

Herziene richtlijn 'Hersenmetastasen'

Citation for published version (APA):

Hilkens, N. A., Enting, R. H., Hendriks, L. E. L., Lagerwaard, F. J., de Vos, F. Y. F. L., & Gijtenbeek, J. M. M. (2020). Herziene richtlijn 'Hersenmetastasen': Meer behandelopties. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 164, Article D5233. <https://www.ntvg.nl/system/files/publications/d5233.pdf>

Document status and date:

Published: 08/10/2020

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Document license:

Taverne

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTVG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTVG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Herziene richtlijn 'Hersenmetastasen'

Meer behandelopties

Nina A. Hilken, Roelien H. Enting, Lizza E.L. Hendriks, Frank J. Lagerwaard, Filip Y.F.L. de Vos en J.M.M. (Anja) Gijtenbeek

Samenvatting

De richtlijn 'Hersenmetastasen' is recentelijk herzien en bevat belangrijke wijzigingen op het gebied van de behandeling van patiënten met hersenmetastasen.

De behandeling van deze patiënten is complex; multidisciplinair overleg is essentieel om tot een optimaal individueel behandelplan te komen.

Neurochirurgische resectie kan niet alleen overwogen worden bij patiënten met een solitaire hersenmetastase, maar ook bij patiënten met multipale hersenmetastasen waarvan er één dominant en symptomatisch is, mits die patiënten een goede conditie hebben, gemeten met de 'Karnofsky performance status'-schaal.

Stereotactische radiotherapie is een behandeloptie voor patiënten met maximaal 10 hersenmetastasen, onder andere afhankelijk van de grootte en het totale volume van de hersenmetastasen.

Totale schedelbestraling is slechts bij een beperkt deel van de patiënten met hersenmetastasen een zinvolle behandeling; terughoudendheid is geboden bij patiënten met een score < 70 op de 'Karnofsky performance status'-schaal.

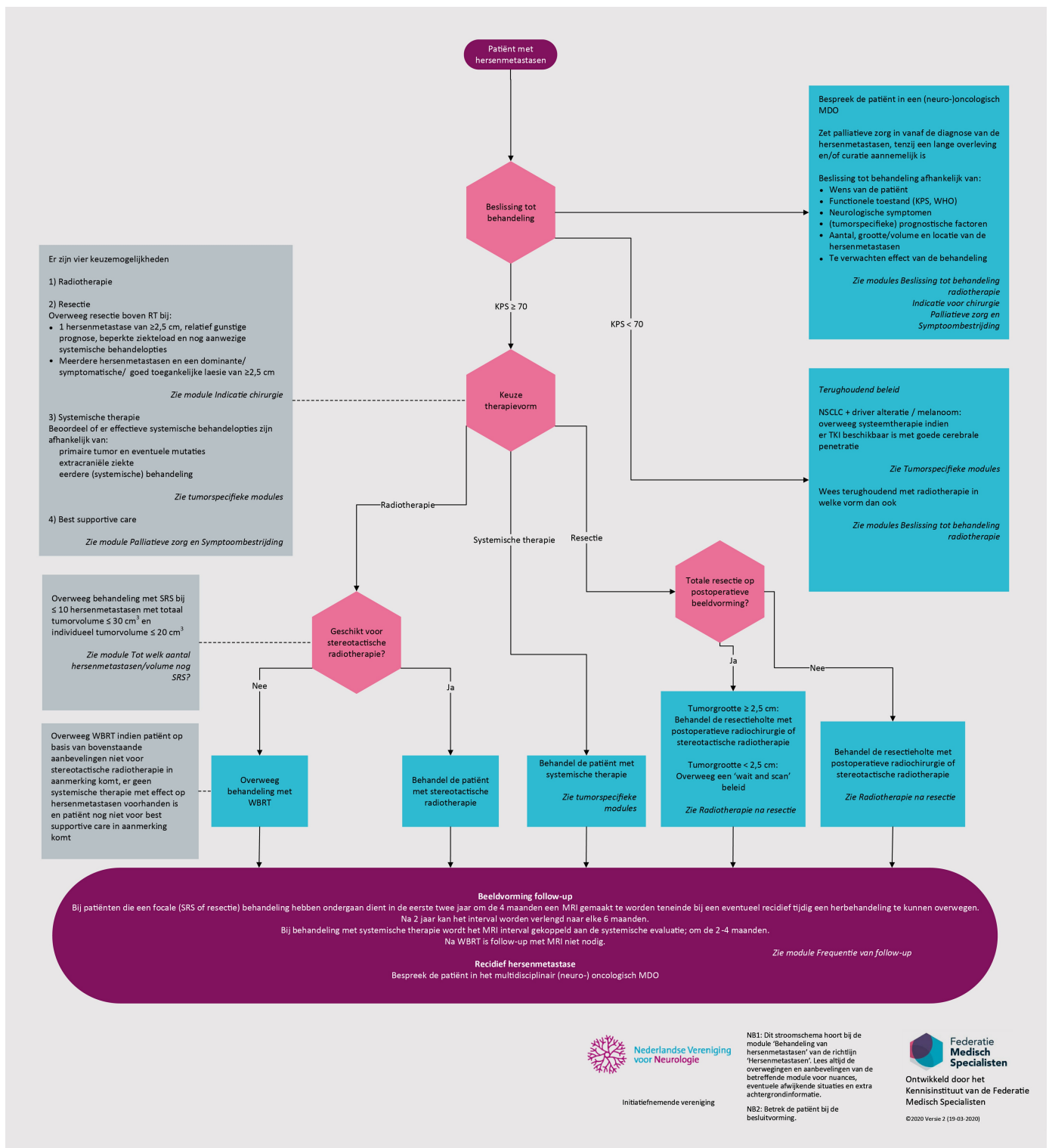
Behandeling met doelgerichte moleculaire therapie of immuuntherapie kan zonder locoregionale therapie worden toegepast bij patiënten met kleine, asymptomatische hersenmetastasen.

Hersenmetastasen treden op bij 10-40% van de patiënten met een solide tumor, en zijn daarmee de meest voorkomende intracraniele maligniteit bij volwassenen. Het longcarcinoom, mammacarcinoom en melanoom zijn samen verantwoordelijk voor 70-80% van de hersenmetastasen. De incidentie van hersenmetastasen zal de komende jaren stijgen door de toenemende incidentie van kanker, betere overleving van patiënten met kanker door preciezere systemische behandeling en het feit dat bij disseminatieonderzoek vaker een MRI-scan van de hersenen wordt verricht.

Snelle en efficiënte diagnostiek is essentieel voor een optimale behandeling van patiënten met hersenmetastasen. Een MRI-scan van de hersenen met én zonder contrast is het diagnosticum van eerste keus. Wanneer de patiënt een contra-indicatie heeft voor een MRI-scan kan gekozen worden voor een CT-scan met contrast, waarvan de sensitiviteit 90% is in vergelijking met MRI-onderzoek.

De mediane overleving van patiënten met hersenmetastasen is 6 maanden. De spreiding van de overleving van deze patiënten is groot en is onder meer afhankelijk van de primaire maligniteit, de leeftijd van de patiënt, het algeheel functioneren (uitgedrukt in een score van 0-100 op de 'Karnofsky performance status'(KPS)-schaal), het aantal hersenmetastasen en de extracraniele ziekteactiviteit. Verschillende prognostische modellen zijn ontwikkeld om de prognose voor een individuele patiënt in te kunnen schatten. Door de heterogeniteit van de onderliggende primaire tumoren maken 'algemene' prognostische modellen nu plaats voor tumorspecifieke modellen, waarbij ook moleculaire markers meegenomen kunnen worden, zoals bij de 'diagnosis-specific graded prognostic assessment'(ds-GPA).

De behandeling van patiënten met hersenmetastasen is meestal palliatief en heeft als doel om het functioneren van de patiënt te verbeteren of te behouden. De behandelopties voor patiënten met hersenmetastasen zijn de laatste jaren sterk toegenomen, onder meer door de komst van stereotactische radiotherapie, immuuntherapie en doelgerichte moleculaire therapie. Vanwege de verscheidenheid aan behandel mogelijkheden is multidisciplinaire samenwerking tussen orgaanspecialisten, internisten-oncologen, neurologen, neurochirurgen en radiotherapeuten van essentieel belang, zodat voor elke patiënt een optimaal behandeltraject kan worden vastgesteld. De oude richtlijn uit 2011 was onder andere op het gebied van de behandeling van hersenmetastasen niet meer actueel en daarom aan herziening toe. In dit artikel bespreken wij de belangrijkste wijzigingen en aanbevelingen (<https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/hersenmetastasen>) (figuur).



Figuur
Behandelopties voor patiënten met hersenmetastasen

Bron: richtlijn 'Hersenmetastasen'.

Chirurgische behandeling

Neurochirurgische resectie heeft een prominentere rol gekregen in de behandeling van patiënten met hersenmetastasen. Een belangrijk voordeel van een resectie boven non-invasieve therapie is de directe reductie van tumormassa en de afname van oedeem, wat bij hersenmetastasen met een diameter $\geq 2,5$ cm relevant is. Tevens biedt een resectie de mogelijkheid om weefseldiagnostiek te verrichten. De chirurgische resectie van hersenmetastasen is veiliger geworden dankzij verbeterde operatietechnieken en ontwikkelingen op het gebied van de neuro-anesthesie. Hoewel het een invasieve ingreep betreft, blijven patiënten na de resectie meestal relatief kort opgenomen (< 5 dagen) en heeft 90% van de patiënten na 1 maand een stabiele of

verbeterde neurologische conditie. Op basis van voorgaande argumenten beveelt de richtlijn aan om een operatie te overwegen bij patiënten met een solitaire hersenmetastase met een diameter $\geq 2,5$ cm, een goede KPS én een beperkt totaal tumorvolume en bij patiënten met extracranïële metastasen bij wie een systemische behandeling nog mogelijk is.

Er zijn geen RCT's over de effectiviteit van een chirurgische behandeling bij patiënten met oligometastasen. Retrospectieve observationele studies laten echter wel zien dat de resultaten van chirurgische behandeling vergelijkbaar zijn met die van radiotherapie wat betreft de overleving en de lokale controle bij patiënten met één of meerdere metastasen. De herziene richtlijn beveelt dan ook aan om bij patiënten met één dominante, symptomatische, chirurgisch goed toegankelijke hersenmetastase een resectie te overwegen, mits zij een goede KPS hebben. De overige hersenmetastasen kunnen met stereotactische radiotherapie behandeld worden.

Stereotactische radiotherapie bij > 3 metastasen

In de gereviseerde richtlijn is de indicatie voor stereotactische radiotherapie uitgebreid van maximaal 3 naar maximaal 10 hersenmetastasen, mits het volume van de afzonderlijke hersenmetastasen ≤ 20 cm³ en het volume van alle hersenmetastasen tezamen ≤ 30 cm³ is. De aanleiding voor deze wijziging is onder andere het resultaat van een prospectieve observationele studie onder ruim 1100 patiënten die laat zien dat de overleving van patiënten die stereotactische radiotherapie ondergingen vanwege 2-4 of 5-10 hersenmetastasen niet statistisch significant van elkaar verschilde. Ook liet deze studie geen verschil zien in de toxiciteit van de radiotherapie tussen de beide patiëntengroepen. Een tweede studie die patiënten met 2-9 metastasen vergeleek met patiënten met ≥ 10 metastasen vond eveneens geen verschil in overleving of toxiciteit. In beide studies werden patiënten geselecteerd op basis van strenge criteria waarbij een maximum voor het individuele en totale tumorvolume gold. Retrospectieve studies suggereren dat het totale tumorvolume dat bestraald wordt een belangrijkere voorspeller is voor de overleving en de lokale controle dan het aantal metastasen. Bovendien lijkt een groter bestraald tumorvolume verband te houden met meer symptomen van toxiciteit op de langere termijn.

Radiatieneecrose

Radiatieneecrose is de belangrijkste complicatie van stereotactische radiotherapie en treedt op vanaf 3 maanden na de behandeling. 17% van de patiënten ontwikkelt symptomatische radiatieneecrose, die zich uit in nieuwe hoofdpijn of nieuwe focale neurologische uitval. Radiatieneecrose is op een conventionele MRI-scan moeilijk te onderscheiden van tumorprogressie. Dat onderscheid is mogelijk wel te maken met geavanceerde beeldvormende onderzoeken, zoals perfusie-MRI, MR-spectroscopie of een PET-scan met aminozuur- of ¹⁸F-dihydroxyfenylalaninetracers. De richtlijn adviseert één van deze technieken om tumorprogressie en radiatieneecrose van elkaar te onderscheiden, waarbij de keuze van de modaliteit af hangt van de lokale beschikbaarheid en expertise.

Patiënten met radioneecrose worden bij voorkeur behandeld met glucocorticoïden. Als alternatief is de angiogeneseremmer bevacizumab toegevoegd aan de nieuwe richtlijn. Hoewel de effectiviteit en veiligheid van bevacizumab bij patiënten met hersenmetastasen nog niet in gerandomiseerde studies is aangetoond, laten observationele studies radiologische of klinische verbetering zien bij een groot deel van de patiënten met hersenmetastasen die met het middel zijn behandeld. Een bijkomend voordeel is dat de behandeling met glucocorticoïden kan worden afgebouwd, waardoor de bijwerkingen ervan worden beperkt. Bij patiënten met radiatieneecrose bij wie de massawerking blijft bestaan ondanks behandeling met glucocorticoïden of bevacizumab kan de tumormassa met een operatie gereduceerd worden. De werkgroep adviseert om de diagnose 'radiatieneecrose' en de indicatie voor behandeling met bevacizumab te bespreken in een multidisciplinair overleg.

Radiotherapie bij patiënten met een KPS < 70

De nieuwe richtlijn benadrukt dat men terughoudend moet zijn met elke vorm van bestraling bij patiënten met een KPS < 70, na eventuele behandeling met dexamethason. Hoewel de therapeutische opties voor patiënten met hersenmetastasen duidelijk zijn toegenomen, geldt een lage KPS nog steeds als belangrijk criterium om af te zien van behandeling en te beslissen tot maximaal ondersteunende zorg ('best supportive care'). Dit wordt ondersteund door de resultaten van een vergelijkend onderzoek onder patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom die niet in aanmerking kwamen voor neurochirurgische behandeling of stereotactische radiotherapie. Dit onderzoek laat zien dat de kwaliteit van leven en de overleving van de patiënten die bestraling van de gehele schedel ondergingen niet beter waren dan die van de patiënten die maximaal ondersteunende zorg kregen.

Systemische therapie bij hersenmetastasen

Historisch gezien was de rol van systemische therapie in de behandeling van patiënten met hersenmetastasen beperkt, vanwege de

beperkte penetratie van chemotherapie door de bloed-hersenbarrière. Dit is veranderd door de komst van doelgerichte moleculaire therapie en immuuntherapie, die kunnen bijdragen aan zowel extracraniële als intracraniële ziektecontrole. Doelgerichte moleculaire therapie grijpt aan op de mutatie of translocatie die betrokken is bij de deling en de werking van de tumorcellen. Deze therapie brengt een moleculaire verandering in het tumorweefsel teweeg. Op dit moment zijn er moleculaire therapieën beschikbaar voor onder meer het melanoom (BRAF- en MEK-remmers), het niet-kleincellig longcarcinoom (onder andere EGFR- en ALK-remmers) en het mammacarcinoom (HER2-remmers). De respons op doelgerichte moleculaire therapie bij patiënten met hersenmetastasen is rond de 60%, afhankelijk van het type maligniteit. Symptomen kunnen al verbeteren binnen enkele dagen nadat met de therapie is begonnen.

Immuuntherapie werkt doordat de T-cel respons tegen tumorcellen en kan worden toegepast bij de behandeling van patiënten met een melanoom of een niet-kleincellig longcarcinoom. Met name bij de behandeling van het melanoom is vooruitgang geboekt met immuuntherapie. In een fase II-studie naar de effectiviteit van immuuntherapie met ipilimumab en nivolumab bij patiënten met een melanoom en hersenmetastasen werd bij 50% van de patiënten een goede intracraniële respons gezien; bij 90% van deze patiënten hield de respons aan na 14 maanden. Immuuntherapie gaat echter gepaard met substantiële toxiciteit, waardoor 1 op de 4 patiënten de behandeling moet stoppen. Ook is de mediane duur totdat een respons optreedt met 2 maanden relatief lang en wordt gelijktijdige behandeling met glucocorticoïden afgeraden vanwege het immuunmodulerende effect. De nieuwe richtlijn bevat gedetailleerde adviezen voor de systemische behandeling per type maligniteit. Met name bij patiënten met kleine, asymptomatische hersenmetastasen wordt aanbevolen om van meet af aan systemische therapie te geven en om patiënten te volgen met beeldvormend onderzoek van de hersenen. Onderzoek moet uitwijzen hoe de verschillende systemische therapieën het best gecombineerd kunnen worden met lokale behandelingen, zoals chirurgische resectie en stereotactische radiotherapie.

Organisatie van zorg

Door de uitbreiding van de indicaties voor neurochirurgische resectie, stereotactische radiotherapie en systemische therapie is de behandeling van patiënten met hersenmetastasen complexer geworden. Om de effectiviteit en de veiligheid van de verschillende behandelopties voor de individuele patiënt zorgvuldig af te kunnen wegen is een multidisciplinaire samenwerking nodig tussen orgaanspecialisten, internisten-oncologen, neurologen, neurochirurgen en radiotherapeuten. Deze samenwerking is momenteel nog niet in alle ziekenhuis structureel geïmplementeerd. De herziene richtlijn adviseert daarnaast om bij de zorg aan alle patiënten een oncologisch verpleegkundige te betrekken, die de patiënten begeleidt en de zorg coördineert.

In de toekomst moeten de kennislacunes worden ingevuld op het gebied van patiëntselectie en de tijdige inzet van de verschillende behandel mogelijkheden, zodat bij een groter deel van de patiënten met hersenmetastasen een langdurige overleving bereikt kan worden.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D5233
- Radboudumc, afd. Neurologie, Nijmegen: dr. N.A. Hilkens, aios; dr. J.M.M. Gijtenbeek, neuroloog, UMC Groningen, afd. Neurologie, Groningen: dr. R.H. Enting, neuroloog, Maastricht UMC+, afd. Longgeneeskunde, Maastricht: dr. L.E.L. Hendriks, longarts. Amsterdam UMC, locatie VUmc, afd. Radiotherapie, Amsterdam: dr. F.J. Lagerwaard, radiotherapeut-oncoloog. UMC Utrecht, afd. Interne Geneeskunde, Utrecht: dr. F.Y.F.L. de Vos, internist-oncoloog.
- Contact: J.M.M. Gijtenbeek (anja.gijtenbeek@radboudumc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- De werkgroep Herziening landelijke richtlijn hersenmetastasen bestond naast de auteurs uit de volgende leden: Luc G.H. Dewit, radiotherapeut-oncoloog, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis; K.J.A. van Elst, patiëntvertegenwoordiger, voorzitter van Stichting Melanoom; Celine S. Cathier, neuroloog, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis; Alexander de Graeff, internist-oncoloog, UMC Utrecht; Joska Heessels-Smetsers, verpleegkundig specialist neurologie, Catharina Ziekenhuis; Jose J.M.G. Jacobs-van Leur, verpleegkundig specialist palliatieve zorg, Radboudumc; Rishi D.S. Nandoe Tewarie, neurochirurg, Haaglanden MC; Marion Smits, radioloog, Erasmus MC; Jaap D. Zindler, radiotherapeut-oncoloog, Erasmus MC; Josefiën Buddeke, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.
- Aanvaard op 24 juni 2020
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D5233