

Solide Hirnmetastasen

Was gibt es Neues?

Die Kombination aus Ganzhirnbestrahlung und Radiochirurgie verlängert gegenüber alleiniger Radiochirurgie nicht die Überlebenszeit, reduziert aber die lokale Rezidivrate im Gehirn (Aoyama et al. 2006).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Singuläre oder solitäre Hirnmetastasen solider Tumoren (mit Ausnahme kleinzelliger Bronchiolkarzinome und Germinome) sollten bei günstiger prognostischer Konstellation reseziert werden (**B**) (↑↑).
- Die Radiochirurgie ist für viele Patienten eine sinnvolle Alternative zur Operation (**B**) (↑).
- Für die meisten Patienten mit multiplen Hirnmetastasen ist die Ganzhirnbestrahlung eine wirksame palliative Therapiemaßnahme (**B**) (↑↑).
- Bei der Auswahl der spezifischen Therapie (Operation, Radiochirurgie, fraktionierte Strahlentherapie, Chemotherapie) müssen die wichtigsten prognostischen Faktoren (Alter, Karnofsky-Index, extrazerebrale Tumormanifestationen) berücksichtigt werden (**A**) (↑).

Definition

Mehr als 20% aller Patienten mit systemischen Malignomen entwickeln zerebrale Metastasen. Mit einer steigenden Inzidenz bei längerem Überleben aufgrund der immer besseren Kontrolle der systemischen Tumorerkrankung wird gerechnet. Das Risiko beträgt für Patienten mit malignem Melanom und kleinzelligem Bronchialkarzinom 45%, mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom 30% und mit Mamma- und Nierenzellkarzinom 20%. Das Bronchialkarzinom als sehr häufiger Tumor ist für etwa 50% aller Hirnmetastasen verantwortlich, das Mammakarzinom für 15–20%, gastrointestinale Tumoren, Melanom und urogenitale Tumoren für etwa je 5–10% und unbekannte Primärtumoren für 10%.

Hirnmetastasen manifestieren sich durch:

- Kopfschmerz (50%)
- Hemiparese (50%)
- Organisches Psychosyndrom (30%)
- Krampfanfälle (15–20%)
- Hirnnervenpareesen oder Hirndruckzeichen

Als **singulär** bezeichnet man eine einzige Metastase im Gehirn bei gleichzeitig nachweisbaren Metastasen in anderen Organen, als **solitär** kennzeichnet man die singuläre zerebrale Metastase als einzige (nachgewiesene) Metastase im Organismus. Bei der Hälfte der Patienten liegt nach klinischen

und computertomographischen Kriterien nur eine Hirnmetastase vor. Autoptisch werden jedoch bei 75% der Patienten multiple Hirnmetastasen diagnostiziert. Die Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels mit Kontrastmittel ist die wichtigste diagnostische Maßnahme. Ob die histologische Sicherung der Diagnose angestrebt wird, hängt von der Gesamtsituation und dem Therapieplan ab (s. u.). Bei unbekanntem Primärtumor ist die histologische Sicherung der Verdachtsdiagnose in aller Regel indiziert.

Prädiktoren für ein längeres Überleben sind:

- Fehlen extrakranieller Tumormanifestationen oder Beherrschbarkeit der Grunderkrankung
- Langes Intervall zwischen Diagnose des Primärtumors und der Hirnmetastasen
- Supratentorielle Tumorlokalisation
- Singuläre Hirnmetastase
- Hoher Karnofsky-Index
- Niedriges Alter
- Spezielle Histologien des Primärtumors, z. B. Keimzelltumor und Mammakarzinom

Die Prognose ist mit einer medianen Überlebenszeit von 3–6 Monaten und einer 1-Jahres-Überlebensrate um 10% schlecht. Einzelne Patienten überleben 5 Jahre rezidivfrei. Insbesondere bei spät im Verlauf einer Tumorerkrankung isoliert auftretenden Hirnmetastasen sollte eher aggressiv behandelt werden. Mittels einer rekursiven Partitionsanalyse der Radiation Therapy Oncology Group der USA wurden nach einfachen prognostischen Kriterien 3 Prognoseklassen definiert, die auch dazu dienen, Daten aus verschiedenen Publikationen miteinander vergleichen zu können (**Tab. 1**) (Gaspar et al. 1997).

Tabelle 1 Prognoseklassen

RPA-Klasse	Definition	Mediane Überlebenszeit (Monate)
I	KPS \geq 70, Alter < 65 Jahre, systemische Erkrankung kontrolliert	7,1
II	Alle anderen	4,2
III	KPS < 70	2,3

Untersuchungen

Notwendig

- Klinisch-neurologische Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf Zeichen erhöhten intrakraniellen Drucks
- Sorgfältige allgemeinkörperliche Untersuchung mit Blick auf extrazerebrale Tumormanifestationen, insbesondere bei unbekanntem Primärtumor

- MRT des Gehirns mit Gadolinium (kraniale Computertomographie [CCT] nur bei Kontraindikationen für die MRT)
- Histologische Diagnosesicherung (stereotaktische Biopsie oder offene Operation), da es sich auch bei bekannter Tumorerkrankung bei singulären zerebralen Raumforderungen in bis zu 10% der Fälle nicht um Metastasen, sondern andere Läsionen (Meningeom, Gliom, Entzündung) handelt. Von dieser Empfehlung kann bei multiplen zerebralen Metastasen mit charakteristischem bildgebenden Befund und bekanntem Primärtumor abgewichen werden.

Im Einzelfall erforderlich

- Begrenzte Primärtumorsuche bei unbekanntem Primärtumor (Thoraxaufnahme, Mammographie, Abdomensonographie, Stuhluntersuchung auf okkultes Blut, ggf. CT von Thorax, Abdomen und Becken, ggf. in Zukunft häufiger primär Ganzkörper-FDG-Positronenemissionstomographie [PET]) (Mavrakis et al. 2005)
- MRT der Neuroachse bei klinischen Hinweisen auf spinale Läsionen oder Meningeosis neoplastica
- Liquoruntersuchung bei Verdacht auf Meningeosis neoplastica, insbesondere bei Diskrepanz zwischen Metastasenlokalisierung und klinischen Befunden, sofern dies mit Blick auf Hirndruck und eventuelle spinale Metastasen vertretbar ist.
- Zerebrale Positronenemissionstomographie mit Fluorodeoxyglukose (FDG-PET) oder besser, falls verfügbar, Aminosäure-PET, falls durch CT und MRT einschließlich Spektroskopie eine Unterscheidung zwischen Rezidiv/Progression und Strahlennekrose nicht möglich ist, vor allem nach Radiochirurgie (Belohlavek et al. 2003).

Therapie

Das mediane Überleben nach Diagnosestellung beträgt einen Monat ohne Therapie und 2 Monate bei symptomatischer Behandlung mit Steroiden. Die Strahlentherapie, meist in Form der Ganzhirnbestrahlung, führt bei etwa 70% der Patienten zu einer Verbesserung des Neurostatus und verlängert das mediane Überleben auf 3–6 Monate (**B**) (↑↑). Das mediane Überleben verbessert sich bei Resektion singulärer Metastasen und nachfolgender Ganzhirnbestrahlung um weitere 6–9 Monate (**B**) (↑↑). Bei der Beurteilung des Therapieeffekts in Studien ist zu beachten, dass die mediane Überlebenszeit nicht nur durch die Wirksamkeit der Behandlung der Hirnmetastasen beeinflusst wird, weil mehr als die Hälfte der Patienten nicht an den Hirnmetastasen, sondern an den Folgen der systemischen Tumorprogression versterben (Soffietti et al. 2006, Patel u. Mehta 2007).

Operation

Die Operation hat einen sicheren Stellenwert in der Therapie von Hirnmetastasen (Vogelbaum u. Suh 2006). Bei symptomatischen großen Metastasen ist die palliative Wirkung der Resektion von Bedeutung. 2 von 3 randomisierten Studien kamen zu dem Schluss, dass die Resektion singulärer oder solitärer Metastasen, gefolgt von einer Ganzhirnbestrahlung, der alleinigen Ganzhirnbestrahlung bezüglich der Überlebenszeit überlegen ist (Patchell et al. 1990, Vecht et al. 1993) (**B**) (↑↑). Eine dritte Studie belegte den Wert der Operation nicht (Mintz et al. 1996). Zahlreiche retrospektive Analysen

sprechen jedoch ebenfalls für die Resektion singulärer oder solitärer Metastasen. Bei folgenden klinischen Konstellationen sollte somit die Operation in Betracht gezogen werden (Hart et al. 2004):

- Singuläre oder solitäre Metastase
- Guter Allgemeinzustand
- Geringe neurologische Defizite
- Keine oder stabile (> 3 Monate) extrakranielle Tumormanifestationen
- Strahlenresistenter Tumor
- Unbekannter Primärtumor
- Neuroradiologisch nicht sicher als Metastase einzuordnende Läsion
- Operativ gut zugängliche Läsion
- Raumfordernde Metastase (Durchmesser > 3 cm)
- Kein hohes Risiko schwerer neurologischer Defizite durch die Operation

Auch bei Patienten mit 2 oder 3 Metastasen kann die Operation indiziert sein, wenn die Läsionen gut zugänglich sind und andere der oben angeführten Kriterien erfüllt sind (\leftrightarrow). Oft wird auch die Resektion einer großen Metastase mit der Radiochirurgie kleinerer Läsionen kombiniert (\leftrightarrow). Bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom, Germinom oder Lymphom sollte kein Versuch der Resektion unternommen werden, weil diese Tumoren in der Regel strahlen- und chemosensitiv sind und zu disseminierter Aussaat neigen ($\downarrow\downarrow$). Bei einzelnen Patienten kommt auch eine Rezidivoperation in Frage (s. u.).

Radiochirurgie

Die perkutane stereotaktische Applikation einzelner hoher Strahlendosen (Radiochirurgie) mittels Linearbeschleuniger oder Gamma-Knife wird zunehmend bei der Behandlung von Hirnmetastasen eingesetzt. Sie ist eine Alternative zur neurochirurgischen Resektion und wirkt sowohl bei radiosensitiven als auch bei radioresistenten Tumoren (Fuentes et al. 2006) (**A**) (\uparrow). Die maximal tolerierten Dosen bei Einzelbestrahlung liegen bei 24 Gy, 18 Gy und 15 Gy bei Läsionen mit einer Größe von jeweils weniger als 20 mm, 21–30 mm und 31–40 mm (Shaw et al. 2000). Die Radiochirurgie wird derzeit meist als primäre Behandlung einzelner oder multipler Läsionen mit einem Durchmesser bis zu 3 cm bzw. einem Volumen bis zu 15 ml oder als Rezidivbehandlung bei Patienten eingesetzt, die ein Rezidiv in einem zuvor bestrahlten Feld zeigen. Vorteile der Radiochirurgie im Vergleich zur offenen Operation sind kurzer Krankenhausaufenthalt und Fehlen operativer Morbidität und Mortalität. Die lokalen Kontrollraten liegen im Bereich von 73–94%. Ein randomisierter Vergleich von Radiochirurgie plus Ganzhirnbestrahlung, verglichen mit Ganzhirnbestrahlung allein, zeigte, dass das Ansprechen auf die Ganzhirnbestrahlung bei multiplen Hirnmetastasen kürzer andauerte und dass die lokale Kontrolle bei zusätzlicher Radiochirurgie besser war (Kondziolka et al. 1999). Zudem erwies sich ein radiochirurgischer Boost im Anschluss an die Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit singulären Metastasen als wirksam im Sinne der Verlängerung der Überlebenszeit (Andrews et al. 2004). Die Kombination aus Ganzhirnbestrahlung und Radiochirurgie verlängert gegenüber alleiniger Radiochirurgie nicht die Überlebenszeit, reduziert aber wie erwartet die lokale Rezidivrate im Gehirn (Aoyama et al. 2006). Dennoch wird die Praxis, im Rahmen der Primärtherapie grundsätzlich eine Ganzhirnbestrahlung an die Radiochirurgie anzuschließen, zunehmend in Frage gestellt. Wie für die

Komplettresektion zerebraler Metastasen steht auch hier die Frage im Mittelpunkt, bei welchen Patienten die Ganzhirnbestrahlung ohne Einbußen an Überlebenszeit und Lebensqualität bis zur Progression aufgeschoben werden kann. Die Radiochirurgie ist zudem vermutlich die Therapie der Wahl für Metastasen des Hirnstamms (Yen et al. 2006, Hussain et al. 2007).

Fraktionierte Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist die wichtigste therapeutische Maßnahme bei Hirnmetastasen. Die Strahlensensitivität der Hirnmetastasen entspricht der des Primärtumors. Da der Nachweis einer singulären Hirnmetastase die grundsätzliche Fähigkeit eines Tumors zur Metastasierung in das Gehirn belegt, müssen weitere mikroskopische, bildgebend nicht nachweisbare Läsionen im Gehirn befürchtet werden. Mit dieser Rationale etablierte sich die Ganzhirnbestrahlung als Standardtherapie bei Patienten mit zerebralen Metastasen (Khuntia et al. 2006). Sie wird als Primärtherapie vor allem bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen sowie adjuvant nach der Resektion einzelner Metastasen eingesetzt. In der adjuvanten Indikation verbessert sie gegenüber der alleinigen Operation die lokale Tumorkontrolle im Gehirn, ohne das mediane Überleben zu beeinflussen (Patchell et al. 1998) (A) (↑). Die Indikation zur Strahlentherapie nach Komplettresektion singulärer und solitärer Metastasen ist jedoch umstritten, da bei langen Überlebenszeiten das Risiko für neurotoxische Schäden steigt und es denkbar ist, dass der Aufschub der Ganzhirnbestrahlung bis zum Rezidiv Vorteile sowohl bezüglich der Überlebenszeit als auch der therapieassoziierten Morbidität hat. Diese Fragestellung wird mit der aktuellen NOA-06-Studie erstmals in der MRT-Ära wieder aufgegriffen (www.neuroonkologie.de).

Das zu bestrahlende Volumen umfasst das Ganzhirn unter Einschluss der Schädelbasis mit den basalen Zisternen. Auf die Schonung der Augen und des Pharynx sollte geachtet werden. Im Einzelfall kann eine computergestützte Bestrahlungsplanung durchgeführt werden, um eine sichere Zielvolumenerfassung und homogene Dosisverteilung zu erreichen. Die Bestrahlung mit 30 Gy in 3-Gy-Einzelfraktionen bei 4 Fraktionen pro Woche ist ein verbreitetes Verfahren. Andere Fraktionierungsschemata haben sich dieser Therapie gegenüber nicht als überlegen erwiesen (Tsao et al. 2006). Höhere Dosierungen werden vor allem bei strahlenresistenten Tumoren verabreicht. Höhere Einzelfraktionen sind wegen des Risikos der Neurotoxizität nicht zu empfehlen. Falls mehrere günstige prognostische Faktoren vorliegen (s. o.), sollte die Behandlung mit 36–45 Gy (5 × 2-Gy-Fraktionen pro Woche) erfolgen, mit dem Ziel der Verlängerung der neurologischen Remissionszeit und dem Ziel, neurotoxische Spätfolgen der Strahlentherapie zu vermeiden. Der Stellenwert zusätzlicher radiosensibilisierender Substanzen wie Etoposid, Motexafingadolium oder Misonidazol ist nicht gesichert (↔).

Ein Boost, z. B. auch mittels Radiochirurgie (s. u.), kann im Bereich inkomplett resezierter oder nach Ganzhirnbestrahlung nicht regredienter Metastasen appliziert werden. Für Patienten mit singulären, nicht operablen Hirnmetastasen wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit durch radiochirurgische Boost-Behandlung im Anschluss an die Ganzhirnbestrahlung nachgewiesen (Andrews et al. 2004) (A) (↑). Kriterien für die primäre Strahlentherapie in Form der Ganzhirnbestrahlung sind somit:

- Solitäre und singuläre Metastasen bei inoperabler Lokalisation oder allgemeiner Inoperabilität, ggf. in Kombination mit der Radiochirurgie
- Multiple Hirnmetastasen

- Progrediente extrazerebrale Tumormanifestationen (wahrscheinliche Lebenserwartung > 3 Monate)
- Histologie: kleinzelliges Bronchialkarzinom, lymphohämatopoietische Neoplasien, Germinome

Bei Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen, die auf systemische Chemotherapie ansprechen, wird die Ganzhirnbestrahlung von 20–30 Gy in 2-Gy-Fractionen im Sinne eines kurativen Therapieansatzes als prophylaktische Maßnahme eingesetzt. Diese Therapie reduziert die Inzidenz späterer Hirnmetastasen (**B**) (↑↑), während ein Effekt auf das Gesamtüberleben nicht gesichert ist (The Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group 2000). Die routinemäßige Anwendung der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom kann nach retrospektiven Analysen möglicherweise relevant das Risiko für eine zerebrale Metastasierung im primären kurativen Therapieansatz verringern. Nach derzeitiger Datenlage ist dies jedoch nicht Standard (Lester et al. 2005).

Chemotherapie

Chemotherapie spielt in der Behandlung von Hirnmetastasen eine untergeordnete Rolle, unter anderem weil viele zerebral metastasierende Tumoren primär oft gegenüber Chemotherapie resistent sind (Nierenzellkarzinome, gastrointestinale Tumoren, maligne Melanome). Grundsätzlich werden die gleichen Protokolle eingesetzt, die auch bei der Behandlung anderer Organmetastasen desselben Primärtumors Anwendung finden (**B**) (↑). Die Chemotherapie kann in der Primärtherapie als alleinige Therapiemodalität oder in Kombination mit der Strahlentherapie eingesetzt werden. Die Ansprechrate bei der alleinigen Chemotherapie von Hirnmetastasen entspricht in den meisten Studien der Ansprechrate bei anderen Organmetastasen und liegt beim Mammakarzinom bei bis zu 50%. Für das kleinzellige Bronchialkarzinom wurde allerdings aktuell ein geringeres Ansprechen der zerebralen Metastasen im Vergleich zur systemischen Metastasierung berichtet (Seute et al. 2006). Topotecan wird wegen seiner guten Liquorgängigkeit bevorzugt bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen eingesetzt (Wong u. Berkenblit 2004) und zeigte auch bei stark vorbehandelten, symptomatischen Patienten eine Ansprechrate von ca. 30% (Korfel et al. 2002). Die Ansprechraten mit alleiniger Temozolomid-Chemotherapie bei Hirnmetastasen sind gering.

Die kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid führte in einer Studie zu einer deutlichen Erhöhung der Ansprechrate von 67% mit alleiniger Strahlentherapie auf 96% sowie auch zu einer Verbesserung des Neurostatus, allerdings ohne signifikanten Einfluss auf die mediane Überlebenszeit (Antonadou et al. 2002). Diese ungewöhnlich hohen Remissionsraten wurden in weiteren Studien nicht bestätigt. Bei malignen Melanomen zeigte sich in einer ähnlichen Studie bezüglich einiger Endpunkte wie Tod durch die Hirnmetastase ein Vorteil der kombiniert behandelten Patienten (Verger et al. 2005). Günstige Ergebnisse aus Phase-II-Untersuchungen (Hedde et al. 2007) rechtfertigen auch den Plan, die Topotecan-basierte Radiochemotherapie in einer randomisierten Phase-III-Studie zu testen.

Patienten mit Hirnmetastasierung beim Keimzelltumor des Hodens sind kurativ behandelbar, vor allem wenn die Hirnmetastasierung bereits bei Diagnosestellung vorliegt. Durch voll-dosierte platinhaltige Chemotherapie plus Bestrahlung sind mehr als 50% der Patienten heilbar, bei Vorliegen eines Rezidivs von Hirnmetastasen nach vorheriger Chemotherapie ist die Prognose allerdings deutlich

schlechter (Kollmannsberger et al. 2000). Chemotherapie, gefolgt von Strahlentherapie, wird meist im Rahmen von Studien evaluiert. Außerhalb kontrollierter Studien wird eine Chemotherapie vor allem bei Progression nach Strahlentherapie eingesetzt (Peacock u. Lesser 2006) (s. u.). Ausreichende Daten zur Prophylaxe mit Chemotherapie an Stelle der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung gegenüber der Entwicklung von Hirnmetastasen beim Bronchialkarzinom liegen nicht vor.

Metastasenbehandlung bei Progression oder Rezidiv nach Primärtherapie

Die Therapie zerebraler Metastasen bei Progression oder Rezidiv nach Primärtherapie wird individualisiert geplant und hängt wesentlich vom Allgemeinzustand und von der bereits erfolgten Primärtherapie ab. Randomisierte Studien fehlen. Gemäß den oben skizzierten Kriterien kann die erneute Resektion infrage kommen, typischerweise bei metachronen solitären Metastasen radioresistenter Tumoren (Nierenzellkarzinome, gastrointestinale Tumoren). Erfolgte zuvor keine Ganzhirnbestrahlung, so sollte diese in Betracht gezogen werden, insbesondere bei multiplen Metastasen. Bei wenigen umschriebenen Läsionen kann, auch alternativ zur Operation bei einzelnen Läsionen und auch nach bereits erfolgter Ganzhirnbestrahlung, die Radiochirurgie zum Einsatz kommen. Je nach Primärtumor und bereits verabreichter lokaler und systemischer Therapie kann eine Chemotherapie durchgeführt werden, insbesondere bei chemosensitiveren Tumoren. Zum Einsatz kommen unter anderem Platin + Topoisomerase-II-Hemmstoff, Temozolomid, Topotecan oder andere tumorspezifische Protokolle bei Bronchialkarzinomen, tumorspezifische Protokolle beim Mammakarzinom und nitrosoharnstoffhaltige Protokolle oder Temozolomid beim malignen Melanom. Spezifische Polychemotherapieprotokolle für Hirnmetastasen (Kaba et al. 1997) haben sich nicht durchgesetzt.

Supportive Therapie

Die wichtigsten symptomatischen Behandlungsziele sind die Kontrolle des erhöhten intrakraniellen Drucks durch Kortikosteroide sowie die Kontrolle symptomatischer epileptischer Anfälle durch Antikonvulsiva. Falls keine Operation geplant ist und kein ausgeprägter Hirndruck besteht, sollten **Kortikosteroide** zunächst in moderater Dosis (120–240 mg Hydrocortison-Äquivalent/d, entsprechend ca. 4–8 mg Dexamethason oder 25–50 mg Prednisolon; nach der Regel **so viel wie nötig, so wenig wie möglich**) eingesetzt, bei Bedarf gesteigert und bei erfolgreicher Behandlung ausschleichend wieder abgesetzt werden (Vecht et al. 1994). Die Tagesdosis von Dexamethason oder Prednisolon kann durch einmalige tägliche Gabe verabreicht werden.

Patienten mit symptomatischen epileptischen Krampfanfällen sollten mit **Antikonvulsiva** behandelt werden, oft für die gesamte Überlebenszeit, die meist nur Monate beträgt. Bei Anfallsfreiheit über mehrere Monate und Kontrolle der Metastasen durch die Therapie kann das Antikonvulsivum ausschleichend abgesetzt werden, sofern keine besondere Gefährdung der Patienten durch Krampfanfälle vorliegt, z. B. multiple Knochenmetastasen. Eine prophylaktische Antikonvulsivagabe wird oft durchgeführt, wenn ein neurochirurgischer Eingriff geplant ist. Der Stellenwert dieser Maßnahme ist nicht durch adäquate Studienergebnisse gesichert. Da Krampfanfälle bei erhöhtem intrakraniellen Druck lebensgefährlich sein können, kann die prophylaktische Behandlung mit Antikonvulsiva während der ersten Wochen der Strahlentherapie auch bei Patienten mit multiplen großen Metastasen in Betracht gezogen werden. Die generelle Behandlung aller Patienten mit

Hirnmetastasen mit Antikonvulsiva wird jedoch nicht empfohlen. Phenytoin, Valproinsäure und Carbamazepin sind bezüglich der Kontrolle zerebralorganischer Anfälle bei Hirntumorpatienten vermutlich gleichwertig. Bei Carbamazepin fehlt eine intravenöse Darreichungsform. Alle genannten Pharmaka, vor allem Phenytoin, haben den Nachteil von Interaktionen mit anderen Pharmaka, z. B. während der Chemotherapie. Neuere Antikonvulsiva wie Gabapentin, Levetiracetam und Lamotrigin finden deshalb in der Behandlung symptomatischer Epilepsien bei Hirntumorpatienten zunehmend Verwendung (Vecht u. van Breemen 2006). Präterminale Patienten können auch mit **Benzodiazepinen** behandelt werden, die oral, intravenös oder rektal verabreicht werden können.

Zur Prävention und Behandlung Therapie-assoziiertes Leukenzephalopathie und neurokognitiver Defizite liegen nur wenige Daten vor. Auch bei Patienten, die sich einer Ganzhirnbestrahlung unterziehen, stehen die Tumor-bedingten Störungen gegenüber unerwünschten Therapiefolgen deutlich im Vordergrund (Li et al. 2007). Der Nachweis eines protektiven Effekts der hyperbaren Sauerstofftherapie steht aus (Ohguri et al. 2007).

Nachsorge

MRT- oder CCT-Untersuchungen erfolgen individualisiert nach Klinik oder alle 3 Monate. Die Indikation zur Steroid- und Antikonvulsivabehandlung wird regelmäßig geprüft. Nach Strahlentherapie des Zerebrums muss auf Zeichen der hypophysären Insuffizienz geachtet und eventuell endokrinologische Kontrolluntersuchungen veranlasst werden.

Ambulant/stationär

Die operative Therapie von Hirnmetastasen erfolgt stationär. Ob die Strahlen- und Chemotherapie stationär oder ambulant erfolgen, hängt vom Gesundheitszustand und der zusätzlich erforderlichen Diagnostik ab.

Besonderheiten für die Schweiz und Österreich

In den meisten österreichischen Zentren wird zur Verringerung der Gefahr potenzieller neurotoxischer Nebenwirkungen der Ganzhirnbestrahlung in Einzelfraktionen von 2 Gy und 40 Gy Gesamtdosis gegenüber dem Regime 30 Gy in 3-Gy-Einzelfraktionen der Vorzug gegeben.

Aktuell wird die Behandlung von Hirnmetastasen durch die Krankenversicherer in der Schweiz nur für Linearbeschleuniger vergütet, für das Gamma-Knife jedoch nur in speziellen Fällen auf Antrag. Diese unbefriedigende Situation wird derzeit im Rahmen der TARMED-Revision überprüft. Eine ausgeglichene Regelung wird für das Jahr 2008 erwartet.

Expertengruppe

Prof. Dr. C. Bokemeyer, Medizinische Onkologie, Hamburg

PD Dr. M. W. Gross, Radioonkologie, Marburg

Prof. Dr. R. D. Kortmann, Radioonkologie, Leipzig

Prof. Dr. A. Merlo, Neurochirurgie, Basel

Prof. Dr. G. Reifenberger, Neuropathologie, Düsseldorf

Prof. Dr. G. Schackert, Neurochirurgie, Dresden

Prof. Dr. U. Schlegel, Neurologie, Bochum

Prof. Dr. K. Schwerdtfeger, Neurochirurgie, Homburg

Prof. Dr. G. Stockhammer, Neurologie, Innsbruck

Prof. Dr. E. Thiel, Medizinische Onkologie, Berlin

Prof. Dr. M. Warmuth-Metz, Neuroradiologie, Würzburg

Prof. Dr. M. Weller, Neurologie, Tübingen

Federführend für die DGN: *Prof. Dr. Michael Weller, Neurologische Klinik, Universitätsspital Zürich, Frauenklinikstrasse 26, CH-8091 Zürich, Tel. 0041 44 255 5500*

E-Mail: michael.weller@usz.ch

Federführend für die NOA: *Frau Prof. Dr. G. Schackert, Neurochirurgische Klinik der Universität Dresden, Fetscher-straße 74, 01307 Dresden, Tel.: 0351 4582883*

E-Mail: neurochirurgie@mailbox.tu-dresden.de

Es handelt sich um eine gemeinsame Leitlinie der Neuro-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie, der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Die Vertreter der Schweiz und aus Österreich wurden auf Anfrage der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von den dortigen Fachgesellschaften der Neurologie vorgeschlagen.

Diese Leitlinie wurde unter Koordination der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) mit einem Mandat der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR), der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) erarbeitet. Die Vertreter der Schweiz und Österreich wurden auf Anfrage der DGN von den dortigen Fachgesellschaften der Neurologie vorgeschlagen.

Literatur

- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004;363:1665–1672.
- 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 randomised controlled trial. *J Am Med Ass* 2006;295:2483–2491.
- Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G, et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2002;20:3644–3650.
- Belohlavek O, Simonova G, Kantorova I, et al. Brain metastases after stereotactic radiosurgery using the Leksell gamma knife: can FDG PET help to differentiate radionecrosis from tumour progression? *Eur J Nucl Med* 2003;30:96–100.
- Fuentes R, Bonfill X, Exposito J. Surgery versus radiosurgery for patients with a solitary brain metastasis from non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD 004840.
- 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.
- Hart MG, Grant R, Walker M, Dickinson H. Surgical resection and whole brain radiation therapy versus whole brain radiation therapy alone for single brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD 003292.
- Hedde JP, Neuhaus T, Schüller H, et al. A phase I/II trial of topotecan and radiation therapy for brain metastases in patients with solid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:839–844.
- Hussain A, Brown PD, Stafford SL, et al. Stereotactic radiosurgery for brainstem metastases: survival, tumor control, and patient outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:521–524.
- Kaba SE, Kyritsis AP, Hess K, et al. TPDC-FuHu chemotherapy for the treatment of recurrent metastatic brain tumors. *J Clin Oncol* 1997;15:1063–1070.
- Kollmannsberger C, Nichols C, Bamberg M, et al. First-line high-dose chemotherapy +/- radiation therapy in patients with metastatic germ-cell cancer and brain metastases. *Ann Oncol* 2000;11: 553–559.
- Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:427–434.
- Korfel A, Oehm C, von Pawel J, et al. Response to topotecan of symptomatic brain metastases of small-cell lung cancer also after whole-brain irradiation a multicentre phase II study. *Eur J Cancer* 2002;38:1724–1729.
- Kunthia D, Brown P, Li J, et al. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol* 2006;24:1295–1304.
- Lester JF, Coles B, Macbeth FR. Prophylactic cranial irradiation for preventing brain metastases in patients undergoing radical treatment for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD 005221.
- Li J, Bentzen SM, Renschler M, et al. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol* 2007;25:1260–1266.
- Mavrakis AN, Halpern EF, Barker FG 2nd, et al. Diagnostic evaluation of patients with a brain mass as the presenting manifestation of cancer. *Neurology* 2005;65:908–911.
- Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996;78:1470–1476.
- Ohguri T, Imada H, Kiyotaka K, et al. Effect of prophylactic hyperbaric oxygen treatment for radiation-induced brain injury after stereotactic radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:248–255.
- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain. A randomized trial. *J Am Med Ass* 1998;280:1485–1489.
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494–500.

- Patel RR, Mehta MP. Targeted therapy for brain metastases. Improving the therapeutic ratio. *Clin Cancer Res* 2007;13:1675–1683.
- Peacock KH, Lesser GJ. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7:479–489.
- Seute T, Leffers P, Wilmink JT, et al. Response of asymptomatic brain metastases from small-cell lung cancer to systemic first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24:2079–2083.
- Shaw EG, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90–05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:291–298.
- Soffiotti R, Cornu P, Delattre JY, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:674–681.
- The Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Cranial irradiation for preventing brain metastases of small cell lung cancer in patients in complete remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD 002805.
- Tsao MN, Lloyd N, Wong R, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD 003689.
- Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33:583–590.
- Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HBC, et al. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 1994;44:675–680.
- Vecht CJ, van Breemen M. Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology* 2006;67(Suppl 4):10–13.
- Vergier E, Gil M, Yaya R, et al. Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomized trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2005;61:185–191.
- Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:1289–1294.
- Wong ET, Berkenblit A. The role of topotecan in the treatment of brain metastases. *Oncologist* 2004;9:68–79.
- Yen CP, Sheehan J, Patterson G, et al. Gamma knife surgery for metastatic brain stem tumors. *J Neurosurg* 2006;105:213–219.