

Hersenmetastasen

Landelijke richtlijn, Versie: 3.0

Datum Goedkeuring: 01-07-2011

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Landelijke werkgroep
neuro-oncologie

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Epidemiologie en Etiologie	4
Incidentie en relatie met systemische maligniteiten	4
Pathogenese en pathofysiologie	4
Diagnostiek	6
Stroomdiagram	7
Anamnese en neurologisch onderzoek	7
Neuroradiologische diagnostiek	7
Diagnostiek bij onbekende primaire tumor	9
Histologische verificatie van een voor een hersenmetastase verdachte afw	11
Behandeling	14
Stroomdiagram	15
Beslissing tot behandeling	15
Whole Brain Radiotherapy (WBRT)	17
SRS / neurochirurgische resectie met of zonder WBRT	20
Systemische therapie bij symptomatische hersenmetastasen	25
Synchrone hersenmetastasen	30
Asymptomatische hersenmetastasen	32
Recidief hersenmetastasen	36
Symptomatische behandeling bij hersenmetastasen	39
Follow-up	45
Hersenmetastasen en rijvaardigheid	47
Psychosociale zorg en begeleiding	48
Referenties	50
Bijlagen	71
Knelpunteninventarisatie	75
Uitgangsvragen	76
Notities	81
Disclaimer	82

Algemeen

Literatuurbespreking:

Aanleiding

Het optreden van hersenmetastasen is de meest voorkomende neurologische complicatie van solide tumoren. Metastasering naar de hersenen van hematologische maligniteiten (leukemie, lymfoom) komt ook regelmatig voor, maar wordt in deze richtlijn buiten beschouwing gelaten, omdat het een ander diagnostisch- en behandeltraject vraagt. Alle solide tumoren kunnen metastaseren naar de hersenen, meestal laat in het beloop van de ziekte. Bij het frequent voorkomende long- en mammacarcinoom treden hersenmetastasen relatief vaak op. Ongeveer 10-30% van de patiënten met gemetastaseerde solide tumoren ontwikkelt hersenmetastasen. Jaarlijks wordt bij ongeveer 75.000 patiënten in Nederland voor het eerst kanker vastgesteld (www.kankerregistratie.nl), bezocht op 1 juli 2010). Door vergrijzing van de bevolking zal de incidentie van kanker toenemen. Omdat ook de overleving van patiënten met kanker toeneemt, is de verwachting dat het aantal patiënten met hersenmetastasen de komende decennia zal stijgen. Door toenemend gebruik van Magnetic Resonance Imaging (MRI) en andere screeningsmethoden worden ook vaker asymptomatische hersenmetastasen vastgesteld.

Hersenmetastasen kunnen ernstige en invaliderende klachten veroorzaken. Hoofdpijn, cognitieve- en gedragsstoornissen, epileptische insulten en focale uitvalsverschijnselen treden meestal in de loop van dagen tot weken op en hebben een grote impact op het dagelijks functioneren van patiënten en hun naasten.

De overleving van patiënten met hersenmetastasen is gemiddeld slechts 3-4 maanden en wordt bepaald door een aantal factoren, waarvan de aard van de primaire tumor, leeftijd, performance status en de extracraniële tumoractiviteit de belangrijkste zijn (Gaspar, 1997⁷⁶; Sperduto, 2010²³¹). Bij het nemen van beleidsbeslissingen is de prognose van de onderliggende ziekte van doorslaggevend belang. Het doel van de behandeling is een optimale levenskwaliteit voor een zo lang mogelijke periode. Voor welke behandeling wordt gekozen hangt onder andere af van de lokalisatie en het aantal hersenmetastasen maar vooral van bovenstaande factoren. Naast neurochirurgische behandeling en conventionele radiotherapie heeft radiochirurgie het afgelopen decennium een belangrijke plaats gekregen in de behandeling van hersenmetastasen. Ook door nieuwe systemische therapieën nemen de behandelopties voor hersenmetastasen toe. Ontwikkelingen op het gebied van profylactische behandeling en de gevolgen hiervan op het beleid bij asymptomatische hersenmetastasen zijn actueel in de huidige neuro-oncologische praktijk.

Voor bepaling van het beleid bij patiënten met hersenmetastasen is multidisciplinaire samenwerking noodzakelijk.

In verband met de nieuwe inzichten en ontwikkelingen in diagnostiek en behandeling van patiënten met hersenmetastasen is door de Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO) en het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), voorheen de Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC), besloten de landelijke richtlijn voor hersenmetastasen uit 2001, na een eerste revisie in 2004, te herzien.

De huidige richtlijn bestaat uit

- tekst opgesteld op basis van evidence-based literatuuronderzoek ter beantwoording van geïdentificeerde knelpunten uit de dagelijkse praktijk (evidence-based update): Hoofdstuk '[Diagnostiek bij onbekende primaire tumor](#)', '[Histologische verificatie van een voor hersenmetastase verdachte afwijking bij een patiënt bekend met een maligniteit](#)', '[SRS / neurochirurgische resectie met of zonder WBRT](#)', '[Systemische therapie van symptomatische hersenmetastasen](#)', '[Synchrone hersenmetastasen](#)', '[Asymptomatische hersenmetastasen](#)' en '[Recidief hersenmetastasen](#)'.
- tekst van de vorige richtlijn geactualiseerd met relevante literatuur zonder dat daar systematisch literatuuronderzoek voor heeft plaatsgevonden (redactionele update): Hoofdstuk '[Epidemiologie en etiologie](#)', '[Anamnese en neurologisch onderzoek](#)', '[Neuroradiologische diagnostiek](#)', '[Beslissing tot behandeling](#)', '[Whole Brain Radiotherapy](#)', '[Symptomatische behandeling bij hersenmetastasen](#)', '[Follow-up](#)', '[Hersenmetastasen en rijvaardigheid](#)' en '[Psychosociale zorg en begeleiding](#)'. De totstandkoming van de gereviseerde richtlijn werd financieel en methodologisch ondersteund door het IKNL.

Doelstelling

De richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk. De aanbevelingen zijn gebaseerd op een zo hoog mogelijke graad van wetenschappelijk bewijs en consensus binnen de werkgroepleden. De richtlijn biedt de gebruikers inzicht in het tot stand komen van de aanbevelingen. Uitgangspunt zijn de knelpunten die in de dagelijkse praktijk bij patiënten met hersenmetastasen worden signaleerd. De richtlijn behelst het traject van diagnostiek, behandeling, voorlichting en begeleiding van volwassen patiënten met hersenmetastasen van solide tumoren.

De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten en biedt aanknopingspunten voor transmurale afspraken of lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met hersenmetastasen van solide tumoren. Tot deze professionals behoren:

- Basisbehandelaars: neurologen, neurochirurgen, radiotherapeuten, medisch oncologen, longartsen, (oncologie)verpleegkundigen, huisartsen, artsen (werkzaam in de) palliatieve zorg
- Ondersteunende specialisten: radiologen, pathologen
- Gespecialiseerde psychosociale hulpverleners: maatschappelijk werkers, psychologen, psychiaters en specialisten ouderengeneeskunde

Implementatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van de conceptrichtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en met de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn wordt samengevat en integraal aangeboden op www.oncoline.nl. De richtlijn wordt onder de aandacht gebracht van de leden van de LWNO, de Nederlandse ziekenhuizen, oncologiecommissies, en betrokken wetenschappelijke en beroepsverenigingen. Om de bekendheid en implementatie van de richtlijn verder te stimuleren zal deze worden besproken in de regionale tumorwerkgroepen neuro-oncologie van het IKNL.

De werkgroep heeft geen indicatoren ontwikkeld om de mate van implementatie te meten. Dit is vanwege de over het algemeen zeer progressief ongunstige verloop van de aandoening.

Houderschap

De richtlijn zal jaarlijks worden getoetst aan de wetenschappelijke ontwikkelingen door de LWNO. Deze zal als eerstverantwoordelijke van de huidige richtlijn de voorzitter leveren voor deze multidisciplinaire commissie. De commissie draagt de verantwoordelijkheid om tussentijdse peilingen bij de beroepsgroepen te verrichten naar behoefte voor herziening(en) van de huidige richtlijn. Bij essentiële ontwikkelingen kan in overleg met het IKNL worden besloten om tussentijdse amendementen te maken en deze onder de verschillende beroepsgroepen te verspreiden. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om (delen van) de richtlijn te herzien.

Actualisatie

De geldigheidstermijn voor de richtlijn (maximaal 5 jaar na vaststelling) wordt vanuit het IKNL bewaakt. Om verscheidene redenen kan actualisatie eerder nodig zijn dan beoogd. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter worden beargumenteerd, gedocumenteerd en, zo nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

Voor meer informatie over:

- Functie- en beoordelingsschalen: (zie [bijlage 1](#))

- Werkgroep en ondersteuning: (zie [bijlage 2](#))
- Werkwijze: (zie [bijlage 3](#))
- Knelpunten uit de praktijk en uitgangsvragen: (zie [bijlage 4](#))
- Wetenschappelijke onderbouwing: (zie [bijlage 5](#))
- Verantwoording: (zie [bijlage 6](#))
- Onafhankelijkheid werkgroepleden: (zie [bijlage 7](#))
- Gebruikte afkortingen: (zie [bijlage 8](#))

Epidemiologie en Etiologie

Aanbevelingen:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel

Incidentie en relatie met systemische maligniteiten

Literatuurbespreking:

Incidentie en relatie met systemische maligniteiten

De incidentie van hersenmetastasen hangt af van het type en stadium van de primaire tumor. Bij obductiebevindingen uit de jaren '80 bedroeg de incidentie van hersenmetastasen bij patiënten met gemetastaseerde solide tumoren 25%, waarvan ongeveer de helft gedurende het leven was gediagnosticeerd (Posner, 1995¹⁹⁶; textbook Berger). Ongeveer 50% van de hersenmetastasen aangetoond bij obductie zijn enkelvoudige metastasen (Gavrilovic en Posner, 2005⁸⁰). Er wordt gesproken van een solitaire hersenmetastase als er ook in de rest van het lichaam geen andere metastasen aanwezig zijn.

Hoewel vrijwel elke systemische tumor kan uitzaaien naar de hersenen, bestaat er een duidelijke relatie met bepaalde typen tumoren. De primaire tumoren bij patiënten met hersenmetastasen zijn vooral longcarcinomen (30-60%), mammacarcinomen (20%) en melanomen (10%). Hersenmetastasen zijn in 75% van de gevallen afkomstig van deze tumoren. Metastasen van niercel-, tractus digestivus- en gynaecologische tumoren en sarcomen komen minder frequent voor. In het merendeel van patiënten met hersenmetastasen is sprake van elders manifeste gemetastaseerde ziekte (Posner, 1995¹⁹⁶; textbook Berger; Nussbaum, 1996¹⁸⁶; Gavrilovic en Posner, 2005⁸⁰; Schouten, 2002²¹⁴). De primaire tumor blijft onbekend bij 5-10% van de patiënten. Bij obductie wordt dan meestal een long- of soms een niercel- of coloncarcinoom gevonden. Door uitbreiding van de (chemo)therapeutische mogelijkheden bij gemetastaseerde ziekte zal naar verwachting de overleving van patiënten toenemen. Daardoor zullen in de toekomst vaker hersenmetastasen worden vastgesteld van tumoren die niet frequent naar de hersenen metastaseren.

Ongeveer 30% van de patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), 60% van de patiënten met een kleincellig longcarcinoom (SCLC), 20% van de patiënten met een mammacarcinoom stadium IV en 30% van de patiënten met een melanoom stadium IV ontwikkelen symptomatische hersenmetastasen (textbook Berger; Gavrilovic en Posner, 2005⁸⁰; Pestalozzi, 2009¹⁹⁵). Naast het type en stadium van de primaire tumor is de kans op hersenmetastasen ook afhankelijk van genetische en biologische factoren, die per tumortype verschillen (Pestalozzi, 2006¹⁹⁴; Grinberg-Rashi, 2009⁸⁹).

In oudere obductie-studies bleek ongeveer de helft van de patiënten een enkelvoudige hersenmetastase te hebben. (Posner, 1995¹⁹⁶; Gavrilovic en Posner, 2005⁸⁰). Multipole hersenmetastasen komen het meest voor bij patiënten met een melanoom of SCLC.

Pathogenese en pathofysiologie

Literatuurbespreking:

De klinische bevinding dat verschillende tumortypen voorkeurslokalisaties voor metastasering hebben, heeft geleid tot de seed and soil hypothese: specifieke eigenschappen van de tumorcellen leiden tot een specifieke affiniteit voor een bepaald orgaan (Posner, 1995¹⁹⁶; Hart, 1992⁹⁵). De genetische veranderingen die ten grondslag liggen aan specifieke metastasering naar de hersenen zijn het onderwerp van recent uitgebreid onderzoek (Bos, 2009³⁰; Nguyen, 2009¹⁷⁵). Desondanks is de moleculaire basis voor metastasering naar de hersenen voor het grootste deel nog onbekend. Hematogene metastasering is het meest voorkomende mechanisme (Gavrilovic en Posner, 2005⁸⁰). Primaire tumoren metastaseren vaak naar de longen omdat tumorcellen vanuit de veneuze circulatie via het hart in het pulmonale capillaire systeem terechtkomen. Primaire longcarcinomen en longmetastasen verspreiden zich gemakkelijk naar de hersenen omdat 20% van de cardiale output naar de hersenen gaat. In 70% van de patiënten met hersenmetastasen worden ook macroscopische longmetastasen of een primair longcarcinoom aangetoond

(Posner, 1995¹⁹⁶).

Hersenmetastasen nestelen zich bij voorkeur in de waterscheidingsgebieden (grenzen tussen de vaatvoorziening) van de grote cerebrale vaten en in de capillairen en venulen op de overgang van witte naar grijze stof. Tumorcellen of tumoremboliën lopen vast in de circulatie en hechten zich aan orgaan-specifieke receptoren op het endotheel en basale membraan, waarna ze invaseren in het parenchym. Distributie naar het supra- of intratentoriële deel van de hersenen is gerelateerd aan de bloedvoorziening; 80% van de hersenmetastasen is in het cerebrum gelokaliseerd. Focale symptomen worden veroorzaakt door verplaatsing van en druk op hersenweefsel door de metastase en omgevend vasogeen oedeem. Het oedeem ontstaat door een deficiënte bloed-hersenbarrière (blood-brain barrier; BBB) in nieuw gevormde tumorvaten of door aantasting van de BBB in normaal omgevend hersenweefsel. Plasmavocht lekt naar het interstitium in de witte stof en volgt de witte stofbanen in een vingervormig patroon. Het is niet duidelijk of oedeem op zichzelf toxisch is voor de hersenen of dat alle symptomen veroorzaakt worden door het massa-effect (Posner, 1995¹⁹⁶). Vanwege de vooral expansieve groei van hersenmetastasen treedt destructie van hersenweefsel minder vaak op; effectieve behandeling van de hersenmetastasen leidt meestal tot substantiële verbetering of herstel van neurologische klachten. Met name metastasen van het melanoom en het niercelcarcinoom kunnen echter het hersenweefsel microscopisch invaseren. Irritatie van de cortex door de tumor en/ of oedeem veroorzaakt epileptische insulten. Bij melanoommetastasen komt dat relatief vaak voor. Gegeneraliseerde symptomen zijn het gevolg van verhoogde intracraniale druk door de tumormassa en omgevend oedeem. Hydrocephalus en compressie van veneuze vaten of sinussen veroorzaken ook verhoging van de intracraniale druk met bijpassende verschijnselen (Posner, 1995¹⁹⁶).

Een intacte BBB is een vrijplaats voor microscopische hersenmetastasen die soms jaren slapend achter de BBB aanwezig kunnen zijn. De introductie van effectieve systemische chemotherapie leidt tot een toegenomen incidentie van hersenmetastasen als eerste plaats van recidief, doordat de chemotherapie de intacte BBB niet kan passeren (Lin, 2007¹⁵¹; Gavrilovic en Posner, 2005⁸⁰). In aankleurende hersenmetastasen is de BBB verstoord hetgeen niet zonder meer inhoudt dat ieder chemotherapeutikum de verstoorde BBB gemakkelijk passeert. Dit hangt o.a. ook af van de elektrische lading en lipofiliteit van het chemotherapeutikum, de binding aan plasma eiwitten, de grootte van het molecuul en de functie van membraanpompeiwitten (Gerstner en Fine, 2007⁸³).

Conclusies:

Hersenmetastasen zijn in 75% van de gevallen afkomstig van een drietal tumoren: longcarcinoom (SCLC en NSCLC), mammacarcinoom en melanoom. In het merendeel van patiënten met hersenmetastasen is sprake van elders manifeste gemetastaseerde ziekte.

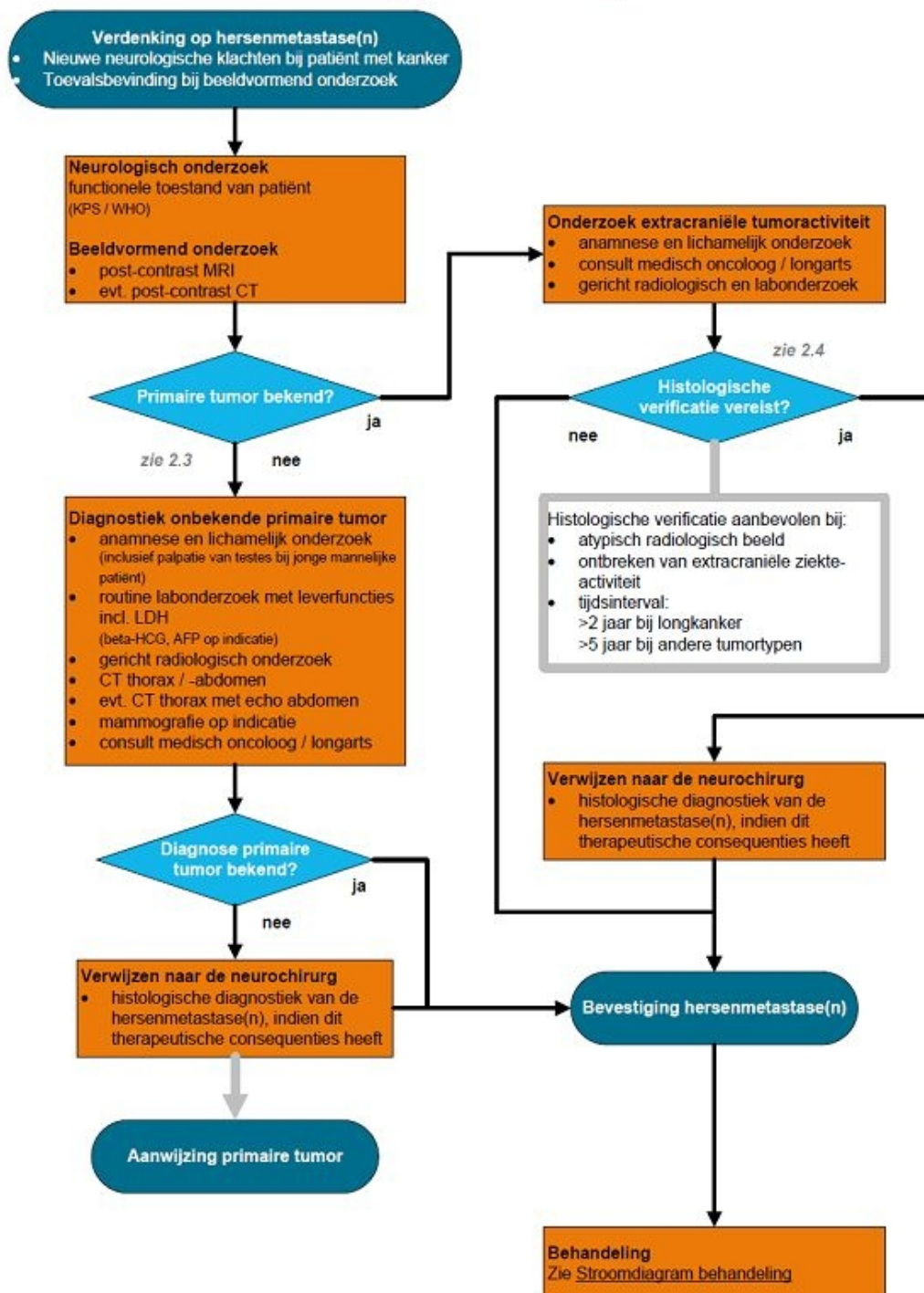
Nussbaum, 1996¹⁸⁶; Gavrilovic en Posner, 2005⁸⁰

Diagnostiek

Aanbevelingen:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Stroomdiagram diagnostiek



Stroomdiagram

Literatuurbespreking:

Anamnese en neurologisch onderzoek

Aanbevelingen:

Omdat de basis van de diagnostiek wordt gevormd door anamnese en neurologisch onderzoek, verdient het de voorkeur deze te laten verrichten door een neuroloog. De functionele toestand van de patiënt is mede bepalend voor het behandelbeleid en dient daarom vast gelegd te worden volgens een van de algemeen gebruikte scoringssystemen (KPS of WHO) (zie [bijlage 1](#)).

Nieuwe neurologische klachten, waaronder hoofdpijn, bij een patiënt met een bekende primaire tumor, dienen aanleiding te zijn tot beeldvormend onderzoek.

Literatuurbespreking:

De basis van de diagnostiek wordt gevormd door anamnese en neurologisch onderzoek. De meest voorkomende presenterende symptomen zijn; hoofdpijn (25-50%), cognitieve- en gedragsstoornissen (15-35%, in sommige studies oplopend tot 75%), epileptische insulten (10-25%), ataxie en loopstoornissen (10-31%), focale uitval (15-33%) en woordvindstoornissen (9-15%). Minder vaak vermelde klachten zijn misselijkheid en/of braken, duizeligheid, sensibiliteitsstoornissen en dysartrie (Posner, 1995¹⁹⁶; Bezjak, 2002²²; Sturdza, 2008²³³; Nussbaum, 1996¹⁸⁶). Bij symptomatische hersenmetastasen is in 29% van de gevallen sprake van één symptoom, in 43% van twee symptomen en in 28% van meer dan twee symptomen (Bezjak, 2002²²). Afwijkingen bij neurologisch onderzoek worden vaker gevonden dan men op grond van de anamnese zou verwachten. Er is geen klassiek klinisch syndroom en het ontbreken van 'typische' tumorhoofdpijn of neurologische afwijkingen bij onderzoek sluiten hersenmetastasen zeker niet uit (Posner, 1995¹⁹⁶). De klassieke tumorhoofdpijn treedt 's ochtends vroeg op en verdwijnt na opstaan. Veel vaker is er sprake van aspecifieke hoofdpijn, echter typische spierspannings-hoofdpijn of klassieke migraine aanvallen komen ook voor als presenterend symptoom van hersenmetastasen. Bij elke vorm van nieuwe hoofdpijn bij een patiënt met een maligniteit dient nader onderzoek te worden verricht: 15-20% van deze patiënten heeft hersenmetastasen (Clouston, 1992⁴⁷). Overigens zijn neurologische klachten en verschijnselen bij patiënten met een maligniteit vaak multi-causaal bepaald en moeten er behalve naar hersenmetastasen ook naar andere, met name metabole en toxische, oorzaken worden gezocht.

Neurologische verschijnselen ontwikkelen zich bij 75% van de patiënten subacuut (in de loop van dagen tot weken). Bij 25% is de presentatie acuut, met epileptische insulten of klachten gelijkend op een herseninfarct of -bloeding. In 5% blijkt er sprake van een bloeding in een metastase, met name in metastasen van melanoom, chorio-, long- en niercelcarcinoom (Posner, 1995¹⁹⁶; Nussbaum 1996¹⁸⁶). Bij 5-15% van de patiënten worden asymptomatische hersenmetastasen gevonden tijdens screeningsonderzoek.

Het verdient aanbeveling de functionele toestand van patiënten vast te leggen met een algemeen aanvaard scoringssysteem, zoals de schaal voor de Karnofsky Performance Status (KPS) of de World Health Organisation (WHO) schaal (zie [bijlage 1](#)). Het behandelingsbeleid is namelijk mede gebaseerd op de functionele toestand van de patiënt.

Conclusies:

De meest voorkomende zich presenterende symptomen van hersenmetastasen zijn; hoofdpijn (25-50%), cognitieve- en gedragsstoornissen (15-35%, in sommige studies oplopend tot 75%), epileptische insulten (10-25%), ataxie en loopstoornissen (10-31%), focale uitval (15-33%) en woordvindstoornissen (9-15%). Posner, 1995¹⁹⁶; Nussbaum 1996¹⁸⁶; Bezjak, 2002²²; Sturdza, 2008²³³

Neuroradiologische diagnostiek

Aanbevelingen:

Het verdient de voorkeur om bij de screening naar hersenmetastasen gebruik te maken van een

post-contrast MRI. Om logistieke redenen kan ook gekozen worden voor een post-contrast CT, bij voorkeur met een dubbele dosis contrast. De klinische waarde van additionele MRI technieken is nog niet duidelijk.

Het verdient de voorkeur om bij patiënten die resectie van een metastase ondergaan een post-operative MRI met en zonder contrast te maken omdat de verdere therapie afhangt van eventuele residuele tumor. Aangezien post-operative aankleuring de beoordeling bemoeilijkt moet deze post-operative MRI binnen 72 uur na de ingreep worden vervaardigd

Literatuurbespreking:

Voor het bepalen van de behandeling is niet alleen de aan- of afwezigheid van metastasen van belang, maar ook het aantal metastasen. In volgorde van sensitiviteit zijn de volgende technieken beschikbaar: Computertomografie (CT) na toediening van intraveneus jodium houdend contrast, MRI en MRI na intraveneuze gadolinium houdend contrast toediening (Cherryman, 1990⁴³; Davis, 1991⁵⁴; Sze, 1990²³⁶; Grzesiakowska en Tacikowska, 2002⁹²; Yuh, 1995²⁶⁹; Schellinger, 1999²¹³). Hierbij moet worden aangetekend dat een onderzoek zonder intraveneuze contrast toediening niet langer als een adequaat diagnostisch onderzoek kan worden beschouwd, dit geldt zowel voor CT als voor MRI. Indien er geen MRI-scan beschikbaar is kan de sensitiviteit van CT worden verbeterd door gebruik van een dubbele dosis contrast, eventueel gevolgd door een verlate opname (Davis 1991⁵⁴). De sensitiviteit van een post-contrast MRI kan ook worden verhoogd door een dubbele dosis contrast toe te dienen of door gebruik te maken van specifieke technieken zoals 'magnetisation transfer contrast' (MTC) (Mathews, 1997¹⁵⁸; Yuh 1995²⁶⁹; Finelli, 1994⁶⁶; Knauth, 1996¹³²; Terae, 2007²⁴¹). Dubbele en drie-voudig contrastdoseringen bij een MRI verhogen naast de sensitiviteit ook het aantal fout-positieven (Sze, 1998²³⁷). Ook bij MRI verhoogt een tijdsinterval van 10 tot 20 minuten tussen contrast toediening en de scan de sensitiviteit voor de detectie van met name kleine metastasen. (Yuh, 1995²⁶⁹; Grzesiakowska en Tacikowska, 2002⁹²). Voor de beeldvorming van leptomeningeale metastasen wordt verwezen naar de betreffende richtlijn [\[link\]](#).

De sensitiviteit van een CT-scan met contrast voor de detectie van hersenmetastasen bij symptomatische patiënten is ongeveer 90% (Friedman, 1989⁷⁴; Patchell, 1990¹⁹⁰). De sensitiviteit van CT is lager dan de sensitiviteit van MRI (Sze, 1990²³⁶; Schellinger, 1999²¹³; Suzuki, 2004²³⁵). Ook uit andere studies blijkt dat MRI gevoeliger is voor het opsporen van met name asymptomatische metastasen (Hochstenbag, 2003¹⁰⁴; Seute, 2008²²²), alhoewel er weinig goede vergelijkende studies zijn. Wel moet worden opgemerkt dat met het voortschrijden van de techniek de sensitiviteit van CT is toegenomen, maar dat geldt ook voor de MRI. FDG-Positron Emission Tomography (FDG-PET-CT) zonder intraveneus jodiumhoudend contrast heeft een te lage sensitiviteit om als diagnostiekmodaliteit gebruikt te kunnen worden (Kitajima, 2008¹³⁰; Yi, 2008²⁶⁷).

Er zijn geen imaging kenmerken die hersenmetastasen definitief onderscheiden van een primaire hersentumor of van niet-neoplastische afwijkingen zoals hersenabcessen, infecties of demyeliniserende laesies. Hersenmetastasen tonen zich typisch als ringvormige aankleurende afwijkingen omgeven door oedeem, gelegen op de subcorticale wit-grijs overgang. Bij multipale laesies zal de differentiaaldiagnose in de regel weinig problemen opleveren. Bij solitaire afwijkingen ligt dat anders. In tegenstelling tot de sensitiviteit is de specificiteit van een MRI of CT-scan bij een enkelvoudige laesie ongeveer 80-90% en de fout-positieve beoordeling ligt in de orde van grootte van 5-10% (Friedman, 1989⁷⁴; Patchell, 1990¹⁹⁰). Bij een cysteuze laesie met rand aankleuring kan diffusie gewogen MRI aanvullende informatie geven om een necrotische tumor te onderscheiden van een hersenabces. Een hersenabces vertoont klassiek een beperkte diffusie in tegenstelling tot een necrotische metastase of een glioblastoom. Deze bevindingen zijn echter niet specifiek (Hartmann, 2001⁹⁷; Desprechins, 1999⁵⁸; Reddy, 2006²⁰¹; Nadal-Desbarats, 2003¹⁷³). Er zijn aanwijzingen dat Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) van waarde kan zijn bij de karakterisatie van een solitaire cerebrale laesie, er is echter nog onvoldoende bewijs om dit in de richtlijn op te nemen (Hollingworth, 2006¹⁰⁷).

De kans bestaat dat een metastase niet als zodanig wordt herkend vanwege een bijzondere locatie of een afwijkend aspect. De afwezigheid van aankleuring of oedeem sluit een metastase niet uit. Hersenmetastasen kunnen zich ook in een ongebruikelijke locatie bevinden zoals: in de hypofyse, glandula pinealis, plexus chorioideus of dura. Sommige hersenmetastasen kunnen bloedingen vertonen, met name metastasen van melanomen, chorio-, long- en niercelcarcinomen. Ook kunnen hersenmetastasen een cysteus aspect hebben. Verkalkingen zijn zeer zeldzaam maar kunnen voorkomen bij osteosarcoom- en colorectale en ovariumcarcinoommetastasen. Hersenmetastasen van een melanoom kunnen door melanine een hyperintens aspect op T1-gewogen MRI opnamen zonder contrasttoediening tonen.

Bovenstaande overwegingen vormen een reden om een lage drempel te hanteren voor het verrichten van een biopsie bij twijfel over de aard van de laesie.

Bij de follow-up van hersenmetastasen na radiotherapie kunnen perfusie en diffusie gewogen MRI van waarde zijn bij de differentiatie tussen radionecrose en werkelijke progressie (Kang, 2009¹²¹). Een recente publicatie suggereert dat een T1/T2 mismatch correleert met een radiatie effect en een T1/T2 match correleert met een lokaal recidief. In deze studie was de sensitiviteit voor de identificatie van necrose 83% met een specificiteit van 91% (Kano, 2010¹²²). Vervolgstudies moeten aantonen of deze methode ook klinisch toepasbaar is.

Conclusies:

Een MRI-scan met gadolinium houdend contrast is het meest sensitieve onderzoek voor het aantonen van hersenmetastasen.

Schellinger, 1999²¹³; Suzuki, 2004²³⁵; Hochstenbag, 2003¹⁰⁴; Seute, 2008²²²; Cherryman, 1990⁴³; Davis, 1991⁵⁴; Sze, 1990²³⁶; Grzesiakowska en Tacikowska, 2002⁹²; Yuh, 1995²⁶⁹; Schellinger, 1999²¹³

Een goede tweede keuze is een CT-scan met een dubbele contrast dosis.

Davis, 1991⁵⁴

Een negatieve CT-scan bij een patiënt met neurologische verschijnselen sluit hersenmetastase(n) niet uit en rechtvaardigt een MRI-scan.

FDG PET-CT zonder intraveneus jodium houdend contrast is ongeschikt om hersenmetastasen aan te tonen of uit te sluiten.

Kitajima, 2008¹³⁰; Yi, 2008²⁶⁷

Overwegingen:

Post-operatieve aankleuring bemoeilijkt de beoordeling en daarom moet deze post-operatieve MRI binnen 72 uur na de ingreep worden vervaardigd. Overigens is dit alleen bij CT aangetoond (Albert, 1994⁷; Cairncross, 1985³⁷; Jeffries, 1981¹¹⁴).

Diagnostiek bij onbekende primaire tumor

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat de optimale screening bij patiënten die zich initieel presenteren met hersenmetastasen bij onbekende primaire tumor?

Aanbevelingen:

Diagnostiek naar een primaire tumor bij patiënten die zich presenteren met hersenmetastasen dient plaats te vinden d.m.v. anamnese en lichamelijk onderzoek, en CT-thorax/abdomen (of CT-thorax met echo abdomen). Er lijkt geen indicatie te zijn voor het verrichten van een PET-scan.

De werkgroep beveelt aan om patiënten, bij wie de diagnostiek binnen 2 weken niet leidt tot diagnose van de primaire tumor, te verwijzen naar de neurochirurg voor histologische diagnostiek van de hersenmetastase(n), indien dit therapeutische consequenties heeft. Het streven is om bij deze patiënten binnen 4 weken vanaf de beeldvorming van de hersenen een histologische diagnose te verkrijgen.

Literatuurbespreking:

Van de patiënten bij wie hersenmetastasen worden geconstateerd, is 64% bekend met een maligniteit (Agazzi, 2004⁵). De relatieve frequentie van de aard van de primaire tumoren is verschillend tussen patiënten met een bekende en een onbekende primaire tumor. In geval van hersenmetastasen bij een onbekende primaire tumor wordt vaker een longcarcinoom (60% versus 40%) gevonden en minder vaak een mammacarcinoom (2% vs 20%) of melanoom (3% vs 10%). Slechts in 14% wordt de primaire tumor buiten de thorax gevonden (niercelcarcinoom (4%), coloncarcinoom (3%), melanoom (3%), mammacarcinoom (2%)), en bij een kwart van de patiënten wordt zelfs nooit een primaire tumor gevonden (Agazzi, 2004⁵). Aangezien de meerderheid van de patiënten die zich primair presenteert met

hersenmetastasen een longcarcinoom als onderliggende maligniteit heeft, zal in eerste instantie het aanvullend onderzoek hierop gericht moeten zijn, zeker als er bij anamnese en lichamelijk onderzoek geen aanwijzingen zijn voor een andere maligniteit en de patiënt rookt of heeft gerookt. Het blijkt dat met een X-thorax 10%-40% van de longcarcinomen gemist worden, die met CT-scan wel worden aangetoond (Van de Pol, 1996²⁴⁶; Latief, 1997¹⁴⁴).

Indien een primair longcarcinoom niet is aangetoond middels CT onderzoek, is het de vraag of uitgebreid onderzoek naar een andere primaire tumor van meerwaarde is. De prognose van patiënten die zich presenteren met een hersenmetastase(n) van onbekende origine is niet slechter dan van patiënten met een bekende primaire tumor (D'Ambrosio en Agazzi, 2007⁵²) en soms zelfs beter (Nguyen, 1998¹⁷⁶). Gunstige prognostische factoren voor patiënten die zich presenteren met een hersenmetastase(n) van onbekende origine zijn: behandeling middels SRS of neurochirurgie gevolgd door WBRT, ontslag naar huis na behandeling en afwezigheid van systemische ziekte (D'Ambrosio en Agazzi, 2007⁵²). Bij deze gunstige factoren is de mediane overleving ruim een jaar. De factor ontslag naar huis zal waarschijnlijk een indicator zijn voor een goede performance status voorafgaand aan de behandeling zoals eerder onderzoek aantoonde (Gaspar, 1997⁷⁶). Het ging bij deze studie om patiënten met een KPS van > 70%.

In diverse studies is onderzoek gedaan naar de aanvullende waarde van de FDG-PETscan voor het aantonen van een primaire tumor. De sensitiviteit en de specificiteit voor het ontdekken van de primaire tumor zijn respectievelijk 78% en 94% (Jeong, 2002¹¹⁶). De toegevoegde waarde t.o.v. de CT-scan varieert; in 0% (Kim, 1998¹²⁶) tot 4% (Jeong, 2002¹¹⁶) van de patiënten was de CT-thorax negatief, terwijl de PET wel positief was. De PET-scan had bij andere primaire lokalisaties in 7% een toegevoegde waarde, maar in 9% van de patiënten was de PET-scan negatief terwijl CT-scans wel positief waren (Jeong, 2002¹¹⁶). Hoewel onderzoek naar onbekende primaire tumoren in het algemeen heeft aangetoond dat inzet van de PET-scan mogelijk kosteneffectief is, is dit waarschijnlijk niet het geval bij hersenmetastasen omdat de primaire tumor zich meestal in de long bevindt (Sengupta, 1995²¹⁹). Hier is geen vergelijkend onderzoek over beschikbaar.

De afwezigheid van extracraniële ziekte is een belangrijke indicator voor overleving na behandeling van hersenmetastasen (D'Ambrosio en Agazzi, 2007⁵²) en het is daarom zinvol extracraniële ziekteactiviteit zoveel mogelijk uit te sluiten. Anamnese en lichamelijk onderzoek geven in 20% van de gevallen (exclusief patiënten met longcarcinomen) aanknopingspunten voor verder onderzoek dat tot de lokalisatie van de primaire tumor leidt (Van de Pol, 1996²⁴⁶). Naast anamnese en lichamelijk onderzoek (en op basis daarvan uitgevoerd aanvullend onderzoek), kan oriënterend laboratorium onderzoek naar nier- en leverfuncties (inclusief LDH) een aanwijzing geven of extracraniële ziekte waarschijnlijk is. Standaard aanvullend onderzoek naar levermetastasen, met echo of CT, kan overwogen worden omdat deze geassocieerd zijn met een slechte prognose. Volgens een eerdere aanbeveling (Van de Pol, 1996²⁴⁶) dient men het onderzoek alleen op indicatie verder uit te breiden dan een CT-thorax. Dit was echter in het kader van het zoeken naar een primaire tumor en niet in het kader van een prognose inschatting. Omdat de uitgebreidheid en activiteit/progressiviteit van extracraniële ziekte geassocieerd is met een slechte prognose zou de aanwezigheid van levermetastasen mee moeten worden genomen in de beslissing of een radicale behandeling zoals neurochirurgisch ingrijpen of stereotactische bestraling zinvol is.

Bij een initieel onbekende tumor blijken metastasen in 4% van de gevallen afkomstig te zijn van een niercelcarcinoom (Agazzi, 2004⁵). Bij deze tumor loont het waarschijnlijk de moeite om indien er elders geen metastasen zijn, de primaire tumor te verwijderen met grote kans op langdurige systemische remissie. Hoewel er vooralsnog geen evidence is dat dit inderdaad leidt tot langdurige overlevingswinst (de getallen uit de studies zijn met betrekking hierop zijn te klein om daar conclusies uit te trekken) lijkt het zinvol om de diagnostiek ook uit te breiden naar de nieren. Deze diagnostiek kan plaatsvinden in de vorm van een echo of, wat logistiek handiger is, door de CT-thorax uit te breiden met een CT-abdomen.

Er is geen literatuur over de frequentie van testiscarcinomen bij patiënten die zich initieel presenteren met een hersenmetastase(n). Toch wordt dit in de praktijk waargenomen. Omdat het een relatief goed behandelbare tumor is dient men hierop alert te zijn bij (jonge) mannen en bij lichamelijk onderzoek ook de testes te palperen. Het initieel bepalen van tumormarkers lijkt niet zinvol, aangezien bij CT-thorax/abdomen het typische metastaseringspatroon extracranieel toch gevonden zal worden.

De waarde van aanvullende histologische diagnose

Indien middels anamnese / lichamelijk onderzoek / CT-thorax/abdomen geen primaire tumor wordt gevonden, is de volgende stap in het diagnostisch proces het verkrijgen van een histologische diagnose

indien dit therapeutische consequenties heeft. Er moet uiteraard veilig een biopsie of een resectie van de hersenmetastase(n) verricht kunnen worden. Meestal blijkt het te gaan om een adenocarcinoom. Beperkte immuno-histochemische analyse kan al richting geven aan de primaire tumor. Diverse retrospectieve series hebben aangetoond dat met name TTF-1, CK-7 en CK 20 een meerwaarde hebben. TTF-1 +, CK-7 +, CK-20 - duidt op een mogelijk primair longcarcinoom terwijl TTF-1 -, CK 7- en CK-20 + wijst in de richting van een gastrointestinale maligniteit (Perry, 1997¹⁹³; Drlicek, 2004⁶¹; Prok en Prayson, 2006¹⁹⁸; Strickland-Marmol, 2007²³²). HMB45/vimentine/S100 kan passen bij een melanoom (Giordana, 2000⁸⁴; Drlicek, 2004⁶¹). In hoeverre immunohistochemie een aanvullende waarde heeft naast een CT-thorax/abdomen is niet uitgezocht (Taweewisit, 2003²³⁹; Wesseling, 2007²⁵⁹).

Indien immunohistochemisch onderzoek van de verwijderde hersenmetastase(n) richting geeft aan de oorsprong van de primaire tumor, kan verder onderzoek hiernaar worden verricht. Afhankelijk van waar de primaire tumor zich bevindt en de te verwachten complicaties bij groei, is surveillance door een oncologisch georiënteerde specialist op zijn plaats.

Voor evidence tabellen [klik hier](#)

Conclusies:

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met een of meer hersenmetastasen zonder bekende maligniteit in 60% op basis van een primair longcarcinoom is, in 26% blijft de primaire tumor onbekend.

B: Agazzi, 2004⁵

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat met een CT-thorax 10-40% meer longcarcinomen worden gevonden ten opzichte van een X-thorax bij patiënten met een of meer hersenmetastasen afkomstig van een (in eerste instantie) onbekende primaire maligniteit.

B: Van de Pol, 1996²⁴⁶

C: Latief, 1997¹⁴⁴

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat de toegevoegde waarde van een PET-CT t.o.v. een CT- thorax/abdomen met betrekking tot het vinden van een primaire tumor slechts 0-4% is.

C: Kim, 1998¹²⁶; Jeong, 2002¹¹⁶

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat immunohistochemisch onderzoek na resectie of biopsie van een hersenmetastase richting kan geven aan de lokalisatie van de primaire tumor.

C: Drlicek, 2004⁶¹; Perry, 1997¹⁹³; Prok en Prayson, 2006¹⁹⁸; Strickland-Marmol, 2007²³²; Giordana, 2000⁸⁴

Overwegingen:

Volledigheid in diagnostiek is niet altijd te bereiken en er moet worden voorkomen dat door tijdsverlies, vanwege uitbreiding van diagnostiek naast de genoemde CT-thorax/abdomen, patiënten dusdanig verslechteren dat optimale therapie onmogelijk wordt

Histologische verificatie van een voor een hersenmetastase verdachte afw

Uitgangsvraag

In welke gevallen en binnen welk tijdsinterval tussen presentatie van hersenmetastasen en vorige primaire dan wel metastatische tumoractiviteit is histologische verificatie van de diagnose hersenmetastasen noodzakelijk?

Aanbevelingen:

De werkgroep beveelt aan dat bij verdenking op hersenmetastasen optimale klinische en radiologische diagnostiek wordt verricht ten aanzien van de extracraniële ziekteactiviteit.

In de volgende situaties wordt histologische verificatie van voor hersenmetastasen verdachte afwijkingen bij een bekende primaire tumor **wel** aanbevolen:

- atypisch neuroradiologisch beeld van de afwijking(en); hieronder valt ook de situatie van multiple afwijkingen bij immuungecompromitteerde patiënten, waarbij de mogelijkheid van hersenabcessen niet kan worden uitgesloten
- metachrone (in het beloop van de ziekte) presentatie van intracerebrale afwijkingen bij patiënten met een bekende primaire tumor, die onder controle is, en zonder actieve metastasering elders in het lichaam; of een interval >2 jaar (bij longcarcinoom) of >5 jaar (bij andere diagnoses) tussen primaire diagnose en het optreden van intracerebrale afwijkingen.
- metachrone presentatie van durale afwijking die niet kan worden onderscheiden van een primaire tumor zoals een meningeoom

In de volgende situaties wordt histologische verificatie van voor hersenmetastasen verdachte afwijkingen bij bekende primaire tumor **niet** aanbevolen:

- ontbreken van therapeutische consequenties van de uitslag
- multiple voor hersenmetastasen verdachte afwijkingen
- metachrone presentatie van solitaire afwijking in de hersenen en actieve metastasering elders in het lichaam (d.w.z. metastasen vastgesteld tijdens follow-up, in tegenstelling tot synchrone metastasen, die ten tijde van de primaire tumor worden gediagnosticeerd)

Literatuurbespreking:

Cerebrale afwijkingen verdacht voor hersenmetastasen kunnen zich op verschillende manieren en in verschillende situaties presenteren. Er is vaak sprake van multiple afwijkingen in de hersenen, maar soms ook van een solitaire afwijking. De afwijkingen worden meestal ontdekt naar aanleiding van neurologische symptomen, maar kunnen ook asymptomatisch zijn en ontdekt worden bij screening of bij onderzoek dat om andere redenen is verricht. In sommige gevallen doet zich de vraag voor of histologische verificatie vereist is. Het zal duidelijk zijn dat deze vraag alleen relevant is indien er therapeutische consequenties aan de uitslag worden verbonden.

Er is geen onderzoek gepubliceerd naar de waarde van het nemen van biopsen bij patiënten met verdenking op hersenmetastasen. In de dagelijkse praktijk worden de volgende factoren gewogen bij de beslissing tot histologische verificatie:

- Solitaire versus multiple laesies
- Het neuroradiologische aspect
- Past het optreden van hersenmetastasen in het (verwachte) beloop van de bekende maligniteit bij de desbetreffende patiënt. Dit is gerelateerd aan:
 - het stadium van de maligniteit bij diagnose
 - het interval tussen de diagnose en het optreden van de afwijkingen in de hersenen. Uit onderzoek blijkt dat 97% van de hersenmetastasen t.g.v. een longcarcinoom optreedt binnen 2 jaar na diagnose; bij andere primaire tumoren (mammacarcinoom, colorectaal carcinoom, niercarcinoom en melanoom) treedt 45% op binnen 2 jaar en 92% binnen 5 jaar (Schouten, 2002²¹⁴).
 - de aan- of afwezigheid van extracraniële metastasen
- De therapeutische consequenties die aan de uitslag worden verbonden (mede in relatie tot de lichamelijke toestand, de levensverwachting en de wens van de patiënt)

Conclusies:

Niveau 4

De richtlijnwerkgroep is van mening dat de volgende factoren de kans groter maken dat cerebrale afwijkingen **niet** berusten op hersenmetastase(n) van de bekende primaire tumor:

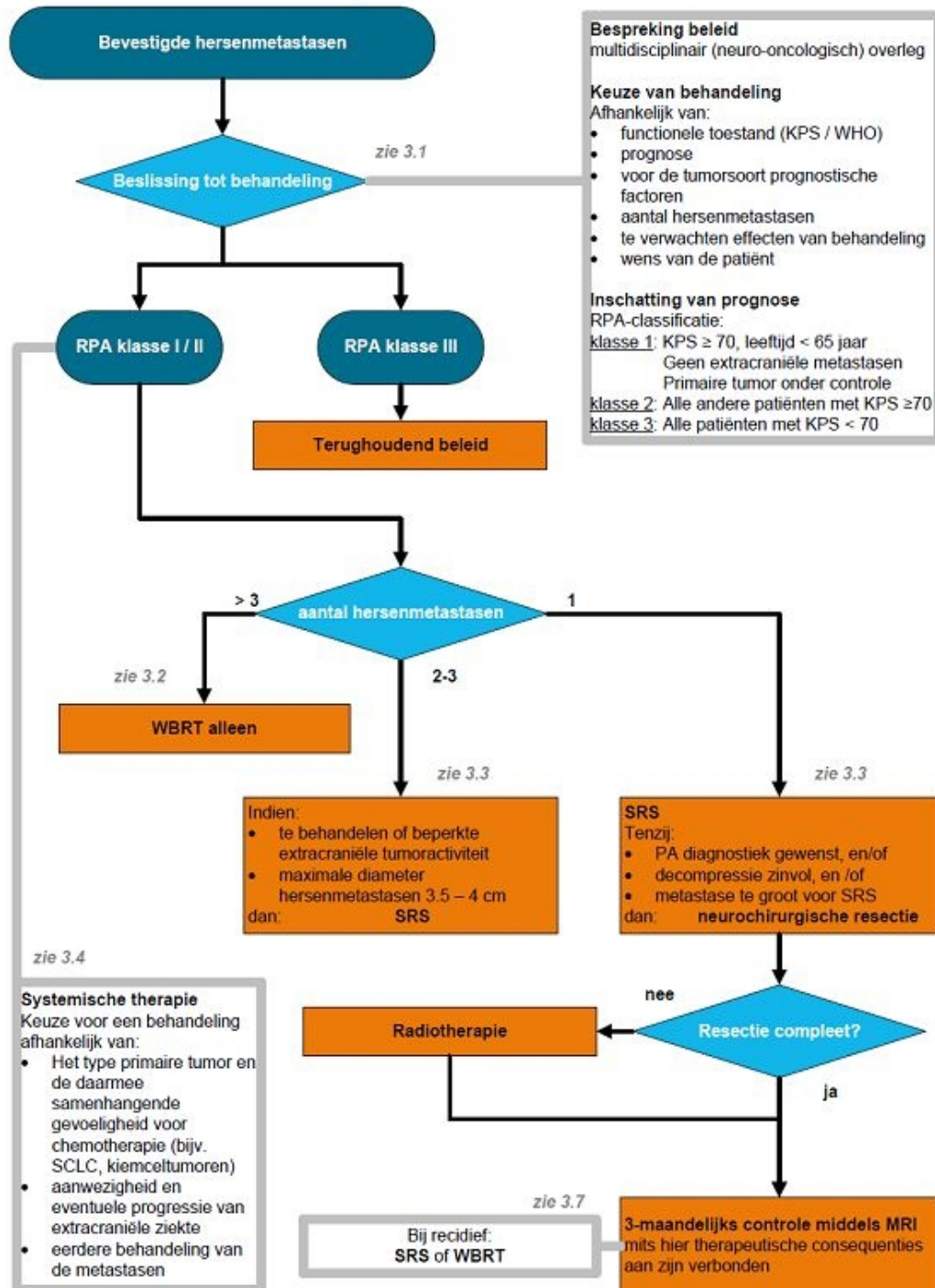
- solitaire afwijking
- atypisch neuroradiologisch aspect
- vroeg stadium van de maligniteit (uitgezonderd longcarcinoom)
- een lang (>2 jaar voor het longcarcinoom en >5 jaar voor andere tumoren) interval tussen diagnose en het optreden van de intracerebrale afwijking(en)
- afwezigheid van extracraniële metastasen

Behandeling

Aanbevelingen:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Stroomdiagram behandeling



Stroomdiagram

Beslissing tot behandeling

Aanbevelingen:

De richtlijnwerkgroep is van mening dat het beleid van patiënten met hersenmetastasen besproken moet worden in een multidisciplinaire oncologische / neuro-oncologische werkgroep.

De keuze van behandeling van een patiënt met hersenmetastasen wordt bepaald door de prognose, voor de tumorsoort specifieke prognostische factoren, de te verwachten effecten van de behandeling en de wens van de patiënt. Voor de inschatting van de prognose wordt voortsnog gebruik van de RPA-classificatie aanbevolen. Uitgaande van de RPA dient behandeling overwogen te worden bij een RPA klasse 1 en 2, en wordt over het algemeen een terughoudend beleid gevoerd bij een RPA klasse 3 (voor RPA classificatie (zie [bijlage 1](#)).

Literatuurbespreking:

Patiënten met hersenmetastasen hebben een slechte prognose wat betreft overleving, deels door meestal actieve extracraniële ziekteactiviteit en deels door de levensbedreigende hersenmetastasen zelf. Het doel van behandeling van de hersenmetastasen is in de eerste plaats verbetering of behoud van neurologisch functioneren. In een minderheid van de patiënten zal het behandeldoel tevens verlenging van overleving zijn.

Het bepalen van de beste behandeling voor een individuele patiënt met hersenmetastasen is complex en vereist een multidisciplinaire benadering. Voor de meeste patiënten staat het verbeteren of behouden van kwaliteit van leven in de behandeling voorop. Corticosteroïden resulteren meestal in verbetering van neurologische symptomen. Het verrichte onderzoek laat geen duidelijke conclusies toe over de (mate van) verdere verbetering van neurologische symptomen (na behandeling met corticosteroïden) door WBRT (whole brain radiotherapy; zie ook [WBRT](#)). Er zijn aanwijzingen dat er na WBRT een achteruitgang optreedt van het cognitief functioneren van patiënten met hersenmetastasen. Deze achteruitgang is echter ten dele ook gerelateerd aan progressie van de hersenmetastasen.

Zoals in [WBRT](#) en [SRS / neurochirurgische resectie met of zonder WBRT](#) wordt besproken zijn er vrijwel geen gerandomiseerde studies die het effect van radiotherapie en/of chirurgie op overleving vergelijken met een onbehandelde controle-arm. Er kan derhalve geen door onderzoek onderbouwde uitspraak worden gedaan over het effect van behandeling op de overleving van patiënten met hersenmetastasen.

Er zijn geen valide modellen die een betrouwbare voorspelling mogelijk maken welke patiënten wel en welke patiënten geen baat zullen ondervinden van behandeling ten aanzien van de kwaliteit van leven. Daarom wordt bij de keuze van behandeling met name uitgegaan van de prognose ten aanzien van de overleving. Patiënten met een slechte prognose zijn wat overleving betreft niet gebaat bij een uitgebreide behandeling, terwijl dat voor patiënten met een relatief goede prognose wel een optie kan zijn.

Het merendeel van de behandelde patiënten krijgt WBRT, radiochirurgie (SRS) of een combinatie van beide, al dan niet na chirurgie. Ook met behandeling hebben de meeste patiënten een levensverwachting die in maanden wordt uitgedrukt.

De van oudsher meest gebruikte prognostische index is de recursive partitioning analysis (RPA) classificatie van de Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Deze classificatie is gebaseerd op 4 parameters: leeftijd, Karnofsky Performance Status (KPS), aan- of afwezigheid van extracraniële metastasen en de status van de primaire tumor (Tabel 1) en gebaseerd op de data van randomized controlled trials (RCTs) in de VS betreffende effectiviteit van WBRT. Op basis van deze data werd 20% van de patiënten ingedeeld in klasse 1, 65% in klasse 2 en 15% in klasse 3 (Gaspar, 1997⁷⁶; Gaspar, 2000⁷⁷; Nieder, 2000¹⁷⁷).

Tabel 1. RPA classificatie

		Mediane	1-Jaars
--	--	---------	---------

		overleving	overleving
Klasse 1	• - KPS $\geq$ 70, leeftijd < 65 jaar • - Geen extracraniële metastasen • - Primaire tumor onder controle	7.1 maanden	30%
Klasse 2	Alle andere patiënten met KPS $\geq$ 70	4.2 maanden	15%
Klasse 3	Alle patiënten met KPS < 70	2.3 maanden	5%

Omdat er geen studies met een onbehandelde controle-arm verricht zijn, is de waarde van de RPA-classificatie als predictieve factor (d.w.z. voorspellend voor het effect van behandeling) niet bekend. Bovendien is de RPA gebaseerd op data van patiënten uit RCT's; deze patiënten hebben in het algemeen een langere overleving dan patiënten die niet in trialverband behandeld zijn. Patiënten uit klasse 1 worden over het algemeen actief behandeld, evenals de meeste patiënten uit klasse 2. Voor patiënten uit klasse 3 wordt meestal gekozen voor symptomatische behandeling.

Andere prognostische factoren zijn onder andere histologie van de primaire tumor, geslacht, serum lactaat dehydrogenase, het interval tot het ontstaan van hersenmetastasen, het aantal hersenmetastasen en neurologische uitval (Lagerwaard, 1999¹⁴²; Nieder, 2009¹⁸⁰; Raizer, 2008²⁰⁰). Daarnaast worden er per type tumor specifieke prognostische factoren onderscheiden, bijvoorbeeld receptorstatus en HER2/neu-expressie in mammacarcinomen (Dawood, 2009⁵⁵; Lin, 2008¹⁵²; Pestalozzi, 2006¹⁹⁴; Pestalozzi, 2009¹⁹⁵).

In een recent artikel werden zes verschillende prognostische indices met elkaar vergeleken (Nieder, 2009¹⁸⁰). Performance status en extracraniële tumoractiviteit komen in alle indices als belangrijke prognostische factoren naar voren; de relevantie van andere factoren wordt echter verschillend gewogen.

Een recente nieuwe score van de RTOG is de Graded Prognostic Assessment (GPA, Tabel 2), met vier in plaats van drie prognostische klassen (Nieder, 2008¹⁷⁸; Nieder, 2008¹⁷⁹; Nieder, 2009¹⁸⁰; Sperduto, 2008²³⁰). In de GPA worden punten toegekend aan leeftijd, KPS, het aantal hersenmetastasen en de aanwezigheid van extracraniële metastasen. De status van de primaire tumor wordt niet meegenomen.

Tabel 2. Graded prognostic assessment (GPA)

	Score		
	0	0.5	1.0
Age	>60	50-59	<50
KPS	<70	70-80	90-100
No. of CNS metastases	>3	2-3	1
Extracranial metastases	Present	-	None

Op basis van de GPA-score worden de patiënten in vier prognostische groepen verdeeld (Tabel 3). In het onderzoek van Sperduto was de verdeling als volgt: Klasse 1: 10%; klasse 2: 16%; klasse 3: 61%; klasse 4: 13% (Sperduto, 2008²³⁰). De RPA-classificatie is ontwikkeld op basis van gegevens bij patiënten die werden behandeld met WBRT en later gevalideerd voor SRS en chirurgie. Ditzelfde geldt voor de GPA-classificatie (Nieder, 2008¹⁷⁸; Nieder, 2008¹⁷⁹).

Tabel 3. GPA-score en mediane overleving

Klasse	Score	Mediane overleving (maanden)
1	3.5 - 4	11.0 - 18.9
2	3	5.3 - 9.8
3	1.5 - 2.5	3.5 - 5.5
4	0 - 1	1.9 - 3.7

(Nieder, 2008¹⁷⁸; Sperduto, 2008²³⁰)

Ook met deze nieuwe index blijft de vraag bestaan hoeveel en welke parameters een ideale index zou moeten bevatten en of het wel zinvol is verschillende tumortypen te analyseren met eenzelfde index (Nieder, 2009¹⁸⁰). Daarom is in aanvulling op de GPA de disease-specific (DS)-GPA ontwikkeld (Sperduto, 2010²³¹). In deze DS-GPA werd de oorspronkelijke GPA bevestigd voor longcarcinomen. Voor het melanoom en niercelcarcinoom bleek de KPS en het aantal hersenmetastasen prognostisch significant en voor mammacarcinoom en gastro-intestinale tumoren alleen de KPS. Voor het mammacarcinoom betekent dit dat een patiënt met een KPS van < 70 (DS-GPA score 0) een mediane overleving heeft van 6 maanden, en met een KPS van 100 (DS-GPA score 4) een overleving van ruim 18 maanden.

De RPA, GPA en DS-GPA tonen aan dat 1 allesomvattende, gevalideerde prognostische index nog niet voorhanden is. Naast KPS zijn waarschijnlijk tumorspecifieke factoren de meest belangrijke factoren met betrekking tot de prognose.

Conclusies:

De RPA-classificatie is de meest gebruikte en gevalideerde index om de prognose ten aanzien van de overleving van patiënten met hersenmetastasen te voorspellen.

Gaspar 1997⁷⁶; Gaspar, 2000⁷⁷; Nieder, 2000¹⁷⁷

De GPA en DS-GPA zijn nieuwere prognostische indices, die ook aantal hersenmetastasen en tumortype betrekken in de index.

Nieder, 2008¹⁷⁸; Nieder, 2008¹⁷⁹; Nieder, 2009¹⁸⁰; Sperduto, 2008²³⁰; Sperduto, 2010²³¹

Zowel in de RPA, als GPA en DS-GPA is de KPS de belangrijkste factor.

Gaspar 1997⁷⁶; Sperduto, 2008²³⁰; Sperduto, 2010²³¹

Overwegingen:

Bij gebrek aan bewezen predictieve factoren wordt de keuze om wel of niet te behandelen vooral bepaald door de prognose, het te verwachten resultaat van de behandeling en de bijwerkingen, en de wens van de patiënt. Bij het inschatten van de prognose kan gebruik gemaakt worden van de bestaande classificatiesystemen, zoals de RPA. De recentere GPA en DS-GPA laten wat meer differentiatie toe in prognose. Met name de DS-GPA betreft ook het tumortype in de index, wat in de praktijk in de beslissing tot behandeling een belangrijke factor is. Omdat de RPA uitgebreid gevalideerd is en algemeen in gebruik, vindt de werkgroep dat deze index voorsnag de voorkeur heeft. Om op basis van de RPA classificatie alleen tot een beslissing tot behandeling te komen is niet goed mogelijk. Patiëntspecifieke factoren, het aantal hersenmetastasen en tumorspecifieke factoren zullen in de beslissing tot behandeling worden meegewogen.

Gelet op de mediane overleving zal behandeling van de hersenmetastasen in ieder geval worden overwogen bij de RPA-klasse 1 en 2 en zal in het algemeen een terughoudend beleid worden gevoerd bij RPA klasse 3.

Whole Brain Radiotherapy (WBRT)

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van totale schedelbestraling in de behandeling van patiënten met hersenmetastasen?

Aanbevelingen:

WBRT als enige behandeling wordt aanbevolen bij >3 hersenmetastasen en RPA-klasse 1. Bij RPA-klasse 2 geven patiënt- en tumorspecifieke factoren (met name tumorsoort en controle van extracraniële ziekte) de doorslag om wel of niet te behandelen met WBRT.

Bij RPA-klasse 3 wordt in het algemeen een terughoudend beleid aanbevolen (voor RPA classificatie zie [bijlage 1](#)).

Indien wordt gekozen voor WBRT, worden fractioneringsschema's van 5x4 of 10x3 Gy aanbevolen.

Literatuurbespreking:

Met totale schedelbestraling ofwel Whole Brain Radiotherapy (WBRT) wordt bestraling van het hersenweefsel als geheel bedoeld. Deze behandeling wordt beschouwd als standaardbehandeling van hersenmetastasen en wordt algemeen toegepast. Een beperkt aantal geselecteerde patiënten komt in aanmerking voor operatieve verwijdering van een meestal enkelvoudige metastase. Stereotactische radiotherapie is een vorm van radiotherapie waarbij met hoge precisie een hersenmetastase bestraald kan worden. Dit kan eenmalig met een hoge dosis; men spreekt dan van Radiosurgery (Stereotactic Radiosurgery; SRS). Tot recent was SRS slechts mogelijk in een beperkt aantal centra. Inmiddels zijn de mogelijkheden om SRS uit te kunnen voeren in de meeste grote radiotherapeutische centra aanwezig. Ook kan stereotactische precisiebestraling met meerdere fracties toegepast worden bij hersenmetastasen. Men spreekt dan van Stereotactic Radiotherapy (SRT of FSRT (fractionated SRT)). SRT wordt meestal toegepast bij de grotere metastasen, of in sommige centra in plaats van SRS. De huidige bewijsvoering voor de plaats van stereotactische bestraling is geheel gebaseerd op SRS, en derhalve wordt in deze richtlijn alleen de plaats van SRS als behandelmodaliteit besproken. Er zijn momenteel geen resultaten beschikbaar van prospectieve vergelijkende studies tussen SRS en SRT bij hersenmetastasen, maar SRT series laten uitkomsten zien die vergelijkbaar zijn met de middels SRS behaalde resultaten. Neurochirurgische resectie, WBRT en SRS kunnen alleen of in verschillende combinaties worden toegepast. De behandeling van hersenmetastasen van kiemceltumoren en SCLC wordt apart besproken omdat de systeemtherapie hier een grotere rol speelt.

WBRT en overleving

Hoewel beschouwd als standaardbehandeling is de waarde van WBRT ten opzichte van best supportive care niet goed onderzocht. Er is slechts één gerandomiseerde studie (Horton, 1971¹⁰⁸) die WBRT + best supportive care (inclusief corticosteroïden) heeft vergeleken met best supportive care. Het betreft een studie met slechts 48 patiënten en bovendien van voor het CT-tijdperk. De mediane overleving was 10 weken in de best supportive care arm en 14 weken in de WBRT + corticosteroïden arm. De duur van de remissie van de klachten was langer in de WBRT arm. Er zijn geen statistische analyses gedaan zodat evidentie over de invloed op de overleving van WBRT ten opzichte van best supportive care ontbreekt.

In de meeste studies bij patiënten die worden behandeld met WBRT varieert de mediane overleving van 2-6 maanden (Lagerwaard, 1999¹⁴²; Pease, 2005¹⁹²; Tsao, 2003²⁴²; Tsao, 2006²⁴³; Wong, 2008²⁶¹). Hierbij moet men erop bedacht zijn dat (op basis van selectie) de overleving van patiënten met hersenmetastasen die in studieverband worden behandeld naar alle waarschijnlijkheid groter is dan die van patiënten die niet participeren in een studie. De bovengenoemde getallen overschatten dus vermoedelijk de werkelijke mediane overleving.

WBRT en kwaliteit van leven

In oudere studies met WBRT (Borgelt, 1980²⁹; Cairncross, 1980³⁶; Katz, 1981¹²⁵; Sneed, 1996²²⁹) werd symptomatische respons gerapporteerd bij 64-85% van de patiënten met hersenmetastasen. Symptoomrespons c.q. kwaliteit van leven was echter niet het primaire eindpunt van deze studies. De definitie van een respons was niet goed omschreven. Er werd geen gebruik gemaakt van gestandaardiseerde en gevalideerde meetinstrumenten, en in veel studies werd bovendien geen duidelijk onderscheid gemaakt tussen het effect van behandeling met corticosteroïden en dat van radiotherapie op de kwaliteit van leven.

In een aantal publicaties, deels recentelijk, is het effect van radiotherapie op de kwaliteit van leven bij multipole hersenmetastasen als primair eindpunt (mede) onderzocht. De kwaliteit van leven betrof de globale kwaliteit van leven of deelaspecten daarvan, zoals (neurologische) symptomen, neurologisch- of neurocognitief functioneren en/of performance status. (Addeo, 2007²; Bezjak, 2002²²; Chang, 2009⁴¹; Chow, 2005⁴⁴; Corn, 2008⁵¹; Doyle, 2007⁶⁰; Gerrard, 2003⁸²; Hird, 2010¹⁰²; Kondziolka, 2005¹³⁷; Murray, 2000¹⁷²; Pan, 2008¹⁸⁹; Pease, 2005¹⁹²; Regine, 2004²⁰³; Scott, 2007²¹⁶; Sehlen, 2003²¹⁸; Wong, 2008²⁶¹; Wong, 2009²⁶²; Yaneva, 2006²⁶⁴). Bij deze studies is gebruik gemaakt van diverse meetinstrumenten (Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) en Brain subscale instrument (FACT-BR), European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30), soms in combinatie met de EORTC Brain Module (BM), Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS), Spitzer Quality of Life Index (SQLI), Profile of Moods States-Short Form (POMS), Karnofsky Performance Scale (KPS), ECOG/WHO performance status en andere, specifieke voor de studie ontwikkelde kwaliteit van leven-instrumenten).

De heterogeniteit van de studies ten aanzien van inclusiecriteria c.q. selectie van patiënten, verschillen in

behandeling, eindpunten en gebruikte meetinstrumenten en de soms hoge mate van uitval maken het moeilijk om conclusies te trekken ten aanzien van het effect van WBRT op kwaliteit van leven. In veel studies werd bovendien geen duidelijk onderscheid gemaakt tussen het effect van behandeling met corticosteroiden en dat van radiotherapie op de kwaliteit van leven. De resultaten suggereren dat er slechts een beperkte invloed is van WBRT op neurologische symptomen en kwaliteit van leven.

De RPA-classificatie (Gaspar, 1997⁷⁶; Gaspar, 2000⁷⁷; Nieder, 2000¹⁷⁷, (zie [bijlage 1](#)) is zowel voor als na behandeling gecorreleerd met kwaliteit van leven (Wong, 2009). Veranderingen in kwaliteit van leven zijn gecorreleerd aan de overleving (Corn, 2008⁵¹; Pan, 2008¹⁸⁹; Scott, 2007²¹⁶; Sehlen 2003²¹⁸; Wong, 2009²⁶²).

Bijwerkingen van WBRT

Naast de (meestal tijdelijke) bijwerkingen op korte termijn zoals alopecia, misselijkheid, hoofdpijn en vermoeidheid (Tsao, 2006²⁴³), zijn vooral de mogelijke late bijwerkingen m.b.t. het cognitief functioneren de reden dat de behandeling met WBRT tot discussie leidt. De veel geciteerde publicatie van DeAngelis (DeAngelis 1989⁵⁷) waarin 12 patiënten met progressieve dementie na WBRT werden beschreven, is van beperkte betekenis vanwege de gedateerdheid van het onderzoek, de onduidelijke beschrijving van de onderzochte populaties en de hoge fractiedosis van de toegediende radiotherapie.

Effecten op neurocognitie bij patiënten met hersenmetastasen na WBRT, gemeten met de globale MMSE test (zie [bijlage 1](#)), werden beschreven in de RTOG 91-04 studie. De MMSE score daalde als gevolg van progressie van de hersenmetastasen (Regine, 2002²⁰²). Ook in de gerandomiseerde prospectieve trial waarin SRS + WBRT werd vergeleken met SRS bleek dat controle van de tumoractiviteit in de hersenen de belangrijkste factor is om de MMSE score te stabiliseren. Na 3 jaar echter hadden patiënten in de SRS+WBRT arm vaker een > 3 punts afname van de MMSE (stabilisatie ≤ 3 punt MMSE 14.7% SRS+WBRT versus 51.9% SRS alleen) mogelijk door lange termijn effecten van de WBRT (Aoyama, 2007¹³).

De verschillende cognitieve domeinen werden in enkele studies met uitgebreidere neurocognitieve testen onderzocht. In een prospectieve studie (Li, 2007¹⁴⁹) bleef het neurocognitief functioneren na WBRT stabiel bij radiologische regressie van de metastasen en nam af bij tumorprogressie.

Er is maar één prospectieve gerandomiseerde studie naar het cognitief functioneren na WBRT met een controle groep zonder WBRT. De studie randomiseerde patiënten met 1-3 hersenmetastasen tussen SRS en SRS+WBRT. Deze studie werd gestopt bij 58 patiënten met 96% waarschijnlijkheid dat SRS+WBRT patiënten meer cognitieve achteruitgang hadden in het geheugen domein ondanks een betere intracraniele tumorcontrole (Chang, 2009⁴¹).

WBRT met andere dosis/fractioneringsschema

Bij patiënten met goede prognostische factoren zijn prospectieve studies verricht ter verbetering van de behandelresultaten met WBRT. Negen prospectieve gerandomiseerde studies waarbij verschillende dosis/fractioneringsschema's werden geëvalueerd werden samengevat in een Cochrane review. Geen enkel schema bleek superieur (Tsao, 2006²⁴³). Dit werd recent nog eens bevestigd in een uitgebreid systematische review (Gaspar, 2010⁷⁸). De meest gebruikte fractioneringsschema's zijn 5x4 Gy of 10x3 Gy.

Conclusies:

Er kan geen uitspraak worden gedaan over de invloed van WBRT op de overleving van patiënten met hersenmetastasen.

Tsao, 2006²⁴³; Horton, 1971¹⁰⁸

De mediane overleving van patiënten met multipole hersenmetastasen, die behandeld worden met WBRT varieert in de meeste studies van 2 tot 6 maanden.

Lagerwaard, 1999¹⁴²; Pease, 2005¹⁹²; Tsao, 2003²⁴²; Tsao, 2006²⁴³; Wong, 2008²⁶¹

Er kan geen uitspraak worden gedaan over de invloed van WBRT op de kwaliteit van leven van patiënten met hersenmetastasen.

Wong, 2008²⁶¹

Er is een correlatie tussen (veranderingen in) kwaliteit van leven van patiënten met hersenmetastasen en

overleving.

Corn, 2008⁵¹;Pan, 2008¹⁸⁹;Scott, 2007²¹⁶;Sehlen, 2003²¹⁸;Wong, 2009²⁶²

Er zijn aanwijzingen dat er na WBRT een achteruitgang optreedt van het cognitief functioneren van patiënten met hersenmetastasen. Deze achteruitgang is ten dele gerelateerd aan progressie van hersenmetastasen, maar is ook ten dele een bijwerking van WBRT.

Aoyama, 2007¹³;Corn, 2008⁵¹;DeAngelis, 1989⁵⁷;Li, 2007¹⁵¹;Regine, 2002²⁰²;Chang, 2009⁴¹

De in de literatuur vermelde doseringen en fractioneringsschema's van WBRT laten geen onderling verschil zien in overleving of op neurologisch functioneren van patiënten met hersenmetastasen.

Gaspar, 2010⁷⁸;Tsao, 2006²⁴³

Overwegingen:

Uit de literatuur vallen geen eenduidige conclusies te trekken. Hoewel WBRT als standaardbehandeling voor multipole hersenmetastasen wordt beschouwd is de precieze meerwaarde van WBRT t.o.v. ondersteunende behandeling met steroïden niet goed onderzocht.

In de dagelijkse praktijk blijken patiënt- en tumorspecifieke factoren doorslaggevend voor het wel of niet behandelen met WBRT. Hierbij kan gebruik gemaakt worden van de RPA classificatie ([zie beslissing tot behandeling](#)).

SRS / neurochirurgische resectie met of zonder WBRT

Uitgangsvraag

Is postoperatieve totale schedelbestraling altijd noodzakelijk na chirurgische resectie van hersenmetastasen?

Aanbevelingen:

De richtlijnwerkgroep is van mening dat het beleid van patiënten met hersenmetastasen besproken moet worden in een multidisciplinaire oncologische / neuro-oncologische werkgroep. Bij een enkelvoudige hersenmetastase beveelt de werkgroep aan een neurochirurg te betrekken.

Patiënten met een enkelvoudige hersenmetastase en een KPS ≥ 70 worden bij voorkeur behandeld met SRS tenzij neurochirurgische resectie de voorkeur heeft (indien PA diagnostiek gewenst is, decompressie zinvol is of indien de metastase te groot is voor SRS).

De werkgroep beveelt SRS aan bij patiënten met een KPS ≥ 70 , met 2-3 hersenmetastasen met een te behandelen of beperkte extracraniële tumoractiviteit, en met een maximale diameter van 3.5-4 cm.

Na complete resectie of SRS beveelt de werkgroep geen standaard WBRT aan. Wel dient driemaandelijke controle middels MRI plaats te vinden, mits hier therapeutische consequenties aan zijn verbonden.

Na incomplete resectie wordt radiotherapie aanbevolen. Radicaliteit van de resectie kan middels MRI binnen 72 uur worden bepaald.

Literatuurbespreking:

Een beperkt aantal geselecteerde patiënten komt in aanmerking voor operatieve verwijdering van een meestal enkelvoudige metastase. Tot recent was stereotactische eenmalige precisiebestraling (Stereotactic Radiosurgery: SRS) of gefractioneerde stereotactische bestraling (Stereotactic Radiotherapy; SRT of FSRT) slechts mogelijk in een beperkt aantal centra. Inmiddels zijn de mogelijkheden om SRS/SRT uit te kunnen voeren in de meeste grote radiotherapeutische centra aanwezig. SRT wordt meestal toegepast bij de grotere metastasen, of in sommige centra in plaats van SRS. De huidige bewijsvoering voor de plaats van stereotactische bestraling is geheel gebaseerd op SRS, en derhalve wordt in deze richtlijn alleen de plaats van SRS als behandelmodaliteit besproken. Er zijn momenteel geen resultaten beschikbaar van prospectieve vergelijkende studies tussen SRS en SRT bij hersenmetastasen, maar SRT series laten uitkomsten zien die vergelijkbaar zijn met de middels SRS behaalde resultaten.

Neurochirurgische resectie, WBRT en SRS kunnen alleen of in verschillende combinaties worden toegepast.

Neurochirurgische resectie

Bij patiënten met een solitaire hersenmetastase is er in bepaalde situaties een indicatie voor operatie. Operatie is geïndiceerd voor:

- het verkrijgen van een histologische diagnose;
- een hersenmetastase met een significant massa-effect waarbij verwacht kan worden dat de neurologische situatie verslechtert bij toepassing van radiotherapie en een gunstig effect van neurochirurgie te verwachten is;
- een solitaire hersenmetastase welke te groot is om effect te verwachten van SRS;
- progressie van een symptomatische hersenmetastase na eerdere SRS.

Neurochirurgische resectie gevolgd door WBRT versus WBRT alleen

In drie prospectief gerandomiseerde studies werd het effect van neurochirurgische resectie gevolgd door WBRT vergeleken met WBRT alleen. De patiënten in de arm met de neurochirurgische resectie gevolgd door WBRT hadden in twee studies (Patchell, 1990¹⁹⁰; Vecht, 1993²⁵⁰) een significant langere absolute overleving en een langere overleving met goede performance. In een andere studie was er geen verschil in overleving in vergelijking met de patiënten in de WBRT arm, deze laatste studie includeerde echter ook patiënten met performance <70 en met uitgebreide extracraniële ziekteactiviteit (Mintz, 1996¹⁶⁴). Een meta-analyse van deze drie trials (Hart, 2005⁹⁶) concludeerde dat er geen overlevingswinst was van resectie gevolgd door WBRT, met mogelijk wel winst in functioneel onafhankelijke overleving en reductie van overlijden door een neurologische oorzaak. Het is echter de vraag of deze meta-analyse van slechts deze drie studies met verschillende inclusiecriteria een betrouwbare conclusie kan geven.

Is WBRT standaard na neurochirurgisch resectie?

Indien een neurochirurgische resectie heeft plaatsgevonden is tot nu de standaardbehandeling postoperatief WBRT, zoals dit ook werd geadviseerd in de vorige richtlijn hersenmetastasen. Resultaten van diverse recente en minder recente studies (Patchell, 1998¹⁹¹; Aoyama, 2006¹²; Chang, 2009⁴¹), alsmede de resultaten van EORTC trial 22952-26001 (zie hieronder) (Kocher, 2011¹³⁴) stellen opnieuw de plaats van WBRT na resectie ter discussie.

Een gerandomiseerde studie onderzocht resectie + WBRT versus resectie alleen (Patchell, 1998¹⁹¹). In deze studie werden 95 patiënten gerandomiseerd met een enkelvoudige hersenmetastase en met een KPS $\geq$ 70 nadat met postoperatieve MRI een complete resectie was vastgesteld. Primaire eindpunt was radiologische controle van tumoractiviteit in de hersenen. Bij een mediane follow up van 43 weken had 82% radiologische tumorcontrole in de resectie + WBRT arm versus 30% in de arm met uitsluitend resectie. Dit betrof controle zowel ter plaatse van de oorspronkelijke metastase (10% lokale recidieven versus 46%) als elders in de hersenen (8% versus 24%). Secundaire eindpunten waren absolute overleving (niet verschillend RR 0.91 (0.59-1.4)), overlijden door neurologische oorzaak (operatie+WBRT 14% versus 44%), overlijden door extracraniële tumoractiviteit (operatie + WBRT 84% versus 46%) en overleving met KPS $\geq$ 70 (niet verschillend RR 0.84 (0.61-1.17)). Niet onderzocht werden neurotoxiciteit, kwaliteit van leven (QoL) en eventuele salvage behandelingen na recidief.

De EORTC trial 22952-26001 is tot nu toe de belangrijkste studie naar de waarde van WBRT na zowel neurochirurgische resectie als SRS (Kocher, 2011¹³⁴). De studie randomiseerde 359 patiënten met 1-3 hersenmetastasen tussen WBRT of geen WBRT. Primaire behandeling was neurochirurgische excisie of SRS. Het primaire eindpunt was overleving met een performance WHO $\leq$ 2. Er was geen verschil tussen beide armen (WBRT 9.5 maanden (7.8-11.9) versus 10 maanden (8.1-11.7) zonder WBRT). Secundaire eindpunten waren de progressievrije overleving (WBRT mediaan 4.6 maanden (3.9-6.1) versus zonder WBRT 3.4 (3.1-3.9), met vaker intracraniale progressie (en intracraniale progressie als oorzaak van overlijden) bij de arm zonder WBRT (78% versus 48% met WBRT). Tot en met 2 jaar na operatie was het lokaal recidief percentage 59% zonder WBRT en 27 % met WBRT en nieuwe metastasen elders in de hersenen 42% versus 23%. Salvage behandeling was meer frequent in de arm zonder WBRT (51% versus 16%). Acute toxiciteit was iets meer frequent in de WBRT arm. Kwaliteit van leven studie wordt apart gepubliceerd maar cognitief functioneren is niet onderzocht.

De voorlopige conclusie op basis van deze enige twee prospectieve gerandomiseerde studies naar de plaats van WBRT na resectie is dat er geen winst is in absolute overleving en overleving met KPS $\geq$ 70 met postoperatief WBRT. Wel moet rekening worden gehouden met meer recidieven ter plaatse van het

operatiegebied en met nieuwe hersenmetastasen.

Indien en zolang het aantonen van progressieve of nieuwe asymptomatische hersenmetastasen relevant is voor de behandeling kunnen 3-maandelijks MRI controles worden afgesproken. Bij progressie of recidief kan SRS worden herhaald of WBRT worden gegeven (zie [recidief](#) en [follow-up](#)).

Recente ontwikkelingen

Er zijn studies waarbij SRS van de operatieholte plaatsvindt na resectie van hersenmetastasen (Do, 2009⁵⁹). Deze strategie wordt toegepast in verschillende centra (Kalkanis, 2010¹²⁰). Prospectieve studies ontbreken echter.

Recente publicaties beschrijven ook resectie van meerdere hersenmetastasen in een operatie sessie met neuronavigatie technieken (Andrews, 2008¹⁰; Schackert, 2001²¹¹) of de combinatie van resectie van een metastase met SRS/WBRT gericht op de overblijvende metastasen (Limbrick, 2009¹⁵⁰; Iwamoto, 2002¹¹²).

Stereotactic radiosurgery (SRS)

SRS wordt toegepast bij een geselecteerde groep patiënten waarbij een langere overleving te verwachten valt (RPA klasse I en II). Uit retrospectieve analyses en case series blijkt dat het aantal en het volume van de metastasen eveneens prognostische betekenis hebben (Weltman, 2000²⁵⁶). Joseph (Joseph, 1996¹¹⁷) vond dat <3 hersenmetastasen een significant prognostische factor is voor langere overleving. Karlsson (Karlsson, 2009¹²⁴) beschreef dat een solitaire hersenmetastase en de afwezigheid van extracraniele tumoractiviteit gecorreleerd waren aan langere overleving. Varlotto ((Varlotto, 2003²⁴⁹) toonde een relatie aan tussen tumorvolume (grootste diameter 3.5 - 4 cm) en toename van kans op toxiciteit en afnemende kans op tumorcontrole. Er zijn geen klinische trials met SRS bij meer dan 4 hersenmetastasen waarbij de meerwaarde van SRS is onderzocht t.o.v. WBRT. Daarom wordt de indicatie voor SRS momenteel meestal beperkt tot maximaal 3-4 hersenmetastasen met een maximale diameter van 3.5 - 4 cm bij patiënten met een KPS ≥ 70 en zonder een snel progressieve of onbehandelbare extracraniele tumoractiviteit.

Er is één gepubliceerde gerandomiseerde trial (RTOG 9508) (Andrews, 2004⁹), waarin WBRT + SRS werd vergeleken met WBRT bij patiënten met 1-3 hersenmetastasen (n=333). Alleen patiënten uit RPA klasse I en II werden geïncludeerd. Er vond stratificatie plaats voor het aantal metastasen en de status van de primaire tumor. Voor de patiënten met een hersenmetastase was de gemiddelde overleving significant langer in de WBRT+SRS arm (6.5 maanden versus 4.9 maanden). Post hoc analyse toonde een significant gunstig effect van de gecombineerde behandeling op een aantal secundaire eindpunten; KPS na 6 maanden verbeterd of stabiel (43% versus 27%), afname of staken gebruik dexamethason (54% versus 33%) en radiologische controle na 1 jaar (82% versus 71%). Overlijden door een neurologische oorzaak (28% versus 31%) of overlijden door extracraniele ziekte (50% versus 54%) waren niet significant verschillend.

De andere gepubliceerde gerandomiseerde trial bij patiënten met 2-4 hersenmetastasen (Kondziolka, 1999¹³⁶) werd gestopt bij interim analyse met 27 patiënten, vanwege het grote verschil in lokale tumorcontrole in de beide armen. Lokale controle, gedefinieerd als geen toename in grootte van de metastasen en geen toename van de symptomen, was bij 1 jaar 92% in de WBRT+SRS arm versus 0% in de WBRT arm. Door het kleine aantal patiënten werd geen significant verschil in overleving aangetoond (11 maanden voor WBRT + SRS, 7 maanden voor WBRT).

Retrospectieve studies beschrijven de vergelijking tussen WBRT en SRS met rapportage van betere survival en lokale controle met SRS (Muller-Riemenschneider, 2009¹⁷¹; Linskey, 2010¹⁵⁶). Linskey (Linskey, 2010¹⁵⁶) publiceerde recent een systematische review en kwam met evidence based guidelines: in deze review worden studies aangehaald waarin een betere overleving werd gevonden met SRS (Li, 2000¹⁴⁸; Wang 2002²⁵⁴; Lee, 2008¹⁴⁶; Rades, 2007¹⁹⁹), en met SRS in RPA klasse I en II, maar niet in klasse III (Datta, 2004⁵³), en tenslotte geen verschil in overleving (Kocher, 2004¹³³).

Is neurochirurgische resectie of SRS de voorkeursbehandeling bij een solitaire hersenmetastase?

Eén gerandomiseerde studie tussen neurochirurgische resectie + WBRT versus SRS (Muacevic, 2008¹⁶⁹) (64 patiënten met een solitaire operabele hersenmetastase met RPA klasse I of II) werd voortijdig gestopt wegens een te lage instroom van patiënten. Er werd geen significant verschil gevonden in functionele uitkomst of mediane overleving (9.5 maanden voor neurochirurgie + WBRT vs. 10.3 maanden voor SRS). Lokale controle na 1 jaar was 82% vs. 97% voor SRS. Nieuwe metastasen elders in het brein werden gevonden in 3% in de neurochirurgie + WBRT arm versus 26% in de SRS arm.

Er is nog geen bewijs of neurochirurgische resectie dan wel SRS de voorkeursbehandeling is. Drie nog niet gepubliceerde gerandomiseerde trials waarvan 2 gesloten en 1 nog open is, vergelijken neurochirurgische resectie versus SRS (Kalkanis, 2010¹²⁰). In de EORTC-trial 22952-26001 was er een verschil in lokale tumorcontrole tussen neurochirurgische resectie zonder WBRT (59% lokaal recidief) en SRS zonder WBRT (31%) (Kocher, 2011¹³⁴). Tot verdere gegevens en resultaten van deze trials bekend zijn, lijkt SRS de voorkeursbehandeling te zijn aangezien SRS een niet-invasieve behandeling is, de risico's op morbiditeit aanzienlijk kleiner zijn, het een betere lokale tumorcontrole heeft (indien geen WBRT wordt gegeven) en een klinische opname niet noodzakelijk is. Echter, er blijven situaties waarbij operatie de voorkeur heeft zoals voor het verkrijgen van histopathologische verificatie, indien directe decompressie belangrijk is zoals bij afsluitingshydrocephalus, en als de tumor te groot is voor SRS, in het algemeen 3.5 tot 4 cm. Bij voorkeur vinden deze afwegingen in een multidisciplinair overleg plaats.

Is WBRT standaard na SRS?

In met name de USA wordt SRS standaard gevolgd door WBRT, in de Nederlandse centra wordt na SRS veelal een MRI controle programma gevolgd.

Een gerandomiseerde studie onderzocht SRS + WBRT versus SRS alleen (Aoyama, 2006¹²) bij patiënten met 1-4 hersenmetastasen. De studie werd gestopt na interim analyse met 132 patiënten wegens het niet kunnen bereiken van het primaire eindpunt (805 patiënten nodig). Het primaire eindpunt was een verschil in totale overleving. De mediane follow-up duur was 7.8 maanden. Er was geen verschil in mediane of 1 jaars overleving (SRS+WBRT 7.5 maanden, 39% (27%-50%) versus SRS 8.0 maanden, 28% (18%-39%). Secundaire eindpunten waren radiologisch recidief in het brein (na 1 jaar 47% in de SRS+WBRT arm versus 76%), overlijden door neurologische oorzaak (23% SRS+WBRT versus 19%), KPS $\geq$ 70 na 1 jaar (34% SRS+WBRT versus 27%) en neurologische status niet verslechterd bij 1 jaar (72% SRS+WBRT versus 70%). Neurotoxiciteit werd eveneens onderzocht. Er was geen verschil in late effecten van radiotherapie zoals radionecrose, leukencephalopathie, lethargie en epilepsie (n=7 SRS+WBRT versus n=3). In de studie werd driemaandelijkse een controle MRI gemaakt. Bij radiologisch recidief werd "salvage" behandeling gegeven (SRS of WBRT). Salvage behandeling werd vaker toegepast in de SRS arm: 43% versus 15%. QoL werd niet onderzocht.

Een andere prospectief gerandomiseerde studie werd gesloten wegens lage patiënten instroom. Een analyse van 19 geïnccludeerde patiënten met wel of geen WBRT na SRS of resectie liet geen verschil zien in overleving of kwaliteit van leven (QoL); wel waren er meer intracraniele recidieven in de arm zonder WBRT (Roos, 2006²⁰⁶).

De EORTC trial 22952-26001 (Kocher, 2011¹³⁴) is reeds hierboven besproken en liet geen verschil zien in overleving met performance WHO $\leq$ 2 tussen de armen met en zonder WBRT. Ook in deze trial werden in de arm SRS zonder WBRT tot en met 2 jaar meer intracraniele recidieven gezien zowel lokaal (31% versus 19%) als ook nieuwe metastasen elders in de hersenen (48% versus 33%).

De gerandomiseerde studie van Chang (Chang, 2009⁴¹), hierboven besproken, met afname van neurocognitief functioneren in het geheugendomein na WBRT liet eveneens meer intracraniele recidieven zien in de arm zonder WBRT (SRS+WBRT 73% recidief-vrij na 1 jaar versus SRS alleen 27% recidief-vrij na 1 jaar).

Dezelfde afwegingen als na neurochirurgische resectie voor het weglaten van WBRT zijn van toepassing na SRS. Afzien van WBRT direct na SRS betekent minder kans op cognitief verlies in het geheugendomein en heeft geen negatief effect op de overleving. Wel neemt de kans op intracranieel recidief toe. Vroeg opsporen van een recidief middels MRI controle en vervolgens behandelen voordat dit recidief symptomatisch wordt is in Nederland een algemeen gevolgde strategie. Of deze strategie relevant is voor elke patiënt en voor elk moment in de follow-up is een afweging. Zie verder [asymptomatische hersenmetastasen](#), [recidief hersenmetastasen](#) en [follow-up](#).

Recente ontwikkelingen in de radiotherapie bij behandeling van hersenmetastasen

Niet-gerandomiseerde studies beschrijven nieuwe benaderingen met radiotherapie.

Met stereotactische radiotherapie (SRT) of gefractioneerde stereotactische radiotherapie (FSRT) lijken dezelfde resultaten geboekt te kunnen worden als met SRS (Kim, 2010¹²⁸). Met IMRT technieken is het mogelijk simultaan WBRT te geven met een hoge dosis precisie bestraling op de metastasen (Lagerwaard, 2009¹⁴³). Daarnaast is het mogelijk om WBRT te geven met selectieve sparing van de hippocampus regio (i.v.m. preventie cognitieve stoornissen) (Gutierrez, 2007⁹⁴) en gefractioneerde hoge dosis bestraling ter

plaats van de hersenmetastasen (Fahrig, 2007⁶⁴). De combinatie WBRT met o.a. targeted drugs en chemotherapie wordt onderzocht (Lind, 2009¹⁵⁵; Olson, 2010¹⁸⁷). SRS bij 4 of meer hersenmetastasen wordt in retrospectieve studies beschreven (Karlsson, 2009¹²⁴; Bhatnagar, 2006²³). Het is nog onduidelijk wat de plaats gaat worden van deze nieuwe benaderingen in de behandeling van hersenmetastasen.

SCLC

Zie de richtlijn SCLC [[link](#)].

Profylactische bestraling (PCI) is geïndiceerd bij patiënten met zowel SCLC-LD als ED, die na behandeling geen ziekteprogressie hebben maar wel een goede KPS, omdat PCI de overleving significant verhoogt.

WBRT en chemotherapie vormen de standaard voor behandeling van hersenmetastasen bij SCLC.

SRS heeft geen duidelijke plaats in de behandeling van hersenmetastasen van SCLC. Wel wordt SRS vermeld als behandeling in retrospectieve series en in één prospectieve serie (Bhatnagar, 2006²³; Serizawa, 2002²²⁰; Li, 2000¹⁴⁸). Verder kan SRS een plaats hebben als "salvage" behandeling bij geselecteerde patiënten met recidief hersenmetastase(n) na eerdere WBRT/PCI.

Voor de behandeling van kiemceltumoren zie [systemische therapie van symptomatische hersenmetastasen](#) onder kiemceltumoren.

Voor evidence tabel [klik hier](#)

Conclusies:

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat bij een enkelvoudige hersenmetastase geen verschil in overleving of lokale tumorcontrole bestaat tussen neurochirurgische resectie + WBRT versus SRS.

B: Muacevic, 2008¹⁶⁹

Niveau 1

Het is aangetoond dat voor geselecteerde patiënten met een enkelvoudige hersenmetastase en met een KPS ≥ 70 een verbetering van de overleving kan worden bereikt indien WBRT wordt gecombineerd met een resectie of SRS.

A2: Patchell, 1990¹⁹⁰; Noordijk, 1994¹⁸⁵

A2: Andrews, 2004⁹

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat bij 2-3 hersenmetastasen de combinatie WBRT en SRS de radiologische respons en de KPS verbetert, zonder aangetoonde invloed op de overleving.

A2: Andrews, 2004⁹

Niveau 1

Het is bij patiënten met een KPS ≥ 70 aangetoond dat het achterwege laten van WBRT na resectie van een enkelvoudige hersenmetastase of SRS van 1-3 hersenmetastasen geen negatief effect heeft op de duur van de overleving van patiënten.

A2: Patchell, 1998¹⁹¹; Aoyama, 2006¹²; Kocher, 2011¹³⁴

Niveau 1

Het is aangetoond dat WBRT na resectie van een enkelvoudige hersenmetastase de kans op intracranieel recidief doet verminderen.

A2: Patchell, 1998¹⁹¹; Kocher, 2011¹³⁴

Niveau 1

Het is aangetoond dat WBRT na SRS van 1-3 hersenmetastasen de kans op intracranieel recidief doet verminderen.

A2: Aoyama, 2006¹²; Kocher, 2011¹³⁴

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat WBRT de kans vergroot op cognitieve achteruitgang bij patiënten die met SRS zijn behandeld.

A2: Chang, 2009⁴¹

Overwegingen:

Er zijn geen goede gerandomiseerde studies naar de meerwaarde van WBRT in vergelijking met ondersteunende behandelingen (steroïden) of WBRT in vergelijking met SRS of operatie. Is SRS of operatie niet geïndiceerd dan kan WBRT overwogen worden.

Bij een snel progressieve of onbehandelbare extracranieële tumoractiviteit is SRS of operatie in het algemeen niet meer geïndiceerd.

Een belangrijke afweging bij de keuze voor het al dan niet toepassen van WBRT na neurochirurgisch resectie van een solitaire hersenmetastase, of na SRS bij 1-3 hersenmetastasen, is of de bijwerkingen van WBRT opwegen tegen een vermindering van de kans op een intracranieel recidief.

Er zijn geen studies verricht naar het optimale tijdsinterval voor MRI-follow-up na lokale behandeling van hersenmetastasen.

SRT wordt ook wel toegepast als alternatief voor SRS, met name bij grotere metastasen.

Gegeven de complexiteit van de zorg voor patiënten met hersenmetastasen is de inbreng van alle bij de behandeling betrokken disciplines gewenst voor het bepalen van het behandelplan.

Systemische therapie bij symptomatische hersenmetastasen

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van systemische behandeling in de behandeling van hersenmetastasen, en wat zijn de indicaties?

Aanbevelingen:

Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)

In het algemeen is systemische therapie niet de behandelingsmodaliteit van keuze voor symptomatische hersenmetastasen van NSCLC.

Indien gekozen wordt voor chemotherapie van symptomatische hersenmetastasen van NSCLC kan radiotherapie worden uitgesteld en pas gegeven als er geen response is op de chemotherapie.

Kleincellig longcarcinoom (SCLC)

Patiënten met SCLC die zich presenteren met symptomatische hersenmetastasen worden bij voorkeur behandeld met systemische chemotherapie en WBRT

Mammacarcinoom

De behandeling van keuze bij hersenmetastasen van mammacarcinoom is lokaal (radiotherapie en/of chirurgie).

Indien toch gekozen wordt voor systemische behandeling dient de keuze voor specifieke regimes van systemische therapie af te hangen van de voorgaande systemische behandeling en van tumorkarakteristieken en niet van de aanwezigheid van hersenmetastasen.

Na locale behandeling van hersenmetastasen bij patiënten met HER2/neu-positief mammacarcinoom kan bij systemische respons behandeling met trastuzumab (in combinatie met eventueel chemotherapie) worden voortgezet.

Melanoom

Systemische therapie bij patiënten met symptomatische hersenmetastasen van een melanoom als primaire behandelingsmodaliteit wordt afgeraden.

Kiemceltumoren

De behandeling van patiënten met hersenmetastasen van kiemceltumoren dient in een daartoe

gespecialiseerd behandelcentrum verricht te worden. Bij patiënten met grote, symptomatische, hersenmetastasen is primaire resectie meestal geïndiceerd. Andere patiënten worden meestal met standaard platinumhoudende chemotherapie behandeld. Bij incomplete remissie kan vervolgens alsnog locale behandeling verricht worden (chirurgie, SRS of WBRT).

Gezien de goede kans op curatie bij deze groep patiënten dient bij de fractionering van de radiotherapie rekening gehouden te worden met mogelijke lange termijn neurocognitieve schade.

Overige tumortypen

De richtlijnwerkgroep is van mening dat de beslissing voor systemische therapie ter behandeling van hersenmetastasen bij tumoren met een andere oorsprong dan hierboven beschreven op individuele basis genomen dient te worden.

Combinatietherapie

Concurrente behandeling met systemische therapie (chemotherapie of andere radiosensitizers) en radiotherapie voor hersenmetastasen wordt niet aanbevolen.

Literatuurbespreking:

Systemische of medicamenteuze behandeling van patiënten met symptomatische hersenmetastasen heeft een bescheiden plaats in de therapiekeuze. De beslissing tot enige behandeling is onder andere afhankelijk van de uitgebreidheid van de extra- en intracraniele ziekte, de KPS en de neurologische symptomen (zie [beslissing tot behandeling](#)). In de gerapporteerde literatuur wordt uitgegaan van patiënten die niet-resectabele hersenmetastasen hebben.

De bloed-hersenbarrière (blood-brainbarrier; BBB) lijkt een limiterende factor voor therapeutische intracerebrale concentraties van met name grote en lipofobe medicamenten. De BBB is echter regelmatig verstoord bij aanwezigheid van hersenmetastasen, getuige het aankleuren na contrast bij beeldvorming. Hersenmetastasen lijken dan ook op dezelfde wijze te responderen op systemische therapie als metastasen elders in het lichaam.

Medicamenten die de BBB verstoren zoals mannitol lijken biologisch effect te hebben maar zijn onvoldoende onderzocht om buiten studieverband toe te passen (Fortin, 2007⁷¹).

Er is geen onderzoek gedaan naar de vraag of corticosteroïden tijdens systemische therapie de BBB versterken en daarmee voorkomen dat de medicatie bij de metastasen komt.

De keuze voor een systemische behandeling wordt gestuurd door een aantal zaken:

- de primaire tumor en daarmee samenhangende gevoeligheid van de metastasen voor systemische therapie
- aanwezigheid en eventuele groei van extracraniele ziekte
- (on)toegankelijkheid voor chirurgie en radiotherapie
- eerdere behandeling van de metastasen

De behandelingsopties, rekening houdend met bovenstaande uitgangscriteria, worden per tumortype besproken omdat de therapiekeuze beïnvloed wordt door de eigenschappen van de primaire tumor.

Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)

In een kleine studie met 48 niet eerder behandelde patiënten met synchrone hersenmetastasen van NSCLC die na dexamethason asymptomatisch waren, werd gerandomiseerd tussen primaire behandeling met chemotherapie (gemcitabine en vinorelbine in een driewekelijks schema) gevolgd door WBRT of eerst WBRT gevolgd door chemotherapie (Lee, 2008¹⁴⁶). Er werd gestratificeerd voor performance status en aantal hersenmetastasen ($\geq$ of <3). Er was geen statistisch significant verschil in intracraniele response tussen beide groepen (28% bij chemotherapie eerst en 39% bij WBRT eerst), al werd van de groep die eerst WBRT kreeg bij vier van de 21 patiënten geen nabehandeling gegeven met chemotherapie i.v.m. klinische achteruitgang of overlijden. Er waren geen verschillen in progressievrije overleving (3.6 vs 4.4 maanden, chemotherapie eerst vs WBRT eerst) of in overleving (mediane overleving 9.1 vs 9.9 maanden). Neurologisch functioneren verslechterde in beide groepen. De intracraniele respons had een sterke correlatie met de extracraniele respons.

In een andere prospectieve studie van 171 patiënten (Robinet, 2001²⁰⁵) werd bij niet eerder behandelde patiënten met symptomatische hersenmetastasen van NSCLC gerandomiseerd tussen synchrone behandeling met chemotherapie (cisplatin/vinorelbine) en WBRT of chemotherapie gevolgd door WBRT bij non-response na 2, 4 of 6 kuren chemotherapie. Uiteindelijke werden 57/86 (66%) van de patiënten uit de groep uitgestelde WBRT alsnog bestraald. Er was geen verschil in intracraniale respons (resp. 33% en 27%) en extracraniale respons (resp. 20% en 21%), mediane overleving (resp. 21 en 24 weken) en behandeling gerelateerde toxiciteit.

Er zijn geen gegevens over behandeling van symptomatische hersenmetastasen met systemische therapie zonder toevoeging van WBRT in het behandelingsprotocol.

In andere studies waarin patiënten met NSCLC met hersenmetastasen behandeld werden met chemotherapie waren de hersenmetastasen asymptomatisch (zie [asymptomatische hersenmetastasen](#)). Patiënten die zich met beperkte intra- en extracraniale ziekte presenteren kunnen wellicht een agressievere, in opzet curatieve behandeling ondergaan zoals beschreven in [synchrone hersenmetastasen](#).

Kleincellig longcarcinoom (SCLC)

Bij patiënten die zich initieel presenteren met hersenmetastasen is er sprake van een extensive disease (stadium IV) SCLC. Als eerstelijns behandeling wordt vaak gestart met systemische chemotherapie. Er worden in relatief kleine studies intracraniale responspercentages gevonden van 27% bij asymptomatische patiënten (Seute, 2006²²¹) en tot 79% bij symptomatische hersenmetastasen (Kantarjian, 1984¹²³; Lee, 1989¹⁴⁷; Humblet, 1989¹¹¹; Twelves, 1990²⁴⁵; Kristjansen, 1993¹³⁸; Tummarello, 1998²⁴⁴). De studies zijn niet-gecontroleerd en dientengevolge sterk gevoelig voor selectie-bias. Dat bovengenoemde getallen in de dagelijkse praktijk zullen standhouden lijkt dan ook niet waarschijnlijk.

In een prospectieve gerandomiseerde studie van 120 patiënten die zich presenteerden met hersenmetastasen van SCLC die al eerder voor SCLC behandeld waren (en dus meestal eerder chemotherapeutisch behandeld waren, i.c. 72% van de gevallen) (Postmus, 2000¹⁹⁷) werd gerandomiseerd tussen direct WBRT en chemotherapie (teniposide) versus uitgestelde WBRT na initiële behandeling met chemotherapie. Direct WBRT na chemotherapie resulteerde in betere intracraniale respons (57 vs 22%) en tijd tot progressie. Er was geen significant verschil in extracraniale respons (33 vs 20 %) en ook geen significant verschil in overleving (mediaan ongeveer 3 maanden in beide groepen).

Zie de richtlijn SCLC voor de systemische behandeling ([link](#)) en voor de indicaties voor PCI ([link](#)).

Mammacarcinoom

Kleine studies waarin patiënten met hersenmetastasen van het mammacarcinoom primair met systemische therapie behandeld werden rapporteren een intracraniale responskans van 30-60% (Boogerd, 1992²⁶; Colleoni, 1997⁴⁸; Franciosi, 1999⁷³); in deze studies werden echter oude chemotherapie schema's gebruikt. Hoewel er geen vergelijkende studies zijn, lijken de intracraniale responspercentages vergelijkbaar met de responspercentages van extracraniale metastasen. Er is onvoldoende literatuur om aanbevelingen te doen omtrent de keuze van specifieke chemotherapeutica die de BBB beter zouden passeren. In de praktijk zal, indien voor systemische therapie gekozen wordt, met name gekeken worden naar de specifieke situatie van de patiënt en de eerdere behandelregimes.

Er zijn geen vergelijkende studies beschikbaar die systemische therapie bij patiënten met hersenmetastasen van het mammacarcinoom vergelijken met andere behandelmodaliteiten.

Er is een bescheiden rol voor lapatinib bij patiënten met hersenmetastasen van HER2/neu-positief mammacarcinoom die progressief zijn na eerdere radiotherapie (Lin, 2008_JCO¹⁵³), waarbij de responskans iets verbetert als capecitabine wordt toegevoegd aan lapatinib (20% respons intracranieel in een geselecteerde populatie) (Lin, 2009¹⁵⁴). Zie ook [recidief hersenmetastasen](#).

Meerdere studies hebben aangetoond dat na locale behandeling van hersenmetastasen bij patiënten met HER2/neu-positief mammacarcinoom de totale overleving en waarschijnlijk ook de progressievrije overleving toenemen indien behandeling met trastuzumab (en chemotherapie) wordt voortgezet (Church, 2008⁴⁶; Bartsch, 2007¹⁹).

Melanoom

Hersenmetastasen komen relatief vaak voor bij het melanoom (21% gerapporteerd in patiënten met stadium IV melanoom) (Fogarty, 2006⁶⁹).

Behandeling met temozolomide werd in een fase-2 studie onderzocht. Er is een intracraniele responspercentage van 7% gerapporteerd bij patiënten met hersenmetastasen die niet directe radiotherapie vereisten en die niet voorbehandeld waren (Agarwala, 2004⁴). In een retrospectieve analyse van patiënten met een melanoom die in studieverband werden behandeld met temozolomide werden de patiënten met kleine (<2 cm) hersenmetastasen geïdentificeerd (Boogerd, 2007²⁸). Objectieve intracraniele respons werd in 9% van deze patiënten beschreven.

Kiemceltumoren

Zowel standaard- als rescue-chemotherapie kan voor de behandeling van naar de hersenen gemetastaseerde kiemceltumoren curatief zijn. In een Duitse serie van 132 patiënten met gemetastaseerde kiemceltumoren die in studieverband behandeld werden met hoge dosis chemotherapie, al dan niet in combinatie met radiotherapie en chirurgie, was er bij 22 patiënten sprake van hersenmetastasen (waarvan 32% symptomatisch). Van de 22 patiënten bereikten 8 CR (follow up 4-20 jaar), 7 van de 8 patiënten ondergingen ook een craniotomie en WBRT. De gerapporteerde 2-jaars ziektevrije overleving van 77% in deze patiëntengroep met hersenmetastasen is hetzelfde als de ziektevrije overleving van alle patiënten uit deze serie zonder hersenmetastasen (Kollmannsberger, 2000¹³⁵). Dit beeld wordt in andere series bevestigd (Bokemeyer, 1997²⁵; Gremmer, 2008⁸⁸).

De behandeling van de hersenmetastasen bestaat uit standaard platinum-houdende chemotherapie, bij grote en/of hemorragische hersenmetastasen voorafgegaan door resectie van de hersenmetastase(n). Bij incomplete intracraniele remissie na chemotherapie wordt aanvullende lokale therapie gegeven (WBRT en/of SRS en/of alsnog neurochirurgische resectie) (Bokemeyer, 1997²⁵; Gerl, 1996⁸¹; Gremmer, 2008⁸⁸; Kollmannsberger, 2000¹³⁵; Nonomura, 2009¹⁸⁴).

Omdat de behandeling curatief van aard is moet bij de keuze van het radiotherapieschema rekening worden gehouden met mogelijke lange termijn neurocognitieve schade.

Overige tumortypen

Behoudens case-reports zijn er geen data voor behandeling van hersenmetastasen bij tumoren met andere oorsprong dan hierboven beschreven. Eventuele systemische behandeling zal dan ook op individuele basis beoordeeld moeten worden.

Combinatietherapie

Bij primaire behandeling van verschillende tumorsoorten (oesophagus, rectum, anus, cervix, hoofd-hals, primair cerebraal glioom) wordt als standaardbehandeling radiotherapie gecombineerd met systemische therapie (chemotherapie en andere radiosensitizers). Middels combinatietherapie kan een betere respons en overleving van de primaire tumor worden bewerkstelligd.

Gezien de positieve effecten van de toevoeging van temozolomide aan radiotherapie van primaire hersentumoren, zijn ook meerdere fase 2 onderzoeken verricht naar de combinatie van radiotherapie met temozolomide bij patiënten met hersenmetastasen. Dit betreft vooral patiënten met een mammacarcinoom, SCLC of NSCLC en een klein percentage overige primaire tumortypen. Resultaten in deze studies laten een acceptabel toxiciteitsprofiel zien met hoge responspercentages van de gecombineerde behandeling tussen de 33 en 96%. Er is geen aangetoond effect op overleving (Antonadou, 2002¹¹; Verger, 2005²⁵²). In een gerandomiseerde fase 2 studie (Antonadou, 2002¹¹) werd bij patiënten die gecombineerd temozolomide met WBRT kregen een betere objectieve respons (CR en PR) gezien dan bij patiënten die alleen met WBRT werden behandeld (96% vs 67%). Gezien de kleine patiëntenaantallen is dit verschil niet significant. In een andere gerandomiseerde fase 2 studie (Verger, 2005²⁵²) waren de responspercentages tussen WBRT met of zonder temozolomide vergelijkbaar (33%), maar werd na 90 dagen een hoger percentage aanhoudende remissie gezien (WBRT met en zonder temozolomide 17 vs 5%).

Ook de combinatie van radiotherapie met andere chemotherapeutica is onderzocht, maar in te kleine of niet-gerandomiseerde studies (Cassier, 2008³⁹; Mornex, 2003¹⁶⁷; Neuhaus, 2009¹⁷⁴; Guerrieri, 2004⁹³). Over de effectiviteit van deze behandelingen kan dan ook geen uitspraak worden gedaan.

In een grote prospectieve studie met 515 patiënten met hersenmetastasen van verschillende tumortypen werd gerandomiseerd tussen WBRT en WBRT met efraproxiral, een hemoglobine analogon. Mediane

overleving was met 6.0 (efraproxiral en WBRT) vs 4.4 maanden (WBRT alleen) niet verschillend in de beide groepen ($p=0.07$) (Suh, 2006²³⁴). Een prospectieve gerandomiseerde studie met WBRT +/- motexafin gadolineum bij patiënten met hersenmetastasen van NSCLC toonde geen verschil in overleving. Er werd een niet-significant verschil in tijd tot neurologische achteruitgang gezien (10.0 vs 15.4 maanden, $p=0.122$), met name bij patiënten die een kort interval hadden tussen de behandeling met motexafin gadolineum en WBRT (Mehta, 2009¹⁶⁰).

[Klik hier](#) voor de evidence tabellen

Conclusies:

Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)

Niveau 2

Het is aannemelijk dat bij systemische behandeling van patiënten met hersenmetastasen van NSCLC, die niet eerder met chemotherapie zijn behandeld, de intracraniele respons (27-28%) vergelijkbaar is met de extracraniele respons.

A2: Robinet, 2001²⁰⁵

B: Lee, 2008¹⁴⁶

Niveau 2

Het is aannemelijk dat de timing van WBRT bij patiënten met hersenmetastasen van NSCLC, wanneer ook systemische chemotherapie wordt gegeven, geen invloed heeft op de progressievrije of de totale overleving.

A2: Robinet, 2001²⁰⁵

B: Lee, 2008¹⁴⁶

Kleincellig longcarcinoom (SCLC)

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met hersenmetastasen een behandeling met gelijktijdige chemotherapie en radiotherapie (WBRT) een betere respons en een langere tijd tot progressie van de hersenmetastasen geeft dan chemotherapie met uitgestelde radiotherapie. Er werd geen extra neurologische toxiciteit gezien.

A2: Postmus, 2000¹⁹⁷

Mammacarcinoom

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat systemische chemotherapie bij patiënten met een mammacarcinoom met hersenmetastasen, intracraniele respons kan geven van 30-60%.

C: Boogerd, 1992²⁶; Colleoni, 1997⁴⁸; Franciosi, 1999⁷³

Niveau 4

Er zijn aanwijzingen dat patiënten met HER2/neu-positief mammacarcinoom, na locale behandeling van hersenmetastasen, een langdurige en progressievrije overleving kunnen hebben indien behandeling met trastuzumab (en chemotherapie) wordt voortgezet.

D: Mening van de werkgroep, ondersteund door literatuur (Church, 2008⁴⁶; Bartsch, 2007¹⁹)

Melanoom

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat temozolomide intracraniele responspercentages van 7%-9% heeft als monotherapie bij patiënten met hersenmetastasen van een melanoom.

B: Boogerd, 2007²⁸

C: Agarwala, 2004⁴

Kiemceltumoren

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met hersenmetastasen afkomstig van kiemceltumoren complete remissie kan worden bereikt met chemotherapie, eventueel gecombineerd met chirurgie en/of radiotherapie.

C: Gremmer, 2008⁸⁸; Gerl, 1996⁸¹; Evans, 1995⁶³

Combinatietherapie

Niveau 2

Het is aannemelijk dat de toevoeging van temozolomide aan radiotherapie bij patiënten met hersenmetastasen niet leidt tot een langere overleving.

B: Antonadou, 2002¹¹; Verger, 2005²⁵²

Niveau 2

Het is aannemelijk dat de toepassing van radiosensitizers gecombineerd met radiotherapie bij patiënten met hersenmetastasen niet leidt tot een langere overleving of betere intracraniele respons.

A2: Mehta, 2009¹⁶⁰

B: Suh, 2006²³⁴

Overwegingen:

Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)

Omdat in de studie van Robinet het merendeel van de patiënten in een latere fase alsnog met WBRT wordt behandeld is de algemene praktijk dat patiënten met symptomatische hersenmetastasen van NSCLC met WBRT worden behandeld. Louter op basis van de studie van Robinet zijn er geen harde argumenten hiervan af te wijken.

Kleincellig longcarcinoom (SCLC)

Hoewel de follow-up bij vele van de bovengenoemde studies vrij kort is, zijn er geen argumenten om de courant gebruikte chemotherapie bij SCLC niet tegelijk met palliatieve WBRT toe te dienen.

Mammacarcinoom

De effectiviteit van behandeling van hersenmetastasen van mammacarcinoom met alleen chemotherapie is niet uitgebreid onderzocht. In de praktijk zal vrijwel altijd, indien mogelijk, locale behandeling worden gegeven (chirurgie, SRS en/of WBRT).

Combinatietherapie

Over het effect van toevoeging van andere chemotherapeutica dan temozolomide aan radiotherapie kan geen uitspraak worden gedaan. De effectiviteit van niet-chemotherapie radiosensitizing medicamenten toegevoegd aan WBRT is niet aangetoond.

Synchrone hersenmetastasen

Uitgangsvraag

Wat is het beleid bij patiënten met synchrone hersenmetastasen?

Aanbevelingen:

Agressieve locoregionale therapie kan worden overwogen bij patiënten met een lokaal beperkt NSCLC en synchrone hersenmetastasen die in aanmerking komen voor neurochirurgie of SRS

Literatuurbespreking:

Patiënten met een synchrone (i.t.t. metachrone; in het beloop van de ziekte) presentatie van hersenmetastasen vallen uiteen in twee hoofdgroepen. De grootste groep bestaat uit patiënten die zich presenteren met symptomen van hersenmetastasen, waarbij na screening de primaire tumor wordt vastgesteld. De tweede groep bestaat uit patiënten bij wie asymptomatische hersenmetastasen worden vastgesteld bij de initiële staging van een primaire tumor. Als gevolg van recente wijzigingen in de richtlijnen voor staging van een aantal veel voorkomende tumoren waarbij wordt geadviseerd om gericht onderzoek naar hersenmetastasen te verrichten, bijvoorbeeld bij het stadium III NSCLC (Silvestri, 2007²²⁶), neemt de tweede groep patiënten de laatste jaren toe. Voor het beleid van deze laatste groep patiënten wordt verwezen naar [asymptomatische hersenmetastasen](#) in deze richtlijn.

Het percentage patiënten dat zich bij primaire diagnose presenteert met hersenmetastasen varieert sterk met de soort primaire tumor. In een monocenter Nederlandse database bestaande uit 1292 patiënten die werden behandeld voor hersenmetastasen was er sprake van een synchrone presentatie, gedefinieerd als een interval tussen de primaire tumor en de hersenmetastasen van minder dan 2 maanden, bij 41% van de patiënten met hersenmetastasen van een longcarcinoom. Voor het niercelcarcinoom was dit percentage

25%, in tegenstelling tot slechts 3% bij mammacarcinoom en melanoom (Lagerwaard, 1999¹⁴³).

Het beleid ten aanzien van de primaire behandeling van de hersenmetastasen is niet wezenlijk afhankelijk van de soort primaire tumor, met uitzondering van voor chemotherapie gevoelige tumoren zoals kiemceltumoren. Hoewel een uitgebreide bespreking van de locoregionale behandelingsopties bij patiënten met synchrone hersenmetastasen buiten deze richtlijn valt, kan het zinvol zijn enkele opmerkingen te maken met betrekking tot de meest voorkomende primaire tumoren voor hersenmetastasen; het longcarcinoom, mammacarcinoom en niercelcarcinoom.

Niet-kleincellig longcarcinoom

In meerdere studies zijn de resultaten van een gecombineerde resectie van een synchrone hersenmetastase en een NSCLC beschreven (Modi, 2009¹⁶⁵). Dit betreft vooral relatief kleine retrospectieve monocenter studies bij patiënten met een solitaire hersenmetastase en een lokaal beperkt NSCLC zonder overige extracraniële metastasen. Met een gecombineerde chirurgische behandeling kan een mediane overleving van rond de twee jaar worden bereikt, en een 5-jaars overleving van 11%-24%. Dit geldt vooral voor patiënten zonder aanwijzingen voor regionale lymfklier metastasering. Vergelijkbare gunstige resultaten zijn meer recent ook gepubliceerd na SRS van synchrone hersenmetastasen, gecombineerd met een 'in opzet curatieve' behandeling van het primaire longcarcinoom (Flannery, 2008⁶⁷; Yang, 2008²⁶⁵; Hu, 2006¹⁰⁹). Agressieve locoregionale behandeling kan dus zinvol zijn bij patiënten met synchrone hersenmetastasen die in aanmerking komen voor een behandeling met neurochirurgie dan wel SRS en met een locoregionaal beperkt longcarcinoom. Voor alle overige patiënten met extracraniële metastasen of patiënten die niet in aanmerking komen voor neurochirurgie of SRS zijn geen literatuurdatabank aanwezig om een agressieve locoregionale behandeling te ondersteunen.

Mammacarcinoom

Slechts 3-6% van de nieuw gediagnosticeerde patiënten met een mammacarcinoom presenteert zich met op afstand gemetastaseerde ziekte (Gnerlich, 2007⁸⁷; Le Scodan, 2009¹⁴⁵). Het aandeel van patiënten met hersenmetastasen bij een initiële diagnose van stadium IV mammacarcinoom is zeer gering, bv. slechts 3% in de studie van Le Scodan. Ook in series waarbij de behandeling van hersenmetastasen van een mammacarcinoom wordt beschreven, is het aandeel van synchrone hersenmetastasen zeer beperkt (Lagerwaard, 1999¹⁴²). Een synchrone presentatie van hersenmetastasen en een mammacarcinoom is dus een zelden voorkomend klinisch probleem en betrouwbare data over het optimale beleid zijn dan ook niet voorhanden. Recent zijn enkele publicaties verschenen, die een mogelijke meerwaarde van locoregionale behandeling laten zien bij patiënten met initieel gemetastaseerd mammacarcinoom (Cady, 2008³⁵; Fields, 2007⁶⁵). Dit betreft echter vooral patiënten met botmetastasen. In de enige studie waarbij hersenmetastasen specifiek werden benoemd (Le Scodan, 2009¹⁴⁵) werd slechts bij twee van de 18 patiënten met hersenmetastasen locoregionale therapie (van de primaire tumor) toegepast. Uiteraard kan locoregionale therapie wel geïndiceerd zijn indien er een lokaal bedreigende situatie bestaat.

Niercelcarcinoom

Zowel symptomatische- als asymptomatische synchrone hersenmetastasen van het niercelcarcinoom zijn een frequent voorkomend probleem. Hoewel de resultaten van behandeling met chirurgische resectie en SRS relatief gunstig zijn met een mediane overlevingsduur van een tot twee jaar (Brown, 2008³⁴; Scorsetti, 2009²¹⁵), zijn er nauwelijks data in de literatuur te vinden over de waarde van locoregionale behandeling c.q. nefrectomie. In retrospectieve series werd een prognostisch gunstig effect gezien van chemo- of immunotherapie na SRS, maar het is niet uitgesloten dat dit effect berust op een selectie-bias (Mori, 1998¹⁶⁶).

Voor evidence tabel [zie hier](#)

Conclusies:

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat agressieve loco-regionale behandeling zinvol kan zijn bij patiënten met een lokaal beperkt NSCLC en synchrone hersenmetastasen, die behandeld worden met neurochirurgie of SRS.

C: Flannery, 2008⁶⁷; Yang, 2008²⁶⁵; Hu, 2006¹⁰⁹

Overwegingen:

Er zijn onvoldoende literatuurgegevens om een uitspraak te doen over de zin van locoregionale behandeling bij synchrone hersenmetastasen van een niercelcarcinoom of mammacarcinoom. Hetzelfde geldt voor patiënten met synchrone hersenmetastasen van een lokaal uitgebreid NSCLC.

Asymptomatische hersenmetastasen

Uitgangsvraag

Wat is het beleid bij patiënten met asymptomatische hersenmetastasen?

Aanbevelingen:

Screenen op asymptomatische hersenmetastasen is alleen zinvol bij tumoren die frequent naar de hersenen metastaseren en indien de aanwezigheid van hersenmetastasen behandelconsequenties heeft. Patiënten met asymptomatische hersenmetastasen hoeven niet a priori van klinische studies te worden uitgesloten.

Screening op asymptomatische hersenmetastasen dient te gebeuren middels MRI. Neurologisch onderzoek is bij het ontbreken van klachten (o.b.v. een goede neurologische anamnese) niet nodig.

Over het algemeen verdient het alleen aanbeveling asymptomatische hersenmetastasen, waarvan mag worden verondersteld dat ze binnen afzienbare tijd klachten geven (grote metastasen, en/of gelokaliseerd in eloquente gebieden inclusief hersenstam, en/ of veel oedeem) te behandelen om neurologische verschijnselen te voorkomen. De overleving wordt niet beïnvloed door vroege behandeling. De overwegingen t.a.v. de verschillende behandelingsmogelijkheden verschillen niet wezenlijk van de situatie bij symptomatische hersenmetastasen.

Indien er ook sprake is van extracraniële progressie bij voor chemotherapie gevoelige tumoren kan systemische behandeling (chemotherapie, hormonale therapie) in eerste instantie worden overwogen. Afhankelijk van de te verwachten systemische respons dient follow-up middels MRI hersenen plaats te vinden na bijvoorbeeld 3 kuren of 2-3 maanden.

Indien er geen systemische behandeling voorhanden is maar wel een behandelindicatie wordt gesteld voor de hersenmetastasen, kan, afhankelijk van de grootte, het aantal en de lokalisatie gekozen worden voor neurochirurgische resectie, SRS en/of WBRT. De overwegingen hierbij zijn niet anders dan voor symptomatische hersenmetastasen.

Afhankelijk van de verwachtingen t.a.v. de extracraniële ziekte, de behandel mogelijkheden bij recidief/progressie van de hersenmetastasen en de wensen van de patiënt kan worden besloten tot follow-up middels MRI-hersenen. De frequentie van beeldvorming hangt af van eerder genoemde factoren.

Literatuurbespreking:

Incidentie

De incidentie van asymptomatische hersenmetastasen is voor de meeste maligniteiten niet bekend. Door toenemend gebruik van MRI, door langere overleving, en door screening voor deelname aan trials worden asymptomatische hersenmetastasen echter steeds vaker vastgesteld (Seute, 2008²²²; Yokoi, 1999²⁶⁸; Hochstenbag, 2000¹⁰³; Carden, 2008³⁸). De vraag wat te doen met deze hersenmetastasen is dan ook actueel. Het routinematig uitsluiten van patiënten met asymptomatische hersenmetastasen van experimentele klinische trials is wellicht niet meer terecht omdat hiermee onderzoek naar nieuwe effectieve behandeling van hersenmetastasen wordt geremd (Carden, 2008³⁸). Patiënten met slechts enkele kleine metastasen die zich niet in eloquente gebieden of in de achterste schedelgroeve bevinden zouden ook voor fase 1 onderzoek goede kandidaten kunnen zijn (Carden, 2008³⁸).

Uit de beschikbare literatuur is meestal niet op te maken of de aanname dat een hersenmetastase asymptomatisch is berust op een gedegen neurologische anamnese en onderzoek. Overigens heeft Nederlands onderzoek aangetoond dat bij patiënten zonder klachten, onderzoek verricht door een neuroloog weinig toegevoegde waarde heeft (Hochstenbag, 2003¹⁰⁴). Gerapporteerde frequenties asymptomatische hersenmetastasen (met MRI aangetoond) zijn 11%-18% in SCLC (Seute, 2008²²²; Hochstenbag, 2000¹⁰³; Taneja, 2007²³⁸), 5-15% in NSCLC (Yokoi, 1999²⁶⁸; Hochstenbag, 2003¹⁰⁴; Taneja, 2007²³⁸; Shi, 2006²²⁵; Jena, 2008¹¹⁵) en 15% in gemetastaseerde mammacarcinomen (Miller, 2003¹⁶³). Patiënten met een HER2/neu-positief mammacarcinoom, met een systemische respons na behandeling met trastuzumab (Herceptin), hebben een verhoogde kans op hersenmetastasen (Gabos, 2006⁷⁵; Niwinska, 2007¹⁸²). In een prospectieve studie hadden 34% van de patiënten (11 van 32) asymptomatische hersenmetastasen (Niwinska, 2007¹⁸¹). Asymptomatische hersenmetastasen werden

gerapporteerd in 5% van de patiënten met een melanoom (21% in stage IV) (Fogarty, 2006⁶⁹) en in 6% in geval van gemetastaseerd niercelcarcinoom (Seaman, 1995²¹⁷). Vanwege de relatief hoge incidentie van asymptomatische hersenmetastasen bij het NSCLC en HER2/neu-positieve mammacarcinomen stadium IV worden momenteel fase 3 studies naar de waarde van PCI bij deze groepen uitgevoerd. Vooralsnog wordt MRI van de hersenen uitsluitend geadviseerd in die situaties waarin het aantonen van synchrone hersenmetastasen het beleid t.a.v. de primaire tumor wijzigt, b.v. in het NSCLC stadium III (Silvestri, 2007²²⁶). In de recente richtlijn niet-invasieve stadiering van het NSCLC (Silvestri, 2007²²⁶) uitgezonderd stadium III, wordt gesteld dat, gezien de kleine kans (0-10%) op het vinden van hersenmetastasen, bij negatieve neurologische anamnese en onderzoek beeldvorming niet nodig is. Waarschijnlijk wordt hiermee de incidentie asymptomatische hersenmetastasen onderschat omdat gerefereerd wordt naar CT studies. Sinds MRI het beeldvormend onderzoek van eerste keuze is, blijkt het percentage asymptomatische hersenmetastasen hoger dan eerder met CT werd vastgesteld (Seute, 2008²²²; Hohenstenbag, 2003¹⁰⁴; Shi, 2006²²⁵).

Bij het SCLC is het cumulatieve risico op hersenmetastasen dusdanig groot (50% na 2 jaar) dat PCI standaard behandeling is voor alle stadia SCLC met goede respons op chemotherapie (Auperin, 1999¹⁵; Slotman, 2007²²⁸). De PCI wordt niet routinematig voorafgegaan door beeldvorming van de hersenen. Zie richtlijn [SCLC](#).

Prognostische factoren

Uit enkele retrospectieve studies (Sanchez de Cos, 2009²⁰⁹; Kim, 1997¹²⁹) komt naar voren dat asymptomatische patiënten een significant langere overleving hebben dan symptomatische patiënten (mediane overleving 7.5 vs 4 maanden). Deze observatie wordt ook wel toegeschreven aan een lead-time bias: door eerdere ontdekking van de metastasen *lijkt* de overleving langer (Yokoi, 1999²⁶⁸). In een recente kleine studie bij NSCLC (Sanchez de Cos, 2009²⁰⁹) werden 12 asymptomatische patiënten vergeleken met 69 symptomatische. Asymptomatische patiënten hadden een significant betere performance status, vaker synchrone metastasen, een groter aantal metastasen en kleinere metastasen. In een andere retrospectieve studie werd echter geen verschil gevonden in aantal, grootte en lokalisatie van de hersenmetastasen, en ook niet in aanwezigheid van oedeem of intratumorale bloeding (Jena, 2008¹¹⁵). Een goede performance status (ECOG) en actieve behandeling van zowel de primaire tumor als de hersenmetastasen waren de belangrijkste prognostische factoren (Sanchez de Cos, 2009²⁰⁹). Een groter percentage (80%) asymptomatische dan symptomatische (40%) patiënten bleef zonder neurologische klachten tot aan het laatste bezoek of overlijden. In de meeste studies wordt echter geen significant verschil in overleving gevonden. Het merendeel van de patiënten overlijdt aan progressieve extracraniele ziekte (Moscetti, 2007¹⁶⁸; Seute, 2006²²¹; Mori, 1998¹⁶⁶; Yen, 2006²⁶⁶; Miller, 2003¹⁶³).

Behandeling

WBRT is decennia de standaard behandeling geweest voor hersenmetastasen. Tegenwoordig wordt SRS veelvuldig toegepast. Primaire systemische behandeling voor asymptomatische hersenmetastasen kan een behandeloptie zijn voor chemotherapie-gevoelige systemische maligniteiten, als er ook sprake is van extracraniele progressie. WBRT kan dan worden uitgesteld tot klinische of radiologische progressie wordt vastgesteld (van den Bent, 2003²⁴⁷; Gerstner, 2007⁸³; Boogerd, 2007²⁸).

Radiotherapie (zie ook WBRT)

Asymptomatische hersenmetastasen werden aangetoond in 23 van 155 (15%) uitgebreid voorbehandelde patiënten met een mammacarcinoom, die i.v.m. deelname aan studies met angiogenese remmers werden gescreend (Miller, 2003¹⁶³). Eenentwintig patiënten werden behandeld met WBRT en geen enkele patiënt ontwikkelde symptomen. Er was geen verschil in overleving tussen patiënten met symptomatische en asymptomatische hersenmetastasen (gemiddelde overleving vijf maanden), voor beide groepen was de overleving korter dan voor patiënten zonder metastasen (Miller, 2003¹⁶³). Zesentwintig van de 29 asymptomatische HER2/neu-positieve progressieve patiënten met een mammacarcinoom ondergingen WBRT, met als gevolg complete remissie (CR) van de hersenmetastasen in 7 (29%) en partiele remissie (PR) in 15 (63%) patiënten. Alle patiënten waren na drie maanden zonder neurologische symptomen. De mediane overleving was negen maanden en niet verschillend van een patiëntengroep met symptomatische metastasen. De oorzaak van overlijden was cerebrale progressie in 16% van de asymptomatische en in 48% van de symptomatische patiënten (Niwinska, 2010¹⁸²; Niwinska, 2007¹⁸¹). Nadelige effecten van WBRT werden in deze studies niet besproken.

Mogelijke schadelijke effecten van WBRT spelen ook een rol in de beslissing PCI toe te passen bij geselecteerde patiëntengroepen die een hoog risico hebben op hersenmetastasen. Prospectieve data hierover zijn schaars (Grosshans, 2008⁹¹). (Zie ook de richtlijn [SCLC voor indicaties voor PCI](#)). De

neurocognitieve gevolgen van PCI werden prospectief onderzocht in 69 SCLC patiënten. Slechts 37 patiënten ondergingen ook bij follow-up een formeel neuropsychologisch onderzoek (Grosshans, 2008⁹¹). Bij pre-PCI had 47% van de 69 patiënten cognitieve functiestoornissen. Hoewel in de eerste 15 maanden na PCI verslechtering optrad in met name uitvoerende functies en taal, persisteerde deze verslechtering niet en werd geen significant verschil in neurocognitief functioneren pre- en post PCI vastgesteld (Grosshans, 2008⁹¹). Een hoog percentage (38%) cognitieve functiestoornissen pre-PCI werd ook gevonden in 13 patiënten met een SCLC. Dit was vergelijkbaar met patiënten met hersenmetastasen pre-WBRT en significant verschillend van een controle groep (13%) (Welzel, 2008²⁵⁷). Patiënten met en zonder hersenmetastasen scoorden significant slechter op verbale geheugen testen 6-8 weken na WBRT (Welzel, 2008²⁵⁷). Tien patiënten met een mammacarcinoom in remissie na een agressief chemotherapie schema inclusief autologe beenmergtransplantatie i.v.m. mammacarcinoom stadium III/IV ondergingen PCI volgens het studieprotocol (Huang, 2009¹¹⁰). Drie van de 10 patiënten ontwikkelden ernstige neurocognitieve stoornissen, 9 maanden en 4 en 5 jaar na PCI.

Chemotherapie (zie ook [systemische therapie van symptomatische hersenmetastasen](#))

Er zijn slechts enkele studies, meestal bij patiënten met een longcarcinoom, die het effect van chemotherapie bij asymptomatische hersenmetastasen rapporteren. Uit een retrospectieve analyse (Moscetti, 2007¹⁶⁸) en een gerandomiseerde pilot studie (Lee, 2008¹⁴⁶) komt naar voren dat primaire chemotherapie (platinum-based; gemcitabine/vinorelbine) een goede behandeloptie is bij patiënten met een NSCLC en synchrone asymptomatische hersenmetastasen. De retrospectieve analyse toont de beslisboom van verschillende oncologische centra: in geval van synchrone asymptomatische hersenmetastasen wordt vaker gekozen voor primaire chemotherapie, symptomatische patiënten krijgen eerst WBRT (Moscetti, 2007¹⁶⁸). Vergelijking tussen de groepen is t.g.v. de selectiebias eigenlijk niet mogelijk (Moscetti, 2007¹⁶⁸). Er was geen verschil in overall response rate en survival tussen primaire chemotherapie gevolgd door WBRT of primaire WBRT gevolgd door chemotherapie. Overigens in een patiëntengroep waarin de indicatie voor WBRT tevoren was vastgesteld (Lee, 2008¹⁴⁶). Er werd geen verschil gevonden in verandering in cognitief functioneren. In beide groepen trad verslechtering op. Er was een nauwe correlatie tussen intracraniele en extracraniele tumorrespons (Lee, 2008¹⁴⁶). Vergelijkbare resultaten werden gevonden in een recente, kleine prospectieve studie met EGFR tyrosine kinase inhibitors (gefitinib of erlotinib) als primaire behandeling van asymptomatische synchrone hersenmetastasen van het adenocarcinoom van de long bij Aziatische patiënten. De response rate was 73.9%. Elf van de 23 patiënten ondergingen na gemiddeld 19.3 maanden alsnog WBRT (Kim, 2009¹²⁷).

Synchrone asymptomatische hersenmetastasen van een SCLC en van andere chemotherapie gevoelige tumoren worden tegenwoordig regelmatig met primaire systemische chemotherapie behandeld, waarbij er vanuit gegaan wordt dat de respons van de hersenmetastasen vergelijkbaar is met de respons van de primaire tumor (van den Bent, 2003²⁴⁷; Gerstner, 2007⁸³). Of dit een terechte aanname is staat niet vast: de studies (ook bij symptomatische hersenmetastasen) zijn meestal klein en in een geselecteerde patiëntengroep (zie ook [systemische therapie van symptomatische hersenmetastasen](#)). In een prospectieve studie van 24 patiënten met een SCLC met asymptomatische hersenmetastasen was de respons van de hersenmetastasen op cyclophosphamide, doxorubicine en etoposide slechts 27%, met een extracraniele respons van 73%. Alle patiënten werden symptomatisch gedurende follow-up (gemiddeld 2.3 maanden na de chemotherapie). Er was geen verschil in overleving tussen responders (van de hersenmetastasen) en non-responders (Seute, 2006²²¹). De auteurs vragen zich af of de BBB in kleine asymptomatische hersenmetastasen minder verstoord is, waardoor chemotherapie de metastasen niet voldoende bereikt. Dit wordt echter tegengesproken door het feit dat ook asymptomatische hersenmetastasen aankleuren met contrast, als teken dat de BBB verbroken is.

Melanomen metastaseren frequent naar de hersenen, met een gerapporteerde frequentie van 21% asymptomatische hersenmetastasen in melanoom stadium IV (Fogarty, 2006⁶⁹). In een prospectieve fase II trial werden 45 patiënten met asymptomatische hersenmetastasen van een melanoom behandeld met temozolomide. Deze behandeling had zeer beperkt effect: Twee patiënten (4.4%) hadden een partiële respons, bij vijf patiënten (11.1%) was er sprake van stabiele ziekte. Acht weken na start van de behandeling was 82% van de patiënten progressief. De mediane overleving was 3.5 maand (Schadendorf, 2006²¹²). Elf van de 13 patiënten met een melanoom met hersenmetastasen (acht asymptomatisch) en een systemische respons op temozolomide met of zonder immunotherapie, hadden ook respons of stabilisatie van de hersenmetastasen. Van de oorspronkelijke groep van 52 patiënten met hersenmetastasen (< 2 cm, niet in de hersenstam, geen corticosteroïden nodig), had 25% een systemische respons en 21% een respons (inclusief SD) van de hersenmetastasen; 9% had een objectieve (CR+PR) respons. De gemiddelde tijd tot neurologische progressie was zeven maanden. Twee patiënten werden behandeld met

WBRT na drie en vijf maanden (Boogerd, 2007²⁸). Overigens is temozolomide niet geregistreerd voor behandeling van hersenmetastasen van een melanoom.

Radiochirurgie (zie ook SRS)

Diverse studies rapporteren dat SRS een veilige en effectieve behandelingsoptie is voor asymptomatische hersenmetastasen (Yen, 2006²⁶⁶; Kim, 1997¹²⁹; Herfarth, 2003¹⁰¹; Mori, 1998¹⁶⁶; Hassaneen, 2009⁹⁸). Lokale tumor control rates zijn hoog. Er werden geen nieuwe neurologische uitvalsverschijnselen geobserveerd in zeven patiënten met asymptomatische hersenmetastasen van een niercelcarcinoom, in 41 van 52 asymptomatische patiënten met een melanoom, en in 17 van 18 patiënten met een asymptomatische hersenstammetastase van diverse kankersoorten (Mori, 1998¹⁶⁶; Herfarth, 2003¹⁰¹; Yen, 2006²⁶⁶). De afwezigheid van neurologische symptomen was een prognostisch significante factor voor overleving in 77 patiënten (17 asymptomatisch) met NCSCCL (Kim, 1997¹²⁹), maar niet in de 35 patiënten (7 asymptomatisch) met een niercelcarcinoom (Mori, 1998¹⁶⁶), en in de 53 patiënten (18 asymptomatisch) met een hersenstammetastase (Yen, 2006²⁶⁶).

Voor evidence tabel [klik hier](#).

Conclusies:

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat bij asymptomatische patiënten neurologisch onderzoek weinig aanvullende waarde heeft.

B: Hochstenbag, 2003¹⁰⁴

Niveau 2

Het is aannemelijk dat vroege behandeling met WBRT van asymptomatische hersenmetastasen geen significante verbetering in overleving geeft t.o.v. behandeling van symptomatische hersenmetastasen.

B: Mori, 1998¹⁶⁶; Moscetti, 2007¹⁶⁸

C: Miller, 2003¹⁶³

Niveau 2

Het is aannemelijk dat WBRT voor asymptomatische hersenmetastasen een goede intracraniele controle geeft, zonder dat is aangetoond dat hiermee de overleving verbetert.

B: Niwinska, 2007¹⁸¹; Niwinska, 2010¹⁸²; Sanchez de Cos, 2009²⁰⁹

C: Miller, 2003¹⁶³

Niveau 2

Het is aannemelijk dat SRS voor geselecteerde patiënten met (een beperkt aantal) asymptomatische hersenmetastasen een veilige en effectieve behandeloptie is.

B: Herfarth, 2003¹⁰¹; Kim, 1997¹²⁹; Mori, 1998¹⁶⁶; Yen, 2006²⁶⁶

C: Hassaneen, 2009⁹⁸

Niveau 2

Het is aannemelijk dat primaire chemotherapie of behandeling met EGFR tyrosine kinase inhibitors behandelopties kunnen zijn voor synchrone asymptomatische hersenmetastasen van NSCLC, als er sprake is van actieve systemische ziekte. De mate van respons en algehele overleving na primaire chemotherapie zijn niet significant verschillend van primaire WBRT.

B: Kim, 2009¹²⁷; Lee, 2008¹⁴⁶; Moscetti, 2007¹⁶⁸

Niveau 2

Het is aannemelijk dat WBRT kan worden uitgesteld of achterwege worden gelaten in een geselecteerde groep patiënten met asymptomatische hersenmetastasen (kleiner <2 cm, niet in eloquente gebieden inclusief hersenstam, weinig oedeem) met een systemische respons op chemotherapie.

B: Boogerd, 2007²⁸; Kim, 2009¹²⁷; Moscetti, 2007¹⁶⁸

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat temozolomide een beperkte effectiviteit heeft als monotherapie bij patiënten met kleine (< 2 cm) hersenmetastasen van een melanoom.

B: Boogerd, 2007²⁸; Schadendorf, 2006²¹²

C: Agarwala, 2004⁴

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat primaire chemotherapie voor SCLC wellicht een groter effect heeft op de primaire tumor dan op de synchrone asymptomatische hersenmetastasen.

A2: Seute, 2006²²¹

Overwegingen:

Het is onduidelijk of vroege behandeling van asymptomatische hersenmetastasen een gunstig effect heeft op de kwaliteit van leven. Er zijn geen goede gegevens over nadelige effecten van WBRT voor asymptomatische hersenmetastasen op langere termijn. In de praktijk hangt de beslissing of en op welke wijze de asymptomatische hersenmetastasen te behandelen af van de klinische toestand van de patiënt, de extracraniële activiteit van de tumor, de grootte en het aantal hersenmetastasen, de systemische behandelopties en de behandelmogelijkheden van de hersenmetastasen.

Recidief hersenmetastasen

Uitgangsvraag

Wat is het beleid bij patiënten met recidief hersenmetastasen na eerdere behandeling van hersenmetastasen?

Aanbevelingen:

De overweging of en hoe recidief hersenmetastasen moeten worden behandeld kan op individuele basis worden gemaakt en is afhankelijk van een veelvoud aan factoren zoals voorgaande behandeling, extracraniële tumoractiviteit, interval tot recidief en vele andere.

Patiënten in een goede conditie, met extracraniële tumor onder controle en met een duurzame verbetering (respons van tenminste 6 maanden) op eerdere behandeling van hun hersenmetastase(n), komen in aanmerking voor behandeling van recidief hersenmetastase(n), met als behandelingsmogelijkheden:

- SRS (1-3 laesies, laesies < 3-4 cm)
- Resectie (solitair groot recidief, radionecrose)
- Chemotherapie (bij multipele laesies van chemotherapie-gevoelige primaire tumoren zoals mammacarcinoom, SCLC)
- 'Targeted' therapie (erlotinib of gefitinib bij adenocarcinoom long met EGFR mutatie, niet-rokers; lapatinib met chemotherapie bij HER2/neu-positieve patiënten met een mammacarcinoom)
- Nogmaals WBRT

N.B. bij een grote symptomatische laesie en meerdere kleine laesies dient resectie met WBRT te worden overwogen.

Bij een recidief na SRS en binnen het SRS-gebied wordt maximale resectie aanbevolen. Alternatieven hierin zijn wederom SRS, WBRT of chemotherapie.

Bij recidief na SRS buiten het eerdere SRS gebied wordt nogmaals SRS aanbevolen. Alternatieven zijn resectie, WBRT, chemotherapie.

Bij een recidief na resectie kan nogmaals een resectie worden overwogen. Een alternatief is SRS, en eventueel chemotherapie/targeted therapie of WBRT.

Bij patiënten die binnen 6 maanden na WBRT een recidief krijgen maar die in goede conditie verkeren, en bij wie de extracraniële tumoractiviteit onder controle is, wordt nogmaals WBRT afgeraden.

Bij een recidief met tevens systemische tumoractiviteit kan men systemische therapie (chemotherapie, targeted therapie) overwegen.

Literatuurbespreking:

De meest toegepaste behandeling van hersenmetastasen is WBRT. In combinatie met dexamethason

wordt hiermee bij ongeveer 75% van de patiënten verbetering van de neurologische verschijnselen bereikt. De duur van de respons is vaak beperkt: bij een gemiddelde overleving van patiënten met hersenmetastasen van 3-4 maanden ondervindt de helft van de patiënten weer toename van neurologische klachten en uitvalsverschijnselen. Meestal is bij deze patiënten ook sprake van extracraniële progressieve ziekte. De overweging voor behandeling van recidief hersenmetastasen is derhalve afhankelijk van een veelvoud van factoren zoals de aard van de neurologische uitvalsverschijnselen, de conditie van de patiënt, de ernst van extracraniële tumoractiviteit en de behandelingsmogelijkheden daarvan, de voorafgaande behandeling, het interval tot het optreden van recidief hersenmetastasen, de lokalisatie, omvang en aantal recidief hersenmetastasen en de chemotherapeutische gevoeligheid van de primaire tumor. Er zal derhalve steeds sprake zijn van een individuele beoordeling tot eventuele behandeling. Vergelijkende studies naar verschillende behandelingen van recidief metastasen zijn er niet. Studies naar het nut van verschillende therapeutische opties zijn retrospectief en onderhevig aan selectiebias.

Behandelingsopties voor recidief hersenmetastasen zijn WBRT, SRS, neurochirurgische resectie, systemische therapie en uitsluitend symptomatische behandeling.

Radiotherapie

WBRT

Bij recidief van multipale hersenmetastasen na eerdere WBRT wordt zelden nogmaals WBRT toegepast; dit wordt slechts overwogen bij een responsduur van tenminste 6 maanden op eerdere WBRT. Bij deze patiëntengroep is op grond van de retrospectieve studies uit de literatuur een neurologische respons van nogmaals WBRT te verwachten bij ongeveer 1/3 van de patiënten, een stabilisering bij nogmaals 1/3 (d.w.z. locale controle bij 2 van de 3 patiënten), en verdere progressie bij de rest van de patiënten. Patiënten met recidief hersenmetastasen van het mammacarcinoom lijken wat beter te reageren dan patiënten met NSCLC. De overleving na herbestraling in deze geselecteerde patiëntengroepen is gemiddeld 2-4 maanden. De meest gehanteerde schema's voor herbestraling zijn 20 Gy of 25 Gy in 10 fracties. Gerapporteerde toxiciteit bij deze patiënten met deze korte overlevingsduur is gering (Cooper, 1990⁵⁰; Hazuka, 1988⁹⁹; Kurup, 1980¹⁴⁰; Sadikov, 2007²⁰⁸).

SRS

Voor SRS ter behandeling van recidief hersenmetastasen na eerdere WBRT gelden in principe dezelfde overwegingen en criteria als eerder besproken voor SRS. Lokale tumorcontrole na SRS na eerdere WBRT lijkt niet wezenlijk anders dan na SRS zonder eerdere bestraling, met lokale tumorcontrole van $\pm 80\%$ (Chao, 2008⁴²; Flickinger, 1994⁶⁸; Loeffler, 1990¹⁵⁷; Noel, 2001¹⁸³; Shaw, 2000²²³). De duur van lokale tumorcontrole na SRS is korter bij laesies met een diameter > 2 cm (Chao, 2008⁴²; Hoffman, 2001¹⁰⁶). Bij het ontstaan van nieuwe hersenmetastasen buiten het eerdere SRS gebied kan zowel herhaalde SRS als ook WBRT worden overwogen (voor criteria zie boven).

Voor het behandelen van een lokaal recidief binnen het eerdere SRS gebied liggen de afwegingen wat moeilijker. Allereerst is een duidelijke differentiatie tussen tumorrecidief en tumornecrose soms moeilijk te verkrijgen, hoewel perfusie-MRI scans hierbij zinvol kunnen zijn (Hoefnagels, 2009¹⁰⁵; Barajas, 2009¹⁸). Bij geselecteerde patiënten is histologische verificatie door middel van resectie aangewezen terwijl daarnaast extirpatie van zowel symptomatische tumornecrose als tumorrecidief tot een beter neurologisch herstel kan leiden.

Indien er geen indicatie of mogelijkheid bestaat tot het uitvoeren van een resectie, bij zeer hoge waarschijnlijkheid van recidief tumorgroei, valt een tweede lokale SRS behandeling te overwegen. Hoewel de ervaring hiermee beperkt is, is lokale tumorcontrole voor een gemiddelde duur van ongeveer 5 maanden of langer beschreven (Kwon, 2007¹⁴¹; Yamanaka, 1999²⁶³). De kans op radionecrose na 2 sessies SRS is ongeveer 20% (Kwon, 2007¹⁴¹).

Resectie

Bij een lokaal recidief binnen het SRS-veld kan een indicatie voor neurochirurgisch ingrijpen gesteld worden (b.v. bij een groot tumorvolume; zie [SRS / neurochirurgische resectie met of zonder WBRT](#)). Heroperatie van recidief hersenmetastasen is in meerdere retrospectieve studies beschreven, voornamelijk bij patiënten met NSCLC. Voor patiënten met gunstige prognostische factoren (relatief jong, in goede algemene conditie, extracraniële tumoractiviteit onder controle, interval sinds 1^e behandeling tenminste 5 maanden) leidt heroperatie tot een gemiddelde lokale tumorcontrole van 6 maanden, en een mediane overleving van 6-12 maanden (Arbit 1995¹⁴; Bindal, 1995²⁴; Boogerd, 1997²⁷; Schackert, 2001²¹¹). Het risico op complicaties van heroperatie is relatief klein en niet anders dan bij de eerste resectie (Arbit, 1995¹⁴).

Systemische therapie**Chemotherapie**

Het nut van chemotherapie voor recidief hersenmetastasen is nauwelijks systematisch onderzocht. In een prospectieve multicenter studie waarin 115 patiënten met recidief hersenmetastasen van de meest frequente primaire tumoren werden behandeld met een in Nederland ongebruikelijk schema van meerdere alkylerende cytostatica werd bij ongeveer een kwart van de patiënten met een mammacarcinoom, SCLC of NSCLC een respons waargenomen, en bij ongeveer de helft stabilisering met een mediane responsduur van ongeveer 3 maanden (Kaba, 1997¹¹⁹). Een dergelijke respons werd ook gerapporteerd na carboplatin voor recidief hersenmetastasen van een SCLC (Groen, 1993⁹⁰). Bij patiënten met een mammacarcinoom is de kans op respons op standaard chemotherapie van recidief hersenmetastasen na WBRT waarschijnlijk niet wezenlijk anders dan de respons van de novo hersenmetastasen, en kan afhankelijk van eerder gegeven chemotherapie >50% bedragen (Boogerd, 1992²⁶; Ekenel, 2007⁶²). Alleen temozolomide is nauwelijks effectief als behandeling van recidief hersenmetastasen met een gerapporteerde respons < 10%, voornamelijk bij NSCLC (Abrey, 2001¹). In combinatie met andere cytostatica lijkt het niet van toegevoegde waarde (Iwamoto, 2008¹¹³; Rivera, 2006²⁰⁴).

Targeted therapie

In een grote fase 2 studie bij HER2/neu-positieve patiënten met een mammacarcinoom met recidief hersenmetastasen na eerdere WBRT resulteerde lapatinib als enige behandeling in een objectieve respons (>50% tumorreductie) van 6% en een minder uitgesproken respons (>20% tumorreductie) van 21%. In combinatie met capecitabine waren deze respons-percentages respectievelijk 20% en 40% (Lin, 2009¹⁵⁴). De tyrosine kinaseremmers gefitinib en erlotinib zijn met name effectief bij adenocarcinoom van de long met specifieke mutaties in het EGFR gen. Van erlotinib voor recidief hersenmetastasen van NSCLC na eerdere WBRT is langdurige respons gedocumenteerd (Von Pawel, 2008²⁵³). Gefitinib voor recidief hersenmetastasen na eerdere WBRT van adenocarcinoom van de long resulteerde in lokale tumorcontrole van ongeveer 50% (Ceresoli, 2004⁴⁰); in deze studie was de EGFR mutatiestatus niet bepaald.

Voor evidence tabel [klik hier](#).

Conclusies:**Niveau 3**

Er zijn aanwijzingen dat de RPA-classificatie dezelfde prognostische waarde heeft bij recidief hersenmetastasen als bij *de-novo* hersenmetastasen.

C: Bindal, 1995²⁴; Hoffman, 2001¹⁰⁶; Noel 2001¹⁸³; Sheehan, 2005²²⁴

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat een interval van minder dan 4-6 maanden tussen de eerste behandeling en het optreden van recidief hersenmetastasen prognostisch ongunstig is.

C: Bindal, 1995²⁴; Sheehan, 2005²²⁴

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat herhaalde WBRT redelijk effectief is; er treedt neurologische verbetering of stabilisatie op bij 2 van de 3 patiënten.

C: Cooper, 1990⁵⁰; Hazuka, 1988⁹⁹; Kurup, 1980¹⁴⁰; Sadikov, 2007²⁰⁸

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat de effectiviteit van SRS voor recidief hersenmetastasen na WBRT even groot is als die voor *de-novo* hersenmetastasen.

C: Hoffman, 2001¹⁰⁶

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat chemotherapie even effectief is bij patiënten met recidief hersenmetastase(n) na WBRT als bij patiënten met *de-novo* hersenmetastase(n). De effectiviteit is groter bij chemotherapeutisch naïeve patiënten en is afhankelijk van de chemotherapeutische gevoeligheid van de primaire tumor.

C: Boogerd, 1992²⁶

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat 'targeted' therapie (lapatinib, erlotinib of gefitinib) na WBRT een objectieve respons

kan bewerkstelligen bij hersenmetastasen van NSCLC. Het toedienen van een combinatie van lapatinib en chemotherapie werkt effectiever dan het toedienen van lapatinib alleen.

C: Ceresoli, 2004⁴⁰; Lin, 2009¹⁵⁴

Overwegingen:

In de praktijk zal bij de meeste patiënten die verschijnselen van recidief hersenmetastasen vertonen geen gerichte antitumorbehandeling voor de recidief hersenmetastasen overwogen worden in verband met extracranieel progressieve ziekte en algehele conditie van de patiënt. Bij patiënten zonder progressieve extracranieel ziekte, in een goede conditie, die een goede respons hadden op de eerste behandeling van hersenmetastasen kunnen de gebruikelijke behandelingsopties (WBRT, SRS, chirurgie, eventueel systemische therapie) overwogen worden, waarbij dezelfde criteria gelden als voor de novo hersenmetastasen. Waarschijnlijk is het effect van nogmaals WBRT bij een recidief binnen een periode van 6 maanden gering.

Er bestaan geen studies waarin verschillende behandelingen voor recidief hersenmetastasen met elkaar worden vergeleken. Een specifieke behandeling voor een patient met recidief hersenmetastasen kan derhalve niet strikt worden aanbevolen.

Symptomatische behandeling bij hersenmetastasen

Aanbevelingen:

Behandeling met corticosteroiden

Bij patiënten met hersenmetastasen en neurologische symptomen kan in het algemeen worden volstaan met een dosering dexamethason van 1dd 4 mg p.o. (evt. zelfde dosis s.c. of i.v.). Bij ernstige situaties (massaal oedeem, obstructiehydrocephalus, verlaagd bewustzijn of hersenstamdysfunctie) wordt een bolus van 10 mg s.c. of i.v. gegeven en een onderhoudsbehandeling van 1dd 8-16 mg p.o. (evt. s.c. of i.v.). Bij co-medicatie met fenytoïne of carbamazepine dient verhoging van de dosering tot 1dd 8 mg overwogen te worden.

Dexamethason wordt niet voorgeschreven bij asymptomatische hersenmetastasen.

Dexamethason wordt voor en tijdens radiotherapie voorgeschreven ter preventie of behandeling van (toename van) hersenoedeem bij patiënten met neurologische symptomen. Indien er geen klachten zijn kan het achterwege worden gelaten. Na de radiotherapie wordt getracht de corticosteroiden binnen 2-3 weken op geleide van de klachten af te bouwen en te staken.

Indien corticosteroiden niet kunnen worden gestaakt of opnieuw moeten worden gestart, wordt gestreefd naar de laagst mogelijke effectieve dosering. De bijwerkingen worden primair klinisch gemonitord. Profylaxe ten aanzien van gastro-intestinale problematiek met protonpompremmers is alleen noodzakelijk bij relevante co-medicatie (bijv. met NSAID's) of comorbiditeit (gastritis, ulcuslijden, maagbloeding of maagperforatie in de voorgeschiedenis). Monitoring van serumglucose bij asymptomatische patiënten zonder diabetes mellitus wordt niet aanbevolen.

In de terminale fase worden corticosteroiden gecontinueerd totdat inname van orale medicatie niet meer mogelijk is. Het staken van corticosteroiden met de bedoeling om inklemming te laten optreden en de patiënt snel te laten overlijden wordt in het algemeen niet aanbevolen.

Preventie en behandeling van epilepsie

Het gebruik van anti-epileptica bij patiënten met hersenmetastasen wordt niet aanbevolen, zolang er geen insult is opgetreden.

Een epileptische aanval wordt zo nodig gecoupeerd met benzodiazepines en vervolgens wordt gestart met anti-epileptica. Op grond van effectiviteit, bijwerkingenprofiel en interactie met andere medicamenten is valproïnezuur het middel van eerste keuze, gevolgd door levetiracetam.

Bij gebruik van dexamethason en van via het cytochroom P450 gemetaboliseerde cytostatica dient gebruik van enzym-inducerende anti-epileptica (fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine) zo mogelijk vermeden te worden.

Indien orale en intraveneuze toediening niet mogelijk is en er een strikte indicatie bestaat voor het continueren van de anti-epileptica, kan valproïnezuur (zelfde dosis als oraal) rectaal worden toegediend. Clonazepam kan buccaal, sublinguaal, subcutaan of intramusculair worden gegeven. Midazolam kan buccaal, als neusspray, subcutaan of intramusculair worden gegeven.

Hoofdpijn

Indien bij hoofdpijnlachten geen reactie op paracetamol en/of corticosteroïden optreedt, wordt behandeling met opioïden (morphine, fentanyl of oxycodon) aanbevolen.

Delier

De behandeling van een delier bij patiënten met hersenmetastasen bestaat uit correctie van precipiterende factoren (voor zover mogelijk), niet medicamenteuze behandeling (zorgen voor een rustige, stabiele en veilige omgeving) en medicamenteuze behandeling met haloperidol en evt. benzodiazepines.

Literatuurbespreking:

Behandeling met corticosteroïden

Corticosteroïden worden ingezet ter vermindering van hersenoedeem en daarmee van de symptomen t.g.v. hersenmetastasen. Dexamethason is het meest gebruikte en onderzochte corticosteroïd bij de behandeling van hersenmetastasen. De werking van dexamethason berust vermoedelijk op een afname van capillaire permeabiliteit en/of verhoogd transport van natrium en water over de endotheelcellen in de hersenen.

Er is geen vergelijkend onderzoek bij patiënten met hersenmetastasen tussen dexamethason en prednison. Dexamethason heeft minder mineralocorticoïde werking en zou daarom minder aanleiding geven tot vochtretentie. De biologische halfwaardetijd van dexamethason is 36-72 uur; er lijkt derhalve volstaan te kunnen worden met een doseringsfrequentie van 1x per dag, hoewel hiernaar geen onderzoek is verricht. Een dosering van 2x daags in plaats van 4x daags is effectief gebleken (Weissman, 1991²⁵⁵). De klassieke anti-epileptica (fenytoïne en carbamazepine) geven door inductie van het cytochroom P450-systeem een verhoogde afbraak van dexamethason (Gattis, 1996⁷⁹).

Er is geen placebo-gecontroleerd onderzoek naar het effect van dexamethason bij hersenmetastasen. De symptomatische responspercentages in case series variëren van 33-84% (Wolfson, 1994²⁶⁰; Sarin, 2003²¹⁰; Bezjak, 2002²²). In veel studies zijn de respons-criteria niet goed gespecificeerd. In een prospectieve studie met gespecificeerde neurologische criteria hadden slechts 4 van de 12 patiënten (33%) een respons (Wolfson, 1994²⁶⁰). In een grotere prospectieve studie naar het effect van radiotherapie op hersenmetastasen vertoonden 63 van de 75 patiënten (84%) neurologische verbetering na behandeling met dexamethason (en voordat radiotherapie was gegeven) (Bezjak, 2002²²). Er was in deze studie geen relatie tussen de mate van oedeem bij beeldvorming en de respons op steroïden. Het effect van corticosteroïden is meestal binnen 24-48 uur merkbaar en het maximale effect wordt na 3-7 dagen gezien (Oneschuk, 1998¹⁸⁸; Sarin, 2003²¹⁰). De kans op respons is groter bij verhoogde intracraniele druk en/of dreigende hernatie en bij progressieve en/of kort bestaande focale uitvalsverschijnselen (Oneschuk, 1998¹⁸⁸; Sarin, 2003²¹⁰). Er wordt soms verondersteld dat de respons op corticosteroïden voorspellend is voor de respons op radiotherapie. In het onderzoek van Bezjak was er echter geen relatie tussen de symptomatische respons op corticosteroïden en de symptomatische response op radiotherapie (Bezjak, 2002²²).

Er is één vergelijkend onderzoek verricht naar het effect van de dosis van de dexamethason (Vecht, 1994²⁵¹). Daarbij bleek dat 4 mg/dag dexamethason even effectief was ten aanzien van de verbetering van de KPS als 8 of 16 mg/dag dexamethason, mits er geen sprake was van (dreigende) hernatie. Er is niet onderzocht in hoeverre het geven van een bolus en van hogere doseringen dan 4 mg/dag noodzakelijk en effectief zijn bij ernstige situaties (massaal oedeem, obstructiehydrocephalus, verlaagd bewustzijn en hersenstamdysfunctie); in de praktijk wordt hier vaak wel voor gekozen. Deze patiënten waren uitgesloten bij de studie van Vecht.

Corticosteroïden worden vaak gegeven ter preventie of behandeling van (toename van) hersenoedeem bij hersenmetastasen tijdens radiotherapie (Millar, 2004¹⁶²). Er is slechts één gerandomiseerde studie waarbij radiotherapie voor hersenmetastasen met of zonder corticosteroïden is vergeleken (Wolfson, 1994²⁶⁰); het aantal geïncludeerde patiënten (12) was echter te klein om conclusies te kunnen trekken. In een studie van de RTOG kreeg 30% van de patiënten om niet gespecificeerde redenen geen corticosteroïden tijdens

radiotherapie (Borgelt, 1980²⁹); bij de subgroep van patiënten met neurologische symptomen was er meer verbetering in de groep die behandeld werd met corticosteroïden.

De ECOG verrichte een gerandomiseerde studie bij 47 patiënten met hersenmetastasen, waarbij gerandomiseerd werd tussen behandeling met alleen corticosteroïden en behandeling met corticosteroïden, gevolgd door radiotherapie (Horton, 1971¹⁰⁸). De duur van de neurologische respons was langer als corticosteroïden werden gecombineerd met radiotherapie.

Na afloop van de radiotherapie wordt meestal getracht de corticosteroïden af te bouwen en te staken. Bij twee studies gebruikten de patiënten gemiddeld 6-7 weken corticosteroïden (Hempen, 2002¹⁰⁰; Sturdza, 2008²³³). Een onderzoek van Weissman laat zien dat het mogelijk is om corticosteroïden in 2-3 weken af te bouwen en te staken (Weissman, 1991²⁵⁵). Bij ca. 20% van de patiënten blijkt het ook op langere termijn niet mogelijk om de corticosteroïden te staken (Cairncross, 1980³⁶; Hempen, 2002¹⁰⁰).

Behandeling met corticosteroïden gaat in ca. 80% van de gevallen gepaard met (soms invaliderende) bijwerkingen (Hempen, 2002¹⁰⁰; Oneschuk, 1998¹⁸⁸; Sarin, 2003²¹⁰; Sturdza, 2008²³³; Vecht, 1994²⁵¹). Het aantal en de ernst van de bijwerkingen is afhankelijk van de dosis (meer bijwerkingen bij 8 en 16 mg dexamethason/dag dan bij 4 mg/dag) en de duur van de behandeling (meer bij een duur >3 weken). Doordat deze factoren per studie verschillen, bijwerkingen vaak niet systematisch geregistreerd zijn en in sommige studies ook patiënten met primaire hersentumoren (die vaak een langere overleving hebben en daardoor mogelijk andere bijwerkingen hebben) zijn opgenomen, worden sterk wisselende percentages van bijwerkingen opgegeven (Batchelor, 1997²⁰; Hempen, 2002¹⁰⁰; Sturdza, 2008²³³; Vecht, 1994²⁵¹):

- Cushingface
- hyperglycemie en diabetes mellitus
- proximale spierzwakte
- toegenomen eetlust
- slapeloosheid
- psychische problemen (dysforie, depressie, angst, psychose)
- perifeer oedeem
- infecties
- gastro-intestinale klachten, met name maagklachten, bloeding en perforatie
- orale candidiasis
- gewichtstoename
- hik
- veranderde smaak
- accommodatiestoornis
- tremor

Alle bovengenoemde bijwerkingen zijn vrijwel altijd reversibel.

Vanwege de bijwerkingen en de relatie daarvan met de dosering en duur van de behandeling wordt geadviseerd om corticosteroïden in een zo laag mogelijk dosering en zo kort mogelijk te gebruiken. Indien corticosteroïden korter dan 2-3 weken gebruikt zijn, kunnen ze ineens worden gestaakt. Bij het afbouwen van dexamethason kunnen hinderlijke gewrichtsklachten optreden, met name in de knieën. Deze worden behandeld met NSAID's (in combinatie met een protonpompremmer).

De enige behandelingsmogelijkheid van de vaak invaliderende myopathie met proximale spierzwakte is (naast afbouwen van dexamethason) oefentherapie cg. mobiliserende oefeningen.

De relatie tussen gebruik van corticosteroïden en gastro-intestinale klachten staat ter discussie (Conn, 1985⁴⁹; Sarin, 2003²¹⁰). Naar alle waarschijnlijkheid is er alleen een verhoogd risico bij het bestaan van andere risicofactoren (ulcuslijden, maagbloeding of maagperforatie in de voorgeschiedenis of relevante co-medicatie) en mogelijk ook dan alleen bij hoge doseringen (>4 mg dexamethason/dag) (Conn, 1985⁴⁹). In dat geval wordt het gebruik van een protonpompremmer aanbevolen.

Er is niet of nauwelijks systematisch onderzoek gedaan naar de noodzaak om hyperglykemie tijdens gebruik van dexamethason vroegtijdig te onderkennen en te behandelen. Mede gelet op de korte levensverwachting van patiënten met hersenmetastasen lijkt routinematige controle van het serumglucose alleen noodzakelijk bij patiënten met diabetes mellitus of bij langdurig gebruik van hoge doseringen (>4 mg/dag) dexamethason.

Corticosteroïden kunnen soms niet worden gestaakt of worden opnieuw gestart bij recidief of progressie van hersenmetastasen. In de terminale fase wordt soms overwogen om de corticosteroïden te staken met de implicatie c.q. de intentie dat er (toename van) hersenoedeem en inklemming optreedt en de patiënt snel overlijdt. Er is geen onderzoek hiernaar verricht. De praktijk laat zien dat toename van hersenoedeem en snel overlijden veel meer uitzondering dan regel is (de Graeff, 2010⁵⁶). Een mogelijke verklaring hiervoor is dat patiënten in de terminale fase relatief gedehydrateerd zijn en dat hersenoedeem daardoor minder snel optreedt.

Als de patiënt in de terminale fase geen orale medicatie meer kan innemen doet de vraag zich voor of het noodzakelijk en zinvol is om de dexamethason parenteraal (subcutaan of intraveneus) te continueren. Bij een zeer korte levensverwachting (korter dan enkele dagen) lijkt dat niet noodzakelijk (de Graeff, 2010⁵⁶).

Preventie en behandeling van epilepsie

Epileptische insulten treden op bij 10-25% van de patiënten met hersenmetastasen als presenterend symptoom en tot 40% in het ziekteverloop daarna. Het risico van neurologische uitval en van progressie tot een levensbedreigende status epilepticus, en de impact van insulten op de kwaliteit van leven zijn een duidelijke indicatie voor behandeling met anti-epileptica. De behandeling is in principe niet anders dan van niet-tumor geassocieerde symptomatische epilepsie, waarbij ernst van de aanvallen (frequentie en soort) en bijwerkingen van anti-epileptica een belangrijke rol spelen bij het medicamenteuze beleid.

Profylactische behandeling met anti-epileptica heeft geen invloed op de incidentie van het optreden van insulten (Forsyth, 2003⁷⁰; Glantz, 1996⁸⁵; Glantz, 2000⁸⁶) en is derhalve niet geïndiceerd. Hetzelfde geldt voor profylaxe met anti-epileptica langer dan een week na craniotomie voor een hersenmetastase (Foy, 1992⁷²; Temkin, 2002²⁴⁰). Er bestaat geen zekerheid over het nut van profylaxe in de direct (<7 dagen) postoperatieve fase (Kuijlen, 1996¹³⁹; Mauro, 2007¹⁵⁹; Sirven, 2004²²⁷; Temkin, 2002²⁴⁰).

Epileptische aanvallen worden gecoupeerd met een benzodiazepine, gevolgd door behandeling met valproïnezuur. Voor de behandeling van de secundair generaliserende epilepsie is er geen verschil in effectiviteit tussen valproïnezuur, fenytoïne, lamotrigine, oxcarbazepine en carbamazepine ([Werkgroep Richtlijnen Epilepsie, 2006](#)). Levetiracetam is waarschijnlijk even effectief, maar dit is minder uitgebreid onderzocht (Brodie 2007³²). Een nadeel van het gebruik van fenytoïne, oxcarbazepine en carbamazepine is de negatieve interactie tussen met name fenytoïne en corticosteroïden en tussen fenytoïne, oxcarbazepine en carbamazepine met vele cytostatica met daardoor een geringere effectiviteit van antiepileptica en chemotherapie. Fenytoïne wordt vanwege het bijwerkingen-profiel niet meer geadviseerd ([Werkgroep Richtlijnen Epilepsie, 2006](#)). Lamotrigine heeft als nadeel dat het langzaam opgebouwd moet worden i.v.m. een risico op huidreacties. Een langzame opbouw is vaak onwenselijk in de situatie van een recent opgetreden insult als gevolg van (een) hersenmetastase(n). Verder heeft lamotrigine een matige enzyminducerende werking.

Valproïnezuurderivaten kunnen effect op de trombocytenfunctie hebben en de bloedingstijd verlengen, maar het is niet zeker of deze effecten ook klinisch relevant zijn. Daarnaast kunnen ze (zelden) trombocytopenie veroorzaken. De nieuwere antiepileptica levetiracetam en gabapentine hebben geen interactie met cytostatica. Het is niet bekend of deze middelen als monotherapie even effectief zijn als valproïnezuur.

Langdurige focale insulten (>30 minuten) en een convulsieve status epilepticus (>5 minuten) zijn levensbedreigend en dienen op de gebruikelijke wijze gecoupeerd te worden (diazepam 10 mg rectiole, of midazolam 5-10 mg buccaal, via neusspray of s.c., clonazepam 0,5-2 mg i.v., of lorazepam 2-4 mg i.v., zonodig gevolgd door valproïnezuur i.v. of eventueel fenytoïne i.v.).

Bijwerkingen van anti-epileptica kunnen de kwaliteit van leven ernstig beperken. Frequent voorkomende bijwerkingen zijn:

- van valproïnezuur: misselijkheid, slaperigheid, gewichtstoename, tremor en soms thrombopenie en thrombopathie
- van carbamazepine: slaperigheid, misselijkheid, diplopie, leukopenie, trombopenie en hyponatraëmie
- van levetiracetam: stemmingsstoornissen en misselijkheid
- van gabapentine: vooral slaperigheid en duizeligheid.

Benzodiazepinen, valproïnezuur en levetiracetam (en eventueel fenytoïne) zijn zo nodig (in dezelfde dosering) ook intraveneus toe te dienen.

Alternatieven voor orale of intraveneuze toediening zijn rectale, subcutane of eventueel intramusculaire toedieningen. Valproïnezuur kan rectaal als gelcapsule (Propymal®, Convulex®) in dezelfde dosering als oraal worden toegediend. Clonazepam kan buccaal, sublinguaal, subcutaan of intramusculair worden gegeven in de reguliere dosering. Clonazepam is niet officieel geregistreerd voor buccale, sublinguale en subcutane toediening. Midazolam kan buccaal, als neusspray, subcutaan of intramusculair worden toegediend.

Hoofdpijn

Hoofdpijn wordt bij 25-50% van de patiënten met hersenmetastasen gezien. De oorzaak is meestal intracranieële drukverhoging, maar ook andere factoren zoals metabole stoornissen en psychologische factoren kunnen een rol spelen. Tumorerelateerde hoofdpijn gaat meestal gepaard met neurologische uitvalsverschijnselen, relatief vaak met misselijkheid en braken, en verergert vaak bij bukken of drukverhoging (hoesten, niezen of persen). De karakteristieke ochtendhoofdpijn die verbetert na opstaan wordt in minder dan de helft van de patiënten met hersenmetastasen en hoofdpijn gezien.

Er is geen onderzoek gedaan naar de effectiviteit van medicamenteuze behandeling. Soms is paracetamol effectief. In veel gevallen treedt verbetering op na behandeling met corticosteroïden. Als dat niet het geval is, wordt behandeling met opioïden (morphine, fentanyl of oxycodon) aanbevolen (de Graeff, 2010_HM). Behandeling met NSAIDs wordt niet aanbevolen vanwege het risico op maagproblemen bij gelijktijdige toediening van corticosteroïden.

Delier

Zowel hersenmetastasen als behandeling met corticosteroïden zijn precipiterende factoren voor het optreden van een delier (Bannink, 2010¹⁷). Eventuele eerdere neurochirurgie of radiotherapie van het cerebrum zijn een predisponerende factor. Gelet op de context van de patiënt met hersenmetastasen is er vaak ook sprake van andere precipiterende factoren, zoals medicatie (met name opioïden en middelen met anticholinerge (bij)werking, infecties, elektrolytstoornissen, hypoxie e.d.). Er is geen systematisch onderzoek verricht naar de behandeling van een delier ten gevolge van hersenmetastasen. De behandeling is niet anders dan bij andere vormen van een delier in de palliatieve fase en bestaat uit correctie van precipiterende factoren (voor zover mogelijk) en symptomatische niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandeling (Bannink, 2010¹⁷).

Conclusies:

Behandeling met corticosteroïden

Behandeling van patiënten met hersenmetastasen met corticosteroïden leidt in 33-84% van de gevallen tot verbetering van de symptomatologie. Het effect wordt binnen enkele dagen gezien. De kans op effect is groter bij verhoogde intracranieële druk, (dreigende) hernatie en progressieve en/of kort bestaande focale uitvalsverschijnselen. Er is geen duidelijke relatie tussen de hoeveelheid hersenoedeem en de respons op corticosteroïden.

Bezjak, 2002²²; Oneschuk, 1998¹⁸⁸; Ryken, 2010²⁰⁷; Sarin, 2003²¹⁰

Een dosering van 4 mg dexamethason/dag is even effectief als 8 of 16 mg, mits er geen sprake is van ernstige neurologisch problematiek (massaal oedeem, obstructiehydrocephalus, verlaagd bewustzijn en hersenstamdysfunctie).

Ryken, 2010²⁰⁷; Vecht, 1994²⁵¹

Er lijkt geen duidelijke relatie te zijn tussen de symptomatische respons op corticosteroïden en de symptomatische respons op radiotherapie.

Bezjak, 2002²²

Behandeling met dexamethason voor en tijdens radiotherapie leidt tot verbetering van bestaande neurologische symptomen.

Borgelt, 1980²⁹; Bezjak, 2002²²

Corticosteroïden kunnen bij de meeste patiënten binnen enkele weken na radiotherapie worden gestaakt.

Weissman, 1991²⁵⁵

Behandeling met corticosteroïden gaat meestal gepaard met (soms ernstige) bijwerkingen. De ernst en het aantal van de bijwerkingen is afhankelijk van de dosering en de duur van de behandeling.

Hempfen, 2002¹⁰⁰; Oneschuk, 1998¹⁸⁸; Sarin, 2003²¹⁰; Sturdza, 2008²³³; Vecht, 1994²⁵¹

Preventie en behandeling van epilepsie

Preventieve behandeling met anti-epileptica bij patiënten met hersenmetastasen heeft geen effect op het optreden van insulten.

Foy, 1992⁷²; Forsyth, 2003⁷⁰; Glantz, 1996⁸⁵; Glantz, 2000⁸⁶; Mikkelsen, 2010¹⁶¹; Temkin, 2002²⁴⁰

Valproïnezuur, fenytoïne en carbamazepine zijn even effectief bij de behandeling van lokalisatie-gebonden epilepsie bij hersenmetastasen.

[Werkgroep Richtlijnen Epilepsie, 2006](#)

Er bestaat geen zekerheid over het nut van profylaxe met anti-epileptica in de eerste week na een craniotomie in verband met hersenmetastasen.

Kuijlen, 1996¹³⁹; Mauro, 2007¹⁵⁹; Sirven, 2004²²⁷; Temkin, 2002²⁴⁰

Enzym-inducerende anti-epileptica (carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne) hebben een sterke interactie met cytostatica die via het cytochroom P450-systeem worden gemetaboliseerd en met corticosteroïden, met als gevolg verminderde effectiviteit van beide middelen.

[Werkgroep Richtlijnen Epilepsie, 2006](#)

Follow-up

Aanbevelingen:

Standaard 3-maandelijke screening middels MRI van de hersenen op recidief hersenmetastasen wordt aangeraden bij patiënten die primair behandeld zijn met SRS of neurochirurgische resectie, zonder WBRT, indien aantonen van eventuele recidief hersenmetastasen specifieke behandeling inhoudt.

Bij patiënten die primair met systemische chemotherapie worden behandeld wordt aanbevolen zowel het systemische effect als het effect van de chemotherapie op de hersenmetastasen te evalueren, bijvoorbeeld na 3 kuren.

In de meeste gevallen zal een MRI hersenen slechts worden verricht bij symptomatische hersenmetastasen met behandelopties. De neurologische follow-up dient individueel te worden afgesproken.

Welke behandelaar de radiologische follow-up verzorgt, zal per centrum (en per situatie) moeten worden afgesproken. In de meeste gevallen zal na SRS de radiotherapeut de radiologische follow-up coördineren, in samenspraak met de primaire behandelaar (meestal longarts of medisch oncoloog).

Literatuurbespreking:

De frequentie van neurologische en radiologische follow-up van patiënten met hersenmetastasen hangt af van verschillende factoren. De klinische toestand van de patiënt, de aanwezigheid van neurologische uitval en/of epileptische insulten en de mogelijkheden van individuele behandelopties bij progressie of recidief hersenmetastasen bepalen met name de frequentie van de follow-up (Ammirati, 2010⁸).

Drie-maandelijke screening met MRI op nieuwe (asymptomatische) hersenmetastasen wordt vaak standaard verricht bij patiënten behandeld met SRS (Andrews, 2004⁹). Nieuwe hersenmetastasen worden dan opnieuw met SRS of met WBRT behandeld. Dit beleid werd ook gevolgd in de recente EORTC trial 22952: er was geen verschil in overleving tussen patiënten die werden behandeld met adjuvant WBRT na SRS of resectie of een salvage behandeling bij recidief (Kocher, 2011¹³⁴). Als wordt afgezien van adjuvant WBRT na lokale behandeling van hersenmetastase(n), is 3-maandelijke screening geïndiceerd, zodat alsnog met WBRT of SRS kan worden behandeld bij recidief (Kocher, 2011¹³⁴). Zie ook [SRS / neurochirurgische resectie met of zonder WBRT](#). Er is geen onderzoek gedaan naar het screeningsinterval van 3 maanden.

Patiënten met hersenmetastasen, die primair met chemotherapie worden behandeld omdat er ook sprake is van progressieve systemische ziekte, worden meestal na 3 chemokuren systemisch geëvalueerd. Het ligt voor de hand om op dat moment ook de hersenmetastasen te evalueren en bij uitblijvend effect van de chemotherapie op de hersenmetastasen patiënt te behandelen met WBRT of SRS. Dit beleid hangt uiteraard ook af van de klinische toestand van de patiënt en de systemische respons.

Nadat patiënten met WBRT zijn behandeld, is standaard screening op recidief hersenmetastasen niet geïndiceerd. Screening kan zinvol zijn bij patiënten waarvan de primaire tumor onder controle is of voor langere tijd onder controle kan worden gehouden, en indien SRS nog een behandeloptie is bij recidief hersenmetastase(n). Dit betreft slechts een kleine groep patiënten, meestal met een mammacarcinoom. Over het interval en de frequentie waarin gescreend moet worden is geen literatuur voorhanden.

Ook in geval van nieuwe en/of recidief van neurologische klachten is MRI alleen geïndiceerd indien er behandel mogelijkheden zijn. Indien dat niet het geval is, is symptomatische behandeling met dexamethason vaak de enige zinvolle optie. Of neurologische follow-up in deze situatie van meerwaarde is, zal individueel moeten worden bepaald.

In geselecteerde patiënten kan neurochirurgisch resectie van een symptomatische recidief hersenmetastase(n) na WBRT of SRS worden overwogen (Ammirati, 2010⁸).

Herhalen van de WBRT wordt zelden toegepast, alleen bij symptomatische hersenmetastasen waarvoor geen andere behandeloptie is en na een tijdsinterval van minstens 6 maanden (Ammirati, 2010⁸). Er zijn geen prospectieve studies naar de effecten van re-WBRT voorhanden.

Conclusies:

In prospectieve studies waarin SRS of neurochirurgische resectie niet wordt gevolgd door WBRT, worden 3-maandelijkse MRI controles aangehouden om nieuwe hersenmetastasen te detecteren en te behandelen.

Andrews, 2004⁹; Kocher, 2011¹³⁴

Overwegingen:

Er zijn geen studies naar het termijninterval van screening naar nieuwe asymptomatische hersenmetastasen, die nog voor behandeling in aanmerking komen. Omdat in studies 3-maandelijkse screening wordt aangehouden en de uitkomsten van de studies mede zijn gebaseerd op salvage behandeling van nieuwe (asymptomatische) hersenmetastasen, is er vooralsnog geen evidence om een ander tijdsinterval aan te houden.

Hersenmetastasen en rijvaardigheid

Literatuurbespreking:

Rijgeschiktheid bij hersenmetastasen

Verklaring van geschiktheid

Iedereen die praktijk(rij)examen doet bij het CBR moet over een Verklaring van geschiktheid beschikken. Bij wijzigingen in de gezondheidstoestand hebben patiënten de morele verplichting om gezondheidsproblemen te melden aan het CBR. Daarvoor vult de patiënt een 'Eigen verklaring' in. Deze 'Eigen verklaring' is te koop bij de rij scholen, de gemeenten en het CBR.

Onderzoek door een arts

Als één of meer vragen op de 'Eigen verklaring' met 'ja' wordt beantwoord, is onderzoek door een (huis)arts nodig. Deze arts maakt een aantekening op de 'Eigen verklaring'. Bij bepaalde medische aandoeningen kan het CBR naast de aantekening van een arts ook vragen om een onderzoek door een medisch specialist.

Regeling eisen geschiktheid 2000

In deze regeling, die regelmatig wordt geüpdatet, staan de eisen met betrekking tot de lichamelijke en geestelijke geschiktheid om motorrijtuigen te mogen besturen. Deze regels zijn opgesteld door de Minister van Verkeer en Waterstaat. De vaststelling van de geschiktheid voor één of meer rijbewijscategorieën geschiedt door middel van afgifte van de 'Verklaring van geschiktheid' door het CBR.

Intracraniele tumoren

In de regeling 'Eisen geschiktheid 2000' worden hersenmetastasen niet specifiek genoemd maar wordt slechts gesproken over intracraniele tumoren. Voor patiënten met intracraniele tumoren zijn de prognose en de aanwezigheid van functiestoornissen criteria voor rijgeschiktheid. Hiervoor is een specialistisch rapport vereist, opgesteld door een neuroloog.

In de richtlijn wordt niet gesproken over termijnen van rijongeschiktheid na neurochirurgie, radiotherapie of behandeling met chemotherapie.

Epilepsie

Rijgeschiktheid bij epilepsie is duidelijk omschreven in de 'Eisen geschiktheid 2000' ([link](#)). Patiënten met een eerste epileptische aanval zijn rij-ongeschikt tot zes maanden na de aanval. Patiënten met meer dan één epileptische aanval in de voorgeschiedenis zijn ongeschikt tot een jaar na de laatste aanval.

Na afloop van de aanvalsvrije periode kunnen deze patiënten op basis van een specialistisch rapport, opgesteld door een neuroloog, geschikt worden geacht voor een termijn van één jaar. Bij blijvende aanvalsvrijheid is de maximale geschiktheidstermijn drie jaar, daarna vijf jaar en vervolgens onbeperkt. Na een epileptisch insult is iemand in principe altijd ongeschikt voor beroepsmatig gebruik van het rijbewijs.

Cognitieve stoornissen

Patiënten bij wie het cognitief functioneren gestoord is (zoals een gestoord oordeel- en kritiekvermogen, gestoorde oriëntatie, geheugenstoornissen) zijn meestal rijongeschikt. Eventuele tijdelijke geschiktheid, wat moet worden vastgesteld door middel van een specialistisch onderzoek, hangt af van de ziekteprogressie en de ernst van de verschijnselen. Voor de bepaling van de geschiktheid dient een rijtest met een deskundige op het gebied van de praktische geschiktheid van de desbetreffende afdeling van het CBR plaats te vinden. Het CBR heeft hiervoor een uitvoerig protocol.

Meer informatie over rijgeschiktheid kunt u vinden op de website van het CBR: www.cbr.nl/

Psychosociale zorg en begeleiding

Aanbevelingen:

Basale psychosociale zorg bieden die bestaat uit tijdig signaleren van problemen en voorlichting en steun geven aan patiënten en naasten / mantelzorgers.

Speciale aandacht voor problemen op het gebied van gedragsveranderingen als gevolg van tumoren in de hersenen.

Indien nodig verwijzen naar gespecialiseerde zorgverleners zoals psychologen of naar maatschappelijk werk.

Nader onderzoek naar het gebruik van de Lastmeter ([link](#)), zoals beschreven in de richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg' ([link](#)), bij patiënten met hersenmetastasen is aan te bevelen.

Literatuurbespreking:

Psychosociale problemen

De diagnose kanker en de vaak belastende behandelingen hebben veel invloed op het psychisch welbevinden van patiënten en hun naasten. Bij hersenmetastasen is er naast de bij kanker behorende emotionele en psychosociale reacties vaak ook sprake van angst voor mentale achteruitgang.

Veel voorkomende symptomen bij patiënten met hersenmetastasen zijn vermoeidheid, verminderd welbevinden, angst en slaperigheid. Daarnaast worden depressie, pijn, slechte eetlust en kortademigheid gerapporteerd. Deze symptomen komen zowel voor als na radiotherapie voor (Chow, 2008⁴⁵). Bij een deel van de patiënten met hersenmetastasen neemt de kwaliteit van leven snel af, ook als palliatieve radiotherapie plaatsvindt (Bezjak, 2002²²). Patiënten met een betere prognose (RPA classificering) lijken wat kwaliteit van leven betreft voordeel te hebben van radiotherapie (Wong, 2008²⁶¹).

Bij patiënten met hersenmetastasen worden eveneens stoornissen in het cognitief functioneren en/of gedrags- en persoonlijkheidsveranderingen gesignaleerd. Deze kunnen worden veroorzaakt door de locatie van de metastase(n), door de therapie (zoals dexamethason, chemotherapie of anti-epileptica) of door systemische ziekte. Op cognitief vlak uit dit zich in problemen met geheugen, motorische snelheid, executief functioneren (het uitvoeren van opdrachten), aandacht en concentratie, afasie en neglect (Oneschuk, 1998¹⁸⁸;Kaal, 2005¹¹⁸). Veranderingen in gedrag en de kenmerkende persoonlijkheid van de patiënt kunnen betrekking hebben op verminderd initiatief of apathie, impulsiviteit of ontremdheid, agressie en sociaal ongepast gedrag (Oneschuk, 1998¹⁸⁸). Deze verschijnselen hebben vaak verstrekkende gevolgen voor het dagelijks leven van patiënten en hun naasten. De rol van de patiënt binnen het gezin en in de relatie verandert. Sociale contacten kunnen afnemen doordat familieleden of vrienden niet weten hoe zij de patiënt tegemoet moeten treden. Mantelzorgers raken vaak overbelast in het traject van palliatieve zorg, zeker als dit zich over langere tijd uitstrekt (Broekhuis, 2008³³). Specifieke aandacht en begeleiding voor de mantelzorgers kan gewenst zijn.

Psychosociale zorg

Psychosociale zorg wordt in principe aangeboden door de behandelaars van de patiënt, zoals de medisch specialist, (oncologie)verpleegkundige of huisarts. Zij maken deel uit van het begeleidingsteam van de patiënt. Basale psychosociale zorg bestaat uit voorlichting geven, gezamenlijke besluitvorming, begrip tonen, steun bieden, bespreken van gevolgen op kwaliteit van leven en het signaleren van psychosociale problemen. Soms is de zorg vanuit dit team niet voldoende voor patiënten om zich aan te passen aan de progressieve ziekte en de daarmee samenhangende gevolgen. Voor deze patiënten is naast de basale psychosociale zorg extra gespecialiseerde psychosociale en/of paramedische zorg nodig van bijv. psychologen, maatschappelijk werk of spiritueel medewerkers.

In geval van hersenmetastasen is het voor patiënten en naasten van belang goed geïnformeerd te zijn over het feit dat veranderingen in lichamelijk functioneren, cognitie en gedrag te verwachten zijn. Echter, in detail informatie geven over symptomen, waarvan nog niet vast staat of deze zullen optreden, zal ongetwijfeld resulteren in een toename van onzekerheid en angst bij de patiënt en zijn omgeving. Door regelmatig met de patiënt in gesprek te treden wordt zichtbaar waar de patiënt last van heeft en kan op geleide van symptomen relevante informatie worden verstrekt. Ook wordt op deze manier de draagkracht en draaglast van betrokkenen regelmatig geïnventariseerd. De symptomen die door behandelaars als meest invaliderend beschouwd worden, hoeven niet die symptomen te zijn waar de patiënt het meest last

van heeft. In de landelijke richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg' ([link](#)) wordt het gebruik van de Lastmeter aanbevolen, waarop de patiënt met weinig inspanning zelf de belangrijkste symptomen op lichamelijk, praktisch, sociaal, psychisch en spiritueel gebied kan aangeven. De (oncologie)verpleegkundige kan vervolgens de aard en intensiteit van de problematiek verder met de patiënt exploreren en hierover adviseren. Zij kan ook beoordelen of de patiënt in staat is de Lastmeter ([link](#)) in te vullen en of het instrument van meerwaarde is tijdens het gesprek.

Patiënten kunnen zich nogal eens schuldig voelen over het optreden van symptomen zoals angst en depressie. Zij nemen het zichzelf kwalijk dat zij niet sterk genoeg zijn en hebben het gevoel dat zij hun naasten hiermee nog meer belasten. Het kan patiënten helpen als zij van de behandelaar horen dat angst en depressie veel voorkomen als reactie in deze fase van de ziekte en ook het gevolg kunnen zijn van veranderingen in het fysiologisch functioneren of van medicatie. Omdat de patiënt centraal staat in het ziekteproces vragen naasten niet zo snel hulp voor zichzelf, hoewel er vaak wel veel lijdensdruk is. De zorg voor en het omgaan met een naaste die een levensbedreigende ziekte heeft is zwaar. De gedragsveranderingen die optreden kunnen leiden tot conflicten in de thuissituatie. Naasten van patiënten kunnen erg geholpen zijn als de behandelaar aandacht heeft voor deze problemen. Uitgangspunt hierbij is het versterken van de draagkracht van de naasten om deze moeilijke situatie te kunnen hanteren.

Conclusies:

Angstklachten, stemmingsproblemen, gedrags- en persoonlijkheidsveranderingen en cognitieve problemen komen veel voor bij patiënten met hersenmetastasen.

Oneschuk, 1998¹⁸⁸;Kaal, 2005¹¹⁸

Deze problemen kunnen samenhangen met fysiologische veranderingen en gebruik van medicatie.

Voor het gebruik van de lastmeter bij patiënten met hersenmetastasen zijn geen aanwijzingen in de literatuur.

Referenties

1 - Abrey LE

Abrey LE, Olson JD, Raizer JJ, Mack M, Rodavitch A, Boutros DY, et al. A phase II trial of temozolomide for patients with recurrent or progressive brain metastases. [J Neurooncol 2001 Jul;53\(3\):259-65.](#)

2 - Addeo R

Addeo R, Caraglia M, Faiola V, Capasso E, Vincenzi B, Montella L, et al. Concomitant treatment of brain metastasis with whole brain radiotherapy [WBRT] and temozolomide [TMZ] is active and improves quality of life. [BMC Cancer 2007;7:18.](#)

3 - Addeo R

Addeo R, De RC, Faiola V, Leo L, Cennamo G, Montella L, et al. Phase 2 trial of temozolomide using protracted low-dose and whole-brain radiotherapy for nonsmall cell lung cancer and breast cancer patients with brain metastases. [Cancer 2008 Nov 1;113\(9\):2524-31.](#)

4 - Agarwala SS

Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B, Thatcher N, Czarnetski B, et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. [J Clin Oncol 2004 Jun 1;22\(11\):2101-7.](#)

5 - Agazzi S

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 Feb;146\(2\):153-7.](#)

6 - Ahles TA

Ahles TA, Silberfarb PM, Herndon J, Maurer LH, Kornblith AB, Aisner J, et al. Psychologic and neuropsychologic functioning of patients with limited small-cell lung cancer treated with chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin: a study by the Cancer and Leukemia Group B. [J Clin Oncol 1998 May;16\(5\):1954-60.](#)

7 - Albert FK

Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S. Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. [Neurosurgery 1994 Jan;34\(1\):45-60.](#)

8 - Ammirati M

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 Jan;96\(1\):85-96.](#)

9 - Andrews DW

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 May 22;363\(9422\):1665-72.](#)

10 - Andrews DW

Andrews DW. Current neurosurgical management of brain metastases. [Semin Oncol 2008 Apr;35\(2\):100-7.](#)

11 - Antonadou D

Antonadou D, Paraskevaidis 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 Sep 1;20\(17\):3644-50.](#)

12 - Aoyama H

Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. [JAMA 2006 Jun 7;295\(21\):2483-91.](#)

13 - Aoyama H

Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjo 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 Aug 1;68\(5\):1388-95.](#)

14 - Arbit E

Arbit E, Wronski 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 Sep 1;76\(5\):765-73.](#)

15 - Auperin A

Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le PC, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. [N Engl J Med 1999 Aug 12;341\(7\):476-84.](#)

16 - Baleriaux D

Baleriaux D, Colosimo C, Rusalleda J, Korves M, Schneider G, Bohndorf K, et al. Magnetic resonance imaging of metastatic disease to the brain with gadobenate dimeglumine. [Neuroradiology 2002 Mar;44\(3\):191-203.](#)

17 - Bannink M

Bannink M, De Graeff A, Monster M. Richtlijn delier. Palliatieve zorg: richtlijnen voor de praktijk 2010 [cited 2010 Oct 15];Available from: URL: www.pallialine.nl

18 - Barajas RF

Barajas RF, Chang JS, Sneed PK, Segal MR, McDermott MW, Cha S. Distinguishing recurrent intra-axial metastatic tumor from radiation necrosis following gamma knife radiosurgery using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. [AJNR Am J Neuroradiol 2009 Feb;30\(2\):367-72.](#)

19 - Bartsch R

Bartsch R, Rottenfusser A, Wenzel C, Dieckmann K, Pluschnig U, Altorjai G, et al. Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases from Her2 positive breast cancer. [J Neurooncol 2007 Dec;85\(3\):311-7.](#)

20 - Batchelor TT

Batchelor TT, Taylor LP, Thaler HT, Posner JB, DeAngelis LM. Steroid myopathy in cancer patients. [Neurology 1997 May;48\(5\):1234-8.](#)

21 - Berger MS

Berger MS, Prados MD. Textbook of Neuro-Oncology. 1 ed. Philadelphia: Saunders; 2004.

22 - Bezjak A

Bezjak A, Adam J, Barton R, Panzarella T, Laperriere N, Wong CS, et al. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases. [Eur J Cancer 2002 Mar;38\(4\):487-96.](#)

23 - Bhatnagar AK

Bhatnagar AK, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 Mar 1;64\(3\):898-903.](#)

24 - Bindal RK

Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Hess KR, Taylor SH. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. [J Neurosurg 1995 Oct;83\(4\):600-4.](#)

25 - Bokemeyer C

Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A, Metzner B, Kohne H, Hartmann JT, et al. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. [J Clin Oncol 1997 Apr;15\(4\):1449-54.](#)

26 - Boogerd W

Boogerd W, Dalesio O, Bais EM, van der Sande JJ. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. [Cancer 1992 Feb 15;69\(4\):972-80.](#)

27 - Boogerd W

Boogerd W, Hart AA, Tjahja IS. Treatment and outcome of brain metastasis as first site of distant metastasis from breast cancer. [J Neurooncol 1997 Nov;35\(2\):161-7.](#)

28 - Boogerd W

Boogerd W, de Gast GC, Dalesio O. Temozolomide in advanced malignant melanoma with small brain metastases: can we withhold cranial irradiation? [Cancer 2007 Jan 15;109\(2\):306-12.](#)

29 - Borgelt B

Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980 Jan;6\(1\):1-9.](#)

30 - Bos PD

Bos PD, Zhang XH, Nadal C, Shu W, Gomis RR, Nguyen DX, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain. [Nature 2009 Jun 18;459\(7249\):1005-9.](#)

31 - Bower M

Bower M, Newlands ES, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJ, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. [J Clin Oncol 1997 Jul;15\(7\):2636-43.](#)

32 - Brodie MJ

Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. [Neurology 2007 Feb 6;68\(6\):402-8.](#)

33 - Broekhuis D

Broekhuis D, Kuin Y, Verhagen CAHHVM, Vissers KCP, Prins JB. Mantelzorgers van oncologiepatiënten in de palliatieve fase. Ervaren belasting en coping. Nederlands Tijdschrift voor Palliatieve Zorg 2008;3/4:69-75.

34 - Brown PD

Brown PD, Brown CA, Pollock BE, Gorman DA, Foote RL. Stereotactic radiosurgery for patients with "radioresistant" brain metastases. [Neurosurgery 2008 Feb;62 Suppl 2:790-801.](#)

35 - Cady B

Cady B, Nathan NR, Michaelson JS, Golshan M, Smith BL. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. [Ann Surg Oncol 2008 Dec;15\(12\):3384-95.](#)

36 - Cairncross JG

Cairncross JG, Kim JH, Posner JB. Radiation therapy for brain metastases. [Ann Neurol 1980 Jun;7\(6\):529-41.](#)

37 - Cairncross JG

Cairncross JG, Pexman JH, Rathbone MP, DelMaestro RF. Postoperative contrast enhancement in patients with brain tumor. [Ann Neurol 1985 Jun;17\(6\):570-2.](#)

38 - Carden CP

Carden CP, Agarwal R, Saran F, Judson IR. Eligibility of patients with brain metastases for phase I trials: time for a rethink? [Lancet Oncol 2008 Oct;9\(10\):1012-7.](#)

39 - Cassier PA

Cassier PA, Ray-Coquard I, Sunyach MP, Lancry L, Guastalla JP, Ferlay C, et al. A phase 2 trial of whole-brain radiotherapy combined with intravenous chemotherapy in patients with brain metastases from breast cancer. [Cancer 2008 Nov 1;113\(9\):2532-8.](#)

40 - Ceresoli GL

Ceresoli GL, Cappuzzo F, Gregorc V, Bartolini S, Crino L, Villa E. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: a prospective trial. [Ann Oncol 2004 Jul;15\(7\):1042-7.](#)

41 - Chang EL

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 Nov;10\(11\):1037-44.](#)

42 - Chao ST

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 Oct 15;113\(8\):2198-204.](#)

43 - Cherryman G

Cherryman G, Olliff J, Golfieri R. A prospective comparison of Gd-DTPA-enhanced MRI and contrast-enhanced CT-scanning in the detection of brain metastasis arising from small cell lung cancer. 1990.

44 - Chow E

Chow E, Davis L, Holden L, Tsao M, Danjoux C. Prospective assessment of patient-rated symptoms following whole brain radiotherapy for brain metastases. [J Pain Symptom Manage 2005 Jul;30\(1\):18-23.](#)

45 - Chow E

Chow E, Fan G, Hadi S, Wong J, Kirou-Mauro A, Filipczak L. Symptom clusters in cancer patients with brain metastases. [Clin Oncol \(R Coll Radiol \) 2008 Feb;20\(1\):76-82.](#)

46 - Church DN

Church DN, Modgil R, Guglani S, Bahl A, Hopkins K, Braybrooke JP, et al. Extended survival in women with brain metastases from HER2 overexpressing breast cancer. [Am J Clin Oncol 2008 Jun;31\(3\):250-4.](#)

47 - Clouston PD

Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. [Ann Neurol 1992 Mar;31\(3\):268-73.](#)

48 - Colleoni M

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 Jun;20\(3\):303-7.](#)

49 - Conn HO

Conn HO, Poynard T. Adrenocorticosteroid administration and peptic ulcer: a critical analysis. [J Chronic Dis 1985;38\(6\):457-68.](#)

50 - Cooper JS

Cooper JS, Steinfeld AD, Lerch IA. Cerebral metastases: value of reirradiation in selected patients. [Radiology 1990 Mar;174\(3 Pt 1\):883-5.](#)

51 - Corn BW

Corn BW, Moughan J, Knisely JP, Fox SW, Chakravarti A, Yung WK, et al. Prospective evaluation of quality of life and neurocognitive effects in patients with multiple brain metastases receiving whole-brain radiotherapy with or without thalidomide on Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 0118. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 May 1;71\(1\):71-8.](#)

52 - D'Ambrosio AL

D'Ambrosio AL, Agazzi S. Prognosis in patients presenting with brain metastasis from an undiagnosed primary tumor. [Neurosurg Focus 2007;22\(3\):E7.](#)

53 - Datta R

Datta R, Jawahar A, Ampil FL, Shi R, Nanda A, D'Agostino H. Survival in relation to radiotherapeutic modality for brain metastasis: whole brain irradiation vs. gamma knife radiosurgery. [Am J Clin Oncol 2004 Aug;27\(4\):420-4.](#)

54 - Davis PC

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 Mar;12\(2\):293-300.](#)

55 - Dawood S

Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, Yang W, Kau SW, Islam R, et al. Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases. [Ann Oncol 2009 Apr;20\(4\):621-7.](#)

56 - De Graeff A

De Graeff A, Gijtenbeek A, Bossmann S. Richtlijn hersenmetastasen. Palliatieve zorg: richtlijnen voor de praktijk 2010 [cited 2010 Oct 15];Available from: URL: www.pallialine.nl

57 - DeAngelis LM

DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. [Neurology 1989 Jun;39\(6\):789-96.](#)

58 - Desprechins B

Desprechins B, Stadnik T, Koerts G, Shabana W, Breucq C, Osteaux M. Use of diffusion-weighted MR imaging in differential diagnosis between intracerebral necrotic tumors and cerebral abscesses. [AJNR Am J Neuroradiol 1999 Aug;20\(7\):1252-7.](#)

59 - Do L

Do L, Pezner R, Radany E, Liu A, Staud C, Badie B. Resection followed by stereotactic radiosurgery to resection cavity for intracranial metastases. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 Feb 1;73\(2\):486-91.](#)

60 - Doyle M

Doyle M, Bradley NM, 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 Apr;10\(2\):367-74.](#)

61 - Drlicek M

Drlicek M, Bodenteich A, Urbanits S, Grisold W. Immunohistochemical panel of antibodies in the diagnosis of brain metastases of the unknown primary. [Pathol Res Pract 2004;200\(10\):727-34.](#)

62 - Ekenel M

Ekenel M, Hormigo AM, Peak S, DeAngelis LM, Abrey LE. Capecitabine therapy of central nervous system metastases from breast cancer. [J Neurooncol 2007 Nov;85\(2\):223-7.](#)

63 - Evans AC

Evans AC, Jr., Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Rodriguez GC, Hammond CB. Gestational trophoblastic disease metastatic to the central nervous system. [Gynecol Oncol 1995 Nov;59\(2\):226-30.](#)

64 - Fahrig A

Fahrig A, Ganslandt O, Lambrecht U, Grabenbauer G, Kleinert G, Sauer R, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases--results from three different dose concepts. [Strahlenther Onkol 2007 Nov;183\(11\):625-30.](#)

65 - Fields RC

Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, Zhang Q, Arthur C, Aft R, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. [Ann Surg Oncol 2007 Dec;14\(12\):3345-51.](#)

66 - Finelli DA

Finelli DA, Hurst GC, Gullapali RP, Bellon EM. Improved contrast of enhancing brain lesions on postgadolinium, T1-weighted spin-echo images with use of magnetization transfer. [Radiology 1994 Feb;190\(2\):553-9.](#)

67 - Flannery TW

Flannery TW, Suntharalingam M, Regine WF, Chin LS, Krasna MJ, Shehata MK, et al. Long-term survival in patients with synchronous, solitary brain metastasis from non-small-cell lung cancer treated with radiosurgery. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Sep 1;72\(1\):19-23.](#)

68 - Flickinger JC

Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Goodman ML, Shaw EG, et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994 Mar 1;28\(4\):797-802.](#)

69 - Fogarty GB

Fogarty GB, Tartagui C. The utility of magnetic resonance imaging in the detection of brain metastases in the staging of cutaneous melanoma. [Clin Oncol \(R Coll Radiol \) 2006 May;18\(4\):360-2.](#)

70 - Forsyth PA

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 May;30\(2\):106-12.](#)

71 - Fortin D

Fortin D, Gendron C, Boudrias M, Garant MP. Enhanced chemotherapy delivery by intraarterial infusion and blood-brain barrier disruption in the treatment of cerebral metastasis. [Cancer 2007 Feb 15;109\(4\):751-60.](#)

72 - Foy PM

Foy PM, Chadwick DW, Rajgopalan N, Johnson AL, Shaw MD. Do prophylactic anticonvulsant drugs alter the pattern of seizures after craniotomy? [J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992 Sep;55\(9\):753-7.](#)

73 - Franciosi V

Franciosi V, Cocconi G, Michiara M, Di CF, Fosser V, Tonato M, et al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, nonsmall cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. [Cancer 1999 Apr 1;85\(7\):1599-605.](#)

74 - Friedman WA

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 Aug;25\(2\):180-4.](#)

75 - Gabos Z

Gabos Z, Sinha R, Hanson J, Chauhan N, Hugh J, Mackey JR, et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. [J Clin Oncol 2006 Dec 20;24\(36\):5658-63.](#)

76 - Gaspar L

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 Mar 1;37\(4\):745-51.](#)

77 - Gaspar LE

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 Jul 1;47\(4\):1001-6.](#)

78 - Gaspar LE

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 Jan;96\(1\):17-32.](#)

79 - Gattis WA

Gattis WA, May DB. Possible interaction involving phenytoin, dexamethasone, and antineoplastic agents: a case report and review. [Ann Pharmacother 1996 May;30\(5\):520-6.](#)

80 - Gavrilovic IT

Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. [J Neurooncol 2005 Oct;75\(1\):5-14.](#)

81 - Gerl A

Gerl A, Clemm C, Schmeller N, Hartenstein R, Lamerz R, Wilmanns W. Advances in the management of metastatic non-seminomatous germ cell tumours during the cisplatin era: a single-institution experience. [Br J Cancer 1996 Oct;74\(8\):1280-5.](#)

82 - Gerrard GE

Gerrard GE, Prestwich RJ, Edwards A, Russon LJ, Richards F, Johnston CF, et al. Investigating the palliative efficacy of whole-brain radiotherapy for patients with multiple-brain metastases and poor prognostic features. [Clin Oncol \(R Coll Radiol\) 2003 Oct;15\(7\):422-8.](#)

83 - Gerstner ER

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 Jun 1;25\(16\):2306-12.](#)

84 - Giordana MT

Giordana MT, Cordera S, Boghi A. Cerebral metastases as first symptom of cancer: a clinico-pathologic study. [J Neurooncol 2000 Dec;50\(3\):265-73.](#)

85 - Glantz MJ

Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, Lathi E, Choy H, Furie K, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. [Neurology 1996 Apr;46\(4\):985-91.](#)

86 - Glantz MJ

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 May 23;54\(10\):1886-93.](#)

87 - Gnerlich J

Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. [Ann Surg Oncol 2007 Aug;14\(8\):2187-94.](#)

88 - Gremmer R

Gremmer R, Schroder ML, Ten Huinink WW, Brandsma D, Boogerd W. Successful management of brain metastasis from malignant germ cell tumours with standard induction chemotherapy. [J Neurooncol 2008 Dec;90\(3\):335-9.](#)

89 - Grinberg-Rashi H

Grinberg-Rashi H, Ofek E, Perelman M, Skarda J, Yaron P, Hajduch M, et al. The expression of three genes in primary non-small cell lung cancer is associated with metastatic spread to the brain. [Clin Cancer Res 2009 Mar 1;15\(5\):1755-61.](#)

90 - Groen HJ

Groen HJ, Smit EF, Haaxma-Reiche H, Postmus PE. Carboplatin as second line treatment for recurrent or progressive brain metastases from small cell lung cancer. [Eur J Cancer 1993;29A\(12\):1696-9.](#)

91 - Grosshans DR

Grosshans DR, Meyers CA, Allen PK, Davenport SD, Komaki R. Neurocognitive function in patients with small cell lung cancer: effect of prophylactic cranial irradiation. [Cancer 2008 Feb 1;112\(3\):589-95.](#)

92 - Grzesiakowska U

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 Jan;8\(1\):MT21-MT24.](#)

93 - Guerrieri M

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 Oct;46\(1\):107-11.](#)

94 - Gutierrez AN

Gutierrez AN, Westerly DC, Tome WA, Jaradat HA, Mackie TR, Bentzen SM, et al. Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneously integrated brain metastases boost: a planning study. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 Oct 1;69\(2\):589-97.](#)

95 - Hart IR

Hart IR, Saini A. Biology of tumour metastasis. [Lancet 1992 Jun 13;339\(8807\):1453-7.](#)

96 - Hart MG

Hart MG, Grant R, Walker M, Dickinson H. Surgical resection and whole brain radiation therapy versus whole brain radiation therapy alone for single brain metastases. [Cochrane Database Syst Rev 2005;\(1\):CD003292.](#)

97 - Hartmann M

Hartmann M, Jansen O, Heiland S, Sommer C, Munkel K, Sartor K. Restricted diffusion within ring enhancement is not pathognomonic for brain abscess. [AJNR Am J Neuroradiol 2001 Oct;22\(9\):1738-42.](#)

98 - Hassaneen W

Hassaneen W, Hatiboglu MA, Chowdhury S, Sawaya R. Asymptomatic cerebellopontine angle and lateral ventricle metastases from renal cell carcinoma: case report and literature review. [J Neurooncol 2009 Jan;91\(1\):101-6.](#)

99 - Hazuka MB

Hazuka MB, Kinzie JJ. Brain metastases: results and effects of re-irradiation. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988 Aug;15\(2\):433-7.](#)

100 - Hempen C

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 May;10\(4\):322-8.](#)

101 - Herfarth KK

Herfarth KK, Izwekova O, Thilmann C, Pirzkall A, Delorme S, Hofmann U, et al. Linac-based radiosurgery of cerebral melanoma metastases. Analysis of 122 metastases treated in 64 patients. [Strahlenther Onkol 2003 Jun;179\(6\):366-71.](#)

102 - Hird A

Hird A, Wong J, Zhang L, Tsao M, Barnes E, Danjoux C, et al. Exploration of symptoms clusters within cancer patients with brain metastases using the Spitzer Quality of Life Index. [Support Care Cancer 2010 Mar;18\(3\):335-42.](#)

103 - Hochstenbag MM

Hochstenbag MM, Twijnstra A, Wilmsink JT, Wouters EF, ten Velde GP. Asymptomatic brain metastases (BM) in small cell lung cancer (SCLC): MR-imaging is useful at initial diagnosis. [J Neurooncol 2000 Jul;48\(3\):243-8.](#)

104 - Hochstenbag MM

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 Nov;42\(2\):189-93.](#)

105 - Hoefnagels FW

Hoefnagels FW, Lagerwaard FJ, Sanchez E, Haasbeek CJ, Knol DL, Slotman BJ, et al. Radiological progression of cerebral metastases after radiosurgery: assessment of perfusion MRI for differentiating between necrosis and recurrence. [J Neurol 2009 Jun;256\(6\):878-87.](#)

106 - Hoffman R

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 Mar;7\(2\):121-31.](#)

107 - Hollingworth W

Hollingworth W, Medina LS, Lenkinski RE, Shibata DK, Bernal B, Zurakowski D, et al. A systematic literature review of magnetic resonance spectroscopy for the characterization of brain tumors. [AJNR Am J Neuroradiol 2006 Aug;27\(7\):1404-11.](#)

108 - Horton J

Horton J, Baxter DH, Olson KB. The management of metastases to the brain by irradiation and corticosteroids. [Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1971 Feb;111\(2\):334-6.](#)

109 - Hu C

Hu C, Chang EL, Hassenbusch SJ, III, Allen PK, Woo SY, Mahajan A, et al. Nonsmall cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. [Cancer 2006 May 1;106\(9\):1998-2004.](#)

110 - Huang F

Huang F, Alrefae M, Langleben A, Roberge D. Prophylactic cranial irradiation in advanced breast cancer: a case for caution. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 Mar 1;73\(3\):752-8.](#)

111 - Humblet Y

Humblet Y, Weynants P, Bosly A, Majois F, Duprez P, Francis C, et al. Carboplatin in association with etoposide and either adriamycin or epirubicin for untreated small cell lung cancer: a dose escalation study of carboplatin. [UCL Clinical Oncology Group. Med Oncol Tumor Pharmacother 1989;6\(3\):207-12.](#)

112 - Iwade Y

Iwade Y, Namba H, Yamaura A. Whole-brain radiation therapy is not beneficial as an adjuvant therapy for brain metastases compared with localized irradiation. [Anticancer Res 2002 Jan;22\(1A\):325-30.](#)

113 - Iwamoto FM

Iwamoto FM, Omuro AM, Raizer JJ, Nolan CP, Hormigo A, Lassman AB, et al. A phase II trial of vinorelbine and intensive temozolomide for patients with recurrent or progressive brain metastases. [J Neurooncol 2008 Mar;87\(1\):85-90.](#)

114 - Jeffries BF

Jeffries BF, Kishore PR, Singh KS, Ghatak NR, Krempa J. Contrast enhancement in the postoperative brain. [Radiology 1981 May;139\(2\):409-13.](#)

115 - Jena A

Jena A, Taneja S, Talwar V, Sharma JB. Magnetic resonance (MR) patterns of brain metastasis in lung cancer patients: correlation of imaging findings with symptom. [J Thorac Oncol 2008 Feb;3\(2\):140-4.](#)

116 - Jeong HJ

Jeong HJ, Chung JK, Kim YK, Kim CY, Kim DG, Jeong JM, et al. Usefulness of whole-body (18)F-FDG PET in patients with suspected metastatic brain tumors. [J Nucl Med 2002 Nov;43\(11\):1432-7.](#)

117 - Joseph J

Joseph J, Adler JR, Cox RS, Hancock SL. Linear accelerator-based stereotaxic radiosurgery for brain metastases: the influence of number of lesions on survival. [J Clin Oncol 1996 Apr;14\(4\):1085-92.](#)

118 - Kaal EC

Kaal EC, Niel CG, Vecht CJ. Therapeutic management of brain metastasis. [Lancet Neurol 2005 May;4\(5\):289-98.](#)

119 - Kaba SE

Kaba SE, Kyritsis AP, Hess K, Yung WK, Mercier R, Dakhil S, et al. TPDC-FuHu chemotherapy for the treatment of recurrent metastatic brain tumors. [J Clin Oncol 1997 Mar;15\(3\):1063-70.](#)

120 - Kalkanis SN

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 Jan;96\(1\):33-43.](#)

121 - Kang TW

Kang TW, Kim ST, Byun HS, Jeon P, Kim K, Kim H, et al. Morphological and functional MRI, MRS, perfusion and diffusion changes after radiosurgery of brain metastasis. [Eur J Radiol 2009 Dec;72\(3\):370-80.](#)

122 - Kano H

Kano H, Kondziolka D, Lobato-Polo J, Zorro O, Flickinger JC, Lunsford LD. T1/T2 matching to differentiate tumor growth from radiation effects after stereotactic radiosurgery. [Neurosurgery 2010 Mar;66\(3\):486-91.](#)

123 - Kantarjian H

Kantarjian H, Farha PA, Spitzer G, Murphy WK, Valdivieso M. Systemic combination chemotherapy as primary treatment of brain metastasis from lung cancer. [South Med J 1984 Apr;77\(4\):426-30.](#)

124 - Karlsson B

Karlsson B, Hanssens P, Wolff R, Soderman M, Lindquist C, Beute G. Thirty years' experience with Gamma Knife surgery for metastases to the brain. [J Neurosurg 2009 Sep;111\(3\):449-57.](#)

125 - Katz HR

Katz HR. The relative effectiveness of radiation therapy, corticosteroids, and surgery in the management of melanoma metastatic to the central nervous system. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981 Jul;7\(7\):897-906.](#)

126 - Kim DG

Kim DG, Kim CY, Paek SH, Lee DS, Chung JK, Jung HW, et al. Whole-body [18F]FDG PET in the management of metastatic brain tumours. [Acta Neurochir \(Wien \) 1998;140\(7\):665-73.](#)

127 - Kim JE

Kim JE, Lee DH, Choi Y, Yoon DH, Kim SW, Suh C, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis. [Lung Cancer 2009 Sep;65\(3\):351-4.](#)

128 - Kim YJ

Kim YJ, Cho KH, Kim JY, Lim YK, Min HS, Lee SH, et al. Single-Dose Versus Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Brain Metastases. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010 Aug 26.](#)

129 - Kim YS

Kim YS, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for patients with nonsmall cell lung carcinoma metastatic to the brain. [Cancer 1997 Dec 1;80\(11\):2075-83.](#)

130 - Kitajima K

Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Fukasawa I, Inaba N, Kaji Y, et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer. [AJR Am J Roentgenol 2008 Jun;190\(6\):1652-8.](#)

131 - Knauth M

Knauth M, Forsting M, Hartmann M, Heiland S, Balzer T, Sartor K. MR enhancement of brain lesions: increased contrast dose compared with magnetization transfer. [AJNR Am J Neuroradiol 1996 Nov;17\(10\):1853-9.](#)

132 - Knauth M

Knauth M, Forsting M, Hartmann M, Heiland S, Balzer T, Sartor K. MR enhancement of brain lesions: increased contrast dose compared with magnetization transfer. [AJNR Am J Neuroradiol 1996 Nov;17\(10\):1853-9.](#)

133 - Kocher M

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 May;180\(5\):263-7.](#)

134 - Kocher M

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 Jan 10;29\(2\):134-41.](#)

135 - Kollmannsberger C

Kollmannsberger C, Nichols C, Bamberg M, Hartmann JT, Schleucher N, Beyer J, et al. First-line high-dose chemotherapy +/- radiation therapy in patients with metastatic germ-cell cancer and brain metastases. [Ann Oncol 2000 May;11\(5\):553-9.](#)

136 - Kondziolka D

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 Sep 1;45\(2\):427-34.](#)

137 - Kondziolka D

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 Apr;28\(2\):173-9.](#)

138 - Kristjansen PE

Kristjansen PE, Soelberg SP, Skov HM, Hansen HH. Prospective evaluation of the effect on initial brain metastases from small cell lung cancer of platinum-etoposide based induction chemotherapy followed by an alternating multidrug regimen. [Ann Oncol 1993 Aug;4\(7\):579-83.](#)

139 - Kuijlen JM

Kuijlen JM, Teernstra OP, Kessels AG, Herpers MJ, Beuls EA. Effectiveness of antiepileptic prophylaxis used with supratentorial craniotomies: a meta-analysis. [Seizure 1996 Dec;5\(4\):291-8.](#)

140 - Kurup P

Kurup P, Reddy S, Hendrickson FR. Results of re-irradiation for cerebral metastases. [Cancer 1980 Dec 15;46\(12\):2587-9.](#)

141 - Kwon KY

Kwon KY, Kong DS, Lee JI, Nam DH, Park K, Kim JH. Outcome of repeated radiosurgery for recurrent metastatic brain tumors. [Clin Neurol Neurosurg 2007 Feb;109\(2\):132-7.](#)

142 - Lagerwaard FJ

Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 Mar 1;43\(4\):795-803.](#)

143 - Lagerwaard FJ

Lagerwaard FJ, van der Hoorn EA, Verbakel WF, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Whole-brain radiotherapy with simultaneous integrated boost to multiple brain metastases using volumetric modulated arc therapy. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 Sep 1;75\(1\):253-9.](#)

144 - Latief KH

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 May;168\(5\):1339-44.](#)

145 - Le Scodan R

Le Scodan R, Stevens D, Brain E, Floiras JL, Cohen-Solal C, De La LB, et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. [J Clin Oncol 2009 Mar 20;27\(9\):1375-81.](#)

146 - Lee DH

Lee DH, Han JY, Kim HT, Yoon SJ, Pyo HR, Cho KH, et al. Primary chemotherapy for newly diagnosed nonsmall cell lung cancer patients with synchronous brain metastases compared with whole-brain radiotherapy administered first : result of a randomized pilot study. [Cancer 2008 Jul 1;113\(1\):143-9.](#)

147 - Lee JS

Lee JS, Murphy WK, Glisson BS, Dhingra HM, Holoye PY, Hong WK. Primary chemotherapy of brain metastasis in small-cell lung cancer. [J Clin Oncol 1989 Jul;7\(7\):916-22.](#)

148 - Li B

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 Feb 20;90\(1\):37-45.](#)

149 - Li J

Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. [J Clin Oncol 2007 Apr 1;25\(10\):1260-6.](#)

150 - Limbrick DD

Limbrick DD, Jr., Lusk EA, Chicoine MR, Rich KM, Dacey RG, Dowling JL, et al. Combined surgical resection and stereotactic radiosurgery for treatment of cerebral metastases. [Surg Neurol 2009 Mar;71\(3\):280-8, discussion.](#)

151 - Lin NU

Lin NU, Winer EP. Brain metastases: the HER2 paradigm. [Clin Cancer Res 2007 Mar 15;13\(6\):1648-55.](#)

152 - Lin NU

Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. [Cancer 2008 Nov 15;113\(10\):2638-45.](#)

153 - Lin NU

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 Apr 20;26\(12\):1993-9.](#)

154 - Lin NU

Lin NU, Dieras V, Paul D, Lossignol D, Christodoulou C, Stemmler HJ, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. [Clin Cancer Res 2009 Feb 15;15\(4\):1452-9.](#)

155 - Lind JS

Lind JS, Lagerwaard FJ, Smit EF, Senan S. Phase I study of concurrent whole brain radiotherapy and erlotinib for multiple brain metastases from non-small-cell lung cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 Aug 1;74\(5\):1391-6.](#)

156 - Linskey ME

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 Jan;96\(1\):45-68.](#)

157 - Loeffler JS

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 Apr;8\(4\):576-82.](#)

158 - Mathews VP

Mathews VP, Caldemeyer KS, Ulmer JL, Nguyen H, Yuh WT. Effects of contrast dose, delayed imaging, and magnetization transfer saturation on gadolinium-enhanced MR imaging of brain lesions. [J Magn Reson Imaging 1997 Jan;7\(1\):14-22.](#)

159 - Mauro AM

Mauro AM, Bomprezzi C, Morresi S, Provinciali L, Formica F, Iacoangeli M, et al. Prevention of early postoperative seizures in patients with primary brain tumors: preliminary experience with oxcarbazepine. [J Neurooncol 2007 Feb;81\(3\):279-85.](#)

160 - Mehta MP

Mehta MP, Shapiro WR, Phan SC, Gervais R, Carrie C, Chabot P, et al. Motexafin gadolinium combined with prompt whole brain radiotherapy prolongs time to neurologic progression in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: results of a phase III trial. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 Mar 15;73\(4\):1069-76.](#)

161 - Mikkelsen T

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 Jan;96\(1\):97-102.](#)

162 - Millar BM

Millar BM, Bezjak A, Tsao M, Sturdza A, Laperriere N. Defining the impact and contribution of steroids in patients receiving whole-brain irradiation for cerebral metastases. [Clin Oncol \(R Coll Radiol \) 2004 Aug;16\(5\):339-44.](#)

163 - Miller KD

Miller KD, Weathers T, Haney LG, Timmerman R, Dickler M, Shen J, et al. Occult central nervous system involvement in patients with metastatic breast cancer: prevalence, predictive factors and impact on overall survival. [Ann Oncol 2003 Jul;14\(7\):1072-7.](#)

164 - Mintz AH

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 Oct 1;78\(7\):1470-6.](#)

165 - Modi A

Modi A, Vohra HA, Weeden DF. Does surgery for primary non-small cell lung cancer and cerebral metastasis have any impact on survival? [Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009 Apr;8\(4\):467-73.](#)

166 - Mori Y

Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, Logan T, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma. [Cancer 1998 Jul 15;83\(2\):344-53.](#)

167 - Mornex F

Mornex F, Thomas L, Mohr P, Hauschild A, Delaunay MM, Lesimple T, et al. [Randomised phase III trial of fotemustine versus fotemustine plus whole brain irradiation in cerebral metastases of melanoma]. [Cancer Radiother 2003 Feb;7\(1\):1-8.](#)

168 - Moscetti L

Moscetti L, Nelli F, Felici A, Rinaldi M, De SS, D'Auria G, et al. Up-front chemotherapy and radiation treatment in newly diagnosed nonsmall cell lung cancer with brain metastases: survey by Outcome Research Network for Evaluation of Treatment Results in Oncology. [Cancer 2007 Jan 15;109\(2\):274-81.](#)

169 - Muacevic A

Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. [J Neurooncol 2008 May;87\(3\):299-307.](#)

170 - Mueller RP

Mueller RP, Soffietti R, Abacioglu MU, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of 1-3 cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. [J Clin Oncol 2009;27\(Suppl\):15S\(abstract 2008\).](#)

171 - Muller-Riemenschneider F

Muller-Riemenschneider F, Bockelbrink A, Ernst I, Schwarzbach C, Vauth C, von der Schulenburg JM, et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases. [Radiother Oncol 2009 Apr;91\(1\):67-74.](#)

172 - Murray KJ

Murray KJ, Scott C, Zachariah B, Michalski JM, Demas W, Vora NL, et al. Importance of the mini-mental status examination in the treatment of patients with brain metastases: a report from the Radiation Therapy

Oncology Group protocol 91-04. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Aug 1;48\(1\):59-64.](#)

173 - Nadal DL

Nadal DL, Herlidou S, de MG, Gondry-Jouet C, Le GD, Deramond H, et al. Differential MRI diagnosis between brain abscesses and necrotic or cystic brain tumors using the apparent diffusion coefficient and normalized diffusion-weighted images. [Magn Reson Imaging 2003 Jul;21\(6\):645-50.](#)

174 - Neuhaus T

Neuhaus T, Ko Y, Muller RP, Grabenbauer GG, Hedde JP, Schueller H, et al. A phase III trial of topotecan and whole brain radiation therapy for patients with CNS-metastases due to lung cancer. [Br J Cancer 2009 Jan 27;100\(2\):291-7.](#)

175 - Nguyen DX

Nguyen DX, Chiang AC, Zhang XH, Kim JY, Kris MG, Ladanyi M, et al. WNT/TCF signaling through LEF1 and HOXB9 mediates lung adenocarcinoma metastasis. [Cell 2009 Jul 10;138\(1\):51-62.](#)

176 - Nguyen LN

Nguyen LN, Maor MH, Oswald MJ. Brain metastases as the only manifestation of an undetected primary tumor. [Cancer 1998 Nov 15;83\(10\):2181-4.](#)

177 - Nieder C

Nieder C, Nestle U, Motaref B, Walter K, Niewald M, Schnabel K. Prognostic factors in brain metastases: should patients be selected for aggressive treatment according to recursive partitioning analysis (RPA) classes? [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Jan 15;46\(2\):297-302.](#)

178 - Nieder C

Nieder C, Geinitz H, Molls M. Validation of the graded prognostic assessment index for surgically treated patients with brain metastases. [Anticancer Res 2008 Sep;28\(5B\):3015-7.](#)

179 - Nieder C

Nieder C, Molls M. Validation of graded prognostic assessment index for patients with brain metastases: in regard to Sperduto et Al. ([Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:510-514](#)). [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Dec 1;72\(5\):1619.](#)

180 - Nieder C

Nieder C, Mehta MP. Prognostic indices for brain metastases--usefulness and challenges. [Radiat Oncol 2009;4:10.](#)

181 - Niwinska A

Niwinska A, Tacikowska M, Pienkowski T. Occult brain metastases in HER2-positive breast cancer patients: frequency and response to radiotherapy. [Acta Oncol 2007;46\(7\):1027-9.](#)

182 - Niwinska A

Niwinska A, Tacikowska M, Murawska M. The effect of early detection of occult brain metastases in HER2-positive breast cancer patients on survival and cause of death. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010 Jul 15;77\(4\):1134-9.](#)

183 - Noel G

Noel G, Proudhon MA, Valery CA, Cornu P, Boisserie G, Hasboun D, et al. Radiosurgery for re-irradiation of brain metastasis: results in 54 patients. [Radiother Oncol 2001 Jul;60\(1\):61-7.](#)

184 - Nonomura N

Nonomura N, Nagahara A, Oka D, Mukai M, Nakai Y, Nakayama M, et al. Brain metastases from testicular germ cell tumors: a retrospective analysis. [Int J Urol 2009 Nov;16\(11\):887-93.](#)

185 - Noordijk EM

Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994 Jul 1;29\(4\):711-7.](#)

186 - Nussbaum ES

Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. [Cancer 1996 Oct 15;78\(8\):1781-8.](#)

187 - Olson JJ

Olson JJ, Paleologos NA, Gaspar LE, Robinson PD, Morris RE, Ammirati M, et al. The role of emerging and investigational therapies for metastatic brain tumors: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline of selected topics. [J Neurooncol 2010 Jan;96\(1\):115-42.](#)

188 - Oneschuk D

Oneschuk D, Bruera E. Palliative management of brain metastases. [Support Care Cancer 1998 Jul;6\(4\):365-72.](#)

189 - Pan HC

Pan HC, Sun MH, Chen CC, Chen CJ, Lee CH, Sheehan J. Neuroimaging and quality-of-life outcomes in patients with brain metastasis and peritumoral edema who undergo Gamma Knife surgery. [J Neurosurg 2008 Dec;109 Suppl:90-8.](#)

190 - Patchell RA

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 Feb 22;322\(8\):494-500.](#)

191 - Patchell RA

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 Nov 4;280\(17\):1485-9.](#)

192 - Pease NJ

Pease NJ, Edwards A, Moss LJ. Effectiveness of whole brain radiotherapy in the treatment of brain metastases: a systematic review. [Palliat Med 2005 Jun;19\(4\):288-99.](#)

193 - Perry A

Perry A, Parisi JE, Kurtin PJ. Metastatic adenocarcinoma to the brain: an immunohistochemical approach. [Hum Pathol 1997 Aug;28\(8\):938-43.](#)

194 - Pestalozzi BC

Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, Holmberg SB, Lindtner J, Collins J, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). [Ann Oncol 2006 Jun;17\(6\):935-44.](#)

195 - Pestalozzi BC

Pestalozzi BC. Brain metastases and subtypes of breast cancer. [Ann Oncol 2009 May;20\(5\):803-5.](#)

196 - Posner JB

Posner JB. Intracranial metastases. In: Posner JB, editor. Neurologic complications of cancer. Philadelphia: FA Davis; 1995. p. 77-110.

197 - Postmus PE

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 Oct 1;18\(19\):3400-8.](#)

198 - Prok AL

Prok AL, Prayson RA. Thyroid transcription factor-1 staining is useful in identifying brain metastases of pulmonary origin. [Ann Diagn Pathol 2006 Apr;10\(2\):67-71.](#)

199 - Rades D

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 Nov 15;110\(10\):2285-92.](#)

200 - Raizer JJ

Raizer JJ, Hwu WJ, Panageas KS, Wilton A, Baldwin DE, Bailey E, et al. Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features. [Neuro Oncol 2008 Apr;10\(2\):199-207.](#)

201 - Reddy JS

Reddy JS, Mishra AM, Behari S, Husain M, Gupta V, Rastogi M, et al. The role of diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of intracranial cystic mass lesions: a report of 147 lesions. [Surg Neurol 2006 Sep;66\(3\):246-50.](#)

202 - Regine WF

Regine WF, Huhn JL, Patchell RA, St Clair WH, Strottmann J, Meigooni A, et al. Risk of symptomatic brain tumor recurrence and neurologic deficit after radiosurgery alone in patients with newly diagnosed brain metastases: results and implications. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Feb 1;52\(2\):333-8.](#)

203 - Regine WF

Regine WF, Schmitt FA, Scott CB, Dearth C, Patchell RA, Nichols RC, Jr., et al. Feasibility of neurocognitive outcome evaluations in patients with brain metastases in a multi-institutional cooperative group setting: results of Radiation Therapy Oncology Group trial BR-0018. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Apr 1;58\(5\):1346-52.](#)

204 - Rivera E

Rivera E, Meyers C, Groves M, Valero V, Francis D, Arun B, et al. Phase I study of capecitabine in combination with temozolomide in the treatment of patients with brain metastases from breast carcinoma. [Cancer 2006 Sep 15;107\(6\):1348-54.](#)

205 - Robinet G

Robinet G, Thomas P, Breton JL, Lena H, Gouva S, Dabouis G, et al. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie (GFPC) Protocol 95-1. [Ann Oncol 2001 Jan;12\(1\):59-67.](#)

206 - Roos DE

Roos DE, Wirth A, Burmeister BH, Spry NA, Drummond KJ, Beresford JA, et al. Whole brain irradiation following surgery or radiosurgery for solitary brain metastases: mature results of a prematurely closed randomized Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial (TROG 98.05). [Radiother Oncol 2006 Sep;80\(3\):318-22.](#)

207 - Ryken TC

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 Jan;96\(1\):103-14.](#)

208 - Sadikov E

Sadikov E, Bezjak A, Yi QL, Wells W, Dawson L, Millar BA, et al. Value of whole brain re-irradiation for brain metastases--single centre experience. [Clin Oncol \(R Coll Radiol \) 2007 Sep;19\(7\):532-8.](#)

209 - Sanchez de Cos J

Sanchez de Cos J, Sojo Gonzalez MA, Montero MV, Perez Calvo MC, Vicente MJ, Valle MH. Non-small cell lung cancer and silent brain metastasis. Survival and prognostic factors. [Lung Cancer 2009 Jan;63\(1\):140-5.](#)

210 - Sarin R

Sarin R, Murthy V. Medical decompressive therapy for primary and metastatic intracranial tumours. [Lancet Neurol 2003 Jun;2\(6\):357-65.](#)

211 - Schackert G

Schackert G, Steinmetz A, Meier U, Sobottka SB. Surgical management of single and multiple brain

metastases: results of a retrospective study. [Onkologie 2001 Jun;24\(3\):246-55.](#)

212 - Schadendorf D

Schadendorf D, Hauschild A, Ugurel S, Thielke A, Egberts F, Kreissig M, et al. Dose-intensified bi-weekly temozolomide in patients with asymptomatic brain metastases from malignant melanoma: a phase II DeCOG/ADO study. [Ann Oncol 2006 Oct;17\(10\):1592-7.](#)

213 - Schellinger PD

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.](#)

214 - Schouten LJ

Schouten LJ, Rutten J, Huveneers 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 May 15;94\(10\):2698-705.](#)

215 - Scorsetti M

Scorsetti M, Facoetti A, Navarria P, Bignardi M, De SM, Ninone SA, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy and radiosurgery for the treatment of patients with radioresistant brain metastases. [Anticancer Res 2009 Oct;29\(10\):4259-63.](#)

216 - Scott C

Scott C, Suh J, Stea B, Nabid A, Hackman J. Improved survival, quality of life, and quality-adjusted survival in breast cancer patients treated with efaproxiral (Efaproxyn) plus whole-brain radiation therapy for brain metastases. [Am J Clin Oncol 2007 Dec;30\(6\):580-7.](#)

217 - Seaman EK

Seaman EK, Ross S, Sawczuk IS. High incidence of asymptomatic brain lesions in metastatic renal cell carcinoma. [J Neurooncol 1995;23\(3\):253-6.](#)

218 - Sehlen S

Sehlen S, Lenk M, Hollenhorst H, Schymura B, Aydemir U, Herschbach P, et al. Quality of life (QoL) as predictive mediator variable for survival in patients with intracerebral neoplasma during radiotherapy. [Onkologie 2003 Feb;26\(1\):38-43.](#)

219 - Sengupta MS

Sengupta MS, Lee SJ, Hoh CK, Phelps ME, Maddahi J. Utility and cost effectiveness of FDG whole body PET in patients with unknown primary malignancies [abstract 226]. J.Nucl.Med. 36(Suppl), 56P. 1995.

220 - Serizawa T

Serizawa T, Ono J, Ichi T, Matsuda S, Sato M, Odaki M, et al. [Gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors from lung cancer: a comparison between small cell and non-small cell carcinoma. J Neurosurg 2002 Dec;97\(5 Suppl\):484-8.](#)

221 - Seute T

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 May 1;24\(13\):2079-83.](#)

222 - Seute T

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 Apr 15;112\(8\):1827-34.](#)

223 - Shaw E

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 May 1;47\(2\):291-8.](#)

224 - Sheehan J

Sheehan J, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery for patients with recurrent small cell lung carcinoma metastatic to the brain: outcomes and prognostic factors. [J Neurosurg 2005 Jan;102](#)

[Suppl:247-54.](#)

225 - [Shi AA](#)

Shi AA, Digumarthy SR, Temel JS, Halpern EF, Kuester LB, Aquino SL. Does initial staging or tumor histology better identify asymptomatic brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? [J Thorac Oncol 2006 Mar;1\(3\):205-10.](#)

226 - [Silvestri GA](#)

Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). [Chest 2007 Sep;132\(3 Suppl\):178S-201S.](#)

227 - [Sirven JI](#)

Sirven JI, Wingerchuk DM, Dratzkowski JF, Lyons MK, Zimmerman RS. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. [Mayo Clin Proc 2004 Dec;79\(12\):1489-94.](#)

228 - [Slotman B](#)

Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. [N Engl J Med 2007 Aug 16;357\(7\):664-72.](#)

229 - [Sneed PK](#)

Sneed PK, Larson DA, Wara WM. Radiotherapy for cerebral metastases. [Neurosurg Clin N Am 1996 Jul;7\(3\):505-15.](#)

230 - [Sperduto PW](#)

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 Feb 1;70\(2\):510-4.](#)

231 - [Sperduto PW](#)

Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010 Jul 1;77\(3\):655-61.](#)

232 - [Strickland-Marmol LB](#)

Strickland-Marmol LB, Khoo A, Livingston SK, Rojiani A. Utility of tissue-specific transcription factors thyroid transcription factor 1 and Cdx2 in determining the primary site of metastatic adenocarcinomas to the brain. [Arch Pathol Lab Med 2007 Nov;131\(11\):1686-90.](#)

233 - [Sturdza A](#)

Sturdza A, Millar BA, Bana N, Laperriere N, Pond G, Wong RK, et al. The use and toxicity of steroids in the management of patients with brain metastases. [Support Care Cancer 2008 Sep;16\(9\):1041-8.](#)

234 - [Suh JH](#)

Suh JH, Stea B, Nabid A, Kresl JJ, Fortin A, Mercier JP, et al. Phase III study of efaproxiral as an adjunct to whole-brain radiation therapy for brain metastases. [J Clin Oncol 2006 Jan 1;24\(1\):106-14.](#)

235 - [Suzuki K](#)

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 Dec;46\(3\):357-60.](#)

236 - [Sze G](#)

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 Jul;11\(4\):785-91.](#)

237 - [Sze G](#)

Sze G, Johnson C, Kawamura Y, Goldberg SN, Lange R, Friedland RJ, et al. Comparison of single- and triple-dose contrast material in the MR screening of brain metastases. [AJNR Am J Neuroradiol 1998 May;19\(5\):821-8.](#)

238 - Taneja S

Taneja S, Talwar V, Jena A, Doval DC. Incidence of asymptomatic brain metastasis in lung cancer patients at initial staging work-up – a study of 211 cases. [JIACM 2007;8\(4\):312-5.](#)

239 - Taweevisit M

Taweevisit M, Isarakul P, Chaipipat M, Keetacheeva K, Wattanasirmit V, Shuangshoti S. Cytokeratin 7 and 20 as immunohistochemical markers in identification of primary tumors in craniospinal metastases: do they have a significant role? [Neuropathology 2003 Dec;23\(4\):271-4.](#)

240 - Temkin NR

Temkin NR. Prophylactic Anticonvulsants After Neurosurgery. [Epilepsy Curr 2002 Jul;2\(4\):105-7.](#)

241 - Terae S

Terae S, Yoshida D, Kudo K, Tha KK, Fujino M, Miyasaka K. Contrast-enhanced FLAIR imaging in combination with pre- and postcontrast magnetization transfer T1-weighted imaging: usefulness in the evaluation of brain metastases. [J Magn Reson Imaging 2007 Mar;25\(3\):479-87.](#)

242 - Tsao MN

Tsao MN, Sultanem K, Chiu D, Copps F, Dixon P, Easton D, et al. Supportive care management of brain metastases: what is known and what we need to know. Conference proceedings of the National Cancer Institute of Canada (NCIC) Workshop on Symptom Control in Radiation Oncology. [Clin Oncol \(R Coll Radiol\) 2003 Oct;15\(7\):429-34.](#)

243 - Tsao MN

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.](#)

244 - Tummarello D

Tummarello D, Lippe P, Bracci R, Mari D, Monterubbianesi MC, Battelli N. First line chemotherapy in patients with brain metastases from non-small and small cell lung cancer. [Oncol Rep 1998 Jul;5\(4\):897-900.](#)

245 - Twelves CJ

Twelves CJ, Souhami RL, Harper PG, Ash CM, Spiro SG, Earl HM, et al. The response of cerebral metastases in small cell lung cancer to systemic chemotherapy. [Br J Cancer 1990 Jan;61\(1\):147-50.](#)

246 - van de Pol M

van de Pol M, van Aalst V, Wilmink JT, Twijnstra A. Brain metastases from an unknown primary tumour: which diagnostic procedures are indicated? [J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996 Sep;61\(3\):321-3.](#)

247 - van den Bent MJ

van den Bent MJ. The role of chemotherapy in brain metastases. [Eur J Cancer 2003 Oct;39\(15\):2114-20.](#)

248 - Van Oosterhout AG

Van Oosterhout AG, Ganzevles PG, Wilmink JT, De Geus BW, Van Vonderen RG, Twijnstra A. Sequelae in long-term survivors of small cell lung cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996 Mar 15;34\(5\):1037-44.](#)

249 - Varlotto JM

Varlotto JM, Flickinger JC, Niranjana A, Bhatnagar AK, Kondziolka D, Lunsford LD. Analysis of tumor control and toxicity in patients who have survived at least one year after radiosurgery for brain metastases. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 Oct 1;57\(2\):452-64.](#)

250 - Vecht CJ

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 Jun;33\(6\):583-90.](#)

251 - Vecht CJ

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 Apr;44\(4\):675-80.](#)

252 - Verger E

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 Jan 1;61\(1\):185-91.](#)

253 - von Pawel J

von Pawel J, Wagner H, Duell T, Poellinger B. Erlotinib in patients with previously irradiated, recurrent brain metastases from non-small cell lung cancer: two case reports. [Onkologie 2008 Mar;31\(3\):123-6.](#)

254 - Wang LG

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.](#)

255 - Weissman DE

Weissman DE, Janjan NA, Erickson B, Wilson FJ, Greenberg M, Ritch PS, et al. Twice-daily tapering dexamethasone treatment during cranial radiation for newly diagnosed brain metastases. [J Neurooncol 1991 Dec;11\(3\):235-9.](#)

256 - Weltman E

Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Morais HR, Prisco FE, Cruz JC, et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Mar 15;46\(5\):1155-61.](#)

257 - Welzel G

Welzel G, Fleckenstein K, Schaefer J, Hermann B, Kraus-Tiefenbacher U, Mai SK, et al. Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Dec 1;72\(5\):1311-8.](#)

258 - Werkgroep Richtlijnen Epilepsie

Werkgroep Richtlijnen Epilepsie. Epilepsie: Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling. Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) 2006 January [cited 2010 Oct 15];2Available from: URL: <http://www.neurologie.nl/richtlijnen>

259 - Wesseling P

Wesseling P, von Deimling A, Aldape KD. Metastatic tumours. In: Louis DN, Cavenee W, Ohgaki H, Wiestler O, editors. WHO-Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon, France: IARC Press; 2007.

260 - Wolfson AH

Wolfson AH, Snodgrass SM, Schwade JG, Markoe AM, Landy H, Feun LG, et al. The role of steroids in the management of metastatic carcinoma to the brain. A pilot prospective trial. [Am J Clin Oncol 1994 Jun;17\(3\):234-8.](#)

261 - Wong J

Wong J, Hird A, Kirou-Mauro A, Napolskikh J, Chow E. Quality of life in brain metastases radiation trials: a literature review. [Curr Oncol 2008 Oct;15\(5\):25-45.](#)

262 - Wong J

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 Nov 15;75\(4\):1125-31.](#)

263 - Yamanaka K

Yamanaka K, Iwai Y, Yasui T, Nakajima H, Komiyama M, Nishikawa M, et al. Gamma Knife radiosurgery for metastatic brain tumor: the usefulness of repeated Gamma Knife radiosurgery for recurrent cases. [Stereotact Funct Neurosurg 1999;72 Suppl 1:73-80.](#)

264 - Yaneva MP

Yaneva MP, Semerdjieva MA. Assessment of the effect of palliative radiotherapy for cancer patients with intracranial metastases using EORTC-QOL-C30 questionnaire. [Folia Med \(Plovdiv \) 2006;48\(2\):23-9.](#)

265 - Yang SY

Yang SY, Kim DG, Lee SH, Chung HT, Paek SH, Hyun KJ, et al. Pulmonary resection in patients with nonsmall-cell lung cancer treated with gamma-knife radiosurgery for synchronous brain metastases. [Cancer 2008 Apr 15;112\(8\):1780-6.](#)

266 - Yen CP

Yen CP, Sheehan J, Patterson G, Steiner L. Gamma knife surgery for metastatic brainstem tumors. [J Neurosurg 2006 Aug;105\(2\):213-9.](#)

267 - Yi CA

Yi CA, Shin KM, Lee KS, Kim BT, Kim H, Kwon OJ, et al. Non-small cell lung cancer staging: efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0-T whole-body MR imaging. [Radiology 2008 Aug;248\(2\):632-42.](#)

268 - Yokoi K

Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, Machida S, Hirose T, Mori K, et al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. [Chest 1999 Mar;115\(3\):714-9.](#)

269 - Yuh WT

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 Feb;16\(2\):373-80.](#)

Bijlagen

1. functie en beoordelingsschalen

RPA Classificatie

Klasse	Omschrijving
Klasse 1	• KPS $\geq$ 70, leeftijd < 65 jaar • Geen extracraniële metastasen • Primaire tumor onder controle
Klasse 2	Alle andere patiënten met KPS $\geq$ 70
Klasse 3	Alle patiënten met KPS < 70

WHO Performance Status Scale

Graad	Omschrijving
Graad 0	In staat tot alle normale activiteit zonder beperkingen
Graad 1	• Ambulant, kan licht werk uitvoeren • Beperking t.a.v. fysiek inspannende arbeid
Graad 2	• Ambulant en ADL zelfstandig, maar kan geen arbeid verrichten • Meer dan 50% uit bed of stoel gedurende de dag
Graad 3	• Beperkt ADL zelfstandig • In bed of stoel gedurende meer dan 50% van de dag
Graad 4	• Alle patiënten met KPS < 70 • Volledig ADL afhankelijk, geheel bedlegerig of in stoel gezeten

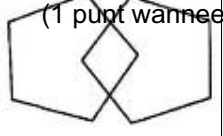
Karnofsky Performance Scale (KPS)

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

Mini Mental State Examination

Naam: _____ Patiëntnummer: _____
 Datum: _____ Onderzoeker: _____
 Visite: _____

Oriëntatie	
1. Kunt u mij vertellen:	
- Welke dag van de week het is?	.../1
- Welke maand het is?	.../1

- Welk jaar het is?	.../1
- Welke datum het vandaag is?	.../1
- Welk seizoen het is?	.../1
2. Kunt u mij vertellen:	
- Op welke afdeling u bent (in welke straat u woont)?	.../1
- In welk ziekenhuis u bent (op welk huisnummer)?	.../1
- In welke stad?	.../1
- In welke provincie?	.../1
- In welk land?	.../1
Inprenting / interpretatie	
3. Ik ga drie woorden opnoemen. Als ik ze alle drie gezegd heb, vraag ik u het rijtje te herhalen: "appel", "tafel", "stuiver"; onthoud deze woorden goed, want over een paar minuten zal ik u vragen het rijtje te herhalen.	.../1
Concentratie / aandacht	
4. Wilt u van de 100 zeven aftrekken en van wat overblijft weer zeven aftrekken en zo doorgaan tot ik stop zeg? (herhaal eventueel driemaal als de persoon stopt, herhaal dezelfde instructie, geef maximaal 1 minuut de tijd; stop na 5 antwoorden)	.../5
Alternatief als patiënt niet wil / kan rekenen: "Wilt u het woord worst spellen? Help de persoon hier evt. bij zodat worst correct wordt gespeld. Zeg dan "Wilt u het nu van achteren naar voren spellen?" (1 punt voor elke correcte positie)	
Inprenting / interpretatie	
5. Kunt u dat rijtje van 3 woorden nog eens opnoemen? (1 punt voor elk goed antwoord)	.../3
Taal / benoeming	
6. Laat een pen of een potlood zien: "Wat is dit?"	.../1
Laat een horloge zien: "Wat is dit?"	.../1
Taal (herhaling)	
7. Wilt u de volgende zin herhalen? "Nu eens dit en dan eens dat" (1 punt als de complete zin goed is)	.../1
Taal (taalbegrip en motorisch uitvoerende functies)	
8. "Ik ga u nu een stuk papier geven. Wilt u het vel papier met uw rechterhand aannemen (1 punt), het in tweeën vouwen (1 punt) en het op tafel leggen (1 punt)?"	.../3
Taal (hardop lezen en begrijpen van gelezen taal)	
9. "Wilt u dit lezen en opvolgen: "SLUIT UW OGEN?"	.../1
Taal (schrijven)	
10. "Wilt u voor mij een zin opschrijven?" (1 punt wanneer de zin betekenis heeft en een onderwerp en een lijdend voorwerp heeft)	.../1
Constructieve praxie	
11. "Wilt u deze figuur natekenen?" (1 punt wanneer de figuur correct is nagetekend)	.../1
	
(Er moet een vierkant te zien tussen de twee vijfhoeken)	
Totaalscore	.../30

2. werkgroep en ondersteuning

Samenstelling werkgroep

Voor de revisie van de (op consensus gebaseerde) richtlijn 'Hersenmetastasen' uit 2004 is vanuit de Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO) een multidisciplinaire werkgroep samengesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die met de diagnostiek en behandeling van hersenmetastasen te maken hebben. Bij het samenstellen van de werkgroep is rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, met een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende betrokken wetenschappelijke- en beroepsverenigingen, alsmede met een spreiding van al dan niet academische achtergrond. Door de betrokken verenigingen is mandatering verleend aan hun vertegenwoordigers. Omdat patiënten met hersenmetastasen vooralsnog geen vertegenwoordiging vanuit een patiëntenvereniging hebben, werd bij deze revisie afgezien van deelname van patiënten.

Deelnemende verenigingen Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)

Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie (NVvN)

Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)

Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie (NVPO)

Nederlands Instituut van Psychologen (NIP)

Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)

Leden

Voorzitter

mw. dr. J.M.M. Gijtenbeek, neuroloog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

Overige leden

dr. L.V. Beerepoot, medisch oncoloog, St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg

dr. W. Boogerd, neuroloog, Nederlands Kanker Instituut / Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis, Slotervaartziekenhuis, Amsterdam

mw. S. Bossmann, nurse practitioner, Universitair Medisch Centrum St Radboud Nijmegen

mw. dr. M. van Dijk, internist-oncoloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

mw. dr. A.C. Dingemans, longarts, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

mw. dr. C. van Es, radiotherapeut-oncoloog, Utrecht Universitair Medisch Centrum, Utrecht, niet actief betrokken (is betrokken geweest bij het initiëren van de werkgroep maar kon vanwege onvoorziene omstandigheden niet aan de totstandkoming van de richtlijn meewerken)

dr. A. de Graeff, medisch oncoloog, Utrecht Universitair Medisch Centrum, Utrecht

dr. P.E.J. Hanssens, radiotherapeut-oncoloog, Gamma Knife Centrum, Tilburg

dr. H.F.M. van der Heijden, longarts, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

dr. M.A.A.M. Heesters, radiotherapeut-oncoloog Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

dr. P.A. M. Hofman, neuroradioloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

dr. R.L.H. Jansen, medisch oncoloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht, niet actief betrokken

drs. E. Kurt, neurochirurg, Medisch Centrum Alkmaar

dr. F. J. Lagerwaard, radiotherapeut-oncoloog, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

mw. prof.dr. J.B. Prins, klinisch psycholoog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

drs. J.H.C. Voormolen, neurochirurg, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

drs. V.K.Y. Ho, epidemioloog/procesbegeleider, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), locatie Utrecht

mw. M.L. van de Kar, ambtelijk secretaris, Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO), Bussum

Ondersteuning methodologie

mw. dr. M. Brink, epidemioloog, IKNL, locatie Utrecht

drs. J.M. van der Zwan, MSc, epidemiologisch onderzoeker, IKNL, locatie Enschede

Leden werkgroep voorgaande revisie (2004)

dr. R.H. Boerman, neuroloog, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem (voorzitter)

dr. W. Boogerd, neuroloog, Nederlands Kanker Instituut / Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis, Slotervaartziekenhuis, Amsterdam

mw. dr. W.M.H. Eijkenboom, radiotherapeut-oncoloog, Daniel den Hoed Kliniek, Rotterdam

dr. P.E.J. Hanssens, radiotherapeut-oncoloog, Dr. Bernard Verbeeten Instituut, Tilburg

dr. R.L.H. Jansen, medisch oncoloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht

dr. F. J. Lagerwaard, radiotherapeut-oncoloog, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

prof.dr. C.J.A. Punt, internist-oncoloog, Academisch Ziekenhuis Nijmegen

drs. J.H.C. Voormolen, neurochirurg, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
 prof.dr. J.T. Wilmink, neuroradioloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht
 dr. J.G. Wolbers, neurochirurg, Academisch Ziekenhuis Dijkzigt, Rotterdam

Financiering en ondersteuning

De richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van het IKNL (voormalig VIKC). De werkgroep werd procedureel, methodologisch en secretarieel ondersteund door het IKNL. Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO heeft ondersteuning geboden bij de literatuursearch voor de wetenschappelijke onderbouwing van de richtlijn.

3. werkwijze

Begin 2008 is door de Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO) en het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) besloten de landelijke richtlijn voor hersenmetastasen uit 2001, na een eerste revisie in 2004, te herzien. De revisie van de richtlijn moet zich richten op het formuleren van evidence-based aanbevelingen op knelpunten rondom de zorg voor patiënten met hersenmetastasen van solide tumoren. Daarnaast zou, waar nodig, redactionele update van teksten van de oude richtlijn plaatsvinden.

Bij de revisie van de richtlijn is gebruikgemaakt van het draaiboek 'Ontwikkelen, implementeren en evalueren van richtlijnen' van het IKNL als leidraad ([link](#)).

Vanuit de LWNO heeft een voorbereidingsgroep zich van maart tot juni 2008 beziggehouden met het opstellen van een plan van aanpak en het formeren van de richtlijnwerkgroep (zie [bijlage 2](#)). In het najaar van 2008 is een online enquête uitgezet onder professionals verantwoordelijk voor de zorg van patiënten met hersenmetastasen ter inventarisatie van knelpunten in deze zorg (zie [bijlage 4](#)). Deze is verspreid naar de leden van de LWNO, de relevante wetenschappelijke en beroepsverenigingen, en naar de regionale tumorwerkgroepen van het IKNL. Na analyse van de uitkomst van de inventarisatie stelde de richtlijnwerkgroep de meest relevante knelpunten vast, en deze werden vertaald naar acht uitgangsvragen voor evidence-based uitwerking (zie [bijlage 4](#)).

Voor beantwoording werd per uitgangsvraag een subwerkgroep samengesteld bestaande uit twee of drie werkgroepleden. De systematische zoekacties naar relevante literatuur op basis van de uitgangsvragen zijn uitgevoerd door het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO in samenwerking met de verschillende subwerkgroepen. Hierbij is gezocht in de elektronische databases van Pubmed, EMBASE en de Cochrane Library volgens afgesproken zoekcriteria: literatuur daterend vanaf 2004 en Engelstalig geschreven publicaties. De zoekacties werden aangevuld door handmatige zoekacties verricht op basis van de referentielijsten van relevante publicaties. Hierna verrichtten subwerkgroepleden selectie uit van relevante studies op basis van 1) abstracts, en 2) volledige artikelen. Voor beantwoording van uitgangsvraag 4 (zie [bijlage 4](#)) bleek geen relevante literatuur beschikbaar, en de betreffende subwerkgroep heeft de vraag daarom beantwoord op basis van consensus.

De geselecteerde literatuur is door twee medewerkers van het IKNL onafhankelijk beoordeeld op methodologische kwaliteit aan de hand van 'evidence-based richtlijnontwikkeling' (CoCanCPG)-beoordelingsformulieren, samengevat en gegradeerd naar de mate van bewijs (zie [bijlage 5](#)). De subwerkgroepleden hebben vervolgens, samen met medewerkers van het IKNL, de literatuur beschreven en wetenschappelijke conclusies, overwegingen en aanbevelingen geformuleerd. (Hoofdstuk [Diagnostiek bij onbekende primaire tumor](#) en [Histologische verificatie van een voor hersenmetastase verdachte afwijking bij een patiënt bekend met een maligniteit, SRS / neurochirurgische resectie met of zonder WBRT, Systemische therapie van symptomatische hersenmetastasen, Synchronie hersenmetastasen, Asymptomatische hersenmetastasen, Recidief hersenmetastasen](#))

Voor redactionele update van de bestaande richtlijn zijn eveneens werkgroepleden aangesteld. De update betrof met name de neuroradiologische diagnostiek, beslissing tot behandeling, symptomatische behandeling en psychosociale zorg en begeleiding. Deze onderwerpen zijn met relevante literatuur onderbouwd en geactualiseerd, er is echter voor deze delen van de richtlijn geen systematische literatuursearch verricht. (Hoofdstuk [Epidemiologie en etiologie, Anamnese en neurologisch onderzoek](#) en [Neuroradiologische diagnostiek, Beslissing tot behandeling](#) en [Whole Brain Radiotherapy \(WBRT\), Symptomatische behandeling bij hersenmetastasen, Follow-up, Hersenmetastasen en rijvaardigheid](#) en [Psychosociale zorg en begeleiding](#))

Alle teksten zijn tijdens plenaire vergaderingen besproken en na verwerking van het commentaar geaccordeerd. De werkgroep heeft van december 2008 tot en met oktober 2010 gewerkt aan de tekst voor de conceptrichtlijn. De conceptrichtlijn werd op 2 november 2010 ter commentaar aangeboden aan de leden van de LWNO, de relevante wetenschappelijke- en beroepsverenigingen en aan de regionale werkgroepen van het IKNL. Namens het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) is commentaar geleverd door de heer J. van der Laan. Na verwerking van het commentaar is de richtlijn op 10 maart 2011 door de voltallige werkgroep vastgesteld en op 11 maart 2011 ter autorisatie naar de volgende verenigingen gestuurd:

Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
 Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie (NVvN)
 Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
 Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
 Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
 Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
 Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie (NVPO)
 Nederlands Instituut van Psychologen (NIP)
 Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)

De richtlijn is op 1 juli 2011 geautoriseerd voor gebruik.

4. knelpunten uit de praktijk en uitgangsvragen

Knelpunteninventarisatie

Zoals in de aanleiding genoemd is de revisie van de richtlijn gebaseerd op beantwoording van knelpunten in de zorg rondom patiënten met hersenmetastasen, volgend uit een knelpuntinventarisatie gehouden in het veld bij professionals. De professionals hebben de volgende knelpunten als belangrijk aangegeven:

Diagnostiek
1. In welke gevallen is histologische verificatie van een voor hersenmetastase verdachte afwijking noodzakelijk?
• na welk tijdsinterval tussen metachrone presentatie van hersenmetastasen en vorige primaire dan wel metastatische tumoractiviteit?
2. Waaruit bestaat de optimale screening bij patiënten die zich initieel presenteren met hersenmetastasen bij onbekende primaire tumor?
• Wat is de rol van whole body PET-scan?
3. Bij welke patiënten is een CT hersenen voldoende en bij welke patiënten is een MRI hersenen noodzakelijk?
Neurochirurgie
4. Wat is de rol van neurochirurgie in de primaire behandeling van hersenmetastasen, gezien de beschikbaarheid van radiochirurgie?
Radiotherapie en radiochirurgie
5. Welke patiënten komen in aanmerking voor totale schedelbestraling?
6. Wat zijn de 'evidence-based' richtlijnen voor het uitvoeren van radiochirurgie?
• zijn er selectiecriteria op basis van nieuwe tumorspecifieke RTOG-classificaties of andere scoresystemen? • bestaat er een maximum aantal hersenmetastasen? • wat is de optimale follow-up na radiochirurgie? • zijn er nieuwe gegevens over combinatie radiochirurgie en totale schedelbestraling?
7. Is postoperatieve totale schedelbestraling altijd noodzakelijk?
• na resectie? • na (stereotactisch) biops?

8. Wat is het beleid bij multiple hersenmetastasen waarvan een te groot is voor radiochirurgie?
Systemische behandeling
9. Wat is de plaats van systemische therapie van symptomatische hersenmetastasen (chemotherapie, hormonale therapie, tyrosinekinaseremmers en andere (nieuwe) middelen)?
• wat zijn de indicaties? • welke interacties zijn er met radiotherapie en radiochirurgie? • wat zijn de cerebrale bijwerkingen?
Ondersteunende medicatie
10. Wat is het beleid bij symptomatische behandeling bij hersenmetastasen?
• welke medicatie is beschikbaar, en hoe dient medicatie te worden gedoseerd? • kan prophylactische medicatie worden toegediend? • wat zijn onderlinge interacties? • wat is het beleid in de palliatieve fase? • wat is het beleid in de (pre)terminale fase?
Palliatieve zorg
11. Welke medicatie kan worden gegeven?
12. Welke richtlijnen gelden op dit gebied?
Speciale situaties
13. Wat is het beleid bij patiënten met asymptomatische hersenmetastasen?
14. Wat is het beleid bij patiënten met synchrone hersenmetastasen?
15. Wat is het beleid bij recidief hersenmetastasen?

Uitgangsvragen

De door professionals als meest relevant geachte knelpunten zijn door de voorbereidingsgroep uitgewerkt tot uitgangsvragen. Deze dienden als basis voor het zoeken in de wetenschappelijke literatuur:

1. Waaruit bestaat de optimale screening bij patiënten die zich initieel presenteren met hersenmetastasen bij onbekende primaire tumor?
2. In welke gevallen en binnen welk tijdsinterval tussen presentatie van hersenmetastasen en vorige primaire dan wel metastatische tumoractiviteit is histologische verificatie van de diagnose hersenmetastasen noodzakelijk?
3. Wat is de plaats van radiotherapie/neurochirurgie/totale schedelbestraling in de behandeling van patiënten met hersenmetastasen?
4. Is postoperatieve totale schedelbestraling altijd noodzakelijk na chirurgische resectie van hersenmetastasen?
5. Wat is de plaats van systemische behandeling (chemotherapie, hormonale therapie, tyrosinekinaseremmers en andere (nieuwe) middelen) in de behandeling van hersenmetastasen, en wat zijn de indicaties?
6. Wat is het beleid bij patiënten met synchrone hersenmetastasen?
7. Wat is het beleid bij patiënten met asymptomatische hersenmetastasen?
8. Wat is het beleid bij patiënten met recidief hersenmetastasen na eerdere behandeling van hersenmetastasen?

5. wetenschappelijke onderbouwing

Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, dat hieronder is weergegeven. Hierdoor is voor gebruikers transparant gemaakt op welke literatuur en overwegingen de aanbevelingen van de richtlijn zijn gebaseerd.

Beschrijving van de literatuur en formulering van conclusies

De aanbevelingen in deze richtlijn, als antwoorden op de uitgangsvragen, zijn, voor zover mogelijk, gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De geselecteerde artikelen zijn beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs, waarbij onderstaande indeling is gebruikt.

Tabel 1. Diagnostische tests: indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht

Niveau	Omschrijving
A1	Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische test
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test, en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische test een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en van de onderzochte populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld werkgroepleden)

Tabel 2. Interventiestudies (preventie of therapie): indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht

Niveau	Omschrijving
A1	Systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en met voldoende omvang en consistentie
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt -controle-onderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)

Tabel 3. Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

Niveau van bewijs	Conclusie gebaseerd op
1	minimaal 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	minimaal 1 onderzoek van niveau A2, B of C
4	mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)

De bovenstaande indeling (tabel 3) is vooral geschikt voor het beoordelen van de waarde van therapeutische interventies. De waarde van diagnostische en prognostische factoren kunnen niet door gerandomiseerd onderzoek worden beoordeeld. Derhalve kan voor deze vaak zeer uitgebreid onderzochte factoren, hooguit een niveau 3 worden aangegeven.

Overige overwegingen

Voor totstandkoming van de aanbevelingen zijn naast het wetenschappelijk bewijs ook andere aspecten van belang, bijvoorbeeld (algemeen gedeelde) patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale

apparatuur, technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs ook andere aspecten 12 van belang zoals het patiëntenperspectief, organisatorische aspecten en kosten. Deze aspecten worden besproken onder 'Overige overwegingen'. Hiermee worden de conclusies uit de literatuur in de context van de dagelijkse praktijk geplaatst en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met de overige overwegingen.

Aanbevelingen

De uiteindelijk geformuleerde aanbevelingen zijn het resultaat van de wetenschappelijke conclusie, waarbij de overige overwegingen in acht worden genomen. De besluitvorming hierover binnen de werkgroep wordt in hoge mate geleid door de wetenschappelijke evidentie die ten aanzien van de richtlijn en onderdelen ervan is gevonden. Bij een laag niveau van evidentie wordt op basis van consensus besloten. Indien geen consensus kan worden bereikt, wordt hiervan melding gemaakt in de richtlijn. Besluitvorming vond te allen tijde in de plenaire werkgroep plaats.

6. verantwoording

Het Intergraal Kankercentrum Nederland bevordert dat mensen met kanker en hun naasten zo dicht mogelijk bij huis toegang hebben tot een samenhangend en kwalitatief verantwoord zorgaanbod. Het Intergraal Kankercentrum Nederland is opgericht om behandeling, zorg en klinisch onderzoek binnen de oncologie te verbeteren. Daarnaast heeft het een taak in het opzetten en ondersteunen van netwerken voor palliatieve zorg.

Het Intergraal Kankercentrum Nederland werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast deze ontwikkeling van richtlijnen faciliteert het Intergraal Kankercentrum Nederland ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

De leidraad voor de ontwikkeling van de richtlijnen voor oncologische en palliatieve zorg is het AGREE instrument. Dit instrument is gemaakt voor de beoordeling van bestaande, nieuwe en herziene richtlijnen. Het AGREE instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaglegging als de kwaliteit van bepaalde aspecten van de aanbevelingen. Het beoordeelt de kans dat een richtlijn zijn gewenste doel zal behalen, maar dit de daadwerkelijke impact op patiëntuitkomsten.

Het AGREE instrument is opgebouwd uit 23 items verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte dimensie van kwaliteit van richtlijnen, namelijk:

Onderwerp en doel betreft het doel van de richtlijn de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is.

- *Betrokkenheid van belanghebbenden* richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.
- *Methodologie* hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien.
- *Helderheid en presentatie* gaat over het taalgebruik en de vorm van de richtlijn.
- *Toepassing* houdt verband met de mogelijke organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn.
- *Onafhankelijkheid van de opstellers* betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van mogelijke conflicterende belangen van leden van de werkgroep (zie [bijlage 7](#)).

7. onafhankelijkheid werkgroepleden

Alle leden van de richtlijnwerkgroep hebben verklaard onafhankelijk te hebben gehandeld bij het opstellen van de richtlijn. Aan alle leden is gevraagd een belangenverklaring in te vullen waarin ze hun banden met de farmaceutische industrie aangeven bij de start en het einde van het richtlijntraject. Een overzicht van de aangegeven belangen is hieronder weergegeven. De overige werkgroepleden hebben verklaard geen belangen te hebben.

Lid	Firma	Activiteit	Overig
Dr. L.V. Beerepoot		consultatie / advisering	

	<i>Pfizer</i> <i>Merck</i> <i>Cephalon</i>		congres congres congres
Dr. W. Boogerd	<i>Mundipharma</i>		congres
Dr. M. van Dijk	<i>Schering Plough</i>		congres
Dr. A.C. Dingemans	<i>Roche</i> <i>Lilly</i> <i>Astra Zeneca</i> <i>Glaxo</i>	consultatie / advisering / wetenschappelijk onderzoek consultatie / advisering consultatie / advisering / wetenschappelijk onderzoek consultatie / advisering / wetenschappelijk onderzoek	congres cursus
Dr. C.A. van Es	<i>Elektra</i>		congres
Dr. A. de Graeff	<i>Nycomed</i> <i>Wyeth</i>	consultatie / advisering consultatie / advisering	
Dr. P.A.M. Hofman	<i>Strijker NL B.V.</i> <i>Medtronics Spinal</i> <i>Bayer Health Care</i> <i>Johnson & Johnson</i>		congres congres congres congres
Dr. H.F.M. van der Heijden	<i>Astra Zeneca</i> <i>Sanofi Aventis</i> <i>Lilly</i> <i>Roche</i>	consultatie / advisering consultatie / advisering consultatie / advisering / wetenschappelijk onderzoek	congres congres congres congres
Dr. R.L.H. Jansen	<i>Pfizer</i> <i>Roche</i> <i>Sanofi Aventis</i> <i>Diverse firma's</i>	wetenschappelijk onderzoek studies	congres congres congres
Dr. F.J. Lagerwaard	<i>Roche Nederland</i> <i>Roche NL-longadviesraad</i> <i>Brain Lab</i> <i>Varian Medical Systems</i>	wetenschappelijk onderzoek consultatie / advisering	congres congres

8. gebruikte afkortingen

BBB	Blood Brain Barrier
CR	Complete Remission
CT	Computertomography
CZS	Central Nervous System
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GPA	Graded Prognostic Assessment
IMRT	Intensity-Modulated Radiotherapy
KPS	Karnofsky Performance Status
MMSE	Mini Mental State Examination
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRS	Magnetic Resonance Spectroscopy
MTC	Magnetisation Transfer Contrast
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
PCI	Prophylactic Cranial Irradiation
PET	Positron Emission Tomography
PR	Partial Remission
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RPA	Recursive Partitioning Analysis
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCLC	Small Cell Lung Cancer
SRS	Stereotactic Radio Surgery
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitors
WBRT	Whole Brain Radiotherapy

Notities

Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie)

A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	gerandomiseerd, vergelijkend, klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie
B	gerandomiseerde, klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek)
C	niet-vergelijkend onderzoek
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Voor artikelen betreffende diagnostiek

A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd, goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
C	niet-vergelijkend onderzoek
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Niveau van bewijs van de conclusies

1	tenminste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	tenminste één onderzoek van niveau A2, B of C
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Disclaimer

Disclaimer:

De informatie op de website www.oncoline.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. De Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. De VIKC stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de VIKC middels e-mail: oncoline@vijkc.nl.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden.

De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren.

De VIKC draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website berusten bij de VIKC en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van de VIKC en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan de VIKC, Postbus 19001, 3501 DA Utrecht. De VIKC behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website www.oncoline.nl of naar richtlijnen op deze website.

Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

Externe links

De website www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan de VIKC worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. De VIKC heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door de VIKC vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.