

**RETNINGSLINIER VEDRØRENDE BEHANDLING AF
HJERNEMETASTASER**

DET NEUROKIRURGISKE PERSPEKTIV

**UDARBEJDET AF DANSK NEUROKIRURGISK SELSKABS
NEUROONKOLOGISKE UDVALG 2015**

1. Arbejdsgruppen	5
2. Indledning	6
2.1. Henvisning af patienter med formodet hjernemetastase(r)	7
2.2. Kendt eller ukendt primær cancer	7
2.3. Flere end fire eller fire eller færre metastaser	8
2.4. Symptomer fra en metastase	8
2.5. Klinisk status, cancerstatus	8
2.6. Behandlingsmetoder	8
3. Klassifikation af patienter med hjernemetastaser	9
3.1. Prognostiske faktorer og scoringssystemer	9
3.2. Litteratur	12
4. Billeddiagnostik	13
4.1. Formålet med billeddiagnostik	13
4.2. Standardiseret radiologisk beskrivelse	13
4.2.1. Radiologisk beskrivelse	13
4.3. Særlige forholdsregler	14
4.4. Præoperativ billeddiagnostik	14
4.4.1. MR skanning	14
4.4.2. Kontrastdosering ved MR scanning	14
4.4.3. Standard MR protokol	15
4.4.4. Avanceret MR teknik	16
4.4.5. CT scanning	17
4.4.6. Cerebral angiografi	17
4.4.7. Positron-emissionstomografi (PET)	18
4.4.8. Postoperativ billeddiagnostik	18
4.5. Konklusion	19
4.6. Anbefalinger	20
4.7. Litteratur	21
5. Kirurgisk Behandling	22
5.1. Formålet med den kirurgiske fjernelse af cerebrale metastaser	22
5.2. Følgende elementer indgår i overvejelse af behandlingstilbuddet	22
5.2.1. Antal metastaser	22
5.2.2. Tumorstørrelse	23
5.2.3. Metastaseplacering	23
5.2.4. Symptomer	24
5.2.5. Tekniske forhold af betydning for operation:	24
5.2.6. Co-morbiditet	24
5.3. Litteratur	28
6. Recidiv af hjernemetastase	29
6.1. Indledning	29
6.2. Behandling af hjernemetastaserecidiv	29
6.2.1. Kirurgi	30
6.2.2. stereotaktisk strålebehandling	30
6.2.3. Helhjerne bestråling	30
6.3. Kontrolprogram for patienter behandlet for hjernemetastaser	30
6.4. Anbefalet opfølgnings- og behandlingsalgoritme i Danmark	30
6.5. Litteratur	32
7. Strålebehandling	34

7.1. Stereotaktisk strålebehandling eller operation?	35
7.2. Generelle forhold.	35
7.2.1. Fokal strålebehandling	36
7.2.2. Helhjernebestråling. Behandling af multiple metastaser	36
7.2.3. Kombinationsbehandling	37
7.3. Understøttende behandling	38
7.4. Steroidbehandling	38
7.5. Antiepileptisk behandling	39
7.6. Litteratur.....	40

Arbejdet med disse retningslinier blev i første omgang foreløbigt afsluttet sommeren 2013, idet man på det tidspunkt gik i gang med at udarbejde De Nationale Kliniske Retningslinier (NKR) for behandling af hjernemetastaser i Sundhedsstyrelsens regi. Disse er nu færdiggjort og offentliggjort, men da de mod forventning ikke dækkede alle de emner, vi ved nærværende arbejde ønskede at belyse, besluttede DNKS at de foreliggende retningslinier skulle suppleres og færdiggøres. Desuden var der på visse områder uoverensstemmelser mellem DNKS og NKR, som nu så vidt muligt er korrigeret. Det skal bemærkes, at da konklusionerne i NKR er underbygget af et meget grundigt system for gradering af evidens, vil der i de aktuelle retningslinier blot blive henvist til konklusionerne i NKR.

Jeg takker alle bidragsydere for at have deltaget i denne sidste opdatering. Herunder ikke mindst en række medicinere, onkologer, radiologer m.fl. som ikke er nævnt under arbejdsgruppen, men som har bidraget med værdifulde kommentarer.

Michael Kosteljanetz

April 2015

1. Arbejdsgruppen

Gorm von Oettingen, neurokirurgisk afdeling, Aarhus Universitetshospital

Jannick Brennum, neurokirurgisk afdeling, Rigshospitalet

Marianne Juhler, neurokirurgisk afdeling, Rigshospitalet

Renée J Laursen, neurokirurgisk afdeling, Aalborg Universitetshospital

Mette Schulz, neurokirurgisk afdeling, Odense Universitetshospital

Vibeke Andréé Larsen, radiologisk afdeling, Rigshospitalet

Henrik Michael H Roed, onkologisk afdeling, Rigshospitalet

Ian Law, Klinik for klinisk fysiologi, nuklearmedicin og PET

Michael Kosteljanetz, neurokirurgisk afdeling, Rigshospitalet (formand)

2. Indledning

Der diagnosticeres årligt næsten 35.000 patienter i Danmark med cancer. I 2003 blev det skønnet at ca. 3500 af disse ville få hjernemetastaser (Brennum, Kosteljanetz, Roed 2003), Der angives varierende hyppigheder af hjernemetastaser ved cancer fra 10 til 40% (Claus 2011, Siu et al 2011, Kyritsis et al 2011). Hovedparten af hjernemetastaser ses hos patienter med kendt cancer og diagnosticeres i sygdommens terminalstadium og skal derfor sjældent eller aldrig behandles specifikt, andre giver sig til kende tidligt i sygdomsforløbet evt. inden patienten har fået diagnosticeret sin cancersygdom. Autopsi studier viser at 50% har en enkelt hjernemetastase (Claus 2011). Det formodes at tallet er stigende, dels fordi flere patienter får cancer og dels fordi flere patienter med cancer lever længere og dermed når at udvikle hjernemetastaser i forløbet. Endeligt er holdningen til behandling af patienter med hjernemetastaser langt mere aktiv end den var tidligere, selv om der fundamentalt næsten altid er tale om en palliativ behandling.

Mange patienter med cancer og hjernemetastaser behandles inden for den DMCG (Danske Multidisciplinære Cancer Grupper), som varetager behandlingen af den pågældende cancersygdom, men der vil være patienter, som har behov for neurokirurgisk/neuroonkologisk behandling f.eks. fordi hjernemetastaser er symptomgivende. Patienter med hjernemetastaser pga. en kendt cancer er for de fleste cancerformers vedkommende kun omtalt sporadisk i de retningslinjer, der foreligger vedrørende den enkelte cancerform.

Aktuelle retningslinjer drejer sig således ikke generelt om cancerpatienter med hjernemetastaser, men de patienter som har et specifikt behov for behandling af én eller få hjernemetastaser eller hvor der er behov for diagnostik pga. ukendt cancersygdom. Erfaringen viser at disse patienter i vidt omfang, uden specifikke retningslinjer herfor, allerede henvises til bl.a. de neurokirurgiske afdelinger. Aktuelle retningslinjer tilsigter at beskrive hvilke patienter der med fordel kan behandles neurokirurgisk/neuroonkologisk, hvilke behandlingsmuligheder der er og resultatet af disse, samt hvilke undersøgelser, det anbefales at foretage som led i udredningen af sådanne patienter. Det betyder at retningslinjerne næsten udelukkende drejer sig om fokal behandling dvs. kirurgisk eller tilsvarende strålebehandling.

Pakkeforløb: Beskrivelse af forløbet for en patient med hjernemetastaser fra en kendt cancer beskrives under pakkeforløbet for den pågældende cancer. Der findes et specifikt pakkeforløb for "metastaser uden organspecifik kræfttype". Aktuelle retningslinjer omhandler såvel patienter med som uden kendt cancer.

2.1. Henvisning af patienter med formodet hjernemetastase(r)

Der er mange faktorer, der har betydning for om en given patient henvises til specifik behandling af hjernemetastaser. Nogle af disse vil blive omtalt i afsnittet om "Prognostiske faktorer og scoringssystemer", men det skal dog her anføres, at der er en stigende tendens til at henvise patienter til behandling, trods udbredt cancersygdom, måske fordi den behandling, der kan gives er hurtig og skånsom som f.eks. stereotaktisk strålebehandling(SRK). Ifølge Sperduto et al (2007) spiller den primære cancers type en underordnet rolle. Det er naturligvis op til de henvisende læger, som kender patienten bedst, at afgøre om patienten skal videre henvises til behandling. I betragtning af at behandlingen stort set altid er palliativ, skal man betænke at det overordnede formål med behandlingen er ".to improve neurological function while improving patient outcome at a reasonable cost" (Claus 2011). Der vil være patienter som er i en så dårlig tilstand og hvor prognosen skønnes at være så dårlig, at en henvisning til neurokirurgisk/onkologisk behandling er formålsløs; Man kan for overblikkets skyld inddele patienterne i følgende kategorier:

- Kendt/ukendt primær cancer
- > eller < 4 metastaser*)
- Metastase(r) symptomgivende eller ej
- Klinisk status, udbredning af cancersygdom

*)der er en tendens til at dette tal øges med tiden

2.2. Kendt eller ukendt primær cancer

Forskellen består i at patienter med ukendt primær cancer skal udredes mhp. diagnosen. Der henvises til Sundhedsstyrelsens "Pakkeforløb for metastaser uden organspecifik

kræfttype”. Denne udredning foregår normalt i Diagnostiske Enheder. Hvis primær cancer er ukendt foretages der som udgangspunkt CT skanning af thorax/abdomen og bækken og videre diagnostik vurderes ud fra resultatet af CT; der er ikke holdepunkt for at helkrops PET kan afløse disse undersøgelser. Kan diagnosen ikke stilles ved ovennævnte undersøgelser, skal der tages en biopsi fra hjernemetastasen, enten i form af en stereotaktisk biopsi eller operation.

2.3. Flere end fire eller fire eller færre metastaser

Tallet fire er ikke ultimativt, og praksis ændrer sig med tiden. Ifølge NKR for behandling af hjernemetastaser bør stereotaktisk strålebehandling overvejes ved 2-4 hjernemetastaser på 3 cm i diameter eller mindre. Hvad angår operation er der tradition for, at man oftest kun fjerner én ud af evt. flere metastaser, men der er evidens for at prognosen er lige så god hvis man kan fjerne flere (Bindal et al 1993). Det er sjældent aktuelt i vore dage, hvor man kan supplere med stereotaktisk strålebehandling.

2.4. Symptomer fra en metastase

Symptomer fra en metastase har betydning for valg af behandling og vil normalt tale for operation, idet en operation kan bedre symptomerne. Metastasen kan fylde så meget at der er masseeffekt. I sådanne tilfælde kan det betyde at subakut operation er nødvendig (se kirurgi afsnit).

2.5. Klinisk status, cancerstatus

Har naturligvis betydning for valg/fravalg af behandling, selv om der er en tendens til at disse forhold tillægges mindre betydning end tidligere. Det siger sig selv at man kun skal behandle en patient, hvis denne har en mulighed for at overleve i en rimelig periode (typisk minimum 3 måneder) og i en tilfredsstillende tilstand (WHO performance score ≤ 2).

2.6. Behandlingsmetoder

Etablerede behandlingsmetoder for hjernemetastaser kan inddeles i fokal behandling og non-fokal behandling (se afsnittet om kirurgi og SRK).

3. Klassifikation af patienter med hjernemetastaser

Behandlingen af hjernemetastaser stiler mod at opnå kontrol med de neurologiske manifestationer af sygdommen og kan bestå af egentlig anti-neoplastisk terapi (kirurgisk eller stereotaktisk fjernelse af tumor, helhjernebestråling, sjældent kemoterapi) samt af symptomatisk lindrende tiltag som reduktion i peritumoralt ødem (steroid), epileptiske anfaldsfænomener, samt behandling af eventuel obstruktion af cerebrospinalvæskens cirkulation (hydrocephalus) (som regel shuntbehandling).

Det samlede behandlingsvalg afgøres ud fra forventet diagnose, forventet prognose samt efter individuel vurdering egnetheden af den enkelte behandlingsmodalitet, herunder tumors strålefølsomhed. Hos patienter med en forventet meget kort restlevetid (ofte patienter med ukontrollerbar systemisk sygdom) vil behandlingstiltag som ex kirurgi og kemoterapi ofte ikke være indiceret, hvorimod patienter med en forventet rimelig restlevetid, typisk mere en 3 måneder, vil blive tilbudt bedst mulige behandling.

3.1. Prognostiske faktorer og scoringssystemer

For således ikke at forholde patienter med en rimelig prognose en væsentlig livsforlængende behandling og modsvarende ikke lade patienter med en meget dårlig prognose gennemgå en omfattende behandling uden sigte til væsentlig bedring, har man forsøgt at opstille scoringssystemer, der kan anvendes som guide til at afgøre behandlingsintensitet hos den enkelte patient.

Disse scoringssystemer anvender flere af de kliniske karakteristika, der menes at have betydning for prognosen for patienter med hjernemetastaser.

Høj Karnofsky Performance Score (KPS), yngre alder, lokal kontrol af primær tumor og fravær af ekstrakranielle metastaser, mindre eller lig 4 hjernemetastaser, mindre volumen af hjernemetastase(r), kirurgisk tilgængelig hjernemetastase(r) og længere tid mellem diagnostik af primær cancer og hjernemetastase(r) alle indikerer længere overlevelse og altså en bedre prognose.

De hyppigst anvendte scoringssystemer inddeler patienter med hjernemetastaser i tre eller fire prognostiske grupper hvor patienter i klasse I er dem med den bedste prognose og patienter i klasse III og IV har den dårligste prognose (2-6). Scoringssystemerne er validerede for patienter, der undergår både kirurgi, stereotaktisk strålebehandling og helhjernebestråling. Scoringssystemerne kan dog kun anvendes som en generel guide idet der er mange individuelle faktorer som spiller ind. Bl.a. inkluderer de fleste indices

patienter med hjernemetastaser som en enkelt gruppe og tager således ikke hensyn til forskelle mellem de primære cancertyper. Ydermere er der ikke taget højde for at KPS kan være nedsat som en direkte følge af tilstedevær af hjernemetastase(r). En stor metastase som udøver væsentlig masseeffekt eller en metastase med placering i eller tæt på elokvent cortex *) kan alene afgøre at patienten tildeles en lav performance score (mulig reversibel tilstand efter kirurgisk fjernelse af svulsten) og derfor potentiel på fejlagtigt grundlag medvirke til at en patient forholdes en livsforlængende behandling. Ligeledes kan det være svært og omkostningstungt præcist at angive kontrol af primær tumor såvel som ekstrakraniel sygdomsstatus. Alder over 60-65 år er en kontraindikation der kan diskuteres, men det skal bemærkes at mange behandlinger har flere og alvorligere komplikationer hos gamle patienter.

Nedenstående tabeller viser tre eksempler på prognostiske scoringssystemer. Det hyppigst anvendte scoringssystem til vurdering af hjernemetastase patienters egnethed til antineoplastisk behandling er RPA (Recursive Partitioning Analysis)(2) og inkluderer fire prognostiske kriterier som skitseret i tabel Xa. Patienterne inddeles herefter i 3 klasser.

SIR (Score Index for Radiosurgery in brain metastases)(3) anvender 5 prognostiske kriterier og tildeler patienterne et score for hvert kriterie. Patienterne inddeles ligeledes i 3 klasser. Fordelen ved dette system er inklusion af antal af hjernemetastaser som er kendt som en meget vigtig prognostisk faktor. Ulempen og den begrænsede anvendelighed ved SIR er relateret til behovet for beregning af volumen af største metastase.

Sidste eksempel på scoringssystem Graded Prognostic Assessment (GPA) (4) anvender fire prognostiske faktorer der tildeles en score. Patienterne inddeles efterfølgende i fire klasser. Fordelen ved dette system er at det ikke inkluderer svært kvantificerbare faktorer (kontrol af primær tumor og ekstrakraniel tumor).

*) Elokvent betyder i denne sammenhæng et område i hjernen, som har en vigtig funktion, eksempler: sprogområde, synscortex, motorisk område.

Tabelv1: Recursive partitioning Analysis - RPA

	Klasse I	Klasse II	Klasse III
Alder - år	< 65		
KPS	> 70		< 70
Kontrol af primær tumor	Ja	Alle pt ikke i I og III	
Ekstrakranielle metastaser	Nej		

Tabel 2: Score Index for Radiosurgery SIR

Klasse I: 8-10 points

Klasse II: 4-7 points

Klasse III: 1-3 points

	Score 0	Score 1	Score 2
Alder (år)	> 60	51-59	< 50
KPS	< 50	60-70	> 70
Systemisk sygdomsstatus	Progressiv	Progressiv-stabil	Komplet klinisk remission
Volumen af største metastase (cm ³)	> 13	5-13	< 5
Antal metastaser	> 3	2-3	1

Tabel 3: Graded Prognostic Assessment (GPA)

Klasse I: 3.5-4 points

Klasse II: 3 points

Klasse III: 1.5-2.5 points

Klasse IV: 0-1 points

	Score 0	Score 0.5	Score 1
Alder (år)	> 60	50-59	< 50
KPS	< 70	70-80	90-100
Antal metastaser	> 3	2-3	1
Ekstrakranielle metastaser	Ja	-	Nej

3.2. Litteratur

1. Gavrilovic IT, Posner JB: Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neuroonc* 2005, 75:5-14
2. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R: Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 37: 745-751
3. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Moraes Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC, de Oliveira Borges SR, Wajsbrot DB: Radiosurgery for brain metastases: A score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 46:1155-1161
4. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W: A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 70:510-514
5. Nieder C, Mehta MP. Prognostic indices for brain metastases - usefulness and challenges. *Radiation Oncology* 2009 4:10
6. Villa S, Weber DC, Moretones C, Manes A, Combescure C, Jove J, Puyalto P, Cuadras P, Bruna J, Verger E, Balana C, Graus F: Validation of the new graded prognostic assessment scale for brain metastases: a multicenter prospective study. *Radiation Oncology* 2011 6:23

4. Billeddiagnostik

4.1. Formålet med billeddiagnostik

- påvisning af metastase/metastaser
- lokalisation
- omfang og antal
- neuronavigation
- planlægning af strålebehandling
- påvise optimale biopssteder
 - Undgå elokvente områder
 - Undgå nekrotiske og cystiske områder
- evaluering af behandlingsrespons
 - resttumor efter operation
 - effekt efter strålebehandling og kemoterapi

4.2. Standardiseret radiologisk beskrivelse

Den gode radiologiske beskrivelse består af følgende komponenter:

- Indikation for undersøgelsen
 - Kort anamnese, kliniske oplysninger, tidligere relevante undersøgelser til sammenligning. Disse oplysninger skal fremgå, såfremt oplysningerne ikke er umiddelbart tilgængelige i RIS (Røntgen Informations System).

4.2.1. Radiologisk beskrivelse

- Præcis beskrivelse af de patologiske forandringer, deres anatomiske lokalisation og størrelse. Indvækst i omkringliggende strukturer samt spredning til meninges, knogle og ekstrakranielle strukturer skal fremgå. Det samme gælder evt. komplikationer som hydrocephalus, midtlinjeforskydning samt forholdene omkring de basale cisterner.
- Ved sammenligning med tidligere undersøgelser skal undersøgelsessted og – tidspunkt samt evt. ændringer beskrives.
- Beskrivelsen afsluttes med en radiologisk diagnose eller en konklusion, der kort sammenfatter undersøgelsesresultatet. Evt. usikkerhed i

tolkningen skal fremgå, gerne suppleret med anbefalinger om supplerende undersøgelser i relevante tilfælde.

4.3. Særlige forholdsregler

De billeddiagnostiske afdelinger bør sikre, at patienterne er velinformerede om den planlagte undersøgelse, helst skriftligt i forbindelse med indkaldelsen. Heri beskrives den planlagte undersøgelse og den forventede varighed. Endvidere bør patienten oplyses om hvornår og til hvem den radiologiske beskrivelse sendes. Det bør også oplyses, at der skal indgives kontraststof i en blodåre. Patienten bedes oplyse om evt. behandlingskrævende astma/allergi og diabetes mellitus.

Patienter skal ikke faste eller tørste før MR eller CT scanning.

Patienter med nedsat nyrefunktion bør ikke gives jodholdige kontraststoffer (Thomsen 2003). Hos patienter med diabetes mellitus samt patienter med nedsat nyrefunktion, bør der altid foreligge en aktuel eGFR. Patienter i behandling med metformin (Orabet®, Glucophag®) og med forhøjet s-creatinin risikerer at udvikle laktacidose, hvis de udsættes for jodholdige kontraststoffer (Thomsen 2005). Det kan desuden være forbundet med risiko at benytte gadoliniumholdige kontraststoffer til patienter med nedsat nyrefunktion, da der kan udvikles systemisk nefrogen fibrose (Thomsen 2007).

Der skal derfor foreligge en aktuel eGFR før henvisning til scanning.

4.4. Præoperativ billeddiagnostik

4.4.1. MR skanning

MR skanning er langt mere sensitiv end CT, især ved udredning af mikrometastaser samt metastaser i hjernestamme, fossa posterior og spinalkanalen, da undersøgelsen ikke forstyrres af knogleartefakter. Meningeale processer påvises med stor sikkerhed med MR (Maroldi 2005).

4.4.2. Kontrastdosering ved MR scanning

Der foreligger ingen randomiserede studier, der viser hvilken kontrastdosis, der er optimal ved mistanke om cerebrale tumorer. En række ikke-randomiserede undersøgelser viser, at en dosis på 0,1 mmol/kg kropsvægt giver en effektiv kontrastforstærkning med en god patientsikkerhed (Yuh 1997). Der kan opnås en højere sensitivitet ved at give dobbelt mængde kontrast eller ved at forlænge tiden fra kontrastindgift til scanning med op til 20

min (Yuh 1994 og 1995). Der er ingen evidens for at triple kontrast dosis øger sensitiviteten betydeligt. Kontrasten gives som en intravenøs bolus.

4.4.3. Standard MR protokol

Standard MR protokol til udredning af cerebrale tumorer bør som minimum bestå af følgende sekvenser:

1. T1-vægtet sekvens, aksial eller sagittal
2. T2-vægtet sekvens, axial/sagittal
3. T1 vægtet sekvens efter kontrastindgift, aksialt, sagittalt og coronalt. Disse kan erstattes af en T1-vægtet 3D-sekvens med rekonstruktioner.

Anbefalet MR protokol

MR cerebrum standard protokol			
Sekvens	Snitplan	Snittykkelse	Us.område
T2-vægtet	Sagittal	4-5mm	Hele hjernen
T2 FLAIR*	Aksial/coronal	4-5mm	Hele hjernen
T1-vægtet	Aksial	4-5mm	Hele hjernen
T1-vægtet med kontrast	Aksial/coronal/sagittal	4-5mm	Hele hjernen
DWI (diffusions vægtet sekvens)**)	Aksial	4-5mm	Hele hjernen
Evt. T1 3D efter kontrast	Aksial/sagittal (isotrop)	0.5-1.5 mm	Hele hjernen

*) FLAIR: fluid attenuated inversion recovery. **)skelne mellem nekrotisk tumor og absces samt mellem tumor og iskæmi.

Stereotaktisk vejledte procedurer som biopsi, operation og stråleterapi kræver specielle MR- og CT protokoller, der er tilpasset de lokale krav. Det vil være tidsbesparende at inkludere en stereotaksisekvens ved den primære MR scanning.

4.4.4. Avanceret MR teknik

MR teknologien udvikles hastigt med nye teknikker, dels med en forbedret anatomisk opløsning, dels med metoder, der muliggør en molekylær, fysiologisk og metabolisk karakteristik af tumorer, såvel før som under behandling (Lemort 2007).

MR-angiografi vægtet mod arterier og vener kan være til hjælp afhængig af den aktuelle problemstilling (Pant 1997).

DWI (diffusion weighted imaging) kan være til hjælp ved differentiering mellem nekrotisk metastase og absces (Lai 2002).

DTI (diffusion tensor imaging) er en MR undersøgelse, der registrerer vands foretrukne diffusionsretning, som påvirkes af nervebanerne. Undersøgelsen er derfor en kortlægning af nervebanerne og kan derved give informationer om vigtige områders relation til tumor (Talos 2007, Shinoura 2005). Den anvendes ikke rutinemæssigt.

fMRI (funktionel MR) benyttes til påvisning af elokvente områder i den præoperative udredning; Haberg 2004, Munk 2007). Metoden er ikke alment tilgængelig.

MR-perfusion er baseret på måling af det relative blodvolumen (rCBV) i tumor idet såvel mikrovaskularisering som neovaskularisering fører til øget rCBV. MR-perfusion kan ikke skelne mellem gliom og metastaser ved hjælp af CBV bestemmelse af den kontrastopladende læsions vaskularitet (Bendini 2011, Calli 2006, Chiang 2004, Hakyemez 2006). Derimod kan evaluering af perfusionsforholdene i vævet lige omkring processen være med til at skelne gliomer fra metastaser, idet gliomer pga. deres infiltrative natur vil give en ændring af CBV perifokalt, mens der vil være normalt hjernevæv omkring metastasen (Calli 2006, Chiang 2004, Hakyemez 2006). Undersøgelsen anvendes ikke rutinemæssigt.

MR spektroskopi: Det er især protonspektroskopi, der anvendes klinisk, men metoden anvendes ikke rutinemæssigt. Spektra i metastaser adskiller sig markant fra normalt hjernevæv. De vigtigste markører er N-acetyl-aspartat (NAA), cholin, creatin og laktat. NAA er en neuronmarkør, og NAA-peaken er reduceret, da der ikke er normale neuroner i metastaser. Cholin-peaken vil være større pga. øget membran omsætning, også laktat niveauet kan være øget i metastaser, da der er en betydelig hypoxi pga. ændringer i den normale glucosemetabolisme. (Price 2007, Sibtain 2007, Hollingworth 2006). MR spektroskopi af den kontrastopladende læsion kan ikke adskille metastaser fra gliomer (Bulakbasi 2003, Hollingworth 2006), men som ved perfusion kan man finde forandringer,

der kan adskille de to patologier i det perifokale væv, men det er kun vist i gruppestudier. (Chiang IC, Fan G). Dette anvendes ikke rutinemæssigt.

4.4.5. CT scanning

CT scanning benyttes ofte som den primære undersøgelsesmetode, da den er let tilgængelig, der er få kontraindikationer, og ventetiden på undersøgelse er normalt kortere end for MR. Ulemperne er at CT er mindre sensitiv end MR scanning samt den med påførte potentielt skadelige bestråling. Hvis det drejer sig om akut eller subakut udredning af mulige metastaser, f.eks. ved neurologiske udfald, mistanke om forhøjet intrakranielt tryk eller krampeanfald, kan man vælge at udføre CT-skanning før og efter i.v. kontrast som første valg, idet de fleste symptomgivende metastaser vil kunne visualiseres med denne modalitet. Kontrastforstærket CT er anbefalet på lige fod med MR til diagnosticering af asymptomatiske metastaser fra ikke småcellet lungecancer ifølge retningslinjer fra det amerikanske lungecancer selskab (Silvestri GA). Hvis kontrastforstærket CT viser multiple metastaser, giver MR sjældent yderligere væsentlige informationer.

Kontrastdosering ved CT scanning:

Der er ingen randomiserede studier, der viser den optimale dosering. Internationale erfaringer har vist, at en dosis på ca. 30 g jod (f.eks. 100 ml kontrast med en koncentration på 300 mg jod/ml) giver en rimelig sikkerhed for at påvise processer med brudt blod-hjernebarrieren. Ved større doser øges sensitiviteten noget, mens lavere dosering medfører en lavere sensitivitet (Sighvatsson 1998). Ved at øge tidsintervallet mellem kontrast indgift og skanning til 10-20 minutter øges sensitiviteten (7,46). Der anvendes i dag udelukkende non-ioniske kontraststoffer, der har en osmolalitet på 3-800 mosm/l. Kontrasten gives som en intravenøs bolus.

4.4.6. Cerebral angiografi

Digital subtraktions angiografi (DSA) benyttes sjældent i den præoperative udredning, da CT- og MR-angiografi kan besvare de fleste spørgsmål om blodforsyning til en metastase samt relationer mellem tumor og kar (Lemort 2007). Billeddannelse af vene eller sinus er ikke standard undersøgelse.

4.4.7. Positron-emissionstomografi (PET)

PET kan i udvalgte patientgrupper overvejes som supplement til MR skanning. Størst værdi er der ved differentieringen mellem tumor recidiv og behandlingsfølger, hvor MR har en høj sensitivitet, men en moderat specificitet. De 2 tracere, der anvendes er 18-fluorodeoxyglukose (FDG), der måler glukoseforbruget, og 18-fluoroethyltyrosin (FET), der måler aminosyretransporten. Skanningen skal udføre som en dedikeret PET hjerneskaning og altid fusioneres med MR skanning mhp. vurdering af den metaboliske aktivitet i relation til MR forandringer, f.eks. kontrast opladning. FDG traceren er bredt tilgængelig, men kan være vanskeligere at vurdere pga. optagelse i rask hjernevæv. Øget FDG optagelse bekræfter mistanken om tumor recidiv og manglende optagelse øger sandsynligheden for behandlingsfølger, men kan ikke udelukke recidiv. Sensitiviteten er ca. 75 %, specificiteten er ca. 95 % (Belohlavek et al, 2003).

FET optages mindre i rask væv og har en højere diagnostisk værdi. Sensitiviteten er ca. 95 %, specificiteten er ca. 90 % (Galdiks et al, 2012).

PET og CT hjerne skanningerne udført som led i en FDG helkrops PET/CT skanning er vanligvis af ringere diagnostisk kvalitet end dedikerede hjerneskaninger. Sammenholdt med MR er sensitiviteten ca. 45 % og specificiteten ca. 80 %. Hvis der er fokale metabolisk aktive områder kan dette indikere yderligere radiologisk udredning. En normal skanning er ikke sensitiv nok til at udelukke metastaser og kan ikke erstatte neuroradiologisk udredning (Kitajima et al, 2008).

4.4.8. Postoperativ billeddiagnostik

I modsætning til forholdene ved operation af primære hjernetumorer, findes der ingen undersøgelser, som dokumenterer effekten af (tidlig) postoperativ billeddiagnostik (MR) efter operation for hjernemetastase(r). Trods dette anbefaler arbejdsgruppen af der foretages tidlig postoperativ MR, dvs. < 72 timer efter operationen. Hovedformålene er:

- At vurdere om metastasen er fjernet helt mhp eventuel supplerende strålebehandling*) eller reoperation
- At vurdere evt. vækst af allerede kendte eller tilkomst af nye metastaser

*) arbejdsgruppen er bekendt med at De Nationale Kliniske Retningslinier for behandling af hjernemetastaser (Sundhedsstyrelsen 2014) anbefaler at postoperativ helhjernebestråling ”overvejes” efter kirurgisk fjernelse af en enkelt hjernemetastase, men antager at dette betyder, at ikke alle patienter, som opereres for hjernemetastase får postoperativ strålebehandling.

Det kan kort siges, at der skal foretages tidlig postoperativ MR, hvis resultatet kan have indflydelse på den postoperative behandling. Postoperativ skanning kan også være relevant i kvalitetskontrol og i forbindelse med oplæring af yngre læger i kirurgi. Der vil ligeledes være tilfælde, hvor det ikke er relevant at foretage tidlig postoperativ skanning f.eks. hvis der allerede er planlagt postoperativ strålebehandling af én eller flere ikke-opererede metastaser, idet der i de tilfælde vil blive foretaget er terapi.-skanning medmindre patienten skal have helhjernebestråling.

I de tilfælde hvor postoperativ helhjernebestråling undlades, vurderer arbejdsgruppen, at der bør følges op med regelmæssige MR skanninger, for at udelukke recidiv(se nedenfor). Hos patienter i god performance status der er radikalt opereret og har modtaget postoperativ helhjernebestråling bør der også foretages regelmæssige MR skanninger. Postoperative skanninger bør udføres med de samme sekvenser og snitplaner som de foregående scanninger.

Langtidsopfølgning

- a. Kontrol af behandlingseffekt fx under kemoterapi er ofte protokolleret og opfølgningen må planlægges i overensstemmelse hermed.
- b. Tidsintervallet imellem skanninger tilrettelægges efter klinik og behandlingsforløb. Er der ved den postoperative MR ikke påvist resttumor kan man overveje kontrol MR efter 3-6 mdr. Er der resttumor og som følge heraf givet strålebehandling kontrolleres ifølge de protokoller, der følges på stråleafdelingerne.

Den radiologiske undersøgelse skal dokumentere ændringer i tumorstørrelse og anden påviselig behandlingsrespons i henhold til de kriterier, der er enighed om i de teams, der varetager behandlingen lokalt.

4.5. Konklusion

Den præoperative udredning af hjernemetastaser tilrettelægges efter, hvilken behandling, der planlægges. Typisk er patienten henvist, efter der ved en CT - eller MR skanning er påvist en patologisk proces i hjernen. Hvis CT har påvist fra 0 - 4 metastaser, vil en MR skanning med en øget sensitivitet kunne påvise eventuelle yderligere processer, som vil

ændre behandlingsbeslutningen. Hvis der på CT med kontrast er påvist mere end 4 metastaser, vil det oftest ikke være nødvendigt at foretage yderligere udredning med MR. Generelt vil det dog være hensigtsmæssigt at vælge den billeddiagnostiske metode, der straks giver den nødvendige information, således at dobbeltundersøgelse undgås.

4.6. Anbefalinger

- CT er oftest den primære undersøgelse ved mistanke om symptomgivende hjernemetastaser. Undersøgelsen bør udføres med bedst mulig teknik og altid før og efter indgift af intravenøs kontrast hvis patienten tåler dette. Ved mindste usikkerhed skal der suppleres med MR scanning.

CT anvendes desuden som opfølgning i mange behandlingsforløb og protokoller

- MR scanning med kontrast anbefales altid ved behandlingsplanlægning hvis patienten tåler det. Der bør som minimum foreligge T1, T1 med kontrast, T2. T1 vægtede sekvenser efter kontrastindgift skal foreligge i aksial, koronal og sagittal plan af hensyn til den anatomiske udbredning og operationsplanlægningen. Dette kan opnås med en T1-vægtet 3D-sekvens med rekonstruktioner. Den primære undersøgelse kan med fordel inkludere en serie, der er kompatibel med den lokale neurokirurgiske og onkologiske afdelings navigationssystem.

4.7. Litteratur

1. Bendini M, Marton E, Feletti A et al. Primary and metastatic intraaxial brain tumors: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging (CSI) proton MR spectroscopy, perfusion MRI, and histopathological findings in a group of 159 patients. *Acta Neurochir* 2011; 153:403-12.
2. Calli C, Kitis O, Yuntun N, Yurtseven T et al. Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *Eur J Radiol* 2006;58:394-403.
3. Chiang IC, Kuo YT, Lu Cy et al. Distinction between high-grade gliomas and solitary metastasis using peritumoral 3T magnetic resonance spectroscopy, diffusion and perfusion imaging. *Neuroradiology* 2004;46:619-47.
4. Hakyemez B, Erdogan C, Bolca N et al. Evaluation of different cerebral mass lesions by perfusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24:817-2
5. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F et al. Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *AJNR* 2003;24:225-33.
6. Hollingworth W, Medina IS, Lenkinski RE et al. A systematic literature of magnetic resonance spectroscopy for the characterization of brain tumors. *AJNR* 2006.;27:1404-11.
7. Fan G, Sun B, Wu Z et al. In vivo single-voxel proton MR spectroscopy in the differentiation of high-grade gliomas and solitary metastases. *Clin Radiol* 2004; 59:77-85.
8. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;132:178-201.
9. Belohlavek O, Simonova G, Kantorova I, Novotny J, Jr., Liscak R. Brain metastases after stereotactic radiosurgery using the Leksell gamma knife: can FDG PET help to differentiate radionecrosis from tumour progression? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:96-100.
10. Galldiks N, Stoffels G, Filss CP et al. Role of O-(2-(18)F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis. *J Nucl Med*. 2012;53:1367-1374.
11. Kitajima K, Nakamoto Y, Okizuka H et al. Accuracy of whole-body FDG-PET/CT for detecting brain metastases from non-central nervous system tumors. *Ann Nucl Med*. 2008;22:595-602.

5. Kirurgisk Behandling

5.1. Formålet med den kirurgiske fjernelse af cerebrale metastaser

Kirurgisk behandling af patienter med cerebral(e) metastase(r) planlægges integreret med det onkologiske behandlingstilbud (Kalkanis et al. J Neurooncol 2010). Herudover gør særlige forhold sig gældende, når diagnosen er usikker:

1. Hos patienter der præsenterer sig med en solitær (ofte intracerebral) tumor og ofte med peritumoralt ødem. Patienterne kan være med eller uden erkendt primærtumor.
Afhængig af tumors beliggenhed tilbydes kraniotomi med sigtet tumorfjernelse og vævsdiagnose. I tilfælde med vanskeligt tilgængelig tumor kan beslutning om kirurgisk fjernelse eller/og onkologisk behandling udskydes til efter en diagnose opnået ved biopsi. Samme strategi kan anvendes ved flere tumorer og altid når primærtumor ikke er erkendt. Tumorfjernelse sker altid under hensyn til symptomer/fund og tilgængelighed.
2. Hos patienter, hvor tumorarten er kendt (eller formodet med høj grad af sandsynlighed) er målet for den kirurgiske behandling alene palliation og behandlingen er altid integreret i den onkologiske behandling.

5.2. Følgende elementer indgår i overvejelse af behandlingstilbuddet

5.2.1. Antal metastaser

Patienter med en solitær metastase i hjernen vil opnå en signifikant effekt på overlevelse (40 vs. 15 uger) ved radikal kirurgi kombineret med postoperativ strålebehandling sammenholdt med strålebehandling alene som vist i to randomiserede undersøgelser (Patchell, N Engl J Med 1990, Vecht, Ann Neurol 1993) hos patienter i god almen tilstand (KPS over 70) og kontrolleret system sygdom.

Derimod er effekten af kirurgi kombineret med strålebehandling kontra strålebehandling alene hos patienter med påvirket almentilstand og ukontrolleret systemsygdom ikke livsforlængende (5,6 vs 6,3 måneder) (Mintz, Cancer 1996). Det er vist i flere retrospektive studier at når patienter har påvirket almen tilstand herunder neurologiske udfaldssymptomer stammende fra en cerebral metastase vil resultatet efter kirurgi være ringere. Dette gælder især for patienter hvis neurologiske udfaldssymptomer ikke svinder under steroidbehandling før det kirurgiske indgreb. Derimod kan svind af de neurologiske

udfaldssymptomer tale for en fjernelse af en symptomgivende metastase idet fjernelsen kan medføre en markant fremgang i den neurologiske tilstand som følge af normaliseringen af det intrakraniale tryk. Normalisering af det intrakraniale tryk ved kirurgisk fjernelse af en symptomgivende cerebellar metastase med kompression af 4. ventrikel og obstruktiv hydrocephalus er derfor også oftest velindiceret medmindre der er tale om en patient med en påvirket livsprognoсе som omtalt ovenfor. Vurdering af kræftpatientens generelle helbred og livskvalitet bør anvendes klinisk idet dette kan påvirke valget af behandling (Sørensen, Br J Cancer 1993).

Hos patienter med multiple metastaser er effekten af kirurgi uvis, da der ikke foreligger randomiserede klasse 1 eller 2 studier. Et retrospektivt studie har vist at hvis man kan fjerne alle metastaser (op til 3) ved samme kirurgiske indgreb vil overlevelsen være den samme som ses hos gruppen med fjernelse af 1 metastase. I grupperne fandtes ingen forskel hverken i den kirurgiske mortalitet eller morbiditet som følge af det større kirurgiske indgreb ved fjernelse af op til 3 metastaser (Bindal, J Neurosurg 1995).

Med andre ord vil en kirurgisk fjernelse af en cerebral metastase hos patienter med en forventet levetid på under 3-4 måneder som følge af deres primære cancersygdom ikke være indiceret.

5.2.2. Tumorstørrelse

Tumorstørrelsen har betydning i valg af behandling idet metastaser på under 3 cm i diameter kan behandles med stereotaktisk strålebehandling (se særskilt afsnit). Typisk vil små metastaser på under 1 cm med fordel kunne behandles med stereotaktisk strålebehandling idet små tumorer kan være vanskelige at finde selv med brug af navigationsudstyr. Valg af behandling i form af stereotaktisk strålebehandling eller kirurgi af metastaser i hjernen i størrelsen mellem 1 og 3 cm bør afhænge af tumors placering herunder forventet kirurgisk morbiditet, muligheden for at kunne opnå bedring i neurologiske udfaldssymptomer ved fjernelse af tumortryk ved et kirurgisk indgreb, patientens systemsygdom samt Comorbiditet.

5.2.3. Metastaseplacering

Metastasens placering er afgørende for den kirurgiske adgang, herunder risiko for neurologiske udfaldssymptomer. Præoperativ planlægning med supplerende funktionelle teknikker som MR og PET scanninger samt brug af intraoperativ neuronavigation og

kortikal mapping er under stigende anvendelse, men er dog langt fra rutine endnu. Metastaser med placering i hjernestammen, thalamus eller basal ganglier er som følge af kræftsygdommens ofte ondartede forløb ikke velegnet til åben kirurgisk fjernelse og patienterne vil kun i specielle tilfælde blive tilbudt en stereotaktisk biopsi mhp. diagnosen. Sidstnævnte kan være af særlig betydning hos patienter med særligt strålefølsomme og eller kemoterapi følsomme tumorer som småcellet lungecancer, kimcelle tumorer, lymfom, leukæmi eller myelomatose.

5.2.4. Symptomer

Det har betydning for valg af behandling om patienten har symptomer fra en metastase(r) eller ej. Symptomer i form af neurologiske udfald, tegn på forhøjet intrakranielt tryk, epileptiske anfald vil tale for operation.

5.2.5. Tekniske forhold af betydning for operation:

- Overfladisk/dyb beliggenhed, sidstnævnte arbitrært defineret som mere end 2 cm fra hjernens overflade. Overfladisk beliggenhed taler for operation.
- Størrelse har ikke større betydning for operation, hvis øvrige forhold (se ovenstående punkter) indgår i overvejelserne.
- Tydelig tumor definition på MR eller CT er afgørende for om op. kan foretages
- Udtalt peritumoralt ødem evt. med betydende masseeffekt (herniering) gør en operation vanskeligere og dermed mere risikabel men kan omvendt også tale for operation, da en biopsi i denne situation er særlig risikabel. I visse situationer kan en operation under disse omstændigheder være livsreddende.

5.2.6. Co-morbiditet

Co-morbiditet hos kræftpatienter har betydning for patienternes overlevelse og muligheder for udredning og behandling. Således optræder kronisk obstruktiv lungesygdom med høj hyppighed hos patienter med lungekræft.

5.3 Kirurgisk behandling

I hvert enkelt tilfælde fastlægges målet for operationen med information af patienten om mulige risici.

Følgende faktorer er vigtige:

- A. Lokalisation
- B. Dissektion
- C. Komplikation

- A. Lokalisation: Lokalisation af tumor gøres bedst og mest nøjagtigt ved hjælp af neuronavigation. Udmåling kan også foregå ud fra kendte kranie "landmarks" som sutura coronalis/sagitalis, øjenbrynsbuen og ydre øregang. Enhver teknik indeholder fordele og ulemper og stiller forskellige krav til den enkelte kirurgs kompetencer. Teknikkernes fordele bør vægtes i forhold til deres nøjagtighed samt anvendeligheden ved f.eks. anlæggelse af hudincision og kraniotomien samt realtids billeddannelse. Ultralyd (UL) og intraoperativ MR, evt. CT (er teknikker som er realtids og kan dermed tage højde for den brain-shift som kommer i forbindelse med fjernelse af en metastase og som kan være på flere centimeter). Når tumor er lokaliseret og evt. overliggende funktionel cortex er identificeret vælges den optimale adgang til metastasen – se tabellen nedenfor.
- B. Dissektion: Metastaser vokser ekspansivt og kan makroskopisk let adskilles fra hjernen og vil ikke indeholde fungerende hjernevæv. Metastaserne har ofte en gliotisk pseudokapsel og ved hjælp af stump dissektion, bipolar koagulation og mikrosaks fjernes metastasen indenfor kapslen eller umiddelbart uden på kapslen. Formålet med dissektionen omkring metastasen er:
 - i. Nedsættelse af blodtab. Tumorkar koaguleres og overklippes og adskilles fra fødearterien hvorved blodforsyningen afbrydes. Ved større tumorer må disse dog fjernes gennem en central udhuling af metastasen for at opnå tilstrækkelig plads til at manipulere tumor væk fra hjernen og teknikken må ofte anvendes ved tumorer som er placeret i tæt relation til funktionel cortex (piecemeal). Ofte vil større tumorer indeholde en cyste eller en central nekrose. Til en piecemeal fjernelse kan der anvendes en ultralydsaspirator. Dette kan være forbundet med blødning som dog standser når tumor er fjernet.

- ii. Reducerer recidivrisikoen. Denne afhænger bl.a. af tumors volumen samt den kirurgiske teknik (Patel 2010, Yoo 2009). Således vil en fjernelse i et stykke (en bloc) indebære en mindre risiko for recidiv end stykvis (piecemeal) fjernelse. Hermed reduceres også risikoen for leptomeningeal udsæd af tumorceller (Suki 2008). Hvis det er muligt pga. metastasens placering kan man udover metastasen, også fjerne ca. 5 mm af den omliggende hjerne svarende til tumorlejet, hvilket skulle bidrage til at nedsætte recidivrisikoen (Yoo 2009). Evidensen er dog begrænset.

	Lokalisation	Adgang	Kommentar
supratentorial	Lateral kortikal eller subkortikal	Transkortikal/ trans-sulcus	Neuronavigation til placering af kraniotomien. Trans-sulcus adgang giver risiko for arterielæsion samt giver mindre frilægning af målområdet. Ved større og dybere placerede metastaser kan begge adgange kombineres
	Medial kortikal eller subkortikal	Interhemisfærisk	Neuronavigation til placering af kraniotomien
	Dybt placeret i hvid substans	Interhemisfærisk/ transkortikal/trans-sulcus	Neuronavigation til intraoperativ navigation
	Insula	Trans-sylvisk/transkortikal	Vanskelig tilgængelig og grundet de vaskulære forhold ikke egnet til billedvejledt stereotaktisk nålebiopsi
infratentorial	Midtlinie hemisfære	Trans-parenkymatøs	Adgange mere begrænset. Hovedparten fjernes gennem transparenkymatøst gennem midtlinie- eller hemisfære adgang. Lateral placerede metastaser kan fjernes gennem cisternen i den CPA..
	Lateral hemisfære	Lateral parenkymatøs /cerebellopontine vinkel (CPA)	
	Vermis	Trans-vermis	

Der kan være særlige tekniske forhold i forbindelse med operationen, som man skal være opmærksom på, se skema:

Kirurgiske situationer med øget risiko for ikke-radikal tumorfjernelse:

Operations situation	Årsag til manglende radikalitet
Store metastaser	Resektionskaviteten klapper sammen, bliver svær at overskue. Tumor fjernes i stykker – et lille efterladt tumorvolumen kan overses
Cystiske metastaser	Resektionskaviteten klapper sammen, bliver svær at overskue. Tumorranden er et tyndt lag af tumorceller – små områder, der efterlades, kan overses
Cerebellare metastaser	Lejring til optimal adgang er generelt vanskeligere end ved supratentorielle tumorer

C. Komplikationer: Dødeligheden inden 30 dage efter fjernelse af en cerebral metastase er ved brug af mikrokirurgiske teknikker tæt på 0% (Patchell, N Engl J Med 1990, Bindal, J Neurosurg 1996). Mikrokirurgisk teknik indbefatter at minimere hjerneretraktion, undgå at lædere arterier og vener i den omkringliggende hjerne samt at anvende et operationsmikroskop. Den kirurgiske morbiditet efter fjernelse af en cerebral metastase er lavere end sammenlignet med den kirurgiske fjernelse af et malignt gliom og indbefatter forværring af den neurologiske tilstand (op til 5%) og ikke-neurologiske komplikationer herunder postoperativt hæmatom, lungeemboli, sårinfektion, DVT og pneumoni (ca. 10%). Risikoen for komplikationer er mindst hos unge patienter (<40 år) i god klinisk status og med en tumor beliggende i et ikke-elokvent område og størst hos en ældre patient i dårlig status og med en tumor i et elokvent område (Sawaya, Neurosurgery 1998). Mortaliteten og morbiditeten indenfor 30 dage registreres ikke systematisk på de neurokirurgiske afdelinger i Danmark ligesom den kirurgiske behandling ikke skal leve op til foruddefinerede indikatorer. Risikoen for komplikationer under operationen reduceres ved at anvende standart neuroanæstesiologiske principper som nedsætter risikoen for udvikling af hjerneødem og sikrer en sufficient cerebral perfusion.

5.3. Litteratur

1. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, Ammirati M, Robinson PD, Andrews DW, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Ryken TC, Linskey ME. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010 Jan;96(1):33-43.
2. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. *N Engl J Med.* 1990 Feb 22;322(8):494-500. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain.
3. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Metsaars JA, Wattendorff AR, et al. *Ann Neurol.* 1993 Jun;33(6):583-90. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery
4. (Mintz, Cancer 1996: A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis
5. *Br J Cancer.* 1993 April; 67(4): 773–775. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. J. B. Sørensen, M. Klee, T. Palshof, and H. H. Hansen
6. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, Shiu A, Hassenbusch SJ, Shi WM, Sawaya R.. *J Neurosurg.* 1996 May;84(5):748-54.
7. *J Neurosurg.* 2008 Feb;108(2):248-57. doi: 10.3171/JNS/2008/108/2/0248. Comparative risk of leptomeningeal disease after resection or stereotactic radiosurgery for solid tumor metastasis to the posterior fossa. Suki D, Abouassi H, Patel AJ, Sawaya R, Weinberg JS, Groves MD.
8. *J Neurosurg.* 2009 Apr;110(4):730-6. doi: 10.3171/2008.8.JNS08448. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. Yoo H, Kim YZ, Nam BH, Shin SH, Yang HS, Lee JS, Zo JI, Lee SH.
9. *Neurosurgery.* 1998 May;42(5):1044-55; discussion 1055-6. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi WM, Wildrick DM.

6. Recidiv af hjernemetastase

6.1. Indledning

Recidiv af hjernemetastaser ses efter alle typer af behandling. Recidiv kan optræde lokalt svarende til den behandlede metastase (in loco) eller fjernt fra denne (de novo). Risikoen for recidiv efter kirurgi og stereotaktisk radiokirurgisk behandling er op til 50 % og antages ikke at være forskellig mellem de to behandlinger.

Risikoen for såvel lokal- som fjernrecidiv i hjernen kan reduceres hvis kirurgi eller stereotaktisk strålebehandling suppleres med helhjerne strålebehandling, hvilket førstnævnte anbefales (svagt) i NKR for hjernemetastaser, mens spørgsmålet ikke er besvaret i forbindelse med stereotaktisk strålebehandling. Prisen for denne effekt er risiko for kognitiv skade (Chang et al 2009; Soffietti et al. 2010). Endvidere har flere studier ikke vist forlænget overlevelse eller bedre livskvalitet som resultat af supplerende helhjerne strålebehandling (Aoyama et al. 2006; Aoyama et al. 2007; DeAngelis et al. 1989; Kocher et al. 2010; Patchell et al. 1998; Patchell et al 2006). De faktorer der spiller en rolle ved stillingtagen til den første behandling gælder også ved vurdering er genbehandling. Ydermere spiller varigheden af sygdomsfri periode siden sidste behandling/operation en rolle. (Sills AK, Neurosurgery 2005).

For yderligere detaljeret information, se Patel et al. 2011.

I dette afsnit vil vi søge at besvare følgende hovedspørgsmål:

1. Hvornår bør man tilbyde behandling af hjernemetastase recidiv?
2. Hvilket screeningsprogram for hjernemetastaser recidiv bør man tilbyde?

6.2. Behandling af hjernemetastaser recidiv

I det følgende gennemgås kort evidensen for effekt af behandling af hjernemetastaser recidiv med kirurgi, stereotaktisk radiokirurgisk og helhjernestrålebehandling. Det skal i denne forbindelse pointeres af NKR for behandling af hjernemetastaser i spørgsmålet om behandling af recidiv af hjernemetastase skriver "Det er god praksis kun efter nøje overvejelse at give lokalbehandling.... ved recidiv af hjernemetastaser til patienter tidligere behandlet med helhjernebestråling...."

6.2.1. Kirurgi

Der er flere studier der indikere en effekt af reoperation af cerebrale metastaser hos patienter med stabil systemisk sygdom, der er dog alene tale om deskriptive retrospektive studier (Arbit el al. 1995; Bindal et al. 1995; Jagannathan et al. 2010; Kano et al. 2009; Troung et al. 2006 Vecil et al. 2005)..

6.2.2. Stereotaktisk strålebehandling

Der er flere studier der indikerer effekt af stereotaktisk strålebehandling på lokalt recidiv af hjernemetastaser (Chao et al. 2008; Kwon et al 2007; Mehta et al. 2005; Noel et al 2001; Noel et al. 2003; Sheehan et al. 2005). Der er dog ikke tale om solid evidens for forlænget overlevelse. Risikoen for radionekrose stiger med antallet af behandlinger til samme område.

6.2.3. Helhjerne bestråling

Gentaget helhjernestrålebehandling antages generelt at medføre uacceptabel stor risiko for kognitive skader. Effekt af sådan genbehandling er dog kun undersøgt i et enkelt retrospektivt studie, hvor der fandtes effekt, med størst effekt hos patienter der havde haft godt respons på den første serie af helhjerne strålebehandling (Sadikov et al. 2007)

6.3. Kontrolprogram for patienter behandlet for hjernemetastaser

Der er ingen opgørelser som belyser værdien af billeddiagnostiske undersøgelser til kontrol for recidiv af hjernemetastaser, og der er ikke fundet studier som sammenligner forskellige billedmodaliteter (CT & MR). Generelt anbefales MR-skanning, dels fordi MR er mere sensitiv og dels af strålehygiejniske grunde. Man kan dog overveje om disse argumenter er relevante når målet er at identificere recidiv af hjernemetastaser med henblik på genbehandling.

Der er ikke evidens for hvor hyppigt en sådan opfølgning bør foregå. Der henvises i den forbindelse til afsnit 4.4.8

6.4. Anbefalet opfølgnings- og behandlingsalgoritme i Danmark

- Billeddiagnostisk opfølgning med MR-skanning efter behandling af hjernemetastaser, anbefales hver 3. måned (tidligere ved cerebrale symptomer), så længe behandling af et cerebralt recidiv findes indiceret.

- Hvis der er differentialdiagnostisk usikkerhed mellem lokalrecidiv og radionekrose efter stereotaktisk strålebehandling kan FDG-PET eller FET-PET være vejledende, men ingen af disse undersøgelser er sikre diagnostiske.
- Ved lokal- eller fjernrecidiv anbefales det at behandlingsindikation stilles ud fra de samme kriterier som ved primær behandling af hjernemetastaser. Ved lokal genbehandling med stereotaktisk strålebehandling øges risikoen for strålenekrose.
- Ved behandling af recidiv inden for 3 måneder anbefales supplerende helhjerne strålebehandling, såfremt patienten ikke tidligere er behandlet med helhjerne strålebehandling. Helhjernerstrålebehandling anbefales dog ikke hvis patientens tumortype er relativ resistent for strålebehandling (eksempelvis malignt melanom og hypernefrom).
- Helhjerne strålebehandling anbefales ikke til patienter der tidligere er behandlet med helhjerne bestråling.
- Kemoterapeutisk behandling af hjernemetastase recidiv vurderes individuelt.
- Da der ikke er konsensus om opfølgning af disse patienter, anbefaler arbejdsgruppen at opfølgning primær varetages af den DMCG gruppe, som primært har behandlet patienten, forudsat at der er tale om kendt cancer. Ved ukendt cancer foregår denne opfølgning nogle steder i særlige teams på onkologiske afdelinger. Det vil dog ofte være naturligt at den opererende læge ser patienten til en enkelt postoperativ kontrol.

6.5. Litteratur

1. Aoyama H, Shirato H, Tago M et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases. *JAMA* 2006;295:2483-91.
2. 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. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2007;68(5):1388-95.
3. Arbit E, Wronski M, Burt M, et al.. The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 1995;76:765-773.
4. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, et al. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg* 1995;83:600-604
5. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:1037-44
6. Chao ST, Barnett GH, Vogelbaum MA, et al. Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy. *Cancer* 2008; 113(8):2198-2204.
7. DeAngelis L, Delattre JY, Posner J. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989;39:789-96.
8. Jagannathan J, Bourne TD, Schlesinger D, Yen CP, Shaffrey ME, Laws ER Jr, Sheehan JP. *Neurosurgery*. 2010 Jan;66(1):208-17.
9. Kano H, Kondziolka D, Zorro O, et al. The results of resection after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurosurg* 2009; 111(4):825- 831.
10. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U et al. Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study *J Clin Oncol* 2011;29(2):134-41
11. Kwon KY, Kong DS, Lee JI, et al. Outcome of repeated radiosurgery for recurrent metastatic brain tumors. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109(2):132-137.
12. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(1):37-46. Giver ikke noget om genbehandling
13. Noel G, Proudhon MA, Valery CA, et al. Radiosurgery for re-irradiation of brain metastasis: results in 54 patients. *Radiother Oncol* 2001; 60(1):61-67.
14. Noel G, Medioni J, Valery CA, et al. Three irradiation treatment options including radiosurgery for brain metastases from primary lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41(3):333-343.
15. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Post- operative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280:1485-1489.
16. Patchell R, Regine W, Loeffler J, et al. Radiosurgery plus whole-brain radiation therapy for brain metastases. *JAMA* 2006;296:2089-90.
17. Patel SH, Robbins JR, Videtic GM et al. Follow-up and retreatment of brain matastases. American college of radiology, ACR appropriateness criteria. 199, updated 2011. http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelOnRadiationOncologyBrainMetastasesWorkGroup/FollowUpandRetreatmentofBrainMetastasesDoc1.aspx
18. Sadikov E, Bezjak A, Yi QL, et al. Value of whole brain re- irradiation for brain metastases--single centre experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19(7):532-538.

19. Sheehan J, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery for patients with recurrent small cell lung carcinoma metastatic to the brain: outcomes and prognostic factors. *J Neurosurg* 2005; 102 Suppl:247-254.
20. Truong MT, St Clair EG, Donahue BR, et al. Results of surgical resection for progression of brain metastases previously treated by gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery* 2006; 59(1):86-97; discussion 86-97.
21. Vecil GG, Suki D, Maldaun MVC, et al. Resection of brain metastases previously treated with stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 2005; 102:209-15.

7. Strålebehandling.

Etablerede behandlingsmetoder for hjernemetastaser kan inddeles i fokal behandling og non-fokal behandling. Principperne er vist i nedenstående tabel.

Tabel: Fokale og non-fokale behandlingsmetoder. De nævnte metoder er almindeligt anvendt til neurokirurgisk og onkologisk behandling af hjernemetastaser.

	Fokal behandling	Non-fokal behandling
Definition	Behandling i et afgrænset område uden påvirkning af hjernen i øvrigt	Behandling, der involverer større dele af eller hele hjernen
Tilsligtet virkning	Målrettet eliminering af enkelte metastaser	Tumor kontrol af flere/mange metastaser
Ulemper	Forhindrer ikke fjernmetastaser udenfor det behandlede område	Behandlingsintensiteten reduceres for at kunne tolereres i større områder/systemisk
Typer	Kirurgisk fjernelse Fokal/stereotaktisk strålebehandling	Helhjernebestråling Kemoterapi

Antallet af metastaser har betydning for, om der vælges behandlingsmodalitet indenfor det fokale eller det non-fokale spektrum, eftersom "et mindre antal foci" betragtes som begrænset CNS involvering og "et større antal" som dissemineret CNS involvering.

For solitære hjernemetastaser er der klasse 1 evidens for, at effektiv lokal tumorkontrol enten i form af kirurgisk tumorfjernelse eller fokal strålebehandling øger både den funktionelle prognose og overlevelsen (Patchell 1990, Linskey 2010).

Det maksimale antal metastaser, hvor fokal behandling bør foretrækkes, kan ikke defineres nøjagtigt, da der aktuelt ikke eksisterer evidens, det tillader at opstille præcise kriterier. Grænsen sattes oprindeligt ved tre på grundlag af publikationer, der viste at patienter med op til 3 metastaser har en signifikant længere overlevelse end patienter med > 3 metastaser. Tendensen i løbet af de seneste ca. 5 år gået i retning af fokal målrettet behandling for flere metastaser (Yamamoto 2012, Knisely 2010). Dette skyldes formentlig både mere udbredt brug af at kombinere kirurgi og stereotaktisk strålebehandling samt bedre teknikker, der reducerer utilsigtet skadelig påvirkning af det omgivende raske hjernevæv, hvilket skubber grænsen for det samlede antal fokale behandlingstiltag opad.

7.1. Stereotaktisk strålebehandling eller operation?

Der findes ingen evidens for, om den ene metode er bedre end den anden, men meta-analyser støtter at disse to metoder nok er ligeværdige. Der er to umiddelbare årsager til, at sammenligning af de to behandlingsmetoder ikke er så simpel, som man umiddelbart skulle tro. For det første findes der ikke direkte sammenlignende undersøgelser ud over få, mindre og retrospektive opgørelser (O'Neill 2003). For det andet er meta-analyser vanskeliggjort af, at de accepterede rekommandationer for hhv. kirurgi og operation er forskellige (Kalkanis 2010, Linskey 2010), således at de to forskellige populationer af metastasepatienter ikke er sammenlignelige

Almindeligt accepterede indikationer for valg af behandlingsmodalitet:



Kirurgi	Fokal/stereotaktisk strålebehandling
Tumor > 3 cm diameter og/eller masseeffekt/midtlinjeskift	Tumor < 3 cm i diameter
Superficiel beliggenhed	Profund beliggenhed
Cerebellar tumor med (risiko for) kompression af 4. ventrikel	Patienter med øget kirurgisk risiko

7.2. Generelle forhold.

Tidligere skelnede man skarpt mellem

- "konventionel" radioterapi
 - feltet defineredes med mindre rumgeometrisk præcision
 - målområdet derfor typisk omfattet af et ret stort behandlingsfelt
 - på grund af feltstørrelse/bestrålet volumen kun egnet til fraktioneret behandling
- stereotaktisk strålebehandling
 - den rumgeometriske præcision er stor

- målområdet inkluderes i et felt, som er rum-geometrisk tilpasset tumor volumen
- behandlingen er oftest en enkelt fraktion ("radiokirurgi", SRK) – betydeligt sjældnere fraktioneret ("stereotaktisk radioterapi", SRT)

Den teknologiske udvikling har imidlertid betydet, at den rumgeometriske præcision ved strålebehandling (RT) generelt er stærkt forbedret, og at terminologien "konventionel strålebehandling" derfor er blevet obsolet. I praksis står det behandlingsmæssige valg for strålebehandling af hjernemetastaser derfor mellem strålebehandling med høj rum-geometrisk præcision eller helhjerne bestråling.

Fokal/stereotaktisk strålebehandling udføres i langt de fleste tilfælde som enkeltfraktionsbehandling (SRK). Hvis der skal behandles flere metastaser, udføres dette i samme behandlingsseance. Strålefeltet defineres typisk af 90 % isodosiskurven svarende til tumormargin. Dosis er sædvanligvis 18 Gy sv.t. tumors periferi. I sjældne tilfælde, hvor tumor er beliggende i relation til særligt strålefølsomme dele af CNS kan man for at nedsætte risikoen for stråleskade enten give en enkelt fraktion i reduceret dosis eller i stedet give s.k. "hypo-fraktioneret" behandling, f.eks. 30 Gy fordelt på 10 fraktioner. Eksempler er metastaser beliggende ved chiasma eller i relation til hjernestammen.

7.2.1. Fokal strålebehandling

Fokal strålebehandling kan anvendes på solitære hjernemetastaser med en maksimal størrelse på 3-3½ cm i diameter. Hvis der er flere metastaser, vurderes både den samlede CNS tumorbyrde og deraf følgende stråle eksponering af hjernen ud fra antallet af metastaser og deres størrelse. Hvis dette medfører et stort og evt. konfluerende samlet omfang af strålefelter, er fokal strålebehandling ikke gennemførlig. Man vil almindeligvis acceptere at behandle to processer op til omkring 2½-3 cm i diameter. Hvis det drejer sig om små metastaser (< ca. 1 cm i diameter), vil man undertiden behandle op til 4 processer. (Knisely 2010). Se også afsnit nedenfor om kombinationsbehandling.

7.2.2. Helhjernebestråling. Behandling af multiple metastaser

Helhjerne bestråling (WBI) er en effektiv pallierende behandling, hvor 70 til 90 % af patienterne vil få symptomlindring. Alligevel vil 25-50 % dø af intrakraniell progression. Median overlevelsen efter konventionel strålebehandling er mellem tre og seks måneder

med et- og to-års overlevelse på henholdsvis 12 % og 4 % afhængig af type og primær tumor.

Der har været forsøgt mange forskellige doseringer og fraktioneringsmønstre, men man har ikke kunnet påvise nogen forskel i overlevelse når man sammenlignede totaldoser strækkende sig fra 20-50 Gy givet i en periode fra 1-4 uger. Dog synes den intrakranielle relapsfrekvens at være lavere efter helhjernebestråling med 2 Gy X 20 end efter 5 Gy x 4 uden at medføre forringet livskvalitet (Graham 2010)

Da helhjernebestråling medfører neurokognitiv deficit pågår der kliniske undersøgelser med hippocampus besparende bestråling. Der foreligger dosimetriske undersøgelser der viser at teknikken er gennemførlig, men endnu ikke kliniske resultater. Et studie har vist at 96.7% af de undersøgte hjernemetastaser er lokaliseret >5 mm fra hippocampus, så risikoen for ikke at få tumor kontrol er acceptabel. (Amol Ghia 2007)

7.2.3. Kombinationsbehandling

Operation og fokal strålebehandling kan kombineres for at øge chancerne for reel cancer sanering i hjernen. De typiske kombinations scenarier er vist i tabellen.

Ofte forekommende kombinationer af fokal behandling

Primært planlagt kombinationsbehandling	"Rescue" af CNS recidiv
<ul style="list-style-type: none"> • Operation af en stor metastase • Efterfølgende SRK af yderligere små metastaser 	<ul style="list-style-type: none"> • Lokalt recidiv efter tidligere operation • SRK af recidivtumor
<ul style="list-style-type: none"> • Operation af en stor, overfladisk metastase • Efterfølgende SRK af profund metastase 	<ul style="list-style-type: none"> • Lokalt recidiv efter tidligere SRK • Operation hvis recidivet er tilgængeligt • Evt. re-SRK hvis operation ikke er mulig og der ikke er dissemineret CNS sygdom
<ul style="list-style-type: none"> • Tilsigtet eller mistænkt efterladt tumorrest • Efterfølgende SRK af tumorresten *) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fjernrecidiv efter tidligere fokal behandling • Fokal behandling i nye metastaser efter principper i tabel Y
	<ul style="list-style-type: none"> • Progression af 1-2 metastaser efter WBRT • SRK eller operation af disse

En anden kombination af kirurgi og SRK er stereotaktisk eller ultralydsvejledt aspiration af store cystiske metastaser med flydende indhold med henblik på reduktion af tumorvolumen og efterfølgende SRK.

Relationer mellem fokal behandling og WBRT er omtalt i afsnittet om helhjernebestråling.

*)Det skal bemærkes at NKR for behandling af hjernemetastaser anbefaler at man overvejer at kombinere operativ resektion og helhjernebestråling ved behandling af én hjernemetastase.

7.3. Understøttende behandling

De fleste patienter med cerebral metastase har en i forvejen kendt cancersygdom. Tidligere bestråling af primærtumor har ingen betydning for valg af behandling af hjernemetastaser. Systemisk kemoterapi kan medføre drastiske ændringer i blodbilledet, hvilket øger den kirurgiske risiko. I sådanne tilfælde foretrækkes SRK fremfor operation.

7.4. Steroidbehandling

Behandling af patienter med hjernemetastaser fører praktisk taget aldrig til helbredelse, målet er kontrol af patientens hjernemetastaser. Steroidbehandling bør kun iværksættes, hvis der er symptomer, ikke kun fordi der f.eks. er ødem på en skanning. Selvom en randomiseret undersøgelse har vist at 4 mg dexametason er ligeså effektivt og mindre toksisk end 16 mg, hos patienter uden truende herniering (Vecht 1994) anvendes i Danmark hyppigst prednisolon med en startdosis på 100 mg, typisk som en enkelt dosis om morgenen, men på baggrund af den nævnte undersøgelse kan man naturligvis sætte spørgsmålstegn ved denne praksis. Dosis aftrappes så hurtigt som muligt til mindste effektive dosis for at reducere bivirkningerne (psykiske ændringer, søvnløshed, myopati, vægtøgning, ødem, hyperglykæmi, gastritis, immunsuppression, osv.). Symptomatisk effekt ses typisk inden for 1 til 2 døgn, og maksimal effekt nås inden for 1 uge. Nedtrapping af prednisonbehandlingen kan sædvanligvis påbegyndes en uge efter afsluttet strålebehandling (Ryken 2010) og i løbet af den første postoperative uge efter ukompliceret kirurgisk metastase excision. Hvis der gives fokal behandling med CNS-kurativt sigte, bør steroid udtrappes helt efter afsluttet CNS behandling. Aftrappingsraten afhænger af, hvor længe patienten har fået steroid, idet behandling under tre ugers varighed ofte kan trappes helt ud i løbet af ca. en uge og behandling over tre ugers varighed bør udtrappes langsommere af hensyn til restitution af patientens fysiologiske hormonproduktion.

7.5. Antiepileptisk behandling

Antiepileptika er kun indiceret, hvis der har været et epileptisk anfald. Ved hjernetumorer er det accepteret at man påbegynder antiepileptisk behandling efter kun ét anfald, fordi der er en strukturel årsag til anfaldet. Valg af præparat og dosering følger gængse anbefalinger. Behandlingen kan ordineres af enhver læge, men hvis der ikke opnås acceptabel anfaldskontrol, bør der henvises til neurolog. Man skal i alle tilfælde være opmærksom på, at antiepileptika har udbredt interaktion med andre lægemidler.

7.6. Litteratur

1. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990 Feb 22;322(8):494-500.
2. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, Ammirati M, Robinson PD, Andrews DW, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Ryken TC, Linskey ME. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010 Jan;96(1):33-43.
3. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, Ammirati M, Cobbs CS, Gaspar LE, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Ryken TC, Kalkanis SN. 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 Neurooncol.* 2010 Jan;96(1):45-68.
4. O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ, Pollock BE, Ballmann KV, O'Fallon JR. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, Apr 1;55(5):1169-76
5. Yamamoto M, Kawabe T, Barford BE. How many metastases can be treated with radiosurgery? *Prog Neurol Surg.* 2012;25:261-72.
6. Knisely JP, Yamamoto M, Gross CP, Castrucci WA, Jokura H, Chiang VL. Radiosurgery alone for 5 or more brain metastases: expert opinion survey. *J Neurosurg.* 2010 Dec;113 Suppl:84-9.
7. Ruge MI, Kocher M, Maarouf M, Hamisch C, Treuer H, Voges J, Sturm V. Comparison of stereotactic brachytherapy (125 iodine seeds) with stereotactic radiosurgery (LINAC) for the treatment of singular cerebral metastases. *Strahlenther Onkol.* 2011 Jan;187(1):7-14.
8. Petr MJ, McPherson CM, Breneman JC, Warnick RE. Management of newly diagnosed single brain metastasis with surgical resection and permanent I-125 seeds without upfront whole brain radiotherapy. *J Neurooncol.* 2009 May;92(3):393-400.
9. (Graham PH, Bucci J, Browne L. Randomized comparison of whole brain radiotherapy, 20 Gy in four daily fractions versus 40 Gy in 20 twice-daily fractions, for brain metastases. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 77, No. 3, pp. 648–654, 2010).
10. (Amol Ghia, Wolfgang A. Tomé, Sayana Thomas, George Cannon, Deepak Khuntia, John S. Kuo, Minesh P. Mehta, Distribution of Brain Metastases in Relation to the Hippocampus: Implications for Neurocognitive Functional Preservation, *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, Volume 68, Issue 4, 15 July 2007, Pages 971-977, ISSN 0360-3016, 10.1016/j.ijrobp.2007.02.016. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301607003124>))
11. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. 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(4):675-680.)
12. Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Cobbs CS, Gaspar LE, Kondziolka D, Linskey ME, Loeffler JS, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Kalkanis SN. *J Neurooncol.* 2010 Jan;96(1):103-14.