Die Behandlung von zerebralen Metastasen: Aktueller Stand und Herausforderungen

Marcel A. Kamp, Marion Rapp, Michael Sabel

Zusammenfassung

Zerebrale Metastasen sind häufige Komplikationen vieler Tumorerkrankungen. Ihr Wachstum kann sowohl scharf begrenzt als auch infiltrativ sein. Eine chirurgische Behandlung sollte bei Patienten mit weniger als vier zerebralen Metastasen, insbesondere bei guter chirurgischer Erreichbarkeit, neurologischen Beschwerden und Symptomen und einem guten Allgemeinzustand diskutiert werden. Das neurochirurgische Vorgehen ist zunehmend von der Anwendung moderner Bildgebungs-Techniken zur präoperativen Planung sowie intraoperativer Navigationssysteme gekennzeichnet. Eine Alternative zur Operation stellt in bestimmten Fällen, v. a. bei kleinen, tief und eloquent gelegenen Metastasen, die stereotaktische Bestrahlung dar. Nach wie vor unbefriedigend ist die hohe Lokalrezidivrate, die durch eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung zwar reduziert werden kann, allerdings um den Preis häufiger neurologischer Defizite. Neue, innovative Ansätze umfassen beispielsweise die Aussparung des Hippocampus bei der Bestrahlung, die isolierte Bestrahlung der Resektionshöhle, den frühen postoperativen Nachweis von Tumorresten sowie die supra-marginale oder mikroskopisch-totale Resektion.

Schlüsselwörter: Hirnmetastasen, Metastasenchirurgie, stereotaktische Radiochirurgie, Ganzhirnbestrahlung

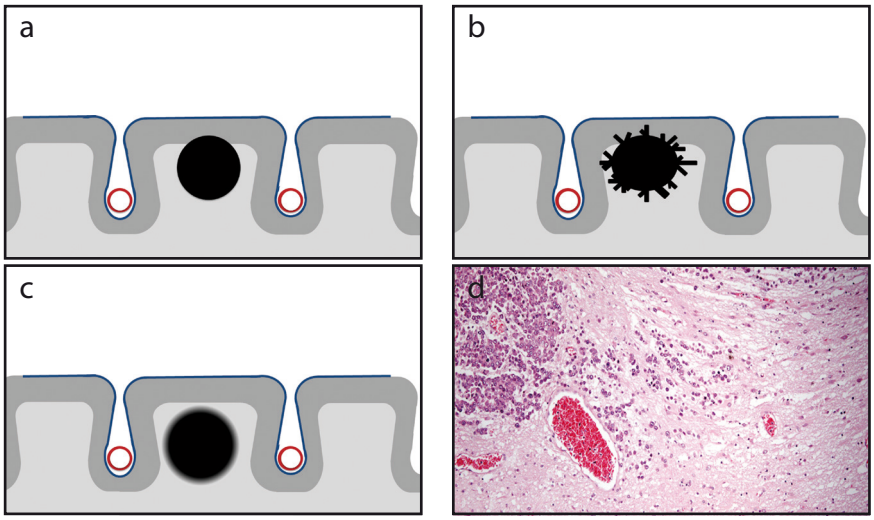

Abb. 1: Wachstumsmuster zerebraler Metastasen. Zerebrale Metastasen können ein scharf begrenztes (a), ein infiltratives (c, d) oder zapfenförmig in das umliegende Hirngewebe vorwachsendes Wachstumsmuster (b) aufweisen.

Als zerebrale Metastasen bezeichnet man Neubildungen von systemischen Primärtumoren im Gehirngewebe, ohne dass diese per continuitatem mit den Primärtumoren verbunden sind. Zerebrale Metastasen gelten als die häufigsten Hirntumoren mit einer steigenden Inzidenz [1]. Ca. 20–40% aller Patienten mit einem Krebsleiden entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung eine zerebrale Metastase, ca. 20% der Patienten zusätzlich eine Dura-Metastase und 8% leptomeningeale Metastasen [1, 2]. Dabei dürfte die „wahre“ Inzidenz zerebraler Metastasen deutlich höher liegen, wie Autopsie-Studien gezeigt haben [3]. Der mit Abstand häufigste Ursprung für eine zerebrale Metastasierung ist mit ca. 50% ein Bronchialkarzinom (NSCLC oder SCLC), ein Mammakarzinom (ca. 20%) oder ein malignes Melanom (5–20%; [2, 4]). Interessanterweise neigen unterschiedliche Primärtumoren in stark unterschiedlichem Maße dazu, zerebrale Metastasen zu entwickeln [5]. Die Gründe hierfür sind nicht abschließend geklärt.

Wachstumsmuster

Zerebrale Metastasen galten lange Zeit als scharf vom umliegenden Hirn abgegrenzte Tumoren. Neuere Studien zeigen allerdings, dass zumindest ein Teil der zerebralen Metastasen nicht scharf vom umliegenden Hirngeweben abzugrenzen ist (Abb. 1): Die im Rahmen der retrospektiven Arbeit zur 5-Aminolävulinsäure-induzierten Fluoreszenz zerebraler Metastasen untersuchten Metas-

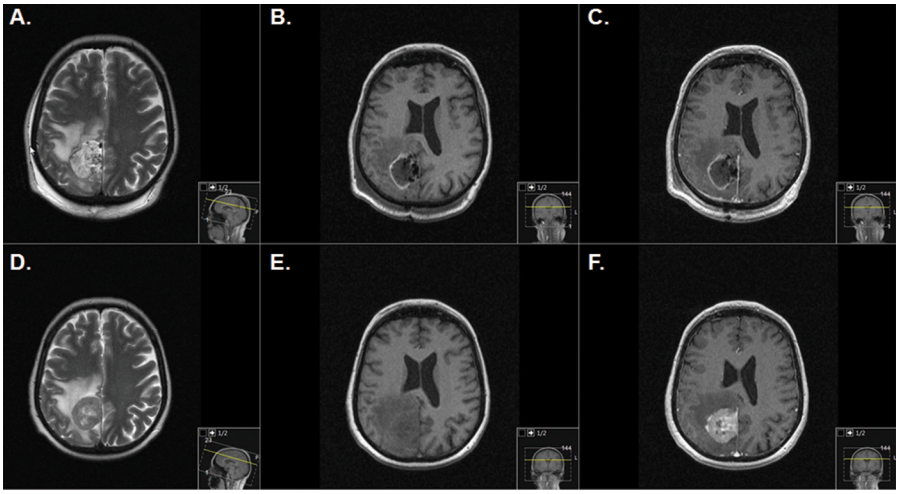

Abb. 2: Perioperative MRT-Bildgebung bei Resektion einer zerebralen Metastase. Die Abbildung zeigt die MRT-Bildgebung (T2, T1+/-KM) vor (d–f) und nach (a–c) vollständiger chirurgischer Resektion einer zerebralen Metastase bei einer 54-jährigen Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom. Eine frühe postoperative MRT-Bildgebung innerhalb von 72 Stunden hilft bei der Identifizierung kleiner Tumorreste, die möglicherweise für die hohe Rezidivrate nach chirurgischer Resektion zerebraler Metastasen mitverantwortlich sind.

tasen zeigten nur in 39,5% der Fälle eine scharfe Tumorbegrenzung, während 60,5% der zerebralen Metastasen eine Infiltration oder eine irreguläre Tumor-/Hirnbegrenzung mit zungenartigen Ausläufern in das umliegende Hirngewebe oder kleinen perivaskulären Tumorzellinseln aufwiesen [6]. Bereits zuvor beschrieben Baumert und Kollegen an einer Autopsie-Serie von 45 Patienten mit zerebralen Metastasen drei verschiedene Wachstumsmuster, nämlich ein scharf begrenztes und ein infiltratives Wachstumsmuster sowie ein Wachstumsmuster, bei dem verschiedene lokale Infiltrationsstellen identifiziert werden konnten [7].Letzteres Wachstumsmuster wurde insbesondere bei NSCLC-Metastasen (70%), aber auch bei anderen Metastasen wie solchen von Melanom oder Sarkomen beobachtet. SCLC-Metastasen zeigten oft ein infiltratives Wachstumsmuster [7].

Eine aktuellere Studie bestätigte im Grundsatz diese drei Wachstumsmuster an 97 Läsionen in Autopsien von 57 Patienten [8]. Hier zeigten gut 50% der Patienten eine scharfe Abgrenzung, 17,5% perivaskuläre tumorzellreiche Ausläufer in das umliegende Hirngewebe und 31,6% ein infiltratives Wachstumsmuster [8]. Das Wachstumsmuster korrelierte weder mit dem Primärtumor noch mit der Vorbehandlung oder der Lokalisation [8].

Stellenwert der chirurgischen Resektion

Der Stellenwert der chirurgischen Therapie in Kombination mit einer adjuvanten Ganzhirnbestrahlung von Patienten mit einer oder wenigen zerebralen Metastasen wurde im Vergleich zu einer alleinigen Ganzhirnbestrahlung in mehreren prospektiv-randomisierten Studien in den 1990er-Jahren bestimmt: In der 1990 publizierten Studie von Patchell und Kollegen zeigten Patienten nach einer chirurgischen Therapie in Kombination mit einer Ganzhirnbestrahlung eine im Vergleich zur alleinigen Ganzhirnbestrahlung signifikant reduzierte Lokalrezidivrate, ein verbessertes Gesamtüberleben und ein verlängertes Überleben in funktioneller Unabhängigkeit [9]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine niederländische Studie mit einem vergleichbaren Aufbau, die ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben und ein verlängertes Überleben in funktioneller Unabhängigkeit nach kombinierter Therapie im Vergleich zur alleinigen Ganzhirnbestrahlung beobachtete [10, 11]. Im Gegensatz dazu konnte eine spätere Studie keinen Vorteil einer kombinierten Therapie im Vergleich zur alleinigen Ganzhirnbestrahlung verzeichnen [12].

Die chirurgische Therapie hat einen entsprechenden zentralen Stellenwert in der Behandlung von Patienten mit einer oder wenigen zerebralen Metastasen (Abb. 2): So sollte eine chirurgische Therapie bei Patienten mit weniger als vier zerebralen Metastasen, insbesondere bei guter chirurgischer Erreichbarkeit, bei neurologischen Beschwerden und Symptomen und einem guten Allgemeinzustand (Karnofsky Performancestatus [KPS] ≥ 70, Rekursive Partitionierungsanalyse [RPA] I–II) diskutiert werden. Dieser Stellenwert spiegelt sich auch in den Leitlinien zur Behandlung der entsprechenden Primärtumoren (z. B. Bronchialkarzinom, malignes Melanom oder Mammakarzinom) wieder [13–15]. Ziel einer neurochirurgischen Therapie sollte hier sein, eine vollständige Entfernung des Tumors oder dessen dauerhafte Kontrolle bei geringer Morbidität zu erzielen.

Standardvorgehen bei chirurgischer Therapie und damit verbundene Probleme

Ausgehend von der Vorstellung zerebraler Metastasen als gut vom übrigen Hirngewebe abgegrenzter Läsionen ist das Weißlicht- und Mikroskop-assistierte, mikrochirurgische, zirkumferenzielle Herausschälen der Metastase aus dem umliegenden Hirngewebe die neurochirurgische Standardtherapie. Zunehmend werden allerdings darüber hinaus neuere, moderne neurochirurgische Techniken zum Standard bei Metastasen-Operationen: Hierzu gehört die präoperative Darstellung von funktionell bedeutsamen Faserverbindungen des Gehirns (fiber tracking) bzw. von funktionellen Hirnarealen (z. B. funktionelles MRT oder transkortikale Magnetstimulation), welche in bestimmten Fällen bei der präoperativen Planung hilfreich sein kann [16]. Die Verwendung eines intraoperativen Navigationssystems ist in vielen neuroonkologischen Zentren Standard zur Planung der Kraniotomie und zur intraoperativen Lokalisation des Tumors und eloquenter Strukturen [17, 18]. Genauso kann eine intraoperative Ultraschall-Diagnostik zum Auffinden von zerebralen Metastasen wie auch zur intraoperativen Resektionskontrolle und Identifizierung etwaiger Tumorreste hilfreich sein [19–22]. Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring und die Durchführung des Eingriffs als Wacheingriff erlauben die intraoperative Identifizierung von funk-

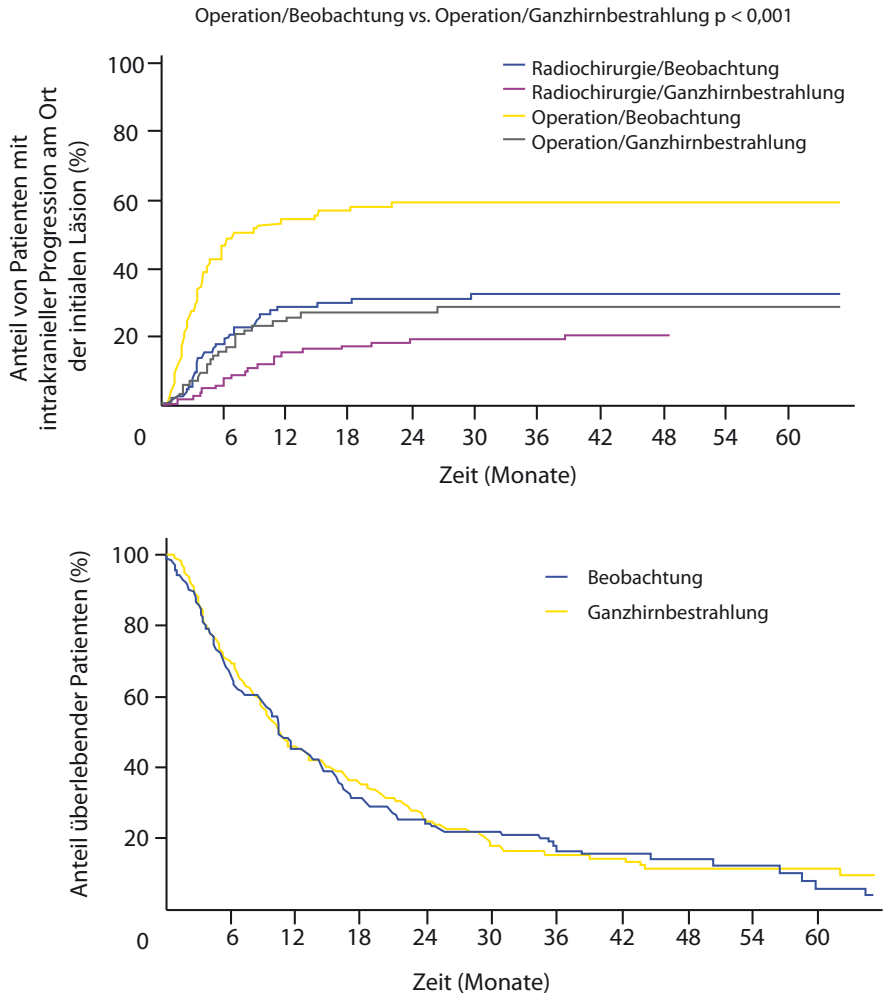

Abb. 3: Lokalrezidivrate und Gesamtüberleben in der EORTC-Studie 22952-26001. Diese Studie zeigte, dass sowohl nach chirurgischer Metastasen-Resektion als auch nach radiochirurgischer Einzeit-Behandlung die Lokalrezidivrate durch eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung signifikant gesenkt werden kann (a). Eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung hat jedoch keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (b). Nach [29].

tionell wichtigen Hirnarealen und deren Funktionskontrolle und ermöglicht somit die Minimierung von chirurgisch induzierten neurologischen Defiziten [23].

Die chirurgische Operationstechnik hat dabei wahrscheinlich direkten Einfluss auf das Ergebnis: Eine en bloc-Resektion von zerebralen Metastasen ist im Vergleich zu einer stückweisen „piecemeal"-Resektion wahrscheinlich mit einer deutlich geringeren Gesamtkomplikationsrate und einer geringeren Rate an Lokalrezidiven und leptomeningealer Aussaat, aber nicht mit einer erniedrigten 1-Jahres-Mortalität und einer erniedrigten Rate an schweren neurologischen Komplikation verbunden [24–27].

Ein wichtiges Problem der alleinigen chirurgischen Metastasenresektion ist die relativ hohe Rate an Lokalrezidiven und damit eine geringe Chance, dauerhaft eine lokale Kontrolle zu erzielen: Die Lokalrezidivrate nach alleiniger Operation lag in einer frühen prospektiv randomisierten Studie nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 43 Wochen bei 46%. Diese Ergebnisse werden durch retrospektive Arbeiten wie z. B. eine 2009 publizierte südkoreanische Arbeit mit einer 2-Jahres-Lokalrezidivrate von 53,1% bestätigt [28]. In der prospektiven, randomisierten und kontrollierten EORTC-Studie 22952-26001 lag die 2-Jahres-Lokalrezidivrate der alleine durch eine Operation behandelten zerebralen Metastasen bei 59% (Abb. 3; [29]). Diese Ergebnisse zeigen die extrem hohe Lokalrezidivrate nach alleiniger Operation von zerebralen Metastasen und die damit verbundene Insuffizienz, eine lokale Kontrolle zu erreichen.

Stereotaktische Radiochirurgie

Eine stereotaktische radiochirurgische (Einzeit-)Strahlentherapie (Stereotactic radiosurgery – SRS) wurde 1951 von dem Neurochirurgen Leksell eingeführt. Metastasen gelten klassischerweise als gutes Ziel für eine SRS, insbesondere bei tiefgelegenen eloquenten Prozessen mit einer begrenzten Größe [2]. Die Wirksamkeit einer stereotaktischen Einzeit-Bestrahlung zur lokalen Behandlung zerebraler Metastasen wurde in prospektiv randomisierten Phase-III-Studien belegt [29–31]. Durch eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung kann darüber hinaus auch die lokale sowie die distante Rezidivrate signifikant gesenkt werden [29–31], allerdings führt eine Ganzhirnbestrahlung zu entsprechenden kognitiven Defiziten und hat keinen Einfluss auf das mediane Überleben [29, 32].

Eine SRS stellt in bestimmten Fällen eine Alternative zur operativen Therapie dar, insbesondere bei tief und eloquent gelegenen, kleinen (< 3 cm) Metastasen, geringer raumfordernder Wirkung, geringen neurologischen Defiziten und eingeschränktem Allgemeinzustand des Patienten [13].

Stellenwert der adjuvanten Ganzhirnbestrahlung

Ausgehend von den erschreckend hohen Lokalrezidivraten nach alleiniger chirurgischer Resektion wurde der Stellenwert einer adjuvanten Ganzhirnbestrahlung von solitären zerebralen Metastasen nach Resektion in einer prospektiven und randomisierten Studie von Patchell und Mitarbeitern untersucht [33]. Eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung senkte in dieser Studie signifikant die Lokalrezidivrate von 46% auf 10%. Diese Ergebnisse wurden im Grundsatz auch in der EORTC-Studie 22952-26001 bestätigt:

Hier konnte in den chirurgischen Armen die Lokalrezidivrate zwei Jahre nach Ganzhirnbestrahlung von 59% auf 27% und die Rate distanter Rezidive von 42% auf 23% gesenkt werden (Abb. 3; [29]). Eine Ganzhirnbestrahlung verringert also signifikant sowohl das Risiko für lokale als auch für distante Rezidive. Bei früher begrenzter Lebenserwartung

von Patienten mit zerebraler Metastasierung war bzw. ist daher eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung nach chirurgischer Metastasenresektion integraler Bestandteil vieler Leitlinien und Konzepte.

Aufgrund der verbesserten allgemeinen Prognose von Patienten mit zerebraler Metastasierung – die teilweise auf die verbesserten onkologischen Möglichkeiten in der Behandlung der primären Tumoren zurückzuführen ist – werden die Nebenwirkungen und Folgen einer Ganzhirnbestrahlung bei vielen Patienten zunehmend evident:

Im Rahmen der EORTC-Studie 22952-26001 wurde neben den Rezidivraten auch die Lebensqualität analysiert. Die funktionelle Unabhängigkeit wurde durch eine adjuvante Strahlentherapie nach Operation oder stereotaktischer Einzeit-Bestrahlung der Metastase nicht beeinträchtigt, wohl aber die Lebensqualität innerhalb des Untersuchungszeitraums (ein Jahr nach Bestrahlung). Patienten, welche in die Strahlentherapie-Gruppe randomisiert worden waren, litten unter einer vermehrten Müdigkeit sowie einer signifikanten und klinisch relevanten Beeinträchtigung ihres globalen Gesundheitszustandes und der allgemeinen körperlichen und kognitiven Funktionen [34]. Das Gesamtüberleben hingegen wurde durch eine Strahlentherapie nicht beeinflusst [29].

Aufgrund des fehlenden Einflusses auf das Gesamtüberleben und den potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen einer Ganzhirnbestrahlung wird deren Stellenwert in der Behandlung einzelner gut behandelter Metastasen nach Operation oder SRS zunehmend kontrovers diskutiert und infrage gestellt. Dies spielt insbesondere vor dem Hintergrund der deutlich verbesserten systemischen Behandlung von Patienten mit zerebral metastasierten Malignomen und der damit verbundenen deutlichen Verbesserung der Prognose eine entscheidende Rolle. Insofern wird – unter bestimmten Bedingungen – in einigen neuroonkologischen Zentren auf eine adjuvante Nachbestrahlung vollständig verzichtet.

Neue Konzepte

Aufgrund der unbefriedigenden Resultate einer Operation (und der SRS) alleine und den andererseits potenziell gravierenden Nebenwirkungen einer adjuvanten Ganzhirnbestrahlung werden zunehmend Anstrengungen zur Verbesserung der operativen und strahlentherapeutischen Therapie unternommen. Die Ansätze sind so mannigfaltig, dass hier nur einige exemplarisch angeschnitten werden können.

Bei der nun initiierten prospektiven, randomisierten, multizentrischen NOA-14-/Hipporad-Studie für Patienten mit vier bis zehn Hirnmetastasen soll untersucht werden, ob eine Aussparung des Hippocampus bei einer Ganzhirnbestrahlung mit den onkologischen Vorteilen einer Ganzhirnbestrahlung, aber mit geringeren Einschränkungen der Gedächtnisleistungen und weniger morphologischen Veränderungen des Gehirns verbunden ist.

Ein weiterer innovativer Ansatz ist eine sogenannte isolierte Bestrahlung (als Einzeit-Radiochirurgie oder fraktionierte Behandlung) der Resektionshöhle ohne adjuvante Ganzhirnbestrahlung. Verschiedene retrospektive Arbeiten deuten an, dass hier eine vergleichbare und sogar bessere lokale Tumorkontrolle im Vergleich zur adjuvanten Ganzhirnbestrahlung erreicht werden kann [35–37].

In einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Phase-II/III-Studie zur Evaluation der fraktionierten lokalen Strahlentherapie der Resektionshöhle (lokale Nachbestrahlung – Cavity Boost Radiation Therapy vs. Beobachtung ohne adjuvante Bestrahlung) nach vollständiger chirurgischer Metastasen-Resektion sollen nun sowohl die Lokalrezidivrate als auch das funktionelle Ergebnis (Lebensqualität und Neurokognition) untersucht werden (C-O-MET-Studie). Diese Düsseldorfer Studie soll im Herbst 2015 gestartet werden.

Ferner wurden auch Verbesserungen der operativen Therapie untersucht. Aktuelle retrospektive Untersuchungen zeigen einen vergleichsweise hohen Anteil nicht beabsichtigter Tumorreste nach operativer Metastasen-Resektion in einem frühen MRT innerhalb von 72 Stunden nach Operation [38, 39]. Dies ist – neben dem teils infiltrativen Wachstum zerebraler Metastasen – eine Erklärung für die hohe Lokalrezidivrate nach Operation. Frühe postoperative MRT-Untersuchungen ermöglichen eine frühe Detektion etwaiger Tumorreste und somit eine spezifische Behandlung (Abb. 2): Dies ist von besonderer Bedeutung, da gezeigt werden konnte, dass der Nachweis eines Tumorrests im frühen postoperativen MRT mit einer signifikant höheren Lokalrezidivrate vergesellschaftet ist.

Zur Detektion etwaiger Tumorreste und möglicherweise infiltrierender Tumoranteile wurde auch die Bedeutung der Fluoreszenz-gestützten Resektion von zerebralen Metastasen untersucht. Bei malignen Gliomen ist eine Fluoreszenz-gestützte Resektion mit 5-Aminolävulinsäure mit einer signifikant höheren Rate an vollständigen Tumorresektionen und in der Folge einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben vergesellschaftet [40–42]. Wahrscheinlich ist eine zuverlässige Fluoreszenz-gestützte Detektion von Metastasenresten und infiltrierender Metastasenanteilen aber nicht möglich [6].

Ein weiteres chirurgisches Konzept zur Senkung der hohen Lokalrezidivrate ist die sogenannte supra-marginale oder mikroskopisch-totale Resektion zerebraler Metastasen: Eine supra-marginale Resektion zerebraler Metastasen, d. h. eine Resektion einer Metastase ca. 5 mm über deren Ränder hinaus, ist möglicherweise mit einer signifikant besseren Tumorkontrolle assoziiert: Eine koreanische Arbeitsgruppe zeigte in einer retrospektiven Arbeit, dass die Lokalrezidivrate für supramarginal resezierte nicht-eloquent lokalisierte Metastasen signifikant niedriger ist als nach konventioneller Resektion [28].

Eine supra-marginale Resektion ist aber auch für eloquent lokalisierte Metastasen – also Metastasen in funktionell wichtigen Arealen (wie in motorischen oder Sprach-relevanten Arealen) möglich [43, 44]. Hier kann die Resektion zerebraler Metastasen als Wacheingriff mit intraoperativem, neurophysiologischem Monitoring mit einem niedrigen Morbiditätsrisko durchgeführt werden [44]. Ferner war die Lokalrezidivrate in dieser ebenfalls retrospektiven Serie mit ca. 15% für eloquente, supra-marginal resezierte Metastasen vergleichsweise niedrig [44]. Der onkologische Nutzen einer supramarginalen Resektion muss allerdings in prospektiven Studien untersucht werden.

Summary
Treatment of cerebral metastases: Current status and challenges

Cerebral metastases are complications of many different types of cancer. The growth of brain metastases can be circumscribed or infiltrating. For patients with less than four brain metastases and good surgical access, neurological complaints and symptoms and a good performance status surgical treatment of their brain metastases should be discussed. The neurosurgical approach is currently mor eand more characterized by the use of modern imaging techniques for preoperative planning as well as of intraoperative navigation systems. In ceratin cases, especially for small metastases located deep in the brain and in eloquent areas, stereotactic radiosurgery can be an alternative to neurosurgery. The as yet unsatisfactorily high rates of local relapses can be reduced by whole brain radiation, however, in many cases at the cost of neurological side effects. New and innovative approaches for the treatment of brain metastases comprise, among others, the blocking of the hippocampus during radiation therapy, the isolated radiation of the resection cavity, the early detection of residual tumor as well as supra-marginal or microscopic total resection.

Keywords: brain metastases, metastasis surgery, stereotactic radiosurgery, whole brain radiation

Literatur

1. DeAngelis LM. Brain tumors. New E J Med 2001; 344: 114-23.

2. Kocher M et al. Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. Strahlenther Onkol 2014; 190: 521-32.

3. Shojania KG et al. Changes in rates of autopsy-detected diagnostic errors over time: A systematic review. J Am Med Ass 2003; 289: 2849-56.

4. Borgelt B 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.

5. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: Epidemiology and pathophysiology. J Neurooncol 2005; 75: 5-14.

6. Kamp MA et al. 5-aminolevulinic acid (5-ALA)-induced fluorescence in intracerebral metastases: A retrospective study. Acta Neurochir 2012; 154: 223-8; discussion 228.

7. Baumert BG et al. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys, (2006) 66, 187-194.

8. Berghoff AS et al. Invasion patterns in brain metastases of solid cancers. Neuro Oncol 2013; 15: 1664-72.

9. Patchell RA et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. New Engl J Med 1990; 322: 494-500.

10. Vecht CJ et al. Treatment of single brain metastasis: Radiotherapy alone or combined with neurosurgery? Ann Neurol 1993; 33: 583-90.

11. 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 Biology Phys 1994; 29: 711-7.

12. 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: 1470-6.

13. Goeckenjan G et al. Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer: Interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. Pneumologie 2011; 65: 39-59.

14. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF-Register-Nummer, 032-045OL [http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_l_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf].

15. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms". AWMF-Register-Nummer, 032-024OL [http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024l_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf].

16. D'Andrea G et al. Intraoperative DTI and brain mapping for surgery of neoplasm of the motor cortex and the corticospinal tract: Our protocol and series in BrainSUITE. Neurosurg Rev 2012; 35: 401-12; discussion 412.

17. Kondziolka D, Lunsford LD. Intraoperative navigation during resection of brain metastases. Neurosurg Clin North Am 1996; 7: 267-77.

18. Tan TC, Black PM. Image-guided craniotomy for cerebral metastases: Techniques and outcomes. Neurosurgery 2007; 61: 349-56; discussion 356-7.

19. Chacko AG et al. Intraoperative ultrasound in determining the extent of resection of parenchymal brain tumours – a comparative study with computed tomography and histopathology. Acta Neurochir 2003; 145: 743-8; discussion 748.

20. Renner C et al. Evaluation of intra-operative ultrasound imaging in brain tumor resection: A prospective study. Neurol Res 2005; 27: 351-7.

21. Unsgaard G et al. Ability of navigated 3D ultrasound to delineate gliomas and metastases – comparison of image interpretations with histopathology. Acta Neurochir 2005; 147: 1259-69; discussion 1269.

22. Unsgaard G et al. Intra-operative 3D ultrasound in neurosurgery. Acta Neurochir 2006; 148: 235-53; discussion 253.

23. Kamp MA et al. 5-ALA-induced fluorescence behavior of reactive tissue changes following glioblastoma treatment with radiation and chemotherapy. Acta Neurochir 2015; 157: 207-13; discussion 213-4.

24. 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: 248-57.

25. Suki D et al. Comparative risk of leptomeningeal dissemination of cancer after surgery or stereotactic radiosurgery for a single supratentorial solid tumor metastasis. Neurosurgery 2009; 64: 664-74; discussion 674-6.

26. Patel AJ et al. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. J Neurosurg 2010; 113: 181-9.

27. 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: 1132-43.

28. Yoo H et al. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. J Neurosurg 2009; 110: 730-6.

29. Kocher M et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: Results of the EORTC 22952-26001 study. J Clin Oncol 2011; 29: 134-41.

30. Aoyama H et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: A randomized controlled trial. J Am Med Ass 2006; 295: 2483-91.

31. Chang EL et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: A randomised controlled trial. Lancet Oncol 2009; 10: 1037-44.

32. Li B et al. Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer. Int J Cancer 2000; 90: 37-45.

33. Patchell RA et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: A randomized trial. J Am Med Ass 1998; 280: 1485-9.

34. Soffietti R et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: Quality-of-life results. J Clin Oncol 2013; 31: 65-72.

35. Connolly EP et al. Involved field radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastases – mature results. Neuro Oncol 2013; 15: 589-94.

36. Gans JH et al. The role of radiosurgery to the tumor bed after resection of brain metastases. Neurosurgery 2013; 72: 317-25; discussion 325-6.

37. Minniti G et al. Multidose stereotactic radiosurgery (9 Gy x 3) of the postoperative resection cavity for treatment of large brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 86: 623-9.

38. Benveniste RJ et al. Yield and utility of routine postoperative imaging after resection of brain metastases. J Neuro-Oncol 2014; 118: 363-7.

39. Kamp MA et al. Early postoperative magnet resonance tomography after resection of cerebral metastases. Acta neurochir (Wien) 2015; 157: 1573-80.

40. Stummer W et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: A randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol 2006; 7: 392-401.

41. Stummer W, Kamp MA. The importance of surgical resection in malignant glioma. Curr Opin Neurol 2009; 22: 645-9.

42. Stummer W et al. Cytoreductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies: New arguments in an old discussion. Acta Neurochir 2011; 153: 1211-8.

43. Kamp MA et al. Proof of principle: Supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas. Acta Neurochir 2012: 154: 1981-6.

44. Kamp MA et al. Incidence of local in-brain progression after supramarginal resection of cerebral metastases. Acta Neurochir 2015; 157: 905-10; discussion 910-1.

Dr. med. Marcel A. Kamp
Dr. med. Marion Rapp
Prof. Dr. med. Michael Sabel
Klinik für Neurochirurgie
Zentrum für Neuroonkologie
Medizinische Fakultät
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Korrespondierender Autor:

Dr. Marcel A. Kamp
Klinik für Neurochirurgie
Zentrum für Neuroonkologie
Medizinische Fakultät
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf
Tel.: 0211/81 - 07461
MarcelAlexander.Kamp@uni-duesseldorf.de