

Aus der Klinik für Strahlentherapie

der Universität zu Lübeck

Lehrstuhlinhaber: Prof. Dr. med. Dirk Rades

**Palliative Strahlentherapie von Patienten /innen mit
einem metastasierten malignen Melanom**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Lena Sehmisch

aus Fritslar

Lübeck 2020

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dirk Rades

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Tobias Bartscht

Tag der mündlichen Prüfung: 03.11.2020

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 03.11.2020

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

- I. Einleitung und Fragestellung
- II. Welche der Melanompatienten mit 1-3 Hirnmetastasen profitieren von einer Ganzhirnbestrahlung zusätzlich zur Radiochirurgie?
- III. Entwicklung eines Überlebensscores für Patienten nach alleiniger Radiochirurgie bei zerebralen Metastasen eines Melanoms
- IV. Alleinige Radiochirurgie für Patienten mit 1-3 neu diagnostizierten Hirnmetastasen eines Melanoms: Einfluss der Dosis auf das Therapieergebnis
- V. Entwicklung eines Überlebensscores für Patienten mit zerebralen Melanommetastasen
- VI. Vergleich der Dosisregime 20 x 2 Gy und 12 x 3 Gy bei der Ganzhirnbestrahlung von Patienten mit multiplen zerebralen Melanommetastasen
- VII. Diskussion und Ausblick
- VIII. Zusammenfassung
- IX. Literaturverzeichnis
- X. Anhang
- XI. Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

BRAF	rapidly accelerated fibrosarcoma der Isoform B
DS-GPA	diagnosis-specific graded prognostic assessment
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FSRT	fraktionierte stereotaktische Radiotherapie
Gy	Gray
KPS	Karnofsky-Index (Karnofsky performance status)
LDH	Laktatdehydrogenase
QoL	Lebensqualität (quality of life)
RPA	recursive partitioning analysis
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SRS	stereotaktische Radiochirurgie (stereotactic radiosurgery)
WBRT	Ganzhirnbestrahlung (whole brain radiotherapy)

Publikationen

Huttenlocher S, **Sehmisch L**, Schild SE, Blank O, Hornung D, Rades D (2014) Identifying Melanoma Patients with 1-3 Brain Metastases Who May Benefit from Whole-brain Irradiation in Addition to Radiosurgery. *Anticancer Res* 34(10):5589-5592

Sehmisch L, Huttenlocher S, Schild SE, Rades D (2014) Estimating survival of patients receiving radiosurgery alone for cerebral metastasis from melanoma. *J Dermatol* 41:918–921

Rades D, **Sehmisch L**, Huttenlocher S, Blank O, Hornung D, Terheyden P, Gliemroth J, Schild SE (2014) Radiosurgery Alone for 1-3 Newly Diagnosed Brain Metastases from Melanoma: Impact of the Dose on Treatment Outcomes. *Anticancer Res* 34(9):5079-5082

Sehmisch L, Schild SE und Rades D (2017) Development of a Survival Score for Patients with Cerebral Metastases from Melanoma. *Anticancer Res* 37(1):249-252

Rades D, **Sehmisch L**, Bajrovic A, Janssen S, Schild SE (2016) Comparison of 20x2 Gy and 12x3 Gy for Whole-brain Irradiation of Multiple Brain Metastases from Malignant Melanoma. *In Vivo* 30:917-920

I. Einleitung

Patienten, die im Verlauf einer Melanomerkrankung Hirnmetastasen entwickeln, haben eine schlechte Überlebensprognose von meist nur wenigen Monaten. In dieser Situation hoffen die Patienten auf eine wirkungsvolle Therapie, die ihre Lebenszeit verlängert, ihre Symptome lindert, aber gleichzeitig auch ihre Lebensqualität erhält und diese nicht durch starke Nebenwirkungen oder eine lange belastende Therapie einschränkt. Sie erwarten von ihrem Arzt, dass er ein Therapiekonzept vorschlägt, das auf ihre individuelle Situation angepasst ist und ihrer Prognose, ihrem Risiko für Progress und ihrem Zustand Rechnung trägt.

Uns Ärzten stehen dafür eine Reihe von Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, aus denen wir auswählen und die wir kombinieren können. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag leisten, um in einer solchen Situation eine gute Entscheidung für den Patienten treffen zu können.

Bei etwa 10-40 % der Patienten, die an einem Melanom erkrankt sind, treten im Verlauf symptomatische Hirnmetastasen auf (26), und diese sind die häufigste Todesursache bei Melanompatienten (20). Die Therapie von zerebralen Metastasen hat somit für Melanompatienten einen hohen Stellenwert. Insgesamt sind Melanome nach Mammakarzinom und Lungenkarzinom der dritthäufigste Primärtumor bei Vorliegen von Hirnmetastasen (11, 26).

Die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt laut Sperduto et al. etwa 6,7 Monate (31). Dabei ist die Prognose von Patienten mit singulärer Hirnmetastase signifikant besser als bei Vorliegen einer multiplen zerebralen Metastasierung (23). Auch weitere Risikofaktoren und die durchgeführte Therapie beeinflussen die Prognose, so dass die Überlebenszeit der Patienten z.B. in der o.g. Studie von Sperduto et al. zwischen 3 und 13 Monaten lag (31).

Mit Operation, Strahlentherapie [stereotaktische Radiochirurgie (SRS) / fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (FSRT) oder Ganzhirnbestrahlung (WBRT)] und verschiedenen systemischen Therapien stehen eine Reihe von Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Die Therapie unterscheidet sich, je

nachdem, ob eine/wenige Hirnmetastasen vorliegen oder ob eine multiple Hirnmetastasierung besteht. Üblicherweise wird bei ein bis drei Hirnmetastasen die SRS/FSRT oder eine neurochirurgische Operation durchgeführt, bei multiplen Metastasen die Ganzhirnbestrahlung oder systemische Therapien. Diese Therapien können aber auch kombiniert werden und sich ergänzen.

So gibt es die Überlegung, bei limitierter Metastasierung im Anschluss an eine stereotaktische Bestrahlung der sichtbaren Metastasen eine WBRT durchzuführen, um potentielle Mikrometastasen zu behandeln und so einen zerebralen Progress im Verlauf zu verhindern. Auf der anderen Seite kann eine zusätzliche WBRT das Risiko für die Entwicklung von neurokognitiven Nebenwirkungen (z.B. Störungen von Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Konzentration, Sprache, Lernfähigkeit) erhöhen (4, 5). Da dies die Lebensqualität der Patienten z.T. erheblich einschränken kann, sollte die zusätzliche WBRT nur bei Patienten eingesetzt werden, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von weiteren zerebralen Metastasen haben.

In der Literatur wird die Frage, ob eine adjuvante WBRT einen Vorteil für die Patienten bringt, kontrovers diskutiert und viele Ärzte sind zunehmend zurückhaltend mit der adjuvanten WBRT (30). Fraglich bleibt, ob es eine spezielle Patientengruppe gibt, welche dennoch von der WBRT profitiert.

Zur Abschätzung der Prognose können Überlebensscores verwendet werden, bei denen die Patienten anhand von bestimmten, signifikant mit dem Überleben verknüpften Merkmalen in Gruppen eingeteilt werden. Für diese können dann wiederum individuell angepasste Therapieempfehlungen gegeben werden. Ähnlich kann z.B. mit der Frage des Rezidivrisikos für zerebrale Metastasen verfahren werden.

Fragestellung

Im Rahmen dieser Dissertation wurden verschiedene Studien zur Strahlentherapie von zerebralen Melanometastasen durchgeführt.

Die zentrale Fragestellung lautet dabei: Eine wie lange und intensive Strahlentherapie sollte ein Patient erhalten, so dass die Therapie effektiv ist ohne ihn in der verbleibenden Überlebenszeit zu sehr zu belasten?

Hieraus ergeben sich die Fragestellungen der einzelnen Studien.

1. Wie kann die verbleibende Überlebenszeit der Patienten (mit wenigen bzw. multiplen Hirnmetastasen) eingeschätzt werden und welche Faktoren beeinflussen diese?
2. Kann die alleinige WBRT bei multiplen Hirnmetastasen verkürzt werden ohne an Effektivität zu verlieren?
3. Bringt die Dosisescalation der stereotaktischen Bestrahlung einen verbesserten Effekt? Und schließlich:
4. Welche Patienten profitieren von einer WBRT zusätzlich zur stereotaktischen Bestrahlung?

Der Vorteil dieser Studien ist, dass nur Patienten mit Hirnmetastasen einer einzigen Histologie untersucht wurden und nur Patienten eingeschlossen wurden, die nicht vorbestrahlt sind. In vielen anderen Studien werden Hirnmetastasen verschiedener Primärtumore zusammengefasst (1, 4, 5, 17, 21). Die Metastasen zeigen jedoch ein unterschiedliches biologisches und klinisches Verhalten und die Ergebnisse sind nicht unbedingt auf Melanome übertragbar.

II. Welche der Melanompatienten mit 1-3 Hirnmetastasen profitieren von einer Ganzhirnbestrahlung zusätzlich zur Radiochirurgie?

Huttenlocher S, Sehmisch L, Schild SE, Blank O, Hornung D, Rades D (2014) Identifying Melanoma Patients with 1-3 Brain Metastases Who May Benefit from Whole-brain Irradiation in Addition to Radiosurgery. Anticancer Res 34(10):5589-5592 [Impact Factor (2019): 1,935]

Im Rahmen dieser Studie wurde ein Score entwickelt, mit dem abgeschätzt werden kann, welche Melanompatienten mit 1-3 Hirnmetastasen von einer Ganzhirnbestrahlung zusätzlich zur Radiochirurgie profitieren. Es wurden 69 Melanompatienten, die eine Radiochirurgie erhalten hatten, retrospektiv daraufhin untersucht, ob sich im weiteren Verlauf neue Hirnmetastasen außerhalb des Bestrahlungsfeldes entwickelten. Weiterhin wurden 10 Faktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf die Entwicklung neuer Hirnmetastasen untersucht (Tabelle 1).

Tabelle 1: Intrazerebrale Kontrolle (keine neuen Hirnmetastasen nach 6 Monaten)

	Intrazerebrale Kontrolle nach 6 Monaten (%)	p-Wert
LDH-Spiegel		
Normbereich (n = 37)	61	0,46
Erhöht (n = 19)	51	
Dosis der Radiochirurgie		
17-18 Gy (n = 16)	62	0,50
20 Gy (n = 36)	52	
21-22,5 Gy (n = 17)	59	
Alter		
≤ 65 Jahre (n = 34)	62	0,52
≥ 66 Jahre (n = 35)	50	
Geschlecht		
Weiblich (n = 39)	60	0,27
Männlich (n = 30)	51	
Karnofsky-Index		
70-80 (n = 28)	44	0,14
90-100 (n = 41)	63	
Summe der Durchmesser aller bestrahlten zerebralen Metastasen		
≤ 15mm (n = 35)	61	0,29
>15 mm (n = 34)	51	
Lage der zerebralen Metastasen		
Frontal (n = 23)	59	0,36
Temporal (n = 17)	64	
Andere (n = 29)	50	

Anzahl der Hirnmetastasen		
1 (n = 40)	67	
≥ 2 (n = 29)	41	0,047
Extrakranielle Metastasierung		
Nein (n = 20)	70	
Ja (n = 49)	50	0,12
Intervall zwischen Melanomdiagnose und SRS		
≤ 2 Jahre (n = 28)	50	
>2 Jahre (n = 41)	60	0,36

In der univariaten Analyse (Kaplan-Meier-Methode, log-rank-Test) zeigte die Anzahl der Hirnmetastasen (1 vs. ≥2) einen signifikanten Einfluss auf die intrazerebrale Kontrolle (keine neuen Hirnmetastasen) ($p=0,047$). Das Nicht-Vorhandensein extrakranieller Metastasen zeigte einen Trend ($p=0,12$). Diese zwei Faktoren zeigten auch in der multivariaten Analyse (Cox Proportional Hazard Model) einen Trend und wurden in den Score integriert. Es wurde die Rate der Patienten, die nach 6 Monaten keine neuen Hirnmetastasen entwickelt hatten (in %), durch 10 dividiert und so die Punktwerte für den Score errechnet. Es ergaben sich Punktwerte von 9, 11, 12 und 14 Punkten. Die Punktwerte 11 und 12 wurden zusammengefasst, so dass drei Prognosegruppen entstanden. Die zugehörigen Raten für die intrazerebrale Kontrolle nach 6 Monaten waren 28% (Gruppe A), 60% (Gruppe B) und 92% (Gruppe C) (Abb. 1). Dieser Score ermöglicht eine Einschätzung, ob Patienten nach einer Radiochirurgie für 1-3 zerebrale Melanommetastasen von einer zusätzlichen Ganzhirnbestrahlung profitieren. Für die Patienten der Gruppe A wird eine zusätzliche Ganzhirnbestrahlung empfohlen, für Gruppe B sollte eine Ganzhirnbestrahlung erwogen werden, bei den Patienten der Gruppe C kann auf die Radiatio verzichtet werden.

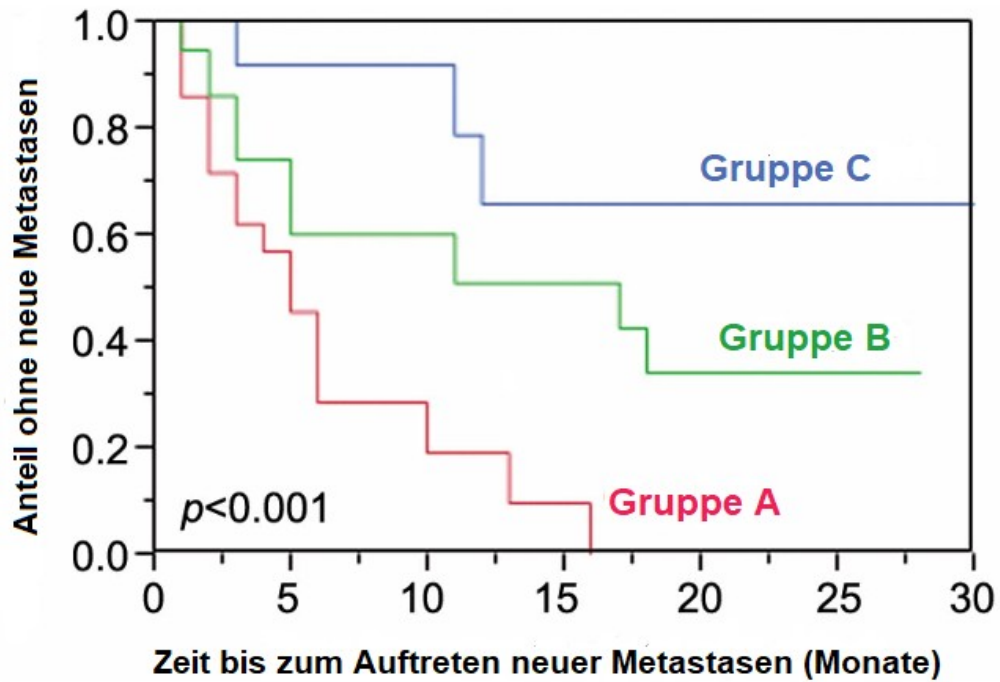


Abbildung 1: intrazerebrale Kontrolle (keine neuen Hirnmetastasen): Kaplan-Meier-Kurven der drei Prognosegruppen A (9 Punkte), B (11-12 Punkte) und C (14 Punkte). Der p-Wert wurde durch den log-rank-Test gewonnen.

III. Entwicklung eines Überlebensscores für Patienten nach alleiniger Radiochirurgie bei zerebralen Metastasen eines Melanoms

Sehmisch L, Huttenlocher S, Schild SE, Rades D (2014) Estimating survival of patients receiving radiosurgery alone for cerebral metastasis from melanoma. J Dermatol 41:918–921 [Impact Factor (2018): 3,377]

In dieser Studie wurde ein Prognosescore entwickelt, mit dem das Überleben von Melanompatienten mit 1-3 Hirnmetastasen abgeschätzt werden kann. Die Daten von insgesamt 69 Melanompatienten, die eine alleinige Radiochirurgie erhalten hatten, wurden retrospektiv analysiert und es wurden 10 Faktoren auf ihren Einfluss auf das Überleben nach Radiatio untersucht. Diese Faktoren sind zusammen mit den zugehörigen 12-Monats-Überlebensraten in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 2: 12-Monats-Überlebensraten nach Radiochirurgie sowie Punktwerte der 4 signifikanten Prognosefaktoren

	Überleben nach 12 Monaten (%)	p-Wert	Punktwert
LDH-Spiegel†			
Normbereich (n = 37)	46		5
Erhöht (n = 19)	11	<0,001	1
Dosis der Radiochirurgie			
17-18 Gy (n = 16)	31		
20 Gy (n = 36)	43		
21-22,5 Gy (n = 17)	49	0,33	
Art der Radiochirurgie			
Linearbeschleuniger (n = 56)	43		
Cyberknife (n = 11)	27	0,64	
Alter			
≤ 65 Jahre (n = 34)	48		
≥ 66 Jahre (n = 35)	37	0,45	
Geschlecht			
Weiblich (n = 39)	33		
Männlich (n = 30)	53	0,90	
Karnofsky-Index			
70-80 (n = 28)	16		2
90-100 (n = 41)	59	<0,001	6
Summe der Durchmesser aller bestrahlten zerebralen Metastasen			
≤ 15mm (n = 35)	52		5
>15 mm (n = 34)	30	0,017	3

Lage der zerebralen Metastasen			
Frontal (n = 23)	31		
Temporal (n = 17)	46		
Andere (n = 29)	47	0,27	
Anzahl der Hirnmetastasen			
1 (n = 40)	40		
≥ 2 (n = 29)	44	0,59	
Extrakranielle Metastasierung			
Nein (n = 20)	59		6
Ja (n = 49)	34	0,041	3
Intervall zwischen Melanomdiagnose und SRS			
≤ 24 Monate (n = 28)	36		
>24 Monate (n = 41)	47	0,37	

† unbekannt bei 13 Patienten

Signifikant mit besserem Überleben assoziiert (Kaplan-Meier-Methode, log-rank-Test) waren ein LDH-Spiegel vor Radiatio im Normbereich ($p < 0,001$), ein Karnofsky-Index von 90-100 ($p < 0,001$), eine Summe der Durchmesser aller bestrahlten zerebralen Metastasen (kumulativer maximaler Durchmesser) ≤ 15 mm ($p = 0,017$) und das Nicht-Vorhandensein extrazerebraler Metastasen ($p = 0,041$). Diese Variablen wurden in den Prognosescore integriert. Die jeweilige 12-Monats-Überlebensrate (in %) wurde durch 10 dividiert und so der Punktwert für den Score errechnet. Die Punktwerte sind ebenfalls in Tabelle 2 angegeben.

Die Punktwerte wurden addiert und es wurden drei Patientengruppen gebildet: < 15 Punkte (Gruppe 1, $n = 25$); 15 - 20 Punkte (Gruppe 2, $n = 34$); und > 20 Punkte (Gruppe 3, $n = 10$). Die jeweiligen 12-Monats-Überlebensraten in den 3 Gruppen waren 10%, 51% und 90% ($p < 0,001$). In Gruppe 1 starben die Patienten innerhalb der 12 Monate nach Strahlentherapie hauptsächlich aufgrund eines extrazerebralen Progresses, wohingegen die Todesursache bei den Patienten in Gruppe 2 vorwiegend ein zerebraler Progress war. In Gruppe 3 starb nur einer der 10 Patienten innerhalb der 12 Monate.

Angepasst an die Prognose der Patienten kann die Therapie der Hirnmetastasen individualisiert und das Risiko einer Über- oder Untertherapie minimiert werden.

IV. Alleinige Radiochirurgie für Patienten mit 1-3 neu diagnostizierten Hirnmetastasen eines Melanoms: Einfluss der Dosis auf das Therapieergebnis

Rades D, Sehmisch L, Huttenlocher S, Blank O, Hornung D, Terheyden P, Gliemroth J, Schild SE (2014) Radiosurgery Alone for 1-3 Newly Diagnosed Brain Metastases from Melanoma: Impact of the Dose on Treatment Outcomes. *Anticancer Res* 34(9):5079-5082 [Impact Factor (2019): 1,935]

Die Fragestellung dieser Studie war, ob eine Erhöhung der Dosis der Radiochirurgie über 20 Gy hinaus das Therapieergebnis und die Prognose der Patienten verbessert.

Es wurden insgesamt 54 Melanompatienten mit 1-3 neu diagnostizierten Hirnmetastasen retrospektiv analysiert. Zwei Dosisgruppen wurden miteinander verglichen (20 Gy vs. 21-22,5 Gy) und der Effekt auf die lokale Kontrolle der bestrahlten Hirnmetastasen, das Auftreten neuer Hirnmetastasen sowie das Überleben der Patienten untersucht. Außerdem wurden 7 weitere Variablen bezüglich ihres Einflusses auf die o.g. Endpunkte analysiert: Alter (≤ 65 vs. > 65 Jahre), Geschlecht, Karnofsky-Index (70-80 vs. 90-100), LDH-Spiegel vor Radiatio (im Normbereich vs. erhöht), Anzahl der Hirnmetastasen (1 vs. 2-3), das Vorhandensein extrakranieller Metastasen (ja vs. nein) sowie das Intervall zwischen Erstdiagnose des Melanoms und Radiatio (≤ 24 vs. > 24 Monate). Beide Dosisgruppen waren bezüglich dieser Variablen ausgeglichen.

In der univariaten Analyse (Kaplan-Meier-Methode, log-rank-Test) konnte eine signifikant verbesserte lokale Kontrolle durch die erhöhte Dosis gezeigt werden ($p=0,02$). Ein Effekt auf das Überleben sowie auf das Auftreten neuer Hirnmetastasen zeigte sich nicht.

Einen Effekt auf die lokale Kontrolle zeigte in der univariaten Analyse neben der erhöhten Dosis auch ein LDH-Spiegel im Normbereich ($p= 0,024$) (Tabelle 3). Beide Faktoren waren auch in der multivariaten Analyse (Cox Proportional Hazard Model) signifikant.

Tabelle 3: Univariate Analyse der lokalen Kontrolle der bestrahlten Metastasen

	Lokale Kontrolle nach 6 Monaten (%)	Lokale Kontrolle nach 12 Monaten (%)	p-Wert
SRS Dosis			
20 Gy	83	72	
21-22,5 Gy	100	100	0,020
Alter			
≤ 65 Jahre	88	73	
>65 Jahre	90	90	0,40
Geschlecht			
Weiblich	78	78	
Männlich	100	85	0,72
Karnofsky-Index			
70-80	86	86	
90-100	90	80	0,75
LDH-Spiegel			
Normbereich	96	91	
Erhöht	76	38	0,024
Anzahl der Hirnmetastasen			
1	82	77	
2-3	100	89	0,27
Extrakranielle Metastasierung			
Ja	87	77	
Nein	90	83	0,90
Intervall zwischen Tumordiagnose und SRS			
≤ 24 Monate	89	70	
>24 Monate	90	90	0,77

Mit dem Auftreten neuer Hirnmetastasen (intrazerebrale Kontrolle) waren in der univariaten Analyse das Alter ($p=0,049$) sowie die Anzahl der Hirnmetastasen ($p=0,027$) signifikant assoziiert, in der multivariaten Analyse war keiner der Faktoren signifikant (Tabelle 4).

Tabelle 4: Univariate Analyse der intrazerebralen Kontrolle (keine neuen Hirnmetastasen)

	Intrazerebrale Kontrolle nach 6 Monaten (%)	Intrazerebrale Kontrolle nach 12 Monaten (%)	p-Wert
SRS Dosis			
20 Gy	52	31	
21-22,5 Gy	61	61	0,13
Alter			
≤ 65 Jahre	68	48	
>65 Jahre	42	36	0,049
Geschlecht			
Weiblich	59	45	
Männlich	51	41	0,52

Karnofsky-Index			
70-80	45	40	
90-100	63	46	0,12
LDH-Spiegel			
Normbereich	63	54	
Erhöht	47	23	0,15
Anzahl der Hirnmetastasen			
1	68	47	
2-3	34	36	0,027
Extrakranielle Metastasierung			
Ja	69	49	
Nein	50	41	0,19
Intervall zwischen Tumordiagnose und SRS			
≤ 24 Monate	46	33	
>24 Monate	61	50	0,16

Einen positiven Effekt auf das Überleben zeigten in der univariaten Analyse ein guter Karnofsky-Index ($p < 0,001$) und LDH-Werte im Normbereich ($p < 0,001$) (Tabelle 5). Beide Faktoren waren auch in der multivariaten Analyse signifikant.

Tabelle 5: Univariate Analyse des Überlebens

	Überleben nach 6 Monaten (%)	Überleben nach 12 Monaten (%)	p-Wert
SRS Dosis			
20 Gy	64	42	
21-22,5 Gy	72	65	0,13
Alter			
≤ 65 Jahre	66	57	
>65 Jahre	68	41	0,33
Geschlecht			
Weiblich	59	41	
Männlich	76	57	0,87
Karnofsky-Index			
70-80	41	20	
90-100	84	68	<0,001
LDH-Spiegel			
Normbereich	82	70	
Erhöht	42	21	<0,001
Anzahl der Hirnmetastasen			
1	67	47	
2-3	67	51	0,64
Extrakranielle Metastasierung			
Ja	94	66	
Nein	55	42	0,055
Intervall zwischen Tumordiagnose und SRS			
≤ 24 Monate	71	50	
>24 Monate	64	48	0,62

V. Entwicklung eines Überlebensscores für Patienten mit zerebralen Melanometastasen

Sehmisch L, Schild SE und Rades D (2017) Development of a Survival Score for Patients with Cerebral Metastases from Melanoma. Anticancer Res 37(1):249-252

[Impact factor (2019): 1,935]

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden 45 Patienten mit zerebralen Metastasen eines Melanoms nach alleiniger Ganzhirnbestrahlung (WBRT) hinsichtlich ihrer Überlebensprognose analysiert. Es wurden 6 Variablen auf ihren Einfluss auf das Überleben hin untersucht: Alter (≤ 55 vs. ≥ 56 Jahre), Geschlecht, Karnofsky-Index (≤ 70 vs. ≥ 80), Anzahl der zerebralen Metastasen (1-3 vs. ≥ 4), extrakranielle Metastasierung (nein vs. ja) und Intervall zwischen Erstdiagnose des Melanoms und WBRT (≤ 24 vs. ≥ 25 Monate) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Überlebensraten nach untersuchten Variablen 3, 6 und 12 Monate nach WBRT

	Überleben nach 3 Monaten (%)	Überleben nach 6 Monaten (%)	Überleben nach 12 Monaten (%)	p-Wert
Alter bei WBRT				
≤ 55 Jahre	78	57	31	<0,0001
≥ 56 Jahre	41	9	0	
Geschlecht				
Weiblich	71	43	21	0,18
Männlich	55	29	12	
Karnofsky-Index				
≤ 70	38	6	0	0,0008
≥ 80	72	48	24	
Anzahl der Hirnmetastasen				
1-3	91	45	15	0,26
≥ 4	50	29	15	
Extrakranielle Metastasen				
Nein	100	83	21	0,07
Ja	54	26	14	
Intervall zwischen Melanomdiagnose und WBRT				
≤ 24 Monate	45	32	19	0,54
≥ 25 Monate	74	35	13	

Die beiden Faktoren Alter und Karnofsky-Index, die in der univariaten Analyse signifikant mit dem Überleben verknüpft waren, wurden zusätzlich in der

multivariaten Analyse (Cox Proportional Hazard Model) untersucht. Hier war das Alter der Patienten weiterhin signifikant mit dem Überleben verknüpft ($p=0,002$) und der Karnofsky-Index zeigte einen deutlichen Trend ($p=0,056$). Zur Berechnung des Überlebensscores wurde für jede der Variablen für die Subgruppe mit besserer Prognose jeweils ein Punkt vergeben und 0 Punkte für die Subgruppe mit schlechterer Prognose. Es wurden drei Prognosegruppen gebildet: 0, 1 und 2 Punkte. Die medianen Überlebenszeiten betragen 1 Monat, 4 Monate und 10 Monate. Die 6-Monats-Überlebensraten lagen bei 0%, 21% und 63% (Tabelle 7).

Tabelle 7: Überlebensraten der drei Prognosegruppen 3, 6 und 12 Monate nach WBRT

	Überleben nach 3 Monaten (%)	Überleben nach 6 Monaten (%)	Überleben nach 12 Monaten (%)	p-Wert
Prognosegruppe				
0 Punkte (n=12)	25	0	0	
1 Punkt (n=14)	64	21	0	
2 Punkte (n=19)	79	63	38	<0,0001

Dieser Score ermöglicht die Abschätzung der Überlebenszeit von Patienten mit zerebralen Melanometastasen nach WBRT, um Therapieentscheidungen wie z.B. die Entscheidung für ein bestimmtes Dosisregime zu erleichtern.

VI. Vergleich der Dosisregime 20 x 2 Gy und 12 x 3 Gy bei der Ganzhirnbestrahlung von Patienten mit multiplen zerebralen Melanometastasen

Rades D, Sehmisch L, Bajrovic A, Janssen S, Schild SE (2016) Comparison of 20x2 Gy and 12x3 Gy for Whole-brain Irradiation of Multiple Brain Metastases from Malignant Melanoma. *In Vivo* 30:917-920 [Impact factor (2019): 1,609]

In dieser Studie wurden die Dosisregime 20 x 2 Gy und 12 x 3 Gy bezüglich der Endpunkte intrazerebrale Kontrolle und Überleben miteinander verglichen.

Es wurden insgesamt 23 Patienten mit mehr als einer zerebralen Metastase retrospektiv analysiert, die eine alleinige Ganzhirnbestrahlung (WBRT) mit 20 x 2 Gy (11 Patienten) über 4 Wochen oder 12 x 3 Gy (12 Patienten) über zweieinhalb Wochen erhalten hatten. Die beiden Patientengruppen wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode und des log-rank-Tests miteinander verglichen.

Die 6- und 12-Monatsraten für die intrazerebrale Kontrolle lagen in der Gruppe mit 20 x 2 Gy bei 17% bzw. 0%, in der Gruppe mit 12 x 3 Gy bei 42% bzw. 11% ($p=0,28$) (Abb. 2). Die 6- und 12-Monats-Überlebensraten lagen bei 36% bzw. 9% (20 x 2 Gy) sowie bei 50% bzw. 25% (12 x 3 Gy) ($p=0,75$) (Abb. 3).

Ein Fraktionierungsregime von 12 x 3 Gy erscheint nach den Ergebnissen dieser Studie bezüglich intrazerebraler Kontrolle und Überleben also nicht schlechter zu sein als eine WBRT mit 20 x 2 Gy. Der Vorteil der Fraktionierung mit 12 x 3 Gy ist eine verkürzte Behandlungszeit. Dies ist insbesondere für Patienten mit schlechter Prognose ein Vorteil.

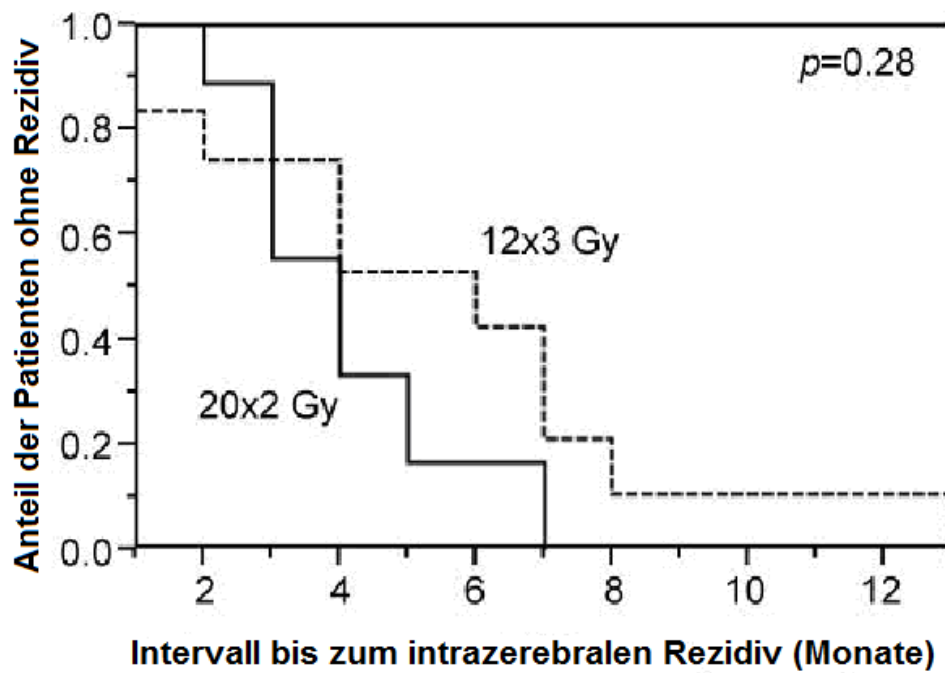


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für die intrazerebrale Kontrolle

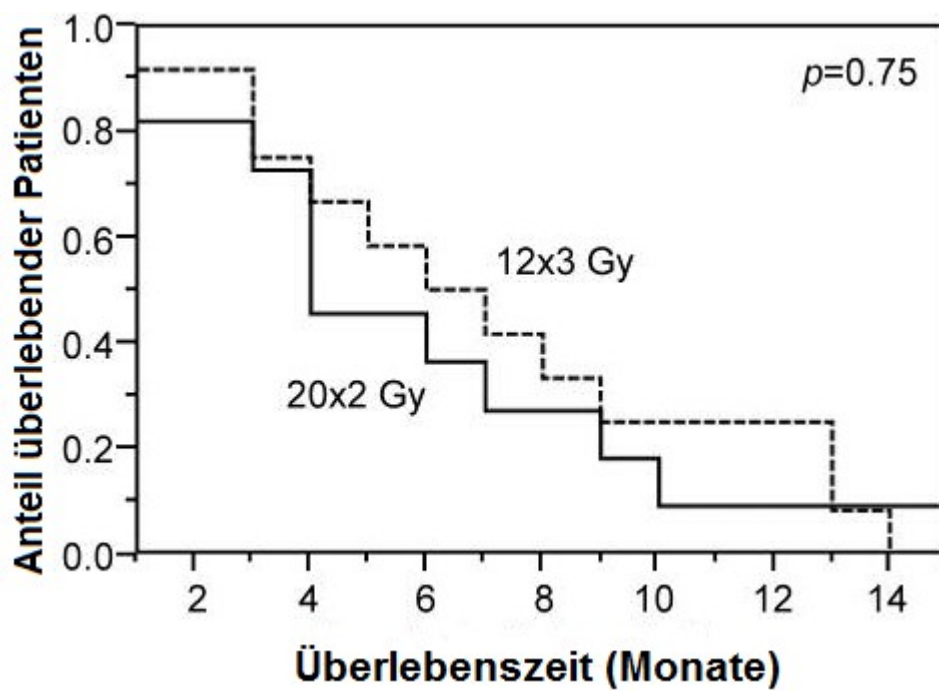


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben

VII. Diskussion

Für die Therapie von zerebralen Metastasen eines malignen Melanoms stehen mit Operation, Strahlentherapie [stereotaktische Radiochirurgie (SRS) / fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (FSRT) oder Ganzhirnbestrahlung (WBRT)] und medikamentösen Therapien diverse Optionen zur Verfügung, die auch kombiniert werden können. Die Auswahl hängt von der Anzahl, Größe und Lage der Metastasen ab und sollte auch Faktoren wie Allgemeinzustand, Überlebensprognose und Rezidivrisiko des individuellen Patienten berücksichtigen.

Therapie der limitierten Metastasierung

Bei Vorhandensein einer limitierten Metastasierung (1-3 Hirnmetastasen) wird meist die SRS/FSRT oder eine Resektion durchgeführt. Die Frage, ob diese lokalen Therapien mit einer Ganzhirnbestrahlung (WBRT) kombiniert werden sollten, um eine eventuell bereits vorhandene Mikrometastasierung ebenfalls zu behandeln, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (1, 4, 5, 17, 21).

Zu dieser Fragestellung gibt es bisher einige randomisierte Studien, welche die Rolle der adjuvanten WBRT nach stereotaktischer Bestrahlung oder neurochirurgischer Operation untersuchen. So konnten Aoyama et al. in einer Studie mit 132 Patienten mit zerebralen Metastasen unterschiedlicher Histologien einerseits eine Verbesserung der lokalen Kontrolle und auch der distanten zerebralen Kontrolle durch die WBRT nachweisen (1). Diese Ergebnisse wurden auch in anderen randomisierten Studien reproduziert (17). So fanden Brown et al. in ihrer Studie eine verbesserte Rezidivfreiheit durch die WBRT von 93,7% vs. 75,3% nach 3 Monaten. Auch nach 6 und 12 Monaten war die Rezidivfreiheit in dieser Patientengruppe signifikant besser (4). In einigen Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass durch die adjuvante WBRT die Wahrscheinlichkeit vermindert werden kann, dass die Patienten aufgrund einer neurologischen Ursache versterben (17, 21).

Allerdings konnte eine Verlängerung des Überlebens durch die zusätzliche WBRT in den o.g. Studien nicht nachgewiesen werden (1, 4, 17, 21).

Es wird daher zunehmend empfohlen, auf die standardmäßig durchgeführte adjuvante WBRT zu verzichten, da die verbesserte Rezidivfreiheit mit einer Zunahme an neurokognitiven Nebenwirkungen durch die WBRT erkauft wird (30).

So wurde eine randomisierte Studie von Chang et al. nach Rekrutierung von 58 Patienten gestoppt, da in der Gruppe mit adjuvanter WBRT nach 4 Monaten signifikant mehr neurokognitive Nebenwirkungen aufgetreten waren. Dies war als primärer Endpunkt der Studie definiert worden (5). Andere Autoren finden jedoch gegenteilige Ergebnisse. So berichten Aoyama et al. in einer Analyse von 92 ihrer 132 Patienten sogar von einer Verbesserung der neurokognitiven Funktion durch die WBRT ein Jahr nach Therapie (76.1% vs. 59.3%) und auch nach zwei Jahren war dieses Ergebnis stabil. Die Autoren führen dies auf die verbesserte zerebrale Kontrolle zurück und sehen hierin den Hauptgrund für die neurokognitive Stabilität. In dieser Studie wurde allerdings nur der vergleichsweise grobe Mini-Mental-Status-Test als Messinstrument verwendet (2). In der oben genannten Studie von Chang et al. wurde die neurokognitive Funktion nach einem Jahr nicht mehr gemessen, so dass unklar bleibt, ob der negative Effekt der WBRT angesichts einer besseren intrazerebralen Kontrolle auch langfristig bestehen blieb.

Im Jahr 2016 veröffentlichten Brown et al. eine randomisierte Studie mit 213 Patienten, welche genau diesen Punkt der neurokognitiven Nebenwirkungen untersuchte (4). Endpunkt der Studie war die neurokognitive Funktion nach 3 Monaten, welche durch verschiedene kognitive Tests untersucht wurde, und auch die Lebensqualität (QoL) wurde analysiert. Die Autoren fanden eine bessere neurokognitive Funktion und auch eine höhere Lebensqualität nach 3 Monaten in der Gruppe mit der alleinigen SRS. Zusätzlich wurde eine Gruppe von Langzeitüberlebenden noch einmal genauer analysiert. Hier war die Neurokognition ohne WBRT signifikant besser nach 3 (45,5% vs. 94,1%) und auch nach 12 Monaten (60,0% vs. 94,4%).

Alle oben genannten Studien schlossen Primärtumore unterschiedlicher Histologien ein und es wurden insgesamt nur wenige Melanompatienten untersucht. Dennoch ist die Gefahr der neurokognitiven Nebenwirkungen nicht histologiespezifisch. Die WBRT ist beim Melanom, einem wenig strahlensensiblen Tumor, der eine höhere Gesamtdosis benötigt (23), hinsichtlich der

neurokognitiven Nebenwirkungen sogar noch kritischer zu sehen. Andererseits beschreiben einige Autoren bei Melanomen eine höhere Rate an zerebralen Rezidiven, welches wiederum für die Notwendigkeit einer intensiveren Therapie und damit ggf. für die adjuvante WBRT sprechen würde (9). Außerdem besteht mit der Schonung der Hippocampi bei der WBRT eine neue Möglichkeit, das Risiko für neurokognitive Defizite zu senken. Die Hippocampusschonung scheint auch bei Melanommetastasen möglich zu sein (14, 16).

Aoyama et al. publizierten 2015 eine Reanalyse von 88 ihrer Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Die Patienten in der Gruppe mit guter Überlebensprognose zeigten nach zusätzlicher WBRT tatsächlich eine Verbesserung der medianen Überlebenszeit (16,7 vs. 10,6 Monate) (3). Dies zeigt, dass es trotz der zunehmenden Zurückhaltung gegenüber der adjuvanten WBRT durchaus Untergruppen von Patienten geben kann, die von dieser Therapie profitieren. Hierzu ist es nötig, Rezidivrisiko und Überlebensprognose zu kennen.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde bei 69 Melanompatienten, die eine alleinige SRS erhalten hatten, retrospektiv analysiert, welche Patientencharakteristika mit der Entwicklung von neuen zerebralen Metastasen im Verlauf assoziiert sind. In der univariaten Analyse war der Prognosefaktor Anzahl der Hirnmetastasen signifikant und der Faktor extrakranielle Metastasierung zeigte einen Trend. Aus diesen beiden Faktoren wurde ein Score erstellt, der die Patienten in drei Gruppen mit signifikant unterschiedlicher 6-Monats-Rezidivrate einteilt. Die Patienten der Gruppe A zeigten ein rezidivfreies Überleben von nur 28% nach 6 Monaten und würden damit wahrscheinlich von einer WBRT profitieren. Bei den Patienten der Gruppe B (60% ohne neue Metastasen nach 6 Monaten) sollte eine WBRT zumindest diskutiert werden. Bei den Patienten der Gruppe C scheint bei einem rezidivfreien Überleben von 92% eine WBRT nicht nötig.

In einer weiteren Studie dieser Dissertation wurde die Überlebensprognose von Patienten mit zerebralen Metastasen nach alleiniger SRS untersucht. Als für die Prognose relevante Faktoren wurden LDH-Spiegel vor Radiatio, Karnofsky-Index, Summe der Durchmesser aller bestrahlten zerebralen Metastasen (kumulativer maximaler Durchmesser) und extrakranielle Erkrankung identifiziert. Aus diesen

Faktoren wurde ein Überlebensscore entwickelt, nach dem die Patienten in drei Gruppen eingeteilt werden können. Die 12-Monats-Überlebensraten in diesen drei Gruppen lagen bei 10%, 51% und 90%. In Gruppe 1 mit der schlechtesten Überlebensprognose war die Todesursache hauptsächlich durch extrakranielle Ursache bedingt. Diese Patienten profitieren daher wahrscheinlich von einer möglichst frühzeitig begonnenen systemischen Therapie anstelle einer WBRT. In Gruppe 2 war die Todesursache bei ca. 2/3 der Patienten durch zerebralen Progress bedingt. Diese Patienten könnten von einer zusätzlichen WBRT nach SRS profitieren. Da immerhin die Hälfte der Patienten nach 12 Monaten noch lebte, sollte hier durch Fraktionierung und Hippocampusschonung auf die Vermeidung von Nebenwirkungen geachtet werden (14). In Gruppe 3 starb nur ein Patient überhaupt innerhalb der 12 Monate. Diese Patienten profitieren daher am ehesten von engmaschigen Staginguntersuchungen.

Ende 2019 - also nach der Veröffentlichung unserer Ergebnisse - publizierten Hong et al. eine große randomisierte Studie zu genau dieser Fragestellung, ob die adjuvante WBRT bei Melanompatienten einen Vorteil bringt und empfohlen werden sollte (15). Es ist bisher die einzige randomisierte Studie zu dieser Fragestellung an Patienten mit einem einheitlichen Primärtumor. Es wurden 215 Patienten mit 1-3 zerebralen Metastasen eingeschlossen, die eine lokale Therapie (SRS oder Operation) erhalten hatten. Anschließend wurde entweder eine adjuvante WBRT durchgeführt oder alleinige Kontrollen. Der primäre Endpunkt war die distante zerebrale Kontrolle nach 12 Monaten. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten weder eine signifikante Verbesserung der distanten zerebralen Kontrolle noch eine Verlängerung der Überlebensprognose durch die adjuvante WBRT. Untergruppen, für die eine adjuvante Radiatio bezüglich der distanten Kontrolle einen Vorteil bringt, konnten nicht identifiziert werden. Es zeigte sich lediglich eine signifikant verbesserte lokale Kontrolle im Bereich der ursprünglichen zerebralen Metastasen durch die WBRT. Dieser Effekt wird hauptsächlich getragen durch die Gruppe der Patienten mit singulärer Metastase, welche als primäre Therapie eine Operation erhalten hatten. Um diesen Effekt zu erreichen, scheint allerdings auch eine postoperative SRS ausschließlich der OP-Höhle möglich. Vergleichbare Raten für die lokale Kontrolle durch SRS und WBRT konnten bereits in Studien gezeigt werden (33).

Die Ergebnisse von Hong et al. bestätigen zunächst für Melanompatienten den Trend, keine adjuvante WBRT durchzuführen. Anders als in unseren Studien vermutet, konnte eine Untergruppe von Patienten, die von der WBRT profitiert, hier nicht identifiziert werden. Eine mögliche Erklärung ist der Messzeitpunkt des primären Endpunktes von 12 Monaten im Gegensatz zu 6 Monaten in unserer Studie. Nach 6 Monaten war auch in der Studie von Hong et al. der Effekt der WBRT auf die distante zerebrale Kontrolle am größten (29% Rezidive mit WBRT vs. 41,1% ohne WBRT, $p=0,68$). Zu diesem Zeitpunkt wurde jedoch keine Subgruppenanalyse durchgeführt. Nach 12 Monaten lagen die Ergebnisse für den Faktor extrazerebrale Metastasen bei 50,0% (Rezidive ohne WBRT) vs. 43,3% (mit WBRT) bei Vorhandensein extrakranieller Metastasen sowie bei 51,4% (Rezidive ohne WBRT) vs. 39,4% (mit WBRT) bei Fehlen von extrakraniellen Metastasen. Bezüglich des Faktors Anzahl der zerebralen Metastasen profitierten anders als in unserer Studie eher die Patienten mit einer singulären Metastase von der WBRT. Die Werte lagen bei 52,9% (Rezidive ohne WBRT) vs. 37,3% (mit WBRT) für 1 Metastase, sowie bei 46,2% (Rezidive ohne WBRT) vs. 48,8% (mit WBRT) für 2-3 Metastasen (15). Hier lag allerdings auch die Rezidivrate für Patienten mit 1 Metastase in der Beobachtungsgruppe höher als diejenige von Patienten mit 2-3 Metastasen.

Weiterhin ist zu beachten, dass in der Studie von Hong et al. eine bezüglich der Prognose selektionierte Patientengruppe untersucht wurde. So wurden anders als in unserer Studie nur Patienten eingeschlossen, die eine Lebenserwartung von mindestens 6 Monaten und einen ECOG von 0-2 hatten. Bei über der Hälfte der Patienten (56%) lag ein ECOG 0 vor, in unserer Studie war dies bei 17% der Patienten der Fall.

Die Faktoren, die in unserer Studie bezüglich der Überlebensprognose signifikant waren, wurden größtenteils in der Studie von Hong et al. nicht untersucht: LDH-Level, Karnofsky-Index, Summe der Durchmesser aller bestrahlten zerebralen Metastasen (15).

Eine dritte Studie dieser Dissertation beschäftigte sich mit dem Thema der Dosisfindung bei Patienten, die eine alleinige SRS für 1-3 zerebrale Melanommetastasen erhalten haben. Es wurden 54 Patienten, welche in zwei Dosisgruppen (20 Gy vs. 21-22,5 Gy) eingeteilt wurden, hinsichtlich lokaler Kontrolle und Überleben nach 12 Monaten analysiert. Die lokale Kontrolle war signifikant besser in der Gruppe der Patienten, die mit erhöhter Dosis bestrahlt wurden. Ein signifikanter Einfluss der Dosis auf das Überleben zeigte sich hingegen nicht.

Über den Einfluss der Dosis einer SRS auf die lokale Kontrolle oder das Überleben liegen bisher nur sehr wenige Studien vor. Häufig zitiert wird die RTOG 90-05 Studie aus dem Jahr 2000. Diese empfiehlt eine Maximaldosis für die SRS als Salvagetherapie bei bereits vorbestrahlten Patienten von 24 Gy für Metastasen kleiner als 2 cm, 18 Gy für Metastasen zwischen 2-3 cm und 15 Gy für Metastasen zwischen 3-4 cm (28). Ziel dieser Studie war allerdings, eine Maximaldosis festzulegen, lokale Kontrolle und Überleben lagen nicht im Fokus.

In einer Studie von Shehata et al. zeigte sich im Gegensatz zu unserer Studie keine weitere Verbesserung der lokalen Kontrolle bei Dosen über 20 Gy, jedoch eine Zunahme an Grad 3 und 4 Nebenwirkungen (29). In diese Studie wurden jedoch Patienten mit unterschiedlichen Primärtumoren eingeschlossen. Da Melanome als wenig strahlensensible Tumore gelten, sind die Ergebnisse dieser Studie kaum auf Melanompatienten übertragbar. Außerdem wurden u.a. Patienten eingeschlossen, die eine zusätzliche WBRT erhalten hatten. In einer weiteren retrospektiven Analyse aus dem Jahr 2015 mit 100 Patienten, die mit SRS therapiert wurden, war die Dosis der stärkste prädiktive Faktor für die lokale Kontrolle, und zwar lagen die 1-Jahres-Raten für die lokale Kontrolle nach ≤ 15 Gy, 16–20 Gy, und ≥ 21 Gy bei 39,6%, 71,7% und 92,3% (8). Ähnliche Ergebnisse finden sich bei Chao et al. mit einer erhöhten lokalen Kontrolle bei Dosen ab 22 Gy (6). Alle diese Studien beinhalten jedoch Primärtumoren unterschiedlicher Histologien sowie vorbestrahlte Patienten. Der Vorteil unserer Studie ist, dass ausschließlich Melanompatienten mit neu diagnostizierten Hirnmetastasen eingeschlossen wurden. Allerdings ist das retrospektive Design mit dem Risiko eines Selektions-Bias bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Therapie von multiplen Metastasen

Für die Therapie von multiplen zerebralen Metastasen ist die WBRT weiterhin die am häufigsten durchgeführte Therapie. Hier stehen verschiedene Dosisregime zur Verfügung, die sich hinsichtlich der Dosis pro Fraktion, Gesamtdosis und Therapiedauer unterscheiden. Das weltweit am häufigsten für Hirnmetastasen eingesetzte Regime ist 30 Gy in 10 Fraktionen. Da Melanome vergleichsweise wenig strahlensensibel sind und es Studienergebnisse gibt, die eine bessere Überlebensprognose durch eine Erhöhung der Gesamtdosis zeigen (23, 25), wird für Melanome häufig eine Dosis von 40 Gy in 20 Fraktionen über 4 Wochen angewandt. Auch 15 x 2,5 Gy in 3 Wochen und 12 x 3 Gy in 2½ Wochen kommen zum Einsatz. Jedoch gibt es bislang keine vergleichenden Studien für die WBRT von Melanompatienten.

In einer Studie im Rahmen dieser Dissertation wurden die Dosisregime 20 x 2 Gy und 12 x 3 Gy bezüglich der intrazerebralen Kontrolle und des Überlebens bei 23 Patienten mit multiplen zerebralen Metastasen miteinander verglichen. Die 6- und 12-Monatsraten der intrazerebralen Kontrolle lagen bei 17% bzw. 0% (20 x 2 Gy) sowie bei 42% bzw. 11% (12 x 3 Gy) ($p=0,28$). Die 6- und 12-Monats-Überlebensraten lagen bei 36% bzw. 9% in der Gruppe mit 20 x 2 Gy, sowie bei 50% bzw. 25% in der Gruppe mit 12 x 3 Gy ($p=0,75$). Die Therapie mit 12 x 3 Gy scheint nach den Ergebnissen dieser Studie also bezüglich der beiden Endpunkte nicht schlechter zu sein als die Therapie mit 20 x 2 Gy. Der Vorteil der Therapie mit 12 x 3 Gy ist die kürzere Behandlungsdauer von 2½ Wochen verglichen mit 4 Wochen für das Regime mit 20 x 2 Gy.

In einer weiteren Studie wurde ein Überlebensscore für Patienten mit multiplen zerebralen Metastasen nach alleiniger WBRT entwickelt. Die mediane Überlebenszeit von 4 Monaten war mit derjenigen in anderen Studien vergleichbar (25). Nach den für das Überleben relevanten Faktoren Alter und Allgemeinzustand (Karnofsky-Index) wurden die Patienten in drei Prognosegruppen eingeteilt. Die Patienten der Gruppe 1 hatten eine mediane Überlebenszeit von nur 1 Monat und profitieren somit am ehesten von einer verkürzten Radiatio oder von alleiniger Best Supportive Care. Die Patienten der Gruppe 2 mit einer medianen

Überlebenszeit von 4 Monaten sind am ehesten Kandidaten für eine standardfraktionierte Radiatio (10 x 3 Gy) oder eine Therapie mit 36 Gy in 12 Fraktionen. Die Patienten der Gruppe 3 können bei einer medianen Überlebenszeit von 10 Monaten auch eine längere Radiatio mit verminderter Einzeldosis (z.B. 20 x 2 Gy) erhalten, um das Risiko von Langzeitnebenwirkungen, das mit der Dosis pro Fraktion zunimmt, zu senken (7).

Es sind bisher einige Scores entwickelt worden, die sich mit den Prognosefaktoren von Patienten mit Hirnmetastasen beschäftigen. Weit verbreitet ist die RPA-Klassifikation, welche sich auf die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen aller Histologien nach Ganzhirnbestrahlung (z.T. auch mit Chemotherapie) bezieht. Relevante Prognosefaktoren sind hier der Karnofsky-Index (KPS), Alter, Kontrolle des Primärtumors und extrakranielle Metastasierung, wobei die Gruppe 3 allein durch einen KPS unter 70 definiert wird (12).

Im Jahr 2010 wurde der DS-GPA-Score veröffentlicht, welcher eine Stratifizierung nach Primärtumoren erlaubt. Hier wurden 481 Melanompatienten eingeschlossen. Als signifikante Prognosefaktoren für Melanome stellten sich der KPS und die Anzahl der Hirnmetastasen heraus (31). Ein Kritikpunkt am DS-GPA-Score ist, dass Patienten mit sehr unterschiedlichen Therapien (diverse WBRT-Regime, WBRT + Chemotherapie, WBRT + SRS, WBRT + Radiosensitizer) eingeschlossen wurden, sodass Patienten mit einer recht unterschiedlichen Prognose in einer Gruppe zusammengefasst sind und ein relevantes Risiko für einen Selektions-Bias besteht. Dieser Nachteil wurde in unserer Studie vermieden, da nur Patienten ohne Vorbestrahlung und mit einheitlicher Therapie (WBRT, z.T. kombiniert mit systemischen Therapien) eingeschlossen wurden.

Der Karnofsky-Index ist ein sehr starker prognostischer Faktor und wird neben dem RPA- und GPA-Score in vielen weiteren Studien als signifikanter Marker genannt (10, 13, 18). Das Alter, welches wir als prognostischen Marker gefunden haben, ist im RPA-Score relevant, im GPA-Score nicht. Einige andere Autoren beschreiben ebenfalls eine Korrelation von Alter und Überleben für Melanompatienten (11, 26).

Der hier vorgestellte Score ermöglicht es, eine individuelle Therapieentscheidung für den Patienten zu treffen. Speziell in dieser palliativen Situation mit begrenzter Lebenszeit ist es wichtig, dass die Therapie effektiv, aber dennoch nicht belastender ist als nötig.

Bei der Anwendung der hier vorgestellten Scores und der Beurteilung der Ergebnisse muss der retrospektive Charakter der Studien berücksichtigt werden. Es besteht die Gefahr einer versteckten Verzerrung der Ergebnisse, da viele verschiedene Faktoren die Entscheidung der Ärzte für die jeweilige Therapie beeinflusst haben können. Durch die Auswahl eines recht homogenen Patientenkollektivs mit einer einheitlichen Histologie, einheitlicher Therapie und fehlender Vorbestrahlung wurde versucht, das Risiko für einen solchen Fehler zu verringern.

Ein weiterer Nachteil unserer Studien ist die relativ geringe Patientenzahl. Studien mit einer großen Anzahl an Melanompatienten benötigen die Mitwirkung vieler Zentren, da Melanome eher selten sind.

Ausblick

Die Therapie von Melanomen ist aktuell einem außerordentlichen Wandel unterlegen, da die systemischen Therapien wie die BRAF-Inhibitoren und die Immuntherapien stark an Bedeutung zugenommen haben. Auch eine zerebrale Wirkung dieser Substanzen konnte nachgewiesen werden (32). Durch eine Kombination der Radiatio mit systemischen Therapien konnte eine Verlängerung des Überlebens auch bei Hirnmetastasen erreicht werden (22, 32), jedoch können auch die Nebenwirkungen durch die Kombination zunehmen (32). Die systemischen Therapien müssen in Studien zur Therapie von zerebralen Melanommetastasen verstärkt erfasst und berücksichtigt werden, da sie das Ergebnis beeinflussen können.

Ein weiteres aktuelles Forschungsfeld ist die stereotaktische Bestrahlung von mehr als 3 zerebralen Metastasen. Hier konnten zuletzt ähnliche Ergebnisse wie für Patienten mit 1-3 Hirnmetastasen gezeigt werden (19).

VIII. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser kumulativen Dissertation wurden insgesamt fünf Studien durchgeführt. Alle diese Studien beschäftigen sich mit den strahlentherapeutischen Therapieoptionen von Patienten mit zerebralen Metastasen eines Melanoms und sollen einen Beitrag leisten, in dieser palliativen Situation eine gute und auf die individuelle Situation des Patienten angepasste Therapieentscheidung treffen zu können. Grundlegend wichtig für die Therapieentscheidung ist dabei, ob wenige (1-3) Hirnmetastasen vorliegen oder eine multiple Hirnmetastasierung besteht.

Zunächst wurde ein Überlebensscore für Patienten mit limitierter Metastasierung erstellt. Für diesen Score wurden die Daten von 69 Patienten, die eine stereotaktische Bestrahlung erhalten hatten, daraufhin untersucht, welche Faktoren die Überlebensprognose beeinflussen. Ein LDH-Spiegel vor Radiatio im Normbereich ($p < 0,001$), ein Karnofsky-Index von 90-100 ($p < 0,001$), eine Summe der Durchmesser aller bestrahlten zerebralen Metastasen (kumulativer maximaler Durchmesser) von ≤ 15 mm ($p = 0,017$) und das Nicht-Vorhandensein extrazerebraler Metastasen ($p = 0,041$) waren mit einem signifikant besseren Überleben assoziiert und wurden in den Prognosescore integriert. Die jeweilige 12-Monats-Überlebensrate (in %) wurde durch 10 dividiert und so der Punktwert für den Score errechnet. Es wurden drei Patientengruppen gebildet mit 12-Monats-Überlebensraten von 10%, 51% und 90% ($p < 0,001$).

In einer weiteren Studie wurde nach Risikofaktoren dafür gesucht, nach einer stereotaktischen Bestrahlung von 1-3 Hirnmetastasen neue zerebrale Metastasen zu entwickeln, um Patienten herauszufiltern, die von einer adjuvanten Ganzhirnbestrahlung profitieren könnten. Es wurden die Daten von 69 Patienten untersucht. Die zwei Faktoren Anzahl der Hirnmetastasen und das Vorhandensein von extrakraniellen Metastasen zeigten in der multivariaten Analyse einen Trend und wurden in einen Score integriert. Die Rate der Patienten, die nach 6 Monaten keine neuen Hirnmetastasen entwickelt hatten (in %), wurde durch 10 dividiert und so drei Prognosegruppen gebildet. Die zugehörigen Raten für die intrazerebrale Kontrolle nach 6 Monaten waren 28%, 60% und 92%.

Eine dritte Studie diente der Dosisfindung bei stereotaktischer Radiatio. Es wurden 54 Patienten mit 1-3 zerebralen Melanometastasen daraufhin untersucht, ob eine Eskalation der Dosis über 20 Gy hinaus einen Vorteil bezüglich der lokalen Kontrolle, dem Auftreten neuer Hirnmetastasen sowie des Überlebens bringt. Die Gruppe mit erhöhter Dosis (21-22,5 Gy) zeigte eine signifikant bessere lokale Kontrolle ($p= 0,024$), ein Effekt auf das Auftreten neuer Hirnmetastasen oder das Überleben zeigte sich nicht.

Des Weiteren wurden zwei Studien mit Patienten mit multiplen zerebralen Metastasen durchgeführt. Zunächst wurde für diese Patienten ebenfalls ein Überlebensscore entwickelt. Dafür wurden die Daten von 45 Patienten nach alleiniger Ganzhirnbestrahlung (WBRT) dahingehend untersucht, welche Faktoren die Überlebensprognose beeinflussen. Die Faktoren Alter und Karnofsky-Index zeigten sich als signifikant und wurden in den Score integriert. Zur Berechnung des Überlebensscores wurde für jede der Variablen für die Subgruppe mit besserer Prognose jeweils ein Punkt vergeben und 0 Punkte für die Subgruppe mit schlechterer Prognose. Es wurden drei Prognosegruppen gebildet, die 6-Monats-Überlebensraten lagen bei 0%, 21% und 63%.

Schließlich wurde eine Studie zum Vergleich der Dosisregime einer Ganzhirnbestrahlung von 20 x 2 Gy über 4 Wochen vs. 12 x 3 Gy über zweieinhalb Wochen durchgeführt. Es wurden 23 Patienten untersucht. Die 6- und 12-Monatsraten für die intrazerebrale Kontrolle sowie die 6- und 12-Monats-Überlebensraten zeigten im Vergleich der beiden Dosisregime keinen signifikanten Unterschied. Der Vorteil der Fraktionierung mit 12 x 3 Gy ist eine verkürzte Behandlungszeit.

In den hier durchgeführten Studien wurden ausschließlich Patienten mit einer einheitlichen Histologie untersucht, die nicht vorbestrahlt sind, so dass ein recht homogenes Patientenkollektiv vorlag. Zu berücksichtigen ist allerdings der retrospektive Charakter aller Studien und die z.T. recht kleinen Patientenzahlen.

IX. Literaturverzeichnis

1. 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, Katoh N, Kobashi G (2006) Stereotactic Radiosurgery Plus Whole-Brain Radiation Therapy vs Stereotactic Radiosurgery Alone for Treatment of Brain Metastases: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 295(21):2483-2491
2. Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S, Shioura H, Inomata T, Kunieda E, Hayakawa K, Nakagawa K, Kobashi G, Shirato H (2007) Neurocognitive Function of Patients with Brain Metastasis Who Received Either Whole Brain Radiotherapy Plus Stereotactic Radiosurgery or Radiosurgery Alone. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 68(5):1388–1395
3. Aoyama H, Tago M, Shirato H (2015) Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 1(4):457-64
4. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Barker FG, Deming R, Burri SH, Ménard C, Chung C, Stieber VW, Pollock BE, Galanis E, Buckner JC, Asher AL (2016) Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316(4):401–409
5. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, Arbuckle RB, Swint JM, Shiu AS, Maor MH, Meyers CA (2009) Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 10(11):1037-44
6. Chao ST, Barnett GH, Vogelbaum MA, Angelo L, Weil RJ, Neyman G, Reuther AM, Suh JH (2008) Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy. *Cancer* 113:2198-2204

7. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB (1989) Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 39(6):789-96
8. de Azevedo Santos TR, Tundisi CF, Ramos H, Maia MA, Pellizzon AC, Silva ML, Fogaroli RC, Chen MJ, Suzuki SH, Dias JE, Sanematsu PI, de Castro DG (2015) Local control after radiosurgery for brain metastases: Predictive factors and implications for clinical decision. *Radiat Oncol* 10: 63
9. Farris M, McTyre ER, Cramer CK, Hughes R, Randolph DM, Ayala-Peacock DN, Bourland JD, Ruiz J, Watabe K, Laxton AW, Tatter SB, Zhou X, Chan MD (2017) 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* 98(1):131-141
10. Ferrel EA, Roehrig AT, Kaya EA, Carlson JD, Ling BC, Wagner A, MacKay AR, Call JA, Demakas JJ, Lamoreaux WT, Fairbanks RK, Cooke BS, Peressini B, Lee CM (2016) Retrospective Study of Metastatic Melanoma and Renal Cell Carcinoma to the Brain with Multivariate Analysis of Prognostic Pre-Treatment Clinical Factors. *Int J Mol Sci* 17(3):400
11. Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, Harman R, Petersen-Schaefer K, Zacest AC, Besser M, Milton GW, McCarthy WH, Thompson JF (2004) Determinants of Outcome in Melanoma Patients With Cerebral Metastases. *J Clin Oncol* 22(7):1293-1300
12. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, Mc Kenna WG, Byhardt R (1997) Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trails. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37(4):745-751
13. Gaudy-Marqueste C, Regis JM, Muracciole X, Laurans R, Richard MA, Bonerandi JJ, Grob JJ (2006) Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: A series of 106 patients without whole-brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65(3):809-16

14. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, Rowley H, Kundapur V, DeNittis A, Greenspoon JN, Konski AA, Bauman GS, Shah S, Shi W, Wendland M, Kachnic L, Mehta MP (2014) Preservation of Memory With Conformal Avoidance of the Hippocampal Neural Stem-Cell Compartment During Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases (RTOG 0933): A Phase II Multi-Institutional Trial. *J Clin Oncol* 32(34):3810–3816
15. 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 (2019) Adjuvant Whole-Brain Radiation Therapy Compared With Observation After Local Treatment of Melanoma Brain Metastases: A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 37(33):3132-3141
16. Hong AM, Suo C, Valenzuela M, Haydu LE, Jacobsen KD, Reisse CH, Fogarty G (2014) Low incidence of melanoma brain metastasis in the hippocampus. *Radiother Oncol* 111(1):59-62
17. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Hassel MB, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller RP (2011) Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study. *J Clin Oncol* 29(2):134–141
18. Marcus DM, Lowe M, Khan MK, Lawson DH, Crocker IR, Shelton JW, Melton A, Maynard N, Delman KA, Carlson GW, Rizzo M (2014) Prognostic factors for overall survival after radiosurgery for brain metastases from melanoma. *Am J Clin Oncol* 37(6):580-4
19. Mazzola R, Corradini S, Gregucci F, Figlia V, Fiorentino A, Alongi F (2019) Role of Radiosurgery / Stereotactic Radiotherapy in Oligometastatic Disease: Brain Oligometastases. *Front Oncol* 9:206

20. Nowak-Sadzikowska J, Walasek T, Jakubowicz J, Blecharz P, Reinfuss M (2016) Current treatment options of brain metastases and outcomes in patients with malignant melanoma. *Rep Pract Oncol Radiother* 21(3):271–277
21. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B (1998) Postoperative Radiotherapy in the Treatment of Single Metastases to the Brain: A Randomized Trial. *JAMA* 280(17):1485-1489
22. Petrelli F, De Stefani A, Trevisan F, Parati C, Inno A, Merelli B, Ghidini M, Bruschi L, Vitali E, Cabiddu M, Borgonovo K, Ghilardi M, Barni S, Ghidini A (2019) Combination of radiotherapy and immunotherapy for brain metastases: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 144:102830
23. Rades D, Heisterkamp C, Huttenlocher S, Bohlen G, Dunst J, Haatanen T, Schild SE (2009) Dose escalation of whole-brain radiotherapy for brain metastases from melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77(2):537-541
24. Rades D, Kieckebusch S, Lohynska R, Veninga T, Stalpers LJ, Dunst J, Schild SE (2007) Reduction of overall treatment time in patients irradiated for more than three brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69(5):1509-13
25. Rades D, Panzner A, Dziggel L, Haatanen T, Lohynska R, Schild SE (2012) Dose-escalation of whole-brain radiotherapy for brain metastasis in patients with a favorable survival prognosis. *Cancer* 118(15): 3852-3859
26. Raizer JJ, Hwu WJ, Panageas KS, Wilton A, Baldwin DE, Bailey E, von Althann C, Lamb LA, Alvarado G, Bilsky MH, Gutin PH (2008) Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: Survival outcomes based on clinical features. *Neuro Oncol* 10(2):199–207
27. Sampson JH, Carter JH Jr, Friedman AH, Seigler HF (1998) Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg* 88(1):11-20

28. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Bahary JP, Kline R, Wharam M, Schultz C, Davey P, Loeffler J, Del Rowe J, Marks L, Fisher B, Shin K (1996) Radiosurgery for the treatment of previously irradiated recurrent primary brain tumors and brain metastases: Initial report of radiation therapy oncology group protocol (90-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34(3):647-54
29. Shehata MK, Young B, Reid B, Patchell RA, St Clair W, Sims J, Sanders M, Meigooni A, Mohiuddin M, Regine WF (2004) Stereotatic radiosurgery of 468 brain metastases ≤ 2 cm: Implications for SRS dose and whole brain radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59(1):87-93
30. Soffietti 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 (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
31. 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 (2010) Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: A multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77(3):655-61
32. van Opijnen MP, Dirven L, Coremans IE, Taphoorn MJ, Kapiteijn EH (2020) The impact of current treatment modalities on the outcomes of patients with melanoma brain metastases: A systematic review. *Int J Cancer* 146(6):1479-1480
33. Yuan M, Behrami E, Pannullo S, Schwartz TH, Wernicke AG (2019) The Relationship Between Tumor Volume and Timing of Post-resection Stereotactic Radiosurgery to Maximize Local Control: A Critical Review. *Cureus* 11(9):e5762

X. Anhang

No: 17919-H
Please mark the appropriate section for this paper
 Experimental
 Clinical
 Epidemiological

Identifying Melanoma Patients with 1-3 Brain Metastases Who May Benefit from Whole-brain Irradiation in Addition to Radiosurgery

STEFAN HUTTENLOCHER¹, LENA SEHMISCH¹, STEVEN E. SCHILD²,
OLIVER BLANK³, DAGMAR HORNING⁴ and DIRK RADES¹

¹Department of Radiation Oncology, University of Lübeck, Lübeck, Germany;

²Department of Radiation Oncology, Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, U.S.A.;

³CyberKnife Centre Northern Germany, Güstrow, Germany;

⁴Department of Radiation Oncology, University Medical Center Eppendorf, Hamburg, Germany

Abstract. *Background/Aim:* To develop a tool for estimating the risk of developing new cerebral lesions in 69 melanoma patients receiving radiosurgery for 1-3 cerebral metastases. *Patients and Methods:* Ten factors were looked at: lactate dehydrogenase (LDH), radiosurgery dose, age, gender, performance status, maximum diameter, location and number of cerebral lesions, extra-cranial spread, time between melanoma diagnosis and radiosurgery. Two factors, number of lesions and extra-cranial spread, were included in the tool. Scoring points were achieved by dividing the 6-months rate of freedom from new cerebral lesions by 10. *Results:* Sum scores were 9, 11, 12 or 14 points. Six-month rates of freedom from new brain metastases were 28%, 63%, 59% and 92% ($p=0.002$). Three prognostic groups were designed: A (9 points), B (11-12 points) and C (14 points). Freedom from new cerebral lesion rates were 28%, 60% and 92% ($p<0.001$). *Conclusion:* Group A and B patients should be considered for additional whole-brain radiotherapy (WBRT).

Many patients presenting with a limited number of brain metastases receive radiosurgery alone. Currently under debate is the question whether or not these patients will benefit from whole-brain radiotherapy (WBRT) in addition to radiosurgery. A small randomized trial of 58 patients with brain metastases from different primary tumors revealed that the additional WBRT resulted in increased deterioration of neurocognitive functions when compared to radiosurgery alone at four months

following treatment (1). According to another prospective study of 92 patients with a limited number of brain lesions from different tumor entities, neurocognitive function was better both one and two years after WBRT plus radiosurgery than after radiosurgery alone, since the addition of WBRT has led to an improved cerebral control (freedom from brain metastasis) (2). These authors concluded that progression of the treated or new cerebral lesions was the major cause of neurocognitive deficits. The fact that the addition of WBRT to radiosurgery improves cerebral control rates has also been demonstrated in other studies (3, 4). This effect was particularly due to an increased rate of freedom from new brain lesions. Despite these findings, treating physicians are often hesitant to administer WBRT in addition to radiosurgery. This applies, in particular, to patients with brain metastases from melanoma, a less radiosensitive tumor when compared to others such as lung and breast cancer. Melanoma patients were shown to benefit from higher WBRT doses than those with brain metastases from other primaries (5).

Taking into account these findings and the physicians' concerns, it is desirable to be able to predict the risk of developing new brain metastases distant from the irradiated sites after radiosurgery alone. Patients at high risk would be candidates for additional WBRT, whereas in patients with a low risk, one might be more reserved regarding WBRT. This study was performed to develop a tool that allows one to estimate the risk of developing new brain metastases within six months following radiosurgery.

Patients and Methods

Patients and treatment approaches. Sixty-nine patients treated with radiosurgery alone for 1-3 cerebral metastases from melanoma were retrospectively analyzed with respect to freedom from new cerebral lesions distant from the irradiated metastases. In 58 patients, radiosurgery was performed with a linear accelerator (Siemens, Medical Systems, Concord, CA, USA and Varian Medical Systems,

Correspondence to: Prof. Dirk Rades, MD, Department of Radiation Oncology, University of Lübeck, Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Germany. Tel: +49 4515006661, Fax: +49 4515003324, e-mail: rades.dirk@gmx.net

Key Words: Radiosurgery, melanoma, new brain metastases, predictive score, whole-brain irradiation.

Palo Alto, CA, USA) and in 11 patients with a Cyberknife (Accuray, Sunnyvale, CA, USA). Ten factors were evaluated for associations with freedom from new brain metastases including lactate dehydrogenase (LDH) levels prior to radiosurgery (normal vs. elevated), radiosurgery dose (equivalent to 17-18 Gy vs. 20 Gy vs. 21-22.5 Gy with respect to tumor cell kill, prescribed to the 73-90% isodose level), age (≤ 65 vs. ≥ 66 years; median, 66 years), gender, Karnofsky performance score (KPS) (70-80 vs. 90-100), maximum total diameter of all cerebral lesions (≤ 15 mm vs. > 15 mm; median, 15 mm), main location of the cerebral lesions (frontal vs. temporal vs. others), number of cerebral lesions (1 vs. 2-3), extracranial spread (no vs. yes) as well as the time between first diagnosis of melanoma and radiosurgery (≤ 2 vs. > 2 years).

Statistical analysis. For the univariate analysis of freedom from new cerebral lesions, the Kaplan-Meier method (6) and the log-rank test were used. Factors achieving significance ($p < 0.05$) or showing a certain trend ($p \leq 0.12$) in the univariate analysis were additionally analyzed with the Cox proportional hazards model. Those factors with a p -value of < 0.15 in the multivariate analysis were included in a tool that was created to estimate the risk of developing new brain metastases distant from the irradiated cerebral lesions within 6 months following radiosurgery.

Results

The results of the univariate analysis of freedom from new cerebral lesions are shown in Table I. The number of brain metastases at the time of radiosurgery and extracranial spread were additionally included in the multivariate analysis. In this analysis, the number of brain metastases (1 vs. 2-3, risk ratio 1.82; 95%-confidence interval (CI), 0.95-3.53; $p = 0.07$) showed a strong trend, and extracranial spread (no vs. yes, risk ratio 1.77; 95%-CI, 0.84-4.17; $p = 0.14$) a trend. Both factors were included in the predictive tool. Scoring points were achieved by dividing the rate of freedom from new brain metastases at six months (in %) by 10. These rates were 67% in case of one cerebral lesion (7 points), 41% in case of 2-3 lesions (4 points), 70% in case of no extracranial spread (7 points) and 50% in case of extracranial spread (5 points), respectively. The prognostic score represented the sum of the points obtained from the two factors, number of cerebral lesions and extracranial spread. Thus, prognostic scores were 9, 11, 12 or 14 points. The rates of freedom from new brain metastases at 6 months were 28%, 63%, 59% and 92%, respectively ($p = 0.002$). Based on the prognostic scores, three prognostic groups were designed: A (9 points), B (11-12 points) and C (14 points). The corresponding rates of freedom from new brain metastases were 28% (group A), 60% (group B) and 92% (group C), respectively ($p < 0.001$). Kaplan-Meier curves of the three prognostic groups are shown in Figure 1.

Discussion

Radiosurgery alone is commonly used for patients with a very limited number of cerebral metastases due to

melanoma. Uncertainty exists regarding the question whether the prognosis of these patients can be improved with the addition of WBRT. Some physicians are concerned that adding WBRT will increase the risk of developing neurocognitive deficits.

A randomized study comparing radiosurgery alone to radiosurgery plus WBRT in patients with very few cerebral lesions from various primary tumors (mostly lung cancer and breast cancer) was stopped after an interim analysis of 58 patients, because patients receiving additional WBRT were significantly more likely to show a decline in neurocognitive function at 4 months than patients assigned to receive radiosurgery alone (1). At one year, 73% of patients in the radiosurgery plus WBRT group and 27% of patients in the radiosurgery alone group had no cerebral recurrence ($p < 0.001$). One major criticism of this trial was that neurocognitive function was not evaluated at one year. It is possible that neurocognitive function at one year was better after radiosurgery plus WBRT than after radiosurgery alone, since cerebral recurrence has been identified by other authors as the primary cause of neurocognitive deficits in patients irradiated for brain metastasis.

This concept was supported by the findings of Aoyama *et al.* who evaluated 92 of the 132 patients of their randomized trial comparing radiosurgery alone to radiosurgery plus WBRT with respect to preservation of neurocognitive function (2). At one year, neurocognitive function was preserved in 79% of patients after radiosurgery plus WBRT and in 53% of patients after radiosurgery alone, respectively. The preservation rates at two years were 79% and 43%, respectively. A beneficial effect of the addition of WBRT on cerebral control has also been observed in other studies. In a retrospective study of 144 patients with 1-3 cerebral metastases from different primaries, the cerebral control rates at one year were 66% with and 51% without WBRT ($p = 0.015$) (3). In a randomized trial, 100 patients received radiosurgery alone and 99 radiosurgery plus WBRT for 1-3 cerebral lesions (4). The WBRT reduced the 2-year recurrence rates both at treated sites (31% vs. 19%, $p = 0.040$) and new sites (48% vs. 33%, $p = 0.023$). In both studies, the improvement in cerebral control did not result in improved survival. Due to the latter finding and the fear of WBRT-related toxicities, the treating physicians are often hesitant to add WBRT to radiosurgery in spite of the fact that it significantly improves cerebral control. The concerns regarding WBRT exist in particular in cases of cerebral metastases from melanoma, since melanoma is less radiosensitive compared to other primary tumors leading to brain metastasis and may, therefore, need higher WBRT doses than the most commonly used regimen of 30 Gy in 10 fractions. In the multivariate analyses of a retrospective study of 51 patients who received WBRT alone for brain metastases from melanoma, doses of 40 Gy in 20 fractions

Table I. Analysis of freedom from new brain metastases distant from the irradiated lesions.

	Freedom from new brain metastases rates at 6 months (%)	<i>p</i>
Lactate Dehydrogenase (LDH)		
Normal (N=37)	61	
Elevated (N=19)	51	0.46
Radiosurgery dose		
17-18 Gy (N=16)	62	
20 Gy (N=36)	52	
21-22.5 Gy (N=17)	59	0.50
Age		
≤65 years (N=34)	62	
≥66 years (N=35)	50	0.52
Gender		
Female (N=39)	60	
Male (N=30)	51	0.27
Karnofsky performance score		
70-80 (N=28)	44	
90-100 (N=41)	63	0.14
Total max. diameter of all cerebral lesions		
≤15 mm (N=35)	61	
>15 mm (N=34)	51	0.29
Main location of cerebral lesions		
Frontal (N=23)	59	
Temporal (N=17)	64	
Other (N=29)	50	0.36
Number of cerebral lesions		
1 (N=40)	67	
≥2 (N=29)	41	0.047
Extracranial spread		
No (N=20)	70	
Yes (N=49)	50	0.12
Time melanoma diagnosis to radiosurgery		
≤2 years (N=28)	50	
>2 years (N=41)	60	0.36

and 45 Gy in 15 fractions were associated with significantly better cerebral control ($p=0.020$) and survival ($p=0.010$) when compared to 30 Gy in 10 fractions (5). Similar results were observed for patients with brain metastases from renal cell carcinoma and colorectal cancer (7-9). Such higher WBRT doses are likely associated with a greater risk of neurocognitive deficits. Furthermore, if new cerebral lesions occur after radiosurgery alone, a second course of radiosurgery or a neurosurgical intervention may be performed as salvage therapy.

Taking into account the pros and cons regarding the addition of WBRT to radiosurgery in patients with brain metastases from melanoma, it is still not clear whether or not WBRT should be added to radiosurgery. A randomized trial has been initiated to contribute to this unanswered question

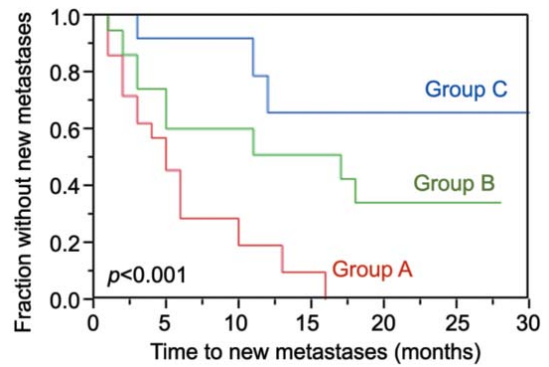


Figure 1. Freedom from new cerebral lesions: Kaplan-Meier curves of the three prognostic groups A (9 points), B (11-12 points) and C (14 points). The *p*-value was obtained from the log-rank test.

(10). However, another important question is whether a more personalized approach would be beneficial to patients. WBRT may be of benefit for certain patients, whereas other patients may not benefit from such a combined approach. The decision for or against the addition of WBRT should be based on the risk of new brain metastases distant from the treated lesions. In the current study, a tool has been developed that helps estimate the risk of developing new cerebral lesions within 6 months following radiosurgery alone. Based on two prognostic factors, number of cerebral lesions and extracranial spread, three prognostic groups with significantly different 6-month rates of freedom from new cerebral metastases were designed. Patients of group A had a 6-month rate of only 28% and are, therefore, strong candidates for additional WBRT. The 6-month rate of freedom from new cerebral lesions in patients of group B was 60%. Also in these patients, freedom from new lesions needs to be improved and WBRT should be considered. Patients of group C had a 6-month rate of freedom from new lesions of 92% and, therefore, do not likely need WBRT in addition to radiosurgery. When using these recommendations in clinical routine, one should be aware of the retrospective nature of the data used to develop this new predictive tool.

In summary, this new predictive tool allows the estimation of the risk of new cerebral metastases distant from the irradiated sites after radiosurgery alone in melanoma patients. Group A (and likely also group B) patients should receive WBRT in addition to radiosurgery in order to improve the rate of freedom from new cerebral lesions. This is of particular importance also because cerebral recurrence is associated with a decline in neurocognitive function.

Conflicts of Interest

On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest related to this study.

References

- 1 Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, Arbuckle RB, Swint JM, Shiu AS, Maor MH and Meyers CA: Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 10: 1037-1044, 2009.
- 2 Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S, Shioura H, Inomata T, Kunieda E, Hayakawa K, Nakagawa K, Kobashi G and Shirato H: Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 1388-1395, 2007.
- 3 Rades D, Kueter JD, Hornung D, Veninga T, Hanssens P, Schild SE and Dunst J: Comparison of stereotactic radiosurgery (SRS) alone and whole brain radiotherapy (WBRT) plus a stereotactic boost (WBRT+SRS) for one to three brain metastases. *Strahlenther Onkol* 184: 655-662, 2008.
- 4 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 and Mueller RP: Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 29: 134-141, 2011.
- 5 Rades D, Heisterkamp C, Huttenlocher S, Bohlen G, Dunst J, Haatanen T and Schild SE: Dose escalation of whole-brain radiotherapy for brain metastases from melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77: 537-541, 2010.
- 6 Kaplan EL and Meier P: Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53: 457-481, 1958.
- 7 Rades D, Heisterkamp C and Schild SE: Do patients receiving whole-brain radiotherapy for brain metastases from renal cell carcinoma benefit from escalation of the radiation dose? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78: 398-403, 2010.
- 8 Heisterkamp C, Haatanen T, Schild SE and Rades D: Dose escalation in patients receiving whole-brain radiotherapy for brain metastases from colorectal cancer. *Strahlenther Onkol* 186: 70-75, 2010.
- 9 Meyners T, Heisterkamp C, Kueter JD, Veninga T, Stalpers LJ, Schild SE and Rades D: Prognostic factors for outcomes after whole-brain irradiation of brain metastases from relatively radioresistant tumors: a retrospective analysis. *BMC Cancer* 10: 582, 2010.
- 10 Fogarty G, Morton RL, Vardy J, Nowak AK, Mandel C, Forder PM, Hong A, Hruby G, Burmeister B, Shivalingam B, Dhillon H and Thompson JF: Whole brain radiotherapy after local treatment of brain metastases in melanoma patients – a randomised phase III trial. *BMC Cancer* 11: 142, 2011.

Received June 24, 2014

Revised July 21, 2014

Accepted July 23, 2014

CONCISE COMMUNICATION

Estimating survival of patients receiving radiosurgery alone for cerebral metastasis from melanoma

Lena SEHMISCH,¹ Stefan HUTTENLOCHER,¹ Steven E. SCHILD,² Dirk RADES¹

¹Department of Radiation Oncology, University of Lübeck, Lübeck, Germany, and ²Department of Radiation Oncology, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, USA

ABSTRACT

This study aimed to identify clinical factors associated with survival and to develop a prognostic tool in patients receiving radiosurgery alone for very few cerebral metastases from melanoma. Ten characteristics of 69 patients treated with radiosurgery alone for 1–3 cerebral metastases from melanoma were retrospectively analyzed for survival. Serum lactate dehydrogenase levels before radiosurgery, Karnofsky performance score, maximum diameter of all irradiated cerebral lesions, and extracranial lesions were significantly associated with survival and included in the tool. Twelve-month survival rate (in %) divided by 10 was calculated for each of these four factors. The four scores were summed resulting in total scores ranging 9–22 points. Based on the 12-month survival rates, three groups were formed: less than 15 points (group I, $n = 25$); 15–20 points (group II, $n = 34$); and more than 20 points (group III, $n = 10$). Corresponding 12-month survival rates were $10 \pm 6\%$, $51 \pm 9\%$ and $90 \pm 9\%$, respectively ($P < 0.001$). In group I, death within 12 months following radiosurgery occurred mostly due to extracranial progression, whereas cerebral progression was the major cause of death in group II. In group III, only one of 10 patients died within 1 year. This new prognostic tool helps predict the survival time following radiosurgery of very few cerebral metastases from melanoma. An individual treatment approach should consider a patient's survival time and the most likely cause of death (cerebral or extracranial progression).

Key words: cerebral metastasis, melanoma, prognostic tool, radiosurgery alone, survival.

INTRODUCTION

Radiosurgery alone is commonly used for patients with a limited number of cerebral metastases from melanoma. Although patients with few cerebral metastases have a considerably better prognosis than those with multiple lesions, improved treatment outcomes are desirable.¹ This may be achieved with individually tailored treatment approaches, which may include new systemic agents.^{2,3} Individual approaches should consider each patient's survival prognosis, which can be estimated with the help of predictive factors and tools. Expected survival time plays also an important role, if a patient is considered for whole-brain irradiation (WBI) in addition to radiosurgery. Studies demonstrated that WBI in addition to radiosurgery improves cerebral control in terms of freedom from progression of the treated lesions and new cerebral lesions.^{4,5} Several authors considered an intracerebral recurrence the main cause of neurocognitive decline.^{6,7} It was demonstrated that WBI with 12×2.5 Gy added to radiosurgery led to a higher rate of neurocognitive decline than radiosurgery alone.⁸ Retrospective data suggested that the risk of neurocognitive deterioration after WBI increases with the dose per fraction.⁹ If patients with a limited number of brain metastases from melanoma are

considered candidates for WBI in addition to radiosurgery, it appears prudent to administer doses per fraction of less than 2.5 Gy. These considerations support the need of a predictive tool for estimating the survival prognosis of patients presenting with a limited number of cerebral metastases from melanoma. This study aimed to develop such an instrument in patients treated with radiosurgery alone.

METHODS

In this retrospective study, the data of 69 patients who had received radiosurgery alone for 1–3 cerebral metastases from melanoma were evaluated. Radiosurgery was performed as linear-accelerator-based ($n = 58$) or Cyberknife ($n = 11$) radiosurgery. Doses were prescribed to 73–90% isodose levels. Ten variables were evaluated for survival following radiosurgery: pre-radiosurgery serum lactate dehydrogenase levels (normal vs elevated), radiosurgery dose (equivalent to 17–18 Gy vs 20 Gy vs 21–22.5 Gy with respect to tumor cell kill), age (≤ 65 vs ≥ 66 years; median: 66 years), sex, Karnofsky performance score (70–80 vs 90–100), maximum total diameter of all cerebral metastases (≤ 15 vs > 15 mm), main site of cerebral metastases (frontal vs temporal vs others), number of cerebral

Correspondence: Dirk Rades, M.D., Department of Radiation Oncology, University of Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Germany. Email: rades.dirk@gmx.net

Received 20 May 2014; accepted 15 July 2014.

metastases (1 vs 2–3), extracranial lesions (no vs yes) and interval from melanoma diagnosis until radiosurgery (≤ 24 vs > 24 months). Patients with extracranial lesions before or following radiosurgery received systemic treatment. Survival analysis was performed using Kaplan–Meier method and log-rank test. Results were considered significant at $P < 0.05$.

Survival was significantly associated with pre-radiosurgery serum lactate dehydrogenase levels ($P < 0.001$), Karnofsky performance score ($P < 0.001$), total maximum diameter of all cerebral metastases ($P = 0.017$) and extracranial lesions ($P = 0.041$) (Table 1). These four factors were included in the prognostic instrument. Scoring points were achieved by dividing the 12-month survival rate (in %) by 10 and are given in Table 1. Addition of the points scored for the four factors provided the total score for each patient. Total scores were 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 or 22 points. The corresponding 12-month survival rates of the total scores are shown in Figure 1.

RESULTS

Based on the total scores, taking into account the 12-month survival rates, three prognostic groups were formed: group I (< 15 points, $n = 25$); group II (15–20 points, $n = 34$) and group III (> 20 points, $n = 10$). Twelve-month survival rates were $10 \pm 6\%$, $51 \pm 9\%$ and $90 \pm 9\%$, respectively ($P < 0.001$, Fig. 2). Median survival times were 4, 13 and more than 24 months (median not reached), respectively.

Of the group I patients who died within 12 months following radiosurgery, death was due to cerebral metastasis in 19%, extracranial lesions in 43% and both (general progression of metastatic disease inside and outside the brain) in 38% of patients. In group II, the proportions were 69%, 13% and 19%, respectively. In group III, one patient died within 12 months due to cerebral progression.

DISCUSSION

Patients with cerebral metastasis from melanoma, even those patients with a limited number of lesions, have a relatively poor prognosis with a 1-year survival rate less than 50% (Table 1).¹ Improvement of survival may be possible using personalized treatment approaches. Such an approach should consider the patient's remaining life time. To predict the survival time as precisely as possible requires a comprehensive knowledge of prognostic factors. Ideally, the knowledge of significant predictors leads to the development of a prognostic score that can be used during clinical routine. In the present study, we have developed a tool based on four predictive factors each significantly associated with survival (serum lactate dehydrogenase levels, Karnofsky performance score, total maximum diameter of all cerebral lesions, extracranial lesions). Based on these factors and corresponding 12-month survival rates, three survival groups were identified. This new prognostic tool likely offers an advantage compared to existing tools such as the recursive partitioning analysis (RPA) classification.¹⁰ The RPA classification was created from patients who received WBI

Table 1. Twelve-month survival rates following radiosurgery plus points scored for the four significant prognostic factors

	Survival rate at 12 months (%)	<i>P</i>	Points scored
Lactate dehydrogenase [†]			
Normal ($n = 37$)	46	<0.001	5
Elevated ($n = 19$)	11		1
Radiosurgery dose			
17–18 Gy ($n = 16$)	31	0.33	
20 Gy ($n = 36$)	43		
21–22.5 Gy ($n = 17$)	49		
Type of radiosurgery			
Linear-accelerator-based ($n = 56$)	43	0.64	
Cyberknife ($n = 11$)	27		
Age			
≤ 65 years ($n = 34$)	48	0.45	
≥ 66 years ($n = 35$)	37		
Sex			
Female ($n = 39$)	33	0.90	
Male ($n = 30$)	53		
Karnofsky performance score			
70–80 ($n = 28$)	16	<0.001	2
90–100 ($n = 41$)	59		6
Total maximum diameter of all cerebral metastases			
≤ 15 mm ($n = 35$)	52	0.017	5
> 15 mm ($n = 34$)	30		3
Main site of cerebral metastases			
Frontal ($n = 23$)	31	0.27	
Temporal ($n = 17$)	46		
Other ($n = 29$)	47		
No. of cerebral metastases			
1 ($n = 40$)	40	0.59	
≥ 2 ($n = 29$)	44		
Extracranial lesions			
No ($n = 20$)	59	0.041	6
Yes ($n = 49$)	34		3
Interval from melanoma diagnosis to radiosurgery			
≤ 24 months ($n = 28$)	36	0.37	
> 24 months ($n = 41$)	47		

[†]Unknown in 13 patients.

alone or combined with a radio-sensitizer or systemic chemotherapy. Median survival times of the three RPA classes were only 2.3, 4.2 and 7.1 months. Thus, the RPA classification likely does not have the sensitivity to discriminate patients with a more favorable survival prognosis. Our new tool may provide a better discrimination of the more favorable end of the prognostic scale, because median survival times of prognostic groups II and III were 13 and more than 24 months, respectively.

The major reason for death in group I was disease progression outside the brain. Therefore, these patients are candidates for systemic therapies including new agents, which should be started early.^{2,3} In group II, approximately two-thirds of patients dying within 12 months died from cerebral recurrences

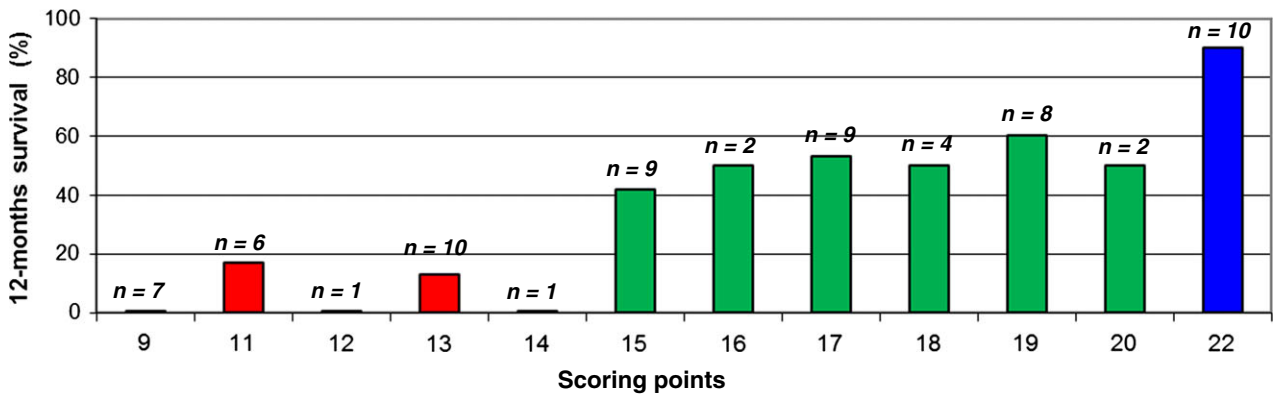


Figure 1. Correlation between prognostic scores and the corresponding 12-month survival rates. Red, group I; green, group II; blue, group III.

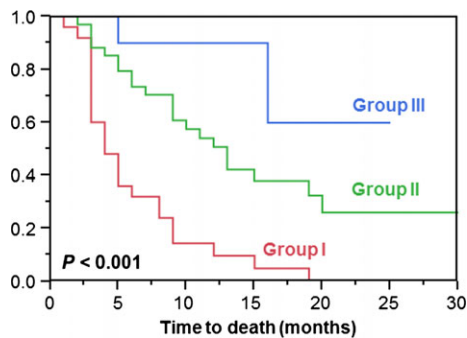


Figure 2. Survival curves of the three prognostic: group I (<15 points), II (15–20 points) and III (>20 points).

without presence of extracranial lesions. These patients likely benefit from WBI in addition to radiosurgery.^{4,5} Because a considerable number of group II patients were long-term survivors (12-month survival rate, 51%), WBI should be given with doses per fraction of less than 2.5 Gy and consideration of hippocampus sparing to minimize the risk of WBI-related neurocognitive deficits.^{8,9,11} In group III, only one patient died within 12 months from radiosurgery after cerebral progression and without evidence of extracranial lesions. These patients may be considered for a wait-and-see strategy after radiosurgery with regular follow-up visits including magnetic resonance imaging of the brain supplemented by other diagnostic procedures for extracranial staging. In total, this new score would have led to an alternative treatment strategy in 35 of 69 patients (51%). One additional patient in group I would have received systemic treatment following irradiation, and 34 patients of group II would have received WBI in addition to radiosurgery. Our recommendations must be regarded with some degree of caution, because this new prognostic score has been developed from retrospective data. This tool must be validated in a separate patient cohort, ideally in a prospective trial of patients receiving radiosurgery alone for limited brain metastasis from melanoma. WBI-related decline in neurocogni-

tive function must be addressed in further prospective trials. In a randomized trial comparing radiosurgery alone to radiosurgery plus WBI in 58 patients with 1–3 cerebral lesions, neurocognitive function was tested only at 4 months, when side effects of WBI were at maximum.⁸ It would have been important to additionally evaluate neurocognitive function at 12 months, when intracerebral recurrences were significantly more frequent after radiosurgery alone.

In conclusion, three prognostic groups with significantly different 12-month survival rates were identified when developing this new survival score. The ability to predict a patient's survival time and knowledge about the most likely cause of death (cerebral and/or extracranial progression) can have a significant impact on the individual treatment strategy.

CONFLICT OF INTEREST: The study was not funded. D. R. received speaker's honoraria from Bristol Myers Squibb and Roche.

REFERENCES

- 1 Rades D, Heisterkamp C, Huttenlocher S *et al.* Dose escalation of whole-brain radiotherapy for brain metastases from melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; **77**: 537–541.
- 2 Knisely JP, Yu JB, Flanigan J, Sznol M, Kluger HM, Chiang VL. Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *J Neurosurg* 2012; **117**: 227–233.
- 3 Narayana A, Mathew M, Tam M *et al.* Vemurafenib and radiation therapy in melanoma brain metastases. *J Neurooncol* 2013; **113**: 411–416.
- 4 Aoyama H, Shirato H, Tago M *et al.* Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; **295**: 2483–2491.
- 5 Rades D, Kueter JD, Hornung D *et al.* Comparison of stereotactic radiosurgery (SRS) alone and whole brain radiotherapy (WBRT) plus a stereotactic boost (WBRT+SRS) for one to three brain metastases. *Strahlenther Onkol* 2008; **184**: 655–662.
- 6 Meyers CA, Smith JA, Bezjak A *et al.* Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with

- whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 157–165.
- 7 Aoyama H, Tago M, Kato N *et al.* Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; **68**: 1388–1395.
 - 8 Chang EL, Wefel JS, Hess KR *et al.* Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; **10**: 1037–1044.
 - 9 DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989; **39**: 789–796.
 - 10 Gaspar L, Scott C, Rotman M *et al.* Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; **37**: 745–751.
 - 11 Hong AM, Suo C, Valenzuela M *et al.* Low incidence of melanoma brain metastasis in the hippocampus. *Radiother Oncol* 2014; **111**: 59–62.

Radiosurgery Alone for 1-3 Newly Diagnosed Brain Metastases from Melanoma: Impact of the Dose on Treatment Outcomes

DIRK RADES¹, LENA SEHMISCH¹, STEFAN HUTTENLOCHER¹, OLIVER BLANK^{1,2},
DAGMAR HORNUNG³, PATRICK TERHEYDEN⁴, JAN GLIEMROTH⁵ and STEVEN E. SCHILD⁶

Departments of ¹Radiation Oncology, ⁴Dermatology and ⁵Neurosurgery, University of Lübeck, Lübeck, Germany;
²CyberKnife Center Northern Germany, Güstrow, Germany;

³Department of Radiation Oncology, University Medical Center Eppendorf, Hamburg, Germany;

⁶Department of Radiation Oncology, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, U.S.A.

Abstract. *Background/Aim: To compare different doses of stereotactic radiosurgery (SRS) for 1-3 newly diagnosed cerebral metastases from melanoma. Patients and methods: Fifty-four patients were assigned to dose groups 20 Gy (N=36) and 21-22.5 Gy (N=18). Variables additionally analyzed were age, gender, Karnofsky Performance Score (KPS), lactate dehydrogenase (LDH) before SRS, number of cerebral lesions, extracranial lesions, time from melanoma diagnosis to SRS. Results: The 12-month local control was 72% after 20 Gy and 100% after 21-22.5 Gy (p=0.020). Freedom from new cerebral metastases (p=0.13) and survival (p=0.13) showed no association with SRS dose. On multivariate analyses, improved local control showed significant associations with SRS doses of 21-22.5 Gy (p=0.007) and normal lactate dehydrogenase levels (p=0.018). Improved survival was associated with normal LDH levels (p=0.006) and KPS 90-100 (p=0.046). Conclusion: SRS doses of 21-22.5 Gy resulted in better local control than 20 Gy. Freedom from new brain metastases and survival were not significantly different.*

Brain metastases occur in up to 10% of melanoma patients during the course of their disease (1). Most patients with multiple lesions are treated with whole-brain radiotherapy (WBRT) alone (2, 3). In patients with a very limited number of lesions, stereotactic radiosurgery (SRS) and neurosurgery also play important roles (4-7). Neurosurgical resection is usually limited to patients with a single lesion, whereas radiosurgery is widely used for patients with one to three

lesions. It has been demonstrated in randomized trials including patients with brain metastases from different primary tumors that WBRT in addition to SRS improves intracerebral control of metastatic disease but not survival (8-9). On the other hand, a small randomized trial has suggested that the addition of WBRT to SRS is associated with a significant decline in neurocognitive function (10). Therefore, it is controversial as to whether or not WBRT should be added to SRS in patients with a very limited number of brain metastases. In patients with brain metastases from a less radiosensitive tumor such as melanoma, physicians are more reserved to add WBRT to SRS than in patients with other primary tumors. When SRS alone is administered to brain metastases from melanoma, the most appropriate SRS dose is still undefined. The present study has compared two different dose groups (20 Gy versus 21-22.5 Gy) in such patients with respect to local control of the treated metastases, freedom from new brain metastases and overall survival.

Patients and Methods

Patients and treatment approaches. The data of 54 patients who received SRS alone for 1-3 newly diagnosed brain metastases from melanoma between 2000 and 2013 were retrospectively reviewed. Forty-four patients were treated with linear accelerator (LINAC)-based radiosurgery and ten patients with CyberKnife radiosurgery. Two groups were designed according to the dose administered to the margin of the metastatic lesions (representing the 73% to 90% isodose level): 20 Gy (N=36) and 21-22.5 Gy (N=18). In the 20 Gy group, six patients received 3x10 Gy (equivalent to 1x20 Gy with respect to tumor cell kill), while in the 21-22.5 Gy group, three patients received 3x11 Gy (equivalent to 1x22 Gy with respect to tumor cell kill). The difference regarding the SRS doses was due to the variety of physician opinions at the contributing centers when these patients were treated.

The two dose groups were compared with respect to treatment outcomes in terms of local control of the irradiated metastases, freedom from new brain metastases and overall survival. In addition to the SRS dose, seven other potential prognostic factors were

Correspondence to: Dirk Rades, MD, Department of Radiation Oncology, University of Lübeck, Lübeck, Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck, Germany. Tel: +49 4515006661, Fax: +49 4515003324, e-mail: Rades.Dirk@gmx.net

Key Words: Melanoma, brain metastases, radiosurgery, dose, outcomes.

Table I. Patients' characteristics of the two dose groups 20 Gy (N=36) and 21-22.5 Gy (N=18).

	20 Gy N patients (%)	21-22.5 Gy N patients (%)	p-Value
Age			
≤65 years	18 (50)	11 (61)	
>65 years	18 (50)	7 (39)	0.75
Gender			
Female	18 (50)	11 (61)	
Male	18 (50)	7 (39)	0.75
Karnofsky Performance Score			
KPS 70-80	14 (39)	8 (44)	
KPS 90-100	22 (61)	10 (56)	0.93
Serum LDH levels			
Normal	18 (50)	10 (56)	
Elevated	8 (22)	4 (22)	
Unknown	10 (28)	4 (22)	0.96
Number of brain metastases			
1	23 (64)	10 (56)	
2-3	13 (36)	8 (44)	0.86
Extracranial metastases			
No	11 (31)	5 (28)	
Yes	25 (69)	13 (72)	0.97
Interval from melanoma diagnosis to SRS			
≤24 months	14 (39)	7 (39)	
>24 months	22 (61)	11 (61)	1.00

Table II. Univariate analysis of local control of the irradiated metastases.

	Local control at 6 months (%)	Local control at 12 months (%)	p-Value
SRS dose			
20 Gy	83	72	
21-22.5 Gy	100	100	0.020
Age			
≤65 years	88	73	
>65 years	90	90	0.40
Gender			
Female	78	78	
Male	100	85	0.72
Karnofsky Performance Score			
KPS 70-80	86	86	
KPS 90-100	90	80	0.75
Serum LDH levels			
Normal	96	91	
Elevated	76	38	0.024
Number of brain metastases			
1	82	77	
2-3	100	89	0.27
Extracranial metastases			
No	87	77	
Yes	90	83	0.90
Interval from melanoma diagnosis to SRS			
≤24 months	89	70	
>24 months	90	90	0.77

evaluated for associations with treatment outcomes. These factors included age (≤65 vs. >65 years), gender, Karnofsky performance score (KPS; 70-80 vs. 90-100), serum lactate dehydrogenase (LDH) levels prior to SRS (normal vs. elevated), number of brain metastases (1 vs. 2-3), extracranial metastases (no vs. yes) and the interval from first diagnosis of melanoma to SRS (≤24 vs. >24 months). The patients' characteristics of the two dose groups are summarized in Table I. Both groups were balanced with respect to the other seven investigated potential prognostic factors. Median maximum diameters of the irradiated lesions were 8 mm (range: 2 - 24 mm) in the 20 Gy group and 9 mm (2-25 mm) in the 21-22.5 Gy group, respectively. All but six lesions (four in the 20 Gy group and two in the 21-22.5 Gy group) were located in the supra-tentorial regions.

Statistical analysis. The comparison of the two dose groups with respect to the patients' characteristics was performed with the Chi-square test. The univariate analyses of treatment outcomes were performed with the Kaplan-Meier method and the log-rank test (11). The prognostic factors that were significant in the univariate analysis ($p < 0.05$) were additionally evaluated in a multivariate analysis, performed with the Cox hazards proportional model. Patients were followed until death or for median 13 (6-28) months in survivors.

Results

The local control rates of the entire cohort at 6 months and at 12 months following SRS were 89% and 81%, respectively. In

the univariate analysis, improved local control of the irradiated metastases was significantly associated with SRS doses of 21-22.5 Gy ($p=0.020$, Figure 1) and normal pre-radiotherapy LDH levels ($p=0.024$). The results of the univariate analysis of local control are summarized in Table II. Both SRS dose ($p=0.007$) and LDH levels ($p=0.018$) maintained significance with the Cox proportional hazards analysis.

Freedom from new metastases at 6 and 12 months following SRS was observed in 55% and 43% of patients, respectively. In the univariate analysis of freedom from new metastases, age ≤65 years ($p=0.049$) and the presence of only one brain metastasis ($p=0.027$) were associated with improved outcome (Table III). The SRS dose was not significantly associated with the development of new brain metastases ($p=0.13$). In the multivariate analyses, neither age ($p=0.17$) nor the number of brain metastases ($p=0.11$) were significantly associated with freedom from new brain metastases.

The overall survival rates of the entire cohort at 6 and 12 months following SRS were 67% and 49%, respectively. In the univariate analysis, improved overall survival was associated with KPS 90-100 ($p < 0.001$) and normal pre-radiotherapy LDH levels ($p < 0.001$) but not with SRS dose ($p=0.13$) (Table IV).

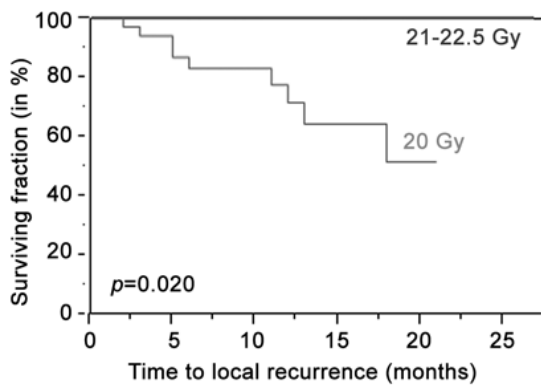


Figure 1. Comparison of the two dose groups with respect to local control of the irradiated metastases.

Table III. Univariate analysis of freedom from new brain metastases.

	Freedom from new brain metastases at 6 months (%)	Freedom from new brain metastases at 12 months (%)	<i>p</i> -Value
SRS dose			
20 Gy	52	31	
21-22.5 Gy	61	61	0.13
Age			
≤65 years	68	48	
>65 years	42	36	0.049
Gender			
Female	59	45	
Male	51	41	0.52
Karnofsky Performance Score			
KPS 70-80	45	40	
KPS 90-100	63	46	0.12
Serum LDH levels			
Normal	63	54	
Elevated	47	23	0.15
Number of brain metastases			
1	68	47	
2-3	34	36	0.027
Extracranial metastases			
No	69	49	
Yes	50	41	0.19
Interval from melanoma diagnosis to SRS			
≤24 months	46	33	
>24 months	61	50	0.16

On multivariate analysis, KPS ($p=0.046$) and LDH levels ($p=0.006$) maintained significance.

Acute or late side effects grade ≥ 2 according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 3.0 were not observed in both dose groups.

Table IV. Univariate analysis of overall survival.

	Overall survival at 6 months (%)	Overall survival at 12 months (%)	<i>p</i> -Value
SRS dose			
20 Gy	64	42	
21-22.5 Gy	72	65	0.13
Age			
≤65 years	66	57	
>65 years	68	41	0.33
Gender			
Female	59	41	
Male	76	57	0.87
Karnofsky Performance Score			
KPS 70-80	41	20	
KPS 90-100	84	68	<0.001
Serum LDH levels			
Normal	82	70	
Elevated	42	21	<0.001
Number of brain metastases			
1	67	47	
2-3	67	51	0.64
Extracranial metastases			
No	94	66	
Yes	55	42	0.055
Interval from melanoma diagnosis to SRS			
≤24 months	71	50	
>24 months	64	48	0.62

Discussion

Since the survival prognosis of patients with a malignant disease has improved, more patients live long enough to develop brain metastases. Thus, the treatment of brain metastases has become more important. Despite the fact that two small retrospective analyses with 41 and 62 patients with brain metastases from renal cell carcinoma or melanoma suggested an improved intracerebral control with the addition of WBRT to SRS, many patients with a very limited number of brain metastases from melanoma are treated with SRS alone (12-13). However, the optimal SRS dose for melanoma patients with 1-3 brain lesions has not been defined. The present study has compared two dose groups of 20 Gy and 21-22.5 Gy. According to our results, SRS doses of 21-22.5 Gy resulted in significantly better local control of the irradiated metastases. However, the development of new brain metastases and overall survival were not significantly altered by the SRS dose. In contrast to our findings, SRS doses >20 Gy did not result in better local control rates than 20 Gy in the retrospective study of Shehata *et al.* of 160 patients (14). However, this particular study included a heterogeneous cohort of patients, *i.e.* patients with brain metastases from different primary tumors including

more radiosensitive tumors than melanoma, with patients having newly diagnosed and patients with recurrent brain metastases, as well as patients treated with SRS alone or SRS plus WBRT. Therefore, a comparison of this study and our present study has substantial limitations.

There is a risk of a hidden selection bias in the current analysis due to the retrospective nature and the relatively small number of patients contained within this work. We have tried to limit biases by including a homogeneous cohort of patients with only one primary tumor type, newly diagnosed lesions and all patients treated with SRS alone. The two dose groups were balanced with respect to the other investigated potential prognostic factors (Table I). Additionally, multivariate analyses were performed to identify and adjust for the influence of the various prognostic factors.

In addition to the SRS dose, improved local control was significantly associated with normal LDH levels prior to SRS. Normal LDH levels and KPS 90-100 were significantly associated with improved overall survival in the corresponding multivariate analysis. A positive association between overall survival and KPS has been previously described for patients receiving Gamma Knife radiosurgery alone for brain metastases from melanoma in a retrospective series of 106 patients (15). The pre-treatment serum LDH level has been recently identified as a significant prognostic factor for overall survival of melanoma patients receiving radiosurgery for brain metastases (16, 17). The fact that our findings agree with those from the literature demonstrate consistency of our results.

In conclusion, our findings suggest that SRS doses of 21-22.5 Gy result in better local control than a dose of 20 Gy, whereas freedom from new brain metastases and overall survival were not significantly different. These results should ideally be confirmed in a prospective randomized trial.

Conflicts of Interest

On behalf of all Authors, the corresponding Author states that there is no conflict of interest related to this study.

References

- 1 Sampson JH, Carter JH Jr., Friedman AH and Seigler HF: Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg* 88: 11-20, 1988.
- 2 Dziggel L, Segedin B, Podvrsnik NH, Oblak I, Schild SE and Rades D: Validation of a survival score for patients treated with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *Strahlenther Onkol* 189: 364-366, 2013.
- 3 Dziggel L, Segedin B, Podvrsnik NH, Oblak I, Schild SE and Rades D: A survival score for patients with brain metastases from less radiosensitive tumors treated with whole-brain radiotherapy alone. *Strahlenther Onkol* 190: 54-58, 2014.
- 4 Chiou SM: Survival of brain metastatic patients treated with Gamma Knife radiosurgery alone. *Clin Neurol Neurosurg* 115: 276-284, 2013.
- 5 Mut M: Surgical treatment of brain metastasis: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 114: 1-8, 2012.
- 6 Rades D, Küter JD, Gliemroth J, Veninga T, Pluemer A and Schild SE: Resection plus whole-brain irradiation *versus* resection plus whole-brain irradiation plus boost for the treatment of single brain metastasis. *Strahlenther Onkol* 188: 143-147, 2012.
- 7 Rades D, Küter JD, Meyners T, Pluemer A, Veninga T, Gliemroth J and Schild SE: Single brain metastasis: Resection followed by whole-brain irradiation and a boost to the metastatic site compared to whole-brain irradiation plus radiosurgery. *Clin Neurol Neurosurg* 114: 326-330, 2012.
- 8 Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakadawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Horota S, Snioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N and Kobashi G: Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases. A randomized controlled trial. *JAMA* 295: 2483-2491, 2006.
- 9 Kocher M, Soffiotti 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 and Mueller RP: Adjuvant whole-brain radiotherapy *versus* observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 29: 134-141, 2011.
- 10 Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, Arbuckle RB, Swint JM, Shiu AS, Maor MH and Meyers CA: Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 10: 1037-1044, 2009.
- 11 Kaplan EL and Meier P: Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53: 457-481, 1958.
- 12 Brown PD, Brown CA, Pollock BE, Gorman DA and Foote RL: Stereotactic radiosurgery for patients with "radioresistant" brain metastases. *Neurosurgery* 62(Suppl 2): 790-801, 2008.
- 13 Hara W, Tran P, Li G, Su Z, Puataweepong P, Adler JR Jr, Soltys SG, Chang SD and Gibbs IC: Cyberknife for brain metastases of malignant melanoma and renal cell carcinoma. *Neurosurgery* 64(Suppl 2): A26-32, 2009.
- 14 Shehata MK, Young B, Reid B, Patchell RA, St Clair W, Sims J, Sanders M, Meigooni A, Mohiuddin M and Regine WF: Stereotactic radiosurgery of 468 brain metastases \leq 2 cm: implications for SRS dose and whole brain radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 87-93, 2004.
- 15 Gaudy-Marqueste C, Regis JM, Muracciole X, Laurans R, Richard MA, Bonerandi JJ and Grob JJ: Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 809-816, 2006.
- 16 Eigentler TK, Figl A, Krex D, Mohr P, Mauch C, Rass K, Bostroem A, Heese O, Koelbl O, Garbe C and Schadendorf D: Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of melanoma. *Cancer* 117: 1697-1703, 2011.
- 17 Marcus DM, Lowe M, Khan MK, Lawson DH, Crocker IR, Shelton JW, Melton A, Maynard N, Delman KA, Carlson GW and Rizzo M: Prognostic factors for overall survival after radiosurgery for brain metastases from melanoma. *Am J Clin Oncol*, epub ahead of print, PMID: 23428955, 2013.

Received May 15, 2014

Revised June 23, 2014

Accepted June 24, 2014

Development of a Survival Score for Patients with Cerebral Metastases from Melanoma

LENA SEHMISCH¹, STEVEN E. SCHILD² and DIRK RADES¹

¹Department of Radiation Oncology, University of Lübeck, Lübeck, Germany;

²Department of Radiation Oncology, Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, U.S.A.

Abstract. *Background/Aim:* To develop a survival score for patients receiving whole-brain irradiation (WBI) alone for cerebral metastases from melanoma. *Patients and Methods:* Forty-five patients who met the required criteria were included. WBI doses had to be >30 Gy. Six variables were analyzed: age, gender, Karnofsky performance score (KPS), number of cerebral metastases, extracranial metastatic spread and interval from diagnosis of melanoma until WBI. In order to estimate patients' survival scores, variables showing at least a trend ($p < 0.06$) on multivariate analysis were considered. One point was assigned to each variable correlating with better survival rates and zero points to those correlating with worse survival rates. *Results:* By multivariate analysis, age ($p = 0.002$) achieved significance and KPS ($p = 0.056$) showed a trend. Patients' survival scores were obtained by adding zero or one point from each variable and resulted in three groups of 0, 1 or 2 points. The median survival times of these groups were one, four and ten months ($p < 0.0001$). *Conclusion:* A survival score was developed for patients assigned to WBI alone for cerebral metastases from melanoma. This new instrument may facilitate the decision for the appropriate WBI-program.

When cerebral metastases occur during the course of melanoma, the situation is associated with a poor outcome for the patient. Survival times of a few months were reported in the literature after the diagnosis of cerebral metastases from a melanoma. Sperduto *et al.* observed a survival time of 6.7 months in a study with 481 melanoma patients receiving different types of radiation therapy for cerebral metastases (1). Other studies found similar survival times (2-4).

Correspondence to: Professor Dirk Rades, MD, Department of Radiation Oncology, University of Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23562 Lübeck, Germany. Tel: +49 45150045401, Fax: +49 45150045404, e-mail: rades.dirk@gmx.net

Key Words: Survival score, cerebral metastases, whole-brain irradiation, melanoma, treatment selection.

Although prognosis is generally unfavorable, survival times of patients with metastases to the brain from a melanoma vary quite a lot due to different patient characteristics and types of treatment. For example, in the study of Sperduto *et al.*, survival times ranged from 3.4 to 13.2 months (1).

For cerebral metastases therapy, different treatment options exist including surgical resection, radiosurgery, whole-brain irradiation (WBI), systemic agents or combinations of some of these modalities (5, 6). However, WBI alone is by far the most frequent treatment for cerebral metastases, particularly in cases of multiple lesions. Since melanoma is considered a less radiosensitive tumor type, many patients with one to three lesions are treated with radiosurgery alone (7, 8). However, for four or more lesions, WBI alone is the most common treatment also for patient with a melanoma. Previous studies suggested that patients with a very limited survival time should receive short-course WBI, for example with 20 Gy in 5 fractions over one week to keep the overall treatment time as short as possible (9). In contrast, patients who live considerably longer were reported to benefit from longer WBI-programs with higher total doses and lower doses per fraction in terms of more favorable outcomes and less pronounced late morbidities (10, 11). In order to provide the appropriate WBI-program for the affected patients, the treating physicians should incorporate the patient's survival time into their process of developing a personalized treatment strategy. Tumor-specific prognostic tools particularly designed for patients treated with WBI alone are required and already available for several tumor types. However, these tools would likely not be suitable for cerebral metastases from melanoma because of its relatively low radiosensitivity. Therefore, a specific survival score for patients receiving WBI alone for cerebral metastases from melanoma is needed. The development of such a tool was the aim of the present study. It included only patients who had received a WBI-dose beyond the worldwide most common regimen 30 Gy in 10 fractions because previous studies suggested that such a dose-escalation may improve outcomes of patients with cerebral metastases from melanoma (12, 13).

Patients and Methods

Patients. In this study, we retrospectively analyzed 45 patients with cerebral metastases from a melanoma that were treated with only WBI. The total WBI doses were greater than 30 Gy. Three patients had a single cerebral lesion, eight patients had two or three lesions and thirty-four patients four or more lesions. The following variables were analyzed regarding survival after completion of WBI: age (≤ 55 vs. ≥ 56 years, median=55 years), gender, Karnofsky performance score (KPS ≤ 70 vs. ≥ 80), number of cerebral metastases (1-3 vs. ≥ 4), extracranial metastatic spread (yes vs. no) and interval from first diagnosis of melanoma until WBI (≤ 24 vs. ≥ 25 months, median=25 months) (Table I).

Statistical analysis. The Kaplan-Meier method and the log-rank-test were used for the univariate analysis (14). Variables that showed statistical significance in the univariate analysis ($p < 0.05$) were additionally analyzed with the Cox proportional hazard model in a multivariate manner.

Survival score. Variables correlating by statistically significance ($p < 0.05$) or by a trend ($p < 0.06$) in the multivariate analysis were included in the survival score. One point was assigned to each characteristic associated with more favorable survival rates and zero points to each characteristic associated with less favorable survival rates.

Results

In the entire series of this study, the median survival time was 4 months. Survival rates at three, six and twelve months were 60%, 33% and 15%, respectively. On univariate analysis, age at WBI ≤ 55 years ($p < 0.0001$) and KPS ≥ 80 ($p = 0.0008$) showed a significantly positive association with survival time (Table II). On multivariate analysis, age (hazard ratio 3.40, 95%-confidence interval 1.55-7.88, $p = 0.002$) showed statistical significance and KPS (hazard ratio 2.09, 95%-confidence interval 0.98-4.46, $p = 0.056$) showed a strong trend with survival. Hence, these variables were included in estimating the survival score for all patients. The score for an individual patient was obtained by adding the scoring points assigned to both variables, which resulted in patient groups of 0 (N=12), 1 (N=14) or 2 (N=19) points. These three groups showed statistically significant differences in their survival times (Figure 1, $p < 0.0001$) and their median survival times were one, four and ten months, respectively. The survival rates at three, six and twelve months are shown in Table III.

Discussion

Melanoma research has gained scientific attention during the last decade including the introduction of new systemic agents and the identification of predictive clinical and preclinical markers (15-17). Due to an improvement in novel targeted therapies, melanoma patients live longer. Since the risk of

Table I. Investigated variables and their distribution.

	Number of patients	Proportion (%)
Age at WBI		
≤ 55 years	23	51
≥ 56 years	22	49
Gender		
Female	14	31
Male	31	69
Karnofsky performance status		
≤ 70	16	36
≥ 80	29	64
Number of brain metastases		
1-3	11	24
≥ 4	34	76
Extracranial metastatic spread		
No	6	13
Yes	39	87
Time melanoma diagnosis to WBI		
≤ 24 months	22	49
≥ 25 months	23	51

WBI, whole-brain irradiation.

developing organ metastases increases with lifetime, more patients require treatment for metastatic disease. This applies also to cerebral metastases. Many of these patients are assigned to WBI alone. When WBI is indicated, different dose-fractionation programs are available. The most commonly delivered program is 30 Gy in 10 fractions over two weeks. Radiation oncologists generally agree that patients with a markedly limited lifespan should preferentially be treated with 20 Gy in 5 fractions over one week to prevent patients spend more than necessary of their remaining lifetime with WBI (9). On the other hand, WBI with higher total dose results in better outcomes in patients with more favorable survival prognoses (11). These data highlights that the expected survival time should have an impact on the WBI-program to be considered as optimal. In order to aid the treating physicians in their process of decision making, this study aimed to develop a survival score specifically for patients with cerebral metastases from melanoma identified as suitable candidates for WBI alone. Three prognostic groups were created with statistically significant different outcomes regarding survival. Patients of the 0-point group had a median survival time of only 1 month and should, therefore, be considered for 20 Gy in 5 fractions or even better only for supportive care (9, 18). Patients of the 1-point group had an intermediate median survival time of 4 months and appear adequately treated with a longer-course WBI program. Since many patients with cerebral metastases from a less radiosensitive tumor such as melanoma can benefit from total doses > 30 Gy, 36 Gy in 12 fractions appears a reasonable option (19). Patients of the 2-point group had the

Table II. Survival rates of the investigated variables at 3, 6 and 12 months after WBI.

	At 3 months (%)	At 6 months (%)	At 12 months (%)	<i>p</i>
Age at WBI				
≤55 years	78	57	31	<0.0001
≥56 years	41	9	0	
Gender				
Female	71	43	21	0.18
Male	55	29	12	
Karnofsky performance status				
≤70	38	6	0	0.0008
≥80	72	48	24	
Number of brain metastases				
1-3	91	45	15	0.26
≥4	50	29	15	
Extracranial metastatic spread				
No	100	83	21	0.07
Yes	54	26	14	
Time melanoma diagnosis to WBI				
≤24 months	45	32	19	0.54
≥25 months	74	35	13	

WBI, whole-brain irradiation; bold, significant *p*-values.

Table III. Survival rates of the three prognostic groups at 3, 6 and 12 months after WBI.

	At 3 months (%)	At 6 months (%)	At 12 months (%)	<i>p</i>
Prognostic group				
0 points (n=12)	25	0	0	<0.0001
1 point (n=14)	64	21	0	
2 points (n=19)	79	63	38	

Bold, significant *p*-value.

most favorable survival time (median 10 months) and should, therefore, receive a longer-course WBI-program. Since these patients likely live long enough to experience WBI-related late morbidities, 40 Gy in 20 fractions appears appropriate. WBI with doses per fraction of <3 Gy were reported to result in a less pronounced decline in neurocognitive function than doses per fraction of ≥3 Gy (10).

The median survival time of 4 months observed for the entire cohort of this study was within the range of those found in other studies of patients with WBI alone for cerebral metastases from melanoma (1, 4, 20). In these studies, median survival times ranged between 2.9 and 6.1

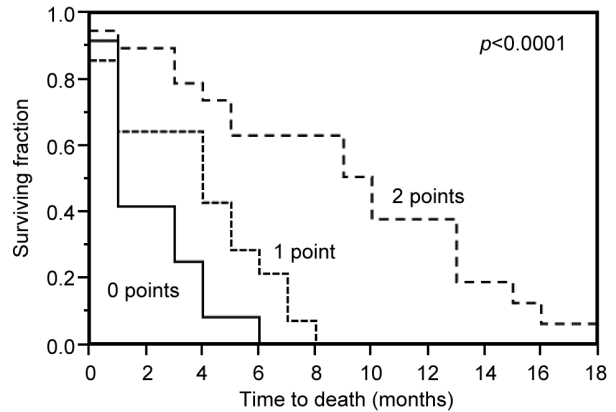


Figure 1. Kaplan-Meier curves of the three prognostic groups 0 points, 1 point and 2 points. The *p*-value was obtained using the log-rank test.

months. Nowadays, some prognostic factors for patients with cerebral metastases of melanoma are known. In the diagnosis-specific graded prognostic assessment (GPA), the variables KPS and number of brain metastases had a significant impact on survival (21). In other studies, the recursive partitioning analysis (RPA) classification was significantly correlated with survival in patients with cerebral metastases from a melanoma (22, 23). The RPA-classification originally introduced by Gaspar *et al.* in 1997 in patients with cerebral metastases from various tumor types was based mainly on KPS and age (24). Age was also identified as a significant predictor of survival in the studies of Fife *et al.* and Raizer *et al.* (4, 20). These data show some consistency with the results of the present study. However, one should bear in mind that this is a retrospective study, which may include a hidden bias, although only patients who had received WBI with doses >30 Gy, were included.

In summary, a survival score was developed specifically for patients with cerebral metastases from melanoma assigned to WBI alone. This new instrument may facilitate the decision for the appropriate WBI-program for an individual. Ideally, this score should be validated in a prospective cohort.

Conflicts of interest

On behalf of all Authors, the Author in correspondence states that there is no conflict of interest related to this study.

References

- 1 Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Chao ST, Weil RJ, Suh J, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely JP, Sperduto CM, Lin N and Mehta M: 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* 30: 419-425, 2012.
- 2 Ferrel EA, Roehrig AT, Kaya EA, Carlson JD, Ling BC, Wagner A, MacKay AR, Call JA, Demakas JJ, Lamoreaux WT, Fairbanks RK, Cooke BS, Peressini B and Lee CM: Retrospective study of metastatic melanoma and renal cell carcinoma to the brain with multivariate analysis of prognostic pre-treatment clinical factors. *Int J Mol Sci* 17: 400, 2016.
 - 3 Yu C, Chen JC, Apuzzo ML, O'Day S, Giannotta SL, Weber JS and Petrovich Z: Metastatic melanoma to the brain: prognostic factors after gamma knife radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 1277-1287, 2002.
 - 4 Raizer JJ, Hwu WJ, Panageas KS, Wilton A, Baldwin DE, Bailey E, von Althann C, Lamb LA, Alvarado G, Bilsky MH and Gutin PH: Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features. *Neuro Oncol* 10: 199-207, 2008.
 - 5 Aoyama H, Tago M, Shirato H and Japanese Radiation Oncology Study Group 99-1 (JROSG 99-1) Investigators: Stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastases: Secondary analysis of the JROSG 99-1 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 1: 457-464, 2015.
 - 6 Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Gaspar LE, Sperduto PW, Vogelbaum MA, Radawski JD, Wang JZ, Gillin MT, Mohideen N, Hahn CA and Chang EL: Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2: 210-225, 2012.
 - 7 Rades D, Sehmisch L, Huttenlocher S, Blank O, Hornung D, Terheyden P, Gliemroth J and Schild SE: Radiosurgery alone for 1-3 newly-diagnosed brain metastases from melanoma: impact of dose on treatment outcomes. *Anticancer Res* 34: 5079-5082, 2014.
 - 8 Huttenlocher S, Sehmisch L, Schild SE, Blank O, Hornung D and Rades D: Identifying melanoma patients with 1-3 brain metastases who may benefit from whole-brain irradiation in addition to radiosurgery. *Anticancer Res* 34: 5589-5592, 2014.
 - 9 Rades D, Kieckebusch S, Lohynska R, Veninga T, Stalpers LJ, Dunst J and Schild SE: Reduction of overall treatment time in patients irradiated for more than three brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69: 1509-1513, 2007.
 - 10 DeAngelis LM, Delattre JY and Posner JB: Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 39: 789-796, 1989.
 - 11 Rades D, Panzner A, Dziggel L, Haatanen T, Lohynska R and Schild SE: Dose-escalation of whole-brain radiotherapy for brain metastasis in patients with a favorable survival prognosis. *Cancer* 118: 3853-3859, 2012.
 - 12 Rades D, Heisterkamp C, Huttenlocher S, Bohlen G, Dunst J, Haatanen T and Schild SE: Dose escalation of whole-brain radiotherapy for brain metastases from melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77: 537-541, 2010.
 - 13 Rades D, Sehmisch L, Janssen S and Schild SE: Prognostic factors after whole-brain radiotherapy alone for brain metastases from malignant melanoma. *Anticancer Res* 2016, in press.
 - 14 Kaplan EL and Meier P: Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53: 457-481, 1958.
 - 15 Krajsová I, Arenberger P, Lakomý R, Kubala E, Březinová I, Poprach A, Šťastný M, Mužík J and Melichar B: Long-term survival with ipilimumab: Experience from a national expanded access program for patients with melanoma. *Anticancer Res* 35: 6303-6310, 2015.
 - 16 Kim C, Economou S, Amatruda TT, Martin JC and Dudek AZ: Prognostic significance of microscopic tumor burden in sentinel lymph node in patients with cutaneous melanoma. *Anticancer Res* 35: 301-309, 2015.
 - 17 Ramos D, Pellín-Carcelén A, Agustí J, Murgui A, Jordá E, Pellín A and Monteagudo C: Dereglulation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase expression during tumor progression of human cutaneous melanoma. *Anticancer Res* 35: 439-444, 2015.
 - 18 Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, Faivre-Finn C, Wilson P, McColl E, Moore B, Brisbane I, Ardron D, Holt T, Morgan S, Lee C, Waite K, Bayman N, Pugh C, Sydes B, Stephens R, Parmar MK and Langley RE: Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2016, in press.
 - 19 Rades D, Sehmisch L, Bajrovic A, Janssen S and Schild SE: Comparison of 20x2 Gy and 12x3 Gy for whole-brain irradiation of multiple brain metastases from malignant melanoma. *In Vivo* 2016, in press.
 - 20 Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, Harman R, Petersen-Schaefer K, Zacest AC, Besser M, Milton GW, McCarthy WH and Thompson JF: Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 22: 1293-1300, 2004.
 - 21 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 and Mehta M: Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77: 655-661, 2010.
 - 22 Harrison BE, Johnson JL, Clough RW and Halperin EC: Selection of patients with melanoma brain metastases for aggressive treatment. *Am J Clin Oncol* 26: 354-357, 2003.
 - 23 Buchsbaum JC, Suh JH, Lee SY, Chidel MA, Greskovich JF and Barnett GH: Survival by radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis class and treatment modality in patients with brain metastases from malignant melanoma: a retrospective study. *Cancer* 94: 2265-2272, 2002.
 - 24 Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG and Byhardt R: Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 745-751, 1997.

Received October 29, 2016
Revised November 28, 2016
Accepted December 6, 2016

Comparison of 20×2 Gy and 12×3 Gy for Whole-brain Irradiation of Multiple Brain Metastases from Malignant Melanoma

DIRK RADES¹, LENA SEHMISCH¹, AMIRA BAJROVIC², STEFAN JANSSEN^{1,3} and STEVEN E. SCHILD⁴

¹Department of Radiation Oncology, University of Lübeck, Lübeck, Germany;

²Department of Radiation Oncology, University Medical Center Eppendorf, Hamburg, Germany;

³Medical Practice for Radiotherapy and Radiation Oncology, Hannover, Germany;

⁴Department of Radiation Oncology, Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, U.S.A.

Abstract. *Background/Aim:* Most patients with multiple brain metastases from melanoma receive whole-brain irradiation. In a previous study, doses >30 Gy resulted in better outcomes than 10×3 Gy. However, the optimal dose-fractionation regimen has not yet been defined. This study compared 20×2 Gy over four weeks, which was used in the previous study, to 12×3 Gy over two-and-a-half weeks. *Patients and Methods:* Eleven patients treated with 20×2 Gy for multiple brain metastases were compared to 12 patients treated with 12×3 Gy. *Results:* Intracerebral control rates at 6 and 12 months were 17% and 0% after 20×2 Gy vs. 42% and 11% after 12×3 Gy ($p=0.28$). Survival rates at 6 and 12 months were 36% and 9% after 20×2 Gy vs. 50% and 25% after 12×3 Gy ($p=0.75$). *Conclusion:* The less time-consuming regimen 12×3 Gy appeared not inferior to 20×2 Gy and a reasonable treatment option, particularly for patients with a limited life expectancy.

The incidence of cutaneous malignant melanoma has been constantly increasing over years (1). More than 40% of the patients with a malignant melanoma develop brain metastases (2). Many patients with a single or very few brain metastases of less than 4 cm in size, controlled extracranial disease and a good performance status receive stereotactic radiosurgery (SRS) or fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) (3, 4). However, many patients with brain metastases

from melanoma do not fulfil these criteria and receive whole-brain irradiation (WBI) alone instead. When WBI is administered, the best suitable dose-fractionation regimen for patients with cerebral metastases from melanoma still needs to be defined.

According to a previous study, an escalation of the radiation dose beyond the most commonly used regimen 10×3 Gy resulted in improved intracerebral control and survival rates (5). However, in that study, 10×3 Gy was not compared to a specific higher dose regimen. The majority of patients in the higher dose group had received 20×2 Gy over four weeks.

An overall treatment time of four weeks appears relatively long for patients with a very limited remaining lifespan, which accounts for many patients with multiple brain metastases from malignant melanoma. Therefore, the present study compared 20×2 Gy over four weeks to a shorter regimen, namely 12×3 Gy over two-and-a-half weeks, with respect to intracerebral control and survival.

Patients and Methods

Eleven patients who received WBI alone with 20×2 Gy over four weeks for multiple brain metastases (defined as more than one metastatic cerebral lesion) were compared to 12 patients receiving WBI alone with 12×3 Gy over two-and-a-half weeks. Investigated endpoints included intracerebral control (freedom from progressive and/or new brain metastases) and survival, which were both referenced from the last day of WBI. Patients included in this study must have been evaluable for both end-points. The characteristics of both patient groups are shown in Table I. The comparison of both groups with respect to the distribution of the characteristics was performed with the Chi-square test. The fractionation regimen of WBI did mainly depend on the preferred regimen at the contributing centers at certain periods of time. Patients included in this study were treated between 2000 and 2015.

The comparison of both groups with respect to intracerebral control and survival was performed with the Kaplan-Meier method

Correspondence to: Professor Dirk Rades, MD, Department of Radiation Oncology, University of Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Germany. Tel: +49 4515006661, Fax: +49 4515003324, e-mail: rades.dirk@gmx.net

Key Words: Melanoma, multiple brain metastases, whole-brain irradiation, dose-fractionation regimens, intracerebral control, survival.

Table I. Distribution of patients' characteristics in both treatment groups.

Patients' characteristics	20x2 Gy N patients (%)	12x3 Gy N patients (%)	p-Value
Age			
≤64 years	7 (64)	7 (58)	0.93
≥65 years	4 (36)	5 (42)	
Gender			
Female	4 (36)	5 (42)	0.93
Male	7 (64)	7 (58)	
Karnofsky performance score			
≤70	5 (45)	5 (42)	0.98
≥80	6 (55)	7 (58)	
Extracranial non-cutaneous metastases			
No	4 (36)	1 (8)	0.45
Yes	7 (64)	11 (92)	
Interval from melanoma diagnosis to WBI			
≤24 months	3 (27)	4 (33)	0.97
≥25 months	8 (73)	8 (67)	

WBI, Whole-brain irradiation.

and the difference between the corresponding curves was calculated with the log-rank test (6). All *p*-values of <0.05 were defined as being significant.

Results

Both treatment groups were well-balanced for most patients' characteristics (Table I). However, more patients in the 12x3 Gy group had extracranial non-cutaneous metastases than in the 20x2 Gy group (92% vs. 64%), although the difference was not significant (*p*=0.45).

The intracerebral control rates at 3, 6, 9 and 12 months were 56%, 17%, 0% and 0%, respectively, after 20x2 Gy vs. 74%, 42%, 11% and 11%, respectively, after 12x3 Gy (*p*=0.28, Figure 1). The survival rates at 3, 6, 9 and 12 months were 73%, 36%, 18% and 9%, respectively, after 20x2 Gy vs. 75%, 50% and 25%, respectively, after 12x3 Gy (*p*=0.75, Figure 2).

Discussion

Due to its increasing incidence, malignant melanoma has gained importance in the field of oncologic research (7-11). A considerable number of patients with melanoma develop metastasis to the brain during the course of their disease (1). Radiotherapy is the most frequently applied type of treatment for these patients. Most patients with multiple intracerebral lesions receive WBI alone. A previous retrospective study of

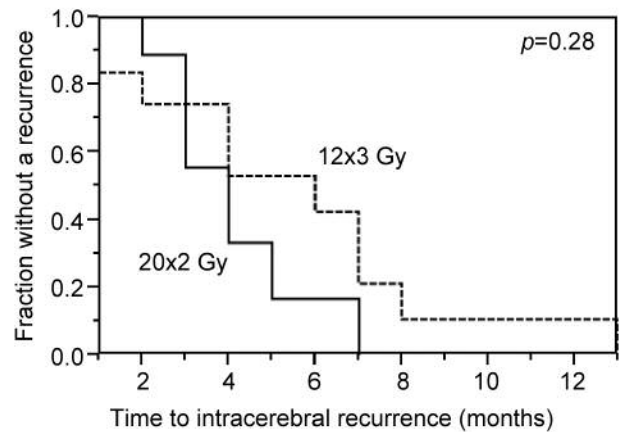


Figure 1. Kaplan-Meier curves for intracerebral control.

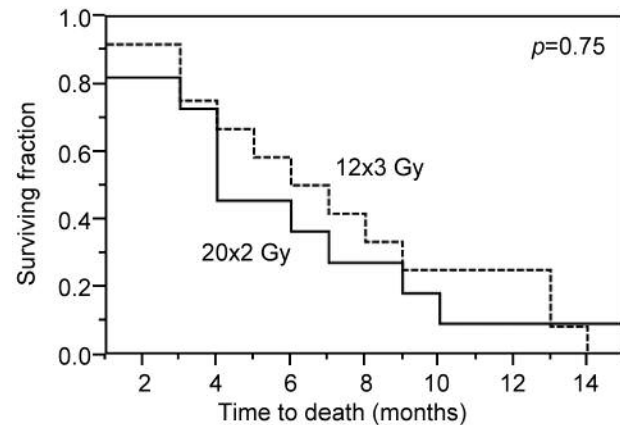


Figure 2. Kaplan-Meier curves for survival.

51 patients with brain metastases from melanoma suggested that the most common WBI regimen, 10x3 Gy, resulted in worse intracerebral control and survival when compared to higher doses (5). Six-month intracerebral control rates were 23% and 50%, respectively (*p*=0.021) and 6-month survival rates were 27% and 50%, respectively (*p*=0.009). In the higher dose group, different dose-fractionation regimens were combined. In that study, one of these regimens was 20x2 Gy given over four weeks. Taken into account the relatively poor survival prognosis of patients with multiple brain metastases from malignant melanoma, an overall treatment time of four weeks can be considered quite long. A shorter regimen would be preferable if it led to similar treatment outcomes as 20x2 Gy. The biological effective dose of a radiation regimen can be given as equivalent dose

in 2-Gy fractions (EQD2), which considers both total dose and dose per fraction (12). The EQD2 for 20×2 Gy with respect to tumor cell kill is 40 Gy. When using a dose per fraction of 3 Gy, the most similar EQD2 is achieved with 12 fractions (12×3 Gy), which corresponds to an EQD2 of 39 Gy. Therefore, it may be assumed that 20×2 Gy and 12×3 Gy will result in similar treatment outcomes. However, this has not yet been demonstrated. Therefore, the present study compared 20×2 Gy and 12×3 Gy with respect to intracerebral control and survival. According to the results obtained, 12×3 Gy was not inferior to 20×2 Gy. Intracerebral control and survival were even better with 12×3 Gy, although the results were not significant. Since this was a retrospective study with relatively small numbers of patients on both treatment groups, the results should ideally be confirmed in a larger prospective trial.

In conclusion, 12×3 Gy appeared similarly effective as 20×2 Gy with respect to intracerebral control and survival and can, therefore, be considered a reasonable option for patients with multiple brain metastases from melanoma, in particular for those patients with a limited life expectancy.

Conflicts of Interest

On behalf of all Authors, the corresponding Author states that there is no conflict of interest related to this study.

References

- 1 Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, Stein KD, Alteri R and Jemal A: Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 66: 271-289, 2016.
- 2 Morris SL, Low SH, A'Hern RP, Eisen TG, Gore ME, Nutting CM and Harrington KJ: A prognostic index that predicts outcome following palliative whole brain radiotherapy for patients with metastatic malignant melanoma. *Br J Cancer* 91: 829-833, 2004.
- 3 Huttenlocher S, Sehmisch L, Schild SE, Blank O, Hornung D and Rades D: Identifying melanoma patients with 1-3 brain metastases who may benefit from whole-brain irradiation in addition to radiosurgery. *Anticancer Res* 34: 5589-5592, 2014.
- 4 Rades D, Sehmisch L, Huttenlocher S, Blank O, Hornung D, Terheyden P, Gliemroth J and Schild SE: Radiosurgery alone for 1-3 newly-diagnosed brain metastases from melanoma: Impact of dose on treatment outcomes. *Anticancer Res* 34: 5079-5082, 2014.
- 5 Rades D, Heisterkamp C, Huttenlocher S, Bohlen G, Dunst J, Haatanen T and Schild SE: Dose escalation of whole-brain radiotherapy for brain metastases from melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77: 537-541, 2010.
- 6 Kaplan EL and Meier P: Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53: 457-481, 1958.
- 7 Barak V, Leibovici V, Peretz T, Kalichman I, Lotem M and Merims S: Assessing response to new treatments and prognosis in melanoma patients, by the biomarker S-100β. *Anticancer Res* 35: 6755-6760, 2015.
- 8 Krajsová I, Arenberger P, Lakomý R, Kubala E, Březinová I, Poprach A, Šťastný M, Mužík J and Melichar B: Long-term survival with ipilimumab: Experience from a national expanded access program for patients with melanoma. *Anticancer Res* 35: 6303-6310, 2015.
- 9 Donizy P, Kaczorowski M, Halon A, Leskiewicz M, Kozyra C and Matkowski R: Paucity of tumor-infiltrating lymphocytes is an unfavorable prognosticator and predicts lymph node metastases in cutaneous melanoma patients. *Anticancer Res* 35: 351-358, 2015.
- 10 Kim C, Economidou S, Amatruda TT, Martin JC and Dudek AZ: Prognostic significance of microscopic tumor burden in sentinel lymph node in patients with cutaneous melanoma. *Anticancer Res* 35: 301-309, 2015.
- 11 Ramos D, Pellín-Carcelén A, Agustí J, Murgui A, Jordá E, Pellín A and Monteagudo C: Deregulation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase expression during tumor progression of human cutaneous melanoma. *Anticancer Res* 35: 439-444, 2015.
- 12 Joiner MC, Van der Kogel AJ: The linear-quadratic approach to fractionation and calculation of isoeffect relationships, in Steel GG (ed): *Basic clinical radiobiology*. New York, Oxford University Press, 106-112, 1997.

*Received August 26, 2016
Revised September 13, 2016
Accepted September 14, 2016*



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
Prof. Dr. med. Rades
Klinik für Radiologie

im Hause

Ethik-Kommission

Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Stellv. Vorsitzender

Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler
Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann

Tel.: +49 451 500 4639

Fax: +49 451 500 3026

ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 14-176A

Datum: 31. Juli 2014

**Palliative Strahlentherapie von Patienten/innen mit einem metastasierten malignen Melanom
Hier: Anzeige - Ihr Schreiben vom 31. Juli 2014**

Sehr geehrter Herr Prof. Rades,

mit Ihrem o.g. Schreiben informieren Sie die Ethik-Kommission über Ihr geplantes Vorhaben.

Es werden ausschließlich anonymisierte Daten verarbeitet.

Die Ethik-Kommission nimmt das von Ihnen in Ihrem Anschreiben beschriebene Vorhaben zur Kenntnis.
Eine Behandlung im normalen Antragsverfahren wird nicht für notwendig erachtet.

Mit freundlichem Gruß bin ich
Ihr

Prof. Dr. med. Frank Gieseler
Stellv. Vorsitzender

XI. Danksagung

Zuallererst danke ich Prof. Dr. med. Rades für die Überlassung des Themas, für das in mich gesetzte Vertrauen, sowie die außerordentlich gute und geduldige Betreuung während der gesamten Entstehungszeit der Dissertation.

Den Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie danke ich für ihre Unterstützung.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. Steven E. Schild für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung sowie Dr. Oliver Blanck für die Zurverfügungstellung von Daten aus dem Saphir Radiochirurgie Zentrum Norddeutschland.

Mein großer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner Mutter für die große Unterstützung und Entlastung, so dass die Fertigstellung dieser Dissertation gelingen konnte, sowie meinem Vater für das Korrekturlesen.

Publikationsverzeichnis

1. Rades D, Sehmisch L, Hansen HC, Dziggel L, Janssen S, Schild SE (2019) Comparison of Diagnosis-specific Survival Scores for Patients With Cerebral Metastases from Malignant Melanoma Including the New WBRT-30-MM. *Anticancer Res* 39(3):1501-1505
2. Sehmisch L, Schild SE und Rades D (2017) Development of a Survival Score for Patients with Cerebral Metastases from Melanoma. *Anticancer Res* 37(1):249-252
3. Rades D, Sehmisch L, Bajrovic A, Janssen S, Schild SE (2016) Comparison of 20x2 Gy and 12x3 Gy for Whole-brain Irradiation of Multiple Brain Metastases from Malignant Melanoma. *In Vivo* 30:917-920
4. Rades D, Sehmisch L, Janssen S, Schild SE (2016) Prognostic Factors After Whole-brain Radiotherapy Alone for Brain Metastases from Malignant Melanoma. *Anticancer Res* 36(12):6637-6640
5. Rades D, Sehmisch L, Huttenlocher S, Blank O, Hornung D, Terheyden P, Gliemroth J, Schild SE (2014) Radiosurgery Alone for 1-3 Newly Diagnosed Brain Metastases from Melanoma: Impact of the Dose on Treatment Outcomes. *Anticancer Res* 34(9):5079-5082
6. Huttenlocher S, Sehmisch L, Schild SE, Blank O, Hornung D, Rades D (2014) Identifying Melanoma Patients with 1-3 Brain Metastases Who May Benefit from Whole-brain Irradiation in Addition to Radiosurgery. *Anticancer Res* 34(10):5589-5592
7. Sehmisch L, Huttenlocher S, Schild SE, Rades D (2014) Estimating survival of patients receiving radiosurgery alone for cerebral metastasis from melanoma. *J Dermatol* 41:918–921
8. Huttenlocher S, Sehmisch L, Rudat V, Rades D (2014) Motor function and survival following radiotherapy alone for metastatic epidural spinal cord compression in melanoma patients. *J Dermatol* 41:1-5