

# Hersenmetastasen van solide tumoren bij volwassenen

Locoregionale richtlijn Erasmus MC, 2<sup>e</sup> revisie november 2021

<i>Neurologie:</i>	S.H.A.E. Derks, J.L.M. Jongen, M. Geurts, W. Taal. M.J. van den Bent
<i>Radiotherapie:</i>	C. Slagter, A. Swaak
<i>Neurochirurgie:</i>	J.W. Schouten
<i>Oncologie:</i>	C.C.D. van der Rijt, A.A.M. van der Veldt, A. Joosse, A. Jager
<i>Radiologie:</i>	M. Smits
<i>Longgeneeskunde:</i>	M.S. Paats, A.C. Dingemans

Revisie richtlijn: 5 jaar

Revisie modules 1 t/m 5: 2 jaar

Revisie bijlagen 1 en 2: 2 jaar

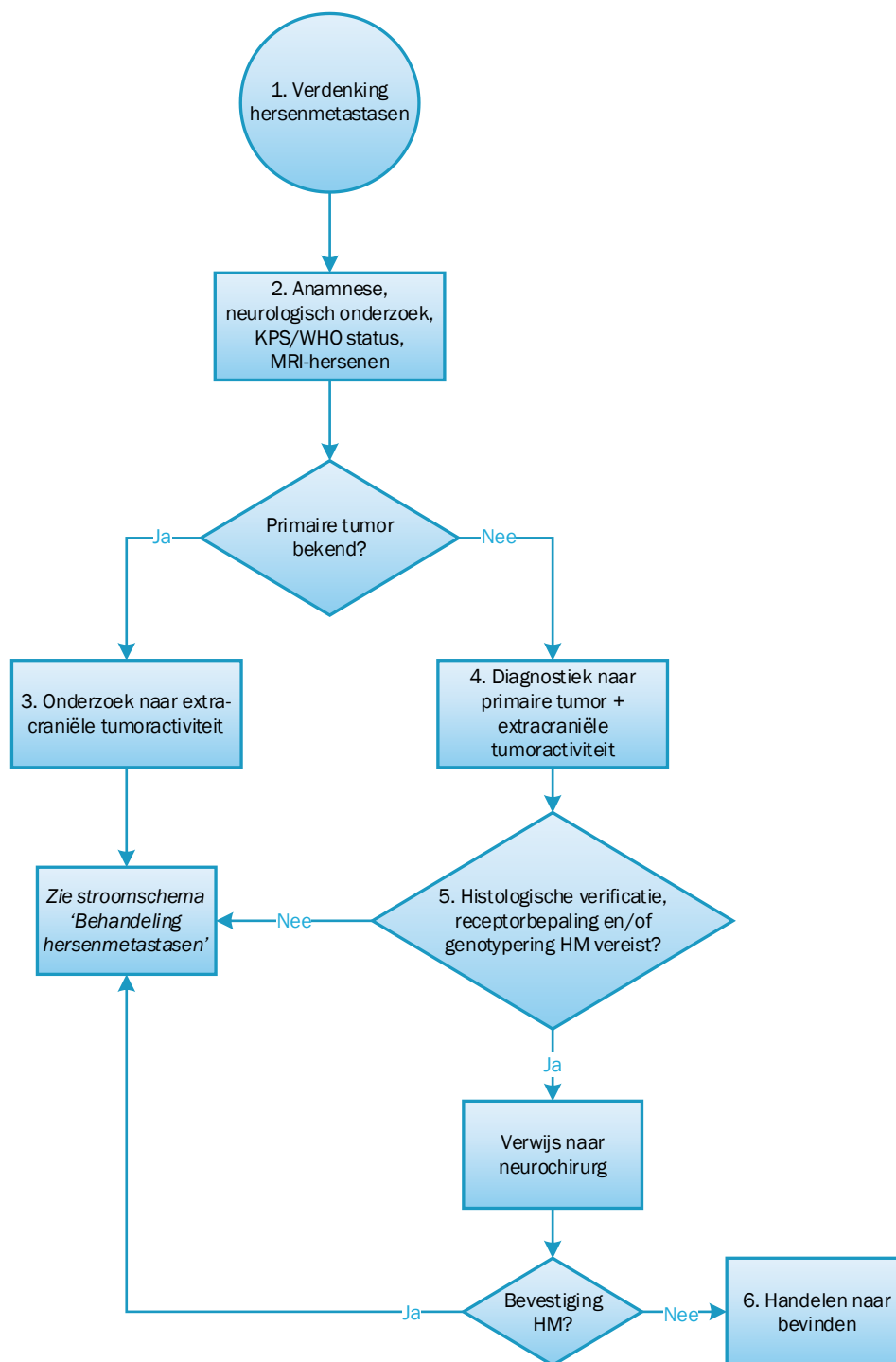
## Inhoud

Stroomdiagram Diagnostiek .....	2
Stroomdiagram Behandeling .....	3
Inleiding .....	4
Toelichting stroomdiagram Diagnostiek .....	4
Toelichting stroomdiagram Behandeling .....	6
Follow-up .....	8
Aanvullende modules .....	9
Module 1 – Hersenmetastasen op MRI .....	9
Module 2 – Therapie-gerelateerde effecten of recidief hersenmetastasen? .....	9
Module 3 - Asymptomatische hersenmetastasen .....	11
Module 4 – Systemische behandeling van hersenmetastasen .....	11
Module 5 – WBRT bij hersenmetastasen .....	13
Referenties .....	15
Bijlagen .....	20
Bijlage 1 – Schalen voor bepaling van de functionele toestand .....	20
Bijlage 2 – Graded Prognostic Assessment (GPA) .....	21

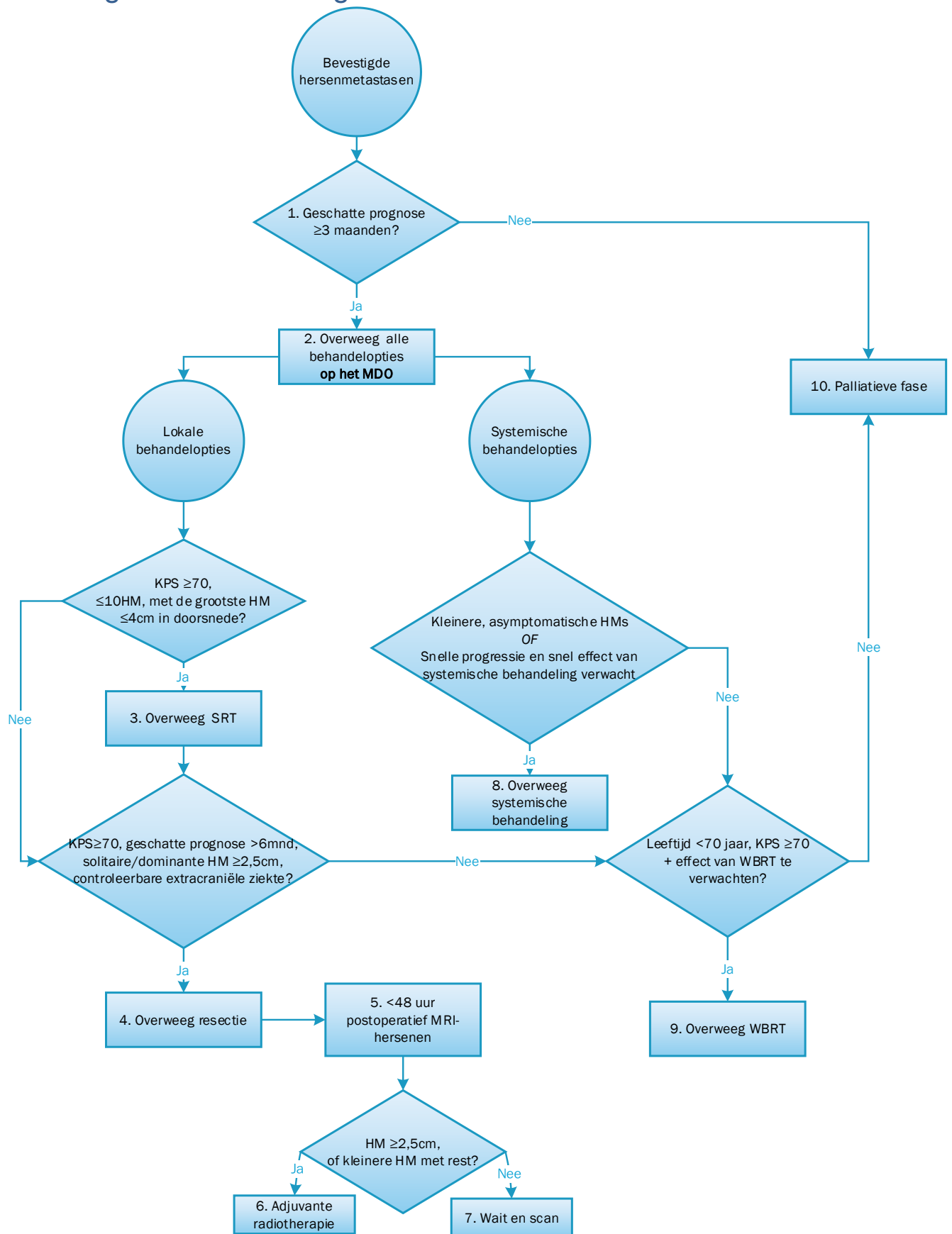
### Disclaimer

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen.

## Stroomdiagram Diagnostiek



## Stroomdiagram Behandeling



## Inleiding

Het optreden van hersenmetastasen (HM) is de meest voorkomende neurologische complicatie van systemische solide tumoren. HM worden in 67-80% van de gevallen veroorzaakt door een drietal tumoren: longcarcinoom (vooral kleincellig en adenocarcinoom), mamma carcinoom en melanoom.<sup>1</sup> In driekwart van de patiënten is er sprake van manifeste extracraniële gemetastaseerde ziekte.<sup>2-6</sup> Deze richtlijn is grotendeels gebaseerd op de recent gereviseerde landelijke richtlijn van de landelijke multidisciplinaire werkgroep neuro-oncologie (LWNO) en op de richtlijn van de European Association of Neuro-Oncology (EANO) – European Society for Medical Oncology (ESMO).<sup>7, 8</sup>

## Toelichting stroomdiagram Diagnostiek

**1. Verdenking op HM** kan zijn o.b.v. klinische presentatie of als toevallsbevinding op beeldvormend onderzoek. De klinische presentatie kan sterk variëren, met als meest frequente klachten:

- (ochtend)hoofdpijn (30-71% van de gevallen)
- een epileptisch insult (2-20%)
- focale neurologische uitval zoals motorische uitval (16-52%)<sup>9</sup>

**2.** De basis van de diagnostiek is een **anamnese** en een **neurologisch onderzoek** door de neuroloog.

De **functionele toestand** (Karnofsky Performance Scale (KPS) of WHO performance status; zie [bijlage 1](#)) is mede bepalend voor het behandelbeleid en dient daarom vastgelegd te worden.<sup>2, 4, 10, 11</sup>

Een **MRI-hersenen** met contrast volgens het lokale metastaseprotocol is het beeldvormend onderzoek van eerste keus.<sup>12-20</sup> Zie ook [Module 1](#) – ‘Hersenmetastasen op MRI’. Bij contra-indicaties voor een MRI kan een CT-schedel met contrast worden gemaakt (sensitiviteit 90%, specificiteit 80-90% bij symptomatische patiënten).<sup>17, 21, 22</sup> Een negatieve CT scan bij een patiënt met centrale neurologische uitval en een solide tumor in de voorgeschiedenis sluit HM niet uit (bewijsklasse I).

Bij radiologische verdenking op een lymfoom (homogeen aankleurende, meestal multifocale laesies in de witte stof, voorkeurslokalisatie naast de ventrikels) wordt geen dexamethason gegeven en wordt (indien de conditie van de patiënt goed genoeg is, na een eventuele lumbaalpunctie en consult oogarts) op korte termijn een biopsie verricht.

### Indien patiënt zich op de SEH presenteert:

- Verricht anamnese, neurologisch onderzoek en noteer functionele toestand zoals hierboven beschreven. Overleg met de achterwacht algemene neurologie, en indien gewenst met de achterwacht neuro-oncologie.
- Verricht een CT-schedel:
  - bij verdenking op een neurochirurgische spoedindicatie (bijv. bloeding/hydrocephalus) en indien er geen behandelbeperkingen zijn afgesproken met patiënt
  - ter inschatting van eventueel effect van dexamethason (bij aanwezigheid van veel vasogeen oedeem)
- Plan een (poli)klinische MRI-hersenen in volgens hersenmetastasen protocol, advies <1 week
- Zorg voor de juiste follow-up:
  - Licht de hoofdbehandelaar in (per email/telefonisch), indien patiënt reeds bekend is met een tumor
  - Plan een afspraak in op de poli neuro-oncologie, na MRI-hersenen → of mail [neuro-oncologie@erasmusmc.nl](mailto:neuro-oncologie@erasmusmc.nl) EN de huidige AIOS neuro-oncologie, om de MRI planning op te volgen en de afspraak nadien in te plannen.

Richtlijn: Hersenmetastasen van solide tumoren bij volwassenen

**3. Onderzoek naar extracraniële tumoractiviteit** vindt plaats i.o.m. de behandelend orgaanspecialist, zoals internist-oncoloog of longarts-oncoloog. Meestal wordt beeldvorming in de vorm van CT-thorax/abdomen verricht.

**4. Streef binnen 2 weken** na beeldvorming van de hersenen een **diagnose van de primaire tumor** te hebben door het verrichten van:

- een aanvraag en opvolging van bloedonderzoek, bestaande uit volledig bloedbeeld, nier- en leverfuncties, LDH, calcium en albumine.
- een aanvraag voor beeldvorming: een CT-thorax/abdomen. Een PET-scan is niet bewezen kosteneffectief en wordt derhalve niet standaard verricht, maar wordt in individuele gevallen in toenemende mate overwogen (bewijsklasse III).<sup>23, 24</sup>
- een tijdige verwijzing (<1 week) naar de behandelend orgaanspecialist: in principe de internist-oncoloog (ook bij een nog steeds onbekende tumor) of de longarts-oncoloog, voor een (tractus)anamnese, grondig lichamelijk onderzoek en meedenken over diagnostiek.
- histologisch onderzoek van extracraniële laesies op advies van de behandelend orgaanspecialist.

Indien bovenstaand niet leidt tot het vinden van de primaire tumor, dan kan bij vrouwen eventueel een mammogram worden aangevraagd (bewijsklasse II), hoewel de a priori kans dat onbekende HM van mammacarcinoom afkomstig zijn, uiterst klein is. 36% van de patiënten met een voor HM verdachte afwijking is niet bekend met een maligniteit. Bij 60% en 25% van deze patiënten (relatieve frequentie) wordt respectievelijk een longcarcinoom of geen primaire tumor gevonden.<sup>25</sup> **Verlies geen tijd met zoeken; als de termijn van 2 weken is verstreken, dan dient patiënt te worden ingebracht op het MDO** voor het bespreken van de mogelijkheid van chirurgische resectie (punt 5).

**5. Bespreek patiënten bij wie histologische diagnostiek van de HM** vereist is op het MDO hersenmetastasen op *dinsdag*, omdat er op die dag meestal meerdere neurochirurgen aanwezig zijn om de operabiliteit van de tumor te kunnen beoordelen. Het MDO op *woensdag* is vooral voor bespreekgevallen ten aanzien van diagnostiek en systemische behandeling. Voor de correcte wijze van aanmelding zie Intranet > Afdelingen > Neurologie > Werkwijzen > Neuro-oncologie: [tumorwerkgroep](#). Histologische diagnostiek van HM is vereist indien:

- de diagnostiek genoemd onder punt 4 niet binnen 2 weken leidt tot diagnose van de primaire tumor en de conditie van de patiënt goed genoeg is voor verdere anti-tumorbehandeling. Bij voorkeur vindt een complete resectie plaats, anders een biopt. Het streven is om bij deze patiënten <4 weken na beeldvorming van de hersenen een histologische diagnose te hebben verkregen.<sup>26-30</sup>
- bij een bekende primaire tumor een atypisch neuro-radiologisch beeld wordt gevonden (bijv. DD abces), extracraniële ziekteactiviteit ontbreekt, of het tijdsinterval van het ontstaan van de intracraniële laesies t.o.v. de primaire tumor > 2 jaar bij longkanker of > 5 jaar bij andere tumortypen is (en het dus niet direct aannemelijk is dat dit de primaire tumor is van de HM).
- in het MDO hersentumoren receptorstatus en/of genotypering van de HM nodig wordt geacht met het oog op systemische doelgerichte therapie (vooralsnog zelden geïndiceerd).

**6. Denk bijvoorbeeld aan primaire hersentumoren zoals glioom of primair centraal zenuwstelsel lymfoom (PCNSL).**

Richtlijn: Hersenmetastasen van solide tumoren bij volwassenen

## Toelichting stroomdiagram Behandeling

Dit stroomschema richt zich op de **primaire behandeling van HMs**; bij een recidief zijn de overwegingen anders. Bij voorkeur (tenzij spoedindicatie) wordt pas gestart met behandelen na bespreking op het MDO.

1. Allereerst zal moeten worden **besloten of behandeling dient plaats te vinden**, op basis van een combinatie van (prognostische) factoren. Het doel van behandeling is in de meeste gevallen verbetering of behoud van kwaliteit van leven, maar kan ook curatie zijn. Beslissing tot behandeling is afhankelijk van:

- wens van de patiënt
- functionele toestand (KPS/WHO; [Bijlage 1](#))
- neurologische symptomen (maar zie ook [Module 3](#) – asymptomatische HM)
- (tumorspecifieke) prognostische factoren (GPA, zie hieronder)
- aantal, grootte/volume en locatie van de hersenmetastasen
- te verwachten effect van systemische nabehandeling

De **Graded Prognostic Assessment (GPA)** is een belangrijk en accuraat instrument om de prognose van patiënten met nieuw gediagnosticeerde hersenmetastasen in te schatten. Dit instrument werd in 2020 nog geüpdatet.<sup>31</sup> Leeftijd, KPS, het aantal hersenmetastasen, de aanwezigheid van extracraniële metastasen en ook histologie/moleculaire veranderingen zijn hierin opgenomen. Tevens zijn er Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessments (DS-GPA) ontwikkeld, toegespitst op melanoom<sup>30</sup>, niet-kleincellig longcarcinoom<sup>32</sup>, mammacarcinoom<sup>33</sup>, gastro-intestinale tumoren<sup>34</sup> en niercelcarcinoom<sup>35</sup> ([Bijlage 2](#)).

Op grond van de GPA heeft vrijwel geen enkele patiënt bij de diagnose hersenmetastasen een levensverwachting van <3 maanden. De GPA is echter een predictor waar in individuele gevallen vanaf kan worden geweken. In ons schema speelt de GPA met name een rol bij de beslissing tot resectie (geschatte levensverwachting >6 maanden), zie verderop.

Soms komen patiënten met een slechte mediane overleving op basis van GPA-score toch in aanmerking voor een behandeling. Zo kan een operatie geïndiceerd zijn bij een patiënt met cerebellaire HM die zich presenteert met acute bewustzijnsdaling o.b.v. hersenstamcompressie, waardoor een slechte KPS en derhalve GPA score. Indien deze situatie niet te lang heeft bestaan is dit potentieel reversibel.<sup>36-38</sup>

2. Alle patiënten waarbij er vragen zijn over de systemische of lokale behandeling kunnen besproken worden op het **MDO neuro-onco metastasen**.

In spoedgevallen moet direct overlegd worden met de betrokken specialisten (internist-oncoloog/longarts, neuro-oncoloog, neurochirurg en/of radiotherapeut).

**3. Stereotactische radiotherapie (SRT)** wordt overwogen bij patiënten (bewijsklasse II):<sup>39-43</sup>

- met  $\leq 10$  HM
- met een doorsnede van de grootste HM van  $\leq 4$ cm (NB, vanaf  $\geq 2,5$ cm tevens resectie overwegen; zie stap 4)
- met een KPS  $\geq 70$

Een HM in de hersenstam is geen harde contra-indicatie voor SRT, maar men moet wel de risico's van het subacut ontstaan van oedeem na SRT in acht nemen.

SRT is niet aangewezen indien er aanwijzingen zijn voor leptomeningeale metastasering of wanneer er sprake is van een kleincellig longcarcinoom (SCLC).

Indien alleen een CT-schedel is gemaakt en de patiënt lijkt in aanmerking te komen voor SRT, dan is alsnog een MRI-hersenen volgens hersenmetastasen protocol noodzakelijk (in verband met het aantal HM).

4. Bij een solitaire of dominante/symptomatische HM van een bekende primaire tumor,  $\geq 2,5$ cm in doorsnede, kan een **resectie** (bewijsklasse I) overwogen worden indien voldaan wordt aan de volgende factoren:

- geschatte prognose > 6 maanden

Richtlijn: Hersenmetastasen van solide tumoren bij volwassenen

- KPS  $\geq$ 70
- geen uitgebreide of niet meer te behandelen extracraniële ziekteactiviteit, zoals bevestigd met een recente CT-thorax/abdomen (maximaal 3 weken oud)
- de tumor is operatief te benaderen (inschatting van de neurochirurg)

Een **combinatiebehandeling** van resectie van de grotere HM, aangevuld door SRT en/of systemische therapie van de overige HM, kan overwogen worden.

Bij HM  $\geq$ 2,5cm in doorsnede is vaak sprake van uitgebreider perifocaal oedeem en komt vaker radionecrose voor na radiotherapie. Daarom overweegt men tegenwoordig eerder resectie bij HM  $\geq$ 2,5cm; zeker bij patiënten waarbij immunotherapie een behandeloptie is (zij hebben een gunstigere prognose).

De risico's van een operatieve ingreep zijn tegenwoordig gering (mortaliteit 0,6%; morbiditeit 3,1% met zelden blijvend letsel).<sup>36, 44, 45</sup> Het voordeel van resectie boven alle andere behandelmogelijkheden is het directe effect op massareductie en afname van oedeem.

Bij patiënten met radionecrose waarbij de massawerking niet gecontroleerd kan worden door corticosteroiden/bevacizumab kan een operatieve massareductie overwogen worden.

Indien alleen een CT-schedel is gemaakt en de patiënt in aanmerking lijkt te komen voor een operatie, dan is alsnog een MRI-hersenen volgens hersenmetastasen protocol noodzakelijk.

**5. Direct postoperatief (<48 uur, aangezien postoperatieve aankleuring de beoordeling anders bemoeilijkt) dient een MRI-hersenen te worden gemaakt om de volledigheid van de resectie te beoordelen en om de uitgangssituatie vast te leggen. De interpretatie van deze postoperatieve scan wordt bij voorkeur gedaan in overleg met de operateur (c.q. complete of incomplete resectie) en bij voorkeur wordt de scan verricht op dezelfde scanner met dezelfde instellingen als voor de preoperatieve MRI-beelden.**

**6. Na een incomplete resectie** (o.b.v. het operatieverslag en de postoperatieve MRI-hersenen) wordt in overleg met de radiotherapeut besloten tot nabestraling. De voorkeur gaat uit naar SRT van de resttumor en het operatiegebied.<sup>46, 47</sup> Indien dat niet mogelijk is volgt totale schedelbestraling (whole brain radiotherapy [WBRT], bij voorkeur met hippocampal sparing), of systemische therapie wanneer er voor andere lokalisaties al een indicatie voor medicamenteuze therapie bestaat en/of er een potentieel effectieve therapie voorhanden is.

**7. Bij patiënten die een complete resectie** van een solitaire HM hebben ondergaan biedt postoperatieve radiotherapie geen voordeel ten aanzien van overleving of overleving in een acceptabele conditie (KPS  $\geq$ 70), mits een goede surveillance plaatsvindt.<sup>36, 48</sup> Omdat is gebleken dat bij HM met een preoperatieve diameter  $\geq$ 2,5cm ook bij een complete resectie een hoge kans op een lokaal recidief bestaat, wordt echter toch geadviseerd om die patiënten na te bestralen.

**8. Bespreek altijd met de hoofdbehandelaar in het MDO of patiënt primair met systemische therapie** behandeld kan worden. ([Module 4](#)) Primair systemische behandeling van HM zal met name het geval zijn bij kleinere HM met weinig of geen neurologische uitval bij tumorsoorten waarbij effectieve systemische opties voorhanden zijn, zeker indien er ook uitgebreide extracraniële ziekteactiviteit is.<sup>49-52</sup> Ook bij uitgebreide intracraniële ziekte en een matige KPS kan systemische therapie soms snel en effectief zijn (denk bijvoorbeeld aan BRAF/MEK remming bij melanoom HM). Tot slot kan systemische behandeling lokale behandeling van HM ondersteunen of complementeren.

**9. WBRT** wordt in het algemeen overwogen bij patiënten:

- met >10 HM of leptomeningeale metastasen
- met een goede klinische conditie (KPS $\geq$ 70)

Richtlijn: Hersenmetastasen van solide tumoren bij volwassenen

- die jonger zijn dan 70 jaar<sup>53</sup>

Voor een overzicht van de indicatie en effectiviteit van WBRT, zie "[Module 5](#) – WBRT bij hersenmetastasen".

**10.** Patiënten die niet in aanmerking komen voor bovenstaande behandelopties zullen symptomatisch worden ondersteund in hun **laatste (puur palliatieve) levensfase**. De [brief](#) (KMS) laatste levensfase hersentumor voor (huis)artsen en patiënten kan worden meegegeven/toegestuurd.

**Klinisch symptomatisch hersenoedeem** rond HM kan worden behandeld met dexamethason. Een *eenmalige ochtenddosering* geniet de voorkeur, aangezien dit de kans op ernstige bijwerkingen verlaagt (bijv. wisselende suikerspiegels, ontremming/agitatie). Indien er geen klachten zijn, of palliatie met dexamethason niet zinvol wordt geacht, kan dit achterwege worden gelaten.

Advies t.a.v. de dosering dexamethason: 1dd 4mg 's morgens per os; bij ernstig oedeem eenmalig 10mg i.v., gevolgd door een onderhoudsbehandeling van 1dd 8-16mg 's morgens per os (of evt s.c. of i.v.), bewijsklasse I).<sup>37</sup> Na radiotherapie of resectie wordt getracht de dexamethason binnen 2-3 weken op geleide van de klachten [af te bouwen](#) en te staken.

**Epileptische aanvallen** worden gecoupeerd met een benzodiazepine, gevolgd door therapie met valproïnezuur (bewijsklasse I) of levetiracetam.<sup>54</sup> Profylactische behandeling met anti-epileptica is niet geïndiceerd (bewijsklasse I).<sup>55-57</sup> Het gebruik van enzym-inducerende anti-epileptica (zoals fenytoïne, carbamazepine) dient zoveel mogelijk vermeden te worden.

Signaleer tevens tijdig **psychosociale problemen** en heb oog voor duidelijke zorgafspraken met de huisarts, die meestal in de laatste levensfase het hoofdbehandelaarschap over zal nemen.

### Follow-up

Na resectie en/of bestraling en/of systemische therapie worden patiënten gedurende de eerste 2 jaar iedere 4 maanden, en daarna iedere 6 maanden, vervolgd door middel van een MRI-hersenen volgens hersenmetastase protocol.<sup>42</sup>



## Aanvullende modules

### Module 1 – Hersenmetastasen op MRI

Het MRI hersenmetastasen protocol bevat standaard een T2-gewogen (w) opname (optioneel met FLAIR) en T1w opnames vóór en na gadoliniumcontrast toediening. Dit kan eventueel worden aangevuld met extra sequenties bij verdenking op leptomeningeale metastasen of met perfusie-MRI bij verdenking op radionecrose. Vermeld dit dan specifiek in de aanvraag.

HM manifesteren zich typisch als bolvormige en scherp afgebakende laesies, hoewel soms ook een infiltrerend en lineair patroon kan worden gezien (vanwege perivasculaire/perineurale verspreiding). HM kunnen overal in de hersenen voorkomen, maar typisch in waterscheidingsgebieden, distale vasculaire zones of op de grijs-witstof overgang.<sup>58, 59</sup> De T1w opname toont vaak iso- tot hypointense laesies, waar de T2w opname vaak hyperintense laesies toont. Na toediening van gadoliniumcontrast kunnen fel aankleurende, soms ringvormige laesies (centrale necrose) zichtbaar worden. De T2w opname en met name de FLAIR toont vaak een buitenproportionele hoeveelheid omliggend vasogeen oedeem. HM kunnen soms bloedingen vertonen of zich presenteren als een bloeding (met name bij melanoom, niercelcarcinoom, longcarcinoom en choriocarcinoom), het best zichtbaar op de T1w opname (hyperintens). Verder kan een HM als een cyste imponeren. Verkalkingen zijn zeldzaam, maar komen voor bij HM van osteosarcomen, colorectaalcarcinomen en ovariumcarcinomen.

### Module 2 – Therapie-gerelateerde effecten of recidief hersenmetastasen?

#### Therapie-gerelateerde intracraniale effecten

Bij follow-up MRI van de hersenen na behandeling met radiotherapie (hoofdzakelijk SRT) en sommige systemische therapieën worden soms kenmerken gezien die zowel passen bij progressie van HM als bij therapie gerelateerde effecten.<sup>60-62</sup> Hieronder vallen: toegenomen aankleurung, toegenomen afwijkingen in de buurt van de originele laesie(s), groei van de bestraalde laesie(s), massawerking en vasogeen oedeem, al dan niet gepaard gaand met klinische symptomen. Onduidelijkheid over het beeld geeft onduidelijkheid over het te volgen behandelplan. Hoewel er meer geavanceerde MRI-technieken zijn, zoals perfusie-MRI, zijn deze nog onvoldoende betrouwbaar in het maken van onderscheid tussen progressie en therapie gerelateerde effecten bij HM.

SRT is geassocieerd met een risico op het optreden van **radiotoxiciteit**. De grootste risicofactoren voor het ontwikkelen van radiotoxiciteit zijn groter volume van het doelgebied, hoge totale dosis en hoge fractiedosis van de radiotherapie.<sup>60</sup>

Radiotoxiciteit kan bestaan uit acute effecten, subacute effecten en late effecten.

- **Acute effecten** treden direct tijdens of vlak na de radiotherapie op. Ze kunnen bestaan uit acuut oedeem en encefalopathie door intracraniale drukverhoging, mogelijk als gevolg van radiatie-geïnduceerde cytokine release en vasodilatatie. De MRI laat niet altijd afwijkingen zien, het beeld is vaak enkel klinisch. Vaak gaat het over zonder behandeling, soms is tijdelijk dexamethason geïndiceerd.<sup>61</sup>
- **Subacute effecten** treden op tussen een paar weken en een paar (<6) maanden na radiotherapie, waarna ze stabiliseren en vaak verminderen over tijd. MRI-bevindingen variëren van oedeem tot een toename in contrast-aankleurende laesie(s) in het gebied waar de bestraling heeft plaatsgevonden. Patiënten kunnen neurologische symptomen ontwikkelen, maar dat is lang niet altijd het geval. In de meeste gevallen verdwijnen de klachten weer, soms met ondersteuning van dexamethason. In andere gevallen raken de afwijkingen progressief en spreekt men van late effecten.<sup>61, 63</sup>
- **Late effecten** treden doorgaans op na enkele (>6) maanden tot jaren na radiotherapie; dit interval kan erg variëren. Ze kunnen symptomatisch zijn, maar dit hoeft niet. MRI afwijkingen kunnen bestaan uit witte stof veranderingen, radionecrose en vasculaire schade (waaronder ook lacunaire infarcten of parenchymateuze calcificaties). **Radionecrose** is een ernstige vorm van lokale weefselschade die onder

Richtlijn: Hersenmetastasen van solide tumoren bij volwassenen

andere wordt gezien na stereotactische radiotherapie van hersenmetastasen. Radionecrose presenteert zich radiologisch als een aankleurende massa met necrose en massawerking, die vaak niet te onderscheiden is van daadwerkelijke tumorprogressie. Hoewel de term radionecrose soms voor alle therapie-gerelateerde effecten wordt gebruikt (c.q. ook voor oedeem tijdens/vlak na radiotherapie of pseudoprogressie na immunotherapie), is die term eigenlijk alleen van toepassing op de ernstige late effecten van SRT.<sup>61</sup> Bij verdenking op symptomatische radionecrose wordt initieel behandeld met dexamethason. Bij onvoldoende effect of onaanvaardbare bijwerkingen dient resectie te worden overwogen. Indien de patiënt hiervoor niet in aanmerking komt, kan behandeling met bevacizumab worden overwogen, in een dosering van 7.5 mg per kg, elke 2-3 weken. De totale duur is in principe 4 giften of 12 weken, maar kan eventueel verlengd/herhaald worden afhankelijk van de klinische en radiologische respons. De indicatie voor bevacizumab wordt altijd besproken in het MDO (zie KMS > Neuro-oncologie, overzicht en trialboekje > [“Bevacizumab bij radionecrose”](#)).

Naast radiotherapie kunnen ook chemotherapie en immunotherapie zorgen voor therapie-gerelateerde effecten, zichtbaar op MRI-hersenen, maar meestal zijn deze veel minder uitgesproken dan na SRT. Hoewel de combinatie van SRT en immunotherapie mogelijk een nog hoger risico op therapie gerelateerde effecten geeft dan SRT alleen, kunnen deze twee therapievormen ook een synergetisch effect vertonen.<sup>64, 65</sup> Ook kan na SRT op een doellaesie een niet-bestraalde laesie ook responderen, het zogenaamde “abscopal effect”.<sup>66</sup>

### Recidief hersenmetastasen

Studies naar het nut van verschillende therapeutische opties bij recidief HM zijn retrospectief en onderhevig aan selectiebias. In het algemeen wordt aangehouden dat patiënten in een goede conditie, met extracraniale ziekteactiviteit onder controle en met een duurzame verbetering (respons van tenminste 6 maanden) op eerdere behandeling van hun HM in aanmerking komen voor behandeling van recidief HM.

#### *Recidief na eerdere radiotherapie*

In het algemeen kunnen patiënten met een recidief na aanvankelijke respons op radiotherapie opnieuw bestraald worden, maar is de respons minder/korter dan na de eerste bestraling.

- Bij **recidief na eerdere WBRT** kan zowel herhaalde WBRT als SRT worden overwogen, bij een beperkt aantal HMs.<sup>67</sup> De kans op lokale tumorcontrole na re-irradiatie op de gehele schedelinhoud is echter beperkt. Teneinde het risico op leuko-encefalopathie te reduceren wordt in het algemeen een minimaal interval van 6 maanden tussen beide bestralingen gehanteerd en wordt de bestralingsdosis gereduceerd.<sup>67</sup>
- Bij **nieuwe HM na eerdere SRT** buiten het veld van de originele SRT kan zowel herhaalde SRT als ook WBRT worden overwogen, afhankelijk van het aantal HM en de conditie van de patiënt.
- Bij een **lokaal recidief binnen het veld van de SRT** kan er soms een indicatie voor neurochirurgisch ingrijpen gesteld worden, mits de patiënt in goede klinische conditie verkeert (prognose op basis van GPA >6 maanden). Een belangrijke reden kan zijn om een onderscheid te kunnen maken tussen een tumorrecidief en radionecrose als er op grond van het radiologisch onderzoek twijfel is. Indien op klinische en radiologische gronden de verdenking op tumorrecidief hoog is kan ook opnieuw SRT worden gegeven, mits het interval tenminste een jaar is en er geen dosis-limiterende organen in de nabijheid van de HM liggen.

#### *Recidief na eerdere resectie*

- Chirurgische behandeling c.q. re-resectie van singulaire recidieven is onderzocht in enkele retrospectieve studies van niet-kleincellige longcarcinomen.<sup>68-70</sup> Patiënten met een recidief van deze tumoren en in goede conditie kunnen baat hebben bij een re-resectie (bewijsklasse II).<sup>68, 69</sup> Indien de algemene conditie goed is, de patiënt relatief jong en het interval sinds de eerste behandeling meer dan 5 maanden bedraagt kan de mediane overleving na de tweede operatie 10 maanden bedragen. Dit geldt mogelijk ook voor andere tumortypen.<sup>70</sup>

#### *Switch systemische therapie*

Richtlijn: Hersenmetastasen van solide tumoren bij volwassenen

- Bij een recidief HM met gelijktijdig systemische tumoractiviteit gaat de voorkeur uit naar (een switch van) systemische therapie, mits aannemelijk is dat deze therapie ook effect zal hebben op de hersenmetastasen.

### Module 3 - Asymptomatische hersenmetastasen

De indicatie tot screenend onderzoek naar asymptomatische HM wordt gesteld door de behandelend orgaanspecialist. Lokale behandeling van asymptomatische HM kan overwogen worden als wordt verondersteld dat ze binnen afzienbare tijd klachten zullen geven (bijvoorbeeld indien > 2cm, lokalisatie in eloquente hersengebieden en wanneer er sprake is van veel perifocaal oedeem), of als het een solitaire HM betreft waarbij curatie mogelijk is door lokale therapie (resectie of SRT). Het alternatief is vervolgen middels MRI en behandelen bij aangetoonde progressie. Het type behandeling is niet anders dan die van symptomatische HM.

Indien er ook sprake is van extracraniële progressie bij voor systemische therapie gevoelige tumoren kan systemische behandeling als eerste behandeling worden overwogen. Radiotherapie of resectie kan dan worden uitgesteld tot klinische of radiologische progressie wordt vastgesteld.<sup>49, 71, 72</sup>

### Module 4 – Systemische behandeling van hersenmetastasen

Voor een aantal typen tumoren bestaan systemische therapieën waarvan effect op hersenmetastasen verwacht kan worden.

#### Chemotherapie / hormoontherapie

Chemotherapie kan de behandeling van eerste keus zijn bij sterk chemosensitieve tumoren, zoals kleincellig longcarcinoom (SCLC), kiemceltumoren en mammacarcinoom. Hetzelfde geldt voor hormoontherapie bij hormoongevoelige tumoren zoals het mammacarcinoom.

#### Doelgerichte therapie

Doelgerichte therapieën (targeted therapies, TT) zijn de laatste jaren sterk in opkomst en worden ook steeds meer ingezet voor de behandeling van HM. Een intracraniële respons kan binnen dagen optreden.

Van de patiënten met HM van een **niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)** heeft ongeveer 10-15% een mutatie in het epidermal growth factor receptor (EGFR)-gen en 5% een translocatie van het anaplastisch lymfoom kinase (ALK)-gen.<sup>73, 74</sup>

In het geval van een EGFR-mutatie bij *asymptomatische HM* is moleculaire therapie mogelijk met een EGFR-tyrosinekinase remmer (TKI), bij voorkeur osimertinib.<sup>75</sup> Ook bij *symptomatische HM* valt systemische therapie met osimertinib te overwegen als initiële therapie, indien de symptomen niet te ernstig zijn (dan geniet lokale behandeling de voorkeur). Indien er tijdens behandeling met een 1<sup>e</sup> of 2<sup>e</sup> generatie EGFR-TKI progressieve, symptomatische HM optreden, overweeg dan eerst lokale behandeling en start vervolgens osimertinib, of start daar direct mee. Bij asymptomatische patiënten en stabiel symptomatische patiënten (≥2 weken na laatste gift corticosteroiden) wordt een mediane progressie-vrije overleving van tenminste 18.6 maanden bij gebruik van osimertinib versus 13.9 maanden bij gebruik van standaard EGFR-TKI's (gefitinib of erlotinib) gevonden.<sup>75</sup> In beide behandelgroepen bestond echter ruime spreiding in de overleving, met een aanzienlijk aantal zeer lange (>jaren) overlevers. Er is een intracraniële responskans (objective response rate, ORR) van 66% beschreven bij osimertinib, in vergelijking met 43% bij standaard EGFR-TKI's bij dezelfde patiëntengroep.<sup>75</sup>

Richtlijn: Hersenmetastasen van solide tumoren bij volwassenen

Bij patiënten met NSCLC met een ALK-translocatie kan een ALK-tyrosinekinase remmer worden gegeven, voorkeur voor alectinib danwel brigatinib. Crizotinib heeft minder goede penetratie van de bloed-hersenbarrière.<sup>76</sup> Overweeg ook bij deze patiënten of initieel met deze therapie kan worden gestart, in plaats van lokale behandeling. De intracraniële responskans ligt in dezelfde orde van grootte als de EGFR-tyrosinekinase remmers.<sup>77-79</sup>

#### EGFR-TKI's

1<sup>e</sup> generatie: erlotinib, gefitinib

2<sup>e</sup> generatie: afatinib

3<sup>e</sup> generatie: osimertinib<sup>BHB</sup> (beschikbaar sinds januari 2020, minder bijwerkingen, betere penetratie bloed-hersenbarrière)

#### ALK-TKI's

1<sup>e</sup> generatie: crizotinib

Volgende generatie: ceritinib, alectinib<sup>BHB</sup>

Overig: lorlatinib, brigatinib<sup>BHB</sup>

**Tekstvak 1. Generaties EGFR- en ALK-TKI's. BHB: betere penetratie bloed-hersenbarrière.**

Bij ongeveer 40-60% van de patiënten met een **melanoom** is er een mutatie in codon 600 van het BRAF-gen. Bij patiënten met hersenmetastasen van een BRAF-gemuteerd melanoom, is er een ongeveer 40% intracraniële responskans op behandeling met een BRAF-tyrosinekinase remmer (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib).<sup>80</sup> Toevoeging van een MEK-remmer (respectievelijk cobimetinib, trametinib en binimetinib), welke aangrijpt op een andere stap in de eiwitcascade, kan de intracraniële responskans verder verhogen; de studie van Davies et al liet een responskans van 58% zien bij dabrafenib-trametinib.<sup>81</sup> Er bestaat geen studie die alle combinaties van BRAF- en MEK-remmers direct met elkaar vergelijkt, maar uit analyse van beschikbare studies blijkt dat de combinaties vergelijkbare progressie-vrije overleving en responskansen hebben, met mogelijk wel verschillen in bijwerkingenprofielen.<sup>82</sup> Veel voorkomende bijwerkingen van deze therapieën zijn koorts, huidreacties (uitslag, fotosensitiviteit, droge huid), diarree, misselijkheid, artralgie en pneumonitis.

Ongeveer 15% van de **mammacarcinomen** is Her2-positief, 40% van de patiënten met Her2-positief mammacarcinoom ontwikkelt hersenmetastasen in de loop van de ziekte.<sup>83, 84</sup> Op basis van de beschikbare literatuur is er weinig onderbouwing voor monotherapie met een doelgerichte therapie, zoals trastuzumab, lapatinib, trastuzumab + lapatinib of trastuzumab + pertuzumab. De landelijke richtlijn Hersenmetastasen adviseert wel trastuzumab + emtansine (T-DM1, een antilichaam-toxine conjugaat) als eerste keuze bij HM van een Her2Neu-positief mammacarcinoom en capecitabine + lapatinib als tweede keuze.<sup>85-87</sup> Bij niet eerder systemisch behandelde patiënten kan ook gekozen worden voor chemotherapie in combinatie met trastuzumab + pertuzumab, hoewel daar geen onderbouwing voor is.

Ten tijde van SRT dienen doelgerichte therapie en chemotherapie onderbroken te worden. Voor gemcitabine, erlotinib, vemurafenib en T-DM1 geldt dat dit minimaal 1 week voor tot minimaal 1 week na SRT gestaakt moet worden. Overweeg onderbreking van de overige doelgerichte therapieën en chemotherapie anders dan deze middelen 3 dagen voor tot 3 dagen na SRT.

#### Immunotherapie

Immunotherapie bij hersenmetastasen is in ontwikkeling. Hoewel de intracraniële respons langdurig kan aanhouden, duurt het vaak minstens een aantal weken tot maanden voordat effect optreedt.<sup>88-90</sup> De conditie en levensverwachting van de patiënt dienen dus voldoende goed/lang te zijn om van een eventueel effect van immunotherapie te kunnen profiteren.

Bij **melanoom** wordt bij een patiënt met *asymptomatische HM* de voorkeur gegeven voor behandeling met immunotherapie. Immunotherapie bestaat bij melanoom uit immuun-checkpoint inhibitoren (ICIs) tegen cytotoxic T-lymphocyt associated antigen (CTLA-4, zoals ipilimumab) en tegen de programmed cell death-1 receptor (PD-1, zoals nivolumab en pembrolizumab), wat zorgt voor T-cel activatie. De combinatie van

Richtlijn: Hersenmetastasen van solide tumoren bij volwassenen

ipilimumab met nivolumab gaf in studieverband een intracranieële responskans van 57% bij asymptomatische HM, met een 6- en 9-maanden intracranieële progressie vrije overleving van respectievelijk 64,2% en 59,5%. Na een jaar was maar liefst 81.5% van alle patiënten nog in leven in diezelfde studie.<sup>91</sup> De intracranieële responskans van monotherapie ipilimumab is vergelijkbaar met de extracranieële responskans en ligt rond de 24%, met een mediane intracranieële progressievrije overleving van 1,5 maanden bij asymptomatische patiënten.<sup>90</sup> De intracranieële responskans van monotherapie pembrolizumab is 22% (kleine studie; 4 van 18 patiënten), zonder inzicht in progressievrije overleving in die studie.<sup>92</sup> Bij monotherapie nivolumab werd een responskans van 20% gezien met een mediane intracranieële progressievrije overleving van 2,5 maanden.<sup>93</sup> Bij *symptomatische HM* of HM die snelle progressie vertonen kan eerst lokale behandeling of – indien een BRAF-mutatie aanwezig is – BRAF/MEK remming worden overwogen. In een studie naar symptomatische HM, behandeld met ipilimumab in combinatie met nivolumab en waarbij 12 van de 18 patiënten tevens corticosteroïden gebruikten, lag de intracranieële responskans op 22,2% en is de intracranieële progressievrije overleving 1,2 maanden.<sup>94</sup>

Het combineren van immunotherapie met BRAF/MEK remming levert te veel toxiciteit op, waardoor deze combinatie in de praktijk niet meer wordt voorgeschreven.<sup>95, 96</sup>

Bovengenoemde ICIs kunnen ook bij **niet-kleincellig longcarcinoom** (NSCLC) worden ingezet. Monotherapie met een ICI lijkt voor vergelijkbare tot iets lagere overleving te zorgen bij patiënten met asymptomatische HM, vergeleken met patiënten zonder HM.<sup>97</sup>

**Immuun-gemedieerde bijwerkingen** van het perifere zenuwstelsel (PZS) en de neuromusculaire overgang komen voor bij elke vorm van ICI.<sup>98</sup> Meest voorkomend zijn hersenzenuwuitval en polyradiculopathie. Andere presentaties zijn sensibele neuropathie, dunne vezelneuropathie, mononeuritis multiplex en het Guillain-Barré syndroom (GBS). Myasthenia gravis (MG) wordt vaker met anti-PD-(L)1 therapie geassocieerd en gaat in 30% van de gevallen gepaard met een myocarditis, wat een levensbedreigende aandoening is en waarvoor altijd de cardioloog geconsulteerd moet worden.

Het centraal zenuwstelsel (CZS) is minder vaak betrokken, meestal bij nivolumab of de combinatie hiervan met ipilimumab.<sup>99</sup> Vaak betreft het specifieke symptomen zoals hoofdpijn en duizeligheid (0% tot 27% gerapporteerd), maar ook ernstigere beelden zoals aseptische meningitis, encephalomyelitis en posterior reversibele encephalopathy (PRES) (vrij zeldzaam) kunnen voorkomen. Alhoewel het strikt genomen geen bijwerking van het zenuwstelsel is, komt hypofysitis relatief vaak voor, zich presenterend als (hevige) hoofdpijn, visusklachten en/of uitval van de hypofyse assen. Tenslotte kunnen immuungemedieerde aandoeningen van het CZS, zoals autoimmuun-encefalitis, maar ook multipole sclerose of een bekende CIPD, geluxeed worden door ICIs; zie hiervoor het uitstekende overzicht van Zekeridou et al.<sup>100</sup> Een bekende (neurologische) immuungemedieerde aandoening is een relatieve contra-indicatie voor het starten met ICIs. Bovenbeschreven bijwerkingen kunnen binnen enkele weken tot maanden na behandeling optreden. Behandeling met steroïden, discontinuatie van de ICI of behandeling specifiek gericht op het neurologische syndroom (bijvoorbeeld IVIg bij GBS, plasmaferese bij MG) kan geïndiceerd zijn.

Immunotherapie kan worden gecontinueerd ten tijde van SRT. Wees uiterst terughoudend met het gebruik van dexamethason tijdens (met name bij start van) immunotherapie, aangezien deze middelen een tegengesteld effect (suppressie vs. activatie) hebben.<sup>101, 102</sup>

## Module 5 – WBRT bij hersenmetastasen

Het effect van WBRT op overleving is voor de meeste type tumoren niet goed bekend, belangrijk te weten is dat ongeveer de helft van de patiënten met hersenmetastasen overlijdt ten gevolge van systemische ziekteactiviteit.

Bij een grote groep patiënten met hersenmetastasen van een niet-kleincellig longcarcinoom biedt WBRT in vergelijking met palliatieve therapie met steroïden géén overlevingsvoordeel en een heel beperkt voordeel op in kwaliteit van leven.<sup>2</sup> Overlevingswinst werd vooral gezien bij patiënten met gunstige prognostische factoren (KPS  $\geq$  70, jonger dan 70 jaar, geen uitgebreide extracranieële ziekte activiteit).<sup>53</sup>

Richtlijn: Hersenmetastasen van solide tumoren bij volwassenen

De responskans van WBRT is afhankelijk van het type primaire tumor. Zelfs bij radiosensitieve hersentumoren zoals mammacarcinoom toont slechts de helft een respons.<sup>103</sup> Melanomen zijn minder radiosensitief en tonen een responskans van zo'n 20%.<sup>90, 103</sup>

Het doel van WBRT is optimale palliatie. WBRT heeft bij patiënten met een zeer beperkte levensverwachting (RPA klasse 3) meestal geen zin, aangezien het 6 weken kan duren voordat het effect ervan maximaal is en de therapie in de eerste weken gepaard gaat met vermoeidheid en haarverlies. De mediane overleving van patiënten met multipele HM, die behandeld worden met WBRT varieert in de meeste studies van 2 tot 6 maanden.<sup>104, 105</sup> Er wordt in de praktijk een diversiteit aan fractioneringsschema's toegepast, variërend van 5x4 Gy tot 10x3Gy. Er is geen duidelijk verschil in effectiviteit aangetoond tussen deze fractioneringsschema's (bewijsklasse I).<sup>104-106</sup> In Nederland wordt in het algemeen gekozen voor een schema van 5x4 Gy.

Het toepassen van WBRT na SRT of resectie van 1-3 hersenmetastasen biedt geen overlevingsvoordeel.<sup>48</sup> Wel geeft het ten opzichte van observatie een betere "brain control"; d.w.z. dat er minder kans is op het ontstaan van recidief metastasen en nieuwe hersenmetastasen elders in het brein. Ook verlaagt WBRT het percentage "neurological deaths". Het toepassen van WBRT na resectie of SRT van HM heeft geen toegevoegde waarde en wordt derhalve niet geadviseerd.

## Referenties

1. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(1):48-54.
2. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*. 1996;78(8):1781-8.
3. Posner JB. Management of brain metastases. *Rev Neurol (Paris)*. 1992;148(6-7):477-87.
4. Sagar SM. Neurologic complications of cancer By Jerome B. Posner, MD Philadelphia, FA Davis, 1995 482 pp, illustrated, \$99.00. *Annals of Neurology*. 1996;39(2):279-.
5. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol*. 2005;75(1):5-14.
6. Schouten LJ, Rutten J, Huvencuers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 2002;94(10):2698-705.
7. Landelijke Richtlijn Hersenmetastasen: Federatie Medisch Specialisten; 2011, last revised 27-08-2020 [Available from: [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/hersenmetastasen/startpagina\\_hersenmetastasen.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/hersenmetastasen/startpagina_hersenmetastasen.html)].
8. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahm F, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol*. 2021.
9. Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol*. 1992;31(3):268-73.
10. Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol*. 1978;19:579-92.
11. Greenberg H, Chandler WF, Sandler HM, ebrary I. Brain tumors. New York: Oxford University Press; 1999.
12. Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol*. 1999;44(3):275-81.
13. Suzuki K, Yamamoto M, Hasegawa Y, Ando M, Shima K, Sako C, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. *Lung Cancer*. 2004;46(3):357-60.
14. Hochstenbag MM, Twijnstra A, Hofman P, Wouters EF, ten Velde GP. MR-imaging of the brain of neurologic asymptomatic patients with large cell or adenocarcinoma of the lung. Does it influence prognosis and treatment? *Lung Cancer*. 2003;42(2):189-93.
15. Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). *Cancer*. 2008;112(8):1827-34.
16. Bydder GM. Contrast media in MRI : international workshop Berlin, February 1-3, 1990 Bussum, Netherlands: Medicom; 1990 [Available from: <http://books.google.com/books?id=JadqAAAAMAAJ>].
17. Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB, Hoffman JC, Jr. Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991;12(2):293-300.
18. Sze G, Milano E, Johnson C, Heier L. Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990;11(4):785-91.
19. Grzesiakowska U, Tacikowska M. An assessment of the effectiveness of magnetic resonance imaging in delayed sequences after administration of Gd-DTPA contrast in the detection of metastatic lesions in the brain. *Med Sci Monit*. 2002;8(1):MT21-4.
20. Yuh WT, Tali ET, Nguyen HD, Simonson TM, Mayr NA, Fisher DJ. The effect of contrast dose, imaging time, and lesion size in the MR detection of intracerebral metastasis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(2):373-80.
21. Friedman WA, Sceats DJ, Jr., Nestok BR, Ballinger WE, Jr. The incidence of unexpected pathological findings in an image-guided biopsy series: a review of 100 consecutive cases. *Neurosurgery*. 1989;25(2):180-4.
22. 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.
23. Moller AKH, Loft A, Berthelsen AK, Pedersen KD, Graff J, Christensen CB, et al. 18F-FDG PET/CT as a Diagnostic Tool in Patients with Extracervical Carcinoma of Unknown Primary Site: A Literature Review. *ONCOLOGIST -MIAMISBURG-*. 2011;16(4):445-51.
24. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2009;19(3):731-44.
25. Agazzi S, Pampallona S, Pica A, Vernet O, Regli L, Porchet F, et al. The origin of brain metastases in patients with an undiagnosed primary tumour. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004;146(2):153-7.
26. Latief KH, White CS, Protopapas Z, Attar S, Krasna MJ. Search for a primary lung neoplasm in patients with brain metastasis: is the chest radiograph sufficient? *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168(5):1339-44.

27. van de Pol M, van Aalst VC, Wilmink JT, Twijnstra A. Brain metastases from an unknown primary tumour: which diagnostic procedures are indicated? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(3):321-3.
28. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*. 2012;30(4):419-25.
29. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(2):510-4.
30. Sperduto PW, Jiang W, Brown PD, Braunstein S, Sneed P, Wattson DA, et al. Estimating Survival in Melanoma Patients With Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Melanoma Using Molecular Markers (Melanoma-molGPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99(4):812-6.
31. Sperduto PW, Mesko S, Li J, Cagney D, Aizer A, Lin NU, et al. Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient. *J Clin Oncol*. 2020;38(32):3773-84.
32. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol*. 2017;3(6):827-31.
33. Sperduto PW, Mesko S, Li J, Cagney D, Aizer A, Lin NU, et al. Beyond an Updated Graded Prognostic Assessment (Breast GPA): A Prognostic Index and Trends in Treatment and Survival in Breast Cancer Brain Metastases From 1985 to Today. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;107(2):334-43.
34. Sperduto PW, Fang P, Li J, Breen W, Brown PD, Cagney D, et al. Estimating survival in patients with gastrointestinal cancers and brain metastases: An update of the graded prognostic assessment for gastrointestinal cancers (GI-GPA). *Clin Transl Radiat Oncol*. 2019;18:39-45.
35. Sperduto PW, Deegan BJ, Li J, Jethwa KR, Brown PD, Lockney N, et al. Estimating survival for renal cell carcinoma patients with brain metastases: an update of the Renal Graded Prognostic Assessment tool. *Neuro Oncol*. 2018;20(12):1652-60.
36. 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):1485-9.
37. 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):675-80.
38. 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.
39. 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):1665-72.
40. 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):427-34.
41. Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastases: the patients' perspective regarding complications. *Am J Clin Oncol*. 2005;28(2):173-9.
42. 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.
43. Rades D, Pluemer A, Veninga T, Hanssens P, Dunst J, Schild SE. Whole-brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for patients in recursive partitioning analysis classes 1 and 2 with 1 to 3 brain metastases. *Cancer*. 2007;110(10):2285-92.
44. 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):583-90.
45. 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):1470-6.
46. 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):1049-60.



Richtlijn: Hersenmetastasen van solide tumoren bij volwassenen

47. 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):1040-8.
48. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villà 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):134-41.
49. van den Bent MJ. The role of chemotherapy in brain metastases. *Eur J Cancer.* 2003;39(15):2114-20.
50. Colleoni M, Graiff C, Nelli P, Vicario G, Sgarbossa G, Pancheri F, et al. Activity of combination chemotherapy in brain metastases from breast and lung adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol.* 1997;20(3):303-7.
51. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EF, Groen HJ, Karnicka H, Lewinski T, et al. Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy--a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2000;18(19):3400-8.
52. Seute T, Leffers P, Wilmink JT, ten Velde GP, Twijnstra A. Response of asymptomatic brain metastases from small-cell lung cancer to systemic first-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2079-83.
53. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, Faivre-Finn C, Wilson P, McColl E, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2016;388(10055):2004-14.
54. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ, Levetiracetam Monotherapy Study G. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2007;68(6):402-8.
55. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, Brasher PM, Sutherland G, Stewart D, et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci.* 2003;30(2):106-12.
56. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000;54(10):1886-93.
57. Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96(1):97-102.
58. Garcia GCTE, Bockel S, Majer M, Ammari S, Smits M. *Imaging of Brain Metastases: Diagnosis and Monitoring.* 2020.
59. Smits M. *CNS Involvement in Non-CNS Tumors.* 2019.
60. Weingarten N, Kruser TJ, Bloch O. Symptomatic radiation necrosis in brain metastasis patients treated with stereotactic radiosurgery and immunotherapy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;179:14-8.
61. Walker AJ, Ruzevick J, Malayeri AA, Rigamonti D, Lim M, Redmond KJ, et al. Postradiation imaging changes in the CNS: how can we differentiate between treatment effect and disease progression? *Future Oncol.* 2014;10(7):1277-97.
62. Colaco RJ, Martin P, Kluger HM, Yu JB, Chiang VL. Does immunotherapy increase the rate of radiation necrosis after radiosurgical treatment of brain metastases? *J Neurosurg.* 2016;125(1):17-23.
63. Thust SC, van den Bent MJ, Smits M. Pseudoprogression of brain tumors. *J Magn Reson Imaging.* 2018;48(3):571-89.
64. Wang Y, Deng W, Li N, Neri S, Sharma A, Jiang W, et al. Combining Immunotherapy and Radiotherapy for Cancer Treatment: Current Challenges and Future Directions. *Frontiers in Pharmacology.* 2018;9(185).
65. Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, Alexander BM, Redig AJ, Schoenfeld JD, et al. Immunotherapy and Symptomatic Radiation Necrosis in Patients With Brain Metastases Treated With Stereotactic Radiation. *JAMA Oncol.* 2018;4(8):1123-4.
66. Yilmaz MT, Elmali A, Yazici G. Abscopal Effect, From Myth to Reality: From Radiation Oncologists' Perspective. *Cureus.* 2019;11(1):e3860.
67. Chao ST, Barnett GH, Vogelbaum MA, Angelov L, Weil RJ, Neyman G, et al. Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy. *Cancer.* 2008;113(8):2198-204.
68. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Hess KR, Taylor SH. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg.* 1995;83(4):600-4.
69. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg.* 1993;79(2):210-6.
70. Arbit E, Wroński M, Burt M, Galicich JH. The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 1995;76(5):765-73.
71. Gerstner ER, Fine RL. Increased permeability of the blood-brain barrier to chemotherapy in metastatic brain tumors: establishing a treatment paradigm. *J Clin Oncol.* 2007;25(16):2306-12.

Richtlijn: Hersenmetastasen van solide tumoren bij volwassenen

72. Boogerd W, de Gast GC, Dalesio O. Temozolomide in advanced malignant melanoma with small brain metastases: can we withhold cranial irradiation? *Cancer*. 2007;109(2):306-12.
73. Gow CH, Chang YL, Hsu YC, Tsai MF, Wu CT, Yu CJ, et al. Comparison of epidermal growth factor receptor mutations between primary and corresponding metastatic tumors in tyrosine kinase inhibitor-naïve non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2009;20(4):696-702.
74. Preusser M, Berghoff AS, Ilhan-Mutlu A, Magerle M, Dinhof C, Widhalm G, et al. ALK gene translocations and amplifications in brain metastases of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2013;80(3):278-83.
75. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;JCO2018783118.
76. Petrelli F, Lazzari C, Ardito R, Borrono K, Bulotta A, Conti B, et al. Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: A systematic review and pooled analysis of 21 studies. *PLoS One*. 2018;13(7):e0201425.
77. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn MJ, et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1881-8.
78. Enriqueta F, Sergey O, Keunchil P, Chong-Jen Y, Chun-Ming T, Makoto N, et al. ASCEND-3: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in ALKi-naïve adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15\_suppl):8060-.
79. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC, Hughes B, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(7):661-8.
80. Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1087-95.
81. Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):863-73.
82. Hamid O, Cowey CL, Offner M, Faries M, Carvajal RD. Efficacy, Safety, and Tolerability of Approved Combination BRAF and MEK Inhibitor Regimens for BRAF-Mutant Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11).
83. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(14):1273-83.
84. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Kaufman PA, Tan-Chiu E, Tripathy D, et al. Central Nervous System Metastases in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Incidence, Treatment, and Survival in Patients from registHER. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(14):4834-43.
85. Larsen PB, Kümler I, Nielsen DL. A systematic review of trastuzumab and lapatinib in the treatment of women with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(7):720-7.
86. Lin NU, Carey LA, Liu MC, Younger J, Come SE, Ewend M, et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):1993-9.
87. Bartsch R, Berghoff A, Pluschnig U, Bago-Horvath Z, Dubsky P, Rottenfusser A, et al. Impact of anti-HER2 therapy on overall survival in HER2-overexpressing breast cancer patients with brain metastases. *Br J Cancer*. 2012;106(1):25-31.
88. Di Giacomo AM, Ascierto PA, Pilla L, Santinami M, Ferrucci PF, Giannarelli D, et al. Ipilimumab and fotemustine in patients with advanced melanoma (NIBIT-M1): an open-label, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):879-86.
89. Weber JS, Amin A, Minor D, Siegel J, Berman D, O'Day SJ. Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial. *Melanoma Res*. 2011;21(6):530-4.
90. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(5):459-65.
91. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*. 2018;379(8):722-30.
92. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):976-83.
93. Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):672-81.

Richtlijn: Hersenmetastasen van solide tumoren bij volwassenen

94. Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, Lao CD, Moschos SJ, Hamid O, et al. Safety and Efficacy of the Combination of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Melanoma and Asymptomatic or Symptomatic Brain Metastases (CheckMate 204). *Neuro Oncol.* 2021.
95. Amin A, Lawson DH, Salama AK, Koon HB, Guthrie T, Jr., Thomas SS, et al. Phase II study of vemurafenib followed by ipilimumab in patients with previously untreated BRAF-mutated metastatic melanoma. *J Immunother Cancer.* 2016;4:44.
96. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, Robert C, Lewis K, Protsenko S, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF(V600) mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10240):1835-44.
97. El Rassy E, Botticella A, Kattan J, Le P echoux C, Besse B, Hendriks L. Non-small cell lung cancer brain metastases and the immune system: From brain metastases development to treatment. *Cancer Treat Rev.* 2018;68:69-79.
98. Geurts M, van der Veldt AAM, van den Bent MJ. Neurologische bijwerkingen van immuuntherapie met checkpoint remmers. *Tijdsch Neurol Neurochir.* 2021;122(4):139-45.
99. M ohn N, Beutel G, Gutzmer R, Ivanyi P, Satzger I, Skripuletz T. Neurological Immune Related Adverse Events Associated with Nivolumab, Ipilimumab, and Pembrolizumab Therapy-Review of the Literature and Future Outlook. *J Clin Med.* 2019;8(11).
100. Zekeridou A, Lennon VA. Neurologic Autoimmunity in the Era of Checkpoint Inhibitor Cancer Immunotherapy. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(9):1865-78.
101. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3193-8.
102. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(28):2872-8.
103. Hauswald H, Dittmar J-O, Habermehl D, Rieken S, Sterzing F, Debus J, et al. Efficacy and toxicity of whole brain radiotherapy in patients with multiple cerebral metastases from malignant melanoma. *Radiation Oncology.* 2012;7(1):130.
104. Tsao MN, Lloyd N, Wong R, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):CD003869.
105. Pease NJ, Edwards A, Moss LJ. Effectiveness of whole brain radiotherapy in the treatment of brain metastases: a systematic review. *Palliat Med.* 2005;19(4):288-99.
106. 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 Neuro-Oncol Journal of Neuro-Oncology.* 2010;96(1):17-32.
107. WHO Performance status: NHS; [Available from: [https://www.nbt.nhs.uk/sites/default/files/filedepot/incoming/WHO\\_Performance\\_Status.doc](https://www.nbt.nhs.uk/sites/default/files/filedepot/incoming/WHO_Performance_Status.doc).

## Bijlagen

### Bijlage 1 – Schalen voor bepaling van de functionele toestand

#### Karnofsky Performance Status (KPS)<sup>7</sup>

Score	Omschrijving
100	Normaal, geen klachten, geen aanwijzingen voor ziekte
90	In staat tot normale activiteit, geringe verschijnselen
80	Normale activiteit met inspanning, enige verschijnselen
70	ADL zelfstandig, niet in staat tot normale activiteit
60	Heeft soms hulp nodig, goed zelfredzaam
50	Heeft veel hulp nodig en frequente medische verzorging
40	Ernstig beperkt, speciale hulp en zorg nodig
30	Ernstig beperkt, opgenomen in ziekenhuis, geen onmiddellijke levensbedreiging
20	Erg ziek, actieve ondersteunende behandeling nodig
10	Moribund

#### WHO performance status<sup>107</sup>

Grade	Explanation of activity
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

Richtlijn: Hersenmetastasen van solide tumoren bij volwassenen

## Bijlage 2 – Graded Prognostic Assessment (GPA)

Op basis van de GPA-score worden de patiënten in vier prognostische groepen verdeeld (zie onderstaande tabel). In het onderzoek van Sperduto was de verdeling als volgt: GPA score 0-1: 10%, GPA score 1.5-2.5: 16%, GPA score 3: 61%, GPA score 3.5-4: 13%.

Prognostic factor	GPA scoring criteria		
	0	0.5	1.0
Age	>60	50 to 59	<50
KPS	<70	70 to 80	90 to 100
No of BM	>3	2 to 3	1
ECM	Present	n/a	Absent

Abbreviations: KPS, Karnofsky performance scale; BM, brain metastases; ECM, extracranial metastases; n/a, not applicable

Op <http://www.brainmetgpa.com/> kan men Disease Specific (DS)-GPA scores en de daarbij horende geschatte overleving van patiënten met hersenmetastasen eenvoudig bepalen. Onderstaande tabellen zijn afgeleid en geüpdatet volgens de laatste artikelen van Sperduto et al (zie de bronverwijzing achter de titel per tabel).

Melanoma-moIGPA <sup>31</sup>					
Prognostic factor	GPA scoring criteria				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Age, y	≥70	<70	n/a	n/a	n/a
KPS	≤70	80	90-100	n/a	n/a
ECM	Present	n/a	Absent	n/a	n/a
No. of BM	>5	2-4	1	n/a	n/a
BRAF gene status	Negative/unknown	Positive	n/a	n/a	n/a

Abbreviations: BM, brain metastases; ECM, extracranial metastases; GPA, Graded Prognostic Assessment; KPS, Karnofsky performance status; n/a, not applicable  
GPA score per prognostic criterium is added up to gain a sum score. Median survival by sum score GPA (in months): 0-1.0 = 4.9, 1.5-2.0 = 8.3, 2.5-3.0 = 15.8, 3.5-4.0 = 34.1.

Lung-moIGPA (NSCLC) <sup>31</sup>					
Prognostic Factor	GPA scoring criteria				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Age, y	≥70	<70	n/a	n/a	n/a
KPS	≤70	80	90-100	n/a	n/a
ECM	Present	n/a	Absent	n/a	n/a
No. of BM	≥5	1-4	n/a	n/a	n/a
Gene status (for adenocarcinoma)	EGFR neg/unknown and ALK neg/unknown	n/a	EGFR pos or ALK pos	n/a	n/a

Abbreviations: BM, brain metastasis; ECM, extracranial metastases; GPA, graded prognostic assessment; KPS, Karnofsky Performance Status; MS, median survival; n/a, not applicable; neg/unk, negative or unknown; NSCLC, non-small-cell lung cancer; pos, positive.  
GPA score per prognostic criterium is added up to gain a sum score. Median survival by sum score GPA: Adenocarcinoma (in months): 0-1.0 = 6.9; 1.5-2.0 = 13.7, 2.5-3.0 = 26.5; and 3.5-4.0 = 46.8; nonadenocarcinoma (in months): 0-1.0 = 5.3; 1.5-2.0 = 9.8; 2.5-3.0 = 12.8.

## Richtlijn: Hersenmetastasen van solide tumoren bij volwassenen

<b>Breast Cancer GPA<sup>31</sup></b>					
<i>Prognostic Factor</i>	<i>GPA scoring criteria</i>				
	<b>0.0</b>	<b>0.5</b>	<b>1.0</b>	<b>1.5</b>	<b>2.0</b>
<b>KPS</b>	≤ 50	60	70–80	90–100	-
<b>Age</b>	≥ 60	< 60	-	-	-
<b>No. of BM</b>	≥2	1	n/a	n/a	n/a
<b>ECM</b>	Present	Absent	n/a	n/a	n/a
<b>Genetic Subtype</b>	Basal	Luminal A	n/a	Her2 or Luminal B	n/a

Abbreviations: KPS, Karnofsky Performance Status; BM, brain metastases; ECM, extracranial metastases; n/a, not applicable

GPA score per prognostic criterium is added up to gain a sum score. Median survival by sum score GPA (in months): 0.5–1.0 = 6, 1.5–2.0 = 13, 2.5–3.0 = 24 and 3.5–4.0 = 36

<b>Renal Cell Carcinoma GPA<sup>35</sup></b>				
<i>Prognostic Factor</i>	<i>GPA scoring criteria</i>			
	<b>0.0</b>	<b>0.5</b>	<b>1.0</b>	<b>2.0</b>
<b>KPS</b>	<80	n/a	80	90-100
<b>ECM</b>	Present	Absent	n/a	n/a
<b>Hgb</b>	≤11	11.1-12.5	>12.5	n/a
<b>No. of BM</b>	>4	1-4	n/a	n/a

Abbreviations: BM, brain metastasis; KPS, Karnofsky Performance Status; ECM, extracranial metastases; Hgb, haemoglobin in g/dL; n/a, not applicable

GPA score per prognostic criterium is added up to gain a sum score. Median survival by sum score GPA (in months): 0.0–1.0 = 4, 1.5–2.0 = 12, 2.5–3.0 = 17 and 3.5–4.0 = 35

<b>GI Cancers GPA<sup>34</sup></b>					
<i>Prognostic Factor</i>	<i>GPA scoring criteria</i>				
	<b>0.0</b>	<b>0.5</b>	<b>1.0</b>	<b>1.5</b>	<b>2.0</b>
<b>KPS</b>	< 80	n/a	80	n/a	90-100
<b>Age</b>	≥60	<60	n/a	n/a	n/a
<b>ECM</b>	Present	Absent	n/a	n/a	n/a
<b>No. of BM</b>	>3	2-3	1	n/a	n/a

Abbreviations: GI, gastro-intestinal; KPS, Karnofsky Performance Status; ECM, extracranial metastases; BM, brain metastases; n/a, not applicable

GPA score per prognostic criterium is added up to gain a sum score. Median survival by sum score GPA (in months): 0.0–1.0 = 3., 1.5–2.0 = 9, 2.5–3.0=12 and 3.5-4.0=17