Behandlung von Hirnmetastasen ist, wenn Patienten für beide Ansätze gut geeignet sind. Es sind weitere prospektive Studien erforderlich, um zu zeigen, dass dieses Ergebnis auch an anderen Institutionen gültig ist.</p>
Accuray Inc.	<p>Kosten, die durch die Verwendung von SRS verursacht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Personalkosten für die Strahlenbehandlung (Radioonkologe, Physiker, Radiologe, Administration) für Patientenvorbereitung, Bildgebung (CT, MRT, PET), Behandlungsplanung (Datenimport & Fusion, Konturierung, Dosimetrie), Behandlungsabgabe, Qualitätsmanagement, Nachsorge - Materialkosten (Rahmen, Masken, Lagerungshilfen) - Investitionsgüter (Bestrahlungssysteme, Bildgebung) <p>Kosten, die mit der SRS vermieden werden können:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kosten für Intensivpflege und stationären Krankenhausaufenthalt postoperativ <p>Kosten, die mit der robotergeführten Radiochirurgie vermieden werden können:</p> <ul style="list-style-type: none"> - OP-Kosten für die Einrichtung des Rahmens am Schädel des Patienten - Folgekosten
Charité, UK Köln, UK Heidelberg	<p>Kosten: Durchführung der SRS ca. 5.000 -10.000 € je nach Anzahl und Größe der Hirnmetastasen (Betriebs- und Personalkosten) Vermeidbar: OP (Operation, Anästhesie, regulärer Krankenhaus-aufenthalt): 12.000-15.000 €, zusätzlich notwendige postoperative Nachbestrahlung: 3.000 - 5.000 €</p>
Dr. Borström	Literaturstellen 1, 79, 80, 81, 82
KH Barmherzige Brüder	<p>Es entstehen Geräte- und Materialkosten, sowie Kosten für speziell ausgebildetes Personal, auch ist die Durchführung einer SRS aufgrund der notwendigen Behandlungspräzision deutlich zeitintensiver als eine konventionelle Bestrahlung. Erforderlich ist u.a. ein moderner Linearbeschleuniger mit integrierter Bildgebung (kV-CBCT), eine ausführliche Patientenaufklärung durch einen erfahrenen Facharzt (mind. 30 minütiges Gespräch), die Anfertigungen einer speziellen Maske, die eine gute LageReproduzierbarkeit des Patienten gewährleistet, und eines Planungs-CTs mit i.v. Kontrastmittel, sowie bei der Bestrahlungsplanung eine Bildfusion mit MRT Aufnahmen zur optimalen Zielvolumendefinition. Vermieden werden Kosten, die durch eine Operation (Therapiealternative) anfallen, wie z.B. Kosten für einen stationären Krankenhausaufenthalt, die OP-Planung und Durchführung inkl. Narkose, einen Intensivstationsaufenthalt, die Nachbehandlung der OP Wunde etc.. In sog. Kosten-Effektivitätsanalysen wurde bereits gezeigt, dass eine SRS im Vergleich zur Operation eine kostengünstigere Behandlungsoption darstellt (14).</p>
Radprax	-

10. Wie schätzen Sie die Effektivität und Effizienz der SRS im Vergleich zur chirurgischen Resektion bei operablen Hirnmetastasen sowie im Vergleich zur postoperativen Ganzhirnbestrahlung bei operablen Hirnmetastasen ein?

Einschätzende(r)	Antwort
DGNC	<p>SRS vs. OP: Die alleinige OP hat eine lokale Rezidivrate von ca. 50%, sollte daher durch eine postoperative Bestrahlung ergänzt werden. Die alleinige SRS hat eine lokale Rezidivrate von ca. 15-20%.</p> <p>SRS vs. OP + Ganzhirnbestrahlung: Mit additiver postoperativer Ganzhirnbestrahlung (oder lokaler Bestrahlung) kann die Häufigkeit neu auftretender Metastasen minimiert werden, ohne die Gesamt-prognose zu verbessern [1, 2, 4, 5, 8, 9, 12]</p>
UK Köln	<p>SRS vs. OP: Die alleinige OP hat eine lokale Rezidivrate von ca. 50%, muss also durch eine postoperative Bestrahlung ergänzt werden. Die alleinige SRS hat eine lokale Rezidivrate von ca. 15%. Die OP kann auch mit einer lokalen Strahlenbehandlung kombiniert werden.</p> <p>SRS vs. OP + Ganzhirnbestrahlung: Mit der zusätzlichen postoperativen Ganzhirnbestrahlung (oder auch einer lokalen Bestrahlung). In beiden Fällen wird durch eine Ganzhirn-bestrahlung die Häufigkeit von neu auftretenden Hirnmetastasen verhindert, ohne die Gesamtprognose zu verbessern (1,2,4,5,7,8,9)</p>
Praxis für Strahlentherapie München	<p>Bei entsprechend sorgfältiger Planung und Fraktionierung (bei Metastasen > 3cm empfohlen) ist der Effekt der SRS gleichwertig mit der Operation. Im Vergleich zur postoperativen Ganzhirnbestrahlung ist die SRS besser verträglich (keine kognitiven Einschränkungen, keine wesentliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, i.d.R. weniger Sitzungen, damit u.U. weniger Transportkosten).</p>
SSK	<p>Die Effektivität von SRS und Operation sind gleich (Churilla et al. 2019). Da die SRS ohne Narkose oder stationären Aufenthalt erfolgen kann ist die Effizienz der SRS höher. s. NCCN Guidelines (NCCN 2020)</p>
DEGRO	<p>Aufgrund der geringen Anzahl prospektiv- randomisierter Daten ist keine eindeutige Evidenz (93, 94) der Effektivität und Effizienz einer Operation im Vergleich zu einer stereotaktischen Radiatio hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Nebenwirkungen, des progressionsfreien Überlebens und der Lebensqualität bei einer singulären oder solitären Metastase vorhanden.</p> <p>Derzeit ist eine Studie publiziert, die die Operation plus Ganzhirnbestrahlung (GHB) mit der stereotaktischen Radiochirurgie allein verglich (34), eine zweite Studie, die die Operation plus GHB mit der postoperativen SRS vergleicht (22) sowie eine randomisierte Studie, die die postoperative SRS vergleicht mit keiner weiteren Lokalthherapie nach Resektion (29).</p> <p>Bei Patienten mit bis zu 3 Hirnmetastasen untersuchte zudem die Phase III EORTC 22952-26001 Studie den Stellenwert einer adjuvanten Ganzhirnbestrahlung zusätzlich zu einer Operation der Metastasen oder einer Radiochirurgie (30). Diese Studie erlaubt daher, Rückschlüsse auf die lokale Wirksamkeit der Einzeitradiochirurgie im Vergleich zu der chirurgischen Resektion. Nach Radiochirurgie betrug die lokale Kontrolle nach 2 Jahren 69%, während sie nach Operation nur 41% betrug. Dies ist ein wichtiger Hinweis, dass die lokale Wirksamkeit der Einzeitradiochirurgie sogar der mikrochirurgischen Resektion überlegen sein könnte. In mehreren retrospektiven Serien konnte zudem eine erhöhte Rate an leptomeningealer Metastasierung nach Operation gezeigt werden (96, 97, 98).</p>
Varian Medical Systems GmbH	<p>Die Effizienz hängt maßgeblich von der Technologie ab, mit der die SRS durchgeführt wird.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
CyberKnife Centrum	<p>Vorteil in der lokalen Kontrolle gegenüber alleiniger OP, gleichwertig in der mittleren Überlebenszeit und gegenüber OP plus postop. Bestrahlung (zunehmend SRS statt WBRT).</p> <p>Wirtschaftlich effizienter durch geringere Kosten (auch keine Reha notwendig) und kurze Behandlungsdauer, das alltägliche Leben der Pat. und die Lebensqualität werden kaum beeinträchtigt. Vorteil des CyberKnife durch „rahmenlose Stereotaxie“ (keine scharfe, für viele Pat. trotz lokalen Anästhesien als ziemlich schmerzhaft empfundene Kopffixierung im Stereotaxie-Rahmen), erlaubt dadurch auch die msRS (=multisession radiosurgery) mit identischer Präzision wie SRS (siehe ad 11.)</p>
Brainlab AG	<p>Bisher hat keine Level I Evidenz festgestellt, ob eine SRS Behandlung einer chirurgischen Resektion, allein oder in Kombination, vorzuziehen ist [54]. In einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie wurden erwachsene Patienten aus 48 Institutionen in den Vereinigten Staaten und Kanada mit einer resezierten Hirnmetastase randomisiert entweder einer postoperativen SRS oder einer WBRT zugewiesen [86]. Eine Abnahme der kognitiven Funktion war bei der WBRT häufiger zu beobachten als bei einer Behandlung mit SRS. Zudem gab es keinen Unterschied bezüglich Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsgruppen. Diese Studie unterstreicht mit einer Evidenz der Stufe I, dass im Anschluss an die Resektion einer Hirnmetastase SRS zu den Behandlungsstandards gehören sollte, da diese eine weniger toxische Alternative zur WBRT für diese Patientenpopulation darstellt.</p>
Accuray Inc.	<p>Ein internationaler Überblick über vergleichbare Kosten-Effektivitäts-Bewertungen von Radiochirurgie und alternativen Methoden wie anderen Strahlentherapie- oder Operationstechniken von 1997 bis 2012 zeigte, dass SRS (wie auch SBRT) den Patienten eine klinisch wirksame und patientenfreundliche Lösung bietet und aus Sicht der Kostenträger und Anbieter Kosteneinsparungen aufweist [43].</p> <p>Für intrakranielle Indikationen stellten Vuong et al. [44] fest, dass die durchschnittlichen Kosten in Deutschland pro Patienten für eine chirurgische Resektion € 11.647,- gegenüber € 9.964,- für SRS betragen. Darüber hinaus betrug die Überlebenszeit für die chirurgische Resektion 13,0 Monate, während die Überlebenszeit für SRS 18,4 Monate betrug.</p> <p>Wellis et al. [45] berechneten die Behandlungskosten von SRS und Mikrochirurgie für die Behandlung von Metastasen sowie von Meningeomen, Akustikusneurinomen und arteriovenösen Malformationen in Deutschland. Für mikrochirurgische Eingriffe betrug die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer 15,4(+/-8,6) Tage, wobei 1,2(+/-2,8) dieser Tage auf der Intensivstation verbracht wurden. Die durchschnittlichen Gesamtkosten der mikrochirurgischen Eingriffe pro Patient einschließlich Zusatztherapie und ungeplanter Wiederaufnahmen betragen € 15.252,- während die durchschnittlichen Gesamtkosten der SRS pro Patient € 7.920,- betragen.</p>

Einschätzende(r)	Antwort																																																																																																																																		
	<p>Table 1 Brain publication characteristics, estimated costs and effectiveness.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Reference</th> <th>Country</th> <th>Type of study</th> <th>Procedures compared</th> <th>Perspective</th> <th>Cost types</th> <th>Local currency</th> <th>Procedures cost per patient</th> <th>Effectiveness</th> <th>ICER/ICUR/Cost analysis results</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vuong et al. (2013)</td> <td>Germany</td> <td>Cost-effectiveness</td> <td>SRS Surgery</td> <td>Service provider</td> <td>Direct</td> <td>Euro</td> <td>SRS: €9,964 Surgery: €11,647</td> <td>SRS: 1.8 LY Surgery: 1.1 LY</td> <td>SRS dominates</td> </tr> <tr> <td>Welle et al. (2003)</td> <td>Germany</td> <td>Cost analysis</td> <td>SRS Surgery</td> <td>Service provider</td> <td>Direct</td> <td>Euro</td> <td>SRS: €7,920 Surgery: €15,242</td> <td>n.a.</td> <td>SRS is cost saving</td> </tr> <tr> <td>van Rooijen et al. (1997)</td> <td>Netherlands</td> <td>Cost analysis</td> <td>SRS Surgery</td> <td>Societal</td> <td>Direct plus indirect</td> <td>Dutch Florin</td> <td>SRS: Dfl. 15,292 Surgery: Dfl. 36,472</td> <td>n.a.</td> <td>SRS is cost saving</td> </tr> <tr> <td>Banerjee et al. (2008)</td> <td>USA</td> <td>Cost analysis</td> <td>SRS Surgery</td> <td>Service provider</td> <td>Direct</td> <td>USD</td> <td>SRS: \$16,143 Surgery: \$23,788</td> <td>n.a.</td> <td>SRS is cost saving</td> </tr> <tr> <td>Manning et al. (2000)</td> <td>USA</td> <td>Cost-effectiveness</td> <td>SRS HSRT</td> <td>Service provider</td> <td>Direct</td> <td>USD</td> <td>HSRT was \$4119 less costly than SRS</td> <td>Median survival of 11.8 months from HSRT treatment</td> <td>HSRT is more comfortable for patients and less costly than SRS</td> </tr> <tr> <td>Cho et al. (2006)</td> <td>Taiwan</td> <td>Cost analysis</td> <td>SRS Surgery</td> <td>Societal</td> <td>Direct plus indirect</td> <td>USD</td> <td>SRS: \$15,881 Surgery: \$44,130</td> <td>n.a.</td> <td>SRS is cost saving</td> </tr> <tr> <td>Tamcone et al. (2008)</td> <td>Italy</td> <td>Cost-effectiveness</td> <td>SRS Surgery</td> <td>Service provider</td> <td>Direct</td> <td>Euro</td> <td>SRS: €7,920 Surgery: €15,242</td> <td>Not statistically significant difference in BNI score for SRS and Surgery at follow-up</td> <td>SRS is cost saving</td> </tr> <tr> <td>Mehta et al. (1997)</td> <td>USA</td> <td>Cost-utility</td> <td>RT plus surgery</td> <td>Service provider</td> <td>Direct</td> <td>USD</td> <td>RT plus SRS: \$15,102 RT plus Surgery: \$22,019</td> <td>RT plus SRS median survival: 1.1 LY RT plus surgery: 0.8 LY RT plus SRS median survival: 1.0 QALY RT plus surgery: 0.7 QALY</td> <td>RT plus SRS dominates</td> </tr> <tr> <td>Lal et al. (2012)</td> <td>USA</td> <td>Cost-utility</td> <td>SRS plus observation SRS plus WBRT</td> <td>Service provider</td> <td>Direct</td> <td>USD</td> <td>SRS plus observation: \$19,000 SRS plus WBRT: \$34,000</td> <td>SRS plus observation: 1.64 LY SRS plus WBRT: 0.6 LY ICER for SRS + observation: QALY (10); Effectiveness = 1.48; ICER = \$41,783/QALY QALY (8); Effectiveness = 1.52; ICER = \$43,280/QALY</td> <td>SRS plus observation vs. SRS plus WBRT \$44,231/ICU; \$41,783/QALY</td> </tr> </tbody> </table> <p>Table 1 Continued</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Reference</th> <th>Country</th> <th>Type of study</th> <th>Procedures compared</th> <th>Perspective</th> <th>Cost types</th> <th>Local currency</th> <th>Procedures cost per patient</th> <th>Effectiveness</th> <th>ICER/ICUR/Cost analysis results</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rutigliano et al. (1995)</td> <td>USA</td> <td>Cost-effectiveness</td> <td>SRS and surgery</td> <td>Healthcare payer</td> <td>Direct</td> <td>USD</td> <td>SRS: \$22,743 Surgery: \$30,461</td> <td>QALY (1); Effectiveness = 1.54; ICER = \$44,064/QALY SRS: \$24,811/LY Surgery: \$32,149/LY</td> <td>SRS "has a better incremental cost-effectiveness than surgical resection (US\$40,648 vs. \$2,384 per life year)"</td> </tr> <tr> <td>Tan et al. (2011)</td> <td>Netherlands</td> <td>Cost analysis</td> <td>SRS RT Surgery</td> <td>Service provider</td> <td>Direct</td> <td>Euro</td> <td>SRS: €3,966 RT: €3,060 Surgery: €14,329</td> <td>n.a.</td> <td>SRS and RT are cost saving alternative compared to surgery</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>RT: radiation therapy; SRS: stereotactic radiosurgery; HSRT: hypofractionated stereotactic radiotherapy; WBRT: whole-brain radiation therapy; USD: United States dollar; LY/EYS: life years/life year saved; QALY: quality adjusted life years; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; ICUR, incremental cost-utility ratio; BNI score, barnett neurological institute pain intensity scoring criteria; n.a., not applicable.</small></p> <p>SRS bietet eine nicht-invasive Lösung, die ambulant durchgeführt werden kann, wodurch wertvolle stationäre Krankenhausressourcen freigesetzt werden können und die Patienten so schnell wie möglich ihre normalen täglichen Aktivitäten wieder aufnehmen können. Sowohl aus Sicht der Kostenträger als auch aus gesellschaftlicher Sicht hat sich gezeigt, dass die klinische Wirksamkeit und Kosteneffizienz der SRS die Inanspruchnahme des Gesundheitssystems (Medikamente, Nachbehandlungen usw.) verringert und indirekten Kosten minimiert, wodurch die Kostenträger zusätzliche finanzielle Ressourcen einsparen und die Belastung des Personals verringert wird [45].</p>	Reference	Country	Type of study	Procedures compared	Perspective	Cost types	Local currency	Procedures cost per patient	Effectiveness	ICER/ICUR/Cost analysis results	Vuong et al. (2013)	Germany	Cost-effectiveness	SRS Surgery	Service provider	Direct	Euro	SRS: €9,964 Surgery: €11,647	SRS: 1.8 LY Surgery: 1.1 LY	SRS dominates	Welle et al. (2003)	Germany	Cost analysis	SRS Surgery	Service provider	Direct	Euro	SRS: €7,920 Surgery: €15,242	n.a.	SRS is cost saving	van Rooijen et al. (1997)	Netherlands	Cost analysis	SRS Surgery	Societal	Direct plus indirect	Dutch Florin	SRS: Dfl. 15,292 Surgery: Dfl. 36,472	n.a.	SRS is cost saving	Banerjee et al. (2008)	USA	Cost analysis	SRS Surgery	Service provider	Direct	USD	SRS: \$16,143 Surgery: \$23,788	n.a.	SRS is cost saving	Manning et al. (2000)	USA	Cost-effectiveness	SRS HSRT	Service provider	Direct	USD	HSRT was \$4119 less costly than SRS	Median survival of 11.8 months from HSRT treatment	HSRT is more comfortable for patients and less costly than SRS	Cho et al. (2006)	Taiwan	Cost analysis	SRS Surgery	Societal	Direct plus indirect	USD	SRS: \$15,881 Surgery: \$44,130	n.a.	SRS is cost saving	Tamcone et al. (2008)	Italy	Cost-effectiveness	SRS Surgery	Service provider	Direct	Euro	SRS: €7,920 Surgery: €15,242	Not statistically significant difference in BNI score for SRS and Surgery at follow-up	SRS is cost saving	Mehta et al. (1997)	USA	Cost-utility	RT plus surgery	Service provider	Direct	USD	RT plus SRS: \$15,102 RT plus Surgery: \$22,019	RT plus SRS median survival: 1.1 LY RT plus surgery: 0.8 LY RT plus SRS median survival: 1.0 QALY RT plus surgery: 0.7 QALY	RT plus SRS dominates	Lal et al. (2012)	USA	Cost-utility	SRS plus observation SRS plus WBRT	Service provider	Direct	USD	SRS plus observation: \$19,000 SRS plus WBRT: \$34,000	SRS plus observation: 1.64 LY SRS plus WBRT: 0.6 LY ICER for SRS + observation: QALY (10); Effectiveness = 1.48; ICER = \$41,783/QALY QALY (8); Effectiveness = 1.52; ICER = \$43,280/QALY	SRS plus observation vs. SRS plus WBRT \$44,231/ICU; \$41,783/QALY	Reference	Country	Type of study	Procedures compared	Perspective	Cost types	Local currency	Procedures cost per patient	Effectiveness	ICER/ICUR/Cost analysis results	Rutigliano et al. (1995)	USA	Cost-effectiveness	SRS and surgery	Healthcare payer	Direct	USD	SRS: \$22,743 Surgery: \$30,461	QALY (1); Effectiveness = 1.54; ICER = \$44,064/QALY SRS: \$24,811/LY Surgery: \$32,149/LY	SRS "has a better incremental cost-effectiveness than surgical resection (US\$40,648 vs. \$2,384 per life year)"	Tan et al. (2011)	Netherlands	Cost analysis	SRS RT Surgery	Service provider	Direct	Euro	SRS: €3,966 RT: €3,060 Surgery: €14,329	n.a.	SRS and RT are cost saving alternative compared to surgery
Reference	Country	Type of study	Procedures compared	Perspective	Cost types	Local currency	Procedures cost per patient	Effectiveness	ICER/ICUR/Cost analysis results																																																																																																																										
Vuong et al. (2013)	Germany	Cost-effectiveness	SRS Surgery	Service provider	Direct	Euro	SRS: €9,964 Surgery: €11,647	SRS: 1.8 LY Surgery: 1.1 LY	SRS dominates																																																																																																																										
Welle et al. (2003)	Germany	Cost analysis	SRS Surgery	Service provider	Direct	Euro	SRS: €7,920 Surgery: €15,242	n.a.	SRS is cost saving																																																																																																																										
van Rooijen et al. (1997)	Netherlands	Cost analysis	SRS Surgery	Societal	Direct plus indirect	Dutch Florin	SRS: Dfl. 15,292 Surgery: Dfl. 36,472	n.a.	SRS is cost saving																																																																																																																										
Banerjee et al. (2008)	USA	Cost analysis	SRS Surgery	Service provider	Direct	USD	SRS: \$16,143 Surgery: \$23,788	n.a.	SRS is cost saving																																																																																																																										
Manning et al. (2000)	USA	Cost-effectiveness	SRS HSRT	Service provider	Direct	USD	HSRT was \$4119 less costly than SRS	Median survival of 11.8 months from HSRT treatment	HSRT is more comfortable for patients and less costly than SRS																																																																																																																										
Cho et al. (2006)	Taiwan	Cost analysis	SRS Surgery	Societal	Direct plus indirect	USD	SRS: \$15,881 Surgery: \$44,130	n.a.	SRS is cost saving																																																																																																																										
Tamcone et al. (2008)	Italy	Cost-effectiveness	SRS Surgery	Service provider	Direct	Euro	SRS: €7,920 Surgery: €15,242	Not statistically significant difference in BNI score for SRS and Surgery at follow-up	SRS is cost saving																																																																																																																										
Mehta et al. (1997)	USA	Cost-utility	RT plus surgery	Service provider	Direct	USD	RT plus SRS: \$15,102 RT plus Surgery: \$22,019	RT plus SRS median survival: 1.1 LY RT plus surgery: 0.8 LY RT plus SRS median survival: 1.0 QALY RT plus surgery: 0.7 QALY	RT plus SRS dominates																																																																																																																										
Lal et al. (2012)	USA	Cost-utility	SRS plus observation SRS plus WBRT	Service provider	Direct	USD	SRS plus observation: \$19,000 SRS plus WBRT: \$34,000	SRS plus observation: 1.64 LY SRS plus WBRT: 0.6 LY ICER for SRS + observation: QALY (10); Effectiveness = 1.48; ICER = \$41,783/QALY QALY (8); Effectiveness = 1.52; ICER = \$43,280/QALY	SRS plus observation vs. SRS plus WBRT \$44,231/ICU; \$41,783/QALY																																																																																																																										
Reference	Country	Type of study	Procedures compared	Perspective	Cost types	Local currency	Procedures cost per patient	Effectiveness	ICER/ICUR/Cost analysis results																																																																																																																										
Rutigliano et al. (1995)	USA	Cost-effectiveness	SRS and surgery	Healthcare payer	Direct	USD	SRS: \$22,743 Surgery: \$30,461	QALY (1); Effectiveness = 1.54; ICER = \$44,064/QALY SRS: \$24,811/LY Surgery: \$32,149/LY	SRS "has a better incremental cost-effectiveness than surgical resection (US\$40,648 vs. \$2,384 per life year)"																																																																																																																										
Tan et al. (2011)	Netherlands	Cost analysis	SRS RT Surgery	Service provider	Direct	Euro	SRS: €3,966 RT: €3,060 Surgery: €14,329	n.a.	SRS and RT are cost saving alternative compared to surgery																																																																																																																										
Charité, UK Köln, UK Heidelberg	<p>SRS vs. OP: Die alleinige OP hat eine lokale Rezidivrate von ca. 50%, sollte daher durch eine postoperative Bestrahlung ergänzt werden. Die alleinige SRS hat eine lokale Rezidivrate von ca. 15-20%.</p> <p>SRS vs. OP + Ganzhirnbestrahlung: Mit additiver postoperativer Ganzhirnbestrahlung (oder lokaler Bestrahlung) kann die Häufigkeit neu auftretender Metastasen minimiert werden, ohne die Gesamt-prognose zu verbessern [7-10, 19-21]</p>																																																																																																																																		
Dr. Borström	Literaturstellen 54, 82																																																																																																																																		
KH Barmherzige Brüder	<p>Effektivität</p> <ul style="list-style-type: none"> SRS im Vergleich zur Resektion: Siehe Aufgabe 8. postoperative SRS vs. postoperative Ganzhirnbestrahlung bei operablen Hirnmetastasen: Im Vergleich zu postop. Ganzhirn-Radiatio ist die postop. SRS weniger toxisch und damit viel besser verträglich (u.a. weniger Fatigue, i.d.R. keine kognitive Verschlechterung, weniger Bestrahlungsfractionen), was sich enorm auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt. 																																																																																																																																		

Einschätzende(r)	Antwort
Radprax	<ul style="list-style-type: none"> - SRS ist der OP bei Metastasen kleiner 3 cm überlegen hinsichtlich lokaler Kontrolle - SRS ist nicht invasiv - Nach OP schließt sich in den meisten Fällen eine Nachbestrahlung an, da lokale Kontrolle nicht ausreichend ist - Es können problemlos mehrere Hirnmetastasen in einer oder wenigen Bestrahlungssitzungen behandelt werden - Ganzhirnbestrahlung führt in der Regel zur Verschlechterung der Neurokognition und sollte vermieden werden <p>[1],[11],[18],[19],[20],[26],[28],[30],[32],[34]</p>

D. Voraussetzung zur Anwendung

11. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der SRS (beispielsweise mit Blick auf die technischen Eigenschaften der Bestrahlungsgeräte, die Qualifikation der Anwender und den Behandlungsablauf)?

Einschätzende(r)	Antwort
DGNC	<p>Bestrahlungsgeräte: Mehrere namhafte Medizin-geräte-Hersteller bieten dedizierte Bestrahlungs-geräte oder Hardware-Ergänzungen für bestehende Linearbeschleuniger an. Grundsätzlich sind Rahmen-basierte Systeme von solchen mit Maskenfixierung und adaptiver, bildgestützter Bestrahlung zu unterscheiden. Die notwendigen Eigenschaften zu Erreichung einer ausreichenden Präzision des Verfahrens sind in mehreren Publikationen beschrieben und können mit allen im Markt befindlichen Geräten für die Radiochirurgie erreicht werden.</p> <p>Qualifikation der Anwender: Die Strahlenbehandlung sollte in einem erfahrenen, interdisziplinären Team von Neurochirurgen, Strahlentherapeuten und Medizinphysik-Experten durchgeführt werden, da nur so die erforderliche Sachkenntnis in den Bereichen funktioneller Neuroanatomie, Strahlenbiologie, klinischer Onkologie und Dosimetrie kleiner Bestrahlungsfelder zum Nutzen des Patienten zusammengeführt werden kann</p>
UK Köln	<p>Bestrahlungsgeräte: Mehrere namhafte Medizingeräte-Hersteller bieten dedizierte Bestrahlungsgeräte oder Hardware-Ergänzungen für bestehende Linearbeschleuniger mit der für die stereotaktische Radiochirurgie erforderlichen räumlichen Präzision von 1 mm an. Grundsätzlich sind Rahmen-basierte Systeme von solchen mit Maskenfixierung und adaptiver, bildgestützter Bestrahlung zu unterscheiden. Die notwendigen Eigenschaften zu Erreichung einer ausreichenden Präzision des Verfahrens sind in mehreren Publikationen beschrieben und können mit allen im Markt befindlichen Geräten für die Radiochirurgie erreicht werden.</p> <p>Qualifikation der Anwender: Die Strahlenbehandlung sollte in einem erfahrenen, interdisziplinären Team von Neurochirurgen, Strahlentherapeuten und Medizinphysik Experten durchgeführt werden, da nur so die erforderliche Sachkenntnis in den Bereichen funktioneller Neuroanatomie, Strahlenbiologie, klinischer Onkologie und Dosimetrie kleiner Bestrahlungsfelder zum Nutzen des Patienten zusammengeführt werden kann</p>
Praxis für Strahlentherapie München	Erforderlich ist eine Spezialausstattung: s.o. Mikromultileafkollimator, Bildführung mit orthogonaler Röntgenaufnahmen (Exactrac), Spezialmasken, ausgebildetes medizinisches Assistenzpersonal (MRT, Medizinphysikexperten) und ein Strahlentherapie-Facharzt mit Erfahrung und der Berechtigung (Landesärztkammer) zur Anwendung des SRS
SSK	s. DEGRO Guidelines (Guckenberger et al. 2020)

Einschätzende(r)	Antwort
DEGRO	<p>Die stereotaktische Bestrahlung ist definiert als eine Form der perkutanen Radiotherapie, bei der ein klar definiertes Zielvolumen in kurativer Intention mit hoher Präzision und Genauigkeit mit einer hohen biologisch effektiven Dosis behandelt wird, die in einer einzelnen Sitzung (SRS) oder wenigen Fraktionen (FSRT) appliziert wird. Anforderungen an Präzision und Genauigkeit unterscheiden sich bei der fraktioniert stereotaktischen Bestrahlung nicht von der Einzeitradiochirurgie. Technische Erfordernisse sowie geforderte Qualitätskriterien sind in Konsensus-Statements der DEGRO/DGMP Working Group stereotaktische Strahlentherapie und Radiochirurgie publiziert (19, 99, 100).</p> <p>Zusammengefasst kann die stereotaktische Strahlentherapie entweder mit Linearbeschleunigern oder mit speziellen stereotaktischen Strahlentherapiegeräten durchgeführt werden, die die unten aufgeführten technologischen Mindestqualitätsanforderungen erfüllen. Das makroskopische Tumolvolumen (gross tumor volume) muss klar zu definieren sein und somit sollte keine diffuse Tumorfiltration in kritische (serielle) Risikoorgane vorhanden sein. Bei Metastasen ist das Zielvolumen auf den makroskopischen Tumor und ein kleines umgebendes Volumen möglicher mikroskopischer Tumorausbreitung beschränkt. Alle Teilschritte der stereotaktischen Strahlentherapie werden systematisch optimiert und mittels geeigneter Qualitätssicherungsmaßnahmen kontrolliert, um eine hohe Präzision und Genauigkeit der Dosisapplikation zu erreichen.</p> <p>Solche Teilschritte sind aus medizinischer Sicht die Kenntnis des Krankheitsstadiums, die interdisziplinäre Diskussion zur Indikationsstellung, die Wahl der optimalen Bildgebung mit geeigneter räumlicher und zeitlicher Auflösung für die Definition der Zielvolumina und Risikoorgane sowie eine hochkonformale Strahlentherapieplanung, die rahmenbasierte und/oder bildgesteuerte Positionskontrolle der Radiatio, die aktives oder passives Bewegungsmanagement während der Behandlung einschließt. In der Nachsorge ist eine dedizierte Bildgebung zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses erforderlich, vorzugsweise durch die behandelnde Einrichtung.</p> <p>Aus medizinphysikalischer Sicht sind für die stereotaktische Strahlentherapie im Vergleich zur konventionellen fraktionierten Strahlentherapie zusätzliche und anspruchsvollere Qualitätssicherungsverfahren und oft engere Akzeptanzgrenzen erforderlich.</p> <p>Aufgrund der starken Hypofraktionierung (1-12 Fraktionen) ist die Dosierung bei der stereotaktischen Strahlentherapie biologisch mindestens genauso effektiv, oft sogar effektiver als die Dosierung der kurativen Strahlentherapie mit konventioneller Fraktionierung. Eine risikoadaptierte Anpassung der Fraktionierung und Gesamtdosis auf Grundlage des Volumens und der Lokalisation des Zielgebiets ist unerlässlich (101).</p> <p>Primäres Ziel der stereotaktischen Strahlentherapie zur Behandlung cerebraler Metastasen ist die langfristige lokale Tumorkontrolle mit minimalem Nebenwirkungsrisiko.</p> <p>Wesentliche technisch-prozessuale Qualitätsanforderungen (Mindestanforderungen, für weitere Details zu den technologischen Anforderungen verweisen wir auf das Expertenpaper der DGMP-Arbeitsgruppe für Physik und Technik in der stereotaktischen Strahlentherapie (102)):</p> <p>Bildgebung zur Definition des Zielvolumens: Das Zielvolumen und alle Risikoorgane werden mit organspezifischen Bildgebungsmodalitäten und standardisierten Bildgebungsprotokollen für stereotaktische Strahlentherapieverfahren definiert. Der Einsatz von Sekundärbildgebung erfordert eine genaue Registrierung mit der Dünnschicht-Computertomographie (CT).</p> <p>Die MRT Bildgebung für die stereotaktische Radiotherapie sollte in Form hochaufgelöster 3D-Sequenzen mit einer Schichtdicke $\leq 1,5$ mm durchgeführt werden. Es sollte eine 3D-Distortionskorrektur für Gradienten-Nichtlinearitäten verursachte Verzerrungen sowie ein patientenspezifisches aktives Shimming</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>erfolgen. Die MRT Simulations-Sequenzen sollten für die stereotaktische Radiotherapie u.A. durch Erhöhung der Pixelbandbreite angepasst werden (103-105).</p> <p>Patientenpositionierung und Zielvolumen-Lokalisierung: Tägliche Bildführung im Behandlungsraum und Online-Korrektur der Position des Zielgebiets mittels On-Board-CT, zusätzlicher CT im Raum oder stereoskopischer Röntgenbildgebung sind erforderlich. Bei der Einzeitbestrahlung kann alternativ zur Bildführung eine invasive Fixation mit einem stereotaktischen Kopffahmen verwendet werden. Bei stereotaktischer Einzeitbestrahlung und fSRT wird bei nicht-invasiver Fixation des Kopfes des Patienten eine Bildführung durchgeführt.</p> <p>Dosierung Die maximal tolerierte Dosis bei Einzeitbestrahlung ist volumenabhängig und liegt bei 24 Gy, 18 Gy und 15 Gy bei Läsionen mit einem Durchmesser von jeweils weniger als 20 mm, 21–30 mm und 31–40 mm (65, 107). Bei der fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie (fSRT) wurden für eine Vielzahl verschiedener Dosisschemata vergleichbare lokale Kontrollraten zur Einzeltadiochirurgie bei geringerer Radionekrose-Rate, vor allem bei größeren Hirnmetastasen, beschrieben (67, 85, 106). Für die fSRT kommen entsprechend der Definition der Stereotaxie der DEGRO AG Stereotaxie 2-12 Fraktionen infrage (39). Die häufig beschriebenen Schemata reichen von 3 x 9 Gy bis zu 12 x 4 Gy, ohne dass aktuell ein klarer Standard besteht. Es gibt retrospektive Hinweise, dass eine stärkere Fraktionierung mit einem weiter reduzierten Radionekrosrisiko einhergeht (107, 108). Eine biologisch effektive Dosis (BED, $\alpha/\beta=12$) von mindestens 40 Gy wurde von Wiggens et al. in einem systematischen Review der Literatur etabliert (109). Eine aktuelle Arbeit von Baliga et al. (110) modellierte die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit ebenfalls anhand der biologischen effektiven Dosis (BED, $\alpha/\beta=10$), wählte jedoch andere Modellparameter. Eingeschlossen in die Analyse wurden 10 Studien, die eine Gesamtdosis von 18-42 Gy in 3-12 Fraktionen applizierten. Die Modellierung sagte bei einer BED von jeweils 40, 50, oder 60 Gy eine lokale Tumorkontrolle nach 1 Jahr von 73%, 78% bzw. 84%, voraus und eine lokale Tumorkontrolle nach 2 Jahren von 62%, 69% bzw. 81%. Die Autoren schlussfolgern, dass somit eine Dosis-Effektbeziehung nachgewiesen wurde und entsprechende Dosierungsschemata prospektiv weiter evaluiert werden sollten. Nach Resektion erfolgt in analoger Weise die Auswahl der Dosis in Abhängigkeit von der Größe der Resektionshöhle und von der Lage zu kritischen Risikoorganen, gegebenenfalls unter Anwendung eines simultan integrierten Protektivvolumens (111).</p>
<p>Varian Medical Systems GmbH</p>	<p>Diese Antwort geben wir in Bezug auf die von uns angebotene HyperArc-Technologie: Da sich HyperArc auf bestehende Plattformen (TrueBeam und Eclipse) stützt, die für alle Patienten in der Strahlentherapie verwendet werden, sind viele Arbeitsschritte bereits von der konventionellen Bestrahlung bekannt. Aus diesem Grund spielt die vorhergehende Erfahrung in der Behandlung intrakranieller Indikationen eine zusätzliche Rolle. Wenn ein Strahlentherapie-Team beispielsweise in der Arbeit mit intrakraniellen Risikostrukturen wie Sehnerv, Chiasma, Hirnstamm usw. geübt ist und mit den Qualitätssicherungsanforderungen zur Bestrahlung kleiner Zielvolumen vertraut ist, hat dies einen erheblichen Einfluss auf die Anwendung mit HyperArc.</p>
<p>CyberKnife Centrum</p>	<p>Der Begriff Radiochirurgie ist gerechtfertigt, denn die Grundlage der SRS und msRS ist höchste Präzision im Submillimeter-Bereich (ca. 0,3mm) gegenüber anderen „stereotaktischen“ (in der Regel bildgeführten) Bestrahlungstechniken (Präzision im Millimeter-Bereich, 1-3mm). Eine weitere Voraussetzung besteht in dem notwendigen, besonders steilen Dosisabfall am Tumorrand, der eine optimale Schonung umgebender, empfindlicher Hirnstrukturen ermöglicht.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Sachgerechte Durchführung im erfahrenen interdisziplinären Team (siehe ad 6.):</p> <ul style="list-style-type: none"> - MRT des gesamten Kopfes, hochauflösend mit Kontrastmittel in ca. 1mm lückenlosen Schichten, - analog Planungs-CT des Kopfes mit vorher hergestellter Maskenfixierung entsprechend der Lagerung bei der Behandlung (Maske hilft den Pat., problemlos den Kopf ruhig zu halten während der Behandlung) <p>Für den Planungsprozess müssen die Pat. nicht vor Ort sein, der Behandlungstag wird mit Ihnen vereinbart.</p> <ul style="list-style-type: none"> - auf der Planungsstation werden die Bilddaten verlustfrei importiert, MRT und CT per Bildfusion „überlagert“, HM als „target“ (Zielvolumen) mit 1mm Saum (als bekannter Infiltrationsbereich) und zu schonende Hirnstrukturen als Risikoorgane Schicht für Schicht konturiert /registriert für die Planung der Dosisverteilung - inverse Planung (gewünschte Dosiswerte können vorher eingegeben werden, dann folgt schrittweise der Optimierungsprozess), mehrere entwickelte Pläne werden im Team miteinander verglichen, der optimale SRS-Plan wird festgelegt und entsprechend für die Behandlung vorbereitet /finalisiert. – am Behandlungstag werden die Pat. mit der Kopfmaske analog zum CT gelagert und automatisiert präzise eingestellt durch Röntgen-Bildführung. Die Behandlung erfolgt, indem sich der Roboterarm mit dem kompakten Linearbeschleuniger um den Kopf herum an verschiedene Punkte bewegt und aus einer Vielzahl von Richtungen exakt kollimierte Strahlen unter kontinuierlicher Bildführung in das Zielvolumen (die HM) appliziert (ca. 40 Minuten). Die Behandlung ist immer ambulant.
Brainlab AG	<p>Die Radiochirurgie ist zu einem Standardverfahren in der radioonkologischen Gesellschaft geworden, das auch außerhalb klinischer Studien und außerhalb spezialisierter Universitätszentren eingesetzt wird. Trotz des höchsten Evidenzgrades in randomisierten kontrollierten Studien und trotz nationaler und internationaler Praxisempfehlungen gibt es keine allgemein akzeptierte Definition von SRS, zumal die genaue Bildsteuerung und –überwachung der Position des Patienten bei der Behandlung den stereotaktischen Rahmen weitgehend ersetzt hat. Dieser mangelnde Konsens wurde von der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) erkannt, und deshalb beauftragte der DEGRO-Vorstand die DEGRO-Arbeitsgruppe für Radiochirurgie und stereotaktische Strahlentherapie, eine Stellungnahme zu Definition und Qualitätsanforderungen der stereotaktischen Strahlentherapie zu erarbeiten [58]. In diesem Dokument wird SRS als eine Methode der perkutanen externen Strahlentherapie definiert, bei der ein klar definiertes Zielvolumen mit hoher Präzision und Genauigkeit mit einer biologisch hohen Strahlendosis in einer einzigen oder wenigen Fraktionen mit lokal kurativer Absicht behandelt wird. Diese Definition impliziert mehrere wesentliche technologische und prozessuale Qualitätsanforderungen für die Planung und Durchführung einer SRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Zielvolumen und alle Risikoorgane sollten unter Verwendung organspezifischer Bildgebungsmodalitäten und standardisierter Bildgebungsprotokolle für stereotaktische Verfahren definiert werden • Tägliche Bildsteuerung und –überwachung im Raum und Online-Korrektur von Zielpositionsfehlern mittels On-Board-CT, zusätzlicher CT im Raum oder stereoskopischem Röntgen ist erforderlich • Eine systematische Beurteilung und konsistente Berücksichtigung periodischer und nichtperiodischer Zielbewegungen während der Bildgebung, der Behandlungsplanung, der Patientenpositionierung und der Durchführung der Behandlung ist erforderlich • Kollimation und Strahlrichtung für SRS erfordern entweder einen Multileaf-Kollimator (MLC) mit Lamellenbreite $\leq 5\text{mm}$ oder konische Kollimatoren gleicher Größe • Die maximale Rastergröße für die Dosisberechnung sollte 1-2 mm betragen, entsprechend den Abmessungen der Zielläsion und der Bildauflösung für die Zieldefinition • Eine geometrische Genauigkeit von maximal 1mm in systemspezifischen End-to-End-Tests. • Kleinfelddosimetrie für die Inbetriebnahme des Systems

Einschätzende(r)	Antwort
	<ul style="list-style-type: none"> • Systemspezifische End-to-End-Tests sowohl für statische als auch für bewegte Zielvolumina • Regelmäßige Überprüfung der geometrischen und dosimetrischen Genauigkeit nach systemspezifischen Richtlinien • Tägliche Qualitätskontrolle der Übereinstimmung des stereotaktischen Rahmens und/oder des Positionierungssystems-Isozentrums mit dem Maschinen-Isozentrum (Beam Isocenter).
Accuray Inc.	<p>Qualitäts- und Strukturvoraussetzungen: Die Vertragsärzte müssen in einer Berufsausübungsgemeinschaft tätig sein, in der mindestens ein Facharzt für Strahlentherapie und/oder Neurochirurgie mit ausreichender Erfahrung/Fachkunde auf dem Fachgebiet der Stereotaxie bzw. Radiochirurgie tätig ist. Darüber hinaus bindet die Berufsausübungsgemeinschaft in Abhängigkeit von der Indikation des zu behandelnden Patienten die folgenden Disziplinen durch Kooperationen ein bzw. beschäftigt diese:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurochirurgie • Strahlentherapie • Radiologie • Neuro-Radiologie • Chirurgisch-onkologische Disziplinen • Internistisch-onkologische Disziplinen <p>Die Vorstellung der Patienten in einem multiprofessionell besetzten Tumorboard bzw. vaskulären Board ist davon unabhängig. Eine regelmäßige Wartung nach Vorgaben des Herstellers erfolgt. Ein Medizinphysikexperte steht zur Verfügung. Eine regelmäßige Überprüfung des gesamten Behandlungspfades von der Bildgebung bis zum Zielpunkt gemäß DIN 6875-1 erfolgt regelmäßig.</p>
Charité, UK Köln, UK Heidelberg	<p>Bestrahlungsgeräte: Mehrere namhafte Medizin-geräte-Hersteller bieten dedizierte Bestrahlungsgeräte oder Hardware-Ergänzungen für bestehende Linearbeschleuniger an. Grundsätzlich sind Rahmen-basierte Systeme von solchen mit Maskenfixierung und adaptiver, bildgestützter Bestrahlung zu unterscheiden. Die notwendigen Eigenschaften zu Erreichung einer ausreichenden Präzision des Verfahrens sind in mehreren Publikationen beschrieben und können mit allen derzeit am Markt befindlichen Geräten für die Radiochirurgie erreicht werden.</p> <p>Qualifikation der Anwender: Die Strahlenbehandlung sollte in einem erfahrenen, interdisziplinären Team von Neurochirurgen, Strahlentherapeuten und Medizinphysik-Experten durchgeführt werden, da nur so die erforderliche Sachkenntnis in den Bereichen funktioneller Neuroanatomie, Strahlenbiologie, klinischer Onkologie und Dosimetrie kleiner Bestrahlungsfelder zum Nutzen des Patienten zusammengeführt werden kann.</p>
Dr. Borström	<p>Voraussetzung für die Bestrahlungsgeräte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dezidierte stereotaktische Linearbeschleuniger (technische Mindestvoraussetzungen und Ansprüche der Qualitätssicherung werden z.B. von der Stereotaxie AG der DEGRO beschrieben). - Anwenderqualifikation: Primär: Facharzt für Neurochirurgie mit Fachkunde Teletherapie in Zusammenarbeit mit sekundär: Facharzt für Strahlentherapie - Es ist eine Stationäre oder teilstationäre Behandlungsoption vorzuhalten <p>Behandlungsablauf:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ausführliche Anamnese, Beratung, Aufklärung und Untersuchung 2. Bei Behandlungswunsch Durchführung der zur Planung erforderlichen Schritte: Anfertigung einer Spezialmaske, Plan-CT und Plan-MRT 3. Beurteilung, Konturierung und Planung durch fachkundigen Arzt 4. Berechnung der Planung durch MPE

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>5. Abschließende gemeinschaftl. Beurteilung des Plans seitens 2er fachkundiger Ärzte (Neurochirurg und Strahlentherapeut)</p> <p>6. Bestrahlung</p> <p>7. Nachgespräch, ca. 1-2 Stunden später</p> <p>8. Erste Kontrolluntersuchung ca. 2 Monate später: Klinisch und mittels MRT</p> <p>9. Dann je nach Befund die ersten 5 Jahre jährliche Nachuntersuchung, danach alle 2 Jahre</p> <p>46</p>
KH Barmherzige Brüder	<p>Die DEGRO Arbeitsgruppe für Radiochirurgie definiert die SRS als eine Methode der perkutanen Strahlentherapie, bei der einem definierten Zielvolumen mit hoher Genauigkeit und Präzision eine hohe Strahlendosis in einer oder wenigen Fraktionen appliziert wird (15). Aus dieser Definition ergeben sich personelle und technologische Qualitätsanforderungen, sowie qualitätsgesicherte Prozessabläufe um eine SRS sicher und effektiv durchführen zu können (15), s. auch Antwort auf Frage 9.</p>
Radprax	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bildgebung zur Definition des Zielvolumens mithilfe eines hochauflösenden Planungs-Computertomogramm und zusätzlich erstellten MRT Bilddatensätzen 2. Registrierung der Bilddatensätze mithilfe von Software sowie die Erstellung eines Bestrahlungsplans. Da sich die geforderte Dosisverteilung von konventionellen Strahlentherapietechniken unterscheidet, wurde in unserer Institution eine spezielle Software der Firma Brainlab angeschafft (Elements®) um die dosimetrischen Eigenschaften und Anforderungen bestmöglich umsetzen zu können durch bspw. Multiple Tischrotationswinkel, die für die Verteilung der Strahlung genutzt werden. Es können mehrere Metastasen gleichzeitig mit einem Bestrahlungsplan behandelt werden und der Patient muss für mehrere Metastasen nur zu einer Behandlungsserie kommen. 3. Die Bestrahlung erfolgt an einem Hochpräzisionsbestrahlungsgerät (Linearbeschleuniger mit einer Genauigkeit unter 1 mm wie bspw. der Truebeam® Linearbeschleuniger der Firma Varian). Das Gerät muss spezielle technische Genauigkeitsanforderungen für die hochpräzise Applikation der Strahlung erfüllen. 4. Tägliche Lagerungskontrolle des Patienten durch Bildgebungsverfahren um die Positionierung des Patienten unter 1 mm zu gewährleisten. Das ExacTrac® Systems positioniert den Patienten mithilfe von Röntgenstrahlung in einem Genauigkeitsbereich von 0,5-0,7mm für alle Freiheitsgrade und Tischrotationswinkel. Ohne das ExacTrac® System wäre keine Lagerungskontrolle bei ausgelenkten Tischrotationen basierend auf der internen Anatomie (durch Röntgenstrahlung) möglich und damit würden Bewegungen innerhalb der Fixationsspielraums des Patienten nicht detektiert und korrigiert werden. Das ist allerdings essentiell um die Genauigkeitsanforderungen zu erfüllen um das Zielvolumen kleinvolumig mit allen Unsicherheiten zu halten. <p>s. Technische Voraussetzungen für die stereotaktische Strahlentherapie als Zusammenarbeit von der DEGRO und DGMP Fachgesellschaft, [4],[5],[16],[17]</p>

E. Ergänzung

12. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt sind und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.

Einschätzende(r)	Antwort
DGNC	<p>Die Begrenzung der SRS auf operable Hirnmetastasen ist abzulehnen. Die Operation und SRS ergänzen sich in der Indikationsstellung und stehen nur selten in Konkurrenz zueinander. Die Definition „operabel“ ist relativ und u.a. abhängig von der Erfahrung des Neurochirurgen sowie technischen Möglichkeiten der Klinik. Hinzu kommen die klinische Situation und Komorbidität des Patienten. Empfehlungen zur multidisziplinären Therapie hierzu sind in nationalen und internationalen Leitlinien abgebildet [11, 13, 17]</p> <p>Nach den aktuellen erfolgreichen Entwicklungen zu systemischen, zielgerichteten Therapien für Hirnmetastasen wird diese zunehmend häufig eingesetzt. Aufgrund der hohen Diskordanzraten zwischen Primärtumor und Hirnmetastase kann bei der Prädiktion des Therapieerfolges nicht vom Primärtumor auf die Metastase geschlossen werden. Somit ist in diesen Fällen eine eigene Gewebegewinnung durch Resektion oder stereotaktische Biopsie erforderlich. [13, 16]</p>
UK Köln	<p>Begrenzung der SRS auf operable Hirnmetastasen nicht sinnvoll, da unterschiedliche Indikationsstellung je nach klinischer Situation (s.o.) und Patienten-Präferenz, dies ist bereits in nationalen und internationalen Leitlinien abgebildet</p>
Praxis für Strahlentherapie München	<p>Die SRS OHNE Spezialausstattung, also ohne Exactrac und einer Lamellendicke > 2,5mm sollte vermieden werden, da dann die erforderliche Präzision (Abweichungen von <0,5mm und <0,5°) nicht erreicht werden kann. Die Indikationsstellung muss zwingend von erfahrenen, fachkundigen Strahlentherapeuten gestellt werden.</p> <p>Ebenso notwendig sind erfahrene Medizin-Physik-Experten. Eine Mindestzahl von wenigstens 50 SRS pro Kalenderjahr ist aus unserer Sicht sinnvoll, da bei der Planung und Durchführung ein routiniertes Team erforderlich ist.</p>
SSK	<p>Es gibt neue Systeme der Stereotaxie, welche es erlauben, multiple Hirnmetastasen in einer Sitzung zu behandeln. Aus einem Isozentrum des Linearbeschleunigers werden mehrere Hirnmetastasen gleichzeitig behandelt, die mehrere cm entfernt vom Isozentrum entfernt liegen können. Diese Form der Behandlung erfordert besondere Planungssysteme und auch besondere Möglichkeiten einer stabilen und überprüfaren Patientenpositionierung. Konventionelle Linearbeschleuniger können aufgerüstet werden um diese technischen Möglichkeiten umzusetzen. Die Beurteilung und Vergütung der Methode sollte allerdings an strenge Regeln für die Qualitätssicherung gekoppelt sein.</p>
DEGRO	<p>Die Ausführungen bewerten umfassend eine Einzeitradiochirurgie (SRS) sowie eine fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (fSRT) zur Behandlung von zerebralen Metastasen. Sie ordnet die stereotaktische Bestrahlung ein hinsichtlich alternativer Verfahren, insbesondere der Resektion, die nur für ausgesuchte klinische Situationen indiziert wird und zeigt auch die Notwendigkeit einer postoperativen Strahlentherapie nach Resektion auf.</p> <p>Die alleinige Betrachtung von operablen Hirnmetastasen würde nur einen sehr begrenzten Teil der evidenzbasierten Therapieentscheidung für Patienten mit Hirnmetastasen abbilden und würde so weder der klinischen Situation noch der Bedeutung der stereotaktischen Radiotherapie zur Behandlung von Hirnmetastasen gerecht.</p> <p>Die Definition des Begriffs „operabel“ in dem klinischen Kontext ist zudem schwierig, da die Bewertung der Verfahren weniger von einer technischen</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Operabilität als von klinischen Kriterien und der Notwendigkeit einer postoperativen Therapie abhängen muss. Somit stellt sich die Frage der Entscheidung eines operativen oder strahlentherapeutischen Vorgehens als Kontroverse im klinischen Kontext selten, so dass zu dieser Frage nur wenige Arbeiten, jedoch keine hochrangige Evidenz existiert. Die Ausführungen sind zudem auf die fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie ausgeweitet, um die Frage von Risiken evidenzbasiert zu beantworten und Möglichkeiten der Reduktion von Nebenwirkungen durch ein differenziertes strahlentherapeutisches Vorgehen aufzuzeigen.</p>
Varian Medical Systems GmbH	-
CyberKnife Centrum	<p>Heute ist die SRS bereits die führende Behandlungsmethode im Spektrum der Behandlungsoptionen bei HM (siehe ad 4.). Die alleinige SRS wird der SRS plus WBRT vorgezogen, nach einer OP wird der Resektionsbereich zunehmend mit SRS „lokal nachbestrahlt“, die WBRT wird wegen zu niedriger Dosis und der Gefahr kognitiver Defekte „in Reserve gehalten. Es läuft eine Phase II-Studie zur Bewertung einer präoperativen SRS bei operationsbedürftigen HM.</p> <p>Huff, WX et al. Radiation Oncology (2018) 13:252 https://doi.org/10.1186/s13014-018-1178-8 Efficacy of pre-operative stereotactic radiosurgery followed by surgical resection and correlative radiobiological analysis for patients with 1–4 brain metastases: study protocol for a phase II trial</p> <p>Mahajan, A et al. Lancet Oncol. 2017 August ; 18(8): 1040–1048. Prospective Randomized Trial of Post-operative Stereotactic Radiosurgery versus Observation for Completely Resected Brain Metastases</p> <p>Soike, MH et al. Neurosurgery VOLUME 84 NUMBER 3 MARCH 2019, 558-566 Does Stereotactic Radiosurgery Have a Role in the Management of Patients Presenting With 4 or More Brain Metastases?</p> <p>Becker, G et al. (Hrsg.) DE GRUYTER 2020 Robotergeführte Radiochirurgie, Band 1 (Cranielle und spinale Indikationen), 39-60</p> <p>Auch im Falle einer Vorbestrahlung oder Rezidiv-HM kann die SRS erfolgreich eingesetzt werden, mit dem CyberKnife-Planungssystem ist dabei die exakte Berücksichtigung der bereits applizierten Dosiswerte möglich. Die Leistungserbringung mit der Linearbeschleuniger-Technologie (inklusive CyberKnife) verursacht kein Entsorgungsproblem verbrauchter Strahlenquellen als nukleare Reststoffe.</p>
Brainlab AG	<p>Die kanadische Behörde für Arzneimittel und Technologien im Gesundheitswesen (CADTH) hat vorhandene Evidenz gesammelt, überprüft und verschiedene SRS-Systeme miteinander verglichen [87]. Die im CADTH-Bericht präsentierte Evidenz ist nicht in der Lage, zwischen Gamma Knife und Linac-basierten SRS-Systemen hinsichtlich klinischer Wirksamkeit, Sicherheit und Kosteneffizienz zu unterscheiden. Es wurden Nachweise für statistisch signifikante Unterschiede bei dosimetrischen Parametern, die die Genauigkeit und Präzision widerspiegeln, identifiziert. Diese Unterschiede begünstigten nicht ausschließlich das Gamma Knife oder linac-basierte SRS-Systeme. Zudem wurden keine Anhaltspunkte dafür gefunden, dass diese Unterschiede von klinischer Relevanz sind. Darüber hinaus fand die Literaturrecherche in diesem Bericht keine evidenzbasierten Richtlinien, die spezifisch für ein bestimmtes SRS-System waren. Bei multiplen Hirnmetastasen wurden in der Vergangenheit der Planungsaufwand und die Behandlungszeit mit der Anzahl der Zielvolumina bei multiplen isozentrischen SRS-Behandlungen korreliert. Die Implementierung einer Behandlungstechnik mit nur einem einzigen Isozentrum mit Brainlab Elements für linac-basierte SRS hat sich signifikant auf die Patientenerfahrung, den Nutzen für den Anbieter und den Durchsatz ausgewirkt.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Bei einem Vergleich der zeitgesteuerten aktivitätsbasierten Kostenbewertung von single-isocenter versus mehrfach-isozentrischer SRS für multiple Hirnmetastasen wurde gezeigt, dass eine single-isocenter linac-basierte SRS schon ab 2 Läsionen Zeit und Ressourcen spart, mit inkrementellen Vorteilen für jede weitere zu behandelnde Läsion [88]. Andere retrospektive Studien haben gezeigt, dass die single-isocenter Behandlungstechnik mit Brainlab Elements im Vergleich zu mehrfach-isozentrischen Techniken wie Gamma Knife [89], [90], [91] die Behandlung von mehreren Läsionen ohne Qualitätseinbußen ermöglicht. Es ist jedoch zu beachten, dass die Auswirkungen der intrafraktionellen Patientenbewegung während der Behandlung mit daraus folgenden Rotationsfehlern bei der Verwendung eines einzigen Isozentrums stärker sind. Unkorrigierte Patientenbewegung bei der Behandlungen mit einem Isozentrum haben einen signifikanten Verlust der Dosisabdeckung für kleine Zielvolumina gezeigt, was bedeutet, dass eine kontinuierliche Überwachung und Korrektur der Intrafraktionsbewegungen absolut erforderlich ist wenn nur kleine Margins appliziert werden. Die Internationale Kommission für Strahlungseinheiten und Strahlenschutz (ICRU) hat in ihren Berichten 50 [92], 62 [93] und 91 das Prinzip der für die Unsicherheit im Planungs- und Abgabeprozess erforderlichen Spielräume, d.h. das Konzept eines Planungszielvolumens (PTV), beschrieben. Übermäßig restriktive PTV-Säume können zu einer geografischen Verfehlung und Unterdosierung führen; umgekehrt können übermäßige Säume die Toxizität von normalem Gewebe erhöhen und bei Volumenbasierten Dosisschemata zu einer niedrigeren Verschreibungsdosis.</p> <p>Es hat sich gezeigt, dass die intrafraktionelle Bewegungskorrektur ein signifikanter Parameter ist, der bei Patienten mit mehreren Hirnmetastasen eine identische lokale Kontrolle im Vergleich zu single target- oder single-isocenter Behandlungen ermöglicht [95]. Eine lokale Kontrolle von 89% nach einem Jahr stimmt mit den publizierten Ergebnissen von single target SRS- oder single-isocenter- SRS Behandlungen bei Patienten mit bis zu zehn Hirnmetastasen überein. Diese Studie bestätigte, dass Brainlab unter Verwendung eines einzigen Isozentrums in Verbindung mit einer Bildführung, Brainlab ExacTrac Dynamic, eine praktische Behandlungsoption darstellt, die eine hohe lokale Kontrolle und eine signifikante Verkürzung der Behandlungsdauer im Vergleich zu anderen Techniken bietet. Auch bei Patienten mit 10 oder mehr Hirnmetastasen wurde festgestellt, dass SRS ein wirksamer und sicherer Ansatz ist, die neurokognitive Funktion bei der Mehrheit der Patienten mit Vorbehandlung aufrechtzuerhalten [96]. Es wurde berichtet, dass die rahmenlose single-isocenter-SRS Behandlung mit Brainlab Elements und ExacTrac Dynamic bei Patienten mit einer großen Anzahl von Läsionen einen geeigneten Ansatz bietet und eine schnelle und genaue Behandlung ermöglicht.</p> <p>Eine inter- und intrafraktionelle Verifikation der Patientenposition ist für eine präzise Bestrahlung von Hirnmetastasen essentiell. Da bei Linac-basierter SRS mit verschiedenen Tischwinkeln bestrahlt wird, ist die Verifikation an jedem geplanten Tischwinkel wichtig. Cone-Beam CT- und kV-kV-Bildgebung erlauben eine radiographische Positionierung und Kontrolle bei einem Tischwinkel von 0 Grad, erlauben jedoch nicht eine Verifikation bei nicht-koplanaren Tischwinkeln. Die von verschiedenen Autoren berichteten Patienten-Repositionierungsraten nach der Rotation des Tisches variieren zwischen 12% und 66% aller Tischwinkel [97] [98] [99] [100] [101] [102] [103]. Die Häufigkeit hängt hierbei mit dem definierten Action Threshold (vordefinierten Schwellenwerten) zusammen. Werden kleinere Schwellenwerte angesetzt, erhöht sich die Anzahl der notwendigen Repositionierungen. Eine Rahmenlose Überwachungslösungen für die Radiochirurgie muss kleine Sicherheitssäume (Margins) durch niedrige Thresholds stützen und eine häufige Repositionierung ermöglichen. Das ExacTrac System erlaubt eine radiographische Verifikation bei jedem Tischwinkel die durch eine Fusion von stereoskopischen Röntgenbildern mit Digitally Reconstructed Radiographs (DRR) eine Abweichung in 6 Freiheitsgraden berechnet. Dadurch können Positionsabweichungen basierend auf der</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>intrakraniellen Anatomie im submillimetrischen Bereich [104] [105] [106] [107] [108] [109]. Bei der Erkennung einer Positionsabweichung kann ExacTrac die Bestrahlung anhalten und dann eine effiziente und genaue Korrektur der Patientenposition in sechs Freiheitsgraden durchführen. Diese Korrektur basiert auf den stereoskopischen Röntgenbildern an beliebigen Tischwinkeln, und bietet, speziell bei nicht-koplanaren Winkeln, einen klaren Vorteil. Im Vergleich dazu, muss bei einem reinen oberflächengeführten (SGRT) System, sobald eine Positionsabweichung erkannt wurde, der Behandlungstisch zur Korrektur der Position immer auf null Grad gedreht werden um ein Cone-Beam CT oder eine kV-kV durchzuführen [99]. Dadurch wird die Behandlungszeit verlängert, was nach Tarnavski et al. mit einem größeren Risiko für Positionierungsfehler der Behandlung korreliert [110].</p>
<p>Charité, UK Köln, UK Heidelberg</p>	<p>Die Begrenzung der SRS auf operable Hirnmetastasen ist abzulehnen. Die Operation und SRS ergänzen sich in der Indikationsstellung und stehen nur selten in Konkurrenz zueinander. Die Definition „operabel“ ist relativ und u.a. abhängig von der Erfahrung des Neurochirurgen sowie technischen Möglichkeiten der Klinik. Hinzu kommen die klinische Situation und Komorbiditäten des Patienten. Empfehlungen zur multidisziplinären Therapie hierzu sind in nationalen und internationalen Leitlinien abgebildet [3, 5, 6]. Ein wichtiger Vorteil der SRS ist die ambulante, wenig zeitkritische Anwendbarkeit, welche einen Einsatz auch parallel zu Chemotherapien oder in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit einer Immun- oder zielgerichteten Therapie zulässt. Nach den aktuellen erfolgreichen Entwicklungen zu systemischen, zielgerichteten Therapien für Hirnmetastasen wird diese zunehmend häufig eingesetzt. Aufgrund der hohen Diskordanzraten zwischen Primärtumor und Hirnmetastase kann bei der Prädiktion des Therapieerfolges nicht vom Primärtumor auf die Metastase geschlossen werden. Somit ist in diesen Fällen eine eigene Gewebegewinnung durch Resektion oder stereotaktische Biopsie erforderlich. [3, 22]</p>
<p>Dr. Borström</p>	<p>83 - 92</p>
<p>KH Barmherzige Brüder</p>	<p>Eine SRS bei Hirnmetastasen muss nicht ausschließlich an einem spezialisierten Gerät wie einem Gamma-Knife oder Cyber-Knife erfolgen (nur wenige Zentren in Deutschland sind damit ausgestattet), sondern kann im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit genauso gut mit Hilfe eines entsprechend ausgerüsteten Linearbeschleunigers (inkl. Linac-basiertem SRSSystems) erfolgen. Das macht diese nebenwirkungsarme und gleichzeitig hocheffektive Bestrahlungsmethode mehr Patienten in Deutschland zugänglich, die dann i.d.R. heimatnäher behandelt werden können. Im Idealfall sollte die SRS nur in spezialisierten Zentren erfolgen, die zusätzlich über ein zertifiziertes Neuroonkologisches Zentrum verfügen, damit eine bestmögliche interdisziplinäre Patientenbetreuung sichergestellt ist. Auch wird in diesen Zentren eine gewisse Mindestanzahl von SRS Behandlungen pro Jahr erreicht, was wiederum zur routinierten, sicheren Durchführung einer SRS erforderlich ist.</p>
<p>Radprax</p>	<p>[16], [17]</p>

III. Literaturlisten

a. Literaturliste Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie

1. Aoyama, H., M. Tago, and H. Shirato, Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2015. 1(4): p. 457-64.
2. Ayas, A.W., et al., Postoperative local fractionated radiotherapy for resected single brain metastases. *Strahlenther Onkol*, 2018. 194(12): p. 1163-1170.
3. Barnholtz-Sloan, J.S., et al., Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*, 2004. 22(14): p. 2865-72.
4. Brown, P.D., et al., 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*, 2017. 18(8): p. 1049-1060.
5. Brown, P.D., et al., Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 2016. 316(4): p. 401-409.
6. Churilla, T.M., et al., Comparison of Local Control of Brain Metastases With Stereotactic Radiosurgery vs Surgical Resection: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2019. 5(2): p. 243-247.
7. Gavrilovic, I.T. and J.B. Posner, Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol*, 2005. 75(1): p. 5-14.
8. Kocher, M., et al., 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*, 2011. 29(2): p. 134-41.
9. Kocher, M., et al., Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol*, 2014. 190(6): p. 521-32.
10. Maldaun, M.V., et al., Radiosurgery in the treatment of brain metastases: critical review regarding complications. *Neurosurg Rev*, 2008. 31(1): p. 1-8; discussion 8-9
11. National-Comprehensive-Cancer-Network, *Central Nervous System Cancers – Version 3.2019*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), 2019.
12. Shin, S.M., et al., *Resection Followed by Involved-Field Fractionated Radiotherapy in the Management of Single Brain Metastasis*. *Front Oncol*, 2015. 5: p. 206.
13. Soffietti, R., et al., *Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO)*. *Neuro Oncol*, 2017. 19(2): p. 162-174.
14. Soffietti, R., et al., *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*, 2013. 31(1): p. 65-72.

15. Sperduto, P.W., et al., *Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases*. J Clin Oncol, 2012. **30**(4): p. 419-25.
16. Timmer, M., et al., *Discordance and Conversion Rates of Progesterone-, Estrogen-, and HER2/neu-Receptor Status in Primary Breast Cancer and Brain Metastasis Mainly Triggered by Hormone Therapy*. Anticancer Res, 2017. **37**(9): p. 4859-4865.
17. Weller M, D.G.f.N., *Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. AWMF-Leitlinien, 2015.
18. Yamamoto, M., et al., *A Multi-institutional Prospective Observational Study of Stereotactic Radiosurgery for Patients With Multiple Brain Metastases (JLGK0901 Study Update): Irradiation-related Complications and Long-term Maintenance of Mini-Mental State Examination Scores*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. **99**(1): p. 31-40.
19. Yamamoto, M., et al., *Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study*. Lancet Oncol, 2014. **15**(4): p. 387-95.

b. Literaturliste Klinik für Stereotaxie und funktionelle Neurochirurgie, Zentrum für Neurochirurgie, Uniklinik Köln

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Aoyama H, Tago M, Shirato H, Japanese Radiation Oncology Study Group I
	TI:	Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial
	SO:	JAMA Oncol 2015, 1(4):457-464
2	AU:	Ayas AW, Grau S, Jablonska K, Ruess D, Ruge M, Marnitz S, Goldbrunner R, Kocher M
	TI:	Postoperative local fractionated radiotherapy for resected single brain metastases
	SO:	Strahlenther Onkol 2018, 194(12):1163-1170
3	AU:	Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE
	TI:	Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System
	SO:	J Clin Oncol 2004, 22(14):2865-2872
4	AU:	Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, Greenspoon J, Parney IF, Laack NNI, Ashman JB et al.
	TI:	Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC.3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial
	SO:	Lancet Oncol 2017, 18(8):1049-1060
5	AU:	Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Barker FG, 2nd, Deming R, Burri SH et al.
	TI:	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
	SO:	JAMA 2016, 316(4):401-409
6	AU:	Gavrilovic IT, Posner JB
	TI:	Brain metastases: epidemiology and pathophysiology
	SO:	J Neurooncol 2005, 75(1):5-14
7	AU:	Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C et al
	TI:	Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study
	SO:	J Clin Oncol 2011, 29(2):134-141
8	AU:	Kocher M, Wittig A, Piroth MD, Treuer H, Seegenschmiedt H, Ruge M, Grosu AL, Guckenberger M

	TI:	Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy
	SO:	Strahlenther Onkol 2014, 190(6):521-532
9	AU:	Shin SM, Vatner RE, Tam M, Golfinos JG, Narayana A, Kondziolka D, Silverman JS
	TI:	Resection Followed by Involved-Field Fractionated Radiotherapy in the Management of Single Brain Metastasis
	SO:	Front Oncol 2015, 5:206
10	AU:	Sneed PK, Mendez J, Vemer-van den Hoek JG, Seymour ZA, Ma L, Molinaro AM, Fogh SE, Nakamura JL, McDermott MW
	TI:	Adverse radiation effect after stereotactic radiosurgery for brain metastases: incidence, time course, and risk factors
	SO:	J Neurosurg 2015, 123(2):373-386
11	AU:	Soffiatti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, Marosi C, Metellus P, Radbruch A, Villa Freixa SS et al.
	TI:	Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO).
	SO:	Neuro Oncol 2017, 19(2):162-174.
12	AU:	Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Chao ST, Weil RJ, Suh J et al.
	TI:	Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases
	SO:	J Clin Oncol 2012, 30(4):419-425
13	AU:	Weller M, Deutsche Gesellschaft für Neurologie
	TI:	Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie
	SO:	AWMF-Leitlinien, 2015
14	AU:	Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y, Sato Y, Kawagishi J, Yamanaka K, Shuto T, Akabane A, Jokura H, Yomo S et al.
	TI:	A Multi-institutional Prospective Observational Study of Stereotactic Radiosurgery for Patients With Multiple Brain Metastases (JLGK0901 Study Update): Irradiation-related Complications and Long-term Maintenance of Mini-Mental State Examination Scores
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017, 99(1):31-40
15	AU:	Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, Yamanaka K, Sato Y, Jokura H, Yomo S et al.
	TI:	Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study
	SO:	Lancet Oncol 2014, 15(4):387-395
16	AU:	Churilla TM, Chowdhury IH, Handorf E, Collette L, Collette S, Dong Y, Alexander BM, Kocher M, Soffiatti R, Claus EB et al

	TI:	Comparison of Local Control of Brain Metastases With Stereotactic Radiosurgery vs Surgical Resection: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial
	SO:	JAMA Oncol 2019, 5(2):243-247
17	AU:	Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW
	TI:	Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial
	SO:	J Neurooncol 2008, 87(3):299-307
18	AU:	National Comprehensive Cancer Network
	TI:	Central Nervous System Cancers - Version 3.2019.
	SO:	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), 2019
19	AU:	Soffiatti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C et al
	TI:	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
	SO:	J Clin Oncol 2013, 31(1):65-72

c. Literaturliste Strahlenschutzkommission

1. Brown et al. 2017 Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, Greenspoon J, Parney IF, Laack NNI, Ashman JB, Bahary JP, Hadjipanayis CG, Urbanic JJ, Barker FG, 2nd, Farace E, Khuntia D, Giannini C, Buckner JC, Galanis E, Roberge D. 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.* 2017 Aug;18(8):1049-60, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30441-2, Epub 2017/07/09
2. Chow et al. 2014 Chow R, Lao N, Popovic M, Chow E, Cella D, Beaumont J, Lam H, Pulenzas N, Bedard G, Wong E, DeAngelis C, Bottomley A. Comparison of the EORTC QLQ-BN20 and the FACT-Br quality of life questionnaires for patients with primary brain cancers: a literature review. *Support Care Cancer.* 2014 Sep;22(9):2593-8, doi: 10.1007/s00520-014-2352-7, Epub 2014/07/13
3. Churilla et al. 2019 Churilla TM, Chowdhury IH, Handorf E, Collette L, Collette S, Dong Y, Alexander BM, Kocher M, Soffiatti R, Claus EB, Weiss SE. Comparison of Local Control of Brain Metastases With Stereotactic Radiosurgery vs Surgical Resection: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019 Feb 1;5(2):243-7, doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4610, Epub 2018/11/13
4. Guckenberger et al. 2020 Guckenberger M, Baus WW, Blanck O, Combs SE, Debus J, Engenhart-Cabillic R, Gauer T, Grosu AL, Schmitt D, Tanadini-Lang S, Moustakis C. Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery. *Strahlenther Onkol.* 2020 May;196(5):417-20, doi: 10.1007/s00066-020-01603-1, Epub 2020/03/27
5. Mahajan et al. 2017 Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, Settle S, Prabhu SS, Lang FF, Levine N, McGovern S, Sulman E, McCutcheon IE, Azeem S, Cahill D, Tatsui C, Heimberger AB, Ferguson S, Ghia A, Demonte F, Raza S, Guha-Thakurta N, Yang J, Sawaya R, Hess KR, Rao G. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1040-8, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30414-X, Epub 2017/07/09
6. NCCN 2020 NCCN. NCCN Guidelines. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, 24.11.2020
7. Niranjana et al. 2019 Niranjana A, Monaco E, Flickinger J, Lunsford LD. Guidelines for Multiple Brain Metastases Radiosurgery. *Prog Neurol Surg.* 2019;34:100-9, doi: 10.1159/000493055, Epub 2019/05/17
8. QxMD 2020 QxMD. Brain Metastases Prognostic Index. https://qxmd.com/calculate/calculator_357/brain-metastases-prognostic-index, 24.11.2020

d. Literaturliste Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)

Tabellen - Vorlage „Literaturliste“

Einschätzung zum Thema „stereotaktischen Radiochirurgie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit operablen Hirnmetastasen.“

Literaturliste [Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Nayak L, Lee EQ, Wen PY.
	TI:	Epidemiology of brain metastases.
	SO:	Current Oncology Reports 2012;14(1):48-54.
2	AU:	Tabouret E, Chinot O, Metellus P, Tallet A, Viens P, Goncalves A.
	TI:	Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview.
	SO:	Anticancer Res (2012) 32(11):4655-62.
3	AU:	Gould J.
	TI:	Breaking down the epidemiology of brain cancer.
	SO:	Nature. 2018 Sep;561(7724):S40-S41.
4	AU:	Maher EA, Mietz J, Arteaga CL, DePinho RA, Mohla S.
	TI:	Brain metastasis: opportunities in basic and translational research
	SO:	Cancer Res. 2009 Aug 1;69(15):6015-20.
5	AU:	Lin NU, Bellon JR, Winer EP.
	TI:	CNS metastases in breast cancer.
	SO:	J Clin Oncol. 2004 Sep 1;22(17):3608-17.
6	AU:	Schroeder T, Bittrich P, Kuhne JF, Noebel C, Leischner H, Fiehler J, Schroeder J, Schoen G, Gellissen S.
	TI:	Mapping distribution of brain metastases: does the primary tumor matter?
	SO:	J Neurooncol. 2020 Mar;147(1):229-235.
7	AU:	Yanagihara TK, McFaline-Figueroa JR, Giacalone NJ, Lee AV, Soni V, Hwang ME, Hsieh KT, Saraf A, Wu CC, Yang D, Wen PY, Ashamalla H, Aizer AA, Wang TJC, Huang RY.
	TI:	A low percentage of metastases in deep brain and temporal lobe structures.
	SO:	Neuro Oncol. 2019 May 6;21(5):640-647.
8	AU:	Hong AM, Fogarty GB, Dolven-Jacobsen K, Burmeister BH, Lo SN, Haydu LE, Vardy JL, Nowak AK, Dhillon HM, Ahmed T, Shivalingam B, Long GV, Menzies AM, Hruby G, Drummond KJ, Mandel C, Middleton MR, Reisse CH, Paton EJ, Steel V, Williams NC, Scolyer RA, Morton RL, Thompson JF.
	TI:	Adjuvant Whole-Brain Radiation Therapy Compared With Observation After Local Treatment of Melanoma Brain Metastases: A Multicenter, Randomized Phase III Trial.
	SO:	J Clin Oncol. 2019 Nov 20;37(33):3132-3141.
9	AU:	Gallagher IS, Watanabe Y, DeFor TE, Dusenbery KE, Lee CK, Hunt MA, Lin HY, Yuan J.
	TI:	BRAF Mutation Is Associated with Improved Local Control of Melanoma Brain Metastases Treated with Gamma Knife Radiosurgery.
	SO:	Front Oncol. 2016 May 2;6:107.
	AU:	Ly D, Bagshaw HP, Anker CJ, Tward JD, Grossmann KF, Jensen RL, Shrieve DC.

10	TI:	Local control after stereotactic radiosurgery for brain metastases in patients with melanoma with and without BRAF mutation and treatment.
	SO:	J Neurosurg. 2015 Aug;123(2):395-401.
11	AU:	Robin TP, Jones BL, Amini A, Koshy M, Gaspar LE, Liu AK, Nath SK, Kavanagh BD, Camidge DR, Rusthoven CG.
	TI:	Radiosurgery alone is associated with favorable outcomes for brain metastases from small-cell lung cancer.
12	SO:	Lung Cancer. 2018 Jun;120:88-90.
	AU:	Rusthoven CG, Yamamoto M, Bernhardt D, Smith DE, Gao D, Serizawa T, Yomo S, Aiyama H, Higuchi Y, Shuto T, Akabane A, Sato Y, Niranjana A, Faramand AM, Lunsford LD, McInerney J, Tuanquin LC, Zacharia BE, Chiang V, Singh C, Yu JB, Braunstein S, Mathieu D, Touchette CJ, Lee CC, Yang HC, Aizer AA, Cagney DN, Chan MD, Kondziolka D, Bernstein K, Silverman JS, Grills IS, Siddiqui ZA, Yuan JC, Sheehan JP, Cordeiro D, Nosaki K, Seto T, Deibert CP, Verma V, Day S, Halasz LM, Warnick RE, Trifiletti DM, Palmer JD, Attia A, Li B, Cifarelli CP, Brown PD, Vargo JA, Combs SE, Kessel KA, Rieken S, Patel S, Guckenberger M, Andratschke N, Kavanagh BD, Robin TP.
13	TI:	Evaluation of First-line Radiosurgery vs Whole-Brain Radiotherapy for Small Cell Lung Cancer Brain Metastases: The FIRE-SCLC Cohort Study.
	SO:	JAMA Oncol. 2020 Jul 1;6(7):1028-1037.
14	AU:	Faramand A, Niranjana A, Kano H, Flickinger J, Lunsford LD.
	TI:	Primary or salvage stereotactic radiosurgery for brain metastatic small cell lung cancer.
15	SO:	J Neurooncol, 2019. 144(1): 217-225.
	AU:	Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih H, Kirkpatrick J, Schwer A, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely J, Sperduto CM, Mehta M.
16	TI:	Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients.
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Jul 1;77(3):655-61.
17	AU:	Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, Shanley R, Yeh N, Gaspar LE, Braunstein S, Sneed P, Boyle J, Kirkpatrick JP, Mak KS, Shih HA, Engelman A, Roberge D, Arvold ND, Alexander B, Awad MM, Contessa J, Chiang V, Hardie J, Ma D, Lou E, Sperduto W, Mehta MP.
	TI:	Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA)
18	SO:	JAMA Oncol. 2017 Jun 1;3(6):827-831.
	AU:	Sperduto PW, Jiang W, Brown PD, Braunstein S, Sneed P, Wattson DA, Shih HA, Bangdiwala A, Shanley R, Lockney NA, Beal K, Lou E, Amatruda T, Sperduto WA, Kirkpatrick JP, Yeh N, Gaspar LE, Molitoris JK, Masucci L, Roberge D, Yu J, Chiang V, Mehta M.
19	TI:	Estimating Survival in Melanoma Patients With Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Melanoma Using Molecular Markers (Melanoma-molGPA).

	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 Nov 15;99(4):812-816.
	AU:	
17	TI:	NCCN Guidelines Version 3.2020 Central Nervous System cancers
	SO:	
	AU:	
18	TI:	Deutsche S2 AWMF
	SO:	
	AU:	Kocher M, Wittig A, Piroth MD, Treuer H, Seegenschmiedt H, Ruge M, Grosu AL, Guckenberger M
19	TI:	Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy.
	SO:	Strahlenther Onkol. 2014 Jun;190(6):521-32.
	AU:	Ewend MG, Morris DE, Carey LA, Ladha AM, Brem S.
20	TI:	Guidelines for the initial management of metastatic brain tumors: role of surgery, radiosurgery, and radiation therapy.
	SO:	J Natl Compr Canc Netw. 2008 May;6(5):505-13
	AU:	Nieder C, Mehta MP, Geinitz H, Grosu AL,
21	TI:	Prognostic and Predictive Factors in Patients with Brain Metastases from Solid Tumors: A Review of Published Nomograms.
	SO:	Crit Rev Oncol Hematol 2018 Jun;126:13-18.
	AU:	Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, Greenspoon J, Parney IF, Laack NNI, Ashman JB, Bahary JP, Hadjipanayis CG, Urbanic JJ, Barker FG 2nd, Farace E, Khuntia D, Giannini C, Buckner JC, Galanis E, Roberge D.
22	TI:	Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial.
	SO:	Lancet Oncol. 2017. 18(8): p. 1049-1060.
	AU:	Palmer JD, Greenspoon J, Brown PD, Johnson DR, Roberge D.
23	TI:	Neuro-Oncology Practice Clinical Debate: stereotactic radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy following surgical resection for brain metastasis
	SO:	Neurooncol Pract. 2020 Jun;7(3):263-267.
	AU:	Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, Yamanaka K, Sato Y, Jokura H, Yomo S, Nagano O, Kenai H, Moriki A, Suzuki S, Kida Y, Iwai Y, Hayashi M, Onishi H, Gondo M, Sato M, Akimitsu T, Kubo K, Kikuchi Y, Shibasaki T, Goto T, Takanashi M, Mori Y, Takakura K, Saeki N, Kunieda E, Aoyama H, Momoshima S, Tsuchiya K.
24	TI:	Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study.
	SO:	Lancet Oncol. 2014 Apr;15(4):387-95.
	AU:	Banfill KE, Bownes PJ, St Clair SE, Loughrey C, Hatfield P.
25	TI:	Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases: impact of cerebral disease burden on survival.
	SO:	Br J Neurosurg. 2012 Oct;26(5):674-8.

	AU:	Farris M, McTyre ER, Cramer CK, Hughes R, Randolph DM 2nd, Ayala-Peacock DN, Bourland JD, Ruiz J, Watabe K, Laxton AW, Tatter SB, Zhou X, Chan MD.
26	TI:	Brain Metastasis Velocity: A Novel Prognostic Metric Predictive of Overall Survival and Freedom From Whole-Brain Radiation Therapy After Distant Brain Failure Following Upfront Radiosurgery Alone.
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 May 1;98(1):131-141.
	AU:	Ewend MG, Morris DE, Carey LA, Ladha AM, Brem S.
27	TI:	Guidelines for the initial management of metastatic brain tumors: role of surgery, radiosurgery, and radiation therapy.
	SO:	J Natl Compr Canc Netw. 2008 May;6(5):505-13
	AU:	Churilla TM, Chowdhury IH, Handorf E, Collette L, Collette S, Dong Y, Alexander BM, Kocher M, Soffiatti R, Claus EB, Weiss SE.
28	TI:	Comparison of Local Control of Brain Metastases With Stereotactic Radiosurgery vs Surgical Resection: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial.
	SO:	JAMA Oncol. 2019 Feb 1;5(2):243-247.
	AU:	Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, Settle S, Prabhu SS, Lang FF, Levine N, McGovern S, Sulman E, McCutcheon IE, Azeem S, Cahill D, Tatsui C, Heimberger AB, Ferguson S, Ghia A, Demonte F, Raza S, Guha-Thakurta N, Yang J, Sawaya R, Hess KR, Rao G.
29	TI:	Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial.
	SO:	Lancet Oncol. 2017 Aug;18(8):1040-1048.
	AU:	Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller RP
30	TI:	Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study.
	SO:	J Clin Oncol. 2011 Jan 10;29(2):134-41.
	AU:	Ayas AW, Grau S, Jablonska K, Ruess D, Ruge M Marnitz S, Goldbrunner R, Kocher M
31	TI:	Postoperative local fractionated radiotherapy for resected single brain Metastases
	SO:	Strahlenther Onkol. 2018; 194:1163–1170
	AU:	Connolly EP, Mathew M, Tam M, King JV, Kunnakkat SD, Parker EC, Golfinos JG, Gruber ML, Narayana
32	TI:	Involved field radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastases—mature results.
	SO:	Neuro Oncol. 2013 May;15(5):589-94
	AU:	Lamba N, Muskens IS, DiRisio AC, Meijer L, Briceno V, Edrees H, Aslam B, Minhas S, Verhoeff JJC, Kleynen CE, Smith TR, Mekary RA, Broekman ML.
33	TI:	Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis.
	SO:	Radiat Oncol. 2017 Jun 24;12(1):106.

	AU:	Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW.
34	TI:	Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial.
	SO:	J Neuro-Oncol 2008;87:299-307
	AU:	Patel KR, Prabhu RS, Kandula S, Oliver DE, Kim S, Hadjipanayis C, Olson JJ, Oyesiku N, Curran WJ, Khan MK, Shu HK, Crocker I.
35	TI:	Intracranial control and radiographic changes with adjuvant radiation therapy for resected brain metastases: whole brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery alone.
	SO:	J Neurooncol. 2014;120(3):657-663.
	AU:	Graber JJ, Cobbs CS Olson JJ
36	TI:	Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Use of Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors
	SO:	Neurosurgery, vol. 84, no. 3, pp. E168-E170, 2019
	AU:	Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Barker FG 2nd, Deming R, Burri SH, Ménard C, Chung C, Stieber VW, Pollock BE, Galanis E, Buckner JC, Asher AL.
37	TI:	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.
	SO:	JAMA. 2016 Jul 26;316(4):401-409.
	AU:	Combs SE, Bilger A, Diehl C, Bretzinger E, Lorenz H, Oehlke O, Specht HM, Kirstein A, Grosu AL.
38	TI:	Multicenter analysis of stereotactic radiotherapy of the resection cavity in patients with brain metastases.
	SO:	Cancer Med. 2018 Jun;7(6):2319-2327
	AU:	Eitz KA, Lo SS, Soliman H, Sahgal A, Theriault A, Pinkham MB, Foote MC, Song AJ, Shi W, Redmond KJ, Gui C, Kumar AMS, Machtay M, Meyer B, Combs SE.
39	TI:	Multi-institutional Analysis of Prognostic Factors and Outcomes After Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy to the Resection Cavity in Patients With Brain Metastases.
	SO:	JAMA Oncol. 2020 Oct 15:e204630.
	AU:	Brennan C, Yang TJ, Hilden P, Zhang Z, Chan K, Yamada Y, Chan TA, Lymberis SC, Narayana A, Tabar V, Gutin PH, Ballangrud A, Lis E, Beal K.
40	TI:	A phase 2 trial of stereotactic radiosurgery boost after surgical resection for brain metastases.
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;88(1):130-136.
	AU:	Choi CY, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR, Harsh GR 4th, Lieberson RE, Soltys SG.
41	TI:	Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases: prospective evaluation of target margin on tumor control.
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(2):336-342
	AU:	Sperduto PW, Wang M, Robins HI, Schell MC, Werner-Wasik M, Komaki R, Souhami L, Buyyounouski MK, Khuntia D, Demas W,

		Shah SA, Nedzi LA, Perry G, Suh JH, Mehta MP.
42	TI:	A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85(5):1312-1318.
	AU:	Johnson MD, Avkshtol V, Baschnagel AM, Meyer K, Ye H, Grills IS, Chen PY, Maitz A, Olson RE, Pieper DR, Krauss DJ.
43	TI:	Surgical resection of brainmetastases and the risk of leptomeningeal recurrence in patients treated with stereotactic radiosurgery.
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;94(3):537-543.
	AU:	Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F, Jimenez M, Le Rhun E, Pierga JY, Gonçalves A, Leheurteur M, Domont J, Gutierrez M, Curé H, Ferrero JM, Labbe-Devilliers C.
44	TI:	Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positivemetastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study.
	SO:	Lancet Oncol. 2013;14(1):64-71.
	AU:	Grubb CS, Jani A, Wu CC, Saad S, Qureshi YH, Nanda T, Yaeh A, Rozenblat T, Sisti MB, Bruce JN, McKhann GM 2nd, Sheth SA, Lesser J, Cheng SK, Isaacson SR, Lassman AB, Connolly EP, Wang TJ.
45	TI:	Breast cancer subtype as a predictor for outcomes and control in the setting of brain metastases treated with stereotactic radiosurgery.
	SO:	J Neurooncol. 2016;127(1):103-110.
	AU:	Tsao MN, Xu W, Wong RKS, Lloyd N, Laperriere N, Sahgal A, Rakovitch E, Chow E.
46	TI:	Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosedmultiple brainmetastases.
	SO:	Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 1. Art. No.: CD003869.
	AU:	E. L. Chang, J. S. Wefel, K. R. Hess, P. K. Allen, F. F. Lang, D. G. Kornguth, R. B. Arbuckle, J. M. Swint, A. S. Shiu, M. H. Maor C. Meyers
47	TI:	Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial
	SO:	The Lancet. Oncology, vol. 10, no. 11, p. 1037–1044, 2009.
	AU:	Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW.
48	TI:	Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial.
	SO:	J Neurooncol, 2008. 87(3): p. 299-307.
	AU:	Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr.
49	TI:	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.
	SO:	Lancet. 2004 May 22;363(9422):1665-72.

	AU:	Sperduto PW, Wang M, Robins HI, Schell MC, Werner-Wasik M, Komaki R, Souhami L, Buyyounouski MK, Khuntia D, Demas W, Shah SA, Nedzi LA, Perry G, Suh JH, Mehta MP.
50	TI:	A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320.
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Apr 1;85(5):1312-8.
	AU:	Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F, Jimenez M, Le Rhun E, Pierga JY, Gonçalves A, Leheurteur M, Domont J, Gutierrez M, Curé H, Ferrero JM, Labbe-Devilliers C
51	TI:	Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study.
	SO:	Lancet Oncol. 2013 Jan;14(1):64-71.
	AU:	Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Kato N, Kobashi G.
52	TI:	Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial.
	SO:	JAMA. 2006 Jun 7;295(21):2483-91.
	AU:	Niranjan A, Monaco E, Flickinger J, Lunsford LD.
53	TI:	Guidelines for Multiple Brain Metastases Radiosurgery.
	SO:	Prog Neurol Surg. 2019;34:100-109.
	AU:	Nichol A, Ma R, Hsu F, Gondara L, Carolan H, Olson R, Schellenberg D, Germain F, Cheung A, Peacock M, Bergman A, Vollans E, Vellani R, McKenzie M
54	TI:	Volumetric radiosurgery for 1 to 10 brain metastases: a multicenter, single-arm, phase 2 study.
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;94(2):312-321
	AU:	Kased N, Binder DK, McDermott MW, Nakamura JL, Huang K, Berger MS, Wara WM, Sneed PK.
55	TI:	Gamma Knife radiosurgery for brain metastases from primary breast cancer.
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Nov 15;75(4):1132-40.
	AU:	Shuto T, Akabane A, Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y, Sato Y, Kawagishi J, Yamanaka K, Jokura H, Yomo S, Nagano O, Aoyama H.
56	TI:	Multiinstitutional prospective observational study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases from non-small cell lung cancer (JLGK0901 study-NSCLC).
	SO:	J Neurosurg. 2018 Dec 1;129(Suppl1):86-94.
	AU:	Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y, Sato Y, Kawagishi J, Yamanaka K, Shuto T, Akabane A, Jokura H, Yomo S, Nagano O, Aoyama H.
57	TI:	A Multi-institutional Prospective Observational Study of Stereotactic Radiosurgery for Patients With Multiple Brain Metastases (JLGK0901 Study Update): Irradiation-related

7

Richtlinie XXX Stand: T. Monat JJJJ

		Complications and Long-term Maintenance of Mini-Mental State Examination Scores.
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 Sep 1;99(1):31-40.
	AU:	Karlsson B, Hanssens P, Wolff R, Söderman M, Lindquist C, Beute G.
58	TI:	Thirty years' experience with Gamma Knife surgery for metastases to the brain
	SO:	J Neurosurg. 2009 Sep;111(3):449-57.
	AU:	Sahgal A, Ruschin M, Ma L, Verbakel W, Larson D, Brown PD,
59	TI:	Stereotactic radiosurgery alone for multiple brain metastases? A review of clinical and technical issues
	SO:	Neuro-Oncology 2017; 19, ii215, 2017
	AU:	Soffiatti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, Marosi C, Metellus P, Radbruch A, Villa Freixa SS, Brada M, Carapella CM, Preusser M, Le Rhun E, Rudà R, Tonn JC, Weber DC, Weller M.
60	TI:	Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO).
	SO:	Neuro Oncol. 2017 Feb 1;19(2):162-174.
	AU:	Wang CC, Floyd SR, Chang CH, Warnke PC, Chio CC, Kasper EM, Mahadevan A, Wong ET, Chen CC.
61	TI:	Cyberknife hypofractionated stereotactic radiosurgery (HSRS) of resection cavity after excision of large cerebral metastasis: efficacy and safety of an 800 cGy × 3 daily fractions regimen.
	SO:	J Neurooncol. 2012 Feb;106(3):601-10
	AU:	Sundgren, P.C. and Y. Cao,
62	TI:	Brain irradiation: effects on normal brain parenchyma and radiation injury.
	SO:	Neuroimaging Clin N Am, 2009. 19(4): 657-68.
	AU:	Tanenbaum DG, Buchwald ZS, Jhaveri J, Schreibmann E, Switchenko JM, Prabhu RS, Chowdhary M, Abugideiri M, Pfister NT, Eaton B, Kahn SE, Olson JJ, Shu HG, Crocker IR, Curran WJ, Patel KR.
63	TI:	Dosimetric Factors Related to Radiation Necrosis After 5-Fraction Radiosurgery for Patients With Resected Brain Metastases.
	SO:	Pract Radiat Oncol. 2020 Jan-Feb;10(1):36-43
	AU:	Minniti G, Esposito V, Clarke E, Scaringi C, Lanzetta G, Salvati M, Raco A, Bozzao A, Maurizi Enrici R.
64	TI:	Multidose stereotactic radiosurgery (9 Gy × 3) of the postoperative resection cavity for treatment of large brain metastases
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Jul 15;86(4):623-9
	AU:	Lehrer EJ, Peterson JL, Zaorsky NG, Brown PD, Sahgal A, Chiang VL, Chao ST, Sheehan JP, Trifiletti DM.
65	TI:	Single versus Multifraction Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases: An International Meta-analysis of 24 Trials.
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019 Mar 1;103(3):618-630.
	AU:	Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Barboriak DP, Baumert BG, Bendszus M, Brown PD, Camidge DR, Chang SM, Dancey J, de Vries EG, Gaspar LE, Harris GJ, Hodi FS, Kalkanis SN,

		Linskey ME, Macdonald DR, Margolin K, Mehta MP, Schiff D, Soffietti R, Suh JH, van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wen PY;
66	TI:	Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) group. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group.
	SO:	Lancet Oncol. 2015 Jun;16(6):e270-8.
	AU:	Putz F, Weissmann T, Oft D, Schmidt MA, Roesch J, Siavooshhaghghi H, Filimonova I, Schmitter C, Mengling V, Bert C, Frey B, Lettmaier S, Distel LV, Semrau S, Fietkau R.
67	TI:	FSRT vs. SRS in Brain Metastases-Differences in Local Control and Radiation Necrosis-A Volumetric Study.
	SO:	Front Oncol. 2020 Sep 30;10:559193
	AU:	Grosu AL, Astner ST, Riedel E, Nieder C, Wiedenmann N, Heinemann F, Schwaiger M, Molls M, Wester HJ, Weber WA.
68	TI:	An interindividual comparison of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L-[methyl-11C]methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases.
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Nov 15;81(4):1049-58.
	AU:	Galldiks N, Langen KJ, Albert NL, Chamberlain M, Soffietti R, Kim MM, Law I, Le Rhun E, Chang S, Schwarting J, Combs SE, Preusser M, Forsyth P, Pope W, Weller M, Tonn.
69	TI:	PET imaging in patients with brain metastasis-report of the RANO/PET group.
	SO:	Neuro Oncol. 2019 May 6;21(5):585-595.
	AU:	Lohmann P, Kocher M, Ceccon G, Bauer EK, Stoffels G, Viswanathan S, Ruge MI, Neumaier B, Shah NJ, Fink GR, Langen KJ, Galldiks N.
70	TI:	Combined FET PET/MRI radiomics differentiates radiation injury from recurrent brain metastasis.
	SO:	Neuroimage Clin. 2018 Aug 19;20:537-542.
	AU:	Suh CH, Kim HS, Jung SC, Choi CG, Kim SJ.
71	TI:	Comparison of MRI and PET as Potential Surrogate Endpoints for Treatment Response After Stereotactic Radiosurgery in Patients With Brain Metastasis.
	SO:	AJR Am J Roentgenol, 2018. 211(6): p. 1332-1341.
	AU:	Verhaak E, Gehring K, Hanssens PEJ, Aaronson NK, Sitskoorn MM
72	TI:	Health-related quality of life in adult patients with brain metastases after stereotactic radiosurgery: a systematic, narrative review.
	SO:	Support Care Cancer. 2020 Feb;28(2):473-484.
	AU:	Skeie BS, Eide GE, Flatebø M, Heggdal JI, Larsen E, Bragstad S, Pedersen PH, Enger PØ.
73	TI:	Quality of life is maintained using Gamma Knife radiosurgery: a prospective study of a brain metastases patient cohort.
	SO:	J Neurosurg. 2017;126(3):708-725
	AU:	Chang EL, Wefel JS, Maor MH, Hassenbusch SJ 3rd, Mahajan A, Lang FF, Woo SY, Mathews LA, Allen PK, Shiu AS, Meyers CA.
74	TI:	A pilot study of neurocognitive function in patients with one to three new brain metastases initially treated with stereotactic radiosurgery alone.

	SO:	Neurosurgery. 2007 Feb;60(2):277-83;
	AU:	Kirkpatrick JP, Wang Z, Sampson JH, McSherry F, Herndon JE 2nd, Allen KJ, Duffy E, Hoang JK, Chang Z, Yoo DS, Kelsey CR, Yin FF.
75	TI:	Defining the optimal planning target volume in image-guided stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of a randomized trial.
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;91(1):100-108.
	AU:	Bragstad S, Flatebø M, Natvig GK, Eide GE, Skeie GO, Behbahani M, Pedersen PH, Enger PØ, Skeie BS.
76	TI:	Predictors of quality of life and survival following Gamma Knife surgery for lung cancer brain metastases: a prospective study.
	SO:	J Neurosurg. 2018 Jul;129(1):71-83.
	AU:	van der Meer PB, Habets EJJ, Wiggeraad RG, Verbeek-de Kanter A, Lycklama à Nijeholt GJ, Zwinkels H, Klein M, Dirven L, Taphoorn MJB.
77	TI:	Individual changes in neurocognitive functioning and health-related quality of life in patients with brain oligometastases treated with stereotactic radiotherapy
	SO:	J Neurooncol. 2018 Sep;139(2):359-368.
	AU:	Habets EJ., Dirven L, Wiggeraad RG, Verbeek-de KA, Lycklama à Nijeholt GJ, Zwinkels H, Klein M, Taphoorn MJB.
78	TI:	Neurocognitive functioning and health-related quality of life in patients treated with stereotactic radiotherapy for brain metastases: a prospective study.
	SO:	Neuro-Oncology. 2015;18(3):435-444
	AU:	Miller JA, Kotecha R, Barnett GH, Suh JH, Angelov L, Murphy ES, Vogelbaum MA, Mohammadi A, Chao ST.
79	TI:	Quality of life following stereotactic radiosurgery for single and multiple brain metastases.
	SO:	Neurosurgery. 2017;81(1):147-155.
	AU:	Kotecha R, Damico N, Miller JA, Suh JH, Murphy ES, Reddy CA, Barnett GH, Vogelbaum MA, Angelov L, Mohammadi AM, Chao ST.
80	TI:	Three or more courses of stereotactic radiosurgery for patients with multiply recurrent brain metastases.
	SO:	Neurosurgery. 2017;80(6):871-879
	AU:	Randolph DM, McTyre E, Klepin H, Peiffer AM, Ayala-Peacock D, Lester S, Laxton AW, Dohm A, Tatter SB, Shaw EG, Chan MD.
81	TI:	Impact of radiosurgical management of geriatric patients with brain metastases: Clinical and quality of life outcomes.
	SO:	J Radiosurg SBRT. 2017;5(1):35-42.
	AU:	Zeng KL, Raman S, Sahgal A, Soliman H, Tsao M, Wendzicki C, Chow E, Lo SS.
82	TI:	Patient preference for stereotactic radiosurgery plus or minus whole brain radiotherapy for the treatment of brain metastases.
	SO:	Annals of palliative medicine. 2017;6(2):S155-S160
	AU:	Bilger A, Bretzinger E, Fennell J, Nieder C, Lorenz H, Oehlke O, Grosu AL, Specht HM, Combs SE.
83	TI:	Local control and possibility of tailored salvage after hypofractionated stereotactic radiotherapy of the cavity after brain metastases resection.

	SO:	Cancer Med. 2018 Jun;7(6):2350-2359.
	AU:	Kelly PJ, Lin YB, Yu AY, Alexander BM, Hacker F, Marcus KJ, Weiss SE.
84	TI:	Stereotactic irradiation of the postoperative resection cavity for brain metastasis: a frameless linear accelerator-based case series and review of the technique.
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jan 1;82(1):95-101
	AU:	Choi CY, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR, Harsh GR 4th, Atalar B, Lieberson RE, Soltys SG.
85	TI:	What is the optimal treatment of large brain metastases? An argument for a multidisciplinary approach.
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 84:688–693
	AU:	Prabhu R, Shu HK, Hadjipanayis C, Dhabaan A, Hall W, Raore B, Olson J, Curran W, Oyesiku N, Crocker I.
86	TI:	Current dosing paradigm for stereotactic radiosurgery alone after surgical resection of brain metastases needs to be optimized for improved local control.
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 May 1;83(1):e61-6.
	AU:	Vellayappan B, Tan CL, Yong C, Khor LK, Koh WY, Yeo TT, Detsky J, Lo S, Sahgal A..
87	TI:	Diagnosis and Management of Radiation Necrosis in Patients With Brain Metastases.
	SO:	Front Oncol. 2018 Sep 28;8:395.
	AU:	Gans JH, Raper DM, Shah AH, Bregy A, Heros D, Lally BE, Morcos JJ, Heros RC, Komotar RJ.
88	TI:	The role of radiosurgery to the tumor bed after resection of brain metastases.
	SO:	Neurosurgery. 2013 Mar;72(3):317-25
	AU:	Palmer JD, Trifiletti DM, Gondi V, Chan M, Minniti G, Rusthoven CG, Schild SE, Mishra MV, Bovi J, Williams N, Lustberg M, Brown PD, Rao G, Roberge D.
89	TI:	Multidisciplinary patient-centered management of brain metastases and future directions.
	SO:	Neurooncol Adv. 2020 Mar 16;2(1):vdaa034.
	AU:	Lamba N, Muskens IS, DiRisio AC, Meijer L, Briceno V, Edrees H, Aslam B, Minhas S, Verhoeff JJC, Kleynen CE, Smith TR, Mekary RA, Broekman ML.
90	TI:	Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis.
	SO:	Radiat Oncol. 2017 Jun 24;12(1):106.
	AU:	Specht HM, Combs SE.
91	TI:	Stereotactic radiosurgery of brain metastases.
	SO:	J Neurosurg Sci. 2016 Sep;60(3):357-66.
	AU:	Warsi NM, Karmur BS, Brar K, Moraes FY, Tsang DS, Laperriere N, Kondziolka D, Mansouri A.
92	TI:	The Role of Stereotactic Radiosurgery in the Management of Brain Metastases From a Health-Economic Perspective: A Systematic Review.

	SO:	Neurosurgery, 2020. 87(3): 484-497.
	AU:	Fuentes R, Osorio D, Expósito Hernandez J, Simancas-Racines D, Martinez-Zapata MJ, Bonfill Cosp X.
93	TI:	Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis.
	SO:	Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 20;8(8):CD012086.
	AU:	Haider SA, Shank CD, Walters BC.
94	TI:	Commentary: The Role of Stereotactic Radiosurgery in the Management of Brain Metastases From a Health-Economic Perspective: A Systematic Review.
	SO:	Neurosurgery. 2020 Sep 1;87(3):E277-E278.
	AU:	Roos DE, Smith JG, Stephens SW
95	TI:	Radiosurgery versus surgery, both with adjuvant whole brain radiotherapy, for solitary brain metastases: a randomised controlled trial.
	SO:	Clin Oncol (R Coll Radiol). 2011 Nov;23(9):646-51.
	AU:	Johnson MD, Avkshtol V, Baschnagel AM, Meyer K, Ye H, Grills IS, Chen PY, Maitz A, Olson RE, Pieper DR, Krauss DJ.
96	TI:	Surgical Resection of Brain Metastases and the Risk of Leptomeningeal Recurrence in Patients Treated With Stereotactic Radiosurgery.
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Mar 1;94(3):537-43.
	AU:	van der Ree TC, Dippel DW, Avezaat CJ, Sillevs Smitt PA, Vecht CJ, van den Bent MJ.
97	TI:	Leptomeningeal metastasis after surgical resection of brain metastases.
	SO:	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999 Feb;66(2):225-7.
	AU:	Huang AJ, Huang KE, Page BR, Ayala-Peacock DN, Lucas JT Jr, Lesser GJ, Laxton AW, Tatter SB, Chan MD.
98	TI:	Risk factors for leptomeningeal carcinomatosis in patients with brain metastases who have previously undergone stereotactic radiosurgery.
	SO:	J Neurooncol. 2014 Oct;120(1):163-9.
	AU:	Wilke L, Andratschke N, Blanck O, Brunner TB, Combs SE, Grosu AL, Moustakis C, Schmitt D, Baus WW, Guckenberger
99	TI:	ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams : Statement from the DEGRO/DGMP working group stereotactic radiotherapy and radiosurgery.
	SO:	Strahlenther Onkol. 2019 Mar;195(3):193-198. doi: 10.1007/s00066-018-1416-x. Epub 2019 Jan 16.
	AU:	Guckenberger M, Baus WW, Blanck O, Combs SE, Debus J, Engenhart-Cabillic R, Gauer T, Grosu AL, Schmitt D, Tanadini-Lang S, Moustakis C.
100	TI:	Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery.
	SO:	Strahlenther Onkol. 2020 May;196(5):417-420
		Milano MT, Grimm J, Niemierko A, Soltys SG, Moiseenko V, Redmond KJ, Yorke E, Sahgal A, Xue J, Mahadevan A, Muacevic A, Marks LB, Kleinberg LR.

101		Single- and Multifraction Stereotactic Radiosurgery Dose/Volume Tolerances of the Brain
		Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020 Sep 11;S0360-3016(20)34101-8.
	AU:	Schmitt D, Blanck O, Gauer T, Fix MK, Brunner TB, Fleckenstein J, Louffi-Krauss B, Manser P, Werner R, Wilhelm ML, Baus WW, Moustakis C.
102	TI:	Technological quality requirements for stereotactic radiotherapy : Expert review group consensus from the DGMP Working Group for Physics and Technology in Stereotactic Radiotherapy.
	SO:	Strahlenther Onkol. 2020 May;196(5):421-443
	AU:	Paulson ES, Crijns SP, Keller BM, Wang J, Schmidt MA, Coutts G, van der Heide UA.
103	TI:	Consensus opinion on MRI simulation for external beam radiation treatment planning.
	SO:	Radiother Oncol. 2016 Nov;121(2):187-192.
	AU:	Putz F, Mengling V, Perrin R, Masitho S, Weissmann T, Rösch J, Bäuerle T, Janka R, Cavallaro A, Uder M, Amarteifio P, Doussin S, Schmidt MA, Dörfler A, Semrau S, Lettmaier S, Fietkau R, Bert C.
104	TI:	Magnetic resonance imaging for brain stereotactic radiotherapy : A review of requirements and pitfalls.
	SO:	Strahlenther Onkol. 2020 May;196(5):444-456.
	AU:	Mengling V, Bert C, Perrin R, Masitho S, Weissmann T, Mansoorian S, Siavooshhaghghi H, Janka R, Doussin S, Habatsch M, Fietkau R, Putz F.
105	TI:	Implementation of a dedicated 1.5 T MR scanner for radiotherapy treatment planning featuring a novel high-channel coil setup for brain imaging in treatment position
	SO:	Strahlenther Onkol. 2020 Oct 25. doi: 10.1007/s00066-020-01703-y. Epub ahead of print. PMID: 33103231.
	AU:	Minniti G, Scaringi C, Paolini S, Lanzetta G, Romano A, Cicone F, Osti M, Enrici RM, Esposito V
106	TI:	Single-Fraction Versus Multifraction (3 9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (>2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis.
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Jul 15;95(4):1142-8.
	AU:	Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Farnan N.
107	TI:	Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05.
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 May 1;47(2):291-8.
	AU:	Fokas E, Henzel M, Surber G, Kleinert G, Hamm K, Engenhart-Cabillic R.
108	TI:	Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy: comparison of efficacy and toxicity in 260 patients with brain metastases..
	SO:	J Neurooncol. 2012 Aug;109(1):91-8.
	AU:	Wiggenraad R, Verbeek-de Kanter A, Kal HB, Taphoorn M,

		Vissers T, Struikmans H.
109	TI:	Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review.
	SO:	Radiother Oncol. 2011 Mar;98(3):292-7
	AU:	Baliga S, Garg MK, Fox J, Kalnicki S, Lasala PA, Welch MR, Tomé WA, Ohri N.
110	TI:	Fractionated stereotactic radiation therapy for brain metastases: a systematic review with tumour control probability modelling.
	SO:	Br J Radiol. 2017 Feb;90(1070):20160666
	AU:	Brunner TB, Nestle U, Adebahr S, Gkika E, Wiehle W, Baltas D, Grosu A
111	TI:	Simultaneous integrated protection: A new concept for high-precision radiation therapy
	SO:	Strahlenther Onkol. 2016; 192(12): 886–894.

e. Literaturliste Brainlab AG

Tabellen - Vorlage „Literaturliste“

Einschätzung zum Thema „Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von operablen Hirnmetastasen“

Literaturliste Brainlab AG

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	J. D. Palmer, D. M. Trifiletti, V. Gondi, M. Chan, G. Minniti, C. G. Rusthoven, S. E. Schild, M. V. Mishra, J. Bovi, N. Williams, M. Lustberg, P. D. Brown, G. Rao and D. Roberge,
	TI:	"Multidisciplinary patient-centered management of brain metastases and future directions,"
	SO:	<i>Neuro-oncology advances</i> , vol. 2, no. 1, p. vdaa034, 2020.
2	AU:	J. Sul and J. B. Posner,
	TI:	"Brain metastases: epidemiology and pathophysiology,"
	SO:	<i>Cancer treatment and research</i> , vol. 136, p. 1–21, 2007.
3	AU:	I. T. Gavrilovic and J. B. Posner,
	TI:	"Brain metastases: epidemiology and pathophysiology,"
	SO:	<i>Journal of neuro-oncology</i> , vol. 75, no. 1, p. 5–14, 2005.
4	AU:	E. M. Pelletier, B. Shim, S. Goodman and M. M. Amonkar,
	TI:	"Epidemiology and economic burden of brain metastases among patients with primary breast cancer: results from a US claims data analysis,"
	SO:	<i>Neurology</i> , vol. 22, no. 1, p. 40–48, 1972.
5	AU:	A. K. Percy, L. R. Elveback, H. Okazaki and L. T. Kurland,
	TI:	"Neoplasms of the central nervous system. Epidemiologic considerations,"
	SO:	<i>Neurology</i> , vol. 22, no. 1, p. 40–48, 1972.
6	AU:	Kim, D.G. Lunsford, L.D.
	TI:	Current and future management of brain metastasis,
	SO:	D. Kim, Ed., Basel: Karger, 2012, p. 314.
7	AU:	T. Nishizaki, K. Saito, Y. Jimi, N. Harada, K. Kajiwara, S. Nomura, H. Ishihara, K. Yoshikawa, H. Yoneda, M. Suzuki and I. C. Gibbs,
	TI:	"The role of cyberknife radiosurgery/radiotherapy for brain metastases of multiple or large-size tumors,"
	SO:	<i>Minimally invasive neurosurgery</i> , vol. 49, no. 4, p. 203–209, 2006.
8	AU:	E. J. J. Habets, L. Dirven, R. G. Wiggeraad, A. Verbeek-de Kanter, Lycklama à Nijeholt, Geert J., H. Zwinkels, M. Klein and M. J. B. Taphoorn,
	TI:	"Neurocognitive functioning and health-related quality of life in patients treated with stereotactic radiotherapy for brain metastases: a prospective study,"
	SO:	<i>Neuro-Oncology</i> , vol. 18, no. 3, p. 435–444, 2016
9	AU:	P. W. Sperduto, S. T. Chao, P. K. Sneed, X. Luo, J. Suh, D. Roberge, A. Bhatt, A. W. Jensen, P. D. Brown, H. Shih, J. Kirkpatrick, A. Schwer, L. E. Gaspar, J. B. Fiveash, V. Chiang, J. Knisely, C. M. Sperduto and M. Mehta,
	TI:	"Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients,"

	SO:	<i>International journal of radiation oncology, biology, physics</i> , vol. 77, no. 3, p. 655–661, 2010.
10	AU:	H. Aoyama, M. Tago, N. Kato, T. Toyoda, M. Kenjyo, S. Hirota, H. Shioura, T. Inomata, E. Kunieda, K. Hayakawa, K. Nakagawa, G. Kobashi and H. Shirato,
	TI:	"Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone,"
	SO:	<i>International journal of radiation oncology, biology, physics</i> , vol. 68, no. 5, p. 1388–1395, 2007.
11	AU:	V. Sturm, B. Kober, K.-H. Hover, W. Schlegel, R. Boesecke, O. Pastyr, G. H. Hartmann, S. Schabbert, K. W. zum M.D., S. Kunze and W. J. Lorenz
	TI:	"Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastases with a linear accelerator,"
	SO:	<i>International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics</i> , vol. 13, no. 2, p. 279–282, 1987.
12	AU:	J. C. Flickinger, D. Kondziolka, L. D. Lunsford, R. J. Coffey, M. L. Goodman, E. G. Shaw, W. R. Hudgins, R. Weiner, G. R. Harsh and P. K. Sneed,
	TI:	"A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis,"
	SO:	<i>International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics</i> , vol. 28, no. 4, p. 797–802, 1994.
13	AU:	E. 3. Alexander; T. M. Moriarty; R. B. Davis, P. Y. Wen; H. A. Fine; P. M. Black; H. M. Kooy and J. S. Loeffler
	TI:	Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases
	SO:	<i>Journal Of The National Cancer Institute</i> , vol. 87, no. 1, p. 34–40, 1995
14	AU:	J. Joseph; J. R. Adler; R. S. Cox and S. L. Hancock
	TI:	Linear accelerator-based stereotaxic radiosurgery for brain metastases:the influence of number of lesions on survival
	SO:	<i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> , vol. 14, no. 4, p. 1085–1092, 1996
15	AU:	J. C. Chen; Z. Petrovich; S. L. Giannotta; C. Yu and M. L. Apuzzo
	TI:	Radiosurgical salvage therapy for patients presenting with recurrence of metastatic disease to the brain
	SO:	<i>Neurosurgery</i> , vol. 46, no. 4, pp. 860-6; discussion 866-7, 2000
16	AU:	R. Hoffman; P. K. Sneed; M. W. McDermott; S. Chang, K. R. Lamborn; E. Park, W. M. Wara and D. A. Larson
	TI:	Radiosurgery for brain metastases from primary lung carcinoma
	SO:	<i>Cancer journal (Sudbury, Mass.)</i> , vol. 7, no. 2, p. 121–131, 2001
17	AU:	M. Gerosa; A. Nicolato; R. Foroni; B. Zanotti; L. Tomazzoli; M. Miscusi; F. Alessandrini and A. Bricolo
	TI:	Gamma knife radiosurgery for brain metastases: a primary therapeutic option
	SO:	<i>Journal of neurosurgery</i> , vol. 97, no. 5 Suppl, p. 515–524, 2002
18	AU:	Z. Petrovich; C. Yu, S. L. Giannotta; S. O'Day and M. L. J. Apuzzo
	TI:	Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery

	SO:	<i>Journal of neurosurgery</i> , vol. 97, no. 5 Suppl, p. 499–506, 2002
19	AU:	D. W. Andrews; C. B. Scott; P. W. Sperduto; A. E. Flanders; L. E. Gaspar; M. C. Schell; M. Werner-Wasik; W. Demas; J. Ryu, J.-P. Bahary; L. Souhami; M. Rotman; M. P. Mehta and W. J. Curran
	TI:	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
	SO:	<i>The Lancet</i> , vol. 363, no. 9422, p. 1665–1672, 2004
20	AU:	M. Kocher; R. Soffietti; U. Abacioglu; S. Villà; F. Fauchon; B. G. Baumert; L. Fariselli; T. Tzuk-Shina; R.-D. Kortmann; C. Carrie; M. Ben Hassel; M. Kouri; E. Valeinis; D. van den Berge; S. Collette; L. Collette and R.-P. Mueller
	TI:	Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study
	SO:	<i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> , vol. 29, no. 2, p. 134–141, 2011
21	AU:	E. L. Chang; J. S. Wefel; K. R. Hess; P. K. Allen; F. F. Lang; D. G. Kornguth; R. B. Arbuckle; J. M. Swint; A. S. Shiu; M. H. Maor and C. a. Meyers
	TI:	Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial
	SO:	<i>The Lancet. Oncology</i> , vol. 10, no. 11, p. 1037–1044, 2009
22	AU:	H. Aoyama; H. Shirato; M. Tago; K. Nakagawa; T. Toyoda; K. Hatano; M. Kenjyo; N. Oya; S. Hirota; H. Shioura; E. Kunieda; T. Inomata; K. Hayakawa; N. Katoh and G. Kobashi
	TI:	Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial
	SO:	<i>Journal of the American Medical Association</i> , vol. 295, no. 21, p. 2483–2491, 2006
23	AU:	P. D. Brown; K. Jaeckle; K. V. Ballman; E. Farace; J. H. Cerhan; S. K. Anderson; X. W. Carrero; F. G. Barker; R. Deming; S. H. Burri; C. Ménard; C. Chung; V. W. Stieber; B. E. Pollock; E. Galanis; J. C. Buckner and A. L. Asher
	TI:	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
	SO:	<i>JAMA</i> , vol. 316, no. 4, p. 401–409, 2016
24	AU:	Louis Burt Nabors, Jana Portnow, Manmeet Ahluwalia, Joachim Baehring, Henry Brem , Steven Brem, Nicholas Butowski, Jian L. Campian, Stephen W. Clark, Andrew J. Fabiano, Peter Forsyth, Jona Hattangadi-Gluth, Matthias Holdhoff, Craig Horbinski, Larry Junck, Thomas Kaley, Priya Kumthekar, Jay S. Loeffler, Maciej M. Mrugala, Seema Nagpal, Manjari Pandey, Ian Parney, Katherine Peters , Vinay K. Puduvalli , Ian Robins , Jason Rockhill, Chad Rusthoven , Nicole Shonka , Dennis C. Shrieve, Lode J. Swinnen, Stephanie Weiss , Patrick Yung Wen , Nicole E. Willmarth , Mary Anne Bergman and Susan D. Darlow
	TI:	Guidelines Version 3.2020 Central Nervous System Cancers

	SO:	September 11, 2020
25	AU:	Ajay K Bhatnagar, John C Flickinger, Douglas Kondziolka, L Dade Lunsford
	TI:	Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases
	SO:	<i>Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.</i> Mar 1 2006;64(3):898-903
26	AU:	Kathryn E Banfill, Peter J Bownes, Shaun E St Clair, Carmel Loughrey, Paul Hatfield
	TI:	Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases: impact of cerebral disease burden on survival
	SO:	<i>Br J Neurosurg.</i> 2012 Oct;26(5):674-8. doi: 10.3109/02688697.2012.690913. Epub 2012 Jul 1
27	AU:	Won Seok Chang, Hae Yu Kim, Jin Woo Chang, Yong Gou Park, Jong Hee Chang
	TI:	Analysis of radiosurgical results in patients with brain metastases according to the number of brain lesions: is stereotactic radiosurgery effective for multiple brain metastases?
	SO:	<i>J. Neurosurg.</i> Dec 2010;113 S
28	AU:	Michael Farris , Emory R McTyre , Christina K Cramer , Ryan Hughes, David M Randolph 2nd, Diandra N Ayala-Peacock, J Daniel Bourland, Jimmy Ruiz, Kounosuke Watabe, Adrian W Laxton, Stephen B Tatter, Xiaobo Zhou, Michael D Chan
	TI:	Brain Metastasis Velocity: A Novel Prognostic Metric Predictive of Overall Survival and Freedom From Whole-Brain Radiation Therapy After Distant Brain Failure Following Upfront Radiosurgery Alone
	SO:	<i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2017 May 1;98(1):131-141. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.201. Epub 2017 Jan 26
29	AU:	Bengt Karlsson, Patrick Hanssens, Robert Wolff, Michael Söderman, Christer Lindquist, Guus Beute
	TI:	Thirty years' experience with Gamma Knife surgery for metastases to the brain
	SO:	<i>J Neurosurg.</i> 2009 Sep;111(3):449-57. doi: 10.3171/2008.10.JNS08214
30	AU:	N. Kased, D.K. Binder, D.A. Larson, J.L. Nakamura, K. Huang, M.S. Berger, M.W. McDermott, P.K. Sneed
	TI:	Gamma Knife radiosurgery for brain metastases from primary breast cancer
	SO:	<i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2009 Nov 15;75(4):1132-40. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.031. Epub 2009 Apr 3
31	AU:	Rusthoven, Chad G., Masaaki Yamamoto, Denise Bernhardt, Derek E. Smith, Dexiang Gao, Toru Serizawa, Shoji Yomo et al.
	TI:	Evaluation of First-line Radiosurgery vs Whole-Brain Radiotherapy for Small Cell Lung Cancer Brain Metastases: The FIRE-SCLC Cohort Study
	SO:	<i>JAMA Oncol.</i> 2020 Jul 1;6(7):1028-1037. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.1271
32	AU:	Robin, Tyler P., Bernard L. Jones, Arya Amini, Matthew Koshy, Laurie E. Gaspar, Arthur K. Liu, Sameer K. Nath, Brian D. Kavanagh, D. Ross Camidge, and Chad G. Rusthoven.
	TI:	Radiosurgery alone is associated with favorable outcomes for brain metastases from small-cell lung cancer

	SO:	<i>Lung Cancer</i> . 2018 Jun;120:88-90. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.03.027. Epub 2018 Apr 2
33	AU:	Hunter, Grant K., John H. Suh, Alwyn M. Reuther, Michael A. Vogelbaum, Gene H. Barnett, Lilyana Angelov, Robert J. Weil, Gennady Neyman, and Samuel T. Chao
	TI:	Treatment of five or more brain metastases with stereotactic radiosurgery
	SO:	<i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2012 Aug 1;83(5):1394-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.026. Epub 2011 Dec 29
34	AU:	Giuseppe Minniti, Vincenzo Esposito, Enrico Clarke, Claudia Scaringi, Alessandro Bozzao, Gaetano Lanzetta, Vitaliana De Sanctis, Maurizio Valeriani, Mattia Osti, Riccardo Maurizi Enrici
	TI:	Stereotactic radiosurgery in elderly patients with brain metastases
	SO:	<i>J Neurooncol</i> . 2013 Feb;111(3):319-25. doi: 10.1007/s11060-012-1016-z. Epub 2012 Nov 28
35	AU:	Yoshinori Higuchi, Masaaki Yamamoto, Toru Serizawa, Yasunori Sato, Takashi Shuto, Atsuya Akabane, Hidefumi Jokura, Shoji Yomo, Osamu Nagano, Jun Kawagishi, Kazuhiro Yamanaka, Hidefumi Aoyama
	TI:	Stereotactic radiosurgery in elderly patients with brain metastases: comparison with non-elderly patients using database of a multi-institutional prospective observational study (JLGK0901-Elderly)
	SO:	<i>J Neurooncol</i> . 2019 Sep;144(2):393-402. doi: 10.1007/s11060-019-03242-8. Epub 2019 Jul 23
36	AU:	S Raman, B Mou, F Hsu, B Valev, A Cheung, I Vallières, R Ma, M McKenzie, L Beaton, T Rackley, L Gondara, A Nichol
	TI:	Whole Brain Radiotherapy Versus Stereotactic Radiosurgery in Poor-Prognosis Patients with One to 10 Brain Metastases: A Randomised Feasibility Study
	SO:	<i>Clin Oncol (R Coll Radiol)</i> . 2020 Jul;32(7):442-451. doi: 10.1016/j.clon.2020.02.001. Epub 2020 Feb 19
37	AU:	Linda Chen, Colette Shen, Kristin J Redmond, Brandi R Page, Megan Kummerlowe, Todd Mcnutt, Chetan Bettgowda, Daniele Rigamonti, Michael Lim, Lawrence Kleinberg
	TI:	Use of Stereotactic Radiosurgery in Elderly and Very Elderly Patients With Brain Metastases to Limit Toxicity Associated With Whole Brain Radiation Therapy
	SO:	<i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2017 Jul 15;98(4):939-947. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.02.031. Epub 2017 Feb 21
38	AU:	Hidefumi Aoyama, Hiroki Shirato, Masao Tago, et al
	TI:	Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial
	SO:	<i>JAMA</i> . 2006 Jun 7;295(21):2483-91. doi: 10.1001/jama.295.21.2483
39	AU:	Paul D. Brown, K. Jaeckle, Ballman KV, E. Farace, Cerhan JH, and Anderson SK.
	TI:	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

	SO:	<i>JAMA . 2016 Jul 26;316(4):401-409. doi: 10.1001/jama.2016.9839</i>
40	AU:	Eric L Chang, Jeffrey S Wefel, Kenneth R Hess, Pamela K Allen, Frederick F Lang, David G Kornguth, Rebecca B Arbuckle, J Michael Swint, Almon S Shiu, Moshe H Maor, Christina A Meyers
	TI:	Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial
	SO:	<i>Lancet Oncol . 2009 Nov;10(11):1037-44. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70263-3. Epub 2009 Oct 2</i>
41	AU:	Martin Kocher, Riccardo Soffietti, Ufuk Abacioglu, Salvador Villà, Francois Fauchon, Brigitta G Baumert, Laura Fariselli, Tzahala Tzuk-Shina, Rolf-Dieter Kortmann, Christian Carrie, Mohamed Ben Hassel, Mauri Kouri, Egils Valeinis, Dirk van den Berge, Sandra Collette, Laurence Collette, Rolf-Peter Mueller
	TI:	Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study
	SO:	<i>J Clin Oncol . 2011 Jan 10;29(2):134-41. doi: 10.1200/JCO.2010.30.1655. Epub 2010 Nov 1.</i>
42	AU:	Yamamoto, Masaaki, Toru Serizawa, Takashi Shuto, Atsuya Akabane, Yoshinori Higuchi, Jun Kawagishi, Kazuhiro Yamanaka et al.
	TI:	Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study
	SO:	<i>Lancet Oncol. Apr 2014;15(4):387-395..</i>
43	AU:	Masaaki Yamamoto, Toru Serizawa, Yoshinori Higuchi, Yasunori Sato, Jun Kawagishi, Kazuhiro Yamanaka, Takashi Shuto, Atsuya Akabane, Hidefumi Jokura, Shoji Yomo, Osamu Nagano, Hidefumi Aoyama
	TI:	A Multi-institutional Prospective Observational Study of Stereotactic Radiosurgery for Patients With Multiple Brain Metastases (JLGK0901 Study Update): Irradiation-related Complications and Long-term Maintenance of Mini-Mental State Examination Scores
	SO:	<i>Int J Radiat Oncol Biol Phys . 2017 Sep 1;99(1):31-40. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.037. Epub 2017 Aug 7</i>
44	AU:	Amparo Wolf, Svetlana Kvint, Abraham Chachoua, Anna Pavlick, Melissa Wilson, Bernadine Donahue, John G Golfinos, Joshua Silverman, Douglas Kondziolka
	TI:	Toward the complete control of brain metastases using surveillance screening and stereotactic radiosurgery
	SO:	<i>J Neurosurg. 2017 Feb 17:1-9. doi: 10.3171/2016.10.JNS161036</i>
45	AU:	M. Guckenberger; W. W. Baus; O. Blanck; S. E. Combs; J. Debus; R. Engenhart-Cabillic; T. Gauer; A. L. Grosu; D. Schmitt; S. Tanadini-Lang and C. Moustakis
	TI:	Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery

	SO:	<i>Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et al]</i> , vol. 196, no. 5, p. 417–420, 2020
46	AU:	D. Schmitt; O. Blanck; T. Gauer; M. K. Fix; T. B. Brunner; J. Fleckenstein; B. Loutfi-Krauss; P. Manser; R. Werner; M.-L. Wilhelm; W. W. Baus and C. Moustakis
	TI:	Technological quality requirements for stereotactic radiotherapy : Expert review group consensus from the DGMP Working Group for Physics and Technology in Stereotactic Radiotherapy
	SO:	<i>Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et al]</i> , vol. 196, no. 5, p. 421–443, 2020
47	AU:	M. Kocher; A. Wittig; M. D. Piroth; H. Treuer; H. Seegenschmiedt; M. Ruge; A.-L. Grosu and M. Guckenberger
	TI:	Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy
	SO:	<i>Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et al]</i> , vol. 190, no. 6, p. 521–532, 2014
48	AU:	S. T. Chao; A. Salles; M. Hayashi; M. Levivier; L. Ma, R. Martinez; I. Paddick; J. Régis; S. Ryu; B. J. Slotman and A. Sahgal
	TI:	Stereotactic Radiosurgery in the Management of Limited (1-4) Brain Metastases: Systematic Review and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guideline
	SO:	<i>Neurosurgery</i> , vol. 83, no. 3, p. 345–353, 2018
49	AU:	J. J. Graber; C. S. Cobbs and J. J. Olson
	TI:	Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Use of Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors
	SO:	<i>Neurosurgery</i> , vol. 84, no. 3, pp. E168-E170, 2019
50	AU:	R. Soffietti; U. Abacioglu; B. Baumert; S. E. Combs; S. Kinhult; J. M. Kros; C. Marosi; P. Metellus; A. Radbruch; S. S. Villa Freixa; M. Brada; C. M. Carapella; M. Preusser; E. Le Rhun; R. Rudà; J. C. Tonn; D. C. Weber and M. Weller
	TI:	Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO)
	SO:	<i>Neuro-Oncology</i> , vol. 19, no. 2, p. 162–174, 2017
51	AU:	J. Li; E. B. Ludmir; Y. Wang; N. Guha-Thakurta; M. F. McAleer; S. H. Settle; D. N. Yeboa; A. J. Ghia; S. L. McGovern; C. Chung; K. D. Woodhouse; T. M. Briere; C. M. Sullaway; D. D. Liu; G. Rao; E. L. Chang; A. Mahajan; E. P. Sulman; P. D. Brown and J. S. Wefel
	TI:	Stereotactic Radiosurgery versus Whole-brain Radiation Therapy for Patients with 4-15 Brain Metastases: A Phase III Randomized Controlled Trial
	SO:	<i>International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics</i> , vol. 108, no. 3, pp. S21-S22, 2020
52	AU:	D. Roberge, P. D. Brown, A. Whitton, C. O'Callaghan, A. Leis, J. Greenspoon, G. L. Smith, J. J. Hu, A. Nichol, C. Winch and M. D. Chan
	TI:	"The Future Is Now-Prospective Study of Radiosurgery for More Than 4 Brain Metastases to Start in 2018!,"
	SO:	<i>Frontiers in oncology</i> , vol. 8, no. September, p. 380, 2018.

53	AU:	Matthew G. Ewend, David E. Morris, Lisa A. Carey, Alim M. Ladha and Steven Brem
	TI:	Guidelines for the initial management of metastatic brain tumors: role of surgery, radiosurgery, and radiation therapy
	SO:	<i>J Natl Compr Canc Netw</i> . 2008 May;6(5):505-13; quiz 514. doi: 10.6004/jnccn.2008.0038
54	AU:	Jeffrey J Olson, Steven N Kalkanis, Timothy C Ryken
	TI:	Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines for the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors: Executive Summary
	SO:	<i>Neurosurgery</i> 2019 Mar 1;84(3):550-552. doi: 10.1093/neuros/nyy540
55	AU:	D Kondziolka, A Patel, L D Lunsford, A Kassam, J C Flickinger
	TI:	Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases
	SO:	<i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 1999 Sep 1;45(2):427-34. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00198-4
56	AU:	Elizabeth A Maher, Judy Mietz, Carlos L Arteaga, Ronald A DePinho, Suresh Mohla
	TI:	Brain metastasis: opportunities in basic and translational research
	SO:	<i>Cancer Res</i> . 2009 Aug 1;69(15):6015-20. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4347. Epub 2009 Jul 28
57	AU:	Riccardo Soffiatti, Martin Kocher, Ufuk M Abacioglu, Salvador Villa, François Fauchon, Brigitta G Baumert, Laura Fariselli, Tzahala Tzuk-Shina, Rolf-Dieter Kortmann, Christian Carrie, Mohamed Ben Hassel, Mauri Kouri, Egils Valeinis, Dirk van den Berge, Rolf-Peter Mueller, Gloria Tridello, Laurence Collette, Andrew Bottomley
	TI:	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
	SO:	<i>J Clin Oncol</i> . 2013 Jan 1;31(1):65–72
58	AU:	Vinai Gondi, Rebecca Paulus, Deborah W Bruner, Christina A Meyers, Elizabeth M Gore, Aaron Wolfson, Maria Werner-Wasik, Alexander Y Sun, Hak Choy, Benjamin Movsas
	TI:	Decline in tested and self-reported cognitive functioning after prophylactic cranial irradiation for lung cancer: pooled secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group randomized trials 0212 and 0214
	SO:	<i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2013 Jul 15;86(4):656–64
59	AU:	Magnuson, William J., Nataniel H. Lester-Coll, Abraham J. Wu, T. Jonathan Yang, Natalie A. Lockney, Naamit K. Gerber, Kathryn Beal et al.
	TI:	Management of Brain Metastases in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naïve Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Multi-Institutional Analysis
	SO:	<i>J Clin Oncol</i> . 2017 Apr 1;35(10):1070-1077. doi: 10.1200/JCO.2016.69.7144. Epub 2017 Jan 23
60	AU:	Alan Nichol, Roy Ma, Fred Hsu, Lovedeep Gondara, Hannah Carolan, Robert Olson, Devin Schellenberg, François

		Germain, Arthur Cheung, Michael Peacock, Alanah Bergman, Emily Vollans, Rosemin Vellani, Michael McKenzie
	TI:	Volumetric Radiosurgery for 1 to 10 Brain Metastases: A Multicenter, Single-Arm, Phase 2 Study
	SO:	<i>Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Feb 1 2016;94(2):312-321</i>
61	AU:	A K Bhatnagar 1, D Kondziolka, L Dade Lunsford, John C Flickinger
	TI:	Recursive partitioning analysis of prognostic factors for patients with four or more intracranial metastases treated with radiosurgery
	SO:	<i>Technol Cancer Res Treat. Jun 2007;6(3):153-160..</i>
62	AU:	J. Li, E.B. Ludmir, Y. Wang, N. Guha-Thakurta, M.F. McAleer, S.H. Settle Jr., D.N. Yeboa, A.J. Ghia, S.L. McGovern, C. Chung, K.D. Woodhouse, T.M. Briere, C.M. Sullaway, D.D. Liu, G. Rao, E.L. Chang, A. Mahajan, E.P. Sulman, P.D. Brown, J.S. Wefel
	TI:	Stereotactic Radiosurgery versus Whole-brain Radiation Therapy for Patients with 4-15 Brain Metastases: A Phase III Randomized Controlled Trial
	SO:	<i>Volume 108, Issue 3, Supplement S21-S22, November 2020</i>
63	AU:	E. R. McTyre; M. H. Soike; M. Farris; D. N. Ayala-Peacock; J. T. Hepel; B. R. Page; C. Shen; L. Kleinberg; J. N. Contessa; C. Corso; V. Chiang; A. Henson-Masters; C. K. Cramer; J. Ruiz; B. Pasche; K. Watabe; R. D'Agostino; J. Su; A. W. Laxton; S. B. Tatter; J. B. Fiveash; M. Ahluwalia; R. Kotecha; S. T. Chao; S. E. Braunstein; A. Attia; C. Chung and M. D. Chan
	TI:	Multi-institutional validation of brain metastasis velocity, a recently defined predictor of outcomes following stereotactic radiosurgery
	SO:	<i>Radiotherapy and oncology, vol. 142, p. 168–174, 2020</i>
64	AU:	M. Ammirati; B. V. Nahed; D. Andrews; C. C. Chen and J. J. Olson
	TI:	Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Treatment Options for Adults With Multiple Metastatic Brain Tumors
	SO:	<i>Neurosurgery, vol. 84, no. 3, pp. E180-E182, 2019</i>
65	AU:	Roy A. Patchell, MD; Phillip A. Tibbs, MD; William F. Regine, MD; et al
	TI:	Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial
	SO:	<i>JAMA. 1998 Nov 4;280(17):1485–1489</i>
66	AU:	Simon S. Lo, Paul D. Brown, Matthew Foote, Samuel T. Chao, Eric L. Chang & Arjun Sahgal
	TI:	Postoperative stereotactic radiosurgery for limited brain metastases: are we ready for prime time?
	SO:	<i>Expert Review of Anticancer Therapy Volume 17, 2017 - Issue 9</i>
67	AU:	Roy A. Patchell, MD; Phillip A. Tibbs, MD; William F. Regine, MD; et al
	TI:	Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial
	SO:	<i>JAMA. 1998 Nov 4;280(17):1485–1489</i>

68	AU:	Mahajan, Anita, Salmaan Ahmed, Mary Frances McAleer, Jeffrey S. Weinberg, Jing Li, Paul Brown, Stephen Settle et al
	TI:	Prospective Randomized Trial of Post-operative Stereotactic Radiosurgery versus Observation for Completely Resected Brain Metastases
	SO:	<i>Lancet Oncol</i> 2017;18;1040-1048
69	AU:	Mahajan, Anita, Salmaan Ahmed, Mary Frances McAleer, Jeffrey S. Weinberg, Jing Li, Paul Brown, Stephen Settle et al
	TI:	Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial
	SO:	<i>Lancet Oncol</i> . 2017 Aug;18(8):1040-1048. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30414-X. Epub 2017 Jul 4
70	AU:	David M. Routman, Elizabeth Yan, Sujay Vora, Jennifer Peterson, Anita Mahajan, Kaisorn L. Chaichana, Nadia Laack, Paul D. Brown, Ian F. Parney, Terry C. Burns, and Daniel M. Trifiletti
	TI:	Preoperative Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases
	SO:	<i>Front Neurol</i> . 2018; 9: 959. Published online 2018 Nov 13. doi: 10.3389/fneur.2018.00959
71	AU:	Kirtesh R Patel, Stuart H Burri, Anthony L Asher, Ian R Crocker, Robert W Fraser, Chao Zhang, Zhengjia Chen, Shravan Kandula, Jim Zhong, Robert H Press, Jeffery J Olson, Nelson M Oyesiku, Scott D Wait, Walter J Curran, Hui-Kuo G Shu, Roshan S Prabhu
	TI:	Comparing Preoperative With Postoperative Stereotactic Radiosurgery for Resectable Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis
	SO:	<i>Neurosurgery</i> . 2016 Aug;79(2):279-85. doi: 10.1227/NEU.0000000000001096
72	AU:	Roshan S Prabhu , Brandon E Turner, Anthony L Asher, Samuel R Marcrom, John B Fiveash, Paul M Foreman, Robert H Press, Kirtesh R Patel, Walter J Curran, William G Breen, Paul D Brown, Krishan R Jethwa, Inga S Grills, Jessica D Arden, Lauren M Foster, Matthew A Manning, Joseph D Stern, Scott G Soltys, Stuart H Burri
	TI:	A multi-institutional analysis of presentation and outcomes for leptomeningeal disease recurrence after surgical resection and radiosurgery for brain metastases
	SO:	<i>Neuro Oncol</i> 2019 Mar 4;21(8):1049-1059. doi: 10.1093/neuonc/noz049
73	AU:	Roshan S Prabhu , Katherine R Miller, Anthony L Asher , John H Heinzerling, Benjamin J Moeller, Scott P Lankford, Robert J McCammon, Carolina E Fasola, Kirtesh R Patel, Robert H Press, Ashley L Sumrall, Matthew C Ward, Stuart H Burri
	TI:	Preoperative stereotactic radiosurgery before planned resection of brain metastases: updated analysis of efficacy and toxicity of a novel treatment paradigm
	SO:	<i>J Neurosurg</i> 2018 Dec 1;1-8. doi: 10.3171/2018.7.JNS181293
74	AU:	Roshan S Prabhu, Kirtesh R Patel, Robert H Press, Scott G Soltys, Paul D Brown, Minesh P Mehta, Anthony L Asher, Stuart H Burri

	TI:	Preoperative vs postoperative radiosurgery for resected brain metastases: a review"
	SO:	<i>Neurosurgery</i> 2019 Jan 1;84(1):19-29. doi: 10.1093/neuros/nyy146.
75	AU:	E. Shafie
	TI:	Pre-operative versus post-operative radiosurgery of brain metastases-volumetric and dosimetric impact of treatment sequence and margin concept
	SO:	<i>Cancers (Basel)</i> . 2019;11(3)
76	AU:	Cristian Udovicich, Claire Phillips, David L Kok, Damien Tange, Nikki M Plumridge, Roshan S Prabhu, Neda Haghighi
	TI:	Neoadjuvant Stereotactic Radiosurgery: a Further Evolution in the Management of Brain Metastases,
	SO:	<i>Current Oncology Reports</i> (2019) 21: 73 https://doi.org/10.1007/s11912-019-0817-z
77	AU:	N. Tarnavski; S. Engelholm and P. Rosenschold
	TI:	Fast intra-fractional image-guidance with 6D positioning correction reduces delivery uncertainty for stereotactic radiosurgery and radiotherapy
	SO:	<i>Journal of Radiosurgery and SBRT</i> , vol. 4, pp. 15-20, 2015
78	AU:	S. Lester, G. Taksler and J. Kuremsky
	TI:	Clinical and economic outcomes of patients with brain metastases based on symptoms: an argument for routine brain screening of those treated with upfront radiosurgery
	SO:	<i>Cancer</i> , vol. 120, pp. 433-441, 2014
79	AU:	D. Hartgerink; A. Swinnen; D. Roberge; A. Nichol; P. Zygmanski; F.-F. Yin; F. Deblois; C. Hurkmans; C. L. Ong; A. Bruynzeel; A. Aizer; J. Fiveash; J. Kirckpatrick; M. Guckenberger; N. Andratschke; D. Ruyscher; R. Pople and J. Zindler
	TI:	LINAC based stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases: guidance for clinical implementation
	SO:	<i>Acta oncologica (Stockholm, Sweden)</i> , vol. 58, no. 9, p. 1275–1282, 2019
80	AU:	Judy Chen, Yizhuo Gao, Justine Baek, Maha Chaudhry, Katrina Hueniken, Mindy Liang, M. Catherine Brown, Grainne M. O’Kane, Lawson Eng, Wei Xu, Doris Howell, David Benjamin Shultz, Geoffrey Liu
	TI:	Routine collection of EQ-5D-5L derived utility scores in a brain metastases clinic: Correlation with health-related quality of life (FACT-Br)
	SO:	<i>Journal of Clinical Oncology</i> 36, no. 30_suppl (October 20, 2018) 200-200
81	AU:	Jason P Sheehan, Inga Grills, Veronica L Chiang, Huamei Dong, Arthur Berg, Ronald E Warnick, Douglas Kondziolka, Brian Kavanagh
	TI:	Quality of life outcomes for brain metastasis patients treated with stereotactic radiosurgery: pre-procedural predictive factors from a prospective national registry
	SO:	<i>J Neurosurg</i> . 2018 Dec 21;131(6):1848-1854. doi: 10.3171/2018.8.JNS181599
82	AU:	A. Hutter; K. Schweteye; B. AJ and M. RC
	TI:	Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis, and prospects for cost-effective imaging

	SO:	<i>Neuroimaging Clinics of North America</i> , vol. 13, no. 2, pp. 237-250, 2003
83	AU:	N. Lester-Coll; A. Dosoretz; W. Magnuson; M. Laurans; V. Chiang and J. Yu
	TI:	Cost-effectiveness of stereotactic radiosurgery versus wholebrain radiation therapy for up to 10 brain metastases
	SO:	<i>Journal of Neurosurgery</i> , vol. 125, no. Suppl 1, pp. 18-25, 2016
84	AU:	S. Savitz; R. Chen and D. Sher
	TI:	Cost-effectiveness analysis of neurocognitive-sparing treatments for brain metastases
	SO:	<i>Cancer</i> , vol. 121, no. 23, pp. 4231-4239, 2015
85	AU:	James P Caruso , Shayan Moosa, Francis Fezeu, Arjun Ramesh, Jason P Sheehan
	TI:	A cost comparative study of Gamma Knife radiosurgery versus open surgery for intracranial pathology
	SO:	<i>J Clin Neurosci</i> . 2015 Jan;22(1):184-8. doi: 10.1016/j.jocn.2014.08.012. Epub 2014 Nov 28
86	AU:	Paul D Brown, Karla V Ballman, Jane H Cerhan, S Keith Anderson, Xiomara W Carrero, Anthony C Whitton, Jeffrey Greenspoon, Ian F Parney, Nadia N I Laack, Jonathan B Ashman, Jean-Paul Bahary, Costas G Hadjipanayis, James J Urbanic, Fred G Barker 2nd, Elana Farace, Deepak Khuntia, Caterina Giannini, Jan C Buckner, Evanthia Galanis, David Roberge
	TI:	Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial
	SO:	<i>Lancet Oncol</i> . 2017 Aug;18(8):1049-1060. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30441-2. Epub 2017 Jul 4
87	AU:	CADTH
	TI:	Gamma Knife Surgery Compared with Linac-Based Radiosurgery Systems in the Treatment of Intracranial Lesions or Tumours and Functional Neurosurgery: A Review of the Precision, Accuracy, Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines
	SO:	<i>Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; 2014 Mar 11
88	AU:	Neil R Parikh, Palak Kundu, Rebecca Levin-Epstein, Eric M Chang, Nzhde Agazaryan, John V Hegde, Michael L Steinberg, Stephen E Tenn, Tania B Kaprealian
	TI:	Time-Driven Activity-Based Costing Comparison of Stereotactic Radiosurgery to Multiple Brain Lesions Using Single-Isocenter Versus Multiple-Isocenter Technique
	SO:	<i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2020 Nov 15;108(4):999-1007. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.06.035. Epub 2020 Jun 27
89	AU:	Yoshimasa Mori, Naoki Kaneda, Masahiro Hagiwara, Tuneso Ishiguchi
	TI:	Dosimetric Study of Automatic Brain Metastases Planning in Comparison with Conventional Multi-Isocenter Dynamic Conformal Arc Therapy and Gamma Knife Radiosurgery for Multiple Brain Metastases
	SO:	<i>Cureus</i> . 2016 Nov 15;8(11):e882. doi: 10.7759/cureus.882

90	AU:	Thierry Gevaert, Femke Steenbeke, Luca Pellegrini, Benedikt Engels, Nicolas Christian, Marie-Thérèse Hoornaert, Dirk Verellen, Carine Mitine, and Mark De Ridder
	TI:	Evaluation of a dedicated brain metastases treatment planning optimization for radiosurgery: a new treatment paradigm?
	SO:	<i>Radiat Oncol.</i> 2016 Feb 2;11:13. doi: 10.1186/s13014-016-0593-y
91	AU:	L Kuntz, R Matthis, N Wegner, S Lutz
	TI:	Dosimetric comparison of mono-isocentric and multi-isocentric plans for oligobrain metastases: A single institutional experience
	SO:	<i>Cancer/Radiothérapie Volume 24, Issue 1, February 2020, Pages 53-59</i>
92	AU:	T. Landberg, J. Chavaudra, J. Dobbs, G. Hanks, K.-A. Johansson, T. Möller, J. Purdy
	TI:	Report 50
	SO:	<i>Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, Volume os26, Issue 1, 1 September 1993, Page NP, doi:10.1093/jicru/os26.1.Report50</i>
93	AU:	T. Landberg, J. Chavaudra, J. Dobbs, J.-P. Gerard, G. Hanks, J.-C. Horiot, K.-A. Johansson, T. Möller, J. Purdy, N. Suntharalingam, H. Svensson
	TI:	Report 62
	SO:	<i>Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, Volume os32, Issue 1, 1 November 1999, Page NP, doi:10.1093/jicru/os32.1.Report62</i>
94	AU:	Menzel, H.-G.
	TI:	Report 91
	SO:	<i>International Commission on Radiation Units and Measurements. Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements 14, 1-2; 10.1093/jicru/ndx006 (2014)</i>
95	AU:	GiuseppeMinniti, FilippoAlongi, VanessaFiglia, BarbaraNardiello, RandaEl Gawhary, ClaudiaScaringi, FedericoBianciardi, BarbaraTolu, PiercarloGentile, SergioPaolini
	TI:	Initial experience with single-isocenter radiosurgery to target multiple brain metastases using an automated treatment planning software: clinical outcomes and optimal target volume margins strategy
	SO:	<i>Advances in Radiation Oncology (2020), doi: 10.1016/j.adro.2020.06.008</i>
96	AU:	Giuseppe Minniti, Luca Capone, Barbara Nardiello, Randa El Gawhary, Giorgio Raza, Claudia Scaringi, Federico, Bianciardi, Piercarlo Gentile & Sergio Paolini
	TI:	Neurological outcome and memory performance in patients with 10 or more brain metastases treated with frameless linear accelerator (LINAC)-based stereotactic radiosurgery
	SO:	<i>Journal of Neuro-Oncology volume 148, pages47-55(2020)</i>
97.	AU:	H. Badakhshi; T. Barelkowski; P. Wust; V. Budach; D. Boehmer; R. Graf
	TI:	Intrafraction variations in linac-based image-guided radiosurgery of intracranial lesions
	SO:	<i>Cancer/Radiothérapie, vol. 17, no. 7, pp. 664-667, 2013.</i>

98	AU:	Gevaert, Thierry; Boussaer, Marlies; Engels, Benedikt; Litré, C. Fabien; Prieur, Antoine; Wdowczyk, Didier; Verellen, Dirk; Storme, Guy; D'Haens, Jean; Colin, Philippe
	TI:	Evaluation of the clinical usefulness for using verification images during frameless radiosurgery
	SO:	Radiotherapy and Oncology, vol. 108, no. 1, pp. 114–117, 2013
99	AU:	Covington, Elizabeth L.; Fiveash, John B.; Wu, Xingen; Brezovich, Ivan; Willey, Christopher D.; Riley, Kristen; Popple, Richard A.
	TI:	Optical surface guidance for submillimeter monitoring of patient position during frameless stereotactic radiotherapy
	SO:	Journal of applied clinical medical physics, vol. 20, no. 6, pp. 91–98, 2019.
100	AU:	Ballangrud, Ase; Kuo, Li Cheng; Happersett, Laura; Lim, Seng Boh; Beal, Kathryn; Yamada, Yoshiya; Hunt, Margie; Mechalakos, James
	TI:	Institutional experience with SRS VMAT planning for multiple cranial metastases
	SO:	Journal of applied clinical medical physics, vol. 19, no. 2, pp. 176–183, 2018
101	AU:	Minniti, Giuseppe; Luca, Capone; Barbara, Nardiello; Giorgio, Raza; Claudia, Scaringi; Federico, Bianciardi; Piercarlo, Gentile; Sergio, Paolini
	TI:	Neurological outcome and memory performance in patients with 10 or more brain metastases treated with frameless linear accelerator (LINAC)-based stereotactic radiosurgery
	SO:	Journal of Neuro-Oncology, pp. 1–9, 2020
102	AU:	Eder, Michael
	TI:	Dosimetric Impact of Patient Misalignment in Single-Isocenter Non-Coplanar Stereotactic Radiosurgery for Multiple Brain Metastases
	SO:	LMU München (Manuscript in preparation), 2020.
103	AU:	Todorovic, Manuel
	TI:	<i>Manuskript in Vorbereitung</i>
	SO:	UKE Hamburg (Manuscript in preparation), 2020
104	AU:	Jin, Jian-Yue; Ryu, Samuel; Faber, Kathleen; Mikkelsen, Tom; Chen, Qing; Li, Shidong; Movsas, Benjamin
	TI:	2D/3D image fusion for accurate target localization and evaluation of a mask based stereotactic system in fractionated stereotactic radiotherapy of cranial lesions
	SO:	Medical physics, vol. 33, no. 12, pp. 4557–4566, 2006.
105	AU:	Verellen, Dirk; Soete, Guy; Linthout, Nadine; van Acker, Swana; Roover, Patsy de; Vinh-Hung, Vincent; van de Steene, Jan; Storme, Guy
	TI:	Quality assurance of a system for improved target localization and patient set-up that combines real-time infrared tracking and stereoscopic X-ray imaging
	SO:	Radiotherapy and Oncology, vol. 67, no. 1, pp. 129–141, 2003
106	AU:	Lamba, Michael; Breneman, John C.; Warnick, Ronald E.
	TI:	Evaluation of image-guided positioning for frameless intracranial radiosurgery
	SO:	International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, vol. 74, no. 3, pp. 913–919, 2009.

107	AU:	Gevaert, Thierry; Verellen, Dirk; Tournel, Koen; Linthout, Nadine; Bral, Samuel; Engels, Benedikt; Collen, Christine; Depuydt, Tom; Duchateau, Michael; Reynders, Truus
	TI:	Setup accuracy of the Novalis ExacTrac 6DOF system for frameless radiosurgery
	SO:	International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, vol. 82, no. 5, pp. 1627–1635, 2012
108	AU:	Huang, Yimei; Zhao, Bo; Chetty, Indrin J.; Brown, Stephen; Gordon, James; Wen, Ning
	TI:	Targeting Accuracy of Image-Guided Radiosurgery for Intracranial Lesions: A Comparison Across Multiple Linear Accelerator Platforms
	SO:	Technology in Cancer Research & Treatment, vol. 15, no. 2, pp. 243–248, 2015, doi: 10.1177/1533034615574385.
109	AU:	Graulières, Eliane; et al.
	TI:	<i>Work in progress</i>
	SO:	Physics in Medicine & Biology (Submitted), 2020.
110	AU:	Tarnavski, Nikolai; Engelholm, Svend Aage; Rosenschold, Per Munck af
	TI:	Fast intra-fractional image-guidance with 6D positioning correction reduces delivery uncertainty for stereotactic radiosurgery and radiotherapy
	SO:	Journal of Radiosurgery and SBRT, vol. 4, no. 1, p. 15, 2016.
	AU:	
	TI:	
	SO:	

f. Literaturliste Accuray Inc.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Bertolini F, Spallanzani A, Fontana A, Depenni R, Luppi G
	TI:	Brain metastases: an overview
	SO:	CNS Oncol. 2015;4(1):37-46. doi:10.2217/cns.14.51
2	AU:	Mehta MP, Khuntia D
	TI:	Current strategies in whole-brain radiation therapy for brain metastases
	SO:	Neurosurgery. 2005;57(Suppl 5):S33–44. Discussion S1–4
3	AU:	Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ et al
	TI:	The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys.2005;63(1):37–46
4	AU:	Eichler AF, Loeffler JS
	TI:	Multidisciplinary management of brain metastases
	SO:	Oncologist 12(7), 884–898 (2007)
5	AU:	Bradley KA, Mehta MP
	TI:	Management of brain metastases
	SO:	Semin Oncol. 2004;31:693–701
6	AU:	Jenkinson MD, Haylock B, Shenoy A, Husband D, Javadpour M
	TI:	Management of cerebral metastasis: evidence-based approach for surgery, stereotactic radiosurgery and radiotherapy.
	SO:	Eur J Cancer 2011;47:649–55
7	AU:	Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R et al
	TI:	Radiosurgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:426–34
8	AU:	Kübler J, Wester-Ebbinghaus M, Wenz F, Stieler F, Bathen B, Mai SK, Wolff R, Hänggi D, Blanck O, Giordano F
	TI:	Postoperative stereotactic radiosurgery and hypofractionated radiotherapy for brain metastases using Gamma Knife and CyberKnife: a dual-center analysis
	SO:	[published online ahead of print, 2020 Feb 4]. J Neurosurg Sci. 2020
9	AU:	Dhermain P
	TI:	CyberKnife NeuroRadiosurgery
	SO:	© Springer Nature Switzerland AG 2020 A. Conti et al. (eds.), https://doi.org/10.1007/978-3-030-50668-1_16
10	AU:	Ruge MI
	TI:	CyberKnife NeuroRadiosurgery
	SO:	©Springer Nature Switzerland AG 2020, Conti A et al (eds.), https://doi.org/10.1007/978-3-030-50668-1_17
	AU:	Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al.

11	TI:	Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study
	SO:	Lancet Oncol. 15 (2014) 387–395. [PubMed: 24621620]
12	AU:	Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al
	TI:	Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial
	SO:	JAMA 295 (2006) 2483–2491. [PubMed: 16757720]
13	AU:	Ayala-Peacock DN, Peiffer AM, Lucas JT, et al.
	TI:	A nomogram for predicting distant brain failure in patients treated with gamma knife stereotactic radiosurgery without whole brain radiotherapy
	SO:	Neuro Oncol. 2014 Sep;16(9):1283-8. doi: 10.1093/neuonc/nou018. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24558022; PMCID: PMC4136890.
14	AU:	Lohkamp LN, Vajkoczy P, Budach V et al.
	TI:	Efficacy, safety and outcome of frameless image-guided robotic radiosurgery for brain metastases after whole brain radiotherapy
	SO:	J Neurooncol. 2018 May;138(1):73-81
15	AU:	Soltys SG
	TI:	Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:187–193. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.06.068
16	AU:	Choi CY, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR, Harsh GR 4th, Lieberson RE, Soltys SG
	TI:	Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases: prospective evaluation of target margin on tumor control
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012, 84:336–342. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.12.009
17	AU:	Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, Greenspoon J, Parney IF, Laack NNI, Ashman JB, Bahary JP, Hadjipanayis CG, Urbanic JJ, Barker FG 2nd, Farace E, Khuntia D, Giannini C, Buckner JC, Galanis E, Roberge D.
	TI:	Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre randomized controlled, phase 3 trial.
	SO:	Lancet Oncol. 2017;18(8): 1049–60. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30441-2 . Epub 2017 Jul 4.
	AU:	Soffiatti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C,

18		Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Mueller RP, Tridello G, Collette L, Bottomley A
	TI:	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
	SO:	J Clin Oncol. 2013;31(1):65–72. https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0639 . Epub 2012 Dec 3.
19	AU:	Metellus P
	TI:	CyberKnife NeuroRadiosurgery
	SO:	© Springer Nature Switzerland AG 2020 201, A. Conti et al. (eds.) https://doi.org/10.1007/978-3-030-50668-1_14
20	AU:	Pontoriero A, Conti A, Iati G, Mondello S, Aiello D, Rifatto C, Risoleti E, Mazzei M, Tomasello F, Pergolizzi S, De Renzis C
	TI:	Prognostic factors in patients treated with stereotactic image-guided robotic radiosurgery for brain metastases: a single-center retrospective analysis of 223 patients
	SO:	Neurosurg Rev. 2016 Jul;39(3):495-504
21	AU:	Martinage G, Geffrelet J, Stefan D, Bogart E, Rault E, Reyns N, Emery E, Makhoulfi-Martinage S, Mouttet-Audouard R, Basson L, Mirabel X, Lartigau E, Pasquier D
	TI:	Efficacy and Tolerance of Post-operative Hypo-Fractionated Stereotactic Radiotherapy in a Large Series of Patients With Brain Metastases
	SO:	Front Oncol. 2019 Mar 28;9:184. Open Access Paper
22	AU:	Vetlova ER, Golbin DA, Golanov AV, Potapov AA, Banov SM, Antipina N, Kostjuchenko VV, Usachev DY, Belyaev AY, Goryaynov S
	TI:	Preoperative stereotactic radiosurgery of brain metastases: preliminary results
	SO:	Cureus. 2017;9:e1987
23	AU:	Romagna A, Schwartz C, Ladisich B, Hitzl W, Heidorn SC, Winkler PA, Muacevic A
	TI:	CyberKnife Radiosurgery in Recurrent Brain Metastases: Do the Benefits Outweigh the Risks?
	SO:	Cureus. 2018 Dec 17;10(12):e3741
24	AU:	Shultz DB, Modlin LA, Jayachandran P, Von Eyben R, Gibbs IC, Choi CYH, Chang SD, Harsh GR 4th, Li G, Adler JR, Hancock SL, Soltys SG
	TI:	Repeat Courses of Stereotactic Radiosurgery (SRS), Deferring Whole-Brain Irradiation, for New Brain Metastases After Initial SRS
	SO:	Int J Rad Onc Biol Physics 2015;92:993-999
25	AU:	AWMF, Weller M
	TI:	Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica

	SO:	https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-060I_S2k_Hirnmetastasen_Meningeosis_neoplastica_2015-06-abgelaufen.pdf
26	AU:	ASTRO
	TI:	ASTRO releases second list of five radiation oncology treatments to question, as part of national Choosing Wisely® campaign. 2014.
	SO:	www.choosingwisely.org/astro-releases-second-list
27	AU:	Soffiatti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, Marosi C, Metellus P, Radbruch A, Villa Freixa SS, Brada M, Carapella CM, Preusser M, Le Rhun E, Rudà R, Tonn JC, Weber DC, Weller M
	TI:	Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO)
	SO:	Neuro Oncol. 2017 Feb 1;19(2):162-174. doi: 10.1093/neuonc/now241. PMID: 28391295; PMCID: PMC5620494
28	AU:	Cho YH, Lee JM, Lee D, Park JH, Yoon K, Kim SO, Kwon DH, Kim JH, Kim CJ, Roh SW
	TI:	Experiences on two different stereotactic radiosurgery modalities of Gamma Knife and Cyberknife in treating brain metastases
	SO:	Acta Neurochir. 2015;157(11):2003-9
29	AU:	Muacevic A, Kufeld M, Wowra B, Kreth FW, Tonn JC.
	TI:	Feasibility, safety, and outcome of frameless image-guided robotic radiosurgery for brain metastases
	SO:	J. neuro-oncol. 97.2 (2010): 267-274
30	AU:	Baschnagel AM, Meyer KD, Chen PY, Krauss DJ, Olson RE, Pieper DR, et al.
	TI:	Tumor volume as a predictor of survival and local control in patients with brain metastases treated with gamma knife surgery
	SO:	J.Neurosurg. 2013;119:1139–44. https://doi.org/10.3171/2013.7.JNS13431
31	AU:	Sheehan JP, Sun M-H, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD.
	TI:	Radiosurgery for non-small cell lung carcinoma metastatic to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing patient survival time and local tumor control
	SO:	J Neurosurg. 2002;97:1276–81. https://doi.org/10.3171/jns.2002.97.6.1276
32	AU:	Bernier-Chastagner V
	TI:	CyberKnife NeuroRadiosurgery
	SO:	© Springer Nature Switzerland AG 2020 419. A. Conti et al. (eds.), https://doi.org/10.1007/978-3-030-50668-1_36
	AU:	Lee GS, Cho SJ, Kim JH, Park HK, Park SQ, Kim RS, Jang JC

33	TI:	Comparative Analysis of Efficacy and Safety of Multisession Radiosurgery to Single Dose Radiosurgery for Metastatic Brain Tumors
	SO:	Brain Tumor Res Treat 2015;3:95-102
34	AU:	Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al.
	TI:	Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial
	SO:	Lancet Oncol. 10 (2009) 1037–1044. [PubMed: 19801201]
35	AU:	Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al.
	TI:	Effect of radiosurgery alone vs radio-surgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial
	SO:	JAMA 316 (2016) 401–409. [PubMed: 27458945]
36	AU:	Osoba D, Aaronson NK, Muller M, Sneeuw K, Hsu MA, Yung WK, Brada M, Newlands E
	TI:	The development and psychometric validation of a brain cancer quality-of-life questionnaire for use in combination with general cancer-specific questionnaires
	SO:	Qual Life Res 5:139-150, 1996 9
37	AU:	Taphoorn MJ, Sizoo EM, Bottomley A
	TI:	Review on quality of life issues in patients with primary brain tumours
	SO:	Oncologist 15:618-626, 2010
38	AU:	Thavarajah N, Bedard G, Zhang L, Cella D, Beaumont JL, Tsao M, Barnes E, Danjoux C, Sahgal A, Soliman H, Chow E
	TI:	Psychometric validation of the functional assessment of cancer therapy--brain (FACT-Br) for assessing quality of life in patients with brain metastases
	SO:	Support Care Cancer. 2014 Apr;22(4):1017-28. doi: 10.1007/s00520-013-2060-8. Epub 2013 Nov 28. PMID: 24287508
39	AU:	Wowra B, Muacevic A, Tonn JC
	TI:	Quality of radiosurgery for single brain metastases with respect to treatment technology: a matched-pair analysis.
	SO:	J Neurooncol 2009;94:69-77
40	AU:	Jiang X, Wang H, Song Y, Wang X, Li F, Dong Y, Wang J, Chen H, Yuan Z.
	TI:	A Second Course of Stereotactic Image-Guided Robotic Radiosurgery for Patients with Cerebral Metastasis.
	SO:	World Neurosurg. 2019 Mar;123:e621-e628
	AU:	El Shafie RA, Celik A, Weber D, Schmitt D, Lang K, König L, Bernhardt D, Höne S, Forster T, von Nettelblatt B, Adeberg S, Debus J, Rieken S

41	TI:	A matched-pair analysis comparing stereotactic radiosurgery with whole-brain radiotherapy for patients with multiple brain metastases
	SO:	J Neurooncol. 2020 Apr 1
42	AU:	Inoue HK, Sato H, Suzuki Y, Saitoh J, Noda SE, Seto K, Torikai K, Sakurai H, Nakano T
	TI:	Optimal hypofractionated conformal radiotherapy for large brain metastases in patients with high risk factors: a single-institutional prospective study
	SO:	Radiat Oncol. 2014 Oct 17;9:231.
43	AU:	Bijlani, A, Aguzzi G, Schaal DW, Romanelli P
	TI:	Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy cost-effectiveness results
	SO:	Frontiers in oncology 2013, 3, 77
44	AU:	Vuong,D.A, Rades D, van Eck AT, Horstmann GA, Busse R
	TI:	Comparing the cost-effectiveness of two brain metastasis treatment modalities from a Payer's perspective: stereotactic radiosurgery versus surgical resection
	SO:	Clin. Neurol. Neurosurg. 2013, 115, 276–284
45	AU:	Wellis,G, Nagel R, Vollmar C, Steiger HJ
	TI:	Direct costs of microsurgical management of radiosurgically amenable intracranial pathology in Germany: an analysis of meningiomas, acoustic neuromas, metastases and arteriovenous malformations of less than 3 cm in diameter
	SO:	ActaNeurochir. (Wien) 2003 Apr;145(4):249-55. doi: 10.1007/s00701-003-0007-4. PMID: 12748884

g. Literaturliste Charité, UK Köln, UK Heidelberg

1. 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*. 2004;22(14):2865-72.
2. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *Journal of neuro-oncology*. 2005;75(1):5-14.
3. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol*. 2017;19(2):162-74.
4. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(4):419-25.
5. Weller M DGfN. Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. AWMF-Leitlinien. 2015.
6. National-Comprehensive-Cancer-Network. Central Nervous System Cancers - Version 3.2019. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 2019.
7. Aoyama H, Tago M, Shirato H. Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*. 2015;1(4):457-64.
8. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;316(4):401-9.
9. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(2):134-41.
10. Kocher M, Wittig A, Piroth MD, Treuer H, Seegenschmiedt H, Ruge M, et al. Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 2014;190(6):521-32.
11. Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y, Sato Y, Kawagishi J, Yamanaka K, et al. A Multi-institutional Prospective Observational Study of Stereotactic Radiosurgery for Patients With Multiple Brain Metastases (JLGK0901 Study Update): Irradiation-related Complications and Long-term Maintenance of Mini-Mental State Examination Scores. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2017;99(1):31-40.
12. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):387-95.

13. Maldaun MV, Aguiar PH, Lang F, Suki D, Wildrick D, Sawaya R. Radiosurgery in the treatment of brain metastases: critical review regarding complications. *Neurosurg Rev.* 2008;31(1):1-8; discussion -9.
14. Eitz KA, Lo SS, Soliman H, Sahgal A, Theriault A, Pinkham MB, et al. Multi-institutional Analysis of Prognostic Factors and Outcomes After Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy to the Resection Cavity in Patients With Brain Metastases. *LID - 10.1001/jamaoncol.2020.4630* [doi] LID - e204630. (2374-2445 (Electronic)).
15. Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2013;31(1):65-72.
16. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. (1474-5488 (Electronic)).
17. Muacevic A, Wowra B Fau - Siefert A, Siefert A Fau - Tonn J-C, Tonn Jc Fau - Steiger H-J, Steiger Hj Fau - Kreth FW, Kreth FW. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. (0167-594X (Print)).
18. Churilla TM, Chowdhury IH, Handorf E, Collette L, Collette S, Dong Y, et al. Comparison of Local Control of Brain Metastases With Stereotactic Radiosurgery vs Surgical Resection: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. (2374-2445 (Electronic)).
19. Ayas AW, Grau S, Jablonska K, Ruess D, Ruge M, Marnitz S, et al. Postoperative local fractionated radiotherapy for resected single brain metastases. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al].* 2018;194(12):1163-70.
20. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. 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.* 2017;18(8):1049-60.
21. Shin SM, Vatner RE, Tam M, Golfinos JG, Narayana A, Kondziolka D, et al. Resection Followed by Involved-Field Fractionated Radiotherapy in the Management of Single Brain Metastasis. *Frontiers in oncology.* 2015;5:206.
22. Timmer M, Werner JM, Röhn G, Ortmann M, Blau T, Cramer C, et al. Discordance and Conversion Rates of Progesterone-, Estrogen-, and HER2/neu-Receptor Status in Primary Breast Cancer and Brain Metastasis Mainly Triggered by Hormone Therapy. *Anticancer research.* 2017;37(9):4859-65.

h. Literaturliste Dr. Borstroem

- [1] J. D. Palmer, D. M. Trifiletti, V. Gondi, M. Chan, G. Minniti, C. G. Rusthoven, S. E. Schild, M. V. Mishra, J. Bovi, N. Williams, M. Lustberg, P. D. Brown, G. Rao and D. Roberge, "Multidisciplinary patient-centered management of brain metastases and future directions," *Neuro-oncology advances*, vol. 2, no. 1, p. vdaa034, 2020.
- [2] J. Sul and J. B. Posner, "Brain metastases: epidemiology and pathophysiology," *Cancer treatment and research*, vol. 136, p. 1–21, 2007.
- [3] I. T. Gavrilocic and J. B. Posner, "Brain metastases: epidemiology and pathophysiology," *Journal of neuro-oncology*, vol. 75, no. 1, p. 5–14, 2005.
- [4] E. M. Pelletier, B. Shim, S. Goodman and M. M. Amonkar, "Epidemiology and economic burden of brain metastases among patients with primary breast cancer: results from a US claims data analysis," *Breast cancer research and treatment*, vol. 108, no. 2, p. 297–305, 2008.
- [5] A. K. Percy, L. R. Elveback, H. Okazaki and L. T. Kurland, "Neoplasms of the central nervous system. Epidemiologic considerations," *Neurology*, vol. 22, no. 1, p. 40–48, 1972.
- [6] D. G. Kim, Current and future management of brain metastasis, vol. 25, D. Kim, Ed., Basel: Karger, 2012, p. 314.
- [7] T. Nishizaki, K. Saito, Y. Jimi, N. Harada, K. Kajiwara, S. Nomura, H. Ishihara, K. Yoshikawa, H. Yoneda, M. Suzuki and I. C. Gibbs, "The role of cyberknife radiosurgery/radiotherapy for brain metastases of multiple or large-size tumors," *Minimally invasive neurosurgery*, vol. 49, no. 4, p. 203–209, 2006.
- [8] E. J. J. Habets, L. Dirven, R. G. Wiggeraad, A. Verbeek-de Kanter, Lycklama à Nijeholt, Geert J., H. Zwinkels, M. Klein and M. J. B. Taphoorn, "Neurocognitive functioning and health-related quality of life in patients treated with stereotactic radiotherapy for brain metastases: a prospective study," *Neuro-Oncology*, vol. 18, no. 3, p. 435–444, 2016.
- [9] P. W. Sperduto, S. T. Chao, P. K. Sneed, X. Luo, J. Suh, D. Roberge, A. Bhatt, A. W. Jensen, P. D. Brown, H. Shih, J. Kirkpatrick, A. Schwer, L. E. Gaspar, J. B. Fiveash, V. Chiang, J. Knisely, C. M. Sperduto and M. Mehta, "Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients," *International journal of radiation oncology, biology, physics*, vol. 77, no. 3, p. 655–661, 2010.
- [10] H. Aoyama, M. Tago, N. Kato, T. Toyoda, M. Kenjyo, S. Hirota, H. Shioura, T. Inomata, E. Kunieda, K. Hayakawa, K. Nakagawa, G. Kobashi and H. Shirato, "Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone," *International journal of radiation oncology, biology, physics*, vol. 68, no. 5, p. 1388–1395, 2007.
- [11] V. Sturm, B. Kober, K.-H. Hover, W. Schlegel, R. Boesecke, O. Pastyr, G. H. Hartmann, S. Schabbert, K. W. zum M.D., S. Kunze and W. J. Lorenz, "Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastases with a linear accelerator," *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, vol. 13, no. 2, p. 279–282, 1987.

- [12] J. C. Flickinger, D. Kondziolka, L. D. Lunsford, R. J. Coffey, M. L. Goodman, E. G. Shaw, W. R. Hudgins, R. Weiner, G. R. Harsh and P. K. Sneed, "A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis," *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 28, no. 4, p. 797–802, 1994.
- [13] E. S. Alexander, T. M. Moriarty, R. B. Davis, P. Y. Wen, H. A. Fine, P. M. Black, H. M. Kooy and J. S. Loeffler, "Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases," *Journal Of The National Cancer Institute*, vol. 87, no. 1, p. 34–40, 1995.
- [14] J. Joseph, J. R. Adler, R. S. Cox and S. L. Hancock, "Linear accelerator-based stereotaxic radiosurgery for brain metastases: the influence of number of lesions on survival," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 14, no. 4, p. 1085–1092, 1996.
- [15] J. C. Chen, Z. Petrovich, S. L. Giannotta, C. Yu and M. L. Apuzzo, "Radiosurgical salvage therapy for patients presenting with recurrence of metastatic disease to the brain," *Neurosurgery*, vol. 46, no. 4, pp. 860-6; discussion 866-7, 2000.
- [16] R. Hoffman, P. K. Sneed, M. W. McDermott, S. Chang, K. R. Lamborn, E. Park, W. M. Wara and D. A. Larson, "Radiosurgery for brain metastases from primary lung carcinoma," *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, vol. 7, no. 2, p. 121–131, 2001.
- [17] M. Gerosa, A. Nicolato, R. Foroni, B. Zanotti, L. Tomazzoli, M. Miscusi, F. Alessandrini and A. Bricolo, "Gamma knife radiosurgery for brain metastases: a primary therapeutic option," *Journal of neurosurgery*, vol. 97, no. 5 Suppl, p. 515–524, 2002.
- [18] Z. Petrovich, C. Yu, S. L. Giannotta, S. O'Day and M. L. J. Apuzzo, "Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery," *Journal of neurosurgery*, vol. 97, no. 5 Suppl, p. 499–506, 2002.
- [19] D. W. Andrews, C. B. Scott, P. W. Sperduto, A. E. Flanders, L. E. Gaspar, M. C. Schell, M. Werner-Wasik, W. Demas, J. Ryu, J.-P. Bahary, L. Souhami, M. Rotman, M. P. Mehta and W. J. Curran, "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," *The Lancet*, vol. 363, no. 9422, p. 1665–1672, 2004.
- [20] M. Kocher, R. Soffiatti, U. Abacioglu, S. Villà, F. Fauchon, B. G. Baumert, L. Fariselli, T. Tzuk-Shina, R.-D. Kortmann, C. Carrie, M. Ben Hassel, M. Kouri, E. Valeinis, D. van den Berge, S. Collette, L. Collette and R.-P. Mueller, "Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 29, no. 2, p. 134–141, 2011.
- [21] E. L. Chang, J. S. Wefel, K. R. Hess, P. K. Allen, F. F. Lang, D. G. Kornguth, R. B. Arbuckle, J. M. Swint, A. S. Shiu, M. H. Maor and C. a. Meyers, "Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial," *The Lancet. Oncology*, vol. 10, no. 11, p. 1037–1044, 2009.
- [22] H. Aoyama, H. Shirato, M. Tago, K. Nakagawa, T. Toyoda, K. Hatano, M. Kenjyo, N. Oya, S. Hirota, H. Shioura, E. Kunieda, T. Inomata, K. Hayakawa, N. Kato and G. Kobashi, "Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation

- therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial," *Journal of the American Medical Association*, vol. 295, no. 21, p. 2483–2491, 2006.
- [23] P. D. Brown, K. Jaeckle, K. V. Ballman, E. Farace, J. H. Cerhan, S. K. Anderson, X. W. Carrero, F. G. Barker, R. Deming, S. H. Burri, C. Ménard, C. Chung, V. W. Stieber, B. E. Pollock, E. Galanis, J. C. Buckner and A. L. Asher, "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*, vol. 316, no. 4, p. 401–409, 2016.
- [24] NCCN, "Guidelines Version 3.2020 Central Nervous System Cancers," September 11, 2020.
- [25] B. e. al, "Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* Mar 1 2006;64(3):898-903.
- [26] B. e. al, "Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases: impact of cerebral disease burden on survival," *Br J Neurosurg* . 2012 Oct;26(5):674-8. doi: 10.3109/02688697.2012.690913. Epub 2012 Jul 1.
- [27] C. e. al, "Analysis of radiosurgical results in patients with brain metastases according to the number of brain lesions: is stereotactic radiosurgery effective for multiple brain metastases?," *J. Neurosurg.* Dec 2010;113 S.
- [28] F. e. al, "Brain Metastasis Velocity: A Novel Prognostic Metric Predictive of Overall Survival and Freedom From Whole-Brain Radiation Therapy After Distant Brain Failure Following Upfront Radiosurgery Alone," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2017 May 1;98(1):131-141. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.201. Epub 2017 Jan 26.
- [29] K. e. al, "Thirty years' experience with Gamma Knife surgery for metastases to the brain," *J Neurosurg* . 2009 Sep;111(3):449-57. doi: 10.3171/2008.10.JNS08214.
- [30] K. e. al, "Gamma Knife radiosurgery for brain metastases from primary breast cancer," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2009 Nov 15;75(4):1132-40. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.031. Epub 2009 Apr 3.
- [31] R. e. al, "Evaluation of First-line Radiosurgery vs Whole-Brain Radiotherapy for Small Cell Lung Cancer Brain Metastases: The FIRE-SCLC Cohort Study," *JAMA Oncol* . 2020 Jul 1;6(7):1028-1037. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.1271.
- [32] R. e. al, "Radiosurgery alone is associated with favorable outcomes for brain metastases from small-cell lung cancer," *Lung Cancer*. 2018 Jun;120:88-90. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.03.027. Epub 2018 Apr 2.
- [33] H. e. al, "Treatment of five or more brain metastases with stereotactic radiosurgery," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2012 Aug 1;83(5):1394-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.026. Epub 2011 Dec 29.
- [34] M. e. al, "Stereotactic radiosurgery in elderly patients with brain metastases," *J Neurooncol* . 2013 Feb;111(3):319-25. doi: 10.1007/s11060-012-1016-z. Epub 2012 Nov 28.
- [35] H. e. al, "Stereotactic radiosurgery in elderly patients with brain metastases: comparison with non-elderly patients using database of a multi-institutional prospective observational study (JLGK0901-Elderly)," *J Neurooncol* . 2019 Sep;144(2):393-402. doi: 10.1007/s11060-019-03242-8. Epub 2019 Jul 23.
- [36] R. e. al, "Whole Brain Radiotherapy Versus Stereotactic Radiosurgery in Poor-Prognosis Patients with One to 10 Brain Metastases: A Randomised Feasibility

- Study," *Clin Oncol (R Coll Radiol)* . 2020 Jul;32(7):442-451. doi: 10.1016/j.clon.2020.02.001. Epub 2020 Feb 19.
- [37] C. e. al, "Use of Stereotactic Radiosurgery in Elderly and Very Elderly Patients With Brain Metastases to Limit Toxicity Associated With Whole Brain Radiation Therapy," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2017 Jul 15;98(4):939-947. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.02.031. Epub 2017 Feb 21.
- [38] A. e. al, "Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial," *JAMA* . 2006 Jun 7;295(21):2483-91. doi: 10.1001/jama.295.21.2483.
- [39] B. e. al, "Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial," *JAMA* . 2016 Jul 26;316(4):401-409. doi: 10.1001/jama.2016.9839.
- [40] C. e. al, "Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial," *Lancet Oncol* . 2009 Nov;10(11):1037-44. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70263-3. Epub 2009 Oct 2.
- [41] K. e. al, "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* . 2011 Jan 10;29(2):134-41. doi: 10.1200/JCO.2010.30.1655. Epub 2010 Nov 1..
- [42] Y. e. al, "Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study," *Lancet Oncol*. Apr 2014;15(4):387-395..
- [43] Y. e. al, "A Multi-institutional Prospective Observational Study of Stereotactic Radiosurgery for Patients With Multiple Brain Metastases (JLGK0901 Study Update): Irradiation-related Complications and Long-term Maintenance of Mini-Mental State Examination Scores.," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2017 Sep 1;99(1):31-40. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.037. Epub 2017 Aug 7.
- [44] W. e. al, "Toward the complete control of brain metastases using surveillance screening and stereotactic radiosurgery," *J Neurosurg*. 2017 Feb 17:1-9. doi: 10.3171/2016.10.JNS161036.
- [45] D. Roberge, P. D. Brown, A. Whitton, C. O'Callaghan, A. Leis, J. Greenspoon, G. L. Smith, J. J. Hu, A. Nichol, C. Winch and M. D. Chan, "The Future Is Now- Prospective Study of Radiosurgery for More Than 4 Brain Metastases to Start in 2018!," *Frontiers in oncology*, vol. 8, no. September, p. 380, 2018.
- [46] M. Guckenberger, W. W. Baus, O. Blanck, S. E. Combs, J. Debus, R. Engenhart-Cabillic, T. Gauer, A. L. Grosu, D. Schmitt, S. Tanadini-Lang and C. Moustakis, "Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery," *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*, vol. 196, no. 5, p. 417–420, 2020.
- [47] D. Schmitt, O. Blanck, T. Gauer, M. K. Fix, T. B. Brunner, J. Fleckenstein, B. Loutfi-Krauss, P. Manser, R. Werner, M.-L. Wilhelm, W. W. Baus and C. Moustakis, "Technological quality requirements for stereotactic radiotherapy : Expert review group consensus from the DGMP Working Group for Physics and Technology in Stereotactic Radiotherapy," *Strahlentherapie und Onkologie*

- : *Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*, vol. 196, no. 5, p. 421–443, 2020.
- [48] M. Kocher, A. Wittig, M. D. Piroth, H. Treuer, H. Seegenschmiedt, M. Ruge, A.-L. Grosu and M. Guckenberger, "Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy," *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*, vol. 190, no. 6, p. 521–532, 2014.
- [49] S. T. Chao, A. Salles, M. Hayashi, M. Levivier, L. Ma, R. Martinez, I. Paddick, J. Régis, S. Ryu, B. J. Slotman and A. Sahgal, "Stereotactic Radiosurgery in the Management of Limited (1-4) Brain Metastases: Systematic Review and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guideline," *Neurosurgery*, vol. 83, no. 3, p. 345–353, 2018.
- [50] J. J. Graber, C. S. Cobbs and J. J. Olson, "Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Use of Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors," *Neurosurgery*, vol. 84, no. 3, pp. E168-E170, 2019.
- [51] R. Soffietti, U. Abacioglu, B. Baumert, S. E. Combs, S. Kinhult, J. M. Kros, C. Marosi, P. Metellus, A. Radbruch, S. S. Villa Freixa, M. Brada, C. M. Carapella, M. Preusser, E. Le Rhun, R. Rudà, J. C. Tonn, D. C. Weber and M. Weller, "Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO)," *Neuro-Oncology*, vol. 19, no. 2, p. 162–174, 2017.
- [52] J. Li, E. B. Ludmir, Y. Wang, N. Guha-Thakurta, M. F. McAleer, S. H. Settle, D. N. Yeboa, A. J. Ghia, S. L. McGovern, C. Chung, K. D. Woodhouse, T. M. Briere, C. M. Sullaway, D. D. Liu, G. Rao, E. L. Chang, A. Mahajan, E. P. Sulman, P. D. Brown and J. S. Wefel, "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*Biophysics*, vol. 108, no. 3, pp. S21-S22, 2020.
- [53] E. e. al, "Guidelines for the initial management of metastatic brain tumors: role of surgery, radiosurgery, and radiation therapy," *J Natl Compr Canc Netw* . 2008 May;6(5):505-13; quiz 514. doi: 10.6004/jnccn.2008.0038.
- [54] CNS, "Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines for the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors: Executive Summary," *Neurosurgery* 2019 Mar 1;84(3):550-552. doi: 10.1093/neuros/nyy540.
- [55] K. e. al, "Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 1999 Sep 1;45(2):427-34. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00198-4.
- [56] M. e. al, "Brain metastasis: opportunities in basic and translational research," *Cancer Res* . 2009 Aug 1;69(15):6015-20. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4347. Epub 2009 Jul 28.
- [57] S. e. al, "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," *J Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):65–72.

- [58] G. e. al, "Decline in tested and self-reported cognitive functioning after prophylactic cranial irradiation for lung cancer: pooled secondary analysis of R adiation Therapy Oncology Group randomized trials 0212 and 0214," *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Jul 15;86(4):656–64.
- [59] M. e. al, "Management of Brain Metastases in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naïve Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Multi-Institutional Analysis," *J Clin Oncol.* 2017 Apr 1;35(10):1070-1077. doi: 10.1200/JCO.2016.69.7144. Epub 2017 Jan 23.
- [60] N. e. al, "Volumetric Radiosurgery for 1 to 10 Brain Metastases: A Multicenter, Single-Arm, Phase 2 Study," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* Feb 1 2016;94(2):312-321.
- [61] B. e. al, "Recursive partitioning analysis of prognostic factors for patients with four or more intracranial metastases treated with radiosurgery," *Technol Cancer Res Treat.* Jun 2007;6(3):153-160..
- [62] A. O. S. Session, "Stereotactic Radiosurgery versus Whole-brain Radiation Therapy for Patients with 4-15 Brain Metastases: A Phase III Randomized Controlled Trial," *Volume 108, Issue 3, Supplement S21-S22, November 2020.*
- [63] E. R. McTyre, M. H. Soike, M. Farris, D. N. Ayala-Peacock, J. T. Hepel, B. R. Page, C. Shen, L. Kleinberg, J. N. Contessa, C. Corso, V. Chiang, A. Henson-Masters, C. K. Cramer, J. Ruiz, B. Pasche, K. Watabe, R. D'Agostino, J. Su, A. W. Laxton, S. B. Tatter, J. B. Fiveash, M. Ahluwalia, R. Kotecha, S. T. Chao, S. E. Braunstein, A. Attia, C. Chung and M. D. Chan, "Multi-institutional validation of brain metastasis velocity, a recently defined predictor of outcomes following stereotactic radiosurgery," *Radiotherapy and oncology*, vol. 142, p. 168–174, 2020.
- [64] M. Ammirati, B. V. Nahed, D. Andrews, C. C. Chen and J. J. Olson, "Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Treatment Options for Adults With Multiple Metastatic Brain Tumors," *Neurosurgery*, vol. 84, no. 3, pp. E180-E182, 2019.
- [65] P. e. al, "Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial," *JAMA.* 1998 Nov 4;280(17):1485–1489.
- [66] L. e. al, "Postoperative stereotactic radiosurgery for limited brain metastases: are we ready for prime time?," *Expert Review of Anticancer Therapy Volume 17, 2017 - Issue 9.*
- [67] P. e. al, "Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial," *JAMA.* 1998 Nov 4;280(17):1485–1489.
- [68] M. e. al, "Prospective Randomized Trial of Post-operative Stereotactic Radiosurgery versus Observation for Completely Resected Brain Metastases," *Lancet Oncol* 2017;18;1040-1048.
- [69] M. e. al, "Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial," *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1040-1048. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30414-X. Epub 2017 Jul 4.
- [70] R. e. al, "Preoperative Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases," *Front Neurol.* 2018; 9: 959. Published online 2018 Nov 13. doi: 10.3389/fneur.2018.00959.

- [71] P. e. al, "Comparing Preoperative With Postoperative Stereotactic Radiosurgery for Resectable Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis," *Neurosurgery*. 2016 Aug;79(2):279-85. doi: 10.1227/NEU.0000000000001096.
- [72] P. e. al, "A multi-institutional analysis of presentation and outcomes for leptomeningeal disease recurrence after surgical resection and radiosurgery for brain metastases".
- [73] P. e. al, "Preoperative stereotactic radiosurgery before planned resection of brain metastases: updated analysis of efficacy and toxicity of a novel treatment paradigm".
- [74] P. e. al, "Preoperative vs postoperative radiosurgery for resected brain metastases: a review".
- [75] E. Shafie, "Pre-operative versus post-operative radiosurgery of brain metastases-volumetric and dosimetric impact of treatment sequence and margin concept," *Cancers (Basel)*. 2019;11(3).
- [76] U. e. al, "Neoadjuvant Stereotactic Radiosurgery: a Further Evolution in the Management of Brain Metastases," *Current Oncology Reports (2019) 21: 73* <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0817-z>.
- [77] N. Tarnavski, S. Engelholm and P. Rosenschold, "Fast intra-fractional image-guidance with 6D positioning correction reduces delivery uncertainty for stereotactic radiosurgery and radiotherapy," *Journal of Radiosurgery and SBRT*, vol. 4, pp. 15-20, 2015.
- [78] S. Lester, G. Taksler and J. Kuremsky, "Clinical and economic outcomes of patients with brain metastases based on symptoms: an argument for routine brain screening of those treated with upfront radiosurgery," *Cancer*, vol. 120, pp. 433-441, 2014.
- [79] D. Hartgerink, A. Swinnen, D. Roberge, A. Nichol, P. Zygmanski, F.-F. Yin, F. Deblois, C. Hurkmans, C. L. Ong, A. Bruynzeel, A. Aizer, J. Fiveash, J. Kirckpatrick, M. Guckenberger, N. Andratschke, D. Ruyscher, R. Popple and J. Zindler, "LINAC based stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases: guidance for clinical implementation," *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, vol. 58, no. 9, p. 1275–1282, 2019.
- [80] C. e. al, "Routine collection of EQ-5D-5L derived utility scores in a brain metastases clinic: Correlation with health-related quality of life (FACT-Br)," *Journal of Clinical Oncology 36, no. 30_suppl (October 20, 2018) 200-200*.
- [81] S. e. al, "Quality of life outcomes for brain metastasis patients treated with stereotactic radiosurgery: pre-procedural predictive factors from a prospective national registry," *J Neurosurg* . 2018 Dec 21;131(6):1848-1854. doi: 10.3171/2018.8.JNS181599.
- [82] A. Hutter, K. Schwetye, B. AJ and M. RC, "Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis, and prospects for cost-effective imaging.," *Neuroimaging Clinics of North America*, vol. 13, no. 2, pp. 237-250, 2003.
- [83] N. Lester-Coll, A. Dosoretz, W. Magnuson, M. Laurans, V. Chiang and J. Yu, "Cost-effectiveness of stereotactic radiosurgery versus wholebrain radiation therapy for up to 10 brain metastases.," *Journal of Neurosurgery*, vol. 125, no. Suppl 1, pp. 18-25, 2016.
- [84] S. Savitz, R. Chen and D. Sher, "Cost-effectiveness analysis of neurocognitive-sparing treatments for brain metastases.," *Cancer*, vol. 121, no. 23, pp. 4231-4239, 2015.

- [85] C. e. al, "A cost comparative study of Gamma Knife radiosurgery versus open surgery for intracranial pathology," *J Clin Neurosci* . 2015 Jan;22(1):184-8. doi: 10.1016/j.jocn.2014.08.012. Epub 2014 Nov 28.
- [86] B. e. al, "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* . 2017 Aug;18(8):1049-1060. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30441-2. Epub 2017 Jul 4.
- [87] CADTH, "Gamma Knife Surgery Compared with Linac-Based Radiosurgery Systems in the Treatment of Intracranial Lesions or Tumours and Functional Neurosurgery: A Review of the Precision, Accuracy, Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines," *xOttawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; 2014 Mar 11.
- [88] P. e. al, "Time-Driven Activity-Based Costing Comparison of Stereotactic Radiosurgery to Multiple Brain Lesions Using Single-Isocenter Versus Multiple-Isocenter Technique," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2020 Nov 15;108(4):999-1007. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.06.035. Epub 2020 Jun 27.
- [89] M. e. al, "Dosimetric Study of Automatic Brain Metastases Planning in Comparison with Conventional Multi-Isocenter Dynamic Conformal Arc Therapy and Gamma Knife Radiosurgery for Multiple Brain Metastases," *Cureus*. 2016 Nov 15;8(11):e882. doi: 10.7759/cureus.882.
- [90] Gevaert, "Evaluation of a dedicated brain metastases treatment planning optimization for radiosurgery: a new treatment paradigm?," *Radiat Oncol*. 2016 Feb 2;11:13. doi: 10.1186/s13014-016-0593-y.
- [91] K. e. al, "Dosimetric comparison of mono-isocentric and multi-isocentric plans for oligobrain metastases: A single institutional experience," *Cancer/Radiothérapie Volume 24, Issue 1, February 2020, Pages 53-59* .
- [92] "Report 50," *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, Volume os26, Issue 1, 1 September 1993, Page NP*, doi:10.1093/jicru/os26.1.Report50.
- [93] "Report 62," *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, Volume os32, Issue 1, 1 November 1999, Page NP*, doi:10.1093/jicru/os32.1.Report62.
- [94] "Report 90," *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, Volume 14, Issue 1, April 2016, Page NP*, doi:10.1093/jicru/ndw043.
- [95] Minniti, "Initial experience with single-isocenter radiosurgery to target multiple brain metastases using an automated treatment planning software: clinical outcomes and optimal target volume margins strategy," *Advances in Radiation Oncology (2020)*, doi: 10.1016/j.adro.2020.06.008.
- [96] M. e. al, "Neurological outcome and memory performance in patients with 10 or more brain metastases treated with frameless linear accelerator (LINAC)-based stereotactic radiosurgery," *Journal of Neuro-Oncology volume 148, pages47–55(2020)*.
- [97] C. e. al, "Comparison of Local Control of Brain Metastases With Stereotactic Radiosurgery vs Surgical Resection: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial," *JAMA Oncol* . 2019 Feb 1;5(2):243-247. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4610.

- [98] M. e. al, "Management of Brain Metastases in Tyrosine Kinase Inhibitor–Naïve Epidermal Growth Factor Receptor–Mutant Non–Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Multinstitutional Analysis," *J Clin Oncol* 35:1070-1077 2017.
- [99] L. Wilke, N. Andratschke, O. Blanck, T. B. Brunner, S. E. Combs, A.-L. Grosu, C. Moustakis, D. Schmitt, W. W. Baus and M. Guckenberger, "ICRU-Bericht 91 über die Verschreibung, Aufzeichnung und Dokumentation von stereotaktischen Behandlungen mit kleinen Photonenfeldern : Stellungnahme der DEGRO/DGMP-Arbeitsgruppe Stereotaktische Strahlentherapie und Radiochirurgie," *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*, vol. 195, no. 3, p. 193–198, 2019.
- [100] M. H. Soike, R. T. Hughes, M. Farris, E. R. McTyre, C. K. Cramer, J. D. Bourland and M. D. Chan, "Does Stereotactic Radiosurgery Have a Role in the Management of Patients Presenting With 4 or More Brain Metastases?," *Neurosurgery*, vol. 84, no. 3, p. 558–566, 2019.
- [101] S. M. C. Sittenfeld, J. H. Suh, E. S. Murphy, J. S. Yu and S. T. Chao, "Contemporary Management of 1-4 Brain Metastases," *Frontiers in oncology*, vol. 8, no. September, p. 385, 2018.
- [102] A. Sahgal, S. Kellett, M. Ruschin, J. Greenspoon, M. Follwell, J. Sinclair, O. Islam and J. Perry, "A Cancer Care Ontario Organizational Guideline for the Delivery of Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastasis in Ontario, Canada," *Practical Radiation Oncology*, vol. 10, no. 4, p. 243–254, 2020.
- [103] S. Qie, Y. Li, H.-y. Shi, L. Yuan, L. Su and X. Zhang, "Stereotactic radiosurgery (SRS) alone versus whole brain radiotherapy plus SRS in patients with 1 to 4 brain metastases from non-small cell lung cancer stratified by the graded prognostic assessment: A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials," *Medicine*, vol. 97, no. 33, p. e11777, 2018.
- [104] R. Kotecha, V. Gondi, M. S. Ahluwalia, P. K. Brastianos and M. P. Mehta, "Recent advances in managing brain metastasis," *F1000Research*, vol. 7, no. 0, p. 1772, 2018.
- [105] M. Khan, J. Lin, G. Liao, R. Li, B. Wang, G. Xie, J. Zheng and Y. Yuan, "Comparison of WBRT alone, SRS alone, and their combination in the treatment of one or more brain metastases: Review and meta-analysis," *Tumor Biology*, vol. 39, no. 7, p. 1–14, 2017.
- [106] P. D. Brown, V. Gondi, S. Pugh, W. A. Tome, J. S. Wefel, T. S. Armstrong, J. A. Bovi, C. Robinson, A. Konski, D. Khuntia, D. Grosshans, T. L. S. Benzinger, D. Bruner, M. R. Gilbert, D. Roberge, V. Kundapur, K. Devisetty, S. Shah, K. Usuki, B. M. Anderson, B. Stea, H. Yoon, J. Li, N. N. Laack, T. J. Kruser, S. J. Chmura, W. Shi, S. Deshmukh, M. P. Mehta and L. A. Kachnic, "Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001," *Journal of clinical oncology*, vol. 38, no. 10, p. 1019–1029, 2020.
- [107] H. Aoyama, M. Tago and H. Shirato, "Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial," *JAMA Oncology*, vol. 1, no. 4, p. 457–464, 2015.

i. Literaturliste Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Higuchi Y. et al
	TI:	Stereotactic radiosurgery in elderly patients with brain metastases: comparison with non-elderly patients using database of a multi-institutional prospective observational study (JLGK0901-Elderly)
	SO:	J Neurooncol . 2019 Sep;144(2):393-402
2	AU:	Chen L. et al.
	TI:	Use of Stereotactic Radiosurgery in Elderly and Very Elderly Patients With Brain Metastases to Limit Toxicity Associated With Whole Brain Radiation Therapy
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys . 2017 Jul 15;98(4):939-947
3	AU:	Braun P. et al.
	TI:	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
	SO:	JAMA . 2016 Jul 26;316(4):401-409
4	AU:	Chang WS. et al.
	TI:	Analysis of radiosurgical results in patients with brain metastases according to the number of brain lesions: is stereotactic radiosurgery effective for multiple brain metastases?
	SO:	J Neurosurg 2010 Dec;113 Suppl:73-8.
5	AU:	Soffietti R. et al.
	TI:	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
	SO:	J Clin Oncol. 2013 Jan 1;31(1):65–72
6	AU:	Robin TP. et al.
	TI:	Radiosurgery alone is associated with favorable outcomes for brain metastases from small-cell lung cancer
	SO:	Lung Cancer. 2018 Jun;120:88-90
7	AU:	Mahajan A. et al.
	TI:	Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial
	SO:	Lancet Oncol . 2017 Aug;18(8):1040-1048
8	AU:	Soffietti R. et al.
	TI:	Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the EANO
	SO:	Neuro-Oncology, Volume 19, Issue 2, 1 February 2017, Pages 162–174

9	AU:	NCCN Guidelines Version 3.2020.
	TI:	Limited brain metastases. Central nervous system cancers
	SO:	
10	AU:	Kocher M. et al.
	TI:	Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy
	SO:	Strahlenther Onkol, 2014. 190(6): p. 521-32
11	AU:	Yamamoto M. et al.
	TI:	Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study.
	SO:	Lancet Oncol 2014;15:387-395
12	AU:	Nichol A. et al.
	TI:	Volumetric Radiosurgery for 1 to 10 Brain Metastases: A Multicenter, Single-Arm, Phase 2 Study
	SO:	Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Feb 1 2016;94(2):312-321
13	AU:	Palmer JD. et al.
	TI:	Multidisciplinary patient-centered management of brain metastases and future directions
	SO:	Neuro-oncology advances, vol. 2, no. 1, p. vdaa034, 2020
14	AU:	Vuong DA. et al.
	TI:	Comparing the cost-effectiveness of two brain metastasis treatment modalities from a payer's perspective: stereotactic radiosurgery versus surgical resection
	SO:	Clin Neurol Neurosurg. 2013 Mar;115(3):276-84
15	AU:	Guckenberger M. et al.
	TI:	https://www.degro.org/ag-stereotaxie/definition-radiochirurgiestereotaxie/
	SO:	

j. Literaturliste Radprax MVZ Nordrhein GmbH

- [1] M. Kocher, R. Soffiatti, U. Abacioglu, S. Villà, F. Fauchon, B. G. Baumert, L. Fariselli, T. Tzuk-Shina, R.-D. Kortmann, C. Carrie, M. Ben Hassel, M. Kouri, E. Valeinis, D. van den Berge, S. Collette, L. Collette and R.-P. Mueller, "Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 29, no. 2, p. 134–141, 2011.
- [2] J. D. Palmer, D. M. Trifiletti, V. Gondi, M. Chan, G. Minniti, C. G. Rusthoven, S. E. Schild, M. V. Mishra, J. Bovi, N. Williams, M. Lustberg, P. D. Brown, G. Rao and D. Roberge, "Multidisciplinary patient-centered management of brain metastases and future directions," *Neuro-oncology advances*, vol. 2, no. 1, p. vdaa034, 2020.
- [3] J. Sul and J. B. Posner, "Brain metastases: epidemiology and pathophysiology," *Cancer treatment and research*, vol. 136, p. 1–21, 2007.
- [4] M. Guckenberger, W. W. Baus, O. Blanck, S. E. Combs, J. Debus, R. Engenhart-Cabillic, T. Gauer, A. L. Grosu, D. Schmitt, S. Tanadini-Lang and C. Moustakis, "Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery," *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*, vol. 196, no. 5, p. 417–420, 2020
- [5] D. Schmitt, O. Blanck, T. Gauer, M. K. Fix, T. B. Brunner, J. Fleckenstein, B. Loutfi-Krauss, P. Manser, R. Werner, M.-L. Wilhelm, W. W. Baus and C. Moustakis, "Technological quality requirements for stereotactic radiotherapy : Expert review group consensus from the DGMP Working Group for Physics and Technology in Stereotactic Radiotherapy," *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*, vol. 196, no. 5, p. 421–443, 2020.
- [6] Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. 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* 2017;18:1049-1060
- [7] Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: A single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1040-1048.
- [8] Wilke L, Andratschke N, Blanck O, et al. ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beam. *Strahlenther Onkol* 2019;195:193-198.
- [9] Hanna GG, Murray L, Patel R et al. UK Consensus on Normal Tissue Dose Constraints for Stereotactic Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018 Jan;30(1):5-14.
- [10] Soliman H, Ruschin M, Angelov L et al. Consensus Contouring Guidelines for Postoperative Completely Resected Cavity Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Feb 1;100(2):436-442.

- [11] CNS, "Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines for the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors: Executive Summary," *Neurosurgery* 2019 Mar 1;84(3):550-552. doi: 10.1093/neuros/nyy540.
- [12] D. W. Andrews, C. B. Scott, P. W. Sperduto, A. E. Flanders, L. E. Gaspar, M. C. Schell, M. Werner-Wasik, W. Demas, J. Ryu, J.-P. Bahary, L. Souhami, M. Rotman, M. P. Mehta and W. J. Curran, "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," *The Lancet*, vol. 363, no. 9422, p. 1665–1672, 2004.
- [13] NCCN, "Guidelines Version 3.2020 Central Nervous System Cancers," September 11, 2020.
- [14] P. D. Brown, K. Jaeckle, K. V. Ballman, E. Farace, J. H. Cerhan, S. K. Anderson, X. W. Carrero, F. G. Barker, R. Deming, S. H. Burri, C. Ménard, C. Chung, V. W. Stieber, B. E. Pollock, E. Galanis, J. C. Buckner and A. L. Asher, "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*, vol. 316, no. 4, p. 401–409, 2016.
- [15] Y. e. al, "Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study," *Lancet Oncol*. Apr 2014;15(4):387-395
- [16] N. Lester-Coll, A. Dosoretz, W. Magnuson, M. Laurans, V. Chiang and J. Yu, "Cost-effectiveness of stereotactic radiosurgery versus wholebrain radiation therapy for up to 10 brain metastases.," *Journal of Neurosurgery*, vol. 125, no. Suppl 1, pp. 18-25, 2016.
- [17] Minniti, "Initial experience with single-isocenter radiosurgery to target multiple brain metastases using an automated treatment planning software: clinical outcomes and optimal target volume margins strategy," *Advances in Radiation Oncology* (2020), doi: 10.1016/j.adro.2020.06.008.
- [18] Brown, P. D., K. V. Ballman, J. H. Cerhan, S. K. Anderson, X. W. Carrero, A. C. Whitton, J. Greenspoon, I. F. Parney, N. N. I. Laack, J. B. Ashman, J. P. Bahary, C. G. Hadjipanayis, J. J. Urbanic, F. G. Barker, 2nd, E. Farace, D. Khuntia, C. Giannini, J. C. Buckner, E. Galanis and D. Roberge (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
- [19] Chang, E. L., J. S. Wefel, K. R. Hess, P. K. Allen, F. F. Lang, D. G. Kornguth, R. B. Arbuckle, J. M. Swint, A. S. Shiu, M. H. Maor and C. A. Meyers (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
- [20] Chao, S. T., A. De Salles, M. Hayashi, M. Levivier, L. Ma, R. Martinez, I. Paddick, J. Regis, S. Ryu, B. J. Slotman and A. Sahgal (2018). "Stereotactic Radiosurgery in the Management of Limited (1-4) Brain Metastases: Systematic Review and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guideline." *Neurosurgery* 83(3): 345-353.
- [21] Kocher, M., A. Wittig, M. D. Piroth, H. Treuer, H. Seegenschmiedt, M. Ruge, A. L. Grosu and M. Guckenberger (2014). "Stereotactic radiosurgery for treatment of brain

- metastases. A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy." *Strahlenther Onkol* 190(6): 521-532
- [22] Mahajan, A., S. Ahmed, M. F. McAleer, J. S. Weinberg, J. Li, P. Brown, S. Settle, S. S. Prabhu, F. F. Lang, N. Levine, S. McGovern, E. Sulman, I. E. McCutcheon, S. Azeem, D. Cahill, C. Tatsui, A. B. Heimberger, S. Ferguson, A. Ghia, F. Demonte, S. Raza, N. Guha-Thakurta, J. Yang, R. Sawaya, K. R. Hess and G. Rao (2017). "Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial." *Lancet Oncol* 18(8): 1040-1048
- [23] Marko, N. F. and R. J. Weil (2010). "Radiotherapy: Neurocognitive considerations in the treatment of brain metastases." *Nat Rev Clin Oncol* 7(4): 185-186.
- [24] Remick, J. S., E. Kowalski, R. Khairnar, K. Sun, E. Morse, H. R. Cherng, Y. Poirier, N. Lamichhane, S. J. Becker, S. Chen, A. N. Patel, Y. Kwok, E. Nichols, P. Mohindra, G. F. Woodworth, W. F. Regine and M. V. Mishra (2020). "A multi-center analysis of single-fraction versus hypofractionated stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastasis." *Radiat Oncol* 15(1): 128.
- [25] Robin, T. P. and C. G. Rusthoven (2018). "Strategies to Preserve Cognition in Patients With Brain Metastases: A Review." *Front Oncol* 8: 415.
- [26] Mahajan, A., S. Ahmed, M. F. McAleer, J. S. Weinberg, J. Li, P. Brown, S. Settle, S. S. Prabhu, F. F. Lang, N. Levine, S. McGovern, E. Sulman, I. E. McCutcheon, S. Azeem, D. Cahill, C. Tatsui, A. B. Heimberger, S. Ferguson, A. Ghia, F. Demonte, S. Raza, N. Guha-Thakurta, J. Yang, R. Sawaya, K. R. Hess and G. Rao (2017). "Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial." *Lancet Oncol* 18(8): 1040-1048.
- [27] Marko, N. F. and R. J. Weil (2010). "Radiotherapy: Neurocognitive considerations in the treatment of brain metastases." *Nat Rev Clin Oncol* 7(4): 185-186.
- [28] Remick, J. S., E. Kowalski, R. Khairnar, K. Sun, E. Morse, H. R. Cherng, Y. Poirier, N. Lamichhane, S. J. Becker, S. Chen, A. N. Patel, Y. Kwok, E. Nichols, P. Mohindra, G. F. Woodworth, W. F. Regine and M. V. Mishra (2020). "A multi-center analysis of single-fraction versus hypofractionated stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastasis." *Radiat Oncol* 15(1): 128.
- [29] Robin, T. P. and C. G. Rusthoven (2018). "Strategies to Preserve Cognition in Patients With Brain Metastases: A Review." *Front Oncol* 8: 415.
- [30] Rusthoven, C. G., M. Yamamoto, D. Bernhardt, D. E. Smith, D. Gao, T. Serizawa, S. Yomo, H. Aiyama, Y. Higuchi, T. Shuto, A. Akabane, Y. Sato, A. Niranjan, A. M. Faramand, L. D. Lunsford, J. McLnerney, L. C. Tuanquin, B. E. Zacharia, V. Chiang, C. Singh, J. B. Yu, S. Braunstein, D. Mathieu, C. J. Touchette, C. C. Lee, H. C. Yang, A. A. Aizer, D. N. Cagney, M. D. Chan, D. Kondziolka, K. Bernstein, J. S. Silverman, I. S. Grills, Z. A. Siddiqui, J. C. Yuan, J. P. Sheehan, D. Cordeiro, K. Nosaki, T. Seto, C. P. Deibert, V. Verma, S. Day,
- [31] L. M. Halasz, R. E. Warnick, D. M. Trifiletti, J. D. Palmer, A. Attia, B. Li, C. P. Cifarelli, P. D. Brown, J. A. Vargo, S. E. Combs, K. A. Kessel, S. Rieken, S. Patel, M. Guckenberger, N. Andratschke, B. D. Kavanagh and T. P. Robin (2020). "Evaluation of First-line Radiosurgery vs Whole-Brain Radiotherapy for Small Cell Lung Cancer Brain Metastases: The FIRE-SCLC Cohort Study." *JAMA Oncol* 6(7): 1028-1037.

- [32] Soffiatti, R., U. Abacioglu, B. Baumert, S. E. Combs, S. Kinhult, J. M. Kros, C. Marosi, P. Metellus, A. Radbruch, S. S. Villa Freixa, M. Brada, C. M. Carapella, M. Preusser, E. Le Rhun, R. Ruda, J. C. Tonn, D. C. Weber and M. Weller (2017). "Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO)." *Neuro Oncol* 19(2): 162-174.
- [33] Soliman, H., M. Ruschin, L. Angelov, P. D. Brown, V. L. S. Chiang, J. P. Kirkpatrick, S. S. Lo, A. Mahajan, K. S. Oh, J. P. Sheehan, S. G. Soltys and A. Sahgal (2018). "Consensus Contouring Guidelines for Postoperative Completely Resected Cavity Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 100(2): 436-442.
- [34] Yamamoto, M., T. Serizawa, T. Shuto, A. Akabane, Y. Higuchi, J. Kawagishi, K. Yamanaka, Y. Sato, H. Jokura, S. Yomo, O. Nagano, H. Kenai, A. Moriki, S. Suzuki, Y. Kida, Y. Iwai, M. Hayashi, H. Onishi, M. Gondo, M. Sato, T. Akimitsu, K. Kubo, Y. Kikuchi, T. Shibasaki, T. Goto, M. Takanashi, Y. Mori, K. Takakura, N. Saeki, E. Kunieda, H. Aoyama, S. Momoshima and K. Tsuchiya (2014). "Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study." *Lancet Oncol* 15(4): 387-395

IV. Anhang

a. Varian: Übersicht der Studienlage

SRS in Operable Brain Met Studies

1. Fuentes R, Osorio D, Expósito Hernandez J, Simancas-Racines D, Martínez-Zapata MJ, Bonfill Cosp X. [Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 20;8\(8\):CD012086. doi: 10.1002/14651858.CD012086.pub2. PMID: 30125049; PMCID: PMC6513097.](#)
2. Kępka L, Tyc-Szczeplaniak D, Bujko K, Olszyna-Serementa M, Michalski W, Sprawka A, Trąbska-Kluch B, Komosińska K, Wasilewska-Teśluk E, Czeremsińska B. [Stereotactic radiotherapy of the tumor bed compared to whole brain radiotherapy after surgery of single brain metastasis: Results from a randomized trial. *Radiother Oncol*. 2016 Nov;121\(2\):217-224. doi: 10.1016/j.radonc.2016.10.005. Epub 2016 Oct 25. PMID: 27793446.](#)
3. Kayama T, Sato S, Sakurada K, Mizusawa J, Nishikawa R, Narita Y, Sumi M, Miyakita Y, Kumabe T, Sonoda Y, Arakawa Y, Miyamoto S, Beppu T, Sugiyama K, Nakamura H, Nagane M, Nakasu Y, Hashimoto N, Terasaki M, Matsumura A, Ishikawa E, Wakabayashi T, Iwadate Y, Ohue S, Kobayashi H, Kinoshita M, Asano K, Mukasa A, Tanaka K, Asai A, Nakamura H, Abe T, Muragaki Y, Iwasaki K, Aoki T, Watanabe T, Sasaki H, Izumoto S, Mizoguchi M, Matsuo T, Takeshima H, Hayashi M, Jokura H, Mizowaki T, Shimizu E, Shirato H, Tago M, Katayama H, Fukuda H, Shibui S; Japan Clinical Oncology Group. [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*. 2018 Jun 20;JCO2018786186. doi: 10.1200/JCO.2018.78.6186. Epub ahead of print. PMID: 29924704.](#)
4. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, Yamanaka K, Sato Y, Jokura H, Yomo S, Nagano O, Kenai H, Moriki A, Suzuki S, Kida Y, Iwai Y, Hayashi M, Onishi H, Gondo M, Sato M, Akimitsu T, Kubo K, Kikuchi Y, Shibasaki T, Goto T, Takanashi M, Mori Y, Takakura K, Saeki N, Kunieda E, Aoyama H, Momoshima S, Tsuchiya K. [Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases \(JLKG0901\): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15\(4\):387-95.](#)
5. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA*. 2018 Aug 7;320(5):510]. *JAMA*. 2016;316(4):401-409. doi:10.1001/jama.2016.9839
6. Lehrer EJ, McGee HM, Peterson JL, Vallow L, Ruiz-Garcia H, Zaorsky NG, Sharma S, Trifiletti DM. [Stereotactic Radiosurgery and Immune Checkpoint Inhibitors in the Management of Brain Metastases. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 7;19\(10\). pii: E3054.](#)
7. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, Settle S, Prabhu SS, Lang FF, Levine N, McGovern S, Sulman E, McCutcheon IE, Azeem S, Cahill D, Tatsui C, Heimberger AB, Ferguson S, Ghia A, Demonte F, Raza S, Guha-Thakurta N, Yang J, Sawaya R, Hess KR, Rao G. [Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Aug;18\(8\):1040-1048. doi: 10.1016/S1470-2045\(17\)30414-X. Epub 2017 Jul 4. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017 Aug;18\(8\):e433. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18\(9\):e510. PMID: 28687375; PMCID: PMC5560102.](#)
8. Kraft J, Zindler J, Minniti G, Guckenberger M, Andratschke N. [Stereotactic Radiosurgery for Multiple Brain Metastases. *Curr Treat Options Neurol*. 2019 Feb 13;21\(2\):6. doi: 10.1007/s11940-019-0548-3. PMID: 30758726.](#)
9. Smith TR, Lall RR, Lall RR, Abecassis JJ, Arnaout OM, Marymont MH, Swanson KR, Chandler JP. [Survival after surgery and stereotactic radiosurgery for patients with multiple intracranial metastases: results of a single-center retrospective study. *J Neurosurg*. 2014 Oct;121\(4\):839-45. doi: 10.3171/2014.4.JNS13789. Epub 2014 May 23. PMID: 24857242.](#)
10. Khalsa SS, Chinn M, Krucoff M, Sherman JH. [The role of stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases in stable systemic disease: a review of the literature. *Acta Neurochir \(Wien\)*. 2013](#)

- Jul;155(7):1321-7; discussion 1327-8. doi: 10.1007/s00701-013-1701-5. Epub 2013 May 2. PMID: 23636335.
11. Shi S, Sandhu N, Jin MC, Wang E, Jaoude JA, Schofield K, Zhang C, Liu E, Gibbs IC, Hancock SL, Chang SD, Li G, Hayden-Gephart M, Adler JR, Soltys SG, Pollom EL. [Stereotactic Radiosurgery for Resected Brain Metastases: Single-Institutional Experience of Over 500 Cavities](#). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020 Mar 15;106(4):764-771. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.11.022. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31785338.
 12. Soike MH, Hughes RT, Farris M, McTyre ER, Cramer CK, Bourland JD, Chan MD. [Does Stereotactic Radiosurgery Have a Role in the Management of Patients Presenting With 4 or More Brain Metastases?](#) Neurosurgery. 2019 Mar 1;84(3):558-566

Varian Confidential

Wortprotokoll



einer Anhörung zum Einschätzungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung operabler Hirnmetastasen

Vom 14. Januar 2021

Vorsitzende:	Dr. Lelgemann
Beginn:	11:00 Uhr
Ende:	11:37 Uhr
Ort:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschuss Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e. V. (DGNC):

Herr Prof. Dr. med. Roland Goldbrunner

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO):

Herr Prof. Dr. med. Rainer Fietkau

Frau Prof. Dr. med. Andrea Wittig-Sauerwein

Strahlenschutzkommission (SSK):

Herr Dr. med. Jochen Willner

Herr Dr. med. Heinz Schmidberger

Accuray Medical Equipment GmbH:

Herr Hermann Schaller

Herr Dr. Christoph Bischoff-Everding

Brainlab Sales GmbH:

Herr Carsten Sommerfeldt

Frau Chantal Briggmann

Varian Medical Systems GmbH:

Herr Rolf Stähelin

Herr David James

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Ich begrüße Sie und wünsche auch allen, die ich noch nicht gesehen oder gesprochen habe, ein schönes neues Jahr. Ich begrüße Sie alle zur 58. Sitzung im Namen des Gemeinsamen Bundesausschusses, Unterausschuss Methodenbewertung, heute wieder als Videokonferenz. Ich hoffe, Sie können mich alle gut verstehen.

Wir beginnen mit mündlichen Anhörungen, konkret mit der ersten mündlichen Anhörung zu unserer Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, hier die stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von operablen Hirnmetastasen.

Ich sage gleich noch etwas zum Inhalt dieser mündlichen Anhörung, möchte aber zunächst alle externen Teilnehmer im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung herzlich begrüßen. Mein Name ist Monika Lelgemann, und ich bin unparteiisches Mitglied des G-BAs und unter anderem Vorsitzende des Unterausschusses Methodenbewertung.

Ich begrüße folgende Gäste, und zwar Herrn Prof. Goldbrunner für die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie. Herzlich willkommen! - Herrn Prof. Fietkau und Frau Prof. Wittig-Sauerwein für die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. Herzlich willkommen! - Für die Strahlenschutzkommission Herrn Dr. Willner und Herrn Dr. Schmidberger. Schönen guten Morgen! - Für die Accuray Medical Equipment GmbH Herrn Schaller und Herrn Dr. Bischoff-Everding. Herzlich willkommen! - Für Brainlab Sales GmbH begrüße ich Herrn Sommerfeldt und Frau Briggmann. Schönen guten Morgen! - Und für Varian Medical Systems GmbH begrüße ich Herrn Stähelin und Herrn James. Herzlich willkommen! Gut, dann sind wir komplett.

Nur einmal kurz zur Erklärung: Es handelt sich hier um die mündliche Anhörung zu unserem Einschätzungsverfahren, also nicht, wie viele von Ihnen es wahrscheinlich kennen, zu einem Beschlusssentwurf am Ende eines Methodenbewertungsverfahrens. Sondern wir befinden uns hier am Anfang eines Methodenbewertungsverfahrens, und die (kurzer Tonausfall) gesetzliche Grundlage, die wir erhalten haben, beinhaltet, dass wir das von uns bisher auch schon durchgeführte Einschätzungsverfahren jetzt um eine mündliche Anhörung ergänzen, die primär dem Ziel dient, dass wir ganz genau identifizieren: Welche Fragen sind im Rahmen der Nutzenbewertung zu beantworten, und sehen wir Änderungsbedarf im Hinblick der Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit in der Medizin?

Ich will das an dieser Stelle noch einmal deutlich machen, weil das ja eine andere Situation ist, als sie gemeinhin bei uns im Rahmen von Stellungnahmeverfahren zu Beschlusssentwürfen der Fall ist. Von daher würde ich Sie auch bitten - ich komme gleich noch zu den Formalien, zum Wortprotokoll etc. pp. -, dass Sie sich auf die Punkte in Ihren mündlichen Beiträgen konzentrieren: Was genau ist die von uns zu beantwortende Frage im Hinblick auf Patienten, sprich Indikation, Intervention und die Vergleichstherapie, gegebenenfalls auch auf die zu berücksichtigenden Endpunkte? Das sind die Fragen, für die wir heute zusätzliche Erkenntnisse durch Ihren Input zu gewinnen versuchen, damit wir eine passgenaue Beauftragung erstellen können. Damit vor allen Dingen für uns dann auch die Möglichkeit besteht, Ihnen noch Fragen zu stellen, bitte ich Sie, sich auf diese Punkte zu konzentrieren.

Es wird von dieser Anhörung - wie auch sonst bei uns üblich - ein Wortprotokoll erstellt. Ich gehe davon aus, dass Sie damit einverstanden sind. Sonst hätten Sie jetzt das Recht, zu protestieren. - Wir haben für diese Anhörung 30 Minuten vorgesehen. Wir haben im Laufe des heutigen Vormittags viele Anhörungen. Von daher sind wir nicht so ganz frei bezüglich der Möglichkeit des Überziehens, um es vorsichtig auszudrücken.

Ansonsten das Übliche: Bitte schalten Sie Ihr Mikrofon aus, wenn Sie nicht sprechen. - Dann können wir unmittelbar anfangen. Ich beginne mit der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, und hier mit Herrn Prof. Goldbrunner. Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Goldbrunner (DGNC): Schönen guten Morgen zusammen! Wir hatten uns als Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie mit dem Themenbereich Einsatz der Radiochirurgie bei - wie es heißt - operablen Hirnmetastasen befasst.

Grundsätzlich sehen wir ein Problem mit der Formulierung des Antrages. Es ist nicht nur in der akademischen Medizin, nicht nur in der akademischen Neuroonkologie, sondern durchaus auch darunter absolut üblich, Hirnmetastasen mit einem relativ breiten Angebot an Therapien zu behandeln, welche interdisziplinär klar indiziert werden müssen. Es gibt eine klare Indikation zum Beispiel zu einer Operation von Großhirnmetastasen. In diesem Zusammenhang die Radiochirurgie ins Spiel zu bringen wäre bei vielen Patienten falsch bzw. grob lebensgefährdend.

Es gibt einen sehr breiten Diskussionsspielraum, bis zu welcher Größe Radiochirurgie eingesetzt werden kann. Es gibt umfassende, noch nicht geklärte Diskussionen, bis zu wie viel Metastasen gleichzeitig oder sequenziell radiochirurgisch behandelt werden sollten, bevor als Alternativverfahren die Ganzhirnbestrahlungen zum Einsatz kommen. Aus unserer Sicht wäre es deshalb zielführend und wichtig, den Indikationsbereich der Radiochirurgie zu untersuchen und zu definieren. Das würde im klinischen Alltag deutlich weiterhelfen.

Grundsätzlich halten wir Neurochirurgen die Radiochirurgie für ein mittlerweile bereits unabdingbares Instrument in der Behandlung von Hirnmetastasen, aber in einem relativ engen Indikationsspielraum, den es zu definieren gilt. - So viel vielleicht zum Einstieg.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Herr Prof. Goldbrunner. Das ist im Prinzip genau die Diskussion, um die wir gebeten haben. - Dann gebe ich sofort weiter an die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, an Herrn Prof. Dr. Fietkau oder Frau Prof. Dr. Wittig-Sauerwein. Wer möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Fietkau (DEGRO): Ich stimme Herrn Goldbrunner zu. Die Behandlung von Hirnmetastasen ist eine interdisziplinäre Aufgabe, bei der zwischen Neurochirurgen und Radioonkologen abgeklärt werden soll, welches das am besten für den Patienten geeignete Verfahren ist. Für diese Therapie stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Das ist natürlich die Operation - das ist Aufgabe des Neurochirurgen. Es steht die Einzeit-Strahlentherapie zur Verfügung - das, was Sie im Wesentlichen als Radiochirurgie bezeichnen. Es stehen aber auch die fraktionierte stereotaktische Bestrahlung und die Ganzhirnbestrahlung - mit eventuell fraktionierten stereotaktischen Boosts - zur Verfügung.

Welches Verfahren für welchen Patienten individuell am besten geeignet ist, muss interdisziplinär abgeklärt werden. Da spielt eine ganze Reihe von Punkten eine Rolle. Das ist die Größe des Tumors, das ist die Frage, ob wir eine Histologie vorliegen haben, ob wir eine Histologie brauchen. Da kommt die Lage des Tumors ins Spiel, da kommt die Primärtumordiagnose des Patienten ins Spiel. Das muss abgeklärt werden. - Das ist Punkt eins.

Punkt zwei: Von den Verfahren her, die die Strahlentherapie zur Verfügung stellt, gibt es verschiedene Methoden. Das geht vom CyberKnife, Gamma Knife bis zur dedizierten Linearbeschleunigung für die stereotaktische Bestrahlung. Es gibt eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie - gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für medizinische Physik -, welche Voraussetzungen ein Gerät erfüllen muss, damit wir es für diese Technik verwenden können. Diese Voraussetzungen sind eindeutig definiert, und an diese Voraussetzungen sollte man sich halten.

Unter diesen Bedingungen haben wir eine Stellungnahme abgegeben, in der wir versucht haben, zu beschreiben, welche Indikation unter welchen Bedingungen für den Patienten am geeignetsten ist. - Frau Wittig, habe ich etwas vergessen?

Frau Prof. Dr. Wittig-Sauerwein (DEGRO): Sie haben die wesentlichen Punkte genannt, vielen Dank.

Einen Punkt möchte ich ergänzen: Wir müssen sicherlich einerseits die Tumorkontrolle lokal und die Tumorkontrolle im Gehirn betrachten. Eine weitere Rolle spielt aber die gesamte onkologische Situation des Patienten für die Therapieentscheidung, insbesondere wenn wir uns den Endpunkt des Gesamtüberlebens oder des tumorspezifischen Überlebens ansehen. Diesbezüglich sind die extrakranielle Erkrankungsaktivität und die Möglichkeiten der Behandlung dieser ebenfalls noch ein wichtiger klinischer Parameter, der in der Therapieentscheidung berücksichtigt werden muss.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Frau Wittig-Sauerwein, für die Ergänzung. - Dann würde ich an die Strahlenschutzkommission weitergeben. Wer von Ihnen möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Schmidberger (SSK): Ich stimme natürlich überein, dass die Indikationsstellung interdisziplinär erfolgen muss - das ist ein sehr komplexes Thema - und wir bestimmte Endpunkte auch untersuchen bzw. ans IQWiG als Auftrag geben müssen.

Das eine ist die Effizienz der Therapie - was Frau Wittig auch angesprochen hat. Was wir heute sehen, ist, dass die Patienten durch die Verbesserung der Systemtherapie viel länger überleben, insbesondere im oligometastasierten Stadium. Es gibt ganz viel neue Literatur, sodass wir diese Methode auch von der Effizienzseite her neu bewerten können. Dazu ist, glaube ich, ganz wichtig, dass man Lebensqualitätsaspekte und auch Wirtschaftlichkeitsaspekte von vornherein bewertet und dann, so wie es die DEGRO auch schon definiert hat, klare Qualitätsanforderungen und Methoden definiert. Das wären sozusagen die Anforderungen an das IQWiG.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Okay. Herr Sauerland hat in Teilen genickt und in Teilen gezuckt. Das macht deutlich, dass Herr Sauerland vom IQWiG dabei ist und das wohl aufnimmt. - Vielen Dank. Möchten Sie ergänzen, Herr Dr. Willner?

Herr Dr. med. Jochen Willner: Ich denke, es ist alles gesagt - genau die Punkte: interdisziplinäre Entscheidung und Qualitätskriterien. Mehr muss man mit Blick auf die Zeit, glaube ich, nicht sagen.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Okay, alles klar. Vielen Dank. - Dann würde ich an die Accuray Medical Equipment GmbH weitergeben, entweder an Herrn Schaller oder Herrn Dr. Bischoff-Everding. Wer beginnt?

Herr Schaller (Accuray Medical Equipment GmbH): Wir als Hersteller haben uns in unserer Stellungnahme auf die bestehende Literatur referenziert. Es haben sich auch keine weiteren Punkte hierzu - neben den Stellungnahmen der DEGRO und der DGNC - ergeben.

Für uns als Hersteller des CyberKnifes ist natürlich die Vorgabe der DEGRO und der DGMP mit Bezug auf Behandlungsplattformen wichtig. Ein Punkt, den ich dabei anmerken möchte, ist, dass Behandlungsplattformen auch Unterschiede bieten. Wir sind als kleiner Hersteller auch finanziell nicht in der Lage, hier klinische Studien zu liefern, die die Plattformen miteinander vergleichen. Aber grundsätzlich ist zu sagen, dass viel für Gamma Knife publiziert worden ist. Es ist auch einiges für unser Produkt publiziert worden. Die Präzision macht einen Unterschied, und das ist der Punkt, den ich hier kurz erwähnen wollte. - Herr Bischoff-Everding, haben Sie einen weiteren Punkt?

Herr Dr. Bischoff-Everding (Accuray Medical Equipment GmbH): Nein, keine weiteren Anmerkungen. Es wurden schon alle angesprochen, also die Differenzierung der interdisziplinären Therapieansätze und vor allen Dingen auch das Ins-Verhältnis-Setzen von lokaler Kontrolle mit den Vorteilen des Verfahrens der Radiochirurgie gegenüber der Gesamtbetrachtung, des Gesamtüberlebens, was natürlich gerade bei der Grundkrankheit der Hirnmetastasen in die Betrachtung einbezogen werden muss. Das wurde aber alles schon dargestellt.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, wobei die Indikationsstellung ja sowieso in Ihren Händen bleibt. Wir können dann natürlich überlegen, ob wir Qualitätssicherungsvorgaben machen - aber ansonsten ...

Dann würde ich an die Firma Brainlab Sales GmbH, übergeben, an Frau Brigmann oder Herrn Sommerfeldt. Frau Brigmann, mögen Sie beginnen?

Frau Brigmann (Brainlab Sales GmbH): Ich denke, dass auch von unserer Seite schon alles gesagt wurde, dass von klinischer Seite soweit alles gesagt wurde. Ich kann nur noch einmal bestätigen, dass es wirklich wichtig ist, dass man das dedizierte Equipment dafür hat, eben gerade deshalb, um die in den bekannten Veröffentlichungen von DGMP und DEGRO geforderte Genauigkeit auch zu erreichen.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. - Dann würde ich jetzt zunächst an die Firma Varian Medical Systems GmbH, Herrn Stähelin oder Herrn James, weitergeben. - Herr James, bitte.

Herr James (Varian Medical Systems GmbH): Vielen Dank für die Möglichkeit, uns heute hier zu äußern. Es ist schon vieles gesagt worden. Auch uns ist die Zusammenarbeit zwischen der Neurochirurgie und der Strahlentherapie sehr wichtig, um das ganzheitliche Bild des Patienten in die Betrachtung einzubeziehen, vor allem die Anzahl der Metastasen - auf wie viele Metastasen wird noch erweitert. Also es gibt noch viel mehr als einfach nur die Bestrahlung einzelner Metastasen.

Für uns ist wichtig: Mit unseren Geräten - mit TrueBeam und Edge - haben wir dedizierte Bestrahlungsgeräte, die die Radiochirurgie durchführen können, entweder gleich vorneweg oder mittels Aufrüstung eines bestehenden Systems in einem bestehenden Krankenhaus, sodass wir damit die Gesamtpalette anbieten: integrierte Bildgebung, Patienteneinstellungen, eine integrierte hochspezialisierte Planungssoftware, um genau diese Anforderungen zu erfüllen. Ich denke, da habe ich nicht mehr viel hinzuzufügen. Ich schließe mich den Kollegen einfach an und stehe für Fragen zur Verfügung.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. Ich bin auch Ihnen dankbar für die Kürze, damit die Möglichkeit des Austauschs besteht. Ich habe hier allerdings die Meldung, dass sich Herr Sommerfeldt von Brainlab Sales noch äußern wollte. - Herr Sommerfeldt, wir haben von Ihnen leider keinen Ton. Wenn Sie einverstanden sind, würde ich zunächst fortfahren. - Gut.

Wenn es jetzt Ihrerseits keine weiteren Anmerkungen gibt - Sie haben uns auch auf Ihre Stellungnahme zu den Geräten aufmerksam gemacht -, würde ich jetzt die Fragerunde eröffnen und den Trägern respektive der Patientenvertretung aus dem Kreis des Unterausschusses das Wort erteilen. Wer mag beginnen? – KBV bitte.

KBV: Vielen Dank für Ihre Einschätzungen und ausführlichen Informationen, die Sie uns mitgegeben haben, die uns auch ein Stück weit zum Nachdenken angeregt haben. Insbesondere - was ja auch von den beiden Fachgesellschaften zu Beginn geäußert wurde - hat uns die Frage zum Nachdenken angeregt, inwiefern wir hier die richtige Indikation für unser Methodenbewertungsverfahren gefunden haben oder ob hier noch Anpassungsbedarf besteht.

Da haben wir durchaus mitgenommen, dass Sie eine Erweiterung des Anwendungsgebiets - über die operablen Hirnmetastasen hinaus - sehen. Mich würde an der Stelle noch interessieren, wie man das Anwendungsgebiet für dieses Methodenbewertungsverfahren denn anders oder besser formulieren sollte, immer auch mit Blick auf die dahinterstehende Evidenz.

Wir haben diesen Bereich, den wir uns bislang ausgewählt haben, deswegen herausgesucht, weil das einer war, bei dem wir auch bestimmte Studien schon kannten und deswegen davon ausgehen, dass ein Methodenbewertungsverfahren auch mit einer gewissen sinnvollen

Zielführung durchgeführt werden kann. Da stellt sich für uns vor allem die Frage, wie sich denn möglicherweise in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasen da die Studienlage darstellt.

Nach allem, was wir bislang an Recherchen gefunden haben, ist es insbesondere so, dass für die oligometastatische Situation, also bei einer oder weniger Metastasen die Evidenz hier möglicherweise breiter aufgestellt ist, aber für die multiple metastasierte Situation derzeit noch viele Studien laufen, also man hier noch eine gewisse Unsicherheit hat. Da hätte ich gern noch eine Rückmeldung, wie man denn das Indikationsgebiet am besten beschreiben sollte.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank.

Darf ich Sie bitten, sich über die Chatfunktion mit einem kleinen x zu melden? Ansonsten versuche ich auch, auf Handzeichen zu achten. Wer mag beginnen? - Herr Goldbrunner, bitte.

Herr Prof. Dr. Goldbrunner (DGNC): Ich halte es im Zusammenhang mit dem, was die KBV bemerkt hat, für nicht zielführend, die Fragestellung auf „operable Hirnmetastasen“ zu begrenzen. Grundsätzlich ist fast jede Hirnmetastase operabel. Die Frage stellt sich nicht, ob eine Metastase technisch operabel ist oder nicht, sondern die Fragestellung ist, ob eine bestimmte Therapie Sinn macht.

Man kann fast jede Metastase mit Ganzhirnbestrahlung behandeln; es macht nur keinen Sinn. Ich kann praktisch jede Metastase operieren; es macht nur häufig keinen Sinn. Man kann auch wahrscheinlich fast jede Metastase mit dem CyberKnife oder dem Gamma Knife oder anderen Stereotaxiegeräten behandeln; es macht nur keinen Sinn.

Ich würde die Fragestellung deswegen sogar breiter fassen und einen Fragebogen verfassen zur stereotaktischen Radiochirurgie bei Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen, offen formuliert und nicht eingeschränkt auf die sogenannten operablen.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Herr Goldbrunner. - Es gibt eine Meldung von Herrn Prof. Fietkau.

Herr Prof. Dr. Fietkau (DEGRO): Ich stimme Herrn Goldbrunner zu. Wir haben nicht nur Daten zur Einzeit-Bestrahlung. Wir haben Daten zur fraktionierten Bestrahlung, und wir haben im Moment auch immer mehr Daten nicht nur bei einer singulären Metastase, sondern auch Daten bei ein, drei bis zu fünf Hirnmetastasen, die wir entweder stereotaktisch fraktionieren oder stereotaktisch einzeitig bestrahlen. Und es ist wichtig, die Indikationen und die exakte Anwendung der Stereotaxie dort zu definieren, wobei es natürlich auch immer eine Frage der Indikationsstellung durch den behandelnden Arzt ist, welche Technik er bevorzugt.

Ich würde mich bei der Technik nicht auf die Einzeit-Bestrahlung beschränken, sondern auch auf die fraktionierte Stereotaxie ausweiten. Wie gesagt: Bei einer Metastase ist das heutzutage nicht mehr sinnvoll. Wir behandeln inzwischen auch mehrere Metastasen mit einer stereotaktischen Bestrahlung, wobei ich da immer gern beides einschließe: sowohl die einzeitige wie auch die fraktionierte stereotaktische Bestrahlung. Da kommen jetzt auch immer mehr Daten her. Wir wissen zum Beispiel, dass wir bei ein bis drei Hirnmetastasen durchaus auf die Ganzhirnbestrahlung verzichten können und dort mit einer fraktionierten oder Einzeit-Bestrahlung das Gleiche erreichen.

Ich würde das also auch etwas weiter formulieren, als es jetzt hier geschehen ist.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Herr Fietkau. - Dann übergebe ich an den GKV-SV.

GKV-SV: Ich hätte nur noch eine Frage an Sie als Sachverständige, um das klarzustellen: Wir reden jetzt hier nicht von den multiplen Metastasen? Es geht Ihnen immer um die oligometastatischen oder Einzelmetastasen?

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielleicht direkt dazu, Herr Fietkau? - Und dann Herr Goldbrunner direkt dazu?

Herr Prof. Dr. Fietkau (DEGRO): Da haben Sie vollkommen recht: Wir sprechen hier nicht über eine Situation, wo wir zehn, fünfzehn Hirnmetastasen vorliegen haben, sondern wo wir eine begrenzte Anzahl von Hirnmetastasen vorliegen haben. Dort haben wir die besten Daten. Jetzt sage ich einfach einmal eine Zahl, die die anderen gern korrigieren können: Das sind ein bis fünf Hirnmetastasen. Da liegen wir ungefähr in der Größenordnung, wo wir sagen, dass wir diese Verfahren heutzutage ganz gut anwenden können. Das hängt ein bisschen von der Histologie ab. Das wird man beim kleinzelligen Bronchialkarzinom noch etwas anders sehen als beim malignen Melanom. Da wird man eventuell großzügig oder anders reagieren. Das hängt auch ein bisschen von der Gesamtsituation des Patienten ab, ob er zum Beispiel extrakraniell noch viele Metastasen hat oder sich das auf das Gehirn beschränkt. Ich glaube, das muss man alles in der individuellen Entscheidung des Patienten sehen.

Aber Sie haben natürlich recht: Haupteinsatzgebiet dieser stereotaktischen Bestrahlung sind die Patienten mit einer begrenzten Anzahl von Hirnmetastasen. Jetzt sage ich mal: ein bis fünf. Ich glaube, da werden mir die anderen ganz gut zustimmen können.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Herr Goldbrunner, bitte.

Herr Prof. Dr. Goldbrunner (DGNC): Herr Fietkau hat völlig recht. Wir reden über einen Bereich von bis zu fünf Metastasen, wobei das nicht superscharf definiert ist. Aber dazu können wir zumindest etwas sagen.

Ich möchte noch eine Anmerkung machen. Wir müssen jetzt auf unsere Terminologie ein bisschen aufpassen. Im Antrag ist von stereotaktischer Radiochirurgie die Rede. Das ist ein Kunstterminus, der natürlich aufweichbar wäre. Man kann mit den Geräten, über die wir sprechen, mit diesen stereotaktischen Bestrahlungsgeräten wie CyberKnife etc. und Analoga von verschiedenen Firmen, natürlich auch fraktioniert bestrahlen. Das sind aber jetzt Gerätediskussionen und nicht Technikdiskussionen.

Wir müssen uns klarwerden, ob wir über die stereotaktische Radiochirurgie, das heißt die Einzeit-Bestrahlung, sprechen wollen. Ich habe es so verstanden, dass das unser Thema ist. Und dann wäre ich vorsichtig mit der Aufweichung zu fraktionierten Techniken, denn dann kommen wir ganz schnell in die anderen, riesengroßen Bereiche der Strahlentherapie. Die Strahlentherapie ist sehr reich an Techniken, Verfahren und Möglichkeiten. Ich fürchte nur, dann wird es diffus und schwierig fürs IQWiG.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Ganz herzlichen Dank, Herr Goldbrunner. Das ist ein ganz wichtiger Punkt für uns. Erstens gehen wir hier von einem bestimmten Verfahren aus, wie wir überhaupt dazu kommen, das jetzt zu beraten, auch wenn wir uns davon jetzt sogar ein bisschen lösen könnten, und für uns ist es natürlich auch von großem Interesse, in einem absehbaren Zeitraum zu einem Ergebnis zu kommen. Und je größer wir das Thema aufmachen, umso unendlicher sind die Fragestellungen, die sich ergeben. Insofern haben wir auch Interesse an einer Eingrenzung.

Dann hätte ich jetzt eine Wortmeldung von Frau Wittig und noch einmal eine von Herrn Fietkau. Dann käme Herr Sommerfeldt.

Frau Prof. Dr. Wittig-Sauerwein (DEGRO): Vielen Dank. - Aus meiner Sicht ist es nicht sinnvoll, das auf eine Einzeit-Bestrahlung einzuschränken, sondern man muss die fraktionierten Techniken sicherlich mitberücksichtigen, gerade weil die Entwicklung eher dahin geht, dass es nicht so sehr auf die Anzahl der einzelnen Metastasen ankommt, sondern mehr auf das Gesamtmetastasenvolumen, wenn wir uns insbesondere Nebenwirkungen, Lebensqualität und diese wichtigen klinischen Endpunkte ansehen. Hier gibt es mittlerweile eine sehr stark wachsende Evidenz, dass fraktionierte Techniken hierbei eine sehr große Rolle spielen und nicht nur äquivalent, sondern überlegen in Teilen, in selektionierten Patienten gegenüber der Einzeit-Bestrahlung sind.

Einen weiteren Aspekt möchte ich ergänzen, nämlich dass die Operation und die strahlentherapeutischen Verfahren aus meiner Sicht keine konkurrierenden, sondern eher einander ergänzende Methoden sind.

Und was wir sicherlich sehr stark berücksichtigen müssen, ist, dass nach einer Resektion von Hirnmetastasen sehr häufig bei den allermeisten Patienten eine postoperative Bestrahlung - in welcher Form auch immer - indiziert wird. Und wenn man sich lokale Kontrollraten ansieht und diese evidenzbasiert beurteilt, muss man diesen Aspekt auf jeden Fall in die Betrachtung einbeziehen.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. - Sie hatten sich noch gemeldet, Herr Fietkau.

Herr Prof. Dr. Fietkau (DEGRO): Auch ich wollte darauf hinweisen, dass man die fraktionierte stereotaktische Bestrahlung miteinbeziehen muss, da das eine Alternative für den Patienten ist, die in bestimmten Situationen einfach nicht anders durchführbar ist. Man würde sich damit, wenn man das nur mit einzeitiger Bestrahlung machte, auf ein Verfahren beschränken und damit die Wahlmöglichkeiten für den Therapeuten erheblich einschränken. Deswegen bin ich dafür, beide Verfahren einzuführen in der oligometastasierten Situation, sodass der Therapeut - auch in Absprache mit dem Patienten - eines dieser beiden Verfahren, was für ihn am erfolgversprechendsten ist - und wo sich auch zeigt, dass es in der Literatur in Richtung fraktionierte Stereotaxie geht -, auswählen kann.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. Wobei: Vom Einschluss sind wir noch ein Stück entfernt, denn wir müssen erst einmal die Frage für unser Methodenbewertungsverfahren schärfen - wenn ich noch einmal daran erinnern darf. Wir sind also noch nicht am Zeitpunkt eines Beschlusentwurfs über die Aufnahme oder Nichtaufnahme in den Regelleistungskatalog. Von daher - ich habe Ihre Meldung gesehen, Herr Goldbrunner - auch gleich noch einmal meine Frage an das IQWiG, an Herrn Dr. Sauerland: Wissen wir jetzt genug über die Intervention und zu verwendende Vergleichsinterventionen? Oder gibt es hierzu noch Fragen? - Nun noch einmal Herr Goldbrunner und dann Herr Sauerland.

Herr Prof. Dr. Goldbrunner (DGNC): Ich möchte Herrn Fietkau natürlich nicht widersprechen. Alles, was er gesagt hat - auch was Frau Wittig sagte -, ist hundertprozentig richtig; da stehe ich dahinter. Es gibt Indikationsbereiche, da muss man fraktionieren, da ist es haushoch besser oder sogar ausschließlich fraktionierte machbar. Die Frage ist nur, worüber wir reden wollen, und da gibt es halt einfach Unterschiede.

Ich habe das so verstanden: Unsere Aufgabe heute hier ist es, den Bereich zu definieren, um den sich das IQWiG kümmern soll. Wie gesagt, das kann man so breit entscheiden, wie man möchte. Wenn man fraktionierte Verfahren mit einführt - die man natürlich braucht, die man natürlich manchmal anwenden muss -, dann wird es halt ein bisschen sehr breit, etwas sehr groß, die ganze Aufgabe.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. - Herr Sauerland und dann Herr Sommerfeldt.

IQWiG: Meine Sorge ist selbstverständlich, dass das Thema einfach sehr breit wird, wie Herr Goldbrunner auch gerade geäußert hat.

Wir können bislang erkennen, dass es vielleicht ein halbes Dutzend von randomisierten Studien gibt, die sich auf die bisher konkretisierte Fragestellung beziehen, und würden sicherlich eine Zahl von doppelt so vielen Studien berücksichtigen müssen, wobei ich jetzt den Teil der fraktionierten Bestrahlung noch nicht ganz überblicke, wie groß das Feld ist und wo sich das dann von konventionellen Bestrahlungsformen abgrenzt, die bereits etabliert sind.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Herr Sauerland. - Dann habe ich eine Meldung von Herrn Sommerfeldt.

Herr Sommerfeldt (Brainlab Sales GmbH): Ich glaube, die fraktionierte Behandlung - da muss man unterscheiden - ist historisch gesehen vielleicht ein bisschen negativ behaftet. Man muss deutlich sagen, dass man heute, was die Präzision angeht, in keinsten Weise mehr

unterscheidet, ob ich eine Einzeit-Bestrahlung habe oder ob ich fraktioniert behandle, wenn ich dedizierte Geräte dafür habe. Und das ist gerade bei uns in dem Bereich, in dem wir als Industrie tätig sind, natürlich wichtig: Es kommt auf die Genauigkeit an. Und ob ich dann fraktioniert behandle oder mit einzeitiger Bestrahlung hängt dann eher davon ab, ob ich an Risikoorganen bin, oder von der Größe der Tumoren. Aber das können die Ärzte besser beurteilen.

Wie gesagt, was mir wichtig ist, ist, dass die Technologie heutzutage da ist, dass man keinen Unterschied mehr macht in der Präzision zwischen fraktionierter und einzeitiger Bestrahlung. Von daher ist es ein wichtiger Punkt, dass man das eben auch richtig definiert, dass man gerade bei Linearbeschleuniger-basierter Stereotaxie eben auch noch einmal genauer definiert: Was sind die technischen Voraussetzungen, um so eine Behandlung durchzuführen?

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Herr Sommerfeldt, wir konnten Sie jetzt sehr gut verstehen. - Gibt es weitere Fragen? - Wissen wir jetzt, was wir machen sollen? - Gibt es weitere Wortmeldungen? - Offensichtlich sind wir schlau genug. Oder habe ich jetzt jemanden übersehen? - Ich bin es noch nicht, aber Sie werden mir nachher helfen, damit auch ich dann weiß, mit welchen Fragen wir in die IQWiG-Beauftragung gehen. - Okay, wenn ich hier keine weiteren Wortmeldungen sehe - und ich kann keine erkennen -, dann bedanke ich mich bei Ihnen allen für diesen Austausch.

Ich muss jetzt selbst die, die auch bei der zweiten Anhörung dabei sind, bitten, diesen Videochat zu verlassen. Wir beenden jetzt diese Sitzung, weil das ja unterschiedliche Verfahren sind. Ich würde Sie bitten, sich dann erneut einzuwählen. Es geht quasi nahtlos weiter mit der nächsten Anhörung.

Allen, die gleich nicht mehr dabei sind, schon einmal ganz herzlichen Dank!

Schluss der Anhörung: 11:37 Uhr



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
des Gemeinsamen Bundesausschusses
1. über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung
gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch:
Bewertung der Stereotaktischen Radiochirurgie zur Behandlung von operablen Hirnmetastasen
sowie
2. zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller
zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von operablen Hirnmetastasen
– Aufforderung zur Meldung –**

Vom 5. November 2020

1. Aufnahme des Methodenbewertungsverfahrens

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) neue ärztliche Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht bzw. verordnet werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend des Beschlusses des G-BA vom 5. November 2020 wird das folgende Thema beraten:

„Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit operablen Hirnmetastasen“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind in deutscher Sprache anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von **einem Monat** nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger (**bis zum 4. Dezember 2020**) möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

srs-hirnmetastasen@g-ba.de

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4494/>.

Stellungnahmeberechtigte gemäß § 91 Absatz 5 SGB V (Bundesärztekammer) und § 92 Absatz 7d SGB V (einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaften; Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller; betroffene Medizinproduktehersteller; Strahlenschutzkommission), die eine Ersteinschätzung abgegeben haben, erhalten zudem die Gelegenheit zur Abgabe einer mündlichen Einschätzung im Rahmen einer Anhörung zum Einschätzungsverfahren. Die Terminierung der Anhörung und die Einladung übermitteln wir Ihnen in einem gesonderten Schreiben.

2. Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller – Aufforderung zur Meldung

Der G-BA hat vor Entscheidungen über die Richtlinien nach den §§ 135, 137c und 137e SGB V zu Methoden, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht, den jeweils betroffenen Medizinprodukteherstellern (im Folgenden: Hersteller) Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die technische Anwendung einer Methode beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt, wenn ohne dessen Einbeziehung (technische Anwendung) die Methode bei der jeweiligen Indikation ihr, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde.

Hiermit sind solche Hersteller aufgefordert sich beim G-BA zu melden, die der Auffassung sind, dass sie von Entscheidungen des G-BA zur

„Stereotaktischen Radiochirurgie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit operablen Hirnmetastasen“ im oben genannten Sinne betroffen sind. Der G-BA prüft dann auf der Grundlage der von ihnen eingereichten Unterlagen, ob die gesetzlichen Voraussetzungen der Stellungnahmeberechtigung vorliegen.



Hierzu sind aussagekräftige Unterlagen einzureichen. Diese umfassen Ausführungen in deutscher Sprache

- zur Bezeichnung und Beschreibung des Medizinprodukts,
- zur Beschreibung der Einbindung des Medizinprodukts in die Methode und
- zur Zweckbestimmung, für die das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde.

Es sind außerdem

- die medizinproduktrechtliche Konformitätserklärung bzw. das Konformitätszertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland sowie
- die technische Gebrauchsanweisung

beizufügen.

Die Unterlagen sind bis zum **4. Dezember 2020** der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail – zu übermitteln. Bitte teilen Sie uns Ihre Korrespondenz-Post- und E-Mail-Adresse unter Angabe einer Kontaktperson mit.

Sofern der G-BA in der Folge feststellen wird, dass Sie von geplanten Entscheidungen des G-BA zur obengenannten Methode betroffen sind, erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer mündlichen Einschätzung im Rahmen der Anhörung zum Einschätzungsverfahren und zu gegebenem Zeitpunkt zur Abgabe einer Stellungnahme zu Beschlussentwürfen.

Korrespondenzadresse

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen
Postfach 12 06 06
10596 Berlin
E-Mail: srs-hirnetastasen@g-ba.de

Nachmeldungen sind zulässig. Insoweit ist zu beachten, dass bis zu der Entscheidung über die Nachmeldung die Wahrnehmung des Stellungnahmerechts nicht möglich ist.

Berlin, den 5. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Die Vorsitzende
Dr. Lelgemann



Institut des Bewertungsausschusses, Wilhelmstraße 138, 10963 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss,
Unterausschuss Methodenbewertung
Herrn Sebastian Gasde
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

Geschäftsführung des
Bewertungsausschusses
nach § 87 Abs. 1 SGB V

Christian Plock
christian.plock@institut-ba.de
Wilhelmstraße 138
10963 Berlin

Telefon: (030) 814 52 60-41
Telefax: (030) 814 52 60-39
www.institut-ba.de

1. September 2022
PI/KK

Per Email vorab

Ihr Schreiben vom 28.07.2022

Ihr Zeichen

Unser Zeichen

**Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von interventionsbedürftigen
Vestibularisschwannomen sowie von Hirnmetastasen**

Bitte um Stellungnahme des Bewertungsausschusses gemäß § 87 SGB V

Sehr geehrter Herr Gasde, sehr geehrte Damen und Herren,

wir danken Ihnen für Ihr Schreiben vom 28. Juli 2022, in dem Sie um Stellungnahme des Bewertungsausschusses (BA) bitten, ob die Verteilung der Strahlendosis auf bis zu fünf Sitzungen bereits in den strahlentherapeutischen Gebührenordnungspositionen des EBM abgebildet ist und im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung abgerechnet werden kann, oder ob es sich nach Einschätzung des BA um eine neue Methode i.S. des § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V handelt.

Im Ergebnis der diesbezüglichen Beratungen im BA können wir Ihnen mitteilen, dass es sich nach Einschätzung des BA bei der Verteilung der Strahlendosis auf bis zu fünf Sitzungen nicht um eine neue Methode i.S. des § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V handelt. Nach Ansicht der Trägerorganisationen ist dieses Verfahren grundsätzlich im EBM abgebildet. Nicht abgebildet im EBM ist die Durchführung von Bestrahlungen mit Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen. Der BA wird prüfen, inwiefern diesbezüglich Anpassungen des EBM erforderlich sind.

Das Schreiben ergeht im Namen und im Auftrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und des GKV-Spitzenverbandes als Trägerorganisationen des Bewertungsausschusses.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Christian Plock
Referent

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Hirnmetastasen

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Anlage I („Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“) der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in der Fassung vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ wird nach Nummer XX folgende Nummer XX angefügt
„XX.Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Hirnmetastasen

§ 1 Beschreibung der Methode

¹Die

KBV, PatV, DKG	GKV-SV
kein Text	einzeitige

stereotaktische Radiochirurgie (SRS) ist ein Verfahren der perkutanen Strahlentherapie, bei der ein klar abgrenzbares Zielvolumen präzise mit einer hohen Strahlendosis mittels Linearbeschleuniger oder Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen

KBV, PatV, DKG	GKV-SV
im Regelfall	kein Text

in einer Sitzung behandelt wird.

KBV, PatV, DKG	GKV-SV
² Sofern zur Schonung des umliegenden Gewebes erforderlich, darf die Strahlendosis auf bis zu fünf Sitzungen verteilt werden.	

³Das Ziel der SRS ist das Erreichen einer langdauernden lokalen Tumorkontrolle bei minimaler Nebenwirkungswahrscheinlichkeit.

§ 2 Indikation

¹Die SRS darf nach begründeter positiver Empfehlung der Tumorkonferenz gemäß § 3 Abs. 5 unter Berücksichtigung der weiteren Therapiealternativen zu Lasten der Krankenkassen bei folgenden Indikationen zur Anwendung kommen:

1. Eine Behandlung mit SRS ist bei Patientinnen und Patienten mit bis zu 4 Hirnmetastasen zulässig, von denen mindestens eine unmittelbar behandlungsbedürftig ist:
 - a) als primäre Maßnahme, wenn eine operative Entfernung in der Gesamtschau nicht in Betracht kommt oder
 - b) als postoperative Bestrahlung nach einer Resektion.
2. Nach erfolgter Behandlung von Hirnmetastasen ist eine Behandlung mit SRS bei Patientinnen und Patienten mit bis zu vier Metastasen zulässig, von denen mindestens eine
 - a) zu einer neurologischen Symptomatik führt, oder
 - b) einen Durchmesser von mindestens 1 cm aufweist, oder
 - c) sich in der unmittelbaren Nähe oder innerhalb von lebenswichtigen Strukturen oder eloquenten Arealen befindet, oder
 - d) lokal erneut progredient ist.
3. Eine größere Anzahl Hirnmetastasen kann behandelt werden, sofern die übrigen Kriterien unter 1. oder 2. erfüllt sind, eine chirurgische Behandlung nicht möglich und eine Ganzhirnbestrahlung bereits erfolgt ist.

§ 3 Eckpunkte der Qualitätssicherung

(1) ¹Die Leistung nach § 1 kann nur von Fachärztinnen und Fachärzten für Strahlentherapie und Fachärztinnen und Fachärzten für Neurochirurgie zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden. ²Die Facharztbezeichnungen richten sich nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch diejenigen Ärztinnen und Ärzte mit ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.

(2) Voraussetzung für die Erbringung der Leistung nach § 1 durch Fachärztinnen und Fachärzte für Strahlentherapie ist die Genehmigung zur Ausführung und Abrechnung von Leistungen der Strahlentherapie nach der Vereinbarung zur Strahlendiagnostik und -therapie gemäß § 135 Absatz 2 SGB V durch die zuständige Kassenärztliche Vereinigung.

(3) ¹Voraussetzung für die Erbringung der Leistung nach § 1 durch Fachärztinnen und Fachärzte für Neurochirurgie ist die Genehmigung zur Ausführung und Abrechnung durch die zuständige Kassenärztliche Vereinigung. ²Fachärztinnen und Fachärzte für Neurochirurgie weisen neben der Fachkunde nach § 47 Strahlenschutzverordnung die erforderliche fachliche Befähigung für die Erbringung der Leistung nach § 1 über ein Kolloquium bei der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung nach. ³Diejenigen Trägerorganisationen des G-BA, die auch Partner des Bundesmantelvertrages sind, legen unter Einbeziehung der nach § 140g SGB V für die Wahrnehmung der Interessen der Patientinnen und Patienten und der Selbsthilfe chronisch kranker und behinderter

Menschen maßgeblichen Organisationen durch eine Anpassung ihrer Vereinbarung zur Strahlendiagnostik und –therapie gemäß § 135 Absatz 2 SGB V die Details der Voraussetzungen für die Erteilung einer Genehmigung nach Satz 1 durch die Kassenärztliche Vereinigung für Fachärztinnen und Fachärzte für Neurochirurgie zur Ausführung und Abrechnung der Leistung nach § 1 fest. ⁴Die Anforderungen in Satz 2 sind hierbei umzusetzen.

(4) ¹Die Durchführung der Leistung gemäß § 1 darf nur mit folgenden Bestrahlungsgeräten erfolgen: dedizierte Linearbeschleuniger zur Durchführung von SRS, stereotaxie-adaptierte Linearbeschleuniger, dedizierte Bestrahlungsgeräte mit Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen zur Durchführung von SRS. ²Die Lagekontrolle des Zielvolumens während der SRS erfolgt mittels Bildgebung oder stereotaktischem Rahmen.

(5) Der Indikationsstellung für die Durchführung der Leistung gemäß § 1 im Rahmen des Gesamtbehandlungskonzeptes hat eine begründete positive Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz unter Einbeziehung je einer Fachärztin oder eines Facharztes für Neurologie, einer Fachärztin oder eines Facharztes für Neurochirurgie, einer Fachärztin oder eines Facharztes für Radiologie, einer Fachärztin oder eines Facharztes für Strahlentherapie, und einer Fachärztin oder eines Facharztes für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie einer Fachärztin oder eines Facharztes aus der Fachdisziplin, in deren Zuständigkeit die Behandlung des metastasierenden Primärtumors liegt, unter Berücksichtigung der Prognose der Patientin bzw. des Patienten zugrunde zu liegen.“

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschlusssentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche
Versorgung:

Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von
Hirnmetastasen

Vom T. Monat JJJJ

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Medizinischer Hintergrund	4
2.2	Beschreibung der Methode.....	5
2.3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens	7
2.3.1	Bewertung des Nutzens durch das IQWiG	7
2.3.2	Bewertung des Nutzens durch den G-BA	20
2.4	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit.....	22
2.5	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung	24
2.6	Sektorenspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung.....	24
2.7	Gesamtbewertung.....	25
2.8	Eckpunkte der Qualitätssicherung.....	25
2.8.1	Zu § 3 Absatz 1.....	26
2.8.2	Zu § 3 Absatz 2.....	26
2.8.3	Zu § 3 Absatz 3.....	27
2.8.4	Zu § 3 Absatz 5.....	27
2.9	Würdigung der Stellungnahmen	27
3.	Bürokratiekostenermittlung	27
4.	Verfahrensablauf.....	28
5.	Fazit	29

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 des Sozialgesetzbuches Fünftes Buch (SGB V) für die vertragsärztliche Versorgung der in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden daraufhin, ob der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf.

Gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 4 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA entsprechend dem Ergebnis der abschließenden Gesamtbewertung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nur Folgendes beschließen:

1. die Anerkennung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode und die Regelung der notwendigen Anforderungen nach § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 und 3 SGB V,
2. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 und 2 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens,
3. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Bewertungsverfahren gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V zur Stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) zur Behandlung von operablen Hirnmetastasen wurde mit Beschluss des G-BA vom 5. November 2020 eingeleitet.¹

Das Verfahren geht auf einen Antrag auf Erprobung gemäß § 137e Absatz 7 SGB V für die SRS mittels Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen zurück, den der G-BA mit Beschluss vom 21. September 2017 für die Indikationen Akustikusneurinome, Hirnmetastasen, zerebrale arteriovenöse Malformationen sowie Hypophysenadenome angenommen hat. Nach systematischer Überprüfung der Evidenz hat der G-BA am 16. August 2018 beschlossen, das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der SRS mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen zur Behandlung von operablen Hirnmetastasen einzuleiten.

Die Bekanntmachung des Beratungsverfahrens erfolgte am 15. Oktober 2018. Mit dieser Veröffentlichung wurde insbesondere den nach 2. Kapitel § 6 Absatz 2 VerfO anerkannten und bekannten Stellungnahmeberechtigten und zu beteiligenden Organisationen die Gelegenheit

¹ **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Bewertungsverfahrens gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 des Fünftens Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von operablen Hirnmetastasen vom 5. November 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020 [Zugriff: 1.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4538/2020-11-05_Einleitung-Bewertungsverfahren_SRS-Hirnmetastasen.pdf

gegeben, durch Beantwortung eines Fragebogens erste Einschätzungen zu den angekündigten Beratungsverfahren abzugeben. Im Rahmen dieses Einschätzungsverfahrens wurde durch die Einschätzenden betont, dass Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen nur eine der möglichen technischen Umsetzungen zur hochpräzisen Applikation von Bestrahlungsdosen sind und sich hinsichtlich der klinischen Ergebnisse keine wesentlichen Unterschiede zur SRS mittels einzelziger Bestrahlung durch Linearbeschleuniger zeigen. Auch die für die Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie zuständige Arbeitsgruppe konnte bei der Prüfung der technischen Eigenschaften der verfügbaren Großgeräte zur SRS keine wesentlichen Unterschiede zwischen der SRS mittels

KBV, PatV, DKG	GKV-SV
<i>kein Text</i>	einzelziger

Bestrahlung durch Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen (bspw. Gamma-Knife) und der SRS mittels einzelziger Bestrahlung durch Linearbeschleuniger feststellen. Die festgestellten Unterschiede hinsichtlich der Art der Strahlenquelle (durch Zerfall von Kobalt 60 freiwerdende Gammastrahlung versus ultraharte Röntgen-Bremsstrahlung von im Gerät freigesetzten und abgebremsten Elektronen) sowie bzgl. der zum Einsatz kommenden Kollimatoren (feste, flexible oder Multi-Leaf-Kollimatoren) begründen keine wesentlichen Unterschiede im Wirkprinzip oder im Anwendungsgebiet, so dass hier von zwei alternativen technischen Umsetzungen einer Methode ausgegangen werden kann.

Im Rahmen des o.g. Erprobungsverfahrens nach § 137e Absatz 7 SGB V hat der G-BA in der Folge festgestellt, dass eine Nutzenbewertung für die SRS (unter Einbeziehung von Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen und Linearbeschleunigern) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit operablen Hirnmetastasen gemäß § 137e Absatz 7 Satz 7 SGB V ohne weitere Erprobungsstudie möglich sei, weil die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens bereits vorlägen.

Aufgrund der Erkenntnisse aus dem Einschätzungsverfahren zum o.g. Bewertungsverfahren zur SRS bei operablen Hirnmetastasen gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V hat der Unterausschuss Methodenbewertung am 14. Januar 2021 beschlossen, dass auf eine Beschränkung des Anwendungsgebiets auf operable Hirnmetasen verzichtet und die Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) entsprechend angepasst wird. Der entsprechend angepasste Auftrag wurde am 28. Januar 2021 an das IQWiG übermittelt.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der

KBV, PatV, DKG	GKV-SV
<i>kein Text</i>	einzelzigen

SRS zur Behandlung von Hirnmetastasen berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts des IQWiG, die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur [sowie die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden].

2.1 Medizinischer Hintergrund²

Hirnmetastasen sind eine häufige neurologische Komplikation systemischer Krebserkrankungen, bei denen Metastasen eines extrakraniellen malignen Tumorgeschehens im Gehirn entstehen. Sie weisen meistens auf Krebs im Endstadium und eine begrenzte Lebenserwartung hin. Unbehandelt haben Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen eines soliden Tumors eine mediane Lebenserwartung von 1 bis 2 Monaten, einzelne Patientinnen und Patienten bestimmter Subgruppen, z. B. mit Humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem Brustkrebs oder bestimmten Genotypen des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), scheinen etwas längere Überlebenswahrscheinlichkeiten zu haben.

Etwa 8 bis 20 % aller Patientinnen und Patienten mit einer Krebserkrankung entwickeln Hirnmetastasen; sie treten 10-mal häufiger auf als primäre Gehirntumore. Gemäß Angaben der deutschen Hirntumorhilfe sind mit 40 bis 60 % am häufigsten Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs betroffen, gefolgt von Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs (15 bis 20 %) bzw. malignem Melanom (10 bis 15 %). Die jährliche Inzidenz beträgt in den USA derzeit 8,3 bis 14,3 pro 100 000 Einwohner pro Jahr. Diese Zahlen könnten zukünftig noch steigen, weil zum einen durch verbesserte bildgebende Verfahren auch kleine Metastasen entdeckt werden können und zum anderen durch verbesserte systemische Therapien die Grunderkrankung besser kontrolliert werden kann.

Mit dem Vorliegen von Hirnmetastasen muss immer dann gerechnet werden, wenn eine Krebspatientin oder ein Krebspatient neurologische Symptome entwickelt, wobei zu den Symptomen neben Kopfschmerzen, Anfällen und fokalen neurologischen Defiziten auch kognitive Beeinträchtigungen sowie Beeinträchtigungen im Bewegungsablauf beim Gehen gehören können.

Als bildgebende Diagnoseoptionen stehen die Kontrastmittel-Magnetresonanztomografie oder die weniger sensitive Computertomografie zur Verfügung. Nachfolgend müssen bei bekanntem Primärtumor alle erforderlichen Beurteilungsoptionen für das Staging genutzt werden, um die primäre Krebsaktivität und extrakranielle Metastasen zu definieren. Ist der Primärtumor nicht bekannt (in etwa 20 % der Fälle werden die Hirnmetastasen zur selben Zeit oder vor Diagnose des Primärtumors diagnostiziert), sollen für das Aufspüren des Primärtumors bildgebende Verfahren eingesetzt werden und, falls diese ohne Befund bleiben, anschließend entweder Resektionen durchgeführt oder, wenn diese nicht indiziert sind, Biopsien der Hirnmetastase(n) genommen werden.

Vor Einleiten einer Therapie erfolgt zunächst die Einstufung der Patientin oder des Patienten mittels eines prognostischen Scoringsystems. Es muss zudem die Notwendigkeit einer supportiven Therapie abgewogen werden, beispielsweise hinsichtlich Anfallsleiden, ödembedingter Symptomatik oder Fatigue.

Abhängig von der Größe und Lage der Hirnmetastasen, von der Kontrolle des Primärtumors und vom Allgemeinzustand der betroffenen Patientinnen und Patienten stehen

²Der Text für diesen Abschnitt wurde teilweise wörtlich aus dem IQWiG-Abschlussbericht N 20-04 unter Weglassung der Literaturverweise übernommen. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**. Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen. Abschlussbericht: Auftrag N20-04; Version 1.0 [online]. 11..02.2022 [Zugriff: 11.02.2022]. (IQWiG-Berichte – Nr. 1273). URL: https://www.iqwig.de/download/n20-04_stereotaktische-radiochirurgie-bei-hirnmetastasen_abschlussbericht_v1-0.pdf

unterschiedliche Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die mikrochirurgische Resektion operabler Hirnmetastasen ist gemäß aktuellen Leitlinien indiziert bei einer limitierten (1 bis 3) Anzahl neu diagnostizierter Hirnmetastasen (insbesondere mit einem Läsionsdurchmesser ab 3 cm), bei Läsionen mit nekrotischer oder zystischer Veränderung, bei Ödembildung bzw. bei Vorliegen von Masseneffekten, bei Hirnmetastasen, die in der hinteren Schädelgrube gelegen und mit einem Hydrozephalus assoziiert sind, sowie bei Hirnmetastasen, die in Regionen mit erhöhter Symptombereitschaft liegen.

Insbesondere bei kleineren Hirnmetastasen mit einem Durchmesser von bis zu 3,5 cm bzw. bei operativ schwer zugänglichen Hirnmetastasen (bspw. am Hirnstamm) oder internistischen Begleiterkrankungen mit hohem Operationsrisiko kann die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) eine geeignete Alternative zur Resektion darstellen. Bei dieser radiochirurgischen Behandlung erfolgt die zumeist einmalige, hoch dosierte und präzise Bestrahlung unter Fixierung des Schädels mithilfe von Linearbeschleunigern oder Geräten mit Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquelle. Durch den hohen Dosisabfall am Rand der behandelten Metastasen soll das umliegende gesunde Gewebe geschont und somit das Risiko strahlenbedingter Schäden reduziert werden. Im Gegensatz hierzu wird bei der Ganzhirnbestrahlung (GHB) die Strahlendosis in mehrere Therapiesitzungen aufgeteilt und das gesamte Gehirn der betroffenen Personen bestrahlt. 50 bis 60 % der Patientinnen und Patienten mit singulärer resezierter Metastase entwickeln innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Resektion ein lokales Rezidiv. Sowohl die GHB als auch die SRS können zudem zur adjuvanten Behandlung nach einer Resektion herangezogen werden, um die postoperativen Resektionshöhlen und / oder weitere nicht resezierte Hirnmetastasen zu bestrahlen.

Im Rahmen der strahlentherapeutischen Behandlung von Hirnmetastasen wird sowohl die fraktionierte stereotaktische Bestrahlung als auch die

KBV, PatV, DKG	GKV-SV
kein Text	einzeitige

SRS angewendet. Bei der

KBV, PatV, DKG	GKV-SV
kein Text	einzeitigen

SRS wird unter Fixierung des Schädels das Zielgewebe im Kopf

KBV, PatV, DKG	GKV-SV
kein Text	einmalig

mittels Linearbeschleuniger oder Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen hoch dosiert und präzise bestrahlt.

2.2 Beschreibung der Methode

Die

KBV, PatV, DKG	GKV-SV
kein Text	einzeitige

SRS ist ein Verfahren der perkutanen Strahlentherapie

KBV, PatV, DKG	GKV-SV
kein Text	mit nur einer einzigen Bestrahlungsfraction

, bei der ein klar abgrenzbares Zielvolumen präzise mit einer hohen Strahlendosis behandelt wird.³ Das Ziel der SRS ist das Erreichen einer langdauernden lokalen Tumorkontrolle bei minimaler Nebenwirkungswahrscheinlichkeit unter bestmöglicher Schonung des umliegenden Gewebes.

KBV, PatV, DKG	GKV-SV
<p>Im Regelfall erfolgt die Applikation der gesamten Strahlendosis in einer einzigen Sitzung. Unter bestimmten Umständen, beispielsweise bei großen Zielvolumina und mit der Zielsetzung der Schonung des Umgebungsgewebes, kann die Strahlendosis aber auch auf einige wenige Sitzungen (bis zu fünf Sitzungen) verteilt werden.</p> <p>Auch bei Verteilung der Strahlendosis auf einige wenige Sitzungen bleibt das Kernmerkmal der SRS, die hochpräzise Bestrahlung eines eng umschriebenen Zielgewebes, erhalten. Ebenfalls ist die strahlenbiologische Rationale der SRS, die im Vergleich zur fraktionierten Strahlentherapie stärker auf eine letale DNA-Schädigung der bestrahlten Zellen mit verstärkter Induktion einer Apoptose abzielt, bei Verteilung der Strahlendosis auf einige wenige Sitzungen weiterhin gegeben⁴. Eine eindeutige Obergrenze für die Anzahl an Fraktionen, welche der Definition der SRS unterfallen, ist aus medizinischer Sicht schwer zu bestimmen. Die in diesem Beschluss festgelegte Anzahl von fünf Sitzungen orientiert sich an einer Definition der US-amerikanischen radioonkologischen Fachgesellschaft⁵ und gewährleistet nach Auffassung des G-BA, dass das Wirkprinzip der SRS in seinen</p>	<p>Trotz nationaler und internationaler Praxisempfehlungen gibt es keine allgemein akzeptierte Definition der stereotaktischen Strahlentherapie. Dieser Mangel an Konsens wurde von der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) zum Anlass genommen, gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) eine Stellungnahme zur Definition und zu den Qualitätsanforderungen für die stereotaktische Strahlentherapie zu erstellen⁶. Unterschieden werden drei Formen der stereotaktischen Strahlentherapie, die sich bezüglich des Indikationsspektrums, der Fraktionierung und der Qualitätsanforderungen unterscheiden: 1. Die SRS als Behandlung von intrakraniellen Tumoren und benignen Erkrankungen mit nur einer einzigen Bestrahlungsfraction, 2. die fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie (SRT) von intrakraniellen Tumoren und benignen Erkrankungen sowie 3. die extrakranielle stereotaktische Radiotherapie/Körperstammstereotaxie (SBRT)⁷.</p>

³ Guckenberger M, Baus WW, Blanck O, Combs SE, Debus J, Engenhart-Cabillic R, et al. Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery. *Strahlenther Onkol* 2020;196(5):417-420.

⁴ Bleif M., Spetzger U., Becker G. (2018) Radiochirurgie bei Schädelbasistumoren. In: König A., Spetzger U. (eds) Schädelbasischirurgie. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-54672-7_4

⁵ Seung SK, Larson DA, Galvin JM, Mehta MP, Potters L, Schultz CJ, Yajnik SV, Hartford AC, Rosenthal SA. American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Practice Guideline for the Performance of Stereotactic Radiosurgery (SRS). *Am J Clin Oncol*. 2013;36(3):310-315

⁶ Guckenberger M, Baus WW, Blanck O, Combs SE, Debus J, Engenhart-Cabillic R, et al. Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery. *Strahlenther Onkol* 2020;196(5):417-420.

⁷ Ebd.

Kernmerkmalen erhalten bleibt. Aus demselben Grund sieht der G-BA Studienergebnisse zur einzeitigen SRS als übertragbar auf Behandlungssituation mit bis zu fünf Sitzungen an.	
--	--

Für die Durchführung der SRS werden spezielle Bestrahlungsgeräte angewendet, die aufgrund ihrer technischen Voraussetzungen für die Durchführung der präzisen Hochdosis-Bestrahlung geeignet sind.⁸ Als Bestrahlungsgeräte kommen entweder Stereotaxie-adaptierte oder dedizierte Linearbeschleuniger (z.B. CyberKnife) oder Bestrahlungsgeräte mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen (z.B. Gamma Knife) in Betracht. Um die präzise Bestrahlung des Zielvolumens zu erreichen, werden im Vorfeld der Bestrahlung spezifische Planungssoftware-Systeme und während der Bestrahlung stereotaktische Rahmen oder simultane Bildgebungsverfahren zur Lagekontrolle eingesetzt.

2.3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

2.3.1 Bewertung des Nutzens durch das IQWiG⁹

Der IQWiG-Abschlussbericht N20-04 bewertete den Nutzen einer Behandlung mit einzeitiger stereotaktischer Radiochirurgie mit Linearbeschleunigern oder Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen (auch in Kombination mit operativ-resektiven Verfahren) im Vergleich zu einer Behandlung mit einer mikrochirurgischen Resektion (auch in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung) oder Ganzhirnbestrahlung (GHB) jeweils bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen therapiebedürftigen Hirnmetastasen hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität (insbesondere kognitive Einschränkungen und andere neurologische Störungen wie beispielsweise Krampfanfälle oder Lähmungen) gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie.

Der Vergleich zu anderen Therapieansätzen für therapiebedürftige Hirnmetastasen, wie beispielsweise die fraktionierte Strahlentherapie, waren gemäß Beauftragung nicht Gegenstand des Berichts.

Die Informationsbeschaffung des IQWiG ergab insgesamt 7 für die Fragestellung relevante randomisierte kontrollierte Studien (RCT). In 6 der insgesamt 7 eingeschlossenen Studien wurde der Vergleich der einzeitigen SRS mit der GHB untersucht. Ferner wurden 6 laufende Studien zum Vergleich SRS versus GHB identifiziert. Des Weiteren wurden 5 abgebrochene und 1 abgeschlossene Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert.

⁸ Sahgal A, Ma L, Chang E, Shiu A, Larson DA, Laperriere N, et al. Advances in technology for intracranial stereotactic radiosurgery. *Technol Cancer Res Treat* 2009;8(4):271-280.

⁹ Der Text für diesen Abschnitt wurde teilweise wörtlich aus dem IQWiG-Abschlussbericht N 20-04 unter Weglassung der Literaturverweise übernommen. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**. Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen. Abschlussbericht: Auftrag N20-04; Version 1.0 [online]. 11.02.2022 [Zugriff: 11.02.2022]. (IQWiG-Berichte – Nr. 1273). URL: https://www.iqwig.de/download/n20-04_stereotaktische-radiochirurgie-bei-hirnmetastasen_abschlussbericht_v1-0.pdf

In der abgeschlossenen Studie ohne berichtete Ergebnisse (NCT00460395)¹⁰ wurde die SRS mit der Resektion (ggf. mit adjuvanter GHB) verglichen. Gemäß den Angaben im Studienregister wurden 64 Patientinnen und Patienten rekrutiert. Eine zugehörige Design- oder Ergebnispublikation bzw. anderweitige Dokumente konnten nicht identifiziert werden. Auf wiederholte Anfragen erfolgte eine Rückmeldung des Sponsors der Studie. Diese legt nahe, dass die Studie wie im Studienregistereintrag angegeben abgeschlossen wurde, das zugehörige Manuskript nach mehrfacher Einreichung bei wissenschaftlichen Zeitschriften jedoch nicht angenommen und publiziert wurde. Eine Übermittlung der Studienergebnisse an das IQWiG wurde mit Hinweis auf das fehlende Peer Review abgelehnt. Gründe für die fehlende Publikation der Ergebnisse im Studienregistereintrag wurden auf Nachfrage nicht mitgeteilt.

Für eine weitere bereits zum Vorbericht identifizierte Studie ohne berichtete Ergebnisse (NCT00075166)¹¹ wurde zwischenzeitlich durch den Sponsor der Studie mitgeteilt, dass der tatsächliche Status vom Studienregistereintrag abweicht und die Studie nach dem Ausscheiden der einzigen rekrutierten Patientin bzw. des einzigen rekrutierten Patienten (ohne erfolgte Behandlung) aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten abgebrochen worden war.

2.3.1.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Aufgrund der unterschiedlichen Komparatoren (Resektion plus GHB bzw. alleinige GHB) wurden die eingeschlossenen Studien in 2 Vergleiche aufgeteilt.

2.3.1.1.1 Studien zum Vergleich der SRS versus Resektion

In 1 der insgesamt 7 eingeschlossenen Studien erfolgte der Vergleich der einzeitigen SRS mit der mikrochirurgischen Resektion mit nachfolgender GHB bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit jeweils 1 resektablen Hirnmetastase. In dieser zwischen 1999 und 2003 in Deutschland durchgeführten Studie Muacevic 2008¹² wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die einen guten Allgemeinzustand (Karnofsky Performance Score [KPS] ≥ 70) sowie eine Lebenserwartung von mindestens 4 Monaten aufwiesen und deren singuläre Hirnmetastase einen Durchmesser von 3 cm nicht überschritt. Das mittlere Alter der Probandinnen und Probanden lag bei 54,3 (SRS-Gruppe) bzw. 58,3 Jahren (Vergleichsgruppe) – in beiden Gruppen war der Primärtumor am häufigsten (32,3 % bzw. 36,4 %) in der Lunge lokalisiert. Im Nachgang der Randomisierung wurden bei einer angestrebten Studiendauer von mindestens 4 Jahren alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mindestens 12 Monate nachbeobachtet. Die alleinige SRS erfolgte mittels Gamma Knife anhand einer mittleren Strahlendosis am Tumorrand von 21 Gray (Gy). Je nach Radiosensitivität des Primärtumors variierte diese Dosisspanne zwischen 14 bis 20 Gy (z. B. bei Brustkrebs) und 20 bis 27 Gy (z. B. bei Melanomen oder Hypernephromen). Die mittlere Maximaldosis wurde mit 41 Gy beziffert. In der Vergleichsgruppe wurde die Hirnmetastase anhand neurochirurgischer Standardtechniken mit dem Ziel einer vollständigen Resektion der Metastase behandelt – die

¹⁰ M.D. Anderson Cancer Center. Surgery Versus Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Single Brain Metastasis: A Randomized Trial [online]. 2012 [Zugriff: 17.12.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460395>

¹¹ National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Surgery Versus Radiosurgery to Treat Metastatic Brain Tumors [online]. 2008 [Zugriff: 17.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00075166>

¹² Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. J Neurooncol 2008;87(3):299-307.

Dosis der innerhalb von 14 Tagen nachfolgenden GHB lag bei 40 Gy verteilt über 20 Fraktionen. Neben systemischen Begleittherapien (u. a. Gabe von Kortikosteroiden) waren bei rezidivierenden oder progredienten Hirnmetastasen (erneute) radio- bzw. mikrochirurgische Behandlungen oder zusätzliche GHB in beiden Studienarmen möglich. Die Entscheidung zur Notwendigkeit und Therapiewahl oblag den behandelnden Personen. Die Studiengruppe erklärt, dass die Rekrutierung aufgrund von Vorbehalten der beteiligten Ärztinnen und Ärzte hinsichtlich der einen oder der anderen Behandlungsoption nur schleppend vorankam, sodass die Studie vorzeitig abgebrochen wurde und nur 64 von ursprünglich 242 vorgesehenen Patientinnen und Patienten umfasste.

2.3.1.1.2 Studien zum Vergleich SRS versus GHB

In 6 der insgesamt 7 eingeschlossenen Studien wurde der Vergleich der einzeitigen SRS mit der GHB untersucht. Dabei erfolgte die radiotherapeutische Behandlung in 3 (Brown 2017, Kayama 2018 und Kepka 2016) dieser 6 Studien jeweils adjuvant im Nachgang einer Resektion der Hirnmetastasen. Daten für eine neoadjuvante Anwendung der beiden Therapien vor einer Resektion der Hirnmetastasen fanden sich nicht.

In Brown 2017¹³ wurden in 48 US-amerikanischen und kanadischen Studienzentren insgesamt 194 erwachsene Patientinnen und Patienten nach vorausgegangener chirurgischer Resektion jeweils 1 Hirnmetastase randomisiert. Neben der resezierten Hirnmetastase, deren Resektionshöhle weniger als 5 cm messen musste, konnten bis zu 3 weitere, nicht resezierte Hirnmetastasen mit einem maximalen Durchmesser < 3 cm bestehen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren im Median 61 (SRS-Gruppe) bzw. 62 Jahre alt (GHB-Gruppe). Deren Hirnmetastasen entstammen etwa zur Hälfte einem primären Lungenkarzinom. Die Therapie in der Interventionsgruppe bestand in einer einzeitigen SRS zur Bestrahlung der Resektionshöhle. Die dabei verwendete Strahlendosis lag abhängig vom Volumen der jeweiligen Resektionshöhle zwischen 12 und 20 Gy. Die Therapie in der Kontrollgruppe bestand in einer adjuvanten GHB mit einer Strahlendosis von 30 Gy verteilt auf 10 Sitzungen (alternativ 37,5 Gy verteilt auf 15 Sitzungen). Darüber hinaus wurden in beiden Studiengruppen bisher unbehandelte Hirnmetastasen mittels SRS therapiert. Hierbei variierte die Strahlendosis der SRS je nach Größe der Läsion zwischen 20 und 24 Gy im Interventionsarm und zwischen 18 und 22 Gy im Kontrollarm. Als mögliche Begleittherapie während der SRS- bzw. GHB-Durchführung wurde lediglich Memantin zur Verbesserung der kognitiven Funktion genannt. Eine systemische Chemotherapie war sowohl bis zum Studienbeginn als auch nach Abschluss der Studieninterventionen erlaubt. Zur Folgebehandlung bei Progression oder Rezidiven wurden im Studienprotokoll abhängig von der Anzahl der Hirnmetastasen, der Kontrolle der Primärerkrankung und den jeweiligen Patientenpräferenzen unterschiedliche Behandlungsalgorithmen vorgeschlagen. Die Entscheidung einer begleitenden Chemotherapie oblag den behandelnden Personen. Die Studie wurde zwischen 2011 und 2015 durchgeführt. Die mediane Nachbeobachtungsdauer lag für alle Patientinnen und Patienten bei 11,1 Monaten, bei den im Studienverlauf nicht verstorbenen Patientinnen und Patienten bei median 22,6 Monaten. Zur Überprüfung der

¹³ Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. 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* 2017;18(8):1049-1060

Nichtunterlegenheit von SRS versus GHB hinsichtlich des Gesamtüberlebens wurde eine Nichtunterlegenheitsschwelle des HR von 1,3 festgelegt.

Kayama 2018¹⁴ ist eine Studie zur Überprüfung der Nichtunterlegenheit der postoperativen SRS im Vergleich zur GHB hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Die Nichtunterlegenheitsschwelle war dabei definiert als HR von 1,385, was einer Verkürzung des Gesamtüberlebens der SRS-Gruppe um im Median 2,5 Monate entsprechen sollte. In 43 japanischen Studienzentren wurden zwischen 2006 und 2014 insgesamt 271 erwachsene Patientinnen und Patienten mit jeweils 1 bis 4 zuvor resezierten Hirnmetastasen randomisiert, von denen maximal 1 Metastase einen Durchmesser von mehr als 3 cm aufweisen durfte. Dabei wiesen gruppenübergreifend etwa 73,4 % aller Probandinnen und Probanden nur 1 intrakranielle Metastase auf. Darüber hinaus fand sich bei etwa 56 % aller Patientinnen und Patienten mindestens 1 zusätzliche, extrakranielle Metastase (u. a. in der Lunge, Leber und Knochen). Das Alter der eingeschlossenen Personen lag im Mittel bei 63 (SRS-Arm) bzw. 61 Jahren (GHB-Arm); knapp die Hälfte war an einem primären Lungenkarzinom erkrankt. Die Therapiestrategie in der Interventionsgruppe bestand darin, dass ausschließlich Personen eine adjuvante SRS bzw. GHB erhalten sollten, die im Nachgang der Resektion ein Residuum der operativ entfernten Hirnmetastase(n) bzw. nicht resezierte Läsionen aufwiesen (etwa 60 % aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten) und / oder bei denen neu identifizierte Läsionen mit einem maximalen Durchmesser von 3 cm (bzw. alternativ mit einem makroskopischen Tumolvolumen [GTV] von maximal 10 ml) identifiziert wurden. Eine gezielte Behandlung der postoperativen Resektionshöhlen nach totaler Resektion war nicht vorgesehen. Dies hatte zur Folge, dass 47 (35,1 %) der 134 randomisierten Patientinnen und Patienten des SRS-Arms keinerlei Therapie erhielten. Bei weiteren 20 Personen des Interventionsarms erfolgte die SRS mehrfach (u. a. 11,9 % der Probandinnen und Probanden durchliefen 2 SRS-Sitzungen). Darüber hinaus erhielten im Studienverlauf 37,3 % des SRS-Arms eine zusätzliche GHB. Zum Verfahren der SRS fanden sich kaum Informationen: Während die Durchführung je nach Verfügbarkeit grundsätzlich via Gamma Knife, Cyberknife oder Linearbeschleuniger erlaubt war, blieb insbesondere die SRS-Dosisstärke unklar. Zudem wurde nicht erläutert, ob vorab ausschließlich eine einzeitige SRS-Behandlung oder grundsätzlich auch eine mehrfache Durchführung angestrebt wurde. In der Kontrollgruppe hingegen wurden insgesamt 97,8 % der randomisierten Patientinnen und Patienten wie zugeteilt mittels GHB behandelt, wobei die Dosisstärke vorab auf 37,5 Gy über 15 Fraktionen à 2,5 Gy festgelegt worden war. 29,2 % erhielten im weiteren Verlauf eine zusätzliche SRS oder eine anderweitige fokale Radiotherapie. Dabei kann der exakte Patientenfluss (inklusive der exakten Anzahl an Studienabbrechern je Behandlungsarm) aufgrund teils widersprüchlicher Angaben nicht eindeutig nachvollzogen werden.

In der polnischen Studie Kepka 2016¹⁵, die zwischen 2011 und 2015 multizentrisch durchgeführt wurde, erfolgte die SRS bzw. GHB ebenfalls im Nachgang einer totalen oder subtotalen Resektion einer singulären Hirnmetastase. Etwa die Hälfte der eingeschlossenen

¹⁴ Kayama T, Sato S, Sakurada K, Mizusawa J, Nishikawa R, Narita Y, et al. 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* 2018;[ahead of print]:Jco2018786186

¹⁵ Kepka L, Tyc-Szczepaniak D, Bujko K, Olszyna-Serementa M, Michalski W, Sprawka A, et al. Stereotactic radiotherapy of the tumor bed compared to whole brain radiotherapy after surgery of single brain metastasis: Results from a randomized trial. *Radiother Oncol* 2016;121(2):217-224.

Patientinnen und Patienten war an einem primären Lungenkarzinom erkrankt. Bei einem medianen Alter von 59,5 Jahren mussten die 60 randomisierten Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen guten körperlichen Allgemeinzustand ($KPS \geq 70$) sowie eine verbleibende Lebenserwartung von über 6 Monaten aufweisen. Für 17 % (SRS-Arm) bzw. 10 % (GHB-Arm) dieser Probandinnen und Probanden wurde eine subtotal resezierte Hirnmetastase berichtet. Beide Studieninterventionen, die spätestens 6 Wochen nach Durchführung der Resektion gestartet werden mussten, erfolgten mittels Linearbeschleuniger und zielten vorrangig auf die Bestrahlung der postoperativen Resektionshöhle ab. In der Kontrollgruppe wurde die Strahlendosis von 30 Gy über 2 Wochen auf 10 Sitzungen verteilt. Die tatsächliche Strahlendosis der einzeitigen SRS hingegen variierte je nach Größe der Resektionshöhle zwischen 15 und 24 Gy – bei 6 der 30 SRS-zugewiesenen Patientinnen bzw. Patienten erfolgte die SRS aufgrund der Größe (> 50 mm), Lage bzw. Form der Resektionshöhle als hypofraktionierte Behandlung mit 25 Gy verteilt auf 5 Sitzungen. Entgegen dem Studienprotokoll erfolgte bei 5 weiteren Personen noch vor Durchführung der zugewiesenen SRS ein Therapiewechsel zur GHB (davon 3 aufgrund neu identifizierter Hirnmetastasen). 2 weitere Personen des SRS-Arms erhielten ausschließlich eine einzeitige SRS zur Behandlung neu entdeckter Hirnmetastasen und 1 Person des SRS-Arms erhielt bei extrakranieller Progression keine der beiden Studieninterventionen. Für die im Studienverlauf nicht verstorbenen Patientinnen und Patienten lag die mediane Nachbeobachtungsdauer bei 29 Monaten. Details zu systemischen Begleittherapien oder vorgegebenen Behandlungsalgorithmen zur Therapie von Progression oder Rezidiven wurden nicht benannt.

In den 3 weiteren Studien zum Vergleich der einzeitigen SRS versus GHB wurden die Studieninterventionen als primäre Therapie ohne vorherige Resektion oder anderweitige Vorbehandlung der Hirnmetastasen angewandt.

In der monozentrischen ägyptischen Studie El Gantery 2014¹⁶, durchgeführt zwischen 2008 und 2011, erfolgte der Vergleich über 3 Interventionsarme: Neben der alleinigen SRS und der alleinigen GHB wurde die Behandlung im dritten Studienarm aus SRS und GHB kombiniert. Dieser dritte Studienarm blieb für die vorliegende Bewertung unberücksichtigt. Die in die Studie eingeschlossenen 60 Patientinnen und Patienten wiesen 1 bis 3 Hirnmetastasen mit einem maximalen Durchmesser von jeweils 4 cm auf. Die obere Altersgrenze bei Einschluss in die Studie lag bei 70 Jahren. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen guten körperlichen Allgemeinzustand ($KPS \geq 70$) aufweisen. Weitere Charakteristika oder Informationen zum gesundheitlichen Zustand der eingeschlossenen Personen wurden in der Ergebnispublikation nicht dargelegt. Ebenso wurde nicht berichtet, ob bzw. welche Begleitinterventionen oder Salvagetherapien zur Behandlung der Primärerkrankung bzw. von Progressen oder Rezidiven vorgesehen waren. Bei fehlender Nennung des SRS-Systems variierte die Strahlendosis der einzeitigen SRS zwischen 18 und 20 Gy (Median: 20 Gy). Die Dosis der GHB lag verteilt auf 10 Fraktionen bei insgesamt 30 Gy. Die daran anschließende Nachbeobachtungsdauer wurde gruppenübergreifend bei einer Spanne von 0 bis 34 Monaten im Median mit 8,5 Monaten beziffert.

¹⁶ El Gantery MM, Abd El Baky HM, El Hossieny HA, Mahmoud M, Youssef O. Management of brain metastases with stereotactic radiosurgery alone versus whole brain irradiation alone versus both. *Radiat Oncol* 2014;9:116.

Die niederländische Studie [Hartgerink 2021](#)¹⁷ zielte auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit 4 bis 10 bisher unbehandelten Hirnmetastasen ab – im Median wiesen sie 6 Hirnmetastasen auf. Dabei durfte das jeweilige kumulative GTV die Grenze von 30 cm³ (bzw. Metastasen am Hirnstamm ein Planungs-Zielvolumen [PTV] von 20 cm³) nicht überschreiten und die einzuschließenden Personen mussten auch in dieser Studie zu Beginn einen guten Allgemeinzustand (KPS \geq 70) aufweisen. Im Mittel waren die randomisierten Patientinnen und Patienten 60 (SRS-Arm) bzw. 65 (GHB-Arm) Jahre alt. Über 80 % waren an einem primären Lungenkarzinom erkrankt. Die Dosierung der einzeitigen SRS-Behandlung via Cyberknife oder Linearbeschleuniger wurde vor Behandlungsbeginn abhängig vom PTV der größten Hirnmetastase auf 15 bis maximal 24 Gy festgelegt. In einzelnen Fällen (bspw. bei Metastasen am Hirnstamm) war eine Behandlung mit 24 Gy über 3 Sitzungen möglich. Diese hypofraktionierte SRS erhielten 2 der 15 (13,3 %) SRS-randomisierten Personen. Die GHB im Kontrollarm erfolgte mit 20 Gy verteilt auf 5 Fraktionen à 4 Gy an 5 aufeinanderfolgenden Tagen. Systemische Begleittherapien waren gemäß Einschlusskriterien bis zu 1 Woche vor bzw. erst ab 1 Woche nach Durchführung der Studienintervention erlaubt. Es war geplant, die Studie mit 230 Patientinnen und Patienten durchzuführen. Aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten konnten nach dem Rekrutierungszeitraum zwischen 2016 und 2018 jedoch nur insgesamt 29 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden. (15 Personen wurden in den SRS-Arm randomisiert und 14 Personen in den GHB-Arm.) Die Nachbeobachtungsdauer lag median bei 26 Monaten.

Ähnlich dieser Studie wurden in der multizentrischen, kanadischen Machbarkeitsstudie [Raman 2020](#)¹⁸ im Zeitraum von 2015 bis 2017 insgesamt 20 erwachsene Patientinnen und Patienten mit 1 bis 10 Hirnmetastasen randomisiert. Voraussetzung war, dass der Durchmesser der Metastasen 4 cm nicht überstieg, die verbleibende Lebenserwartung bei 3 bis 6 Monaten lag und die Personen – neben einem guten Allgemeinzustand (KPS \geq 70 bzw. Barthel-Index \geq 90) – keine gravierenden kognitiven Beeinträchtigungen, d. h. nicht $<$ 20 Punkten im MoCA, aufwiesen. Für die einzeitige SRS mittels Linearbeschleuniger wurde eine Strahlendosis von 15 Gy gewählt, für die vergleichende GHB eine Strahlendosis von 20 Gy verteilt auf 5 Sitzungen à 4 Gy. Hinsichtlich erlaubter Kointerventionen bzw. eines Behandlungsalgorithmus zur Therapie von Progressen oder Rezidiven fand sich lediglich der Hinweis, dass in beiden Studienarmen eine begleitende Kortikosteroidtherapie möglich war. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 7 Monate.

2.3.1.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend nur für 1 der insgesamt 7 eingeschlossenen Studien als niedrig eingestuft ([Brown 2017](#)). Nur in dieser Studie fanden sich Informationen für einen möglichen Behandlungsalgorithmus zur Therapie von Rezidiven oder Progressen der Hirnmetastasen und es fanden sich transparente Angaben zu jeweiligen Folgebehandlungen. Hinsichtlich der Wahl der geeigneten Salvagetherapie erscheint es grundsätzlich plausibel, dass die Entscheidung (neben bspw. Größe und Lage der zu

¹⁷ [Hartgerink D, Bruynzeel A, Eekers D, Swinnen A, Hurkmans C, Wiggeraad R, et al.](#) A Dutch phase III randomized multicenter trial: whole brain radiotherapy versus stereotactic radiotherapy for 4-10 brain metastases. *Neurooncol Adv* 2021;3(1):vdab021.

¹⁸ [Raman S, Mou B, Hsu F, Valev B, Cheung A, Vallières I, et al.](#) Whole Brain Radiotherapy Versus Stereotactic Radiosurgery in Poor-Prognosis Patients with One to 10 Brain Metastases: A Randomised Feasibility Study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2020;32(7):442-451.

behandelnden Läsion) maßgeblich von der zuvor erfolgten Studienintervention abhängt. So werden bspw. auftretende Rezidive bei Patientinnen und Patienten mit GHB als Studienintervention zumeist nicht anhand einer erneuten GHB, sondern mithilfe einer SRS oder einer chirurgischen Resektion behandelt. Den Patientinnen und Patienten, die zunächst eine alleinige SRS erhielten, stehen hingegen alle 3 Optionen als Salvagetherapie offen. Ein vorab festgelegter Pfad zur Folgebehandlung bei Progress oder Rezidiv bzw. zur begleitenden Behandlung der Grunderkrankungen kann gewährleisten, dass Patientinnen und Patienten mit vergleichbarem Krankheitsstatus, d. h. bspw. mit vergleichbarer Rezidivsituation und Status der Primärerkrankung, sowohl innerhalb als auch zwischen den Studiengruppen gemäß einem vorgegebenen Behandlungsalgorithmus behandelt werden. Nur so kann das Risiko einer Einflussnahme auf die Therapieentscheidung und eines möglichen Kointerventionsbias, der die Vergleichbarkeit der untersuchten Studiengruppen und somit die Validität der berichteten Ergebnisse beeinträchtigen könnte, verringert werden. Eine begründete Abweichung von den vorgegebenen Therapiefaden bleibt hiervon natürlich unberührt.

Sofern in den übrigen Studien überhaupt dargelegt, oblag die Entscheidung zur Notwendigkeit und Auswahl der Folgetherapie ebenso wie einer systemischen Begleittherapie den jeweils behandelnden Personen. Zudem fehlten Informationen zur Erzeugung der Randomisierungssequenz (Muacevic 2008, El Gantery 2014, Hartgerink 2021, Kayama 2018 und Kepka 2016) und zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppenzuteilung (El Gantery 2014, Hartgerink 2021 und Kayama 2018). Außerdem ergaben sich in 4 Studien (Muacevic 2008, El Gantery 2014, Hartgerink 2021 und Kepka 2016) Zweifel an einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung. Eine Verblindung insbesondere der endpunkterhebenden und auswertenden Personen erfolgte ebenfalls nur in Brown 2017 (Bewertung der kognitiven Funktion).

2.3.1.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Für Vergleich 1 (SRS versus Resektion) wurde anhand der Studienregisterrecherche 1 abgeschlossene Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Wie in Abschnitt 2.3.1 dargelegt lehnte der Sponsor der Studie eine Übermittlung der Studienergebnisse an das IQWiG ab, sodass für 50 % der Gesamtstudienpopulation der 2 abgeschlossenen Studien keine Ergebnisse verfügbar sind. Da somit das Risiko eines Publikationsbias in relevanter Größenordnung besteht, werden die aus Muacevic 2008 verfügbaren Ergebnisse des Vergleichs SRS versus Resektion in den nachfolgenden Abschnitten lediglich deskriptiv dargestellt. Eine Nutzensaussage (Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder Schaden) zu einzelnen Endpunkten sowie eine endpunktübergreifende (Gesamt-) Nutzensaussage für diesen Vergleich können nicht erfolgen.

a) Ergebnisse zur Mortalität

SRS versus Resektion

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde in Muacevic 2008 das mediane Überleben in der Interventions- und Kontrollgruppe mit 10,3 bzw. 9,5 Monaten angegeben. Ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne eines Therapieeffekts zeigte sich dabei nicht.

Unabhängig von diesen Daten kann für den Vergleich SRS versus Resektion bedingt durch das Risiko eines Publikationsbias keinerlei Aussage hinsichtlich eines höheren oder ggf. vergleichbaren Nutzens oder Schadens einer der Behandlungsoptionen im Hinblick auf die Mortalität getroffen werden.

SRS versus GHB

Auch für diesen Vergleich wurden für alle eingeschlossenen Studien verwertbare Ergebnisse zur Mortalität berichtet. Einzig Brown 2017 weist für diesen Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die mediane Überlebensdauer in den Vergleichsgruppen der Studien variierte zwischen 4 und 16 Monaten. Für das jeweilige HR zeigte sich bei teils sehr breiten 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KI) lediglich in Kepka 2016 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der SRS (HR: 1,8; 95 %-KI: [0,99; 3,30]; $p = 0,046$).

In der einzigen Studie mit endpunktspezifisch niedrigem Verzerrungspotenzial (Brown 2017) zeigte sich mit einem HR von 1,07 (95 %-KI: [0,76; 1,50]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der metaanalytischen Zusammenfassung der Daten aller 6 Studien zum Vergleich SRS versus GHB ergab sich ein gepooltes HR von 1,18 (95 %-KI: [0,78; 1,80]). Somit ist sowohl anhand der Ergebnisse der 1 Studie mit endpunktspezifisch niedrigem Verzerrungspotenzial (Brown 2017) als auch anhand des Gesamtschätzers aller 6 Studien hinsichtlich der Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Effekt und somit auch kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen ableitbar.

Darüber hinaus kann für diesen Endpunkt bei einem 90 %-KI von [0,80; 1,42] aus Brown 2017 bzw. einem 90 %-KI von [0,83; 1,68] des berechneten HR-Gesamtschätzers für keinen der in Brown 2017 bzw. Kayama 2018 genannten Schwellenwerte (obere Grenze des 90 %-KI $\leq 1,3$ bzw. $\leq 1,385$) eine Nichtunterlegenheit der SRS im Vergleich zur GHB abgeleitet werden.

b) Ergebnisse zur neurologischen Funktion

SRS versus Resektion

Zum Endpunkt neurologische Funktion wurden in Muacevic 2008 keine Daten berichtet.

SRS versus GHB

Für den Vergleich SRS versus GHB fanden sich lediglich in 1 Studie (Kepka 2016) berichtete Ergebnisse zur neurologischen Funktion. Diese waren jedoch nicht verwertbar, da sie ausschließlich als Teil eines kombinierten Endpunkts einer relevanten Verschlechterung der neurologischen (mittels Medical Research Council [MRC] neurological Scale) und / oder der kognitiven Funktion (mittels Mini-Mental State Examination [MMSE]) berichtet wurden. Vollständige separate Ergebnisse zur neurologischen Funktion fanden sich nicht.

Daher ist für den Endpunkt neurologische Funktion für den Vergleich SRS versus GHB kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen ableitbar.

c) Ergebnisse zur kognitiven Funktion

SRS versus Resektion

Zum Endpunkt kognitive Funktion wurden in Muacevic 2008 keine Daten berichtet.

SRS versus GHB

Für den Vergleich SRS versus GHB wurden in 4 der 6 eingeschlossenen Studien Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Funktion berichtet. So fanden sich in Brown 2017 verwertbare Ergebnisse nach 6 Monaten sowohl zum Controlled Oral Word Association Test (COWAT) als auch zu dem mehrteiligen Hopkins Verbal Learning Test – Revised Version (HVLTR) sowie zum Trail Making Test (Teil A und B [TMT-A / -B]). Hierbei zeigte sich ausschließlich für den HVLTR Delayed Recall (Odds Ratio [OR]: 0,22; 95 %-KI: [0,06; 0,86]; $p = 0,023$) und HVLTR Recognition (OR: 0,14; 95 %-KI: [0,03; 0,67]; $p = 0,006$) und somit für die (längerfristige) Gedächtnisleistung als 1 Komponente der kognitiven Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des SRS-Arms. Die Ergebnisse einer sofortigen Abfrage (kurzfristige Gedächtnisleistung) mittels HVLTR Immediate Recall waren hingegen statistisch nicht signifikant unterschiedlich (OR: 0,29; 95 %-KI: [0,07; 1,15]; $p = 0,074$). Auch für andere Komponenten der kognitiven Funktion waren die Ergebnisse zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich: weder im COWAT (Sprechflüssigkeit; $p > 0,999$) noch im TMT-A oder TMT-B (u. a. exekutive Funktionen und kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit; $p = 0,107$ bzw. $p = 0,170$). Das Überleben ohne Verschlechterung der kognitiven Funktion als weitere Operationalisierung des Endpunkts in dieser Studie war aufgrund eines unzureichenden Responsekriteriums (Verschlechterung der Werte zu Studienbeginn um mindestens 1 Standardabweichung) nicht verwertbar.

In Kayama 2018 zeigten die Ergebnisse des mehrdimensionalen MMSE, der u. a. die zeitliche und örtliche Orientierung sowie die Rechenfertigkeit untersucht, hinsichtlich der Verschlechterung der kognitiven Funktion seit Studienbeginn keinen statistisch signifikanten Unterschied nach 6 (OR: 1,11; 95 %-KI: [0,68; 1,78]; $p = 0,769$) bzw. nach 12 Monaten (OR: 1,12; 95 %-KI: [0,69; 1,80]; $p = 0,711$) zwischen den Behandlungsgruppen. Die MMSE-Ergebnisse aus Kepka 2016 hingegen waren (analog zu den Daten zur neurologischen Funktion) nicht verwertbar, da diese nur als Teil eines kombinierten Endpunkts einer relevanten neurologischen und / oder kognitiven Verschlechterung berichtet wurden. Vollständige separate Ergebnisse zur kognitiven Funktion fanden sich nicht. Ebenso wenig konnten die Daten aus Raman 2020 zum ebenfalls mehrdimensionalen Montreal-Cognitive-Assessment(MoCA)-Test herangezogen werden, da die Anzahl der dafür ausgewerteten Patientinnen und Patienten je Studienarm unklar ist.

Da die unterschiedlichen Teilkomponenten der kognitiven Funktion in Brown 2017 separat erhoben und analysiert wurden, in Kayama 2018 hingegen ausschließlich Ergebnisse des mehrdimensionalen MMSE berichtet wurden, erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zur kognitiven Funktion. Aufgrund der statistisch signifikanten Effekte hinsichtlich der Gedächtnisleistung ist jedoch ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS im Vergleich zur GHB für diese Teilkomponente der kognitiven Funktion ableitbar.

d) Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens

SRS versus Resektion

Die in Muacevic 2008 berichteten Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens waren aufgrund eines unzureichenden Responsekriteriums nicht verwertbar.

Unabhängig von diesen Daten kann bedingt durch das Risiko eines Publikationsbias in relevanter Größenordnung für den Vergleich SRS versus Resektion keinerlei Aussage hinsichtlich eines höheren Nutzens oder Schadens einer der Behandlungsoptionen im Hinblick auf die Aktivitäten des täglichen Lebens getroffen werden.

SRS versus GHB

Für den Vergleich SRS versus GHB konnten für den Endpunkt ADL die Ergebnisse aus 2 Studien berücksichtigt werden. Dabei zeigte sich weder im KPS nach 3 Monaten (Hartgerink 2021; $p = 0,34$) noch im Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) nach 6 bzw. nach 12 Monaten (Kayama 2018; $p = 0,933$ bzw. $p > 0,999$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die in Brown 2017 berichteten Daten zum Barthel-Index waren aufgrund eines unzureichenden Responsekriteriums (Verschlechterung des Baseline-Wertes um mindestens 10 %) nicht verwertbar. Ebenso wenig konnten die zu Raman 2020 separat übermittelten KPS-Daten herangezogen werden, da die Anzahl an ausgewerteten Patientinnen und Patienten je Studiengruppe unklar war. Darüber hinaus wurden in dieser Studie (bei unzureichendem Responsekriterium) keine gruppenspezifischen Ergebnisse zum Modified Barthel Index of Activities of daily Living berichtet.

Aufgrund der abweichenden Operationalisierungen und Auswertungszeitpunkte der Ergebnisse aus Hartgerink 2021 und Kayama 2018 war für den Endpunkt ADL keine metaanalytische Zusammenfassung der berichteten Daten möglich.

Im Hinblick auf die verwertbaren Daten konnte für diesen Endpunkt zum Vergleich SRS versus GHB kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen abgeleitet werden.

e) Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie

Zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse (UE) und Komplikationen der Therapie wurden für die untersuchten Vergleiche ausschließlich die Ergebnisse des jeweils ersten Erhebungszeitraums, d. h. ab Behandlungsbeginn, herangezogen. Da sich aufgrund der indikationsbedingt hohen Sterblichkeit innerhalb weniger Wochen eine Strukturungleichheit der Behandlungsgruppen ergeben kann, blieben die Daten zu späten UEs und Komplikationen der Therapie aus Erhebungszeiträumen und separaten Analysen nach > 30 Tagen nach erstmaliger Behandlung für die vorliegende Bewertung unberücksichtigt.

SRS versus Resektion

In der eingeschlossenen Studie Muacevic 2008 fand sich für therapieassoziierte bzw. bestrahlungsbedingte Toxizitäten vom Schweregrad 3 oder 4 (gemäß Common Toxicity Criteria, Version 2.0) für den Erhebungszeitraum bis zu 90 Tage nach Behandlungsbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Unabhängig von diesen Daten kann bedingt durch das Risiko eines Publikationsbias in relevanter Größenordnung für den Vergleich SRS versus Resektion keinerlei Aussage hinsichtlich eines höheren Nutzens oder Schadens einer der Behandlungsoptionen im Hinblick auf die UEs und Komplikationen der Therapie getroffen werden.

SRS versus GHB

Zum Vergleich SRS versus GHB zeigte sich im Hinblick auf schwere UEs (Grad 3 bis 4 der Common Terminology Criteria for Adverse Events [Version 3.0]) für die Gesamtrate an Toxizitäten ab Grad 3 ([Brown 2017](#); OR: 0,94; 95 %-KI: [0,52; 1,69]; $p = 0,884$), an nicht hämatologischen Toxizitäten Grad 3 bis 4 ([Kayama 2018](#); OR: 0,78; 95 %-KI: [0,33; 1,84]; $p = 0,60$) sowie an radiotherapeutischen Toxizitäten ab Grad 3 ([Kepka 2016](#); keine Ereignisse) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hämatologische Toxizitäten (Grad 3 bis 4) traten unabhängig von der zugeteilten Intervention bei weniger als 5 % aller Patientinnen und Patienten auf ([Kayama 2018](#)). Auch die Anzahl an Todesfällen infolge eines UE (Grad 5) war statistisch nicht signifikant unterschiedlich ([Brown 2017](#); OR: 0,67; 95 %-KI: [0,24; 1,84]; $p = 0,532$).

Im Hinblick auf ZNS-Nekrosen (ab Grad 2) zeigte das 95 %-KI des relativen Effekts in [Brown 2017](#) ein so unpräzises Ergebnis (OR: 9,30; 95 %-KI: [0,49; 175,27]; $p = 0,046$), dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann. In [Kayama 2018](#) wurden nach bis zu 30 Tagen nach Behandlungsbeginn keine Ereignisse schwerer Strahlennekrosen (Grad 3 bis 4) beobachtet.

In der metaanalytischen Zusammenfassung der berichteten Gesamtraten an Toxizitäten ab Grad 3 zeigte sich, dass die gepoolte Schätzung des Gesamteffekts aus 3 Studien ([Brown 2017](#), [Kayama 2018](#) und [Kepka 2016](#)) bei einer Berechnung mittels der Knapp-Hartung-Methode nicht informativ ist und die Gesamtschätzung mittels der DerSimonian-Laird-Methode statistisch nicht signifikant ist. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zu vergleichenden Interventionsgruppen vor. Somit kann anhand der höheren Schweregrade 3 bis 4 für den Vergleich SRS versus GHB kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen abgeleitet werden.

Im Hinblick auf UEs vom Schweregrad 1 bis 2 zeigte sich in [Kayama 2018](#) nach bis zu 30 Tagen nach Behandlungsbeginn insbesondere für die UEs Strahlendermatitis (OR: 0,01; 95 %-KI: [0,00, 0,09]; $p < 0,001$) und Übelkeit (OR: 0,05; 95 %-KI: [0,02, 0,15]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der SRS-Gruppe. Der beobachtete Unterschied ist zwar sehr groß, da es sich bei den Ereignissen jedoch in der großen Mehrzahl um den leichtesten Schweregrad 1 (gemäß CTCAE ohne Interventionsbedürftigkeit und zum Teil ohne klinische Symptome) handelt, kann daraus kein Vorteil im Sinne eines Anhaltspunkts für einen höheren Nutzen der SRS im Vergleich zur GHB abgeleitet werden.

f) Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

SRS versus Resektion

In der eingeschlossenen Studie [Muacevic 2008](#) wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) anhand des Quality of Life Core Questionnaire (QLQ-C30) und des zugehörigen Moduls für Malignome des Gehirns (Quality of Life Questionnaire – Brain Cancer

Module [QLQ-BN20]; frühere Bezeichnung: QLQ-BCM20) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) erhoben. Da diese Ergebnisse nur sehr eingeschränkt berichtet wurden, war für diese Studie keine Aussage zum Vergleich der Behandlungsgruppen miteinander möglich.

Unabhängig von diesen Daten kann für den Vergleich SRS versus Resektion bedingt durch das Risiko eines Publikationsbias in relevanter Größenordnung keinerlei Aussage hinsichtlich eines höheren Nutzens oder Schadens einer der Behandlungsoptionen im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität getroffen werden.

SRS versus GHB

Für den Vergleich SRS versus GHB wurden in 4 der 6 eingeschlossenen Studien Ergebnisse zur HRQoL berichtet. Verwertbare Daten fanden sich in [Kepka 2016](#) zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BN20. Hierbei zeigte sich lediglich für die Domänen Appetitverlust (als Subskala des QLQ-C30) und Schläfrigkeit (als Subskala des QLQ-BN20) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der SRS-behandelten Patientinnen und Patienten. Beide Unterschiede waren jedoch nicht klinisch relevant (Hedges' g : $-0,78$ [$-1,46$; $-0,09$] bzw. $-0,61$ [$-1,28$; $0,06$]).

Die Daten zum generischen Instrument EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) Visual analogue Scale (VAS) Score zum Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten waren in [Hartgerink 2021](#) nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Die Ergebnisse des EQ-5D Health State als deskriptives Gesundheitsprofil wurden nicht herangezogen, da der berichtete Summenscore der 5 abgefragten Dimensionen (bzw. dessen Veränderung gegenüber Studienbeginn) bedingt durch die fehlenden arithmetischen Eigenschaften der Antwortmöglichkeiten keinen quantitativen Vergleich der Behandlungsgruppen ermöglicht. Für die ebenfalls in [Hartgerink 2021](#) geplante fakultative Erhebung der HRQoL mittels EORTC QLQ-C30, das zugehörige Modul für Gehirntumore (QLQ-BN20) und das Modul für krebsbedingte Fatigue (QLQ-FA13 [aktuell QLQ-FA12 mit nur noch 12 Items]) wurden keine Daten berichtet. Darüber hinaus waren die in [Brown 2017](#) berichteten Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse der HRQoL, die mittels Linear Analogue Self-Assessment (LASA) und Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain (FACT-Br) erhoben worden war, aufgrund eines unzureichenden Responsekriteriums (Veränderung um mindestens 10 % gegenüber den Baseline-Werten) nicht verwertbar. Ebenso wenig konnten die in [Raman 2020](#) berichteten Daten zum EORTC QLQ-BN20 und Quality of Life Core Questionnaire in palliative cancer care patients (QLQ-15PAL) herangezogen werden, da diese Ergebnisse ausschließlich gruppenübergreifend berichtet wurden.

Da die verwertbaren HRQoL-Daten in [Hartgerink 2021](#) und [Kepka 2016](#) anhand unterschiedlicher Fragebogen mit abweichenden Domänen und Wertebereichen der Skalen erhoben wurden und in [Hartgerink 2021](#) zudem bei unklarer Anzahl an analysierten Patientinnen und Patienten ausschließlich die mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 3 Monaten im Vergleich zu Studienbeginn berichtet wurde, erfolgte für den Endpunkt HRQoL keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse.

Im Hinblick auf die verwertbaren Ergebnisse der beiden Studien konnte für diesen Endpunkt zum Vergleich SRS versus GHB kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen abgeleitet werden.

g) Ergebnisse zur Krankenhausverweildauer

SRS versus Resektion

Die mediane Krankenhausverweildauer der Kontrollgruppe nach Resektion wurde in Muacevic 2008 mit 18 Tagen beziffert, wohingegen die SRS in der Interventionsgruppe ausschließlich ambulant durchgeführt wurde.

Für diesen Endpunkt besteht auch aufgrund der unterschiedlichen Wirkprinzipien augenscheinlich ein patientenrelevanter Vorteil der (grundsätzlich optional) ambulant durchgeführten SRS im Vergleich zur Resektion, die notwendigerweise mit einem stationären Aufenthalt einhergehen muss. Somit ist unabhängig von dem für die übrigen Endpunkte bestehenden Risiko eines Publikationsbias ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der SRS im Vergleich zur Resektion hinsichtlich der Krankenhausverweildauer ableitbar.

SRS versus GHB

Es ist davon auszugehen, dass sowohl die SRS als auch die GHB grundsätzlich ambulant durchgeführt werden können, jedoch wurden für diesen Vergleich in keiner der eingeschlossenen Studien Daten zur (stationären) Krankenhausverweildauer berichtet. Daher ist für die Krankenhausverweildauer zum Vergleich SRS versus GHB kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen ableitbar.

2.3.1.4 Fazit der Nutzenbewertung des IQWiG

In die vorliegende Bewertung gingen insgesamt 7 RCTs ein. Diese wurden je nach untersuchter Vergleichsintervention 2 unterschiedlichen Vergleichen zugeordnet.

Für den Vergleich der einzeitigen stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) versus mikrochirurgische Resektion (Vergleich 1) konnte bedingt durch die abgeschlossene Studie ohne berichtete Ergebnisse und das damit einhergehende Risiko eines Publikationsbias in relevanter Größenordnung (nur für 50 % der insgesamt in den beiden Studien zu diesem Vergleich eingeschlossenen Patientinnen und Patienten stehen Daten für eine Bewertung zur Verfügung) keine abschließende endpunktübergreifende Aussage hinsichtlich eines höheren oder vergleichbaren Nutzens oder Schadens einer der Behandlungsoptionen getroffen werden. Weil die Wirkprinzipien von SRS und Resektion sich in ihrer Invasivität deutlich unterscheiden und die verfügbaren Studiendaten ebenfalls einen deutlichen Unterschied hinsichtlich der Behandlungsdauer zeigen, ergibt sich endpunktspezifisch unabhängig vom Risiko eines Publikationsbias ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der SRS im Hinblick auf die Krankenhausverweildauer. Da es jedoch möglich erscheint, dass diese augenscheinlichen Vorteile durch Nachteile in anderen patientenrelevanten Endpunkten – insbesondere hinsichtlich Mortalität – aufgewogen werden können, ist für diesen Vergleich ohne Kenntnis der fehlenden Studiendaten keine endpunktübergreifende Nutzen-Schaden-Abwägung möglich.

Unter der Annahme eines vergleichbaren Effekts hinsichtlich des Gesamtüberlebens kann für die SRS im Vergleich zur Resektion bei Patientinnen und Patienten mit 1 oder wenigen Hirnmetastasen aufgrund der interventionsbedingt geringeren Invasivität der SRS und des grundsätzlichen Vorteils einer ambulanten Durchführung ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative abgeleitet werden.

Die bestehende Evidenzlücke, die durch die abgeschlossene RCT ohne berichtete Ergebnisse und das damit einhergehende Risiko eines Publikationsbias entstanden ist, kann durch 1 Erprobungsstudie mit entsprechend großer Fallzahl (ca. 600 bei einer RCT mit dem primären Endpunkt Gesamtüberleben nach 12 Monaten und einer Nichtunterlegenheitsschwelle von HR 1,3) geschlossen werden.

Die Durchführung einer Erprobungsstudie scheint aus 2 Gründen aber schwierig realisierbar: Zum einen muss mit einer sehr langen Studiendauer bedingt durch deutliche Rekrutierungsschwierigkeiten aufgrund von Präferenzen auf allen Seiten gerechnet werden, die unter anderem in Muacevic 2008 zu einem Studienabbruch mit deutlich reduzierter Fallzahl geführt haben; weitere Studien haben aus diesem Grund keine Patientinnen und Patienten rekrutieren können. Zum anderen scheint die Schnittmenge derjenigen Patientinnen und Patienten, die sowohl eine Indikation für eine SRS als auch eine Indikation für eine mikrochirurgische Resektion haben, gering zu sein.

Für den Vergleich der einzeitigen SRS versus Ganzhirnbestrahlung (Vergleich 2) konnten Daten aus insgesamt 6 RCTs herangezogen werden, von denen endpunktübergreifend 1 Studie eine hohe und 5 Studien eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit aufwiesen. Studienübergreifend zeigte sich im Hinblick auf die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen. Auch lassen die vorliegenden Ergebnisse nicht hinreichend sicher erkennen, dass die SRS im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung ein mindestens vergleichbares Gesamtüberleben ermöglicht. Im Hinblick auf die Gedächtnisleistung als Teilkomponente der kognitiven Funktion zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS, nicht jedoch für andere Komponenten der kognitiven Funktion wie bspw. die Sprechflüssigkeit oder exekutive Funktionen. Für die Endpunkte Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen. Für den Endpunkt neurologische Funktion konnten keine verwertbaren Daten identifiziert werden. Über die in den Studien berichteten Ergebnisse hinaus weist die einzeitige SRS im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung therapieimmanente Vorteile im Hinblick auf die wiederholbare Anwendung der Intervention sowie hinsichtlich des behandlungsbezogenen Aufwands auf. Der behandlungsbezogene Aufwand ist für die betroffenen Patientinnen und Patienten durch die regelhaft einmalige SRS-Anwendung erheblich geringer als bei der fraktionierten GHB mit etwa 10 bis 20 Sitzungen. Die SRS kann insbesondere bei Rezidiven oder neu auftretenden Hirnmetastasen erneut angewendet werden, wohingegen die GHB bedingt durch die höhere Neurotoxizität nur einmalig durchgeführt werden sollte. Somit lässt sich für den Vergleich der einzeitigen SRS versus Ganzhirnbestrahlung auch in der endpunktübergreifenden Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der SRS ableiten.

2.3.2 Bewertung des Nutzens durch den G-BA

Der G-BA erkennt auf der Grundlage der im IQWiG Bericht N20-04 ausgewerteten Studien den Nutzen der

KBV, PatV, DKG	GKV-SV
kein Text	einzeitigen

SRS bei behandlungsbedürftigen Hirnmetastasen an.

Es zeigt sich ein Vorteil der

KBV, PatV, DKG	GKV-SV
kein Text	einzeitigen

SRS im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung in Bezug auf die Gedächtnisleistung als Teilkomponente der kognitiven Funktion. Die Entscheidung des G-BA beruht auch auf dem therapieimmanenten Vorteil der SRS, bei der die zytotoxische Strahlenwirkung gezielt auf die von Metastasen besiedelten Gehirnareale fokussiert werden kann, die im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung mehrfach angewendet werden kann und somit auch bei Rezidiven oder neu auftretenden Hirnmetastasen zur Verfügung steht, wohingegen eine Behandlung mit Ganzhirnbestrahlung aufgrund der Neurotoxizität nur einmalig erfolgen sollte.

Für die Nutzenbewertung der

KBV, PatV, DKG	GKV-SV
kein Text	einzeitigen

SRS im Vergleich zur mikrochirurgischen Resektion lagen Daten aus einer RCT vor, aus deren Ergebnissen sich keine abschließende endpunktübergreifende Aussage hinsichtlich eines höheren oder vergleichbaren Nutzens oder Schadens herleiten ließ. Weil die Wirkprinzipien von SRS und Resektion sich in ihrer Invasivität deutlich unterscheiden und die verfügbaren Studiendaten ebenfalls einen deutlichen Unterschied hinsichtlich der Behandlungsdauer zeigen, folgt der G-BA der Bewertung des IQWiG, dass sich daraus endpunktspezifisch unabhängig vom Risiko eines Publikationsbias ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der SRS im Hinblick auf die Krankenhausverweildauer ergibt. Endpunktübergreifend würde sich hieraus allerdings nur dann ein Nutzen ergeben, wenn es nicht zugleich möglich wäre, dass diese augenscheinlichen Vorteile durch Nachteile in anderen patientenrelevanten Endpunkten – insbesondere hinsichtlich Mortalität – aufgewogen werden können. Aufgrund der vorliegenden Daten und des vom IQWiG beschriebenen Publikationsbias ist aus Sicht des G-BA für Patientinnen und Patienten mit operablen Hirnmetastasen, bei denen das therapeutische Ziel eine vollständige Eliminierung der Hirnmetastasen zur Optimierung der Langzeitprognose ist, keine abschließende endpunktübergreifende Nutzen-Schaden-Abwägung möglich. Aufgrund der methodeninhärenten Vorteile leitet das IQWiG zwar für SRS im Vergleich zur Resektion das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ab, weist jedoch auch darauf hin, dass eine Erprobungsstudie zur Klärung dieser Frage sehr wahrscheinlich nicht durchführbar ist. Wie auch vom IQWiG konstatiert scheint die Schnittmenge der Patientinnen und Patienten, die eine Indikationsstellung sowohl für eine SRS als auch für eine mikrochirurgische Resektion der Hirnmetastasen haben, klein zu sein. Denn bei der Entscheidung für die Behandlung mit der einen oder der anderen Methode spielt immer die individuelle Fallkonstellation eine wesentliche Rolle, wozu insbesondere der Allgemeinzustand der Betroffenen und die Prognose des Krankheitsverlaufs des Primärtumors gehört. Bei behandlungsbedürftigen Hirnmetastasen handelt es sich um Komplikationen von Krebserkrankungen sehr unterschiedlicher Genese. Auch wenn sie grundsätzlich operabel erscheinen, kann es dennoch sein, dass die Betroffenen sich angesichts ihrer individuellen Krankheitsprognose und ihrer Lebensplanung gegen einen mit der chirurgischen Resektion verbundenen invasiven Eingriff und damit verbundenen stationären Aufenthalt entscheiden. Letztlich entfaltet also die Frage „Ist die Behandlung von Hirnmetastasen ausschließlich mittels SRS einer mikrochirurgischen Resektion, ggf. mit nachfolgender SRS, bezüglich patientenrelevanter Endpunkte nicht unterlegen?“ keine hinreichende Relevanz in der Versorgung, weil die Betroffenen ihre Therapieentscheidung im individuellen Einzelfall treffen und dabei letztlich abwägen müssen, ob die mit der chirurgischen Entfernung einhergehenden möglichen positiven Effekte (Langzeitremission der Hirnmetastasen) angesichts der

Krankheitsprognose den invasiven Eingriff und damit verbundenen stationären Aufenthalt rechtfertigen.

Im Lichte dieser Bewertung stellt der G-BA fest, dass die Methoden SRS und mikrochirurgische Resektion nicht als gegeneinander austauschbare Behandlungsalternativen anzusehen sind und die Durchführung einer Erprobungsstudie zur Beantwortung der oben gestellten Frage nicht sinnvoll erscheint. Der G-BA geht davon aus, dass es bei der Auswahl von Patientinnen und Patienten für eine Resektion oder für eine SRS nur eine geringe Überschneidung der in Frage kommenden Population gibt (vgl. Abschnitt 2.4) und sich deshalb die Frage nach einem Nutzen der alleinigen SRS gegenüber operativen Eingriffen kaum stellt.

Zusammenfassend stellt der G-BA bezüglich des Nutzens einer SRS zur Behandlung von Hirnmetastasen folgende Sachverhalte fest:

1. Für Patientinnen und Patienten, bei denen die Indikationsstellung für eine mikrochirurgische Resektion besteht, ist der Nutzen einer alleinigen

KBV, PatV, DKG	GKV-SV
kein Text	und einzeitigen

SRS nicht belegt.

2. Eine Erprobungsstudie zum Nachweis des Nutzens der SRS in diesem Anwendungsgebiet erscheint trotz festgestellten Potenzials einer erforderlichen Behandlungsalternative nicht durchführbar und auch nicht sinnvoll.
3. Im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung ist der Nutzen der alleinigen SRS zur Behandlung von 1 - 4 Metastasen hinreichend belegt. Dieser Nutzen ergibt sich zum einen aus der Tatsache, dass die SRS einen Vorteil gegenüber der Ganzhirnbestrahlung hinsichtlich der kognitiven Fähigkeiten bietet und zum anderen aus der Tatsache, dass eine SRS im Gegensatz zur Ganzhirnbestrahlung wiederholbar ist.

2.4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Wie in Kapitel 2.1 dargestellt sind Hirnmetastasen häufig mit einer sehr begrenzten Lebenserwartung verbunden. Die Prognose der betroffenen Patientinnen und Patienten wird insbesondere von der Behandlungsprognose des Primärtumors und dem Auftreten extrakranieller Metastasen beeinflusst. In den letzten Jahren haben sich die Behandlungsmöglichkeiten der primären Tumorerkrankungen sehr verbessert, sodass nun auch vermehrt die Notwendigkeit der Behandlung von Hirnmetastasen über einen längeren Zeitraum besteht. Für die Mehrheit der Patientinnen und Patienten ist es das primäre Behandlungsziel, eine durch die Metastasen bedingte neurologische Verschlechterung zu verhindern und gleichzeitig die Lebenszeit zu verlängern oder zumindest die Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit zu verbessern. Ein geringer Anteil der betroffenen Patientinnen und Patienten, besonders bei Vorliegen kleiner und weniger Metastasen, könnte aufgrund möglicher guter Behandlungsergebnisse des Primärtumors von einem Langzeitüberleben oder gar einer Heilung profitieren. Insbesondere in diesen Fällen (gute Kontrolle des Primärtumors, einzelne und gut zugängliche Metastasen) steht gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen der European Association of Neuro-Oncology (EANO) und der European Society for Medical Oncology (ESMO) der therapeutische Stellenwert einer neurochirurgischen Behandlung der Läsionen außer Frage¹⁹.

¹⁹ Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahn F, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. Ann Oncol 2021;32(11):1332-1347

Die mikrochirurgische Resektion wird grundsätzlich insbesondere bei einer geringen Anzahl neu diagnostizierter symptomatischer Hirnmetastasen mit einem Läsionsdurchmesser ab 3 cm empfohlen. Dies ist gemäß der genannten Leitlinie auch der Fall, wenn mit einem neurochirurgischen Eingriff unmittelbare Symptomverbesserungen erreicht werden können, z. B. bei erhöhten Hirndrücken etwa aufgrund eines obstruktiv bedingten Hydrozephalus oder bei neurologischen Ausfällen aufgrund einer Beteiligung eloquenter Regionen.

Bei der Wahl der Therapie von diagnostizierten Hirnmetastasen spielt allerdings eine Rolle, ob diese prinzipiell einer neurochirurgischen Intervention zugänglich sind.

Bei kleineren bzw. bei operativ schwer zugänglichen Hirnmetastasen wird in jedem Fall eine Alternative zur Resektion benötigt. In dieser Situation steht prinzipiell auch die Ganzhirnbestrahlung zur Verfügung. Diese sollte jedoch aufgrund ihrer neurotoxischen Wirkung nur einmalig angewendet werden. Die oben genannte Leitlinie ist hinsichtlich einer Empfehlung der Ganzhirnbestrahlung zurückhaltend und beschränkt diese vorwiegend auf das Therapiemanagement bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierten multiplen, großen und nicht-resektablen Hirnmetastasen sowie bei jüngeren Patientinnen und Patienten mit einer guten Fitness. Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist allerdings, dass derzeit Studien durchgeführt werden, in denen untersucht wird, ob die negativen Auswirkungen einer Ganzhirnbestrahlung auf die kognitive Leistung der Betroffenen durch eine gleichzeitige Gabe des Arzneimittels Memantin oder durch alternative Bestrahlungsalgorithmen minimiert werden können. Aufgrund der Tatsache, dass die Ganzhirnbestrahlung angesichts ihrer toxischen Wirkung auf das Hirngewebe nur einmalig durchgeführt werden sollte, ist auch in solchen Fällen, bei denen nach erfolgter primärer Behandlung interventionsbedürftige Rezidive oder neue Hirnmetastasen auftreten, eine Alternative für Reinterventionen notwendig. Die Möglichkeit der Wiederholung der Behandlung mit SRS stellt deshalb einen patientenrelevanten Vorteil dar.

Mit Blick auf die unterschiedliche Genese der Primärtumore sind die spezifischen Empfehlungen in Leitlinien zu beachten.

Bei Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen, die noch keine Ganzhirnbestrahlung erhalten haben, ist im Falle eines Rezidivs der Metastasen die Behandlung mit einer Ganzhirnbestrahlung alternativ zur SRS umso eher in Betracht zu ziehen, je kürzer der Abstand zur vorherigen Bestrahlung und je größer die Anzahl der Hirnmetastasen ist.

Patientinnen und Patienten, deren Hirnmetastasen nach erstmaliger Diagnose behandelt wurden und bei denen bei einer Nachkontrolle erneut aufgetretene Metastasen festgestellt wurden oder ein Lokalrezidiv aufgetreten ist, haben in der Regel eine schlechte Prognose. Die weitere Behandlung sollte primär palliativen Zielen dienen. Um die Lebensqualität der betroffenen Personen so lange wie möglich zu erhalten, sollte in solchen Fällen eine erneute Behandlung immer dann erfolgen, wenn die diagnostizierten Läsionen unmittelbar behandlungsbedürftig sind. Dies kann für differenzialdiagnostisch gesicherte Lokalrezidive in der Regel angenommen werden²⁰, ist aber insbesondere dann der Fall, wenn die neu diagnostizierten Metastasen symptomatisch sind, einen Durchmesser von mindestens 1 cm aufweisen oder sich in der unmittelbaren Nähe oder innerhalb von lebenswichtigen Strukturen (z.B. Hirnstamm) oder eloquenten Arealen (z.B. Sehbahn, sensorische oder motorische Areale) befinden. Wenn mindestens eine Metastase als behandlungsbedürftig

^{20,21} Koiso T, Yamamoto M, Kawabe T, Watanabe S, Sato Y, Higuchi Y, et al. Follow-up results of brain metastasis patients undergoing repeat Gamma Knife radiosurgery. J Neurosurg 2016;125(Suppl 1):2-10.

angesehen wird, und eine Entscheidung für die Durchführung einer SRS getroffen wurde, sollten jedoch zur Vermeidung weiterer Eingriffe, wenn möglich alle vorgefundenen Metastasen behandelt werden, um nachfolgend notwendige Eingriffe möglichst zu vermeiden²¹. Eine Obergrenze der Metastasengröße in der Situation „nach bereits erfolgter Behandlung“ erscheint nicht notwendig, da davon auszugehen ist, dass neu aufgetretene oder progrediente vorbehandelte Metastasen in einer Kontrolluntersuchung detektiert werden und noch sehr klein sind.

In der Gesamtschau sieht der G-BA die medizinische Notwendigkeit der SRS bei interventionsbedürftigen Hirnmetastasen als gegeben an.

Entsprechend der dem Nutzenbeleg zugrundeliegenden Studien sieht der G-BA die Anwendung der SRS als primäre Maßnahme nur dann vor, wenn eine chirurgische Resektion der Metastasen in der Gesamtschau nicht in Betracht kommt. Maßgeblich für diese Entscheidung über die in Betracht kommenden Therapiealternativen sind der Allgemeinzustand der Betroffenen, die Prognose des Primärtumors, etwaige unmittelbar drohende neurologische Ausfälle oder Einschränkungen durch Lage oder Größe der Metastasen, deren Anzahl, Zugänglichkeit usw. In die Entscheidung fließen zudem stets die Präferenzen der Patientin oder des Patienten nach sorgfältiger Indikationsstellung und Aufklärung über den Stand der medizinischen Erkenntnisse und die bestehenden einschlägigen Behandlungsalternativen in gemeinsamer Entscheidungsfindung mit der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt ein.

Nach erfolgreicher chirurgischer Resektion kann sich auch zur Sicherung des Behandlungserfolgs die Frage nach einer adjuvanten Bestrahlung des Tumorbetts stellen.

Da eine sinnvolle Entscheidung über das therapeutische Vorgehen primär den individuellen medizinischen Einzelfall in den Blick nimmt, legt der G-BA fest, dass der Entscheidung über eine Durchführung der SRS eine begründete positive Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz zugrunde liegen muss.

2.5 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

Die SRS bei Hirnmetastasen ist ambulant durchführbar. Daher gelten die unter 2.4 dargestellten Betrachtungen auch für den vertragsärztlichen Sektor. Der G-BA sieht aus den unter 2.4 genannten Gründen die Notwendigkeit der SRS zur Behandlung von Hirnmetastasen in der vertragsärztlichen Versorgung als gegeben an.

2.6 Sektorenspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

Für die gesundheitsökonomische Betrachtung der SRS ist es prinzipiell notwendig, einerseits die Kostendifferenz für die Versorgung mit und ohne diese Methode (inkrementelle Kosten) sowie andererseits die Effekte mit und ohne Einsatz der Methode (inkrementelle Effekte) zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen.

Da dem G-BA für eine umfassende Prüfung der Wirtschaftlichkeit der SRS zur Behandlung von Hirnmetastasen keine aktuellen Daten insbesondere zum deutschen Versorgungskontext vorliegen, kann eine Bewertung der Wirtschaftlichkeit nicht vorgenommen werden.

Gleichwohl ergeben sich für den G-BA aus den vorliegenden Daten keine Anhaltspunkte, die gegen die Wirtschaftlichkeit des Einsatzes der SRS zur Behandlung von Hirnmetastasen sprechen.²²

2.7 Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Nutzens der SRS bei interventionsbedürftigen Hirnmetastasen konnten die Ergebnisse aus sechs randomisierten kontrollierten Studien herangezogen werden. Im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung zeigte sich ein Vorteil in Bezug auf die Gedächtnisleistung und ein geringerer behandlungsbezogener Aufwand für die betroffenen Patientinnen und Patienten durch die

KBV, PatV, DKG	GKV-SV
regelmäßig	kein Text

nur einmalige SRS-Anwendung. Sofern medizinisch notwendig kann die Behandlung mit SRS - anders als die mittels GHB - auch wiederholt werden.

Auch die medizinische Notwendigkeit der SRS ist gegeben, da den Patientinnen und Patienten mit interventionsbedürftigen Hirnmetastasen damit eine weitere Therapiealternative zur Verfügung steht, die im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung geringere kognitive Beeinträchtigungen zur Folge hat und zudem weniger zeitaufwendig ist.

Im Ergebnis der Gesamtabwägung gemäß 2. Kapitel § 13 der Verfahrensordnung (VerfO) erkennt der G-BA den Nutzen der SRS bei interventionsbedürftigen Hirnmetastasen als hinreichend belegt sowie deren medizinische Notwendigkeit als gegeben an und hat keine Erkenntnisse, die der Wirtschaftlichkeit entgegenstehen. Eine Entscheidung über den Einsatz einer SRS ist durch eine interdisziplinäre Tumorkonferenz zu treffen.

Die vom IQWiG ausgewerteten Studien zeigen im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung einen Vorteil der SRS in Bezug auf den Erhalt der Gedächtnisleistung. Der Großteil der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wies zwischen 1 und 4 Hirnmetastasen auf. Für die Behandlungssituation mit mehr als vier Hirnmetastasen konnte das IQWiG sechs laufende Studien identifizieren, die für eine abschließende Nutzenbewertung potenziell relevant sind. Im Rahmen seiner Prüfpflicht gemäß 1. Kapitel § 7 Absatz 4 VerfO wird der G-BA die laufenden Studien beobachten und bei Vorliegen von aussagekräftigen Ergebnissen zu dieser Fragestellung Beratungen zur entsprechenden Anpassung seiner Richtlinien aufnehmen.

2.8 Eckpunkte der Qualitätssicherung

Für die Gewährleistung einer hohen Qualität bei der Inbetriebnahme von Bestrahlungsgeräten und der Durchführung von Strahlentherapien in der medizinischen Versorgung bestehen mit dem Strahlenschutzgesetz, der Strahlenschutzverordnung und der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin bereits umfangreiche normative Vorgaben mit behördlichen Genehmigungsverfahren auf Länderebene. Diese Vorgaben gelten unabhängig von Entscheidungen und Festlegungen des G-BA. Insofern stellen die mit diesem Beschluss gefassten Eckpunkte der Qualitätssicherung eine Ergänzung der bereits bestehenden

²² Wellis G, Nagel R, Vollmar C, Steiger HJ. Direct costs of microsurgical management of radiosurgically amenable intracranial pathology in Germany: an analysis of meningiomas, acoustic neuromas, metastases and arteriovenous malformations of less than 3 cm in diameter. Acta Neurochir (Wien) 2003;145(4):249-255

strahlenschutzrechtlichen Vorgaben dar und zielen spezifisch auf die qualitätsgesicherte Durchführung der SRS bei Hirnmetastasen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ab.

2.8.1 Zu § 3 Absatz 1

Absatz 1 stellt sicher, dass nur Fachärztinnen und Fachärzte für Strahlentherapie oder für Neurochirurgie die SRS bei Hirnmetastasen durchführen dürfen. Diese beiden Facharztgruppen verfügen nach Auffassung des G-BA über die für die Anwendung der Methode erforderliche fachärztliche Expertise, da es sich um die maßgeblichen Facharztgruppen zur Durchführung von radiochirurgischen Behandlungen von Hirnmetastasen handelt.

Satz 2 regelt den Umgang mit Facharztbezeichnungen nach altem Recht.

2.8.2 Zu § 3 Absatz 2 und 3

Zur qualitätsgesicherten Durchführung von Strahlentherapien in der vertragsärztlichen Versorgung haben die Partner des Bundesmantelvertrags die Vereinbarung zur Strahlendiagnostik und -therapie gemäß § 135 Absatz 2 SGB V gefasst. Diese enthält ein Genehmigungsverfahren zur Prüfung der fachlichen Befähigung und apparativen Ausstattung vor Anwendung von Strahlentherapien in den vertragsärztlichen Einrichtungen. Absatz 2 und Absatz 3 geben vor, dass auch für die Erbringung der SRS bei Hirnmetastasen die Genehmigung zur Ausführung und Abrechnung strahlentherapeutischer Leistungen vorliegen muss.

Während Fachärztinnen und Fachärzte für Strahlentherapie ihre fachliche Befähigung zur Ausführung und Abrechnung der SRS nach § 9 Absatz 1 der Vereinbarung zur Strahlendiagnostik und -therapie nachweisen können, fehlt es an einer entsprechenden Regelung zur Nachweisführung für Fachärztinnen und Fachärzte für Neurochirurgie. Insoweit bedarf es der Anpassung dieser Vereinbarung um die Voraussetzungen für eine Genehmigungserteilung für die Erbringung und Abrechnung der Leistung nach § 1 für diese Facharztgruppe.

Es soll das bisher für die Strahlentherapie festgelegte Genehmigungsverfahren auch für die Erteilung der Genehmigung zur Erbringung der Leistung nach § 1 für Fachärztinnen und Fachärzte für Neurochirurgie gelten.

Dabei ist in der Vereinbarung auch umzusetzen, dass Fachärztinnen und Fachärzte für Neurochirurgie ihre fachliche Befähigung zur Durchführung der SRS über die Fachkunde nach § 47 Strahlenschutzverordnung und ein Kolloquium bei der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung nachweisen.

Diese Anpassungen sind für die Ausführung und Abrechnung der Leistung durch Fachärztinnen und Fachärzte für Neurochirurgie erforderlich. Der Festlegung notwendiger Anforderungen zur Sicherung der Qualität der Leistungserbringung bedarf es daneben nicht. Die Regelungen in Absatz 2 und 3 stellen nach Auffassung des G-BA die nötige fachliche Qualifikation der zur Durchführung der SRS berechtigten Fachärztinnen und -ärzte sicher und stehen im Einklang mit den Regelungen zur Nachweisführung für die fachliche Befähigung weiterer nicht-strahlentherapeutischer Fachärztinnen und -ärzte gemäß Vereinbarung zur Strahlendiagnostik und -therapie. Die Partner des Bundesmantelvertrags werden nach § 87 Absatz 5b SGB V prüfen, welche Anpassungen der Vereinbarung Strahlendiagnostik und -

therapie gemäß § 135 Absatz 2 SGB V zur Umsetzung der Vorgaben des § 3 Absatz 3 erforderlich sind.

2.8.3 Zu § 3 Absatz 4

Wie in Kapitel 2.2 dargestellt, sind nur Bestrahlungsgeräte, die bestimmte technische Voraussetzungen erfüllen, für die sachgerechte Durchführung der SRS geeignet. Absatz 3 schränkt daher die Leistungserbringung auf für die SRS technisch geeignete Bestrahlungsgeräte ein. Hierzu zählen vor allem dediziert für die Durchführung von stereotaktischen Hochdosisbestrahlungen entwickelte Bestrahlungsgeräte. Diese können entweder mit Kobalt-60-Gammastrahlungsquellen ausgerüstet oder als Linearbeschleuniger konstruiert sein (vgl. Ausführungen unter „2. Eckpunkte der Entscheidung“). Die SRS darf ferner auch mit *stereotaxie-adaptierten* Linearbeschleunigern durchgeführt werden, die auf Basis von konventionellen Linearbeschleunigern entwickelt wurden und neben der SRS grundsätzlich auch für die Durchführung von konventionellen Radiotherapien geeignet sind. *Stereotaxie-adaptierte* Linearbeschleuniger weisen insoweit (aufgrund ihrer technischen Adaption) dasselbe Wirkprinzip wie dedizierte stereotaktische Linearbeschleuniger auf. Zur präzisen Applikation der hochdosierten Bestrahlung und Schonung des Umgebungsgewebes ist eine Lagekontrolle vor und während Durchführung der SRS unabdingbar. Diese erfolgt je nach Bestrahlungsgerät mittels simultaner Bildgebung oder starrer Fixierung in stereotaktischen Rahmen.

2.8.4 Zu § 3 Absatz 5

Aufgrund der Malignität und der sehr schlechten Prognose von Hirnmetastasen ist es geboten, dass das Gesamtbehandlungskonzept der Patientinnen und Patienten im Rahmen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz unter Einbeziehung aller indikationsbezogenen Fachdisziplinen erstellt wird.

Die Entscheidung der Tumorkonferenz ist zu begründen und hat die weiteren Therapiealternativen zu berücksichtigen, insbesondere ob die Hirnmetastasen nicht ausreichend durch eine medikamentöse Tumorthherapie behandelt werden können oder eine chirurgische Resektion oder eine Ganzhirnbestrahlung zu bevorzugen wäre.

Zur Entscheidung über die optimale individuelle Behandlung ist spezifische fachärztliche Expertise notwendig, sodass diese als Voraussetzung zur entsprechenden Empfehlung der Methode bestimmt wird. Die aufgeführten Fachdisziplinen verfügen über die erforderliche Fachexpertise bei der Diagnose und Behandlung von Hirnmetastasen. Da auch die Behandlung des Primärtumors Berücksichtigung finden muss, soll in der Tumorkonferenz die jeweilige Fachdisziplin, in deren Zuständigkeit die Behandlung des metastasierenden Primärtumors liegt, einbezogen werden.

2.9 Würdigung der Stellungnahmen

Wird nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens ergänzt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Wird nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens ergänzt.

4. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
21.09.2017	Plenum	Annahme des Erprobungsantrags für die SRS zur Behandlung operabler Hirnmetastasen, die den Hirnstamm noch nicht erreicht haben.
16.08.2018	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens für Richtlinien zur Erprobung gemäß § 137e SGB V im Rahmen des jährlichen Auswahlverfahrens.
22.10.2020	UA MB	Empfehlung an das Plenum ein Methodenbewertungsverfahren nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V aufzunehmen.
05.11.2020	Plenum	Einleitung des Bewertungsverfahrens gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V
05.11.2020		Übermittlung der IQWiG-Beauftragung Bekanntmachung des Bewertungsverfahrens im BAnz
14.01.2021	UA MB	Anhörung zum Einschätzungsverfahren
28.01.2021	UA MB	Anpassung der IQWiG-Beauftragung: Verzicht auf Beschränkung des Anwendungsgebiets auf operable Hirnmetastasen
TT.MM.JJJJ	UA MB	Annahme des IQWiG-Abschlussberichtes
TT.MM.JJJJ	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs.1b, 7d SGB V
TT.MM.JJJJ	UA MB	Mündliche Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
TT.MM.JJJJ	Plenum	Abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der XY-Richtlinie: Beschlussfassung
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / Auflage
TT.MM.JJJJ		<i>ggf. weitere Schritte gemäß Verfo soweit sie sich aus dem Prüfergebnis gemäß § 94 Abs. 1 SGB V des BMG ergeben</i>

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

5. Fazit

Nach erfolgter Prüfung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V durch den G-BA und positiver Feststellung von Nutzen, medizinischer Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit wird die Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Hirnmetastasen als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen und deshalb in Anlage I der MVV-RL (Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) aufgenommen.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:
Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Hirnmetastasen**

DEGRO, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie	
24.08.2022	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Bisheriger Text</p> <p>¹Die SRS darf nach begründeter positiver Empfehlung der Tumorkonferenz gemäß § 3 Abs. 5 unter Berücksichtigung der weiteren Therapiealternativen zu Lasten der Krankenkassen bei folgenden Indikationen zur Anwendung kommen:</p> <p>Änderungsvorschlag</p> <p>Nach beratender Abwägung aller Therapieoptionen durch eine interdisziplinäre Tumorkonferenz mit positiver Empfehlung zur SRS darf die SRS gemäß § 3 Abs. 5 zu Lasten der Krankenkassen bei folgenden Indikationen zur Anwendung kommen:</p>	<p>Die DEGRO empfiehlt eine Beratung durch eine interdisziplinäre Tumorkonferenz für jedes Diagnose- und Behandlungsverfahren (chirurgische Resektion, medikamentöse antineoplastische Therapie oder Strahlentherapie) als wichtiges Qualitätsmerkmal der Onkologie. Die Tumorboardentscheidung muss dokumentiert und jedem Patienten mitgeteilt werden, damit dieser hiernach eine informierte Entscheidung für die eigene Behandlung treffen kann.</p> <p>Gemäß Strahlenschutzgesetzgebung darf jedoch ausschließlich ein fachkundiger Facharzt die rechtfertigende Indikation für eine Strahlentherapie stellen und verantwortet alleine die strahlentherapeutische Behandlung. Das heißt, der fachkundige Arzt muss das Zielvolumen, die Fraktionierung und die Bestrahlungstechnik nach den individuellen Gegebenheiten des Patienten sowie der Metastase und den zum Zeitpunkt der Behandlung gültigen nationalen und internationalen Empfehlungen, Leitlinien und Daten festlegen.</p>
<p>Bisheriger Text</p> <p>Eine Behandlung mit SRS ist bei Patientinnen und Patienten mit bis zu 4 Hirnmetastasen zulässig, von denen mindestens eine unmittelbar behandlungsbedürftig ist:</p> <p>a) als primäre Maßnahme, wenn eine operative Entfernung in der Gesamtschau nicht in Betracht kommt oder</p> <p>b) als postoperative Bestrahlung nach einer Resektion.</p>	<p>Die operative Resektion ist nicht grundsätzlich als die primäre Option und die stereotaktische Strahlentherapie als nachrangige Option zu bewerten. Die grundsätzlich nötige Abwägung von Therapiealternativen ist durch die Beratung der Tumorkonferenz bereits verankert.</p> <p>Die Radiochirurgie ist in vielen klinischen Situationen die beste, primäre Therapieoption von 1-4 Hirnmetastasen.</p> <p>Zu berücksichtigen ist ausserdem, dass zur Sicherung der lokalen Tumorkontrolle nach chirurgischer Resektion zusätzlich eine stereotaktische Strahlentherapie empfohlen wird. Da diese multimodale Therapie eine Belastung der Patienten durch zwei Verfahren beinhaltet, muss dieses Vorgehen in der meist palliativen Behandlungssituation besonders begründet sein.</p>

24.08.2022

Änderungsvorschlag

Eine Behandlung mit SRS ist bei Patientinnen und Patienten mit bis zu 4 Hirnmetastasen zulässig, von denen mindestens eine unmittelbar behandlungsbedürftig ist:

- a) als primäre Maßnahme oder
- b) als postoperative Bestrahlung nach Resektion.

Die stereotaktische Strahlentherapie stellt hingegen als alleiniges Verfahren die lokale Tumorkontrolle sicher und kann so die Belastung der Patienten durch die Therapie reduzieren und bietet gegenüber der multimodalen Behandlung zusätzlich den Vorteil der besseren Wirtschaftlichkeit im Sinne § 12 SGB V.

Die EANO-ESMO clinical practice Guideline* definiert zur Abwägung der Therapieoptionen Kriterien, die heranzuziehen sind, um zwischen primär operativem und primär strahlentherapeutischem Vorgehen zu entscheiden. Die DEGRO schließt sich diesen Kriterien an.

*EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. Le Rhun et al Ann Oncol. 2021 Nov;32(11):1332-1347. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.016.

Bisheriger Text

Die Lagekontrolle des Zielvolumens während der SRS erfolgt mittels Bildgebung oder stereotaktischem Rahmen.

Änderungsvorschlag

Die Genauigkeit der Gesamtbehandlungskette wird gemäß DIN 6864-1:2021-12 geprüft.

Die DEGRO unterstützt die Definition von Qualitätsmerkmalen, die die notwendige Genauigkeit und Präzision der Dosisapplikation in der stereotaktischen Strahlentherapie gewährleisten.

Die alleinige „Lagekontrolle des Zielvolumens während der SRS mittels Bildgebung oder stereotaktischem Rahmen“ ist kein geeignetes Kriterium, um dies sicherzustellen.

Hingegen stellt nur die Genauigkeit und Qualitätssicherung der strahlentherapeutischen Gesamtbehandlungskette die präzise Dosisapplikation in der stereotaktischen Strahlentherapie sicher, die durch entsprechende end-to-end Tests gemäß DIN 6864-1:2021-12 nachgewiesen werden.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

DEGRO, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 08.09.2022 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	



**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:
Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Hirnmetastasen**

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie	
15.08.2022	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Die Textstelle: (4) ... 2Die Lagekontrolle des Zielvolumens während der SRS erfolgt mittels Bildgebung oder stereotaktischem Rahmen soll geändert werden in (4) 2Die Lagekontrolle des Zielvolumens während der SRS erfolgt mittels Bildgebung, optoelektronisch oder stereotaktischem Rahmen.	Die Lagekontrolle während der Bestrahlung bei Linearbeschleuniger basierenden Systemen (Linac, CyberKnife) erfolgt mittels Röntgenbildgebung. Bei modernen Gamma Knife Systemen erfolgt diese bei Maskenfixierung optoelektronisch. Das hat zwei gravierende Vorteile: 1) es wird keine zusätzliche Strahlendosis zur Lagekontrolle appliziert 2) die Überwachung erfolgt kontinuierlich im Gegensatz zur Bildgebung, die nur in „von Zeit zu Zeit“ durchgeführt werden kann (wg. Strahlenbelastung). Die Ergänzung um den Begriff „optoelektronisch“ ist unbedingt erforderlich, da moderne Gamma Knife Systeme sonst nicht betrieben werden dürften, was nicht Sinn des gBA Beschlusses ist.
§3 (3) Die Textstelle 2Fachärztinnen und Fachärzte für Neurochirurgie weisen neben der Fachkunde nach § 47 Strahlenschutzverordnung die erforderliche fachliche Befähigung für die Erbringung der Leistung nach § 1 über ein Kolloquium bei der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung nach. sollte ersatzlos gestrichen werden.	Die strahlenbiologische, strahlenschutzrechtliche und gerätetechnische Qualifikation von Neurochirurgen und Strahlentherapeuten ist durch die „Fachkunde im Strahlenschutz gemäß Strahlenschutzverordnung auf dem Anwendungsgebiet A1 2.2.5.2. Teletherapie Organspezifische Anwendung Gehirn und Wirbelsäule“, welche die Voraussetzung für die Anwendung der Radiochirurgie an Kopf und Wirbelsäule ist, hinreichend belegt. Ein zusätzliches Kolloquium kann dem gegenüber keine zusätzliche Qualitätssicherungsmaßnahme darstellen. Ein€ Neurochirurg/in bringt durch die Kenntnisse möglicher operativer Dekompressionsverfahren oder Resektionsmöglichkeiten ohnehin eine sehr hohe Qualifikation für die Durchführung der kraniellen und spinalen Radiochirurgie mit.

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie	
15.08.2022	

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.

Die Anhörung findet voraussichtlich am 08.09.2022 statt

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein



Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Hirnmetastasen

Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP)	
16.08.2022	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Tragende Gründe, Abschnitt 2.2.:</p> <p>„Um die präzise Bestrahlung des Zielvolumens zu erreichen, werden im Vorfeld der Bestrahlung spezifische Planungssoftware-Systeme und während der Bestrahlung stereotaktische Rahmen oder simultane Bildgebungsverfahren zur Lagekontrolle eingesetzt.“</p> <p>Änderungsvorschlag:</p> <p>„Um die präzise Bestrahlung des Zielvolumens zu erreichen, wird für die gesamte strahlentherapeutische Kette (DIN 6864-1:2021-12) eine Genauigkeit des Gesamtsystems von $\leq 1\text{mm}$ gefordert. Es ist sicherzustellen, dass eine mögliche patientenindividuelle Bewegung des Zielvolumens während der Bestrahlung durch spezielles stereotaktisches Equipment reduziert und/oder durch Überwachung und Korrektur berücksichtigt wird. Details zu den einzelnen Gliedern der Kette für die stereotaktische Radiochirurgie können der Übersichtsarbeit des DGMP-Arbeitskreises „Physik</p>	<p>Der zitierte Abschnitt benennt zur Erreichung der präzisen Bestrahlung zwei Bedingungen, eine spezifische Planungssoftware und die Lagekontrolle während Bestrahlung durch stereotaktischen Rahmen oder simultane Bildgebung. Aus Sicht der DGMP sind diese beiden Bedingungen weder notwendig, noch hinreichend. Die referenzierten Arbeiten [5] und [8] der „Tragenden Gründe“ (Seung SK et al. 2013 und Sahgal A et al. 2009) nennen als Anforderung für die Stereotaktische Radiochirurgie eine geometrische Gesamtgenauigkeit des Systems von $\leq 1\text{mm}$, genauso, wie es der DGMP-Arbeitskreis „Physik und Technik in der Stereotaxie“ in der Übersichtsarbeit „Technological quality requirements for stereotactic radiotherapy“ [1] tut. Diese Gesamtgenauigkeit wird im Rahmen der Prüfung der „Strahlentherapeutischen Kette“ (siehe DIN 6864-1:2021-12) sichergestellt. In der stereotaktischen Radiochirurgie ist zusätzlich zu den Gliedern der strahlentherapeutischen Kette nach DIN sowohl die sekundäre Bildgebung und ihre Registrierung zur primären Planungsbildgebung (meist MRT-zu-CT-Registrierung) als auch die Beweglichkeit des Zielvolumens zu berücksichtigen.</p> <p>Der zitierte Abschnitt fokussiert sich im Besonderen auf den Punkt der Zielvolumenlokalisierung vor und während Bestrahlung. Ohne die weiteren Glieder der strahlentherapeutischen Kette kann dieser allein aber keine präzise Dosisapplikation sicherstellen, außerdem werden weder Anforderungen an die Art noch an die Genauigkeit der Bildgebung gestellt.</p> <p>Darüber hinaus würde der zitierte Abschnitt z.B. das Radiochirurgie-System Gamma Knife (Elekta) von einer Bestrahlung mit mehr als einer Fraktion ausschließen, da dort eine nicht-bildgebende Überwachung durchgeführt wird.</p> <p>[1] Technological quality requirements for stereotactic radiotherapy: Expert review group consensus from the DGMP Working Group for Physics and Technology in Stereotactic Radiotherapy. Schmitt D, Blanck O, Gauer T, Fix MK, Brunner TB, Fleckenstein J, Loutfi-Krauss B, Manser P, Werner R, Wilhelm ML, Baus WW, Moustakis C. Strahlenther Onkol. 2020 May;196(5):421-443. doi: 10.1007/s00066-020-01583-2.</p>

Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP)	
16.08.2022	
und Technik in der Stereotaxie“ [1] entnommen werden.“	
<p>Tragende Gründe, Abschnitt 2.8.3 Zu § 3 Absatz 4:</p> <p>„Zur präzisen Applikation der hochdosierten Bestrahlung und Schonung des Umgebungsgewebes ist eine Lagekontrolle vor und während Durchführung der SRS unabdingbar. Diese erfolgt je nach Bestrahlungsgerät mittels simultaner Bildgebung oder starrer Fixierung in stereotaktischen Rahmen.“</p> <p>Änderungsvorschlag:</p> <p>„Zur präzisen Applikation der hochdosierten Bestrahlung und Schonung des Umgebungsgewebes wird für die gesamte strahlentherapeutische Kette (DIN 6864-1:2021-12) eine Genauigkeit des Gesamtsystems von $\leq 1\text{mm}$ gefordert. Es ist sicherzustellen, dass eine mögliche patientenindividuelle Bewegung des Zielvolumens während der Bestrahlung durch spezielles stereotaktisches Equipment reduziert und/oder durch Überwachung und Korrektur berücksichtigt wird. Details zu den einzelnen Gliedern der Kette für die stereotaktische Radiochirurgie können der Übersichtsarbeit des DGMP-Arbeitskreises „Physik und</p>	<p>Sinngemäß siehe oben</p> <p>[1] Technological quality requirements for stereotactic radiotherapy: Expert review group consensus from the DGMP Working Group for Physics and Technology in Stereotactic Radiotherapy. Schmitt D, Blanck O, Gauer T, Fix MK, Brunner TB, Fleckenstein J, Loutfi-Krauss B, Manser P, Werner R, Wilhelm ML, Baus WW, Moustakis C. Strahlenther Onkol. 2020 Ma-y;196(5):421-443. doi: 10.1007/s00066-020-01583-2.</p>

Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP)	
16.08.2022	
Technik in der Stereotaxie“ [1] entnommen werden.“	
<p>Beschlussentwurf, § 3 (4):</p> <p>„Die Lagekontrolle des Zielvolumens während der SRS erfolgt mittels Bildgebung oder stereotaktischem Rahmen.“</p> <p>Änderungsvorschlag:</p> <p>„Für die gesamte strahlentherapeutische Kette (DIN 6864-1:2021-12) wird eine Genauigkeit des Gesamtsystems von $\leq 1\text{mm}$ gefordert. Eine patientenindividuelle Bewegung des Zielvolumens wird während der Bestrahlung durch spezielles stereotaktisches Equipment reduziert und/oder durch Überwachung und Korrektur berücksichtigt. Details zu den einzelnen Gliedern der Kette für die stereotaktische Radiochirurgie können der Übersichtsarbeit des DGMP-Arbeitskreises „Physik und Technik in der Stereotaxie“ [1] entnommen werden.“</p>	<p>Sinngemäß siehe oben</p> <p>[1] Technological quality requirements for stereotactic radiotherapy: Expert review group consensus from the DGMP Working Group for Physics and Technology in Stereotactic Radiotherapy. Schmitt D, Blanck O, Gauer T, Fix MK, Brunner TB, Fleckenstein J, Loutfi-Krauss B, Manser P, Werner R, Wilhelm ML, Baus WW, Moustakis C. Strahlenther Onkol. 2020 May;196(5):421-443. doi: 10.1007/s00066-020-01583-2.</p>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP)		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 08.09.2022 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	



Technological quality requirements for stereotactic radiotherapy

Expert review group consensus from the DGMP Working Group for Physics and Technology in Stereotactic Radiotherapy

Daniela Schmitt¹ · Oliver Blanck² · Tobias Gauer³ · Michael K. Fix⁴ · Thomas B. Brunner⁵ · Jens Fleckenstein⁶ · Britta Loutfi-Krauss⁷ · Peter Manser⁴ · Rene Werner⁸ · Maria-Lisa Wilhelm⁹ · Wolfgang W. Baus¹⁰ · Christos Moustakis¹¹

Received: 4 January 2020 / Accepted: 13 January 2020 / Published online: 24 March 2020
© The Author(s) 2020

Abstract

This review details and discusses the technological quality requirements to ensure the desired quality for stereotactic radiotherapy using photon external beam radiotherapy as defined by the DEGRO Working Group Radiosurgery and Stereotactic Radiotherapy and the DGMP Working Group for Physics and Technology in Stereotactic Radiotherapy. The covered aspects of this review are 1) imaging for target volume definition, 2) patient positioning and target volume localization, 3) motion management, 4) collimation of the irradiation and beam directions, 5) dose calculation, 6) treatment unit accuracy, and 7) dedicated quality assurance measures. For each part, an expert review for current state-of-the-art techniques and their particular technological quality requirement to reach the necessary accuracy for stereotactic radiotherapy divided into intracranial stereotactic radiosurgery in one single fraction (SRS), intracranial fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT), and extracranial stereotactic body radiotherapy (SBRT) is presented. All recommendations and suggestions for all mentioned aspects of stereotactic radiotherapy are formulated and related uncertainties and potential sources of error discussed. Additionally, further research and development needs in terms of insufficient data and unsolved problems for stereotactic radiotherapy are identified, which will serve as

The authors D. Schmitt and O. Blanck contributed equally to the manuscript.

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00066-020-01583-2>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Daniela Schmitt, PhD
Daniela.Schmitt@med.uni-heidelberg.de

¹ Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, National Center for Radiation Research in Oncology (NCRO), Heidelberger Institut für Radioonkologie (HIRO), Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany

² Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

³ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

⁴ Abteilung für Medizinische Strahlenphysik und Universitätsklinik für Radio-Onkologie, Inselspital—Universitätsspital Bern, Universität Bern, Bern, Switzerland

⁵ Universitätsklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Germany

⁶ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Germany

⁷ Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany

⁸ Institut für Computational Neuroscience, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

⁹ Klinik für Strahlentherapie, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Germany

¹⁰ Klinik für Radioonkologie, CyberKnife- und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Köln, Cologne, Germany

¹¹ Klinik für Strahlentherapie—Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Germany

a basis for the future assignments of the DGMP Working Group for Physics and Technology in Stereotactic Radiotherapy. The review was group peer-reviewed, and consensus was obtained through multiple working group meetings.

Keywords Radiosurgery · Recommendations · Technique · SRS · FSRT · SBRT

Abbreviations

AAA	Anisotropic analytical algorithm
AAPM	American association of physicists in medicine
ACROP	Advisory committee on radiation oncology practice of the ESTRO
AVM	Arteriovenous malformation
CBCT	Cone-beam computed tomography
COMP	Canadian organization of medical physicists
CT	Computed tomography
CTV	Clinical target volume
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (German Society for Radiation Oncology)
DGMP	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (German Society for Medical Physics)
DIN	Deutsches Institut für Normung (German Institute for Standardization)
DSA	Digital subtraction angiogram
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery MRI sequence
FSRT	Intracranial fractionated stereotactic radiotherapy
GTV	Gross tumor volume
IAEA	International Atomic Energy Agency
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IGRT	Image-guided radiotherapy
IMAT	Intensity-modulated arc therapy
IMRT	Intensity-modulated radiotherapy
ITV	Internal target volume
MidV	Mid-ventilation
MLC	Multileaf collimator
MRI	Magnetic resonance imaging
OAR	Organ at risk
PET	Positron-emission tomography
PSMA	Prostate-specific membrane antigen
PTV	Planning target volume
RSS	Radiosurgery Society
SBRT	Extracranial stereotactic body radiotherapy
SRS	Intracranial stereotactic radiosurgery

Introduction

The Working Group Radiosurgery and Stereotactic Radiotherapy of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO) and the Working Group for Physics and Technology in Stereotactic Radiotherapy of the German Society

for Medical Physics (DGMP) jointly published a consensus statement for the definition of and quality requirements for intracranial stereotactic radiosurgery in one single fraction (SRS), intracranial fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT), and extracranial stereotactic body radiotherapy (SBRT) [1], further jointly denoted as stereotactic radiotherapy if not specifically addressed.

Stereotactic radiotherapy is defined as a method of percutaneous external beam radiotherapy, in which a clearly defined target volume is treated accurately with a high radiation dose in up to 12 fractions with locally curative intent. Importantly in this context, a risk-adapted adjustment of the fractionation and the total dose based on the volume and location of the target is essential. Additionally, technological quality requirements in terms of 1) imaging for target volume and organs-at-risk definition, 2) patient positioning and target volume localization, 3) management of periodic and non-periodic target motion, 4) collimation of the irradiation and beam direction, 5) dose calculation, 6) geometric and dosimetric treatment unit accuracy, and 7) dedicated quality assurance measures were presented in the DEGRO/DGMP consensus statement. Furthermore, process quality requirements in terms of standard operating procedures, interdisciplinary discussion, training, experience, documentation, and reporting for stereotactic radiotherapy were defined.

The present expert review provides the background and details for each of the technological quality requirements for stereotactic radiotherapy as described in the consensus statement [1], taking into account the current state-of-the-art clinical practice. Furthermore, this review discusses and explores further needs for research and development to overcome unsolved problems.

Expert review

For the investigation of existing methods, results and open questions for each technological quality requirement for stereotactic radiotherapy, an expert review was performed and summarized. For the specific technological quality requirement “treatment unit accuracy”, a dedicated distributed literature search in PubMed/Medline for the past 6 years (2013–2018) for the keyword combinations (sbrt OR sabr OR srs OR srt OR stereotaxy OR (stereotactic AND (radiotherapy OR radiosurgery))) AND either a) end-to-end, b) E2E, c) (mechanical OR geometric) accuracy, d) dosimet-

ric accuracy, e) quality assurance, f) accuracy guidelines, g) dosimetry audit, or h) credentialing was performed.

In order to avoid bias, a group peer review with 15 reviewers (see acknowledgments) was performed to reach initial agreement on this expert review. Additionally, this review was openly discussed at two working group meetings before and after the group peer review, each with more than 100 participants, and consensus was obtained for remaining critical questions via ballots.

Technological quality requirements for stereotactic radiotherapy

The following technology quality requirements are specified additionally and/or are substantiated specifically for stereotactic radiotherapy and do not render other established guidelines for general radiation protection and radiotherapy obsolete. In the following sections, we first present the specific technological quality requirements as defined by the DEGRO/DGMP consensus statement [1] and then discuss the current state-of-the-art and its limitations based on the literature review.

Imaging for target volume definition

Requirement: *The target volume and all organs-at-risk are defined using organ-specific imaging modalities and standardized imaging protocols dedicated for stereotactic radiotherapy procedures. The use of secondary imaging requires accurate registration with the thin-slice planning computed tomography (CT).*

The volume definition of intracranial and extracranial stereotactic targets and the definition of organs at risk (OAR) require the acquisition of organ- and indication-specific planning image data. In general, high-quality, thin-slice (organ and lesion volume-specific with ≤ 1 mm intracranial and 2 mm extracranial slice thickness [2]) non-contrast enhanced CT with maximum possible in-plane resolution (organ and lesion volume-specific with ≤ 1 mm intracranial and ≤ 1.5 mm extracranial pixel edge length) is the primary planning imaging modality for target volume and OAR definition and dose calculation purposes. The selection of scan length should not only consider target structures and radiation-sensitive structures that might be affected by the treatment or be necessary for dose documentation, e.g., the whole lung for lung treatments, but also consider the treatment technique, e.g., an extension of the target region of 15 cm in superior and inferior directions for non-coplanar SBRT [2]. If unambiguous target definition is not possible on primary planning imaging data, secondary image data must be acquired and registered to the primary data to achieve maximum confidence in delineating the

gross tumor/target volume (GTV) and to minimize procedural safety margins [3]. In the following section, general aspects related to the registration accuracy are summarized, followed by organ-specific paragraphs to review secondary planning imaging modalities.

Primary and secondary planning image data should be acquired with the patient in treatment position using well-defined, standardized imaging protocols dedicated for stereotactic radiotherapy procedures. Planning data from external imaging devices are a major source of displacement in the patient anatomy (deviating immobilization devices, tabletop, etc.), non-standardized image quality, and undocumented artifacts. Poor image contrast and image artifacts considerably hamper the clinician's capability to perform and verify image registration, but also influence the accuracy of image registration and, if applicable, the auto-detection of implanted fiducial markers [4]. Secondary magnetic resonance imaging (MRI) data are preferably acquired in the axial plane and on the same day as the primary planning CT, and the acquisition of dedicated simulation MRI for radiotherapy planning should be considered [5].

Hier steht eine Anzeige.



Each MRI sequence should be corrected for geometric distortions in the intrinsic imaging processing method of the MRI scanner (with a 3D approach if possible). The receiver bandwidth should be set to the highest value possible that still delivers an acceptable signal-to-noise ratio, as the accuracy of the MRI images (especially in tissue transition zones) could be a concern for contouring and for simulation [3, 5].

Overall, accurate image registration depends on image acquisition settings, sufficient spatial resolution, and image quality. It also relies on the selected registration algorithms and user-defined parameters (e.g., region of interest, soft tissue versus bone registration, landmarks, registration cost function, etc.). Rigid registration algorithms are currently considered the standard approach in radiotherapy practice [4, 6]. In areas of low contrast in the primary planning CT (e.g., in the liver), fiducial markers implanted prior to treatment planning imaging could improve the registration accuracy. However, rigid registration algorithms are challenged by non-linear deformations mainly associated with variation of organ position, shape, and volume between the primary and secondary image acquisition. Some non-linear deformations can be eliminated by the use of individual sub-volumes to optimize the registration process or through different importance factors to selected anatomical regions. In general, deformable image registration may further improve rigid registration results and minimize subsequent safety margins.

Regardless of the method, image registration requires careful validation before clinical implementation, and case-by-case evaluation due to large variation in the complexity and robustness of the registration approaches is strongly recommended [4, 6–8]. Furthermore, the use of automated registration methods or auto-detection algorithms for implanted fiducials requires the evaluation of the system's performance for various image acquisition settings (e.g., to identify image quality limits where the algorithm fails) to establish appropriate institutional imaging registration protocols [4, 6].

Intracranial

Since lesions or OAR in the brain are often not visible on non-contrast-enhanced CT, MRI, or in case the patient cannot undergo MRI, contrast-enhanced CT is the standard imaging modality to define target volumes and OAR for intracranial indications. MRI planning images should be generally acquired with a maximum slice thickness of 1–1.5 mm and minimum field strength of 1.5 T [3, 9–11]. Contrast-enhanced T1-weighted imaging is commonly used for brain metastases or uveal melanomas. Of note for brain metastases: significant target volume changes may occur if the time between planning imaging and treatment de-

livery exceeds 1 week or if new decongestant medication is administered after planning imaging [12, 13]. For tumor resection cavities, additional pre- and direct postoperative (≤ 48 h after surgery [14]) contrast-enhanced T1-weighted sequences are desirable. For non-enhancing brain tumors, T2-weighted and/or fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences or positron-emission tomography (PET) are mainly used for target definition. However, specific circumstances of a wide range of benign and malignant brain tumors will require additional specific sequences or the use of PET.

Target volumes of vascular disorders in the brain such as arteriovenous malformations (AVM) are defined using stereoscopic 2D digital subtraction angiograms (DSA) in combination with registered CT angiograms and/or MRI angiograms. Volumetric contrast-enhanced thin-slice (max. 1–1.5 mm) MRI and/or high-resolution contrast-enhanced CT scans and/or cone-beam computed tomography (CBCT) angiography are considered alternative imaging modalities [3, 10, 15], but typically lack detailed hemodynamic information compared to DSA imaging.

Spine/bone

Target volumes in the spine or in extracranial bones and OAR are commonly defined using high-resolution CT and/or MRI and/or PET or in case of spinal AVM, using DSA. MRI and/or PET may allow for better definition of the tumor lesion within the bone and potential epidural disease extension whereas T2-weighted MRI may provide the highest resolution. Volumetric T1-/T2-weighted MRI sequences are generally rigidly registered locally to a thin-slice planning CT (≤ 1 –2 mm slice thickness depending on target volume and location). The delineation of the spinal cord can be performed using either T2-weighted MRI or a CT myelogram in cases where the patient is unable to undergo MRI or if the spinal cord is not clearly visible on MRI, e.g., due to significant metal artefacts [3, 16–18].

Lung/mediastinum

CT is the standard imaging modality for target definition of lung tumors and for OAR contouring. The planning CT (≤ 2 mm slice thickness) for lung tumors should cover the entire ipsi- and contralateral lung. To improve target volume definition, functional imaging such as FDG-PET or intravenous contrast-enhanced CT data (e.g., for central tumors) may be used, desirably time-resolved [19–21]. In addition to GTV definition, the planning image data is also acquired to assess patient-specific target motion and deformation as well as to evaluate correlation consistency of tumor motion in relationship to any internal or external markers prior to treatment. The CT acquisition technique (e.g., 4D-CT,

prospectively gated multiphase CT, breath-hold CT) has to be chosen according to the motion management strategy applied during treatment delivery, as defined in the “Motion management” section below [3, 16, 17, 19–23].

Liver/abdomen

Planning CT imaging (≤ 2 mm slice thickness) for abdominal tumors is identical to lung tumors, though it should be noted that organ motion in the abdomen can be significantly larger than in the lung [24] and be non-periodic due, e.g., to digestion [25]. However, non-contrast-enhanced CT is in the vast majority cases not sufficient for GTV definition of abdominal tumors (e.g., for liver or pancreatic tumors) [26, 27] and for OAR contouring (e.g., for vessels). Secondary high-contrast image data are acquired through breath-hold or time-resolved (4D) contrast-enhanced CT [28, 29] and/or through breath-hold MRI using T2- and multiple T1-weighted sequences dynamically during and/or 0–20 min after injection of intravenous contrast agents. If applicable, the MRI breath-hold phase should coincide with the breathing phase of primary planning CT used for contouring. However, the CT/MRI may underestimate the abdominal tumor extensions compared to the pathological specimens [30, 31]. Additionally, (4D)-PET-CT imaging may, depending on the tumor histology, improve target volume delineation in contrast to the surrounding edema and in the presence of organ motion/deformation [3, 16, 17, 25–27].

Prostate

Target and OAR delineation for primary prostate cancer for stereotactic radiotherapy is performed using high-resolution (≤ 1.5 mm slice thickness) CT and MRI. The scan length should ideally be extended by 15 cm superiorly and inferiorly beyond the prostate to cover the testicles, bladder, sigma, rectum, and lower small bowel [2, 32]. Combined planning CT/MRI data reduce delineation variability compared to CT data alone. Additionally, prostate definition based on standard T1/T2 MRT sequences results in a smaller CTV (e.g., in the area of prostate apex and anterior rectal wall) and thus provides more effective sparing of the rectum and neurovascular bundle and additionally enables delineation and potentially sparing the urethra of high doses [3, 32–34]. Additionally, Prostate-specific membrane antigen(PSMA)-PET-CT could increase the definition accuracy of the intra-prostatic lesion if a simultaneous boost for SBRT is considered [35].

Discussion

Generally, non-contrast enhanced CT is the primary planning imaging modality, as the use of contrast agents or other imaging modalities could lead to inaccuracies in dose calculation and image registration during treatment. Many indications for stereotactic radiotherapy require high-resolution MRI or contrast-enhanced CT for accurate target and OAR delineation, for which in most clinical scenarios accurate registration to the primary planning CT is required [3, 6, 9–11, 16–27]. However, quality requirements (e.g., for optimal contrast, artefact reduction, slice thickness, and registration) and quality assurance (e.g., methods, tools, and interval) of planning imaging devices are largely lacking for stereotactic radiotherapy. Furthermore, the detailed documentation in published manuscripts of important imaging parameters (e.g., imaging and registration modalities, protocols and processing methods, and recommended window settings) or even the methods for contouring of the OARs (e.g., imaging modalities and average CT vs. multiple phase CT for moving organs) are hardly found. This makes the crucial target and OAR delineation process especially difficult to compare among institutions. Additionally, the time delay between planning imaging and treatment plays an important role for brain metastases [12, 13]; yet, for other indications, it is largely unexplored, and in general this factor is largely unreported in the literature. Lastly, consensus for follow-up imaging including corresponding quality requirements (e.g., registration to the treatment plan) and methods for differentiating tumor recurrence vs. radiation reactions is largely lacking, despite already existing studies in the literature [36–38].

Patient positioning and target volume localization

Requirement: *Daily in-room image-guidance and online correction of target position errors using on-board CT, supplementary in-room CT or stereoscopic X-ray is required.*

- *For SRS, an invasive fixation using a stereotactic head frame can be used alternatively to image guidance.*
- *For SRS and FSRT, non-invasive fixation of the patient’s head is combined with image guidance.*
- *For SBRT, image-guidance of the target itself (or a surrogate structure highly correlated with the target) is required. The optimal image-guidance strategy is dependent on the tumor site and location and needs to consider the following principles:*
 - *in cases of target motion relative to the bony anatomy, image-guidance requires volumetric imaging with or without implanted fiducial markers or electromagnetic transponders or requires stereoscopic X-ray imaging*

of the target itself or of implanted fiducial markers as target surrogate.

- *in cases at risk of serial organs-at-risk motion into areas of critical radiation doses, volumetric image guidance is recommended.*

For treatment delivery, the patient has to be immobilized and positioned identically to the primary treatment planning imaging. The target volume itself or appropriate surrogates, if the target is not visible on setup verification imaging (e.g., bony anatomy for brain or spinal lesions [39] or implanted fiducial markers for abdominal or prostate lesions [3, 16, 17, 25, 26, 40, 41]) have to be localized in the treatment room directly before treatment. Because of known data on possible intrafractional target motion [42–45], we strongly recommend to define an institutional maximum time delay between setup verification image acquisition and start of treatment for all treatment sites, with a time delay as short as possible. To meet the accuracy requirements for stereotactic radiotherapy, this time delay should not exceed 5 min for most treatment sites [42–45].

For patient positioning and target volume localization, there currently exist no state-of-the-art setup devices besides invasive stereotactic head frames that are able to guarantee the needed positioning accuracy for stereotactic radiotherapy without image guidance [46, 47]. All image acquisitions for image-guided radiotherapy (IGRT) are performed inside the treatment room (“in-room”), either on board of the treatment device or integrated into the fixed treatment room coordinate system to guarantee a stable geometric relation between the imaging and treatment position. It has to be ensured that the patient does not move due to the change in treatment table position (e.g., between CT-on-rails acquisition and treatment). If the target volume is not visible on setup verification imaging, the geometric relation between the target volume and its surrogates has to be extracted from primary treatment planning imaging and has to be assumed constant between planning imaging and treatment. If the relation cannot be assumed constant, additional margins have to be applied.

Intracranial stereotactic radiosurgery and intracranial fractionated stereotactic radiotherapy

Patient positioning and target volume localization for intracranial stereotactic radiotherapy can be performed with invasive rigid head frames using stereotactic localizers for SRS [48–50] or with image guidance for both SRS and FSRT [3, 9, 10]. FSRT with stereotactic frames requires multiple invasive frame fixations and fraction-specific treatment planning and should be avoided. Furthermore, targeting errors due to frame slippage of more than 2 mm are possible [51] and therefore image guidance should be performed, if available. Image guidance can be performed us-

ing stereoscopic X-ray imaging [52, 53], in-room CT, or on-board CT imaging [54–56]. Because of higher mobility of the skull inside thermoplastic masks compared to invasive frame immobilization [57], intrafraction head motion monitoring and delivery adaptation in frameless SRS/FSRT is required in order to minimize the planning target volume (PTV) margins [9, 42, 58]. Methods for intrafractional motion monitoring can be found in section “Motion management”.

Extracranial stereotactic body radiotherapy

The intracranial image-guidance methods can be used for extracranial target volumes as well [19–21, 25–27, 44, 59]. For additional information on surrounding critical structures, volumetric imaging is preferred over stereoscopic imaging [60]. For some treatment sites, additional methods and techniques are available which can assist patient positioning and target volume localization. However, those methods are not yet able to replace the state-of-the-art X-ray methods due to a lack of absolute target localization accuracy (e.g., ultrasound [61], surface scanning [62]) or a lack of clinical data for stereotactic treatments (electromagnetic tracking [63]). For targets moving with respiration or digestion, patient positioning and motion management strategies are discussed in the “Motion management” section below.

Discussion

There exist a large range of systems and methods for accurate setup imaging for stereotactic radiotherapy in clinical practice [48–63]. However, the question of which surrogates are appropriate for targets that are not visible on setup imaging [64–66] is beyond the scope of this review and needs further investigation. As an example, implanted fiducial markers may not always have a fixed inter- and intrafractional geometry with the actual target, and the number of fiducials (i.e., for rotation tracking), the geometric arrangement, and the distance to the target strongly influence treatment accuracy [67–70]. Additionally, special hybrid treatment devices enabling MR image guidance for direct localization of soft tissue targets [71] are emerging. Nevertheless, the current quality requirement as described above explicitly excludes MRI-guided stereotactic treatments as a standard, as this technique is considered to be under investigation with first available geometric and clinical data for MR-guided SBRT [72–74], but without long-term follow-up. Particularly for MR-guided intracranial treatments is there currently a lack of clinical experience [75].

Motion management

Requirement: *Systematic assessment and consistent consideration of periodic and non-periodic target motion during*

- *imaging for treatment planning;*
- *target volume definition;*
- *beam-delivery technique planning;*
- *dose simulation;*
- *target volume localization & repositioning; and*
- *dose application*

using a time-resolved motion management strategy is required. Compensation of breathing-induced uncertainties can be performed using breath-hold technique, free-breathing with gated beam delivery, free-breathing with continuous beam delivery using the internal target volume (ITV) or mid-ventilation concept and free-breathing with dynamic tumor tracking.

Intrafractional target motion describes any motion that occurs during the delivery of a radiation therapy treatment fraction and can be either periodic (breathing and/or heart-beat induced, relevant for, e.g., lung and upper abdominal lesions such as liver, pancreas, kidney, and adrenal glands) [24, 76, 77] or non-periodic (mainly induced by spontaneous patient or target motion or from digestion, relevant for, e.g., uveal, spine, intracranial, or prostate lesions) [43, 44, 57], which can induce systematic (e.g., baseline drifts) or random treatment errors [3, 4, 19, 20, 24–26, 45, 46, 58, 68, 72, 78–81].

Any form of motion management tries to minimize the relative motion between the target volume and the treatment beam. Besides patient and/or target immobilization and specific diet protocols to reduce non-periodic motion, two general strategies to actively manage intrafractional target motion during dose application can be applied: tracking and gating [3, 82–84]. All of these techniques require continuous or frequent position detection (motion monitoring) of the target or a surrogate during dose delivery.

1. Tracking is defined as the pursuit of the target with the beam, by automatically moving either the patient or the beam corresponding to the motion-monitoring signal. Implemented clinical systems for beam tracking are robotic-based [53] or gimbaled-based [85]. Under clinical investigation are systems using multileaf collimator (MLC) tracking [86, 87] or patient couch tracking [88]. There are three forms of tracking: free-breathing periodic motion tracking (e.g., for lung and liver targets) [89, 90] and non-periodic motion tracking (e.g., for intracranial, spinal, and prostate targets), where the target volume position is assumed to be constant between the updates of the motion-monitoring signal [44, 89, 91] or for some

target volumes (e.g., in the pancreas) a combination of both tracking techniques may be required [92].

2. Gating is defined as the triggering of the beam-on/off status via a continuous motion-monitoring signal. The beam is turned on if the signal is inside a gating window, defined during treatment imaging and planning, and is turned off once the signal exits this gating window. There are three forms of gating: free-breathing periodic motion gating (e.g., based on a specific breathing phase or amplitude for lung and liver targets [93–95]) and non-periodic motion gating (e.g., based on breath-hold under deep inspiration or expiration for lung and liver targets [96, 97] or based on spontaneous motion in intracranial, uveal, spinal, and prostate targets [98–100]) or a combination of both periodic and non-periodic motion gating [72].

If no active motion management technique is available for targets with non-periodic motion, additional safety margins should be considered. For targets with small periodic motion (≤ 5 mm), the internal target volume (ITV) or mid-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

ventilation (MidV) approach may be used instead of an active motion management technique. For the treatment of targets with larger periodic motion (>5 mm), an ITV/MidV approach is the minimum requirement if no active motion management technique is available or feasible [3, 82]. The ITV/MidV approach is a passive motion management technique that integrates time-resolved image information (internal motion) into the target volume by unifying all GTVs (CTVs) from all breathing phase CTs to the ITV, or for some cases by using a maximum intensity projection CT dataset derived from the 4D-CT [101]. The MidV concept uses the CT of the breathing phase nearest to the time-weighted mean position of the GTV (CTV) and integrates the peak-to-peak amplitude in all three directions into an anisotropic PTV margin [102]. Thereby, the irradiated volume is enlarged such that the prescribed dose is sufficiently delivered to the target during treatment, while the MidV approach often leads to smaller irradiated volumes than the ITV approach [102]. To reduce the irradiated volume, it can be beneficial to reduce the motion amplitude, e.g., through abdominal compression or active patient breathing training [102]. The ITV/MidV approach performed under intrafractional verification of the target or surrogate motion can be considered as gating with a full-amplitude gating window. If for the ITV/MidV approach intrafractional verification of the target or surrogate motion cannot be performed, additional uncertainty margins should be considered.

Regardless of the motion management strategy, the coaching of breathing patterns (i.e., teaching the patient how to breath) and the training of breathing (i.e., repeating the taught breathing patterns) prior to and the audible and/or visual feedback of breathing during each of the treatment steps for stereotactic radiotherapy can be crucial to reduce treatment time, uncertainties, and errors [4, 103–106]. However, caution is strongly advised, as focused breathing may also lead to increased tumor motion and the feasibility and usefulness of coaching, training, and feedback should always be evaluated on a case-by-case basis.

The choice for one of these motion management strategies defines the necessary requirements for all steps in the treatment chain as described in the following.

Imaging for treatment planning

A free-breathing static CT of the lung and upper abdomen suffers from motion artifacts like blurring of structures and multiple representations of organ boundaries. It lacks valid time-resolved information about target position, size, and shape. To overcome these problems, respiration-correlated 4D-CT, prospectively gated multiphase CT, or a combination of inspiration and expiration breath-hold CT can be acquired [82]. The reconstruction of 4D-CT data is most

frequently performed with a phase-based sorting algorithm and up to 10 respiration phases. However, phase-based sorting is more affected by breathing irregularity-related motion artefacts compared to amplitude-based sorting [3, 20–22].

The use of time-resolved imaging allows for an assessment of target motion and deformation as well as consistency validation of the relationship between the target and any surrogate used during dose delivery, regardless of the motion management strategy. For targets with non-periodic motion, a static CT should be used. Regardless of the target location and the motion management strategy, special attention to patient preparation (e.g., positioning, organ filling, and breathing pattern) has to be paid in order to reproduce the internal situation of patient anatomy at the time of planning imaging during treatment.

Target volume definition

Uncertainties in target position and shape during treatment have to be integrated into the target volume definition. Using an ITV/MidV approach, the target representation from all available image data (e.g., from 4D CT) can be integrated therein as described above, while the ITV needs an additional PTV margin, which is included in the MidV approach. For all motion management techniques, the PTV margin has to be enlarged such that all uncertainties from motion representation in planning imaging and all uncertainties related to the particular motion management strategy during treatment previously not considered are covered [89, 107]. Examples of motion management uncertainties arise from uncompensated residual target motion, rotation, and deformation [81, 108, 109], differential target and surrogate motion (e.g., of target and implanted fiducials or diaphragm [66]), target–surrogate correlation modeling [80], motion monitoring and correlation model update frequency [110], and motion prediction modeling due to latency times of the motion tracking systems [111, 112]. Typically for stereotactic radiotherapy, PTV margins range from 0–2 mm for intracranial/spinal targets to 3–5 mm for moving extracranial targets.

Beam-delivery technique planning

Beam technique factors (e.g., beam modulation, MLC leaf travel) may be considered when treating moving targets. Especially in some case scenarios with a low number of fractions (e.g., 1–3) in combination with high dose rates (e.g., when using flattening filter-free beams) such interplay effects between target motion and moving parts of the delivery system could be significant and unpredictable [113, 114]. However, averaging effects for higher fractionated stereotactic radiotherapy (e.g., 5 or more) generally result in a pure Gaussian blurring of the dose distribution that can be

compensated by appropriate margins [115–117]. The simplest method to prevent interplay effects can be realized by avoiding modulated treatment sequences altogether.

Dose simulation

The dose delivery process is a time-dependent procedure, but typically modeled as a static procedure with according uncertainty margins in treatment planning. There are several emerging approaches to overcome the differences between static treatment planning and dose delivery under target motion (e.g., 4D dose calculation [118–121], 4D dose optimization [122, 123], and robust treatment planning [124]). These techniques usually assume reproducibility of the target motion at the time of imaging during treatment, which has to be verified during treatment to evaluate the reliability of the dose simulation.

Target volume localization & repositioning

For dose delivery, the assumptions made for target volume definition and treatment planning have to be fulfilled. Therefore, the target volume itself has to be localized and positioned before each fraction using the methods defined in “Patient positioning and target volume localization” above, adapted to the used motion management strategy. Any in-room imaging for target volume localization has to be accurately registered to the primary treatment planning imaging data. For periodically moving targets, stereoscopic X-ray imaging requires short acquisition times. Furthermore, breathing phase information for in-room imaging is required (e.g., breath-hold position for on-board or supplementary in-room imaging, or 4D-CBCT [59, 125]). An exception to that is 3D-CBCT under free breathing. Here, the 3D-CBCT can be used for ITV verification due to the intrinsic averaging effects of the CBCT image acquisition [126]. The target volume localization based on the methods as described has to be performed repeatedly during treatment under consideration of the additionally applied safety margin. If during repeated target volume localization deviations from the treatment planning assumptions are detected that are not covered by the additional safety margin as described above, patient or beam repositioning or even plan adaptation is required.

Dose delivery

For all motion management strategies, monitoring of target motion during treatment, taking into consideration the applied safety margins, is required. Ideally, this may be performed in real time and using non-ionizing volumetric imaging [71, 127] (which is currently only available at a few centers). For non-periodic target motion, deviations from

reference detected by continuous motion-monitoring systems may trigger renewed target volume localization and, if necessary, patient repositioning [51, 52, 128]. If for periodic target motion continuous motion monitoring during treatment is not feasible (e.g., due to target visibility or imaging dose constraints), accurate correlation modeling between the target and external surrogate signals (e.g., surface or artificial marker [53, 62, 85, 129], spirometry [130], etc.) or verification of the correlation model obtained during planning imaging is strongly advised for stereotactic radiotherapy. If the correlation model cannot be built or verified (not recommended), larger additional uncertainty margins must be considered. Correlation models have to be repeatedly verified during treatment based on the fraction duration and updated if necessary [131]. The motion management strategy must be adapted to the fraction duration, which, in turn, should be kept as short as possible for most applications (e.g., by using flattening filter-free beams with high dose rates).

Discussion

A large variety of technologies and methods for periodic and non-periodic motion compensation for all aspects of the stereotactic radiotherapy treatment chain has been presented [82–132]. However, some of the techniques lack standardized validation methods, mainly due to repeatability during treatment (e.g., advanced 4D motion modeling and 4D dose calculation or automatic registration of intrafractional images [6]). A similar related issue concerns interfractional changes in patient anatomy and daily adaptive re-planning using newly available high-contrast volumetric imaging (e.g., MRI). Respective workflows are under investigation and no general recommendations can be given at the present time. Furthermore, we want to emphasize that using an ITV/MidV concept for intrafractional breathing motion compensation without verification and monitoring of the actual target motion patterns before and during treatment cannot be considered a best practice for stereotactic radiotherapy of strongly moving targets. Several publications reported significant changes in breathing patterns and absolute target positions [133–135], which is particularly relevant when treating in very few fractions (i.e., 1–3). Future directions for motion management strategies for stereotactic radiotherapy will comprise continuous volumetric imaging during dose delivery [71, 72, 136] as well as online adaptation to possible changes in patient anatomy and motion patterns of the target volume. In the end, only the assessment of the in vivo tissue response will guide us towards the needed technical and biological treatment accuracy for stereotactic radiotherapy of moving targets [37].

Collimation of the irradiation and beam directions

Requirement: *For the respective treatment modalities, collimation and beam direction requires the following characteristics:*

- *SRS with multileaf collimator (MLC) with leaf width ≤ 5 mm or cylindrical collimators of equivalent size, both at normal treatment distance, and used with systems allowing non-coplanar beam directions.*
- *FSRT with MLC with leaf width ≤ 6.5 mm or cylindrical collimators of equivalent size, both at normal treatment distance.*
- *SBRT with MLC with leaf width < 10 mm or cylindrical collimators of equivalent size, both at normal treatment distance.*

However, for FSRT or SBRT close to radiation-sensitive critical structures the same collimation and beam direction requirements as for SRS are recommended.

Cylindrical collimators

The inherent precision of fixed circular collimators together with their mount can be assumed to be in the range of what is standard in mechanical engineering, that is, 0.1 mm and better. This translates into a high agreement between the mechanical and radiological isocenter [137]. It is obvious that for small targets, a small collimator is needed to achieve an adequate conformity of the dose distribution to the target. Usually the lower limit of what is provided by manufacturers today is 4–5 mm. It should be noted that the dose gradient is, in principle, steeper for smaller collimator openings as can be shown for stereotactic convergent beam irradiation [138]. However, for inverse-optimized fluence-modulated delivery techniques, the effect of the single collimator might be concealed. Based on their inherent mechanical precision, fixed collimators are generally suited for SRS/FSRT and SBRT, at least if the collimator diameters for the according treatment device allow for adaptation to the actual tumor shape and size.

Multileaf collimators

Based on sampling theory, a lower MLC leaf width limit of 1.5 to 1.8 mm (related to normal treatment distance), below which the dose distribution cannot be refined further, can be assumed for radiotherapy [139]. However, the vast majority of MLCs presently used for stereotactic radiotherapy have leaves that are much wider.

One planning study compared MLC leaf widths of 2.5 mm and 5 mm using both step-and-shoot intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and intensity-modulated arc therapy (IMAT) techniques on two different phantoms

mimicking small- and large-field head and neck targets [140]. The study found that for small fields and a small c-shaped target around an organ at risk (OAR), improved conformity for the 2.5 mm MLC was observed with a lower maximum for the OAR together with lower peripheral doses. This advantage was more pronounced for IMAT. In contrast, for so-called normal sized head and neck targets, the study did not find dosimetric benefits by using the 2.5 mm instead of the 5 mm MLC. Additionally, a study comparing a 3 mm MLC leaf width with a 5 mm MLC found that equivalent coverage with both MLCs can be achieved, whereas there was a statistically significant better conformity for the 3 mm MLC [141]. However, with both MLCs, the clinical predefined dose criteria (e.g., RTOG dose limits) could be fulfilled for all cases.

In another planning study on IMRT for prostate targets, the influence of the leaf width using three different MLCs with 2.5, 5, and 10 mm leaf width was investigated [142]. The study found significant improvements in dose coverage for the 2.5 and 5 mm MLCs in relation to the 10 mm leaf width, but no significant gain when reducing the leaf width from 5 to 2.5 mm. Similar to this, a study comparing three different MLCs with leaf widths of 2.5, 4, and 5 mm for IMAT of spinal targets with volumes between 24 and 220 cm³ concluded that any of these leaf widths can be used for spinal SBRT [143]. Furthermore, a study on the difference between planning with an MLC leaf width of 2.5 vs. 5 mm with respect to different levels of plan complexity, namely 5- up to 17-field IMRT and IMAT with one or two arcs for the treatment of pituitary adenomas, demonstrated coverage and conformity improvement with the smaller leaves of about 2% for the 5-field IMRT and only about 0.5% for the two-arc IMAT technique [144].

These studies might be exemplary to show that there is a notable benefit in reducing the MLC leaf width from 10 mm, but the benefit of using leaves smaller than 5 mm seems only marginal, maybe except for small or very irregularly formed targets. However, the differences between treatment platforms can be compensated when using more complex delivery techniques (e.g., [144, 145]), besides other influences on the comparison, such as calculation grid size. Part of this ambiguity is likely caused by the fact that MLC leaf width on the one hand is an easily defined quantity, but on the other hand, the mechanical size of the leaves is only one parameter among many in defining the actual geometrical resolution for an MLC.

According to sampling theory, the 20–80% beam penumbra divided by 1.7 equals the optimal sampling distance, which can be half the size of the leaf width (achievable, e.g., by a couch displacement of half the leaf width) [139]. Hence, the beam penumbra is crucial for the geometrical resolution of an MLC and the penumbra is mainly defined by the construction of the collimator head. Manufacturers

place the MLC at different positions with respect to the diaphragm(s) and, by the same token, to the patient, which can lead to variations in the penumbra by a factor of about 1.5 ([146], the principal differences between manufacturers of newer MLCs are similar). In addition, ideas exist to reduce the leaf resolution and penumbra for the given mechanical setups, e.g., by using a so-called virtual isocenter, which adds to the complexity of defining the treatment quality solely based on the MLC leaf width [147]. Another example of a factor influencing the beam penumbra is the elongated elliptical shape of the beam focus with a relation of 1 to 2 for the axes using an achromatic 270° bending magnet system [148]. From that, a dependence of the beam penumbra on the diaphragm angle would follow.

The importance of the beam focus size as a crucial beam parameter is widely stressed in connection with small field dosimetry (e.g., [3]). However, measurement or simulations are cumbersome and, to our knowledge, are nowhere included in routine quality assurance or beam commissioning. This leads to the question of how these parameters are correctly implemented into the treatment planning system

at all, since in many cases the baseline data, e.g., beam profiles, consist only of measurements of the fixed jaws.

These considerations illustrate that a certain leaf width alone as a requirement to define treatment quality might not be meaningful. However, for a simple definition based on the literature, we can determine that an MLC leaf width of below 10 mm is mandatory for stereotactic radiotherapy and that a leaf width of about 5 mm or less is recommended.

Helical and coplanar-only radiotherapy

Helical radiotherapy requires special consideration, as the MLC leaf width might be larger compared to the gantry-based MLC systems used for SRS and FSRT (i.e., 6.25 mm) but the delivery technique is different (helical) and it is in fact claimed to be used clinically for SRS and FSRT (e.g., [149–154]). However, in connection with helical treatment, especially for SRS, the inherent coplanarity of this modality (and for others, too) might be an additional disadvantage [155–157]. When compared with other stereotactic radiotherapy treatment platforms, helical radiotherapy per-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

formed worse in some of the studies [158, 159], though not in all cases. In a planning study comparing forward-planned stereotactic conformal radiation therapy (SCRT), IMRT, and helical radiotherapy, the results demonstrated that helical radiotherapy was superior to SCRT, including a better hippocampal sparing for close target lesions [159]. Additionally, another study claimed that sparing the hippocampus was feasible with four treatment platforms, including one for helical radiotherapy [160]. Furthermore, in one study, helical radiotherapy was even favored over cone-based gantry-based linear accelerators in cases where OAR prevented the use of non-coplanar beams [158]. Likewise, another study could not show superiority (or inferiority) of helical radiotherapy over gantry-based systems for arteriovenous malformations in general, but found advantages for the former for targets with special geometry [161].

From a more theoretical point of view, one could apply the argument of the sampling theory regarding optimal leaf resolution especially to helical radiotherapy, because it is rather sampling and not leaf width which defines the resolution of an MLC [139]. The continuous couch movement, inherent to helical treatment, produces a sample width which is smaller than the field width parallel to the couch motion direction (minimal 1 cm) and the perpendicular leaf width itself, and thus should produce a better resolution than could be expected from mechanical size alone. In conclusion, there seems to be sufficient physical rationale to not exclude helical therapy from being used for FSRT. However, for very small targets and situations where non-coplanar beams might be of advantage, the use of helical radiotherapy is not advised [155–157].

Discussion

We found that the MLC leaf width may be a simple measure for assessment of the geometrical resolution of treatment platforms and hence serve as a quality requirement for stereotactic radiotherapy based on the literature [139–148]. However, looking deeper into the treatment plan quality, the MLC leaf width does not directly represent the minimal possible field size, which is, together with the beam penumbra and its origins (e.g., beam spot size), also an important parameter to define the geometrical resolution [162]. These influences should be further investigated, especially when looking at SRS and FSRT using very small MLC or circular collimator fields with inherent dosimetric inaccuracies, e.g., due to shielding of the primary source with the collimator. For very small fields formed by a dynamic aperture (MLC or, e.g., CyberKnife IRIS collimator [Accuray Inc, Sunnyvale, USA]), the accuracy and reproducibility of leaf (or aperture) positioning should also be considered in an analysis of dosimetric reliability. Another aspect of treatment plan quality is the simple fact that the

hardware alone does not make a good treatment plan, which is always a combination of conformity to the target volume, steep dose gradients in the healthy tissue, and the technical applicability under realistic conditions. Treatment planning techniques (e.g., coplanar vs. non-coplanar techniques including table angle selection [157] and number of fields or beam energy) are strongly method dependent and significantly influence the treatment plan quality [155, 156, 163–166]. While this has been investigated for numerous indications and well-described methods exist to improve treatment planning [167], center or even user credentialing for stereotactic radiotherapy is still lacking in Germany.

Dose calculation

Requirement: *For stereotactic radiotherapy in areas with large density inhomogeneities the use of a dose calculation algorithm that takes into account lateral electron transport to correct for density inhomogeneities is required. The maximum grid size for dose calculation should be 1–2 mm according to the target lesion dimensions and the image resolution for target definition.*

Primarily, the dose calculation for stereotactic radiotherapy applications is performed on the primary treatment planning CT and the accuracy of a dose calculation algorithm is strongly influenced by the underlying physics modelling the transport of secondary particles (i.e., scattered photons and electrons). While this problem is less relevant for homogeneous situations and field sizes larger than about $3 \times 3 \text{ cm}^2$ (or associated to the range of electrons), it is crucial in areas with high density differences (e.g., in thoracic or head and neck regions) and for small field sizes especially when combined with high-energy treatment beams. The range of suitable beam energies is considered to be $\leq 10 \text{ MV}$ due to the reduced range of secondary electrons, the reduced transmission through the beam defining system, and the reduced neutron production when compared with beam energies larger than 10 MV [3]. It is important to understand that it is mainly the management of the lateral spread of scattered particles that determines the accuracy level of a dose calculation algorithm. This is the background to distinguish between type-A algorithms, which model only the primary particle transport correctly and in which the approximation of the secondary particle transport is generally based on equivalent path length scaling, and type-B algorithms, which include more sophisticated models for the management of secondary particles [3]. Examples of type-A algorithms are ray-trace algorithms, pencil beam algorithms, or fast Fourier convolution algorithms, which all ignore changes in lateral electron transport. Convolution/superposition algorithms as well as collapsed cone convolution algorithms, which take changes in lateral electron transport into account, are examples of type-B algo-

rithms. The anisotropic analytical algorithm (AAA) is considered an intermediate type-A/type-B algorithm. The more advanced type-B algorithms sometimes also referred to as type-C algorithms, which explicitly consider the lateral particle transport, include Monte Carlo algorithms as well as solver of the Boltzmann transport equation [3, 168].

For radiotherapy applications using photon beams including stereotactic techniques, the dose calculation algorithm determines the absorbed dose within a volumetric element (dose scoring voxel) of a given CT dataset representing the patient's characteristics. The resulting accuracy of the estimated dose distributions for the different dose calculation algorithm depends on the specific situation considered such as field size, photon beam energy, dose scoring voxel size, and tissue/density heterogeneity (i.e., treatment site specific), but also on the implementation of the algorithm itself. In addition, the accuracy depends on the accuracy of the beam model used by the dose calculation algorithm along with a careful commissioning and validation, especially with the focus of the foreseen clinical application [3]. This may include additional tasks like verification of output factors for very small field sizes and the consideration of appropriate dose calculation algorithm quality assurance procedures following updates or upgrades. Furthermore, it is important to understand not only the approximations used in the dose calculation model, but also its implementation in order to anticipate potential shortcomings for dedicated applications (e.g., high resolution of the fluence is more important for small than for large radiation fields).

Typically, the accuracy for small field sizes and large energies is reduced in tissues with densities substantially different from water (e.g., lung [169, 170]). In terms of dose scoring improved accuracy is reported, when smaller voxel dimensions are used [171]. For stereotactic applications, an isotropic grid size of smaller than or equal to 2 mm is considered appropriate [2]; however, for very small targets, dose grid resolution of 1 mm or better may be needed [172]. Regardless of the dose grid resolution and the dose calculation algorithms used, the resolution of the primary planning imaging on which the dose calculation is performed should always be equal to or better than the dose grid resolution. Many studies have been performed to investigate the level of accuracy for different dose calculation algorithms involving small field sizes and tissue inhomogeneities: in summary, type-A dose calculation algorithms lead to dose overestimation in target volumes located in low-density tissue when compared with type-B algorithms or with detailed measurements [3, 173]. The approximations used in these algorithms lead to inaccurate dose distributions when low-density tissue is involved and thus are not appropriate for stereotactic treatment planning. Studies showed that intermediate type-A/type-B algorithms, i.e., in-

cluding the AAA algorithm, provided acceptable estimation of dose distributions for stereotactic applications if no low-density tissue is present, but they are of limited accuracy in the context of lung SBRT [168, 174–177]. Investigations of the performance of type-B algorithms demonstrate the suitability of these algorithms for stereotactic radiotherapy purposes [2, 173, 178, 179]. Finally, studies showed that advanced type-B (or type-C) algorithms accurately calculate dose for small fields in heterogeneous tissue and are best suited for stereotactic radiotherapy treatment planning, as recommended by the International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) report 91 [3].

Discussion

It is largely agreed upon that dose calculation should be as accurate as clinically feasible and density inhomogeneities can be addressed with modern dose calculation algorithms [2, 168–179]. However, another aspect is the influence of the dose calculation algorithm on the actual prescription (e.g., based on different dose calculation or PTV coverage based vs. GTV mean dose based [3]) in clinical protocols. Given the experience gathered for a specific protocol, it is not trivial to transfer such a protocol and clinical experience to another, typically more advanced, dose calculation algorithm, since in general the difference in the estimated dose distribution due to different dose calculation algorithms is not a simple scaling factor [180–182]. Additionally, no consensus has currently been reached for the actual primary planning CT for dose calculation for targets with period motion (e.g., mean-intensity-projection, specific breathing phase with or without density overwrite, etc.) [3]. Hence, harmonization in dose prescription based on similar accurate dose calculation algorithms is still largely lacking. Furthermore, not only the target volume has to be considered, but the differences that might occur in organs at risk are also important [183, 184].

Furthermore, MRI is often used due to the high soft tissue contrast and the MR images are then registered to the CT dataset in treatment planning [185]. In order to overcome image registration errors, the use of MR-only treatment planning is of increasing interest [186]. While MR-only planning is common practice for Gamma Knife treatments, a synthetic CT is typically generated based on the MR image dataset when using other treatment modalities. However, there are currently still limitations in the MR-only approach for stereotactic radiotherapy, which comprise dose calculation uncertainties due to errors in HU assignments and image distortions [186]. Currently, there is no consensus whether these errors counterbalance the benefits of an MR-only planning approach. Additionally, beam delivery under MR real-time guidance may necessitate incorporating the MRI-based dose distortions into dose calculation,

especially in areas with density inhomogeneities. Thus, additional studies have to be performed on this topic.

Treatment unit accuracy

Requirement: *A geometric accuracy with three-dimensional spatial dose placement in system-specific end-to-end tests requires inaccuracies of at maximum:*

- 1 mm for SRS.
- 1.25 mm for FSRT and SBRT in non-moving phantoms.
- 1.5 mm for SBRT in moving phantoms.

However, for FSRT and SBRT close to radiation-sensitive critical structures the same geometric accuracy requirement as for SRS is recommended.

A dosimetric accuracy with point-based plan-to-measurement differences of maximum 3% within a target volume of more than or equal to 2 cc, measured in system-specific end-to-end or delivery-quality-assurance tests with homogeneous phantoms, is required. For target volumes smaller than 2 cc, the uncertainties of the measurement may be larger than the desired dosimetric accuracy.

The dedicated distributed literature search in PubMed/Medline revealed a total of 462 publications for the keywords used. After conference abstracts removal and headline screening by experts in the field, a total of 53 publications remained for further screening. Due to the nature of a distributed literature search, the results were then combined and the duplicates were removed. After final abstract screening and after adding well-known guidelines for stereotactic radiotherapy not listed in PubMed/Medline, a total of 35 publications and guidelines remained for full data extraction. The complete data extracted for the publications and guidelines can be found in Table 1 in the supplementary material (Online Resource 1).

Concerning international guidelines, the IAEA technical report series 483 advised a geometric accuracy of 2 mm and a dosimetric accuracy of 3–10% in system-specific end-to-end tests [154]; however, this advice is for radiotherapy in general and not specifically tailored to stereotactic radiotherapy. The ESTRO/ACROP guideline for lung SBRT on the other hand advised a geometric and dosimetric accuracy of 0.5–4 mm (median 1.25 mm) and 2–5% (median 3%), respectively [20]. Other notable international guidelines, including the AAPM-RSS Guideline 9a for SRS-SBRT, recommended a geometric accuracy of 1 mm for static and 1.5 mm for moving targets with 5% dosimetry accuracy [172]. This is in line with previously published system-specific AAPM TG reports [187]. On the other hand, the recent COMP reports for the same system advised on a geometric accuracy of 0.75 mm for static and 1.0 mm for moving targets based on recent developments in the system's architecture [188]. Interestingly, no guideline reported specifically

on the overall phantom test uncertainty, but of course the phantom test uncertainty itself plays an important role in the measured overall accuracy of the stereotactic treatment system as well. One example is the lack of recommendations on the necessary slice thickness for the phantom CT scan used for the end-to-end tests and we strongly recommend achieving the highest possible resolution, at least not worse than the resolution used for patient scans.

Furthermore, there are numerous guidelines which only present overviews of the published literature without giving clear recommendations, including the ICRU report 91 [3] and the AAPM TG 101 report [2]. The geometric accuracy in these reports ranges from 0.28 ± 0.36 mm to 1.5 ± 0.7 mm depending on system, test scenario, and measurement device. Adding recent literature to these guidelines, one can safely assume on one hand that well-calibrated dedicated stereotactic radiotherapy equipment can reach the required level of mechanical precision of 1 mm in system-specific static end-to-end tests for SRS [189–197]. Additionally, a geometric accuracy of ≤ 1 mm is clearly necessary for SRS in order to keep the overall PTV margin ≤ 2 mm when also considering patient motion during treatment before side effects increase significantly for the high SRS doses [9]. At this point, it should be noted that a PTV margin of 0 mm, which is often used in SRS, is geometrically infeasible with the current treatment units under consideration of patient and target motion. Hence, the use of a 0 mm PTV margin may be derived from clinical decisions and potentially be compensated by higher prescription doses.

When looking at non-continuous volumetric imaging alone (i.e., CBCT), there are a number of reports of end-to-end tests exceeding the limits of 1 mm [3, 198–201], even though the recent COMP report on CBCT advised achieving a geometric accuracy of < 1 mm [201]. Hence, the accuracy of CBCT alone may not necessarily be sufficient for SRS, especially when further considering patient motion during treatment (see the “Patient positioning and target volume localization” and “Motion management” sections above). On the other hand, for FSRT and SBRT in non-moving organs, the required geometric precision of 1.25 mm should be achievable with well-calibrated CBCT systems, which then may be sufficient to keep the overall treatment accuracy below 2–3 mm when considering patient motion during treatment [9]. This recommendation is also in line with guidelines and studies including helical therapy and recently introduced integrated MR-linac devices [3, 189, 190, 202, 203]. However, when looking at irregular moving targets for SBRT, the geometric accuracy of any system in current clinical use may quickly exceed the required limits of 1.5 mm in moving phantoms [172, 187, 204], and only careful motion modeling and compensation may allow the overall PTV margins to be kept below 3–5 mm when additionally considering patient

motion and local target baseline shifts and deformation during treatment (see “Motion management” section).

Concerning the dosimetric accuracy of the treatment systems used for stereotactic radiotherapy, high-quality data arise mostly from clinical trial audits. In homogeneous phantoms, the dosimetric end-to-end or delivery-quality-assurance accuracy was found to be well below the required 3% limit [190, 197, 205–207]. However, when looking at moving targets and especially those targets surrounded by heterogeneous tissue, it becomes apparent that the 3% dosimetric accuracy cannot always be reached without type-C dose calculation algorithms (see “Dose calculation” section) [205].

Discussion

All dedicated and well-tuned devices for stereotactic radiotherapy can fulfill the obligations for high geometric and dosimetric accuracy during end-to-end tests [2, 3, 9, 89, 172, 187–219]. However, when target motion comes into consideration, the acceptable limits may quickly be exceeded for certain scenarios. Furthermore, clear recommendations for the acceptance of end-to-end tests for moving targets in heterogeneous tissues are currently lacking. Furthermore, no data exist to support a recommendation on any system-specific end-to-end or delivery-quality-assurance test for small target volumes (i.e., ≤ 2 cc). Due to current measurement uncertainties for very small radiation fields, we cannot recommend any valid approach or solid reference at this time [148, 220]. This should be further explored. Additionally, no clear recommendations on the method and the acceptance criteria of delivery-quality-assurance tests can be given, since the literature including international recommendations is largely heterogeneous and even contradictory to some degree.

Dedicated quality assurance measures

Requirement: *Dedicated quality assurance measures are required:*

- *Small field dosimetry for commissioning.*
- *System specific end-to-end testing for both static and moving target volumes.*
- *Regular check of the geometric and dosimetric accuracy according to system-specific guidelines.*
- *Day-to-day quality control of the consistency of the stereotactic frame and/or the image-guidance system isocenter with the treatment beam isocenter.*

Stereotactic radiotherapy makes use of small radiation fields due to the generally small targets treated [3]. Hence, it becomes necessary to use adequate measurement tools and compensate for measurement uncertainties in small

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

fields specifically during system commissioning (e.g., using correction methods for output factor measurements for the smallest field sizes), but also for the whole quality assurance chain. For small field dosimetry, the IAEA has recently reported a comprehensive practical guideline [208] and the German Institute for Standardization (*Deutsches Institut für Normung* [DIN]) has published a new norm for the dosimetry of small photon beams [220], both which we consider mandatory state-of-the-art practice for stereotactic radiotherapy.

Further, for full commissioning of radiotherapy devices used for stereotactic radiotherapy, dedicated full treatment chain end-to-end tests are required [221]. In this regard, a full treatment chain end-to-end test phantom validation must include all treatment steps including primary and secondary imaging and its registration and subsequent target volume delineation (“Imaging for target volume definition”), dose calculation (“Dose calculation”), phantom positioning and target volume localization (“Patient positioning and target volume localization”), and target motion compensation (“Motion management”), and must fulfill the specified geometric and dosimetric accuracy (“Treatment unit accuracy”). Therefore, system-specific end-to-end tests both for static (i.e., cranial) and for moving (ideally for both periodically, e.g., lung and liver, and non-periodically moving, e.g. prostate) target volumes are required.

Once the stereotactic radiotherapy device is fully commissioned, regular checks of the geometric and dosimetric accuracy have to be performed in order to ensure the system’s integrity and to find system drifts and inaccuracies early before clinical consequences can arise. There are a wide range of system specific recommendations available which are considered mandatory state-of-the-art practice for each of the systems in description [172, 187, 188, 201, 209, 221, 222]. Parts of these recommendations are specific details on daily quality assurance which minimally requires verification of the consistency of the stereotactic frame and/or the image-guidance system with the treatment isocenter (which is a modern version of the so called Winston–Lutz test [223], normally reduced in number of inspected axes for a daily check).

Discussion

Recently, comprehensive small-field dosimetry and system-specific quality assurance guidelines have been published for stereotactic radiotherapy [172, 187, 188, 201, 208, 209, 220–222]. However, the translation from the old to the new methods has only just begun and the clinical implications are not yet fully understood (e.g., when correcting the output factors and hence changing the absolute dose for high-dose small-field SRS for trigeminal neuralgia). Another point is that contouring based on MRI as

well as treatment planning are generally not part of the end-to-end test chain, though they clearly should be. Furthermore, generally only the simplest forms of end-to-end tests are performed, leaving many treatment scenarios unverified (e.g., non-isocentric and/or simultaneous multiple lesion treatment techniques and complex moving and/or deforming target volumes with dual periodic, i.e., respiratory and cardiac motion, and/or non-periodic motion). However, current phantoms in routine clinical practice may not even allow for such scenarios to be simulated. Additionally, the interval for repeating full treatment chain end-to-end and delivery-quality-assurance tests is not well agreed upon. Regardless, independent validation methods and external audits are also lacking specifically for stereotactic radiotherapy in Germany.

Conclusion

The present expert review from the DGMP Working Group for Physics and Technology in Stereotactic Radiotherapy summarizes technological quality requirements for stereotactic treatments using photon external beam radiotherapy in the form of necessary minimum requirements often complemented by recommendations or suggestions for optimal quality. Additionally, open questions in each of the seven sections are identified. “Imaging for target volume definition” emphasizes the need for indication-adapted treatment planning imaging, gives information on the use of multiple secondary imaging datasets for many treatment sites, and complements this with statements on reliable image registration with the planning CT.

In “Treatment unit accuracy” the requirements for interfractional patient positioning and target volume localization based on daily IGRT depending on technique (SRS, FSRT, SBRT) and visibility and anatomic properties of the target volume and nearby critical structures are described. These requirements are extended to further methods supporting intrafractional target volume localization as illustrated in “Motion management.” Here, the whole treatment chain from treatment planning imaging to dose delivery and their specific requirements for consistent motion management is described. Thereby, the choice of the motion management technique is considered the most important first step, as the technique will have strong impact on each individual link in the treatment chain.

“Collimation of the irradiation and beam directions” summarizes the requirements on beam collimation and beam directions, with a detailed analysis of the influence of MLC leaf width and other hardware components on the treatment plan quality. Adding to that, in “Dose calculation,” the necessity of a dose calculation algorithm suited to the tissue density properties in the target region is

emphasized and explained. This necessity is extended by a description of the influence of the dose grid resolution and beam energy on the dose calculation accuracy.

The requirements of the geometric and dosimetric treatment unit accuracy with static and moving homogeneous phantoms are given and discussed in “Treatment unit accuracy.” This section is supported by a detailed supplementary table containing published recommendations and data for various treatment systems. Lastly, “Dedicated quality assurance measures” describes the necessary quality assurance procedures to guarantee the needed technological quality requirements from commissioning to end-to-end testing for static and moving targets up to required daily quality checks.

Acknowledgements The authors would like to specifically and sincerely thank the following reviewers for their time and efforts during the group peer review round of this expert review document (in alphabetical order): Franziska Baier (Vienna, Austria), Christoph Bert (Erlangen, Germany), Judit Boda-Hegemann (Mannheim, Germany), Marciana Nona Duma (Jena, Germany), Eleni Gkika (Freiburg, Germany), Piedro Mancosu (Milan, Italy), Maximilian Niyazi (Munich, Germany), Ulla Ramm (Frankfurt, Germany), Bernhard Rhein (Heidelberg, Germany), Juliane Hörner-Rieber (Heidelberg, Germany), Fred Röhner (Bonn, Germany), Daniela Thorwarth (Tübingen, Germany), Harald Treuer (Cologne, Germany), Peter Winkler (Graz, Austria), and Ulrich Wolf (Leipzig, Germany).

The authors would also like to specifically and sincerely thank all coauthors of the editorial [1] for their valuable comments and suggestions during the creation and finalization of this manuscript.

Funding Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Conflict of interest D. Schmitt, O. Blanck, T. Gauer, M.K. Fix, T.B. Brunner, J. Fleckenstein, B. Loutfi-Krauss, P. Manser, R. Werner, M.-L. Wilhelm, W. W. Baus, and C. Moustakis declare that they have no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article’s Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article’s Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Guckenberger M, Baus WW, Blanck O et al (2020) Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy—Consensus Statement from the DEGRO / DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery. *Strahlenther Onkol*. <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01603-1>
- Benedict SH, Yenice KM, Followill D et al (2010) Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM task group 101. *Med Phys* 37:4078–4101
- Seuntjens J, Lartigau EF, Cora S et al (2014) ICRU report 91. Prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams. *J ICRU* 14(2):1–160
- International Atomic Energy Agency (2016) Accuracy requirements and uncertainties in radiation therapy. IAEA human health series No 31
- Paulson ES, Crijns SP, Keller BM et al (2016) Consensus opinion on MRI simulation for external beam radiation treatment planning. *Radiother Oncol* 121(2):187–192
- Brock KK, Mutic S, McNutt TR et al (2017) Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: report of the AAPM radiation therapy committee task group no. 132. *Med Phys* 44(7):e43–e76
- Rohlfing T (2012) Image similarity and tissue overlaps as surrogates for image registration accuracy: widely used but unreliable. *IEEE Trans Med Imaging* 31(2):153–163
- Mogadas N, Sothmann T, Knopp T et al (2018) Influence of deformable image registration on 4D dose simulation for extracranial SBRT: a multi-registration framework study. *Radiother Oncol* 127(2):225–232
- Kocher M, Wittig A, Piroth MD et al (2014) Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 190(6):521–532
- Sahgal A, Lo S, Ma L et al (2016) Image-guided hypofractionated stereotactic radiosurgery: a practical approach to guide treatment of brain and spine tumors. CRC Press, Boca Raton, London, New York
- Soliman H, Ruschin M, Angelov L et al (2018) Consensus contouring guidelines for postoperative completely resected cavity stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 100(2):436–442
- Seymour ZA, Fogh SE, Westcott SK et al (2015) Interval from imaging to treatment delivery in the radiation surgery age: how long is too long? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93(1):126–132
- Salkeld AL, Hau EKC, Nahar N et al (2018) Changes in brain metastasis during radiosurgical planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 102(4):727–733
- Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ et al (2016) ESTRO-ACROP guideline “target delineation of glioblastomas”. *Radiother Oncol* 118(1):35–42
- Kang J, Huang J, Gailloud P et al (2014) Planning evaluation of C-arm cone beam CT angiography for target delineation in stereotactic radiation surgery of brain arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90(2):430–437
- Sahgal A, Roberge D, Schellenberg D et al (2012) The Canadian Association of Radiation Oncology Scope of Practice Guidelines for Lung, Liver and spine stereotactic body radiotherapy. *Clin Oncol* 24(9):629–639
- Lee J, Jain P, Hawkins M et al (2019) Stereotactic ablative body radiation therapy (SABR): a resource (SABR UK Consortium. www.sabr.org.uk)
- Redmond KJ, Lo SS, Soltys SG et al (2017) Consensus guidelines for postoperative stereotactic body radiation therapy for spinal metastases: results of an international survey. *J Neurosurg Spine* 26(3):299–306
- Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H et al (2014) Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 190(1):26–33
- Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K et al (2017) ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and prac-

- tice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 124(1):11–17
21. De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Moeller D et al (2017) European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 124(1):1–10
 22. Werner R, Hofmann C, Mücke E et al (2017) Reduction of breathing irregularity-related motion artifacts in low-pitch spiral 4D CT by optimized projection binning. *Radiat Oncol* 12(1):100
 23. Hunjan S, Starkschall G, Prado K et al (2010) Lack of correlation between external fiducial positions and internal tumor positions during breath-hold CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76(5):1586–1591
 24. Shirato H, Seppenwoolde Y, Kitamura K et al (2004) Intrafractional tumor motion: lung and liver. *Semin Radiat Oncol* 14(1):10–18
 25. Riou O, Llacer Moscardo C, Fenoglio P et al (2017) SBRT planning for liver metastases: a focus on immobilization, motion management and planning imaging techniques. *Rep Pract Oncol Radiother* 22(2):103–110
 26. Sterzing F, Brunner TB, Ernst I et al (2014) Stereotactic body radiotherapy for liver tumors: principles and practical guidelines of the DEGRO working group on Stereotactic radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 190(10):872–881
 27. Panje C, Andratschke N, Brunner TB et al (2016) Stereotactic body radiotherapy for renal cell cancer and pancreatic cancer: Literature review and practice recommendations of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 192(12):875–885
 28. Mancosu P, Bettinardi V, Passoni P et al (2008) Contrast enhanced 4D-CT imaging for target volume definition in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Radiother Oncol* 87(3):339–342
 29. Beddar AS, Briere TM, Balter P et al (2008) 4D-CT imaging with synchronized intravenous contrast injection to improve delineation of liver tumors for treatment planning. *Radiother Oncol* 87(3):445–448
 30. Méndez Romero A, Verheij J, Dwarkasing RS et al (2012) Comparison of macroscopic pathology measurements with magnetic resonance imaging and assessment of microscopic pathology extension for colorectal liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(1):159–166
 31. Hall WA, Mikell JL, Mittal P et al (2013) Tumor size on abdominal MRI versus pathologic specimen in resected pancreatic adenocarcinoma: implications for radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86(1):102–107
 32. Jiang P, Krockenberger K, Vonthein R et al (2017) Hypo-fractionated SBRT for localized prostate cancer: a German bi-center single treatment group feasibility trial. *Radiat Oncol* 12(1):138
 33. Syed YA, Patel-Yadav AK, Rivers C et al (2017) Stereotactic radiotherapy for prostate cancer: a review and future directions. *World J Clin Oncol* 8(5):389–397
 34. Kothari G, Loblaw A, Tree AC et al (2018) Stereotactic body radiotherapy for primary prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat*. <https://doi.org/10.1177/1533033818789633>
 35. Draulans C, De Roover R, van der Heide UA et al (2019) Stereotactic body radiation therapy with optional focal lesion ablative microboost in prostate cancer: Topical review and multicenter consensus. *Radiother Oncol* 140:131–142
 36. Morabito R, Alafaci C, Pergolizzi S et al (2019) DCE and DSC perfusion MRI diagnostic accuracy in the follow-up of primary and metastatic intra-axial brain tumors treated by radiosurgery with cyberknife. *Radiat Oncol* 14(1):65
 37. Boda-Hegemann J, Jahnke A, Chan MKH et al (2019) In-vivo treatment accuracy analysis of active motion-compensated liver SBRT through registration of plan dose to post-therapeutic MRI-morphologic alterations. *Radiother Oncol* 134:158–165
 38. Essler M, Wantke J, Mayer B et al (2013) Positron-emission tomography CT to identify local recurrence in stage I lung cancer patients 1 year after stereotactic body radiation therapy. *Strahlenther Onkol* 189(6):495–501
 39. Guckenberger M, Baier K, Guenther I et al (2007) Reliability of the bony anatomy in image-guided stereotactic radiotherapy of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69(1):294–301
 40. Jarraya H, Chalayer C, Tresch E et al (2014) Novel technique for hepatic fiducial marker placement for stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90(1):119–125
 41. Henderson DR, Tree AC, van As NJ (2015) Stereotactic body radiotherapy for prostate cancer. *Clin Oncol* 27(5):270–279
 42. Badakhshi H, Kaul D, Wust P et al (2013) Image-guided stereotactic radiosurgery for cranial lesions: large margins compensate for reduced image guidance frequency. *Anticancer Res* 33(10):4639–4643
 43. Kupelian P, Willoughby T, Mahadevan A et al (2007) Multi-institutional clinical experience with the Calypso System in localization and continuous, real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67(4):1088–1098
 44. Fürweger C, Drexler C, Kufeld M et al (2010) Patient motion and targeting accuracy in robotic spinal radiosurgery: 260 single-fraction fiducial-free cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78(3):937–945
 45. Takao S, Miyamoto N, Matsuura T et al (2016) Intrafractional baseline shift or drift of lung tumor motion during gated radiation therapy with a real-time tumor-tracking system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 94(1):172–180
 46. Guckenberger M, Roesch J, Baier K et al (2012) Dosimetric consequences of translational and rotational errors in frame-less image-guided radiosurgery. *Radiat Oncol* 7:63
 47. Oh YK, Baek JG, Kim OB et al (2014) Assessment of setup uncertainties for various tumor sites when using daily CBCT for more than 2200 VMAT treatments. *J Appl Clin Med Phys* 15(2):4418
 48. Treuer H, Hunsche S, Hoevels M et al (2004) The influence of head frame distortions on stereotactic localization and targeting. *Phys Med Biol* 49(17):3877–3887
 49. Rojas-Villabona A, Miszkiel K, Kitchen N et al (2016) Evaluation of the stability of the stereotactic leksell frame G in gamma knife radiosurgery. *J Appl Clin Med Phys* 17(3):75–89
 50. Babic S, Lee Y, Ruschin M et al (2018) To frame or not to frame? Cone-beam CT-based analysis of head immobilization devices specific to linac-based stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 19(2):111–120
 51. Peach MS, Trifiletti DM, Dutta SW et al (2018) Spatial shifts in frame-based Gamma Knife radiosurgery: a case for cone beam CT imaging as quality assurance using the Gamma Knife® Icon. *J Radiosurg SBRT* 5(4):315–322
 52. Gevaert T, Verellen D, Tournel K et al (2012) Setup accuracy of the Novalis ExacTrac 6DOF system for frameless radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(5):1627–1635
 53. Kilby W, Dooley JR, Kuduvalli G et al (2010) The cyberknife robotic radiosurgery system in 2010. *Technol Cancer Res Treat* 9(5):433–452
 54. Masi L, Casamassima F, Polli C et al (2008) Cone beam CT image guidance for intracranial stereotactic treatments: comparison with a frame guided set-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71(3):926–933
 55. Huang Y, Zhao B, Chetty IJ et al (2016) Targeting accuracy of image-guided radiosurgery for Intracranial lesions: a comparison across multiple linear accelerator platforms. *Technol Cancer Res Treat* 15(2):243–248
 56. AlDahlawi I, Prasad D, Podgorsak MB (2017) Evaluation of stability of stereotactic space defined by cone-beam CT for the Leksell Gamma Knife Icon. *J Appl Clin Med Phys* 18(3):67–72
 57. Ramakrishna N, Rosca F, Friesen S et al (2010) A clinical comparison of patient setup and intra-fraction motion using frame-based

- radiosurgery versus a frameless image-guided radiosurgery system for intracranial lesions. *Radiother Oncol* 95(1):109–115
58. Treuer H, Kocher M, Hoevels M et al (2006) Impact of target point deviations on control and complication probabilities in stereotactic radiosurgery of AVMs and metastases. *Radiother Oncol* 81(1):25–32
 59. Sweeney RA, Seubert B, Stark S et al (2012) Accuracy and inter-observer variability of 3D versus 4D cone-beam CT based image-guidance in SBRT for lung tumors. *Radiat Oncol* 7:81
 60. Loi M, Magallon-Baro A, Suker M et al (2019) Pancreatic cancer treated with SBRT: Effect of anatomical interfraction variations on dose to organs at risk. *Radiother Oncol* 134:67–73
 61. Fontanarosa D, van der Meer S, Bamber J et al (2015) Review of ultrasound image guidance in external beam radiotherapy: I. Treatment planning and inter-fraction motion management. *Phys Med Biol* 60(3):R77–R114
 62. Carl G, Reitz D, Schönecker S et al (2018) Optical surface scanning for patient positioning in radiation therapy: a prospective analysis of 1902 fractions. *Technol Cancer Res Treat*. <https://doi.org/10.1177/1533033818806002>
 63. Worm ES, Høyer M, Hansen R et al (2018) A prospective cohort study of gated Stereotactic liver radiation therapy using continuous internal electromagnetic motion monitoring. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 101(2):366–375
 64. Dieterich S, Green O, Booth J (2018) SBRT targets that move with respiration. *Phys Med* 56:19–24
 65. O’Shea TP, Bamber JC, Harris EJ (2016) Temporal regularization of ultrasound-based liver motion estimation for image-guided radiation therapy. *Med Phys* 43(1):455
 66. Chan MK, Lee V, Chiang CL et al (2016) Lipiodol versus diaphragm in 4D-CBCT-guided stereotactic radiotherapy of hepatocellular carcinomas. *Strahlenther Onkol* 192(2):92–101
 67. Seppenwoolde Y, Wunderink W, Wunderink-van Veen SR et al (2011) Treatment precision of image-guided liver SBRT using implanted fiducial markers depends on marker-tumour distance. *Phys Med Biol* 56:5445–5468
 68. Xu Q, Hanna G, Grimm J et al (2014) Quantifying rigid and non-rigid motion of liver tumors during stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90:94–101
 69. Goldsmith C, Green MM, Middleton B, Cowley I, Robinson A, Plowman NP, Price PM (2018) Evaluation of Cyberknife® fiducial tracking limitations to assist targeting accuracy: a phantom study with fiducial displacement. *Cureus* 10(10):e3523
 70. Schmitt D, Nill S, Roeder F, Gompelmann D, Herth F, Oelfke U (2017) Motion monitoring during a course of lung radiotherapy with anchored electromagnetic transponders: quantification of inter- and intrafraction motion and variability of relative transponder positions. *Strahlenther Onkol* 193(10):840–847
 71. Thorwarth D (2019) MRgRT: magnetic resonance guided radiation therapy. *Z Med Phys* 29(1):1–2
 72. van Sörnsen de Koste JR, Palacios MA et al (2018) MR-guided gated stereotactic radiation therapy delivery for lung, adrenal, and pancreatic tumors: a geometric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 102(4):858–866
 73. Henke L, Kashani R, Robinson C et al (2018) Phase I trial of stereotactic MR-guided online adaptive radiation therapy (SMART) for the treatment of oligometastatic or unresectable primary malignancies of the abdomen. *Radiother Oncol* 126(3):519–526
 74. Rosenberg SA, Henke LE, Shaverdian N et al (2018) A multi-institutional experience of MR-guided liver stereotactic body radiation therapy. *Adv Radiat Oncol* 4(1):142–149
 75. Wen N, Kim J, Doemer A et al (2018) Evaluation of a magnetic resonance guided linear accelerator for stereotactic radiosurgery treatment. *Radiother Oncol* 127(3):460–466
 76. Korreman SS (2012) Motion in radiotherapy: photon therapy. *Phys Med Biol* 57(23):R161–R191
 77. Kolbitsch C, Neji R, Fenchel M et al (2018) Joint cardiac and respiratory motion estimation for motion-corrected cardiac PET-MR. *Phys Med Biol* 64(1):15007
 78. Malinowski K, McAvoy TJ, George R et al (2012) Incidence of changes in respiration-induced tumor motion and its relationship with respiratory surrogates during individual treatment fractions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:1665–1673
 79. van de Water S, Valli L, Aluwini S et al (2014) Intrafraction prostate translations and rotations during hypofractionated robotic radiation surgery: Dosimetric impact of correction strategies and margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88:1154–1160
 80. Pepin EW, Wu H, Zhang Y et al (2011) Correlation and prediction uncertainties in the CyberKnife synchrony respiratory tracking system. *Med Phys* 38:4036–4044
 81. Chan M, Grehn M, Cremers F et al (2017) Dosimetric implications of residual tracking errors during robotic SBRT of liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 97(4):839–848
 82. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM et al (2006) The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys* 33(10):3874–3900
 83. Guckenberger M, Richter A, Boda-Heggemann J et al (2012) Motion compensation in radiotherapy. *Crit Rev Biomed Eng* 40(3):187–197
 84. Brandner ED, Chetty IJ, Giaddui TG et al (2017) Motion management strategies and technical issues associated with stereotactic body radiotherapy of thoracic and upper abdominal tumors: a review from NRG oncology. *Med Phys* 44(6):2595–2612
 85. Iizuka Y, Matsuo Y, Ishihara Y et al (2015) Dynamic tumor-tracking radiotherapy with real-time monitoring for liver tumors using a gimbal mounted linac. *Radiother Oncol* 117(3):496–500
 86. Keall PJ, Colvill E, O’Brien R et al (2018) Electromagnetic-guided MLC tracking radiation therapy for prostate cancer patients: prospective clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 101(2):387–395
 87. Fast MF, Nill S, Bedford JL et al (2014) Dynamic tumor tracking using the Elekta Agility MLC. *Med Phys* 41(11):111719
 88. Ehrbar S, Schmid S, Jöhl A et al (2017) Validation of dynamic treatment-couch tracking for prostate SBRT. *Med Phys* 44(6):2466–2477
 89. Colvill E, Booth J, Nill S et al (2016) A dosimetric comparison of real-time adaptive and non-adaptive radiotherapy: a multi-institutional study encompassing robotic, gimbaled, multileaf collimator and couch tracking. *Radiother Oncol* 119(1):159–165
 90. Ziegler M, Brandt T, Lettmaier S et al (2018) Performance of gimbal-based dynamic tumor tracking for treating liver carcinoma. *Radiat Oncol* 13(1):242
 91. Kataria T, Narang K, Gupta D et al (2016) Analysis of intrafraction motion in CyberKnife-based stereotaxy using mask based immobilization and 6D-skull tracking. *J Radiosurg SBRT* 4(3):203–212
 92. Papalazarou C, Klop GJ, Milder MTW (2017) CyberKnife with integrated CT-on-rails: System description and first clinical application for pancreas SBRT. *Med Phys* 44(9):4816–4827
 93. Giraud P, Houle A (2013) Review article: respiratory gating for radiotherapy: main technical aspects and clinical benefits. *ISRN Pulmonol*. <https://doi.org/10.1155/2013/519602>
 94. Viel F, Lee R, Gete E et al (2015) Amplitude gating for a coached breathing approach in respiratory gated 10 MV flattening filter-free VMAT delivery. *J Appl Clin Med Phys* 16(4):78–90
 95. Lee M, Yoon K, Cho B et al (2019) Comparing phase- and amplitude-gated volumetric modulated arc therapy for stereotactic body radiation therapy using 3D printed lung phantom. *J Appl Clin Med Phys* 20(2):107–113
 96. Josipovic M, Persson GF, Dueck J et al (2015) Geometric uncertainties in voluntary deep inspiration breath hold radiotherapy for locally advanced lung cancer. *Radiother Oncol* 118(3):510–514

97. Boda-Heggemann J, Knopf AC, Simeonova-Chergou A et al (2016) Deep inspiration breath hold-based radiation therapy: a clinical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 94(3):478–492
98. Knutson NC, Hawkins BJ, Bollinger D et al (2019) Characterization and validation of an intra-fraction motion management system for masked-based radiosurgery. *J Appl Clin Med Phys*. <https://doi.org/10.1002/acm2.12573>
99. Hazelaar C, Verbakel WFA, Mostafavi H et al (2018) First experience with markerless online 3D spine position monitoring during SBRT delivery using a conventional LINAC. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 101(5):1253–1258
100. Keall PJ, Ng JA, Juneja P et al (2016) Real-time 3D image guidance using a standard LINAC: measured motion, accuracy, and precision of the first prospective clinical trial of Kilovoltage Intrafraction monitoring-guided gating for prostate cancer radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 94(5):1015–1021
101. Muirhead R, McNee SG, Featherstone C et al (2008) Use of Maximum Intensity Projections (MIPs) for target outlining in 4DCT radiotherapy planning. *J Thorac Oncol* 3(12):1433–1438
102. Peulen H, Belderbos J, Rossi M, Sonke JJ (2014) Mid-ventilation based PTV margins in Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT): a clinical evaluation. *Radiother Oncol* 110(3):511–516. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.01.010>
103. Dieterich S, Green O, Booth J (2018) SBRT targets that move with respiration. *Phys Med* 56:19–24
104. Stock M, Kontrisoava K, Dieckmann K et al (2006) Development and application of a real-time monitoring and feedback system for deep inspiration breath hold based on external marker tracking. *Med Phys* 33(8):2868–2877
105. Linthout N, Bral S, Van de Vondel I et al (2009) Treatment delivery time optimization of respiratory gated radiation therapy by application of audio-visual feedback. *Radiother Oncol* 91(3):330–335
106. Peng Y, Vedam S, Chang JY et al (2011) Implementation of feedback-guided voluntary breath-hold gating for cone beam CT-based stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80(3):909–917
107. Nankali S, Worm ES, Hansen R et al (2018) Geometric and dosimetric comparison of four intrafraction motion adaptation strategies for stereotactic liver radiotherapy. *Phys Med Biol* 63(14):145010
108. Vogel L, Sihono DSK, Weiss C et al (2018) Intra-breath-hold residual motion of image-guided DIBH liver-SBRT: An estimation by ultrasound-based monitoring correlated with diaphragm position in CBCT. *Radiother Oncol* 129(3):441–448
109. Prasetyo H, Johannes I, Bert C (2017) Effect of VERO pan-tilt motion on the dose distribution. *J Appl Clin Med Phys* 18(4):144–154
110. Poels K, Dhont J, Verellen D et al (2015) A comparison of two clinical correlation models used for real-time tumor tracking of semi-periodic motion: a focus on geometrical accuracy in lung and liver cancer patients. *Radiother Oncol* 115(3):419–424
111. Ernst F, Schlaefler A, Schweikard A (2011) Predicting the outcome of respiratory motion prediction. *Med Phys* 38(10):5569–5581
112. Fledelius W, Keall PJ, Cho B (2011) Tracking latency in image-based dynamic MLC tracking with direct image access. *Acta Oncol* 50(6):952–959
113. Gauer T, Sothmann T, Blanck O et al (2018) Under-reported dosimetry errors due to interplay effects during VMAT dose delivery in extreme hypofractionated stereotactic radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 194(6):570–579
114. Kang H, Yorke ED, Yang J et al (2010) Evaluation of tumor motion effects on dose distribution for hypofractionated intensity-modulated radiotherapy of non-small-cell lung cancer. *J Appl Clin Med Phys* 11(3):3182
115. Fleckenstein J, Hesser J, Wenz F et al (2015) Robustness of sweeping-window arc therapy treatment sequences against intrafractional tumor motion. *Med Phys* 42(4):1538–1545
116. Stambaugh C, Nelms BE, Dilling T et al (2013) Experimentally studied dynamic dose interplay does not meaningfully affect target dose in VMAT SBRT lung treatments. *Med Phys* 40(9):91710
117. Rao M, Wu J, Cao D et al (2012) Dosimetric impact of breathing motion in lung stereotactic body radiotherapy treatment using intensity modulated radiotherapy and volumetric modulated arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83(2):e251–e256
118. Sothmann T, Gauer T, Werner R (2017) 4D dose simulation in volumetric arc therapy: accuracy and affecting parameters. *PLoS ONE* 12(2):e172810
119. Kamerling CP, Fast MF, Ziegenhein P et al (2016) Real-time 4D dose reconstruction for tracked dynamic MLC deliveries for lung SBRT. *Med Phys* 43(11):6072
120. Chan MK, Kwong DL, Ng SC (2012) Accuracy and sensitivity of four-dimensional dose calculation to systematic motion variability in stereotactic body radiotherapy (SBRT) for lung cancer. *J Appl Clin Med Phys* 13(6):3992
121. Freislederer P, von Münchow A, Kamp F et al (2019) Comparison of Planned Dose on Different CT Image Sets to Four-dimensional Monte Carlo Dose Recalculation Using the Patients Actual Breathing Trace for Lung Stereotactic Body Radiation Therapy. *Med Phys*. <https://doi.org/10.1002/mp.13579>
122. Hamzei M, Modiri A, Kazemzadeh N et al (2018) Inverse-planned deliverable 4D-IMRT for lung SBRT. *Med Phys* 45(11):5145–5160
123. Chan MK, Werner R, Ayadi M et al (2015) Comparison of 3D and 4D Monte Carlo optimization in robotic tracking stereotactic body radiotherapy of lung cancer. *Strahlenther Onkol* 191(2):161–171
124. Liang X, Zheng D, Mamalui-Hunter M (2019) ITV-based robust optimization for VMAT planning of stereotactic body radiation therapy of lung cancer. *Pract Radiat Oncol* 9(1):38–48
125. Chan M, Chiang CL, Lee V et al (2017) Target localization of 3D versus 4D cone beam computed tomography in lipiodol-guided stereotactic radiotherapy of hepatocellular carcinomas. *PLoS ONE* 12(4):e174929
126. Oechsner M, Chizzali B, Devecka M et al (2016) Registration uncertainties between 3D cone beam computed tomography and different reference CT datasets in lung stereotactic body radiation therapy. *Radiat Oncol* 11(1):142
127. O'Shea T, Bamber J, Fontanarosa D et al (2016) Review of ultrasound image guidance in external beam radiotherapy part II: intra-fraction motion management and novel applications. *Phys Med Biol* 61(8):R90–R137
128. Wiersma RD, Tomarken SL, Grelewicz Z et al (2013) Spatial and temporal performance of 3D optical surface imaging for real-time head position tracking. *Med Phys* 40(11):111712
129. Lu B, Chen Y, Park JC et al (2015) A method of surface marker location optimization for tumor motion estimation in lung stereotactic body radiation therapy. *Med Phys* 42(1):244–253
130. McNair HA, Brock J, Symonds-Taylor JRN et al (2009) Feasibility of the use of the Active Breathing Coordinator (ABC) in patients receiving radical radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol* 93:424–429
131. Malinowski K, McAvoy TJ, George R et al (2012) Incidence of changes in respiration-induced tumor motion and its relationship with respiratory surrogates during individual treatment fractions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:1665–1673
132. Han C, Sampath S, Schultheiss TE et al (2017) Variations of target volume definition and daily target volume localization in stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer patients under abdominal compression. *Med Dosim* 42(2):116–121
133. Onishi H, Kuriyama K, Komiya T et al (2003) CT evaluation of patient deep inspiration self-breath-holding: how precisely can patients reproduce the tumor position in the absence of respiratory monitoring devices? *Med Phys* 30(6):1183–1187

134. Akino Y, Oh RJ, Masai N, Shiomi H, Inoue T (2014) Evaluation of potential internal target volume of liver tumors using cine-MRI. *Med Phys* 41(11):111704
135. Guckenberger M, Baier K, Richter A, Flentje M (2007) Is a single respiratory correlated 4D-CT study sufficient for evaluation of breathing motion? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67(5):1352–1359
136. Lafrenièrea M, Mahadeo N, Lewis J et al (2019) Continuous generation of volumetric images during stereotactic body radiation therapy using periodic kV imaging and an external respiratory surrogate. *Phys Med* 63:25–34
137. Mack A, Mack G, Scheib S et al (2004) Quality assurance in stereotactic radiosurgery/radiotherapy according to DIN 6875-1. *Stereotact Funct Neurosurg* 82(5–6):235–243
138. Hellerbach A, Luyken K, Hoevels M et al (2017) Radiotoxicity in robotic radiosurgery: proposing a new quality index for optimizing the treatment planning of brain metastases. *Radiat Oncol* 12(1):136
139. Bortfeld T, Oelfke U, Nill S (2000) What is the optimum leaf width of a multileaf collimator? *Med Phys* 27(11):2494–2502
140. Hong CS, Ju SG, Kim M et al (2014) Dosimetric effects of multileaf collimator leaf width on intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Med Phys* 41(2):21712
141. Monk JE, Perks JR, Doughty D et al (2003) Comparison of a micro-multileaf collimator with a 5-mm-leaf-width collimator for intracranial stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57(5):1443–1449
142. Shang Q, Qi P, Ferjani S et al (2013) Effect of MLC leaf width on treatment adaptation and accuracy for concurrent irradiation of prostate and pelvic lymph nodes. *Med Phys* 40(6):61701
143. Amoush A, Long H, Subedi L et al (2017) Dosimetric effect of multileaf collimator leaf width on volumetric modulated arc stereotactic radiotherapy for spine tumors. *Med Dosim* 42(2):111–115
144. Chae SM, Lee KW, Son SH (2016) Dosimetric impact of multileaf collimator leaf width according to sophisticated grade of technique in the IMRT and VMAT planning for pituitary adenoma lesion. *Oncotarget* 7(47):78119–78126
145. Chae SM, Lee GW, Son SH (2014) The effect of multileaf collimator leaf width on the radiosurgery planning for spine lesion treatment in terms of the modulated techniques and target complexity. *Radiat Oncol* 9:72
146. Huq MS, Das IJ, Steinberg T et al (2002) A dosimetric comparison of various multileaf collimators. *Phys Med Biol* 47(12):N159–N170
147. Bratengeier K, Herzog B, Wegener S et al (2017) Finer leaf resolution and steeper beam edges using a virtual isocentre in concurrence to PTV-shaped collimators in standard distance—a planning study. *Radiat Oncol* 12(1):88
148. Francescon P, Cora S, Satariano N (2011) Calculation of $k(Q(\text{clin}), Q(\text{msr})) / (f(\text{clin}), f(\text{msr}))$ for several small detectors and for two linear accelerators using Monte Carlo simulations. *Med Phys* 38(12):6513–6527
149. Agostinelli S, Garelli S, Gusinu M et al (2018) Dosimetric analysis of Tomotherapy-based intracranial stereotactic radiosurgery of brain metastasis. *Phys Med* 52:48–55
150. Configliacco E, Belgioia L, Barra S et al (2017) Repeated stereotactic radiosurgery in brain metastases: a case report. *Cureus* 9(12):e2005
151. Elson A, Walker A, Bovi JA et al (2015) Use of helical tomotherapy for the focal Hypofractionated treatment of limited brain metastases in the initial and recurrent setting. *Front Oncol* 5:27
152. Miwa K, Matsuo M, Shinoda J et al (2012) Clinical value of [(1)(1)C]methionine PET for stereotactic radiation therapy with intensity modulated radiation therapy to metastatic brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84(5):1139–1144
153. Saw CB, Gillette C, Peters CA et al (2018) Clinical implementation of radiosurgery using the helical tomotherapy unit. *Med Dosim* 43(3):284–290
154. Zani M, Marrazzo L, Calusi S et al (2019) TomoTherapy treatments of multiple brain lesions: an in-phantom accuracy evaluation. *Phys Med Biol* 64(2):25020
155. Eaton DJ, Lee J, Paddick I (2018) Stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases: Results of multicenter benchmark planning studies. *Pract Radiat Oncol* 8(4):e212–e220
156. Eaton DJ, Lee J, Patel R et al (2018) Stereotactic radiosurgery for benign brain tumors: results of multicenter benchmark planning studies. *Pract Radiat Oncol* 8(5):e295–e304
157. Smyth G, Evans PM, Bamber JC et al (2019) Recent developments in non-coplanar radiotherapy. *Br J Radiol* 92(1097):20180908
158. Hsu SM, Lai YC, Jeng CC et al (2017) Dosimetric comparison of different treatment modalities for stereotactic radiotherapy. *Radiat Oncol* 12(1):155
159. Kothavade V, Jamema SV, Gupta T et al (2015) Which is the most optimal technique to spare hippocampus?—Dosimetric comparisons of SCRT, IMRT, and tomotherapy. *J Cancer Res Ther* 11(2):358–363
160. Zhang I, Antone J, Li J et al (2017) Hippocampal-sparing and target volume coverage in treating 3 to 10 brain metastases: a comparison of Gamma Knife, single-isocenter VMAT, CyberKnife, and TomoTherapy stereotactic radiosurgery. *Pract Radiat Oncol* 7(3):183–189
161. Krause S, Beck S, Schramm O et al (2013) Tomotherapy radio-surgery for arteriovenous malformations—current possibilities and future options with helical tomotherapy dynamic jaws? *Technol Cancer Res Treat* 12(5):421–428
162. Cranmer-Sargison G, Liu PZ, Weston S et al (2013) Small field dosimetric characterization of a new 160-leaf MLC. *Phys Med Biol* 58(20):7343–7354
163. Moustakis C, Blanck O, Ebrahimi Tazehmahalleh F et al (2017) Planning benchmark study for SBRT of early stage NSCLC : results of the DEGRO Working Group Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 193(10):780–790
164. Moustakis C, Chan MKH, Kim J et al (2018) Treatment planning for spinal radiosurgery : a competitive multiplatform benchmark challenge. *Strahlenther Onkol* 194(9):843–854
165. Esposito M, Maggi G, Marino C et al (2016) Multicentre treatment planning inter-comparison in a national context: The liver stereotactic ablative radiotherapy case. *Phys Med* 32(1):277–283
166. Marino C, Villaggi E, Maggi G et al (2015) A feasibility dosimetric study on prostate cancer : are we ready for a multicenter clinical trial on SBRT? *Strahlenther Onkol* 191(7):573–581
167. Esposito M, Masi L, Zani M et al (2019) SBRT planning for spinal metastasis: indications from a large multicentric study. *Strahlenther Onkol* 195(3):226–235
168. Ojala JJ, Kapanen MK, Hyödynmaa SJ, Wigren TK, Pitkänen MA (2014) Performance of dose calculation algorithms from three generations in lung SBRT: comparison with full Monte Carlo-based dose distributions. *J Appl Clin Med Phys* 15(2):4–18. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v15i2.4662>
169. Wang L, Yorke E, Desobry G et al (2002) Dosimetric advantage of using 6 MV over 15 MV photons in conformal therapy of lung cancer: Monte Carlo studies in patient geometries. *J Appl Clin Med Phys* 3:51–59
170. Madani I, Vanderstraeten B, Bral S et al (2007) Comparison of 6 MV and 18 MV photons for IMRT treatment of lung cancer. *Radiat Oncol* 82:63–69
171. Chung H, Jin H, Palta J et al (2006) Dose variations with varying calculation grid size in head and neck IMRT. *Phys Med Biol* 51:4841–4856
172. Halvorsen PH, Cirino E, Das IJ et al (2017) AAPM-RSS medical physics practice guideline 9.a. for SRS-SBRT. *J Appl Clin Med Phys* 18(5):10–21
173. Fogliata A, Vanetti E, Albers D et al (2007) On the dosimetric behaviour of photon dose calculation algorithms in the presence of

- simple geometric heterogeneities: comparison with Monte Carlo calculations. *Phys Med Biol* 52:1363–1385
174. Tillikainen L, Helminen H, Torsti T et al (2008) A 3D pencil-beam-based superposition algorithm for photon dose calculation in heterogeneous media. *Phys Med Biol* 53:3821–3839
 175. Gete E, Teke T, Kwa W (2012) Evaluation of the AAA treatment planning algorithm for SBRT lung treatment: comparison with Monte Carlo and homogeneous pencil beam dose calculations. *J Med Imaging Radiat Sci* 43:26–33
 176. Han T, Followill D, Mikell J et al (2013) Dosimetric impact of Acuros XB deterministic radiation transport algorithm for heterogeneous dose calculation in lung cancer. *Med Phys* 40(Suppl 5):2651–2664
 177. Kroon PS, Hol S, Essers M (2013) Dosimetric accuracy and clinical quality of Acuros XB and AAA dose calculation algorithm for stereotactic and conventional lung volumetric modulated arc therapy plans. *Radiat Oncol* 8:149
 178. Knöös T, Wieslander E, Cozzi L et al (2006) Comparison of dose calculation algorithms for treatment planning in external photon beam therapy for clinical situations. *Phys Med Biol* 51:5785–5807
 179. Sakthi N, Keall P, Mihaylov I et al (2006) Monte Carlo-based dosimetry of head-and-neck patients treated with SIBIMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:968–977
 180. van der Voort van Zyp NC, Hoogeman MS, van de Water S et al (2010) Clinical introduction of Monte Carlo treatment planning: a different prescription dose for non-small cell lung cancer according to tumor location and size. *Radiother Oncol* 96:55–60
 181. Bibault JE, Mirabel X, Lacormerie T et al (2015) Adapted prescription dose for monte carlo algorithm in lung SBRT: clinical outcome on 205 patients. *PLoS ONE* 10(7):e133617
 182. Dechambre D, Janvier LZ, Jansen N et al (2018) Prediction of GTV median dose differences eases Monte Carlo re-prescription in lung SBRT. *Phys Med* 45:88–92
 183. Wilcox EE, Daskalov GM, Lincoln H (2011) Stereotactic radiosurgery-radiotherapy: Should Monte Carlo treatment planning be used for all sites? *Pract Radiat Oncol* 1(4):251–260
 184. Okoye CC, Patel RB, Hasan S et al (2016) Comparison of Ray tracing and monte Carlo calculation algorithms for thoracic spine lesions treated with cyberknife-based stereotactic body radiation therapy. *Technol Cancer Res Treat* 15(1):196–202
 185. Schmidt MA, Payne GS (2015) Radiotherapy planning using MRI. *Phys Med Biol* 60(22):R323–R361
 186. Edmund JM, Nyholm T (2017) A review of substitute CT generation for MRI-only radiation therapy. *Radiat Oncol* 12:28
 187. Dieterich S, Cavedon C, Chuang CF et al (2011) Report of AAPM TG 135: quality assurance for robotic radiosurgery. *Med Phys* 38(6):2914–2936
 188. Vandervoort E, Patrocinio H, Chow T et al (2018) COMP Report: CPQR technical quality control guidelines for CyberKnife® Technology. *J Appl Clin Med Phys* 19(2):29–34
 189. Seravalli E, van Haaren PM, van der Toorn PP et al (2015) A comprehensive evaluation of treatment accuracy, including end-to-end tests and clinical data, applied to intracranial stereotactic radiotherapy. *Radiother Oncol* 116(1):131–138
 190. Wen N, Li H, Song K et al (2015) Characteristics of a novel treatment system for linear accelerator-based stereotactic radiosurgery. *J Appl Clin Med Phys* 16(4):125–148
 191. Ma L, Chiu J, Hoye J et al (2014) Quality assurance of stereotactic alignment and patient positioning mechanical accuracy for robotized Gamma Knife radiosurgery. *Phys Med Biol* 59(23):N221–N226
 192. Novotny J Jr, Bhatnagar JP, Xu Y et al (2014) Long-term stability of the Leksell Gamma Knife® Perfexion™ patient positioning system (PPS). *Med Phys* 41(3):3171
 193. Solberg TD, Medin PM, Ramirez E et al (2014) Commissioning and initial stereotactic ablative radiotherapy experience with Vero. *J Appl Clin Med Phys* 15(2):4685
 194. Fürweger C, Prins P, Coskan H et al (2016) Characteristics and performance of the first commercial multileaf collimator for a robotic radiosurgery system. *Med Phys* 43(5):2063
 195. Blanck O, Masi L, Damme MC et al (2015) Film-based delivery quality assurance for robotic radiosurgery: commissioning and validation. *Phys Med* 31(5):476–483
 196. Blanck O, Masi L, Chan MK et al (2016) High resolution ion chamber array delivery quality assurance for robotic radiosurgery: commissioning and validation. *Phys Med* 32(6):838–846
 197. Brezovich IA, Wu X, Popple RA et al (2019) Stereotactic radiosurgery with MLC-defined arcs: Verification of dosimetry, spatial accuracy, and end-to-end tests. *J Appl Clin Med Phys* 20(5):84–98
 198. Calvo-Ortega JF, Hermida-López M, Moragues-Femenia S et al (2017) Investigating the spatial accuracy of CBCT-guided cranial radiosurgery: a phantom end-to-end test study. *Phys Med* 35:81–87
 199. Dimitriadis A, Kirkby KJ, Nisbet A et al (2016) Current status of cranial stereotactic radiosurgery in the UK. *Br J Radiol* 89(1058):20150452
 200. Kron T, Chesson B, Hardcastle N et al (2018) Credentialing of radiotherapy centres in Australasia for TROG 09.02 (Chisel), a Phase III clinical trial on stereotactic ablative body radiotherapy of early stage lung cancer. *Br J Radiol* 91(1085):20170737
 201. Bissonnette JP (2018) COMP report: CPQR technical quality control guidelines for accelerator-integrated cone-beam systems for verification imaging. *J Appl Clin Med Phys* 19(3):9–12
 202. Calvo Ortega JF, Wunderink W, Delgado D et al (2016) Evaluation of the setup margins for cone beam computed tomography-guided cranial radiosurgery: A phantom study. *Med Dosim* 41(3):199–204
 203. Wen N, Kim J, Doemer A et al (2018) Evaluation of a magnetic resonance guided linear accelerator for stereotactic radiosurgery treatment. *Radiother Oncol* 127(3):460–466
 204. Sothmann T, Blanck O, Poels K et al (2016) Real time tracking in liver SBRT: comparison of CyberKnife and Vero by planning structure-based γ -evaluation and dose-area-histograms. *Phys Med Biol* 61(4):1677–1691
 205. Clark CH, Hurkmans CW, Kry SF et al (2017) Global Quality Assurance of Radiation Therapy Clinical Trials Harmonisation Group. The role of dosimetry audit in lung SBRT multi-centre clinical trials. *Phys Med* 44:171–176
 206. Gallo JJ, Kaufman I, Powell R et al (2015) Single-fraction spine SBRT end-to-end testing on TomoTherapy, Vero, TrueBeam, and CyberKnife treatment platforms using a novel anthropomorphic phantom. *J Appl Clin Med Phys* 16(1):5120
 207. Sarkar V, Huang L, Huang YJ et al (2016) Head to head comparison of two commercial phantoms used for SRS QA. *J Radiosurg SBRT* 4(3):213–223
 208. International Atomic Energy Agency (2017) Dosimetry of small static fields used in external beam radiotherapy. IAEA technical reports series, vol 483
 209. Berndt A, van Prooijen M, Guillot M (2018) COMP report: CPQR technical quality control guidelines for Gamma Knife radiosurgery. *J Appl Clin Med Phys* 19(5):365–367
 210. Mamalui-Hunter M, Yaddanapudi S, Zhao T et al (2013) Patient-specific independent 3D GammaPlan quality assurance for Gamma Knife Perfexion radiosurgery. *J Appl Clin Med Phys* 14(1):3949
 211. Wen N, Snyder KC, Scheib SG et al (2016) Technical note: evaluation of the systematic accuracy of a frameless, multiple image modality guided, linear accelerator based stereotactic radiosurgery system. *Med Phys* 43(5):2527
 212. Pantelis E, Moutsatsos AS, Antypas C et al (2018) On the total system error of a robotic radiosurgery system: phantom measurements, clinical evaluation and long-term analysis. *Phys Med Biol* 63(16):165015

213. Swamy ST, Radha CA, Arun G et al (2015) Planning and dosimetric study of volumetric modulated arc based hypofractionated stereotactic radiotherapy for acoustic Schwannoma—6MV flattening filter free photon beam. *Asian Pac J Cancer Prev* 16(12):5019–5024
214. Thomas A, Niebanck M, Juang T et al (2013) A comprehensive investigation of the accuracy and reproducibility of a multitarget single isocenter VMAT radiosurgery technique. *Med Phys* 40(12):121725
215. Weyh A, Konski A, Nalichowski A et al (2013) Lung SBRT: dosimetric and delivery comparison of RapidArc, TomoTherapy, and IMR. *J Appl Clin Med Phys* 14(4):4065
216. Colodro JFM, Berná AS, Puchades VP et al (2017) Volumetric-modulated arc therapy lung stereotactic body radiation therapy dosimetric quality assurance: a comparison between radiochromic film and chamber array. *J Med Phys* 42(3):133–139
217. Kurosu K, Sumida I, Shiomi H et al (2017) A robust measurement point for dose verification in delivery quality assurance for a robotic radiosurgery system. *J Radiat Res* 58(3):378–385
218. Bellec J, Delaby N, Jouyaux F et al (2017) Plan delivery quality assurance for CyberKnife: Statistical process control analysis of 350 film-based patient-specific QAs. *Phys Med* 39:50–58
219. Sarfehnia A, Ruschin M, Chugh B et al (2018) Performance characterization of an integrated cone-beam CT system for dedicated gamma radiosurgery. *Med Phys*. <https://doi.org/10.1002/mp.13073>
220. Deutsches Institut für Normung (2018) Klinische Dosimetrie – Teil 8: Dosimetrie kleiner Photonen-Bestrahlungsfelder. DIN 6809-8
221. Klein EE, Hanley J, Bayouth J et al (2009) American Association of Physicists in Medicine. Task Group 142 report: quality assurance of medical accelerators. *Med Phys* 36(9):4197–4212
222. Kirkby C, Ghasroddashti E, Angers CP et al (2018) COMP report: CPQR technical quality control guideline for medical linear accelerators and multileaf collimators. *J Appl Clin Med Phys* 19(2):22–28
223. Lutz W, Winston KR, Maleki N (1988) A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14(2):373–378



**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:
Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Hirnmetastasen**

Strahlenschutzkommission (SSK)	
22.08.2022	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Allgemein	<p>Grundsätzlich befürwortet die SSK die Übernahme der Stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) in die Liste der anerkannten Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Rahmen der Methoden vertragsärztliche Versorgung.</p> <p>Es handelt sich um eine nebenwirkungsarme und hinreichend durch Evidenz belegte Therapie unter Anwendung ionisierender Strahlung, deren therapeutischen Vorteile die potentiellen Nachteile einer Strahlenbelastung überwiegen.</p> <p>Sie ist zudem im Vergleich zur Ganzhirn-Bestrahlung effektiver und schonender, was im Sinne des Strahlenschutzes ist.</p>
SRS als Einzeitbestrahlung vs fraktionierte SRS	<p>Die stereotaktische Radiochirurgie wird im deutschsprachigen Raum im Regelfall als Einzeitbestrahlung durchgeführt. In anglo-amerikanischen Empfehlungen wird auch die Aufteilung in bis zu 5 Fraktionen als SRS bezeichnet.</p> <p>Im GBA Beschlusssentwurf und im Abschnitt „Tragende Gründe“ ist ein Dissens beschrieben, wobei die Position der KBV, PatV und DKG (die eine mögliche Aufteilung der SRS in 5 Sitzungen zulässt) im Gegensatz zur GKV-SV Position (ausschließlich Einzeittherapie) steht.</p> <p>Die SSK unterstützt die Möglichkeit der Aufteilung der SRS in bis zu 5 Sitzungen mit dem Ziel in unmittelbarer Nähe des Zielvolumens liegende umliegende Organe/Strukturen vor schädlichen Strahlenwirkungen zu schützen. Die Möglichkeit der Fraktionierung der Dosis ist neben der individualisierten Dosisverteilung z.B. in IMRT Technik und technischen lokalen Präzision eine wesentliche Steuerfunktion des Therapeuten in der Therapieoptimierung, gerade bei größeren Tumoren(>2cm).</p> <p>Hinweise für eine bessere Verträglichkeit der fraktionierten stereotaktischen Radiochirurgie finden sich z.B. bei Milano (2021) oder Lehrer (2019). Gerade bei größeren Metastasen müssen bei Einzeitbestrahlung häufig Dosisreduktionen aufgrund umliegender Risikoorgane bzw. aufgrund der Zunahme des Volumens des durch Strahlung belasteten direkt</p>

22.08.2022

angrenzenden normalen Gehirngewebes eingegangen werden. Somit kann sich die Fraktionierung günstig auf die Rate an therapiebedingten Radionekrosen auswirken.

Im Entwurf des GBA wird die Indikation für die stereotaktische Radiotherapie auf 4 oder weniger Hirnmetastasen beschränkt S. 21 Punkt 2.3.2.3).

Mit den neuen Technologien der non-coplanaren IMRT (Single Isocenter High Dynamic radiosurgery) können bis zu 10 Hirnmetastasen erfolgreich behandelt werden (Yamamoto 2014; Hartgerink 2019; Palmer 2020; Aoki 2021). Die lokale Kontrolle der Metastasen ist hoch. Die Spätfolgen der Therapie sind gering. Auch hier ist die Strahlenexposition des restlichen Gehirns und anderer Normalgewebe aber niedriger als bei der Ganzhirn-Bestrahlung. Daher könnte die Indikation auf „bis zu 10 Hirnmetastasen“ erweitert werden.

Milano MT, Grimm J, Niemierko A, Soltys SG, Moiseenko V, Redmond KJ, Yorke E, Sahgal A, Xue J, Mahadevan A, Muacevic A, Marks LB, Kleinberg LR. Single- and Multifraction Stereotactic Radiosurgery Dose/Volume Tolerances of the Brain. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021 May 1;110(1):68-86. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.08.013. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32921513.)

Lehrer EJ, Peterson JL, Zaorsky NG, Brown PD, Sahgal A, Chiang VL, Chao ST, Sheehan JP, Trifiletti DM. Single versus Multifraction Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases: An International Meta-analysis of 24 Trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019 Mar 1;103(3):618-630. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.10.038. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30395902.

Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study, The Lancet Oncology 2014; 15: 387-395. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70061-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70061-0).

Hartgerink D, Swinnen A, Roberge D, et al. LINAC based stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases: guidance for clinical implementation. Acta Oncol. 2019; 58:1275-1282. doi: 10.1080/0284186X.2019.1633016.

Strahlenschutzkommission (SSK)	
22.08.2022	
	<p>Palmer JD, Sebastian NT, Chu J, DiCostanzo D, Bell EH, Grecula J, Arnett A, Blakaj DM, McGregor J, Elder JB, Lu L, Zoller W, Addington M, Lonser R, Chakravarti A, Brown PD, Raval R. Single-Isocenter Multitarget Stereotactic Radiosurgery Is Safe and Effective in the Treatment of Multiple Brain Metastases. <i>Adv Radiat Oncol.</i> 2019; 5:70-76. doi: 10.1016/j.adro.2019.08.013.</p> <p>Aoki K, Nagatani Y, Noma K, Tsugawa T, Kono N, Kida Y, Harada N, Tanoue Y, Watanabe Y. Effective Control of Brain Metastases Irrespective of Distance from Isocenter in Single-isocenter Multitarget Stereotactic Radiosurgery. <i>Anticancer Res.</i> 2021;41:2575-2581. doi: 10.21873/anticancer.15036.</p>
Interdisziplinäre Therapieentscheidung	Im Entwurf des GBA wird die Verankerung der Therapie-Entscheidung im Tumorboard gefordert, was die SSK im Sinne der Transparenz und Qualitätssicherung unterstützt.
Qualitätssicherung (§3)	<p>Die SSK empfiehlt den Hinweis auf die Qualitätssicherung der für die Stereotaxie verwendeten Gerätschaften anhand der Empfehlung „Prüfung des Gesamtsystems“ und unter Einhaltung der SSK-Stellungnahme der Toleranzen / Reaktionsschwellen (SSK 2010/SSK 2018) mit aufzunehmen.</p> <p>Strahlenschutzkommission (SSK). Physikalisch-technische Qualitätssicherung in der Strahlentherapie - Vorschläge zur Prüfung des gesamten Behandlungssystems. Empfehlung der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 241. Sitzung der SSK am 28./29.04.2010. Bekanntmachung im BAnz Nr. 66 vom 29.04.2011 S. 1563</p> <p>Strahlenschutzkommission (SSK). Festlegung von Reaktionsschwellen und Toleranzgrenzen für die Prüfung des Gesamtsystems bei der perkutanen Strahlentherapie mit Photonen und Elektronen. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 291. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 15./16. Februar 2018. urn:nbn:de:101:1-2018082008585109229422. Bekanntmachung im BAnz AT 10.08.2018 B3</p>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Strahlenschutzkommission (SSK)		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 08.09.2022 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	



**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:
Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Hirnmetastasen**

Brainlab AG, Olof-Palme-Straße 9, 81829 München	
25.08.2022	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Unabdingbar für die präzise Applikation der hochdosierten Bestrahlung und Schonung des Umgebungsgewebes ist die Anwendung von spezifischen Planungssoftware-Systemen im Vorfeld der Bestrahlung. Das Einhalten der Qualitätskriterien während der SRS erfolgt durch den Einsatz stereotaktischer Rahmen oder der Anwendung simultaner Bildgebungsverfahren, sowie aktives Bewegungsmanagement anhand der inneren Patienten-anatomie.	In Ihrem Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Hirnmetastasen, werden in §3 (Eckpunkte der Qualitätssicherung) unter den Punkten 1-3 ausführlich die Voraussetzungen zur Erbringung der Leistung von ärztlicher Seite her beschrieben. Wir sind der Auffassung, dass die technische Ausstattung) „zur Durchführung von SRS bei Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen“ unter Punkt (4), ebenfalls die wichtigsten Kriterien für die Sicherung der Qualität enthalten sollte. Deshalb schlagen wir vor, den 2. Satz unter (4) „Die Durchführung der Leistung gemäß § 1 darf nur mit folgenden Bestrahlungsgeräten erfolgen...“ entsprechend unserem Vorschlag zu ergänzen bzw. zu ersetzen. Die in unserem Vorschlag aufgeführten Kriterien entnehmen wir ihren Ausführungen in „Tragende Gründe“, 2.2. Beschreibung der Methode, letzter Absatz, sowie 2.8 Eckpunkte der Qualitätssicherung, 2.8.3 Zu § 3 Absatz 4.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Brainlab AG, Olof-Palme-Straße 9, 81829 München		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 08.09.2022 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein



**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:
Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Hirnmetastasen**

Varian, a Siemens Healthineers company Varian Medical Systems Deutschland GmbH & Co. KG, Darmstadt	
25. August 2022	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Begrüßung des Schrittes und der Beschlussvorlage die stereotaktische Radiochirurgie in die Regelversorgung aufzunehmen	Die SRS ist aufgrund ihrer nicht-invasiven Natur optimal für die ambulante Durchführung geeignet. Die Aufnahme in die Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung wird dazu beitragen, dass Patient:innen mit Hirnmetastasen bedarfsgerecht versorgt werden können.
Ergänzung zu den Eckpunkten zur Qualitätssicherung: „Die Behandlungsplanung für die nicht-koplanare Bestrahlung kann nicht-isozentrisch, isozentrisch oder multi-isozentrisch erfolgen, und soll mit der Verwendung dedizierter Software definiert werden. Im Vorfeld der Behandlungsplanung werden Daten aus medizinischen Bildgebungsverfahren gewonnen, zu denen bei dieser Methode zwingend auch ein MRT gehört.“	Wir empfehlen, in Absatz 4 weitere Qualitätssicherungsmaßnahmen aufzunehmen. Die Planung für SRS-Behandlungen ist sehr komplex. Im Vorfeld werden Daten aus medizinischen Bildgebungsverfahren gewonnen, zu denen bei dieser Methode zwingend auch ein MRT gehört. Im Anschluss wird ein anatomisch detailliertes Patientenmodell erstellt, das die Dosisverteilung präzise darstellt. Die Behandlungsplanung für die nicht-koplanare Bestrahlung kann nicht-isozentrisch, isozentrisch oder multi-isozentrisch erfolgen, und wird durch die Verwendung dedizierter Softwaremodule definiert. Bei der SRS wird eine hohe Dosis ionisierender Strahlung, die sich der Form der Läsion anpasst, angewendet, die ein hohes Maß an Genauigkeit erfordert. Der charakteristische steile Dosisabfall ermöglicht die selektive Zerstörung intrakranieller Tumoren bei optimaler Schonung des umliegenden gesunden Hirngewebes.
Begrüßung der gewählten Indikation	Die Definition der Patient:innengruppe und Indikation erlaubt eine leitlinien- und bedarfsgerechte Versorgung der Patient:innen.
Begrüßung der gewählten Eckpunkte zur Qualitätssicherung inkl. Tumorboard	Eine interdisziplinäre Entscheidung in Form eines Tumorboards trägt zum Ziel der leitlinien- und bedarfsgerechten Versorgung bei.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Varian, a Siemens Healthineers company

Varian Medical Systems Deutschland GmbH & Co. KG, Darmstadt

Die Anhörung findet voraussichtlich am 08.09.2022 statt

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

Berlin, 17.08.2022

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
www.baek.de

Dezernat 3
Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und
Patientensicherheit

Fon +49 30 400 456-430
Fax +49 30 400 456-455
E-Mail dezernat3@baek.de

Diktatzeichen: Zo/Wd
Aktenzeichen: 872.010

Bundesärztekammer | Postfach 12 08 64 | 10598 Berlin

per E-Mail

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und
veranlasste Leistungen
Herrn Sebastian Gasde
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

**Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V zur Änderung der
Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Stereotaktische Radiochirurgie
zur Behandlung von Hirnmetastasen**

Ihr Schreiben vom 28.07.2022

Sehr geehrter Herr Gasde,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 28.07.2022, in welchem der Bundesärztekammer
Gelegenheit zur Stellungnahme gem. § 91 Abs. 5 SGB V zum Thema „Stereotaktische
Radiochirurgie zur Behandlung von Hirnmetastasen“ (MVV-RL) gegeben wird.

Die Bundesärztekammer wird in dieser Angelegenheit von ihrem Stellungnahmerecht
keinen Gebrauch machen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Leiter Dezernat 3

Klinikum der Landeshauptstadt Stuttgart gKAöR. Postfach 102644 . D-70022 Stuttgart

**G-BA
Berlin**

Akademisches Lehrkrankenhaus
der Universität Tübingen

www.klinikum-stuttgart.de

Klinikum der Landeshauptstadt
Stuttgart gKAöR

**Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Radioonkologie und
Strahlentherapie**

**Prof. Dr. med. Marc Münter
Ärztlicher Direktor
Leiter Medizinisches Versorgungs-
zentrum**

Kriegsbergstr. 60
D – 70174 Stuttgart

Telefon 0711. 278-34200
Telefax 0711. 278-34209

m.muenter@klinikum-stuttgart.de

Stuttgart, 24.08.2022

Einzelstellungnahme zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:

Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Hirnmetastasen

Sehr geehrte Damen und Herren,

in meiner Rolle als Ärztlicher Direktor der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie des Klinikums der Landeshauptstadt Stuttgart begrüße ich das Verfahren zur Aufnahme der Stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) zur Behandlung von Hirnmetastasen in die ambulante Versorgung ausdrücklich. Die Aufnahme dieser Methode in die Richtlinien für Methoden der vertragsärztlichen Versorgung (MVV-RL) wäre ein wichtiger Schritt in Richtung einer bedarfsgerechten Patientenversorgung.

Ich wende die SRS regelmäßig an, da die Methode therapieimmanente Vorteile für die betroffenen Patientinnen und Patienten mit sich bringt. Da es sich bei der stereotaktischen Radiochirurgie

um eine hochpräzise Spezialmethode der Strahlenbehandlung handelt, geht mit dieser Methode gleichzeitig auch ein erhöhter Aufwand einher, insbesondere in Bezug auf Planung und Qualitätssicherung, zusätzlich zur Aufklärung der Patientinnen und Patienten und der eigentlichen Durchführung der Bestrahlung. Auch werden spezielle Geräte benötigt, die diese technisch hochaufwendige Therapie ermöglicht. Bei der stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) wird mittels einer besonderen Lagerung, Bildgebung am Behandlungsgerät und Bestrahlungstechnik sowie aufgrund spezieller Datensätze eine sehr hohe Energiedosis hochpräzise im Tumor appliziert.

Die Entscheidung zur Durchführung der stereotaktischen Radiochirurgie muss immer individuell getroffen werden und setzt eine enge Zusammenarbeit mit anderen Fachdisziplinen voraus. Bei Patientinnen und Patienten mit bis zu 4 intrakraniellen Metastasen ist die Anwendung der einzeitigen Bestrahlung zur Tumorkontrolle in vielen Fällen ausreichend. In einzelnen Fällen kann eine fraktionierte Anwendung der stereotaktischen Radiochirurgie für die beste Versorgung der Patientinnen und Patienten sinnvoll sein. Der Aufwand und die Komplexität der Anwendung der SRS bei Hirnmetastasen ist dabei identisch, egal ob die SRS im Rahmen einer einzigen Sitzung durchgeführt wird oder die Strahlung auf wenige Sitzungen aufgeteilt wird.

Herkömmliche ambulant durchführbare, zum Teil technisch veraltete Bestrahlungsmethoden wie die Bestrahlung von mehr als zwei Bestrahlungsfeldern oder die Bestrahlung in 3-D-Technik sind in ihrem Aufwand und der notwendigen technischen Ausstattung der Geräte nicht vergleichbar. Diese erhöhten insbesondere technischen Anforderungen der stereotaktischen Radiochirurgie, welche der medizinisch-technische Fortschritt zum Wohle der Patientinnen und Patienten mit sich bringt, müssen in der Gestaltung der Gebührenordnungspositionen entsprechend abgebildet werden.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Marc Münter

Ärztlicher Direktor



**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:
Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Hirnmetastasen**

Dr. Gerhard Horstmann, MVZ Gamma Knife GmbH, MVZ Gamma Knife Zentrum Krefeld und MVZ Gamma Knife Zentrum Hannover, Seyffardtstrasse 27, 47805 Krefeld, Email: horstmann@gamma-knife.de Tel.: 02151 82560 0 bzw. Durchwahl (-120)	
09.08.2022	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>(4) ...²Die Lagekontrolle des Zielvolumens während der SRS erfolgt mittels Bildgebung oder stereotaktischem Rahmen.</p> <p>Soll geändert werden durch:</p> <p>(4) ...²Die Lagekontrolle des Zielvolumens während der SRS erfolgt mittels Bildgebung, optoelektronisch oder stereotaktischem Rahmen.</p>	<p>Die Lagekontrolle während der Bestrahlung bei Linearbeschleuniger basierenden Systemen (Linac, CyberKnife) erfolgt mittels Röntgenbildgebung. Bei modernen Gamma Knife Systemen erfolgt diese bei Maskenfixierung optoelektronisch. Das hat zwei gravierende Vorteile: 1) es wird keine zusätzliche Strahlendosis zur Lagekontrolle appliziert 2) die Überwachung erfolgt kontinuierlich im Gegensatz zur Bildgebung, die nur in „von Zeit zu Zeit“ durchgeführt werden kann (wg. Strahlenbelastung). Die Ergänzung um den Begriff „optoelektronisch“ ist unbedingt erforderlich, da moderne Gamma Knife Systeme sonst nicht betrieben werden dürften, was nicht Sinn des gBA Beschlusses ist.</p>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Dr. Gerhard Horstmann, MVZ Gamma Knife GmbH, MVZ Gamma Knife Zentrum Krefeld und MVZ Gamma Knife Zentrum Hannover, Seyffardtstrasse 27, 47805 Krefeld, Email: horstmann@gamma-knife.de Tel.: 02151 82560 0 bzw. Durchwahl (-120)

Die Anhörung findet voraussichtlich am 08.09.2022 statt

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil!
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

Wortprotokoll



Gemeinsamer
Bundesausschuss

einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Hirnmetastasen

vom 22. September 2022

Vorsitzende:	Frau Dr. Lelgemann
Beginn:	11:00 Uhr
Ende:	11:37 Uhr
Ort:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO):
Frau Prof. Dr. Anca-L. Grosu
Frau Prof. Dr. Andrea Wittig-Sauerwein

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e. V. (DGNC):
Herr Prof. Veit Rohde

Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP):
Herr Dr. Christos Moustakis
Herr Dr. Oliver Blanck

Brainlab Sales GmbH:
Herr Lukas Kompatscher
Herr Dr. Philipp Freisleder

Varian (a Siemens Healthineers company):
Herr Oliver Fraederich
Herr Fabien Colaone

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Schönen guten Morgen an alle hier im Raum! Wir beginnen mit der ersten mündlichen Anhörung am heutigen Tag.

Ich begrüße all unsere Gäste – Herr Prof. Goldbrunner lässt sich entschuldigen, Herr Prof. Schmidberger wird noch hinzukommen – ganz herzlich im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur ersten mündlichen Anhörung zur Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von Hirnmetastasen.

Viele von Ihnen haben schon an Anhörungen bei uns teilgenommen. Mein Name ist Lelgemann, ich bin die Vorsitzende des Unterausschusses Methodenbewertung. Ich mache Sie darauf aufmerksam, dass wir diese Anhörung aufzeichnen, um ein Wortprotokoll zu erstellen, das dann auch Bestandteil der sogenannten Zusammenfassenden Dokumentation sein und auch veröffentlicht wird. Ich hoffe bzw. gehe davon aus, dass Sie damit einverstanden sind, dass wir die Sitzung aufzeichnen.

Zum Zweiten möchte ich mich an dieser Stelle für Ihre schriftlichen Stellungnahmen bedanken. Ich kann Ihnen versichern, dass wir sie gelesen und auch schon gewürdigt haben. Insofern ist es nicht erforderlich, jetzt die gesamte Stellungnahme noch einmal darzulegen, sondern ich bitte Sie, sich auf wesentliche Punkte zu konzentrieren.

Damit wir alle miteinander eine gedeihliche Anhörung haben, möchte ich auch auf einen Punkt aufmerksam machen: Es liegt ja ein dissenter Beschlusssentwurf im Hinblick auf die Definition der Einzeitigkeit vor, und zwar einmal einzeitig als wirklich einmal bzw. bis zu fünf Sitzungen. Viele von Ihnen werden mitverfolgt haben, dass wir denselben Dissens bezogen auf die Stereotaktische Radiochirurgie bei Vestibularisschwannomen hatten. Hierzu hat der Gemeinsame Bundesausschuss, also das Plenum, am 21. Juli einen Beschluss gefasst. Hier haben wir einzeitig als einzeitig definiert, haben aber festgelegt – und das ist auch öffentlich –, dass wir den Bewertungsausschuss im Nachgang zu dieser Beschlussfassung fragen, ob die bis zu fünfmalige Verteilung bereits im einheitlichen Bewertungsmaßstab abgebildet ist, und in Abhängigkeit davon dann entweder den Beschluss so bestätigen, wie wir ihn im Plenum gefasst haben, oder gegebenenfalls noch einmal darangehen.

Es ist so, dass der Bewertungsausschuss inzwischen auf unsere Frage geantwortet hat: Ja, das ist im EBM abgebildet. Und ich kann Ihnen auch berichten, dass die Nichtbeanstandung des BMGs – diese Botschaft geht jetzt auch ein bisschen an die Vertreterin vom BMG, die uns auch zuhört – natürlich unter dem Vorbehalt stand, dass wir diese Klärung über den Bewertungsausschuss herbeiführen. Diese Klärung ist herbeigeführt, und das hat natürlich Auswirkungen auf den jetzt vorliegenden Beschlusssentwurf. Das heißt, dieser Dissens zur Definition der Einzeitigkeit ist im Prinzip erledigt. Es ist also nicht nötig, heute umfangreich darauf einzugehen.

Dann kann ich vielleicht auch berichten, und das wird ja sicher gleich Gegenstand der Anhörung sein, dass wir uns insbesondere auch mit Ihren Hinweisen zur Formulierung hinsichtlich der Lagekontrolle schon befasst haben, aber das können Sie uns jetzt gern gleich vortragen.

Dann können wir beginnen. Da ich die Nachricht erhalten habe, dass Prof. Schmidberger von der Straßenschutzkommission nicht teilnehmen kann, können wir nun unmittelbar in die Anhörung einsteigen. Für alle, die sich melden wollen, noch der kleine Hinweis: Tun Sie es einfach über den Chat, dann habe ich Sie sofort auf der Rednerliste.

Ich beginne mit der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, entweder Frau Prof. Grosu oder Frau Prof. Wittig-Sauerwein. Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Wittig-Sauerwein (DEGRO): Vielen Dank. Wenn es in Ordnung ist, würde ich starten. Frau Prof. Dr. Grosu wird mich sicherlich ergänzen.

Wir haben als DEGRO drei wichtige Punkte, die wir gern adressieren würden. Der eine ist die Rolle der Interdisziplinären Tumorkonferenz, die wir sehr wichtig finden in dem Sinne, dass man hier interdisziplinär alle zur Verfügung stehenden Diagnose- und auch Therapieverfahren abwägend diskutiert. Diese Tumorboardentscheidung, die dann interdisziplinär resultiert, muss selbstverständlich dokumentiert und dem Patienten mitgeteilt werden, damit der Patient eine informierte Entscheidung darüber treffen kann, welche Therapie er wünscht.

Gemäß der Strahlenschutzgesetzgebung ist es aber so, dass ausschließlich der fachkundige Facharzt die rechtfertigende Indikation für eine Strahlentherapie stellt und diese auch alleine verantwortet. Insofern hat die Tumorkonferenz eine beratende Funktion, aber der fachkundige Facharzt muss hinterher die Entscheidung über die strahlentherapeutische Behandlung treffen. Das ist sicherlich eine formale Entscheidung, die aber wichtig ist, auch völlig korrekt so abgebildet zu werden. – Insofern kein wirklich sachlicher Dissens, aber die Rolle der unterschiedlichen Gremien korrekt abzubilden ist, glaube ich, wichtig.

Der zweite Punkt, der uns sehr wichtig ist und den wir ausdrücklich begrüßen, ist, dass in die Entscheidung auch Qualitätskriterien für die Stereotaktische Strahlentherapie einfließen und definiert sind. Sie hatten das gerade angesprochen. Hier ist ein isoliertes Kriterium in die vorläufige Entscheidung eingegangen, wir halten es aber für wichtig, dass das auf die gesamte Behandlungskette erweitert wird. Um die Präzision und die Genauigkeit dieser Therapieform gewährleisten zu können, ist es nämlich wichtig, die gesamte Behandlungskette entsprechend durchzuführen. Hier sind auch bereits Qualitätskriterien definiert, zum Beispiel in der DIN ISO, die auch gerade noch einmal überarbeitet, erweitert wird. Und die Qualitätskriterien sollten auch über die ärztliche Stelle entsprechend kontrolliert werden.

Es ist also wichtig, dass diese bereits vorhandenen Qualitätskriterien in der gesamten Behandlungskette abgebildet werden – auch hier in dem entsprechenden Beschluss.

Der dritte Punkt, der uns wichtig ist, ist, dass aus unserer Sicht die Stereotaktische Strahlentherapie grundsätzlich zunächst als eine Alternative zum chirurgischen Vorgehen zu sehen ist und nicht das operative Vorgehen immer als primär bewertet wird. Sondern: Die Qualitätskriterien sind da nicht nachrangig. Grundsätzlich ist die nötige Abwägung der Therapiealternativen in der Tumorkonferenz verankert. Hier sollten auch beide Verfahren entsprechend dargestellt werden.

Die Radiochirurgie ist in vielen klinischen Situationen mit 1 bis 4 Hirnmetastasen die beste und primäre Therapieoption, und das ist uns wichtig zu berücksichtigen, insbesondere da es sich ja häufig um eine Situation handelt, wo Patienten in einer Palliativsituation sind, und hier gilt es besonders, auch die Belastung des Patienten entsprechend zu reduzieren. Wenn ein multimodales Vorgehen nötig ist, also erst eine Operation, dann eine obligate Radiochirurgie, um die lokale Kontrolle zu sichern, kann das in ausgewählten Fällen nötig sein, zum Beispiel wenn eine histologische Sicherung nötig ist oder wenn die Metastase drückt und insofern auch eine neurologische Symptomatik hervorruft. Aber es gibt andere Situationen, wo die Stereotaktische Strahlentherapie das ganz primäre Vorgehen ist, und das sollte hier auch entsprechend gewürdigt werden.

Ich gehe davon aus, dass Frau Grosu ergänzen möchte; insofern würde ich das Wort jetzt weitergeben.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Dann gebe ich das Wort Frau Grosu, ebenfalls Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. Bitte!

Frau Prof. Dr. Grosu (DEGRO): Vielen Dank. – Andrea Wittig hat das sehr schön zusammengefasst. Vielleicht ist nur noch einmal zu betonen: In der Tat ist die Radiochirurgie eine ablative Behandlung, das heißt durch die Radiochirurgie wird das Tumorgewebe zerstört, und so ist sie ein Äquivalent zur Operation, und das wissen wir schon seit 30 Jahren. Schon Ende der 90-er Jahre gab es Studien, die explizit die Radiochirurgie bei Hirnmetastasen mit der Operation verglichen haben. Es gab damals keine randomisierten, aber große retrospektive Studien, und da war eine Überraschung für alle, dass die Radiochirurgie eine lokale Kontrolle von bis zu 80 bis 85 Prozent erreicht hat und das wirklich ein Äquivalent zur Operation sein kann.

Ich glaube, es gibt überhaupt keinen Interessenkonflikt mit den Neurochirurgen, weil viele neurochirurgische Kollegen diese Therapie auch durchführen und wir Strahlentherapeuten von den Neurochirurgen auch in diesem Sinne sehr viel gelernt haben. Aber was Frau Prof. Wittig sagt, stimmt absolut.

Und dann weiter zur Argumentation, auch in Betrachtung über die Zeitachse: Es gibt auch randomisierte Studien. Ich erwähne die RCT-Studie von Kocher, in die fast 400 Patienten eingeschlossen waren. In einem Arm dieser Studie wurden die Patienten mit alleiniger Radiochirurgie behandelt und in einem anderen Arm wurden sie mit alleiniger Operation behandelt. Dann wird randomisiert, plus-minus Ganzhirnbestrahlung. Immerhin beträgt die Rezidivrate in dem Arm mit alleiniger Operation 50 - 60 Prozent, in dem Arm mit alleiniger Radiochirurgie 30 Prozent. Daraufhin ist ein paar Jahre später auch die randomisierte Studie Operation plus-minus Radiochirurgie von Braun durchgeführt worden, und in dieser Studie Operation plus Radiochirurgie erreicht man nach sechs Monaten eine lokale Kontrolle von etwa 80 Prozent.

Ich wiederhole: In der Studie von Kocher mit alleiniger Radiochirurgie nach zwei Jahren lokale Tumorkontrolle 70 Prozent. Studie von Braun: Operation plus Radiochirurgie nach sechs Monaten lokale Kontrolle 80 Prozent. – Man geht davon aus, dass es nach zwei Jahren natürlich niedriger ist.

Summa summarum: Die Literatur sagt eindeutig, diese zwei Methoden sind mindestens äquivalent, wenn nicht die Radiochirurgie in manchen Situationen sogar die bessere lokale Kontrolle reicht.

Wie Frau Wittig sehr klar dargestellt hat: Man spricht über Patienten, die ellenlange Therapien haben und für die eine Therapie, die innerhalb einer halben Stunde nichtinvasiv durchgeführt werden kann, ein großer Vorteil ist. Ich finde es also nicht literaturkonform, wenn man sagt: „Zuerst einmal entscheiden wir, ob eine Operation möglich ist oder nicht, und an zweiter Stelle steht die Radiochirurgie.“ Das machen wir auch nicht mit unseren Kollegen in den Tumorkonferenzen oder auch bei Kongressen.

Ich glaube, die Diktion ist klar: Beide Optionen sind äquivalent, und die zwei Disziplinen müssen entscheiden, welche in der individuellen Situation die beste ist.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für dieses sehr klare Statement. – Dann übergebe ich jetzt, um das fortzusetzen, an die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie, an Herrn Prof. Rohde.

Herr Prof. Rohde (DGNC): Vielen Dank. – Ich möchte auch einige Aspekte erwähnen, obwohl vieles schon gesagt worden ist. Die Datenlage ist gerade von Frau Grosu dargestellt worden. Ich muss auch einleitend sagen, dass sich der Großteil unserer Vorstellungen hinsichtlich der Behandlungsformen von Hirnmetastasen eigentlich schon im Textentwurf widerspiegelt.

Um es noch einmal klar zu sagen: Es gibt natürlich alternative Verfahren, aber es gibt natürlich auch klare Situationen, wo man operieren muss, genauso, wie es nicht eindeutige Indikationen gibt, wo die Strahlentherapie, also die Einzeitbestrahlung, Vorteile bietet. Das ist meines Erachtens im Textentwurf auch gut aufgeführt, sodass es in der Tat zwei alternative Verfahren sind, die ganz klar ihre Stellung in der Behandlung von Patienten mit Metastasen haben.

Das Zweite, was ich noch einmal betonen möchte, und das ist schon in der ersten Stellungnahme gesagt worden, ist, dass die Indikationsstellung über Tumorkonferenzen erfolgen muss. Da ist unsere Vorstellung, dass es sinnvollerweise nicht nur über die Tumorkonferenzen in den Krankenhäusern läuft, sondern – wenn es geht – über die Konferenz von Neuroonkologischen Zentren, weil in ihnen eigentlich ausreichend Expertise von allen Seiten vorhanden ist, um die beste Therapie für die Patienten zu wählen.

Das ist eigentlich das, was vonseiten der Neurochirurgie dazu gesagt werden kann. Also zwei gute Verfahren, die klare Indikationen haben und die sich in der Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen durchaus ergänzen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Prof. Rohde. – Dann würde ich jetzt an die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik übergeben. Herr Dr. Moustakis und/oder Herr Dr. Black.

Herr Dr. Blanck (DGMP): Vielen Dank, ich würde das übernehmen. Wir sind auch in Übereinkunft mit der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie. Ein wichtiger Punkt sind im Prinzip die Qualitätskriterien.

In dem Beschlussentwurf gab es einige spezifische Anforderungen an die Radiochirurgie, die aus unserer Sicht nicht hinreichend sind und auch nicht umfänglich. Wir haben deswegen einen entsprechenden Änderungsvorschlag gemacht, um darauf zu verweisen, dass wir vor Kurzem eine Qualitätskriterien-Richtlinie entwickelt und auch publiziert haben, gemeinschaftlich mit der DEGRO und der DGMP, um für die Stereotaktische Strahlentherapie und vor allem auch für die Stereotaktische Radiochirurgie als Einzeit hier klar zu definieren, welche Qualitätskriterien für die gesamte Behandlungskette notwendig sind. Diese Anforderungen, diese Qualitätskriterien werden demnächst auch in eine neue DIN-Norm einfließen, die derzeit leider noch nicht fertig ist. Sie befindet sich sozusagen in der Überarbeitung. Auch die Ärztlichen Stellen werden diese Vorlage, die wir publiziert haben, bezüglich der Qualitätskriterien übernehmen; da sind wir gerade in einem sehr engen Austausch mit den entsprechenden Kollegen der Ärztlichen Stellen, um das für die Stereotaktische Strahlentherapie harmonisieren zu können.

Wir würden es also sehr begrüßen, wenn nicht eine spezifische Anforderung, wie in der Vorlage sozusagen, etabliert würde, sondern wirklich generelle Anforderungen für die Qualitätskriterien für die Stereotaktische Strahlentherapie, wie wir sie gemeinschaftlich publiziert haben.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Dr. Blanck. Bei mir sind noch Fragen offen, aber das können wir vielleicht nachher klären. – Möchten Sie ergänzen, Herr Dr. Moustakis?

Herr Dr. Moustakis (DGMP): Ich muss nicht viel ergänzen zu dem, was Herr Blanck gesagt hat. Er hat alles sehr gut dargestellt. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay, vielen Dank. – Herr Schmidberger ist nicht anwesend. Dann würde ich an Brainlab Sales GmbH, an Herrn Kompatscher oder Herrn Freislederer weitergeben.

Herr Kompatscher (Brainlab Sales GmbH): Herzlichen Dank. Ich starte einmal. Herr Freislederer kann dann gern noch ergänzen.

Ich möchte den Punkt von Andrea Wittig noch einmal unterstreichen, dass die Qualitätssicherung über die gesamte Behandlungskette hinweg ein sehr zentraler Punkt ist. Hierzu haben wir in der Stellungnahme unter den Punkten 1 bis 3 einen Änderungsvorschlag eingereicht.

In § 3 wird ja schon ausführlich auf die Voraussetzungen auf ärztlicher Seite eingegangen, welche zur Leistung von Stereotaktischer Radiochirurgie bei Hirnmetastasen notwendig sind. Wir

möchten dies auch noch einmal in Punkt 4, der auf die wichtigen Kriterien zur Sicherung der Qualität eingeht, hervorheben.

Deshalb bringen wir für den zweiten Satz in Absatz 4 von § 3 unter dem Punkt „Die Durchführung der Leistung darf nur mit folgendem Bestrahlungsgeräten erfolgen“ noch einen Änderungsvorschlag ein, nämlich:

Unabdingbar für die präzise Applikation der hochdosierten Bestrahlung und Schonung des Umgebungsgewebes ist die Anwendung von spezifischen Planungssoftwaresystemen im Vorfeld der Bestrahlung notwendig, und das Einhalten der Qualitätskriterien während der SRS erfolgt mit dem Einsatz stereotaktischer Rahmen oder der Anwendung simultaner Bildgebungsverfahren sowie aktiven Bewegungsmanagements anhand der inneren Patientenanatomie.

Dieser von uns eingereichte Vorschlag basiert auf den vom Ausschuss in den Tragenden Gründen angeführten Kriterien, nämlich unter Punkt 2.2, wo die Methode Stereotaktische Radiochirurgie genauer beschrieben wird, sowie unter den Punkt 2.8, wo genauer auf die Endpunkte der Qualitätssicherung eingegangen wird. – Herr Freislederer, möchten Sie ergänzen?

Herr Dr. Freislederer (Brainlab Sales GmbH): Was wir sehr gern betonen wollen, ist, dass wir mit der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie und der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik übereinstimmen, dass es klare Qualitätsanforderungen zur Überwachung der gesamten strahlentherapeutischen Kette geben muss, welche auf ihre Einhaltung kontrolliert und geprüft werden müssen. Nur so kann bei allen Bestandteilen dieser Kette davon ausgegangen werden, dass die Qualität dem Stand entspricht, wie man heutzutage behandeln will. Das erfolgt natürlich zum einen durch personelle Dinge – Weiterbildungen und personelle Voraussetzungen –, aber der technische Hintergrund ist natürlich auch da: Es braucht anständige Geräte für die gesamte Qualitätssicherung und auch zur Durchführung der Bestrahlung.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ganz herzlichen Dank. – Dann würde ich weitergeben an Varian, Siemens Healthineers company, an Herrn Fraederich oder Herrn Colaone oder beide.

Herr Fraederich (Varian - a Siemens Healthineers company): Vielen Dank, Frau Dr. Lelgemann. Wir bedanken uns für die Gelegenheit der Stellungnahme und haben ein großes Interesse an dieser Methodenbewertung, da Deutschland eines der wenigen Länder ist, in denen die ambulante Erstattung der SRS noch nicht stattfindet.

Es gab ja schon einige Redundanzen; auch ich versuche, sie zurückzuhalten, muss aber noch einmal darauf eingehen, dass wir uns die Einführung der SRS in den Katalog in der Gebührenordnungsposition 235/21, wie das jetzt vom Bewertungsausschuss beantwortet wurde, bisher nicht für die Behandlung von intrakraniellen Metastasen vorstellen konnten, weil es schon allein aufgrund des Volumens weit außerhalb des Aufwands liegt, der damit verbunden ist und natürlich auch die vielfach erwähnten Qualitätskriterien wie die Positionierung, das zwingende MRT zur Planung bei der Bildgebung nicht abgebildet waren.

Das heißt, wir sehen die Stereotaktische Radiochirurgie bei intrakraniellen Metastasen als eine eigene Leistung, die – und da schließen wir uns auch den bisherigen Wortbeiträgen, insbesondere der DEGRO, also von Frau Prof. Wittig-Sauerwein und Prof. Grosu an – ganz eigene Anforderungen an die Behandlung stellt.

Dann gibt es gar nicht mehr so viel zu ergänzen; viel Gutes und Richtiges ist gesagt worden. Wir glauben schon, dass man bei der Frage ein Einzeitigkeit oder Mehrzeitigkeit bezüglich der Aufnahme in den Katalog auch in der Verantwortung ist, die Therapiefreiheit der Ärztinnen und Ärzte abzubilden und nicht einzugrenzen – und das natürlich vor dem Hintergrund der hohen Individualität der Behandlung, der einzelnen Behandlung, die von der Zahl der Metastasen und deren Größe abhängt.

Es sollte also die Freiheit gegeben werden, auch eine mehrfache Bestrahlung bei einmaliger Planung durchzuführen.

Die therapieimmanenten Vorteile der SRS sind mehrfach erwähnt und haben auch damit zu tun. Das war ja immer noch eine offene Frage, was die Studienlage anging bzw. ob weitere Studienergebnisse zu erwarten wären. Aus unserer Sicht und nach unserer Kenntnis ist das nicht der Fall, was natürlich auch damit zusammenhängt, dass die breite Verankerung in der Versorgung und die Vorteile bei der noch stattfindenden Primärtumorversorgung, die nicht unterbrochen werden muss, bei einer Stereotaktischen Chirurgie dazu führt, dass nicht mehr viele Anwenderinnen und Anwender dazu bereit sind, Randomisierungen vorzunehmen und da auch in ethische Schwierigkeiten geraten. – Dies noch als kurzes Statement von uns. Ansonsten sind wir natürlich gern bereit, Fragen zu beantworten.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für Ihre präzise Stellungnahme. – Herr Colaone, haben Sie Ergänzungen? Sonst würde ich die Runde für Fragen eröffnen wollen.

Herr Colaone (Varian - a Siemens Healthineers company): Keine Ergänzungen, Frau Lelgemann.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay. – Dann zunächst ganz herzlichen Dank für Ihre differenzierten Stellungnahmen und Darstellungen. Der G-BA ist natürlich nie dagegen, dass Sie noch mehr Qualitätskriterien erfüllen als die, die wir vorgeben – das nur als Bemerkung an dieser Stelle. Gemeinhin kassieren wir ja Kritik dafür, dass wir irgendwie überbordende Anforderungen stellen; diesmal ist es andersherum. – Aber das ist nur eine Bemerkung.

Gibt es Fragen aus dem Kreis der Teilnehmer des Unterausschusses? – Jawohl, die KBV bitte.

KBV: Erst einmal herzlichen Dank von unserer Seite für die schriftlichen und mündlichen Eingaben, die Sie gemacht haben. Ich habe einen Kommentar, kombiniert mit einer Rückfrage an die DEGRO, und zwar geht es um den dritten Aspekt, den Sie aus Ihrer Stellungnahme gerade noch einmal mündlich vorgetragen haben, nämlich die Frage, inwiefern wir bei der Indikationsbeschreibung hier sachgerecht vorgehen, wenn wir schreiben, dass die SRS nur als primäre Maßnahme infrage kommt, wenn die Operation in der Gesamtschau nicht in Betracht kommt.

Ich versuche, an der Stelle erst einmal ein Missverständnis oder ein mögliches Missverständnis aus dem Weg zu räumen: Wir sind bei der Formulierung der Indikationsbeschreibung davon ausgegangen, dass es bestimmte Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen gibt, die eindeutig für eine Operation geeignet sind, beispielsweise solche mit einer solitären großen Hirnmetastase, und dass es eben andere Patientinnen und Patienten gibt, bei denen wiederum die Indikation zur Durchführung der SRS besteht. Dieser Überschneidungsbereich, also dass Patientinnen und Patienten gleichermaßen gleich gut geeignet sind für die SRS und die Operation, kommt eher selten vor. So stellt sich das für uns jedenfalls aus der Studienlage und auch aus der Versorgungssituation dar.

Durch die Formulierung der Indikationsbeschreibung wollten wir hier keine Hierarchisierung eröffnen, also nicht die SRS als eine nachrangige Option darstellen, sondern sie letztendlich von der Operation abgrenzen. Wir haben in den Tragenden Gründen auch dargestellt, dass bei der Beurteilung, ob eine Operation nicht in Betracht kommt, selbstverständlich eine Gesamtbetrachtung erfolgen muss, also auch Komorbiditäten zu berücksichtigen sind, Grunderkrankungen, Patientenpräferenzen, sodass das alles letztendlich in diese Beurteilung einfließt und so am Ende eine ausgewogene Entscheidung getroffen wird, ob die SRS oder die Operation in dem vorliegenden Fall durchzuführen ist.

Dieser langen Vorrede schließt sich meine Frage an: Trifft unsere Annahme zu, dass die Abgrenzung von Patientinnen und Patienten, die für SRS und Operation geeignet sind, gut möglich ist, und wenn ja: Erachten Sie die Formulierung, die wir gewählt haben, möglicherweise doch für vertretbar?

Ich frage das auch deswegen, weil wir ja auch einen IQWiG-Bericht vorliegen haben, und das IQWiG hat in dem Bericht eben für den Vergleich SRS versus Operation keinen Nutzen feststellen können. Das lag an einem Publikationsbias durch eine Studie, deren Ergebnisse nicht veröffentlicht worden sind, und das IQWiG konnte trotz mehrerer Rückfragen schlicht nicht

herausfinden, was mit diesen Patientinnen und Patienten war. Das mündete nun einmal formal in diesen Publikationsbias, und wir sind ein Stück weit an den IQWiG-Bericht und das Ergebnis gebunden oder müssen uns damit eben auch befassen und auseinandersetzen. Das war eben unser Weg, diese Studienlage letztendlich in einen Beschlussentwurf zu gießen. – Eine lange Rede; ich danke.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für die komplexe und absolut zielführende Fragestellung. Und wir wollen uns ja auch mit den IQWiG-Ergebnissen befassen und müssen es nicht nur. Vor diesem Hintergrund: Wer mag Stellung nehmen? – Die DEGRO ist gefragt.

Frau Prof. Dr. Wittig-Sauerwein (DEGRO): Aus meiner Sicht und auch aus Sicht der kollegialen Diskussion in der DEGRO ist es eben nicht so, dass beide Verfahren im Moment als Alternativen dargestellt sind, sondern hier eine klare Hierarchisierung formuliert ist.

In der Tat gibt es ziemlich klare Kriterien, wann die Operation primär erfolgen sollte und wann eine Stereotaktische Strahlentherapie. Hier ist eine ganz wichtige Guideline ja auch schon zitiert, nämlich die EANO-ESMO-Guideline, weshalb wir ebenfalls die Kriterien, die hier niedergelegt sind, so favorisieren würden. Ich habe deswegen ja eine ganz einfache Formulierungsänderung vorgeschlagen. Jetzt steht in dem Entwurf nämlich; ich kürze die Formulierung ab: „Eine Behandlung mit SRS ... kann als primäre Maßnahme, wenn eine operative Entfernung in der Gesamtschau nicht in Betracht kommt, durchgeführt werden.“

Unser Vorschlag wäre, hier abzukürzen und gar nicht die Operation miteinzufügen, sondern nur zu formulieren „... kann als primäre Maßnahme durchgeführt werden.“ – und dann als Verweis der Abgrenzung die EANO-ESMO-Guidelines aufzuführen. Ich glaube, damit kommt man in keiner Weise in Konflikt mit den Empfehlungen, die hier schon erarbeitet wurden. Es ist aber völlig sachgerecht, das entsprechend darzustellen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, wobei wir immer so ein bisschen Schwierigkeiten haben, eine Leitlinie zu zitieren. Das würde ich hier für ausgeschlossen halten; ich will jetzt nicht begründen, warum. – die Patientenvertretung bitte.

PatV.: Vielen Dank. – Vielen Dank auch unsererseits für die Ausführungen. Wir hätten noch eine Frage, die für die Patientenvertretung wichtig ist, einen hohen Stellenwert hat, nämlich an die DEGRO – ich glaube, das ist der richtige Beantworter –, welchen Stellenwert die 60-Cobalt-Gammastrahlung hat oder lineare Beschleuniger haben. Also welche Art von Strahlung ist denn die Wesentliche? Das finden wir in der Versorgung noch wichtig.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Genau. – Ich bekomme gerade die Meldung, dass sich noch jemand direkt zum Thema von eben gemeldet hat. Darf ich das noch machen? – Gut. Dann Herr Prof. Rohde direkt noch einmal zur Indikationsstellung und zur fraglichen Hierarchisierung in unserem Text. Herr Rohde!

Herr Prof. Rohde (DGNC): Ich hatte ja schon ausgeführt, dass es eigentlich doch verhältnismäßig klare Indikationen für die Operation gibt. Es gibt verhältnismäßig klare Indikationen für die Einzeitbestrahlung. Und dann gibt es natürlich ein Patientenkollektiv, bei dem man sicher das eine oder das andere machen kann. Das ist, glaube ich, das Patientenkollektiv, wegen dessen es so wichtig ist, dass wir die Tumorboards haben, denn dort wird eine Konsensentscheidung dazu getroffen, was für den individuellen Patienten am besten ist – und das sozusagen auch ein bisschen unabhängig der Formulierung, ob man jetzt die Strahlentherapie als Alternative zur Operation sieht oder als primäre Option. Solange das alles durch ein Tumorboard abgesichert ist, kann man natürlich auch eine primäre Strahlentherapie durchführen, das ist ganz klar, weil es individuell auch so möglich ist und für den individuellen Patienten durchaus auch die bessere Option manchmal darstellen kann. Aber wie gesagt: Wir haben, glaube ich, zwei Pole: Klare Indikationen für die Bestrahlung, klare Indikationen für die Operation, und den dritten Bereich, wo halt das Tumorboard dann entscheiden muss.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Prof. Rohde; das hat es jetzt noch einmal sehr gut deutlich gemacht.

Dann habe ich hier eine Meldung von Frau Prof. Grosu. Möchten Sie direkt zu diesem Punkt sprechen oder schon auf die Frage der Patientenvertretung antworten?

Frau Prof. Dr. Grosu (DEGRO): Direkt zu diesem Punkt, vielen Dank. – Ich wollte noch einmal betonen, dass es unserer Meinung nach schon wichtig wäre, den Text dementsprechend zu ändern, weil wir alle oder diejenigen, die wir das in der DEGRO wirklich sehr gründlich diskutiert haben, das anders verstanden haben. Und ich glaube, wie auch Herr Rohde sehr schön gesagt und klar dargestellt hat: Es gibt klare Definitionen für die eine Methode oder für die andere Methode oder klare Indikationen – und es gibt eine Grauzone. Für diese Grauzone sind die Tumorkonferenzen wichtig, und es muss immer im Sinne der Patienten entschieden werden.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Frau Prof. Grosu, ich glaube, das haben wir jetzt verstanden. – Dann stellte Frau Teupen die Frage nach der Bedeutung der 60-Cobalt-Bestrahlung, und die richtete sich auch an die DEGRO.

Frau Prof. Dr. Wittig-Sauerwein (DEGRO): Sie sprechen einfach ein spezielles Gerät an, das für die Stereotaktische Strahlentherapie geeignet ist. Es gibt verschiedene Geräte, die graduelle Vor- und Nachteile haben, aber alle die entsprechende Präzision, Genauigkeit bieten, die nötig ist, um diese Therapie durchzuführen – vorausgesetzt, die Qualitätskriterien, wie wir schon wiederholt gesagt haben, werden berücksichtigt. Da gibt es jetzt keinen Vorteil für ein spezifisches Gerät, um die Stereotaktische Strahlentherapie von Hirnmetastasen durchzuführen, sondern sie stehen, wie gesagt, gleichwertig nebeneinander, wenn die Qualitätskriterien eingehalten werden.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Frage ausreichend beantwortet?

PatV.: Ja. Danke.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann Herr Dr. Blanck, Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik. Bitte!

Herr Dr. Blanck (DGMP): Ich möchte eigentlich nur Frau Prof. Wittig sekundieren und genau das noch einmal bestätigen: Die Geräte sind als gleichwertig anzusehen, wenn sie die Qualitätskriterien erfüllen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay, vielen Dank, Herr Blanck. – Gibt es weitere Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses? – Das sehe ich im Moment nicht. Gibt es Ihrerseits noch dringenden Ergänzungsbedarf? – Das sehe ich auch nicht, sodass ich mich ganz herzlich für diese konstruktive und informative Anhörung und für Ihre Teilnahme und die Zusendung der schriftlichen Stellungnahmen bedanke.

Vielen, vielen Dank! Ich wünsche Ihnen allen noch einen guten Tag.

Schluss der Anhörung: 11:37 Uhr