

Kapitel: Hirntumoren

Metastasen und Meningeosis neoplastica

Entwicklungsstufe: S2k

Vollständig überarbeitet: 1. März 2014

Online seit: 23.12.2014

Gültig bis: 31. Dezember 2017

AWMF-Registernummer: 030/060

Federführend

Prof. Dr. Michael Weller, Zürich

michael.weller@usz.ch

Inhaltsverzeichnis

- [Was gibt es Neues?](#)
- [Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick](#)
- [Einführung](#)
- [Definition und Klassifikation](#)
- [Diagnostik](#)
- [Therapie](#)
- [Versorgungskoordination](#)
- [Redaktionskomitee](#)
- [Interessenkonflikte](#)
- [Finanzierung der Leitlinie](#)
- [Methodik der Leitlinienentwicklung](#)
- [Literatur](#)
- [Abkürzungen](#)

Was gibt es Neues?

- Die European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Studie 22952-26001 zum Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung als konsolidierende Therapie nach Operation oder Radiochirurgie von 1-3 Hirnmetastasen bestätigt Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Ganzhirnbestrahlung (Soffietti et al. 2013).
- Neue Therapeutika beim malignen Melanom wie Vemurafenib, Dabrafenib oder Ipilimumab zeigen auch Wirksamkeit bei Patienten mit Hirnmetastasen.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Singuläre oder solitäre Hirnmetastasen solider Tumoren (mit Ausnahme kleinzelliger Bronchiolarkarzinome und Germinome) sollten bei günstiger prognostischer Konstellation reseziert werden, wenn die Metastasenlokalisierung einer Resektion zugänglich ist.
- Infratentorielle Metastasen sollten bei drohendem Verschlusshydrozephalus primär 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 geringeren Neurotoxizität, 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 und am molekularen Profil des Primärtumors. Bei chemosensitiven Tumoren kann sie in der Primärtherapie allein oder in Kombination mit Strahlentherapie eingesetzt werden.
- Moderne, zielgerichtete Medikamente wie BRAF-Inhibitoren und Ipilimumab beim Melanom, EGFR-Inhibitoren beim nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom, und Angiogenese-Inhibitoren bei verschiedenen Tumorentitäten können auch bei Patienten mit Hirnmetastasen in Betracht gezogen werden.
- Bei der Auswahl der spezifischen Therapie von Hirnmetastasen (Operation, Radiochirurgie, fraktionierte Strahlentherapie, medikamentöse Tumorthherapie) müssen die wichtigsten prognostischen Faktoren (Alter, Karnofsky-Index, Anzahl der Metastasen, extrazerebrale Tumormanifestationen) berücksichtigt werden.
- Bei neurologischen Ausfallserscheinungen und drohendem Verlust der Gehfähigkeit infolge spinaler Metastasen muss unverzüglich die Indikation zur operativen Therapie geprüft werden. Bei fehlender Operationsindikation (z.B. medizinisch inoperabler Patient) besteht die Indikation zur unverzüglichen Einleitung einer Strahlentherapie oder tumorspezifischen medikamentösen Tumorthherapie.
- Bei der Meningeosis neoplastica soll vor der Einleitung einer Strahlentherapie oder medikamentösen Tumorthherapie zwischen einer adhären, einer nicht adhären und einer gemischten Form differenziert werden. Dazu muss eine MRT-Bildgebung der gesamten Neuroachse erfolgen sowie der Versuch einer zytologischen oder histologischen Diagnosesicherung, in der Regel über die Liquorzytologie mit immunzytochemischer Charakterisierung sowie Liquordruckmessung, unternommen 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.

1. Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

1.1. Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie

Die von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Abstimmung mit Partnergesellschaften einschließlich der Deutschen Krebsgesellschaft verfassten Leitlinien auf dem Gebiet der Neuroonkologie haben eine mehrjährige Tradition. Sie tragen einem großen Bedarf an interdisziplinärer Abstimmung auf einem komplexen Gebiet Rechnung, an dem zahlreiche Fachdisziplinen beteiligt sind. Die Umsetzung der Leitlinien in die Praxis erfordert eine Intensivierung des interdisziplinären Dialogs und eine Strukturierung der Diagnose- und Therapieprozesse.

1.2. Ziele der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie stellt das diagnostische und therapeutische Prozedere bei Patienten mit Hirnmetastasen, spinalen Metastasen und Meningeosis neoplastica im Erwachsenenalter dar und versucht, gesicherte Standards in der Therapie von gut begründbaren Therapieoptionen sowie nicht gesicherten, nicht zu befürwortenden Therapiemaßnahmen abzugrenzen. Sie soll eine größere Sicherheit bei der Diagnostik ermöglichen, zum krankheitsspezifischen Einsatz der verfügbaren Therapieoptionen führen und das Risiko von Therapiekomplicationen senken. Sie soll dazu beitragen, in einem unübersichtlicher werdenden Angebot an Diagnose- und Therapieoptionen verantwortungsvoll mit Blick auf Kosten und Nutzen für die Patienten individuelle Behandlungs- und Betreuungskonzepte zu erstellen. Sie soll zu einem kritischen Umgang mit der Begleitmedikation beitragen, z.B. zum kontrollierten Einsatz von Antiepileptika und Kortikosteroiden. Sie kann als Informationsquelle für die Kostenträger dienen, wenn es um die Bewertung von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen geht, insbesondere bei seltenen Tumorerkrankungen.

1.3. Patientenzielgruppe

Die Leitlinie behandelt Hirnmetastasen, spinale Metastasen und Meningeosis neoplastica im Erwachsenenalter.

1.4. Versorgungsbereich

Die Leitlinie befasst sich umfassend mit Prävention, Früherkennung, Diagnostik, Therapie, Nachsorge und Rehabilitation bei erwachsenen Tumorpatienten mit Hirnmetastasen, spinalen Metastasen und Meningeosis neoplastica. Zu einzelnen Teilaspekten dieser Leitlinie werden spezifische Leitlinien im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH) entwickelt. Desweiteren wird auf die Leitlinien „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ (AWMF 032/045OL), „Kolorektales Karzinom“ (AWMF 021/007OL), „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ (AWMF 020/045OL), „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ (AWMF 032/024OL), „Früherkennung, Diagnostik und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ (AWMF 0413/022OL) verwiesen.

1.5. Adressaten der Leitlinie

Die Leitlinie richtet sich in erster Linie an ärztliche VertreterInnen aller Fachdisziplinen, die an der Diagnostik und Therapie von Tumorpatienten mit Hirnmetastasen, spinalen Metastasen und Meningeosis neoplastica beteiligt sind, insbesondere Neurologen, Neurochirurgen, Radioonkologen, Neuropathologen, Neuroradiologen und Onkologen. Darüberhinaus dient die Leitlinie Psychoonkologen, Rehabilitationsmedizinern, Palliativmedizinern, Vertretern der Pflegeberufe, Patienten, Angehörigen und den Kostenträgern als Informationsquelle. Sie wird auf den Websites der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), der Neuro-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) publiziert.

1.6. Schlüsselwörter

Hirnmetastasen, spinale Metastasen, Meningeosis neoplastica (ICD: C79.3)

Definition und Klassifikation

2.1. Begriffsdefinition

Mehr als 25% aller Patienten mit systemischen Malignomen entwickeln zerebrale Metastasen (Gavrilovic und Posner 2005, Barnholtz-Sloan et al. 2012). Die steigende Inzidenz wird auf längeres Überleben aufgrund besserer Kontrolle der Grunderkrankung und der extrakraniellen Metastasen und verbesserte diagnostische Maßnahmen (MRT) sowie deren grössere Nutzung 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 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%. Bei malignen Lymphomen findet sich eine zentralnervöse Beteiligung in 2-5% der Patienten.

Hirnmetastasen manifestieren sich durch:

- Kopfschmerz (50%)
- Hemiparese (50%)
- Organisches Psychosyndrom (30%)
- Epileptische Anfälle (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 computertomographischen Kriterien nur eine Hirnmetastase vor. Diese Zahl dürfte mit Einsatz der Magnetresonanztomographie (MRT) geringer geworden sein. Autoptisch werden 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 klinischen Konstellation, dem Verlauf der Erkrankung 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 auf der Basis einer Ganzhirnbestrahlung als Therapiemassnahme definiert, die auch dazu dienen, Daten aus verschiedenen Publikationen miteinander zu vergleichen (Tabelle 1) (Gaspar et al. 1997).

Tabelle 1 Prognoseklassen (RTOG-RPA)

RPA-Klasse	Definition	Mediane Überlebenszeit nach Ganzhirnbestrahlung (Monate)
I	KPS \geq 70, Alter < 65 Jahre, systemische Erkrankung kontrolliert	7,1
II	Alle anderen	4,2
III	KPS < 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 (Tabelle 2) (Sperduto et al. 2008), erneut auf der Basis einer Ganzhirnbestrahlung als Therapiemassnahme, und später durch Primär-tumor-spezifische Indices ergänzt (Sperduto et al. 2010, 2012). Für den Score der Tab. 2 betragen die medianen Überlebenszeiten für GPA 0–1: 2,6 Monate, für GPA 1,5–2,5: 3,8 Monate; für GPA 3; 6,9 Monate; für GPA 3,5–4: 11,0 Monate.

Tabelle 2 Prognoseklassen (GPA)

	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

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. Eine Rückenmarkskompression durch spinale Metastasen kommt bei etwa 5 bis 14% aller Tumorpatienten vor (Laufer et al. 2012). Häufigste Primärtumoren bei extraduralen Metastasen sind Bronchiakarzinome 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.

Die Meningeosis neoplastica beschreibt die diffuse metastatische Ausbreitung von Tumorzellen im Subarachnoidalraum. Einige Patienten entwickeln vorwiegend solide oder rasenförmig adhärente leptomeningeale Metastasen, andere eine diffuse Aussaat nichtadhärenter Zellen im Subarachnoidalraum. Oft liegt eine Kombination beider Wachstumsmuster vor. Die häufigsten Primärtumoren sind Mammakarzinome, Bronchiakarzinome, maligne Melanome sowie Lymphome und Leukämien. Die Meningeosis neoplastica kommt auch bei primären Hirntumoren vor, insbesondere bei Germinomen, Medulloblastomen und primitiven neuroektodermalen Tumoren, im Verlauf auch bei Ependymomen und seltener bei pilozytischen Astrozytomen und 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 dennoch 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 Hydrocephalus, Hirnnervenparesen und neurologische Störungen aufgrund spinaler Läsionen wie radikuläre Schmerzen, Sensibilitätsstörungen und Paresen oder Blasen- und Mastdarmstörungen. Ohne Behandlung liegt die mediane Überlebenszeit bei Meningeosis solider Tumoren bei 6–8 Wochen, bei lymphohämatopoietischen Tumorerkrankungen ist sie länger. Die Therapie, meist in Form kombinierter medikamentöser Tumortherapie und Strahlentherapie, hebt das mediane Überleben auf 2–8 Monate an. 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).

2.2. Klassifikation

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

2.3. Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt

Auf eine ausführliche Darstellung der Differentialdiagnosen sowie der neuropathologischen diagnostischen Kriterien wird ebenso verzichtet wie auf die ausführliche Darstellung von Nebenwirkungen der Therapie. Primäre zerebrale Lymphome werden in einer separaten Leitlinie dargestellt. Ergänzend wird auf die Leitlinien der pädiatrischen Onkologie verwiesen, in denen häufige Hirntumoren des Kindesalters mit Neigung zur Liquoraussaat sowie Leukämien behandelt werden.

3. Diagnostik

3.1. Untersuchungen bei Hirnmetastasen

Notwendig

- 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 ohne und mit Gadolinium-haltigen Kontrastmittel (Computertomographie [CT] ohne und mit Kontrastmittel nur bei Kontraindikationen für die MRT; Patienten, die aufgrund von Rhythmusstörungen nach Diagnose des Tumorleidens einen Schrittmacher benötigen, sollten einen MR-gängigen Typ erhalten). Hierbei sollte die T1-gewichtete Sequenz vor und nach Applikation des Kontrastmittels mit den gleichen Parametern, identischer Schichtdicke und Schichtführung erfolgen, um T1-hyperintense Signalpathologien (insbesondere Melanin und subakute Einblutungen) gegenüber Kontrastmittel-Anreicherungen abgrenzen zu können. Die Schichtdicke sollte dabei 5 mm nicht überschreiten. Zusätzlich empfiehlt sich eine T1-gewichtete 3D-Sequenz nach Kontrastmittelgabe, wodurch auch protrahiert anreichernde Metastasen besser detektiert werden. Wegen des besseren Läsion-zu-Hintergrund-Kontrastes eignen sich hier Sequenzen ohne Inversionspulse (z.B. VIBE, THRIVE, FAME u.a., anstatt MPRAGE u.a.). Eine zusätzliche Rekonstruktion der 3D-Sequenzen in dickere Schichten hebt die Metastasen nochmals kontrastreich hervor. Zu beachten ist jedoch, dass auch Artefakte „mit rekonstruiert“ und somit als reelle Läsionen fehlinterpretiert werden können. Eine diffusionsgewichtete Sequenz hilft bei der Abgrenzung von Hirnabszessen.
- 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. Bei Primärtumoren mit der Option gezielter Systemtherapien ermöglicht die Histologie- Gewinnung die direkte Testung auf die entsprechenden Zielstrukturen. Von dieser Empfehlung kann u.U. bei multiplen zerebralen Metastasen mit charakteristischem bildgebenden 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 erforderlich

- Primärtumorsuche bei unbekanntem Primärtumor. Die CT des Thorax ist die wichtigste diagnostische Maßnahme vor einer Biopsie. In seltenen Fällen kann eine ausführliche Primärtumorsuche sinnvoll sein, die u.a. CT von Becken/Abdomen/Thorax/Hals oder Fluorodeoxyglukose-(FDG)-Positronenemissionstomographie [PET]/CT, gynäkologische, gastrointestinale, urologische und Hals-Nasen-Ohren-ärztliche sowie endokrinologische Diagnostik umfassen kann (Mavrakis et al. 2005)
- CT der Schädelbasis bei Frage nach Knocheninfiltration durch bevorzugt ossär metastasierende Tumoren
- MRT der Neuroachse bei klinischen Hinweisen auf spinale Läsionen oder Meningeosis neoplastica
- Liquoruntersuchung mit Druckmessung bei Verdacht auf Meningeosis neoplastica, insbesondere bei Diskrepanz zwischen Metastasenlokalisierung und klinischen Befunden, wegen des resultierenden pachymeningealen Enhancements und etwaiger Raumforderungen im Stichtkanal möglichst nach der MRT, sofern die Punktion mit Blick auf Hirndruck und eventuelle spinale Metastasen vertretbar ist.
- FDG-PET oder 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, Kickingeder et al. 2013).

3.2. 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 Hämatoxilin und Eosin (H&E) gefärbten Schnittpräparaten durchgeführt. Zum Nachweis einer Schleimbildung, z.B. bei Adenokarzinometastasen, oder Glykogenspeicherung, z.B. bei klarzelligem Karzinometastasen, 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 u.a. 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 und Reifenberger 2000, Becher et al. 2006). So können Karzinometastasen 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 zugrundeliegenden 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 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 Mammakarzinometastasen ist der Östrogenrezeptor- und Progesteronrezeptor-Nachweis von Nutzen. Ein diagnostisch wertvoller Marker für die nur sehr selten im Zentralnervensystem vorkommenden Leberzellkarzinometastasen 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 Differentialdiagnose metastatischer Absiedlungen maligner Keimzelltumoren stehen verschiedene Keimzellmarker, darunter u.a. 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 mit Hilfe von weitgehend spezifischen Melanommarkern (HMB45, Melan A) absichern. Melanometastasen exprimieren zusätzlich konstant Vimentin und Protein S100, aber keine Zytokeratine. Die Bestimmung des BRAF-Status mittels mutationsspezifischer Antikörper gegen BRAF V600E in der Immunhistochemie oder - im negativen Fall - mittels Sequenzierung kann diagnostisch hilfreich sein, besitzt aber v.a. prädiktiven Wert für die Therapie mit BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib, Dabrafenib). Die im Vergleich zu Karzinom- und Melanometastasen seltenen zerebralen Sarkometastasen exprimieren Vimentin als wesentliches Intermediärfilamentprotein und können gegebenenfalls durch den immunhistochemischen Nachweis verschiedener Differenzierungsmarker, u.a. Desmin, MyoD1, glattemuskuläres 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 Metastasen einer

zunehmenden Zahl von Entitäten ist zur Therapieplanung die Bestimmung prädiktiver molekularer Marker empfehlenswert, darunter die Amplifikation oder Überexpression des humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors 2 (HER2/neu) bei Mammakarzinommetastasen, der Nachweis und die Differenzierung von Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) und des EML4-ALK-Fusionsgens bei nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen, sowie der Nachweis von BRAF-Mutationen bei malignen Melanomen (s.o.). Aufgrund aktueller Studien mit neuen zielgerichteten Substanzen ist davon auszugehen, dass insbesondere beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom die Anzahl prädiktiver Marker in den nächsten Jahren zunehmen wird. Da über 50% der Hirnmetastasen von Lungentumoren abstammen, wird die gezielte Diagnostik hier eine zunehmend wichtige Rolle für die Therapieplanung spielen und häufiger eine histologische Sicherung erforderlich machen.

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 ggfs. molekulargenetische PCR-Analysen, aber auch Tumormarkeruntersuchungen in Liquor und Serum zum Nachweis autochtoner Tumormarkerproduktion im Liquorkompartiment, erweitern die Sensitivität der Liquordiagnostik bei spezifischen Fragestellungen, sind aber in der Regel nur bei lymphohämatopoetischen Erkrankungen sinnvoll (Hegde et al. 2005). Nicht selten ist eine Wiederholung der Liquorpunktion notwendig, um die Diagnose zu sichern. Nach drei 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 differentialdiagnostisch möglich erscheint und wenn wiederholte Lumbalpunktionen keine Klärung erbracht haben.

3.3. Untersuchungen bei spinalen Metastasen

Notwendig

- Klinisch-neurologische Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf fokale segmentale Defizite und Querschnittssymptome
- Allgemeinkörperliche und internistische Untersuchung mit Blick auf extrazerebrale Tumormanifestationen
- Magnetresonanztomographie (MRT) der Neuroachse ohne und mit Kontrastmittel

Im Einzelfall erforderlich

- Eventuell Liquoruntersuchung mit Druckmessung (→Meningeosis neoplastica)
- Bei Verdacht auf Keimzelltumor: Bestimmung von Tumormarkern wie α -Fetoprotein (AFP) und humanem β -HCG im Blut und Liquor
- Bei Verdacht auf Prostatakarzinom: Bestimmung von Prostata-spezifischem Antigen (PSA) im Blut
- Eventuell Spiral-CT im Knochenfenster, um das Ausmaß der Knochendestruktion und Frakturgefahr zu beurteilen

3.4. Untersuchungen bei Meningeosis neoplastica

Notwendig

- 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/Immunzytochemie (auch bei normaler Zellzahl), und Bestimmung von Albumin oder Gesamtprotein, IgG, IgG-Index, Glukose und Laktat

Im Einzelfall erforderlich

- Bei Verdacht auf Meningeosis neoplastica und initial negativer Liquorzytologie: wiederholte Liquoruntersuchungen unter Zuhilfenahme spezifischer immunzytochemischer Färbungen, bei Lymphomen und Leukämien einschließlich Durchflusszytometrie zum Nachweis spezifischer Tumormarker oder Oberflächenmoleküle (Hegde et al. 2005, Bromberg et al. 2007), PCR mit Leichtketten-spezifischen Primern zum Nachweis von Monoklonalität und 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 β -HCG im Blut und Liquor
- Bei Vorliegen einer Tumormarker-positiven Tumorerkrankung: Bestimmung des Tumormarkers in Serum und

Liquor

- Bei Verdacht auf Liquorzirkulationsstörung und geplanter intraventrikulärer Chemotherapie: ggf. Liquorraumszintigraphie mit ¹¹¹Indium-DTPA oder ⁹⁹Technetium-DTPA, um ggf. durch fokale Strahlentherapie die Liquorpassage wiederherzustellen (in Europa selten praktiziert)

4. Therapie

4.1. Therapie von Hirnmetastasen

4.1.1. Allgemeine Empfehlungen zur Therapie

Das mediane Überleben nach Diagnosestellung beträgt einen Monat ohne Therapie und 2 Monate bei symptomatischer Behandlung mit Steroiden. Die wesentlichen Therapiemodalitäten umfassen Resektion, Radiochirurgie, fraktionierte Strahlentherapie, z.B. als stereotaktisch geführte, lokale Strahlentherapie oder als 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.

4.1.2. 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 Ganzhirnbestrahlung. Bei symptomatischen großen Metastasen ist die palliative Wirkung der Resektion von Bedeutung. Zwei 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). Eine 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). Allerdings sind die lokalen Rezidivraten nach alleiniger Resektion relativ hoch (Kocher et al. 2011). Lokale wie auch distante Rezidive werden reduziert, wenn an die Operation die Ganzhirnbestrahlung angeschlossen wird (s.u.) (Patchell et al. 1998, Kocher et al. 2011).

Infratentoriell lokalisierte Metastasen können rasch einen Verschlusshydrozephalus oder eine Hirnstammkompression mit entsprechender akuter neurologischer Verschlechterung hervorrufen und sollten daher primär reseziert werden. Patienten mit infratentoriellen Metastasen, die chirurgisch behandelt wurden, mit und ohne anschließende Bestrahlung, zeigten eine höhere Lebenserwartung als Patienten, die mit alleiniger Ganzhirnbestrahlung oder fokaler Strahlentherapie behandelt wurden (Yoshida und Takahashi 2009). Bei folgenden klinischen Konstellationen sollte somit die Operation in Betracht gezogen werden (Hart et al. 2004, Siu et al. 2011):

- Singuläre oder solitäre Metastase
- Guter Allgemeinzustand
- Geringe neurologische Defizite
- Keine oder stabile (> 3 Monate) extrakranielle Tumormanifestationen
- Metastasen strahlenresistenter Tumoren
- Unbekannter Primärtumor
- Neuroradiologisch nicht sicher als Metastase einzuordnende Läsion
- Operativ gut zugängliche Läsion
- Raumfordernde (Durchmesser > 3 cm) oder symptomatische Metastase, v.a. bei Hirndrucksymptomatik
- Kein hohes Risiko schwerer neurologischer Defizite durch die Operation
- Infratentorielle Metastasen mit drohendem Verschlusshydrozephalus oder Hirnstammkompression

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 (Schackert et al. 2013). Oft wird auch die Resektion einer großen Metastase mit der Radiochirurgie kleinerer Läsionen kombiniert. Selbst bei einer diffusen Metastasierung sollte insbesondere bei therapienaiven Patienten eine ausgeprägt symptomatische Metastase ggf. reseziert werden. 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. Ausnahmen sind auch bei diesen Tumoren ggf. infratentorielle Lokalisation oder neurologische Symptomatik aufgrund von Hirndruck. Bei einzelnen Patienten mit Hirnmetastasen kommt auch eine Rezidivoperation in Frage (s. u.). Eine weitere chirurgische Option besteht in der palliativen endoskopischen Ventrikulostomie beim durch Metastasen im Bereich des Aquädukts oder des Hirnstamms hervorgerufenem akuten Hydrozephalus occlusus (Chen et al. 2011).

4.1.3. Radiochirurgie

Die perkutane stereotaktische Applikation einzelner hoher Strahlendosen (Radiochirurgie) z.B. mittels Linearbeschleuniger, Gamma-Knife oder Cyber-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 häufig zu einer guten Tumorkontrolle, während das umgebende gesunde Gewebe insbesondere bei kleinen Metastasen durch den steilen Dosisabfall zur Peripherie 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). Eine Randdosis von 20Gy sollte angestrebt werden, um eine ausreichende lokale Tumorkontrolle zu erreichen. 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 in einem Bereich von 73–94%. Bei folgenden klinischen Konstellationen sollte somit die Radiochirurgie in Betracht gezogen werden:

- Singuläre oder solitäre zerebrale Metastase
- Oligometastasierung (2-4 Hirnmetastasen < 2.5 cm), auch z.B. nach Resektion einer raumfordernden Metastase
- Keine oder stabile (> 3 Monate) extrakranielle Tumormanifestationen
- Kleine, tief gelegene Läsionen
- Operativ nicht gut zugängliche Läsionen, z.B. Hirnstamm
- Geringer raumfordernder Effekt der Metastase (Durchmesser < 3 cm)
- Rezidivmetastase nach Ganzhirnbestrahlung oder nach Operation
- Guter Allgemeinzustand
- Internistische Komorbidität

Retrospektive Kohortenstudien weisen auf eine Gleichwertigkeit von Radiochirurgie und neurochirurgischer Resektion hin (Garell et al. 1999, Schoggl et al. 2000). Hinreichend große vergleichende Studien zwischen Operation und Radiochirurgie wurden bisher nicht publiziert. Allerdings muss hervorgehoben werden, dass die lokale Kontrolle nach Radiochirurgie besser zu sein scheint. In der EORTC-Studie 22952-26001 betrug die kumulative Inzidenz der lokalen Progression 59% nach Resektion im Vergleich zu 31% nach Radiochirurgie (Kocher et al. 2011). 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 ambulante Durchführbarkeit oder ggf. 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. Die Abgrenzung zur lokalen Tumorprogression gelingt auch mit neueren kernspintomografischen und nuklearmedizinischen Verfahren nicht immer. In einer kleinen retrospektiven Fallserie wurde in mehr als der Hälfte der Fälle nach Resektion einer symptomatischen Radionekrose ein Nebeneinander von vitalen Tumorzellen und Nekrosen beobachtet (Telera et al. 2013).

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, 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 verlängert die Kombination aus radiochirurgischem Boost im Anschluss an die Ganzhirnbestrahlung gegenüber der alleinigen

Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit singulären Metastasen die Überlebenszeit (Andrews et al. 2004, Patil et al. 2012).

Angesichts der relativ hohen Rate an Lokalrezidiven nach alleiniger Resektion und des je nach Histologie mehr oder weniger infiltrativen Wachstums von Hirnmetastasen (Berghoff et al. 2013) ist auch die Kombination aus Resektion und anschließender lokaler fraktionierter Bestrahlung oder Radiochirurgie des Tumorbetts eine Option. Bisher liegen jedoch lediglich retrospektive Fallserien vor (Roberge et al. 2012). Eine prospektive multinationale Phase III-Studie soll diese Strategie absichern (NCCTG N107C/NCIC CEC.3).

4.1.4. Fraktionierte Ganzhirnbestrahlung

Die fraktionierte Strahlentherapie in Form der Ganzhirnbestrahlung wird beim Nachweis multipler Hirnmetastasen als alleinige Primärtherapie oder adjuvant nach lokaler Therapie (Resektion, Radiochirurgie) oder – beim kleinzelligen Bronchiakarzinom – 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 in Frage 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. Auf die Schonung von Augen und Pharynx muss geachtet werden. Die resultierende Feldform wird als 'Helmfeld' bezeichnet. Ein Einschluss von HWK 1-2 ist in dieser Situation nicht notwendig. 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 (Gaspar et al. 2010, Tsao et al. 2012). Höhere Einzelfraktionen sind wegen des Risikos der Neurotoxizität nicht zu empfehlen. Falls mehrere günstige prognostische Faktoren vorliegen (s.o.), sollte die Behandlung normofraktioniert mit 5 × 2-Gy-Fraktionen pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 36–44 Gy erfolgen, um neurotoxische Spätfolgen der Strahlentherapie zu vermeiden und eine Verlängerung der neurologischen Remissionszeit zu erzielen. Da der Hippokampus als sensible Region bezüglich des Auftretens von neurokognitiven Spätfolgen angesehen wird, wird aktuell untersucht, ob moderne Bestrahlungstechniken (Intensitätsmodulierte Radiotherapie, IMRT) eine beidseitige Schonung des Hippokampus („hippocampal sparing“) gestatten, ohne die zerebrale Tumorkontrolle zu kompromittieren. 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 oder deren Kombination in Frage kommen
- Solitäre und singuläre Metastasen bei inoperabler Lokalisation oder allgemeiner Inoperabilität oder progredienten extrazerebralen Metastasen, ggf. in Kombination mit der Radiochirurgie
- Lebenserwartung > 3 Monate
- Ggf. in Kombination mit Chemotherapie bei kleinzelligem Bronchiakarzinom oder Keimzelltumoren

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

Adjuvante Ganzhirnbestrahlung

Da der Nachweis einer solitären oder 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 adjuvante Therapie 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 da der Aufschub der Ganzhirnbestrahlung bis zum Rezidiv Vorteile sowohl bezüglich der Überlebenszeit als auch der therapieassoziierten Morbidität haben könnte (Chang et al. 2009). Unter den zahlreichen Strategien der Prävention

der Neurotoxizität der Ganzhirnbestrahlung ist eine randomisierte Studie mit dem mutmasslich neuroprotektiven N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor Antagonisten Memantin erwähnenswert, in der es erste Hinweise auf Wirksamkeit gab (Brown et al. 2013).

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. 2011). Zudem zeigte sich bei den mit Ganzhirnbestrahlung behandelten Patienten eine Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Soffietti et al. 2013). Die Praxis, im Rahmen der Primärtherapie bei Patienten mit 1-3 Metastasen eine Ganzhirnbestrahlung an Operation oder Radiochirurgie anzuschließen, wird deshalb zunehmend in Frage gestellt. Wie oben beschrieben, stellt die lokale Bestrahlung des Tumorbetts möglicherweise eine Alternative dar. Auf die adjuvante Ganzhirnbestrahlung sollte aber nur verzichtet werden, wenn die Möglichkeit zur engmaschigen MRT-Verlaufskontrolle besteht und mögliche Salvage-Therapien, insbesondere die Radiochirurgie, zeitnah zur Verfügung stehen, wie im geographischen Gültigkeitsbereich der Leitlinie gegeben.

Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung

Bei Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen im Stadium „limited disease“ sowie bei Patienten im Stadium „extensive disease“, die auf die primäre Chemotherapie ansprechen, ist die Ganzhirnbestrahlung in biologischen Dosierungen von 25–39 Gy im Rahmen eines kurativen Therapieansatzes als prophylaktische Maßnahme indiziert (Slotman et al. 2007). Diese Therapie reduziert die Inzidenz späterer Hirnmetastasen und verlängert die Überlebenszeit. Für das nichtkleinzellige 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). Eine größere randomisierte Studie konnte durch die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung weder einen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens noch bezüglich des krankheitsfreien Überlebens nachweisen (Gore et al. 2011). Sie wird daher nicht generell empfohlen. Wir verweisen hier auch auf: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft.

4.1.5. Medikamentöse Tumorthherapie

Die medikamentöse Tumorthherapie spielt in der Behandlung von Hirnmetastasen eine zunehmend wichtige Rolle. Grundsätzlich werden die gleichen Protokolle eingesetzt wie bei der Behandlung anderer Organmetastasen desselben Primärtumors. Die medikamentöse Tumorthherapie kann in der Primärtherapie in Kombination mit der Strahlentherapie oder Radiochirurgie oder als alleinige Therapiemodalität eingesetzt werden (Mehta et al. 2010). Die Ansprechrate bei der alleinigen medikamentösen Tumorthherapie von Hirnmetastasen kann die Ansprechrate bei anderen Organmetastasen erreichen und liegt beim Mammakarzinom bei bis zu 50%.

Von besonderem Interesse ist die Rolle der bei einer zunehmenden Zahl von Entitäten als Standard- oder Salvage-Therapie etablierten molekular zielgerichteten Substanzen bei Hirnmetastasen. Diese sind inzwischen bei manchen Tumortypen und Subtypen Therapien der ersten Wahl (u.a. Nierenzellkarzinom, kolorektales Karzinom, Leberzellkarzinom, HER2/neu-positives Mammakarzinom, nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome mit EGFR- oder EML4/ALK-Mutationen, maligne Melanome mit BRAF-Mutationen). Allerdings ist die Datenlage bei Hirnmetastasen häufig schlechter als beim Primarius ohne oder mit systemischen Metastasen, weil Patienten mit Hirnmetastasen aus vielen Studien ausgeschlossen wurden oder die Rolle der Systemtherapie wegen Strahlentherapie oder Radiochirurgie nicht beurteilbar war. Dennoch ist nach individueller Nutzen- und Risikoabwägung insbesondere bei Mammakarzinomen, Melanomen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen nach molekularer Testung eine Therapie mit molekular zielgerichteten Substanzen häufig gerechtfertigt. Einige der bezüglich ihrer Wirksamkeit bei Hirnmetastasen am besten untersuchten Substanzen werden nachfolgend diskutiert.

Beim Mammakarzinom entwickelt ein Drittel der Patientinnen mit HER2/neu-positiven Tumoren nach Behandlung mit Trastuzumab, einem Antikörper gegen HER2/neu, Hirnmetastasen, vermutlich weil diese Tumoren präferenziell in das Gehirn metastasieren und dort durch die Bluthirnschranke vor der Wirkung von Trastuzumab geschützt sind. Der EGFR/HER2-Inhibitor Lapatinib ist wirksamer als Trastuzumab in der Therapie von Hirnmetastasen, hat jedoch in Monotherapie nur eine objektive Ansprechrate von 6% (Lin et al. 2009). In Kombination mit Capecitabin betragen die Ansprechraten bis zu 31,8% (Metro et al. 2011, Kaplan et al. 2013). Noch höhere Ansprechraten von über 60% wurden bei nicht vorbestrahlten Patientinnen berichtet, die mit Lapatinib und Capecitabin behandelt wurden (Bachelot et al. 2013). Trotz Auftreten von Hirnmetastasen kann eine Weiterführung der Therapie mit Trastuzumab zusätzlich zu Lapatinib (und Capecitabine) sinnvoll sein kann, um systemische Metastasen weiter unter Kontrolle zu halten (Bartsch et al. 2012).

Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom mit Hirnmetastasen haben das Stadium extensive disease. Die Standardtherapie ist somit eine medikamentöse Systemtherapie mit lebensverlängernder Intention. Beim Vergleich einer Carboplatin-haltigen Therapie mit einem Cisplatin-haltigen Regime zeigte sich keine Unterlegenheit (Rossi et al. 2012).

Beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom ist bei 10-20% der Tumoren eine Mutation in der Tyrosinkinasedomäne des EGFR nachweisbar. Diese EGFR-Mutationen scheinen mit einem ZNS-Tropismus einherzugehen (Lee et al. 2009). Primäris und zerebrale Metastasen sind dabei meist hypersensibel auf die EGFR-Inhibitoren Gefitinib und Erlotinib (Ceresoli et al. 2004, Porta et al. 2011). Klare Algorithmen für die Abfolge oder Kombination von molekularer Therapie mit Bestrahlung oder Radiochirurgie sind bislang nicht etabliert. In einer Phase II-Studie der Kombination von Ganzhirnbestrahlung mit dem EGFR-Inhibitor Erlotinib bei 40 Patienten mit Bronchialkarzinom zeigten 11 Patienten eine komplette Remission und 20 eine partielle Remission. Das mediane Überleben lag bei 11,8 Monaten. Der EGFR-Status war bei 17 Patienten bekannt. Das mediane Überleben lag bei 9,3 Monaten ohne EGFR-Mutation und bei 19,1 Monaten mit EGFR-Mutation und ist damit besser als bei alleiniger Ganzhirnbestrahlung zu erwarten (Welsh et al. 2013). Bei Patienten mit Hirnmetastasen ohne molekulare Charakterisierung des EGFR-Mutationsstatus und ohne entsprechend zielgerichteter Therapie sind Erlotinib (und Temozolomid) zusätzlich zur Strahlentherapie dagegen nicht sinnvoll und möglicherweise sogar von Nachteil (Sperduto et al. 2013). Kommt es im Verlauf der Behandlung zu einer Resistenzentwicklung im Sinne einer Target-Mutation der Tumorzelle, kann die Therapie mit irreversiblen Inhibitoren der zweiten Generation wie Afatinib erfolgreich sein. Erfahrungen mit Patienten mit Hirnmetastasen fehlen jedoch. Interessanterweise scheint das Auftreten von Hirnmetastasen bei Patienten mit EGFR-mutanten Tumoren, die initial mit einem EGFR-Inhibitor behandelt wurden, signifikant seltener zu sein (21% versus 32% nach 24 Monaten Beobachtungszeit), so dass Gefitinib und Erlotinib möglicherweise auch zur Chemoprävention von Hirnmetastasen geeignet sein könnten (Heon et al. 2012). Entsprechende prospektive Studien fehlen jedoch.

Bei ca. 4% der Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom lässt sich die Aktivierung des Onkogens anaplastic lymphoma kinase (ALK) durch die EML4/ALK-Translokation nachweisen (Camidge et al. 2012). Mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Crizotinib, der auch die ebenfalls bei wenigen Patienten mit Bronchialkarzinomen mutierten oder amplifizierten Kinasen c-Met, ROS1 und RON blockiert, ist seit November 2012 eine wirksame Therapie verfügbar. Die Daten für Hirnmetastasen sind jedoch wie bei Afatinib, für das seit 2013 eine Zulassung für die Behandlung von EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor-naïven Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom mit aktivierenden EGFR Mutationen vorliegt, noch unzureichend.

Bei Patienten mit zerebral metastasierten malignen Melanomen liegen erste Erfahrungen mit den BRAF Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib vor. Es werden hohe radiologische Ansprechraten von 30-40% je nach Vortherapie erzielt (Long et al. 2012). Jedoch ist die Remissionsdauer häufig kurz.

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 mit einem nur gering erhöhten Blutungsrisiko eingesetzt werden kann (Socinski et al. 2009, Besse et al. 2010). Einzelne Patienten mit Hirnmetastasen solider Tumoren, für deren Therapie Bevacizumab zugelassen ist, zeigen auch ein Ansprechen der intrakraniellen Erkrankung, aber kontrollierte Studien fehlen.

Immuntherapeutische Ansätze haben in den letzten Jahren eindruckliche Erfolge bei einigen Tumorentitäten gezeigt. Beim malignen Melanom führt der immunstimulierende CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) Antikörper Ipilimumab zu einer erheblichen Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens. Dabei wurde bei manchen Patienten auch eine Wirkung im Bereich von Hirnmetastasen beobachtet (Margolin et al. 2012). Entzündliche Komplikationen (Hypophysitis, aseptische Meningitis) müssen beachtet werden. Auch Antikörper gegen den Rezeptor (programmed death (PD) 1 und den dazugehörigen Liganden, PD-L1, befinden sich in klinischer Testung bei verschiedenen Entitäten. Wirksamkeit und Sicherheit speziell auch für Patienten mit Hirnmetastasen können noch nicht beurteilt werden.

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, Korfel et al. 2013).

Patienten mit Hirnmetastasierung beim Keimzelltumor des Hodens können kurativ behandelt werden, vor allem wenn die Hirnmetastasierung bereits bei Diagnosestellung vorliegt. Durch Platin-haltige 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 Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden (Kollmannsberger et al. 2000).

4.1.6. 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. Eine erneute Resektion kommt vor allem bei metachronen solitären Metastasen radioresistenter Tumoren (Nierenzellkarzinome, gastrointestinale Tumoren) oder Metastasen mit Masseneffekt in Betracht. Ebenso kann eine Resektion manchmal bei raumfordernden Strahlennekrosen sinnvoll sein. Dadurch kann manchmal eine dauerhafte Steroidabhängigkeit vermieden werden. Alternativ kann bei gesicherter Strahlennekrose eine Therapie mit Bevacizumab erfolgen. In einer kleinen randomisierten Studie wurden nach 4 Infusionen sehr hohe Remissionsraten berichtet (Levin et al. 2011). Bei wenigen (3 bis maximal 5) neu aufgetretenen oder progredienten, nicht vorbestrahlten Läsionen mit einer Größe von < 3cm sollte die (ggf. erneute) Radiochirurgie in Erwägung gezogen werden. Dies ist auch nach bereits erfolgter Ganzhirnbestrahlung möglich. Erfolgte zuvor keine Ganzhirnbestrahlung, so sollte diese im Rezidiv in Betracht gezogen werden, wenn mehr als 3-5 Metastasen vorliegen, diese eine Größe von mehr als 3 cm aufweisen oder eine meningeale Beteiligung vorliegt. Je nach Primärtumor und bereits verabreichter lokaler und systemischer Therapie kann eine medikamentöse Tumorthherapie gemäß Absatz 4.1.5 durchgeführt werden, insbesondere bei chemosensitiveren Tumoren (Ammirati et al. 2010).

4.2. Therapie von spinalen Metastasen

4.2.1. 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 Tumorthherapie resistenten Tumoren. Eine hochgradige Querschnittssymptomatik sollte umgehend abgeklärt und wenn möglich operativ entlastet werden. Nach 24 Stunden sind die neurologischen Ausfälle bei einer kompletten Querschnittssymptomatik 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 Primärtumor, dem systemischen Metastasierungsstatus, der Anzahl der spinalen Metastasen, dem Karnofsky-Index, dem Operationsrisiko unter Berücksichtigung eventueller Gerinnungsstörungen und der Progredienz des Tumorleidens (Tokuhashi et al. 2005). 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). In diese Studie wurden Patienten mit spinalen Metastasen maligner Lymphome, multipler Myelome und von Keimzelltumoren nicht eingeschlossen. In einer Serie von 140 Patienten mit Stabilisierungsoperationen bei spinalen Metastasen, gaben 96% aller Patienten eine deutliche und lang anhaltende Schmerzreduktion sowie neurologische Besserung postoperativ an (Wang et al. 2004). 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 Methode der Schmerzbehandlung bei metastatisch befallenen Wirbelkörpern ohne oder mit geringem retrovertebralem Weichteiltumor stellt die Vertebroplastie dar (Hentschel et al. 2005). Es handelt sich um eine minimal-invasive, perkutane Einbringung von Knochenzement über eine dicklumige Hohlnadel in den Wirbelkörper. Das Risiko eines Eintritts von Knochenzement in den Spinalkanal muss beachtet werden. Die Erfolgsquote bezüglich der Schmerzbesserung beträgt ca. 80%, und die Mobilität der Patienten wird in ca. 50% verbessert (Fourney et al. 2003). Die Vertebroplastie kann nach oder zusammen mit einer Strahlentherapie angewandt werden (Jang u. Lee 2005).

4.2.2. 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 x 3 Gy/Woche bzw. 40-50 Gy zu 5 x 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 x 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 x 5 Gy, gefolgt von nochmals 5 x 3 Gy (*split course*). Nach Strahlentherapie wurden 35% der Patienten wieder gehfähig, eine Schmerzreduktion wurde bei 57% der Patienten erreicht (Maranzano et al. 2005). Eine weitere randomisierte Studie legte nahe, dass ähnliche Ergebnisse auch mit der einmaligen Behandlung mit 8 Gy erreicht werden können (Maranzano et al. 2009). 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.

4.2.3. Medikamentöse Tumorthherapie

Die Indikation zur medikamentösen Tumorthherapie orientiert sich an der Histologie des Primärtumors und folgt den Überlegungen zur Behandlung solider leptomeningealer Metastasen (s. u.). Zudem ist bei ossären Metastasen der Einsatz von Bisphosphonaten oder anti-RANK-Ligand-Antikörpern indiziert. Hier muss zuvor der Zahnstatus überprüft und insbesondere auf die Risikofaktoren für Osteonekrosen geachtet werden.

4.3. Therapie bei Meningeosis neoplastica

4.3.1. Allgemeine Empfehlungen zur Therapie

Die meisten hier formulierten Empfehlungen für die Meningeosis neoplastica beruhen nicht auf prospektiven randomisierten Studien, sondern auf klinischer Erfahrung und Konsensusbildung. 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, therapieassoziiierter Toxizität von besonderer Bedeutung. Die Wahl der Therapie sollte sich am Muster der durch MRT der Neuroachse und Liquoruntersuchung nachgewiesenen leptomeningealen Tumorausbreitung (knotig solide versus diffus und nichtadhärent, 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-solider oder rasenartig-adhärenter und diffus-nichtadhärenter Tumorstadien vor, die eine entsprechende Kombination der Therapiestrategien erforderlich macht.

4.3.2. 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 Halswirbel 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 Fraktionen mit niedrigeren Einzeldosen (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 x 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 wegen der erhöhten Nebenwirkungsrate 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. Eine neuere retrospektive Analyse zeigte keine Beeinflussung der Überlebenszeit von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und Meningeosis neoplastica durch die Ganzhirnbestrahlung (Morris et al. 2012).

Solide leptomeningeale Metastasen mit Anschluss an die Blutzirkulation sprechen nicht schlechter auf 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 ist gemäß den Richtlinien für den jeweiligen Primärtumor entsprechend dem Behandlungspfad (siehe dort), der systemische Metastasierung, Vorliegen solider Hirnmetastasen und Ausbreitungsmuster im Liquorraum berücksichtigt, für viele Patienten eine sinnvolle Therapieoption, insbesondere Patienten mit malignen Lymphomen. Bei Patientinnen mit Mammakarzinom, die systemisch chemotherapiert werden, ist der Wert einer zusätzlichen intrathekalen Chemotherapie umstritten (Boogerd et al. 1991, 2004). Vermutlich hängt die Wirksamkeit systemischer Chemotherapie bei der Meningeosis neoplastica des non-adhärenenten Typs 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. Erwähnenswert sind Fallserien, die eine gegenüber der Standarddosierung überlegene Wirksamkeit des EGFR Inhibitors Erlotinib in einem wöchentlichen Pulsschema bei Patienten mit sensibilisierenden EGFR-Mutationen nahelegen, durch das höhere Liquorspiegel erreicht werden (Grommes et al. 2011). Bereits gängige Dosierungen von Erlotinib können hohe liquorzytologische Remissionsraten erreichen, Erlotinib scheint hier wegen besserer Liquorgängigkeit gegenüber Gefitinib überlegen zu sein (Lee et al. 2013).

4.3.4. Intrathekale Chemotherapie

Die intrathekale Chemotherapie sollte nach Möglichkeit über ein intraventrikuläres Ommaya- oder Rickham-Reservoir und nicht über wiederholte Lumbalpunktionen erfolgen (Sandberg et al. 2000). Für die intrathekale Chemotherapie sind in Deutschland Methotrexat (MTX), Ara-C und Thiotriethylenphosphoramid (Thiotepa) zugelassen. Die Therapie sollte 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 über 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, in Frage. 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 und 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 über 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 homogeneren Verteilung mittels dieser retardierten Form nach lumbaler Applikation auch effektivere ventrikuläre Konzentrationen zu erzielen. Bisher wurden unter DepoCyte keine Leukenzephalopathien, aber z.T. relevante sterile Radikulitiden 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 und mit primären ZNS Lymphomen über unerwartet hohe Neurotoxizität berichtet (Jabbour et al. 2007, Ostermann et al. 2011). 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). Vergleichsweise gute Daten liegen für die intrathekale Anwendung von Trastuzumab bei HER2/neu-positiven Mammakarzinomen vor (Perissinotti et al. 2010).

Die Leukozytenwerte sollten vor Beginn der intrathekalen Chemotherapie über 3000/µl und die Thrombozytenwerte über 100000/µl 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, kann z.B. 3 Wochen lang zweimal pro Woche die intrathekale Chemotherapie verabreicht werden, bevor die Helmfeldbestrahlung beginnt. Die Fortführung der intrathekalen Chemotherapie während der Strahlentherapie ist mit einmaligen wöchentlichen Applikationen vertretbar, 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.

4.3.5. 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, definiert als fehlender Nachweis zuvor nachgewiesener Tumorzellen, 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 aufwändig 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 Tumorlast 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 klinisch 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.

4.4. Supportive Therapie

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 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 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 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 medikamentösen Tumortherapie. Neuere Antikonvulsiva wie Levetiracetam, Lamotrigin und Gabapentin sind heute in der Regel als Substanzen der ersten Wahl in der Behandlung symptomatischer Epilepsien bei Hirntumorpatienten zu betrachten (Vecht und van Breemen 2006, De Groot et al. 2011, Weller et al. 2012). 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 (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).

Auch die meisten Patienten mit Meningeosis neoplastica profitieren klinisch von Steroiden in niedrigen Dosierungen, z. B. Dexamethason, 4 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 auch schon vor 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.

4.5. 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 und hypothalamischen Insuffizienz geachtet werden. Regelmäßige endokrinologische Kontrolluntersuchungen sind bei entsprechenden Bestrahlungsfeldern 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 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 in Frage. Dabei stehen zunächst Rehabilitationsmaßnahmen im Vordergrund, die auf die Verbesserung der neurologischen und neuropsychologischen Defizite abzielen. Insbesondere in der Rezidiv-Situation sollte die Anbindung an eine palliative Versorgungsstruktur gedacht werden. Insbesondere bei Lungenkrebspatienten wirkt sich eine frühe Vorstellung bei und Einbindung eines palliativmedizinischen Kollegen vermutlich positiv auf den Verlauf der Erkrankung aus (Temel et al. 2010).

4.6. 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-Therapie* 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 (DepoCyte): 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 (DepoCyte): Meningeosis neoplastica

5. 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 einer interdisziplinären Tumorkonferenz. 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.

6. Redaktionskomitee

Prof. Dr. A. von Deimling, Neuropathologie, Heidelberg, D
PD Dr. E. Hattingen, Neuroradiologie, Frankfurt, D
Prof. Dr. P. Hau, Neurologie, Regensburg, D
Prof. Dr. U. Herrlinger, Neurologie, Bonn, D
Dr. T. Hundsberger, Neurologie und Onkologie, St. Gallen, CH
Prof. Dr. M. Karthaus, Internistische Onkologie, München, D
Prof. Dr. M. Kocher, Radioonkologie, Köln, D
Prof. Dr. F. Payer, Neurologie, Graz, A
PD Dr. T. Pukrop, Internistische Onkologie, Göttingen, D
Prof. Dr. G. Reifenberger, Neuropathologie, Düsseldorf, D
Prof. Dr. G. Schackert, Neurochirurgie, Dresden, D
Prof. Dr. U. Schlegel, Neurologie, Bochum, D
Prof. Dr. J. Steinbach, Neurologie, Frankfurt, D
Prof. Dr. M. Warmuth-Metz, Neuroradiologie, Würzburg, D
Prof. Dr. M. Weller, Neurologie, Zürich, CH
Prof. Dr. M. Westphal, Neurochirurgie, Hamburg, D
Prof. Dr. W. Wick, Neurologie, Heidelberg, D
Prof. Dr. F. Winkler, Neurologie, Heidelberg, D
PD Dr. A. Wittig, Radioonkologie, Marburg, D

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

Diese Leitlinie wurde unter Koordination der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) mit einem offiziellen Mandat 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), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) erarbeitet. Die Vertreter der Schweiz und Österreich wurden auf Anfrage der DGN von den dortigen Fachgesellschaften der Neurologie vorgeschlagen.

7. Interessenkonflikte

siehe Anhang

8. Finanzierung der Leitlinie

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

9. Methodik der Leitlinienentwicklung

9.1. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Der federführende Autor M. Weller schlug der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Mitglieder aus der eigenen Gesellschaft vor und kontaktierte die Vorstände 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. P. Hau
Prof. Dr. U. Herrlinger
Prof. Dr. U. Schlegel
Prof. Dr. J. Steinbach
Prof. Dr. M. Weller
Prof. Dr. W. Wick

Prof. Dr. F. Winkler

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC):

Prof. Dr. G. Schackert

Prof. Dr. M. Westphal

Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN):

Prof. Dr. A. v. Deimling

Prof. Dr. G. Reifenberger

Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR):

PD Dr. E. Hattingen

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):

Prof. Dr. M. Karthaus

PD Dr. T. Pukrop

Deutsche Krebsgesellschaft

PD Dr. E. Hattingen

Prof. Dr. G. Reifenberger

Prof. Dr. U. Schlegel

Prof. Dr. J. Steinbach

Prof. Dr. W. Wick

Österreich:

Prof. Dr. F. Payer

Schweiz:

Dr. T. Hundsberger

9.2. 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.

9.3. Verfahren zur Konsensfindung

Die Konsensusfindung erfolgte durch eine Abstimmung der Leitlinie in 3 verschiedenen Versionen, die durch M. Weller koordinierend schrittweise weiterentwickelt und primär auf Basis der Leitlinie aus dem Jahr 2010 erstellt wurden. Zudem erfolgten zahlreiche Telefonate und kleinere Treffen auf den gängigen Kongressen, an denen die Vertreter der Neuroonkologie in Deutschland teilnehmen. Die Konsensusfindung erfolgte abschließend in einem modifizierten DELPHI-Verfahren. Nach der dritten Revision wurden alle Mitautoren durch M. Weller gebeten, dezidiert schriftlich bzw. per Email zu den Kernaussagen der Leitlinie Stellung zu beziehen und eventuelle Interessenkonflikte im Zusammenhang mit einer der Kernaussagen zu deklarieren. Alle Kernaussagen wurden einstimmig angenommen. Es wurden keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit den Kernaussagen genannt. Die Leitlinie wurde von zwei anonymen Gutachtern im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Neurologie begutachtet und von den Vorständen der Fachgesellschaften (DGN, DEGRO, DGNC, DGNN, DGNR, DGHO) gemäß der obigen Aufstellung verabschiedet.

10. Literatur

- 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.

- 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.
- Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:64-71.
- Barnholtz-Sloan JS, Yu C, Sloan AE, et al. A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis. *Neuro Oncol* 2012;14:910-918.
- Bartsch R, Berghoff A, Pluschnig U, et al. Impact of anti-HER2 therapy on overall survival in HER2-overexpressing breast cancer patients with brain metastases. *Br J Cancer* 2012;106:25-31.
- 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.
- Berghoff AS, Rajky O, Winkler F, et al. Invasion patterns in brain metastases of solid cancers. *Neuro-Oncology* 2013;15:1664-1672.
- Besse B, Lasserre SF, Compton P, et al. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clin Cancer Res* 2010;16:269-278.
- 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.
- Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al., for the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro-Oncology* 2013;15:1429-1437.
- Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012;13:1011-1019.
- Ceresoli GL, Cappuzzo F, Gregorc V, et al. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: a prospective trial. *Ann Oncol* 2004;15:1042-1047.
- 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.
- Chen CC, Kasper E, Warnke P. Palliative stereotactic-endoscopic third ventriculostomy for the treatment of obstructive hydrocephalus from cerebral metastasis. *Surg Neurol Int* 2011;2:76.
- 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.
- Fonkem E, Uhlmann EJ, Floyd SR, et al. Melanoma brain metastasis: overview of current management and emerging targeted treatment therapies. *Expert Rev Neurother* 2012;12:1207-1215.
- Fourney DR, Schomer DF, Nader R, et al. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J Neurosurg* 2003;98(1 Suppl):21-30.
- 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 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.
- 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.
- 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 of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: 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: S78-92.
- 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.
- Grommes C, Oxnard GR, Kris MG, et al. "Pulsatile" high-dose weekly erlotinib for CNS metastases from EGFR mutant non-small cell lung cancer. *Neuro Oncol* 2011;13:1364-1369.
- De Groot M, Reijneveld JC, Aronica E, et al. Epilepsy in patients with a brain tumour: focal epilepsy requires focused treatment. *Brain* 2012;135:1002-1016.
- 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.

- 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 of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD003292.
- 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, Fourney DR, et al. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty performed at a cancer center: refuting proposed contraindications. *J Neurosurg Spine* 2005;2:436–440.
- Heon S, Yeap BY, Lindeman NI, et al. The impact of initial gefitinib or erlotinib versus chemotherapy on central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2012;18:4406-4414.
- Herrlinger U, Förschler 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.
- Kaplan MA, Isikdogan A, Koca D, et al. Clinical outcomes in patients who received lapatinib plus capecitabine combination therapy for HER2-positive breast cancer with brain metastasis and a comparison of survival with those who received trastuzumab-based therapy: a study by the Anatolian Society of Medical Oncology. *Breast Cancer im Druck*.
- Kickingereder P, Dorn F, Blau T, et al. Differentiation of local tumor recurrence from radiation-induced changes after stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastasis: case report and review of the literature. *Radiat Oncol* 2013 im Druck.
- 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, Soffiatti 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.
- Korfel A, Elter T, Thiel E, et al. Phase II study of CNS-directed chemotherapy uncluding high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas. *Haematologica* 2013;98:364-370.

- Laufer I, Sciubba DM, Madera M, et al. Surgical management of metastatic spinal tumors. *Cancer Control* 2012;19:122-128.
- Lee YJ, Park IK, Park MS, et al. Activating mutations within the EGFR kinase domain: a molecular predictor of disease-free survival in resected pulmonary adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:1647-1654.
- Lee E, Keam B, Kim DW, et al. Erlotinib versus gefitinib for control of leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013;8:1069-74.
- Levin VA, Bidaut L, Hou P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1487-1495.
- 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.
- Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1087-1095.
- 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.
- Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. 8 Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre Italian trial. *Radiother Oncol* 2009;93:174-179.
- Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:459-465.
- 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, 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.
- 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.
- 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.
- Morris PG, Reiner AS, Rosenvald Szenberg O, et al. Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer. Survival and the impact of whole brain radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2012;7:382-385.
- 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.
- 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.
- Ostermann K, Pels H, Kowoll A, et al. Neurologic complications after intrathecal liposomal cytarabine in combination with systemic polychemotherapy in primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 2011;103:635–640.
- 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 of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD006121.
- Perissinotti AJ, Reeves DJ. Role of intrathecal rituximab and trastuzumab in the management of leptomeningeal carcinomatosis. *Ann Pharmacother* 2010;44:1633-1640.
- 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.
- Porta R, Sanchez-Torres JM, Paz-Ares L, et al. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. *Eur Respir J* 2011;37:624-631.
- 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.
- Roberge D, Parney I, Brown PD. Radiosurgery to the postoperative surgical cavity: who needs evidence? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:486-493.
- Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al: Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012;30:1692-1698.
- 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.
- Sandberg DI, Bilsky MH, Souweidane MM, et al. Ommaya reservoirs for the treatment of leptomeningeal metastases. *Neurosurgery* 2000;47:49-54.
- Schackert G, Lindner C, Petschke S, et al. Retrospective study of 127 surgically treated patients with multiple brain metastases: indication, prognostic factors, and outcome. *Acta Neurochir* 2013;155:379-387.
- 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.
- 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.
- Siu TL, Jeffree RL, Fuller JW. Current strategies in the surgical management of cerebral metastases: an evidence-based review. *J Clin Neurosci* 2011;18:1429-1434.
- 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.
- Socinski MA, Langer CJ, Akerley WL, et al. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:5255-5261.

- 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.
- Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol* 2013;31:65-72.
- 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.
- Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012;30:419-425.
- Sperduto PW, Wang M, Robins HI, et al. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:1312-1318.
- Shimony JS, Gilula LA, Zeller AJ, et al. Percutaneous vertebroplasty for malignant compression fractures with epidural involvement. *Radiology* 2004;232:846–853.
- 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.
- Stewart DJ, Maroun JA, Hugenholtz H, et al. Combined intrathecal methotrexate, cytosine arabinoside, hydrocortisone and thiotepa for meningeal involvement by malignancies. *J Neuro-Oncol* 1987;5:315–322.
- Telera S, Fabi A, Pace A, et al. Radionecrosis induced by stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of surgery and outcome of disease. *J Neurooncol* 2013;113:313-325.
- Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al: Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-742.
- Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, et al. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 2005;30:2186-2191.
- Tsao MN, Lloyd N, Wong R, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4. Art. No.: CD003689.
- 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.
- Wang JC, Boland P, Mitra N, et al. Single-stage posterolateral transpedicular approach for resection of epidural metastatic spine tumors involving the vertebral body with circumferential reconstruction: results in 140 patients. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March

2004. J Neurosurg Spine 2004;1:287-298.

- Weller M, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? Lancet Oncol 2012;13:e375-e382.
- Welsh JM, Komaki R, Amini A, et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2013;31:895-902.
- Yen CP, Sheehan J, Patterson G, et al. Gamma knife surgery for metastatic brain stem tumors. J Neurosurg 2006;105:213–219.
- Yoshida S, Takahashi H. Cerebellar metastases in patients with cancer. Surg Neurol 2009;71:184-187.

11. Abkürzungen

AFP, α -Fetoprotein; ALK, anaplastic lymphoma kinase; CT, Computertomografie; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; DPTA, Diethylentriaminpentaessigsäure; EGFR, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; FDG, Fluorodeoxyglukose; FISH, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; GPA, Graded Prognostic Assessment; β -HCG, humanes Choriongonadotropin; HER2/neu, humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; MRT, Magnetresonanztomographie; MTX, Methotrexat; PLAP, Plazenta-spezifische alkalische Phosphatase; PSA, Prostata-spezifisches Antigen; RPA, Rekursive Partitionsanalyse; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; TTF, thyroid transcription factor ; ZNS, Zentralnervensystem.

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