

The page features several large, abstract, light green shapes that sweep across the background. One shape starts at the top center and curves downwards and to the left. Another larger shape starts from the right edge and curves downwards and to the left, partially overlapping the first shape.

REGIONALA VÅRDPROGRAM/RIKTLINJER 2008

# Hjärnmetastaser

**OC**

ONKOLOGISKT CENTRUM  
VÄSTRA SJUKVÅRDSREGIONEN

REGIONALA VÅRDPROGRAM 2008

# Hjärnmetastaser

ONKOLOGISKT CENTRUM  
VÄSTRA SJUKVÅRDSREGIONEN

Här finner ni aktuella vårdprogram, riktlinjer och rapporter:

Onkologiskt centrum  
Västra sjukvårdsregionen  
Sahlgrenska Universitetssjukhus  
413 45 GÖTEBORG

Tfn            031 - 343 90 60  
Fax            031 - 20 92 50

E-post        mail@oc.gu.se  
Hemsida      www.oc.gu.se

© Onkologiskt centrum, Västra sjukvårdsregionen  
**ISSN: 1652-4977 - 19**  
Onkologiskt centrum  
Göteborg 2008

# Förord

Omhändertagande av patienter med hjärnmetastaser innebär ett betydande kliniskt arbete. Patienterna sköts av många olika specialister vilket ställer stora krav på samordning.

Andelen patienter med metastas till hjärnan har ökat allt efter att möjligheten till behandling av primärtumören har ökat.

Syftet med detta vårdprogram är att skapa riktlinjer för remisshantering och behandling av patienter med metastaser i hjärnan för Västra sjukvårdsregionen.

Riktlinjerna i detta vårdprogram bygger på ett mångårigt nationellt samarbete med bl.a. Lund och Uppsala. Lund har sammanställt ett regionalt vårdprogram 2005. Vi har fått möjlighet att använda oss av den värdefulla skrivningen av bakgrundsfakta som ingår i Lunds vårdprogram och som främst har sammanställts av Docent Anita Gustafsson, Onkologiska kliniken Lund.

Regionala rekommendationer för Västra sjukvårdsregionen har utarbetats av en multidisciplinär vårdprogramgrupp.



# Innehållsförteckning

<b>Förord .....</b>	<b>.....</b>
<b>Vårdprogramgrupp .....</b>	<b>.....</b>
<b>Bakgrund .....</b>	<b>1</b>
Incidens .....	1
Lokalisation .....	3
<b>Diagnostik och utredning .....</b>	<b>4</b>
Kliniska symtom .....	4
Differentialdiagnoser .....	4
Utredning .....	5
<i>Radiologisk diagnostik</i> .....	5
<i>Övrig diagnostik</i> .....	6
<i>Morfologisk diagnostik</i> .....	6
<b>Prognosfaktorer .....</b>	<b>7</b>
<b>Behandlingsmodaliteter .....</b>	<b>11</b>
Kortikosteroider .....	11
Antikonvulsiv terapi .....	11
Kemoterapi .....	12
Hormonell behandling .....	12
Kirurgi .....	12
Strålbehandling .....	13
<i>Biverkningar/Seneffekter efter helhjärnbestrålning</i> .....	18
<i>Biverkningar/Seneffekter efter stereotaktisk strålbehandling</i> .....	19
<b>Västra sjukvårdsregionens rekommendation för remisshantering och behandling .....</b>	<b>21</b>
Remisshantering .....	21
<i>Central remissinstans</i> .....	21
<i>Neuroonkologisk tumörrond</i> .....	21
Primära behandlingsrekommendationer för olika RPA klasser* .....	22
<b>Uppföljning .....</b>	<b>23</b>
<b>Progress av cerebral metastasering efter behandling .....</b>	<b>24</b>
<i>Kemoterapi</i> .....	24
<i>Kirurgi</i> .....	24
<i>Strålbehandling</i> .....	24
<b>Referenser .....</b>	<b>25</b>
<i>Standardiserat formulär för hjärnmetastasbehandling i Västra sjukvårdsregionen</i> .....	31
<i>Förkortningar/Definitioner</i> .....	33
<i>KPS; Karnofsky performance score</i> .....	33
<i>Responskriterier</i> .....	33

# Vårdprogramgrupp

Gertrud Berg (ordf.)	Enheten för onkologi SU/Sahlgrenska
Christer Ewaldson	Neurosjukvården SU, Neurologi
Karl-Erik Jakobsson	Neurosjukvården SU, Neurokirurgi
Lars Jönsson	Enheten för radiologi SU
Dan Lundstedt	Enheten för onkologi SU/Sahlgrenska
Elisabeth Löfdahl	Primärvården Göteborg
Carin Persson	Onkologen SÄS Borås
Hans Silander	Neurosjukvården SU, Neurokirurgi
Elisabeth Smedberg	Enheten för onkologi SU/Sahlgrenska
Jan-Henry Svensson	Kirurgi/Cytostatikaenheten SKAS KSS
Zahra Taheri-Kadkhoda	Enheten för onkologi SU/Sahlgrenska
Ivan Ivanoff	Onkologen SÄS Borås
Katja Werlenius	Enheten för onkologi SU/Sahlgrenska
Charlotta Örndal	Institution för laboratoriemedicin, avd. för cytologi SU/Sahlgrenska

## **Redaktionskommitté**

Gertrud Berg (ordf.)	Enheten för onkologi SU/Sahlgrenska
Hans Silander	Neurosjukvården SU, Neurokirurgi
Katja Werlenius	Enheten för onkologi SU/Sahlgrenska
Ann-Sofi Isaksson	Onkologiskt centrum Västra sjukvårdsregionen

# Bakgrund

Metastasering till hjärnan förekommer ofta hos cancerpatienter och kräver skyndsamt och adekvat handläggning då tillståndet snabbt kan bli livshotande. Detta beror framför allt på att intrakraniella metastaser växer i ett slutet rum där den nytillkomna volymökningen till en början kan kompenseras genom minskad intrakraniell likvor- och blodvolym. När dessa reserver utnyttjats fullt orsakar en mycket liten ytterligare volymökning en betydande tryckstegring, vilket kan få fatala konsekvenser.

Patienter med cerebrala metastaser har som regel dålig prognos. Medianöverlevnad utan behandling uppges till 1 månad, med kortikosteroider 2 månader och 3-6 månader med strålbehandling. Majoriteten av patienterna avlider pga. progressiv extrakraniell sjukdom, men hos en avsevärd andel är dödsorsaken okontrollerad cerebral sjukdom.

Även om det finns enstaka patienter, som lever länge/botas efter behandling (huvudsakligen efter resektion följt av strålbehandling) måste terapin i de flesta fall betraktas som palliativ. Av cirka 500 patienter, som fått strålbehandling med eller utan operation i Lund 1985-95 har drygt 1 % botats (Kinhult 2005).

Hur patienter med cerebrala metastaser bör behandlas har sedan lång tid debatterats intensivt. Målsättningen är att lindra neurologiska symtom och att uppnå långvarig kontroll av hjärnmetastaserna. För att fatta ett klokt beslut om lämplig behandling för den enskilde patienten måste många faktorer vägas in och handläggning ske i samarbete med berörda specialister. Tabell 1 visar vilken behandling patienter i Västra Götalandsregionen har fått under perioden 2000-2006.

**TABELL 1**

År	JK SU Strålbehandling	SÅS Borås Strålbehandling	Neurokirurgi SU Extirpation
2000	89	38	14
2001	96	41	14
2002	119	31	17
2003	102	23	12
2004	118	31	23
2005	134	53	35
2006	163	48	19
<b>Totalt</b>	<b>821</b>	<b>265</b>	<b>134</b>

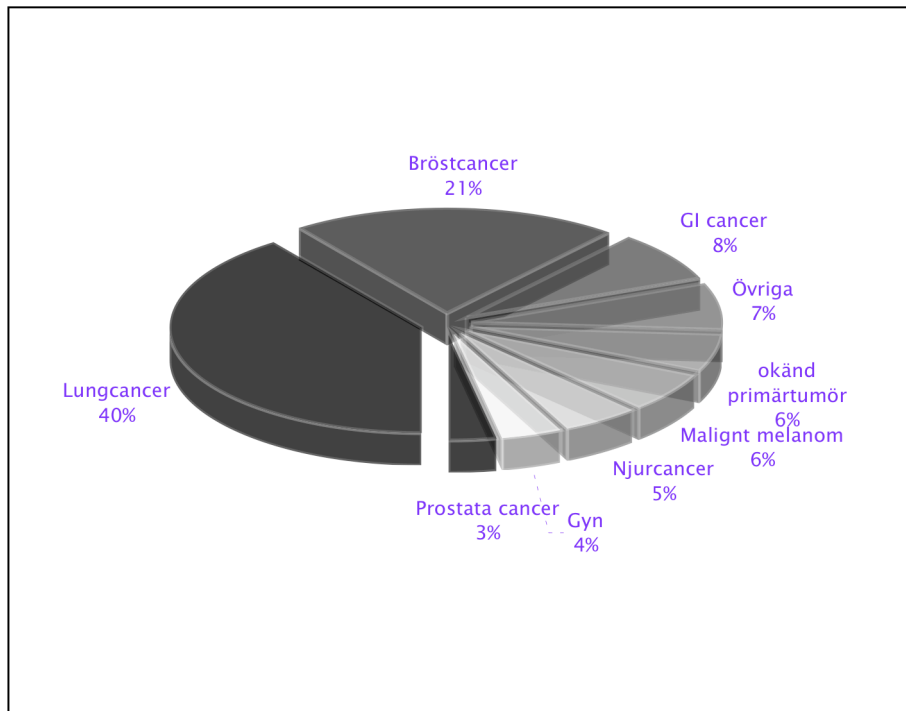
*Patienter med hjärnmetastaser som erhållit behandling (SU och SÅS 2000-2006)*

## Incidens

Hjärnmetastaser är den vanligaste intrakraniella tumörmanifestationen. Praktiskt taget alla maligniteter kan metastasera till hjärnan. De vanligaste primära tumörerna är lungcancer, bröstcancer, malignt melanom, njurcancer och coloncancer (se Figur 1 och Figur 2).

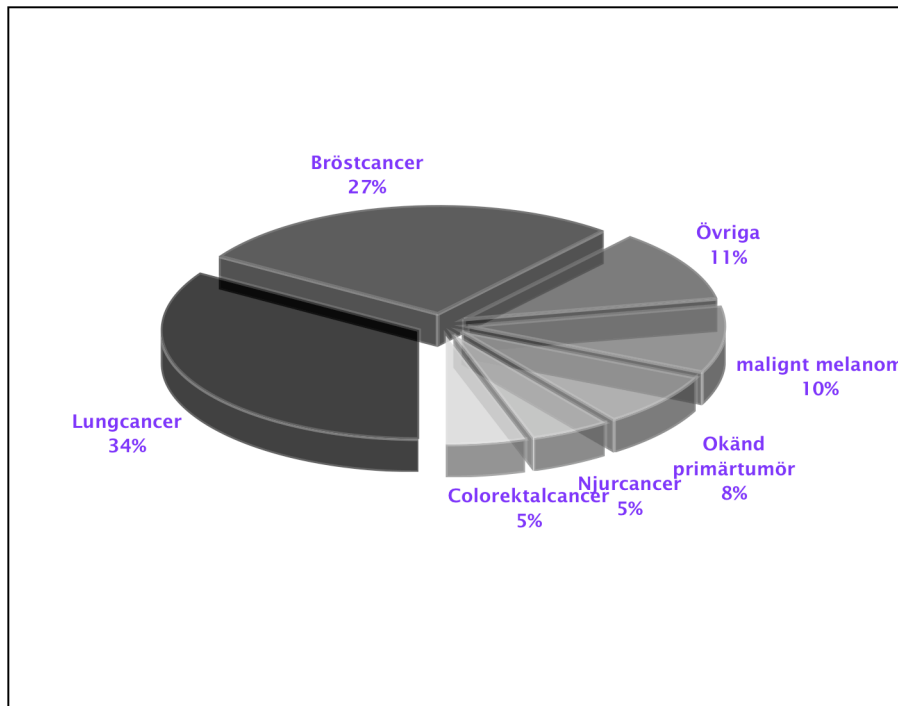
Incidensen av hjärnmetastaser uppskattades till 2.8-11.1/100 000 inv. i stora epidemiologiska populationsstudier från USA, Finland och Island på 1970-och 1980-talen. Med bättre generell cancerterapi ökar frekvensen cerebrala metastaser, eftersom patienterna lever längre, vilket ökar risken att utveckla symtomgivande hjärnmetastaser. Med stigande ålder ökar även incidensen, vilket avspeglar det ökande antalet primärtumörer i högre åldrar, (se även Figur 3). I litteraturen uppskattas att 20-40 % av vuxna cancerpatienter får hjärnmetastaser. Påvisandet av hjärnmetastaser förväntas ytterligare stiga med ökad användning av MRT undersökningar, ökad incidens av lungcancer och malignt melanom samt en åldrande befolkning. För samma tumörtyper är incidensen av hjärnmetastaser lika hos män och kvinnor med undantag för malignt melanom, där männen har högre risk för spridning till hjärnan.

**FIGUR 1**

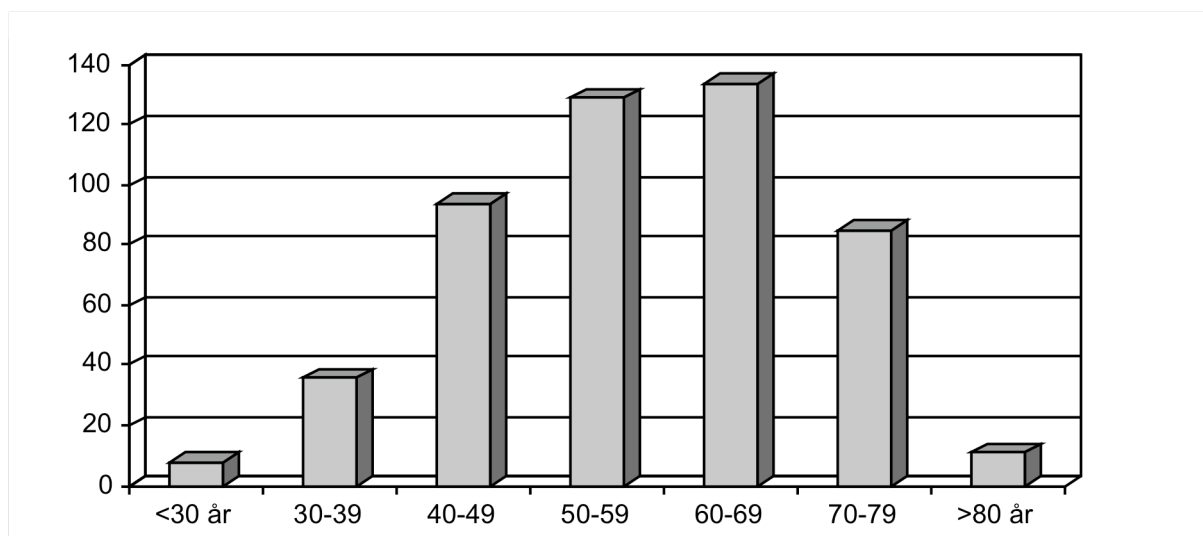


*Primärdiagnoser hos 540 patienter med hjärnmetastaser strålbehandlade på JK 2000-2004*

**FIGUR 2**



*Primärdiagnoser hos 497 patienter med hjärnmetastaser strålbehandlade i Lund 1985-95*

**FIGUR 3.**

Ålder vid diagnos av hjärnmetastaser hos 497 patienter med hjärnmetastaser strålbehandlade i Lund 1985-95. Medianålder: 58 (21-83) år.

Omkring 75 % av patienterna har en känd primärtumör vid diagnos av cerebrala metastaser. I studien från Lund var mediantiden från diagnos av primärtumör till diagnos av cerebral Metastasering 22 månader. Hos övriga 25 % av patienterna diagnostiserades hjärnmetastaserna först eller samtidigt med primärtumören. Det förekommer även (ca 10 %) att ingen primärtumör kan påvisas.

## Lokalisation

Spridning sker i regel via arteriellt blodflöde från lungor till hjärna. Hjärnmetastaserna är oftast belägna i övergången mellan vit och grå substans, där man antar att tumörembolier fångas i det cerebrala kärlträdet när kärlen minskar i diameter. Trots att de flesta metastaserna makroskopiskt förefaller väl avgränsade mot omgivande hjärnvävnad ser man mikroskopiskt ofta infiltrerande växt, vilket har betydelse för recidiv efter operation. Diffus infiltration i leptomeningierna förekommer oftast vid leukemi, non-Hodgkin lymfom, bröstcancer, melanom och lungcancer.

I 80-85% är metastaserna lokaliserade i storhjärnan, framför allt i temporo-parieto-occipitala regionen. I 10-15% finns de i lillhjärnan och i 3-5 % inom hjärnstammen.

Moderna studier med MRT visar att 25-30% av patienterna enbart har en påvisbar cerebral metastas, men denna frekvens förväntas sjunka med förbättrad MR-teknik.

*Cerebral singel metastas* betecknar en enstaka lesion i hjärnan hos patient med känd malignitet. *Solitär cerebral metastas* betyder att ingen malignitet är känd eller kan påvisas extrakraniellt.

# Diagnostik och utredning

## Kliniska symtom

Drygt 2/3 av alla patienter med cerebrala metastaser får symtom pga. ökat intrakraniellt tryck, fokal irritation eller destruktion av neuron. Hos 5-10 % av patienterna debuterar neurologiska symtom akut på grund av blödning i metastas, framför allt vid metastaser från choriocarcinom, malignt melanom, njurcancer och tyreoidcancer. Ofta är dock symtomen ospecifika och gradvis insättande. Intrakraniell tryckstegring leder till trötthet, huvudvärk, illamående och ofta kognitiv nivå-sänkning. Dessa symtom kan tolkas som orsakade av primärtumören eller biverkningar av behandlingen. Hjärnmetastaser bör alltid misstänkas hos cancerpatienter med nytillkomna neurologiska symtom, även ospecifika sådana. Om steroider ingår i behandlingen av primär tumör kan detta till en början maskera symtom från hjärnmetastaser, som då kan vara påtagligt stora när symtom uppträder. Snabb handläggning krävs. Diffus spridning i det subarachnoidala rummet kan presentera sig med hydrocefalussyntom eller med påverkan på enskilda kranialnerv beroende på invasion i nerv. Cerebellära metastaser kan orsaka obstruktiv hydrocefalus med risk för uttalad intrakraniell tryckstegring.

### Symtom

Huvudvärk	vanligaste debutsymtom
Pareser	näst vanligaste debutsymtom
Personlighetsförändring	
Epileptiska anfall	i 10 % är fokala eller generella anfall debutsymtom och ytterligare 10-20% drabbas senare av epileptiska manifestationer (ex. sensoriska störningar, övergående dys/afasi).

Ataxi  
Afasi  
Synfältsdefekter  
Sensibilitetsrubbingar  
Illamående/kräkningar  
Dysfagi

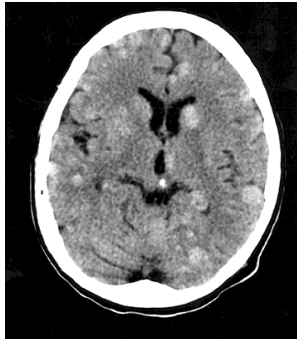
## Differentialdiagnoser

Primär hjärntumör/meningiom  
Hjärnabscess, speciellt hos immunosupprimerad patient/cytostatikaterapi  
Granulom  
Cerebrovaskulär sjukdom (infarcering eller blödning)  
MS (akuta MS lesioner ofta runda kontrastladdande härdar utan ödem)

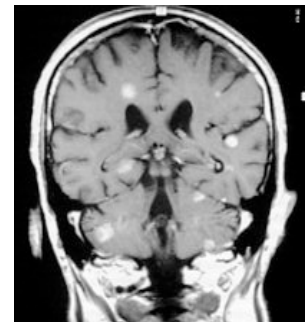
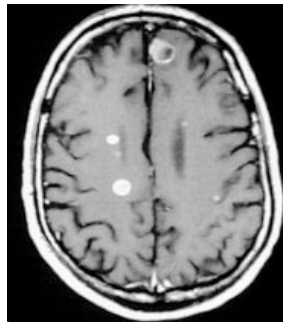
## Utredning

### Radiologisk diagnostik

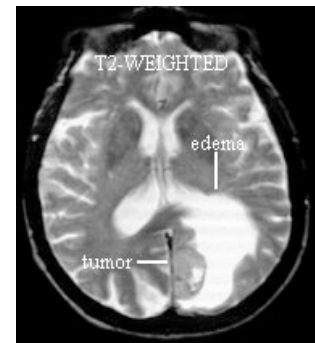
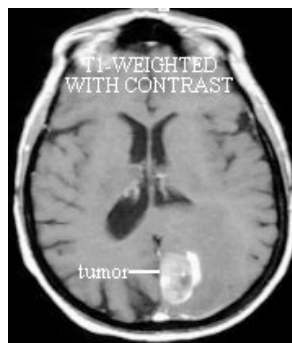
1. *Kraniell datortomografi (CT)* med kontrast detekterar väl symptomgivande intrakraniella metastaser. På CT har metastaserna i allmänhet ett ganska typiskt utseende i form av sfäriska, väsentligen jämnt kontrastladdande expansiviteter, eventuellt med central inte kontrastladdande nekros och är i regel omgivna av ett uttalat ödem.



2. *MRT med kontrast (gadolinium)* har högre känslighet än CT med kontrast och med högdos (trippeldos) kontrast kan även multipla små metastaser detekteras.



På T1-viktade bilder har tumören oftast intermediär eller låg signal. Låg signal i det omgivande ödemet. Hög signal kan ses i metastaser innehållande melanin eller blödningsinslag. Efter kontrast ses hög signal i metastaserna på T1-viktade bilder.



På T2-viktade bilder har metastaser oftast intermediär eller hög signal och ödemet kraftigt ökad signal (se figur till höger).

T1-viktade bilder med kontrast

T2-viktad bild

Eftersom distinktionen mellan singel och multipel metastasering har stor betydelse för handläggningen, rekommenderas MRT i första hand, när metastasismisstanken är stor. Om CT bara visat *en* lesion rekommenderas alltid MRT med **trippelkontrast** inför beslutet om handläggning. MRT-undersökning kan också visa ojämn kontrastladdning i meningierna, vilket ofta är ett uttryck för hinnan carcinomatos. MRT-mässigt är de vanligaste differentialdiagnoserna malignt gliom, hjärnabscess och MS. Under förutsättning att patienten inte kortisonbehandlas kan dessa tillstånd i allmänhet särskiljas med diffusionsviktad MRT, perfusions-MRT eller magnetresonansspektroskopi (MRS).

### Övrig diagnostik

1. *Biopsi* kan krävas för att ställa diagnos vid enstaka lesioner eller om någon malignitet inte är känd. En undersökning från 1990 rapporterade att 11 % av förmodade cerebrala metastaser från känd primärtumör i stället var primär hjärntumör, abscess eller ospecifik inflammatorisk reaktion (Patchell 1990). Med moderna undersökningsmetoder kan sannolikt bättre differentiering ske.

Vid enbart en cerebral förändring: histologisk diagnos bör ställas genom resektion om den är kirurgiskt åtkomlig, i annat fall stereotaktisk biopsi såvida inte CT och/eller MRT undersökningar otvetydigt talar för malignitet. Vid multipla förändringar: i regel talar det röntgenologiska utseendet klart för malignitet, men vid enstaka tillfällen kan verifiering av malignitet krävas genom resektion av någon kirurgiskt åtkomlig förändring alternativt stereotaktisk biopsi.

2. *Cytologisk undersökning av likvor* ger sällan någon vägledning såvida inte även leptomeningierna är engagerade.

3. *Generell malignitetsutredning* bör göras skyndsamt om ingen malignitet är känd. Detta innebär anamnes, sedvanligt fysikaliskt status inkl. inspektion av hudkostym, ev. tumörmarkörer, CT hals-thorax-buk och ev. mammografi. Histologisk verifiering av suspekta fynd.

4. *Värdering av tumörstatus* vid känd malignitet inför val av behandling.

5. *Bedömning av Karnofsky performance score (KPS)*. Se appendix.

### Morfologisk diagnostik

Morfologisk diagnostik utföres såväl på biopsimaterial som resektat. Histopatologisk undersökning av formalinfixerat och paraffinbäddat material med rutinfärgning används i första hand. Vid behov används immunhistokemiska färgningar som komplement. Differentialdiagnostiska överväganden innefattar att särskilja metastatisk manifestation av känd eller okänd extrakraniell tumörsjukdom, primär hjärntumör, alternativt icke-neoplastiska tillstånd såsom infektiösa processer, degenerativa sjukdomar eller cerebrovaskulär sjukdom. Biopsimaterialet bör vara minst 0,5 cm<sup>3</sup>, men även avsevärt mindre vävnadsstycken kan ge en konklusiv diagnos, om materialet är representativt för viabel del av processen, och av god teknisk kvalitet.

Som komplement till rutinfärgningar används vid behov färgning med immunhistokemiska markörer. Metastaser har en immunhistokemisk profil som liknar modertumörens, och saknar äkta positivitet för neuron- och gliaspecifika markörer. Om operationspreparat från en extrakraniell tumör finns tillgängligt är jämförelse med aktuellt material värdefull.

Peroperativ diagnostik på färsk vävnad utföres vid behov ("fryssnitt"). Även cytologiska tekniker, såsom imprint och utstryk kan användas parallellt. De senare metoderna är bra komplement då fryssnittsmetoden ger artefakter som nedsätter bedömligheten i provmaterial från centralnervös vävnad, och de förbrukar en minimal mängd material. Fryssnittsdiagnostiken ger ett preliminärt svar, och efterföljande värdering av formalinfixerat och paraffinbäddat material ger slutlig morfologisk diagnos.

Cytologisk undersökning av likvorvätska kan utföras, som tilläggsundersökning eller i fall där biopsi inte är möjlig eller lämplig, men är sällan konklusiv, och avsaknad av atypiska celler i likvor utesluter inte förekomst av tumör, inte heller i hjärnhinnor eller likvorum.

Under 2006 inkom för analys till Laboratoriet för Patologi och cytologi SU/S sammanlagt 19 vävnadsprover från storbjälra, 3 från lillbjälra, och 2 från intrakraniella hinnor och likvorum med påvisad metastatisk växt av tumör med extrakraniellt ursprung. Dessa fördelade sig mellan följande diagnoser; mammarcancer 5 st, lungcancer (ej skivepitel) 4 st, gastrointestinal cancer 5 st, malignt melanom 3 st, skivepitelcancer 3 st, njurcancer 2 st, samt en vardera av papillär tyreoidcancer och testikelcancer.

# Prognosfaktorer

Detta vårdprogram bygger på att man tar hänsyn till prognosfaktorer då man väljer behandling (se Tabell 2). Grundat på ett antal prognosfaktorer har RTOG från 3 studier omfattande 1200 patienter identifierat 3 prognostiska grupper, s.k. RPA-klasser (RPA; Recursive partitioning analysis, (se Tabell 3 och Tabell 6). Dessa klasser är vägledande för hur man handlägger den enskilda patienten. Det prognostiska värdet av dessa RPA-klasser har senare bekräftats i ett flertal studier (se Figur 4, Tabell 4 och Tabell 5).

**TABELL 2**

Prognosfaktor	Positiva	Negativa
Ålder	≤65 år	>65 år
Karnofsky performance score (KPS)	≥70	<70
Status för primärtumör	CR, PR, (SD)	PD
Antal hjärnmetastaser	1-2	≥3
Omfattning av neurologiskt deficit	Föga, Klass I	Moderat-gravt, Klass II-III
Intervall mellan diagnos av primärtumör och hjärnmetastas	Långt intervall ≥2 år	Kort intervall <2 år kan tala för aggressiv tumör
Lokal	Supratentoriellt	Infratentoriellt
Histologi	Op. njurca-metastas, bröstca	SCLC, melanom
Svar på steroider	Bra svar	Måttligt-dåligt svar
Radikalitet vid op.	Ja	Nej

CR; complete remission, PR; partial remission, SD; stationary disease, PD; progressive disease, SCLC; small cell lung cancer. (Gaspar 1997, 2000, Lederman 1999, Smalley 1992, de Angelis 1989).

Bedömning av patientens funktionsförmåga enligt Karnofsky, se nedan.

## KPS; Karnofsky performance score

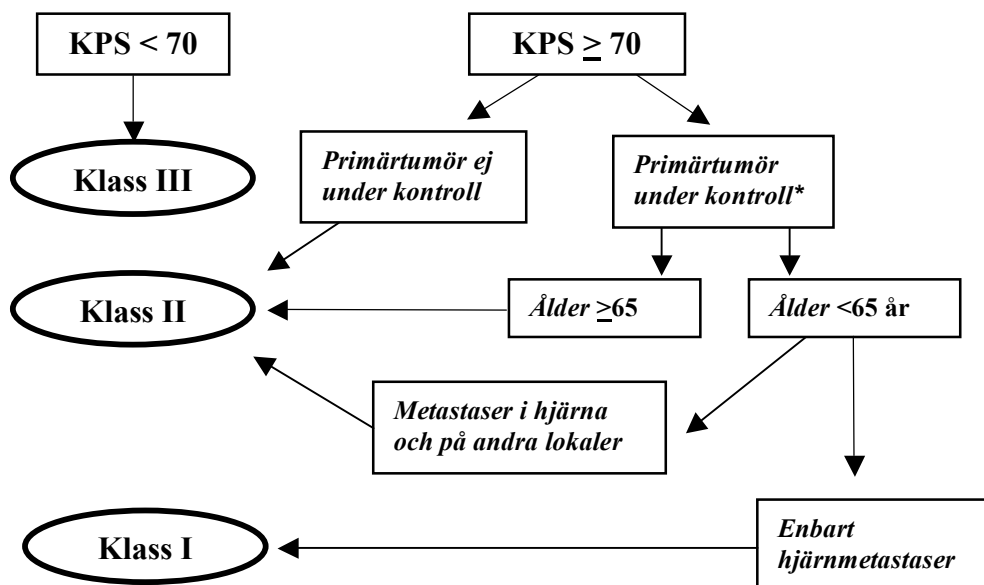
<b>100</b>	Normal aktivitet, inga besvär, inga sjukdomstecken
<b>90</b>	Normal aktivitet, mindre tecken eller symptom på sjukdom
<b>80</b>	Normal aktivitet med ansträngning, vissa tecken eller symptom på sjukdom
<b>70</b>	Klarar ADL. Oförmögen att bedriva normal aktivitet eller utföra något arbete
<b>60</b>	Behöver viss hjälp med ADL men klarar det mesta av dagliga behov
<b>50</b>	Kräver avsevärd hjälp med ADL och ofta medicinsk vård
<b>40</b>	Sjuk, kräver speciell hjälp och stöd
<b>30</b>	Allvarligt sjuk, kräver sjukhusvård dock inte omedelbart död
<b>20</b>	Sjukhusvård nödvändig, mycket sjuk, i behov av aktiv understödjande behandling
<b>10</b>	Moribund
<b>0</b>	Död

**TABELL 3** RPA- klasser ·

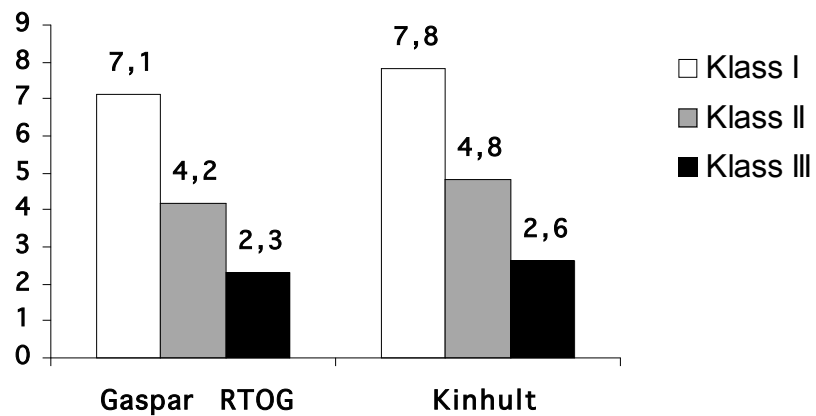
<p><b>Klass I:</b> KPS <math>\geq 70</math>          &lt;65 år          kontroll av primärtumör          inga extrakraniella metastaser</p>	<p>(Medianöverlevnad 7,1 mån)</p>
<p><b>Klass II:</b> KPS <math>\geq 70</math>          men &gt;65 år          eller ej kontroll av primärtumör          eller extrakraniella metastaser ·</p>	<p>(Medianöverlevnad 4,2 mån)</p>
<p><b>Klass III:</b> KPS &lt; 70</p>	<p>(Medianöverlevnad 2,3 mån)</p>

Recursive partitioning analysis (Gaspar 1997)

Flödesschema för att bestämma RPA klass



\*Definition av kontrollerad/stabil primär tumör kan vara svår. Patient med metastaser till lunga och skelett kan ofta föras till denna kategori, liksom patienter som svarar på kemoterapi. En allmän regel kan vara att sjukdomen extrakraniellt inte är progressiv (stabil under de 3 senaste månaderna) och att patienten inte förväntas avlida i sin tumörsjukdom pga. extrakraniell generalisering inom 3-4 månader bör placeras i denna kategori. För dessa patienter kan mera omfattande behandling av intrakraniell metastasering öka livskvalitet och förlänga livet.

**FIGUR 4**

Medianöverlevnad (mån) i olika RPA-klasser efter helhjärnbestrålning; RTOG 1200 patienter respektive 497 patienter med hjärnmetastaser strålbehandlade i Lund 1985-95.

**TABELL 3** Medianöverlevnad (månader) i olika RPA klasser

Författare år Studieår	Antal pat.	Behandling	Klass I	Klass II	Klass III	Totalt
Gaspar 1997 1979-93	1200	WBRT (+32% op.)	7,1	4,2	2,3	4,4
Kinhult 1985-95	497	WBRT (+23% op.)	7,8	4,8	2,6	3,6
Nieder 2000 1983-98	528	WBRT (+15% op.)	10,5	3,5	2,0	2,9
Gaspar 2000 1991-95	432	WBRT	6,2	3,8	Ingick ej	
Lutterbach 2002 1985-2000	916	WBRT (+28% op.)	8,2	4,9	1,8	3,4
Broadbent 2004 1983-99	474	WBRT (+28% op.)	7,7	4,7	2,1	4,1
Agboola 1998 1985-97	125	Op. + WBRT	14,8	9,9	6,0	9,5
Sneed 2002	569	SRS	14,0	8,2	5,3	
		SRS + WBRT	15,2	7,0	5,5	
Sanghavi 2001 1988-98	502	WBRT + SRS	16,1	10,3	8,7	10,7
Lutterbach 2003	101	SRS	13	9,3	1,5	

SRS; stereotactic radiosurgery, WBRT; whole brain radiotherapy

RPA klass III är ingen homogen grupp och ett stort antal patienter inkluderas i denna grupp; 40 % i Nieders rapport, 56 % i Lund och 45 % i Lutterbachs studie. Lutterbach har identifierat prognosfaktorer inom RPA klass III och funnit 3 subgrupper med signifikant olika överlevnad (se Tabell 5 och Tabell 6).

**TABELL 5** *Medianöverlevnad (månader) i subgrupper i RPA klass III*

Författare Studieår	Antal pat.	Behandling	III a	III b	III c	Totalt
Lutterbach 1985-2000	408	WBRT (+23% op.)	3,2	1,9	1,2	1,8
	93	Op + WBRT	5,6	4,0		4,3
	315	WBRT	1,8	1,6		1,6

**TABELL 6** *Subklassifiering av RPA klass III (= KPS < 70) (Lutterbach 2002)*

**Klass III a:** <65 år

kontroll av primärtumör  
singel metastas

*(Medianöverlevnad 3,2 mån)*

**Klass III b:** <65 år

men ej kontroll av primärtumör  
eller multipla metastaser  
eller >65 år och kontroll av primär tumör  
eller >65 år och ej kontroll av primär tumör  
men singel metastas

*(Medianöverlevnad 1,9 mån)*

**Klass III c:** >65 år

ej kontroll av primärtumör  
multipla metastaser

*(Medianöverlevnad 1,2 mån)*

---

# Behandlingsmodaliteter

## Kortikosteroider

Glukokortikoider minskar ödem troligen genom att återställa den skadade kapillära permeabiliteten. Klinisk effekt ses inom 6-24 timmar med maximal effekt inom 1-3 dygn. Symtom lindras hos mer än 70 % av patienterna. I allmänhet får man bättre lindring av huvudvärk än av fokala bortfallssymtom. Patienter *med symtom* från hjärnmetastaser bör behandlas med kortikosteroider. Patienter utan symtom behöver inte steroider.

Steroider kan minska bieffekter av kraniell strålbehandling. Slutsatsen från 2 randomiserade studier är att 4 mg dexametason dagligen oftast är tillräcklig. (Vecht 1994)

Betametason, som saknar mineralkortikoid effekt rekommenderas. Så låg dos som möjligt bör ges; exempelvis Betapred<sup>®</sup> 8 mg initialt följt av 1,5-3 mg x 2. Någon vecka efter avslutad strålbehandling försöker man trappa ned kortison ytterligare, gärna till en dos på morgonen. Möjlighet för nedtrappning bör bedömas individuellt.

### **Kontraindikation:**

Misstanke på abscess eller lymfom av utredningsskäl.

### **Biverkningar:**

Cushingoida symtom, proximal perifer muskelsvaghet, viktökning, vätskeretention med perifera ödem.

Hyperglykemi, hypertension, hypokalemi/hyponatremi (inte vid betametason).

Synstörningar. Smakförändringar. Echymoser, skör hud, acne.

Sömnbesvär, rastlöshet, oro, ångest, depression, hallucinationer.

Candidainfektioner

Gastrit/ulcus/gastrointestinal blödning/perforation (värdet av profylax med H2-blockerare är inte klarlagt, men rekommenderas vid höga doser kortison, ulcus i anamnesen eller samtidig NSAID terapi).

Opportunistiska infektioner (ff.a pneumocystisk carinae, överväg behandling med Bactrim forte 1 x 2 2dgr/v alternativt pentamidininhalation var 4:e vecka vid hög dos eller långvarig =  $\geq 6$  veckors behandling).

## Antikonvulsiv terapi

Kramper förekommer hos 25 % av patienter med cerebral metastasering och är debutsymtom hos ca 10 %.

Antiepileptisk medicinerings bör bara ges till patienter, som har haft krampanfall. Två randomiserade studier har visat att profylaktisk antiepileptisk terapi inte förhindrar uppkomst av kramper hos patienter med hjärnmetastaser. Risken att utveckla Steven Johnson syndrom anses vara högre när fenytoin ges i samband med kraniell strålbehandling, möjligen pga. påverkan på immunsystemet.

Enzyminducerande antiepileptiska droger (EIAED) interagerar med kortikosteroider och cytostatika via effekt på hepatiska cytokrom P450 enzymssystemet. EIAED (fenytoin, fenobarbital och karbamazepin) ökar metabolismen och reducerar effekten av kortison och de flesta cytostatika. Tyrosinkinaser inhibitorer (ex. Glivec<sup>®</sup> och Iressa<sup>®</sup>) metaboliseras även via cytokrom P450 och kan interagera med dessa antiepileptika. Å andra sidan kan kortison och cytostatika minska effekten av dessa EIAED och leda till ett genombrott av kramper. Valproinsyra inhiberar enzymssystemet och kan leda till ökad serumkoncentration av cytostatika och därmed större toxicitet. Något skäl att kategoriskt avstå från EIAED finns inte.

Dels finns möjlighet att följa serumkoncentrationen för både EIAED och valproinsyra och man kan på så sätt styra doseringen av AED.

Dessutom har många patienter med hjärnmetastaser svårbehandlad epilepsi vilket gör att man kan behöva göra många terapivisioner och kombinera flera antiepileptiska droger (Vecht 2003, van der Bent 2003). Således kan inte generella riktlinjer för val av antiepileptiskt preparat ges, utan en individuell bedömning krävs, gärna i samråd med neurolog.

## Kemoterapi

Kemoterapi har i regel givit nedslående resultat, vilket tidigare ansetts bero på drogernas dåliga penetration av blod-hjärnbarriären (BBB) och eventuell relativ kemoresistens hos de metastatiska klonerna. Nyare studier har visat att hjärnmetastaser från cytostatikakänsliga tumörer såsom bröstcancer, lungcancer, och germinalcells tumörer kan svara på kemoterapi på samma sätt som extrakraniell sjukdom. BBB är inte intakt vid symtomgivande hjärnmetastaser, men anses vara intakt vid förekomst av mikrometastaser, (Van der Bent 2003). En växande metastas är associerad med ett ökat uttryck av VEGF (vaskular endothelial growth factor), som inducerar bildning av nya blodkärl men dessa saknar de egenskaper, som normala blodkärl i hjärnan har. Detta leder till läckage genom BBB.

### *I allmänhet gäller:*

- Kemoterapi bör övervägas hos patienter med hjärnmetastaser från cytostatikakänslig primärtumör med föga neurologiska symtom, om det finns indikation för cytostatikabehandling av primärtumör och/eller extrakraniella metastaser.
- Kemoterapi ska ingå i primärbehandling av hjärnmetastaser från germinalcells tumör vid diagnos och kan ensamt vara botande. Vid isolerat CNS recidiv är kemoterapins roll mera tveksam.
- Kemoterapi kan ha viss effekt på hjärnmetastaser från bröstcancer och lungcancer.
- Antiepileptiska droger (enzyminducerande) bör undvikas i samband med cytostatika, som metaboliseras via cytokrom P450 då man annars får minskad effekt vid normal dosering av cytostatika.

För mer information se Vårdprogram Hjärnmetastaser från Lund [www.ocsyd.lu.se](http://www.ocsyd.lu.se)

## Hormonell behandling

Det finns flera fallbeskrivningar om att hjärnmetastaser svarat på behandling med tamoxifen och megestrol acetat hos patienter med hormonkänslig bröstcancer. Tamoxifen och dess metaboliter kan tas upp och koncentreras både i normal hjärnvävnad och i hjärntumörer. Försök pågår med Aromasin-behandling.

## Kirurgi

Kirurgi har av tradition en viktig roll i handläggningen av patienter med hjärnmetastaser. Förbättrad radiologisk diagnostik, ökad precision i den intraoperativa lokaliseringen av tumören samt förbättrad kirurgisk teknik och säkrare anestesi har lett till en minskad risk för kirurgiska komplikationer och förlängd överlevnad.

Extirpation av en tumör eliminerar omedelbart en förhöjning av det intrakraniella trycket liksom symtom orsakade av lokal irritation orsakad av tumören. Utöver en god palliativ effekt ger kirurgi också en vävnadsdiagnos vilket är av särskilt värde i de fall där primärtumören är okänd. I dessa fall kan en fortsatt utredning bedrivas mer fokuserat än vad som annars skulle ha varit fallet.

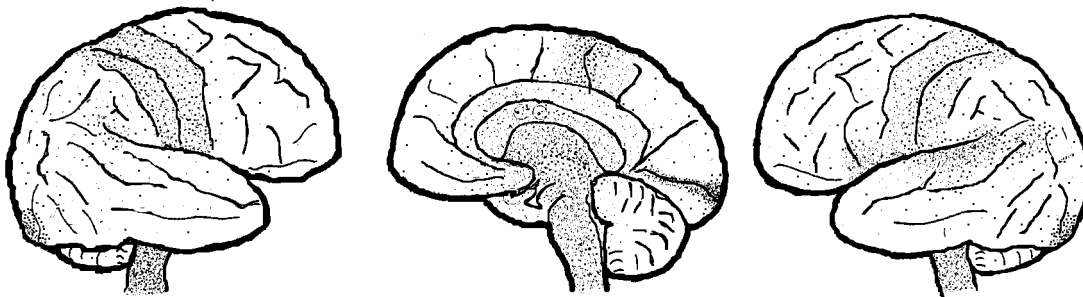
Kirurgi är aktuell som behandling framför allt vid singel metastas men kan övervägas vid 2-3 metastaser som dock måste vara belägna i kirurgiskt tillgängliga regioner och det ideala är om tumören går att nå i samma narkos och med samma uppläggning på operationsbordet. Bindal och medarbetare rapporterar med dessa förutsättningar samma medianöverlevnad efter radikal operation av 2-3 metastaser som efter operation av singelmetastas (Bindal 1993). Patienter med fler än 3 metastaser är sällan kandidater för kirurgi. Ett undantag kan vara i det fall där en tumör som är större än de andra och som är symtomgivande.

Möjlighet till resektion av en cerebral metastas är beroende av tumörens lokalisering i förhållande till funktionellt viktiga områden i hjärnan (se Figur 5). I detta sammanhang är den enskilda patientens inställning till vilken kirurgisk morbiditet som han eller hon är villig att acceptera av stor betydelse. Metastaser som är belägna subkortikalt i storhjärnan och lillhjärnan kan som regel exstirperas radikalt med liten risk för nya neurologiska bortfall. Tumörer djupt i hjärnparenchymet har traditionellt betraktats som svårtillgängliga. Möjligheten att komma åt dessa tumörer har förbättrats genom användning av nya tekniker som neuronavigation och intraoperativ ultraljudsdiagnostik. Operation av tumörer som är belägna i eller i anslutning till motorisk cortex, Brocas area eller synkortex kräver särskild noggrannhet i såväl pre- som peroperativ kartläggning. Vid dessa tumörlokaliseringar kan utöver radiologisk diagnostik också en funktionell kartläggning av området vara av värde för att minimera risken för skador vid operation.

Metastaser i hjärnstam, centrala strukturer som capsula interna och basala ganglier anses i allmänhet ej tillgängliga för kirurgisk behandling. I de fall där det ej bedömes som möjligt att exstirpera en metastasmissänkt lesion och där en histologisk diagnos är önskvärd finns möjlighet till biopsi. En yttlig tumör kan som regel nås för en biopsi via ett borrhål eller en liten kraniotomi, eventuellt med hjälp av ultraljud. Vid djupt belägna tumörer kan stereotaktisk teknik användas eller också kan biopsi tas med hjälp av neuronavigation eller med ledning av ultraljud.

Hjärnmetastaser kan orsaka hydrocefalus genom kompression av akvedukt eller 4:e ventrikel. I de fall där tumören av någon anledning ej bedömes operabel kan endoskopisk ventriculo-cisternotomi övervägas som en palliativ åtgärd. Vid detta ingrepp skapas en förbindelse mellan 3:e ventrikel och cisterna interpeduncularis vilket möjliggör likvorcirkulation trots den obstruktion som tumören orsakar.

## FIGUR 5.



*Mörka områden anger lägre grad av kirurgisk tillgänglighet, antingen beroende på stor risk för allvarliga postoperativa deficit alternativt områden som av rent tekniska skäl är svåra att nå kirurgiskt.*

## Strålbehandling

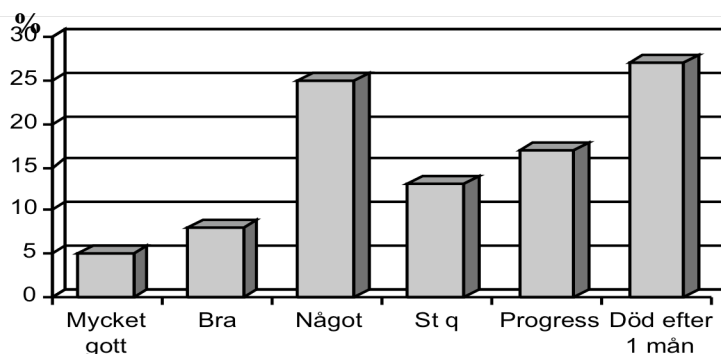
### Helhjärnstrålbehandling

1954 publicerades den första rapporten om strålbehandling av hela hjärnan (whole brain radiation therapy; WBRT, Chao 1954) I litteraturen anges att strålbehandling har effekt på omkring 50-70 % av patienterna, med medianöverlevnad 3-6 månader och 1-års överlevnad 5-15%.

Tumörens strålkänslighet har givetvis prognostisk betydelse, vidare har man i regel inte tagit hänsyn till kortisonets bidrag, när man bedömt strålbehandlingens effekt.

Att definiera palliation är svårt hos dessa i regel svårt sjuka patienter med kort överlevnad. I nyligen genomförda prospektiva studier finner man ett mer begränsat palliativt svar på helhjärnbestrålning (26-40%) och få patienter kunde sluta med kortisonbehandling. Patient och anhöriga bör informeras om det förmodade modesta svaret på strålbehandling (se Figur 6 och Tabell 7).

**FIGUR 6.**



*Palliativt svar efter WBRT 20 Gy/5 fraktioner bedömt efter 1 månad. Data hämtade från Princess Margaret Hospital, Toronto; Bezjak et al. Radiother Oncol 2001;61:71*

**TABELL 7** Överlevnad för patientmaterial mestadels behandlade med WBRT

Överlevnad efter diagnos av hjärnmetastaser	Lund 1985-95 497 pat.	Freiburg 1985-00 916 pat.	Minneapolis 1973-93 740 pat.	Sydney 1983-99 474 pat.
Median	3,6 mån	3,4 mån	–	4,1 mån
1 år	15,5%	16 %	–	15 %
2 år	5,8 %	5,6 %	8,1 %	5 %
3 år	3,8 %	2,9 %	4,8 %	–
5 år	2,2 %	1,8 %	2,4 %	1,2 %
10 år	1,1 %	<1%	–	–

*Kinhult, Lutterbach 2002, Hazuka 1988, Broadbent 2004*

Tabell 8 visar överlevnadsresultat för patienter med olika cancerdiagnoser som har fått WBRT för hjärnmetastaser på SU år 2000-2006.

**TABELL 8**

Primärlokal	Median (mån)	12 mån (%)
Prostata (n=14)	3.5	21 %
Bröst (n=108)	3.4	25 %
Melanom (n=31)	3.4	11 %
Urinvägar (n=30)	3.3	12 %
Lung (n=183)	2.4	8 %
Tarm (n=31)	2.2	6 %
Okänd primärtumör (n=58)	2.0	5 %
Ovarie (n=10)	1.9	20 %

*Överlevnad efter strålbehandling mot hjärnmetastaser, SU 2000-2006*

*Doser och fraktionering*

Standardbehandling har länge ansetts vara 30 Gy på 10 fraktioner. Flera randomiserade studier har testat högre totala stråldoser och varierande fraktioneringar (se Tabell 9).

Flera randomiserade studier rekommenderar kort strålbehandling och 20 Gy/5 fraktioner är lämpligt för patienter med förväntad överlevnad mindre än 1 år.

**TABELL 9** Randomiserade studier av doser/fraktionering vid helhjärnstrålbehandling (WBRT)

Författare år studieår	Studieuppläggnig	Antal pat.	Överlevnad mån (median)	Kommentar/Slutsats
Harwood 1977	10 Gy /1 fr 30 Gy/10 fr/2 v	51 50	5,6 6,0 ns	Neurologisk förbättring och lokal kontroll lika.
Borgelt 1980 RTOG I 1971-73	30 Gy/2 v 30 Gy/3 v 40 Gy/3 v 40 Gy/4 v	233 217 233 227	4,2 (3,7-4,6) ns mellan grupperna	Neurologisk förbättring, tid till progress och överlevnad lika för grupperna.
RTOG II 1973-76	20 Gy/1 v 30 Gy/2 v 40 Gy/3 v	447 228 227	3,5 (3,2-3,5) ns mellan grupperna	Omkring 50 % av patienterna förbättrades neurologiskt efter strålbehandling i båda studierna
Gelber 1981 Subgruppsanalys av RTOG I-II ovan. Pat med "god" prognos WHO 0-2	Bröstcancer ej mjukdelsmetastaser Lungcancer utan primär tumör (kvar) eller extracerebrala metastaser <b>Andra tumörer med enbart hjärnmetastaser</b>	141 433 76	8,5 5,8 7,4	Neurologisk funktion och lokal kontroll samma även för pat. med "god" prognos. <b>Kort behandling förordas</b>
Kurtz 1981 RTOG III 1976-79	30 Gy/2 v 50 Gy/4 v	130 125	4,2 3,9 ns	Ej extrakraniell sjukdom <b>Kort behandling förordas</b>
Haie-Meder 1993 1986-89	18 Gy/3 fr vs 18 Gy/3 fr+18 Gy/3 fr eller 25 Gy/10 fr efter en mån	110 vs 106	4,2 vs 5,3 ns	<b>Kort behandling förordas</b>
Priestman 1996 1990-93	30 Gy/10 fr 12 Gy/2 fr	263 270	2,8 2,5 p=0.04	Bara pat. med goda prognosfaktorer har nytta av längre RT
Murray 1997 RTOG 1991-95	30 Gy/10 fr vs WBRT 1,6 Gy x 2/d →32 Gy + boost 22,4 Gy/14 fr	213 vs 216	4,5 vs 4,5	Karnofsky $\geq 70$ <b>Kort behandling förordas</b>

fr; fraktioner, Gy; Gray, mån; månader, ns; inte signifikant, RTOG; Radiation Therapy Oncology Group

Tre små randomiserade studier har jämfört helhjärnbestrålning (WBRT) med operation i kombination med WBRT (se Tabell 10). Resultaten är divergerande och det går inte säkert att fastställa att kirurgi tillför något utöver strålbehandling. En påtagligt hög frekvens felaktig diagnos avspeglar sannolikt den då använda röntgendiagnostiken och är troligen betydligt mindre med dagens diagnostiska redskap. Vid singel metastas och okontrollerad sjukdom extrakraniellt rekommenderas enbart WBRT.

**TABELL 10** Randomiserade studier WBRT vs operation + WBRT vid singel metastas

Författare år studietid	Studieuppläggning	Antal pat.	Överlevnad mån (median)	Kommentar
Patchell 1990 1985-88	WBRT 36 Gy Op + WBRT 36 Gy	23 25	3,8 10 p<0,01	54 pat. randomiserade men 6 pat. (11 %) hade ingen metastas vid op. och är ej inkluderade i analys
Noordijk 1994 1985-90	WBRT 40 Gy Op + WBRT 40 Gy	31 32	6,0 10,0 p = 0,04	66 pat. randomiserade 3 % hade ingen metastas
Mintz 1996 1989-93	WBRT 30 Gy Op + WBRT 30 Gy	43 41	6,3 5,6 ns	1 pat. (1 %) hade ingen metastas vid op. men är inkluderad i analys

En diskuterad fråga är om man skall ge kompletterande strålbehandling efter kirurgi av singelmetastas. Flera studier har genomförts (se Tabell 11). En randomiserad studie har visat signifikant färre lokalrecidiv och neurologisk dödsorsak hos strålbehandlade patienter, men ingen skillnad i överlevnad. Orsaken härtill är troligen att patienterna i observationsgruppen strålbehandlades vid recidiv. Postoperativ helhjärnbestrålning har inte visats förlänga överlevnaden utan kan reserveras till recidiv/progress. Ett tungt skäl mot postoperativ strålbehandling primärt är betydande risk för utveckling av strålbehandlingsinducerad demens.

**TABELL 11** Översikt av ± postoperativ strålbehandling vid singel metastas

Författare år	Studieuppläggning	Antal pat.	Överlevnad mån (median)	Kommentar/Slutsats
Patchell 1998	Op ± WBRT 50 Gy	46/49	9,9/11,1 ns	Randomiserad studie 1989-97
EORTC	Op/SRS ± WBRT 30 Gy	Pågår	Inga resultat	Randomiserad studie
de Angelis 1989	Op ± WBRT 20-40 Gy	19/79	14,4/20,6 ns	Retrospektiv analys. 11 % utvecklade grav demens efter WBRT
Hagen 1990	Op ± WBRT 24-40 Gy	16/19	8,3/ 6,4 ns	Retrospektiv analys. Malignt melanom
Smalley 1992	Op Op + WBRT 50 Gy	75 46	8,4 15,6 p<0,001	Retrospektiv analys. Överlevnadsvinst om radikalop. + kontroll av primär tumör
Armstrong 1994	Op ± WBRT 30 Gy	32/32	14/10	Retrospektiv analys. NSCLC
Schackert 2001	Op ± WBRT 30 Gy	28/31	8/13 ns	Retrospektiv analys. Postop. steg KPS 10

KPS; Karnofsky performance score, NSCLC; icke småcellig lungcancer, SRS; stereotactic radiosurgery, WBRT; whole brain radiotherapy

### *Stereotaktisk strålbehandling (SRS)*

Larssen och Leksell utvecklade den s.k. Gammakniven, vilken består av en mängd koboltkällor ( $^{60}\text{Co}$ ). Dessa kan riktas mot ett litet targetområde med stor precision. Behandlingen kan inte fraktioneras. Till en början användes tekniken för att behandla benigna tillstånd i hjärnan, men med ökad erfarenhet behandlas även maligna tumörer i CNS. Efterhand har även andra system för stereotaktisk strålbehandling utvecklats.

I Göteborg används lineäraccelerator och 3-dimensionell konform teknik. Denna teknik ger möjlighet att ge stereotaktisk strålbehandling i fler fraktioner. Vid SRS erhåller man en hög stråldos till tumören med ett snabbt dosfall till omgivande hjärnvävnad, vilket minskar risk för demensutveckling. I de flesta fall kan behandlingen ges vid ett tillfälle. Om metastasen befinner sig i känsliga zoner som hjärnstam eller i närheten av chiasma och synnerver kan man överväga fraktionerad stereotaktisk strålbehandling för att reducera risken för biverkningar. Som vid WBRT, skall patientens huvud fixeras till behandlingsbordet genom en individuellt tillverkad mask som förbereds innan planeringen av strålbehandlingen. I samband med SRS av hjärnmetastaser får patienter högre profylaktiska doser av kortikosteroider än vid WBRT pga. större risk för akut ödem efter SRS. Ödemet kan komma inom 12-24 timmar. Behandlingen ges med patienten ineliggande och i regel kan patienten skrivas ut till hemmet dagen efter behandling.

Vid SRS bör metastasens diameter inte vara större än 3 cm för att inte belasta normal hjärnvävnad för mycket och för att minska risken för biverkningar.

I retrospektiva studier från de sista 10 åren med drygt 3 600 patienter rapporteras 80-90% lokal kontroll med stereotaktisk strålbehandling av en till flera metastaser. Medianöverlevnad varierar mellan 6-13,5 månader. Lokal kontroll efter SRS definieras i många, men inte alla studier som försvinnande, minskad eller oförändrad storlek av metastasen, d.v.s. enbart tillväxt av metastasen räknas som terapivikt.

Det finns inga publicerade randomiserade studier, som jämför kirurgi och stereotaktisk strålbehandling utan enbart retrospektiva jämförelser. Avvägningen mellan kirurgi och stereotaktisk strålbehandling får ofta avgöras av den lokala tillgången till respektive behandlingsmodalitet då det inte finns några säkra belägg för endera metodens överlägsenhet. Allmänt kan sägas att medan operativ extirpation kan medföra mycket snabb symtomlindring tar sådan ofta månader i anspråk vid stereotaktisk strålbehandling då å andra sidan riskerna för morbiditet i samband med behandlingen är betydligt lägre än vid öppen kirurgi.

Fördelar med SRS är att den är noninvasiv, kortvarig och enligt en undersökning i USA (lineär accelerator) och en i Schweiz (gamma kniv) kostnadseffektiv. SRS är indicerat vid enstaka (1-3) lesioner <3 cm, då kirurgi inte är möjligt.

Jämfört med kirurgi är nackdelen med SRS att man inte får någon histologisk diagnos och att effekten kommer långsammare, varför steroidberoendet kan bli mer långvarigt.

Det finns få data om optimal dos vid SRS. Hänsyn måste tas till metastasens storlek, antal och om behandlingen kombineras med helhjärnbestrålning. I litteraturen finns en rad doser angivna med ett stort dosspann. Mediandos vid singelfraktionering är 15-25 (8-35) Gy. I en färsk publikation från Stockholm har man använt median dos 22 (14-34) Gy (Lippitz 2004).

Vid fraktionerad SRS är optimal dos inte fastställd. Rapporter finns med 42 Gy/7 fraktioner, 35 Gy/4 fraktioner, 27 Gy/3 fraktioner och 24 Gy/6 fraktioner.

Vid onkologiska kliniken i Göteborg rekommenderar vi en fraktion med en dos av 20 Gy i isocenter (90 % isodos med täckning av metastas med 2-5 mm marginal) för metastaser  $\leq 3$  cm. Denna dos modifieras ibland beroende av tumörens lokalisering och eventuell tidigare bestrålning mot hjärnan.

Utöver RPA klassificeringen kan även ett speciellt score index, SIR, användas (se Tabell 12 och 13, Weltman 2000).

**TABELL 12**

Score	0	1	2
Ålder (år)	>60	51-59	<50
KPS	<50	60-70	>70
Extrakraniell sjukdom	PD	PR-SD	CR/NED
Metastasvolym (cm <sup>3</sup> )	>13	5-13	<5
Antal metastaser	>3	2	1

*Score index (SIR) för SRS (Weltman 2000).*

**TABELL 13**

Median överlevnad (mån)	SIR
2.9	1-3
7	4-7
31.4	8-10

*Medianöverlevnad för patienter som erhållit stereotaktisk strålbehandling*

Värdet av helhjärnbestrålning i samband med stereotaktisk strålbehandling är inte klarlagt.

En randomiserad RTOG studie (Andrews 2004) visar att stereotaktisk boost efter WBRT förlänger överlevnad hos patienter med singel metastas, medan två andra randomiserade studier inte visat någon överlevnadsvinst vid kombination av WBRT och SRS (Kondziolka 1999, Chougule 2000). I en senare randomiserad studie finner man inte heller någon skillnad i överlevnad men signifikant fler lokalrecidiv i gruppen som enbart genomgått SRS (Aoyama 2006).

Även ett flertal retrospektiva studier av SRS i kombination med WBRT har visat ökad lokal kontroll (både på ursprungslokalen och på andra lokaler intrakraniellt) men ingen säker överlevnadsvinst. Kombinationsbehandling är i vissa studier förknippat med ökad risk för strålinducerad encefalopati på längre sikt. WBRT utesluter inte SRS vid recidiv med enstaka metastaser även om risken för nekros är ökad.

### **Biverkningar/Seneffekter efter helhjärnbestrålning**

#### *Akuta/subakuta:*

Övergående försämring av neurologiska symtom med illamående, huvudvärk och eventuell feber, möjligen relaterat till störd cerebrovaskulär autoregulation och ökad kapillär permeabilitet.

Alopeci, extern otit och media otit samt trötthet.

”Somnolenssyndrom” eller ”postirradiation syndrome” uttalad trötthet, ibland yrsel, debuterande 1-4 månader efter strålbehandling i regel övergående.

#### *Långtidseffekter:*

*Strålinducerad demens/encefalopati* anses bero på en vaskulär skada, som drabbar små och medelstora blodkärl i hjärnan. Neurofunktionella symtom uppträder 6-24 månader efter strålbehandling. Få patienter lever så lång tid efter behandling av hjärnmetastaser att långtidseffekter uppträder. För patient med bättre prognos (ff.a patienter med singel metastas, som opererats och fått helhjärnbestrålning) kan sänkt livskvalitet till följd av strålbehandling bli ett stort problem.

Omkring 20 % av 1-års överlevande patienter utvecklar svår demens enligt en rapport. Stråldosen hos dessa patienter varierade mellan 25 till 39 Gy med fraktionsdos 3-6 Gy. I en sammanställning av 29 studier av helhjärnbestrålning på över 700 patienter rapporteras 12 % demens och sammanlagt 28 % neurofunktionella sekvelae pga. encefalopati, sannolikt till följd av radioterapi. Framför allt äldre patienter (som det ju i regel rör sig om) löper stor risk att utveckla strålinducerad demens. (Crossen 1994) I en annan rapport uppges risken för symtom på neurotoxicitet vara 42 % två år efter postoperativ strålbehandling (Nieder 1998). För patienter med bättre prognos och förmodad överlevnad >1 år rekommenderas därför fraktionsdoser 1.8-2 Gy till total dos 40-45 Gy för att minska risken för strålinducerad encefalopati.

*Radionekros* kan ge neurologiska symtom beroende på lokal för nekros och kan vara mycket svår att kliniskt och röntgenologiskt skilja från tumör progress.

Tidigare eller samtidig cytostatikaterapi kan bidra till uppkomst av sen CNS-toxicitet.

### **Biverkningar/Seneffekter efter stereotaktisk strålbehandling**

#### *Akuta reaktioner (inom 2 veckor):*

Symtomen beror på övergående svullnad som uppträder 12-48 timmar efter behandling. Mellan 2-20% av patienterna får symtom med illamående, huvudvärk och kramper, i regel lindriga och övergående men även allvarligare kramper och neurologiska bortfallsymtom har rapporterats. Kramper är vanligare om den behandlade metastasen är belägen i motor cortex. Utveckling av akut hydrocefalus är beskrivet under SRS för multipla metastaser i cerebellum. Kortvarig steroidterapi i samband med strålbehandlingen kan förebygga eller minska symtom.

#### *Subakuta reaktioner:*

Fördröjt ödem med neurologisk försämring kan uppträda 1 månad-1 år efter strålbehandling. Frekvensen uppges i litteraturen till 3-18%. Symtomen anses bero på svullnad av metastas till följd av strålinducerad skada med omgivande ödem. MRT visar kontrastladdning i metastasens periferi, vilket kan tala för en reaktion och inte tumöraktivitet. Symtomen förbättras eller försvinner ofta på steroidbehandling. Blödning i metastaser (ff.a i större metastaser) 1 dag-4 månader efter stereotaktisk strålbehandling har också rapporterats.

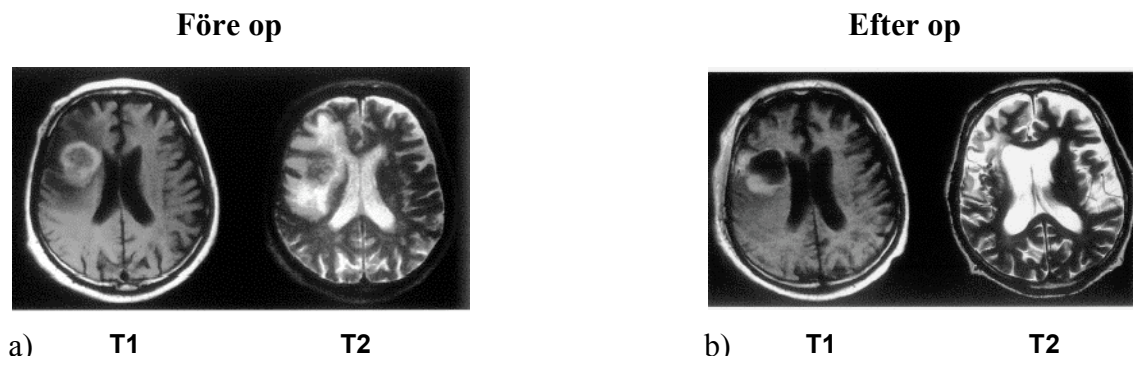
Alopeci kan ibland komma fläckvis 3-4 veckor efter behandling.

#### *Fördröjda sidoeffekter*

*Radionekros* är den viktigaste komplikationen att vara uppmärksam på, då den kan vara svår att skilja från tumörprogress. De första månaderna efter behandling krymper metastasen i regel. Efter 3-18 månader kan progress eller tillkomst av nya neurologiska symtom uppträda. I en studie var mediantiden 4 månader till utveckling av radionekros, tid till symtomfrihet 7,5 månader och radiologisk normalisering 10,5 månader. Stereotaktisk strålbehandling anges vara associerat med radionekros i 5-10%. Risk för radionekros är ökad vid stora metastaser eller om patienten tidigare fått helhjärnbestrålning. I en studie för att fastställa stråldos vid rebestrålning med stereotaktisk teknik efter helhjärnbestrålning behövde 10 % av patienterna opereras pga. radionekros efter 4-27 månader.

Radiologisk undersökning visar en ringformad kontrastuppladdning inom strålbehandlat område med omgivande ödem, som successivt kan progrediera. PET, perfusions-MRT och MR-spektroskopi är undersökningsmetoder som ibland kan differentiera mellan radionekros och tillväxande metastas, men biopsi är den säkraste metoden. Symtomen förbättras eller försvinner ofta på steroidbehandling och/eller heparin och warfarin, medan röntgenfynden kan förbli oförändrade. Ibland återkommer/förvärras symtomen under konservativ behandling och då kan snabb operation behöva tillgripas, se Figur 7.

**FIGUR 7.**



*MRT visar: a) radionekros med perifokalt ödem. b) efter operation med mindre ödem.  
Bilder hämtade från Kimura et al Acta Neurochir 2003;145:557*

# Västra sjukvårdsregionens rekommendation för remisshantering och behandling

## Remisshantering

### Central remissinstans

För att få till stånd ett snabbt omhändertagande av patienten bör kontakt tas med onkologisk klinik så snabbt som möjligt efter diagnos. Detta görs av ansvarig läkare vid patientens hemortssjukhus. Enligt ett standardiserat formulär som skickas med remissen, (finns på Onkologiskt centrum's hemsida; [www.oc.gu.se](http://www.oc.gu.se)) görs en bedömning av KPS och en RPA-klassificering (sid.11) vilken ligger till grund för val av behandling.

På Jubileumskliniken SU/SS resp. Onkologkliniken SÄS ansvarar specialistsjuksköterskor för inkommande remisser vilka bedöms tillsammans med ansvarig läkare.

1. Patient där det föreligger misstanke om hjärnmetastasering	2. Patient genomgår neuroradiologisk undersökning samt övrig utredning på hemsjukhuset	3. Remiss samt standardiserat formulär och bilder skickas till JK/SÄS där genomgång med resp. läkare sker	4. Utifrån informationen sker en bedömning samt ställningstagande till handläggning	5. Patient som kan vara aktuell för SRS/kirurgi remitteras till neuroonkologisk tumörrond via JK
---	--	---	---	--

### Neuroonkologisk tumörrond

De patienter som kan komma att bli aktuella för stereotaktisk strålbehandling (SRS) eller kirurgi anmäls till neuroonkologisk tumörrond via JK, fax: 031-41 59 87

Observera att en patient med CNS metastasering befinner sig i ett palliativt skede, och för vidare frågor kring handläggning av patienten hänvisas till Västra sjukvårdsregionens vårdprogram "Understödjande cancervård/Supportive care - Vuxna patienter". Finns tillgängligt på OC:s hemsida [www.oc.gu.se](http://www.oc.gu.se)

En särskilt utsatt patientgrupp är de som drabbas av CNS metastasering utan känd primärtumör (15-20% av den totala patientgruppen). Här är det ofta oklart var vårdansvaret ligger. Det är av stor vikt att en adekvat primärtumörutredning sker och att därefter den palliativa vården planeras. Detta för att undvika onödig remittering av patientgruppen.

## Primära behandlingsrekommendationer för olika RPA klasser\*

### RPA I

Antal metastaser	Behandling
1 metastas	Operation eller SRS Remiss neuro-onkologisk tumörrond
2 metastaser	Operation och/eller SRS Remiss neuro-onkologisk tumörrond
> 2 metastaser	WBRT 20 Gy/5 fr Alt 30 Gy/10 fr

### RPA II

Antal metastaser	Behandling
1 metastas	Operation eller SRS Remiss neuro-onkologisk tumörrond Alt WBRT 20 Gy/5 fr
> 1 metastas	WBRT 20 Gy/5 fr

### RPA III

Subklass	Behandling
RPA IIIa	WBRT 20 Gy/5 fr
RPA IIIb och IIIc	Steroider enbart

\*kemoterapi bör övervägas hos patienter med hjärnmetastas från cytostatikakänslig primärtumör.

# Uppföljning

## *Uppföljning efter helhjärnbestrålning*

1. Kliniska kontroller var 3:e mån eller oftare om det kliniska tillståndet så kräver hos patientens PAL.
2. CT/MRT vid progress eller tillkomst av neurologiska symtom för ställningstagande till ytterligare terapi, i de fall detta är indicerat.

## *Uppföljning efter stereotaktisk strålbehandling av hjärnmetastas*

(för ställningstagande till rebestrålning eller helhjärnstrålbehandling)

1. I samband med att strålbehandlingen avslutas, skrivs remiss för MRT-undersökning med trippelkontrast 3 mån efter avslutad strålbehandling. Patienten uppsätts på kontrollbesök 3 mån efter avslutad behandling. Se punkt 2.
2. Klinisk bedömning efter 3 mån med speciell betoning på den fokalneurologi, som fanns vid diagnos av cerebral metastasering och före strålbehandlingen. Undersökning på klinik, där strålbehandlingen skett om detta är praktiskt möjligt pga. patientens allmäntillstånd etc. Efter denna kontroll i regel återremittering till patientens PAL på hemmaklinik för fortsatt uppföljning. Ytterligare uppföljning med trippelkontrast MRT 9 månader efter avslutad strålbehandling är önskvärt. Därefter individuell bedömning beroende av patientens allmänna status. MRT kontroll en gång per år (eller tidigare vid behov) kan vara lämplig hos långtidsöverlevande patienter.

## *Uppföljning efter operation av hjärnmetastas*

Efter kirurgi följs patienten i allmänhet hos inremitterande PAL.

I situationer där det inte har varit möjligt att åstadkomma radikal kirurgi bör MRT undersökning utföras inom 48 timmar som bas för kompletterande strålbehandling.

## *Okänd primärtumör*

Vid okänd primärtumör är det önskvärt med uppföljning vid onkologisk klinik alt. medicinklinik på hemorten.

## *Körkortsfrågan*

Vid hjärnmetastas bör man helt avråda från framförande av fordon som kräver körkortsinnehav.

# Progress av cerebral metastasering efter behandling

Vid progress skall ny RPA bedömning göras.

Självfallet bör valet av behandling vara i högsta grad individuellt beroende på patientens tillstånd i övrigt. Vissa riktlinjer kan ges. Möjligheten av radionekros bör beaktas om tillväxt sker hos strålbehandlad patient. PET, perfusions-MR, MRS eller dynamisk MR undersökning kan eventuellt differentiera mellan radionekros och tillväxande metastas, men biopsi är den säkraste metoden. Ödemet liksom symtomen förbättras eller försvinner ofta på steroidbehandling, medan röntgenfynden i övrigt förblir oförändrade. Ibland kan dock operation behöva tillgripas.

## **Kemoterapi**

Kemoterapi kan övervägas hos patient med cytostatikakänslig primärtumör vid progress av hjärnmetastaser efter strålbehandling, men effekten kan vara sämre än vid initial kemoterapi av hjärnmetastaserna.

## **Kirurgi**

Reoperation kan hos lämpligt utvalda patienter förlänga livet och förbättra livskvalitet.

Ju kortare tid mellan operation och recidiv, desto mindre sannolikt att ny resektion leder till palliation av längre varaktighet. Kommer recidivet inom 4 månader bör reoperation inte ske.

Kirurgi kan även vara av värde efter strålbehandling, vid misstanke om radionekros.

## **Strålbehandling**

*Ingen tidigare helhjärnstrålbehandling:*

Överväg helhjärnstrålbehandling.

*Tidigare helhjärnstrålbehandling för multipla metastaser:*

Vanligtvis ingen ytterligare behandling bortsett från ev. steroider. Stereotaktisk strålbehandling mot enstaka symtomgivande metastas är dock inte helt uteslutet.

*Tidigare stereotaktisk strålbehandling:*

Överväg helhjärnstrålbehandling.

Vid en enstaka ny lesion kan även upprepad stereotaktisk strålbehandling vara aktuell.

# Referenser

## *Bakgrund*

Brem S, Panatili J G. An Era of Rapid Advancement: Diagnosis and treatment of metastatic brain cancer. *Neurosurgery* 2005; 57: 54\_5-5\_49

Kinhult S, Bendahl P-O, Gustavsson. Whole brain radiotherapy for brain metastases in Lund. Manuscript.

## *Diagnostik och utredning*

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.

Young RJ, Sills A, K, Brem S, Knopp EA. Neuroimaging of metastatic brain disease. *Neurosurgery* 2005; 57: 54\_10-54\_23

Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Morias Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC, de Oliveira SR, Wajsbrot DB. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int j Radiation Oncology Biol Phys* 2000; 46: 1155-1161

## *Prognosfaktorer*

Agboola O, Benoit B, Cross P et al. Prognostic factors derived from recursive partition analysis (RPA) of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials applied to surgically resected and irradiated brain metastatic cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:155-59.

Broadbent AM, Hruby G, Tin MM et al. Survival following whole brain radiation treatment for cerebral metastases: an audit of 474 patients. *Radiother Oncol* 2004;71:259-65.

de Angelis LM, Mandell L R, Thaler H T et al. The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases. *Neurosurgery* 1989;24:798-805.

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;37:745-51.

Gaspar L, Scott C, Murray K et al. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1001-6.

Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJC et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:795-803.

Lederman G, Wronski M, Fine M. Fractionated radiosurgery for brain metastases in 43 patients with breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:145-54.

Lutterbach J, Bartelt S, Ostertag C. Long-term survival in patients with brain metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:417-25.

Lutterbach J, Bartelt S, Stancu E et al. Patients with brain metastases: hope for recursive partitioning analysis (RPA) class 3. *Radiother Oncol* 2002;63:339-345.

Lutterbach J, Cyron D, Henne K et al. Radiosurgery followed by planned observation in patients with one to three brain metastases. *Neurosurgery* 2003;52:1066-73.

Nieder C, Nestle U, Motaref B et al. Prognostic factors in brain metastases: should patients be selected for aggressive treatment according to recursive partitioning analysis (RPA) classes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:297-302.

Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL et al. Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 2002;97:499-506.

Sanghavi SN, Saranarendra S, Miranpuri BS et al. Radiosurgery for patients with brain metastases: a multiinstitutional analysis, stratified by RTOG recursive partitioning analysis method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:426-34.

Smalley SR, Laws ER, O'Fallon JR et al. Resection for brain metastasis. Role of adjuvant radiation and prognostic variables in 229 patients. *J Neurosurg* 1992;77:531-40.

Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:519-26

#### ***Behandlingsmodaliteter***

Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. Whole brain radiation therapy with and without stereotactic radiosurgery boost for patients with one or three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *The Lancet* 2004;363:1665-72.

Aoyama H et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases. *JAMA* 2006;295:2483-2491.

Armstrong JG, Wronski M, Galicich J et al. Postoperative radiation for lung cancer metastatic to the brain. *J Clin Oncol* 1994;12:2340-4.

Bezjak A, Adam J, Panzarella T et al. Radiotherapy for brain metastases: defining palliative response. *Radiother Oncol* 2001;61:71-6.

Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME et al. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993;79:210-6.

Borgelt B, Gelber R, Kramer S et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the radiation therapy oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:1-9.

Broadbent AM, Hruby G, Tin MM et al. Survival following whole brain radiation treatment for cerebral metastases: an audit of 474 patients. *Radiother Oncol* 2004;71:259-65.

Chao J, Phillips R, Nickson J. Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. *Cancer* 1954;7:682-9.

Chougule PB, Burton-Williams M, Saris S et al. Randomized treatment of brain metastases with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:114.

- Crossen JR, Garwood D, Glatstein E et al. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol* 1994;12:627-42.
- de Angelis LM, Mandell L R, Thaler H T et al. The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases. *Neurosurgery* 1989;24:798-805.
- de Angelis LM, Delattre J-Y, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989;38:789-96.
- Ewend GM, Elbabaa S, Carey LA. Current treatment paradigms for the management of patients with brain metastases. *Neurosurgery* 2005; 57:6-54\_77
- Gelber RD, Larson M, Borgelt B et al. Equivalence of radiation schedules for the palliative treatment of brain metastases in patients with favourable prognosis. *Cancer* 1981;48:1749-53.
- Gerrard GE, Prestwich RJ, Edwards A et al. Investigating the palliative efficacy of whole-brain radiotherapy for patients with multiple-brain metastases and poor prognostic features. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15:422-8.
- Hagen NA, Cirrincione C, Thaler HT et al. The role of radiation following resection of single brain metastasis from melanoma. *Neurology* 1990;40:158-60.
- Haie-Meder C, Pellae-Cosset B, Laplace A et al. Results of a randomized clinical trial comparing two radiation schedules in the palliative treatment of brain metastases. *Radiother Oncol* 1993;26:111-6.
- Harwood AR, Simpson WJ. Radiation therapy of cerebral metastases: a randomized prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;2:1091-4.
- Hazuka MB, Burleson WD, Stroud DN et al. Multiple brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy. *J Clin Oncol* 1983;11:369-73.
- Hazuka MB, Kinzie JJ. Brain metastases: results and effects of re-irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:433-37.
- Kimura T, Sako K, Tohyama Y et al. Diagnosis and treatment of progressive space-occupying radiation necrosis following stereotactic radiosurgery for brain metastases: value of proton magnetic resonance spectroscopy. *Acta Neurochir* 2003;145:557-64.
- Kinhult S, Bendahl P-O, Gustavsson. Whole brain radiotherapy for brain metastases in Lund. Manuscript.
- Kondziolka D, Patel A, Lunsford L D et al. Stereotactic radiosurgery plus Whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:427-34.
- Kurtz JM, Gelber R, Brady LW et al. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the radiation therapy oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:891-5.
- Lim L C, Rosenthal MA, Maartens N, Ryan G. Review. Management of brain metastases. *Internal medicine Journal* 2004; 34: 270-278

- Lippitz BE, Kraepelien T, Hautanen K et al. Gamma knife radiosurgery for patients with multiple cerebral metastases- Acta Neurochir Suppl 2004;91:79-87.
- Lutterbach J, Bartelt S, Ostertag C. Long-term survival in patients with brain metastases. J Cancer Res Clin Oncol 2002;128:417-25.
- McDermott MW. Radiosurgery in metastatic brain cancer. Neurosurgery. 2005; 57: 54\_45-54\_53.
- Mehta MP, Khuntia. Current strategies in whole-brain Radiation therapy for brain metastases. Neurosurgery 2005; 57: 54\_33-54-44.
- Mintz A H, Kestle J, Rathbone M P et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. Cancer 1996;78:1470-6.
- Murray KJ, Scott C, Greenberg HM et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the radiation therapy oncology group (RTOG) 9104. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39:571-4.
- Nieder C, Schwerdtfeger K, Steudel WI et al. Patterns of relapse and late toxicity after resection and whole-brain radiotherapy for solitary brain metastases. Strahlenther Onkol 1998;174:275-8.
- Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxme-Reiche H et al. The choice of treatment of single brain metastases should be based on extracranial tumor activity and age. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;29:711-7.
- 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. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain. JAMA 1998;280:1485-9.
- Peereboom DM. Chemotherapy in brain metastases. Neurosurgery 2005; 57:54\_54-54\_65
- Priestman TJ, Dunn J, Brada M et al. Final results of the Royal College of Radiologists' trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1996;8:308-15.
- Sawaya R, Bindal RK, Lang FF et al. Metastatic brain tumors in Kaye AH, Laws jr ER (eds) Brain tumors. An encyclopedic approach. Churchill Livingstone 2001 sid 999-1026.
- Schackert G, Steinmetz A, Meier U et al. Surgical management of single and multiple brain metastases: results of a retrospective study. Onkologie 2001;24:246-55.
- Sills A. Current treatment approaches to surgery for brain metastases. Neurosurgery 2005; 57:54\_24-54\_32
- Smalley SR, Laws ER, O'Fallon JR et al. Resection for brain metastasis. Role of adjuvant radiation and prognostic variables in 229 patients. J Neurosurg 1992;77:531-40.

Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:519-26

van den Bent MJ. The role of chemotherapy in brain metastases. *Eur J Cancer* 2003;39:2114-20.

Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB 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; 44:675-80.

Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Treating seizures in patients with brain tumors: drug interaction between antiepileptic and chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 2003;30, suppl 19:49-52.

Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Morias Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC, de Oliveira SR, Lagatta M, Wajsbrot DB. Radiosurgery for brain metastases: who may not benefit? *Int j Radiation Oncology Biol Phys* 2001; 51: 1320-1327.

### *Uppföljning*

Alexander III E, Moriarty TM, Davis RB et al. Stereotactic radiosurgery for definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:34-40.

Nieder C, Schwerdtfeger K, Steudel WI et al. Patterns of relapse and late toxicity after resection and whole-brain radiotherapy for solitary brain metastases. *Strahlenther Onkol* 1998;174:275-8.

Shaw E, Scott C, Souhami L et al. Single dos 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;47:291-8.

Wowra B, Siebels M, Muacevic A et al. Repeated gamma knife surgery for multiple brain metastases from renal cell carcinoma. *J Neurosurg* 2002;97:785-93.



**Standardiserat formulär för hjärnmetastasbehandling i Västra sjukvårdsregionen**

Inremitterande klinik \_\_\_\_\_ Personnr \_\_\_\_\_

Inremitterande läkare \_\_\_\_\_ Namn \_\_\_\_\_

Remissdatum 

--	--	--	--	--	--

**REMISS SAMT IFYLLT FORMULÄR FAXAS TILL ER RESPEKTIVE STRÅLENHET I REGIONEN****Jubileumskliniken**  
**Fax 031-41 59 87****Onkologen SÄS**  
**Fax: 033-616 15 39**

Primär diagnos: \_\_\_\_\_

Extrakraniell tumör under kontroll<sup>1</sup>?  ja  nejExtrakraniella metastaser?  ja  nejLokalisation?  lungor  skelett  lever  lymfkörtlar  annanDiagnosdatum - hjärnmetastaser (enligt röntgen)? 

--	--	--	--	--	--

Typ/-er av undersökning?  CT  MR  MR "trippel"Antal metastaser?  1  2  ≥3

Röntgenologisk största diameter på tumörer, om 1 alt 2 st?

Tumör 1:  ≤ 3 cm  4-5 cm  ≥ 6 cmTumör 2:  ≤ 3 cm  4-5 cm  ≥ 6 cmInsatt på steroider?  ja Om ja, ange Karnofsky score<sup>2</sup>, efter steroider: \_\_\_\_\_ nej Om nej, ange Karnofsky score<sup>2</sup>, utan steroider: \_\_\_\_\_Tidigare erhållit beh. för hjärnmet.?  ja Om ja, vilken beh.?  neurokir  
 strålterapi  
 cytostatika  
 nej**PLANERAD BEHANDLING**RPA klass:  I  II  IIIa  IIIb  IIIcBehandling:  neurokir  WBRT  SRS  annan behandling steroider enbartDatum för behandlingsstart 

--	--	--	--	--	--

 Signeras: .....Insändes till  
Onkologiskt centrum  
SU/Sahlgrenska  
413 45 Göteborg

<sup>1</sup>**Definition** av kontrollerad/stabil extrakraniell tumör kan vara svår. Pat med metastaser till lunga och skelett kan ofta föras till denna kategori, liksom pat. som svarar på kemoterapi. En allmän regel kan vara att sjukdomen extrakraniellt inte är progressiv (stabil senaste 3 mån) och att pat. inte förväntas avlida i sin tumörsjukdom pga. extrakraniell generalisering inom 3 – 4 månader. För dessa patienter kan mera omfattande behandling av intrakraniell metastasering öka livskvalitet och förlänga livet.

### <sup>2</sup>**KARNOFSKY PERFORMANCE SCORE**

100	Normal aktivitet, inga besvär, inga sjukdomstecken
90	Normal aktivitet, mindre tecken eller symtom på sjukdom
80	Normal aktivitet med ansträngning, vissa tecken eller symtom på sjukdom
70	Klarar ADL. Oförmögen att bedriva normal aktivitet eller utföra något arbete
60	Behöver viss hjälp med ADL, men klarar det mesta av dagligt behov
50	Kräver avsevärd hjälp med ADL och ofta medicinsk vård
40	Sjuk, kräver speciell hjälp och stöd
30	Allvarligt sjuk, kräver sjukhusvård dock inte omedelbart döende
20	Sjukhusvård nödvändig, mycket sjuk, i behov av aktiv understödande behandling
10	Moribund
0	Död

**Förkortningar/Definitioner**

<b>CT</b>	computed tomography/datortomografi
<b>CR</b>	complete remission
<b>EIAED</b>	enzyminducerande antiepileptiska droger
<b>EORTC</b>	European Organization for the Research and Treatment of Cancer
<b>Gy</b>	Gray
<b>KPS</b>	Karnofsky performance score
<b>MRT</b>	magnetisk resonanstomografi
<b>PD</b>	progressive disease
<b>PET</b>	positronemissionstomografi
<b>PR</b>	partial remission
<b>RPA</b>	recursive partitioning analysis
<b>RTOG</b>	Radiation Therapy Oncology Group
<b>SD</b>	stationary disease
<b>SFR</b>	stereotactic fractionated radiotherapy
<b>SIR</b>	Score Index for Radiosurgery in Brain Metastases
<b>SRS</b>	stereotactic radiosurgery/stereotaktisk radioterapi
<b>WBRT</b>	whole brain radiotherapy

**KPS; Karnofsky performance score**

<b>100</b>	Normal aktivitet, inga besvär, inga sjukdomstecken
<b>90</b>	Normal aktivitet, mindre tecken eller symtom på sjukdom
<b>80</b>	Normal aktivitet med ansträngning, vissa tecken eller symtom på sjukdom
<b>70</b>	Klarar ADL. Oförmögen att bedriva normal aktivitet eller utföra något arbete
<b>60</b>	Behöver viss hjälp med ADL men klarar det mesta av dagliga behov
<b>50</b>	Kräver avsevärd hjälp med ADL och ofta medicinsk vård
<b>40</b>	Sjuk, kräver speciell hjälp och stöd
<b>30</b>	Allvarligt sjuk, kräver sjukhusvård dock inte omedelbart döende
<b>20</b>	Sjukhusvård nödvändig, mycket sjuk, i behov av aktiv understödande behandling
<b>10</b>	Moribund
<b>0</b>	Död

**Responskriterier**

<b>CR</b>	<b>complete remission;</b> Ingen kvarvarande tumör kliniskt eller röntgenologiskt, inga symtom
<b>PR</b>	<b>partial remission;</b> $\geq 50$ % minskning av tumör och inga nytillkomna tumörförändringar
<b>SD</b>	<b>stationary disease;</b> $\leq 50$ % minskning eller $\leq 25$ % ökning av tumörförändringar
<b>PD</b>	<b>progressive disease;</b> $\geq 50$ % ökning eller tillkomst av nytillkomna tumörförändringar