



SUNDHEDSSTYRELSEN

Nationale kliniske retningslinjer for behandling af hjernemetastaser

2018

Hovedforfatter

Sundhedsstyrelsen, 2018

Kontaktperson

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67, 2300 Kbh S
nkrsekretariat@sst.dk

www.sst.dk

Sponsorer / Finansiering

Sundhedsstyrelsen

Ansvarsfraskrivelse

Dette er en digital høringsversion af retningslinjen, januar 2018. Den oprindelige version findes på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer er systematisk udarbejdede udsagn med inddragelse af relevant sagkundskab. Nationale kliniske retningslinjer kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer. De nationale kliniske retningslinjer er offentligt tilgængelige, og patienter kan også orientere sig i retningslinjerne. Nationale kliniske retningslinjer klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge retningslinjerne. De nationale kliniske retningslinjer er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation. Sundhedspersoner skal generelt inddrage patienten, når de vælger behandling. Som udgangspunkt skal sundhedspersoner også begrunde beslutninger, der afviger væsentligt fra god klinisk praksis – herunder anbefalinger i relevante nationale kliniske retningslinjer.

Indhold

Centrale budskaber	4
1 - Læsevejledning	7
2 - Indledning.....	9
3 - PICO 1. Betydning af operativ resektion og helhjernebestråling eller operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling mod operationskaviteten ved en enkelt hjernemetastase. 2018.....	12
4 - PICO 2. Betydning af operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling ved en enkelt hjernemetastase. 2014.	17
5 - PICO 3. Betydning af stereotaktisk strålebehandling i behandling af oligometastaser i hjernen. 2014.	23
6 - PICO 4. Betydning af stereotaktisk strålebehandling ved fem eller flere hjernemetastaser. 2018.....	27
7 - PICO 5. Betydning af helhjernebestråling af hjernemetastaser og dårlig prognose. 2014.....	30
8 - PICO 6. Betydning af kemoterapi i behandling af hjernemetastaser. 2014.	33
9 - PICO 7. Betydning af steroid ved hjernemetastaser uden neurologiske symptomer. 2014.....	36
10 - PICO 8. Betydning af steroid ved hjernemetastaser med neurologiske symptomer. 2014.	38
11 - PICO 9. Behandling af recidiv af hjernemetastaser efter tidligere helhjernebestråling. 2018.	41
12 - Baggrund.....	43
13 - Implementering.....	44
14 - Monitorering.....	45
15 - Opdatering og videre forskning.....	46
16 - Beskrivelse af anvendt metode.....	47
17 - Fokuserede spørgsmål	48
18 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer	55
19 - Søgebeskrivelse (opdateres).....	57
20 - Evidensvurderinger	61
21 - Arbejdsgruppe og referencegruppe	63
22 - Forkortelser og begreber	65
23 - Referenceliste.....	67
Referencer	72

Centrale budskaber

1 - Læsevejledning

2 - Indledning

3 - PICO 1. Betydning af operativ resektion og helhjernebestråling eller operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling mod operationskaviteten ved en enkelt hjernemetastase. 2018

Svag Anbefaling

Overvej at foretage stereotaksisk strålebehandling mod operationskaviteten efter operativ resektion hos patienter med én enkelt hjernemetastase og gennemsnitlig prognose.

Anbefalingen er opdateret i januar 2018.

4 - PICO 2. Betydning af operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling ved en enkelt hjernemetastase. 2014.

Svag Anbefaling

Overvej enten operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling til patienter med én hjernemetastase, som er tilgængelige for operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling, og som har en gennemsnitlig prognose. Behandlingerne er ligeværdige.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet relevant i august 2017.

Ved centralt beliggende metastaser og metastaser beliggende i elokvente funktionelle områder af hjernen bør stereotaktisk strålebehandling overvejes.

5 - PICO 3. Betydning af stereotaktisk strålebehandling i behandling af oligometastaser i hjernen. 2014.

Svag Anbefaling

Overvej at behandle med stereotaktisk strålebehandling frem for helhjernebestråling, hvis patienterne har 2-4 hjernemetastaser på hver 3 cm eller mindre og har en gennemsnitlig prognose.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet relevant i august 2017.

6 - PICO 4. Betydning af stereotaktisk strålebehandling ved fem eller flere hjernemetastaser. 2018.

God Praksis (Konsensus)

Det er god praksis at anvende helhjernebestråling frem for stereotaktisk strålebehandling til patienter med 5 eller flere hjernemetastaser på hver 3 cm eller mindre og med gennemsnitlig prognose.

Anbefalingen er opdateret i januar 2018.

7 - PICO 5. Betydning af helhjernebestråling af hjernemetastaser og dårlig prognose. 2014.

Svag Anbefaling

MOD

Anvend kun helhjernebestråling efter nøje overvejelse til patienter, der har én eller flere hjernemetastaser og har en dårlig prognose. Der er ikke dokumenteret gavnlig effekt, og der er bivirkninger forbundet ved behandlingen.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet relevant i august 2017.

8 - PICO 6. Betydning af kemoterapi i behandling af hjernemetastaser. 2014.

Svag Anbefaling

MOD

Anvend kun supplerende kemoterapi til helhjernebestråling efter nøje overvejelse, hvis patienten har hjernemetastaser som eneste eller dominerende manifestation fra kendt primær cancer (undtagen ved særligt kemofølsomme kræftformer). Den gavnlige effekt er usikker, og at der er bivirkninger ved behandlingen.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet relevant i august 2017.

9 - PICO 7. Betydning af steroid ved hjernemetastaser uden neurologiske symptomer. 2014.

God Praksis (Konsensus)

Det er god praksis at unklade steroid til patienter med hjernemetastaser uden neurologiske udfald eller intrakranielle tryksymptomer.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet relevant i august 2017.

10 - PICO 8. Betydning af steroid ved hjernemetastaser med neurologiske symptomer. 2014.

God Praksis (Konsensus)

Det er god praksis rutinemæssigt at give høj dosis steroid (prednisolon 50-100 mg eller ækvivalent) til patienter med hjernemetastaser og intrakranielle tryksymptomer.

Det er god praksis at give moderat dosis steroid (prednisolon 25 mg eller ækvivalent) til patienter med hjernemetastaser og neurologiske udfald.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet relevant i august 2017.

11 - PICO 9. Behandling af recidiv af hjernemetastaser efter tidligere helhjernebestråling. 2018.

God Praksis (Konsensus)

Det er god praksis kun efter nøje overvejelse at give lokalbehandling (stereotaktisk strålebehandling eller operativ resektion) ved recidiv af hjernemetastaser til patienter tidligere behandlet med helhjernebestråling, da den gavnlige effekt er yderst tvivlsom.

Anbefalingen er opdateret, men ikke ændret i januar 2018.

12 - Baggrund

13 - Implementering

14 - Monitorering

15 - Opdatering og videre forskning

16 - Beskrivelse af anvendt metode

17 - Fokuserede spørgsmål

18 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

19 - Søgebeskrivelse (opdateres)

20 - Evidensvurderinger

21 - Arbejdsgruppe og referencegruppe

22 - Forkortelser og begreber

23 - Referenceliste

1 - Læsevejledning

Retningslinjen er bygget op i to lag:

1. Lag - Anbefalingen

Styrken af anbefalingen tolkes således:

- **Stærk anbefaling (Grøn):** Det er klart, at fordelene opvejer ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention
- **Svag anbefaling (Gul):** Det er mindre klart, om fordelene opvejer ulemperne. Der er større mulighed for variation i individuelle præferencer.
- **God praksis anbefaling (Grå):** Baseret på konsensus i arbejdsgruppen og bruges, hvis der ikke kunne findes relevante studier at basere anbefalingen på.

2. Lag - Detaljer

Hvis du vil vide mere om grundlaget for anbefalingen: Klik på anbefalingen, hvorefter du får flere detaljer:

Effektestimater: Sammenfatning af evidensen, evidensprofiler samt referencer til studierne i evidensprofilerne

Nøgleinformation: Kort beskrivelse af gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen og overvejelser om patientpræferencer.

Rationale: Beskrivelse af hvorledes de ovenstående elementer blev vægtet i forhold til hinanden og resulterede i den aktuelle anbefalings retning og styrke.

Praktiske oplysninger: Praktisk information vedrørende behandlingen og oplysninger om eventuelle særlige patientovervejelser.

Adaption: Såfremt anbefalingen er adapteret fra en anden retningslinje, findes her en beskrivelse af eventuelle ændringer.

Referencer: Referenceliste for anbefalingen.

Diskussion: Her kan du komme med kommentarer til specifikke anbefalinger. Dog kun, hvis du er logget ind som bruger.

Evidensens kvalitet - de fire niveauer

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org>

Høj

Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat

Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav

Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

Meget lav

Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Anbefalingens styrke

Stærk anbefaling for (Grøn)

Sundhedsstyrelsen anvender en stærk anbefaling for, når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne.

Svag/betinget anbefaling for (Gul)

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved interventionen, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Svag/betinget anbefaling imod (Gul)

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre. Anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Stærk anbefaling imod (Grøn)

Sundhedsstyrelsen anvender en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

God praksis (Grå)

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. En anbefaling om god praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens. Derfor er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de er stærke eller svage.

For en hurtig og informativ introduktion til GRADE anbefales følgende artikel:

G. Goldet, J. Howick. Understanding GRADE: an introduction. Journal of Evidence-Based Medicine 6 (2013) 50-54

Desuden henvises til Sundhedsstyrelsens [metodehåndbog](#) for en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af de Kliniske Retningslinjer

2 - Indledning

Formål

Formålet med de nationale kliniske retningslinjer er at sikre en evidensbaseret indsats af ensartet høj kvalitet på tværs af landet, medvirke til hensigtsmæssige patientforløb og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper samt prioritering i sundhedsvæsenet.

Patienter med hjernemetastaser behandles aktuelt forskelligt afhængigt af, hvor de primært indlægges og udredes. Formålet med den nationale kliniske retningslinje er at skabe klarhed omkring hvilke onkologiske og neurokirurgiske behandlingsmodaliteter, der vil være aktuelle for de respektive patientgrupper, herunder hvilke patientspecifikke faktorer, der afgør behandlingsvalget og dermed den videre henvisning.

Denne nationale kliniske retningslinje er en opdateret version (2018) af den tidligere udgivne nationale kliniske retningslinje for behandling af hjernemetastaser fra 2014.

Afgrænsning af patientgruppe

Prognostiske faktorer

Forekomst af hjernemetastaser er forbundet med en alvorlig prognose. Man skelner mellem patienter med gennemsnitlig prognose, hvor de primære formål med behandlingen er forlængelse af patientens levetid og opretholdelse af livskvalitet og dårlig prognose, hvor målet med behandlingen alene er lindrende.

Der er foreslået en række prognostiske klassifikationssystemer for patienter med hjernemetastaser. De er oftest baseret på patienter, der enten har haft multiple metastaser og har fået helhjernebestråling eller på patienter, der har haft oligo (få) hjernemetastaser og er behandlet med operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling. Der findes ikke gode klassifikationssystemer til udvælgelse af patienter, der egner sig til lokalbehandling af hjernemetastaser.

Det hyppigst anvendte prognostiske system er recursive partitioning analysis (RPA) klassifikationssystemet udviklet af Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (1,2). RPA klassifikationssystemet opdeler patienter med hjernemetastaser i 3 prognostiske grupper baseret på Karnofsky Performance Score (KPS), alder og ekstrakraniel sygdom. Graded prognostic assessment (GPA) er et alternativ til RPA, men det er specifikt i forhold til de histologiske typer og vanskeligere at anvende end RPA.

Prognostiske grupper i RPA klassifikationssystemet:

RPA klasse I: KPS > 70 og < 65 år og kontrolleret primær cancer samt ingen ekstrakranielle metastaser

RPA klasse II: KPS > 70 og > 65 år eller ikke-kontrolleret ekstrakraniel sygdom

RPA klasse III: KPS < 70 (svarende til WHO performance status 3-5)

I denne nationale kliniske retningslinje har vi valgt at definere patienter med gennemsnitlig prognose som RPA klasse I og II og patienter med dårlig prognose som RPA klasse III. Gennemsnitlig og dårlig prognosegruppe defineres således:

Gennemsnitlig prognosegruppe: KPS > 70

Dårlig prognosegruppe: KPS < 70

Operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling

I vurderingen af, om en patient er egnet til kirurgisk resektion eller stereotaktisk strålebehandling, indgår ovennævnte prognose-vurdering og en vurdering af, om patienten ud fra tekniske kriterier er egnet til lokalbehandlingen. Vurdering af mulighed for lokalbehandling baseres på MR-skanning, og vurderingen finder sted på en multidisciplinær konference med deltagelse af både onkolog og neurokirurg.

Operativ resektion

Med operativ resektion menes at alt synligt tumorvæv er fjernet, bedømt ud fra kirurgens visuelle vurdering eller ved en umiddelbar postoperativ MR scanning.

I de tekniske kriterier for mulighed for operativ resektion af en enkelt hjernemetastase indgår følgende:

Overfladisk lokalisation (< 2 cm under hjernens overflade)

Lokalisation i ikke-elokvent område

Elokvente områder i hjernen er områder der har en bestemt funktion og som kan kompromitteres, hvis området ødelægges eller fjernes. De mest almindelige elokvente områder er sprogcentret, det motoriske område og synsbarken.

Involverer ikke større kar.

Stereotaktisk strålebehandling

I de tekniske kriterier for mulighed for stereotaktisk strålebehandling indgår følgende:

Stereotaktisk strålebehandling er mulig ved såvel overfladisk som dybtliggende metastaser. Betydeligt ødem og massevirkningseffekt samt betydelig neurologisk påvirkning taler imod stereotaktisk strålebehandling. Lokalisation i hjernestamme, thalamus, optiske nerver taler imod stereotaktisk strålebehandling. Størrelse > 3 cm taler imod stereotaktisk strålebehandling.

Målgruppe/bruger

Den primære målgruppe for denne kliniske retningslinje er læger indenfor specialerne onkologi, neurokirurgi og neurologi. Læger inden for disse specialer vil ofte skulle rådgive kolleger inden for andre specialer, og de har ofte dialog om behandlingsmuligheder med patienter med hjernemetastaser.

Emneafgrænsning

Den nationale kliniske retningslinje indeholder handlingsanvisninger for udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger ('punktnedslag i patientforløbet'). Disse problemstillinger er prioriteret af den faglige arbejdsgruppe som de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensen. De nationale kliniske retningslinjer beskæftiger sig således med udvalgte dele af forebyggelses-, udrednings-, behandlings- og rehabiliteringsindsatser.

Fokus for den nationale kliniske retningslinje for hjernemetastaser er afgrænset til behandling, herunder præcisering af hvilken behandlingsmodalitet, man bruger i de enkelte tilfælde. Evidensen bag de forskellige neurokirurgiske og onkologiske behandlingsformer gennemgås således, at der for alle involverede aktører er enighed om arbejdsfordelingen.

De fokuserede spørgsmål, som retningslinjen tager udgangspunkt i er:

Bør man foretage operativ resektion og helhjernebestråling eller operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling mod operationskaviteten hos patienter med en enkel hjernemetastase tilgængelig for kirurgi og med gennemsnitlig prognose? (PICO 1)

Bør man foretage operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling hos patienter med en enkel hjernemetastase, tilgængelig for operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling, og med gennemsnitlig prognose? (PICO 2)

Bør man foretage stereotaktisk strålebehandling eller helhjernebestråling ved behandling af 2-4 hjernemetastaser på hver 3 cm eller mindre, der er tilgængelige for stereotaktisk strålebehandling, hos patienter med gennemsnitlig prognose? (PICO 3)

Bør man foretage helhjernebestråling eller stereotaktisk strålebehandling ved 5 eller flere hjernemetastaser, på hver 3 cm eller mindre, hos patienter med gennemsnitlig prognose? (PICO 4)

Bør man foretage helhjernebestråling af én eller multiple hjernemetastaser, hos patienter med dårlig prognose? (PICO 5)

Bør man supplere helhjernebestråling med kemoterapi ved hjernemetastaser som eneste eller dominerende manifestation fra kendt cancer (undtagen særlig kemofølsomme kræfttyper som småcellet lungecancer, germinative tumorer, lymfomer), hos patienter med gennemsnitlig prognose? (PICO 6)

Bør man give steroid til patienter med hjernemetastaser uden symptomer på forhøjet intrakranielt tryk eller neurologiske udfald? (PICO 7)

Bør man starte steroidbehandling i høj dosis (f.eks. Prednisolon 50-100 mg[1]) eller i moderat dosis (f.eks. Prednisolon 25 mg[2]) i kombination til øvrig behandling til patienter med hjernemetastaser og symptomer på forhøjet intrakranielt tryk eller neurologiske udfald? (PICO 8)

Bør man hos patienter som tidligere er behandlet med helhjernebestråling og med gennemsnitlig prognose udføre lokal behandling (operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling) af recidiverende hjernemetastaser? (PICO 9)

Rationale for valg af opdatering i 2017

Beslutningen om at opdatere PICO 1 og 4 blev truffet, fordi stereotaktisk strålebehandling har fået en større plads i behandlingen af

hjernemetastaser, siden den første retningslinje udkom i 2014. Beslutningen om at opdatere PICO 9 blev truffet, fordi arbejdsgruppen vurderede, at der var kommet ny evidens på dette område.

Patientperspektivet

De for retningslinjen relevante patientforeninger har været repræsenteret i den nedsatte referencegruppe, og de har haft mulighed for at afgive høringssvar til udkastet til den færdige retningslinje. Se medlemmerne af arbejds- og referencegruppe i afsnit 21.

3 - PICO 1. Betydning af operativ resektion og helhjernebestråling eller operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling mod operationskaviteten ved en enkelt hjernemetastase. 2018

2017-formulering: Bør man foretage helhjernebestråling eller stereotaktisk strålebehandling mod operationskaviteten efter operativ resektion hos patienter med en enkelt hjernemetastase og med en gennemsnitlig prognose?

2014-formulering: Bør man foretage operativ resektion og helhjernebestråling eller operativ resektion alene eller helhjernebestråling alene hos patienter med én hjernemetastase tilgængelig for kirurgi og med gennemsnitlig prognose?

Baggrund for valg af spørgsmål

Operativ resektion benyttes rutinemæssigt i behandlingen af patienter med én hjernemetastase. Der er forskellig opfattelse af, hvorvidt bestråling af hele hjernen er nødvendig efter den operative resektion, eller om man kan nøjes med stereotaktisk bestråling af operationskaviteten. En forventet reduktion af risiko for recidiv andre steder i hjernen og mulig forbedret overlevelse taler for at vælge efterbehandling med helhjernebestråling. På den anden side er der risiko for sequelae i form af kognitive forandringer samt nedsat livkvalitet som følge af behandlingen. Disse sequelae kan muligvis reduceres eller undgås ved at vælge stereotaktisk strålebehandling mod operationskaviteten for alene at reducere risikoen for lokalt recidiv efter operationen. Det er uafklaret, om dette behandlingsvalg påvirker patienternes prognose.

Målet med dette spørgsmål er at undersøge effekten af operativ resektion efterfulgt af stereotaktisk strålebehandling mod operationskaviteten i forhold til efterbehandling med helhjernebestråling. Arbejdsgruppen har valgt at lægge særlig vægt på betydningen for kognitiv påvirkning, tid til neurologisk progression og overlevelse.

Svag Anbefaling

Overvej at foretage stereotaksisk strålebehandling mod operationskaviteten efter operativ resektion hos patienter med én enkelt hjernemetastase og gennemsnitlig prognose.

Anbefalingen er opdateret i januar 2018.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Arbejdsgruppen vurderer, at stereotaktisk strålebehandling mod operationskaviteten medfører færre kognitive sequelae. Stereotaktisk strålebehandling medfører dog dårligere cerebral kontrol i forhold til helhjernebestråling, men uden at overlevelsen påvirkes.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Tiltroen til evidensen blev nedgraderet, da studierne generelt er baseret på få forsøgsparticipanter, der var problemer med blinding og i nogle tilfælde usikre estimater/ meget brede konfidensintervaller. Den samlede kvalitet af evidensen er lav.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Patienterne formodes at foretrække stereotaktisk strålebehandling mod operationskaviteten fremfor helhjernebestråling, da det giver mindst mulig kognitive sequelae og samtidig kan gives over få behandlinger. Stereotaktisk strålebehandling medfører desuden ikke synligt hårtab, hvilket erfaringsmæssigt er vigtigt for patienterne.

Andre overvejelser

Patienter, der er radikalt opereret og ikke får strålebehandling mod operationskaviteten eller helhjernebestråling, bør have foretaget MR skanning hver 3. måned.

Rationale

Arbejdsgruppen har i sin anbefaling lagt vægt på, at stereotaktisk strålebehandling mod operationskaviteten efter resektion af en enkelt hjernemetastase medfører færre kognitive sequelae og muligvis en bedre livskvalitet end efterbehandling med helhjernebestråling. Arbejdsgruppen fandt det samtidig væsentligt, at der ikke blev fundet nogen forskel i overlevelsen mellem de to behandlingsarme.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Patienter med én hjernemetastase tilgængelig både for kirurgisk resektion og stereotaktisk strålebehandling og med gennemsnitlig prognose

Intervention: Operativ resektion af hjernemetastase kombineret med stereotaktisk strålebehandling mod operationskaviteten (SRS)

Sammenligning: Operativ resektion af hjernemetastase kombineret med helhjernebestråling (WBRT)

Sammenfatning**Litteratur**

I forbindelse med opdateringen (2017) blev der fundet fire randomiserede kontrollerede studier, der undersøger effekten af stereotaktisk strålebehandling mod resektionskaviteten hos patienter med gennemsnitlig prognose, der har fået foretaget kirurgisk resektion af en enkelt hjernemetastase.

Tre af studierne (Brown et al, 2017, Kepka et al, 2016, og Kepka et al, 2017) sammenligner stereotaktisk strålebehandling mod operationskaviteten med helhjernebestråling. Disse tre studier er derfor anvendt til at udforme evidensprofilen. To af studierne (Kepka et al 2016 og Kepka et al 2017) er baseret på samme patientgruppe.

I det fjerde studie (Mahajan et al, 2017) sammenlignes stereotaktisk strålebehandling mod operationskaviteten med observation uden behandling. Dette studie indgår ikke i evidensprofilen, men det skal bemærkes, at man her fandt en signifikant bedre lokal kontrol i gruppen, der modtog efterbehandling med stereotaktisk strålebehandling mod operationskaviteten, uden at behandlingen var forbundet med bivirkninger for patienterne. Det er derfor arbejdsgruppens opfattelse, at dette studie understøtter konklusionen fra de øvrige studier til fordel for at anvende stereotaktisk strålebehandling mod operationskaviteten efter resektion af én hjernemetastase. Helhjernebestråling var den efterbehandling, der blev anbefalet i den første version af den Nationale Kliniske Retningslinje (2014) for patienter, der har fået foretaget kirurgisk resektion af en enkelt hjernemetastase.

Kommentar til evidensprofilen:

Det har ikke været muligt at finde studier, der afspejler den ønskede studiepopulation helt præcist. For studierne i evidensprofilen gælder, at de som ønsket omhandler patienter, der har fået resekeret en enkelt hjernemetastase og er blevet randomiseret til at modtage efterbehandling i form af helhjernebestråling eller stereotaktisk strålebehandling mod operationskaviteten. Alle studier har dog inkluderet patienter med såvel total som subtotal resektion og i Brown et al. har 23% af patienterne i alt 2-4 påviste hjernemetastaser (balanceret i de to behandlingsarme).

Til vurdering af outcome vedrørende "livskvalitet" blev der truffet et valg om at analysere effekten på "overordnet livskvalitet" målt med henholdsvis EORTC QLQ-C30 og FACT-Br. To studier undersøgte dette effektmål (Brown et al, 2017 og Kepka et al, 2017), men ingen af studierne undersøgte livskvalitet over 1 år, som var den på forhånd fastsatte tidsramme. Resultaterne er derfor baseret på estimeret målt henholdsvis 5 og 6 måneder efter interventionen.

Der blev ikke fundet en forskel mellem de to behandlingsarme for effektmålet "overordnet livskvalitet". Begge studier fandt imidlertid forskelle i delkomponenterne af livskvalitetsundersøgelserne. Brown et al konkluderer, at gruppen, der modtog stereotaktisk strålebehandling mod operationskaviteten, havde signifikant højere grad af selvhjulpethed (functional independence målt med Barthel ADL index) efter 3 måneder og en klinisk signifikant øget forekomst af fysisk velvære (physical wellbeing målt med FACT-Br) efter 6 måneder. Kepka et al, 2017, fandt signifikant lavere forekomst af appetitløshed og døsighed

efter 2 måneder for gruppen, der modtog stereotaktisk strålebehandling. Forskellene kunne ikke genfindes efter 5 måneder.

Det skal bemærkes, at det ikke har været muligt at belyse det kritiske outcome "tid til neurologisk progression" med den litteratur, der indgår i evidensprofilen.

Det er arbejdsgruppens opfattelse, at studierne trods disse afvigelser bidrager med klinisk relevant viden til belysning af det fokuserede spørgsmål om helhjernebestråling versus stereotaktisk strålebehandling mod operationskaviteten efter operativ resektion af én hjernemetastase.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Operativ resektion + WBRT	Operativ resektion +SRS		
Lokal kontrol (Local control) Longest follow-up (min 1 year) 6 Vigtig	Relative risiko 0.81 (CI 95% 0.59 - 1.1) Baseret på data fra 241 patienter i 2 studier. ¹ (Randomiserede studier)	839 per 1.000	680 per 1.000	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ²	Der er en tendens mod bedre lokal tumorkontrol ved helhjernebestråling, men der er ingen signifikant forskel.
Cerebral kontrol (Cerebral control) Longest follow-up (min 1 year) 6 Vigtig	Relative risiko 0.73 (CI 95% 0.62 - 0.85) Baseret på data fra 241 patienter i 2 studier. ³ (Randomiserede studier)	863 per 1.000	630 per 1.000	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ⁴	Operativ resektion af hjernemetastaser kombineret med stereotaksi mod operationskaviteten nedsætter sandsynligheden for cerebral kontrol.
Neurologiske udfald (Neurological impairment) Longest follow-up (min 1 year) 6 Vigtig	Relative risiko 0.63 (CI 95% 0.35 - 1.12) Baseret på data fra 40 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	684 per 1.000	431 per 1.000	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimat ⁶	Der er ingen forskel i forekomsten af neurologiske udfald ved de to behandlingsformer. Analysen er baseret på et studie.
Kognitiv påvirkning (Cognitive impairment) Longest follow-up (min 1 year)	Relative risiko 0.65 (CI 95% 0.46 - 0.92) Baseret på data fra 88 patienter i 2 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	548 per 1.000	356 per 1.000	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ⁸	Operativ resektion af hjernemetastaser kombineret med stereotaksi mod operationskaviteten medfører mindre sandsynlighed for

9 Kritisk					kognitive sequelae.
Fald i livskvalitet (Decline in overall Quality of Life)⁹ 6 months 6 Vigtig	Relative risiko 0.62 (CI 95% 0.36 - 1.06) Baseret på data fra 129 patienter i 1 studier. ¹⁰ (Randomiserede studier)	375 per 1.000	233 per 1.000	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimant ¹¹	Der er ingen forskel i fald af overordnet livskvalitet ved de to behandlingsformer. Analysen er baseret på et studie.
Overlevelse (Overall survival, HR) Median months 9 Kritisk	Hazard ratio 1.8 (0.99 - 3.27) (Randomiserede studier)			Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimant ¹²	Der er ingen forskel på overlevelse ved de to behandlingsformer. Analysen er baseret på ganske få patienter i et studie.
Overlevelse (Overall survival) Median months 9 Kritisk	Højere bedre Baseret på data fra: 194 patienter i 1 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	11.6 (Median)	12.2 (Median)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimant ¹⁴	Der er ingen forskel i overlevelse ved de to behandlingsformer. Analysen er baseret på et studie.
Livskvalitet (Overall Quality of Life/Global health status)¹⁵ 5 months 6 Vigtig	Højere bedre Baseret på data fra: 30 patienter i 1 studier. ¹⁶ (Randomiserede studier)	67.1	55.7	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimant ¹⁷	Der er ingen forskel i overordnet livskvalitet ved de to behandlingsformer. Analysen er baseret på et studie.
Tid til neurologisk progression (Time to neurological progression) Longest follow-up (min. 1 year) 9 Kritisk			CI 95%		Vi fandt ingen studier, der opgjorde tid til neurologisk progression

<p>Livskvalitet (Quality of Life) Longest follow-up (min. 1 year)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>CI 95%</p>	<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde livskvalitet efter minimum 1 år.</p>
---	---------------	--

1. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Brown 2017, Kepka 2016. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
2. **Risiko for bias: Alvorlig** . Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Manglende blinding ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
3. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Brown 2017, Kepka 2016. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
4. **Risiko for bias: Alvorlig** . Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Manglende blinding ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
5. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Kepka 2016. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
6. **Risiko for bias: Alvorlig** . Ingen oplysning om blinding. ; **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
7. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Brown 2017, Kepka 2016. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
8. **Risiko for bias: Alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
9. Målt med FACT-Br
10. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Brown 2017. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
11. **Risiko for bias: Alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
12. **Risiko for bias: Alvorlig** . Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
13. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Brown 2017. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
14. **Risiko for bias: Alvorlig** . Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
15. Global Health Status ved 5 måneder målt med EORTC QLQ C30
16. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Kepka 2017. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
17. **Risiko for bias: Alvorlig** . Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Manglende blinding, Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .

Referencer

[2] NKR17 - Hjernemetastaser. Fokuseret spørgsmål 1. Revman analyse. Sundhedsstyrelsen 2017.

4 - PICO 2. Betydning af operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling ved en enkelt hjernemetastase. 2014.

Bør man foretage operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling hos patienter med én hjernemetastase, tilgængelig for operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling, og med gennemsnitlig prognose?

Baggrund for valg af spørgsmål

Der forefindes to mulige lokalbehandlinger af en enkelt hjernemetastase. Arbejdsgruppen vurderer at en metastase større end 3-4 cm og en metastase omgivet af betydeligt ødem, der giver anledning til neurologiske udfald bør behandles med operativ resektion, hvis det er muligt.

Mange hjernemetastaser er beliggende overfladisk uden for elokvent område og har begrænset størrelse og ødem. De er således velegnede til behandling med såvel operativ resektion som stereotaktisk strålebehandling. Det er netop disse patienter der hersker tvivl om når man skal træffe et behandlingsvalg, idet det er uvist om der er fordele ved den ene behandling frem for den anden, hvor begge disse behandlinger er teknisk egnede. Det er denne tvivl der er baggrunden for dette fokuserede spørgsmål.

Målet med dette spørgsmål er at belyse hvilken af de to metoder, der er mest effektiv og mest skånsom til behandling af de metastaser, der teknisk set kan behandles med begge metoder.

Svag Anbefaling

Overvej enten operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling til patienter med én hjernemetastase, som er tilgængelige for operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling, og som har en gennemsnitlig prognose. Behandlingerne er ligeværdige.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet relevant i august 2017.

Ved centralt beliggende metastaser og metastaser beliggende i elokvente funktionelle områder af hjernen bør stereotaktisk strålebehandling overvejes.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Der er sparsom evidens på området, men generelt er vurderingen, at effekten af både operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling overstiger de mulige skadevirkninger til de to behandlinger, hver for sig.

Kvaliteten af evidensen

Ét randomiseret studie samt flere retrospektive observationelle studier egnede sig til direkte sammenligning. Den direkte sammenligning bygger på evidens af meget lav kvalitet i form af et randomiseret studie med få patienter, og det var for den største del af evidensgrundlaget kun muligt at udføre en indirekte sammenligning. Den samlede kvalitet af evidensen var lav.

Patientpræferencer

Arbejdsgruppen vurderer at der blandt klinikere vil være forskellige præferencer for den ene eller den anden behandlingsform og der kan være særlige præferencer fra patienterne. Når den foreliggende evidens ikke indikerer at den ene behandling er bedre end den anden vil vægten af individuelle præferencer utvivlsomt være større.

Valg mellem operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling bør baseres på en multidisciplinær vurdering på basis af patientens samlede tilstand

Det synes at være mere afgørende for lokal kontrol, at operativ resektion suppleres med bestråling end det er tilfældet for

stereotaktisk strålebehandling.

Helhjernebestrålingens mulige skadevirkninger på patienternes kognitive funktioner, taler således for brugen lokaliseret bestråling til operationsområdet, evt. i form af stereotaktisk strålebehandling. Effekten af en sådan form for bestråling er dog ikke videnskabeligt dokumenteret.

Hvis man vælger behandling med operativ resektion bør denne være i kombination med helhjernebestråling, jævnfør anbefaling under første fokuserede spørgsmål, men hvis stereotaktisk strålebehandling vælges kan man overveje at undlade supplerende helhjernebestråling. Se også amerikansk retningslinje af Linskey et al (26).

Andre overvejelser

Der kan ud fra den foreliggende evidens ikke gives en anbefaling for den ene behandlingsform frem for den anden, i de tilfælde hvor hjernemetastasen er både tilgængelig for operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling. De to behandlinger er umiddelbart ligeværdige. Dette er i overensstemmelse med amerikanske retningslinjer af Tsao et al. og Linskey et al (12,26).

Arbejdsgruppen vurderer dog, at operativ resektion er at foretrække ved ukendt primær cancersygdom eller ved én hjernemetastase, der udgør betydelig massevirkning (12).

Arbejdsgruppen vurderer endvidere, at stereotaktisk strålebehandling bør foretrækkes til behandling af én metastase, på 3 cm eller mindre, der er dybtliggende eller lokaliseret i et elokvent område af hjernen og derfor ikke egner sig til operativ resektion (12).

Patienter med hjernemetastaser fra cancer, der er særligt følsomme for kemoterapi og strålebehandling (eksempelvis lymfom og testikelkræft) bør behandles med kemoterapi og strålebehandling, der er tilpasset den pågældende kræftsygdom.

Arbejdsgruppen anbefaler, at patienter med én hjernemetastase om muligt inkluderes i et randomiseret studie, der sammenligner operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling.

Rationale

Intet beskrevet

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med én hjernemetastase tilgængelig for kirurgi og med gennemsnitlig prognose
Intervention: Operativ resektion af hjernemetastase kombineret med helhjernebestråling. Observationelle studier.
Sammenligning: Operativ resektion af hjernemetastase alene. Helhjernebestråling alene.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Operativ resektion af hjernemetastase alene. Helhjernebestrålin Operativ resektion af hjernemetastase kombineret med helhjerneb	Tiltro til estimatene (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Overlevelse	Baseret på data fra 422 patienter i 4 studier.	Forskel: 1.16 færre (CI 95% 8.36 færre - 6.03 mere)	Meget lav	Gennemsnitlig overlevelse i interventionsgrupperne 1,16 kortere (8,36 kortere til 6,03 højere)
Tid til neurologisk progression				Effektmål ikke rapporteret

Neurologiske udfald	Relative risiko 1.79 (CI 95% 0.69 - 4.64) Baseret på data fra 97 patienter i 8 studier. ¹	Forskel: 137 mere (CI 95% 54 færre - 633 mere)	Meget lav
Lokal kontrol	Relative risiko 0.92 (CI 95% 0.8 - 1.05) Baseret på data fra 925 patienter i 7 studier. ²	Forskel: 65 færre (CI 95% 162 færre - 40 mere)	Meget lav
Cerebral kontrol	Relative risiko 0.98 (CI 95% 0.86 - 1.11) Baseret på data fra 756 patienter i 8 studier. ³	Forskel: 14 færre (CI 95% 96 færre - 75 mere)	Meget lav
Hjerneødem	Relative risiko 0.09 (CI 95% 0.01 - 1.64) Baseret på data fra 133 patienter i 1 studier. ⁴	Forskel: 68 færre (CI 95% 74 færre - 48 mere)	Meget lav

1. Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: 2 obs Bindal 1996, 2 obs Garell 1999, 2 obs Kocher 2011, 2 obs Kocher 2011 (+WBRT), 2 obs O'Neill 2003, 2 obs Rades 2009, 2 obs Schoggl 2000, 2 obs Wang 2002. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
2. Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: 2 obs O'Neill 2003, 2 obs Rades 2009, 2 obs Schoggl 2000, 2 obs Wang 2002, 2 obs Bindal 1996, 2 obs Kocher 2011, 2 obs Kocher 2011 (+WBRT). **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
3. Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: 2 obs Bindal 1996, 2 obs Garell 1999, 2 obs Kocher 2011, 2 obs Kocher 2011 (+WBRT), 2 obs O'Neill 2003, 2 obs Rades 2009, 2 obs Schoggl 2000, 2 obs Wang 2002. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
4. Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: 2 obs Schoggl 2000. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

Referencer

[1] NKR 17 - Hjernemetastaser. Fokuseret spørgsmål 1-10. Rev.man-analyse. Kbh.: Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med én hjerne-metastase, tilgængelig for operativ resektion og stereotaktisk stråle-behandling, og med gennemsnitlig prognose
- Intervention:** Operativ resektion sammenlignet med stereotaktisk strålebehandling. Randomiserede studier. Randomiserede studier.

Sammenligning: Stereotaktisk stråle-behandling**Sammenfatning****Litteratur**

I evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål indgik 13 primære studier. Der var seks prospektive, randomiserede studier, hvoraf ét sammenlignede operativ resektion med stereotaktisk strålebehandling (17). De øvrige 5 blev anvendt som indirekte evidens. Tre sammenlignede operativ resektion med helhjernebestråling alene (4,5,7) og to sammenlignede stereotaktisk strålebehandling med helhjernebestråling alene (18,19). Herudover var der et prospektivt kohorte studie (20) og 6 retrospektive kohorte studier (10,21-25).

Gennemgang af evidens**Direkte evidens*[1]**

Der blev med lav kvalitet af evidens fundet, at der umiddelbart ikke var en forskel mellem operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling på de valgte effektmål, baseret på den direkte evidens fra én randomiseret undersøgelse og flere observationelle studier. Det blev derfor fundet nødvendigt at lave en indirekte sammenligning mellem operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling, baseret på randomiserede undersøgelser som sammenligner henholdsvis operativ resektion og helhjernebestråling mod helhjernebestråling alene og stereotaktisk strålebehandling og helhjernebestråling mod helhjernebestråling alene, i overensstemmelse med eksisterende amerikansk klinisk retningslinje (26).

Indirekte evidens*[2]

Evidensgrundlaget for operation og helhjernebestråling mod helhjernebestråling alene bygger på gennemgangen af 3 randomiserede undersøgelser vedrørende det første fokuserede spørgsmål og evidensgrundlaget for stereotaktisk strålebehandling og helhjernebestråling mod helhjernebestråling alene bygger på 2 randomiserede undersøgelser, som sammenligner stereotaktisk strålebehandling og helhjernebestråling med helhjernebestråling alene.

Hvad angår operation og helhjernebestråling sammenholdt med helhjernebestråling alene er effekten af operation og helhjernebestråling bedre end helhjernebestråling alene, men kvaliteten af evidensgrundlaget blev vurderet som lav.

Stereotaktisk strålebehandling og helhjernebestråling mod helhjernebestråling alene.

Tid til neurologisk progression var ikke mulig at inddrage i SoF tabellen, men i Andrews et al. (18) rapporteres der ingen forskel mellem grupperne ($p=0,1278$). Kvaliteten af evidens for dette outcome vurderes til at være moderat, da der nedgraderes for unøjagtighed ("imprecision") og derfor styres den overordnede kvalitet af evidens for stereotaktisk strålebehandling og helhjernebestråling mod helhjernebestråling alene af dette outcome. Der blev, med moderat kvalitet af evidens, fundet at stereotaktisk strålebehandling og helhjernebestråling var mere effektiv end helhjernebestråling alene. Dette bygger primært på bedre overlevelse.

Grundet den indirekte sammenligning nedgraderes evidensen derfor (pga. "indirectness"), og den samlede kvalitet af evidensgrundlaget vurderes derfor at være lav til meget lav. Samlet vurderes stereotaktisk strålebehandling og operativ resektion at være ligeværdige alternativer til at behandle patienter med gennemsnitlig prognose og med én hjernemetastase tilgængelig for operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling. .

Tid til neurologisk progression, kognitive sequelae og livskvalitet kunne ikke belyses ud fra de tilgængelige data.

*[1] Direkte sammenligning af interventioner og kontrol

*[2] Indirekte sammenligning af interventioner og kontrol

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Stereotaktisk stråle- Operativ resektion af	Tiltro til estimerne	Sammendrag
----------------------	------------------------	--	-------------------------	------------

			(at de afspejler den sande effekt i populationen)	
Overlevelse	Baseret på data fra 21 patienter i 1 studier.	Forskel: 3.4 færre (CI 95% 6.26 færre - 0.54 færre)	Lav	Gennemsnitlig overlevelse i interventionsgrupperne var 3,4 kortere (6,26 kortere til 0,54 kortere)
Tid til neurologisk progression				Effekt mål ikke rapporteret
Lokal kontrol	Relative risiko 1.21 (CI 95% 0.88 - 1.66) Baseret på data fra 21 patienter i 1 studier. ¹	Forskel: 172 færre (CI 95% 98 færre - 540 mere)	Lav	
Cerebral kontrol	Relative risiko 0.96 (CI 95% 0.56 - 1.66) Baseret på data fra 21 patienter i 1 studier. ²	Forskel: 29 færre (CI 95% 320 færre - 480 mere)	Lav	

1. Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: 2 rct Roos 2011. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
2. Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: 2 rct Roos 2011. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

Referencer

[1] NKR 17 - Hjernemetastaser. Fokuseret spørgsmål 1-10. Rev.man-analyse. Kbh.: Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)

[4] NKR 17 - Hjernemetastaser. Fokuseret spørgsmål 2. Metaanalyse. Kbh.: Sundhedsstyrelsen, 2014.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med én hjernemetastase tilgængelig for kirurgi og med gennemsnitlig prognose.
- Intervention:** Operativ resektion af hjernemetastase kombineret med helhjernebestråling.
- Sammenligning:** Operativ resektion af hjernemetastase alene. Helhjernebestråling alene.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Operativ resektion af hjernemetastase alene. Helhjernebestrålin	Operativ resektion af hjernemetastase kombineret med helhjerneb		
Overlevelse	Baseret på data fra 213 patienter i 2 studier.	Forskel: 1.73 mere (CI 95% 0.26 mere - 3.2 mere)		Høj	Gennemsnitlig overlevelse i interventionsgrupperne var 1,73 længere (0,26 længere til 3,2 længere)
Lokal kontrol	Relative risiko 2.95 (CI 95% 0.25 - 35.1) Baseret på data fra 129 patienter i 2 studier. ¹	Forskel: 310 mere (CI 95% 110 færre - 730 mere)		Moderat	

1. Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: 2 rct Andrews 2004, 2 rct Kondziolka 1999. **Baselinerisiko/komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

Referencer

[1] NKR 17 - Hjernemetastaser. Fokuseret spørgsmål 1-10. Rev.man-analyse. Kbh.: Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)

5 - PICO 3. Betydning af stereotaktisk strålebehandling i behandling af oligometastaser i hjernen. 2014.

Bør man foretage stereotaktisk strålebehandling eller helhjernebestråling ved behandling af 2-4 hjernemetastaser, der er tilgængelige for stereotaktisk strålebehandling, hos patienter med gennemsnitlig prognose?

Baggrund for valg af spørgsmål

Det er uafklaret, om lokal behandling i form af stereotaktisk strålebehandling af cerebrale oligometastaser forbedrer patientens prognose i forhold til en mere generaliseret behandling i form af helhjernebestråling. Stereotaktisk strålebehandling har kun effekt på påviste metastaser og ikke forebyggende effekt på udvikling af nye metastaser andre steder i hjernen. Derimod, kan der være øget risiko for bivirkninger ved helhjernebestråling, som neurokognitive sequelae.

Målet med dette spørgsmål er at belyse, om stereotaktisk strålebehandling er mere effektiv og mere skånsom end helhjernebestråling ved oligometastaser i hjernen.

Svag Anbefaling

Overvej at behandle med stereotaktisk strålebehandling frem for helhjernebestråling, hvis patienterne har 2-4 hjernemetastaser på hver 3 cm eller mindre og har en gennemsnitlig prognose.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet relevant i august 2017.

Praktiske Oplysninger

Intet beskrevet

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Der findes ikke sammenlignende undersøgelser af skadevirkninger til henholdsvis stereotaktisk strålebehandling og helhjernebestråling, men arbejdsgruppen vurderer, at effekten overstiger skadevirkningerne.

Kvaliteten af evidensen

Der var ingen tilgængelige randomiserede, prospektive studier. Evidensgrundlaget bygger på tre observationelle studier alene.

Kvaliteten af evidensen var meget lav, og der blev primært fundet effekt på overlevelse baseret på et studie vedr. behandling af 1-3 metastaser.

Patientpræferencer

Arbejdsgruppen vurderer, at ved 2-4 metastaser, tilgængelige for stereotaktisk strålebehandling, vil de fleste klinikere i daglig praksis foretrække stereotaktisk strålebehandling frem for helhjernebestråling. Mange patienter

vil utvivlsomt også fortrække stereotaktisk strålebehandling på baggrund af en forventning om større behandlingseffekt.

Andre overvejelser

Kontrol af metastaser i hjernen er af stor betydning for patienternes mobilitet, sociale liv og livskvalitet. Det taler for at yde en effektiv lokalbehandling af metastaserne og taler for stereotaktisk strålebehandling.

Stereotaktisk strålebehandling har kun effekt på påviste metastaser. Der er ikke forebyggende effekt på udvikling af nye metastaser andre steder i hjernen, som der kan være ved helhjernebestråling (30). Dette bør man derfor tage med i overvejelserne når der vælges stereotaktisk strålebehandling og ikke helhjernebestråling (30).

Fokuseret Spørgsmål

Population: Patienter med 2-4 hjerne-metastaser på hver 3 cm eller mindre, med gennemsnitlig prognose, tilgængelige for stereotaktisk stråle-behandling

Intervention: Stereotaktisk stråle-behandling

Sammenligning: Helhjerne-bestråling

Sammenfatning

Litteratur

I evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål indgik der to retrospektive, observationelle studier (25,28) og et prospektivt, observationelt studie (29).

Gennemgang af evidens

Idet der ikke blev fundet egnede randomiserede studier som kunne belyse dette fokuserede spørgsmål, hviler evidensgrundlaget på de tre observationelle studier, som blev vurderet som egnede til at belyse emnet (25,28,29).

Der blev med meget lav kvalitet af evidens fundet, at stereotaktisk strålebehandling var mere effektiv end helhjernebestråling. Dette bygger primært på længere overlevelse på 4 måneder mere efter stereotaktisk strålebehandling i forhold til helhjernebestråling. Se også eksisterende amerikansk klinisk retningslinje af Linskey et al (26).

Tid til neurologisk progression, cerebral kontrol, kognitive sequelae, livskvalitet kunne ikke belyses ud fra de tilgængelige data.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Helhjerne-bestråling Stereotaktisk stråle-behandling	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Neurologiske udfald (neurological deficits)	Relative risiko 10.6 (CI 95% 0.58 - 194.89) Baseret på data fra 255 patienter i 3 studier. ¹ (Observationelle studier)	Forskel: 34 mere (CI 95% 2 færre - 70 mere)	Meget lav pga. upræcist effektestimat og inkonsistente resultater Konfidensinterval er baseret på en Risk Difference metaanalyse ²	

Lokal kontrol (local control)	Relative risiko 1.08 (CI 95% 1 - 1.18) Baseret på data fra 220 patienter i 3 studier. ³ (Observationelle studier)	Forskel: 70 færre (CI 95% 0 mere - 158 mere)	Meget lav pga. manglende overførbarehed ⁴
Strålenekrose (necrosis due to radiation)	Relative risiko 15.31 (CI 95% 0.87 - 269) Baseret på data fra 255 patienter i 3 studier. ⁵ (Observationelle studier)	Forskel: 51 mere (CI 95% 9 mere - 94 mere)	Meget lav pga. upræcist effekttestimat, manglende overførbarehed og inkonsistente resultater ⁶
Overlevelse (survival)⁷ Risiko forskel ved stereotaktisk strålebehandling (95% CI)	Målt med: Median tid i måneder Baseret på data fra: 443 patienter i 3 studier. ⁸ (Observationelle studier)	Forskel: MD 3.9 mere (CI 95% 1.84 mere - 5.95 mere)	Lav pga. manglende overførbarehed. Opgradering pga. stor effekt. ⁹
Tid til neurologisk progression		CI 95%	Effekt mål ikke rapporteret.

- Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: 3 obs Kocher 2004, 3 obs Li 2000, 3 obs Wang 2002. **Baselinerisiko/komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
- Inkonsistente resultater: Alvorlig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Alvorlig .** Usikkerhed omkring estimat, ingen effekt kan ikke udelukkes ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
- Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: 3 obs Wang 2002, 3 obs Kocher 2004, 3 obs Li 2000. **Baselinerisiko/komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Alvorlig .** Analysen inkluderer også studier med 1 BM-patienter ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**
- Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: 3 obs Kocher 2004, 3 obs Li 2000, 3 obs Wang 2002. **Baselinerisiko/komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
- Inkonsistente resultater: Alvorlig . Manglende overførbarehed: Alvorlig .** Studiet inkluderer også patienter med 1 BM ; **Upræcist effekttestimat: Alvorlig .** Usikkerhed omkring estimat, ingen effekt kan ikke udelukkes ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
- Median tid i måneder
- Baselinerisiko/komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Alvorlig .** Analysen inkluderer også studier med 1 BM-patienter ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

Referencer

[1] NKR 17 - Hjernemetastaser. Fokuseret spørgsmål 1-10. Rev.man-analyse. Kbh.: Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)

[5] NKR 17 - Hjernemetastaser. Fokuseret spørgsmål 3. Metaanalyse. Kbh.: Sundhedsstyrelsen, 2014.

6 - PICO 4. Betydning af stereotaktisk strålebehandling ved fem eller flere hjernemetastaser. 2018.

2017 formulering: Bør man foretage stereotaktisk strålebehandling eller helhjernebestråling ved 5 eller flere hjernemetastaser på hver 3 cm eller mindre hos patienter med gennemsnitlig prognose?

2014 formulering: Bør man foretage helhjernebestråling og stereotaktisk strålebehandling eller helhjernebestråling alene ved 5 eller flere hjernemetastaser på hver 3 cm eller mindre hos patienter med gennemsnitlig prognose?

Baggrund for valg af spørgsmål

Multiple hjernemetastaser (5 eller flere) er udtryk for en udbredt cancersygdom. Helhjernebestråling regnes for standardbehandling til denne patientgruppe på grund af høj risiko for cerebralt recidiv og en generelt dårligere prognose.

Fortalere for stereotaktisk strålebehandling mod multiple hjernemetastaser argumenterer, at der ikke er biologiske og kliniske holdepunkter for, at netop 5 hjernemetastaser er forbundet med manglende klinisk effekt af stereotaktisk strålebehandling. En til 4 metastaser blev arbitrært valgt som inklusionskriterium i de undersøgelser, der ligger til grund for brugen af stereotaktisk strålebehandling. Med moderne teknologi er det relativt nemt at bestråle 5 eller flere hjernemetastaser, og brug af moderne MR-teknologi medfører endvidere, at man detekterer flere metastaser (Lam et al, 2014 "Stereotactic radiosurgery for multiple metastases"). Samtidig lever patienter med hjernemetastaser generelt længere end tidligere. På den baggrund har stereotaktisk strålebehandling mod multiple hjernemetastaser vundet indpas især i dele af Asien de seneste 5-10 år (Soffietti et al, 2017, "EANO guidelines on brain metastases").

Målet med dette spørgsmål er primært at belyse, om der er en behandlingsgevinst ved at udføre stereotaktisk strålebehandling i stedet for helhjernebestråling ved multiple hjernemetastaser. Arbejdsgruppen har lagt særligt vægt på betydningen for overlevelse og tid til neurologisk progression.

God Praksis (Konsensus)

Det er god praksis at anvende helhjernebestråling frem for stereotaktisk strålebehandling til patienter med 5 eller flere hjernemetastaser på hver 3 cm eller mindre og med gennemsnitlig prognose.

Anbefalingen er opdateret i januar 2018.

Praktiske Oplysninger

Intet beskrevet

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Helhjernebestråling er klinisk praksis, idet det formodes at give bedre cerebral kontrol ved multiple cerebrale metastaser. Til gengæld er det kendt, at helhjernebestråling er forbundet med kognitive skadevirkninger.

Kvaliteten af evidensen

Der fandtes ingen randomiserede studier, der kunne belyse dette spørgsmål. De fundne observationelle studier var alle uden relevant sammenligningsgruppe, hvorfor de ikke kunne til at besvare spørgsmålet.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet, da de fleste patienter vil tage imod tilbuddet om helhjernebestråling.

Ingen betydelig variation forventet

Andre overvejelser

Oligometastaser defineres oftest som 2-5 metastaser og betragtes almindeligvis som den patientgruppe, der har gavn af lokalbehandling.

For udvalgte patienter med et ikke-aggressivt forløb og lang forventet restlevetid, kan stereotaktisk strålebehandling overvejes.

Rationale

Arbejdsgruppen har lagt vægt på, at helhjernebestråling trods de kendte bivirkninger yder den bedste cerebrale kontrol ved fem eller flere hjernemetastaser. Det er uvist, om stereotaktisk strålebehandling kan påvirke patienternes overlevelse eller tid til neurologisk progression. Der er således ikke fundet litteratur, som understøtter en ændring i anbefalingen og nuværende klinisk praksis.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med 5 eller flere hjernemetastaser på hver 3 cm eller mindre og med gennemsnitlig prognose
Intervention: Stereotaktisk strålebehandling
Sammenligning: Helhjernebestråling

Sammenfatning

Litteratur

Der blev ud fra eksisterende guidelines, systematiske reviews og udvidet litteratursøgning ikke fundet egnede randomiserede eller observationelle studier, som kunne belyse dette fokuserede spørgsmål.

Der blev fundet 4 observationelle studier, der undersøger betydningen af stereotaktisk strålebehandling mod fem eller flere hjernemetastaser uden relevant sammenligning med helhjernebestråling.

Yamamoto et al, 2014, sammenlignede stereotaktisk strålebehandling mod 5-10 hjernemetastaser med samme behandling mod 2-4 hjernemetastaser i et stort multicenterstudie med et prospektivt, observationelt design. De fandt, at stereotaktisk strålebehandling mod 5-10 hjernemetastaser var non-inferior målt på overlevelse og bivirkninger til behandlingen.

To retrospektive studier (Matsunaga et al, 2010, og Chang et al, 2010) støtter konklusionen om, at der ikke er forskel på overlevelsen ved stereotaktisk strålebehandling af flere end 5 hjernemetastaser i forhold til færre end 5 hjernemetastaser, mens det sidste studie (Yamamoto et al, 2013) fandt en signifikant længere median overlevelse for gruppen med færre end 5 hjernemetastaser på 0,9 måneder.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Helhjernebestråling Stereotaktisk strålebehandling	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All outcomes			Vi fandt ingen evidens til at belyse de valgte outcomes.	

7 - PICO 5. Betydning af helhjernebestråling af hjernemetastaser og dårlig prognose. 2014.

Bør man foretage helhjernebestråling af én eller multiple hjernemetastaser, hos patienter med dårlig prognose?

Baggrund for valg af spørgsmål

Det er uafklaret om helhjernebestråling har gavnlig effekt for patienter med én eller flere hjernemetastaser og forventning af kort tids overlevelse. For helhjernebestråling taler palliativ, som smertepalliering, og mulig levetidsforlængende effekt, imod taler bivirkninger til behandlingen.

Målet med dette spørgsmål, er at belyse om helhjernebestråling hos patienter med hjernemetastaser og dårlig prognose øger overlevelse eller livskvalitet.

Svag Anbefaling

MOD

Anvend kun helhjernebestråling efter nøje overvejelse til patienter, der har én eller flere hjernemetastaser og har en dårlig prognose. Der er ikke dokumenteret gavnlig effekt, og der er bivirkninger forbundet ved behandlingen.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet relevant i august 2017.

Praktiske Oplysninger

Intet beskrevet

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Arbejdsgruppen vurderer, at skadevirkninger af helhjernebestråling i form af kognitive sequelae vægtes højere end effekten af helhjernebestråling, som er ringe dokumenteret hos denne patientgruppe (15).

Kvaliteten af evidensen

Lav

De fleste studier fokuserer på patienter med hjernemetastaser fra lungekræft hvilket medfører indirekte evidens for nogle patientgrupper. Studier peger på, at man bør undlade helhjernebestråling, men evidensens kvalitet er lav og tillader kun en svag anbefaling mod interventionen. Livskvalitet og neurokognitive sequelae for denne patientgruppe er dårligt belyst af den tilgængelige evidens.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Det er arbejdsgruppens forventning at de fleste patienter, under afvejning af fraværet af evidens, og risikoen for bivirkninger forbundet med helhjernebestråling vil foretrække best supportive care.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med én eller multiple hjerne-metastaser og med dårlig prognose
Intervention: Helhjerne-bestråling. Randomiserede studier.
Sammenligning: Ingen helhjerne-bestråling

Sammenfatning

Litteratur

I evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål indgik der efter primær litteratur søgning et egnet randomiseret, prospektivt studie (32) og et egnet retrospektivt studie (33) af patienter med dårlig prognose. Der blev ydermere fundet 3 observationelle studier, der undersøgte helhjernebestråling, af en eller multiple hjernemetastaser hos patienter med dårlig eller gennemsnitlig prognose, men var uden sammenligningsgrupper, og kunne derfor ikke indgå i den samlede evidensprofil, men rapporteres deskriptivt (34-36).

Gennemgang af evidens

Det randomiserede studie af Langley et al. (32) som kun omfattede patienter med ikke småcellet lungecancer, rapporterede ikke nogen behandlingsgevinst af helhjernebestråling i forhold til symptomatisk behandling (*best supportive care*) på overlevelsen, idet median overlevelse var 1,6, henholdsvis 1,7 måneder, for de to grupper.

De fandt desuden, at der ikke var nogen forskel på livskvaliteten efter helhjernebestråling i forhold til "best supportive care". Nieder et al., rapporterede en mindre forbedring af overlevelsen fra 1,7 måneder for *best supportive care* (32) til 2,2 måneder, når der blev suppleret med helhjernebestråling (33). De fleste patienter i studiet var i dårlig prognosegruppe.

De tre observationelle studier, uden sammenligningsgruppe, rapporterede alle overlevelse, men kun et studie rapporterede livskvalitet, mens andre outcomes ikke blev belyst. Doyle et al. undersøgte overlevelse og livskvalitet hos en prospektiv kohorte af 60 patienter, der gennemgik helhjernebestråling for hjernemetastaser fra forskellige cancertyper.

Disse patienter havde en median overlevelse på 3 måneder efter helhjernebestråling og en betydelig forværring af livskvalitet ved 1 og 2 måneder efter behandling i forhold til baseline (34).

Wong et al. fandt en median overlevelse på 5,2 måneder efter helhjernebestråling i et andet prospektivt kohortestudie af 129 patienter med hjernemetastaser (35) og Windsor et al. fandt en median overlevelse på 4 måneder efter helhjernebestråling i et retrospektivt studie af 699 patienter med hjernemetastaser (36). I disse studier indgik der både patienter med gennemsnitlig og dårlig prognose.

Tid til neurologisk progression, lokal og cerebral kontrol, neurologiske udfald og kognitive sequelae kunne ikke belyses ud fra de fundne studier.

Se også eksisterende amerikanske kliniske retningslinjer Tsao et al. (12) og Gaspar et al. (15).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Ingen helhjerne- bestråling Helhjerne-bestråling	Tiltro til estimatere (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Overlevelse (survival) ¹ Risiko forskel ved helhjernebestråling (95% CI)	Målt med: Median tid i måneder Baseret på data fra: 151 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	Forskelle: MD 0.07 færre (CI 95% 1.84 færre - 1.7 mere)	Moderat pga. inkonsistente resultater ²	

<p>Tid til neurologisk progression (time till neurological progression) Risiko forskel ved helhjernebestråling (95% CI)</p>	<p>Forskel: MD 0 mere</p>	<p>Vi fandt ingen evidens til dette outcome</p>
<p>Livskvalitet (Quality of life)³</p> <p>Målt med: Risiko forskel ved helhjernebestråling (95% CI)</p> <p>Baseret på data fra: 61 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)</p>		<p>Moderat pga. inkonsistente resultater⁴</p>

1. Median tid i måneder
2. **Inkonsistente resultater: Alvorlig** . Kun 1 studie ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
3. Risiko forskel ved helhjernebestråling (95% CI)
4. **Inkonsistente resultater: Alvorlig** . Kun 1 studie ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .

8 - PICO 6. Betydning af kemoterapi i behandling af hjernemetastaser. 2014.

Bør man supplere helhjernebestråling med kemoterapi ved hjernemetastaser som eneste eller dominerende manifestation fra kendt cancer (undtagen særlig kemofølsomme kræfttyper som småcellet lungecancer, germinative tumorer, lymfomer), hos patienter med gennemsnitlig prognose?

Baggrund for valg af spørgsmål

Kemoterapi medfører livsforlængelse og palliation hos patienter med en række kræftsygdomme. Det er dog uafklaret, om kemoterapi forbedrer overlevelsen og om den har palliativ effekt hos patienter med hjernemetastaser som den eneste eller dominerende sygdomsmanifestation. For brug af kemoterapi taler en mulig forbedring af overlevelsen og en mulig palliativ effekt, imod taler bivirkninger til kemoterapien.

Svag Anbefaling

MOD

Anvend kun supplerende kemoterapi til helhjernebestråling efter nøje overvejelse, hvis patienten har hjernemetastaser som eneste eller dominerende manifestation fra kendt primær cancer (undtagen ved særligt kemofølsomme kræftformer). Den gavnlige effekt er usikker, og at der er bivirkninger ved behandlingen.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet relevant i august 2017.

Praktiske Oplysninger

Intet beskrevet

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Kemoterapi medfører bivirkninger. Den har effekt på lokal kontrol, men der er ingen effekt på overlevelse. Betydningen af bivirkninger vurderes generelt at overstige betydningen af effekten.

Kvaliteten af evidensen

Evidensen bygger på en blandet population af patienter med forskellige kræfttyper og forskellige kemoterapeutiske regimer.

Der foreligger adskillige randomiserede studier af god kvalitet på området, som danner evidensgrundlaget.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Nogle patienter efterspørger kemoterapi trods manglende effekt på overlevelsen.

Andre overvejelser

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Det fokuserede spørgsmål 6 omhandler kun kemoterapi og ikke biologisk målrettet behandling.

Der kan være andre indikationer for brug af kemoterapi, for eksempel ved samtidig metastasering udenfor centralnervesystemet.

Rationale

Intet beskrevet

Fokuseret Spørgsmål

Population: Patienter med hjerne-metastase(r) fra kendt cancer (undtagen særlig kemo-følsomme cancere, hvor det er dansk standard at give supplerende kemoterapi (småcellet lungecancer, germinative tumorer, lymfomer), som ikke egner sig for kirurgi. Patienter med gennemsnitlig prognose.

Intervention: Helhjerne-bestråling kombineret med kemoterapi

Sammenligning: Helhjerne-bestråling

Sammenfatning

Litteratur

I evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål indgik 7 egnede randomiserede, prospektive studier. (37-43)

Gennemgang af evidens

Der blev fundet, at kemoterapi og helhjernebestråling ikke havde mere gavnlige effekt end helhjernebestråling alene, men evidensens kvalitet er meget lav. Dette bygger primært på, at der ikke blev fundet en forskel i overlevelse. Kemoterapi og helhjernebestråling gav bedre lokal kontrol i forhold til helhjernebestråling alene. Risiko for bivirkninger var øget ved kemoterapi og helhjernebestråling i forhold til helhjernebestråling alene. Dette er i overensstemmelse med amerikansk retningslinje af Tsao et al. (12)

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Helhjerne-bestråling Helhjerne-bestråling kombineret med kemoterapi	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Lokal kontrol (local control)	Relative risiko 1.35 (CI 95% 1.14 - 1.6) Baseret på data fra 231 patienter i 4 randomiserede studier. (Randomiserede studier)	Forskel: 211 mere (CI 95% 84 mere - 361 færre)	Moderat pga. risiko for bias ¹	
Alvorlige bivirkninger (serious adverse events)	Relative risiko 2.6 (CI 95% 1.34 - 5.05) Baseret på data fra 185 patienter i 3 randomiserede studier. (Randomiserede studier)	Forskel: 127 mere (CI 95% 27 mere - 322 mere)	Moderat pga. risiko for bias ²	
Overlevelse (survival) ³	Målt med: Median		Høj	

<p>Risiko forskel ved kemoterapi+helhjernebestråling (95% CI)</p> <p>overlevelse i måneder</p> <p>Baseret på data fra: 240 patienter i 5 randomiserede studier. (Randomiserede studier)</p> <p>Tid til neurologisk progression (time till neurological progression)</p> <p>Risiko forskel ved kemoterapi+helhjernebestråling (95% CI)</p>	<p>Forskel: MD 0.07 mere (CI 95% 0.82 færre - 0.96 mere)</p>	<p>Der blev fundet 7 studier. To af studierne var det ikke muligt at inkludere i meta-analysen. I disse 2 studier blev der ikke fundet en forskel i overlevelse mellem kemoterapi + helhjernebestråling og helhjernebestråling alene.</p> <p>Vi fandt ingen evidens til dette outcome</p>
---	---	---

1. **Risiko for bias: Alvorlig** . Lokal kontrol var ikke rapporteret i 3 studier. Nedgraderet pga. problemer med binding. ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . Lokal kontrol var ikke rapporteret i 3 studier. Nedgraderet pga. problemer med binding. ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
2. **Risiko for bias: Alvorlig** . Kun 3 af de 7 studier rapporterede alvorlige bivirkninger. Nedgraderes derfor pga. manglende afrapportering. ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . Kun 3 af de 7 studier rapporterede alvorlige bivirkninger. Nedgraderes derfor pga. manglende afrapportering. ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
3. Median overlevelse i måneder

Referencer

[6] NKR 17 - Hjernemetastaser. Fokuseret spørgsmål 6. Metaanalyse. Kbh.: Sundhedsstyrelsen, 2014.

9 - PICO 7. Betydning af steroid ved hjernemetastaser uden neurologiske symptomer. 2014.

Bør man give steroid til patienter med hjernemetastaser uden symptomer på forhøjet intrakranielt tryk eller neurologiske udfald?

Baggrund for valg af spørgsmål

Mange klinikere anser steroid som obligat til patienter med påviste hjernemetastaser, uanset om de har neurologiske udfald eller ej.

Målet med dette spørgsmål var at belyse, om der er en behandlingsgevinst af at give patienter med hjernemetastaser uden neurologiske udfald eller tryksymptomer steroidbehandling.

God Praksis (Konsensus)

Det er god praksis at undlade steroid til patienter med hjernemetastaser uden neurologiske udfald eller intrakranielle tryksymptomer.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet relevant i august 2017.

Praktiske Oplysninger

Intet beskrevet

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der er god evidens for bivirkninger, men ingen evidens for effekten, når der ikke er symptomer.

Kvaliteten af evidensen

Der findes ingen evidens for steroid behandling til patienter med cerebrale metastaser uden neurologiske symptomer.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Et antal klinikere vil utvivsomt vælge at opstarte behandling med steroid hos patienter med diagnosticerede hjernemetastaser, selvom der ikke er kliniske symptomer, hvilket kan være uhensigtsmæssigt. Herudover er det generel praksis at behandle forebyggende med steroid under strålebehandling, uanset symptomer.

Andre overvejelser

Væsentlige problemer

Besvarelse af dette fokuserede spørgsmål omhandler ikke patienter i strålebehandling for hjernemetastaser. Det er dog alment anerkendt at patienter, der modtager strålebehandling med doser ≥ 3 Gy per fraktion bør behandles med steroid for at forebygge bivirkninger. (44)

Rationale

Intet beskrevet

Fokuseret Spørgsmål

Population: Alle personer med hjerne-metastaser uden tryksymptomer og uden neurologiske udfalds-symptomer og med dårlig eller gennemsnitlig prognose

Intervention: Steroid-behandling i kombination med øvrig behandling

Sammenligning: Ingen steroid-behandling i kombination med øvrig behandling

Sammenfatning**Litteratur**

Der blev ikke fundet egnet guideline, systematisk review eller primær litteratur til at belyse dette spørgsmål.

Gennemgang af evidens

Der ikke blev fundet noget evidens til at belyse dette fokuserede spørgsmål.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Ingen steroid- behandling i kombination med øvrig behandling	Steroid-behandling i kombination med øvrig behandling		
Alle outcomes (All outcomes)					Vi fandt ingen evidens til disse outcome

10 - PICO 8. Betydning af steroid ved hjernemetastaser med neurologiske symptomer. 2014.

Bør man starte steroidbehandling i høj dosis (f.eks. prednisolon 50-100 mg^[1]) eller i moderat dosis (f.eks. prednisolon 25 mg^[2]) i kombination til øvrig behandling til patienter med hjernemetastaser og symptomer på forhøjet intrakranielt tryk eller neurologiske udfald?

Baggrund for valg af spørgsmål

Patienter med neurologiske udfald eller intrakranielle tryksymptomer (som hovedpine, kvalme, opkast eller bevidsthedssvækkelse) som følge af hjernemetastaser responderer ofte under steroidbehandling og ofte observeres denne forbedring inden for et døgn. Der er tradition for, at give højdosis steroid (ækvivalent med prednisolon 100 mg eller dexamethason 16 mg) da disse doser betragtes som mest effektive. Omvendt, så er bivirkninger til steroid dosisafhængige. Der er derfor behov for at afklare hvilken dosis der er optimal for patienter med hjernemetastaser og neurologiske udfald eller tryksymptomer.

[1] Ekvivalent til Dexamethason 8-16 mg;

[2] Ekvivalent til Dexamethason 4 mg

God Praksis (Konsensus)

Det er god praksis rutinemæssigt at give høj dosis steroid (prednisolon 50-100 mg eller ækvivalent) til patienter med hjernemetastaser og intrakranielle tryksymptomer.

Det er god praksis at give moderat dosis steroid (prednisolon 25 mg eller ækvivalent) til patienter med hjernemetastaser og neurologiske udfald.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet relevant i august 2017.

Praktiske Oplysninger

Intet beskrevet

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Ved neurologiske udfald eller intrakranielle tryksymptomer vurderes effekten at overstige bivirkningerne, idet risikoen for bivirkninger er størst ved de doser der gives ved intrakranielle tryksymptomer.

Kvaliteten af evidensen

Der findes kun ét randomiseret studie med evidens for brug af moderat dosis af steroid, idet det er ligeså effektivt som høj dosis.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

I Danmark er der tradition for rutinemæssigt at bruge høj dosis af steroid, og der er grundlag for at ændre denne praksis.

Andre overvejelser

Besvarelse af dette fokuserede spørgsmål omhandler ikke patienter i strålebehandling for hjernemetastaser. Patienter, der modtager strålebehandling med doser ≥ 3 Gy per fraktion bør behandles med steroid for at forebygge bivirkninger (44). Bivirkninger af steroid er dosisafhængige, og en del alvorlige bivirkninger kan undgås hvis dosis reduceres. Der gives den lavest mulige effektive dosis. Dosis nedtrappes eller stoppes, hvis de neurologiske symptomer eller udfald ophører, for dermed at mindske risiko for bivirkninger. Ordinationen af steroid, bør hvis muligt samtidigt ledsages af en plan for nedtrækning. Der bør suppleres med D-vitamin og kalk, og man bør ved langvarig (>6 måneder) behandling med prednisolon ($>7,5$ mg) foretage bestemmelse af knoglemineralindhold (47). Differentialdiagnostiske overvejelser ved forhøjet intrakranielt tryk omfatter hydrocephalus, som bør udelukkes ved en CT scanning og kræver en anden behandling.

Rationale

Intet beskrevet

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Alle patienter med hjerne-metastase(r) og med tryksymptomer og/eller neurologiske udfalds-symptomer
- Intervention:** Steroid-behandling i dosis højere end dexamethason 8 mg eller andet steroid i ækvivalent dosis i kombination til øvrig behandling
- Sammenligning:** Steroid-behandling i moderat dosis (dexamethason 4-8 mg eller ækvivalent) i kombination til øvrig behandling

Sammenfatning**Litteratur**

I evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål indgik et randomiseret, prospektivt studie (45) og et retrospektivt, observationelt studie (46).

Gennemgang af evidens

Vecht et al. rapporterede et studie med tre forskellige steroid doseringer (45). Ni ud af 24 patienter (37,5%), der fik 4 mg dexamethason, og 4 ud af 45 patienter (9%), der fik 16 mg af dexamethason, udviklede nye neurologiske udfald under behandlingen. En ændring af Karnofsky score var mere udtalt efter 16 mg end 8 mg i uge 28 efter behandlingsstart, men i et efterfølgende delstudie var effekten af 4 mg ikke forskellig fra 16 mg. Inkonsistensen mellem de to delstudier kan forklares ved at regimet i den første del (nedtrækning efter 7 dage) var forskellig fra den anden del (samme dosis i 28 dage).

I forhold til bivirkninger var det kun perifere ødemer og til dels Cushing, der var dosisafhængige. I studiet rapporteres bivirkninger hos patienter, der fik 16 mg i de to delstudier i en samlet analyse, selvom der var forskel på varigheden af behandlingen i de to delstudier. Varighed af behandling kan have betydning for resultater fra studiet og evidensgrundlaget er ikke tilstrækkeligt til på den baggrund at komme med en anbefaling på området.

Hempfen et al. fandt moderat effekt af høj dosis af steroid behandling på intrakranielle tryksymptomer, men ikke på andre symptomer i et retrospektivt observationelt studie, uden sammenligningsgruppe. Behandlingen var forbundet med acceptable bivirkninger (46).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Steroid-behandling i moderat dosis (dexamethason 4-8 mg)	Steroid-behandling i dosis højere end dexamethason 8 mg	

**Alle outcomes
(All outcomes)**

Vi fandt ingen evidens til
disse outcome

11 - PICO 9. Behandling af recidiv af hjernemetastaser efter tidligere helhjernebestråling. 2018.

Bør man hos patienter som tidligere er behandlet med helhjernebestråling og med gennemsnitlig prognose udføre lokal behandling (operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling) af recidiverende hjernemetastaser?

Baggrund for valg af spørgsmål

Der er publiceret flere kohortestudier med patienter, der er behandlet med stereotaktisk strålebehandling eller operativ resektion for cerebralt recidiv efter tidligere helhjernebestråling. Det er uklart, om lokalbehandling af recidiverende metastaser påvirker patientens prognose. Arbejdsgruppen har lagt særligt vægt på betydningen for overlevelse, neurologiske udfald og tid til neurologisk progression.

God Praksis (Konsensus)

Det er god praksis kun efter nøje overvejelse at give lokalbehandling (stereotaktisk strålebehandling eller operativ resektion) ved recidiv af hjernemetastaser til patienter tidligere behandlet med helhjernebestråling, da den gavnlige effekt er yderst tvivlsom.

Anbefalingen er opdateret, men ikke ændret i januar 2018.

Praktiske Oplysninger

Intet beskrevet

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Klinisk erfaring er, at stereotaktisk strålebehandling og kirurgisk resektion medfører en god lokal tumorkontrol. Det er dog tvivlsomt, om det samlet set reducerer risikoen for neurologiske deficit eller forbedrer patientens livskvalitet og overlevelse. Man skal endvidere have in mente, at der er øget risiko for komplikationer ved genbehandling.

Kvaliteten af evidensen

Alle studier er observationelle, retrospektive studier uden relevante sammenligningsgrupper, hvorfor de ikke anvendes til at besvare spørgsmålet.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Ingen betydelig variation forventet.

Andre overvejelser

For udvalgte patienter med et ikke-aggressivt forløb og lang forventet restlevetid, kan lokalbehandling i form af stereotaktisk strålebehandling eller kirurgisk resektion overvejes.

Palliativ resektion kan overvejes til patienter med betydelig neurologisk deficit på baggrund af tumorrelateret masseeffekt.

Rationale

Arbejdsgruppen har lagt vægt på, at lokalbehandling ved recidiv af hjernemetastaser efter tidligere helhjernebestråling er forbundet med forhøjet risiko for komplikationer.

Det er uvist, om lokalbehandlingen kan påvirke patienternes overlevelse, neurologiske udfald eller tid til neurologisk progression. Der er

således ikke fundet litteratur, som understøtter en ændring i anbefalingen eller nuværende klinisk praksis.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Patienter med recidiv af hjernemetastaser, der tidligere er behandlet med helhjernebestråling og har en gennemsnitlig prognose.

Intervention: Lokalbehandling i form af operativ resektion af hjernemetastase eller stereotaktisk strålebehandling

Sammenligning: Ingen lokalbehandling

Sammenfatning

Litteratur

Der blev ud fra eksisterende guidelines, systematiske reviews og udvidet litteratursøgning ikke fundet egnede randomiserede eller observationelle studier, som kunne belyse dette fokuserede spørgsmål.

Ved den aktuelle litteratursøgning blev der fundet 4 observationelle studier, der belyser stereotaktisk strålebehandling ved recidiv af hjernemetastaser efter tidligere helhjernebestråling (Shaw et al, 2000, Kurtz et al, 2013, Lucas et al, 2015, og Yomo et al, 2013). Ingen af studierne har en relevant sammenligningsgruppe, og i varierende grad har de medtaget patienter, der har en dårligere end gennemsnitlig prognose.

Der blev ikke identificeret studier af tilstrækkelig kvalitet, der undersøgte betydningen af operativ resektion som recidivbehandling.

Ved litteratursøgningen i forbindelse med første version af retningslinjen i 2014 blev der fundet 10 observationelle studier, som heller ikke havde en relevant sammenligningsgruppe men til gengæld omhandlede patienter med en gennemsnitlig prognose (indsæt de oprindelige referencer). 2 af disse studier undersøgte betydningen af operativ resektion som recidivbehandling, mens de resterende 8 undersøgte effekten af stereotaktisk strålebehandling. Konklusionen dengang var, at studierne overordnet set pegede på en behandlingsgevinst med hensyn til overlevelse, lokal kontrol og livskvalitet, samt en acceptabel bivirkningsprofil for udvalgte patientgrupper, der behandles med enten kirurgi eller stereotaktisk strålebehandling for recidiv af hjernemetastaser. Tre af de studier, der er fremkommet ved den supplerende litteratursøgning, har undersøgt prognostiske faktorer og bidrager dermed til at udvælge de patientgrupper, der muligvis kunne have gavn af recidivbehandling med stereotaktisk strålebehandling (Lucas et al, 2015, Yomo et al, 2013 og Kurtz et al, 2013).

Et studie søgte at afklare den maksimalt tolerable stereotaktiske stråledosis ved recidivbehandling efter tidligere helhjernebestråling (Shaw et al, 2000)

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Ingen lokalbehandling	Operativ resektion eller stereotaksi		
Alle outcomes (All outcomes)					Vi fandt ingen evidens til at belyse de valgte outcomes.

12 - Baggrund

I det følgende præsenteres baggrunden for den nationale kliniske retningslinje for behandling af hjernemetastaser.

Hjernemetastaser repræsenterer en hyppig neurologisk komplikation til systemisk kræftsygdom og er forbundet med væsentlig øget morbiditet og mortalitet. Incidensen af hjernemetastaser er stigende - formentlig som følge af udviklingen indenfor billeddiagnostik og at patienterne generelt lever længere med en systemisk kræftsygdom end tidligere.

Metastaser i hjernen påvirker i høj grad patientens mobilitet, sociale liv og livskvalitet. En aggressiv behandlingsstrategi kan derfor synes oplagt. Omvendt er enhver behandling forbundet med risiko for komplikationer, og det er vigtigt, at behandlingsvalget træffes i et samspil mellem patientens ønsker og værdier og den behandlingsansvarlige læges viden om prognostiske faktorer og forventede gavnlige og skadelige virkninger.

Denne nationale kliniske retningslinje har til formål at fremlægge den tilgængelige evidens for en række fokuserede spørgsmål om behandling af hjernemetastaser til støtte for den behandlingsansvarlige læge. I de tilfælde, hvor der ikke findes tilstrækkelig evidens til at formulere en egentlig anbefaling, fremlægges en ekspertudtalelse ud fra konsensus om god klinisk praksis.

Patienter med hjernemetastaser og Karnofsky Performance status (KPS) > 70 (svarende til WHO performance status 0-2), bør vurderes af læger med erfaring i neurokirurgisk eller onkologisk behandling af hjernemetastaser, og patienter med KPS > 70 og 1-4 hjernemetastaser bør vurderes på en neuroonkologisk multidisciplinær (MDT) konference.

13 - Implementering

Dette afsnit beskriver, hvilke aktører (organisationer, faggrupper, myndigheder), der har et medansvar for at sikre udbredelsen af kendskabet til samt anvendelse af retningslinjens anbefalinger hos det sundhedsfaglige personale, der i den kliniske praksis møder patienter med hjernemetastaser og skal tage stilling til behandling af denne patientgruppe. Afsnittet indeholder desuden arbejdsgruppens forslag til de konkrete aktiviteter, som de pågældende aktører kan iværksætte for at understøtte implementeringen.

Regionerne og regionernes sygehuse spiller en vigtig rolle i at understøtte implementeringen af den nationale kliniske retningslinje gennem formidling af retningslinjens indhold og ved at understøtte retningslinjens anvendelse i praksis. For at understøtte retningslinjens anvendelse lokalt er det hensigtsmæssigt, at den nationale kliniske retningslinje samstemmes med eller integreres i de forløbsbeskrivelser, instrukser og vejledninger, som allerede anvendes her. Regionerne bør således sikre, at de anbefalinger, som må være relevante for specialiserede afdelinger på sygehusniveau, indarbejdes i instrukser og vejledninger i den pågældende region.

For almen praksis indebærer det, at anbefalinger fra den nationale kliniske retningslinje indarbejdes i regionernes forløbsbeskrivelser for behandling af hjernemetastaser, hvis sådanne eksisterer. Således vil de evidensbaserede relevante anbefalinger indgå i de patientvejledninger, som alment praktiserende læger allerede anvender, og som forholder sig til organisering i øvrigt i den pågældende region. Forløbsbeskrivelserne kan med fordel indeholde et link til den fulde nationale kliniske retningslinje. Herudover kan der med fordel indsættes et link til den nationale kliniske retningslinje i lægehåndbogen. Regionernes praksiskonsulenter kan desuden have en rolle i at tage stilling til den konkrete implementering.

De faglige selskaber er en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til retningslinjen. Arbejdsgruppen foreslår således, at den nationale kliniske retningslinje omtales på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om, hvad den indebærer for det pågældende speciale og med et link til den fulde version af retningslinjen. Arbejdsgruppen foreslår ligeledes, at retningslinjen præsenteres på årsmøder i regi af de faglige selskaber og på lægedage. Information kan også formidles via medlemsblade og elektroniske nyhedsbreve.

Arbejdsgruppen foreslår desuden, at retningslinjens indhold formidles til patienterne, og at relevante patientforeninger kan spille en rolle heri.

Implementering af national klinisk retningslinje for hjernemetastaser er som udgangspunkt et regionalt ansvar. Dog ønsker Sundhedsstyrelsen at understøtte implementeringen. I foråret 2014 publicerede Sundhedsstyrelsen således en værktøjskasse med konkrete redskaber til implementering. Den er tilgængelig som et elektronisk opslagsværk på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Værktøjskassen bygger på evidensen for effekten af interventioner, og den er tænkt som en hjælp til ledere eller projektledere, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang.

Foruden den fulde retningslinje udgives en quick guide. Quick guiden er en kort version på 1-2 A4-ark. Den gengiver alene retningslinjens anbefalinger og evt. centrale budskaber, med angivelse af evidensgraduering og anbefalingens styrke. Herudover er en applikation til smartphones og tablets, hvorfra man kan tilgå de nationale kliniske retningslinjer, under udvikling.

14 - Monitorering

Monitorering med feedback baseret på data (herunder indikatormålinger) har på det generelle plan vist sig at have gunstig effekt på graden af implementering. Derfor har arbejdsgruppen opstillet en eller flere indikatorer, som efter retningslinjens udarbejdelse kan anvendes til løbende at følge med i, hvorvidt retningslinjens anbefalinger følges i praksis og/eller har den forventede effekt.

Til monitorering af anbefalingerne i den nationale kliniske retningslinje for behandling af hjernemetastaser foreslås følgende indikatorer:

- 1) Andelen af patienter, hvor lægen har bedømt og dokumenteret patientens performance status ved hjælp af KPS-skalaen og
- 2) Andelen af patienter, der vurderes på multidisciplinær konference.

15 - Opdatering og videre forskning

Opdatering

Som udgangspunkt bør retningslinjen opdateres 3 år efter udgivelsesdato, med mindre ny evidens eller den teknologiske udvikling på området tilsiger andet.

Videre forskning

Arbejdsgruppen anbefaler studier, der kan afklare hvilke patienter, der har gavn af aggressiv lokalbehandling.

16 - Beskrivelse af anvendt metode

For en uddybet beskrivelse af metoden henvises til Sundhedsstyrelsens NKR [metodehåndbog](#).

17 - Fokuserede spørgsmål

PICO 1 Bør man foretage helhjernebestråling eller stereotaktisk radioterapi mod operationskaviteten efter operativ resektion hos patienter med en enkelt hjernemetastase og med gennemsnitlig prognose?

Baggrund for valg af opdatering:

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi har tidligere tilkendegivet, at nyere evidens taler mod helhjernebestråling pga. dennes påvirkning af neurokognition med forringet livskvalitet til følge. Ny litteratur kan muligvis støtte brugen af lokal strålebehandling/stereotaktisk bestråling af operationskaviteten efter kirurgisk resektion af en metastase. Arbejdsgruppen var enige i dette, og ønskede det oprindelige spørgsmål omformuleret og inkluderet brug af stereotaktisk strålebehandling. Spørgsmålet er blevet omformuleret, så der fokuseres på helhjernebestråling versus stereotaktisk strålebehandling. Der vil ikke blive taget stilling til, om man rutinemæssigt skal tilbyde strålebehandling.

Population (population)

Patienter med én hjernemetastase tilgængelig for kirurgi og med gennemsnitlig prognose (KPS \geq 70).

Intervention

Operativ resektion af hjernemetastase kombineret med stereotaktisk strålebehandling mod operationskaviteten.

Comparison (sammenligning)

Operativ resektion af hjernemetastase kombineret med helhjernebestråling.

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Overlevelse	Længste follow-up, minimum 1 år	Kritisk
Tid til neurologisk progression	Længste follow-up, minimum 1 år	Kritisk
Lokal kontrol	Længste follow-up, minimum 1 år	Vigtig
Cerebral kontrol	Længste follow-up, minimum 1 år	Vigtig
Neurologisk udfald	Længste follow-up, minimum 1 år	Vigtig
Kognitive sequelae	Længste follow-up, minimum 1 år	Kritisk
Livskvalitet	Længste follow-up, minimum 1 år	Vigtig

PICO 2 Bør man foretage operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling hos patienter med én hjernemetastase, tilgængelig for operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling, og med gennemsnitlig prognose?

Baggrund for valg af opdatering:

Det er besluttet at følgende PICO ikke skal opdateres.

Population (population)

Patienter med én hjernemetastase tilgængelig for operativ resektion og stereotaktisk strålebehandling, og med gennemsnitlig prognose.

Intervention

Operativ resektion af hjernemetastase

Comparison (sammenligning)

Stereotaktisk strålebehandling

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Overlevelse	Ikke defineret	Kritisk
Tid til neurologisk progression	Ikke defineret	Kritisk
Lokal kontrol	Ikke defineret	Vigtig
Cerebral kontrol	Ikke defineret	Vigtig
Neurologisk udfald	Ikke defineret	Vigtig
Kognitive sequelae	Ikke defineret	Vigtig
Livskvalitet	Ikke defineret	Vigtig
Hjerneødem	Ikke defineret	Vigtig

PICO 3 Bør man foretage stereotaktisk strålebehandling eller helhjernebestråling ved behandling af 2-4 hjernemetastaser, der er tilgængelige for stereotaktisk strålebehandling, hos patienter med gennemsnitlig prognose?

Baggrund for valg af opdatering:

Det er besluttet at følgende PICO ikke skal opdateres.

Population (population)

Patienter med 2-4 hjernemetastaser på hver 3 cm eller mindre, med gennemsnitlig prognose, tilgængelig for stereotaktisk strålebehandling.

Intervention

Stereotaktisk strålebehandling

Comparison (sammenligning)

Helhjernebestråling

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Overlevelse	Ikke defineret	Kritisk
Tid til neurologisk progression	Ikke defineret	Kritisk
Lokal kontrol	Ikke defineret	Vigtig
Cerebral kontrol	Ikke defineret	Vigtig
Neurologisk udfald	Ikke defineret	Vigtig
Kognitive sequelae	Ikke defineret	Vigtig
Livskvalitet	Ikke defineret	Vigtig

Hjerneødem	Ikke defineret	Vigtig
------------	----------------	--------

PICO 4 Bør man foretage stereotaktisk strålebehandling eller helhjernebestråling ved 5 eller flere hjernemetastaser på hver 3 cm eller mindre hos patienter med gennemsnitlig prognose?

Baggrund for valg af opdatering: Arbejdsgruppen er usikker på, hvorvidt der er kommet ny evidens, og der var enighed om, at spørgsmålet går videre til en opdatering

Population (population)

Patienter med 5 eller flere hjernemetastaser på hver 3 cm eller mindre og med gennemsnitlig prognose (KPS \geq 70).

Intervention

Helhjernebestråling

Comparison (sammenligning)

Stereotaktisk strålekirurgi

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Overlevelse	Længste follow-up, minimum 1 år	Kritisk
Tid til neurologisk progression	Længste follow-up, minimum 1 år	Kritisk
Lokal kontrol	Længste follow-up, minimum 1 år	Vigtigt
Cerebral kontrol	Længste follow-up, minimum 1 år	Vigtigt
Neurologiske udfald	Længste follow-up, minimum 1 år	Vigtigt
Kognitive sequelae	Længste follow-up, minimum 1 år	Vigtigt
Livskvalitet	Længste follow-up, minimum 1 år	Vigtigt
Hjerneødem	Længste follow-up, minimum 1 år	Vigtigt

PICO 5 Bør man foretage helhjernebestråling af én eller multiple hjernemetastaser, hos patienter med dårlig prognose?

Baggrund for valg af opdatering:

Det er besluttet at følgende PICO ikke skal opdateres.

Population (population)

Patienter med én eller multiple hjernemetastaser og med dårlig prognose.

Intervention

Helhjernebestråling

Comparison (sammenligning)

Ingen helhjernebestråling

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Overlevelse	Ikke defineret	Kritisk
Tid til neurologisk progression	Ikke defineret	Kritisk
Lokal kontrol	Ikke defineret	Vigtig
Cerebral kontrol	Ikke defineret	Vigtig
Neurologisk udfald	Ikke defineret	Vigtig
Kognitive sequelae	Ikke defineret	Vigtig
Livskvalitet	Ikke defineret	Kritisk

PICO 6 Bør man supplere helhjernebestråling med kemoterapi ved hjernemetastaser som eneste eller dominerende manifestation fra kendt cancer (undtagen særlig kemofølsomme kræfttyper som småcellet lungecancer, germinative tumorer, lymfomer), hos patienter med gennemsnitlig prognose?

Baggrund for valg af opdatering:

Det er besluttet at følgende PICO ikke skal opdateres.

Population (population)

Patienter med hjernemetastase(r) fra kendt cancer (undtagen særlig kemofølsomme cancers, hvor det er dansk standard at give supplerende kemoterapi (småcellet lungecancer, germinative tumorer, lymfomer), som ikke egner sig til kirurgi. Patienter med gennemsnitlig prognose.

Intervention

Helhjernebestråling kombineret med kemoterapi

Comparison (sammenligning)

Helhjernebestråling

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Overlevelse	Ikke defineret	Kritisk
Tid til neurologisk progression	Ikke defineret	Kritisk
Lokal kontrol	Ikke defineret	Vigtig
Cerebral kontrol	Ikke defineret	Vigtig
Neurologisk udfald	Ikke defineret	Vigtig
Kognitive sequelae	Ikke defineret	Vigtig
Livskvalitet	Ikke defineret	Kritisk
Alvorlige bivirkninger	Ikke defineret	Kritisk

PICO 7 Bør man give steroid til patienter med hjernemetastaser uden symptomer på forhøjet intrakranielt tryk eller neurologiske udfald?

Baggrund for valg af opdatering:

Det er besluttet at følgende PICO ikke skal opdateres.

Population (population)

Alle patienter med hjernemetastaser uden tryksymptomer og uden neurologisk udfaldssymptomer og med dårlig eller gennemsnitlig prognose.

Intervention

Steroidbehandling i kombination med øvrig behandling

Comparison (sammenligning)

Ingen steroidbehandling i kombination med øvrig behandling

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Neurologisk udfald	Ikke defineret	Kritisk
Intrakranielle tryksymptomer	Ikke defineret	Kritisk
Diabetes	Ikke defineret	Vigtig
Perifere ødemer	Ikke defineret	Vigtig
Psykosser	Ikke defineret	Vigtig
Infektioner	Ikke defineret	Vigtig
Cushing's syndrom	Ikke defineret	Vigtig
Mavesår	Ikke defineret	Vigtig
Livskvalitet	Ikke defineret	Vigtig

PICO 8 Bør man starte steroidbehandling i høj dosis (f.eks. prednisolon 50-100 mg³) eller i moderat dosis (f.eks. prednisolon 25 mg⁴) i kombination til øvrig behandling til patienter med hjernemetastaser og symptomer på forhøjet intrakranielt tryk eller neurologiske udfald?

Baggrund for valg af opdatering:

Det er besluttet at følgende PICO ikke skal opdateres.

Population (population)

Alle patienter med hjernemetastase(r) og med tryksymptomer og/eller neurologiske udfaldssymptomer

Intervention

Steroidbehandling i dosis højere end dexamethason 8mg eller andet steroid i ækvivalent dosis i kombination til øvrige behandling

Comparison (sammenligning)

Steroidbehandling i moderat dosis (dexamethason 4-8mg eller ækvivalent) i kombination til øvrige behandling

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Neurologisk udfald	Ikke defineret	Kritisk
Intrakranielle tryksymptomer	Ikke defineret	Kritisk
Diabetes	Ikke defineret	Vigtig
Perifere ødemer	Ikke defineret	Vigtig
Psykoser	Ikke defineret	Vigtig
Infektioner	Ikke defineret	Vigtig
Cushing's syndrom	Ikke defineret	Vigtig
Mavesår	Ikke defineret	Vigtig
Livskvalitet	Ikke defineret	Vigtig

PICO 9 Bør man hos patienter, som tidligere er behandlet med helhjernebestråling og med gennemsnitlig prognose, udføre lokal behandling (operativ resektion eller stereotaktisk strålebehandling) af recidiverende hjernemetastaser?

Baggrund for valg af opdatering: Arbejdsgruppen er usikker på, hvorvidt der er kommet ny evidens, og der var enighed om, at spørgsmålet går videre til en opdatering.

Population (population)

Patienter med recidiv af hjernemetastaser der tidligere er behandlet med helhjernebestråling og gennemsnitlig prognose

Intervention

Lokalbehandling i form af operativ resektion af hjernemetastase eller stereotaktisk strålebehandling

Comparison (sammenligning)

Ingen lokal behandling

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Overlevelse	Længste follow-up, minimum 1 år	Kritisk
Tid til neurologisk progression	Længste follow-up, minimum 1 år	Kritisk
Neurologiske udfald	Længste follow-up, minimum 1 år	Kritisk
Cerebral kontrol	Længste follow-up, minimum 1 år	Vigtig
Lokal kontrol	Længste follow-up, minimum 1 år	Vigtig

<i>Kognitive sequelae</i>	<i>Længste follow-up, minimum 1 år</i>	<i>Vigtigt</i>
<i>Livskvalitet</i>	<i>Længste follow-up, minimum 1 år</i>	<i>Vigtigt</i>
<i>Strålenekrose</i>	<i>Længste follow-up, minimum 1 år</i>	<i>Vigtigt</i>

18 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

Stærk anbefaling for

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

Evidens af høj kvalitet

Stor tilsigtet effekt og ingen eller få utilsigtede bivirkninger /komplikationer ved interventionen

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede til fordel for interventionen

Implikationer:

De fleste patienter vil ønske interventionen.

Langt de fleste klinikere vil ordinere interventionen.

Svag/betinget anbefaling for

Sundhedsstyrelsen giver en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

Evidens af lav kvalitet

Den tilsigtede effekt ved interventionen vurderes at være marginalt større end de utilsigtede bivirkninger/komplikationer

Patienternes præferencer og værdier varierer væsentligt eller er ukendte

Implikationer:

De fleste patienter vil ønske interventionen, men en væsentlig del vil også afstå fra den

Klinikerne vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer

Svag/betinget anbefaling imod

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

Evidens af lav kvalitet

Usikker effekt ved interventionen

Usikre bivirkninger/komplikationer ved interventionen

De utilsigtede bivirkninger/komplikationer ved interventionen vurderes at være marginalt større end den tilsigtede effekt

Patienters præferencer og værdier varierer væsentligt eller er ukendte

Implikationer:

De fleste patienter vil afstå fra interventionen, men en del vil ønske den

Klinikerne vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer

Stærk anbefaling imod

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

Evidens af høj kvalitet

Den tilsigtede effekt af interventionen er lav

Visse eller betydelige utilsigtede bivirkninger/ komplikationer ved interventionen

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen

Implikationer:

De fleste patienter vil ikke ønske interventionen. Klinikere vil typisk ikke ordinere interventionen

God praksis

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens.

19 - Søgebeskrivelse (opdateres)

Søgebeskrivelse for opdatering af PICO 1, 4 og 9

Til denne kliniske retningslinje er søgningerne foretaget i en defineret gruppe databaser, der er udvalgt til søgning efter nationale kliniske retningslinjer, nærmere beskrevet i Metodehåndbogen. Søgningerne er foretaget af Birgitte Holm Petersen i samarbejde med fagkonsulent Lise Nottelman. Søgningerne med søgestrategierne for de enkelte databaser med angivelse af de opdaterede PICO spørgsmål kan tilgås [HER](#). Søgningerne vil også være tilgængelige på www.sst.dk

Søgningerne for opdatering på de udvalgte PICO'er er foretaget i følgende databaser og informationskilder: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), National Guideline Clearinghouse, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), HTA database, Cochrane Database of Systematic Reviews, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Helsedirektoratet (Norge), Kunnskapscenteret (Norge), Medline og Embase.

Søgningerne er foretaget i perioden 10.juli - 20.oktober 2017, fordelt på to omgange. Den første del af søgningerne er en international søgning på guidelines, medicinske teknologivurdering (MTV) og systematiske Cochrane reviews. Den anden del af søgningerne har der søgt mere specifikt med udgangspunkt i de fokuserede spørgsmål (PICO) på primær litteratur.

Søgetermer

Engelsk: Brain metastasis(es); brain neoplasm/secondary; cerebral metastasis(es)

Dansk: Hjernemetastaser

Norsk: Hjernemetastaser

Svensk: Hjärnmetastaser

Inklusionskriterier

Publikations år: 2013 til oktober 2018

Sprog: Engelsk, dansk, norsk og svensk

Dokumenttyper: guidelines, clinical guidelines, HTA, meta-analyser, systematiske reviews, RCT

Søgeprotokoller

Søgeprotokoller kan tilgås her og på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#):

- [Guidelines](#)
- [Primære studier](#)

Søgebeskrivelse for PICO 2,3,5,6,7

Litteratursøgning til denne kliniske retningslinje er foretaget i henhold til Metodehåndbogen for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. Databaserne er udvalgt til søgning efter nationale kliniske retningslinjer som defineret i Metodehåndbogen.

Der er foretaget tre søgninger: 1) en systematisk baggrundssøgning efter kliniske retningslinjer og guidelines samt Cochrane Reviews; 2) en opfølgende søgning efter sekundærlitteratur (systematiske reviews og meta-analyser); 3) en opfølgende søgning efter supplerende primærlitteratur til og med oktober 2013 samt primærlitteratur, hvor der ikke er fundet nogen sekundærlitteratur. Søgningerne er foretaget ved søgekonsulenten i samarbejde med fagkonsulenten. Søgningerne med søgestrategier for de enkelte databaser er tilgængelige på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/nationale-kliniske-retningslinjer/udgivelser/behandling-af-hjernemetastaser>

Generelle søgetermer

Engelske: Brain Neoplasms/secondary; Brain Metastases/is; Cerebral metastases/is; Brainstem metastases/is; Intracerebral metastases/is; Intracranial metastases/is; Cerebellar metastases/is;

Svenske: Hjärnmetastas/er; Sekundär/e hjärntumör/er; Cerebral metastas/er; Intracerebral metastas/er; Hjärnstamsmetastas/er,

Norske: Hjernemetastase/r; Sekundær/e hjernetumor/er; Cerebral/e metastase/r; Intracerebral/e metastase/r; Hjernestamsmetastase/r

Danske: Hjernemetastase/r; Sekundær/e hjernetumor/er; Cerebral/e metastase/r; Intracerebral/e metastase/r; Hjernestamsmetastase/r

For de opfølgende søgninger er der søgt med individuelle søgetermer for hvert PICO-spørgsmål (se søgeprotokollen for den opfølgende søgning).

Generelle søgekriterier

Publikations år: 2003 – juli 2013 (ældre for visse PICO-spørgsmål).

Sprog: Engelsk, dansk, norsk og svensk.

Dokumenttyper: Guidelines, clinical guidelines, practical guidelines, MTV, HTA, systematiske reviews, metaanalyser, kohorte-studier, follow-up studier, RCT'er.

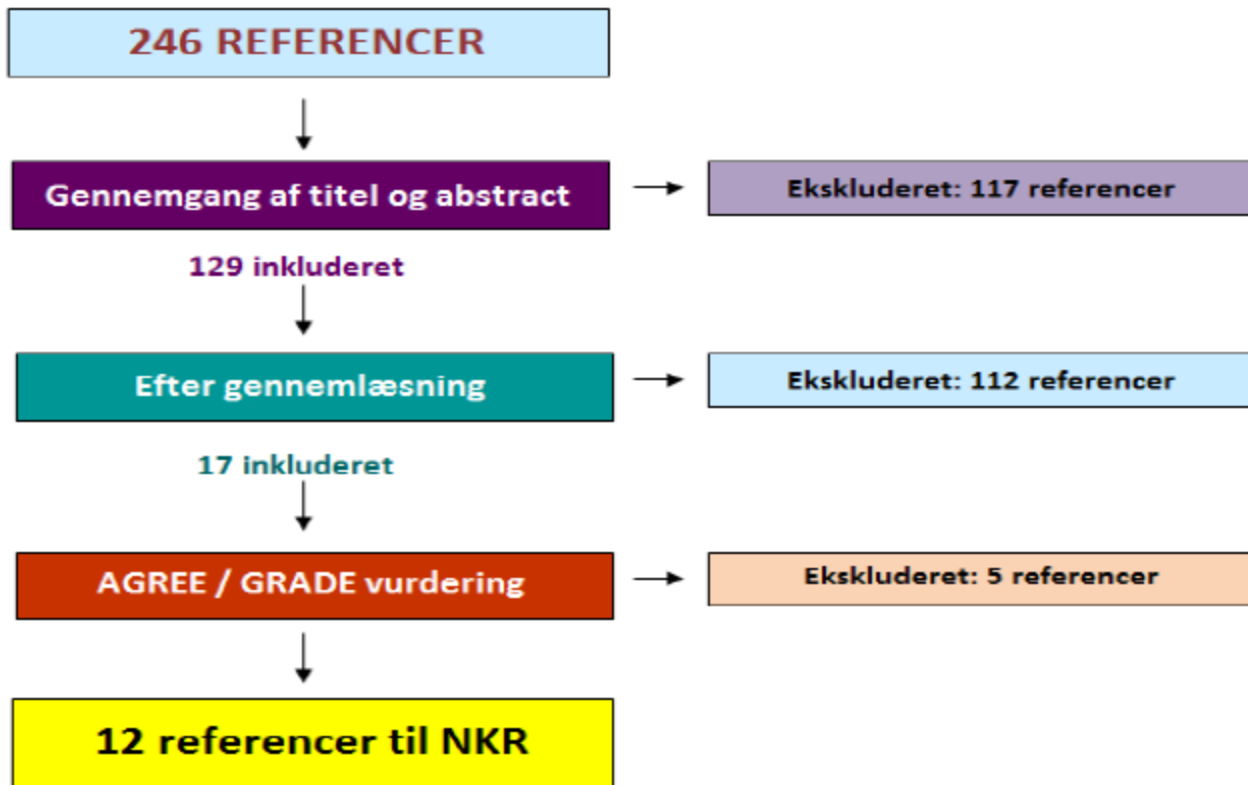
Baggrundssøgningen

Den systematiske baggrundssøgning efter kliniske retningslinjer, guidelines og MTV'er blev foretaget 22.-30. juli 2013 i følgende informationskilder: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), National Guideline Clearinghouse, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), CRD/HTA database, The Cochrane Library, TRIP-database, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), HelseDirektoratet (Norge), Kunnskapssenteret (Norge), Helsebiblioteket (Norge), Medline, Embase, Cinahl samt Netpunkt, der tilbyder de skandinaviske biblioteksdata-baser.

Endvidere er der søgt efter retningslinjer og MTV'er på hjemmesiderne for AANS (American Association of Neurologic Surgeons, The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), American College of Radiology (ACR), DNKS (Dansk Neurokirurgisk Selskab), Svensk Neurokirurgisk Förening, Norwegian Neurosurgical Association, European Association of Neurosurgical Societies (EANS), EFNS (European Federation of Neurological Societies) og WFNS (World Federation of Neurological Societies).

Der blev identificeret 246 guidelines og retningslinjer, MTV'er samt Cochrane Reviews 2003-13.

Figur 1: Flowchart for baggrundssøgningen: kliniske retningslinjer og cochrane reviews



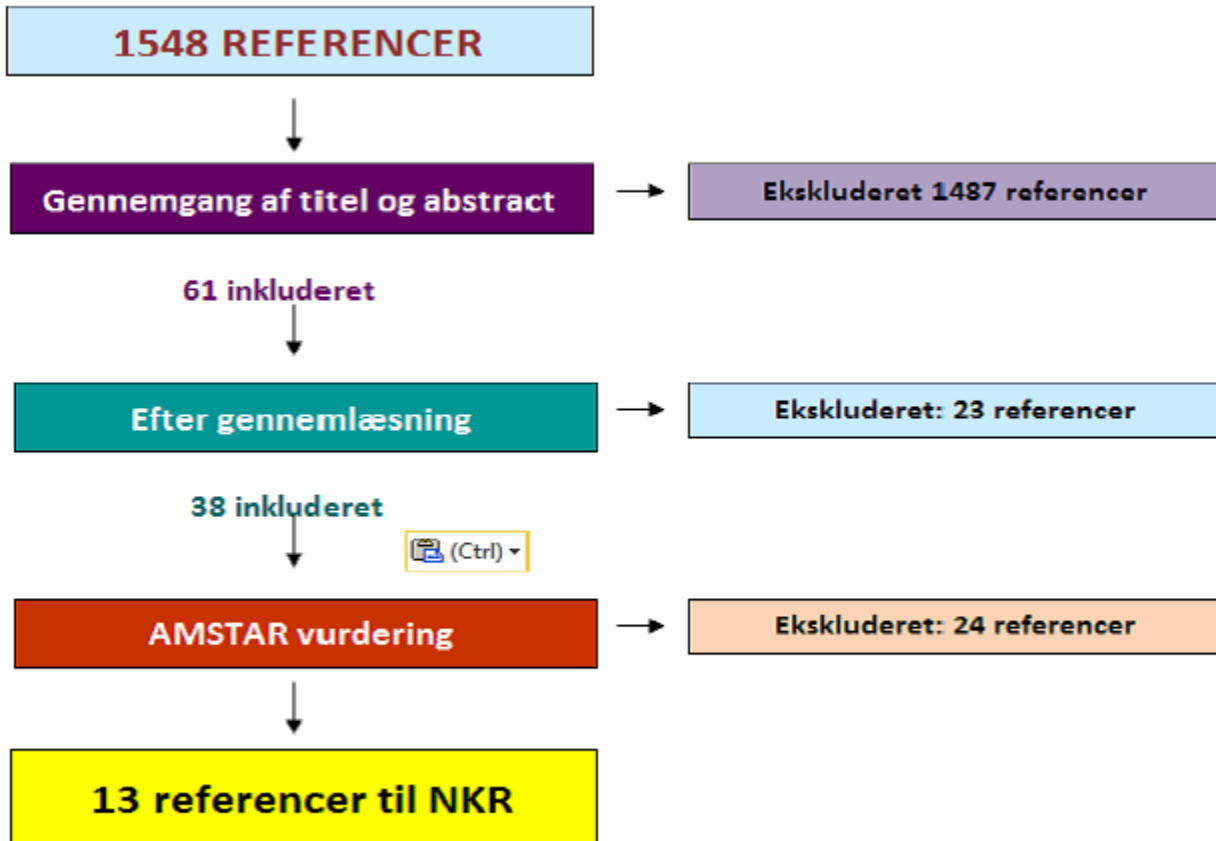
Den opfølgende søgning

Søgning efter systematiske reviews og metaanalyser

Den opfølgende søgning efter systematiske reviews og meta-analyser blev foretaget 30 oktober – 17. november 2013. I søgningen indgik søgestrategier for hvert enkelt PICO-spørgsmål i databaserne Medline, Embase og Cochrane Library. Se søgeprotokol for den opfølgende søgning på: <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/nationale-kliniske-retningslinjer/udgivelser/behandling-af-hjernemetastaser>

Der blev identificeret 1548 systematiske reviews og metaanalyser.

Figur 2: Flowchart for sekundær litteratur: Systematiske reviews og metaanalyser



Søgning efter primærlitteratur

Søgningen blev foretaget 18. november – 4. december 2013 i databaserne Medline og Embase.

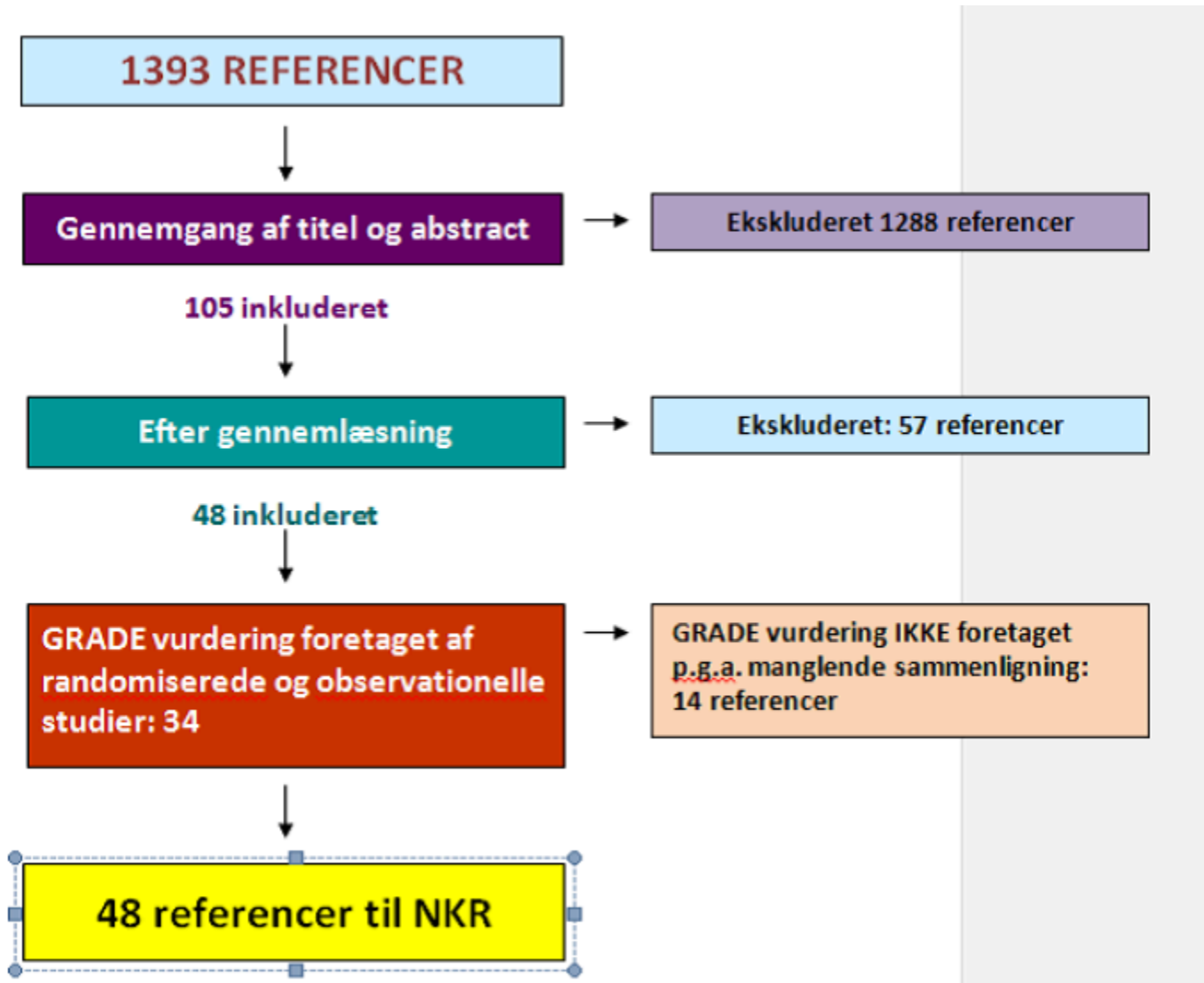
Søgningen var delt i to.

1. søgning var for at identificere litteratur udkommet efter guidelinen ”Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline, 2012”. Der blev søgt efter primærlitteratur fra 2012-13.

2. søgning blev foretaget for at identificere primærlitteratur til PICO 6, 7a og 7b indenfor Quality of Life og primærlitteratur generelt til PICO 8. Inklusionsår: 2003-13.

Der blev identificeret 1393 randomiserede studier, cohorte-studier og follow-up studier samt anden primærlitteratur.

Figur 3: Flowchart for primær litteratur



20 - Evidensvurderinger

Evidensvurderinger er udført løbende. Nedenfor er præsenteret Agreevurderinger af de guidelines, der er brugt i retningslinjen.

Guideline nummer	Titel på guideline	Bedømmer 1 Vurdering (AGREE-II)	Bedømmer 2 Vurdering (AGREE-II)	Samlet vurdering. Anvendes i NKR (ja/nej)	Har anvendt GRADE (ja/nej)	Dato for Bedømmer 2 Vurdering (AGREE-II)litteratursøgning i guideline	Skal opdateres (ja/nej) (+ andre kommentare)
1	Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline	6	5	ja	nej	2010	ja
2	The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brainmetastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline	6	5	ja	nej	2008	ja
3	The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brainmetastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline	6	5	ja	nej	2008	ja
4	The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline	5	6	ja	nej	2008	ja
5	The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline	6	3		nej	2009	ja

6	The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline	1	5	ja	nej	2008	ja
7	Brain metastases	4	4	ja	nej	2005	ja
8	Management of single brain metastasis: a practice guideline	4	5	ja	nej	2009	ja
9	Advanced breast cancer: diagnosis and treatment	5	5	ja	nej	2006	ja
10	Diagnosis and management of metastatic malignant disease of unknown primary origin	7	7	ja	nej	2009	nej Besvarer ikke selv PICO men den er meget god og grundig og kan bruges som reference vedr. flere PICOs
11	Improving Outcomes for People with Brain and Other CNS Tumours	6	6	ja	nej	2005	ja
12	Palliative radiotherapy	6	5	ja	nej	2010	ja

21 - Arbejdsgruppe og referencegruppe

Arbejdsgruppen vedr. NKR for behandling af hjernemetastaser 2014 bestod af følgende personer:

Morten Høyer, Århus Universitetshospital, formand for arbejdsgruppen, udpeget af Sundhedsstyrelsen
Leif Hovgaard Sørensen, udpeget af Dansk Neuroradiologisk Selskab, Århus Universitetshospital
Jens Ole Jarden, udpeget af Dansk Neurologisk Selskab, Odense Universitetshospital
Henrik Roed, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Onkologi, Rigshospitalet
Anders Bonde Jensen, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Onkologi, Århus Universitetshospital
Poul Flemming Geertsen, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Onkologi, Herlev Hospital
Michael Kosteljanetz, udpeget af Dansk Neurokirurgisk Selskab, Rigshospitalet
Gorm von Oettingen, udpeget af Dansk Neurokirurgisk Selskab, Århus Universitetshospital
Mette Schulz, Udpeget af Dansk Neurokirurgisk Selskab, Odense Universitetshospital

Arbejdsgruppen vedr. opdatering af NKR for behandling af hjernemetastaser 2017 bestod af følgende personer:

Søren Møller, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Morten Høyer, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Frederik Harbo, udpeget af Dansk Neuroradiologisk Selskab
Mette Schulz, udpeget af Dansk Neurokirurgisk Selskab
Birthe Krogh Rasmussen, udpeget Dansk Neurologisk Selskab

Habilitetsforhold

En person, der virker inden for det offentlige, og som har en personlig interesse i udfaldet af en konkret sag, må ikke deltage i behandlingen af denne sag. Hvis en person er inhabil, er der risiko for, at han eller hun ikke er uvildig ved vurderingen af en sag. Der foreligger habilitetserklæringer for alle arbejdsgruppemedlemmer.

Referencegruppen

Referencegruppen er udpeget af regioner, kommuner, patientforeninger og andre relevante interessenter på området, og dens opgave har bestået i at kommentere på afgrænsningen af og det faglige indhold i retningslinjen.

Referencegruppen vedr. NKR for behandling af hjernemetastaser 2014 bestod af følgende personer:

Morten Høyer, Århus Universitetshospital, formand for referencegruppen, udpeget af Sundhedsstyrelsen
Kristine Skovgaard Bossen, udpeget af Kræftens Bekæmpelse
Jeppe Troels Berger, udpeget af Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
Jannick Brennum, udpeget af Region Hovedstaden, Rigshospitalet
Charlotte Kristiansen, udpeget af Region Syddanmark, Odense Universitetshospital
Josefina Hindenburg Krausing, udpeget af Danske Regioner

Sekretariat

Sekretariatet 2014 :

Arnar Astradsson, fagkonsulent, Sundhedsstyrelsen
Cecilie Luul, akademisk medarbejder (projektleder), Sundhedsstyrelsen
Kirsten Birkefoss, søgespecialist, Sundhedsstyrelsen
Ole Andersen, overlæge, Sundhedsstyrelsen
Simon Tarp, metodekonsulent, Sundhedsstyrelsen
Tina Riis, kontorfunktionær, Sundhedsstyrelsen

Sekretariatet 2017:

Maria Herlev Ahrenfeldt, projektleder, Sundhedsstyrelsen
Henriette Edemann Callesen, metodekonsulent, Sundhedsstyrelsen
Lise Nottelmann, fagkonsulent, Sundhedsstyrelsen
Jutta Jensen, sekretær, Sundhedsstyrelsen
Birgitte Holm Petersen, søgespecialist, Sundhedsstyrelsen

Peer review og offentlig høring

Den nationale kliniske retningslinje for behandling af hjernemetastaser var forud for udgivelsen 2014 samt i 2018 i høring blandt følgende høringssparter:

LVS

Dansk Neurokirurgisk Selskab

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Dansk Sygepleje Selskab

Dansk Neuroradiologisk Selskab

Dansk Neurologisk Selskab

Lægeforeningen

DMCG

Dansk Neuroonkologisk Gruppe (DNOG)

Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG)

Dansk Selskab for Fysioterapi

Danske Patienter

Kræftens Bekæmpelse

Danske Regioner

Regionerne

Kommunernes Landsforening

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

Retningslinjen blev i 2014 peer reviewet af:

Bruce Mickey, professor, The University of Texas, Southwestern Medical Center at Dallas i USA

Christer Lindquist, professor, Bupa Cromwell Hospital i London, UK

Ernest Dadoo, sektionschef, Karolinska University Hospital i Sverige

Retningslinjen blev i 2018 peer reviewet af:

Roger Henriksson, professor, Norrlands Universitetssjukhus i Sverige

22 - Forkortelser og begreber

Barthels indeks	Scoringssystem til vurdering af basale dagligdagsfunktioner, fysisk funktionsniveau og plejeniveau. Anvendes typisk af sygeplejersker, ergo- og fysioterapeuter.
Bias	Forvrængning af undersøgelsesresultater, målelige størrelser el.lign. som især skyldes forudindtagethed eller metodiske fejl
Cerebral kontrol	Kontrol af sygdommen i hele hjernen
Effekt mål/ Outcome	De parametre et studie måler på for at undersøge en problemstilling.
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - et generelt spørgeskema, der måler livskvalitet, symptomer og overordnet helbredsstatus for patienter med kræftsygdom.
Evidensbaseret	Hvis en beslutning er evidensbaseret, hviler den på den bedste tilgængelige viden om emnet. Denne viden skal være fremskaffet ved en systematisk gennemgang af den videnskabelige litteratur, som skal være kvalitetsvurderet baseret på videnskabeligt underbyggede, standardiserede kvalitetskriterier.
FACT-Br	The Functional Assessment of Cancer Therapy-Brain. Spørgeskema til bedømmelse af livskvalitet hos patienter med hjernemetastaser.
Interventionsgruppe	Den gruppe personer i et kontrolleret videnskabeligt studie, der får den eksperimentelle behandling.
Kognition/ kognitiv	Hjernens evne til opfattelse, tænkning og erfaring.
KPS	The Karnofsky Performance Score - en skala for aktivitetsniveau fra 0-100, hvor "100" er perfekt og "0" er død.
Kritisk outcome	Effekt mål, der før litteratursøgningen blev igangsat, blev udvalgt til at være særligt vigtigt for at kunne belyse en udvalgt problemstilling.
Lokal kontrol	Kontrol af sygdommen i det område, der er behandlet. Typisk efter operation eller lokal strålebehandling.
Mean Difference (MD)	Gennemsnitlig forskel
Morbiditet	Sygelighed
Mortalitet	Dødelighed

Neurologiske deficit/ neurologiske udfaldssymptomer	Funktionsnedsættelser på grund af skader i hjernen, rygmarven og/eller nervefunktionen
Oligometastaser	Få metastaser - typisk 2-4.
Pallierende	Lindrende
Randomiseret	Tilfældig lodtrækning af deltagerne i et forsøg til enten interventions- eller kontrolgruppen.
Recidiv	Tilbagefald af tidligere sygdom.
Kirurgisk resektion	Hel eller delvis fjernelse af sygt væv ved operation.
Sequelae	Tilstand som er en konsekvens af tidligere sygdom, skade eller behandling.
WHO performance status	Skala for aktivitetsniveau fra 0-5, hvor "0" er fuldt aktiv som før man blev syg, og "5" er død.

23 - Referenceliste

Referencer til Opdaterede PICO's 2017

- Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC.3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1049-1060.
- Chang WS, Kim HY, Chang JW, Park YG, Chang JH. Analysis of radiosurgical results in patients with brain metastases according to the number of brain lesions: is stereotactic radiosurgery effective for multiple brain metastases? *J Neurosurg* 2010;113 Suppl:73-78.
- Kepka L., Tyc-Szczepaniak D., Bujko K., Olszyna-Serementa M., Michalski W., Sprawka A., et al. Tumor bed radiosurgery vs. whole brain radiotherapy after surgery of single brain metastasis. *Radiother Oncol* 2016;119:S160.
- Kepka L., Tyc-Szczepaniak D., Osowiecka K., Sprawka A., Trabska-Kluch B., Czeremszynska B., et al. Quality of life: Result from a randomized trial that compared WBRT with radiosurgery of tumor cavity. *Radiother Oncol* 2017;123:S327-S328.
- Kepka L, Tyc-Szczepaniak D, Bujko K, Olszyna-Serementa M, Michalski W, Sprawka A, et al. Stereotactic radiotherapy of the tumor bed compared to whole brain radiotherapy after surgery of single brain metastasis: Results from a randomized trial. *Radiother Oncol* 2016;121(2):217-224.
- Kurtz G, Zadeh G, Gingras-Hill G, Millar BA, Laperriere NJ, Bernstein M, et al. Salvage radiosurgery for brain metastases: prognostic factors to consider in patient selection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(1):137-142.
- Lam T.-C., Sahgal A., Chang E.L., Lo S.S. Stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014;14(10):1153-1172.
- Lucas JT,Jr, Colmer HG,4th, White L, Fitzgerald N, Isom S, Bourland JD, et al. Competing Risk Analysis of Neurologic versus Nonneurologic Death in Patients Undergoing Radiosurgical Salvage After Whole-Brain Radiation Therapy Failure: Who Actually Dies of Their Brain Metastases? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(5):1008-1015.
- Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1040-1048.
- Matsunaga S, Shuto T, Kawahara N, Suenaga J, Inomori S, Fujino H. Gamma Knife surgery for metastatic brain tumors from primary breast cancer: treatment indication based on number of tumors and breast cancer phenotype. *J Neurosurg* 2010;113 Suppl:65-72.
- Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(2):291-298.
- Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro-oncol* 2017;19(2):162-174.
- Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014;15(4):387-395.
- Yamamoto M, Kawabe T, Sato Y, Higuchi Y, Nariai T, Barfod BE, et al. A case-matched study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: comparing treatment results for 1-4 vs ≥ 5 tumors: clinical article. *J Neurosurg* 2013;118(6):1258-68.
- Yomo S, Hayashi M. The efficacy and limitations of stereotactic radiosurgery as a salvage treatment after failed whole brain radiotherapy for brain metastases. *J Neurooncol* 2013;113(3):459-465.

Referencer til ikke opdaterede PICO'er 2014

- (1) Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, 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(4):745-751.
- (2) Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(4):1001-1006.
- (3) Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after

radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011;29(2):134-141.

(4) Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, 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.

(5) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, 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.

(6) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280(17):1485-1489.

(7) Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33(6):583-590.

(8) Armstrong JG, Wronski M, Galicich J, Arbit E, Leibel SA, Burt M. Postoperative radiation for lung cancer metastatic to the brain. *J Clin Oncol* 1994;12(11):2340-2344.

(9) Hagen NA, Cirrincione C, Thaler HT, DeAngelis LM. The role of radiation therapy following resection of single brain metastasis from melanoma. *Neurology* 1990;40(1):158-160.

(10) Rades D, Kieckebusch S, Haatanen T, Lohynska R, Dunst J, Schild SE. Surgical resection followed by whole brain radiotherapy versus whole brain radiotherapy alone for single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(5):1319-1324.

(11) Skibber JM, Soong SJ, Austin L, Balch CM, Sawaya RE. Cranial irradiation after surgical excision of brain metastases in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 1996;3(2):118-123.

(12) Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Gaspar LE, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology* 2012;2(3):210-225.

(13) Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96(1):33-43.

(14) Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(5):1388-1395.

(15) Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, Burri SH, Robinson PD, Morris RE, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96(1):17-32.

(16) Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, 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(11):1037-44.

(17) Roos DE, Smith JG, Stephens SW. Radiosurgery versus surgery, both with adjuvant whole brain radiotherapy, for solitary brain metastases: a randomised controlled trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23(9):646-51.

(18) Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*

2004;363(9422):1665-1672.

(19) Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(2):427-434.

(20) Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant wholebrain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011;29(2):134-141.

(21) Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, Shiu A, Hassenbusch SJ, Shi WM, et al. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg* 1996;84(5):748-754.

(22) Garell PG, Hitchon P, Wen C, Mellenberg JT. Stereotactic Radiosurgery Versus Microsurgical Resection for the Initial Treatment of Metastatic Cancer to the Brain. *J Radiosurg* 1999;2(1):1-5.

(23) O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ, Pollock BE, Ballman KV, O'Fallon JR. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(5):1169-1176.

(24) Schoggl A, Kitz K, Reddy M, Wolfsberger S, Schneider B, Dieckmann K, et al. Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases. *Acta Neurochir (Wien)* 2000;142(6):621-626.

(25) Wang LG, Guo Y, Zhang X, Song SJ, Xia JL, Fan FY, et al. Brain metastasis: experience of the Xi-Jing hospital. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002;78(2):70-83.

(26) Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96(1):45-68.

(27) Chougule PB, Burton-Williams M, Saris S, Zheng Z, Ponte B, Noren G, et al. Randomized treatment of brain metastases with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both (abstract). *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2000;48(3, Suppl.1):114.

(28) Kocher M, Maarouf M, Bendel M, Voges J, Muller RP, Sturm V. Linac radiosurgery versus whole brain radiotherapy for brain metastases. A survival comparison based on the RTOG recursive partitioning analysis. *Strahlenther Onkol* 2004;180(5):263-267.

(29) Li B, Yu J, Suntharalingam M, Kennedy AS, Amin PP, Chen Z, et al. Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer. *Int J Cancer* 2000;90(1):37-45.

(30) Soon YY, Tham IW, Lim KH, Koh WY, Lu JJ. Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD009454.

(31) Bhatnagar AK, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Recursive partitioning analysis of prognostic factors for patients with four or more intracranial metastases treated with radiosurgery. *Technol Cancer Res Treat* 2007;6(3):153-160.

(32) Langley R.E., Stephens R.J., Nankivell M., Pugh C., Moore B., Navani N., et al. Interim Data from the Medical Research Council QUARTZ Trial: Does Whole Brain Radiotherapy Affect the Survival and Quality of Life of Patients with Brain Metastases from Non-small Cell Lung Cancer? *Clin Oncol* 2013;25(3):e23-e30.

(33) Nieder C., Norum J., Dalhaug A., Aandahl G., Pawinski A. Radiotherapy versus best supportive care in patients with brain metastases and

adverse prognostic factors. *Clin Exp Metastasis* 2013;30(6):723-729.

(34) Doyle M, Bradley NME, Li K, Sinclair E, Lam K, Chan G, et al. Quality of life in patients with brain metastases treated with a palliative course of whole-brain radiotherapy. *J Palliat Med* 2007;10(2):367-74.

(35) Wong J., Hird A., Zhang L., Tsao M., Sinclair E., Barnes E., et al. Symptoms and Quality of Life in Cancer Patients With Brain Metastases Following Palliative Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(4):1125-1131.

(36) Windsor AA, Koh ES, Allen S, Gabriel GS, Yeo AE, Allison R, et al. Poor outcomes after whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: results from an international multicentre cohort study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25(11):674-680.

(37) Antonadou D, Paraskevidis M, Sarris G, Coliarakis N, Economou I, Karageorgis P, et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3644-3650.

(38) Chua D., Krzakowski M., Chouaid C., Pallotta M.G., Martinez J.I., Gottfried M., et al. Wholebrain radiation therapy plus concomitant temozolomide for the treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer: A randomized, open-label phase II study. *Clin Lung Cancer* 2010;11(3):176-181.

(39) Gamboa-Vignolle C, Ferrari-Carballo T, Arrieta O, Mohar A. Whole-brain irradiation with concomitant daily fixed-dose temozolomide for brain metastases treatment: a randomised phase II trial. *Radiother Oncol* 2012;102(2):187-91.

(40) Hassler M.R., Pfeifer W., Knocke-Abulesz T.H., Geissler K., Altorjai G., Dieckmann K., et al. Temozolomide added to whole brain radiotherapy in patients with multiple brain metastases of non-small-cell lung cancer: A multicentric Austrian phase II study. *Wien Klin Wochenschr* 2013;125(15-16):481-486.

(41) Guerrieri M, Wong K, Ryan G, Millward M, Quong G, Ball DL. A randomised phase III study of palliative radiation with concomitant carboplatin for brain metastases from non-small cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2004;46(1):107-111.

(42) Ushio Y, Arita N, Hayakawa T, Mogami H, Hasegawa H, Bitoh S, et al. Chemotherapy of brain metastases from lung carcinoma: a controlled randomized study. *Neurosurgery* 1991;28(2):201-205

(43) Verger E, Gil M, Yaya R, Vinolas N, Villa S, Pujol T, et al. Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(1):185-191.

(44) Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96(1):103-114.

(45) Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 1994;44(4):675-680.

(46) Hempen C, Weiss E, Hess CF. Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side-effects? *Support Care Cancer* 2002;10(4):322-328.

(47) Osteoporose: forebyggelse, diagnostik og behandling. 1. udgave ed. [Kbh.]:Fødevaredirektoratet/Sundhedsstyrelsen; 2000. Tilgængelig på: <http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/publ2001/osteporose/osteopo.pdf>
Senest hentet: 3-4-2014

(48) Akyurek S, Chang EL, Mahajan A, Hassenbusch SJ, Allen PK, Mathews LA, et al. Stereotactic radiosurgical treatment of cerebral

metastases arising from breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30(3):310-4.

(49) Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Hess KR, Taylor SH. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg* 1995;83(4):600-604.

(50) Combs SE, Schulz-Ertner D, Thilmann C, Edler L, Debus J. Treatment of cerebral metastases from breast cancer with stereotactic radiosurgery. *Strahlenther Onkol* 2004;180(9):590-6.

(51) Davey P, O'Brien PF, Schwartz ML, Cooper PW. A phase I/II study of salvage radiosurgery in the treatment of recurrent brain metastases. *Br J Neurosurg* 1994;8(6):717-723.

(52) Davey P, Schwartz M, Scora D, Gardner S, O'Brien PF. Fractionated (split dose) radiosurgery in patients with recurrent brain metastases: implications for survival. *Br J Neurosurg* 2007;21(5):491-495.

(53) Hoffman R, Sneed PK, McDermott MW, Chang S, Lamborn KR, Park E, et al. Radiosurgery for brain metastases from primary lung carcinoma. *Cancer J* 2001;7(2):121-131.

(54) Loeffler JS, Kooy HM, Wen PY, Fine HA, Cheng CW, Mannarino EG, et al. The treatment of recurrent brain metastases with stereotactic radiosurgery. *J Clin Oncol* 1990;8(4):576-582.

(55) Maranzano E, Trippa F, Casale M, Costantini S, Anselmo P, Carletti S, et al. Reirradiation of brain metastases with radiosurgery. *Radiother Oncol* 2012;102(2):192-7.

(56) Noel G, Medioni J, Valery CA, Boisserie G, Simon JM, Cornu P, et al. Three irradiation treatment options including radiosurgery for brain metastases from primary lung cancer. *Lung Cancer* 2003;41(3):333-343.

(57) Schackert G, Schmiedel K, Lindner C, Leimert M, Kirsch M. Surgery of recurrent brain metastases: retrospective analysis of 67 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155(10):1823-1832.

(58) Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME, Paleologos NA, Ryken TC, Burri SH, et al. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96(1):85-96.

Referencer

- [1] NKR 17 - Hjernemetastaser. Fokuseret spørgsmål 1-10. Rev.man-analyse. Kbh.: Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)
- [2] NKR17 - Hjernemetastaser. Fokuseret spørgsmål 1. Revman analyse. Sundhedsstyrelsen 2017.
- [3] NKR17- Hjernemetastaser. Fokuseret spørgsmål 1. Revman analyse. Sundhedsstyrelsen 2017. Quality of life.
- [4] NKR 17 - Hjernemetastaser. Fokuseret spørgsmål 2. Metaanalyse. Kbh.: Sundhedsstyrelsen, 2014.
- [5] NKR 17 - Hjernemetastaser. Fokuseret spørgsmål 3. Metaanalyse. Kbh.: Sundhedsstyrelsen, 2014.
- [6] NKR 17 - Hjernemetastaser. Fokuseret spørgsmål 6. Metaanalyse. Kbh.: Sundhedsstyrelsen, 2014.
- [7] Søgeprotokol for opdateret NKR for behandling af hjernemetastaser - Guidelines. Sundhedsstyrelsen 2017;
- [8] Søgeprotokol for opdateret NKR for behandling af hjernemetastaser - Søgning på PICO's. Sundhedsstyrelsen 2017;