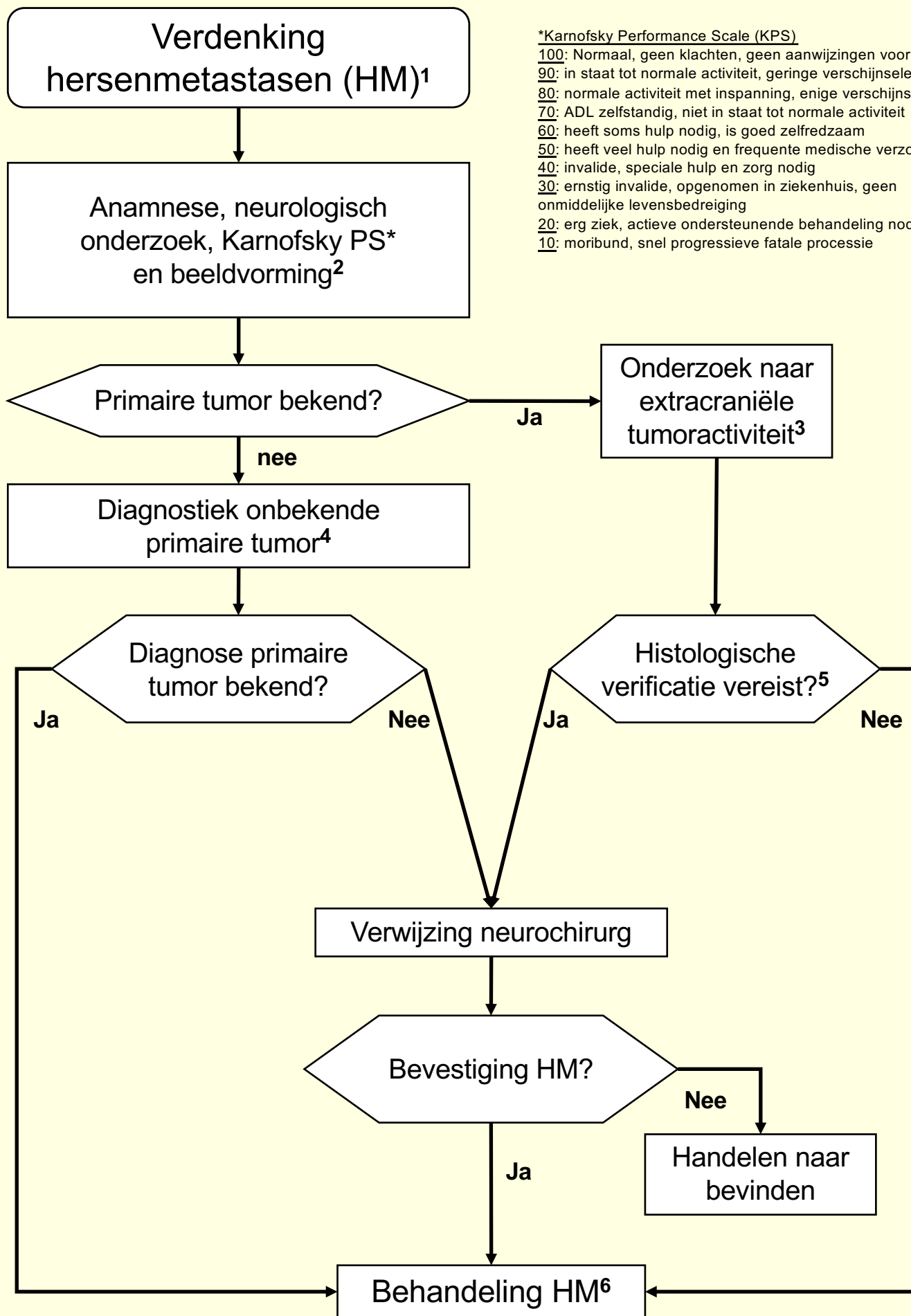


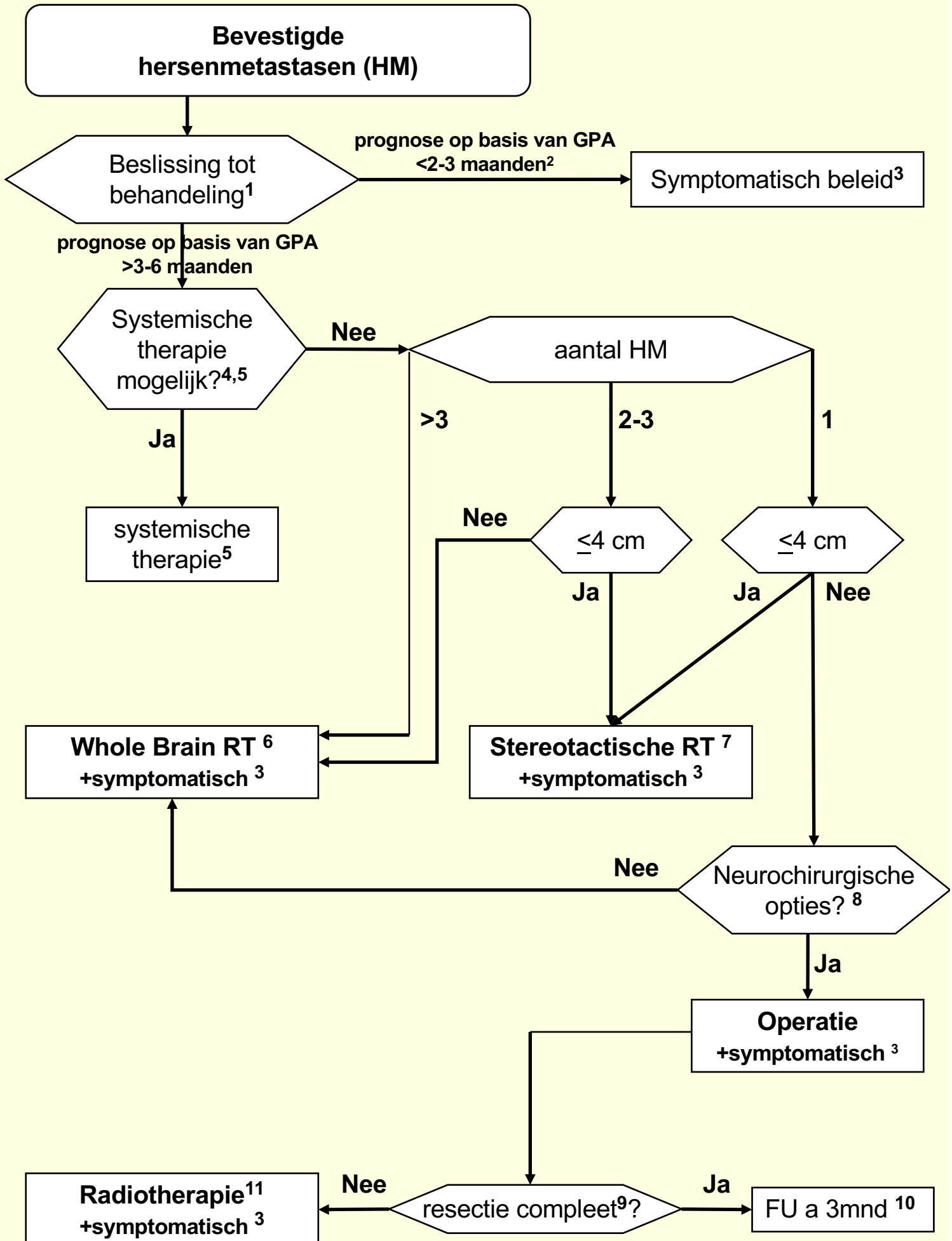
Hersenmetastasen van solide tumoren bij volwassenen

stroomdiagram diagnostiek



Hersenenmetastasen van solide tumoren bij volwassenen

stroomdiagram behandeling



Beleid bij hersenmetastasen van solide tumoren bij volwassenen

Locoregionale richtlijn Erasmus MC, september 2018

Neurologie:	M. Geurts, W. Taal, J. Jongen
Radiotherapie:	A. Swaak
Neurochirurgie:	J. Schouten
Oncologie:	C.C.D. van der Rijt
Radiologie:	M. Smits
Longgeneeskunde:	J. Aerts

Revisie: 5 jaar

Revisie module systemische behandeling van hersenmetastasen: 2 jaar

Revisie module whole brain radiotherapie bij hersenmetastasen: 2 jaar

Inleiding

Het optreden van hersenmetastasen (HM) is de meest voorkomende neurologische complicatie van solide tumoren. HM worden in 75% van de gevallen veroorzaakt door een drielat tumoren: longcarcinoom (vooral kleincellig- en adenocarcinoom), mammacarcinoom en melanoom. In driekwart van de patiënten is er sprake van manifeste systemisch gemetastaseerde ziekte¹⁻⁵. Deze richtlijn is grotendeels gebaseerd op de landelijke richtlijn 'Beleid bij HM' van de landelijke werkgroep neuro-oncologie (juli 2011, <http://www.oncoline.nl/hersenmetastasen>).

Toelichting stroomdiagram diagnostiek

1. (Toevals)bevinding bij beeldvormend onderzoek of nieuwe neurologische klachten, waaronder hoofdpijn, een epileptisch insult of neurologische uitval bij een patiënt met een bekende primaire tumor⁶.

Bij radiologische verdenking op een lymfoom (egaal aankleurende, meestal multifocale laesies in de witte stof, voorkeurs lokalisatie rond de ventrikels) wordt geen dexamethason gegeven en (indien de kliniek het toelaat, na een eventuele lumbaalpunctie en consult oogarts) op korte termijn een biopt verricht.

2. De basis van de diagnostiek is een anamnese en een neurologisch onderzoek. De functionele toestand (Karnofsky Performance Status (KPS); zie stroomdiagram) is mede bepalend voor het behandelbeleid en dient daarom vastgelegd te worden^{1, 3, 7, 8}. Indien er een indicatie is voor dexamethason (zie stroomdiagram "behandeling HM") dan dient de KPS vastgelegd te worden bij een maximaal effect van behandeling met dexamethason¹.

Een MRI-hersenen volgens het lokale metastaseprotocol is in het Erasmus MC het beeldvormend onderzoek van eerste keus⁹⁻¹⁷. Dit kan eventueel worden aangevuld met extra sequenties bij verdenking op leptomeningeale metastasen.

Indien een MRI niet mogelijk is kan een CT-schedel met contrast worden gemaakt (sensitiviteit 90%, specificiteit 80-90%)^{14, 18, 19}. Een negatieve CT scan bij een patiënt met centrale neurologische uitval en een solide tumor in de voorgeschiedenis sluit HM niet uit (bewijsklasse I).

HM manifesteren zich typisch als fel aankleurende, soms ringvormige afwijkingen met veel perifocaal oedeem. HM kunnen soms bloedingen vertonen of zich presenteren als een bloeding (met name bij melanoom, longcarcinoom, niercelcarcinoom en choriocarcinoom) Verder kan een HM als een cyste imponeren. Verkalkingen zijn zeldzaam, maar komen voor bij HM van osteosarcomen, colorectaalcarcinomen en ovariumcarcinomen.

3. Het onderzoek naar extracraniële progressie van een bekende tumor vindt plaats i.o.m. de behandelend orgaanspecialist, internist-oncoloog of longarts-oncoloog^{20, 21}.

4. Naast een (tractus)anamnese wordt een grondig lichamelijk onderzoek verricht door een internist-oncoloog aanbevolen (inclusief palpatie van de mammae, testes en rectaal toucher) en bloedonderzoek (bewijsklasse II). Het bloedonderzoek bestaat uit nier- en leverfuncties inclusief LDH en calcium. Bij verdenking op een primaire kiemceltumor (aankleurende lesie in pinealis/ hypofyse regio) kan een bepaling van beta-HCG en AFP zinvol zijn. Daarnaast zal verdere beeldvorming dienen plaats te vinden. Beeldvorming bestaat in principe uit een CT-thorax/abdomen; bij vrouwen aangevuld met een mammogram (bewijsklasse II). Een PET-scan geeft een iets hogere kans op het vinden van een primaire tumor²² en kan daarom in voorkomende gevallen toch geïndiceerd zijn. De eventuele diagnostische vertraging en een hogere kostprijs van de PET-CT moeten dan in overweging worden genomen. Er is onvoldoende indicatie voor het standaard verrichten van een PET-scan (bewijsklasse III)^{23, 24}.

Indien de diagnostiek binnen 2 weken niet leidt tot diagnose van de primaire tumor en de conditie van de patiënt goed genoeg is voor verdere anti-tumorbehandeling, moet de patiënt worden verwezen naar de neurochirurg voor histologische diagnostiek van de HM (zo mogelijk een complete resectie, anders een biopt). Het streven is om bij deze patiënten <4 weken vanaf de beeldvorming van de hersenen een histologische

diagnose te hebben verkregen^{20, 21, 25-27}.

36% Van de patiënten met een voor HM verdachte afwijking is niet bekend met een maligniteit. Bij 60% en 25% van deze patiënten (relatieve frequentie) wordt respectievelijk een longcarcinoom of geen primaire tumor gevonden²⁵.

5. Aanbevolen bij atypisch radiologisch beeld, ontbreken van extracranieële ziekte-activiteit, tijdsinterval > 2 jaar bij longkanker, > 5 jaar bij andere tumortypen.

6. Zie stroomdiagram “*behandeling HM*”.

Toelichting stroomdiagram behandeling

1. Het beleid moet in principe altijd besproken worden in een multidisciplinaire oncologische/neuro-oncologische werkgroep. Bij een enkelvoudige HM is het raadzaam om een neurochirurg te betrekken in dit overleg^{20, 21, 26, 27}. In spoedgevallen moet overlegd worden met de betrokken specialisten (internist-oncoloog/longarts, neuro-oncoloog, neurochirurg en/of radiotherapeut).

De Graded Prognostic Assessment (GPA) is een belangrijk en accuraat instrument om de prognose van patiënten met hersenmetastasen te bepalen²⁸. Leeftijd, Karnofsky Performance Scale (KPS, zie stroomdiagram), het aantal hersenmetastasen en de aanwezigheid van extracranieële metastasen is hierin opgenomen (zie hiervoor ook de *bijlage*). Later zijn meer specifieke Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessments (DS-GPA) ontwikkeld²⁹ voor melanoom³⁰, niet-kleincellig longcarcinoom³¹, mammacarcinoom³², gastro-intestinale tumoren²⁹ en niercelcarcinoom²⁹ (zie hiervoor ook de *bijlage*). De prognose wordt gebruikt in de overwegingen om tot een behandelvoorstel te komen. Het doel van de behandeling is in de eerste plaats verbetering of behoud van kwaliteit van leven.

2. Soms komen patiënten met een slechte mediane overleving op basis van GPA-score toch in aanmerking voor een behandeling, bijvoorbeeld jonge mensen en/of mensen waarbij effectieve systemische opties voorhanden zijn. Een operatie kan bijvoorbeeld geïndiceerd zijn bij een patiënt met cerebellaire HM die zich presenteert met acute bewustzijnsdaling o.b.v. hersenstamcompressie. Dit is een in potentie reversibele situatie indien ze niet te lang heeft bestaan³³⁻³⁶.

3. Klinisch symptomatisch hersenoedeem rond HM kan worden behandeld met dexamethason. Indien er geen klachten zijn kan dexamethason achterwege worden gelaten.

Epileptische aanvallen worden gecoupeerd met een benzodiazepine, gevolgd door therapie met valproïnezuur (bewijsklasse I) of levetiracetam³⁷. Profylactische behandeling met anti-epileptica is niet geïndiceerd (bewijsklasse I)³⁸⁻⁴⁰.

Advies tav de dosering dexamethason: 1dd 4mg 's morgens per os; bij ernstig oedeem eenmalig 10mg i.v., gevolgd door een onderhoudsbehandeling van 1dd 8-16mg 's morgens per os (of evt s.c. of i.v.), bewijsklasse I)⁴¹. Na radiotherapie of resectie wordt getracht de dexamethason binnen 2-3 weken op geleide van de klachten af te bouwen en te staken. Bij het gebruik van dexamethason en/of van via cytochrom P450 gemetaboliseerde cytostatica dient het gebruik van enzym-inducerende anti-epileptica (bv fenytoïne, carbamazepine) zoveel mogelijk vermeden te worden. Zie ook de lokale richtlijn “*dexamethason*” voor adviezen ten aanzien van osteoporose en PJP-pneumonie profylaxe bij langdurig dexamethason gebruik.

4. De beslissing om HM primair met systemische therapie te behandelen wordt genomen i.o.m. de neuroloog en internist-oncoloog of longarts-oncoloog. Dit zal met name het geval zijn bij kleinere hersenmetastasen met weinig of geen neurologische uitval bij tumorsoorten waarbij effectieve systemische opties voorhanden zijn, zeker indien er ook uitgebreid extracranieële ziekteactiviteit is⁴²⁻⁴⁵. Voor een actueel overzicht van systemische behandelopties voor hersenmetastasen van verschillende typen tumoren, zie de module “*systemische behandeling van hersenmetastasen*”.

Indien een patiënt met HM alleen behandeld wordt met systemische therapie, wordt het effect van de therapie geëvalueerd middels MRI, in principe na 3 maanden (op indicatie eerder), door de neuro-oncoloog. Er zijn afspraken ten aanzien van wie de follow-up van deze patiënten op zich neemt (zie “*afspraken met betrekking tot verwijzen en vervolgen van patiënten met hersenmetastasen*”). Bij (forse) neurologische uitval heeft lokale behandeling meestal de voorkeur.

5. Bespreek altijd in het MDO of patiënt primair met systemische therapie behandeld moet worden of met andere behandelmodaliteiten. Het MDO bestaat uit ten minste een neuroloog met oncologische expertise, neurochirurg, radiotherapeut, internist-oncoloog en neuroradioloog. In het Erasmus MC vindt tweemaal per week, op dinsdag 08.45u-10.00u (nadruk op (post)operatieve patiënten) en op woensdag 12.45u-14.00u (nadruk op bespreekpatiënten) een MDO neuro-oncologie plaats. Een patiënt inbrengen kan altijd, overleg zo nodig met een van de neuro-oncologen.

6. Totale schedel bestraling/Whole brain Radiation Therapy (WBRT) wordt in het algemeen overwogen bij patiënten met meer dan drie hersenmetastasen of leptomeningeale metastasen en een goede klinische conditie (KPS \geq 70) en jonger dan 70⁴⁶. Voor een actueel overzicht van de indicatie en effectiviteit van whole brain radiotherapie, zie module “*totale schedelbestraling/whole brain radiation therapy (WBRT) bij hersenmetastasen*”.

7. Patiënten met 1-3 HM (deze aantallen geven een indicatie, in uitzonderingsgevallen of studieverband kunnen dit er meer zijn) en een KPS \geq 70 worden bij voorkeur behandeld met stereotactische radiotherapie (SRT) (bewijsklasse II)⁴⁷⁻⁵¹, waarbij in sommige gevallen neurochirurgische resectie van een van de metastasen de voorkeur kan hebben (bijvoorbeeld indien PA-diagnostiek gewenst, decompressie nodig of indien de diameter van een (van de) metastase(n) > 4 cm)³³⁻³⁶. SRT is niet aangewezen bij patiënten met een slechte prognose op basis van de (DS-)GPA. SRT is ook effectief bij tumoren die niet of nauwelijks reageren op conventionele gefractioneerde radiotherapie.

Indien alleen een CT-schedel is gemaakt en de patiënt lijkt in aanmerking te komen voor stereotactische RT, dan is alsnog een MRI-hersenen volgens metastase protocol noodzakelijk (in verband met het aantal HM). Een hersenstam metastase is geen contra-indicatie voor SRT. SRT is niet aangewezen indien er aanwijzingen zijn voor leptomenigeale metastasering of wanneer er sprake is van een kleincellig longcarcinoom (SCLC).

8. Een solitaire HM van een bekende primaire tumor, groter dan 4 cm kan worden behandeld met resectie (bewijsklasse I) indien voldaan wordt aan de volgende factoren:

- geschatte prognose > 6 maanden
- KPS \geq 70

- geen uitgebreide of niet meer te behandelen extracraniële ziekteactiviteit, zoals bevestigd met een recente CT-thorax/abdomen (maximaal 3 weken oud)

De risico's van een operatieve ingreep zijn tegenwoordig gering (mortaliteit 0,6%; morbiditeit 3,1% met zelden blijvend letsel)³³⁻³⁶. Indien alleen een CT-schedel is gemaakt en de patiënt in aanmerking lijkt te komen voor een operatie, dan is alsnog een MRI-hersenen volgens metastase protocol noodzakelijk.

9. Direct post-operatief (<48uur, aangezien de post-operatieve aankleuring de beoordeling anders bemoeilijkt) dient een MRI-hersenen te worden gemaakt om de volledigheid van de resectie te beoordelen en om de uitgangssituatie vast te leggen. De interpretatie van deze post-operatieve scan wordt bij voorkeur gedaan in overleg met operateur.

10. Bij patiënten die een complete resectie van een solitaire HM hebben ondergaan biedt postoperatieve radiotherapie geen voordeel ten aanzien van overleving of overleving in een acceptabele conditie (KPS \geq 70), mits een goede surveillance plaatsvindt^{33, 52}. Is er sprake van een volledige resectie dan wordt patiënt iedere 3 maanden vervolgd door middel van een MRI-hersenen volgens metastase protocol⁵⁰.

11. Na een incompleete neurochirurgische resectie wordt in overleg met de radiotherapeut besloten tot WBRT of SRT. De voorkeur gaat uit naar stereotactische RT van de resttumor en het operatiegebied^{53, 54}. Indien dat niet mogelijk is volgt WBRT, of systemische therapie wanneer er voor andere lokalisaties al een indicatie voor medicamenteuze therapie bestaat en een potentieel effectieve therapie voorhanden is.

Recidief hersenmetastasen

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

Patiënten met een aanvankelijke respons op RT kunnen opnieuw bestraald worden, maar de respons is lager dan na de eerste bestraling⁵⁵.

-Bij recidief HM na eerdere WBRT kan zowel herhaalde schedelbestraling als SRT worden overwogen⁵⁶. De kans op locale tumorcontrole na reïrradiatie op de gehele schedelinhoud is echter beperkt. Teneinde het risico op leuko-encefalopathie te reduceren wordt in het algemeen een minimaal interval van 6 maanden tussen beide bestralingen gehanteerd en de bestralingsdosis gereduceerd⁵⁶.

-Bij nieuwe HM na eerdere SRT buiten het veld van de originele SRT kan zowel herhaalde SRT als ook WBRT worden overwogen, afhankelijk van het aantal HM en de conditie van de patiënt.

-Bij een lokaal recidief binnen het veld van de SRT kan er soms een indicatie voor neurochirurgisch ingrijpen gesteld worden, mits de patiënt in goede klinische conditie verkeert (prognose op basis van GPA >6 maanden). Een differentiatie tussen een tumorrecidief en radionecrose is in deze situatie met radiologisch onderzoek niet met zekerheid te stellen (een MRI met perfusie, zoals in het hersentumorprotocol van het Erasmus MC opgenomen is, kan richting geven), terwijl extirpatie van radionecrose ook nodig kan zijn om neurologische uitvalsverschijnselen, tekenen van verhoogde intracraniale druk en dexamethason-afhankelijkheid tegen te gaan (bewijsklasse III). Indien op klinische en radiologische gronden de verdenking op tumorrecidief hoog is kan ook opnieuw SRT worden gegeven, mits het interval tenminste een jaar is en er geen dosislimiterende organen in de nabijheid van de HM liggen.

-Chirurgische behandeling c.q. heroperatie van singulaire recidieven is onderzocht in enkele retrospectieve studies van niet-kleincellige longcarcinomen⁵⁷⁻⁵⁹. Patiënten met een recidief van deze tumoren en in goede conditie kunnen baat hebben bij een heroperatie (bewijsklasse II)^{57, 58}. Indien de algemene conditie goed is, de patiënt relatief jong en het interval sinds de eerste behandeling meer dan 5 maanden bedraagt kan de

mediane overleving na de tweede operatie 10 maanden bedragen^{57, 58}. Dit geldt mogelijk ook voor andere tumortypen⁵⁹.

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

-Bij verdenking op radionecrose door SRT wordt behandeld met dexamethason. Bij onvoldoende effect of onaanvaardbare bijwerkingen dient resectie te worden overwogen. Indien patiënt hiervoor niet in aanmerking komt, kan behandeling met bevacizumab worden overwogen, in een dosering van 7.5 mg per kg, eens in de 3 weken. De totale duur hangt af van klinische en radiologische respons⁶⁰. Er vindt een klinische en radiologische responsevaluatie met MRI plaats na 4 kuren c.q. 12 weken. De indicatie voor bevacizumab wordt voor aanvang in het MDO besproken (zie ook de richtlijn “*bevacizumab voor radionecrose bij primaire en metastatische hersentumoren*”).

Asymptomatische hersenmetastasen

De indicatie tot screenend onderzoek naar asymptomatische HM wordt gesteld door de behandelend orgaanspecialist. Behandeling van asymptomatische HM kan overwogen worden als wordt verondersteld dat ze binnen afzienbare tijd klachten zullen geven (bijvoorbeeld indien > 2cm, localisatie in eloquente gebieden en wanneer er sprake is van veel perifocaal oedeem). Het alternatief is vervolgen middels MRI en behandelen bij aangetoonde progressie. Het type behandeling is niet anders dan die van symptomatische HM. Indien er ook sprake is van extracraniële progressie bij voor systemische therapie gevoelige tumoren kan systemische behandeling als eerste behandeling worden overwogen. Radiotherapie of resectie kan dan worden uitgesteld tot klinische of radiologische progressie wordt vastgesteld^{42, 61, 62}.

Afspraken met betrekking tot verwijzen en vervolgen van patiënten met hersenmetastasen

-Patiënten binnen het Erasmus MC met symptomatische hersenmetastasen s.v.p. verwijzen naar de polikliniek Neuro-oncologie.

-Patiënten die een systemische behandeling van hun hersenmetastasen ondergaan (in het Erasmus MC of in een ander ziekenhuis), worden (ook) vervolgd op de polikliniek Neuro-oncologie met een follow-up MRI-hersenen om de drie maanden, of eerder indien geïndiceerd.

-Patiënten met een solitaire hersenmetastase die geopereerd zijn, worden vervolgd op de polikliniek Neuro-oncologie en de poli Interne-oncologie voor systemische follow-up of systemische behandeling.

-Patiënten die SRT ondergaan worden in principe vervolgd door de radiotherapeut of de verwijzend orgaanspecialist in overleg met de RT, die om de drie maanden een follow-up MRI-hersenen maakt. De reden daarvoor is dat in geval van tumorprogressie of radionecrose eventueel snel opnieuw aanvullend kan worden behandeld.

-Patiënten die SRT of WBRT hebben gehad met neurologische restverschijnselen (bijvoorbeeld epilepsie) en die systemisch in complete remissie zijn, kunnen na overleg vervolgd worden door de radiotherapeut (SRT) of neuroloog (WBRT) of beiden.

Module systemische behandeling van hersenmetastasen

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

Chemotherapie

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

Targeted therapy

Targeted therapies zijn de laatste jaren sterk in opkomst en worden ook steeds meer ingezet voor de behandeling van hersenmetastasen. Een intracranieële respons kan binnen dagen optreden.

Van de patiënten met hersenmetastasen van een niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) heeft ongeveer 10-15% een mutatie in het EGFR-gen en 5% een translocatie van het ALK-gen^{63, 64}. In het geval van een EGFR-mutatie is moleculaire therapie mogelijk met een EGFR-tyrosinekinase remmer (TKI), zoals erlotinib of gefitinib. Er is een intracranieële responskans van ongeveer 70% beschreven bij deze therapie⁶⁵. Met 2^e en 3^e generatie TKI's (afitinib, osimertinib) worden nog betere resultaten bereikt. Bij patiënten met NSCLC met een ALK-translocatie kan een ALK-tyrosinekinase remmer worden gegeven, zoals crizotinib, ceritinib of alectinib. De intracranieële responskans ligt in dezelfde orde van grootte als de EGFR-tyrosinekinase remmers⁶⁶⁻⁶⁸. Ongeveer 20% van de mammacarcinomen is Her2-positief⁶⁹, 40% van de patiënten met Her2-positief mammacarcinoom ontwikkelt hersenmetastasen in de loop van de ziekte⁷⁰. Bij patiënten met hersenmetastasen van een Her2-positief mammacarcinoom zorgt behandeling met trastuzumab voor een langere overleving vergeleken met geen trastuzumab (17,5 vs 3,8 maanden. HR, 0.25; 95%BI 0.20-0.33, p<0.001)⁷⁰. Trastuzumab wordt meestal gegeven in combinatie met chemotherapie waar al dan niet pertuzumab aan toegevoegd is.

Bij ongeveer 50% van de patiënten met een melanoom is er een mutatie in codon 600 van het BRAF-gen⁷¹. Bij patiënten met hersenmetastasen van een BRAF-gemuteerd melanoom, is er een ongeveer 40% intracranieële responskans op behandeling met een BRAF-tyrosinekinase remmer (vemurafenib, dabrafenib)⁷². Toevoeging van een MEK-remmer (trametinib, cobimetinib) kan de intracranieële responsduur verlengen. Bij patiënten met asymptomatische hersenmetastasen die niet lokaal behandeld zijn, is de mediane overleving 10.8 maanden (95%BI, 8.7-19.6)⁷³. Veel voorkomende bijwerkingen van deze therapie zijn koorts, huidreacties (uitslag, fotosensitiviteit, droge huid), diarree, arthralgie en pneumonitis.

Immunotherapie

Immunotherapie wordt pas sinds kort toegepast bij hersenmetastasen. Hoewel de intracranieële respons lang kan aanhouden, duurt het vaak een aantal weken voordat effect optreedt.

Immuuncheckpoint inhibitoren tegen cytotoxic T-lymphocyt associated antigen (CTLA-4, ipilimumab) en tegen de programmed death-1 receptor (PD-1, nivolumab, pembrolizumab) op T-cellen worden vooralsnog ingezet bij patiënten met gemetastaseerd melanoom en gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom. De intracranieële responskans van ipilimumab is vergelijkbaar met de extracranieële responskans, en ligt rond de 24%⁷⁴. De mediane overleving is bij het gebruik van ipilimumab bij asymptomatische hersenmetastasen van een melanoom 7 maanden (95%BI, 4,1-10,8) en bij symptomatische hersenmetastasen waarvoor ook dexamethason nodig is 3.7 maanden (95%BI, 1,6-7,3). Er zijn nog geen prospectieve data van de effecten van de anti-PD-1 therapie op hersenmetastasen, maar retrospectieve data suggereren effectiviteit^{75, 76}. Veel voorkomende bijwerkingen van immuuntherapie zijn algehele malaise, diarree en huidreacties (uitslag).

Module totale schedelbestraling/whole brain radiation therapy (WBRT) bij hersenmetastasen

Het effect van WBRT op overleving is voor de meeste type tumoren niet goed bekend, belangrijk te weten is dat ongeveer de helft van de patiënten met hersenmetastasen overlijdt t.g.v. systemische ziekteactiviteit. Bij een grote groep patiënten met hersenmetastasen van een niet-kleincellig longcarcinoom biedt WBRT in vergelijking met best supportieve care met steroïden géén overlevingsvoordeel en een heel beperkt voordeel op in kwaliteit van leven¹. Overlevingswinst werd vooral gezien bij patiënten met gunstige prognostische factoren (KPS \geq 70, jonger dan 70 jaar, geen uitgebreide extracranieële ziekte activiteit)⁴⁶.

De responskans van WBRT is afhankelijk van het type primaire tumor. Zelfs bij radiosensitieve hersentumoren zoals mammacarcinoom toont slechts de helft een respons⁷⁷. Melanomen zijn minder radiosensitief, en tonen een responskans van zo'n 20%^{77, 78}.

Het doel van RT is optimale palliatie. RT heeft bij patiënten met een zeer beperkte levensverwachting (RPA klasse 3) meestal geen zin, aangezien het 6 weken kan duren voordat het effect van RT maximaal is en RT in de eerste weken gepaard gaat met vermoeidheid. De mediane overleving van patiënten met multipole HM, die behandeld worden met WBRT varieert in de meeste studies van 2 tot 6 maanden^{79, 80}. Er wordt in de praktijk een diversiteit aan fractioneringsschema's toegepast, variërend van 5x4 Gy tot 10x3Gy. Er is geen duidelijk verschil in effectiviteit aangetoond tussen deze fractioneringsschema's (bewijsklasse I)⁷⁹⁻⁸¹. In Nederland wordt in het algemeen gekozen voor een schema van 5x4 Gy. Het toepassen van whole brain radiotherapie na stereotactische bestraling of resectie van 1-3 hersenmetastasen biedt geen overlevingsvoordeel⁵². Wel geeft het ten opzichte van observatie een betere "brain control"; d.w.z. dat er minder kans is op het ontstaan van recidief metastasen en nieuwe hersenmetastasen elders in het brein. Ook verlaagt WBRT het percentage "neurological deaths". De effectiviteit van stereotactische bestraling versus whole brain radiotherapie bij 4-10 hersenmetastasen wordt op dit moment onderzocht in een gerandomiseerde multicenter studie⁸².

Referenties

1. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, et al. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996; 78: 1781-1788. 1996/10/15.
2. Posner JB. Management of brain metastases. *Rev Neurol (Paris)* 1992; 148: 477-487. 1992/01/01.
3. Posner JB. Intracranial metastases. *Neurologic complications of cancer*. Philadelphia: FA Davis Company, 1995, pp.77-110.
4. Gavrilovic IT and Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol* 2005; 75: 5-14. 2005/10/11. DOI: 10.1007/s11060-004-8093-6.
5. Schouten LJ, Rutten J, Huvencuers HA, et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002; 94: 2698-2705. 2002/08/14.
6. Clouston PD, DeAngelis LM and Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol* 1992; 31: 268-273. 1992/03/01. DOI: 10.1002/ana.410310307.
7. Posner JB and Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol* 1978; 19: 579-592. 1978/01/01.
8. Greenberg HS, Chandler WF and Sandler HM. *Brain tumors*. New York, Oxford: Oxford University Press, 1999.
9. Schellinger PD, Meinck HM and Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol* 1999; 44: 275-281. 2000/03/17.
10. Suzuki K, Yamamoto M, Hasegawa Y, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 46: 357-360. 2004/11/16. DOI: 10.1016/j.lungcan.2004.05.011.
11. Hochstenbag MM, Twijnstra A, Hofman P, et al. MR-imaging of the brain of neurologic asymptomatic patients with large cell or adenocarcinoma of the lung. Does it influence prognosis and treatment? *Lung Cancer* 2003; 42: 189-193. 2003/10/22.
12. Seute T, Leffers P, ten Velde GP, et al. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). *Cancer* 2008; 112: 1827-1834. 2008/03/04. DOI: 10.1002/cncr.23361.
13. Cherryman GR, Olliff JFC and R. G. A prospective comparison of GDDTPA-enhanced MRI and contrast-enhanced CT-scanning in the detection of brain metastases arising from small cell lung cancer. In: *International workshop on contrast media in MRI* (ed Dinger J.C. et al. M), Berlin, February 1st-3rd 1990.
14. Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB, et al. Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12: 293-300. 1991/03/11.
15. Sze G, Milano E, Johnson C, et al. Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11: 785-791. 1990/07/01.
16. Grzesiakowska U and Tacikowska M. An assessment of the effectiveness of magnetic resonance imaging in delayed sequences after administration of Gd-DTPA contrast in the detection of metastatic lesions in the brain. *Med Sci Monit* 2002; 8: MT21-24. 2002/01/10.
17. Yuh WT, Tali ET, Nguyen HD, et al. The effect of contrast dose, imaging time, and lesion size in the MR detection of intracerebral metastasis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 373-380. 1995/02/01.
18. Friedman WA, Sceats DJ, Jr., Nestok BR, et al. The incidence of unexpected pathological findings in an image-guided biopsy series: a review of 100 consecutive cases. *Neurosurgery* 1989; 25: 180-184. 1989/08/01.
19. 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. 1990/02/22. DOI: 10.1056/NEJM199002223220802.
20. Latief KH, White CS, Protopapas Z, et al. Search for a primary lung neoplasm in patients with brain metastasis: is the chest radiograph sufficient? *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 1339-1344. 1997/05/01. DOI: 10.2214/ajr.168.5.9129439.
21. van de Pol M, van Aalst VC, Wilmink JT, et al. Brain metastases from an unknown primary tumour: which diagnostic procedures are indicated? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 321-323. 1996/09/01.
22. Wolpert F, Weller M, Berghoff AS, et al. Diagnostic value of (18)F-fluorodesoxyglucose positron emission tomography for patients with brain metastasis from unknown primary site. *Eur J Cancer* 2018; 96: 64-72. 2018/04/21. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.03.010.
23. Moller AK, Loft A, Berthelsen AK, et al. 18F-FDG PET/CT as a diagnostic tool in patients with extracervical carcinoma of unknown primary site: a literature review. *Oncologist* 2011; 16: 445-451. 2011/03/24. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0189.
24. Kwee TC and Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2009; 19: 731-744. 2008/10/18. DOI: 10.1007/s00330-008-1194-4.
25. Agazzi S, Pampallona S, Pica A, et al. The origin of brain metastases in patients with an undiagnosed primary tumour. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146: 153-157. 2004/02/14. DOI: 10.1007/s00701-003-0188-x.
26. Ruda R, Borgognone M, Benech F, et al. Brain metastases from unknown primary tumour: a prospective study. *J Neurol* 2001; 248: 394-398. 2001/07/05.
27. Maesawa S, Kondziolka D, Thompson TP, et al. Brain metastases in patients with no known primary tumor. *Cancer* 2000; 89: 1095-1101. 2000/08/30.
28. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 510-514. 2007/10/13. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.074.

29. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30: 419-425. 2011/12/29. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0527.
30. Sperduto PW, Jiang W, Brown PD, et al. Estimating Survival in Melanoma Patients With Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Melanoma Using Molecular Markers (Melanoma-molGPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99: 812-816. 2017/10/25. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.2454.
31. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol* 2017; 3: 827-831. 2016/11/29. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3834.
32. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 2111-2117. 2011/04/19. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.027.
33. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998; 280: 1485-1489. 1998/11/11.
34. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; 33: 583-590. 1993/06/01. DOI: 10.1002/ana.410330605.
35. 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 cerebral metastasis. *Cancer* 1996; 78: 1470-1476. 1996/10/01.
36. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96: 33-43. 2009/12/05. DOI: 10.1007/s11060-009-0061-8.
37. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007; 68: 402-408. 2007/02/07. DOI: 10.1212/01.wnl.0000252941.50833.4a.
38. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci* 2003; 30: 106-112. 2003/05/31.
39. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1886-1893. 2000/05/24.
40. Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96: 97-102. 2009/12/04. DOI: 10.1007/s11060-009-0056-5.
41. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, et al. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 1994; 44: 675-680. 1994/04/01.
42. van den Bent MJ. The role of chemotherapy in brain metastases. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2114-2120. 2003/10/03.
43. Colleoni M, Graiff C, Nelli P, et al. Activity of combination chemotherapy in brain metastases from breast and lung adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 303-307. 1997/06/01.
44. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EF, et al. Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy--a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3400-3408. 2000/10/03. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.19.3400.
45. Seute T, Leffers P, Wilimink JT, et al. Response of asymptomatic brain metastases from small-cell lung cancer to systemic first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2079-2083. 2006/05/02. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.2946.
46. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2016; 388: 2004-2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30825-X.
47. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 1665-1672. 2004/05/26. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16250-8.
48. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 427-434. 1999/09/16.
49. Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger JC, et al. Radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastases: the patients' perspective regarding complications. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 173-179. 2005/04/02.
50. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96: 45-68. 2009/12/05. DOI: 10.1007/s11060-009-0073-4.
51. Rades D, Pluemer A, Vening T, et al. Whole-brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for patients in recursive partitioning analysis classes 1 and 2 with 1 to 3 brain metastases. *Cancer* 2007; 110: 2285-2292. 2007/10/09. DOI: 10.1002/cncr.23037.
52. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 134-141. 2010/11/03. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.1655.
53. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC.3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1049-1060. 2017/07/09. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30441-2.
54. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18: 1040-1048. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30414-x.
55. Cooper JS, Steinfeld AD and Lerch IA. Cerebral metastases: value of reirradiation in selected patients. *Radiology* 1990; 174: 883-885. 1990/03/01. DOI: 10.1148/radiology.174.3.2305074.
56. Chao ST, Barnett GH, Vogelbaum MA, et al. Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy. *Cancer* 2008; 113: 2198-2204. 2008/09/10. DOI: 10.1002/cncr.23821.
57. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, et al. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg* 1995; 83: 600-604. 1995/10/01. DOI: 10.3171/jns.1995.83.4.0600.
58. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, et al. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993; 79: 210-216. 1993/08/01. DOI: 10.3171/jns.1993.79.2.0210.

59. Arbit E, Wronski M, Burt M, et al. The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 1995; 76: 765-773. 1995/09/01.
60. Levin VA, Bidaut L, Hou P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 1487-1495. 2010/04/20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.061.
61. Gerstner ER and Fine RL. Increased permeability of the blood-brain barrier to chemotherapy in metastatic brain tumors: establishing a treatment paradigm. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2306-2312. 2007/06/01. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.0677.
62. Boogerd W, de Gast GC and Dalesio O. Temozolomide in advanced malignant melanoma with small brain metastases: can we withhold cranial irradiation? *Cancer* 2007; 109: 306-312. 2006/12/07. DOI: 10.1002/cncr.22411.
63. Gow CH, Chang YL, Hsu YC, et al. Comparison of epidermal growth factor receptor mutations between primary and corresponding metastatic tumors in tyrosine kinase inhibitor-naive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 696-702. 2008/12/18. DOI: 10.1093/annonc/mdn679.
64. Preusser M, Berghoff AS, Ilhan-Mutlu A, et al. ALK gene translocations and amplifications in brain metastases of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013; 80: 278-283. 2013/03/05. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.01.019.
65. Kim JE, Lee DH, Choi Y, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis. *Lung Cancer* 2009; 65: 351-354. 2009/01/23. DOI: 10.1016/j.lungcan.2008.12.011.
66. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1881-1888. 2015/01/28. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.0539.
67. Felip E, Orlov S and Park K. ASCEND-3: a single-arm, open label, multicenter phase II study of ceritinib in ALK1-naive adult patients with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015; 33: 8060-8060.
68. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol* 2016; 34: 661-668. 2015/11/26. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.9443.
69. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273-1283. 2011/10/14. DOI: 10.1056/NEJMoa0910383.
70. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4834-4843. 2011/07/20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2962.
71. Capper D, Berghoff AS, Magerle M, et al. Immunohistochemical testing of BRAF V600E status in 1,120 tumor tissue samples of patients with brain metastases. *Acta Neuropathol* 2012; 123: 223-233. 2011/10/21. DOI: 10.1007/s00401-011-0887-y.
72. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1087-1095. 2012/10/12. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70431-X.
73. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 863-873. 2017/06/09. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30429-1.
74. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 459-465. 2012/03/30. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70090-6.
75. Parakh S, Park JJ, Mendis S, et al. Efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with melanoma brain metastases. *Br J Cancer* 2017; 116: 1558-1563. 2017/05/20. DOI: 10.1038/bjc.2017.142.
76. Ahmed KA, Abuodeh YA, Echevarria MI, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery and anti-PD-1 therapy, anti-CTLA-4 therapy, BRAF/MEK inhibitors, BRAF inhibitor, or conventional chemotherapy. *Ann Oncol* 2016; 27: 2288-2294. 2016/09/18. DOI: 10.1093/annonc/mdw417.
77. Nieder C, Berberich W and Schnabel K. Tumor-related prognostic factors for remission of brain metastases after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 25-30. 1997/08/01.
78. Hauswald H, Dittmar JO, Habermehl D, et al. Efficacy and toxicity of whole brain radiotherapy in patients with multiple cerebral metastases from malignant melanoma. *Radiat Oncol* 2012; 7: 130. 2012/08/04. DOI: 10.1186/1748-717X-7-130.
79. Tsao MN, Lloyd N, Wong R, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD003869. 2006/07/21. DOI: 10.1002/14651858.CD003869.pub2.
80. Pease NJ, Edwards A and Moss LJ. Effectiveness of whole brain radiotherapy in the treatment of brain metastases: a systematic review. *Palliat Med* 2005; 19: 288-299. 2005/06/30. DOI: 10.1191/0269216305pm1017oa.
81. Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96: 17-32. 2009/12/05. DOI: 10.1007/s11060-009-0060-9.
82. Zindler JD, Bruynzeel AME, Eekers DBP, et al. Whole brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for 4-10 brain metastases: a phase III randomised multicentre trial. *BMC Cancer* 2017; 17: 500. 2017/07/27. DOI: 10.1186/s12885-017-3494-z.

Bijlage

Melanoma-molGPA³⁰

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

Abbreviations: BM, brain metastases; ECM, extracranial metastases; GPA, Graded Prognostic Assessment; KPS, Karnofsky performance status

GPA score per prognostic criterium is added up to gain a sum score. Median survival by sum score GPA (in months): 0-1.0 = 4.9, 1.5-2.0 = 8.3, 2.5-3.0 = 15.8, 3.5-4.0 = 34.1.

Lung-molGPA (NSCLC)³¹

Prognostic Factor	GPA scoring criteria		
	0	0.5	1.0
Age, y	≥70	<70	NA
KPS	<70	80	90-100
ECM	Present		Absent
No. of BM	>4	1-4	NA
Gene status	<i>EGFR</i> neg/unknown and <i>ALK</i> neg/unknown	NA	<i>EGFR</i> pos or <i>ALK</i> pos

Abbreviations: BM, brain metastasis; ECM, extracranial metastases; GPA, graded prognostic assessment; KPS, Karnofsky Performance Status; MS, median survival; NA, not applicable; neg/unk, negative or unknown; NSCLC, non-small-cell lung cancer; pos, positive.

GPA score per prognostic criterium is added up to gain a sum score. Median survival by sum score GPA: Adenocarcinoma (in months): 0-1.0 = 6.9; 1.5-2.0 = 13.7, 2.5-3.0 = 26.5; and 3.5-4.0 = 46.8; nonadenocarcinoma (in months): 0-1.0 = 5.3; 1.5-2.0 = 9.8; 2.5-3.0 = 12.8.

Breast Cancer GPA³²

Prognostic Factor	GPA scoring criteria				
	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0
KPS	≤ 50	60	70–80	90–100	-
Genetic Subtype	Basal	-	Luminal A	HER2	Luminal B
Age	≥ 60	< 60	-	-	-

Abbreviations: KPS, Karnofsky Performance Status

GPA score per prognostic criterium is added up to gain a sum score. Median survival by sum score GPA (in months): 0.5–1.0 = 3.4, 1.5–2.0 = 7.7, 2.5–3.0 = 15.1 and 3.5–4.0 = 25.3

Renal Cell Carcinoma GPA²⁹

Prognostic Factor	GPA scoring criteria		
	0.0	1.0	2.0
KPS	≤ 70	70-80	90-100
No. of BM	>3	2-3	1

Abbreviations: BM, brain metastasis; KPS, Karnofsky Performance Status

GPA score per prognostic criterium is added up to gain a sum score. Median survival by sum score GPA (in months): 0.0–1.0 = 3.3, 1.5–2.0 = 7.3, 2.5–3.0 = 11.3 and 3.5–4.0 = 14.8

GI Cancers GPA²⁹

Prognostic Factor	GPA scoring criteria				
	0.0	1	2	3	4
KPS	< 70	70	80	90	100

Abbreviations: KPS, Karnofsky Performance Status

GPA score per prognostic criterium is added up to gain a sum score. Median survival by sum score GPA (in months): 0.0–1.0 = 3.1, 2.0 = 4.4, 3.0=6.9 and 4.0=13.5

GPA²⁸

Prognostic Factor	GPA scoring criteria		
	0.0	0,5	1
Age	>60	50-59	<50
KPS	< 70	70-80	90-100
No. of BM	>3	2-3	1
ECM	Present	-	None

Abbreviations: KPS, Karnofsky Performance Status; BM, brain metastasis; ECM, extracranial metastases

GPA score per prognostic criterium is added up to gain a sum score. Median survival by sum score GPA (in months): 0.0 -1 = 2.6, 1,5-2.5 = 3.8, 3.0 = 6.9, 3.5-4.0 = 11.0