

Die Rolle der Neurochirurgie

Ein Pfeiler der multimodalen und multidisziplinären Behandlung

Die Zunahme der Überlebensdauer von Patienten mit Karzinomerkrankungen durch verbesserte Systemtherapien führt zu einer Zunahme der Inzidenz von Hirnmetastasen. Deren neurochirurgische Resektion ist ein Pfeiler der multimodalen und multidisziplinären Behandlung. Sie ist sicher, verlängert das Überleben und verbessert die Lebensqualität.

FABIAN BAUMANN, KARL F. KOTHBAUER †

SZO 2020; 5: 12–17.



Fabian Baumann



Karl F. Kothbauer*

Bis zu etwa ein Drittel der Betroffenen mit systemischen Krebsleiden entwickelt Hirnmetastasen (1,2). Umgekehrt sind weit über 50% der intrazerebralen Neoplasien Metastasen (3,4). Die häufigsten Karzinome, die ins ZNS metastasieren sind Bronchialkarzinome, Melanome und Mammakarzinome, seltener sind Nierenzellkarzinome, kolorektale Karzinome und Sarkome (5). Zu 80% sind die Metastasen im Grosshirn lokalisiert, zu 15% im Kleinhirn und zu 5% im Hirnstamm (6–9). Sie entstehen meist am kortiko-subkortikalen Übergang, was man auf die Vaskularisation und die hohe Durchblutungsrate des Kortex zurückführt. Grosse Metastasen nehmen hauptsächlich die weisse Substanz ein. Meistens haben sie ein signifikantes perifokales Ödem, das für die Symptome hauptverantwortlich ist, das aber nicht unbedingt mit der Grösse des Tumors korrelieren muss (10). Nicht immer bestätigt sich der Verdacht auf eine Metastase: Bis zu 10% der primären Tumoren in einem Karzinomkontext erweisen sich nach Resektion als höhergradige hirneigene Tumoren, vor allem Glioblastome (11–13).

Symptome und Zeichen

Neurologische Störungen

Je nach Lokalisation treten unterschiedliche neurologische (Ausfall-)Syndrome auf. Etwa ein Drittel der

Betroffenen hat dementsprechend fokale-neurologische Defizite wie Paresen, Hypästhesien, Aphasie und Ataxie und wiederum etwa ein Drittel neuropsychologische Defizite wie Gedächtnisschwäche, Desorientierung und Fehlhandlungen (14). Diese Symptome treten häufig schleichend auf und nehmen über einige Wochen hinweg zu.

Schmerzen

Die Rolle von Kopfschmerzen in der Manifestation von Hirntumoren wird oft überbewertet. Aber im Fall von Metastasen sind doch etwa 50% aller Patienten von Kopfschmerzen als Leitsymptom betroffen (15, 16). Meist handelt es sich um einen holokraniellen Druckschmerz, der ganztägig vorhanden ist (17). Er kann sowohl Zeichen eines lokalisierten raumfordernden Effekts sein, wenn es zur Verlagerung von Gehirn kommt, oder die Folge eines obstruktiven Hydrozephalus. Lokalisierter Schmerz kann bei kleineren dural basierten Metastasen vorkommen.

Epilepsie

Ein epileptischer Anfall bei Krebspatienten als akutes Symptom ist immer ein Alarmzeichen und zwingt zu einer zeitnahen Bilddiagnostik (18).

Einblutung

Etwa 5% aller Hirnmetastasen bluten spontan ein (19), was häufig zu einer akuten Symptomatik oder Symptomprogression führt. Die neurochirurgische Erfahrung ist, dass es sich bei hämorrhagischen Metastasen meist um solche von Melanomen, Nierenzellkarzinomen, seltener auch Schilddrüsen- und Choriokarzinomen handelt.

Diagnostik

Die primäre Bilddiagnostik bei Malignompatienten ist das MRI (20). Es bringt hohe Bildauflösung, erfasst multiple kleine Läsionen (21–24), erlaubt eine genaue anatomische Zuordnung, eine optimale Differenzialdiagnose (vis-à-vis Hirnabszess mit Diffusion, hirn-

* kurz vor Publikation verstorben

ABSTRACT

Brain metastases – The role of neurosurgery

Up to one third of patients with systemic cancer disease will develop brain metastases which are the most prevalent intracranial neoplasms in adults. Lung cancer, melanoma and breast cancer are the most frequent primary tumors to metastasize to the brain. Neurosurgical resection is one of the pillars of multimodal and multidisciplinary treatment of brain metastases. It is safe and effective in prolonging survival and improving quality of life. It is indispensable that patients harboring brain metastases are discussed at interdisciplinary neuro-oncological boards to ensure the best possible treatment. Candidates for surgical resection are in good clinical condition, have metastases that can be removed with an acceptable risk profile and have radiooncological and oncological treatment options.

Keywords: Brain metastases, neurosurgery, tumor board.

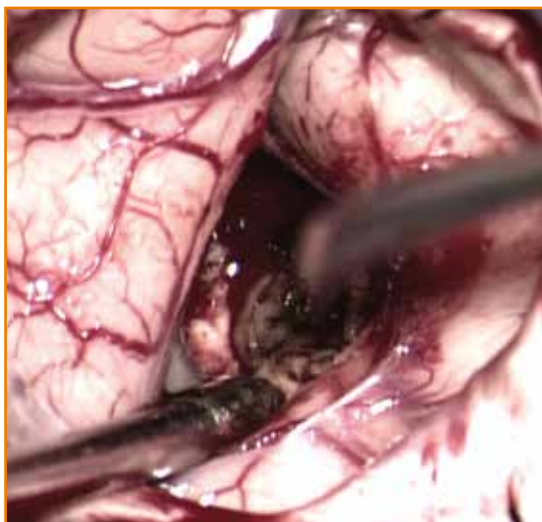


Abbildung 1: Der Unterschied zwischen (ödematöser) weisser Substanz und grünlichem Tumorgewebe (nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom) ist deutlich sichtbar. Bei 7 Uhr befindet sich ein Sauger, bei 3 Uhr ein Dissektor.

eigenen Tumoren mit Perfusion und Spektroskopie und primären ZNS-Lymphomen), und schliesslich ist es die Basis einer modernen Operationsplanung mit Neuronavigation und intraoperativer Bildgebung und Bildverstärkung (25–27). Meistens sind Metastasen im Gadolinium-verstärkten T1-Bild gut abgegrenzt sichtbar. T2- und FLAIR-Bilder zeigen am besten das perifokale Ödem (28). Das Schädel-CT ist akzeptabel als Bildgebung in Notfallsituationen, für Verlaufskontrollen von Hydrozephalus oder bei Patienten mit MR-Kontraindikationen (29,30).

Interdisziplinäre Managemententscheidungen

Alle Patienten mit Hirnmetastasen oder auch nur Metastasen-verdächtigen Läsionen müssen an einem interdisziplinären neuroonkologischen Board (Tumorboard) vorgestellt und besprochen werden, um die bestmögliche Behandlung sicherzustellen (31–33). Seltene Notsituationen mit raschem Handlungsbedarf, wie bei akutem Verschlusshydrozephalus oder bei einer akut symptomatisch gewordenen Raumforderung in der hinteren Schädelgrube, erfordern kurzfristige, meist neurochirurgische Behandlungsentscheide. Die grosse Mehrzahl der Fälle erlaubt aber bereits vor der ersten therapeutischen Intervention eine interdisziplinäre Evaluation, bei der die evidenzbasiert optimalen Möglichkeiten angeboten werden müssen. Ein zufällig durch Zuweisung, institutionelle Verfügbarkeit oder Fachpräferenz des gerade fallführenden Spezialisten gewichteter Behandlungsbias oder auch nur eine Behandlungsverzögerung sind nicht akzeptabel. Wenn nicht alle erforderlichen Behandlungen in einer Institution zur Verfügung stehen, dann muss ein Patient in einer Institution behandelt werden, wo das der Fall ist.

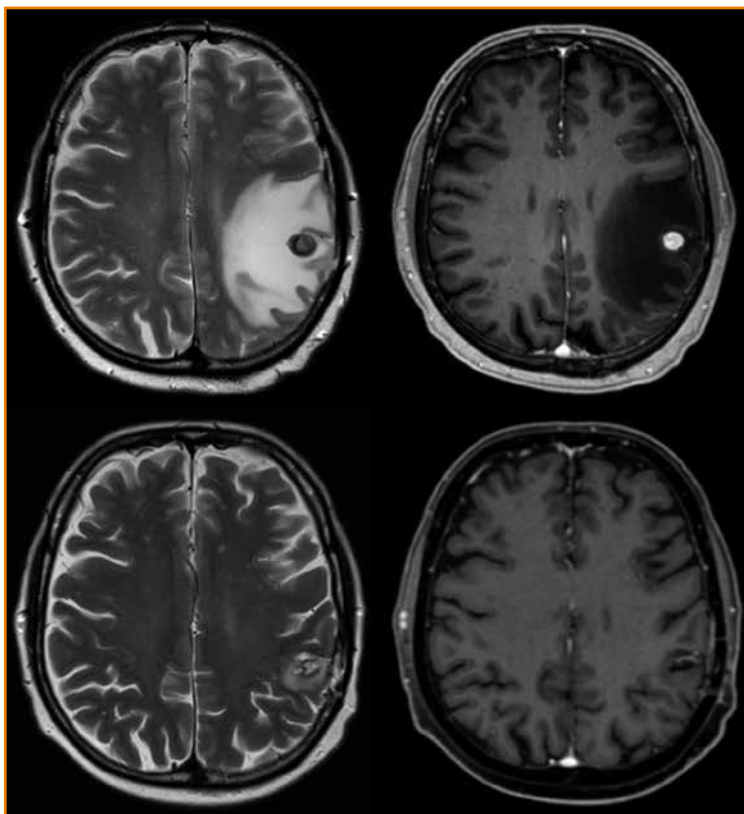


Abbildung 2: In der oberen Reihe die präoperativen axialen MRI-Bilder, links T2-gewichtet, rechts T1-gewichtet mit Kontrastmittel. In der unteren Reihe die postoperativen axialen MRI-Bilder, links T2-gewichtet, rechts T1-gewichtet mit Kontrastmittel. Für Details siehe Text.

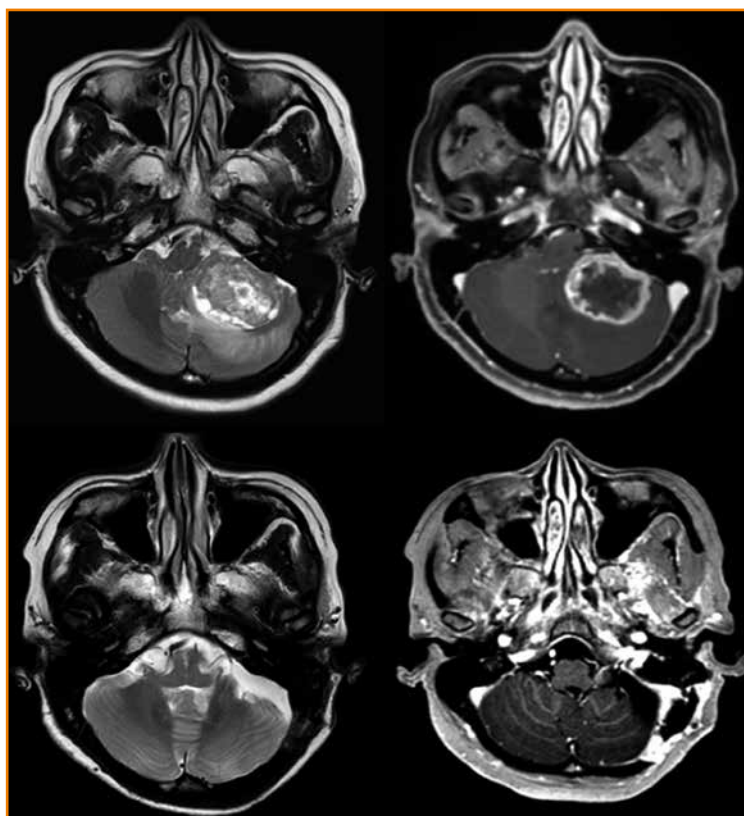


Abbildung 3: In der oberen Reihe die präoperativen axialen MRI-Bilder, links T2-gewichtet, rechts T1-gewichtet mit Kontrastmittel. In der unteren Reihe die postoperativen axialen MRI-Bilder, links T2-gewichtet, rechts T1-gewichtet mit Kontrastmittel. Für Details siehe Text.

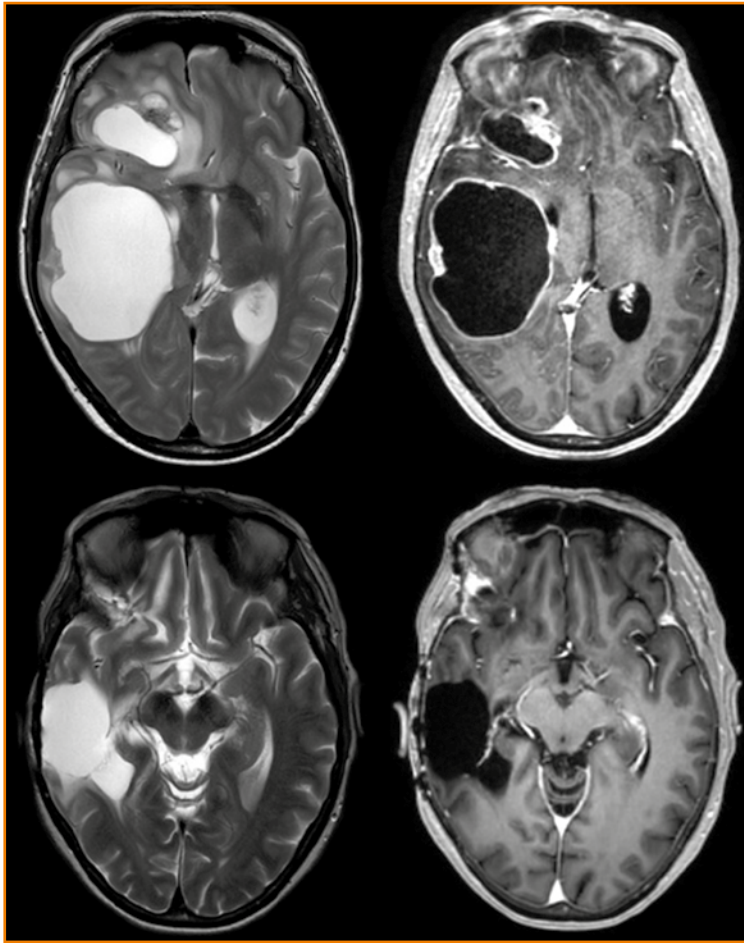


Abbildung 4: In der oberen Reihe die präoperativen axialen MRI-Bilder, links T2-gewichtet, rechts T1-gewichtet mit Kontrastmittel. In der unteren Reihe die postoperativen axialen MRI-Bilder, links T2-gewichtet, rechts T1-gewichtet mit Kontrastmittel. Für Details siehe Text.

Für diese minimale Qualitätserfordernis ist das Tumorboard verantwortlich (34–37).

Gute Kandidaten für die neurochirurgische Resektion von Hirnmetastasen sind solche, die in gutem klinischen Zustand sind (Karnofsky-Performance-Score > 70), was meist mit jüngerem Alter korreliert, die aufgrund eines raumfordernden Effekts und des Ödems symptomatisch sind und nicht durch Invasion von eloquentem Gehirngewebe. Die Metastase(n) sollte(n) mit akzeptablem Risikoprofil neurochirurgisch zugänglich sein, und das systemische Tumorleiden sollte idealerweise kontrolliert sein beziehungsweise noch medizinisch-onkologische und/oder radioonkologische Therapieoptionen erlauben (38–40).

Schlechte Voraussetzungen für eine Operation sind weit fortgeschrittene systemische Tumorleiden, schlechter Allgemeinzustand, ausgedehnte und multifokale intrazerebrale Metastasierung und vor allem eine leptomeningeale Aussaat. Läsionen in eloquenten Hirnarealen, deren Symptome nicht durch Ödem verursacht werden (und durch antiödematöse Therapie mit Steroiden nicht gebessert sind), sowie tief liegende Läsionen (Basalganglien, Thalamus, Hirnstamm) mit hoher Zugangsmorbidität eignen sich

ebenfalls nicht. Wenn eine Operation mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Neurorehabilitation erforderlich macht, ist sie möglicherweise nicht indiziert, und andere Behandlungsalternativen bieten ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis (41–43).

Realistische Ziele einer Metastasenresektion

An erster Stelle steht die Verbesserung der Symptome, was in 90% der Fälle bei singulären Läsionen erreicht wird. Durch die Entfernung wird eine längere Ödembehandlung mit Steroiden und damit die Steroidnebenwirkungen verhindert. Zudem verringert die Resektion von neoplastischem Gewebe die Tumormast für weitere Therapien (44).

Durch eine Radiotherapie im Anschluss an die Resektion kann eine bessere lokale Kontrolle erreicht werden als mit der Chirurgie allein, und das Risiko für Lokalrezidive wird signifikant (25% vs. 50 bis 60% innerhalb von 6 bis 12 Monaten) verringert (45–48).

Risiken

Die systemischen allgemeinen Operationsrisiken können bei Malignompatienten infolge von vorgängig schon angewandten Behandlungen erhöht sein (49–51). Praktisch wirkt sich das aber bei vorsichtiger Indikationsstellung so gut wie nicht aus, das heisst, dass bei einer Kraniotomie für Hirnmetastasen kein höheres Risiko für zum Beispiel Infektionen oder Nachblutungen besteht als bei allen anderen Kraniotomien (52–55). Das hauptsächlich relevante Risiko ist ein neu auftretendes oder sich verschlechterndes neurologisches Defizit (56–58) – aber solche Ereignisse sind selten, und wenn sie auftreten, sind sie nur in 10% aller Fälle tatsächlich bedeutsam und permanent (59, 60).

Intraoperative Situation

Ähnlich wie auf dem MR-Bild dargestellt, sind Hirnmetastasen auch intraoperativ ganz gut vom restlichen Gehirngewebe, meistens der weissen Substanz, abgrenzbar (siehe Abbildung 1). Das betrifft sowohl die Färbung als auch die Konsistenz: Metastasengewebe ist meistens dunkler (beige, gräulich, bräunlich) als Hirngewebe. Es ist manchmal sehr weich, sodass es problemlos abgesaugt werden kann, oder aber es ist deutlich derber als das umgebende normale Gewebe. Eine Gewebekapsel existiert meistens nicht. Idealerweise erfolgt die mikrochirurgische Präparation der Grenze so weit wie möglich zirkumferenziell, mit bipolarer Koagulation der meist kleinkalibrigen zu- und abführenden Gefässe. Bei grossen Metastasen ist eine solche Rundumpräparation schwierig. Dort kommt die Technik der «inneren Dekompression» zum Zug. Dabei wird Tumorgewebe entweder einfach oder mit dem Ultraschallaspirator abgesaugt. Der in toto entfernte Tumor oder so viele Teile davon

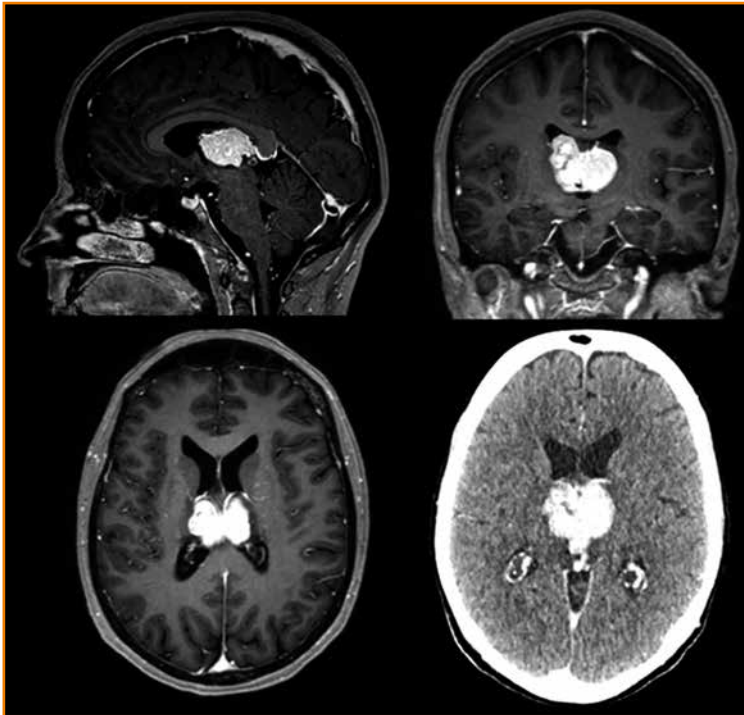


Abbildung 5: In der oberen Reihe und in der unteren Reihe links die sagittalen, koronaren und axialen T1-gewichteten und mit Kontrastmittel verstärkten MRI-Bilder. In der unteren Reihe rechts das mit Kontrastmittel verstärkte axiale präoperative CT. Für Details siehe Text.

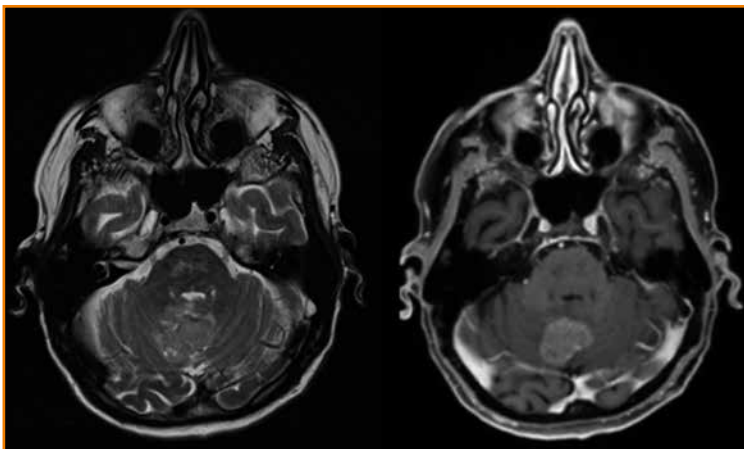


Abbildung 6: Die axialen MRI-Bilder, links T2-gewichtet, rechts T1-gewichtet mit Kontrastmittel. Für Details siehe Text.

wie möglich werden zur histopathologischen Aufarbeitung abgegeben.

Beispiele für geeignete Fälle für eine Metastasenresektion

Kleine Metastase mit überdurchschnittlichem perifokalem Ödem

Es handelt sich um einen 51-jährigen Patienten mit Nierenzellkarzinom, welcher sich 5 Jahre nach Diagnose mit einem fokalen epileptischen Anfall präsentiert sowie mit Aphasie und Hemiparese rechts, welche unter antiepileptischer Therapie vollständig re-

gredient beziehungsweise kontrolliert sind. Das MRI (siehe *Abbildung 2*) zeigt eine Metastase parietal links (im Gyrus supramarginalis). Die Läsion misst nur knapp 1 cm. Über eine neuronavigationsgestützte gezielte Minikraniotomie und einen transsulcalen transkortikalen Zugang wird die Läsion vollständig reseziert. Postoperativ (Verlaufskontrolle nach mehreren Monaten und nach stattgehabter Radiotherapie) ist das Ödem komplett verschwunden, im ehemaligen Tumorbereich zeigen sich gliotische Veränderungen.

Grosse Metastase der hinteren Schädelgrube

Es handelt sich um eine 48-jährige Patientin mit Mammakarzinom, welche sich 3 Jahre nach Diagnose mit Schwindel, Kopfschmerzen und in der Folge Übelkeit und Erbrechen präsentiert. Das MRI (siehe *Abbildung 3*) zeigt eine grosse Metastase im Lobulus semilunaris inferior und in der Kleinhirntonsille links mit perifokalem Ödem. Über einen retrosigmoidalen Zugang wird entlang der petrosalen Kleinhirnoberfläche bis zum Tumor präpariert, sodass nicht über eine grössere Strecke transzerebellär gearbeitet werden muss. Nach der vollständigen Resektion ist der Masseneffekt vollständig regredient, ebenso die Symptome.

Grosse zystische supratentorielle Metastasen

Es handelt sich um eine 57-jährige rechtshändige Patientin mit Mammakarzinom, welche sich 1 Jahr nach Diagnosestellung mit Apathie, Hemiparese links und Hirndruckzeichen präsentiert. Das MRI zeigt zwei Metastasen, eine grosse zystische im Gyrus temporalis medius und im Gyrus temporalis inferior rechts und eine kleinere ebenfalls zystische in der Basis des rechten Frontallappens (siehe *Abbildung 4*). In einem zweizeitigen Vorgehen werden beide Metastasen komplikationslos entfernt, was im mittelfristigen Verlauf trotz grösserem Resektionsdefekt temporal rechts die vollständige Regredienz aller Symptome zur Folge hat.

Beispiele für ungeeignete Fälle für eine Metastasenresektion

Metastase im III. Ventrikel

Es handelt sich um eine 56-jährige Patientin mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, welche sich 3 Jahre nach Diagnose mit neuropsychologischen Defiziten wie Vergesslichkeit, Antriebslosigkeit und Gangataxie präsentiert. Das MRI (siehe *Abbildung 5*) zeigt eine grosse Metastase, die im III. Ventrikel liegt. Diese ist nicht komplett resezierbar, da die tiefen Hirnvenen durch den Tumor verlaufen. Diese Venen dürfen nicht verschlossen werden, weil das eine fatale Hirnschwellung bewirken kann. Der Zugang durch das posteriore Corpus callosum würde zusätzlich zu einer signifikanten neuropsychologischen Morbidität führen. Es

kommt im Verlauf zu einer akuten klinischen Verschlechterung mit Hirndruckzeichen (Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Vigilanzminderung). Das durchgeführte CT zeigt eine Erweiterung der Ventrikel wegen Liquorabflussbehinderung vom III. in den IV. Ventrikel. Mit einer endoskopischen Ventrikulostomie kann ein Umgehungskreislauf geschaffen werden, indem der Boden des III. Ventrikels perforiert wird, sodass Liquor in die interpedunkuläre Zisterne fließen kann. Das führt immerhin zur Besserung der Hydrozephalussympptome. Gleichzeitig kann bei diesem Eingriff auch endoskopisch eine Biopsie zur Diagnosesicherung entnommen werden.

Metastasenlage in eloquentem zerebellärem Areal ohne Ödem

Es handelt sich um einen 72-jährigen Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, der sich 2 Jahre nach Diagnose mit Stand- und Gangataxie, Übelkeit und Erbrechen präsentiert. Bildgebend zeigt sich diese Metastase im Vermis cerebellaris ohne Ödem und ohne Hydrozephalus (siehe Abbildung 6). Mit Dexamethason kommt es zu einer Besserung der Übelkeit, aber nicht zu einer Besserung der Ataxie. Eine Resektion der Metastase würde die Ataxie nicht verbessern, sondern potenziell verschlimmern, da der Zugang den Vermis weitgehend zerstören würde. Deshalb würden sich die behindernden neurologischen Symptome wohl eher verschlechtern als verbessern. In dieser Situation ist eine alleinige Radiotherapie besser als eine Resektion gefolgt von Radiotherapie. ■

Merkmale

- Metastasen sind die häufigsten (> 50%) intrakraniellen Neoplasien bei Erwachsenen, und bis zu ein Drittel der Patienten mit systemischen Krebsleiden entwickeln solche.
- Die häufigsten Primärtumoren, die ins Hirn metastasieren, sind Bronchuskarzinome, Melanome und Mammakarzinome, am häufigsten ist das Grosshirn betroffen, seltener das Kleinhirn, sehr selten der Hirnstamm.
- Die neurochirurgische Metastasenresektion ist ein Pfeiler der onkologischen Therapie, sie ist sicher, kann Symptome und damit die Lebensqualität verbessern und das Überleben verlängern.
- Kandidaten für eine Operation sind Patienten in gutem klinischem Allgemeinzustand, deren Metastase(n) mit akzeptablem Risikoprofil chirurgisch zugänglich ist (sind) und die radioonkologische und onkologische Therapieoptionen haben.
- Patienten mit Hirnmetastasen müssen ausnahmslos an einem interdisziplinären neuroonkologischen Board besprochen werden, damit ein massgeschneidertes Therapieprozedere festgelegt und die bestmögliche Behandlung sichergestellt werden kann.

Dr. med. Fabian Baumann
(Korrespondenzadresse)
Co-Chefarzt, Klinik für Neurochirurgie
E-Mail: fabian.baumann@luks.ch

PD Dr. med. Karl F. Kothbauer
ehemaliger Chefarzt, Klinik für Neurochirurgie

Luzerner Kantonsspital
Spitalstrasse
6000 Luzern 16

Interessenkonflikte: keine.

Referenzen:

1. Johnson JD et al.: Demographics of brain metastasis. *Neurosurg Clin N Am* 1996; 7(3): 337–344.
2. Lassman AB et al.: Brain metastases. *Neurol Clin* 2003; 21(1): 1–23.
3. Shaffrey Me et al.: Brain metastases. *Curr Probl Surg* 2004; 41(08): 665–741.
4. Gavrilovic IT et al.: Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol* 2005; 75(01): 5–14.
5. Schouten LJ et al.: Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002; 94(10): 2698–2705.
6. Barnholtz-Sloan JS et al.: Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004; 22(14): 2865–2872.
7. Cagney DN et al.: Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol* 2017; 19(11): 1511–1521.
8. Delattre JY et al.: Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988; 45(7): 741–744.
9. Quattrocchi CC et al.: Spatial brain distribution of intra-axial metastatic lesions in breast and lung cancer patients. *J Neurooncol* 2012; 110(1): 79–87.
10. Kromer C et al.: Estimating the annual frequency of synchronous brain metastasis in the United States 2010–2013: a population-based study. *J Neurooncol* 2017; 134(1): 55–64.
11. Walker AE et al.: Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology* 1985; 35(02): 219–226.
12. Hall WA et al.: Long-term survival with metastatic cancer to the brain. *Med Oncol* 2000; 17(04): 279–286.
13. Smedby KE et al.: Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br J Cancer* 2009; 101(11): 1919–1924.
14. Nieder C et al.: Presentation, patterns of care, and survival in patients with brain metastases: what has changed in the last 20 years? *Cancer* 2011; 117(11): 2505–2512.
15. Clouston PD et al.: The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol* 1992; 31(3): 268–273.
16. Forsyth PA et al.: Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology* 1993; 43(9): 1678–1683.
17. Valentinis L et al.: Headache attributed to intracranial tumours: a prospective cohort study. *Cephalalgia* 2010; 30(4): 389–398.
18. Breemen MS et al.: Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurology* 2007; 6(5): 421–430.
19. Nutt SH et al.: Intracranial hemorrhage associated with primary and secondary tumors. *Neurosurg Clin N Am* 1992; 3(3): 591–599.
20. Mavrikis AN et al.: Diagnostic evaluation of patients with a brain mass as the presenting manifestation of cancer. *Neurology* 2005; 65(6): 908–911.
21. Peretti-Viton P et al.: Contrast-enhanced magnetisation transfer MRI in metastatic lesions of the brain. *Neuroradiology* 1998; 40(12): 783–787.
22. Sze G et al.: Comparison of single- and triple-dose contrast material in the MR screening of brain metastases. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19(5): 821–828.
23. Schaefer PW et al.: Imaging of cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am* 1996; 7(3): 393–423.
24. Muroff LR et al.: The use of MR contrast in neoplastic disease of the brain. *Top Magn Reson Imaging* 1995; 7(3): 137–157.
25. Akeson P et al.: Brain metastases – comparison of gadodiamide injection-enhanced MR imaging at standard and high dose, contrast-enhanced CT and non-contrast-enhanced MR imaging. *Acta Radiol* 1995; 36(3): 300–306.
26. Runge VM et al.: MR imaging detection of cerebral metastases with a single injection of high-dose gadoteridol. *J Magn Reson Imaging* 1994; 4(5): 669–673.
27. Yuh WT et al.: Phase III multicenter trial of high-dose gadoteridol in MR evaluation of brain metastases. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15(6): 1037–1051.
28. Elster AD et al.: Improved detection of gadolinium enhancement using magnetization transfer imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 1994; 4(1): 185–192.
29. Sze G et al.: Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11(4): 785–791.
30. Davis PC et al.: Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12(2): 293–300.

31. Posner JB: Management of brain metastases. *Rev Neurol (Paris)* 1992; 148(6-7): 477–487.
32. Wen PY et al.: Management of brain metastases. *Oncology (Williston Park)* 1999; 13(7): 941–954.
33. Sperduto P et al.: Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4259 patients. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2010; 77(3): 655–661.
34. Davey P: Brain metastases: treatment options to improve outcomes. *CNS Drugs* 2002; 16(05): 325–338.
35. Owonikoko TK et al.: Current approaches to the treatment of metastatic brain tumours. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11(04): 203–222.
36. Lin X et al.: Treatment of brain metastases. *J Clin Oncol* 2015; 33(30): 3475–3484.
37. Thomas SS et al.: Modern multidisciplinary management of brain metastases. *Curr Oncol Rep* 2010; 12(01): 34–40.
38. Hofer S et al.: Onkologisches Management bei Hirnmetastasen. *Schweiz Zeitschrift für Onkologie* 2011; (03): 25–29.
39. Coia LR et al.: A report of the consensus workshop panel on the treatment of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(1): 223–227.
40. Noordijk EM et al.: The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29(4): 711–717.
41. Vecht CJ et al.: Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; 33(6): 583–590.
42. Mintz AH 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(7): 1470–1476.
43. Mintz AP et al.: Treatment of a single brain metastasis: the role of radiation following surgical resection. *JAMA* 1998; 280(17): 1527–1529.
44. Navarria P et al.: Surgery Followed by Hypofractionated Radiosurgery on the Tumor Bed in Oligometastatic Patients With Large Brain Metastases. Results of a Phase 2 Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105(5): 1095–1105.
45. Akanda ZZ et al.: Post-operative stereotactic radiosurgery following excision of brain metastases: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2020; 142(1): 27–35.
46. Kayama T et al.: Effects of surgery with salvage stereotactic radiosurgery versus surgery with whole-brain radiation therapy in patients with one to four brain metastases (jco0504): a phase iii, noninferiority, randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2018; JCO2018786186.
47. Lagerwaard FJ et al.: Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(04): 795–803.
48. Narita Y et al.: Strategy of surgery and radiation therapy for brain metastases. *Int J Clin Oncol* 2009; 14(04): 275–280.
49. Patchell RA et al.: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322(8): 494–500.
50. Al-Shamy G et al.: Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. *J Neurooncol* 2009; 92(03): 275–282.
51. Schödel P et al.: Surgical resection of brain metastases-impact on neurological outcome. *Int J Mol Sci* 2013; 14(05): 8708–8718.
52. Stark AM et al.: Surgical treatment for brain metastases: prognostic factors and survival in 177 patients. *Neurosurg Rev* 2005; 28(02): 115–119.
53. Picarelli H et al.: Mortality, Morbidity, and Prognostic Factors in the Surgical Resection of Brain Metastases: A Contemporary Cohort Study. *Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2020; 81(4): 279–289.
54. Patel AJ et al.: Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis. *J Neurosurg* 2015; 122(05): 1132–1143.
55. Ahn JH et al.: Risk for leptomeningeal seeding after resection for brain metastases: implication of tumor location with mode of resection. *J Neurosurg* 2012; 116(05): 984–993.
56. Suki D et al.: Comparative risk of leptomeningeal disease after resection or stereotactic radiosurgery for solid tumor metastasis to the posterior fossa. *J Neurosurg* 2008; 108(02): 248–257.
57. Obermueller T et al.: Risks of postoperative paresis in motor eloquently and non-eloquently located brain metastases. *BMC Cancer* 2014; 14(1): 14–21.
58. Patel AJ et al.: Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. *J Neurosurg* 2010; 113(02): 181–189.
59. Hart MG et al.: Surgical resection and whole brain radiation therapy versus whole brain radiation therapy alone for single brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(01):CD003292.
60. Brigell RH et al.: Local control after brain-directed radiation in patients with cystic versus solid brain metastases. *J Neurooncol* 2019; 142(2): 355–363.