

KAPITEL
Hirntumoren

Metastasen und Meningeosis neoplastica

Entwicklungsstufe: S2k
Stand: September 2012
AWMF-Registernummer: 030/060

[COI-Erklärung](#)
[Clinical Pathway](#)

Federführend
Prof. Dr. Michael Weller, Zürich
michael.weller@usz.ch

Was gibt es Neues?

- Die Studie 22952-26001 der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) untersuchte randomisiert den Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung als konsolidierende Therapie nach Operation oder Radiochirurgie von 1–3 Hirnmetastasen. Bestrahlte Patienten zeigten weniger häufig intrakranielle Rezidive und starben seltener an den Hirnmetastasen, aber es gab keinen Einfluss auf die Zeit bis zum Verlust der Unabhängigkeit oder auf das Gesamtüberleben (Kocher et al. 2010).
- 4 Monate nach Radiochirurgie kombiniert mit Ganzhirnbestrahlung findet sich bei Patienten mit 1–3 Hirnmetastasen ein höheres Risiko kognitiver Störungen als nach alleiniger Radiochirurgie, während das ZNS-rezidivfreie Überleben mit 73 % gegenüber 27 % durch die Ganzhirnbestrahlung deutlich angehoben wird (Chang et al. 2009).
- Primärtumor-spezifische prognostische Indizes erlauben eine bessere Therapieplanung bei Patienten mit Hirnmetastasen (Sperduto et al. 2010).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Bei allen Therapieentscheidungen in der Neuroonkologie sind Risiken und Nutzen abzuwägen, und Allgemeinzustand (Karnofsky-Index) und neurologischer Zustand der Patienten sind in das Therapiekonzept miteinzubeziehen.
- Singuläre oder solitäre Hirnmetastasen solider Tumoren (mit Ausnahme kleinzelliger Bronchialkarzinome und Germinome) sollten bei günstiger prognostischer Konstellation reseziert werden.
- Die Radiochirurgie ist für viele Patienten mit singulären Metastasen eine Alternative zur Operation, wenn die Metastasen nicht größer als 3 cm sind und keine Mittellinienverlagerung vorliegt.
- Die Kombination aus Operation oder Radiochirurgie mit der Ganzhirnbestrahlung verbessert gegenüber alleiniger Operation oder Radiochirurgie das hirnspezifische progressionsfreie Überleben, nicht jedoch das Gesamtüberleben.
- Für die meisten Patienten mit multiplen Hirnmetastasen ist die Ganzhirnbestrahlung eine wirksame palliative Therapiemaßnahme. Bei Vorliegen von 2–4 Hirnmetastasen, die nicht größer als 2,5 cm sind, ist die Radiochirurgie wegen der kürzeren Behandlungsdauer und der höheren lokalen Kontrollrate zu bevorzugen.
- Es gibt keine Indikation zur Kombination der Ganzhirnbestrahlung mit radiosensibilisierenden Pharmaka.
- Die medikamentöse Tumorthherapie von Hirnmetastasen orientiert sich an der Histologie des Primärtumors. Als Primärtherapie wird sie bei Keimzelltumoren und malignen Lymphomen empfohlen, in Betracht zu ziehen ist sie zudem beim kleinzelligen Bronchialkarzinom.

- Bei der Auswahl der spezifischen Therapie von Hirnmetastasen (Operation, Radiochirurgie, fraktionierte Strahlentherapie, medikamentöse Tumortherapie) müssen die wichtigsten prognostischen Faktoren (Alter, Karnofsky-Index, Anzahl der Metastasen, extrazerebrale Tumormanifestationen) berücksichtigt werden.
- Bei drohendem Verlust der Gehfähigkeit infolge spinaler Metastasen muss unverzüglich die Indikation zur operativen Therapie geprüft werden.
- Bei der Meningeosis neoplastica soll vor der Einleitung einer Strahlentherapie oder medikamentösen Tumortherapie der Versuch einer zytologischen oder histologischen Diagnosesicherung, in der Regel über die Liquorzytologie mit immunzytochemischer Charakterisierung, vorgenommen werden.
- Bei der Auswahl der spezifischen Therapie der Meningeosis neoplastica – Strahlentherapie, systemische oder intrathekale Chemotherapie – müssen das Ausbreitungsmuster der Tumormanifestationen sowie der Nachweis gleichzeitiger Hirnparenchymmetastasen und extrazerebraler Tumormanifestationen berücksichtigt werden.

Definition und Klassifikation

Begriffsdefinition

Zerebrale Metastasen

Mehr als 25 % aller Patienten mit systemischen Malignomen entwickeln zerebrale Metastasen (Gavrilovic u. Posner 2005). Die steigende Inzidenz wird auf das längere Überleben aufgrund besserer Kontrolle der extrakraniellen Metastasen zurückgeführt. Aus der letzten Dekade gibt es jedoch keine zuverlässigen Daten zu Häufigkeiten und relativen Risiken. Das Risiko beträgt für Patienten mit malignem Melanom und kleinzelligem Bronchialkarzinom etwa 40 %, mit nicht kleinzelligem 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 %. Bei malignen Lymphomen findet sich eine zentralnervöse Beteiligung bei 2–5 % der Patienten.

Hirnmetastasen manifestieren sich durch:

- Kopfschmerz (50 %)
- Hemiparese (50 %)
- organisches Psychosyndrom (30 %)
- Krampfanfälle (15–20 %)
- Hirnnervenparesen 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 mit Hirnmetastasen liegt nach klinischen und computertomografischen Kriterien nur eine Hirnmetastase vor. Diese Zahl dürfte mit Einsatz der Magnetresonanztomografie (MRT) geringer geworden sein. Autopsisch werden jedoch bei 75 % der Patienten multiple Hirnmetastasen diagnostiziert. Die MRT des Schädels ohne und 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
- 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 daher eher aggressiv behandelt werden. Mittels einer rekursiven Partitionsanalyse der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) der USA wurden nach einfachen prognostischen Kriterien 3 Prognoseklassen definiert, die auch dazu dienen, Daten aus verschiedenen Publikationen miteinander zu vergleichen (► Tab. 77.1) (Gaspar et al. 1997).

Tab. 77.1 Prognoseklassen (RTOG-RPA) .

RPA-Klasse	Definition	Mediane Überlebenszeit nach Ganzhirnbestrahlung (Monate)
I	Karnofsky-Index ≥ 70 , Alter < 65 Jahre, systemische Erkrankung kontrolliert	7,1
II	alle anderen	4,2
III	Karnofsky-Index < 70	2,3

Aufgrund neuerer Daten (Andrews et al. 2004) und der Schwierigkeit, festzulegen, ob die systemische Erkrankung kontrolliert ist, wurde 2008 ein neuer Score, ein Graded Prognostic Assessment (GPA), vorgeschlagen (► Tab. 77.2) (Sperduto et al. 2008) und 2010 durch Primärtumor-spezifische Indices ergänzt (Sperduto et al. 2010). Für den Score der ► Tab. 77.2 betragen die medianen Überlebenszeiten:

- GPA 0–1: 2,6 Monate
- GPA 1,5–2,5: 3,8 Monate
- GPA 3: 6,9 Monate
- GPA 3,5–4,0: 11,0 Monate

Tab. 77.2 Prognoseklassen (GPA) .

Merkmal	Score		
	0	0,5	1
Alter	> 60	50–59	< 50
Karnofsky-Index	< 70	70–80	90–100
Zahl der Metastasen	> 3	2–3	1
extrakranielle Metastasen	ja		nein

Spinale Metastasen

Solide spinale Metastasen können mit fallender Häufigkeit 1. extradural, 2. intradural-extramedullär oder 3. intramedullär wachsen. Ihre Häufigkeit korreliert mit der Häufigkeit der Primärtumoren und steigt mit dem Lebensalter an. Insgesamt sind Wirbelkörpermetastasen bei etwa 5 % aller Patienten mit Tumorerkrankungen autopsisch und bei etwa 2 % klinisch nachweisbar. Häufigste Primärtumoren bei extraduralen Metastasen sind Bronchialkarzinome und Mammakarzinome in der Brustwirbelsäule und Prostatakarzinome in der Lendenwirbelsäule.

Klinisch führen progrediente Rückenschmerzen sowie Symptome und Zeichen des progredienten Querschnittsyndroms. Die Prognose bezüglich der neurologischen Funktion hängt wesentlich von der Dauer des Defizits und von den Interventionsmöglichkeiten (s.u.) ab. Die Prognose bezüglich der Überlebenszeit wird wesentlich durch die systemischen und ggf. zerebralen Tumormanifestationen bestimmt.

Meningeosis neoplastica

Die Meningeosis neoplastica beschreibt die diffuse metastatische Ausbreitung von Tumorzellen im Subarachnoidalraum. Einige Patienten entwickeln vorwiegend solide leptomeningeale Metastasen, andere eine diffuse Aussaat nicht adhärenter Zellen im Subarachnoidalraum. Oft liegt eine Kombination beider Wachstumsmuster vor. Die häufigsten Primärtumoren sind Mammakarzinome, Bronchialkarzinome, maligne Melanome sowie Lymphome und Leukämien. Die Meningeosis neoplastica kommt auch bei primären Hirntumoren vor, insbesondere Germinomen, Medulloblastomen und primitiven neurektodermalen Tumoren, im Verlauf auch bei Ependyomen und seltener bei malignen Gliomen. Die Häufigkeit der Meningeosis neoplastica bei malignen Erkrankungen liegt im Verlauf bei etwa 10 %. Sie ist Ausdruck der systemischen Disseminierung eines Tumorleidens, tritt meist in späteren Phasen der Erkrankung auf und weist bei den meisten soliden Tumoren auf eine infauste Prognose hin. Bei der Hälfte der Patienten werden zusätzlich solide Hirnmetastasen nachgewiesen. Zwei Drittel der Patienten haben zudem extrazerebrale Metastasen. Bei Keimzelltumoren des Zentralnervensystems, vor allem bei Germinomen, und bei Medulloblastomen ist eine Tumorzellaussaat im Liquor oft zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits vorhanden. Hier ist sie nicht als Zeichen der infausten Prognose zu werten, sondern es wird ein der Grunderkrankung entsprechender kurativer Therapieansatz verfolgt.

Klinisch im Vordergrund stehen Übelkeit und Erbrechen, Kopf-, Nacken- und Rückenschmerzen, Zeichen des erhöhten intrakraniellen Drucks, in der Regel aufgrund eines malresorptiven Hydrozephalus, Hirnnervenparesen und neurologische Störungen aufgrund spinaler Läsionen wie radikuläre Schmerzen, Sensibilitätsstörungen und Paresen oder Blasen- und Mastdarmstörungen. Ohne Behandlung liegt die mediane Überlebenszeit bei soliden Tumoren bei 6–8 Wochen, bei lymphohämatopoietischen Tumorerkrankungen ist sie länger. Die Therapie, meist in Form kombinierter medikamentöser Tumortherapie und Strahlentherapie, verlängert das mediane Überleben auf 2–8 Monate. Das 1-Jahres-Überleben beträgt 5–25 %. Patienten mit Mammakarzinomen und lymphohämatopoietischen Neoplasien sprechen besser auf die Therapie an als Patienten mit Bronchialkarzinomen und malignen Melanomen. Zwei Drittel der Patienten, deren Meningeosis neoplastica spezifisch behandelt wird, sterben nicht an den Folgen der Meningeose, sondern an systemischer Tumorprogression. Als potenzielle negative prognostische Faktoren für die Überlebenszeit sind niedriger Karnofsky-Index, Hirnnervenparesen, hohes Alter, niedrige Glukose und hohes Protein im Liquor identifiziert worden (Herrlinger et al. 2004, Chamberlain 2005, Jaeckle 2006).

Klassifikation

Die über die oben genannte Einteilung hinausgehende Klassifikation der Metastasen ist pathologisch definiert, gemäß der Pathologie der Primärtumoren.

Diagnostik

Untersuchungen bei Hirnmetastasen

Notwendige Untersuchungen:

- klinisch-neurologische Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf Zeichen erhöhten intrakraniellen Drucks
- allgemeinkörperliche Untersuchung mit Blick auf extrazerebrale Tumormanifestationen, insbesondere bei unbekanntem Primärtumor
- MRT des Gehirns mit Gadolinium (Computertomografie nur bei Kontraindikationen für die MRT)
- ggf. 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 u.U. bei multiplen zerebralen Metastasen mit charakteristischem bildgebendem Befund und bekanntem Primärtumor abgewichen werden. Differenzialdiagnostisch sind multiple Abszesse abzugrenzen. Bei singulären oder solitären Metastasen wird die Indikation zur histologischen Diagnosesicherung vom Intervall seit der Diagnose des Primärtumors abhängig gemacht: Je länger die Diagnose zurückliegt, desto eher soll die Diagnose der Hirnmetastase histologisch gesichert werden.

Im Einzelfall erforderliche Untersuchungen:

- Primärtumorsuche bei unbekanntem Primärtumor (Thoraxaufnahme, Mammografie, Abdomensonografie, Stuhluntersuchung auf okkultes Blut, ggf. CT von Thorax, Abdomen und Becken, ggf. Fluorodeoxyglukose-(FDG-)Positronenemissions-tomografie [PET]) (Mavrikis 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
- Aminosäure-PET, falls durch CT und MRT einschließlich Spektroskopie eine Unterscheidung zwischen Rezidiv bzw. Progression einer bekannten Metastase und Strahlennekrose nicht möglich ist, vor allem nach Radiochirurgie (Belohlavek et al. 2003)

Neuropathologische Diagnostik

Das operativ entnommene Tumorgewebe wird in üblicher Weise asserviert, wobei es sehr wichtig ist, dass repräsentative Anteile vitalen Tumorgewebes zur histologischen Untersuchung gelangen. In der Regel ist die Fixierung in 4 % gepuffertem Formalin adäquat und ausreichend. Wenn möglich, sollte zusätzlich natives, tiefgefrorenes Tumorgewebe für eventuelle molekularbiologische Zusatzuntersuchungen asserviert werden. Die routinemäßige pathologisch-anatomische Untersuchung wird lichtmikroskopisch nach Formalinfixierung und Paraffineinbettung des Gewebes anhand von mit Hämatoxylin und Eosin (H&E) gefärbten Schnittpräparaten durchgeführt. Zum Nachweis einer Schleimbildung, z. B. bei Adenokarzinommetastasen, oder Glykogenspeicherung, z. B. bei klarzelligen Karzinommetastasen, dienen zusätzliche histochemische Färbungen wie Alzianblau und PAS. Weitere Spezialfärbungen, wie z. B. Versilberungstechniken zur Darstellung von Retikulinfasern, Melanin-Färbungen oder die Giemsa-Färbung, sind unter anderem bei der Diagnostik von Sarkometastasen, malignen Melanomen und malignen Lymphomen wichtig.

Bei Metastasen mit unbekanntem Primärtumor können immunhistochemische Analysen von Differenzierungsmarkern wertvolle Informationen zur Art und Lokalisation des Primärtumors liefern (Felsberg u. Reifenberger 2000, Becher et al. 2006). So können Karzinommetastasen histologisch und immunhistochemisch in aller Regel von metastatischen Sarkomen, malignen Melanomen, malignen Lymphomen und malignen hirneigenen Tumoren abgegrenzt werden. Die epitheliale Natur einer Metastase lässt sich durch eine immunhistochemische Untersuchung mit Antikörpern gegen Gesamtzytokeratin (KL-1, MNF116, Lu-5) belegen. Die Bestimmung der Expression spezifischer Zytokeratinsubtypen erbringt zusätzliche Informationen bezüglich des Karzinomtyps, z. B. Adenokarzinom versus Plattenepithelkarzinom, und kann in bestimmten Fällen auch direkte Rückschlüsse auf den zugrunde liegenden Primärtumor erlauben (Becher et al. 2006). Zum Nachweis einer neuroendokrinen Differenzierung stehen Antikörper gegen Chromogranin A, Synaptophysin und CD56 (NCAM) zur Verfügung. Ein Großteil der Bronchialkarzinome, insbesondere die überwiegende Mehrheit der Adenokarzinome und der kleinzelligen Karzinome, sind positiv für den Thyroid Transcription Factor (TTF) 1. Metastasierende Prostatakarzinome können mit Antikörpern gegen das Prostata-spezifische-Antigen nachgewiesen werden, Schilddrüsenkarzinome über einen Nachweis von Thyreoglobulin und TTF-1. Bei der Identifizierung von Mammakarzinommetastasen ist der Östrogenrezeptor- und Progesteronrezeptor-Nachweis von Nutzen. Ein diagnostisch wertvoller Marker für die nur sehr selten im Zentralnervensystem vorkommenden Leberzellkarzinommetastasen ist das Antigen Hep-Par-1. Metastasen von kolorektalen Adenokarzinomen exprimieren in der Regel den Marker Cdx2, während Metastasen hellzelliger Nierenzellkarzinome neben Zytokeratin 8 und Vimentin typischerweise auch CD10 positiv sind. Für die Differenzialdiagnose metastatischer Absiedlungen maligner Keimzelltumoren stehen verschiedene Keimzellmarker, darunter unter anderem α -Fetoprotein (AFP), Plazenta-spezifische alkalische Phosphatase (PLAP), Oct4 und humanes Choriongonadotropin (β -HCG), zur Verfügung. Die Diagnose eines malignen Melanoms lässt sich auch bei amelanotischen Tumoren immunhistochemisch mithilfe von weitgehend spezifischen Melanommarkern (HMB45, Melan A) absichern. Melanommetastasen exprimieren zusätzlich konstant Vimentin und Protein S-100, aber keine Zytokeratine. Die im Vergleich zu Karzinom- und Melanommetastasen seltenen zerebralen Sarkometastasen exprimieren Vimentin als wesentliches Intermediärfilamentprotein und können gegebenenfalls durch den immunhistochemischen Nachweis verschiedener Differenzierungsmarker, unter anderem Desmin, MyoD1, glattmuskuläres Aktin, CD31, CD34, S100, und MIC2 weitergehend klassifiziert werden. Das Proliferationsverhalten von Metastasen lässt sich immunhistochemisch mit einem paraffingängigen Antikörper gegen das Proliferations-assoziierte Antigen Ki-67 (MIB-1) bestimmen. Trotz dieser vielfältigen Möglichkeiten wird man in manchen Fällen über eine histologisch-deskriptive Diagnose der Metastase (Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, solides Karzinom, hellzelliges Karzinom, kleinzelliges Karzinom, entdifferenziertes Karzinom) nicht hinauskommen. Bei bestimmten Metastasen kann zur weiteren Therapieplanung eine Bestimmung prädiktiver molekularer Marker durchgeführt werden, darunter z. B. die Expression von HER2/neu bei Mammakarzinommetastasen oder der Nachweis von Mutationen des EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) bei Metastasen nicht kleinzelliger Bronchialkarzinome.

Die definitive Diagnose einer Meningeosis neoplastica erfolgt durch den zytologischen Nachweis von Tumorzellen im Liquorsediment. Die Untersuchung einer hinreichend hohen Menge an Liquor (≥ 10 ml) und die unverzügliche Aufarbeitung des Liquors sind wichtig. Standardmäßig werden die Liquorsedimente nach Pappenheim zur zytopathologischen Analyse gefärbt. Weitere zytochemische und immunzytochemische Verfahren einschließlich der Durchflusszytometrie und ggf. molekulargenetische PCR-Analysen erweitern die Sensitivität der Liquordiagnostik bei spezifischen Fragestellungen, vor allem bei lymphohämatopoietischen Erkrankungen (Hegde et al. 2005). Nicht selten ist eine Wiederholung der Liquorpunktion notwendig, um die Diagnose zu sichern. Nach 2 negativen Liquoruntersuchungen mit adäquater zytologischer Aufarbeitung ist der diagnostische Wert weiterer Liquoruntersuchungen gering. Sehr selten kann eine leptomeningeale Biopsie erforderlich sein, wenn Zweifel an der Diagnose einer leptomeningealen Tumorausssaat bestehen, wenn eine entzündliche Erkrankung differenzialdiagnostisch möglich erscheint und wenn wiederholte Lumbalpunktionen keine Klärung erbracht haben.

Untersuchungen bei spinalen Metastasen

Notwendige Untersuchungen:

- klinisch-neurologische Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf fokale segmentale Defizite und

Querschnittssymptome

- allgemeinkörperliche und internistische Untersuchung mit Blick auf extrazerebrale Tumormanifestationen
- Magnetresonanztomografie (MRT) der Neuroachse ohne und mit Kontrastmittel
- Spiral-CT im Knochenfenster, um das Ausmaß der Knochendestruktion zu beurteilen
- eventuell Liquoruntersuchung mit Druckmessung (→ Meningeosis neoplastica)

Im Einzelfall erforderliche Untersuchungen:

- bei Verdacht auf Keimzelltumor: Bestimmung von Tumormarkern wie α -Fetoprotein (AFP) und humanem β -Choriongonadotropin (β hCG) im Blut und Liquor
- bei Verdacht auf Prostatakarzinom: Bestimmung von Prostata-spezifischem Antigen (PSA) im Blut

Untersuchungen bei Meningeosis neoplastica

Notwendige Untersuchungen:

- klinisch-neurologische Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf Zeichen erhöhten intrakraniellen Drucks und Hirnnervenparesen
- allgemeinkörperliche und internistische Untersuchung mit Blick auf extrazerebrale Tumormanifestationen
- (vor allem T1-gewichtete) Magnetresonanztomografie (MRT) der Neuroachse (ohne und) mit Kontrastmittel
- Liquoruntersuchung mit Druckmessung, Zellzahlbestimmung, Zytologie (auch bei normaler Zellzahl), und Bestimmung von Albumin oder Gesamtprotein, IgG, IgG-Index, Glukose und Laktat

Im Einzelfall erforderliche Untersuchungen:

- bei Verdacht auf Meningeosis neoplastica und initial negativer Liquorzytologie: wiederholte Liquoruntersuchungen unter Zuhilfenahme spezifischer immunzytochemischer Färbungen, einschließlich Durchflusszytometrie zum Nachweis spezifischer Tumormarker oder Oberflächenmoleküle vor allem bei Lymphomen und Leukämien (Hegde et al. 2005, Bromberg et al. 2007) und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zum Nachweis chromosomaler Aberrationen (Van Oostenbrugge et al. 2000). Diese Techniken sind vor allem bei niedriger Zellzahl methodisch anspruchsvoll und Speziallabors vorbehalten.
- bei Verdacht auf Keimzelltumor: Bestimmung von Tumormarkern wie α -Fetoprotein (AFP) und humanem β -Choriongonadotropin (β hCG) im Blut und Liquor
- bei Verdacht auf Liquorzirkulationsstörung und geplanter intraventrikulärer Chemotherapie: Liquorraumszintigrafie mit $^{111}\text{Indium-DTPA}$ oder $^{99\text{Tc}}\text{Technetium-DTPA}$, um ggf. durch fokale Strahlentherapie die Liquorpassage wiederherzustellen (selten praktiziert)

Therapie

Therapie von Hirnmetastasen

Allgemeine Empfehlungen zur Therapie

Das mediane Überleben nach Diagnosestellung beträgt 1 Monat ohne Therapie und 2 Monate bei symptomatischer Behandlung mit Steroiden. Die wesentlichen Therapiemodalitäten umfassen Resektion, Radiochirurgie, fraktionierte Strahlentherapie, meist in Form der Ganzhirnbestrahlung, und medikamentöse Tumortherapie. Bei der Beurteilung des Effekts lokaler Therapien in klinischen Studien ist zu beachten, dass die mediane Überlebenszeit nicht nur durch die Wirksamkeit der Behandlung der Hirnmetastasen beeinflusst wird. Mehr als die Hälfte der Patienten verstirbt nicht an den Hirnmetastasen, sondern an den Folgen der systemischen Tumorprogression (Soffietti et al. 2006). Bei Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren und entsprechend kurzer Lebenserwartung ist es gerechtfertigt, die Therapie auf supportive Maßnahmen zu beschränken.

Operation

Die Operation hat einen sicheren Stellenwert in der Therapie von Hirnmetastasen (Kalkanis et al. 2010). Das mediane Überleben verbessert sich bei Resektion singulärer Metastasen und nachfolgender Ganzhirnbestrahlung um 6–9 Monate gegenüber alleiniger Bestrahlung. 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). Die dritte Studie belegte den Wert der Operation nicht (Mintz et al. 1996). Diese Diskrepanz ist aber durch spätere Operationen im Strahlentherapiearm und ein insgesamt prognostisch ungünstiges Patientenkollektiv zu erklären. Zahlreiche retrospektive Analysen sprechen ebenfalls für die Resektion singulärer oder solitärer Metastasen (Rades et al. 2008). Andererseits lässt sich die lokale Kontrolle der Metastasierung im Gehirn verbessern, wenn an die Operation die Ganzhirnbestrahlung angeschlossen wird (s.u.) (Patchell et al. 1998, Kocher et al. 2010).

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. Oft wird auch die Resektion einer großen Metastase mit der Radiochirurgie kleinerer Läsionen kombiniert. 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. Bei einzelnen Patienten kommt auch eine Rezidivoperation infrage (s.u.).

Radiochirurgie

Die perkutane stereotaktische Applikation einzelner hoher Strahlendosen (Radiochirurgie) mittels Linearbeschleuniger oder Gamma-Knife ist eine Standardtherapie bei der Behandlung von Hirnmetastasen (Linskey et al. 2010, Suh 2010). Durch geeignete Immobilisierungsmaßnahmen kann eine Präzision von unter 1 mm erreicht werden. Die hohe Strahlendosis führt zu einer vollständigen Devitalisierung des Tumorgewebes, während das umgebende gesunde Gewebe insbesondere bei kleinen Metastasen durch den steilen Dosisabfall zur Peripherie sehr gut geschont werden kann. Die Radiochirurgie ist eine Alternative zur neurochirurgischen Resektion und wirkt sowohl bei radiosensitiven als auch bei radioresistenten Tumoren (Fuentes et al. 2006). Die maximal tolerierte Dosis bei Einzeitbestrahlung ist volumenabhängig und liegt 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 30 mm bzw. einem Volumen bis zu 15 ml oder als Rezidivbehandlung bei Patienten eingesetzt, die ein Rezidiv in einer zuvor konventionell bestrahlten Region zeigen (s.u.). Die lokalen Kontrollraten liegen im Bereich von 73–94 %.

Bei folgenden klinischen Konstellationen sollte somit die Radiochirurgie in Betracht gezogen werden:

- singuläre oder solitäre zerebrale Metastase
- Oligometastasierung (multiple, 2–4 Hirnmetastasen < 2,5 cm)
- keine oder stabile (> 3 Monate) extrakranielle Tumormanifestationen
- kleine, tief gelegene Läsionen
- operativ nicht gut zugängliche Läsionen, z. B. im Hirnstamm
- geringer raumfordernder Effekt der Metastase (Durchmesser < 3 cm)
- Rezidivmetastase nach Ganzhirnbestrahlung oder nach Operation
- guter Allgemeinzustand
- internistische Komorbidität

Neuere Kohortenstudien weisen auf eine Gleichwertigkeit von Radiochirurgie und neurochirurgischer Resektion hin (Garell et al. 1999, Schoggl et al. 2000, O'Neill et al. 2003). Hinreichend große vergleichende Studien zwischen Operation und Radiochirurgie wurden bisher nicht publiziert. Die Entscheidung für ein chirurgisches oder ein radiochirurgisches Vorgehen hängt von klinischen Gegebenheiten ab. Vorteile einer Resektion sind vor allem die histologische Diagnosesicherung und die rasche Besserung klinischer Symptome, die auf einem Masseneffekt beruhen. Die Chirurgie ist allerdings auf Läsionen begrenzt, die einer Resektion ohne schwerwiegende Funktionseinschränkungen durch die Operation zugänglich sind. Vorteile der Radiochirurgie sind kurzer Krankenhausaufenthalt und Fehlen operativer Morbidität und Mortalität. Die Radiochirurgie kann in jeder Lokalisation und dadurch auch bei funktionell nicht resektablen Herden eingesetzt werden. Sie hat daher besonders bei kleinen, tief gelegenen Läsionen Vorteile. Die Radiochirurgie ist vermutlich die Therapie der Wahl für Metastasen des Hirnstamms (Yen et al. 2006, Hussain et al. 2007). Sie ist wenig invasiv und kann deshalb auch bei internistischer Komorbidität und ohne Mortalitätsrisiko durchgeführt werden. Das größte Risiko der Radiochirurgie ist das Auftreten einer klinisch symptomatischen Radionekrose, das nach 2 Jahren bis zu 11 % beträgt.

Eine wegen schlechter Rekrutierung frühzeitig abgebrochene randomisierte Studie zum Vergleich von Operation gefolgt von Ganzhirnbestrahlung versus Radiochirurgie allein bei singulären Metastasen ergab keinen Hinweis auf Unterschiede in der lokalen Kontrolle oder der Überlebenszeit, während distante Hirnmetastasen in der allein radiochirurgisch behandelten Gruppe häufiger waren (Muacevic et al. 2008).

Ein randomisierter Vergleich von Radiochirurgie plus Ganzhirnbestrahlung 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, Patil et al. 2008).

Fraktionierte Strahlentherapie

Die fraktionierte Strahlentherapie in Form der Ganzhirnbestrahlung ist traditionell die wichtigste therapeutische Maßnahme bei Hirnmetastasen. Sie wird beim Nachweis multipler Hirnmetastasen als alleinige Primärtherapie oder adjuvant nach lokaler Therapie (Resektion, Radiochirurgie) oder – beim kleinzelligen Bronchiolkarzinom – prophylaktisch ohne Nachweis der Hirnmetastasierung eingesetzt.

Primäre Ganzhirnbestrahlung

Die alleinige Ganzhirnbestrahlung ist für Patienten mit multiplen zerebralen Metastasen die wichtigste therapeutische Maßnahme. Sie ist auch als Standardtherapie bei Patienten mit 1–4 zerebralen Metastasen anzusehen, die z. B. aufgrund negativer Prognosekriterien nicht für eine Operation oder Radiochirurgie infrage kommen. Die Ganzhirnbestrahlung verbessert in diesen klinischen Konstellationen die mediane Überlebenszeit von 2 Monaten bei rein supportiver Therapie auf 3–6 Monate. Sie führt bei über 70 % der Patienten zu einer Verbesserung der neurologischen Symptomatik und der Lebensqualität. Die Strahlensensitivität der Hirnmetastasen entspricht der des Primärtumors. Das zu bestrahlende Volumen umfasst das Ganzhirn unter Einschluss der Schädelbasis mit den basalen Zisternen und erfolgt in der Regel über lateral opponierende Stehfelder. Die resultierende Feldform wird als „Helmfeld“ bezeichnet. Der Einschluss von HWK 1–2 ist in dieser Situation nicht notwendig. Auf die Schonung von Augen und Pharynx muss geachtet werden. Durch eine CT-gestützte, dreidimensionale Bestrahlungsplanung werden eine sichere Zielvolumenerfassung und homogene Dosisverteilung gewährleistet. Die Bestrahlung mit 30–36 Gy in 3-Gy-Einzelfraktionen bei 5 Fraktionen pro Woche ist ein verbreitetes Verfahren. Andere Fraktionierungsschemata haben sich dieser Therapie gegenüber nicht als überlegen erwiesen (Tsao et al. 2006, Gaspar et al. 2010). Höhere Einzelfraktionen sind wegen des Risikos der Neurotoxizität nicht zu empfehlen. Falls mehrere günstige prognostische Faktoren vorliegen (s.o.), sollte die Behandlung mit 36–44 Gy (5 × 2-Gy-Fraktionen pro Woche) erfolgen, mit dem Ziel, die neurologische Remissionszeit zu verlängern und neurotoxische Spätfolgen der Strahlentherapie zu vermeiden.

Kriterien für die primäre Strahlentherapie in Form der Ganzhirnbestrahlung sind somit:

- multiple Hirnmetastasen, insbesondere bei weniger Chemotherapie-sensitiven Tumoren
- 1–4 Hirnmetastasen, die nicht für Operation oder Radiochirurgie infrage kommen
- solitäre und singuläre Metastasen bei inoperabler Lokalisation oder allgemeiner Inoperabilität oder progredienten extrazerebralen Metastasen, ggf. in Kombination mit der Radiochirurgie
- Lebenserwartung > 3 Monate
- in Kombination mit Chemotherapie bei kleinzelligem Bronchiolkarzinom, Keimzelltumoren und lymphohämatopoietische Neoplasien

Der Stellenwert radiosensibilisierender Substanzen wie Etoposid, Irinotecan oder Misonidazol in Kombination mit der Ganzhirnbestrahlung ist nicht gesichert (Mehta et al. 2003, Mehta et al. 2009, Suh et al. 2006).

Adjuvante Ganzhirnbestrahlung

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 auch als adjuvante Standardtherapie bei Patienten mit zerebralen Metastasen nach zuvor erfolgter lokaler Therapie. Sie verbessert gegenüber alleiniger Operation (Patchell et al. 1998) oder alleiniger Radiochirurgie (Aoyama et al. 2006) die lokale Tumorkontrolle im Gehirn, ohne das mediane Überleben zu beeinflussen. Eine Behandlung mit niedrigeren Einzeldosen (s.o.) kommt auch in der adjuvanten Konstellation nach Resektion oder Radiochirurgie einzelner Metastasen in einigen Zentren zum Einsatz. Die Indikation zur Strahlentherapie nach Komplettresektion oder Radiochirurgie singulärer und solitärer Metastasen ist 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 (Chang et al. 2009). Die EORTC-Studie 22952-26001 untersuchte randomisiert den Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung als konsolidierende Therapie nach Operation oder Radiochirurgie von 1–3 Hirnmetastasen. Bestrahlte Patienten zeigten weniger häufig intrakranielle Rezidive und starben seltener an den Hirnmetastasen, aber es gab keinen Einfluss auf die Zeit bis zum Verlust der Unabhängigkeit oder auf das Gesamtüberleben (Kocher et al. 2010). Die Praxis, im Rahmen der Primärtherapie grundsätzlich eine Ganzhirnbestrahlung an Operation oder Radiochirurgie anzuschließen, wird deshalb zunehmend in Frage gestellt.

Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung

Bei Patienten mit kleinzelligen Bronchiolkarzinomen, die auf die primäre Chemotherapie ansprechen, ist die Ganzhirnbestrahlung in biologischen Dosierungen von 25–40 Gy im Rahmen eines kurativen Therapieansatzes als prophylaktische Maßnahme indiziert. Diese Therapie reduziert die Inzidenz späterer Hirnmetastasen und verlängert die

Überlebenszeit (Slotman et al. 2007). Für das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom wurde in einer randomisierten Studie durch eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung eine Reduktion des Risikos für eine zerebrale Metastasierung nachgewiesen, nicht aber eine Verbesserung der Überlebenszeit (Pöttgen et al. 2007, Gore et al. 2011). Eine größere randomisierte Studie konnte durch die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung weder einen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens noch bezüglich des krankheitsfreien Überlebens nachweisen. Sie kann daher nicht generell empfohlen werden. Somit ist die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung indiziert bei

- allen Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium „limited disease“ und „extensive disease“, bei denen durch die primäre Chemotherapie eine Remission erzielt wurde.

Medikamentöse Tumortherapie

Die medikamentöse Tumortherapie spielt in der Behandlung von Hirnmetastasen mit Ausnahme von kleinzelligem Bronchialkarzinom, Keimzelltumoren und malignen Lymphomen eine untergeordnete Rolle, weil viele zerebral metastasierende Tumoren oft primär gegenüber medikamentöser Tumortherapie resistent sind, wie Nierenzellkarzinome, gastrointestinale Tumoren und maligne Melanome. Grundsätzlich werden die gleichen Protokolle eingesetzt wie bei der Behandlung anderer Organmetastasen desselben Primärtumors. Die medikamentöse Tumortherapie kann in der Primärtherapie in Kombination mit der Strahlentherapie oder als alleinige Therapiemodalität eingesetzt werden (Mehta et al. 2010). Medikamentöse Tumortherapie, gefolgt von Strahlentherapie oder allein, wird jedoch meist im Rahmen von Studien evaluiert. Außerhalb kontrollierter Studien wird die medikamentöse Tumortherapie primär bei sensitiven Tumoren wie kleinzelligem Bronchialkarzinom, Keimzelltumoren und malignen Lymphomen, bei anderen Tumoren eher bei Progression nach Strahlentherapie eingesetzt (Peacock u. Lesser 2006) (s.u.). Viele, vor allem ältere Studien differenzierten nicht zwischen Hirnmetastasen verschiedener Primärtumoren.

Die kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid führte in einer randomisierten Studie bei 52 Patienten mit verschiedenen Primärtumoren zu einer deutlichen Erhöhung der Ansprechrate von 67 % mit alleiniger Strahlentherapie auf 96 % sowie 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). Weder Carboplatin bei nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen (Guerrieri et al. 2004) noch Topotecan bei Bronchialkarzinomen (Hedde et al. 2007, Neuhaus et al. 2009) noch Nitrososoharnstoffe (Ushio et al. 1991) bei Bronchialkarzinomen führten bei Kombination mit Ganzhirnbestrahlung zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. In einer kleinen randomisierten Studie war die Kombination aus Fotemustin und Ganzhirnbestrahlung gegenüber Fotemustin bezüglich der hirnspezifischen progressionsfreien Überlebenszeit überlegen (Mornex et al. 2003). Zusammengefasst wurden viele randomisierte Studien der Kombination aus Strahlentherapie und medikamentöser Tumortherapie wegen schlechter Rekrutierung abgebrochen (Verger et al. 2003, Guerrieri et al. 2004, Neuhaus et al. 2009) und es wurden in keiner Studie Effekte auf die Überlebenszeit nachgewiesen. Eine randomisierte Studie bei NSCLC fand keinen Unterschied bei Variation der Abfolge von medikamentöser Tumortherapie und Strahlentherapie (Lee et al. 2008).

Die Ansprechrate bei der alleinigen medikamentösen Tumortherapie von Hirnmetastasen entspricht grundsätzlich der Ansprechrate bei anderen Organmetastasen und liegt beim Mammakarzinom bei bis zu 50 %. Für das kleinzellige Bronchialkarzinom wurde allerdings in einer Serie ein deutlich geringeres Ansprechen der zerebralen Metastasen von 27 % gegenüber 73 % im Vergleich zu systemischen Metastasen berichtet (Seute et al. 2006), allerdings mit einem aus heutiger Sicht suboptimalen platinfreien Chemotherapieprotokoll. Ein Drittel der Patientinnen mit HER2+-positiven Mammakarzinomen entwickelt nach Behandlung mit Trastuzumab, einem Antikörper gegen einen der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren (EGF-R2)/HER2, Hirnmetastasen, vermutlich weil diese Tumoren präferenziell in das Gehirn metastasieren und dort durch die Blut-Hirn-Schranke vor der Wirkung von Trastuzumab geschützt sind. Die bisherigen Versuche, diese trotz Trastuzumab-Therapie aufgetretenen Hirnmetastasen mit dem EGFR/HER2-Inhibitor Lapatinib zu kontrollieren, waren eher enttäuschend, mit einer objektiven Ansprechrate von 6 % (Lin et al. 2009). Durch eine Kombination mit Capecitabin lassen sich diese Ergebnisse möglicherweise verbessern (Metro et al. 2011). Auch der Stellenwert von EGFR-Inhibitoren auf Basis der Tyrosinkinaseinhibition wie Gefitinib beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom ist bisher nicht klar definiert (Shimato et al. 2006).

Patienten mit Hirnmetastasierung beim Keimzelltumor des Hodens können kurativ behandelt werden, vor allem wenn die Hirnmetastasierung bereits bei Diagnosestellung vorliegt. Durch platinhaltige Chemotherapie plus Bestrahlung sind mehr als 50 % der Patienten heilbar, beim Auftreten von Hirnmetastasen im Rezidiv ist die Prognose allerdings deutlich schlechter. In dieser Situation kann eine Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden (Kollmannsberger et al. 2000).

Patienten mit zentralnervösem Befall systemischer Lymphome, deren Prognose unter Strahlentherapie oder intrathekaler Chemotherapie allein sehr ungünstig ist, haben durch eine intensive Chemotherapie mit hirngängigen Substanzen einschließlich der Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation die Chance auf eine Langzeitkontrolle und möglicherweise sogar Heilung (Fischer et al. 2011).

Im Unterschied zu den hirneigenen Tumoren war man bei der Erprobung antiangiogener Substanzen bei Patienten mit Hirnmetastasen wegen der mutmaßlichen Blutungsgefahr sehr zurückhaltend. Es zeigt sich aber, dass z. B. der VEGF-Antikörper Bevacizumab bei diesen Patienten gut eingesetzt werden kann: Nur bei einem von 85 Patienten trat eine Blutung auf (Akerley et al. 2008).

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. Gemäß den oben skizzierten Kriterien kann die erneute Resektion infrage kommen, typischerweise bei metachronen solitären Metastasen radioresistenter Tumoren (Nierenzellkarzinome, gastrointestinale Tumoren). Ebenso ist eine Resektion dann sinnvoll, wenn sich nach Radiochirurgie eine langfristig persistierende oder sogar wachsende, hochgradig ödemogene Läsion findet, die dann in der Regel eine Strahlennekrose mit aktivem Tumor darstellt. Nur durch eine Operation kann eine dauerhafte Steroidpflichtigkeit vermieden werden.

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 medikamentöse Tumortherapie durchgeführt werden, insbesondere bei chemosensitiveren Tumoren (Ammirati et al. 2010).

Therapie von spinalen Metastasen

Operation

Bei spinalen Metastasen sollte immer die Indikation zur operativen Dekompression geprüft werden (George et al. 2008). Dies gilt vor allem bei rascher Zunahme neurologischer Defizite und bei gegenüber Strahlentherapie und medikamentöser Tumortherapie resistenten Tumoren. Eine komplette Querschnittssymptomatik sollte möglichst schnell operativ entlastet werden. Nach 24 Stunden sind die neurologischen Ausfälle in der Regel nicht mehr reversibel. Die Operation richtet sich nach der Lage der Metastase. Eine Laminektomie bringt im Notfall eine rasche Entlastung, sollte jedoch auf den Befall von Wirbelbögen und Dornfortsatz beschränkt bleiben, da bei ausgedehnterem Tumorbefall die Gefahr einer ungenügenden Entlastung und der Instabilität droht. Bei einer Wirbelkörpermetastasierung sind Wirbelkörperersatz und Stabilisierungsoperationen zu diskutieren. Die Indikationen richten sich nach dem Metastasierungsstatus, dem Karnofsky Performance Score, dem Operationsrisiko unter Berücksichtigung eventueller Gerinnungsstörungen und der Progredienz des Tumorleidens. Die Überlegenheit der Operation gefolgt von Strahlentherapie gegenüber der alleinigen Strahlentherapie hinsichtlich Wiedererlangung und Dauer der Gehfähigkeit wurde bei Patienten mit Rückenmarkskompression mit hoher Signifikanz und Evidenz belegt (Patchell et al. 2005). Intradurale extramedulläre Metastasen sollten bei ausgeprägter Kompression des Myelons operativ entfernt werden. Bei starker Verwachsung mit den nervalen Strukturen kann ein Rest belassen werden, der dann nachbestrahlt wird. Die operative Exstirpation intramedullärer Metastasen ist möglich, sollte jedoch auf Notfälle mit foudroyant verlaufender Querschnittssymptomatik beschränkt bleiben.

Eine neue Methode der Schmerzbehandlung bei metastatisch befallenen Wirbelkörpern ohne oder mit geringem retrovertebralem Weichteiltumor stellt die Vertebroplastie dar (Hentschel et al. 2005). Hierbei handelt es sich um eine minimal-invasive, perkutane Einbringung von Knochenzement über eine dicklumige Hohlnadel in den Wirbelkörper. Über die deutliche Wärmeentwicklung während des Aushärtens des Zements ist auch eine antineoplastische Wirkung denkbar, wenn dies auch nicht das primäre Behandlungsziel darstellt. Die Erfolgsquote bezüglich der Schmerzbesserung beträgt ca. 80 % und die Mobilität der Patienten wird in ca. 50 % verbessert (Shimony et al. 2004). Die Vertebroplastie kann nach oder zusammen mit einer Strahlentherapie angewandt werden (Jang u. Lee 2005).

Strahlentherapie

Bei drohenden oder akut aufgetretenen neurologischen Funktionseinschränkungen durch Metastasen und fehlender Operationsindikation ist die alleinige Strahlentherapie indiziert, die bei akuter Symptomatik innerhalb von 24 Stunden beginnen sollte. Eine Bestrahlung ossärer Metastasen im Bereich der Wirbelsäule ist bei Schmerzen und Beeinträchtigung der Stabilität indiziert. Die Indikation für eine Bestrahlung besteht zudem nach operativer Intervention zur Vermeidung eines lokalen Rezidivs und der Lockerung des Osteosynthesematerials sowie mit dem Ziel einer Rekalzifikation, für die eine lokale Tumorkontrolle Voraussetzung ist. Das Zielvolumen schließt in der Regel den oder die befallenen Wirbelkörper sowie je einen nicht betroffenen Wirbelkörper kranial und kaudal der Läsion ein sowie, falls vorhanden, den Weichteilanteil der Metastase. Wird die Strahlentherapie nach einem operativen Eingriff durchgeführt, ist das Stabilisierungsmaterial in das Zielvolumen mit einzubeziehen, weil intraoperativ eine Tumorzellverschleppung nicht auszuschließen ist.

Die angewandten Fraktionierungsschemata wie auch die Gesamtdosis variieren erheblich und liegen bezüglich der Einzeldosen zwischen 2 und 8 Gy und der Gesamtdosen zwischen 8 Gy und 50 Gy. Die am häufigsten angewandte Dosierung beträgt 30–36 Gy in einer Fraktionierung von 5 × 3 Gy/Woche bzw. 40–50 Gy zu 5 × 2 Gy/Woche. In der Regel werden bei Patienten mit schlechter Prognose hohe Einzeldosen und kurze Therapieschemata gewählt, bei

längerer Lebenserwartung niedrigere Einzeldosen und längere Gesamtdauer. Die besseren Effekte insbesondere bezüglich der Rekalzifizierung von Knochenmetastasen und der Tumorkontrolle werden bei protrahierten Behandlungsschemata erreicht. Die Rationale eines hypofraktionierten Vorgehens z. B. mit $1-2 \times 8$ Gy bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand und geringer Lebenserwartung ist die rasche Wirkung insbesondere bezüglich der Analgesie. Eine randomisierte Studie zur Strahlentherapie spinaler Metastasen ergab bezüglich kurzfristiger Gehfähigkeit und Verträglichkeit keinen Unterschied zwischen je 8 Gy an 2 Tagen und einem protrahierten Regime von 3×5 Gy, gefolgt von nochmals 5×3 Gy (split course). Nach Strahlentherapie wurden 35 % der Patienten wieder gehfähig, eine Schmerzreduktion wurde bei 57 % der Patienten erreicht (Maranzano et al. 2005). Bei fehlender Instabilität, Fraktur oder Myelonkompression erreichte auch die alleinige Strahlentherapie eine mittlere lokale Kontrollrate von 77 % (Gerszten et al. 2009).

Die Verfügbarkeit neuer Technologien erlaubt zunehmend den Einsatz radiochirurgischer Methoden und weiterer Methoden wie intensitätsmodulierter Strahlentherapie oder Tomotherapie zur Ausblendung des Rückenmarkes mit der Möglichkeit der Dosissteigerung im Bereich der Metastasen oder der Re-Bestrahlung. In einer großen Studie an 400 Patienten, bei der 70 % der Patienten vorbestrahlt waren, wurde mittels Radiochirurgie bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 21 Monaten bei 85 % der Patienten eine dauerhafte Schmerzreduktion und bei 90 % eine lokale Tumorkontrolle erreicht (Gerszten et al. 2007). Randomisierte Studien zur Radiochirurgie fehlen bisher.

Bei ossärer Metastasierung der Wirbelsäule reduziert die Strahlentherapie besonders gut Schmerzen. Daher ist die alleinige Strahlentherapie weiterhin die Standardbehandlung in palliativer Intention von Patienten in schlechtem Allgemeinzustand mit fortgeschrittener Tumorerkrankung oder schwerwiegenden Nebendiagnosen und begrenzter Lebenserwartung. Bei 54–83 % dieser Patienten kann eine Besserung der Schmerzen erreicht werden (Klimo et al. 2005). Die Strahlentherapie hat in dieser Indikation kaum kurzfristig auftretende schwerwiegende Nebenwirkungen.

Medikamentöse Tumortherapie

Die Indikation zur medikamentösen Tumortherapie orientiert sich an der Histologie des Primärtumors und folgt den Überlegungen zur Behandlung solider leptomeningealer Metastasen (s.u.).

Therapie bei Meningeosis neoplastica

Allgemeine Empfehlungen zur Therapie

Die meisten hier formulierten Empfehlungen für die Meningeosis neoplastica beruhen nicht auf prospektiven randomisierten Studien, sondern auf klinischer Erfahrung. Die Behandlung ist mit wenigen Ausnahmen palliativ. Deshalb ist die Abwägung von angestrebtem Nutzen durch die Behandlung – Lebenszeitverlängerung, Linderung neurologischer Symptome und von Schmerzen – und zu erwartender, therapieassoziierter Toxizität von besonderer Bedeutung. Die Wahl der Therapie sollte sich am Muster der durch MRT und Liquoruntersuchung nachgewiesenen leptomeningealen Tumorausbreitung (knotig solide versus diffus und nicht adhärent, d.h. vorwiegend flächenhaftes Wachstum und abgelöste Zellen und Zellverbände im Liquor) sowie am Vorhandensein oder Fehlen zusätzlicher solider zerebraler und systemischer Metastasen orientieren. Häufig liegt eine Kombination knotig soliden und diffus nicht adhärennten Tumorwachstums vor, die eine entsprechende Kombination der Therapiestrategien erforderlich macht.

Strahlentherapie

Die Bestrahlung des Gehirns und der zerebralen Liquorräume bei der Meningeosis neoplastica wird in Form eines Helmfelds durchgeführt. Das zu bestrahlende Volumen umfasst das Gehirn unter Einschluss der Lamina cribrosa, der Schädelbasis mit den basalen Zisternen sowie die Halswirbelkörper 1 und 2. Fokale spinale Läsionen werden mit einem kraniokaudalen Sicherheitsabstand von einer Wirbelkörperhöhe bestrahlt. Die „Ganzhirnbestrahlung“ (Helmfeldbestrahlung) wird z. B. in 3-Gy-Fraktionen bis zu einer Gesamtdosis von 30–36 Gy verabreicht. Bei Patienten mit günstigen prognostischen Faktoren können niedrigere Einzelfraktionen (2 Gy) bis zu einer Gesamtdosis von 40 Gy zum Einsatz kommen. Fokale spinale Läsionen werden mit einem kraniokaudalen Sicherheitsabstand von einer Wirbelkörperhöhe in einer Fraktionierung von $5 \times 2-3$ Gy/Woche bis zu einer Gesamtdosis von 30–36 Gy behandelt. Die Neuroachsenbestrahlung (Liquorraumbestrahlung) wird in der Regel nur bei Patienten mit leptomeningealer Aussaat primärer Hirntumoren eingesetzt. Auf parallele systemische Chemotherapie wird bei der Neuroachsenbestrahlung meist, auf parallele intrathekale Chemotherapie immer verzichtet.

Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit der Strahlentherapie bei Meningeosis neoplastica fehlen. Bei den Studien zur intrathekalen Chemotherapie (s.u.) wurde die Strahlentherapie individualisiert verabreicht und in ihrer Auswirkung auf das Therapieergebnis nicht systematisch erfasst.

Systemische medikamentöse Tumortherapie

Solide leptomeningeale Metastasen mit Anschluss an die Blutzirkulation sprechen nicht schlechter auf eine systemische Therapie an als andere, extrazerebrale Metastasen. Die systemische Chemotherapie bei der Meningeosis neoplastica wurde bisher kaum in größeren Studien untersucht (Bokstein et al. 1998, Glantz et al. 1998)

und nicht systematisch mit einer intrathekalen bzw. intraventrikulären Chemotherapie verglichen. Die systemische medikamentöse Tumortherapie gemäß den Richtlinien für den jeweiligen Primärtumor ist entsprechend dem Behandlungspfad (siehe dort) vermutlich eine sinnvolle Therapieoption, insbesondere bei malignen Lymphomen. Vor allem bei Patientinnen mit Mammakarzinom, die systemisch chemotherapiert werden, ist der Wert einer zusätzlichen intrathekalen Chemotherapie umstritten (Boogerd et al. 1991, Boogerd et al. 2004). Vermutlich hängt die Wirksamkeit der systemischen Chemotherapie bei Meningeosis neoplastica wesentlich von der Blut-Liquor-Schrankengängigkeit der Pharmaka ab. Dementsprechend wurden vielversprechende Ergebnisse mit systemischer Hochdosis-Methotrexat-Therapie berichtet (Glantz et al. 1998), die aber einer unabhängigen Bestätigung bedürfen. Eine hormonantagonistische Therapie kann bei einzelnen Patienten mit Mamma- und Prostatakarzinom auch zur Regression einer Meningeosis neoplastica führen.

Intrathekale Chemotherapie

Die intrathekale Chemotherapie sollte nach Möglichkeit über ein intraventrikuläres Ommaya-Reservoir und nicht über wiederholte Lumbalpunktionen erfolgen. Für die intrathekale Chemotherapie sind in Deutschland Methotrexat (MTX), Ara-C und Thiotriethylenphosphoramid (Thiotepa) zugelassen. Die Therapie sollte über ein intraventrikuläres Reservoir zweimal wöchentlich durchgeführt werden. Die Dosierungen betragen 12–15 mg für MTX, 40 mg für Ara-C und 10 mg für Thiotepa. MTX gilt als Mittel der Wahl. Zur Prävention systemischer Wirkungen von MTX wird oral Folsäure, 15 mg, alle 6 h für 48 h, erstmals 6 h nach der MTX-Injektion, verabreicht (Leukovorin rescue). Alternativ kommen Ara-C (eher bei lymphohämatopoietischen Erkrankungen) und Thiotepa (eher bei soliden Tumoren) infrage. Keines der Medikamente war in einer kontrollierten Studie einem anderen überlegen (Grossman et al. 1993).

Eine liposomale Depotform von Ara-C (DepoCyte), die in kontrollierten Studien Vorteile gegenüber konventioneller Ara-C-Therapie bei hämatologischen Neoplasien gezeigt hat und mit MTX bei Meningeosen solider Tumoren zumindest gleichwertig war (Glantz et al. 1999a, Glantz et al. 1999b), ist in Deutschland, Österreich und der Schweiz für die Behandlung der Meningeosis lymphomatosa zugelassen. DepoCyte weist den Vorteil auf, dass mit dieser liposomalen Formulierung ausreichende zytotoxische Liquorkonzentrationen von Ara-C für mindestens 14 Tage nach einmaliger lumbaler Gabe von 50 mg erzielt werden können und deshalb vermutlich auf die Anlage eines ventrikulären Reservoirs verzichtet werden kann (Phuphanich et al. 2007, Glantz et al. 2010). Vermutlich sind aufgrund einer wesentlich homogenen Verteilung mittels dieser retardierten Form nach lumbaler Applikation auch effektivere ventrikuläre Konzentrationen zu erzielen. Bisher wurden unter DepoCyte keine Leukenzephalopathien berichtet. Ob damit DepoCyte simultan zur Strahlentherapie verabreicht werden kann, ohne das Risiko einer synergistischen Neurotoxizität deutlich zu erhöhen wie bei MTX und Strahlentherapie, ist derzeit noch unklar. In Kombination mit hochdosierter systemischer MTX- und Ara-C-Therapie wurde bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie über unerwartet hohe Neurotoxizität berichtet (Jabbour et al. 2007). Zur Verhinderung der am häufigsten unter DepoCyte berichteten Nebenwirkung, einer chemischen Arachnoiditis, wird empfohlen, prophylaktisch ab dem Tag der intrathekalen Gabe für 3–5 Tage Dexamethason (12 mg/d) per os zu verabreichen.

Kombinierte intrathekale Chemotherapie ist nicht indiziert (Giannone et al. 1986, Hitchins et al. 1987, Stewart et al. 1987). Weitere Pharmaka, die derzeit für die intrathekale Anwendung evaluiert werden, aber (noch) nicht zugelassen sind, sind Mafosfamid (Blaney et al. 2005), Topotecan (Gammon et al. 2006) und Etoposid (Chamberlain et al. 2006).

Die Leukozytenwerte sollten vor Beginn der intrathekalen Chemotherapie über 3000/ml und die Thrombozytenwerte über 100.000/ml liegen. Bei der MTX-Therapie sollte das Serumkreatinin unter 1,5 mg/dl liegen. Sind diese Bedingungen nicht erfüllt, so muss die Therapie engmaschiger überwacht werden. Die Applikation der für die intrathekale Behandlung zugelassenen Zytostatika erfolgt in der vom Hersteller gelieferten Trägerlösung unter sterilen Bedingungen, ohne Zusatz von Steroiden oder liquoranalogen Lösungen. Individuelle Dosisanpassungen, z. B. in Abhängigkeit von der Körperoberfläche, sind bei Erwachsenen nicht erforderlich.

Wenn die Therapiestrategie eine Strahlentherapie des Zerebrums vorsieht, wird in der Regel 3 Wochen lang zweimal pro Woche die intrathekale Chemotherapie verabreicht, bevor die Helmfeldbestrahlung beginnt. Die Fortführung der intrathekalen Chemotherapie während der Strahlentherapie ist mit einmaligen wöchentlichen Applikationen vertretbar, wird aber nur empfohlen, wenn der Liquor bis zum Beginn der Strahlentherapie durch die bis dahin erfolgte intrathekale Chemotherapie nicht saniert wurde. Am Tag der intrathekalen Zytostatikagabe wird die Strahlentherapie meist pausiert. Höherfrequente Gaben sind mit einem erhöhten Risiko für neurotoxische Nebenwirkungen verbunden. Die Fortführung der intrathekalen Chemotherapie nach der Strahlentherapie des Zerebrums wird individualisiert geplant.

Verlauf der intrathekalen Chemotherapie: Mit der primären intrathekalen Chemotherapie wird eine Liquorsanierung innerhalb von 2 Wochen angestrebt. Der Abbruch oder die Umstellung der Therapie sind indiziert, wenn der Liquorbefund kontinuierlich schlechter wird (Anstieg von Zellzahl, Eiweiß und Laktat) oder wenn eine deutliche, auf die Meningeosis neoplastica zu beziehende klinische Verschlechterung eintritt. Dann empfiehlt sich umgehend die Helmfeldbestrahlung, ggf. kombiniert mit fokaler spinaler Bestrahlung. Die Beendigung der intrathekalen Chemotherapie ist sinnvoll, wenn in zwei aufeinander folgenden Liquorpunktionen zuvor nachgewiesene Tumorzellen nicht mehr nachweisbar sind. Eine Erhaltungschemotherapie wird wegen der kumulativen Toxizität in der Regel nicht empfohlen.

Die Liquorsanierung ist theoretisch der beste Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit der intrathekalen Chemotherapie, weil klinische Befundänderungen durch viele andere Faktoren moduliert werden. Der Nachweis neoplastischer Zellen kann aber aufwendig sein und gelingt nicht immer. Zudem kann es auch nach erfolgter Liquorsanierung kurzfristig zu Rezidiven kommen, vermutlich weil die Tumorzellbelastung des Liquors nicht immer die Tumormasse im meningealen Kompartiment widerspiegelt. Deshalb sollte die intrathekale Chemotherapie gelegentlich auch allein nach klinischen Kriterien ausgesetzt oder wieder aufgenommen werden. Auch eine Verschlechterung des Liquorbefundes sollte nicht in jedem Fall zum Abbruch der Therapie führen, wenn klinische Zeichen der Progredienz fehlen.

Im Rezidivfall sollte zunächst das Zytostatikum eingesetzt werden, mit dem zuvor eine Liquorsanierung erzielt wurde. Gelegentlich zeigt sich eine klinische Progredienz ohne Progredienz des Liquorbefundes. Auch diese Patienten sollten eine zweite Serie intrathekalen Chemotherapie erhalten.

Supportive Therapie

Hirnmetastasen

Die wichtigsten symptomatischen Behandlungsziele bei Patienten mit Hirnmetastasen sind die Kontrolle des erhöhten intrakraniellen Drucks durch Kortikosteroide (Ryken et al. 2010) sowie die Kontrolle symptomatischer epileptischer Anfälle durch Antikonvulsiva (Mikkelsen et al. 2010). Falls keine Operation geplant ist und kein ausgeprägter Hirndruck besteht, sollten Kortikosteroide zunächst in moderater Dosis (120–240 mg/d Hydrocortison-Äquivalent, 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 jedoch während der ersten Wochen der Strahlentherapie z. B. 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 zerebraler 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 medikamentösen Tumortherapie. 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 tumorbedingten Störungen gegenüber unerwünschten Therapiefolgen deutlich im Vordergrund (Aoyama et al. 2007, Li et al. 2007). Späte Neurotoxizität gewinnt jedoch zunehmend bei Tumorentitäten wie Keimzelltumoren und malignen Lymphomen an Bedeutung, bei denen häufiger Langzeitüberleben erreicht wird. Der Nachweis eines protektiven Effekts der hyperbaren Sauerstofftherapie steht aus (Ohguri et al. 2007).

Meningeosis neoplastica

Auch die meisten Patienten mit Meningeosis neoplastica profitieren klinisch von Steroiden in niedrigen Dosierungen, z. B. Dexamethason, 2 × 2 mg/d, auch wenn keine Strahlentherapie erfolgt. Bei fehlendem klinischem Ansprechen auf diese Dosierungen erfolgt eine Dosissteigerung. Die Anlage eines Shunts bei Patienten mit Liquorzirkulationsstörung kann in der Terminalphase zu einer deutlichen Linderung der Symptome führen, mit sehr geringem Risiko einer Tumorzell dissemination (Omuro et al. 2005). Eine prophylaktische Behandlung mit Antikonvulsiva ist nicht indiziert, auch nicht nach Anlage eines Reservoirs für die intrathekale Chemotherapie. Nach dem ersten Krampfanfall wird jedoch eine Behandlung mit retardiertem Valproat oder neueren Antikonvulsiva, die weniger Pharmakainteraktionen zeigen, über mindestens 3 Monate empfohlen.

Nachsorge

MRT- oder CT-Untersuchungen erfolgen individualisiert nach Klinik oder alle 3 Monate. Die Indikation zur Steroid- und Antikonvulsivabehandlung wird regelmäßig geprüft. Nach Strahlentherapie des Gehirns muss auf Zeichen der hypophysären Insuffizienz geachtet werden. Regelmäßige endokrinologische Kontrolluntersuchungen sind indiziert.

Eine eindeutige Aufgabenverteilung zwischen den einzelnen Fachdisziplinen sowie die Definition des zentralen Ansprechpartners für Patienten und Angehörige im weiteren Verlauf der Erkrankung sind empfehlenswert. Der Bedarf für Rehabilitation, psychoonkologische Betreuung und Hilfsmittel sollte möglichst früh geprüft werden. Der Schweregrad der Erkrankung erfordert in der Regel eine psychosoziale und ggf. neuropsychologische und psychiatrische Diagnostik bei Diagnosestellung sowie bei Veränderung im Verlauf. Bei Feststellung behandlungsbedürftiger psychischer Komorbidität ist eine qualifizierte und angemessene psychotherapeutische und ggf. medikamentöse anxiolytische und antidepressive Behandlung indiziert.

Während und vor allem nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie ist die Indikation zu einer Rehabilitation zu prüfen. Art und Ausmaß der Rehabilitationsmaßnahmen hängen nicht nur vom neurologischen Zustand, sondern auch von Alter und Lebenssituation des Patienten und dem zu erwartenden biologischen Verhalten des Tumors ab. Je nach Rehabilitationsbedürftigkeit kommt eine stationäre, teilstationäre oder ambulante Rehabilitation im Anschluss an die Primärbehandlung infrage. Dabei stehen zunächst Rehabilitationsmaßnahmen im Vordergrund, die auf die Verbesserung der neurologischen und neuropsychologischen Defizite abzielen.

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.

Die radiochirurgische Behandlung von Hirnmetastasen wird in der Schweiz grundsätzlich nur für Linearbeschleuniger vergütet, während für die Gamma-Knife-Behandlung ein gesonderter Antrag zu stellen ist.

In Österreich sind für die intrathekale Therapie folgende Chemotherapeutika zugelassen:

- Methotrexat (MTX): Meningeosis neoplastica hämatologischer und solider Neoplasien
- Ara-C (Alexan): Meningeosis neoplastica hämatologischer Neoplasien
- liposomale Depotform von Ara-C (DepoCyt): Meningeosis lymphomatosa

In der Schweiz sind für die intrathekale Therapie folgende Chemotherapeutika zugelassen:

- Methotrexat (MTX): Meningeosis neoplastica hämatologischer und solider Neoplasien
- Ara-C (Alexan): Meningeosis neoplastica hämatologischer Neoplasien
- liposomale Depotform von Ara-C (DepoCyt): Meningeosis neoplastica

Versorgungskoordination

Die therapeutische Strategie für Patienten mit Hirnmetastasen, spinalen Metastasen und Meningeosis neoplastica sollte grundsätzlich von der ersten therapeutischen Maßnahme an interdisziplinär festgelegt werden, wann immer möglich im Rahmen eines Tumor-Boards. Im Rahmen der Definition des individuellen Diagnose- und Therapiekonzeptes wird auch geplant, welche Maßnahmen stationär und ambulant sowie im Rahmen der hausärztlichen Betreuung erfolgen können. Im Idealfall erfolgt die Betreuung gemeinschaftlich durch eine Spezialsprechstunde am Zentrum sowie hausärztlich in enger Abstimmung.

Redaktionskomitee

Prof. Dr. M. Kocher, Radioonkologie, Köln
PD Dr. A. Korfel, Internistische Onkologie, Berlin
Prof. Dr. A. Merlo, Neurochirurgie, Bern
Prof. Dr. F. Payer, Neurologie, Graz
Prof. Dr. G. Reifenberger, Neuropathologie, Düsseldorf
Prof. Dr. G. Schackert, Neurochirurgie, Dresden
Prof. Dr. U. Schlegel, Neurologie, Bochum
Prof. Dr. M. Warmuth-Metz, Neuroradiologie, Würzburg
Prof. Dr. M. Weller, Neurologie, Zürich
Prof. Dr. M. Westphal, Neurochirurgie, Hamburg
Prof. Dr. W. Wick, Neuroonkologie, Heidelberg
PD Dr. A. Wittig, Radioonkologie, Marburg

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

E-Mail: michael.weller@usz.ch

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S2k

Finanzierung der Leitlinie

Die Mitglieder der Arbeitsgruppe haben ehrenamtlich an der Verfassung dieser Leitlinie mitgewirkt. Es gab keine finanzielle Unterstützung direkter oder indirekter Art.

Methodik der Leitlinienentwicklung

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Der federführende Autor M. Weller schlug der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Mitglieder aus der eigenen Gesellschaft vor und kontaktierte die Präsidenten der beteiligten Fachgesellschaften mit der Bitte um Nominierung von Vertretung für die Erstellung dieser Leitlinie. Die Vertreter aus Österreich und der Schweiz wurden der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von den Ansprechpartnern der entsprechenden Fachgesellschaften für Neurologie vorgeschlagen.

Die Leitliniengruppe wurde demnach wie folgt zusammengesetzt:

Fachgesellschaft/Organisation und Vertreter (Mandatsträger):

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Prof. Dr. U. Schlegel

Prof. Dr. M. Weller

Prof. Dr. W. Wick

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC):

Prof. Dr. G. Schackert

Prof. Dr. M. Westphal

Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN):

Prof. Dr. G. Reifenberger

Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR):

Prof. Dr. M. Warmuth-Metz

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO):

Prof. Dr. M. Kocher

PD Dr. A. Wittig

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO):

PD Dr. A. Korfel

Österreich:

Prof. Dr. F. Payer

Schweiz:

Prof. Dr. A. Merlo

Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Es handelt sich um die Weiterentwicklung einer Leitlinie, die bereits eine hohe Akzeptanz im deutschen Sprachraum genoss. Die Autorengruppe ist an zahlreichen nationalen und internationalen Studienaktivitäten beteiligt und deshalb generell gut über aktuelle Entwicklungen informiert. Zusätzlich wurden seitens des federführenden Autors die Empfehlungen der Cochrane Library berücksichtigt und eine systematische Literaturrecherche in Medline unter den Stichworten der jeweiligen Tumorentitäten kombiniert mit den Stichworten „metastases“ und jeweils „brain“, „spinal“ und „leptomeningeal“ sowie „neoplastic“ oder „leptomeningeal meningitis“ durch.

Verfahren zur Konsensfindung

Die Konsensusfindung erfolgte durch eine Abstimmung der Leitlinie in vier verschiedenen Versionen, die schrittweise weiterentwickelt und primär auf Basis der Leitlinie aus dem Jahr 2005 erstellt wurden. Zudem erfolgten zahlreiche Telefonate und kleinere Treffen auf den gängigen Kongressen, an denen die Vertreter der Radioonkologie in Deutschland teilnehmen. Die Konsensusfindung erfolgte abschließend in einem modifizierten DELPHI-Verfahren und wird in einem ergänzenden Leitlinienreport detaillierter dargestellt. Die Leitlinie wurde von zwei anonymen Gutachtern im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Neurologie begutachtet.

Literatur

- Akerley WL, Langer CJ, Oh Y et al. Acceptable safety of bevacizumab therapy in patients with brain metastases due to non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26 (15S): 8043

- Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME et al. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neuro-Oncol* 2010; 96: 85–96
- 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
- Antonadou D, Paraskevidis 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
- 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
- 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
- Becher MW, Abel TW, Thompson RC et al. Immunohistochemical analysis of metastatic neoplasms of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65: 935–944
- 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
- Blaney S, Balis FM, Berg S et al. Intrathecal mafosfamide: a preclinical pharmacology and phase I trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1555–1563
- Bokstein F, Lossos A, Siegal T. Leptomeningeal metastases from solid tumors: a comparison of two prospective series treated with and without intra-cerebrospinal fluid chemotherapy. *Cancer* 1998; 82: 1756–1763
- Boogerd W, Hart AAM, Sande JJ et al. Meningeal carcinomatosis in breast cancer: prognostic factors and influence of treatment. *Cancer* 1991; 67: 1685–1695
- Boogerd W, van den Bent MJ, Koehler PJ et al. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomised study. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2726–2733
- Bromberg JE, Breems DA, Kraan J et al. CSF flow cytometry greatly improves diagnostic accuracy in CNS hematologic malignancies. *Neurology* 2007; 68: 1674–1679
- Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3605–3613
- Chamberlain MC. Phase II trial of intracerebrospinal fluid etoposide in the treatment of neoplastic meningitis. *Cancer* 2006; 106: 2021–2027
- 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
- Felsberg J, Reifenberger G. Neuropathologie und molekulare Grundlagen von Metastasen im zentralen Nervensystem. *Onkologie* 2000; 6: 919–929
- Fischer F, Haenel M, Moehle R et al. Systemic and intrathecal chemotherapy followed by high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation (HD-ASCT) for CNS relapse of aggressive lymphomas: A potentially curative approach? *J Clin Oncol* 2011; Suppl.: 8005
- 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
- Gammon DC, Bhatt MS, Tran L et al. Intrathecal topotecan in adult patients with neoplastic meningitis. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 2083–2086
- Garell PC, Hitchon PW, Wen BC et al. Stereotactic radiosurgery versus microsurgical resection for the initial treatment of metastatic cancer to the brain. *J Radiosurg* 1999; 2: 1–5
- Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neuro-Oncol* 2010; 96: 17–32
- 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
- Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol* 2005; 75: 5–14
- George R, Jeba J, Ramkumar G et al. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD006716
- Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C et al. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine* 2007; 32: 193–199
- Gerszten PC, Mendel E, Yamada Y. Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease: what are the options, indications, and outcomes? *Spine* 2009; 34: S78–S92
- Giannone L, Greco FA, Hainsworth JD. Combination intraventricular chemotherapy for meningeal neoplasia. *J Clin Oncol* 1986; 4: 68–73
- Glantz MJ, Cole BF, Recht L et al. High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? *J Clin Oncol* 1998; 16: 1561–1567
- Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res* 1999a; 5: 3394–3402
- Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999b; 17: 3110–3116

- Glantz MJ, Van Horn A, Fisher R et al. Route of intracerebrospinal fluid chemotherapy administration and efficacy of therapy in neoplastic meningitis. *Cancer* 2010; 116: 1947–1952
- Gore EM, Bae K, Wong SJ et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. *J Clin Oncol* 2011; 29: 272–278
- Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC et al. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 1993; 11: 561–569
- Guerrieri M, Wong K, Ryan G et al. A randomised phase III study of palliative radiation with concomitant carboplatin for brain metastases from non-small cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2004; 46: 107–111
- Hart MG, Grant R, Walker M et al. 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
- Hegde U, Filie A, Little RF et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood* 2005; 105: 496–502
- Hentschel SJ, Burton AW, Fourny DR et al. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty performed at a cancer center: refuting proposed contraindications. *J Neurosurg Spine* 2005; 2: 436–440
- Herrlinger U, Förstner H, Küker W et al. Leptomeningeal metastasis: survival and prognostic factors in 155 patients. *J Neurol Sci* 2004; 223: 167–178
- Hitchins RN, Bell DR, Woods RL et al. A prospective randomized trial of single-agent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1655–1662
- 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
- Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian H et al. Neurologic complications associated with intrathecal liposomal cytarabine given prophylactically in combination with high-dose methotrexate and cytarabine to patients with acute lymphocytic leukaemia. *Blood* 2007; 109: 3214–3218
- Jaeckle K. Neoplastic meningitis from systemic malignancies: diagnosis, prognosis and treatment. *Semin Oncol* 2006; 33: 312–323
- Jang JS, Lee SH. Efficacy of percutaneous vertebroplasty combined with radiotherapy in osteolytic metastatic spinal tumors. *J Neurosurg Spine* 2005; 2: 243–248
- Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neuro-Oncol* 2010; 96: 33–43
- Klimo P, Thompson CJ, Kestle JRW et al. A metaanalysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro-Oncology* 2005; 7: 64–76
- Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U et al., for the EORTC Radiation Oncology and Brain Tumor Groups. Adjuvant whole brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of 1-3 cerebral metastases. results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 134–141
- 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
- Lee DH, Han JY, Kim HT et al. Primary chemotherapy for newly diagnosed nonsmall cell lung cancer patients with synchronous brain metastases compared with whole-brain radiotherapy administered first: result of a randomized pilot study. *Cancer* 2008; 113: 143–149
- 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
- Lin NU, Dieras V, Paul D et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1452–1459
- Linskey ME, Andrews DW, Asher AL et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neuro-Oncol* 2010; 96: 45–68
- Maranzano E, Bellavita R, Rossi R et al. Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression. Results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3358–3365
- 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
- Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T et al. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neuro-Oncol* 2010; 96: 71–83
- Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH et al. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2529–2536
- Mehta MP, Shapiro WR, Phan SC et al. Motexafin gadolinium combined with prompt whole brain radiotherapy prolongs time to neurologic progression in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: results of a

- phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1069–1076
- Metro G, Foglietta J, Russillo M et al. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann Oncol* 2011; 22: 625–630
 - Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neuro-Oncol* 2010; 96: 97–102
 - 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
 - Mornex F, Thomas L, Mohr P et al. A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res* 2003; 13: 97–103
 - Muacevic A, Wowra B, Siefert A et al. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neuro-Oncol* 2008; 87: 299–307
 - Neuhaus T, Ko Y, Muller RP et al. A phase III trial of topotecan and whole brain radiation therapy for patients with CNS-metastases due to lung cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 291–297
 - 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
 - Omuro AMP, Lallana EC, Bilsky MH et al. Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeningeal metastasis. *Neurology* 2005; 64: 1625–1627
 - O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ et al. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1169–1176
 - 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
 - Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer. A randomized trial. *Lancet* 2005; 366: 643–648
 - Patil CG, Pricola K, Garg SK et al. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 6: CD006121
 - Peacock KH, Lesser GJ. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2006; 7: 479–489
 - Phuphanich S, Maria B, Braeckman R, et al. A pharmacokinetic study of intra-CSF administered encapsulated cytarabine (DepoCyt) for the treatment of neoplastic meningitis in patients with leukemia, lymphoma, or solid tumors as part of a phase III study. *J Neurooncol* 2007; 81: 201–208
 - Pöttgen P, Eberhardt W, Grannass A et al. Prophylactic cranial irradiation in operable stage IIIA non-small cell lung cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy: results from a German multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4987–4992
 - Rades D, Kieckebusch S, Haatanen T et al. Surgical resection followed by whole brain radiotherapy versus whole brain radiotherapy alone for single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1319–1324
 - Ryken TC, McDermott M, Robinson PD et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neuro-Oncol* 2010; 96: 103–114
 - Schoggl A, Kitz K, Reddy M et al. Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases. *Acta Neurochir* 2000; 142: 621–626
 - 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
 - Shimato S, Mitsudomi T, Kosaka T et al. EGFR mutations in patients with brain metastases from lung cancer: association with the efficacy of gefitinib. *Neuro-Oncology* 2006; 8: 137–144
 - Shimony JS, Gilula LA, Zeller AJ et al. Percutaneous vertebroplasty for malignant compression fractures with epidural involvement. *Radiology* 2004; 232: 846–853
 - Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al., EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 664–672
 - Soffietti 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
 - Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 510–514
 - Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multiinstitutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 655–661
 - Stewart DJ, Maroun JA, Hugenholtz H et al. Combined intravenous methotrexate, cytosine arabinoside, hydrocortisone and thiotepa for meningeal involvement by malignancies. *J Neuro-Oncol* 1987; 5: 315–322

- Suh JH, Stea B, Nabid A et al. Phase III study of efaproxiral as an adjunct to whole-brain radiation therapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 106–114
- Suh JH. Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. *N Engl J Med* 2010; 362: 1119–1127
- 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
- Ushio Y, Arita N, Hayakawa T et al. Chemotherapy of brain metastases from lung carcinoma: a controlled randomized study. *Neurosurgery* 1991; 28: 201–205
- Van Oostenbrugge RJ, Hopman AH, Arends JW et al. Treatment of leptomeningeal metastases evaluated by interphase cytogenetics. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2053–2058
- 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
- Verger 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
- Yen CP, Sheehan J, Patterson G et al. Gamma knife surgery for metastatic brain stem tumors. *J Neurosurg* 2006; 105: 213–219

Aus: Hans-Christoph Diener, Christian Weimar (Hrsg.)
Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie
Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für
Neurologie
Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012

© Deutsche Gesellschaft für Neurologie