

# Improving patient selection and outcome of stereotactic radiosurgery as a single treatment modality for brain metastases

Citation for published version (APA):

Zindler, J. D. (2017). *Improving patient selection and outcome of stereotactic radiosurgery as a single treatment modality for brain metastases*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20171025jz>

## Document status and date:

Published: 01/01/2017

## DOI:

[10.26481/dis.20171025jz](https://doi.org/10.26481/dis.20171025jz)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

The aim of the research in this thesis is to improve patient selection and outcome of stereotactic radiosurgery (SRS) for brain metastases (BM). The hypotheses of this thesis are:

- 1) Individualized prognostic models predict survival and the occurrence of distant brain recurrences after SRS alone for BM more accurately than currently available prognostic models
- 2) A multicenter randomized phase III trial can be initiated to investigate whether SRS alone provides a better quality of life than WBRT in patients with 4 to 10 BM
- 3) The 1-year tumor control probability of SRS for large BM can be improved by isotoxic dose prescription (IDP) in a modelling study.

Several prognostic models were developed to predict local control, distant brain recurrences, and survival after SRS. The nomograms are especially valuable for the prediction of individualized outcome per patient. The accuracy of these individualized models can be optimized with the incorporation of more patient characteristics, treatment characteristics, tumor characteristics, and imaging characteristics with the aim to support shared decision making of the patient with his/her physician.

The multicenter study is currently ongoing. In June 2017, 7 Dutch hospitals opened for accrual and an additional 6 Dutch hospitals are willing to join. We are currently discussing the trial with potential participation of hospitals from the United Kingdom, Belgium, Germany, and Italy. We are cooperating with centers in the United States and Canada to optimize the SRS technique. This and other studies will define the role of SRS in the treatment of patients with multiple BM. Moreover, SRS as a technique for patients with multiple BM will become available inside and outside the Netherlands as a modality for other types of studies, for example, SRS combined with immunotherapy.

In the modelling study, IDP increased local control safely with SRS in large BM with a low radionecrosis (RN) risk. With solid outcome registration, the observed outcome will be compared to the expected outcome in clinical practice. By applying this model-based approach a randomized trial is not needed to replace standard SRS dose prescription with IDP in daily clinical practice. To achieve an optimal therapeutic ratio, margins around the BM should be minimized or avoided. Moreover, the SRS technique should be optimized to optimize treatment accuracy and achieve steep dose gradients outside the BM to minimize the risk of RN.

In conclusion, the developed individualized prognostic models and the results of the ongoing multicenter study in patients with multiple BM will contribute to better patient selection. The hope is that the process of shared decision making between the patient with his/her physician is better supported. By application of IDP, especially in large BM, the clinical outcome with respect to local control, toxicity, and survival after SRS for BM is expected to improve.

## Samenvatting

Met het onderzoek dat beschreven is in dit proefschrift is getracht om patiëntselectie en uitkomst te verbeteren van stereotactisch radiochirurgie (SRS) als behandeling voor patiënten met hersenmetastasen (HM). De hypotheses in dit proefschrift zijn:

- 1) Geïndividualiseerde prognostische modellen voorspellen overleving en het ontstaan van nieuwe hersenmetastasen beter na SRS voor patiënten met HM dan bestaande prognostische modellen
- 2) Een gerandomiseerde multicenter studie kan worden geïnitieerd in Nederland om te onderzoeken of de kwaliteit van leven beter is na SRS dan na totale schedelbestraling bij patiënten met minimaal 4 en maximaal 10 HM.
- 3) De kans op lokale controle 1 jaar na SRS bij grote HM kan veilig worden verbeterd met isotoxisch voorschrijven van de radiotherapiedosis

Verschillende prognostische modellen werden ontwikkeld om lokale controle, het ontstaan van nieuwe HM en overleving te voorspellen na SRS voor HM. Met name de nomogrammen zijn waardevol om geïndividualiseerd uitkomst te voorspellen per patiënt. De nauwkeurigheid van deze geïndividualiseerde prognostische modellen kan worden geoptimaliseerd door meer patiënt-, behandeling-, tumor- en beeldvorming eigenschappen toe te voegen. Het uiteindelijke doel is betere ondersteuning voor *shared decision making* van de patiënt met zijn/haar arts.

De Nederlandse multicenter studie is opgestart en in september 2017 waren 9 deelnemende centra open om patiënten te includeren. Nog 4 andere Nederlandse ziekenhuizen zijn geïnteresseerd in deelname. Ook vindt overleg plaats met ziekenhuizen in het Verenigd Koninkrijk, België, Duitsland en Italië voor deelname aan de studie. Er is tevens samenwerking opgezet met ziekenhuizen in de Verenigde Staten en Canada om de SRS techniek te optimaliseren. Deze en andere studies zullen de indicatie voor SRS als behandeling voor patiënten met multipеле hersenmetastasen vaststellen. Tevens komt SRS beschikbaar in Nederland en in het buitenland als behandeling voor andere type studies, bijvoorbeeld gecombineerd met immuuntherapie.

In de modeleringsstudie bleek het mogelijk te zijn om met isotoxisch voorschrijven de kans op lokale controle veilig te verhogen met SRS voor HM terwijl tegelijkertijd het risico op radionecrose laag gehouden werd. Met goede uitkomst registratie zal de voorspelde uitkomst vergeleken worden met de daadwerkelijke uitkomst. Door toepassing van deze modelmatige benadering is een gerandomiseerde studie niet nodig voor klinische implementatie. Om een optimale therapeutische breedte te creëren dienen marges rondom de HM tijdens het intekenen geminimaliseerd of vermeden te worden. Tevens dient de SRS-techniek geoptimaliseerd te worden om de nauwkeurigheid van de behandeling te optimaliseren en om steile dosisgradiënten te bereiken buiten het doelgebied om het risico op RN te minimaliseren.

Concluderend dragen de ontwikkelde geïndividualiseerde prognostische modellen en de resultaten van de opgestarte gerandomiseerde trial bij aan betere patiënten selectie en voorlichting voor de indicatiestelling voor SRS als behandeling voor patiënten met HM. De verwachting is dat het proces van gezamenlijke besluitvorming voor behandelingen door patiënt samen met zijn behandelend arts (*shared decision making*) beter ondersteund wordt. Door isotoxisch voor te schrijven wordt verwacht dat de klinische uitkomsten van SRS voor patiënten met HM wat betreft lokale controle, toxiciteit en overleving zullen verbeteren.