

# **HERSENMETASTASEN**

**Landelijke richtlijn**

**Versie 2.1**

---

Regio: Vereniging van Integrale Kankercentra  
Datum goedkeuring: 01-11-2004  
Methodiek: Evidence based  
Verantwoording: Landelijke werkgroep neuro-oncologie

# Inhoudsopgave

<b>Algemeen</b> .....	<b>1</b>
<b>Diagnostiek</b> .....	<b>3</b>
<u>Incidentie en relatie met systemische maligniteiten</u> .....	3
<u>Anamnese en neurologisch onderzoek</u> .....	3
<u>Neuroradiologische diagnostiek</u> .....	4
<u>Diagnostiek bij onbekende primaire tumor</u> .....	4
<u>Diagnostiek systematische progressie bij bekende tumor</u> .....	5
<b>Behandeling</b> .....	<b>7</b>
<u>Beslissing tot behandeling</u> .....	7
<u>Behandeling epilepsie en oedeem</u> .....	8
<u>Radiotherapie</u> .....	9
<u>Whole Brain Radiotherapy (WBRT)</u> .....	9
<u>Stereotactische radiochirurgie/ radiotherapie (SRC/SRT)</u> .....	9
<u>Postoperatieve WBRT en SRC/SRT</u> .....	11
<u>Neurochirurgie</u> .....	11
<u>Chemotherapie</u> .....	12
<u>Recidief hersenmetastasen</u> .....	14
<b>Begeleiding</b> .....	<b>15</b>
<u>Voorlichting</u> .....	15
<u>Communicatie</u> .....	15
<b>Functie en beoordelingsschalen</b> .....	<b>17</b>
<b>Stroomdiagram</b> .....	<b>19</b>
<b>referenties</b> .....	<b>20</b>
<b>bijlagen</b> .....	<b>26</b>
<b>notities</b> .....	<b>27</b>

# Algemeen

Het optreden van hersenmetastasen (HM) is een van de meest voorkomende neuro-oncologische problemen. De standaardbehandeling bestond tot voor kort uit radiotherapie, eventueel gecombineerd met voorafgaande excisie van de HM. Er is er een beperkt aantal tumoren waarvan de HM bij voorkeur eerst met systemische chemotherapie worden behandeld. De beleidsbeslissingen moeten daarbij genomen worden tegen de achtergrond van de prognose van de onderliggende ziekte; de mediane overleving van patiënten met HM is korter dan een halfjaar en het doel van de behandeling is een optimale levenskwaliteit gedurende deze periode. Overigens zijn er wel patiënten met een te verwachten langere overlevingsduur; dit betreft vooral diegenen met een solitaire HM van een mammacarcinoom of een niet-kleincellig longcarcinoom.

In het licht van deze overwegingen is duidelijk dat multidisciplinaire samenwerking noodzakelijk is. Ten einde bij te dragen aan een verbetering van de kwaliteit van zorg en steun te bieden bij het nemen van de vaak moeilijke beleidsbeslissingen, is er onder auspiciën van de Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie een werkgroep ingesteld om richtlijnen voor de behandeling van HM op te stellen. Deze werkgroep is samengesteld uit vertegenwoordigers van de neurologie, neurochirurgie, radiotherapie, medisch oncologie en neuroradiologie uit verschillende delen van het land. Zij zijn door hun wetenschappelijke verenigingen gemandateerd voor deze werkgroep. De keuze van onderwerpen is gebaseerd op de dagelijkse praktijk, waarbij is gepoogd om de overwegingen die ten grondslag liggen aan het diagnostisch en therapeutisch handelen per discipline zoveel mogelijk uit te werken ten behoeve van een beter onderling begrip tussen de samenwerkende specialisten. Daarnaast wordt een aantal bijzondere situaties besproken welke in de ervaring van de landelijke werkgroep regelmatig voorkomen. De richtlijn wordt besloten met een overzicht in de vorm van een stroomdiagram, bedoeld voor de klinische praktijk.

De kwaliteit van de wetenschappelijke bewijsvoering wordt aangegeven in bewijsklassen:

- Bewijsklasse I berust op wetenschappelijke gegevens uit gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek;
- Bewijsklasse II is gebaseerd op case-control of cohortonderzoeken.

In alle andere gevallen baseren wij onze mening op de beschikbare literatuur, hoofdzakelijk bestaande uit meestal retrospectief ongecontroleerd onderzoek, en onze eigen ervaring.

De richtlijnen zijn niet bindend en kunnen niet gebruikt worden om behandelingen dwingend in te stellen. In veel situaties ontbreekt immers klasse I bewijs en zal dit in de nabije toekomst waarschijnlijk niet worden geleverd vanwege de zeldzaamheid van bepaalde complicaties, het ontbreken van voldoende vergelijkbare patiënten of vanwege de onmogelijkheid om vergelijkend onderzoek te doen bij reeds geaccepteerde behandelingen. Daarnaast is de keuze voor een behandeling van een patiënt met HM sterk geïndividualiseerd. Om deze redenen adviseren wij om beleidsbeslissingen ten aanzien van de behandeling altijd in multidisciplinair verband te nemen. Dit kan ons inziens het beste gebeuren in een oncologische werkgroep, waaraan een longarts (of medisch oncoloog), een radiotherapeut, een neurochirurg, een neuroloog en een neuroradioloog deelnemen. De beleidsoverwegingen dienen bij voorkeur genotuleerd te worden of tenminste aangetekend te worden in de medische status.

*Voorwoord 1<sup>ste</sup> herziene versie (september 2004)*

De afgelopen jaren heeft de toepassing van stereotactische bestraling een grote vlucht genomen. Er wordt onderscheid gemaakt in stereotactische radiochirurgie (SRC: eenmalige hoge bestralingsdosis via een stereotactische aflevering met een precisie beter dan 1 mm) en stereotactische radiotherapie (SRT: gefractioneerde stereotactische bestraling met een afleveringsnauwkeurigheid van ongeveer 2 mm en geïndiceerd voor tumoren met een diameter groter dan bijv. 25–30 mm). Dit onderscheid is voor de praktijk niet belangrijk. Sommige neurochirurgen adviseerden de neurologen in hun regio al enige jaren geleden om ook solitaire HM primair met deze methode te behandelen. Dit advies werd ingegeven door de veel

lagere belasting voor de patiënt in vergelijking met de chirurgische extirpatie. De stereotactische behandeling kan namelijk poliklinisch in 1 sessie worden uitgevoerd zonder mortaliteit, terwijl de chirurgische behandeling een opname van 3–5 dagen betekent en een intrinsieke chirurgische mortaliteit en morbiditeit heeft. Daarnaast speelde de regionale beschikbaarheid van de apparatuur voor SRC/SRT een rol. Inmiddels is er voldoende capaciteit beschikbaar om in principe alle Nederlandse patiënten binnen 2 weken met SRC of SRT te behandelen. Eventueel kan ook worden uitgeweken naar buitenlandse centra in het grensgebied.

Deze ontwikkeling van de praktijk maakte het noodzakelijk om de richtlijn versneld te herzien. Daarbij moet worden aangetekend dat er geen klasse I bewijs is geleverd voor de meerwaarde van SRT/SRC boven neurochirurgische behandeling. Er is namelijk nooit een prospectief gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd dat beide modaliteiten heeft vergeleken. Het is echter ook niet waarschijnlijk dat zulk onderzoek er zal komen, vanwege de slechte prognose van deze patiënten: de behandeling is palliatief en gericht op een goede kwaliteit van overleven. Het risico en de belasting van operatieve behandeling zijn onevenredig groot in vergelijking met SRT/SRC en de opbrengst van een trial zou de moeite en de kosten hoogstwaarschijnlijk niet rechtvaardigen.

Daarnaast heeft ons het nodige commentaar bereikt over de opzet van de richtlijn:

- De opmaak van de huidige versie is daarom gewijzigd. De stellingen worden direct gevolgd door de tekst en de referenties. Het aantal referenties is ingekort.
- De paragraaf over neurochirurgie is herzien en sluit aan bij de paragraaf over SRC/SRT.
- Ten aanzien van de toepassing van chemotherapie voor de behandeling van HM is er nog weinig ontwikkeling. Wij achten het nut van toepassing van Temozolomide als standaardbehandeling van HM niet bewezen.
- De sectie bijzondere situaties is vervallen, omdat deze betrekking had op vooral chirurgische problemen. Deze zijn opgenomen in de paragraaf over neurochirurgie.
- Het [stroomdiagram](#) is herzien.

*Dolf Boerman, namens de richtlijncommissie  
25 november 2004*

# Diagnostiek

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

*Hersenmetastasen worden in 75% van de gevallen veroorzaakt door een drietal tumoren: longcarcinoom (vooral kleincellig en adenocarcinoom), mammacarcinoom en melanoom. In driekwart van de patiënten is er sprake van elders manifeste gedissemineerde ziekte.* <sup>1 2</sup>

Volgens obductiebevindingen bedraagt de incidentie van hersenmetastasen bij patiënten met solide tumoren 20%, waarvan ongeveer de helft gedurende het leven wordt gediagnosticeerd. Vrijwel elke systemische tumor kan uitzaaien naar het CZS, maar er bestaat een duidelijke relatie met bepaalde type tumoren: 55–75% van de HM is afkomstig van longcarcinomen, mammacarcinomen en melanomen. Daarnaast blijft bij 5–10% de primaire tumor onbekend. Bij radiologisch onderzoek blijkt bijna de helft van de patiënten met HM een enkelvoudige metastase te hebben.

## Anamnese en neurologisch onderzoek

*De basis van de diagnostiek wordt gevormd door anamnese en neurologisch onderzoek. Dit wordt bij voorkeur verricht door een neuroloog. Het is van belang om de functionele toestand van de patiënt vast te leggen volgens een van de algemeen gebruikte scoringssystemen (WHO of Karnofsky schaal, vide infra).* <sup>1 2 3 4 5</sup>

De meest voorkomende presenterende verschijnselen zijn hoofdpijn (25–50%), intellectuele en gedragsstoornissen (25–35%), epileptische insulten (15%), loopstoornissen (10–20%) en focale uitval (15–30%). Afwijkingen bij neurologisch onderzoek worden vaker gevonden dan men zou verwachten op grond van de anamnese. Ongeveer 75% van de patiënten heeft hogere cerebrale functiestoornissen. De helft heeft focale zwakte, waarvan de patiënt zich overigens niet altijd bewust is. De loopstoornis heeft vaak karakteristieken van een frontale ataxie. Sensibele en visuele stoornissen zijn relatief zeldzaam. Slechts 25% van de patiënten heeft papiloedeem. Er is geen klassiek klinisch syndroom en het ontbreken van een typische tumorhoofdpijn, focale neurologische afwijkingen of papiloedeem sluit een HM zeker niet uit. Richtinggevend is vooral dat HM meestal voorkomen bij patiënten met een bekende primaire tumor. Juist bij deze patiënten moet daarom snel aanvullende diagnostiek verricht worden. Dit geldt voor elke vorm van hoofdpijn bij een patiënt met gemetastaseerde ziekte: er is gebleken dat bij 15–20% van patiënten met kanker en hoofdpijnklachten sprake is van HM. <sup>6</sup> Overigens zijn neurologische klachten en verschijnselen bij patiënten met kanker vaak multi-causaal bepaald en moet er behalve naar HM ook naar andere, met name metabole en toxische, oorzaken gezocht worden.

De 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 gelijkend op een CVA; bij ongeveer 5% is er overigens werkelijk sprake van een CVA in de vorm van een bloeding in een metastase. Bij 5–10% zijn de metastasen asymptomatisch en worden deze bij toeval aangetoond tijdens screenings-onderzoek. Het verdient aanbeveling om de functionele toestand van de patiënt vast te leggen met een algemeen aanvaard scoringssysteem, zoals de Karnofsky, WHO of Rankin schalen (Zie hoofdstuk [Begeleiding](#)). Het behandelingsbeleid is namelijk mede gebaseerd op deze schalen (Karnofsky score >70, WHO 1(2) dwz. tenminste ADL zelfstandig).

## Neuroradiologische diagnostiek

*De MRI-scan met gadolinium (Gd) is het onderzoek van keuze voor het aantonen van HM ([bewijsklasse II](#)). Indien deze niet beschikbaar is kan een CT-scan worden vervaardigd; deze moet altijd met en zonder contrast ten einde metastasen met voldoende zekerheid aan te tonen (sensitiviteit >90%, specificiteit 70–80%). Bij de toepassing van SRC/SRT is het nóg belangrijker dan voorheen dat alle aanwezige metastasen worden gedetecteerd en nauwkeurig gelokaliseerd. MRI verdient hierbij duidelijk de voorkeur. Een negatieve CT-scan bij een patiënt met verschijnselen van een focale CZS laesie sluit een HM niet uit en rechtvaardigt een MRI scan ([bewijsklasse I](#)). [7](#) [8](#) [9](#) [10](#) [11](#) [12](#) [13](#) [14](#) [15](#) [16](#) [17](#) [18](#) [19](#) [20](#)*

Een MRI-scan met gadolinium is de beste diagnostische test voor het aantonen van hersenmetastasen ([bewijsklasse 2](#)). [7](#) [17](#) [18](#) De beperkte beschikbaarheid van de MRI laat niet toe dat alle patiënten met een verdenking op hersenmetastasen primair met een MRI-scan onderzocht worden. De diagnose kan meestal wel gesteld worden met een CT-scan, waarbij moet worden aangetekend dat een CT-scan zonder contrast tegenwoordig niet langer als adequaat diagnostisch onderzoek kan worden beschouwd. De sensitiviteit van een CT-scan met contrast voor de detectie van hersenmetastasen bij symptomatische patiënten is ongeveer 90%. [21](#) Indien er geen MRI-scan beschikbaar is kan bij twijfelgevallen de detectie worden verbeterd door gebruik van een dubbele dosis contrast gevolgd door een verlate opname na 1 uur. [17](#) [18](#) [19](#) [20](#) Kleinere HM in de hersenstam en het cerebellum gebied kunnen worden gemist. Patiënten met gemetastaseerde solide tumoren en focale CZS verschijnselen hebben een a priori kans op hersenmetastasen van meer dan 90%. [10](#) [16](#) Bij deze patiënten bevelen wij aan om in alle gevallen een aanvullende MRI-scan te laten verrichten, alvorens te besluiten dat er geen HM aanwezig is. Beslissingen ten aanzien van behandeling zijn in de eerste plaats afhankelijk van het aantal metastasen.----- Wij menen dat een MRI-scan met gadolinium noodzakelijk is voor het bepalen van het behandelingsplan bij iedere patiënt met 1 HM op een CT-scan. Bij multipole HM kan hier van worden afgezien als verdere diagnostiek geen consequenties heeft ivm de klinische toestand, het aantal of de omvang van de HM (zie ook hoofdstuk [beslissing tot behandeling](#)). Bij meer dan 3, –of soms 4–, HM komt de patiënt meestal niet meer in aanmerking voor SRC/SRT.

HM tonen zich typisch als fel aan-kleurende, ringvormige afwijkingen met veel oedeem. Bij meervoudige laesies zal de differentiaal diagnose in de regel weinig problemen opleveren. Bij enkelvoudige 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 vals-positieve beoordeling ligt -in de orde van grootte van 5–10%. [10](#) [16](#) Er is ook een kans dat een metastase niet als zodanig wordt herkend vanwege een bijzondere locatie of een afwijkend radiologisch aspect; de afwezigheid van aankleuring of omgevend oedeem sluit een metastase niet uit. Hersenmetastasen kunnen zich ook in een ongebruikelijke locatie bevinden zoals: de hypofyse, glandula pinealis of plexus chorioideus. Daarnaast vertoont een aantal HM bloedingen, met name bij melanomen, choriocarcinomen, brochuscarcinoom en niercelcarcinoom en kan een HM als een cyste imponeren. Verkalkingen zijn zeer zeldzaam en komen voor bij osteosarcoom en colorectaalcarcinoom metastasen.

Bovenstaande overwegingen zijn redenen te meer om een lage drempel te hanteren betreffende het verrichten van een biopsie bij twijfel over de precieze aard van de laesie.

## Diagnostiek bij onbekende primaire tumor

*Indien er geen primaire maligniteit bekend is wordt het onderzoek vooral bepaald door tractusspecifieke klachten en het lichamenlijk onderzoek inclusief rectaal toucher, onderzoek van de mammae en van de huid ([bewijsklasse II](#)). Het laboratoriumonderzoek bestaat uit routine bloedonderzoek en leverfuncties, bij verdenking op een kiemceltumor aangevuld met bepaling van  $\beta$ -HCG en AFP. In afwezigheid van specifieke klachten en afwijkingen kan het aanvullend radiologisch onderzoek beperkt blijven tot een X thorax, bij negatief resultaat aangevuld met een CT-thorax inclusief boven-buik, omdat in deze gevallen 70–90% van de HM afkomstig is uit de longen. Bij vrouwen met een onbekende primaire tumor wordt het onderzoek op indicatie aangevuld met een mammogram ([bewijsklasse II](#)). Het onderzoek naar een*

*primaire tumor neemt bij voorkeur niet meer dan 1–2 weken in beslag met het oog op progressie van de HM en het ontbreken van klinische consequenties van meer uitgebreid onderzoek naar extracraniele tumoractiviteit. Indien er geen primaire tumor aantoonbaar is gebleken dient een neu-rochirurgische ingreep (biopsie of resectie) ter histologische bevestiging sterk overwogen te worden, vooral bij een solitaire HM, maar ook bij multiple HM bij een RPA klasse 1 patiënt.* [22](#) [23](#) [24](#) [25](#) [26](#) [27](#) [28](#)

Bij ongeveer 5 tot 10% van de patiënten met hersenmetastasen presenteert de maligniteit zich met de hersenmetastase(n). Meestal ( $\pm$  60%) is de primaire tumor een longcarcinoom, in  $\pm$  20% blijft de primaire tumor ondanks uitgebreid onderzoek onbekend. Bij obductie blijkt er toch vaak een longcarcinoom aanwezig te zijn. Daarnaast is er soms sprake van een melanoom, kiemceltumor, mammacarcinoom, niercelcarcinoom of een tractus digesti-vuscarcinoom en zeer sporadisch een andere tumor. Dit is reden om in eerste instantie overleg te plegen met een longarts betreffende het aanvullende onderzoek. Vanwege de lage opbrengst in relatie tot de belasting van uitgebreid aanvullend onderzoek, verdient het aanbeveling in voorkomende gevallen alleen onderzoek te doen naar primaire tumoren met behandelingsconsequenties voor de primaire tumor, zoals mamma-, testis-, ovarium-, en schildkliercarcinoom. Bij presentatie met een bloeding in een tumor of een schijnbaar primaire hersenbloeding moet men denken aan metastasen van een melanoom of kiemceltumor. Soms is door de aanwezigheid van melanine (hoog signaal T1 zonder contrast) de MRI-scan karakteristiek voor een hersenmetastase van een melanoom. Aanvullend onderzoek naar de primaire tumor is afhankelijk van de kans op langdurige remissie bij behandeling van het tumorproces. Er is geen verschil in gemiddelde overleving tussen patiënten bij wie de primaire tumor wel en diegenen bij wie de primaire tumor niet gevonden wordt ([bewijsklasse II](#)). [25](#) [26](#) [27](#) [28](#) Anamnese en lichamelijk onderzoek (inclusief huid, mammae en testes) geeft aanwijzingen voor de primaire tumor in  $\pm$  30% van de patiënten. Het laboratoriumonderzoek moet bestaan uit routine bloedonderzoek met leverfuncties. Bepaling van  $\beta$ -HCG en AFP zijn zinvol bij verdenking op een kiemceltumor. Dit geldt ook indien bij histologisch onderzoek van de HM of een andere lokalisatie een slecht gedifferentieerd adenocarcinoom of ongedifferentieerd carcinoom gevonden wordt. De bepaling van het prostaat specifiek antigeen (PSA) wordt wel aanbevolen bij een onbekende primaire tumor op andere locaties, maar is bij een HM minder zinvol, omdat prostaatcarcinomen zeer zelden naar het CZS metastaseren en zich zo goed als nooit presenteren met een HM.

Het aanvullend radiologisch onderzoek bestaat in eerste instantie uit een X-thorax. In ongeveer 60 tot 80% toont deze afwijkingen (primaire tumor en/of metastasen). Indien er geen sprake is van enige kans op langdurige remissie na behandeling (d.w.z. onbehandelbare HM en/of resectabele longtumor) zal door de longarts materiaal voor cytologie of histologie verkregen dienen te worden ter differentiatie tussen kleincellig of niet-kleincellig longcarcinoom in verband met verschil in behandeling. Bij niet diagnostische X-thorax of bij aanwijzing voor een resectabel niet-kleincellig longcarcinoom bij behandelbare HM wordt een CT-thorax verricht, bij voorkeur aansluitend met coupes door de bovenbuik ter uitsluiting van tumorlocalisatie in lever en bijnier. Als alternatief voor CT-bovenbuik kan eventueel een echo bovenbuik vervaardigd worden: dit onderzoek heeft dezelfde sensitiviteit voor het aantonen van een levermetastase. Een mammogram wordt aanbevolen bij vrouwen met een onbekende primaire tumor. Een mammacarcinoom dat zich presenteert met een HM is echter een grote zeldzaamheid en dan is de primaire mammatumor meestal palpabel. Daarom zou een mammogram achterwege kunnen blijven bij negatief borstonderzoek bij een vrouw met een HM van een onbekende primaire tumor, mits dit verricht is door een ervaren onderzoeker. Verder onderzoek naar een primaire tumor is alleen geïndiceerd wanneer hier op grond van de anamnese of lichamelijk onderzoek aanwijzingen voor zijn. De diagnostiek naar de primaire tumor dient in een beperkte tijd afgerond te worden, bij voorkeur binnen 1–2 weken, in verband met de te verwachten progressie van de HM. Indien er geen primaire tumor aantoonbaar is gebleken dient een neu-rochirurgische ingreep (biopsie of resectie) ter histologische bevestiging sterk overwogen te worden.

## Diagnostiek systematische progressie bij bekende tumor

*Het onderzoek naar systemische progressie van een bekende tumor vindt plaats in overleg met de behandelend orgaanspecialist of medisch oncoloog. De resultaten dienen eerst multidisciplinair besproken te worden alvorens over te gaan tot behandeling van de metastase.* [22](#) [23](#) [24](#) [25](#) [26](#) [27](#)

Bij een lokaal resectabel niet kleincellig bronchuscarcinoom en behandelbare HM zal, na een PET-scan ter uitsluiting van overige metastasen, overwogen moeten worden om zowel de longtumor als de hersentumor operatief, respectievelijk met SRT/SRC te behandelen waarna de kans op langdurige remissie relatief groot is ( $\pm$  10% 5-jaars overleving, soms curatie: [bewijsklasse II](#)).<sup>22 26 27</sup> De HM wordt bij voorkeur het eerst behandeld en eventueel primair geopereerd als er een dreiging is van snelle intracraniale massaverplaatsing en inklemming. Het onderzoek naar tumoractiviteit elders in het lichaam geschiedt in overleg met internist/oncoloog en is alleen van belang indien chirurgische resectie van ogenschijnlijk solitaire HM overwogen wordt en voorts bij systemisch behandelbare tumoren (bv. mammacarcinoom en kiemceltumor).

# Behandeling

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.

## Beslissing tot behandeling

*Deze dient in multidisciplinair overleg genomen te worden en in overleg met de patiënt bij voorkeur bijgestaan door een vertegenwoordiger (familielid en huisarts). Voorwaarden voor een weloverwogen beslissing zijn: een histologisch diagnose, oncologisch onderzoek met informatie over de systemische progressie van een bekende tumor en geschatte prognose, neurologisch onderzoek met functionele score (Karnofsky, WHO) en adequaat radiologisch onderzoek van de HM (MRI-scan). Een plan voor nadere diagnostiek of behandeling moet binnen enkele weken uitgevoerd worden omdat een hersenmetastase een subacuut progressief verlopende ziekte is.*<sup>29 30 31 32 33 34</sup>

De behandeling van een patiënt met HM is palliatief: in het algemeen is de kanker ongeneeslijk geworden omdat deze gemetastaseerd is. Het doel van de behandeling is gericht op een zo hoog mogelijke levenskwaliteit. Daaronder wordt verstaan: een zo lang mogelijke periode van ADL zelfstandigheid met zo weinig mogelijk handicaps. De therapie moet weinig bijwerkingen en aanvaardbare risico's hebben en niet te veel tijd in beslag nemen.

De mediane overleving van onbehandelde patiënten is 1 maand, met corticosteroïden 2 maanden en na behandeling met WBRT 3–6 maanden. Chirurgische extirpatie van een solitaire HM gevolgd door WBRT verlengt de mediane overleving tot 6–12 maanden van geselecteerde patiënten ([bewijsklasse I](#)).<sup>15 32</sup> Het effect van behandeling met SRT/SRC is hiermee vergelijkbaar ([bewijsklasse II](#)).<sup>29 30 31 32 33 34</sup> Dit laatste geldt overigens ook alleen als de patiënt goed is geselecteerd.

De RTOG ([Radiation Therapy Oncology Group](#)) heeft een praktisch goed bruikbare classificatie (RPA klassen) opgesteld om een rationele beslissing mogelijk te maken.<sup>34</sup> De patiënten worden ingedeeld in 3 klassen afhankelijk van leeftijd, Karnofsky score en tumor activiteit:

- [Klasse I](#)  
Karnofsky  $\geq 70$ , leeftijd <65 jaar,  
Geen extracraniële metastasen, primaire tumor onder controle  
Mediane overleving: 7,1 maanden
- [Klasse III](#)  
Alle patiënten met Karnofsky <70  
Mediane overleving: 2,3 maanden
- [Klasse II](#)  
Alle andere patiënten met Karnofsky  $\geq 70$   
Mediane overleving: 4,2 maanden

De klasse III patiënten worden in het algemeen alleen ondersteunend behandeld, radiotherapie heeft meestal geen zin. De patiënten uit klasse I worden actief behandeld en zijn goede kandidaten voor SRC/SRT of eventueel chirurgische extirpatie voor HM die te groot zijn voor bestraling (>3,5 cm). Dit zal ook gelden voor veel patiënten uit klasse II, maar een individuele beoordeling in teamverband blijft noodzakelijk.

De diagnostiek en behandeling van patiënten met hersenmetastasen vereist expertise op oncologisch, radiologisch, radiotherapeutisch, neurologisch en neurochirurgisch gebied. De multidisciplinaire benadering maakt overleg in groepsverband noodzakelijk, hetgeen bij voorkeur plaatsvindt in een periodieke oncologische bespreking.

De behandelend arts moet de patiënt en diens familie goed inlichten over de prognose en de risico's van de voorgestelde behandelingen. Het verdient aanbeveling dit gesprek te voeren in aanwezigheid van een door de patiënt uitgekozen vertrouwenspersoon en de huisarts zo spoedig mogelijk op de hoogte te brengen van de genomen beslissing. Daarna moet de patiënt voldoende tijd hebben om na te denken over de voorgestelde behandeling en om vragen te kunnen formuleren.

Beslissingen moeten op korte termijn worden genomen en de behandeling moet niet te lang worden uitgesteld omdat er sprake is van een progressieve laesie. Als globale richtlijn kan gelden dat de eventuele zoektocht naar een primaire tumor binnen 1–2 weken moet zijn afgerond en de behandeling binnen 2–4 weken moeten worden uitgevoerd.

## Behandeling epilepsie en oedeem

*Epileptische aanvallen worden gecoupeerd met een benzodiazepine, gevolgd door therapie met fenytoïne of depakine (bewijsklasse I). Profylactische behandeling met anti epileptica is niet geïndiceerd (bewijsklasse II). Klinisch symptomatisch hersenoedeem rond hersenmetastasen kan het beste behandeld worden met dexamethason (2 dd 2 mg of 1 dd 4 mg po, eenmalige startdosis 10 mg i.v. bij ernstig oedeem, bewijsklasse I). Dexamethason wordt afgebouwd over een periode van 14 dagen, indien het middel korter dan 2 weken gegeven is kan evenwel direct worden gestaakt. Er is geen bewijs voor de effectiviteit van ulcusprofylaxe bij patiënten zonder maagklachten, hoewel dit wel wordt geadviseerd. <sup>35 36 37 38</sup>*

Epileptische insulten zijn een frequente complicatie van HM: bij ongeveer 15% van de patiënten zijn insulten het eerste verschijnsel van HM, bij 30 tot 40% van de patiënten komen insulten in het beloop van de ziekte voor. Profylactische behandeling met anti-epileptica heeft geen invloed op de incidentie van het optreden van insulten (bewijsklasse II), <sup>35 36</sup> en is derhalve niet geïndiceerd. Hetzelfde geldt voor profylaxe met anti-epileptica na craniotomie voor een hersenmetastase (bewijsklasse II). <sup>35 36</sup> Voor de behandeling van de secundair generaliserende epilepsie is er geen verschil in effectiviteit tussen depakine, diphantoïne en carbamazepine (bewijsklasse I). <sup>38</sup> Een nadeel van het gebruik van diphantoïne is de negatieve interactie tussen diphantoïne en corticosteroiden en tussen diphantoïne en sommige cytostatica met daardoor een geringere effectiviteit van diphantoïne in de standaarddosering. Valproïnezuurderivaten hebben een effect op de trombocyten-functie en kunnen de bloedingstijd verlengen, maar het is niet zeker of deze effecten ook klinisch relevant zijn. Sommige neurochirurgen stellen prijs op controle van de bloedingstijd en het aantal trombocyten, voorafgaande aan de neurochirurgische ingreep. Langdurige insulten en status epilepticus veroorzaken intracranieële drukverhoging en dienen op de gebruikelijke wijze gecoupeerd te worden (diazepam 5–10 mg rectiole of iv, clonazepam 0,5–2 mg iv, lorazepam 0,5–2 mg iv, zonodig gevolgd door diphantoïne iv).

Bij klinische verschijnselen dient hersenoedeem behandeld te worden met corticosteroiden, bij voorkeur dexamethason (1 mg dexamethason = 7 mg prednison = 28 mg hydrocortison): in niet bedreigende situaties blijkt dexamethason 4 mg per dag dezelfde verbetering te geven van de klinische status als 8 mg of 16 mg per dag (bewijsklasse I) < /A > <sup>37</sup> met een significant kleinere kans op inductie van Cushing verschijnselen en enkeloedeem en ook minder kans op inductie van steroïd myopathie (bewijsklasse I). Prednisolon zou mogelijk nog minder kans op myopathie geven. In ernstige situaties (massaal oedeem, obstructie hydrocephalus, verlaagd bewustzijn en hersenstamdys-functie) wordt geadviseerd een iv bolus van 10 mg dexamethason, gevolgd door 16 mg dexamethason per dag per os, bij voorkeur in 2 doses. Sporadisch is meer dan 16 mg dexamethason per dag nodig om inklemming te voorkomen. Ook kan in zo een dreigende situatie een bolus van 200 ml Mannitol 20% i.v. worden gegeven. Meestal is het dexamethason effect aantoonbaar binnen 12–24 uur, het maximale effect wordt bereikt tussen 2 en 7 dagen. Bij ongeveer 70% van de patiënten wordt een klinische verbetering gezien door dexamethason gebruik. Wij adviseren om de dexamethason tijdens de hersenbestraling te verminderen en uit te sluiten in een periode van ongeveer 14 dagen. Indien de dexamethason korter dan 2 weken is voorgeschreven, hoeft er niet te worden afgebouwd. Ulcus profylaxe is geïndiceerd bij patiënten bekend met maagklachten; voor patiënten zonder maagproblemen in de voorgeschiedenis is er geen strikte indicatie. Goede alternatieven voor corticosteroiden tegen het vasogene hersenoedeem zijn er niet. Het diureticum glycerol

wordt soms gebruikt, doch is duidelijk minder effectief dan corticosteroïden en heeft vervelende bijwerkingen (misselijkheid en braken).

## Radiotherapie

### Whole Brain Radiotherapy (WBRT)

*Radiotherapie op de schedelinhoud (whole brain radiotherapy, WBRT) is de therapie van keuze bij de meeste patiënten met multipole hersenmetastasen. Het doel van radiotherapie is optimale palliatie.*<sup>39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59</sup>

De beslissing om te behandelen wordt genomen door de radiotherapeut op basis van de functionele toestand van de patiënt, de reactie op dexamethason, de extracraniële tumoractiviteit, de beschikbaarheid van systemische behandelingsmogelijkheden en de hieraan gekoppelde levensverwachting. Gezien het gegeven, dat de performance status de belangrijkste prognostische factor is bij patiënten met hersenmetastasen,<sup>29 34</sup> is bij een irreversibele slechte algemene of neurologische conditie (ondanks behandeling met adequate dosering dexamethason) radiotherapie op de schedelinhoud niet geïndiceerd.

Asymptomatische hersenmetastasen worden frequent gevonden bij patiënten met melanoom, niercelcarcinoom en kleincellig longcarcinoom bij wie een CT of MRI van de hersenen wordt gemaakt als onderdeel van de staging, al dan niet in studieverband. Vanwege het snel progressieve beloop van melanoom metastasen valt te overwegen deze reeds in de asymptomatische fase te behandelen. Voor patiënten met hersenmetastasen van een niercarcinoom is dit minder duidelijk en werd tot voor kort geadviseerd deze te behandelen zodra ze symptomatisch werden. Echter, gezien de hoge lokale controle en geringe toxiciteit van SRC/SRT lijkt het aangewezen om ook deze metastasen in een asymptomatische fase te behandelen (behandelingsoptie, geen bewijsklasse). De primaire behandeling van cerebraal gemetastaseerd kleincellig longcarcinoom bestaat uit chemotherapie, zodat er hier geen dilemma mbt. bestraling aanwezig is. Profylactische schedelbestraling ter voorkoming van symptomatische hersenmetastasering wordt toegepast bij patiënten met kleincellig bronchuscarcinoom, limited disease met een complete remissie na chemotherapie. Profylactische schedelbestraling vermindert de incidentie van symptomatische cerebrale metastasering, en heeft een geringe gunstige invloed op de ziekte-vrije en overall overleving.<sup>39 41</sup> Het meest wenselijke fractioneringsschema voor schedelbestraling bij deze indicatie is onderwerp van studie. In trialverband (EORTC) wordt de waarde van profylactische schedelbestraling bij patiënten met extensive disease kleincellig longcarcinoom onderzocht.

De uitwendige radiotherapie op de gehele schedelinhoud wordt uitgevoerd met de lineaire versneller. Het te bestralen volume bestaat uit de gehele schedelinhoud inclusief de basale meningen. Radiotherapie op de schedelinhoud is de therapie van keuze bij de meeste patiënten met multiple HM. Het doel van radiotherapie is optimale palliatie. Hierbij dienen de criteria onder hoofdstuk [beslissing tot behandeling](#) in acht te worden genomen. Radiotherapie verlengt de mediane overleving tot 3–6 maanden versus 2 maanden zonder behandeling of alleen dexamethason ([bewijsklasse II](#)).<sup>29 34 40</sup> Patiënten met een korte levensverwachting zijn gebaat bij een korte serie bestralingen, bijvoorbeeld 5 x 4 Gy in 1 week. Er wordt in de praktijk een diversiteit aan fractioneringsschema's toegepast, variërend van 5 x 4 Gy tot 25 x 2 Gy. Er is geen duidelijk verschil in effectiviteit of toxiciteit aangetoond tussen deze fractioneringsschema's. Het valt te overwegen om bij patiënten met een belangrijke ruimte-innemende werking van een van de HM – eventueel door combinatie met een verwijd ventrikelsysteem – een lagere dagfractie te kiezen.

### Stereotactische radiochirurgie/ radiotherapie (SRC/SRT)

*SRC/SRT is een geaccepteerde behandelingsmodaliteit voor de primaire- of recidief behandeling van patiënten met 1–4 hersenmetastasen van solide tumoren, behoudens HM van een kiemceltumor en het, kleincellig bronchuscarcinoom. De voorwaarden voor een verwijzing zijn: een goede patiënt en selectie (zie*

hoofdstuk [beslissing tot behandeling](#) ) en een maximale grootte van  $\leq 3,5$  cm. Een hersenstammetastase is geen contra-indicatie voor radiochirurgie. Er is geen verschil in effect tussen radiochirurgie met een Gamma Knife versus met een daartoe ingerichte lineaire versneller. De waarde van toevoeging van radiotherapie op de gehele schedelinhoud aan stereotactische radiotherapie / radiochirurgie is niet in een gerandomiseerde studie aangetoond.

SRC/SRT is een geaccepteerde behandelings-modaliteit voor de primaire- of recidief behandeling van patiënten met een beperkt aantal (1 tot 4) hersenmetastasen van solide tumoren.<sup>44 45 46</sup> De eenmalige behandeling van laesies wordt over het algemeen aangeduid met de term radiochirurgie; gefractioneerde behandeling met de term stereotactische radiotherapie. Deze techniek kan worden uitgevoerd met een Gamma Knife (Bernard Verbeeten Instituut/Elisabeth ziekenhuis Tilburg) of een aangepaste lineaire versneller (VUmc Amsterdam, UMC Rotterdam, UMC Maastricht, Westeinde ziekenhuis Den Haag en binnenkort UMC Groningen) en is effectief bij hersenmetastasen tot  $\leq 3,5$  cm maximale diameter. Er is geen verschil in effect tussen radiochirurgie met een Gamma Knife versus met een lineaire versneller. Bij deze bestralingstechnieken wordt een eenmalige bestralingsdosis in de orde van 18–25 Gy toegediend op de hersenmetastase(n). Hierbij worden lokale controle percentages van 60–95% beschreven, afhankelijk van de grootte van de behandelde metastasen. Deze resultaten zijn onafhankelijk van het histologische type en worden ook gevonden bij hersenmetastasen van zogenaamde radioresistente tumoren zoals melanomen, niercelcarcinomen en sarcomen. Deze lokale controle komt overeen met de resultaten van resectie gevolgd door gehele schedelbestraling.<sup>15 47 48</sup>

Stereotactische radiotherapie/radiochirurgie is niet aangewezen als primaire behandeling bij metastasen van een kiemceltumor, kleincellig bronchuscarcinoom, of CZS lymfoom, of indien er aanwijzingen zijn voor leptomenigeale metastasering. De hierboven aangehaalde RTOG prognostische classificatie volgend, is SRC/SRT niet aangewezen bij patiënten met een WHO performance status  $>2$  of Karnofsky score  $<70$  (na behandeling met dexamethason), en bij patiënten met snel progressieve extracraniële tumoractiviteit waarvoor geen (systemische) behandelingsopties bestaan. Metastasen in de hersenstam zijn geen absolute contra-indicatie voor SRC/SRT.

Over de waarde van het aantal metastasen als criterium voor het al dan niet uitvoeren van SRT/SRC is onvoldoende bekend. De meeste literatuurgegevens hebben betrekking op studies bij patiënten met 1–4 hersenmetastasen, waar soms geen optimale beeldvorming werd toegepast voor targetdefinitie en planningsdoeleinden. In niet-gecontroleerde studies bleek het aantal metastasen geen significante prognostische factor en was de overleving onafhankelijk van het aantal hersenmetastasen.<sup>49 50 51</sup> Als regel kan gesteld worden dat patiënten met 1–4 hersenmetastasen op een recente ( $< 4$  weken) MRI met gadolium, bij wie geen contra-indicaties aanwezig zijn zoals hierboven vermeld, kunnen worden verwezen voor SRT/SRC. Echter, in de enige tot nu toe uitgevoerde omvangrijke fase III studie (RTOG 9508) waarbij gerandomiseerd werd tussen WBRT alleen versus WBRT+SRT bij patiënt en met 1–3 HM, laten de resultaten geen verschil zien in overleving en doodsoorzaak bij patiënt en met 2 of 3 HM, met echter wel een betere lokale tumorcontrole na SRT.<sup>54</sup> Bij patiënt en met 1 HM was de overleving na WBRT/SRT wel beter dan na WBRT alleen (6,5 vs. 4,9 maanden), overigens zonder verschil in doodsoorzaak. Derhalve is de rol van SRT/SRC naast WBRT bij multipole HM nog onduidelijk.

De waarde van de toevoeging van WBRT aan SRC/SRT blijft voornamelijk controversieel. Meerdere series hebben aangetoond dat de toevoeging van radiotherapie op de gehele schedelinhoud wel het risico op intracranieel recidief buiten het radiochirurgisch behandelde volume vermindert, maar de uiteindelijke overleving niet beïnvloedt.<sup>52</sup> Dit is het gevolg van het gebruik van efficiënte salvage opties, zoals herhaalde radiochirurgie of schedelbestraling bij een recidief. De toevoeging van schedelbestraling aan stereotaxie heeft als nadeel dat er sprake is van toegevoegde acute toxiciteit. Er wordt dan ook door de meeste centra SRC/SRT zonder toevoeging van radiotherapie op de gehele schedelinhoud geadviseerd. Anderzijds zal het vaker optreden van een recidief HM vaak gepaard gaan met extra neurologische uitval. Er loopt momenteel een EORTC studie waarbij neurochirurgie of radiochirurgie met of zonder radiotherapie op de gehele schedelinhoud wordt geëvalueerd.<sup>53</sup> Bij geselecteerde patiënt en met een solitaire hersenmetastase groter dan 3.5 cm, kan gehypofractioneerde stereotactische radiotherapie, bijvoorbeeld in 3 fracties, worden uitgevoerd. De hiermee beschreven lokale controle lijkt gelijkwaardig aan die verkregen met een eenmalige radiochirurgische behandeling.<sup>55 56</sup>

## Postoperatieve WBRT en SRC/SRT

*Na neurochirurgische resectie van een metastase is er een indicatie tot postoperatieve radiotherapie op de gehele schedelinhoud i.v.m. het risico op tumorverspreiding. Het optimale beleid na (stereotactisch) biopsie is controversieel.*

De waarde van postoperatieve radiotherapie na resectie van een hersenmetastase is niet eenduidig. De enige prospectief gerandomiseerde studie die chirurgie alleen vergeleek met chirurgie en schedelbestraling, toonde geen verschil in absolute overleving of duur van functionele onafhankelijkheid van patiënten. Er werd echter wel een significant verschil gevonden ten gunste van de schedelbestraling in zowel de lokale controle (10% recidief versus 46%), als ook de controle elders in de hersenen (86% controle versus 63%), en overlijden ten gevolge van neurologische progressie werd minder vaak gezien in de groep met postoperatieve radiotherapie.<sup>47</sup> Ook voor deze vraagstelling zal de uitkomst van de eerder genoemde EORTC studie 22952/26001 van belang zijn. In het algemeen bestaat het beleid tot op heden uit het geven van postoperatieve radiotherapie op de schedelinhoud.

Het optimale beleid na (stereotactisch) biopsie is afhankelijk van de RTOG criteria en de tumorgrootte conform de hierboven beschreven adviezen. In principe is het uitvoeren van SRC/SRT na een biopsie van een hersenmetastase zonder toevoeging van radiotherapie op de gehele schedelinhoud niet onjuist, omdat het risico op verspreiding van de tumor als minimaal wordt ingeschat t.o.v. de morbiditeit van de radiotherapie op de gehele schedelinhoud. Verspreiding van de tumor na biopsie is echter wel beschreven.

## Neurochirurgie

*Een biopsie of resectie van een HM wordt uitgevoerd indien er nog geen histologische diagnose is gesteld en de toestand van de patiënt dit zinvol maakt. Een solitaire HM van een bekende primaire tumor waarbij de geschatte prognose >6–9 maanden bedraagt en waarbij de patiënt in goede conditie verkeert (Karnofsky >70, WHO 0–2) en bij afwezige extra-craniele tumoractiviteit, kan worden behandeld met resectie. Dit is het geval als ingeschat wordt dat de neurologische conditie en kwaliteit van functioneren worden verbeterd door de tumorresectie (bijv. HM in de fossa posterior). In alle andere situaties lijkt SRC/SRT een gelijkwaardige behandeling ([bewijsklasse II](#)). Ook in het geval van multiple hersenmetastasen (2–4 HM, grootte ≤ 3,5 cm) valt SRC/SRT te prefereren boven chirurgische resectie.<sup>15 44 47 60 61 62 63</sup>*

Er is een indicatie voor neurochirurgische behandeling indien er geen histologische diagnose van de primaire tumor is gesteld en er geen elders voor diagnostiek gemakkelijk te bereiken tumorlocalisatie aanwezig is. Indien er wel histologie bekend is, maar getwijfeld wordt over de aard van de laesie, bestaat er eveneens een indicatie voor neurochirurgie. In de praktijk speelt dit vooral bij een lang interval tussen de behandeling van de primaire tumor en het manifest worden van de HM. Hoewel dit per tumor kan verschillen wordt in het algemeen een periode van 5 jaar aangehouden. Voorwaarde voor een ingreep is wel, dat de patiënt voldoet aan de criteria gesteld onder hoofdstuk [beslissing tot behandeling](#). De diagnostische ingreep kan bestaan uit een stereotactische of navigatie-gestuurde biopsie via een boorgat. Bij beter toegankelijke tumoren en bij solitaire laesies bestaat deze uit een extirpatie via craniotomie. De risico's van een operatieve ingreep zijn tegenwoordig gering (mortaliteit 0,6%; morbiditeit 3,1% met zelden blijvend letsel).<sup>15</sup>

Bij HM, waarbij de tumorhistologie wel bekend is, wordt de keuze bepaald door de grootte van de HM. Tumoren tot een doorsnede tot 3,5 cm komen in aanmerking voor radiochirurgie (LINAC of Gamma knife) of stereotactische radiotherapie (LINAC). Zie hiervoor de sectie over [radiotherapie](#).

Op grond van de literatuur lijkt de behandeling met SRT/SRC gelijkwaardig aan de neurochirurgische

behandeling, maar direct vergelijkende studies ontbreken ([bewijsklasse II](#)).<sup>38 40 47</sup> De aantrekkelijkheid van de radiotherapeutische behandeling wordt vooral gevormd door het patiënt vriendelijke karakter: een klinische opname is niet meer nodig, en de patiënt loopt geen operatierisico meer. Bij patiënten in een goede klinische conditie (RTOG klasse I) met een solitaire grote HM (>3,5 cm) kan een neurochirurgische ingreep worden overwogen. Ook in het geval van grote HM zal de stereotactische radiotherapie in de toekomst mogelijk primair toegepast gaan worden (bv. door Intensity Modified RadioTherapy of het Cyberknife (frameless robotic LINAC)). Door de ontwikkeling van de SRT/SRC is er minder plaats voor de neurochirurgische behandeling van multipole HM. Wel kan er een indicatie voor neurochirurgisch ingrijpen bestaan bij de behandeling van hydrocephalus, door het verrichten van een derde ventriculostomie of, indien dit niet mogelijk is, een externe of permanente liquordrainage. In bijzondere situaties kan resectie van een grote (>3,5 cm) symptomatische hersenmetastase in combinatie met behandeling dmv. SRT/SRC of WBRT van meerdere kleinere HM resulteren in een zinvolle en langdurige palliatie.<sup>63</sup>

De patiënt met een cerebellaire HM kan zich presenteren met een acute bewustzijnsdaling op basis van hersenstamcompressie, eventueel gecombineerd met een afsluitingshydrocephalus. De patiënt heeft dan een Karnofsky score van 20–30 en komt formeel niet meer in aanmerking voor behandeling. Deze levensbedreigende toestand is echter in potentie reversibel indien ze niet te lang heeft bestaan.<sup>47</sup>  
<sup>60 62</sup> Patiënt en zonder hersenstammetastasen of aanwijzingen voor hersenstamdestructie herstellen na een operatie meestal goed, dwz. functioneel onafhankelijk, met een mediane overleving van 6 maanden.<sup>60</sup> Deze overwegingen rechtvaardigen een operatieve ingreep als primaire behandeling. Naast de aanwezigheid van hersenstambeschadiging moet echter wel de systemische tumoractiviteit in de besluitvorming betrokken worden.

## Chemotherapie

*Kiemceltumoren, het kleincellig longcarcinoom en het mammacarcinoom worden beschouwd als chemosensitieve tumoren. Primair chemotherapeutische behandeling van HM wordt toegepast bij patiënt en met HM van het kleincellig longcarcinoom en progressieve ziekte buiten het CZS die nog niet eerder zijn behandeld met chemotherapie ([bewijsklasse I](#)). De beslissing om HM van kiemceltumoren en mammacarcinomen met chemotherapie te behandelen wordt genomen in overleg met de medisch oncoloog.*<sup>64 65 66 67 68 69 70 71 72 73</sup>

Factoren die een rol spelen bij de effectiviteit van chemotherapie bij hersenmetastasen zijn de gevoeligheid van de tumorsoort voor chemotherapie, de bloed–hersensbarrière (BHB), en de mate van bloeddoorstroming van de tumor. Hoewel de rol van de BHB nog steeds niet geheel duidelijk is, wordt aangenomen dat er bij macroscopische hersenmetastasen een zodanige verstoring van de BHB is dat deze geen relevante barrière is voor chemotherapie. Meerdere studies hebben aangetoond dat de gevoeligheid van hersenmetastasen voor chemotherapie niet essentieel anders hoeft te zijn dan die van metastasen op andere plaatsen in het lichaam. Gepubliceerde resultaten zijn veelal afkomstig van studies met kleine aantallen patiënt en die niet–gerandomiseerd of retrospectief van opzet waren en afkomstig van één centrum. Voorts werden er in de meeste studies combinaties onderzocht van chemotherapie met radiotherapie en/of chirurgische resectie waardoor het effect van chemotherapie moeilijk te beoordelen is. De resultaten dienen dus met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.

Er zijn geen overtuigende aanwijzingen dat alternatieve toediening van chemotherapie, zoals intra–arterieel, intrathecaal, of in combinatie met stoffen die de passage door de BHB kunnen verhogen, van voordeel is boven systemische toediening.

De rol van corticosteroïden is nog onduidelijk. Hoewel steroïden enerzijds een onmiskenbare bijdrage hebben in de vermindering van symptomen welke het gevolg zijn van oedeem rond de hersenmetastasen, is anderzijds gesuggereerd dat zij een verminderde opname van chemotherapie in de tumor veroorzaken door een afname van de capillaire permeabiliteit.

Kiemceltumoren, het kleincellig longcarcinoom, en het mammacarcinoom worden beschouwd als chemotherapie-gevoelige tumorsoorten. De resultaten van chemotherapie bij hersenmetastasen van deze tumorsoorten worden kort besproken. Hoewel een gunstige resultaat van chemotherapie bij hersenmetastasen van andere tumorsoorten incidenteel is beschreven, moet dit als experimenteel worden beschouwd.

### Kiemceltumoren

Cisplatinum-bevattende chemotherapie bij hersenmetastasen van het (non) seminoma testis in combinatie met radiotherapie resulteerde in langdurige overleving in ongeveer 25% van de patiënten.<sup>64 69 72</sup>

Patiënten die hersenmetastasen tijdens of vlak na eerder gegeven chemotherapie ontwikkelden hebben een slechte prognose, bij deze categorie wordt verdere chemotherapie dan ook ontraden.

Hoewel de aanwezigheid van hersenmetastasen bij patiënten met een trofoblasttumor een slecht prognostisch kenmerk is, kan met combinatie chemotherapie bij patiënten die nog niet eerder behandeld zijn, toch nog een 5-jaars overleving van 50–75% worden bereikt.<sup>64 66 68</sup>

### Kleincellig longcarcinoom

Meerdere studies hebben aangetoond dat chemotherapie voor patiënten met hersenmetastasen van kleincellig longcarcinoom bij presentatie kan resulteren in een respons rond de 75% waarvan bijna de helft compleet is. Voor patiënten met hersenmetastasen bij recidief ligt de respons rond de 40%.<sup>71</sup> De mediane overleving van de patiënten in deze studies bedroeg tussen de 4 en 8 maanden. De studies waren verschillend van elkaar in de gebruikte chemotherapie schema's en het gebruik van radiotherapie. In een studie bij patiënten met hersenmetastasen als enige lokalisatie bij presentatie was de mediane overleving 14 maanden na behandeling met cisplatinum-bevatende chemotherapie en gelijktijdige radiotherapie.<sup>70</sup> Indien er sprake is van de combinatie HM en progressieve ziekte buiten het CZS zal meestal met chemotherapie behandeld worden, eventueel in combinatie met WBRT. Overigens behandelen niet alle Nederlandse longartsen deze patiënten met chemotherapie. Patiënten met symptomatische HM van een reeds eerder behandeld kleincellig bronchuscarcinoom hebben een mediane overleving van 2–3 maanden en worden vooral bedreigd door de HM: bij deze patiënten verdient primaire radiotherapie de voorkeur.

### Mammacarcinoom

Bij 100 patiënten met hersenmetastasen van een mammacarcinoom werd met verschillende chemotherapie schema's een respons bereikt van 50% waarvan 10% compleet.<sup>73</sup> Bij sommige patiënten was chemotherapie opnieuw succesvol na recidief van de hersenmetastasen. De totale overleving was 5,5 maanden, voor responderende patiënten was dit beduidend langer. Deze resultaten werden bevestigd.<sup>65</sup> Met tamoxifen zijn incidenteel goede resultaten bij kleine, symptomarme hersenmetastasen beschreven.<sup>67</sup>

### Nieuwe ontwikkelingen

Sinds de vorige richtlijnversie zijn er geen nieuwe bewijzen geleverd voor de effectiviteit van chemotherapie in de behandeling van HM. Er zijn enige publicaties over het gebruik van Temozolomide (Temodal) bij HM van solide tumoren, met name van het melanoom en het niet-kleincellig longcarcinoom. Het bewijs voor een levensverlengend effect of een verbetering van de kwaliteit van leven bij deze groep patiënten is volgens de werkgroep nog onvoldoende. Het middel is voor deze toepassing ook nog niet geregistreerd.

## Recidief hersenmetastasen

*Bij lokaal recidief of nieuwe hersenmetastasen na eerdere radiotherapie op de gehele schedelinhoud kan SRC/SRT worden overwogen. Teneinde het risico op radiatienecrose te reduceren is het aangewezen om hierbij de bestralingsdosis te beperken.*

*Bij intracranieel recidief buiten het radiochirurgisch behandelde volume na eerdere SRC/SRT kan deze opnieuw worden overwogen. Hierbij kan in principe een normale bestralingsdosis van 18–25 Gy worden voorgeschreven. Indien patiënt hiervoor niet in aanmerking komt, kan radiotherapie op de gehele schedelinhoud worden overwogen.*

*Bij chemosensitieve tumoren kan systemische chemotherapie voor een recidief tumor na eerdere WBRT zinvol zijn.*<sup>57 58 74 75 76 77</sup>

De meeste recidieven ontstaan binnen 6 maanden na therapie. De behandeling van de recidieven is controversieel. Patiënt en met een aanvankelijke respons op radiotherapie kunnen opnieuw bestraald worden, maar de respons is aanmerkelijk lager dan na de eerste behandeling.<sup>58</sup>

Bij recidief hersenmetastasen na eerdere radiotherapie op de gehele schedelinhoud kan zowel herhaalde schedelbestraling als SRC/SRT worden overwogen. Voor de stereotactische behandeling gelden in principe dezelfde overwegingen en criteria als besproken. Teneinde het risico op radiatienecrose te reduceren is het aangewezen om hierbij de bestralingsdosis te reduceren. De mogelijkheid tot re-irradiatie van de gehele schedelinhoud is afhankelijk van de eerder toegediende bestralingsdosis en het interval tussen de eerste bestraling en de neurologische progressie.<sup>50 51</sup> In het algemeen wordt een minimaal interval van 6–12 maanden tussen beide bestralingen gehanteerd. De kans op locale tumorcontrole na reirradiatie op de gehele schedelinhoud is echter klein.

Bij nieuwe hersenmetastasen na eerdere SRC/SRT kan zowel herhaalde SRC/SRT, als ook conventionele schedelbestraling worden overwogen (voor criteria zie hoofdstuk [beslissing tot behandeling](#)).

Bij het lokale recidief binnen het veld van de SRC/SRT kan er ook een indicatie voor neurochirurgisch ingrijpen gesteld worden, mits de patiënt in goede klinische conditie verkeert (RTOG klasse I). Een differentiatie tussen een tumorrecidief en radionecrose is vaak onmogelijk met radiologisch onderzoek, terwijl extirpatie van radionecrose tot een betere prognose leidt ([bewijsklasse III](#)). Chirurgische behandeling cq. heroperatie van recidieven is onderzocht in enkele retrospectieve studies van niet-kleincellige longcarcinomen.<sup>74 75 77</sup> Patiënten met recidieven van deze tumoren en in goede conditie kunnen baat hebben bij een heroperatie ([bewijsklasse II](#)).<sup>74 75</sup> Indien de algemene conditie goed is, de patiënt relatief jong en het interval sinds de eerste behandeling meer dan 5 maanden bedraagt kan de mediane overleving 10 maanden na de tweede operatie bedragen.<sup>74 75</sup> Dit geldt mogelijk ook voor andere tumortypen.<sup>74</sup>

Chemotherapie kan een zinvolle respons bewerkstelligen bij een recidief HM van mammacarcinoom na WBRT.<sup>65 76</sup>

## Begeleiding

*Deze kan het beste uitgevoerd worden door de medisch–specialist (de hoofdbehandelaar) in samenwerking met de huisarts eventueel aangevuld met een gespecialiseerde oncologieverpleegkundige. Deze hoofdbehandelaar kan de patiënt periodiek controleren, begeleiden en zonodig andere specialisten in consult vragen. Nieuwe klachten op neurologisch gebied en pijn worden meestal veroorzaakt door tumorprogressie of nieuwe metastasering ([bewijsklasse II](#)).*

## Voorlichting

De behandelend arts moet de patiënt en diens familie goed inlichten over de prognose en de risico's van de voorgestelde behandelingen. Het verdient aanbeveling dit gesprek te voeren in aanwezigheid van een door de patiënt uitgekozen vertrouwenspersoon en de huisarts direct telefonisch op de hoogte te brengen van de genomen beslissing. Daarna moet de patiënt voldoende tijd hebben om na te denken over de voorgestelde behandeling en om vragen te kunnen formuleren.

## Communicatie

### Met patiënt

- Heeft de patiënt het behandelingsvoorstel begrepen en de eventueel geboden alternatieven?
- Gaat deze akkoord met het behandelingsvoorstel?

### Intramuraal

- Overleg met consulent en/of oncologiebespreking

### Transmuraal

- Bericht huisarts over aard van de behandeling en de informatie welke aan de patiënt is gegeven.

Deze kan het best uitgevoerd worden door de medisch–specialist (hoofdbehandelaar) in samenwerking met de huisarts eventueel aangevuld met een gespecialiseerde oncologieverpleegkundige. Deze hoofdbehandelaar kan de patiënt periodiek controleren, begeleiden en zonodig andere specialisten in consult vragen. Indien er neurologische uitval bestaat of als de patiënt anti–epileptica of chronisch corticosteroiden gebruikt, verdient het aanbeveling dat de neuroloog/neuro–oncoloog de patiënt mede begeleid.

Nieuwe klachten op neurologisch gebied en pijn worden meestal veroorzaakt door tumorprogressie of nieuwe metastasering en vereisen een neurologisch consult.

Hoofdpijn is een frequent voorkomende klacht en moet actief bestreden worden, bv. met corticosteroiden waarbij soms ook opiaten nodig zijn. Misselijkheid en braken reageren veelal goed op behandeling met steroïden. Daarnaast kan ook gebruik gemaakt worden van haloperidol en metoclopramide. Levomepromazine is in dit kader een nuttig middel mede vanwege de sederende eigenschappen.

Depressieve verschijnselen zijn niet zeldzaam bij kankerpatiënten. Gericht vragen naar depressieve symptomen en een actieve behandeling met antidepressiva kan de kwaliteit van leven aanzienlijk verbeteren.

Een behandeling met corticosteroïden bij een onbehandelbaar recidief of bij progressie van HM kan een zinvolle verbetering van neurologische functie geven. Deze middelen hebben wel ernstige en soms invaliderende bijwerkingen zoals proximale spierzwakte, diabetes mellitus en psychiatrische effecten zoals prikkelbaarheid gespannenheid en soms psychose. De behandeling moet daarom zo kort mogelijk gegeven worden en gestaakt worden bij het uitblijven van effect of bij het optreden van ernstige bijwerkingen.

# Functie en beoordelingsschalen

## RPA Klassificatie

Klasse I:

- Karnofsky  $\geq 70$ , leeftijd  $< 65$  jaar,
- Geen extracraniële metastasen, primaire tumor onder controle
- Mediane overleving: 7,1 maanden

Klasse III:

- Alle patiënten met Karnofsky  $< 70$
- Mediane overleving: 2,3 maanden

Klasse II:

- Alle andere patiënten met Karnofsky  $\geq 70$
- Mediane overleving: 4,2 maanden

## WHO Performance Status Scale

- *Graad 0*: In staat tot alle normale activiteit zonder beperkingen.
- *Graad 1*: Ambulant, kan licht werk uitvoeren, beperking tav. 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*: Volledig invalide, volledig ADL afhankelijk, geheel bedlegerig of in stoel gezeten.

## Rankin schaal

- *Graad 0*: Geen klachten
- *Graad 1*: Weinig klachten die de leefwijze niet belemmeren.
- *Graad 2*: Lichte handicap. Klachten die leiden tot enige beperkingen in de leefwijze, maar het vermogen van de patiënt om voor zichzelf te zorgen niet belemmeren.
- *Graad 3*: Matige handicap. Klachten die de leefwijze duidelijk beperken en een volledig onafhankelijk bestaan verhinderen.
- *Graad 4*: Matige ernstige handicap. Klachten die duidelijk een onafhankelijk bestaan verhinderen hoewel voortdurende aandacht niet nodig is.
- *Graad 5*: Ernstige handicap. Een volkomen afhankelijke patiënt die dag en nacht voortdurend aandacht nodig heeft.

## Karnofsky Performance Scale (KPS)

Score

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: Invalide, speciale hulp en zorg nodig

30: Ernstig invalide, opgenomen in ziekenhuis, geen onmiddellijke levensbedreiging

20: Erg ziek, actieve ondersteunende behandeling nodig

10: Moribund, snel progressieve fatale processena

# Stroomdiagram

## referenties

### 1 – Nussbaum ES

Nussbaum ES, Djallilian HR, Cho KH, et al. Brain metastasis: histology, multiplicity, surgery and survival. Cancer 1996;78:1781–8.

### 2 – Posner

Posner. Management of brain metastasis. Rev Neurol 1992;148:477–87.

### 3 – Posner JB

Posner JB. Intracranial metastases. Hoofdstuk 5 in: Neurologic complications of cancer. FA Davis Co, Philadelphia, 1995.

### 4 – Posner JB

Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastasis from systemic cancer. Adv Neurol 1978;19:579–592.

### 5 – Greenberg HS

Greenberg HS, Chandler WF, Sandler HM. Brain tumors. Oxford University Press. New York, Oxford, 1999.

### 6 – Clouston PD

Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with cancer. Ann Neurol 1992;31:268–73.

### 7 – Cherryman GR

Cherryman GR, Olliff JFC, Golfieri R et al. A prospective comparison of Gd–DTPA–enhanced MRI and contrast–enhanced CT–scanning in the detection of brain metastases arising from small cell lung cancer. Contrast Media in MRI, International workshop Berlin Feb 1–3, 1990 (Eds. Dinger JC et al.), Medicom, 1990.

### 8 – Coulam CM

Coulam CM, Seshul M, Donaldson JI. Intracranial ring lesions: Can we differentiate by computed tomography? Invest Radiol 1980;15:103–112.

### 9 – Davis PC

Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB et al. Diagnosis of cerebral metastases: Double–dose delayed CT vs contrast–enhanced MR imaging. Am J Neurorad 1991;12:293–300.

### 10 – Friedman WA

Friedman WA, Sceats AJ Jr, Nestok BR. The incidence of unexpected findings in an image–guided biopsy series: A review of 100 consecutive cases. Neurosurgery 1989;25:180–184.

### 11 – Simpson RK

Simpson RK, Sirbasku DM, Baskin DS, et al. Solitary brainstem metastasis: Comparisons of x–ray computed tomography and magnetic resonance imaging to pathology. J Neurooncol 1987;5:57–63.

### 12 – Sze G

Sze G, Milano E, Johnson C, et al. Detection of brain metastases: comparison of contrast–enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. Am J Neuroradiol 1990;11:785–791.

### 13 – Taphoorn MJ

Taphoorn MJ, Heimans JJ, Kaiser MC, et al. Imaging of brain metastases. Comparison of computerized tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). Neuroradiology 1989;31(5):391–395.

14 – Yuh WT

Yuh WT, Engelken JD, Muhonen, et al. Experience with high-dose gadolinium MR imaging in the evaluation of brain metastases. *Am J Neuroradiol* 1992;13:335–354.

15 – Schellinger PD

Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastasis. *J Neurooncol* 1999;44:275–81.

16 – Patchell RA

Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494–500.

17 – Grszesiakowska U

Grszesiakowska U, Tacikowska M. An assessment of the effectiveness of magnetic resonance imaging with delayed sequences in the detection of metastatic lesions to the brain. *Med. Sci. Monit* 2002; 8(1): 21–24.

18 – Yuh WT

Yuh WT, Tali ET, Nguyen HD, et al. The effect of contrast dose, imaging time and lesion size in the detection of intracerebral metastasis. *AJNR Am. J. Neuroradiol* 1995; 16(2): 373–80.

19 – Knauth M

Knauth M, Forsting M, Hartmann M, et al. MR enhancement of brain lesions: increased contrast dose compared with magnetization transfer. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1996; 17(10); 1853–9.

20 – Baleriaux D

Baleriaux D, Colosimo C, Ruscalleda J, et al. Magnetic resonance imaging of metastatic disease to the brain with gadobenetate dimeglumine. *Neuroradiology* 2002; 44(3): 191–203.

21 – Balla JI

Balla JI, Iansek R, Elstein A. Bayesian diagnosis in the presence of preexisting disease. *Lancet* 1985; i:326–9.

22 – Latief KH

Latief KH, White CS, Protopapas Z, et al. Search for a primary lung neoplasm in patients with brain metastasis. *Am J Radiol* 1997;168:1339–1344.

23 – Le Chevalier T

Le Chevalier T, Smith FP, Caille P et al.: Sites of primary malignancies in patients presenting with cerebral metastases. *Cancer* 1985;56:880–882.

24 – Merchut MP

Merchut MP. Brain metastasis from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med* 1989;149:1076–1080.

25 – van de Pol M

van de Pol M, van Aalst VC, Wilmink JT et al: Brain metastases form an unknown primary tumour; which diagnostic procedures are indicated. *J Neurol Neurosurg Psych* 1996; 61: 321–323.

26 – Ruda R

Ruda R, Borgogne M, Benech F et al. Brain metastasis from unknown primary tumor. *J Neurol* 2001;248:394–8.

27 – Maesawa S

Maesawa S, Kondziolka D, Thompson TD et al. Brain metastasis in patients with no known primary tumor. *Cancer* 2000;89:1095–1101.

28 – Nguyen LN

Nguyen LN, Maor MH, Oswald MJ. Brain metastasis as the only manifestation of an undetected primary tumor. *Cancer* 1998;83:2181–4.

29 – Lagerwaard FJ

Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJCM et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:795–803.

30 – Cairncross JG

Cairncross JG, Kim JH, Posner JB. Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol* 1980;7:529–541.

31 – Arbit E

Arbit E, Wronski M, Galicich JH. Surgical resection of brain metastases in 670 patients: the Memorial Sloan–Ketering Cancer experience, 1972–1992. *J Neurosurg* 1994;80:386.

32 – Noordijk EM

Noordijk EM, Vecht CT, Haaxma–Reiche H et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:711–7.

33 – Jeremic B

Jeremic B, Becker G, Palsswilm L et al. Activity of extracranial metastases as a prognostic factor influencing survival after radiosurgery of brain metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126(8):475–80.

34 – Gaspar LE

Gaspar LE, Scott C, Murray K et al. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1001–6.

35 – Foy

Foy et al: Do prophylactic anti–convulsant drugs alter the pattern of seizures after craniotomy? *J Neurol Neurosurg Psych* 1992; 55: 753–757.

36 – Glantz M

Glantz M. Double–blind randomized placebo–controlled trial of anticonvulsant prophylaxis in adults with newly diagnosed brain metastases. *Proc ASCO* 1994;13:176.

37 – Vecht CJ

Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB et al. Dose–effect relationship of dexamethason on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 1994;44(4):675–680.

38 – Overweg

Overweg. Anti–epileptica. *Ned Tijdschr v Geneesk* 1998; 142: 289–293.

39 – Auperin A

Auperin A, Arriaga R, Pignon J–P, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small–cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999;341:476–484.

40 – Borgelt et al

Borgelt et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the radiation therapy oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:1–19.

41 – Gregor A

Gregor A, Cull A, Stephens RJ et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multi-centre randomised trial. *Eur J Cancer* 1997;33(11):1752–1758.

42 – Murray K

Murray K, Scott C, Greenberg HM, et al. A Randomised phase III study of accelerated hyperfractionated versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the radiation therapy oncology group (RTOG) 9104. *Int J Rad Onc Phys* 1994;39:571–574.

43 – Noordijk EM

Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma–Reiche H, et al. The choice of treatment of single brain metastases should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Rad Oncol Phys* 1994;29:711–717.

44 – Alexander E 3rd

Alexander E 3rd, Moraiarty TM, Davis RB et al. Stereotaxic radiosurgery for the definite, non–invasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(1):34–40.

45 – Auchter RM

Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, et al. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35(1):27–35.

46 – Kondziolka D

Kondziolka D, Patel A, Lundsford LD et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiation versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(2):427–34.

47 – Patchell RA

Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Treatment of single brain metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280(17):1485–1489.

48 – Mucacevic A

Mucacevic A, Kreth FW, Horstmann GA, Schmid–Elsaesser R, Wowra B, Steiger HJ, Reulen HJ. Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. *J Neurosurgery* 1999;91(1):35–43.

49 – Amedola BE

Amedola BE, Wolf AL, Coy SR, Amendola M, Bloch L. Brain metastases in renal cell carcinoma: management with gamma knife radiosurgery et al. *Cancer* 2000;6(2):88–92.

50 – Goyal LK

Goyal LK, Suh JH, Reddy CA, Barnett GH. The role of whole brain radiotherapy and stereotactic radiosurgery on brain metastases from renal cell carcinoma. *IJROBP* 2000;47(4):1007–1012.

51 – Kim DG

Kim DG, Chung HT, Gwak HS, Paek SH, Jung HW, Han DH. Gamma knife radiosurgery for brain metastases: prognostic factors for survival and local control.

52 – Sneed PK

Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ et al. A multi–institutional review of radiosurgery alone vs. Radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(3):519–26.

53 – EORTC

EORTC 22952/26001: No radiotherapy vs. whole brain radiotherapy for 1 to 3 brain metastases from solid tumor after surgical resection or radiosurgery. A randomized phase III trial.

54 – Andrews DW

Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. WBRT with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet 2004;363:1665–1672.

55 – Lederman G

Lederman G, Wronski M and Fine M. Fractionated radiosurgery for brain metastases in 43 patients with breast carcinoma. Breast Cancer Res Treat 2001;65(2):145–54.

56 – Ikushima H

Ikushima H, Tokuyue K, Sumi M et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48(5):1389–93.

57 – Wong et al

Wong et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 34(3):585–90.

58 – Cooper JS

Cooper JS, Steinfeld AD, Lerch JA. Cerebral metastases: value of re-irradiation in selected patients. Radiology 1990;17:883–5.

59 – Shehata MK

Shehata MK, Young B, Reid B et al. Stereotactic radiosurgery of 468 brain metastases < or = 2 cm: implications for SRS dose and WBRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59(1): 87–93.

60 – Vecht CJ

Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? Ann Neurol 1993;33:58–590–595.

61 – Mintz AH

Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single brain metastasis. Cancer 1996;78:1470–1476.

62 – Fadul C et al

Fadul C et al. Cerebellar metastases: diagnostic and management considerations. J Clin Oncol 1987;5:1107–1115.

63 – Iwate Y et al

Iwate Y et al. Significance of surgical resection for the treatment of multiple brain metastases. Anticancer Res 2000;20:573–7.

64 – Bokemeyer C

Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A, et al. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. J Clin Oncol 1997; 15:1449–54.

65 – Boogerd W

Boogerd W, Dalesio O, Bais EM et al. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. Cancer 1992;69:97–980.

66 – Bower M

Bower M, Newlands ES, Holden L, et al. EMA/CO for high risk gestational trophoblastic tumors: results

from a cohort of 272 patients [published erratum appears in J Clin Oncol 1997 Sep;15(9):3168]. J Clin Oncol 1997; 15:2636-3.

67 – Carey RW

Carey RW, Davis JM, Zervas NT. Tamoxifen induced regression of cerebral metastases in breast carcinoma. Cancer Treat Rep 1981; 65:793-5.

68 – Evans AC

Evans AC, Jr., Soper JT, Clarke Pearson DL, et al. Gestational trophoblastic disease metastatic to the central nervous system. Gynecol Oncol 1995; 59:226-70.

69 – Gerl A

Gerl A, Clemm C, Schmeller N et al. Advances in the management of metastatic non-seminomatous germ cell tumours during the cisplatin era: a single institution experience. Br J Cancer 1996;74(8):1280-5.

70 – Kochhar R

Kochhar R, Frytak S, Shaw EG. Survival of patients with extensive small cell lung cancer who have only brain metastases at initial diagnosis. Am J Clin Oncol 1997; 20:125-9.

71 – Kristensen CA

Kristensen CA, Kristjansen PE, Hansen HH. Systemic chemotherapy of brain metastases from small cell lung cancer: a review. J Clin Oncol 1992; 10:1498-502.

72 – Logothetis CJ

Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A. The management of brain metastases in germ cell tumors. Cancer 1982;49(1):12-18

73 – Rosner D

Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. Cancer 1986; 58:832-9.

74 – Bindal RK

Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, et al.. Reoperation for recurrent metastatic brain tumor. J Neurosurg 1995;83:600-4.

75 – Bindal RK

Bindal RK, Sawaya R, et al. Surgical treatment of multiple brain metastases. J Neurosurg 1993;79:210-6.

76 – Kaba SE

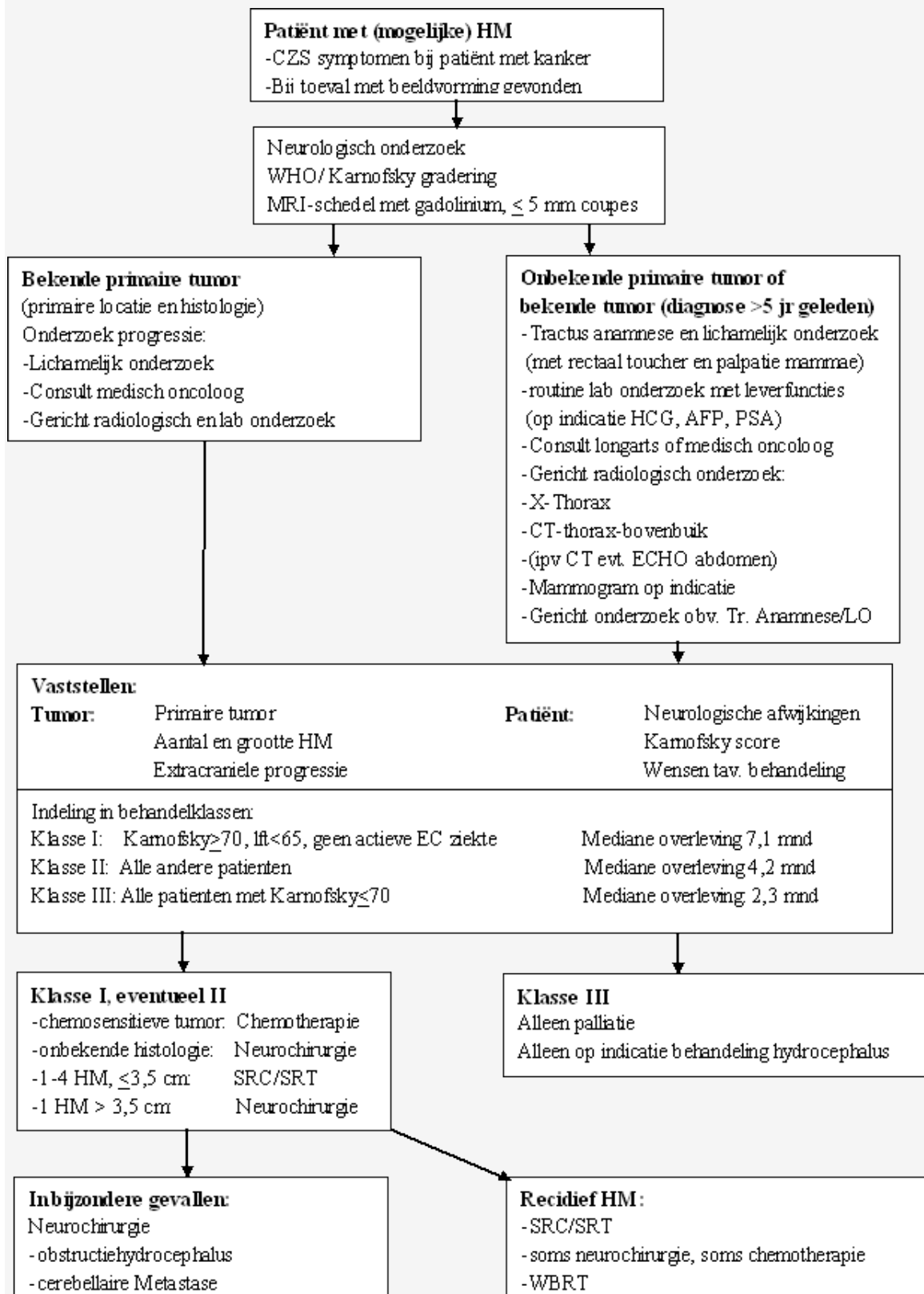
Kaba SE, Kyritsis AP, Hess K et al. TPDC-FuHu chemotherapy for the treatment of recurrent metastatic brain tumor. J Clin Oncol 1997;15:1063-70.

77 – Arbit E

Arbit E, Wronski M, Burt M, Gallich JH. The treatment of patients with recurrent brain metastases. Cancer 1995;76:765-73.

# bijlagen

## 1. stroomdiagram



## notities

De kwaliteit van de wetenschappelijke bewijsvoering wordt aangegeven in bewijsklassen:

Bewijsklasse I	berust op wetenschappelijke gegevens uit gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek;
Bewijsklasse II	is gebaseerd op case-control of cohortonderzoeken.

In alle andere gevallen baseren wij onze mening op de beschikbare literatuur, hoofdzakelijk bestaande uit meestal retrospectief ongecontroleerd onderzoek, en onze eigen ervaring.

### Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie	
A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerd, 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 gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of beslistkundig 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 gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipele, 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.

<b>Niveau van bewijs van de conclusies</b>	
<b>1</b>	ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2;
<b>2</b>	ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
<b>3</b>	ten minste één onderzoek van niveau A2, B of C;
<b>4</b>	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.