

5

10

Conceptmodules cluster Neuro-oncologie

Inhoudsopgave

	Startpagina richtlijn Gliomen	3
	Verantwoording – Modules richtlijn Gliomen	4
5	Samenstelling van het cluster	5
	Richtlijn Gliomen > Hooggradig glioom > Neurochirurgie > Module 5.1.1. Algemene behandelprincipes	14
	Richtlijn Gliomen > Hooggradig glioom > Neurochirurgie > Module 5.1.2. Mate van resectie	18
	Richtlijn Gliomen > Hooggradig glioom > Neurochirurgie > Module 5.1.3. Monitoring	26
	Richtlijn Gliomen > Hooggradig glioom > Neurochirurgie > Module 5.1.4 Fluorescentie technieken	36
10	Startpagina richtlijn Hersenmetastasen	48
	Verantwoording – Modules richtlijn Hersenmetastasen	49
	Samenstelling van het cluster	50
	Richtlijn Hersenmetastasen> Behandeling: Module 4.6 Systemische therapie bij hersenmetastasen na longcarcinoom	52
15	Richtlijn: Hersenmetastasen > Behandeling: Module 4.7 Systemische therapie bij hersenmetastasen mammacarcinoom	91

Startpagina richtlijn Gliomen

Deze richtlijn valt onder het cluster Neuro-oncologie.

5 Waar gaat deze richtlijn over?

De richtlijn is van toepassing op alle volwassen patiënten met een glioom. De richtlijn gaat in op astrocytomen en oligodendrogliomen. Ependymomen, gliomen op ruggenmergniveau en gliomen die vooral op de kinderleeftijd voorkomen, zoals het pilocytair astrocytoom, worden buiten beschouwing gelaten.

- 10 De richtlijn gliomen geeft aanbevelingen over diagnostiek, behandeling, nazorg en organisatie van zorg bij patiënten met een (mogelijk) glioom. De richtlijn beoogt hiermee de kwaliteit van de zorgverlening te verbeteren, het klinisch handelen meer te baseren op wetenschappelijk bewijs dan op ervaringen en meningen, de transparantie te vergroten en de diversiteit van handelen door professionals te verminderen.

15

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

De richtlijn is bestemd voor zorgverleners in de tweede (of derde) lijn die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een (verdenking op een) glioom. Deze zorg vereist een multidisciplinaire aanpak waarbij neuroloog, neurochirurg, radioloog, patholoog, radiotherapeut, internist-oncoloog, verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten, klinisch neuropsychologen, huisartsen, IKNL-consulenten palliatieve zorg en het palliatief consult team betrokken kunnen zijn.

20

Voor patiënten

- 25 Het grootste deel van de kwaadaardige tumoren die in de hersenen ontstaan zijn tumoren van het steunweefsel. De cellen (de glia-cellen) die het steunweefsel vormen, steunen, voeden, beschermen en isoleren de zenuwcellen. Een tumoren van het glia-weefsel heten gliomen, deze zijn meestal kwaadaardig. Deze richtlijn heeft betrekking op patiënten met gliomen, die in de tweede of derde lijn behandeld worden. De richtlijn richt zich op diagnostiek, behandeling en nazorg. Patiëntinformatie voor Thuisarts zal in de toekomst worden ontwikkeld.

30

Modulair onderhoud

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Vereniging van Neurologie (NVN) en wordt vanaf 2024 modulair herzien door het cluster Neuro-oncologie. Het cluster bestaat uit gemandateerden namens de verschillende betrokken beroepsverenigingen en patiëntvereniging Hersenletsel.nl. De samenstelling van het cluster kunt u in de Verantwoording vinden.

35

Herziening 2025:

5.1.1. Algemene behandelprincipes neurochirurgie hooggradig glioom

40

5.1.2. Mate van resectie hooggradig glioom

5.1.2. Monitoring hooggradig glioom

5.1.3 Fluorescentie technieken hooggradig glioom

Herziening 2023:

45

2. Epidemiologie

3.1.1. Beeldvorming ter nadere differentiatie

3.1.2. Beeldvorming ten behoeve van chirurgie/radiotherapie

3.2.1. Typering/gradering diffuse gliomen

6.1. Indicatie geriatisch assessment

50

6.2 Behandeling van ouderen/kwetsbaren

Verantwoording – Modules richtlijn Gliomen

Voor meer details over de gebruikte richtlijnmethodologie verwijzen wij u naar de [Werkwijze](#).
Relevante informatie voor de ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule is hieronder weergegeven.

5

Samenstelling van het cluster

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2023 een multidisciplinaire cluster ingesteld. Het cluster Neuro-oncologie bestaat uit meerdere richtlijnen, zie [hier](#) voor de actuele clusterindeling. De stuurgroep bewaakt het proces van modulair onderhoud binnen het cluster. De

5 expertisegroepsleden geven hun expertise in, indien nodig. De volgende personen uit het cluster zijn betrokken geweest bij de herziening van deze module:

Clusterstuurgroep

- 10
 - Dhr. dr. Walter Taal, neuroloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; NVN
 - Dhr. dr. Filip de Vos, internist-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht; NIV
 - Dhr. prof. dr. Joost Verhoeff, radiotherapeut-oncoloog, Amsterdam UMC, Amsterdam; NVRO
 - Mevr. dr. Esther Baptist, psychiater, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag; NVvP
 - Dhr. Hugo van Bers, ervaringsdeskundige; Hersenletsel.nl
- 15
 - Mevr. dr. Anouk van der Hoorn, radioloog, Universitair medisch centrum Groningen, Groningen; NVvR
 - Mevr. dr. Anja Gijtenbeek, neuroloog, Radboudumc, Nijmegen; NVN
 - Mevr. dr. Dieta Brandsma, neuroloog, Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam; NVN

Clusterexpertisegroep

- 20
 - Dhr. dr. Niels Verburg, neurochirurg, Amsterdam UMC, Amsterdam; NVvN
 - Mevr. dr. Marthe Paats, longarts, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, NVALT
 - Mevr. dr. Monique Anten, neuroloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht; NVN
- 25
 - Mevr. dr. Marjolein Geurts, neuroloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; NVN
 - Mevr. prof. dr. Agnes Jager, internist-oncoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; NIV
 - Mevr. dr. Sevim Uzun, longarts, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag, NVALT
 - Dhr. dr. Rishi Nandoe Tewarie, neurochirurg, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag, NVvN

Met ondersteuning van

- 30
 - Mevr. dr. Josefien Buddeke senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
 - Mevr. dr. Jing de Haan-Du adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
 - Dhr. drs. Thibaut Dederen junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- 35
 - Mevr. dr. Eline de Heus adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
 - Mevr. drs. Beatrix Vogelaar adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

NB. Deze verantwoording wordt bij publicatie van de richtlijn per module opgesteld.

Belangenverklaringen

Een overzicht van de belangen van de clusterleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten via secretariaat@kennisinstituut.nl.

5 Clusterstuurgroepleden

Tabel 1 Gemelde (neven)functies en belangen stuurgroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Datum	Restrictie
Dhr. dr. Walter Taal	Neuroloog, Erasmus MC, Rotterdam	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	Alleen op het gebied van neurofibromatose type 1 Let's beat NF (Stichting NF) MEK remmers bij NF1 NFVN (NF ver Ned) MEK remmers bij NF1 Novartis MEK remmers bij NF1	n.v.t.	n.v.t.	07-06-2023	Geen
Dhr. dr. Filip de Vos	Internist-oncoloog UMC Utrecht	lid palliatie consultatieteam UMC Utrecht (onbetaald) lid dagelijks bestuur commissie Kwaliteit van Zorg NVMO (onbetaald) lid bestuur LWNO (onbetaald) lid Raad van Advies DRCP (onbetaald) lid dagelijks bestuur DBTR (onbetaald) BMS Advisory Board (over experimenteel middel wat geen onderwerp is van het cluster, betreft huidige functie, betreft geen onderwerp van het cluster); Faculty member ESMO CNS tumors; Quality of Care commission Dutch Society of Medical Oncology;	n.v.t.	n.v.t.	Foundation STOPbraintumors.org effect tumorgroei bij zwangerschap bij vrouwen met laaggradige gliomen (geen onderwerp binnen cluster) BMS BET remmer in combinatie met standaard chemoradiatie als eerste lijnbehandeling bij glioblastoom (PI, geen onderwerp binnen deze cyclus [2025]) Novartis LAG remmer na falen immuuntherapie bij solide tumoren (PI, geen onderwerp binnen cluster) EORTC marizomib bij standaard chemoradiatie bij glioblastoom (geen onderwerp binnen deze cyclus)	n.v.t.	n.v.t.	23-06-2021	Geen (1)

		Quality Assurance commission EORTC			Pfizer en Ipsen Pharma compassionate use medicatie (ik schrijf medicatie in compassionate use voor)				
Dhr. prof. dr. Joost Verhoeff	Associate professor radiotherapy UMC Utrecht	Niet van toepassing	n.v.t.	n.v.t.	STOPSTORM H2020, bestraling van hartritmestoornissen GOLD studie, glioblastoma: optimizing logistics and dose (PI, geen onderwerp bij deze herziening [2025]) RISinG studie, Re-Irradiation Schedules in Glioma PREMIUM, respons predictie melanomen Apricot study: Assessing and Predicting Radiation Influence on Cognitive Outcome using the cerebrovascular stress Test. Horizon 2020 Radiotherapie bij ventriculaire tachycardie KWF Radiotherapie bij teruggekeerde glioblastomen (PI, geen onderwerp in deze cyclus) ZonMw Deep Learning algoritme voor patroonherkenning pathologie en beeldvorming van melanomen KWF Schade van hersenbestraling inventariseren en voorspellen (geen onderwerp binnen deze cyclus)	n.v.t.	n.v.t.	12-08- 2022	Geen

Mevr. dr. Esther Baptist	Psychiater Haaglanden Medisch Centrum	Lid bestuur Afdeling Consultatieve en Ziekenhuispsychiatrie NVvP Lid Klachtencommissie Haaglanden Parnassia Consulent Psychiatrie Middin (verstandelijke gehandicaptenzorg)	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	07-06-2022	
Dhr. Hugo van Bers	Ervaringsdesk undige/lid van de hersentumor contactgroep werkgroep van patientenvereniging hersenletsel, n.l. Onbetaalde vrijwilligersfunctie.	Niet van toepassing	n.v.t.	n.v.t.	Geen	n.v.t.	n.v.t.	30-07-2024	Geen
Mevr. dr. Anouk van der Hoorn	Neuro/hoofdhals radioloog UMCG	Honorary visiting senior research fellow at the Brain Tumour Imaging Laboratory, University of Cambridge and Addenbrooke's hospital, Cambridge, United Kingdom. European Society of Radiology (ESR) Research committee (Dutch representative) eindigt 2023 ESR Neuro'scientific subcommittee (member) Federatie medisch specialisten (FMS) Raad wetenschap en innovatie Dutch Radiology Society (NVvR) section head/neck board member, portfolio quality and guidelines Dutch Radiology Society			ZonMw VENI Imaging radiotherapy-induced brain injury using advanced MRI and PET (PI, geen onderwerp binnen deze cyclus). projectleider Leading the change Zorgevaluatie naar de rol van perfusie MRI in hersentumoren Cancer research Fund UMCG Pilot study investigating neurocognitive function, radiotherapy and imaging in low grade gliomas betrokken als PI, maar niet leider in deze studie UMCG JSM Multimodal imaging of brain tumors, treatment planning, prognostication and treatment follow-up	n.v.t.	n.v.t.	30-05-2022	Geen

		(NVvR) Research subdivision; secretary and executive committee Dutch Working Group Head and Neck Tumors (NWHHT) section diagnostic imaging; member EORTC Imaging and Brain tumor group (member) European Society of Head and Neck Radiology (ESHNR) (member) European Association of Neuro-Oncology (EANO) (member) Dutch Radiology Society (NVvR) MRI technique section (BVT) (member) Dutch Radiology Society (NVvR) section Neuroradiology (member) European Society of Neuroradiology (ESNR) (chair) European Society of Radiology (ESR) (member) Dutch Radiology Society (NVvR) (member) European Association of Neuro-Oncology educational committee member Glioma Education Steering committee met Sevier - ontwikkelen van educatie materiaal gerelateerd aan gliomen (geen onderwerp herziening [2025])			Studies waarbij geen PI: GSMS grant Skeletal muscle mass as a imaging biomarker to predict outcome in patients with head and neck cancer GSMS /Radiotherapy-induced cognitive impairments: A multimodal approach to determine adverse effects of radiotherapy on the healthy brain'. UMCG JSM/ Exploring the association of molecular and cellular microenvironmental markers with pseudoprogression and treatment response in glioblastoma and brain metastases Catharine Heerdt/ Subarachnoid haemorrhage, imaging, cognition and outcome of neuropsychological functioning Medical annotation specialist; Quantitas solutions (company) - annoteren van scans (intekenen van afwijkingen), continue functie (nu even niet, straks weer wel). Het gaat dus puur om afwijkingen op een scan te omlijnen.				
--	--	---	--	--	--	--	--	--	--

Mevr. dr. Anja Gijtenbeek	Neuroloog Radboudumc Nijmegen	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	14-06-2023	Geen (1)
Mevr. dr. Dieta Brandsma	Neuroloog Antoni van Leeuwenhoek	Adviseurschap voor Lilly Pharmaceuticals (betaling naar AvL) Functie betreft deelname in brainstorm sessie over hersenmetastasen vanuit long-oncologie met brede focus (diagnostiek, behandeling, resterende onderzoeksvragen), loopt tot 2024. Niet gevraagd om advies te geven om middelen van Lilly zelf.	n.v.t.	n.v.t.	BRAINS project - KWF behandeling van cerebrale radiatienecrose met bevacizumab (geen PI) Investigator initiated studie waarbij Gilead Sciences het product heeft gefinancierd, ctDNA onderzoek in liquor bij patienten met mammacarcinoom en leptomeningeale metastasen (geïnitieerd vanuit NKI, PI-functie, bepalen van DNA mutaties om te onderzoeken of er nieuwe mogelijkheden zijn, geen onderwerp binnen deze cyclus)	n.v.t.	n.v.t.	05-07-2023	Geen

Betrokken clusterexpertisegroepleden

Tabel 2 Gemelde (neven)functies en belangen expertisegroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Datum	Restrictie
Dhr. dr. Niels Verburg	Neurochirurg, Amsterdam UMC – kliniek en onderzoek	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	NEXT FRONTIER studie - Cancer Center Amsterdam grant 2021 Cancer Center Amsterdam supramarginale resectie obv multimodale beeldvorming bij hooggradige gliomen	n.v.t.	n.v.t.	01-11-2023	Geen
Mevr. dr. Marthe Paats	Longarts Erasmus MC	Vergoedingen ten alle tijden naar werkgever Betaalde adviesraden in afgelopen 3 jaar: Eli Lilly: internationale adviesraad EGFR+ NSCLC Amgen: adviesraad KRAS G12C+ NSCLC Pfizer: adviesraad TKI's in NSCLC	n.v.t.	n.v.t.	Genoemde studies betreffen industrie gesponsorde studies lopend in het Erasmus MC waarbij Paats lokale PI is. Astra Zeneca ORCHARD studie (fase 2 studie, progressie na 1L osimertinib) Abbvie	n.v.t.	n.v.t.	10-12-2023 & 26-2-2024	Geen (1)

		Merck: adviesraad MET exon 14 skipping mutatie + NSCLC J&J: adviesraad EGFR exon 20 mutaties in NSCLC			M16-573 (fase 1 studie ABBV-155 +/- taxane in NSCLC/SCLC/mammaca) Navire Pharma Inc. NAV-1003 (fase 1 studie met BBP-398 en sotorasib bij KRAS G12C+ NSCLC) GSK NY-ESO (fase 1 studie NY-ESO TCR)				
Mevr. dr. Monique Anten	Neuroloog, MUMC	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	5-07-2023	Geen
Mevr. dr. Marjolein Geurts	Neuroloog, Erasmus MC	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	Lokale PI van de studies, niet studie-overstijgende PI. Studies betreffen sponsor-initiated studies en betreffen onderzoek op het gebied van glioblastomen. BMS Een onderzoek met het experimentele middel CC-90010 in combinatie met chemotherapie Nerviano Een fase 1/2 studie naar het medicijn NMS-03305293 (+een PARP-remmer) in combinatie met Temozolomide Chimerix Een fase 2, open-label, single-arm, multicenter studie naar pemigatinib bij patienten met een recidief	n.v.t.	n.v.t.	22-06-2023	Geen
Mevr. prof. dr. Agnes Jager	Internist-oncoloog Erasmus MC Kanker Instituut Rotterdam	Voorzitter Stichting BOOG (Borstkanker onderzoeksgroep) – onbezoldigd Voorzitter DORP (Dutch Oncology Research Platform) – onbezoldigd	n.v.t.	n.v.t.	KWF - Prediction of Breast Cancer chemotherapy response in patients by determination of chemosensitivity in tumor tissue ex vivo – Projectleider KWF Pink Ribbon - Circulating tumor cell detection by diagnostic leukapheresis to predict late recurrences in breast cancer after	n.v.t.	n.v.t.	17-11-2021	Geen (1)

		Secretaris Stichting Borst Vooruit - onbezoldigd			five years adjuvant endocrine treatment – Projectleider Breast Cancer Now - The value of circulating tumor DNA dynamics in patient selection for palbociclib treatment – Projectleider KWF - Detection of early progression by circulating tumor DNA in metastatic breast cancer patients treated with endocrine therapy and CDK+/-6 inhibitors – Projectleider Oncode - Selection of advanced breast cancer patients for carboplatin treatment using the functional repair capacity (RECAP) test: the CAREE II study - Projectleider Pfizer - Functional selection of advanced breast cancer patients for Talazoparib treatment Using the Repair Capacity (RECAP) test: The FUTURE trial – Projectleider (geen onderwerp binnen deze cyclus [2025])				
Dhr. dr. Rishi Nandoe Tewarie	neurochirurg Haaglanden MC	Betaald adviseurschap voor Lilly Pharmaceuticals Functie betreft deelname in brainstorm sessie over hersenmetastasen vanuit long-oncologie met brede focus (diagnostiek, behandeling, resterende onderzoeksvragen), loopt tot 2024. Niet gevraagd om advies te geven om middelen van Lilly zelf.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	27-05-2022	Geen

1: De modules Systemische therapie hersenmetastasen longcarcinoom en Systemische therapie hersenmetastasen mammacarcinoom zijn in een precommentaarfase voorgelegd aan respectievelijk het cluster longkanker en het cluster borstkanker.

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz

- 5 Bij de richtlijnmodule voerden de clusterleden conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uit om te beoordelen of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) bij [Werkwijze](#)).

Module	Uitkomst kwalitatieve raming	Toelichting
Herziening: Chirurgische behandelingsstrategie hooggradig glioom: <i>Algemene behandelprincipes</i>	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Herziening: Chirurgische behandelingsstrategie hooggradig glioom: <i>monitoring tijdens chirurgie</i>	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Herziening: Chirurgische behandelingsstrategie hooggradig glioom: <i>fluorescentie</i>	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Herziening: Chirurgische behandelingsstrategie hooggradig glioom: <i>mate van resectie</i>	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.

Richtlijn Gliomen > Hooggradig glioom > Neurochirurgie > Module 5.1.1. Algemene behandelprincipes

Uitgangsvraag

- 5 Wat zijn de aandachtspunten bij de afweging voor neurochirurgische behandeling bij een patiënt met een vermoedelijk hooggradig glioom op beeldvorming?

Introduction (English)

This module describes surgical considerations for patients with expected high-grade glioma.

- 10 For the definition of high-grade glioma, see module Typing/grading diffuse gliomen.

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

- 15 Resectie geeft een overlevingsvoordeel ten opzichte van biopt. Voor overgegaan wordt tot chirurgische behandeling moeten de volgende aspecten worden afgewogen: wens van de patiënt, reseceerbaarheid, multifocaliteit/bilateraliteit en leeftijd en kwetsbaarheid/vitaliteit.

Eindoordeel:

- 20 Sterke aanbeveling om maximaal veilige resectie toe te passen nadat de patiënt is besproken in een MDO.

Geef voorkeur aan een maximaal veilige resectie, biopt of best supportive care nadat de patiënt in een MDO besproken is en de volgende aspecten zijn afgewogen:

- Wens van de patiënt
- Reseceerbaarheid
- Multifocaliteit of bilateraliteit
- Leeftijd en kwetsbaarheid/vitaliteit (Zie module Behandelingen kwetsbaren/ouderen)

Zie module Beeldvorming ten behoeve van chirurgie/radiotherapie en module fluorescentie voor aanbevelingen over verschillende operatietechnieken.

Overwegingen

Resectie versus biopt

- 25 Patiënten met verdenking hooggradig glioom hebben een beperkte prognose. Er kan besloten worden om geen operatie te verrichten, waarbij best supportive care voor de patiënt het beste is. Over het algemeen wordt alleen een chirurgische behandeling

overwogen als er mogelijkheid tot nabehandeling bestaat. Dan kan een histologische verificatie met aanvullende moleculaire diagnostiek bijdragen in de behandelkeuze. Bij een hoge radiologische verdenking wordt geen biopsie verricht om zuiver de diagnose te bevestigen.

- 5 Uit de meta-analyse van Brown (Brown, 2016) waarbij 37 studies en 41.117 unieke patiënten zijn meegenomen, komt naar voren dat een gross total resection (GTR) een overlevingsvoordeel geeft ten opzichte van een subtotale resectie (STR) of van een biopt. Het eindpunt van de studie is de 2-jaars mortaliteit. Vergelijkbaar is er een verbeterde algehele overleving na 1 jaar van STR vergeleken met biopsie, hoewel minder groot dan bij GTR. Na 2
- 10 jaar is deze niet meer zichtbaar. De verschillende geïnccludeerde studies gebruiken een variabele maat voor STR, leidend tot een heterogene groep met mogelijk overlappende mate van resectie. Er is onvoldoende bewijs gevonden omtrent functionele uitkomst na operatie. In deze meta-analyse zijn patiënten niet geclassificeerd op basis van de huidige moleculaire diagnostiek (WHO 2021) en betreft dus een heterogene groep. Hoewel meeste studies
- 15 retrospectief zijn en methodologische beperkingen hebben, pleit de consistentie van het bewijs voor het nastreven van maximale veilige resectie bij GBM wanneer klinisch mogelijk (Brown, 2016). De voorkeur voor resectie ten opzichte van biopt komt consequent terug in internationale richtlijnen (NICE, 2018; NCCN; EANO 2021). Er zijn ook situaties waar biopt de voorkeur heeft, zoals bij diepe of eloquent gelegen tumoren, of tumoren met multifocaliteit
- 20 of bilateraliteit waarbij een volledige resectie niet haalbaar is. De aspecten die moeten worden afgewogen in de keuze voor resectie of biopt worden in deze module besproken.

Multifocaliteit en bilateraliteit

- 25 Bij patiënten met tumorlocalisaties op meerdere plekken in de hersenen, is een volledige resectie meestal geen optie. In zulke gevallen wordt meestal gekozen voor een biopt indien er nog behandel mogelijkheden bestaan (Gorlia, 2012).

- Bij bilaterale gliomen verdient een biopsie doorgaans de voorkeur boven resectie, aangezien chirurgische verwijdering in deze context meestal niet haalbaar is vanwege het verhoogde risico op neurologische schade (Chaichana, 2014). De werkgroep is van mening dat bij
- 30 multifocaliteit en bilateraliteit terughoudendheid geboden is omdat een volledige resectie niet haalbaar is, echter het in sommige gevallen wel zinvol kan zijn om één grotere of symptomatische laesie te reseceren.

Leeftijd en kwetsbaarheid

- 35 Leeftijd is een prognostische factor bij de behandeling van verdenking hooggradig glioom. Hoewel oudere patiënten gemiddeld een slechtere overlevingskans hebben, laten verschillende studies zien dat ook oudere patiënten baat kunnen hebben bij resectie (Laigle-Donadey, 2022; Chaichana, 2011a; Chaichana, 2011b; Martinez, 2007; Stark, 2007; Iwamoto,

2009). Daarom wordt betoogd dat leeftijd op zichzelf geen doorslaggevende reden is om af te zien van chirurgische resectie, maar meer naar kwetsbaarheid/vitaliteit moet worden gekeken (Brown, 2016; Mazakaris, 2024). Ook in diverse internationale richtlijnen worden oudere patiënten niet op voorhand uitgesloten van resectie (NICE, 2018). De werkgroep is van mening dat de beslissing om tot chirurgie over te gaan per individu moet worden afgewogen, waarbij leeftijd slechts één element vormt binnen een bredere klinische afweging. Overweeg een geriater te betrekken als er twijfels zijn over de meest geschikte behandeling, zie module Indicatie geriatisch assessment.

10 *Reseceerbaarheid*

Met reseceerbaarheid wordt bedoeld dat de tumor op operabele locatie ligt, met andere woorden dat de tumor niet te dichtbij kritieke structuren in de hersenen bevindt. Deze inschatting valt binnen het expertisegebied van de neurochirurg.

15 Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Bespreek de wensen en verwachtingen van de patiënt, de te verwachten therapeutische winst en de mogelijke nadelen van de behandelingen.

Kostenaspecten

20 Alle centra hebben een MDO georganiseerd/zijn aangesloten bij een regionaal MDO. De aanbevelingen sluiten daarom grotendeels aan bij de klinische praktijk, en zal om die reden niet leiden tot een toename van kosten.

Haalbaarheid en aanvaardbaarheid

25 De werkgroep ziet geen belemmeringen omtrent haalbaarheid of aanvaardbaarheid voor de opgestelde aanbeveling.

Search and select (Methods)

30 In this module, the working group described general recommendations about indication for neurosurgery and described aspects that need to be considered before proceeding with neurosurgical treatment. No systematic literature search was performed.

Kennisvragen

Er zijn voor de module geen kennisvragen geformuleerd.

35

Literatuur

Brown, T. J., Brennan, M. C., Li, M., Church, E. W., Brandmeir, N. J., Rakszawski, K. L., ... & Glantz, M. (2016). Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA oncology*, 2(11), 1460-1469.

Gorlia, T., Stupp, R., Brandes, A. A., Rampling, R. R., Fumoleau, P., Ditttrich, C., ... & Van Den Bent, M. J. (2012). New prognostic factors and calculators for outcome prediction in patients with recurrent glioblastoma: a pooled analysis of EORTC Brain Tumour Group phase I and II clinical trials. *European journal of cancer*, 48(8), 1176-1184.

NICE guideline (2018). Brain tumours (primary) and brain metastases in over 16s.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng99/chapter/Recommendations#management-of-glioma>

Weller, M., van den Bent, M., Preusser, M., Le Rhun, E., Tonn, J. C., Minniti, G., ... & Wick, W. (2021). EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nature reviews Clinical oncology*, 18(3), 170-186.

5 Richtlijn Gliomen > Hooggradig glioom > Neurochirurgie > Module 5.1.2. Mate van resectie

Uitgangsvraag

Wat is optimale mate van resectie bij patiënten met een vermoedelijk hooggradig glioom?

10

Introduction (English)

There is evidence suggesting that a more extensive neurosurgical resection is associated with longer survival. However, determining the optimal balance between maximizing resection and preserving neurological function remains challenging. This module explores the extent of resection (regardless of the intraoperative techniques used) that provides the greatest benefit to patients.

15

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling:

20

Hoewel de bewijskracht van de studies beperkt is vanwege hun observationele aard, tonen zij consistent een overlevingsvoordeel. Mede op basis hiervan adviseert de werkgroep een maximaal veilige resectie, mits de kwaliteit van leven behouden blijft. Voorafgaand aan de behandeling dient bij alle patiënten in multidisciplinair overleg de haalbaarheid van een maximaal veilige resectie zorgvuldig te worden beoordeeld.

25

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling om een zo compleet mogelijke resectie na te streven met behoud van kwaliteit van leven.

- Streef naar zo compleet mogelijke resectie van de tumor waarbij voorop staat dat kwaliteit van leven behouden blijft nadat de patiënt in een MDO is besproken.
- Zie module [Beeldvorming ten behoeve van chirurgie/radiotherapie](#) voor het bepalen van het doelvolumen aan de hand van verschillende soorten beeldvorming.
- Zie module [Fluorescentie](#) voor aanbevelingen met betrekking tot gebruik van fluoroforen.

30 Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Effect op overleving

Als best beschikbare bewijs zijn zes prospectieve cohortstudies die de mate van resectie correleren aan overleving, opgenomen in de herziening van deze module. Aangezien het hier om observationele studies gaat, met omissies in de methodologie, wordt de kwaliteit van het bewijs als 'laag'

35

5 beoordeeld. Desondanks wijst de huidige beschikbare evidentie in de richting dat ‘completere’ resectie mogelijk geassocieerd is met een verbeterde progressievrije overleving.

De groep van Stummer (2006, 2008) toonde dat een complete resectie gepaard lijkt te gaan met een hogere mediane overleving vergeleken met een subtotale resectie. Een groter
10 aandeel van de patiënten uit de complete resectiegroep was op zes maanden progressievrij. De groepen verschilden niet in postoperatieve complicaties.

De studie van Roder (2023) onderzocht de mate van resectie bij patiënten die een resectie onderging onder geleide van 5-ALA of intra-operatieve MRI. Een complete resectie leek
15 mogelijk gepaard te gaan met een gunstigere progressievrije overleving. Voor de uitkomst algehele overleving is dit onzeker.

In de gerandomiseerde studie van Picart (2024) werd onderzocht de mate van resectie bij patiënten die werden gerandomiseerd naar resectie onder geleide van 5-ALA en
20 conventioneel wit licht. Een complete resectie leek gepaard te gaan met gunstigere algehele overleving (HR 0.65, 95% CI 0.42–1.01, $p=0.05$) en progressievrije overleving (HR 0.56, 0.36–0.86, $p=0.008$).

De andere drie prospectieve studies (Beiko 2014; Kreth 2013; Pichlmeier 2008), die de
25 mediane OS rapporteren zonder een hazard ratio, lieten eveneens zien dat complete resectie mogelijk gepaard gaat met een langere algehele overleving.

In de systematische review van Karschnia (2024) is ook een tabel met retrospectieve studies opgenomen die de mate van resectie als uitkomstmaat beschrijven. Voor de module is
30 gekozen om de prospectieve studies te gebruiken gezien de reeds beperkte mate van bewijs.

Effect op neurologische uitkomstmaten

De prospectieve studies in de huidige literatuursearch beschrijven geen functionele uitkomstmaten als primair eindpunt. In de RCT van Picart en collegae (2024) wordt 7 dagen
35 postoperatieve KPS en 3 maanden postoperatieve functionele status als secundaire uitkomstmaat beschreven. Zij zien geen verschil in neurologische verslechtering tussen de 2 groepen postoperatief. Lopende studies geven hier in de toekomst mogelijk meer duidelijkheid over.

40 Supramaximal en subtotale resectie

De verwijdering van een primaire hersentumor op basis van FLAIR-afwijking is standaard bij een laaggradig glioom. Bij tumoren verdacht voor een hooggradig glioom, wordt het

5 meenemen van het niet-aankleurend omgevende deel bij een resectie, in de literatuur
aangeduid als supramaximale of subtotale resectie. Vier retrospectieve cohorten (Molinaro,
2020; Karschnia, 2023; Mampre, 2018; Pessina, 2017, zie Tabel 3) beschrijven het meenemen
van een FLAIR-afwijking als hypothetische infiltratiezone van hooggradig glioom. In Mampre
(2018) was een groter postoperatief CE-tumorvolume geassocieerd met een langere
10 overleving (HR 1.03; 95% CI: 1.01–1.03). De prospectieve, niet-gerandomiseerde studie van
Molinaro 2020 was een van de eerste groepen die, na de toevoeging van de IDH-status aan
de WHO-classificatie (2016), de invloed van de mate van resectie van het omgevende, niet-
aankleurende deel bij IDH-wildtype glioblastoom bestudeerde. Bij 438 patiënten werd een
langere overleving gezien bij subtotale resectie in vergelijking met complete resectie, met
15 een mediane algehele overleving van 31,7 maanden (95% BI 22,2–56,2).

Tabel 3 Retrospective studies reported subtotal resection

Outcomes	Individual study	N	Survival in months (95%CI)			HR (95%CI)
			Supramaximal	Complete	Subtotal	
Overall survival (critical)	Karschnia, 2023	1008	24 (20-41)	19 (17–20)	N.A.	1.58 (1.1-2.3) p=0.004
			24 (20-41)	N.A.	15 (12–17)	1.89 (1.2-2.9) p=0.003
	Molinaro, 2020	761	31.7 (22.2-56.2)	17.9 (16.4-19.7)		NR
				17.9 (16.4-19.7)	11.6 (10.6-13.2)	1.45 (1.15-1.83) p=0.001
	Pessina, 2017	282	28.6 (18.4-38.9)	16.2 (13.9-18.6)	13.8 (12.2-15.4)	NR
Progression free survival (critical)	Karschnia, 2023	1008	11 (9-13)	9 (8–10)	8 (7–9)	NR
Functional neurological deficit (important)	-	-	-	-	-	-

N.A.: not applicable.
NR: not reported in the systematic review.
The association between fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) volume with overall survival and progression free survival are not included.
Risk of bias and GRADE was not evaluated.

Een aantal lopende prospectieve studies, zoals de SUPRAMAX (NTC06118723, prospectief observationeel 2-arm cohort) en BOLD (NCT04243005, randomized clinical trial), onderzoeken de rol van subtotale resectie op de overleving van patiënten met een
20 hooggradig glioom. De werkgroep is van mening dat een supramaximale resectie moet worden overwogen bij patiënten in een vitale conditie met verdenking op een hooggradig glioom in een niet-eloquent gebied.

Invloed van de WHO 2021 classificatie

25 Uit de studie van Stummer (2008) bleek dat 87,8% van de patiënten histopathologisch gediagnosticeerd werd met een glioblastoom, geclassificeerd volgens de oude WHO-richtlijn (2000). Inmiddels is bekend dat de diagnose hooggradig glioom een heterogene groep

5 betreft, waarbij IDH-wildtype tumoren een prominente rol hebben (WHO 2021). Aangezien
slechts 5-10% van de histologisch als glioblastoom geclassificeerde tumoren toch een IDH-
mutatie heeft, worden de uitkomsten van cohorten met histologisch gediagnosticeerd
glioblastoom van vóór 2021 geëxtrapoleerd naar de huidige classificatie. Het blijft echter een
10 tekortkoming om historische cohorten met een heterogene patientpopulatie door de
volledig veranderde classificatie door middel van moleculaire diagnostiek te vergelijken. De
lopende RCT's kunnen een beter beeld geven bij een minder heterogene groep.

De rol van leeftijd

Over het algemeen heeft elke patiënt in een vitale conditie baat bij een zo maximaal, veilig
15 mogelijke resectie. In de module Algemene Behandelprincipes wordt hierover geschreven.
De studie van Molinaro (2020) laat zien dat bij patiënten met een hooggradig glioom (IDH-
wildtype) een subtotale resectie kan leiden tot een vergelijkbare algehele overleving als de
groep IDH-mutante tumoren (mediane OS, 37.3 [95% CI, 31.6-70.7] maanden). Als alleen het
contrast-aankleurende deel van de tumor wordt verwijderd daalt de algehele overleving tot
20 16,5 maanden. Verder onderzoek hiernaar is noodzakelijk.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Een resectie geeft een betere prognose dan een biopsie, echter de risico's op functieverlies na operatie
zijn ook groter. Patiënten met een hooggradig glioom hebben een beperkte overleving. Functionele
25 uitkomst en kwaliteit van leven speelt een belangrijke rol. Bespreek in de spreekkamer of de
gewenste en ongewenste effecten die op groepsniveau zijn onderzocht opwegen tegen de
voorkeuren van de individuele patiënt en de haalbaarheid van een maximaal veilige resectie.

Kostenaspecten

30 Behoudens een theoretische langere operatieduur zijn er geen aanvullende kosten. Er wordt op
eenzelfde wijze een postoperatieve MRI verricht en de opnameduur is vergelijkbaar. Er is geen
onderscheid in medicijngebruik bij verschillende mate van resectie. De literatuur laat een verbeterde
OS zien na een uitgebreidere resectie, waardoor dit opweegt tegen de langere operatieduur.

35 Aanvaardbaarheid:

Er zijn geen ethische bezwaren bij het nastreven van een completere mate van resectie.

Duurzaamheid

Bij de interventie spelen er geen duurzaamheidsaspecten een rol.

40

Haalbaarheid

- 5 De interventie lijkt haalbaar. Een T1 gewogen MRI-sequentie na contrasttoediening is een sequentie die in elk centrum wordt verricht. Het opereren van een hersentumor is al geconcentreerd in 12 centra en kan worden beschouwd als standaardzorg in de praktijk. In de SONCOS-normen zijn afspraken over de organisatie van zorg hieromtrent.
- Een subtotale resectie, het meenemen van de infiltratiezone, welk middels een FLAIR/T2 MRI-sequentie in beeld wordt gebracht, is ook een standaard sequentie beschikbaar in elk centrum. De werkgroep verwacht dat zolang er onvoldoende bewijs voor het verwijderen van deze omliggende zone is, een subtotale resectie niet tot de standaardzorg zal horen.

Search and select

- 15 A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):
What is the effectiveness of subtotal/supramaximal/supramarginal resection compared to (sub)total resection in patients with a suspected high-grade glioma on imaging?

PICO

Patients	Patient with suspected high-grade glioma
Intervention	Supramaximal/supramarginal/maximal extend of resection
Control	(Sub)total resection (definition as in the study)
Outcomes	Overall survival, progression free survival, functional neurological outcomes
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, randomized controlled trials or prospective cohort studies

20 Relevant outcome measures

The guideline panel considered **overall survival, progression free survival** as critical outcome measures for decision making; and **functional neurological outcome** as an important outcome measure for decision making.

- 25 A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Overall survival (OS): The guideline panel defined a hazard ratio of ≥ 1.4 or ≤ 0.7 as a minimal clinically (patient) important difference.

- 30 **Progression free survival (PFS):** The guideline panel defined a hazard ratio of ≥ 1.4 or ≤ 0.7 as a minimal clinically (patient) important difference.

Functional neurological outcomes: The guideline panel defined a relative ratio of ≥ 1.25 or ≤ 0.80 as a minimal clinically (patient) important difference.

5 Search and select (Methods)

A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Both databases were searched from 2020 to November 2024 for systematic reviews, RCTs and observational studies. Systematic searches were completed using a combination of controlled vocabulary/subject headings (e.g., Emtree-terms, MeSH) wherever they were available and natural language keywords. The overall search strategy was derived from two primary search concepts: (1) glioma and (2) supratotal/ supramaximal/ supramarginal resection. Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication a total of 194 records were imported for title/abstract screening. Initially, 12 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 11 studies were excluded (see the exclusion table under the tab ‘Evidence tabellen’), and one study (a systematic review) was included.

Summary of literature

Description of studies

One systematic review was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in table 1.

Table 1. Characteristics of included studies

Study	Participants	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Comments
Karschnia, 2024 (search up to 1 jan, 2024)	Inclusion criteria for studies: PubMed was searched for prospective cohorts or retrospective cohorts of more than 200 patients with newly diagnosed glioblastoma. Only papers published after 2005 (following the introduction of the EORTC 26981/22981-protocol for concomitant chemoradiotherapy) with data on the extent of resection were included. N at baseline Differ per study, see the Results section. Age (mean, SD): Not reported. Sex: Not reported.	Intervention: Complete resection Control: Subtotal resection	Not specified.	Overall survival: Median in months; difference in months; Hazzard ratios of survival in the compared groups. Progression free survival: Median in months; difference in months; Hazzard ratios of survival in the compared groups. Neurological deficit: at 6 months postoperatively	A recent review by an international, multidisciplinary group that aims to standardise research practice by delineating the oncological role of surgery in diffuse adult-type gliomas as defined per WHO 2021 classification.

5 Results

In the systematic review (Karschnia 2024), six prospective cohort studies evaluated the overall survival among patients with high-grade glioma, two prospective cohort studies evaluated progression free survival, and no available study reported the functional neurological deficit.

Table 2. Results reported in prospective cohort studies

Outcomes	Individual study	N	Survival in months (95%CI)		HR (95%CI)	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
			Complete	Subtotal			
Overall survival (critical)	Roder, 2023	277	27.9 (18.1–37.7)	19.4 (16.7–22.1)	1.59 (1.0–2.5, p=0.48) [†]	Low¹ Due to observational evidence	Complete resection may result in longer overall survival when compared with subtotal in patients with high-grade glioma. (Karschnia, 2024)
	Picart, 2023	171	NR	NR	0.65 (0.42–1.01, p=0.05) [§]		
	Beiko, 2014	335	19.6 (NR)	10.7 (NR)	NR		
		Received chemoradiation: NR	22.4 (15.7–29.1)	13.2 (8.5–18.0)	NR		
	Kreth, 2013	273	17.1 (12.6–21.5)	11.7 (10.0–13.5)	p=0.001		
	Stummer, 2008	243	16.7 (13.4–19.0)	11.8 (10.4–13.7)	1.75 (1.26–2.44, p=0.0004)		
	Pichlmeier, 2008	243	16.7 (4.3–19.0)	11.8 (10.4–13.7)	p<0.0001		
Progression free survival (critical)	Roder, 2023	277	6.9 (5.0–8.9)	3.8 (3.5–4.1)	1.77 (1.3–2.4, p=0.001)[†]	Low² Due to observational evidence	Complete resection may result in longer progression free survival when compared with subtotal in patients with high-grade glioma. (Karschnia, 2024)
	Picart, 2023	171	NR	NR	0.56 (0.36–0.86, p=0.008)[§]		
Functional neurological deficit (important)	-	-	-	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No evidence was found regarding the effect of complete resection compared with subtotal resection in patients with high-grade glioma.

All the study population was glioblastoma except for in study Beiko (2014) both astrocytoma grade 3 (N=128) and glioblastoma* (N=207) were included.

NR: not reported in the systematic review.

Significant results in the systematic review are shown in bold.

[§]complete resection was associated with higher overall and progression free survival.

[†]: Age was not adjusted.

¹: **Observational evidence:** Most studies were observational (low GRADE).

Imprecision: serious. Due to low number of patients, optimal information size not achieved.

Risk of bias: Not all studies adjusted for age, which may have introduced bias. However, no additional level of certainty was downgraded, as this aspect was already accounted for by starting at a low level of evidence due to the observational nature of the data.

²: **Observational evidence:** Most of the participants were in observational studies (low GRADE).

Risk of bias: Not all studies adjusted for age, which may have introduced bias. However, no additional level of certainty was downgraded, as this aspect was already accounted for by starting at a low level of evidence due to the observational nature of the data.

5 Kennisvragen

Er zijn bij deze module geen kennisvragen beschreven.

Literatuur

- 10 Karschnia P, Gerritsen JK, Teske N, Cahill DP, Jakola AS, Bent MV, Weller M, Schnell O, Vik-Mo EO, Thon N, Vincent AJ. The oncological role of resection in newly diagnosed diffuse adult-type glioma defined by the WHO 2021 classification. *Lancet Oncology*. 2024(9).
- Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The lancet oncology*. 2006 May 1;7(5):392-401.
- 15 Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, Rohde V, Oppel F, Turowski B, Woiciechowsky C, Franz K. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*. 2008 Mar 1;62(3):564-76.
- Roder C, Stummer W, Coburger J, Scherer M, Haas P, von der Brelie C, Kamp MA, Löhr M, Hamisch CA, Skardelly M, Scholz T. Intraoperative MRI-guided resection is not superior to 5-aminolevulinic acid guidance in newly diagnosed glioblastoma: a prospective controlled multicenter clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Dec 20;41(36):5512-23.
- 20 Picart T, Pallud J, Berthiller J, Dumot C, Berhouma M, Ducray F, Armoiry X, Margier J, Guerre P, Varlet P, Meyronet D. Use of 5-ALA fluorescence-guided surgery versus white-light conventional microsurgery for the resection of newly diagnosed glioblastomas (RESECT study): a French multicenter randomized phase III study. *Journal of Neurosurgery*. 2023 Oct 13;140(4):987-1000.
- 25 Beiko J, Suki D, Hess KR, Fox BD, Cheung V, Cabral M, Shonka N, Gilbert MR, Sawaya R, Prabhu SS, Weinberg J. IDH1 mutant malignant astrocytomas are more amenable to surgical resection and have a survival benefit associated with maximal surgical resection. *Neuro-oncology*. 2014 Jan 1;16(1):81-91.
- 30 Kreth FW, Thon N, Simon M, Westphal M, Schackert G, Nikkhah G, Hentschel B, Reifenberger G, Pietsch T, Weller M, Tonn JC. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Annals of oncology*. 2013 Dec 1;24(12):3117-23.
- Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, Stummer W. Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro-oncology*. 2008 Dec 1;10(6):1025-34.
- 35 Molinaro AM, Hervey-Jumper S, Morshed RA, Young J, Han SJ, Chunduru P, Zhang Y, Phillips JJ, Shai A, Lafontaine M, Crane J. Association of maximal extent of resection of contrast-enhanced and non-contrast-enhanced tumor with survival within molecular subgroups of patients with newly diagnosed glioblastoma. *JAMA oncology*. 2020 Apr 1;6(4):495-503.
- 40 Karschnia P, Dietrich J, Bruno F, Dono A, Juenger ST, Teske N, Young JS, Sciortino T, Häni L, van den Bent M, Weller M. Surgical management and outcome of newly diagnosed glioblastoma without contrast enhancement (low-grade appearance): a report of the RANO resect group. *Neuro-oncology*. 2024 Jan 1;26(1):166-77.
- Mampré D, Ehresman J, Pinilla-Monsalve G, Osorio MA, Olivi A, Quinones-Hinojosa A, Chaichana KL. Extending the resection beyond the contrast-enhancement for glioblastoma: feasibility, efficacy, and outcomes. *British journal of neurosurgery*. 2018 Sep 3;32(5):528-35.
- 45 Pessina F, Navarria P, Cozzi L, Ascolese AM, Simonelli M, Santoro A, Clerici E, Rossi M, Scorsetti M, Bello L. Maximize surgical resection beyond contrast-enhancing boundaries in newly diagnosed glioblastoma multiforme: is it useful and safe? A single institution retrospective experience. *Journal of neuro-oncology*. 2017 Oct;135:129-39.
- 50

5 **Richtlijn Gliomen > Hooggradig glioom > Neurochirurgie > Module 5.1.3. Monitoring**

Uitgangsvraag

10 Wat is de plaats van intra-operatieve monitoring bij patiënten met een hooggradig glioom die een operatie ondergaan?

Introduction (English)

15 Neuromonitoring includes various intraoperative neurophysiological monitoring techniques used during surgical procedures under general anesthesia or awake craniotomy. Techniques include monopolar and bipolar electrical stimulation, utilizing either low or high frequencies, to assess functional integrity of neural pathways. Neuromonitoring can be performed under general anesthesia or under awake conditions, especially when assessing language and other complex cognitive functions. Awake craniotomy specifically allows for real-time functional mapping and patient interaction, enhancing resection safety in highly eloquent brain regions. wake neuromonitoring is indicated primarily for language mapping, higher cognitive functions, and situations where patient interaction provides critical information. Asleep neuromonitoring, on the other hand, is typically sufficient for motor and sensory pathway monitoring when patient interaction is not required. Recent evidence suggests that neuromonitoring techniques, including awake mapping, may result in improved neurological outcomes, greater extent of tumor removal, and potentially prolonged survival in patients with high-grade gliomas, particularly glioblastomas. This guideline module addresses the application and clinical benefits of intraoperative monitoring methods, clearly distinguishing indications and methods, and aims to provide clear recommendations for clinical practice.

30 **Aanbevelingen**

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

35 Sterke aanbeveling vóór het gebruik van intraoperatieve neuromonitoring bij patiënten met hooggradige gliomen in eloquente gebieden. De werkgroep oordeelt aan de hand van beschikbare bewijs, de klinische overwegingen en de brede internationale consensus dat intra-operatieve monitoring voordelen voor de patiënt biedt die opwegen tegen de extra kosten.

- Geef voorkeur aan het gebruik van intraoperatieve monitoring bij patiënten met een hooggradig glioom in een eloquent gebied.
- Bespreek mogelijke verwijzing naar een centrum met mogelijkheid tot intraoperatieve monitoring als het eigen centrum niet over deze mogelijk beschikt.

Aanbeveling-subgroep kwetsbare patient

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies voor oudere patienten (≥ 70 jaar), patienten met aanzienlijke neurologische uitval (NIHSS ≥ 2) of matige preoperatieve performance status (KPS ≤ 80).

- 10 De werkgroep oordeelt aan de hand van beschikbare bewijs en de klinische overwegingen dat hoewel wakkere chirurgie ook bij kwetsbare patiënten kan bijdragen aan een lager risico op neurologische verslechtering op langere termijn, de voordelen minder sterk wegen dan bij jongere patiënten met een betere uitgangspositie. Bij deze patiëntengroep is het essentieel om de keuze voor wakkere chirurgie zorgvuldig en individueel af te wegen, waarbij
- 15 expliciet rekening wordt gehouden met de te verwachten beperkte winst, mogelijke belasting voor de patiënt en persoonlijke voorkeuren.

Weeg de voor- en nadelen van intra-operatieve neuromonitoring bij oudere patienten (≥ 70 jaar), patienten met aanzienlijke neurologische uitval (NIHSS ≥ 2) of matige preoperatieve performance status (KPS ≤ 80) op een individuele basis af.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

- 20 De bewijskracht van de geïnccludeerde studies is zeer laag vanwege hun observationele aard en het relatief kleine aantal patiënten. De drie geïnccludeerde studies tonen voorzichtig positieve resultaten op algehele overleving, progressievrije overleving en lange termijn neurologisch functioneren.
- Potentiële nadelen hebben voornamelijk betrekking op de technische complexiteit van de
- 25 procedure en de noodzaak van coöperatie van de patiënt, waardoor deze methode niet geschikt of haalbaar kan zijn voor elke patiënt (zie kopje haalbaarheid).

Algehele overleving

- 30 Studies waarin wakkere en niet-wakkere craniotomie worden vergeleken, suggereren een klinisch relevant voordeel van wakkere craniotomie op de algehele overleving, met gemiddelde verschillen van ongeveer 3 maanden ten gunste van wakkere craniotomie. De bewijskracht werd als zeer laag beoordeeld gezien methodologische beperkingen.

- De studie van Gerritsen (2019) is een retrospectieve matched case-control studie die het effect onderzocht van awake craniotomie versus algemene anesthesie zonder aanvullende
- 35 technieken bij patiënten met glioblastoom in eloquente hersengebieden. Awake craniotomie resulteerde in minder late milde postoperatieve complicaties (8% versus 32%, $p=0,02$), maar het verschil in totale overleving leek beperkt (17 versus 15 maanden, $p=0,25$).

De studie van Li (2021) vergeleek 48 patiënten die awake craniotomie ondergingen met 61 patiënten die geopereerd werden onder algehele narcose voor glioblastomen in eloquente

- 5 gebieden van de linker hemisfeer. Awake craniotomie leidde tot minder neurologische achteruitgang (postoperatieve KPS 88 versus 82, $p=0,002$) en betere overleving (28,1 versus 23,4 maanden, $p<0,001$) dan algemene anesthesie.

- Tot slot vergeleek de internationale multicenter *GLIOMAP*-studie awake craniotomie met algehele narcose voor patiënten met glioblastomen in eloquente gebieden middels
- 10 propensity-score matching. Awake craniotomie gaf minder neurologische achteruitgang op langere termijn (26% versus 41% neurologische uitval op 6 maanden, $p=0,0048$) en verbeterde overleving (17,0 versus 14,0 maanden, $p<0,01$), vooral bij patiënten jonger dan 70 jaar met relatief goede preoperatieve neurologische en functionele scores.

Progressievrije overleving

- 15 Resultaten voor progressievrije overleving tonen niet eenduidig klinisch relevante verbeteringen, met waargenomen verschillen van ongeveer 1,7 tot 4,3 maanden in het voordeel van wakkere craniotomie. De *GLIOMAP*-studie vond dat awake craniotomie bij patiënten met glioblastomen in eloquente gebieden beperkt leidde tot langere progressievrije overleving in vergelijking met operaties onder algehele narcose (9,0 maanden
- 20 versus 7,3 maanden; $p=0,0060$). Li et al. rapporteerden eveneens een langere progressievrije overleving bij patiënten met glioblastomen in eloquente gebieden die awake craniotomie ondergingen ten opzichte van algemene anesthesie. In deze studie was het gevonden verschil klinisch relevant (23,2 maanden versus 18,9 maanden; $p=0,001$).

Neurologische functie uitkomsten

- De kwaliteit van het bewijs voor de uitkomst neurologische functie werd als zeer laag beoordeeld vanwege methodologische beperkingen en imprecisie. Desondanks zijn er aanwijzingen dat awake craniotomie mogelijk leidt tot minder neurologische uitval postoperatief.
- 30 De *GLIOMAP*-studie vond dat patiënten die awake craniotomie ondergingen minder neurologische uitval hadden op 3 maanden (22% versus 33%; $p=0,019$) en 6 maanden (26% versus 41%; $p=0,0048$) postoperatief in vergelijking met patiënten geopereerd onder algemene anesthesie. Deze verschillen waren het grootst bij patiënten met een relatief goede preoperatieve neurologische toestand, zoals een NIHSS-score van 0–1 of KPS van 90–
- 35 100. In tegenstelling tot de meta-analyse van De Witt Hamer et al., waarin 3-maanden morbiditeit hoger was dan op 6 maanden (respectievelijk 36% en 3,4%), toonde de *GLIOMAP*-studie geen toename van neurologische complicaties op 3 maanden ten opzichte van 6 maanden. Dit verschil kan worden verklaard door de exclusieve focus op hooggradige gliomen in *GLIOMAP*, in tegenstelling tot de gemengde populatie van laag- en hooggradige
- 40 gliomen in De Witt Hamer et al. Beide onderzoeken rapporteren echter een vergelijkbaar patroon van reductie in late ernstige neurologische uitval met mapping: van 8,3% naar 3,4% bij De Witt Hamer et al. en van 41% naar 26% bij *GLIOMAP*.

Gerritsen (2019) rapporteerden dat awake craniotomie gepaard ging met minder late, milde neurologische complicaties (8% versus 32%; $p=0,02$) dan chirurgie onder algemene

- 5 anesthesie, terwijl er geen verschil werd gezien in het optreden van ernstige neurologische complicaties tussen beide groepen.

Li (2021) rapporteerden eveneens een voordeel van awake craniotomie op neurologische uitkomsten, met een hogere postoperatieve KPS-score bij patiënten in de awake-groep (88 versus 82; $p=0,002$), wat duidt op beter functioneel herstel.

10 **Aanvullende overwegingen**

Internationale richtlijnen (zoals NICE en EANO) bevelen consequent aan om selectieve intraoperatieve monitoring te overwegen om chirurgische uitkomsten en neurologische functies te optimaliseren in patiënten met een laag- of hooggradig glioom (NICE, 2021; EANO, 2021). Zowel de NICE- als de EANO-richtlijn verwijzen naar de studie van de Witt Hamer (2012) ter onderbouwing van hun aanbevelingen over het gebruik van intraoperatieve neuromonitoring tijdens glioma-chirurgie. De meta-analyse van De Witt Hamer (2012) toont aan dat intraoperatieve stimulatiemapping tijdens glioma-chirurgie gepaard gaat met significant minder blijvende ernstige neurologische uitval en een grotere mate van tumorverwijdering dan chirurgie zonder deze techniek (de Witt Hamer, 2012).

20

Ontbreken van hoogwaardig bewijs en aanvullende argumenten

Richtlijnen van de Congress of Neurological Surgeons (CNS) bevelen expliciet aan dat wakkere craniotomie en andere vormen van intraoperatieve mapping kunnen bijdragen aan een grotere tumorresectie bij patiënten met diffuse laaggradige gliomen gelegen in eloquente hersengebieden (CNS, 2025). Laaggradige gliomen verschillen van hooggradige gliomen qua klinisch beloop, echter zijn beide soorten diffuus infiltrerende tumoren. Hoewel hooggradige gliomen mogelijk witte stofbanen meer verplaatsen en laaggradige gliomen mogelijk meer infiltreren, is er geen reden om te veronderstellen dat de positieve effecten van intraoperatieve neuromonitoring bij laaggradige gliomen niet kunnen worden geëxtrapoleerd naar hooggradige gliomen; de fundamentele noodzaak om kritisch functioneel weefsel te sparen geldt immers in beide situaties. Daarom weegt de werkgroep ook de positieve effecten van monitoring bij laaggradig gliomen mee in haar oordeel. Daarnaast vormt het principe van intraoperatieve monitoring—waarbij tijdens de operatie direct wordt gecontroleerd of neurologische schade optreedt—op zichzelf al een sterk aanvullend argument voor het gebruik van wakkere craniotomie, omdat hiermee de veiligheid van de patiënt tijdens de ingreep wordt verhoogd.

35

Overwegingen voor subgroepen:

Het huidige bewijs toont geen formeel significante interactie tussen leeftijd of comorbiditeit en het effect van intra-operatieve mapping, maar de GLIOMAP-studie illustreert wel duidelijke verschillen in absolute voordelen. Zo daalde bij patiënten < 70 jaar de incidentie

40

5 van ernstige neurologische uitval na awake mapping van 34 % naar 22 % op 3-maanden ($p = 0.016$) en van 42 % naar 24 % op 6-maanden ($p = 0,0114$). Bij patiënten ≥ 70 jaar werd een vergelijkbare reductie gezien in 3-maands uitval (43 % $\rightarrow$ 13 %, $p = 0.033$), terwijl het verschil op 6-maanden verdween. Patiënten met een preoperatieve NIHSS 0–1 of KPS 90–100 ervoeren eveneens significante afnames in late uitval. Deze gegevens suggereren dat jongere en fittere patiënten de grootste absolute winst behalen, maar dat ook ouderen en comorbide patiënten een mate van bescherming ondervinden. Zo onderstreept de GLIOMAP-data het belang van een geïndividualiseerde benadering, waarbij zowel de functionele uitgangssituatie als levensverwachting worden meegewogen bij de keuze voor awake of asleep neuromonitoring.

15

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Oudere patiënten, patiënten met aanzienlijke neurologische uitval en/of kwetsbaarheid/verminderde vitaliteit hebben mogelijk een minder gunstige balans tussen de voor- en nadelen van intraoperatieve monitoring. Daarnaast is er een zeer klein deel van de patiënten die een wakkere ingreep als te belastend of beangstigend ervaart. Een recente meta-analyse vond geen duidelijke toename van stress, angst en/of depressie op groepsniveau bij patiënten die een wakkere craniotomie ondergingen (Moffateh, 2022). De keuze voor wel of geen intraoperatieve monitoring moet daarom zorgvuldig worden gemaakt, in samenspraak met de individuele patiënt en met afweging van zowel medische voordelen als persoonlijke voorkeuren.

25

Kostenaspecten

Operaties met intraoperatieve neuromonitoring brengen hogere directe kosten met zich mee dan chirurgie zonder monitoring. Uit een recente single-centerstudie uit de Verenigde Staten blijkt dat de operatieve kosten van awake craniotomie gemiddeld 36% hoger liggen dan die van operaties onder algemene anesthesie (Sarikonda, 2025). Deze meerkosten zijn vooral toe te schrijven aan de inzet van een multidisciplinair operatieteam (inclusief gespecialiseerde anesthesioloog en neurofysioloog of neuropsycholoog), langere voorbereiding en operatieduur, en extra instrumentarium. Hoewel voor Nederland geen gemeten data beschikbaar zijn, komt dit – uitgaande van een basiskostentarief van € 15.000 voor een hersentumorresectie zonder monitoring (nza.nl) – neer op een geschatte meerkosten van circa € 5.000 per patiënt. Deze investering moet worden afgewogen tegen de klinische baten: er zijn aanwijzingen dat mapping de mediane overleving verhoogd met circa 3 tot 4,5 maand en de incidentie van late, ernstige neurologische uitval reduceert aanzienlijk (Gerritsen, 2022), wat naar verwachting leidt tot kortere ziekenhuisopnames en lagere nazorgkosten. Ondanks het beperkte Nederland-specifieke bewijs oordeelt de werkgroep dat de additionele kosten gerechtvaardigd zijn door de voordelen voor patiëntuitkomsten.

40

Duurzaamheid

Bij de interventie spelen geen aanvullende duurzaamheidsaspecten een rol.

Haalbaarheid

- 10 Voor een goede en veilige toepassing van wakkere glioomchirurgie is het noodzakelijk dat een centrum beschikt over een multidisciplinair, gespecialiseerd operatieteam met ervaring in intraoperatieve neuromonitoring, bestaande uit minimaal een neurochirurg, een anesthesioloog met specifieke expertise in wakkere procedures en een neuropsycholoog of taaldeskundige. Daarnaast zijn adequate preoperatieve patiëntselectie, zorgvuldige
- 15 voorbereiding en goede begeleiding cruciaal om angst en stress bij patiënten te minimaliseren. Verder is het essentieel dat het centrum over gespecialiseerde apparatuur voor intraoperatieve stimulatiemapping beschikt en voldoende operatievolume genereert om continuïteit en kwaliteit van zorg te waarborgen. Ten slotte moet het centrum structureel de postoperatieve neurologische en functionele uitkomsten evalueren en
- 20 hierover transparant rapporteren. Centra die niet over bovenstaande mogelijkheden beschikking hebben dienen patiënten met een eloquent gelegen hooggradige glioom te bespreken met een expertisecentrum.

Search and select

- 25 A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s): What is the effectiveness of monitoring compared to no monitoring in patients with a suspected high-grade glioma on imaging eligible for surgery resection?

PICO

Patients	Patient with high-grade glioma
Intervention	Monitoring
Control	No monitoring
Outcomes	Overall survival, progression free survival, functional neurological outcomes
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, randomized controlled trials or prospective cohort studies

- 30 Relevant outcome measures

The guideline panel considered **overall survival, progression free survival** as critical outcome measures for decision making; and **functional neurological outcome** as an important outcome measure for decision making.

5 A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Overall survival: The guideline panel defined a survival gains of more than 12 weeks as a minimal clinically (patient) important difference.

10

Progression free survival: The guideline panel defined a survival gains of more than 12 weeks as a minimal clinically (patient) important difference.

15 **Functional neurological outcomes:** The guideline panel defined a relative ratio of ≥ 1.25 or ≤ 0.80 as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Both databases were
20 searched from 2020 to November 2024 for systematic reviews, RCTs and observational studies. Systematic searches were completed using a combination of controlled vocabulary/subject headings (e.g., Emtree-terms, MeSH) wherever they were available and natural language keywords. The overall search strategy was derived from two primary search concepts: (1) glioma and (2) intraoperative monitoring. Duplicates were removed using
25 EndNote software. After deduplication a total of 1153 records were imported for title/abstract screening. Initially, 39 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 37 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and two systematic reviews were included.

30 **Summary of literature**

Description of studies

Two systematic reviews were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in table 1. The included systematic reviews exclusively evaluate awake craniotomy versus general anesthesia (GA) and do not separately
35 address neuromonitoring modalities during anesthesia.

5 **Table 1. Characteristics of included studies**

Study	Participants	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Comments
Karschnia, 2024 (search up to 1 jan, 2024)	Inclusion criteria for studies: PubMed was searched for prospective cohorts or retrospective cohorts of more than 200 patients with newly diagnosed glioblastoma. Only papers published after 2005 (following the introduction of the EORTC 26981/22981-protocol for concomitant chemoradiotherapy) with data on the extent of resection were included. N at baseline Differ per study, see the Results section. Age (mean, SD): Not reported. Sex: Not reported.	Intervention: Awake craniotomy Control: Conventional resection	Not specified.	Overall survival: Median in months; difference in months; Hazzard ratios of survival in the compared groups. Progression free survival: Median in months; difference in months; Hazzard ratios of survival in the compared groups. Neurological deficit: at 6 months postoperatively	A recent review by an international, multidisciplinary group that aims to standardise research practice by delineating the oncological role of surgery in diffuse adult-type gliomas as defined per WHO 2021 classification.
Sattari, 2023 (search up to 13 Dec, 2022)	Patients: Adult individuals (ie, ≥18 years old) with brain glioma lo- cated in eloquent regions (per Brodmann classification). N at baseline Intervention: N=233 (Progression free survival N=229) Control: N=749 (Progression free survival N=511) Age (mean, SD): Not reported. Sex: Not reported.	Intervention: Awake craniotomy Control: Asleep craniotomy Studies without stratified baseline characteristics or outcomes per each group and study protocol were excluded.	Not specified.	Overall survival: the interval from the tumor resection date to death. Progression free survival: the interval from the tumor resection date to recurrence, last follow-up, or death, whichever came first. Neurological deficit: at 3 months postoperatively	A systematic review and meta-analysis for patients with eloquent glioma, with results available for glioblastoma multiforme subgroup. Only the results among patients with known high-grade glioma were extracted.

5 Results

In the systematic review (Sattari 2023), three studies evaluated the overall survival among patients with high-grade glioma, two studies evaluated progression free survival, and two studies reported the functional neurological deficit. From the systematic review (Karschnia 2024), no other studies were included.

Table 2. Results of the included studies

Outcomes	Individual study	N (Awake/Asleep)	Survival in months			Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
			Awake (mean±SD)	Asleep (mean±SD)	Difference (95%CI)		
Overall survival (critical)	Overall	233/749	NR	NR	2.86 (1.35–4.37)	Very low ¹ Due to observational evidence and imprecision	The evidence is very uncertain about the effect of awake resection compared to asleep resection in patients with high grade glioma.
	Gerritsen, 2022	134/402	17±8.63	14±8.63	3.00 (1.31–4.69)		
	Gerritsen, 2019	37/111	17±10.06	15±10.06	2.00 (-1.74–5.74)		
	Li, 2021	48/61	28.1±6.04	23.4±60.04	4.07 (-3.96–13.36)		
Progression free survival (critical)	Gerritsen, 2022	134/402	9±6.17	7.3±6.16	1.70 (0.49–2.91)	Very low ² Due to observational evidence and imprecision	The evidence is very uncertain about the effect of awake resection compared to asleep resection in patients with high grade glioma.
	Li, 2021	48/61	23.3±6.58	18.9±6.58	4.30 (1.81–6.79)		
Neurological deficits							
Functional neurological deficit (Important)	Individual study	Timing of assessment	Awake	Asleep	Odds Ratio (95%CI)	Very low ³ Due to observational evidence and imprecision	The evidence is very uncertain about the effect of awake resection compared to asleep resection in patients with high grade glioma.
	Gerritsen, 2022 [#]	6-month postoperative	26% (30/115)	41% (125/305)	P=0.0048		
	Gerritsen, 2019	3-month postoperative	3/37	30/111	0.24 (0.07–0.83)		
	Gerritsen, 2022 [#]	3-month postoperative	22% (26/120)	33% (107/323)	P=0.019		

NR: not reported in the systematic review. Significant results in the systematic review are shown in bold.

[#]: Reported in the study Karschnia 2024, the rest of the results were reported in Sattari 2023.

¹: **Observational evidence:** All studies were observational (low GRADE).

Imprecision: serious. Due to low number of patients, optimal information size not achieved.

Risk of bias: In the included individual studies, little or no additional concerns warranting downgrading were identified.

²: **Observational evidence:** All studies were observational (low GRADE).

Imprecision: serious. Due to low number of patients, optimal information size not achieved.

Risk of bias: In the included individual studies, little or no additional concerns warranting downgrading were identified.

³: **Observational evidence:** All studies were observational (low GRADE).

Imprecision: serious. Due to low number of patients, optimal information size not achieved.

Risk of bias: In the included individual studies, little or no additional concerns warranting downgrading were identified.

5 Kennisvragen

Wat is bij patiënten met een glioom nabij de motorcortex of corticospinale tractus het verschil tussen awake craniotomie en chirurgie onder algehele anesthesie met motor evoked potential (MEP)-monitoring ten aanzien van de mate van tumorverwijdering en het optreden van blijvende neurologische uitval?

10 Relevantie:

Deze kennisvraag is relevant omdat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs bestaat over welke intraoperatieve monitoring-techniek optimaal is bij tumoren dicht bij de motorische gebieden of corticospinale banen. Awake craniotomie biedt directe evaluatie van motorische functies, maar kan voor sommige patiënten te belastend zijn; chirurgie onder anesthesie met MEP-monitoring is mogelijk comfortabeler, maar wellicht minder nauwkeurig. Een gerandomiseerd vergelijkend onderzoek of een prospectieve cohortstudie (met [propensity] matching) zou geschikt zijn om te bepalen welke techniek resulteert in betere neurologische en oncologische uitkomsten. Dit zal bijdragen aan een betere onderbouwing en gepersonaliseerde keuze van monitoring-techniek voor patiënten en behandelaars.

20 Literatuur

NICE guideline | NG99 | Published: 11 July 2018 | Last updated: 29 January 2021 | Accessed: 28 April 2025 ([*Recommendations | Brain tumours \(primary\) and brain metastases in over 16s | Guidance | NICE*](#))

Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, Bendszus M, Balana C, Chinot O, Dirven L, French P. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nature reviews Clinical oncology*. 2021 Mar;18(3):170-86. ([*EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood*](#))

De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Jul 10;30(20):2559-65.

Redjal N, Ziu M, Choi S, Ng PR, Nahed BV, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines for the role of surgery in the management of patients with diffuse low grade glioma: update. *Journal of Neuro-Oncology*. 2025 Jan 13:1-54.

Gerritsen JK, Viëtor CL, Rizopoulos D, Schouten JW, Klimek M, Dirven CM, Vincent AJ. Awake craniotomy versus craniotomy under general anesthesia without surgery adjuncts for supratentorial glioblastoma in eloquent areas: a retrospective matched case-control study. *Acta neurochirurgica*. 2019 Feb 13;161:307-15.

Gerritsen JK, Zwarthoed RH, Kilgallon JL, Nawabi NL, Jessurun CA, Versyck G, Pruijn KP, Fisher FL, Larivière E, Solie L, Mekary RA. Effect of awake craniotomy in glioblastoma in eloquent areas (GLIOMAP): a propensity score-matched analysis of an international, multicentre, cohort study. *The Lancet Oncology*. 2022 Jun 1;23(6):802-17.

Mofatteh M, Mashayekhi MS, Arfaie S, Chen Y, Hendi K, Kwan AT, Honarvar F, Solgi A, Liao X, Ashkan K. Stress, anxiety, and depression associated with awake craniotomy: a systematic review. *Neurosurgery*. 2023 Feb 1;92(2):225-40.

Sarikonda A, Quraishi D, Mitchell Self D, Sami A, Glener S, Lan M, Ratan S, Chen AY, Fuleihan A, Jain P, Khan A. Introducing the operative value index for glioma surgery: an integration of quality-adjusted life years with time-driven activity-based costing. *Journal of Neuro-Oncology*. 2025 Mar 10:1-1.

5 Richtlijn Gliomen > Hooggradig glioom > Neurochirurgie > Module 5.1.4 Fluorescentie technieken

Uitgangsvraag

- 10 Wat is de effectiviteit van fluorescentie technieken en welke heeft de voorkeur bij patiënten met een hooggradig glioom die een operatie ondergaan?

Introduction (English)

- 15 Current neurosurgical practice involves a maximal safe resection for high grade glioma. There is evidence suggesting that the use of fluorescence techniques results in a more extensive neurosurgical resection. The evidence is very uncertain about the effect of fluorescence- compared to no fluorescence techniques on survival in patients with high grade glioma. This module compares the efficacy of fluorescence techniques to provide the greatest benefit to patients. We

20 Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling

- 25 Er is ruim bewijs dat de mate van resectie de overleving van patiënten met een verdenking hooggradig glioom beïnvloedt. De literatuur laat aanwijzingen zien dat fluorescentie technieken gunstig zijn om een zo maximaal veilige resectie te bereiken ten opzichte van conventioneel wit licht. Uit de literatuur kon niet worden opgemaakt of er verschil in effectiviteit is tussen de verschillende fluorescentie technieken. De werkgroep acht het toepassen van fluorescentie in de praktijk haalbaar.

Eindoordeel:

- 30 Sterke aanbeveling voor het gebruik van fluorescentie technieken om een ruimere mate van resectie te bereiken bij patiënten met verdenking op een hooggradig glioom waarbij een complete resectie kan worden nagestreefd.

- Gebruik bij voorkeur fluorescentie-technieken bij patiënten waarbij een complete resectie van het aankleurende deel van de tumor wordt nagestreefd.
- Er is geen voorkeur voor één van de verschillende fluoroforen in de effectiviteit van mate van resectie.
- Zie module [Beeldvorming ten behoeve van chirurgie/radiotherapie](#) voor het bepalen van het doelvolumen aan de hand van verschillende soorten beeldvorming.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

- 35 Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Effect op overleving

Het is op dit moment nog onduidelijk of 5-ALA of fluorescentiegeleide chirurgie leidt tot een betere overleving dan standaardoperaties met wit licht. In zowel de studie van Picart (2024) als die van Stummer (2011) werd geen verschil gevonden in de algehele overleving (overall

5 survival, OS) tussen patiënten die geopereerd werden met 5-ALA en die met wit licht. In de studie van Shi (2022) leek fluoresceïne wel te zorgen voor een langere overleving, maar deze uitkomst is gebaseerd op bewijs van lage kwaliteit, onder andere vanwege beperkingen in het randomisatie- en blindingsproces.

10 Ook voor de progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) zijn de resultaten wisselend. Picart (2024) vond geen verschil in de mediane PFS tussen de twee groepen. In de studie van Shi (2022) werd wel een verlenging van de mediane PFS met twee maanden gezien bij gebruik van fluorescentie, maar ook hier is het bewijs van lage kwaliteit en moet de uitkomst voorzichtig worden geïnterpreteerd.

15 **Effect op neurologische uitkomstmaten**

De functionele neurologische gevolgen van de operatie zijn gemeten met verschillende methoden, zoals de NIH Stroke Scale (NIH-SS) en het bijhouden van neurologische bijwerkingen. Deze metingen zijn op verschillende momenten na de operatie uitgevoerd (na zes weken of drie maanden). De werkgroep beschouwt zes weken postoperatief als het
20 meest geschikte moment om neurologische uitval te beoordelen, omdat latere behandelingen zoals radiotherapie of chemotherapie de uitkomsten na drie maanden kunnen beïnvloeden. In sommige studies leek het risico op verslechtering van de neurologische functie (gemeten met de NIH-SS) iets hoger bij patiënten die met 5-ALA werden behandeld, maar ook dit is gebaseerd op bewijs van zeer lage zekerheid.

25 **Effect op de mate van resectie**

In alle drie de gerandomiseerde studies werd een grotere kans gevonden op het bereiken van een uitgebreidere tumorresectie bij gebruik van 5-ALA of fluoresceïne sodium, hoewel de kwaliteit van het bewijs tussen de studies varieert.

30 In de systematische review en netwerk meta-analyse van Naik (2022), waarin zowel prospectieve als retrospectieve studies werden opgenomen, werd het gebruik van fluorescentietechnieken, namelijk 5-aminolevulinezuur (5-ALA) en fluoresceïnesodium (FS), met elkaar vergeleken. In totaal werden 23 artikelen geïnccludeerd met gegevens van 2.643
35 patiënten. De analyse liet een superioriteit van beide fluorescentie technieken zien in de mate van resectie ten opzichte van operatie zonder enige navigatie. Er werd geen verschil waargenomen tussen FS en 5-ALA wat betreft het bereiken van een complete resectie van hooggradige gliomen. In een [quality statement](#) van de NICE-richtlijn (2021) wordt 5-ALA-begeleide resectie aanbevolen voor volwassenen met verdenking hooggradige glioom, die
40 geschikt zijn voor resectie van de volledige aankleurende tumor op MRI (NICE, 2021). De werkgroep acht het gebruik van een fluoresceïne zinvol, maar is van mening dat het voordeel niet specifiek geldt voor 5-ALA.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

45 Er bestaat een risico op verhoogde fotosensitiviteit van de huid tot 24 uur na de operatie bij het gebruik van 5-ALA. In een gerandomiseerde studie van Picart (2024) werd bij 4 van de 87 patiënten (4.6%) fotosensitiviteit gerapporteerd. Hierdoor mag de patient 24 uur na toediening niet aan direct licht wordt blootgesteld Fluoresceïne sodium (FS) heeft deze

- 5 bijwerkingen niet. Het verdient voorkeur om met de patiënt preoperatief te bespreken of deze technieken tijdens een operatie gebruikt gaan worden.

Kostenaspecten

- 10 De kosten- en gebruiksaspecten kunnen een rol spelen bij de keuze van het fluorofore middel voor chirurgie bij hooggradige gliomen.
- 5-ALA is een FDA-goedgekeurd middel dat selectief zichtbaar is in maligne cellen en wordt gebruikt bij de resectie van hooggradige gliomen. Het is echter een duur middel en de patiënt het middel 4 uur voor de operatie oraal innemen, wat de logistiek en het kostenplaatje verder beïnvloedt.
- 15 FS is een goedkopere optie en heeft geen bijwerkingen. Dit middels wordt gebruikt bij onder andere de oogheelkunde en om bloedvaten of lekkage zichtbaar te maken. Het middel is niet goedgekeurd voor operatie van hooggradige gliomen, maar wordt off label gebruikt. Het kan gemakkelijk intraveneus worden toegediend bij de anesthesiologische inleiding, 30 minuten voor de operatie. Hoewel FS niet selectief is voor maligne cellen, is het gevoelig voor
- 20 gebieden waar de bloed-hersenbarrière is doorbroken, zoals bij hooggradige gliomen. Belykh (2020) toonden aan dat er een goede correlatie is tussen de contrast aankleurende tumor en de opname van FS. Uit beperkte indirecte analyse in de literatuur (Naik 2022), is er geen verschil in effectiviteit tussen FS en 5-ALA wat betreft het bereiken van een complete resectie van hooggradige gliomen. Beide technieken lijken kosteneffectief waarbij 5-ALA wel een
- 25 veelvoud duurder is dat fluoresceïne sodium. Recent is een randomized controlled trial afgerond, waarin het effect van fluoresceïne sodium geleide resectie van een hooggradig glioom is onderzocht ten opzichte van wit licht (FLEGME, NCT03291977). De resultaten zijn nog niet gepubliceerd.
- 30 Aanvaardbaarheid:
Er zijn geen ethische bezwaren tegen het gebruik van fluorescentie technieken onder een microscopisch filter.

Duurzaamheid

- 35 Bij de interventie spelen geen duurzaamheidsaspecten een rol.

Haalbaarheid

- Alle neurochirurgische centra in Nederland beschikken over microscopie. Voor gebruik van fluoroforen dient een specifiek microscopie filter ingebouwd te worden.
- 40 Er zijn verder geen aanvullende randvoorwaarden, zoals extra personeel of extra beeldvorming nodig.

Search and select

- A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):
- 45 What is the effectiveness of fluorescence compared to no fluorescence in patients with a suspected high-grade glioma on imaging?

5 PICO

Patients	Patient with high-grade glioma
Intervention	Fluorescence
Control	No or other fluorescence
Outcomes	Overall survival, progression free survival, functional neurological outcomes and extent of resection
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, randomized controlled trials or prospective cohort studies

Relevant outcome measures

10 The guideline panel considered **overall survival, progression free survival** as critical outcome measures for decision making; and **functional neurological outcome** and extent of resection as an important outcome measure for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

15 **Overall survival:** The guideline panel defined a survival gains of more than 12 weeks or a hazard ratio of ≥ 1.4 or ≤ 0.7 as a minimal clinically (patient) important difference.

Progression free survival: The guideline panel defined a survival gains of more than 12 weeks or a hazard ratio of ≥ 1.4 or ≤ 0.7 as a minimal clinically (patient) important difference.

20 **Functional neurological outcomes:** The guideline panel defined a relative ratio of ≥ 1.25 or ≤ 0.80 as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

25 A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Both databases were searched from 2020 to November 2024 for systematic reviews, RCTs and observational studies. Systematic searches were completed using a combination of controlled vocabulary/subject headings (e.g., Emtree-terms, MeSH) wherever they were available and natural language keywords. The overall search strategy was derived from three primary search concepts: (1) glioma and (2) fluorescence and (3) surgery. We focused on studies
30 involving fluorescence techniques, not in combination with other neurosurgical methods. Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication a total of 1318 records were imported for title/abstract screening. Initially, 27 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 24 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and three studies were included.

35

5 Summary of literature

Description of studies

Three RCTs were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in Table 1. The assessment of the risk of bias is displayed in the Risk of Bias table.

Table 1. Characteristics of included studies

Study	Participants	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Comments	Risk of bias (per outcome measure)*
<i>Individual studies</i>						
Stummer 2011	Patients aged 18–72 years, with suspected, newly diagnosed, untreated malignant gliomas, and were eligible for surgery were enrolled at 18 German study centers. Randomization accounted for age, KPS score, the vicinity of tumor to eloquent brain regions (based on the surgeon's judgment), and study surgeon. Inclusion criteria: 1) tumors with a distinct ringlike pattern of contrast enhancement, with thick, irregular walls on MR imaging, and a core area of reduced signal suggestive for tumor necrosis; 2) a KPS score of > 60; 3) no signs of renal or hepatic insufficiency; 4) no history of other malignant tumors. Exclusion criteria: 1) Patients with tumors of the midline, basal ganglia, cerebellum, or brainstem; 2) patients with >1 contrast-enhancing lesion; 3) low-grade gliomas with malignant transformation. N at baseline 5-ALA: n=176 White light: n=173 Age (mean, SD): 5-ALA: 58.3 ± 10.04 White light: 58.9 ± 9.27	Intervention: 5-ALA: 20 mg/kg body weight orally, 3 hours (range 2–4 hours) preceding induction of anesthesia. Control: standard white light	21 months	Overall survival: Median in months; Progression free survival: at 6 months Neurological deficit: at 6 months postoperatively Clinical progression in the present data set was defined as an increase in the NIHSS score of ≥ 1 compared with the preceding visit.	Sources of funding: by medac GmbH. Dr. Stummer is a consultant for medac GmbH and Carl Zeiss. Dr. Pichlmeier is an employee of medac GmbH. The other authors declare no competing interests. Study performed in Germany.	Some concerns. Details please see the risk of bias table.

	Sex (male, n(%)): 5-ALA: 102 (58.0%) White light: 111 (64.2%)					
Shi 2022	Patients with WHO grade III gliomas or glioblastomas (GBM). Inclusion criteria: (1) aged 18-75 years with suspected newly diagnosed, untreated gliomas, who were eligible for surgical resection; (2) patients with KPS over 70; (3) patients with only one solid contrast-enhanced lesion on MRI before randomization, which is not located in the midline, basal ganglia, cerebellum, or brain stem of the brain; (4) patients with normal heart, bone marrow, liver, and kidney function, which are determined by laboratory tests before surgery; (5) patients who are compatible with follow-up; (6) women of child-bearing age receiving a pregnancy test within 7 days before initiation of treatment with negative results; (7) male and female patients with fertility agreeing to use effective contraceptive measures to ensure no pregnancy during the study period and within 3 months after discontinuation of treatment; (8) patients volunteered to sign the informed consent form; (9) patients have complete medical records for analysis. Exclusion criteria: (1) unable to sign the informed consent form; (2) patients with gliomas that are not suitable for resection; (3) patients allergic to ICG; (4) patients with any unstable systemic disease; (5) patients who are infected with HIV or with active hepatitis; (6) patients who have participated in other clinical trials within the	Intervention: indocyanine green (ICG) based near-infrared window II (NIR-II) fluorescence image-guided surgery (FGS) Control: traditional white light image-guided surgery (WLS)	12 months	Progression free survival: Median PFS and PFS at 6 months PFS at 3, 6, 9, and 12 months were calculated as the proportion of patients without progression at a certain time. Neurological deficit: Neurological function at 3 months postoperatively	Sources of funding: the National Key Research and Development Program of China, the National Natural Science Foundation of China, the Beijing Natural Science Foundation, the Strategic Priority Research Program of the Chinese Academy of Sciences, the innovative research team of high-level local universities in Shanghai, the Zhuhai High-level Health Personnel Team Project and the Capital characteristic clinical application project. Study performed in China	High Details please see the risk of bias table.

	past 30 days; (7) patients with mental illness, cognitive impairment, who are unable to understand the experimental scheme and side effects and to complete the experimental arrangements and follow-up. N at baseline <table><tr><td>n</td><td>GBM</td><td>WHO grade III</td></tr><tr><td>FGS</td><td>15</td><td>4</td></tr><tr><td>WLS</td><td>18</td><td>4</td></tr></table> FGS: 5/20 GBM patients were excluded for withdrawing consent before surgery (n= 2), not meeting histopathological criteria after surgery (n= 1), and not receiving standard treatment (n= 2). WLS: 2/20 GBM patients were excluded for missing radiological data of postoperative MRI (n= 1) and not meeting the histopathological criteria after surgery (n= 1). Age (mean, SD): FGS: 51.7 ±11.2; WLS: 53.8 ±14.7 Sex (male, n(%)) FGS: 7 (46.7); WLS: 12 (66.7)	n	GBM	WHO grade III	FGS	15	4	WLS	18	4					
n	GBM	WHO grade III													
FGS	15	4													
WLS	18	4													
Picart 2024	Inclusion criteria: 1) age > 18 years; 2) patients were competent; 3) patients were affiliated with the French health care system; 4) patients had a supratentorial intraparenchymal brain tumor with MRI characteristics suggestive of glioblastoma; 5) tumors were newly diagnosed and not previously treated; 6) treatment indication was resection; 7) location was distant from critical functional	Intervention: 5-ALA fluorescence–guided surgery: 20 mg/kg body weight; Medac Control: white-light conventional microsurgery	24 months	Overall survival: 24-month Progression free survival: 6-month Neurological deficit: neurological status 3 months postoperatively	Sources of funding: the French Ministry of Health via the Program for Innovative and Costly Techniques. Study performed in France	Low some concerns (for neurological outcomes) Details please see the risk of bias table.									

	areas, allowing a wide resection of the contrast-enhanced area of the tumor on imaging, and tumor's a priori completely resectable character had been validated by a committee composed of three senior neurosurgeons; 8) American Society of Anesthesiology score < 4; 9) patient was eligible for resection and for adjuvant standard radiochemotherapy protocol; 10) patient had a negative pregnancy test (for women of childbearing age). Exclusion criteria: 1) contraindications to MRI scan; 2) a recurrent glioblastoma; 3) history of other cancer; 4) tumor located in the brainstem, the midline, the basal ganglia, or the posterior cranial fossa; 5) contraindications to adjuvant standard radiochemotherapy protocol; 6) presenting porphyria, renal insufficiency, liver insufficiency; 7) refusing to sign an informed consent form; 8) participating in another trial; 9) not meeting the criteria of grade 4 glioma according to the 2021 WHO classification. N at baseline 5-ALA n=88; control n=83 Age (mean, SD): 5-ALA 59.9 ±10.6; control 57.4 ±14.0 Sex (male, n(%)): 5-ALA: 60 (69.0); control 51 (62.2)					
--	--	--	--	--	--	--

5 Results

In three RCTs (Picart 2024; Shi 2022; Stummer 2011), data about overall survival, progression free survival among patients with high-grade glioma were reported, whereas the neurological deficit outcomes were reported in two of them (Picart 2024; Stummer 2011).

Table 2. Results of included studies

Outcomes	Study	N	Comparison	Measurement	Outcome (95%CI)	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
Overall survival (critical)	Picart 2024	171	5-ALA vs White-light	Relative ratio of 12 months OS	1.09 (0.86-1.38)	Moderate Due to serious imprecision ¹	Use of 5-ALA may result in longer overall survival slightly when compared with white light in patients with high grade glioma. (Picart 2024; Stummer 2011)
				Relative ratio of 24 months OS	0.80 (0.38-1.63)	Low Due to very serious imprecision ²	
				Median OS	18.7 [17.1–22.0] vs 20.1 [15.8–23.9] months p=0.89	Low Due to serious imprecision ¹ , due to some concerns in risk of bias ³	
	Stummer 2011	349	5-ALA vs White-light	Median OS	14.3 vs 13.7 months; p = 0.917		
	Shi 2022	33	fluorescence vs White-light	Median OS	19 vs 15.5 months	Very low Due to serious imprecision ¹ , due to high risk of bias ⁴	The evidence is very uncertain about the effect of fluorescence compared to white light in overall survival among patients with high grade glioma. (Shi 2022)
Progression free survival (critical)	Picart 2024	171	5-ALA vs White-light	Median PFS	10.0 [8.5–11.9] vs 10.3 [7.0–15.0] months; p=0.39	Moderate Due to serious imprecision ¹	Use of 5-ALA results in little to no difference in progression free survival when compared with white light in patients with high grade glioma. (Picart 2024, Stummer 2011)
				Relative ratio of 6 months PFS	1.03 (0.74-1.43)	Low Due to serious imprecision ¹ , due to some concerns in risk of bias ²	
	Stummer 2011	349	5-ALA vs White-light	Relative ratio of 6 months PFS	1.61 (not reported); p=0.004		The evidence is very uncertain about the effect of fluorescence compared to white light resulting in a longer progression free survival in patients with high grade glioma. (Shi 2022)
				Median PFS	9 vs 7 months	Very low Due to serious imprecision ¹ , due to high risk of bias ⁴	
	Shi 2022	33	fluorescence vs White-light	Relative ratio of 6 months PFS	1.50 (0.91-2.30)	Very low Due to serious imprecision ¹ , due to high risk of bias ⁴	

Functional neurological deficit (important)	Picart 2024	171	5-ALA vs White-light	Relative ratio of worsened neurological status 3 months postoperatively	1.02 (not reported); p=0.95	Low Due to serious imprecision ⁴ , due to some concern of bias ⁵	Use of 5-ALA may result in little to no difference in the likelihood of worsened neurological status 3 months postoperatively compared to white light in patients with high-grade glioma. (Picart 2024)
	Stummer 2011	349	5-ALA vs White-light	Relative ratio of deterioration NIH-SS score ≥ 1 point compared to preoperative score): 6 weeks post-op	1.51(not reported); p= 0.29	Very low Due to very serious imprecision ² , due to some concern in risk of bias ³	The evidence is very uncertain regarding the effect of 5-ALA compared to white light on the likelihood of NIH-SS score deterioration by ≥ 1 point 6 weeks post-operatively in patients with high-grade glioma. (Stummer 2011)
				Relative ratio of deterioration (NIH-SS score ≥ 1 point compared to preoperative score): 3 months post-op	1.05 (not reported); p=0.77	Very low Due to very serious imprecision ² , due to some concern in risk of bias ³	The evidence is very uncertain regarding the effect of 5-ALA compared to white light on the likelihood of NIH-SS score deterioration by ≥ 1 point 3 months post-operatively in patients with high-grade glioma. (Stummer 2011)
				Relative ratio of neurological AEs	all 0.96 (not reported); p= 0.74 Grade $\frac{3}{4}$ 1.35 (not reported); p= 0.49	Very low Due to very serious imprecision ² , due to some concern in risk of bias ³	The evidence is very uncertain regarding the effect of 5-ALA compared to white light on the likelihood of neurological AEs in patients with high-grade glioma. (Stummer 2011)
				Relative ratio of neurological SAEs	1.07 (not reported); p= 0.87	Very low Due to very serious imprecision ² , due to some concern in risk of bias ³	The evidence is very uncertain regarding the effect of 5-ALA compared to white light on the likelihood of neurological SAEs in patients with high-grade glioma. (Stummer 2011)
Extent of resection (Important)	Picart 2024	171	5-ALA vs White-light	Odds ratio of reaching GTR (primary analysis)	4.14 (1.94-8.79); p=0.0002	Moderate Due to serious imprecision ¹	Use of 5-ALA likely results in higher likelihood of reaching GTR when compared with white light in patients with high grade glioma. (Picart 2024, Stummer 2011)
				Odds ratio of reaching GTR (Intention-to-treat analysis)	1.51 (not reported); p<0.0001		

Stummer 2011	349	5-ALA vs White-light	Odds ratio of reaching GTR	1.69 (not reported); p<0.0001		
Shi 2022	33	fluorescenc e vs White-light	Odds ratio of reaching GTR	2.00 (not reported); p=0.0036	Low Due to serious imprecision ¹ , due to high risk of bias ⁴	Use of fluorescence may result in higher likelihood of reaching GTR when compared with white light in patients with high grade glioma. (Shi 2022)

vs, versus. CI, confidence interval. GTR, gross-total resection; STR,

[§]According to the Common Toxicity Criteria.

1. **Imprecision: serious.** Due to overlap with the minimal clinically important difference, downgraded by one level.
2. **Imprecision: very serious.** Due to broad CI includes appreciable benefit and harm or no CI reported, downgraded by two levels.
3. **Risk of Bias: some concerns.** Due to lack of blinding, downgraded by one level.
4. **Risk of Bias: serious.** Due to concerns in randomization and lack of blinding, downgraded by two levels.
5. **Risk of Bias: some concerns.** Due to no description of the measurement of neurological status, downgraded by one level.

Kennisvragen

Wat is de meest (kosten)effectieve en veilige fluorescentietechniek om een zo maximaal veilige resectie bij patiënten met hooggradig glioom te bereiken: 5-ALA of fluoresceïne?

5 **Relevantie:**

5-ALA betreft een duurder middel dan fluoresceïne. De werkgroep stelt een RCT of prospectief gematched cohortonderzoek voor waarin wordt onderzocht of fluoresceïne non-inferieur is aan 5-ALA.

10 **Literatuur**

Picart T, Pallud J, Berthiller J, Dumot C, Berhouma M, Ducray F, Armoiry X, Margier J, Guerre P, Varlet P, Meyronet D. Use of 5-ALA fluorescence-guided surgery versus white-light conventional microsurgery for the resection of newly diagnosed glioblastomas (RESECT study): a French multicenter randomized phase III study. *Journal of Neurosurgery*. 2023 Oct 13;140(4):987-1000.

15 Shi X, Zhang Z, Zhang Z, Cao C, Cheng Z, Hu Z, Tian J, Ji N. Near-infrared window II fluorescence image-guided surgery of high-grade gliomas prolongs the progression-free survival of patients. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2021 Nov 24;69(6):1889-900.

20 Stummer W, Tonn JC, Mehdorn HM, Nestler U, Franz K, Goetz C, Bink A, Pichlmeier U. Counterbalancing risks and gains from extended resections in malignant glioma surgery: a supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study. *Journal of neurosurgery*. 2011 Mar 1;114(3):613-23.

25 Naik A, Smith EJ, Barreau A, Nyaeme M, Cramer SW, Najafali D, Krist DT, Arnold PM, Hassaneen W. Comparison of fluorescein sodium, 5-ALA, and intraoperative MRI for resection of high-grade gliomas: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2022 Apr 1;98:240-7.

Belykh E, Shaffer KV, Lin C, Byvaltsev VA, Preul MC, Chen L. Blood-brain barrier, blood-brain tumor barrier, and fluorescence-guided neurosurgical oncology: delivering optical labels to brain tumors. *Frontiers in Oncology*. 2020 Jun 5;10:739.

30 NICE | Quality standard | QS203 | Published: 07 December 2021 | Assessed: 28 April 2025 | <https://www.nice.org.uk/guidance/ng99/chapter/Recommendations#management-of-glioma>

Startpagina richtlijn Hersenmetastasen

Deze richtlijn valt onder het cluster Neuro-oncologie.

5 Waar gaat deze richtlijn over?

De richtlijn behelst het traject van diagnostiek, behandeling, voorlichting en begeleiding van volwassen patiënten met hersenmetastasen van solide tumoren. Metastasering naar de hersenen van hematologische maligniteiten (leukemie, lymfoom) wordt in deze richtlijn buiten beschouwing gelaten, omdat het een ander diagnostisch- en behandeltraject vraagt. Voor leptomeningeale metastasering is een separate richtlijn beschikbaar.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners in de tweede en derde lijn die betrokken zijn bij de zorg voor volwassen patiënten met hersenmetastasen van solide tumoren.

Voor patiënten

Hersenmetastasen zijn uitzaaiingen van een kanker in de hersenen. Hersenuitzaaiingen ontstaan meestal bij vaste tumoren, zoals long- en borstkanker. Ook bij bloedkankers, zoals leukemie en lymfoom, kunnen uitzaaiingen in de hersenen voorkomen, maar deze worden in de richtlijn buiten beschouwing gelaten. Bij 10 tot 30 procent van de patiënten met een uitgezaaide vaste tumor ontstaan ook hersenuitzaaiingen.

Meer informatie over hersenuitzaaiingen is te vinden op kanker.nl:

<https://www.kanker.nl/bibliotheek/uitzaaiingen/uitzaaiingen-in-de-hersenen/7359-uitzaaiingen-in-de-hersenen>

Op Thuisarts.nl staat informatie in begrijpelijke taal voor mensen die (misschien) uitzaaiingen in de hersenen hebben:

- [Ik word onderzocht op uitzaaiingen in mijn hersenen](#)
- [Ik heb uitzaaiingen in mijn hersenen en denk na over een behandeling](#)

Toepassen

Er zijn stroomdiagrammen beschikbaar over [Diagnostiek](#) en [Behandeling](#), zie bijlage.

Modulair onderhoud

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Vereniging van Neurologie (NVN) en wordt vanaf 2024 modulair herzien door het cluster Neuro-oncologie. Het cluster bestaat uit gemandateerden namens de verschillende betrokken beroepsverenigingen en patiëntvereniging Hersenletsel.nl. De samenstelling van het cluster kunt u in de Verantwoording vinden.

Herziening 2025:

4.6 Systemische therapie hersenmetastasen longcarcinoom

4.7 Systemische therapie hersenmetastasen mammacarcinoom

Verantwoording – Modules richtlijn Hersenmetastasen

Voor meer details over de gebruikte richtlijnmethodologie verwijzen wij u naar de [Werkwijze](#).
Relevante informatie voor de ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule is hieronder weergegeven.

5

Samenstelling van het cluster

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2023 een multidisciplinaire cluster ingesteld. Het cluster Neuro-oncologie bestaat uit meerdere richtlijnen, zie [hier](#) voor de actuele clusterindeling. De stuurgroep bewaakt het proces van modulair onderhoud binnen het cluster. De

5 expertisegroepsleden geven hun expertise in, indien nodig. De volgende personen uit het cluster zijn betrokken geweest bij de herziening van deze module:

Clusterstuurgroep

- 10
 - Dhr. dr. Walter Taal, neuroloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; NVN
 - Dhr. dr. Filip de Vos, internist-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht; NIV
 - Dhr. prof. dr. Joost Verhoeff, radiotherapeut-oncoloog, Amsterdam UMC, Amsterdam; NVRO
 - Mevr. dr. Esther Baptist, psychiater, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag; NVvP
 - Dhr. Hugo van Bers, ervaringsdeskundige; Hersenletsel.nl
- 15
 - Mevr. dr. Anouk van der Hoorn, radioloog, Universitair medisch centrum Groningen, Groningen; NVvR
 - Mevr. dr. Anja Gijtenbeek, neuroloog, Radboudumc, Nijmegen; NVN
 - Mevr. dr. Dieta Brandsma, neuroloog, Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam; NVN

Clusterexpertisegroep

- 20
 - Dhr. dr. Niels Verburg, neurochirurg, Amsterdam UMC, Amsterdam; NVvN
 - Mevr. dr. Marthe Paats, longarts, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, NVALT
 - Mevr. dr. Monique Anten, neuroloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht; NVN
- 25
 - Mevr. dr. Marjolein Geurts, neuroloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; NVN
 - Mevr. prof. dr. Agnes Jager, internist-oncoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; NIV
 - Mevr. dr. Sevim Uzun, longarts, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag, NVALT
 - Dhr. dr. Rishi Nandoe Tewarie, neurochirurg, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag, NVvN

Met ondersteuning van

- 30
 - Mevr. dr. Josefien Buddeke senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
 - Mevr. dr. Jing de Haan-Du adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
 - Dhr. drs. Thibaut Dederen junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- 35
 - Mevr. dr. Eline de Heus adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
 - Mevr. drs. Beatrix Vogelaar adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

NB. Deze verantwoording wordt bij publicatie van de richtlijn per module opgesteld.

5 **Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz – Modules richtlijn Hersenmetastasen**

Bij de richtlijnmodule voerden de clusterleden conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uit om te beoordelen of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op

10 verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) bij [Werkwijze](#)).

Module	Uitskomst kwalitatieve raming	Toelichting
Herziening: Systemische therapie bij hersenmetastasen longcarcinoom	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat het geen nieuwe manier van zorgverlening betreft. Er worden daarom geen substantiële financiële investeringen verwacht.
Herziening: Systemische therapie bij hersenmetastasen mammacarcinoom	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat het geen nieuwe manier van zorgverlening betreft. Er worden daarom geen substantiële financiële investeringen verwacht.

Richtlijn Hersenmetastasen> Behandeling: Module 4.6 Systemische therapie bij hersenmetastasen na longcarcinoom

5 **Uitgangsvraag**

Wat is de plaats van systemische therapie bij patiënten met hersenmetastasen van een longcarcinoom?

Deelvragen:

- 10 1. Wat is het effect van systemische therapie op hersenmetastasen van een longcarcinoom bij patiënten die niet eerder lokaal voor hersenmetastasen behandeld zijn?
2. Wat is de beste volgorde van therapie: starten met systemische therapie gevolgd door lokale therapie bij progressie, of lokale therapie gevolgd door systemische therapie?
- 15 3. Wat is het effect van eerste lijn systemische therapie op hersenmetastasen van een longcarcinoom die eerder lokaal behandeld zijn (resectie/radiotherapie)?
4. *Wat is het effect van systemische therapie met gelijktijdige radiotherapie op hersenmetastasen van een longcarcinoom?*

Introduction

- 20 With the emergence of targeted therapies for patients with specific molecular changes and the introduction of immune therapies (e.g. checkpoint inhibitors) determining which patients should receive systemic therapy rather than local treatment has become increasingly significant. This is especially relevant given the generally superior cerebral penetration of targeted and immune therapies (T-cell penetration), whether used alone or in
- 25 combination with chemotherapy, compared to chemotherapy on its own.

- To address this issue, we will categorize different groups of patients with lung cancer, as each group has unique systemic therapy options. This includes differentiating between small cell lung cancer (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC), and further within NSCLC,
- 30 distinguishing patients with actionable genomic alterations (AGA), such as those with EGFR mutations, ALK, ROS1, BRAF V600, RET, HER2, MET exon 14 skipping, EGFR exon 20 insertions, NTRK-positive tumors, from those without, and also those with high PD-L1 expression. Additionally, the effectiveness of specific treatments in the brain is an important factor to consider.

- 35 Targeted therapy focuses on key molecular changes in tumors that drive their growth and development. These changes may include mutations, translocations, fusions, amplifications, and other alterations. The term AGA is commonly used in Anglo-Saxon literature to encompass these concepts. In this guideline, we will use this terminology unless it is evident
- 40 that it refers to a specific type of DNA alteration.

Aanbevelingen

Bespreek alle patiënten met symptomatische hersenmetastasen in een (neuro-) oncologisch MDO en bij voorkeur ook de follow-up (zie de module [Organisatie van Zorg](#)).

Bespreek patiënten met asymptomatische hersenmetastasen in een (neuro-)oncologisch MDO wanneer zij behandelt (gaan) worden met systeemtherapie of als lokale behandeling gewenst is (zie module [Organisatie van Zorg](#)).

NSCLC met actionable oncogenic alterations (AGA) waarvoor doelgerichte therapie beschikbaar is

NSCLC met EGFR-mutatie

Bij patiënten met een activerende EGFR-mutatie en asymptomatische hersenmetastasen heeft het starten met een EGFR-TKI (osimertinib) de voorkeur boven lokale behandeling.

Weeg bij EGFR-TKI naïeve patiënten met een activerende EGFR-mutatie en symptomatische hersenmetastasen het effect en late termijn toxiciteit van eerst lokale behandeling versus het effect van EGFR-TKI (osimertinib) af en start afhankelijk hiervan met lokale behandeling of EGFR-TKI.

Weeg bij patiënten met een activerende EGFR-mutatie met cerebrale progressie tijdens behandeling met een EGFR-TKI het effect van lokale behandeling van de hersenmetastasen af tegen het effect van een volgende lijn van systeemtherapie. Start afhankelijk hiervan met lokale behandeling of volgende lijn systeemtherapie. Overweeg bij één of enkele hersenmetastasen lokale behandeling en voortzetten het van de EGFR-TKI¹.

NSCLC met ALK translocatie

Bij patiënten met een ALK translocatie en asymptomatische hersenmetastasen heeft het starten met een ALK-TKI (voorkeur alectinib, lorlatinib of brigatinib) de voorkeur boven lokale behandeling.

Weeg bij ALK-TKI naïeve patiënten met een ALK translocatie en symptomatische hersenmetastasen het effect en late termijn toxiciteit van eerst lokale behandeling versus effect van ALK-TKI (alectinib, lorlatinib of brigatinib) af en start afhankelijk hiervan met lokale behandeling of ALK-TKI.

Overweeg bij patiënten met een ALK translocatie en progressie van hersenmetastasen tijdens behandeling met een eerste lijn ALK-TKI, te starten met een tweede lijn ALK-TKI. De keuze is afhankelijk van de ALK-TKI gegeven in de eerste lijn. Weeg hierbij ook het te verwachten effect en (late termijn toxiciteit) van eerst lokale behandeling van de hersenmetastasen af tegen het effect van de ALK-TKI. Overweeg bij progressie van één of enkele cerebrale metastasen lokale behandeling en voortzetten van de ALK-TKI¹.

¹ Zie de module [Veiligheid continueren systemische therapie tijdens radiotherapie voor hersenmetastasen](#).

5 NSCLC zonder AGA

Start bij patiënten zonder AGA en asymptomatische hersenmetastasen met systemische therapie (immuun- en/of chemotherapie) of lokale therapie. Bespreek geselecteerde patiënten met asymptomatische hersenmetastasen in een (neuro-) oncologisch MDO. Zie module Organisatie van Zorg voor patiëntselectie.

Start bij patiënten zonder AGA en symptomatische hersenmetastasen met lokale therapie, gevolgd door systemische therapie.

SCLC

Start bij patiënten met asymptomatische hersenmetastasen met chemotherapie.

Start bij patiënten met symptomatische hersenmetastasen met lokale behandeling gevolgd door systemische therapie.

Overwegingen

Algemeen

- 5 Het merendeel van de patiënten die met hersenmetastasen van een longcarcinoom worden gediagnosticeerd, hebben ook actieve extracraniële ziekte. Voor het bepalen welke en of een systemische behandeling kan worden ingezet voor de behandeling van hersenmetastasen van een longcarcinoom is het subtype longcarcinoom van belang.
- 10 Hieronder worden derhalve eerst de standaard systemische behandeling per subtype longkanker besproken (los van wel/geen hersenmetastasen), zie ook de [richtlijnen niet-kleincellig longcarcinoom](#) en [kleincellig longcarcinoom](#). De data met betrekking tot effectiviteit van een specifieke therapie op hersenmetastasen worden ook in relatie hiermee besproken. Aan de hand van de resultaten van gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde studies worden aanbevelingen onderbouwd voor de systemische behandeling van
- 15 hersenmetastasen van het longcarcinoom. De indeling qua type longcarcinoom en met betrekking tot de aanwezigheid van een actionable oncogenic alterations (AGA) wordt aangehouden.

Niet-kleincellig longcarcinoom

20

NSCLC met actionable AGA waarvoor doelgerichte therapie beschikbaar is

NSCLC met EGFR-mutatie

Upfront systemische therapie

- 25 De aanbevolen eerstelijns therapie bij gemetastaseerd NSCLC met een klassieke EGFR mutatie (exon 19 deletie of exon 21 L858R puntmutatie) is een derde generatie EGFR-TKI (osimertinib) of de combinatie van de eerste generatie EGFR-TKI erlotinib plus ramucirumab (hyperlink naar [richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom](#)). Chemotherapie wordt in principe pas gegeven indien er geen doelgerichte behandelopties meer beschikbaar zijn.

30

Met name de eerste en in mindere mate ook de tweede generatie EGFR-TKI's hebben een slechte bloedhersenbarrière penetratie. In preklinische studies heeft osimertinib van de geregistreerde EGFR-TKI's de beste penetratie (Ballard, 2016).

- 35 Osimertinib is in de eerste lijn vergeleken met gefitinib danwel erlotinib in de FLAURA-studie (Soria, 2018). In de subgroep met hersenmetastasen waren zowel intracraniële ORR als intracraniële PFS klinisch relevant beter voor osimertinib. 25% van de geïncludeerde patiënten hadden eerder craniële radiotherapie gehad. In de tweede lijn in T790M positieve patiënten is osimertinib vergeleken met platinum-doublet chemotherapie in de gerandomiseerde fase III AURA3 studie (Mok, 2017). Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd
- 40 tussen osimertinib of platinum-doublet chemotherapie. Patiënten met asymptomatische stabiele hersenmetastasen konden geïncludeerd worden. 116 van de 419 patiënten hadden hersenmetastasen, waarvan 46 meetbaar. CNS ORR was 70% voor osimertinib en 31% voor chemotherapie. Mediane duur van intracraniële respons was 8,9 versus 5,7 maanden. Mediane CNS PFS was 11,7 versus 5,6 maanden (HR 0,32, p=0,004) (Wu, 2018).

45

Vergelijkbare data werden gevonden in een studie waarin CNS-data van twee osimertinib fase II studies waren gepooled. Van de 411 geïncludeerde patiënten hadden er 128 hersenmetastasen, 50 met meetbare hersenmetastasen. 74% had craniële radiotherapie

voor start van de studie gehad, er werd echter niet omschreven hoeveel patiënten hierna weer intracranieële progressie hadden. CNS ORR was 54%, DCR was 92%. Mediane duur van intracranieële respons was niet bereikt. Geschat werd dat na 9 maanden behandeling 75% nog een respons had (Goss, 2018).

- 5 Meerdere studies zoals de RELAY-studie, laten zien dat het toevoegen van antivasculaire middelen zoals ramucirumab aan eerste generatie EGFR-TKI's de PFS bij NSCLC kan verbeteren (Nakagawa, 2019). In deze studies werden patiënten met hersenmetastasen echter uitgesloten van inclusie. Osimertinib of andere derde generatie EGFR-TKI's zijn niet vergeleken met deze combinaties.
- 10 Recentelijk zijn er twee grote fase III studies verschenen met osimertinib monotherapie als controle-arm waarin patiënten met asymptomatische hersenmetastasen konden deelnemen. De FLAURA2 studie is een gerandomiseerde fase III studie die de werkzaamheid en veiligheid van eerstelijns osimertinib plus chemotherapie versus osimertinib monotherapie heeft onderzocht (Janne, 2023). 118 van de 279 patiënten in de combinatie arm en 104 van de 278
- 15 patiënten in de monotherapiearm hadden hersenmetastasen bij inclusie. De hazard ratio voor CNS-progressie was 0,58 (95% BI: 0,33-1,10), de CNS objectieve responskansen (ORRs; 95% BI) waren 73% (combinatie; 64-81) versus 69% (monotherapie; 59-78) en 59% versus 43% hadden een complete CNS-respons.
- 20 De MARIPOSA-studie onderzocht de combinatie van amivantamab, een EGFR-MET bispecifiek antilichaam, en lazertinib, een derde generatie EGFR-TKI, versus osimertinib in de eerstelijnsbehandeling van EGFR gemuteerd NSCLC (Cho, 2024). Ook in deze studie hadden respectievelijk 178 van de 429 patiënten in de combinatie arm en 172 van de 429 patiënten in de controle arm hersenmetastasen bij inclusie. Deze studie had echter geen CNS-gerelateerd eindpunt. Een subanalyse toont een niet significante verbetering in mediane
- 25 intracranieële PFS van 24,9 maanden in de combinatie arm versus 22,2 maanden in de controle arm (HR 0,82; 95% BI 0,62-1,09; p 0,165).

- Bovenstaande studies tonen dat intracranieële responsen bij EGFR-TKI's bij het merendeel (54 tot 89%) van de patiënten met EGFR gemuteerd NSCLC met asymptomatische
- 30 hersenmetastasen worden gevonden en dat deze vaak duurzaam zijn. Osimertinib heeft een betere cerebrale penetratie dan de eerste en tweede generatie TKI's. Combinatie behandelingen van een derde generatie EGFR-TKI met chemotherapie geven mogelijk een nog betere intracranieële respons. Op dit moment zijn deze combinatiebehandelingen geen vergoede zorg in Nederland.

35

Upfront systemische therapie versus upfront craniële radiotherapie

- In 2024 werden voorlopige data gepresenteerd van een gepoolde analyse van twee gerandomiseerde trials (LUOSICNS en TROG 17.03 OUTRUN) waar patiënten NSCLC met beperkte symptomatologie van hersenmetastasen (tot 10 stuks) werden gerandomiseerd
- 40 tussen osimertinib of upfront ablatieve radiotherapie gevolgd door osimertinib (Ho, WCLC 2024; OA09.04). Van de 79 gerandomiseerde patiënten kregen 39 mensen upfront ablatieve radiotherapie van de hersenmetastasen. Er was geen duidelijk verschil tussen de twee groepen m.b.t. intracranieële PFS (HR 0,83; 95% 0,48 tot 1,43) en ook niet voor overall survival (HR 0,66, 95% BI: 0,35 - 1,24). Deze uitkomsten moeten in het licht gezien worden van de
- 45 relatief beperkte sample size, en ook de lange survival van deze patiëntenpopulatie waarbij verschillen in de uitkomsten mogelijk nog duidelijker zouden kunnen worden bij nog langere follow-up.
- Verder konden in al de overige beschreven studies hierboven alleen neurologisch asymptomatische patiënten geïnccludeerd worden. Craniële radiotherapie vooraf was
- 50 toegestaan, en meestal was er een mix van patiënten met hersenmetastasen met en zonder craniële radiotherapie vooraf geïnccludeerd. Dit maakt uitspraken ten aanzien van effectiviteit

uitgesplitst naar wel/niet vooraf behandeld zijn moeilijk, zeker omdat een deel van de patiënten die vooraf behandeld was met radiotherapie mogelijk weer asymptomatische cerebrale progressie had. Dit niveau van details werd niet weergegeven in de gepubliceerde studies. In retrospectieve studies en meta-analyses wordt gesuggereerd dat patiënten die eerst zijn behandeld met cerebrale radiotherapie SRT en daarna een TKI een betere overleving hebben dan patiënten die upfront beginnen met een eerste generatie TKI (Soon, 2015; Magnuson, 2017).

Op basis van bovenstaande data is de werkgroep van mening dat bij patiënten met EGFR-gemuteerd NSCLC met asymptomatische hersenmetastasen osimertinib de eerste lijn behandeling van keuze is, met erlotinib, gefitinib en afatinib als alternatief. Icotinib is op dit moment niet geregistreerd in Nederland. Een combinatie van osimertinib met chemotherapie kan worden overwogen op het moment dat dit vergoede zorg is. De werkgroep is van mening dat WBRT geen rol heeft bij asymptomatische patiënten gezien de kans op neurotoxiciteit op de langere termijn gecombineerd met de uitkomsten van behandeling met EGFR-TKI's. Stereotactische radiotherapie geeft minder toxiciteit en valt te overwegen bij patiënten met een klein aantal asymptomatische hersenmetastasen of bij een metastase op een kritieke locatie. Zie module [Tot welk aantal hersenmetastasen/volume nog stereotactische radiotherapie/radiochirurgie](#) SRT kan worden overwogen.

Met uitzondering van case reports zijn er geen studies die aantonen dat upfront behandeling met een TKI voor goede uitkomsten zorgt bij patiënten met symptomatische hersenmetastasen. De werkgroep is van mening dat er in deze situatie een afweging gemaakt moet worden ten aanzien van de verwachte intracranieële respons van de doelgerichte therapie, en de kans op snelle verergering van symptomen als er geen respons intracranieel optreedt. Ook moet de noodzaak tot snelle controle van extracranieële ziekte meegenomen worden. Dit moet afgewogen worden tegen de lange termijn toxiciteit van eerst lokale behandeling (SRT, WBRT).

Patiënten kunnen gedurende behandeling met een EGFR-TKI cerebrale oligoprogressie krijgen, waarbij het de vraag is wat de beste behandelstrategie is: lokale behandeling en continueren huidige EGFR-TKI of switch naar nieuwe lijn therapie. Er zijn geen gerandomiseerde studies die deze twee strategieën vergeleken hebben. In retrospectieve case series is de tijd tot volgende progressie mediaan 7 maanden, wanneer lokale behandeling (radiotherapie) met continueren van TKI wordt gegeven (Weickhart, 2012). De werkgroep is van mening dat SRT met continueren van de EGFR-TKI een optie is indien de patiënt in aanmerking komt voor SRT. Gezien de kans lange termijn toxiciteit van WBRT en de vaak lange overleving van deze patiëntengroep, wordt WBRT bij cerebrale oligoprogressie afgeraden.

NSCLC met ALK translocatie

Patiënten met een ALK translocatie kunnen ondanks een diagnose van hersenmetastasen een lange overleving bereiken. In een retrospectieve multicenter studie was de mediane overleving na diagnose van hersenmetastasen 49,5 maanden (Johung, 2016). De 5-jaars update van de CROWN-studie toonde een intracranieële PFS in de lorlatinib-arm van 92% (Solomon, 2024) en in de ALEX studie was er sprake van een mediane intracranieële PFS van 25.4 maanden (95% BI 9.2-NE) bij patiënten met hersenmetastasen op baseline die werden behandeld in eerstlijn met alectinib (Mok, 2020).

Upfront systemische therapie

ORR en PFS verbeteren met een ALK-TKI vergeleken met chemotherapie. In de subgroep analyses van patiënten met hersenmetastasen die geïnccludeerd waren in de ALK-TKI versus chemotherapie studies (crizotinib versus chemotherapie, ceritinib versus chemotherapie) reflecteert de intracraniale ORR en DCR de extracraniale uitkomsten, wel met een significante trend tot significante verbetering voor de betreffende ALK-TKI (Costa, 2015; Kim, 2016; Crino, 2016). Derhalve worden ALK-TKI's aanbevolen als eerstelijns therapie bij gemetastaseerd NSCLC met een ALK translocatie. De PFS met de nieuwere (tweede- en derde generatie) ALK-TKI's is beter ten opzichte van de eerste generatie TKI crizotinib en er is een betere intracraniale activiteit. Er zijn inmiddels verschillende tweede en derde generatie ALK-TKI's geregistreerd voor de eerste lijn.

Alectinib verhoogt mogelijk de progressievrije overleving bij patiënten met hersenmetastasen van ALK+ NSCLC ten opzichte van crizotinib (Nakagawa, 2020; Mok, 2020; Zhou, 2019). Alectinib heeft vergeleken met crizotinib een significant betere intracraniale ORR en PFS (Peters, 2017; Mok, 2020; Nakagawa, 2020). Alectinib is ook actief in met crizotinib voorbehandelde patiënten. In een gepoolde analyse van twee single arm fase II studies hadden 136 (60%) van de geïnccludeerde patiënten hersenmetastasen waarvan er 50 (37%) meetbare laesies hadden. 70% had eerder craniële radiotherapie gehad. Intracraniale ORR was 64% voor patiënten met meetbare laesies, ziektecontrole rate was 90% (Gadgeel, 2016). In een gerandomiseerde fase III studie (ALUR) waarin alectinib werd vergeleken met chemotherapie in patiënten progressief of intolerant voor crizotinib, werden ook 40 patiënten met asymptomatische, meetbare hersenmetastasen geïnccludeerd. Intracraniale ORR was hoger voor de met alectinib behandelde patiënten (54,2% versus 0%, $p < 0,001$ (Novello, 2018)).

Alle studies hierboven includeerden alleen neurologisch asymptomatische patiënten. In een retrospectieve serie werden 19 patiënten met grote (gedefinieerd als > 1 cm) hersenmetastasen of symptomatische hersenmetastasen behandeld met alectinib. Intracraniale ORR was 73.3%, DCR was 100%, mediane duur van respons was 19.3 maanden. De 8 patiënten met neurologische klachten verbeterden allemaal. Uiteindelijk had 32% van de patiënten craniële radiotherapie nodig (Lin, 2018).

Een gerandomiseerde fase III studie waarin brigatinib met crizotinib is vergeleken toont dat in de subgroep van patiënten met hersenmetastasen, de intracraniale ORR en PFS significant hoger was voor patiënten behandeld met brigatinib. Gepoolde data een van fase I/II studie en een fase II studie met daarin zowel patiënten met als zonder voorbehandeling met crizotinib en 40-46% niet met radiotherapie behandelde hersenmetastasen, toonde een intracraniale ORR van respectievelijk 53% (fase I/II), 46% (arm A fase II, brigatinib 90 mg 1dd1), en 67% (arm B fase II, brigatinib 180 mg 1dd1). Mediane intracraniale PFS was 14,6, 15,3 en 18,4 maanden respectievelijk (Camidge, 2018).

Lorlatinib, een derde generatie ALK-TKI was al eerder geregistreerd voor de behandeling van NSCLC-patiënten met een ALK translocatie, na falen van een ALK-TKI van de eerste of tweede generatie (crizotinib, ceritinib, alectinib). In deze setting is de intracraniale ORR rond de 55% (Solomon, 2018).

In de CROWN-studie, een gerandomiseerde fase III-studie (open label), werd behandeling met lorlatinib vergeleken met crizotinib in eerstelijns voor lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met een ALK translocatie (Shaw 2020). 296 patiënten werden gerandomiseerd: 149 voor behandeling met lorlatinib; 147 voor crizotinib. Bij baseline hadden 38 patiënten (26%) in de lorlatinib-groep hersenmetastasen en 40 patiënten (27 procent) in de crizotinib-groep.

Respectievelijk 6 en 7 procent van de patiënten was eerder bestraald voor hersenmetastasen. Bij de 78 patiënten met bij baseline hersenmetastasen was de responskans in de lorlatinib-groep hoger dan in de crizotinib-groep: 66 procent (95%-BI: 49-80) versus 20 procent (95%-BI: 9-36). Een respons op lorlatinib in het CZS was langduriger dan op crizotinib: respectievelijk 72 versus 0 procent na 12 maanden. Ook de kans op CZS-progressie was lager in de lorlatinib-groep dan in de crizotinib-groep. In de lorlatinib-groep waren na 12 maanden nog 96 procent van de patiënten zonder CZS-progressie (95%-BI: 91-98) versus 60 procent (95%-BI: 49-69) in de crizotinib-groep. Na 12 maanden was de kans op CZS als eerste locatie van progressie 3 procent in de lorlatinib-groep en 33 procent in de crizotinib-groep (HR: 0,06 [95%-BI: 0,02-0,18]).

Bovenstaande studies tonen dat intracraniële responsen bij het merendeel (45 tot 73%) van de patiënten met ALK positief NSCLC met asymptomatische hersenmetastasen worden gevonden en dat deze vaak duurzaam zijn. Van de beschikbare TKI's hebben alectinib, brigatinib en lorlatinib de beste cerebrale penetratie, gevolgd door ceritinib. Crizotinib heeft de slechtste cerebrale penetratie. Met name alectinib, lorlatinib en brigatinib zorgen voor lange cerebrale controle.

Upfront systemische therapie versus upfront craniële radiotherapie

In alle studies beschreven hierboven konden alleen neurologisch asymptomatische patiënten geïnccludeerd worden. Craniële radiotherapie vooraf was toegestaan, en meestal was er een mix van patiënten met hersenmetastasen met en zonder craniële radiotherapie vooraf geïnccludeerd. Dit maakt uitspraken ten aanzien van effectiviteit uitgesplitst naar wel/niet vooraf behandeld zijn moeilijk, zeker omdat een deel van de patiënten die vooraf behandeld was met radiotherapie mogelijk weer asymptomatische cerebrale progressie had. Dit niveau van details werd niet weergegeven in de gepubliceerde studies. Voor crizotinib wordt gesuggereerd dat tijd tot intracraniële progressie langer is voor patiënten die eerder behandeld waren met radiotherapie (Costa, 2015). Voor zover bekend zijn er geen gerandomiseerde studies die geëvalueerd hebben of upfront craniële radiotherapie gevolgd door ALK-TKI betere resultaten geeft dan upfront ALK-TKI.

Op basis van bovenstaande data is de werkgroep van mening dat bij patiënten met ALK-positief NSCLC met asymptomatische hersenmetastasen alectinib, lorlatinib of brigatinib de eerste lijn behandeling van keuze is. Gezien de kortere intracraniële PFS van crizotinib en ceritinib zijn dit niet de middelen van eerste keus in de eerste lijn. Tweedelijns behandeling van neurologisch asymptomatische patiënten is afhankelijk van de TKI gegeven in eerste lijn. De werkgroep is van mening dat WBRT geen rol heeft bij asymptomatische patiënten gezien de kans op neurotoxiciteit op de langere termijn gecombineerd met de uitkomsten van de ALK-TKI's. Stereotactische radiotherapie geeft minder toxiciteit en valt te overwegen bij patiënten met een klein aantal asymptomatische hersenmetastasen of bij een metastase die bij groei snel voor klachten gaat zorgen. Zie module [Tot welk aantal hersenmetastasen/volume nog stereotactische radiotherapie/radiochirurgie SRT](#)

Met uitzondering van case reports zijn er geen studies die aantonen dat upfront een TKI voor goede uitkomsten zorgt bij patiënten met symptomatische hersenmetastasen. De werkgroep is van mening dat er in deze situatie een afweging gemaakt moet worden ten aanzien van de verwachte intracraniële respons van de doelgerichte therapie, en de kans op snelle verergering van symptomen indien er geen respons intracranieel optreedt. Tevens moet de noodzaak tot snelle controle van extracraniële ziekte meegenomen worden. Dit moet afgewogen worden tegen de (lange termijn) toxiciteit van eerst lokale behandeling (SRT/WBRT).

Patiënten kunnen gedurende behandeling met een ALK-TKI cerebrale oligoprogressie krijgen, waarbij het de vraag is wat de beste behandelstrategie is; lokale behandeling en continueren huidige ALK-TKI of switch naar nieuwe lijn therapie.

- 5 Er zijn geen gerandomiseerde studies die deze twee strategieën vergeleken hebben. In retrospectieve case series is de tijd tot volgende progressie mediaan 7 maanden, wanneer lokale behandeling (radiotherapie) met continueren van TKI wordt gegeven (Weickhart, 2012). De werkgroep is van mening dat SRT met continueren van de ALK-TKI een optie is indien de patiënt in aanmerking komt voor SRT. Gezien de kans lange termijn toxiciteit van
- 10 WBRT en de vaak lange overleving van deze patiëntengroep, wordt WBRT bij cerebrale oligoprogressie afgeraden.

NSCLC met overige AGA waarvoor doelgerichte therapie beschikbaar is (ROS1, BRAF V600E, RET, MET, HER2, NTRK 1/2/3, EGFR exon 20 insertie mutatie en uncommon EGFR mutaties)

- 15 Voor doelgerichte therapieën anders dan EGFR- en ALK-TKI's, bestaan er vrijwel geen gerandomiseerde studies en is er nauwelijks data beschikbaar over de intracraniële effectiviteit. Meestal zijn er alleen fase I/II studies wat het niveau van bewijskracht verder omlaag haalt. De reden is dat al deze AGA zeldzaam zijn, tevens is een deel pas recent geïdentificeerd als AGA. Echter bij alle AGA is de intracraniële ORR van de nieuwere
- 20 doelgerichte therapieën hoog, en de PFS/mediane duur van respons langer bij doelgerichte therapie vergeleken met chemo- en/of immunotherapie.

Longcarcinoom met afwezigheid/onduidelijke status AGA in NSCLC patiënten

Upfront chemo/immunotherapie

- 25 Platinum doublet chemotherapie gecombineerd met een checkpoint inhibitie van programmed death-ligand 1 (PD-(L)1 inhibitor) is de standaard eerstelijnsbehandeling van het NSCLC zonder AGA bij PD-L1 expressie <50%.
- In alle gerandomiseerde studies met checkpoint inhibitie i.c.m. chemotherapie moesten patiënten met hersenmetastasen eerst lokaal behandeld worden danwel neurologisch
- 30 asymptomatisch zijn.
- In de dubbelblind gerandomiseerde fase III KEYNOTE-189 studie (non-plaveiselcel NSCLC) konden patiënten met neurologisch asymptomatische hersenmetastasen (ongeacht wel/geen craniële radiotherapie vooraf) geïnccludeerd worden. In deze studie werd eerste lijn pembrolizumab/pemetrexed/platinum vergeleken met placebo/pemetrexed/platinum. 108
- 35 van de 616 patiënten hadden hersenmetastasen, er werd geen informatie gegeven ten aanzien van eerdere craniële radiotherapie. Intracraniële ORR/PFS werden niet genoemd, maar ook de subgroep van patiënten met hersenmetastasen had een langere overleving met de combinatietherapie (HR 0,36 [95% BI: 0,20 tot 0,62]) (Gandhi, 2018).
- In de dubbelblind gerandomiseerde fase III KEYNOTE-407 studie (plaveiselcelcarcinoom NSCLC) waren de inclusiecriteria voor hersenmetastasen gelijk als voor de KEYNOTE-189. 48
- 40 van de 559 patiënten hadden hersenmetastasen. In deze studie werd eerste lijn pembrolizumab/(nab)paclitaxel/platinum vergeleken met placebo/pembrolizumab/(nab)paclitaxel/platinum. Of deze patiënten voordeel hadden van de combinatietherapie werd niet vermeld (derhalve kwam deze in de literatuursearch niet
- 45 naar voren), echter werden de data van deze studie wel meegenomen in een gepoolde post hoc analyse van de KEYNOTE-studies (021G, 189 en 407) waarbij data van alle patiënten met hersenmetastasen werden geanalyseerd. In deze post hoc analyse werd er een duidelijk verschil gezien in overall survival (HR 0,48 (0,32-0,70)) en progressie vrije overleving (HR 0,44 (0,31-0,62)) in het voordeel van chemo/immunotherapie t.o.v. chemotherapie (Powell JTO,
- 50 2021). De mediane overleving van patiënten met hersenmetastasen was 18,8 maanden met pembrolizumab i.c.m. chemotherapie en 7,6 maanden met chemotherapie.

De fase III open label Checkmate 9LA (2021) studie toonde een verbetering in overall survival van patiënten met hersenmetastasen van NSCLC in het voordeel van nivolumab/ipilimumab in combinatie met histologie gebaseerde platinum doublet behandeling t.o.v. platinum doublet (HR 0,38 (0,24–0,60)). In deze studies moesten de hersenmetastasen van het

- 5 longcarcinoom reeds lokaal behandeld zijn alvorens inclusie.
In de fase III open label IMPOWER-150 studie werden patiënten gerandomiseerd tussen atezolizumab/bevacuzimab/carboplatin/paclitaxel (ABCP), atezolizumab/carboplatin/paclitaxel (ACP) of bevacuzimab/carboplatin/paclitaxel (BCP) (Socinski NEJM 2018; Socinski JTO 2021). Ook hier waren onbehandelde hersenmetastasen
10 niet toegestaan. Er werd niet gerapporteerd hoeveel patiënten met hersenmetastasen uiteindelijk deelnamen aan de studie. Ook werd er geen subgroep of post-hoc analyse verricht naar patiënten met hersenmetastasen en overleving en/of intracranieële PFS. Een latere exploratieve analyse werd wel verricht naar het ontstaan van hersenmetastasen onder deze behandelingen, echter draagt dit niet bij aan het beantwoorden van de vraagstelling
15 van deze module (Cappuzzo, abstract ASCO 2020).

Met als aanleiding dat in geen enkele van de voorgenoemde studies onbehandelde hersenmetastasen waren toegestaan, zijn de CAP-BRAIN (Hou, JTO 2023) en ATEZO-BRAIN (Nadal, JCO 2023) studies wel noemenswaardig voor de beeldvorming van de intracranieële effectiviteit van chemo/immunotherapie. Beiden zijn single-arm fase II studies die de combinatie onderzoeken van carboplatin/pemetrexed/PD(L)1-inhibitor bij patiënten met NSCLC en onbehandelde hersenmetastasen. In de CAP-BRAIN studie gaf carboplatin/pemetrexed/camrelizumab een intracranieële objective response rate van 51,1% en een mediane intracranieële PFS van 8,4 maanden. In de ATEZO-BRAIN studie gaf carboplatin/pemetrexed/atezolizumab gaf een intracranieële response rate van 45% en een mediane intracranieële PFS van 6,9 maanden. Beiden regimes echter zijn in Nederland geen vergoede zorg en worden derhalve niet toegepast.

Upfront checkpoint inhibitors

- 30 Er zijn geen gerandomiseerde studies ten aanzien van het intracranieële effect van checkpoint inhibitie bij patiënten met NSCLC met onbehandelde asymptomatische hersenmetastasen. In alle gerandomiseerde studies met monotherapie checkpoint inhibitie moesten patiënten met hersenmetastasen eerst lokaal behandeld worden. Monotherapie checkpoint inhibitie lijkt voor vergelijkbare/iets lagere overleving te zorgen bij patiënten met asymptomatische
35 hersenmetastasen, vergeleken met patiënten zonder hersenmetastasen (El Rassy, 2018; Goldberg, 2020). Behalve in een retrospectieve serie, lijkt neurotoxiciteit niet hoger bij patiënten met hersenmetastasen vergeleken met patiënten zonder hersenmetastasen (El Rassy, 2018). In een single arm fase II studie waarin 37 patiënten PD-L1 positieve NSCLC met asymptomatische, onbehandelde of progressieve hersenmetastasen (5 tot 20 mm) werden
40 geïncludeerd, was de intracranieële ORR (29,7%) vergelijkbaar met extracranieële ORR (Goldberg, 2020).

Upfront systemische chemotherapie

- 45 Er zijn geen vergelijkende studies met betrekking tot de effectiviteit van verschillende chemotherapie schema's bij neurologisch asymptomatische patiënten zonder AGA, of waarbij niet is getest of deze patiënten een AGA hebben. Single arm fase II studies met platinum-gebaseerde doublet/triplet eerste lijn schema's laten zien dat intracranieële ORR redelijk vergelijkbaar is (iets lager) dan extracranieële ORR (Zimmermann, 2014) met een intracranieële ORR van 23 tot 42%. In een single arm fase II studie (BRAIN) werd ook
50 carboplatin/ paclitaxel/ bevacizumab geëvalueerd in de eerste lijn in neurologisch

asymptomatische patiënten met hersenmetastasen. Intracraniële ORR was 61.2% en extracraniële ORR was 64,2% (Besse, 2015).

Upfront systemische therapie versus upfront craniële radiotherapie

- 5 De studie van Lim (2014) is de enige gerandomiseerde studie die upfront SRT gevolgd door systemische therapie heeft vergeleken met upfront systemische therapie. Er werd een hogere intracraniële ORR gevonden voor de SRT-groep, echter tijd tot intracraniële progressie was niet significant verschillend, mediane OS was ook niet significant verschillend. In de studie van Lee (2008) werd geëvalueerd of upfront WBRT gevolgd door systemische therapie zorgde voor betere uitkomsten dan het omgekeerde schema. Mediane PFS was niet verschillend, in de groep met upfront WBRT kwam meer hematologische toxiciteit voor.

- 15 Op basis van bovenstaande data is de werkgroep van mening dat bij patiënten met asymptomatische hersenmetastasen die nog geen systemische behandeling hebben gehad voor hun NSCLC, upfront systemische therapie een optie is. De werkgroep is van mening dat WBRT geen rol heeft bij asymptomatische patiënten gezien overleving niet verbeterd met upfront WBRT gevolgd door systemische chemotherapie. Stereotactische radiotherapie geeft minder toxiciteit en valt te overwegen bij patiënten met een klein aantal asymptomatische hersenmetastasen of bij een metastase die bij groei snel voor klachten gaat zorgen. Zie module Tot welk aantal hersenmetastasen/volume nog stereotactische radiotherapie/radiochirurgie SRT? Het is echter niet aangetoond dat patiënten hierdoor een betere overleving hebben.

- 25 Er zijn geen studies die aantonen dat systemische therapie intracranieel voldoende werkzaam is bij neurologisch symptomatische patiënten zonder driver mutatie. De werkgroep is van mening dat deze patiënten eerst lokaal behandeld zullen moeten worden.

SCLC

- 30 SCLC is erg gevoelig voor chemotherapie. Meer dan 60% van de patiënten heeft een objectieve respons op eerste lijn platinum-douplet chemotherapie en vrijwel iedereen heeft ziektecontrole (Horn, 2018). Er zijn geen gerandomiseerde studies die hebben vergeleken of upfront chemotherapie voor vergelijkbare uitkomsten zorgt als upfront WBRT gevolgd door chemotherapie en waarbij de chemotherapie een geregistreerde optie is in Nederland. In een kleine prospectieve serie van 24 SCLC patiënten met asymptomatische hersenmetastasen behandeld met cyclofosfamide, doxorubicine en etoposide, hadden 6 van de 22 evalueerbare patiënten (17%) een respons (Seute, 2006). Dit chemotherapie schema is echter niet de huidige standaard als eerste lijnsbehandeling bij gemetastaseerd SCLC (dit is platinum-etoposide). In een Cochrane review (2012) wordt gesuggereerd dat teniposide plus WBRT mogelijk effectiever is dan teniposide alleen met betrekking tot PFS. OS was vergelijkbaar (Reveiz, 2012). In een retrospectieve studie met 101 SCLC patiënten met hersenmetastasen wordt gesuggereerd dat upfront WBRT gevolgd door chemotherapie beter is dan chemotherapie gevolgd door WBRT of chemotherapie alleen (Liu, 2017).

- 45 Op basis van de beschikbare literatuur kan de werkgroep geen goed gefundeerde aanbeveling doen ten aanzien van de volgorde van WBRT en chemotherapie bij patiënten met SCLC en asymptomatische hersenmetastasen. Echter, de werkgroep is van mening dat het starten met alleen systeemtherapie in een dergelijke situatie de voorkeur verdient. De werkgroep is van mening dat patiënten met symptomatische hersenmetastasen eerst lokaal behandeld zullen moeten worden. M.b.t. de modaliteiten en overwegingen wordt verwezen naar de richtlijn "Kleincellig longcarcinoom".
- 50

De werkgroep is van mening dat er geen plek is voor concurrente systemische therapie en craniële radiotherapie (WBRT), gezien de toename van toxiciteit in de studie gevonden in de systematische search, zonder een verbetering in overleving.

5 Kostenaspecten

- Ten opzichte van de vorige versie van de module zijn er in de Aanbevelingen geen verregaande wijzigingen doorgevoerd die invloed hebben op de kosten. In de vorige versie van de module werd een voorkeur gegeven aan alectinib en brigatinib bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom met ALK translocatie. In deze module is daar lorlatinib aan
10 toegevoegd. Volgens het farmaceutisch kompas zijn de kosten per dag van de middelen van dezelfde orde. Er zijn bij de werkgroep geen kosteneffectiviteitsstudies bekend.

Literature search

Search and select

- 15 The module was fully revised in 2021. In 2024, the working group decided to revise subquestion 1 and 2. A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Both databases were searched from 2018 (last search) to August 14, 2024, for systematic reviews, RCTs and observational studies. Systematic searches were completed using a combination of
20 controlled vocabulary/subject headings (e.g., Emtree-terms, MeSH) wherever they were available and natural language keywords. The overall search strategy was derived from 2 primary search concepts: Brain metastasis from lung cancer (2) Systemic therapy (chemo-, immuno, targeted therapy). Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication a total of 3575 records were imported for title/abstract screening with
25 ASReview. In total, 897 titles and abstracts has been screened. Initially, 26 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 26 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'). No new studies were included for subquestion 1 and 2. Then, the working group decided to revise subquestion 3. The same search strategy was used, however, due to the large number of studies the
30 working group decided to only include systematic reviews for this subquestion.

Deelvragen:

1. Wat is het effect van systemische therapie op hersenmetastasen van een longcarcinoom bij patiënten die niet eerder lokaal voor hun hersenmetastasen behandeld zijn?
- 35 2. Wat is de beste volgorde van therapie: starten met systemische therapie gevolgd door lokale therapie bij progressie, of lokale therapie gevolgd door systemische therapie?
3. Wat is het effect van eerste lijn systemische therapie op hersenmetastasen van een longcarcinoom die eerder lokaal behandeld zijn (resectie/radiotherapie)?
4. *Wat is het effect van systemische therapie met gelijktijdige radiotherapie op*
40 *hersenmetastasen van een longcarcinoom?*

PICO subquestion 1: What is the effectiveness of systemic therapy compared to other systematic therapy, radiotherapy or expectative policy/best supportive care in patients with brain metastases from lung carcinoma who have *not* been previously treated locally?

Patients	Patients with brain metastases from lung carcinoma, not previously treated locally
Intervention	Systemic therapy
Control	Other systemic therapy, radiotherapy or expectative policy/best supportive care

Outcomes	Overall survival (OS), progression-free survival (PFS), time to neurological symptoms/neurocognitive decline, quality of life (QoL)
----------	---

PICO subquestion 2: What is the most effective order of therapy: systemic therapy followed by local therapy or local therapy followed by systemic therapy in patient with brain metastases from lung carcinoma who have *not* been previously treated locally?

Patients	Patients with brain metastases from lung carcinoma, not previously treated locally
Intervention	Systemic therapy First systemic therapy followed by local therapy
Control	Other systemic therapy, radiotherapy or expectative policy First local therapy followed by systemic therapy
Outcomes	Overall survival (OS), progression-free survival (PFS), time to neurological symptoms/neurocognitive decline, quality of life (QoL)

5

PICO subquestion 3: What is the effectiveness of systemic therapy compared to other systematic therapy, radiotherapy or expectative policy/best supportive care in patients with brain metastases from lung carcinoma who have been previously treated locally?

Patients	Patients with brain metastases from lung carcinoma previously locally treated (radiotherapy/resection)
Intervention	Systemic therapy
Control	Other systemic therapy, radiotherapy or expectative policy
Outcomes	Overall survival (OS), progression-free survival (PFS), time to neurological symptoms/neurocognitive decline, quality of life (QoL)

10

PICO subquestion 4: What is the effectiveness of systemic therapy with concurrent radiotherapy compared to systematic therapy, radiotherapy alone or other systematic therapy + radiotherapy in patients with brain metastases from lung carcinoma who have been previously treated locally?

Patients	Patients with brain metastases from lung carcinoma
Intervention	Systemic therapy with concurrent radiotherapy
Control	Only systemic therapy Only radiotherapy Other systemic therapy with concurrent radiotherapy
Outcomes	Overall survival (OS), progression-free survival (PFS), time to neurological symptoms/neurocognitive decline, quality of life (QoL)
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials

15

Relevant outcome measures

The guideline panel considered overall survival (OS) as a critical outcome measure for decision making; and progression-free survival (PFS), time to neurological symptoms/neurocognitive decline, quality of Life (QoL) as an important outcome measure(s) for decision making.

20

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

- 5 The guideline panel defined a difference in overall survival and/or progression-free survival of > 12 weeks and or $HR < 0.7 / > 1.4$ or an increase 2-year overall survival gain $\geq 10\%$ (provided that $> 20\%$ of patients in the intervention group are still alive after 2 years) as a minimal clinically (patient) important difference, based on the PASKWIL criteria (2023).

Summary of literature

Description of studies

A total of 23 studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in table 1. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

5 Table 1. Characteristics of included studies

Study	Participants	Inclusion criteria brain metastases	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Comments	Risk of bias (per outcome measure)*
Subquestion 1: Systemic therapy for brain metastases from lung cancer, no previous local treatment							
Park, 2016	N at baseline Intervention: 26 Control: 24 Histology: NSCLC	Presence of a driver mutation/translocation: EGFR-TKI Symptomatic/asymptomatic brain metastases: Asymptomatic Baseline characteristics not stratified by presence of brain metastases. Patients with brain metastases could only be included if the metastases were asymptomatic and there was no indication for local treatment at time of screening	Intervention: Afatinib (40 mg orally once a day) Control: Gefinitib (250 mg daily)	NR	PFS	Supported by Boehringer Ingelheim ⁴	Some concerns

Yang, 2017	N at baseline Intervention: 85 Control: 91 Age (IQR) Intervention: 57 (51 – 64) Control: 58 (48 – 63) Sex (% male) Intervention: 38% Control: 44% Histology: NSCLC	Presence of a driver mutation/translocation: EGFR-TKI No prior treatment for brain metastases with radiotherapy Patients had at least 3 BMs	Intervention: Icotinib (124 mg, three times per day) Control: WBRT (30 Gy in ten fractions of 3 Gy) + concurrent or sequential chemotherapy (4–6 cycles, until unacceptable adverse events or intracranial disease progression occurred).	Mortality	OS PFS	Funded by Guangdong Provincial Key Laboratory of Lung Cancer Translational Medicine, National Health and Family Planning Commission of China, Guangzhou Science and Technology Bureau, Betta Pharmaceuticals, and the Chinese Thoracic Oncology Group ⁴	Some concerns
Subquestion 2: Sequence of therapy							
No studies reported							
Subquestion 3: Systemic therapy for brain metastases from lung cancer, previously locally treated							
Study	Participants	Inclusion criteria brain metastases	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Comments	Risk of bias (per outcome measure)*
Yu, 2022	N at baseline Intervention: Control: Histology: Not specified to specific histology	Absence of a driver mutation/translocation Symptomatic/asymptomatic brain metastases: NR	Intervention: ALKis Control: Placebo, chemotherapy, another ALKis	Ranged from 8.6 months to 50.9 months	PFS OS	NA	
Zheng, 2023	N at baseline Intervention: Control: Histology: NSCLC	Presence of a driver mutation/translocation: ALK-TKI Symptomatic/asymptomatic brain metastases: NR	Intervention: ALKis Control: Placebo, chemotherapy, another ALKis	NA	PFS	Supported by the Basic Public Welfare Research Program of Zhejiang Province (LGF20G030004) ⁴ . The Natural Science Foundation of Zhejiang Provincial (LYQ20H310003) ⁴	
Schuler, 2016 Lux-Lung 3 Lux-Lung 6	N at baseline Intervention: 35 Control: 46 Age (median, range)	Presence of a driver mutation/translocation: EGFR-TKI	Intervention: Afatinib Control: 6 cycles of intravenous	Mortality	PFS OS	Funded by Boehringer Ingelheim ⁴	High

	Lux-Lung 3 Intervention: 60.5 (37-71) Control: 53.5 (30-78) Lux-Lung 6 Intervention: 63.0 (71-74) Control: 55.0 (35-70) Sex (% male) Lux-Lung 3 Intervention: 30% Control: 35.7% Lux-Lung 6 Intervention: 20% Control: 55.0 33.3% Prior WBRT (%) Lux-Lung 3 Intervention: 35% Control: 33.3% Lux-Lung 6 Intervention: 21.4% Control: 33.3% Histology: NSCLC	Symptomatic/asymptomatic brain metastases: Asymptomatic Corticosteroid use: NR	platinum-based chemotherapy Lux-Lung 3 Cisplatin (75 mg/m²) + Pemetrexed (500 mg/m², once) Lux-Lung 6 Gemcitabine (1000 mg/m², on days 1 and 8) + cisplatin (75 mg/m², on day 1 of a 21-day cycle)				
Reungwetwattan,2018	N at baseline Intervention: 61 Control: 67 Age (range) Intervention: 63 (34-83) Control: 63 (39-85) Sex (% male) Intervention: 38%	Presence of a driver mutation/translocation: EGFR-TKI Symptomatic/asymptomatic brain metastases: Asymptomatic Corticosteroid use: NR	Intervention: Osimertinib (80 mg once daily) Control: Standard EGFR-TKIs (gefitinib at a dose of 250 mg once daily or erlotinib at a dose of 150 mg once daily)	18 months, then every 12 weeks until systemic disease progression	CNS PFS	Funded by AstraZeneca ⁴	Some concerns

	Control: 39% Histology: NSCLC All patients had Adenocarcinoma	Prior treatment for brain metastases (radiotherapy): Intervention: 24% Control: 25%					
Peters, 2017	N at baseline Intervention: 64 Control: 58 Age (mean, SD), not reported for CNS patients only. Intervention: 56.3 ± 12.0 Control: 53.8 ± 13.5 Sex (% male), not reported for CNS patients only. Intervention: 45% Control: 42% Prior treatment (%) Intervention: 40% Control: 38% Histology: NSCLC	Presence of a driver mutation/translocation: ALK-TKI Symptomatic/asymptomatic brain metastases: Asymptomatic Corticosteroid use: NR Prior treatment for brain metastases (brain surgery, radiosurgery, WBRT, other): Intervention: 40% Control: 38%	Intervention: Alectinib (600 mg twice daily; to be taken with food) Control: Crizotinib (250 mg twice daily; to be taken with food)	The median duration of followup was 17.6 months (range, 0.3 to 27.0) in the crizotinib group and 18.6 months (range, 0.5 to 29.0) in the alectinib group.	PFS	Source of funding: Financial support from Hoffman-La Roche ⁴	LOW
Soria, 2017	N at baseline Intervention: Control: Age (SD) Intervention: 189 Control: 187 Sex (% male)	Presence of a driver mutation/translocation: ALK-TKI Symptomatic/asymptomatic brain metastases: Asymptomatic Corticosteroid use: NR	Intervention: Ceritinib (750 mg/day orally (given in a fasted state) daily) Control: Chemotherapy (cisplatin [75 mg/m ²], or carboplatin [target	The median duration between randomisation and progression-free survival analysis for all	PFS	Funded by Novartis Pharmaceuticals Corporation ⁴	High

	Intervention: 46% Control: 39% Histology: NSCLC	Brain metastases (%): Intervention: 31% Control: 33% Prior treatment for brain metastases: Intervention: 31% Control: 33%	area under the curve of 5–6] plus pemetrexed [500 mg/m ²]) given every 21 days)	patients was 19·7 months			
Solomon, 2016	N at baseline Intervention: 39 Control: 40 Age (median, range) Intervention: 48 (29-70) Control: 51 (25-76) Sex (% male) Intervention: 51% Control: 23% More men in the intervention group Histology: NSCLC	Presence of a driver mutation/translocation: ALK-TKI Symptomatic/asymptomatic brain metastases: NR Corticosteroid use: no ongoing corticosteroid requirement Prior treatment for brain metastases	Intervention: Crizotinib (250 mg twice daily) Control: Chemotherapy (pemetrexed 500 mg/m ² plus either cisplatin 75 mg/m ² or carboplatin area under the curve of 5 to 6 mg\$min/mL; all given every 3 weeks for a maximum of six cycles).	±31 weeks	PFS	Funded by Pfizer ⁴	High
Shaw, 2017	N at baseline Intervention: 65 Control: 69 Age (median, range) Intervention: 54·0 (44·0-63·0) Control: 54·0 (47·0-64·0) Sex (% men) Intervention: 41%	Presence of a driver mutation/translocation: ALK-TKI Symptomatic/asymptomatic brain metastases: Asymptomatic Corticosteroid use: no therapy within 2 weeks before study entry	Intervention: Ceritinib (orally, 75 mg per day, in continuous 21 day treatment cycles) Control: Chemotherapy (intravenous pemetrexed 500 mg/m ² or docetaxel 75 mg/m ²)	Total group: Median follow-up (16·5 months [IQR 11·5–21·4]) was 16·6 months (11·6–21·4) for the ceritinib group and 16·4 months (11·4–21·4) for the	PFS	Funded by Novartis Pharmaceuticals Corporation ⁴	

	Control:47 Histology: NSCLC	Prior treatment for brain metastases (radiotherapy): Intervention: 56% Control: 47%	[investigator choice], every 21 days)	chemotherapy group.			
Camidge, 2018	N at baseline Intervention: 40 Control: 41 Age (median, range) Intervention: 58 (27–86) Control: 60 (29–89) Sex (% male) I: 50% C: 61 % Histology: NSCLC	Presence of a driver mutation/translocation: ALK-TKI Symptomatic/asymptomatic brain metastases: NR Corticosteroid use: NR Prior treatment for brain metastases (radiotherapy), total N: Intervention:18 Control: 19	Intervention: Brigatinib (orally, 180 mg once daily after a 7-day lead-in period of 90 mg once) Control: Crizotinib (250 mg twice daily)	NR	PFS (CNS)	Funded by Ariad Pharmaceuticals ²	High
Edelman, 2010	N at baseline Intervention: 66 Control: Age (median, range) Intervention: 58 (27–86) Control: 60 (29–89) Sex (% male) Intervention: 50% Control: 61 % Histology: NSCLC	Absence of a driver mutation/translocation Symptomatic/asymptomatic brain metastases: NR Corticosteroid use: NR Prior treatment for brain metastases with surgery or WBRT Patients were stratified by presence of brain metastases	Arm A: Gemcitabine (1000 mg/m2 infused over 30 min on days 1 and 8 plus carboplatin AUC 5.5 over 15–30 min on day 1 (GC)) Arm B: Gemcitabine (1000 mg/m2 infused over 30 min on days 1 and 8 plus paclitaxel 200 mg/m2 infused over 3 h on day 1 (GP)) Arm C: Paclitaxel (225 mg/m2 infused over 3 h on day 1 plus carboplatin AUC 6.0	Mortality	OS PFS	Conflict of interest ³	Some concerns

			over 15–30 min on day 1 (PC))				
Liu, 2010	N at baseline Intervention: 20 Control: 19 Age (SD) Intervention: 56.7 ± 13.7 Control: 57.9 ± 13.8 Sex (% male) Intervention: 65% Control: 68% Histology: SCLC	Not reported if there was prior treatment for brain metastases Symptomatic/asymptomatic brain metastases: NR Corticosteroid use: NR % with more than 1 BM: Intervention: 35% Control: 53%		3 years	OS	NA	High
Subquestion 4: Systemic therapy with concurrent radiotherapy							
Lim, 2015	N at baseline: Intervention: Control: Age (SD) Intervention: Control: Sex (% male) Intervention: Control: Histology: NSCLC	Absence of a driver mutation/translocation Symptomatic/asymptomatic brain metastases: Asymptomatic Corticosteroid use: NR Prior treatment for brain metastases with surgery or WBRT Size brain metastases: max. diameter 3 cm	Intervention: SRS + Chemotherapy Control: Upfront chemotherapy	12 months	OS	Funded by Samsung Biomedical Research Institute Grant (SMX1132531) and by Elekta Korea research funds ^{1,4}	High
Lee, 2008	N at baseline: Intervention: Age (SD) Intervention:	Absence of a driver mutation/translocation	Intervention: Chemo + WBRT Control: WBRT + Chemo	Mortality, with a median follow-up of 40 months (range, 20-59)	OS PFS	Supported by grants NCC-0210140 and 0510140 from the National Cancer Center ^{1,4}	High

	Control: Sex (% male) Intervention: Control: Histology: NSCLC	Symptomatic/asymptomatic brain metastases: Asymptomatic Corticosteroid use: NR					
Lee, 2014	N at baseline Intervention: 40 Control: 40 Age (median, range) Intervention: 61.3 (48-75) Control: 62.2 (41-73) Sex (% male) Intervention: 38% Control: 21% Histology: NSCLC	Absence of a driver mutation/translocation Symptomatic/asymptomatic brain metastases: Asymptomatic Corticosteroid use: NR Patients had not previously been treated for BM	Intervention: WBRT + erlotinib Control: WBRT + placebo	12.6 months	OS PFS	Funded by Cancer Research UK, University College London and University College London Hospital Comprehensive Biomedical Research Centre ¹	High
Quantin, 2010	N at baseline: Intervention: 37 Control: 33 Age (SD) Intervention: 59.1 ± 7.8 Control: 56 ± 9.5 Sex (% male) Intervention: 76% Control: 76% Histology: NSCLC	Absence of a driver mutation/translocation Symptomatic/asymptomatic brain metastases: NR Corticosteroid use: NR	Intervention: Cisplatin-vinorelbine- ifosfomide Control: ifosfamide	The minimal follow-up period was 21 months.	OS PFS	This study was supported by Essai Therapeutique Neo-Adjuvante (Montpellier) and Clinical Research Department of the Montpellier Academic Hospital ⁴	
Guerrieri, 2004	N at baseline: Intervention: 21	Absence of a driver mutation/translocation	Intervention: WBRT	NR	OS	NA	High

	Control: 21 Age (range) Intervention: 63 (29-78) Control: 60 (42-77) Sex (% male) Intervention: 71% Control: 71% Histology: NSCLC	Symptomatic/asymptomatic brain metastases: NR Corticosteroid use: NR	Control: WBRT + concomitant carboplatin				
Sperduto, 2013	N at baseline Arm 1: 44 Arm 2: 40 Arm 3: 41 Age (median) Arm 1: 64 Arm 2: 63 Arm 3: 61 Sex NR Histology: NSCLC	Absence of a driver mutation/translocation Symptomatic/asymptomatic brain metastases: NR Corticosteroid use: NR Previous treatment with radiotherapy for BM was not allowed Number of BMs: 1 to 3 Size of BMs: maximum size of $\leq$ 4.0 cm	Intervention Arm 1: WBRT + SRS Arm 2: WBRT + SRS + TMZ Arm 3: WBRT + SRS + ETN Control: see intervention	NR	OS	"RTOG grant U10 CA21661 and CCOP grant U10 CA37422 from the National Cancer Institute (NCI)" ^{1,4}	High
Pesce, 2012	N at baseline Intervention: 16 Control: 43 Age (range) Intervention: 57 (48-82) Control: 63 (45-79)	Absence of a driver mutation/translocation Symptomatic/asymptomatic brain metastases: NR	Intervention: WBRT (standard cranial irradiation (6–10 MV photons) of 10 · 3 Gy, without cone down or boost) + gefinitub (250 mg p.o. daily continuously)	NR	OS	The trial was supported with free drug supply and an unrestricted educational grant by Essex Chemie (subsidiary of Schering-Plough), Switzerland and AstraZeneca (Switzerland). It has also been funded by the Swiss State Secretariat for Education and Research (SER) ^{1,2}	High

	Sex (% male) Intervention: 56% Control: 63% Histology: NSCLC	Corticosteroid use: stable or decreasing dose for at least 4 days	Control: WBRT (standard cranial irradiation (6–10 MV photons) of 10 · 3 Gy, without cone down or boost) + temozolomide (75 mg/m² p.o. daily · 21/28 days, starting on day 1 of RT and to be continued until disease progression or intolerance)				
Chua, 2010	N at baseline Intervention: 47 Control: 48 Age (range) Intervention: 59 (38–78) Control: 62 (43–79) Sex (% male) Intervention: 64% Control: 67% Histology: NSCLC	Absence of a driver mutation/translocation Previous treatment with radiotherapy for BM was not allowed Symptomatic/asymptomatic brain metastases: NR Corticosteroid use: NR Number of BMs: ≥1	Intervention: WBRT (30 Gy in 10 fractions over 2 weeks) + Temozolomide Control: WBRT (30 Gy in 10 fractions over 2 weeks)	Mortality	OS	Funding for medical editorial assistance was provided by Schering-Plough Corporation ¹	Some concerns
Liu, 2010	N at baseline Intervention: 20 Control: 19 Age (SD) Intervention: 56.7 ± 13.7 Control: 57.9 ± 13.8	Previous treatment for BM was unclear Symptomatic/asymptomatic brain metastases: NR Corticosteroid use: NR	Intervention: sequential WBRT (1.8–2 Gy/time for 18–20 times, and the total dose in four weeks was 36 Gy) + systemic chemotherapy (Vm26 60 mg/m², from Day	3 years	OS	NR	High

	Sex (% male) Intervention: 65% Control: 68% Histology: SCLC	More than 1 brain metastases (%) Intervention: 35% Control: 53%	1 to Day 3; DDP 20 mg/m², from Day 1 to Day 5. One circle was defined as a 21-day therapy duration, and totally 4 circles involved) Control: Parallel WBRT (1.8–2 Gy/time for 18–20 times, and the total dose in four weeks was 36 Gy) + systemic chemotherapy (Vm26 60 mg/m², from Day 1 to Day 3; DDP 20 mg/m², from Day 1 to Day 5. One circle was defined as a 21-day therapy duration, and totally 4 circles involved)				
Neuhaus, 2009	N at baseline Intervention: 47 Control: 49 Age (median, range) Intervention: 58 (34-75) Control: 59 (42-75) Sex (% male) Intervention: 68% Control: 61%	Symptomatic/asymptomatic brain metastases: Asymptomatic Corticosteroid use: NR Previous treatment with radiotherapy for BM or resection was not allowed	Intervention: Topotecan + WBRT (30 min infusion with 0.4 mg m⁻² day⁻¹ for 5 days over 4 weeks within 2 h before radiation therapy. Whole Brain Radiation (WBR) was applied with a fraction size of 2Gy day⁻¹ to a total of 40 Gy)	NR	OS PFS	Funded by GlaxoSmithkline ⁴	High

	Histology: Not specified to specific histology		Control: WBRT (fraction size of 2Gy day ⁻¹ to a total of 40 Gy)				
--	--	--	--	--	--	--	--

*For further details, see risk of bias table in the appendix

¹ Funder supplied study drugs;

² Funder had a role in the study conduct;

³ Authors, including first/last author, were involved with the funders of the study (e.g., advisory board);

5 ⁴ Role of the funder: not stated.

Summary of Findings

Subquestion 1: What is the effectivity of systemic therapy on brain metastases from lung carcinoma not previously treated locally?

Population: Patients with brain metastases from lung carcinoma, not previously treated locally

10 Intervention: Systemic therapy

Comparator: Other systemic therapy, radiotherapy or expectative policy

	Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
			Control	Intervention		
Presence of AGA						
EGFR mutatie						
Park, 2016	Progression-free survival (important)	Months (median, 95% CI) Intervention: 7.2 (3.7–19.0) Control: 7.4 (5.4-12.8) HR: 0.76 (0.41-1.44)	Gefinitib	Afatinib	Very Low ¹	The evidence is very uncertain about the effect of Afatinib when compared with Gefinitib in patients with brain metastases from lung cancer.
Yang, 2017		Median (months)	WBRT ± chemo	Icotinib	Very Low ²	

	Overall Survival (crucial)	Intervention: 18.0 Control: 20.5 HR: 0.93 (95% CI, 0.60-1.44), $p=0.734$	-	-		The evidence is very uncertain about the effect of Icotinib on OS when compared with WBRT $\pm$ chemo in patients with brain metastases from lung cancer.
	Progression-free survival (important)	Median (months) Intervention: 6.8 Control: 3.4 HR: 0.44 (95% CI, 0.31-0.63), $p<0.0001$			Very Low ³	The evidence is very uncertain about the effect of Icotinib on PFS when compared with WBRT $\pm$ chemo in patients with brain metastases from lung cancer.

¹ **Risk of bias: serious.** Subgroup analysis, allocation concealment questionable and role of the funder **Imprecision: very serious.** Due to overlap of both limits of the 95% CI with the minimal clinically important difference. Low number of patients, optimal information size not achieved.

² **Risk of bias: serious.** Allocation concealment questionable, role of the funder. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of both limits of the 95% CI with the minimal clinically important difference. Low number of patients, optimal information size not achieved.

5 ³ **Risk of bias: serious.** Allocation concealment questionable, role of the funder. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of lower limit of the 95% CI with the minimal clinically important difference. Low number of patients, optimal information size not achieved.

Subquestion 2: What is the effectivity of systemic therapy on brain metastases from lung carcinoma that have previously been treated locally?

10

Population: Patients with brain metastases from breast cancer, previously treated locally (radiotherapy and/or resection)

Intervention: Systemic therapy + RT

Comparator: Other systemic therapy, repeated RT

	Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
			Control	Intervention		

Presence of AGA						
EGFR-mutatie						
Yu, 2022 (Keynote189, Checkmate9LA)	Overall Survival (crucial)	HR: 0.71 (95% CI, 0.53-0.94)	Control	Intervention	Low ⁴	Pembrolizumab+pemetrexed+cisplatin/carboplatin may increase OS compared with Pemetrexed+cisplatin/ Carboplatin in patients with brain metastases from nonsquamous NSCLC (HR: 0.41; 95%CI, 0.24-0.67). (KEYNOTE-189)
				-	Low ⁴	Nivolumab+ipilimumab+ platinum doublet may increase OS compared with histology-based, platinum doublet chemotherapy in patient with brain metastases from NSCLC(HR: 0.38; 95%CI, 0.24-0.60). (Checkmate 9LA)
	Progression-free survival (important)	HR: 0.53 (95% CI, 0.40-0.69)			Low ⁴	Pembrolizumab+pemetrexed+cisplatin/carboplatin may increase PFS compared with pemetrexed+cisplatin/

						carboplatin in patients with brain metastases from nonsquamous NSCLC (HR: 0.42; 95%CI, 0.27-0.67). (KEYNOTE-189) Nivolumab+ipilimumab+platinum doublet may increase PFS compared with histology-based, platinum doublet chemotherapy in patient with brain metastases from NSCLC (HR: 0.42; 95%CI, 0.28-0.65). (Checkmate 9LA) Sugemalimab+carboplatin + paclitaxel/pemetrexed may increase PFS compared with placebo+carboplatin+paclitaxel/pemetrexeds (HR: 0.29; 95%CI,0.15-0.56) in patients with brain metastases from NSCLC (Gemstone-302)
1.1.2 ALK translocatie						

Zheng, 2023 (J-ALEX;ALEX;AL ESIA;ALUR;ALT A- 1L;CROWN;eX alt3	Progression- free survival (important)	HR: 0.36 (95% CI, 0.26-0.50)	Placebo, chemotherapy, another ALKis	ALKis (crizotinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib, ensartinib, and chemotherapy)	Low ⁵	Alectinib may increases PFS compared to other AKIs (HR: 0.17; 95%CI, 0.07-0.37); other AKIs may increase PFS compared to Crizotinib (HR: 0.33; 95%CI, 0.19-0.56) in patients with brain metastases from lung cancer.

⁴ **Risk of bias: serious.** Subgroup analysis, allocation concealment questionable and role of the funder **Imprecision: serious.** Due to Low number of patients, optimal information size not achieved.

⁵ **Risk of bias: serious.** Subgroup analysis, allocation concealment questionable and role of the funder **Imprecision: serious.** Due to overlap of the lower limit of the 95% CI with the minimal clinically important difference. Due to Low number of patients, optimal information size not achieved.

5

	Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
			Control	Intervention		
1.1 Presence of AGA						
1.1.1 EGFR mutatie						

Schuler, 2016	Overall Survival (crucial)	Median (months) Lux-Lung 3 Intervention: 19.8 Control: 33.2 Lux-Lung 6: Intervention: 22.4 Control: 24.7 p= 0.732 Lux-Lung 3+6 Intervention: 22.4 Control: 25.0 HR: 1.14 (95% CI, 0.66 – 1.94), p=0.641	Intravenous platinum-based chemotherapy (LUX-Lung 3) Gemcitabine (Lux-Lung 6)	Afatinib	Very Low ⁶	The evidence is very uncertain about the effect of afatinib on OS when compared with Intravenous platinum-based chemotherapy or gemcitabine in patients with brain metastases from NSCLC.
	Progression-free survival (important)	Median (months) Lux-Lung 3: Intervention: 11.1 Control: 5.4 HR: 0.54 (95% CI, 0.23-1.25), p=0.138 Lux-Lung 6: Intervention: 8.2 Control: 4.7 HR: 0.47 (95% CI, 0.18-1.21), p=0.11 Lux-Lung 3 + 6 (pooled) Intervention: 8.2 Control: 5.4 HR: 0.50 (95% CI, 0.27 – 0.95), p=0.03				
Reungwetwatana, 2018	Progression-free survival (important)	CNS PFS, median (months, 95% CI) Intervention: NR (16.5 to NC) Control: 13.9 (8.3 to NC) HR: 0.48 (95% CI, 0.26-0.86), p=0.01	Standard oral EGFR-TKI (gefitinib or erlotinib)	Osimertinib	Very Low ⁷	The evidence is very uncertain about the effect of Osimertinib on PFS when compared with Standard oral EGFR-TKI in patients with brain metastases from NSCLC.

1.1.2 ALK translocatie						
Peters, 2017	Progression-free survival (important)	HR: 0.40 (95% CI, 0.25-0.64)	Crizotinib	Alectinib	Very Low ⁸	The evidence is very uncertain about the effect of Alectinib on PFS when compared with Crizotinib in patients with brain metastases from NSCLC.
Soloman, 2016	Progression-free survival (important)	Median (months, 95% CI) Intervention: 9.0 (6.8-15.0) Control: 4.0 (1.5-6.8) HR: 0.40 (0.23-0.69)	Chemotherapy	Crizotinib	Very Low ⁹	The evidence is very uncertain about the effect of crizotinib on PFS when compared with Chemotherapy in patients with brain metastases from NSCLC.
Camidge, 2018	Progression-free survival (important)	Intervention: NR (11-NR) Control: 5.6 (4.1-9.2) HR: 0.27 (95% CI, 0.13-0.54)	Crizotinib	Brigatinib	No Grade	No evidence is found regarding the effect of Brigatinib on PFS when compared with Crizotinib in patients with brain metastases from NSCLC.
Shaw, 2017 Soria, 2017	Progression-free survival (important)	HR: 0.58 (95% CI, 0.42-0.80)	Chemotherapy	Ceritinib	Very Low ⁹	The evidence is very uncertain about the effect of Ceritinib on PFS when compared with Chemotherapy in patients with brain metastases from NSCLC.
Edelman, 2010	Overall Survival (crucial)	Median (months, 95% CI) Arm 1 versus arm 3: 0.97 (0.68–1.40), $p=0.89$ Arm 2 versus arm 3: 0.94 (0.65–1.36), $p=0.74$		Arm 1: gemcitabine + carboplatin Arm 2: gemcitabine + paclitaxel	Very Low ¹⁰	The evidence is very uncertain about the effect of gemcitabine + carboplatin

						on OS when compared with gemcitabine + paclitaxel in patients with brain metastases from NSCLC.
	Progression-free survival (important)	Median (HR, 95% CI) Arm 1 versus arm 3: 0.92 (0.64–1.33), $p=0.67$ Arm 2 versus arm 3: 1.06 (0.74–1.54), $p=0.74$			Very Low ¹⁰	The evidence is very uncertain about the effect of gemcitabine + carboplatin on OS when compared with gemcitabine + paclitaxel in patients with brain metastases from NSCLC.

⁶ **Risk of bias: very serious.** Subgroup analysis, allocation concealment questionable and role of funder. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of both limits of the 95% CI with the minimal clinically important difference. Low number of patients, optimal information size not achieved.

⁷ **Risk of bias: very serious.** Subgroup analysis, allocation concealment questionable and role of funder. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of the lower limit of the 95% CI with the minimal clinically important difference. Low number of patients, optimal information size not achieved.

5 ⁸ **Risk of bias: very serious.** Subgroup analysis, missing outcome data, role of the funder, conflict of interest authors. **Imprecision: Serious.** Low number of patients, optimal information size not achieved.

⁹ **Risk of bias: very serious.** Subgroup analysis, allocation concealment questionable, missing outcome data, role of the funder and conflict of interest authors. **Imprecision: serious.** Due to low number of patients, optimal information size not achieved.

10 ¹⁰ **Risk of bias: serious.** Allocation concealment questionable and conflict of interest authors. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of both limits of the 95% CI with the minimal clinically important difference. Low number of patients, optimal information size not achieved.

Subquestion 4: What is the effectivity of systemic therapy with concurrent radiotherapy on brain metastases from lung carcinoma?

Population: Patients with brain metastases from breast cancer, not previously treated locally (radiotherapy and/or resection)

Intervention: Systemic therapy + RT

15 Comparator: Only systemic therapy, only radiotherapy, other systemic therapy with concurrent radiotherapy

	Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
			Control	Intervention		

No known AGA						
Lim, 2014	Overall Survival (crucial)	Median (months, 95% CI) Intervention: 14.6 (9.2-20.0) Control: 15.3 (7.2-23.4) HR: 1.2 (95%CI, 0.77-1.89), p=0.42	Chemotherapy	SRS + Chemotherapy	Very Low ¹¹	The evidence is very uncertain on the effect of SRS + Chemotherapy on OS when compared with chemotherapy in patients with brain metastases from NSCLC.
	Progression-free survival (important)	PFS intracranial disease (months, 95% CI) Intervention: 9.4 (4.2-14.6) Control: 6.6 (2.9-10.3) P=0.25				
Lee, 2008	Overall Survival (crucial)	Median Intervention: 3.4 Control: 2.9 HR (raw): 0.94 (95% CI, 0.58-1.54), p=0.81 HR (corrected): 0.95 (95% CI, 0.58-1.55)	Placebo + WBRT	Erlotinib + WBRT	Very Low ¹³	The evidence is very uncertain about the effect of Erlotinib + WBRT on OS when compared with Placebo + WBRT in patients with brain metastases from NSCLC.
			-	-		
Lee, 2014	Overall Survival (crucial)	CNS PFS, median (months, 95% CI) Intervention: NR (16.5 to NC) Control: 13.9 (8.3 to NC) HR: 0.48 (95% CI, 0.26-0.86), p=0.01	Standard oral EGFR-TKI	Osimertinib	Very Low ¹⁴	The evidence is very uncertain about the effect of Osimertinib on OS when compared with Standard oral EGFR-TKI in patients with brain metastases from NSCLC.
	Progression-free survival (important)	Neurological PFS, median (months) Intervention: 1.6 Control: 1.6				
					Low ¹⁵	Osimertinib may result in little to no difference in PFS when compared with Standard oral EGFR-TKI in

						patients with brain metastases from NSCLC.
Quantin (2010)	Overall Survival (crucial)	Median (months, 95% CI) Intervention: 8.5 (6.4-10.8) Control: 5.7 (4.6-11.9) P=0.82	Crizotinib	Alectinib	Low ¹⁶	Alectinib may increase OS when compared with Crizotinib in patients with brain metastases from NSCLC.
	Progression-free survival (important)	% (95% CI) 6 months: Intervention: 58% (40.7-75.4) Control: 30% (13.6-46.4) 12 months: Intervention: 19.3% (5.4-33.2) Control: 10% (0-20.7)	Chemotherapy	Crizotinib	No grade	No evidence is found regarding the effect of Crizotinib on PFS when compared with Chemotherapy in patients with brain metastases from NSCLC.
Guerrieri, 2004	Overall Survival (crucial)	Months (median, 95% CI) Intervention: 3.7 (2.7-5.8) Control: 4.4(2.0-5.1) P=0.64	WBRT	WBRT + Carboplatin	Very low ¹⁷	The evidence is very uncertain about the effect of WBRT + Carboplatin on OS when compared with WBRT in patients with brain metastases from NSCLC.
Sperduto, 2013	Overall Survival (crucial)	Median (months, 95% CI) Arm 1: 13.4 (6.5-20.8) Arm 2: 6.3 (3.4-10.1) Arm 3: 6.1 (3.6-12.1) HR (adjusted): Arm 2 versus 1 1.46 (95% CI, 0.91–2.36), <i>p</i> =0.94 Arm 3 versus 1 1.46 (95% CI, 0.91–2.34), <i>p</i> =0.94)		Arm 1: WBRT + SRS Arm 2: WBRT + SRS + Temozolomide Arm 3: WBRT + SRS + Erlotinib	Very Low ¹⁸	The evidence is very uncertain about the effect of WBRT + SRS on OS when compared with WBRT+ SRS + Temozolomide, and WBRT + SRS + Erlotinib in patients with brain metastases from NSCLC.
Pesce, 2012			WBRT + Temozolomide	WBRT + Gefinitub		

	Overall Survival (crucial)	Median (months, 95% CI) Intervention: 6.3 (2.1-14.6) Control: 4.9(2.3-5.6) 6 months (% , 95% CI) Intervention: 37.5% (15.4–59.8) Control: 20.9% (10.4–34.0)			Very Low ¹⁹	The evidence is very uncertain about the effect of WBRT + Gefinitub on OS when compared with WBRT + Temozolomide in patients with brain metastases from NSCLC.
Chua, 2010	Overall Survival (crucial)	Median (months, 95% CI) Intervention: 4.4 Control: 5.7 P= 0.59 HR: 1.14 (95% CI, 0.71-1.83)	WBRT	WBRT + Temozolomide	very Low ²⁰	The evidence is very uncertain about the effect of WBRT + Temozolomide on OS when compared with WBRT in patients with brain metastases from NSCLC.
Small cell lung cancer						
Liu, 2010	Overall Survival (crucial)	Median (months, 95% CI) Intervention: 11 (8.82-13.18) Control: 10 (8.29-11.71) P> 0.05	Commitment RT and chemotherapy	Sequential RT and chemotherapy	Very Low ²¹	The evidence is very uncertain about the effect of Sequential RT and chemotherapy on OS when compared with Commitment RT and chemotherapy in patients with brain metastases from small cell lung cancer.
Lung cancer, unspecified						
Neuhaus, 2010	Overall Survival (crucial)	HR: 1.32 (95% CI, 0.83-2.1)	WBRT	Topotecan + WBRT	Very Low ²²	The evidence is very uncertain about the effect of Topotecan + WBRT on OS when compared with WBRT in patients with brain

						metastases from lung cancer.
	Progression-free survival (important)	HR: 1.28 (95% CI,0.73-2.43)			Very Low ²²	The evidence is very uncertain about the effect of Topotecan + WBRT on PFS when compared with WBRT in patients with brain metastases from lung cancer.

¹¹ **Risk of bias: very serious.** Allocation concealment questionable, blinding procedure unknown and role of funder. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of the upper limit of the 95% CI with the minimal clinically important difference. Low number of patients, optimal information size not achieved.

¹² **Risk of bias: serious.** Allocation concealment questionable, blinding procedure unknown and role of funder. **Imprecision: serious.** Low number of patients, optimal information size not achieved.

5 ¹³ **Risk of bias: very serious.** Allocation concealment questionable, blinding procedure unknown and role of funder. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of both the limits of the 95% CI with the minimal clinically important difference. Low number of patients, optimal information size not achieved.

¹⁴ **Risk of bias: very serious.** Allocation concealment questionable, blinding procedure unknown, incomplete outcome data and role of funder. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of the lower limit of the 95% CI with the minimal clinically important difference. Low number of patients, optimal information size not achieved.

10 ¹⁵ **Risk of bias: very serious.** Allocation concealment questionable, blinding procedure unknown and role of funder. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of the lower limit of the 95% CI with the minimal clinically important difference. Low number of patients, optimal information size not achieved.

¹⁶ **Risk of bias: serious.** Blinding procedure unknown and incomplete outcome data unknown. **Imprecision: serious.** Low number of patients, optimal information size not achieved.

¹⁷ **Risk of bias: very serious.** Allocation concealment questionable, blinding procedure unknown, incomplete outcome data unknown and role of funder unknown. **Imprecision: serious.** Low number of patients, optimal information size not achieved.

15 ¹⁸ **Risk of bias: very serious.** Allocation concealment questionable, blinding procedure unknown, incomplete outcome data and role of funder. **Imprecision: serious.** Due to overlap of the lower limit of the 95% CI with the minimal clinically important difference. Low number of patients, optimal information size not achieved.

¹⁹ **Risk of bias: very serious.** Allocation concealment questionable, infrequent outcome data and role of funder. **Imprecision: serious.** Low number of patients, optimal information size not achieved.

²⁰ **Risk of bias: serious.** Allocation concealment questionable. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of the upper limit of the 95% CI with the minimal clinically important difference. Low number of patients, optimal information size not achieved.

20 ²¹ **Risk of bias: very serious.** Allocation concealment questionable, blinding procedure unknown and role of funder. **Imprecision: serious.** Due to low number of patients, optimal information size not achieved.

²² **Risk of bias: very serious.** Allocation concealment questionable, blinding procedure unknown and role of funder. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of the upper limit of the 95% CI with the minimal clinically important difference. Low number of patients, optimal information size not achieved.

25

5 Kennisvragen

Er zijn bij deze module geen kennisvragen beschreven.

Literatuur

- Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, Lee KH, Delmonte A, Garcia Campelo MR, Kim DW, Griesinger F, Felip E, Califano R, Spira AI, Gettinger SN, Tiseo M, Lin HM, Liu Y, Vranceanu F, Niu H, Zhang P, Popat S. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naïve Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol*. 2021 Dec;16(12):2091-2108. doi: 10.1016/j.jtho.2021.07.035. Epub 2021 Sep 16. Erratum in: *J Thorac Oncol*. 2022 Oct 14:S1556-0864(22)00349-5. doi: 10.1016/j.jtho.2022.07.009. PMID: 34537440.
- Chua D, Krzakowski M, Chouaid C, Pallotta MG, Martinez JI, Gottfried M, Curran W, Throuvalas N. Whole-brain radiation therapy plus concomitant temozolomide for the treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer: a randomized, open-label phase II study. *Clin Lung Cancer*. 2010 May;11(3):176-81. doi: 10.3816/CLC.2010.n.022. PMID: 20439193.
- Edelman MJ, Belani CP, Socinski MA, Ansari RH, Obasaju CK, Chen R, Monberg MJ, Treat J; Alpha Oncology Research Network. Outcomes associated with brain metastases in a three-arm phase III trial of gemcitabine-containing regimens versus paclitaxel plus carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010 Jan;5(1):110-6. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181c59a3a. PMID: 20035187.
- Guerrieri M, Wong K, Ryan G, Millward M, Quong G, Ball DL. A randomised phase III study of palliative radiation with concomitant carboplatin for brain metastases from non-small cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2004 Oct;46(1):107-11. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.02.019. PMID: 15364138.
- Lee DH, Han JY, Kim HT, Yoon SJ, Pyo HR, Cho KH, Shin SH, Yoo H, Lee SH, Lee JS. Primary chemotherapy for newly diagnosed nonsmall cell lung cancer patients with synchronous brain metastases compared with whole-brain radiotherapy administered first: result of a randomized pilot study. *Cancer*. 2008 Jul 1;113(1):143-9. doi: 10.1002/cncr.23526. PMID: 18459180.
- Lee SM, Lewanski CR, Counsell N, et al. Randomized trial of erlotinib plus whole-brain radiotherapy for NSCLC patients with multiple brain metastases. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014 Jul;106(7): dju151. DOI: 10.1093/jnci/dju151. PMID: 25031274; PMCID: PMC4112798.
- Lim SH, Lee JY, Lee MY, Kim HS, Lee J, Sun JM, Ahn JS, Um SW, Kim H, Kim BS, Kim ST, Na DL, Sun JY, Jung SH, Park K, Kwon OJ, Lee JI, Ahn MJ. A randomized phase III trial of stereotactic radiosurgery (SRS) versus observation for patients with asymptomatic cerebral oligo-metastases in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2015 Apr;26(4):762-768. doi: 10.1093/annonc/mdu584. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25538174.
- Liu M, Zhou Y, Han Q, Gao T, Luo Z, Wang W. Whole brain radiotherapy concomitant or sequential VM26/DDP in treating small cell lung cancer patients with brain metastases. *The Chinese German Journal of Clinical Oncology*. 2010 Jan;9(1):17-21. doi:10.1007/s10330-009-0123-6
- Mok, T., Camidge, D. R., Gadgeel, S. M., Rosell, R., Dziadziuszko, R., Kim, D. W., ... & Peters, S. (2020). Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Annals of oncology*, 31(8), 1056-1064.
- Neuhaus T, Ko Y, Muller RP, Grabenbauer GG, Hedde JP, Schueller H, Kocher M, Stier S, Fietkau R. A phase III trial of topotecan and whole brain radiation therapy for patients with CNS-metastases due to lung cancer. *Br J Cancer*. 2009 Jan 27;100(2):291-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6604835. Epub 2009 Jan 6. PMID: 19127261; PMCID: PMC2634726.
- Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, Hirsh V, Yang JC, Lee KH, Lu S, Shi Y, Kim SW, Laskin J, Kim DW, Arvis CD, Kölbek K, Laurie SA, Tsai CM, Shahidi M, Kim M, Massey D, Zazulina V, Paz-Ares L. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*

- 5 Oncol. 2016 May;17(5):577-89. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27083334.
Pesce GA, Klingbiel D, Ribi K, Zouhair A, von Moos R, Schlaeppli M, Caspar CB, Fischer N, Anchisi S, Peters S, Cathomas R, Bernhard J, Kotrubiczik NM, D'Addario G, Pilop C, Weber DC, Bodis S, Pless M, Mayer M, Stupp R. Outcome, quality of life and cognitive function of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer treated with whole brain radiotherapy combined with gefitinib or temozolomide. A randomised phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK 70/03). Eur J Cancer. 2012 Feb;48(3):377-84. doi: 10.1016/j.ejca.2011.10.016. Epub 2011 Nov 15. PMID: 22093943.
- 10 Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, Morcos PN, Mok T; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Aug 31;377(9):829-838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28586279.
Quantin X, Bozonnat MC, Pujol JL. Recursive Partitioning Analysis Groups II-III brain metastases of non-small cell lung cancer: a phase II randomized study comparing two concurrent chemoradiotherapy regimens. J Thorac Oncol. 2010 Jun;5(6):846-51. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181db3db9. PMID: 20421817.
- 15 Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, Bohnet S, Zhou C, Lee KH, Nogami N, Okamoto I, Leighl N, Hodge R, McKeown A, Brown AP, Rukazenzov Y, Ramalingam SS, Vansteenkiste J. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2018 Aug 28;JCO2018783118. doi: 10.1200/JCO.2018.78.3118. Epub ahead of print. PMID: 30153097.
- 20 Schuler M, Wu YL, Hirsh V, O'Byrne K, Yamamoto N, Mok T, Popat S, Sequist LV, Massey D, Zazulina V, Yang JC. First-Line Afatinib versus Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Common Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Brain Metastases. J Thorac Oncol. 2016 Mar;11(3):380-90. doi: 10.1016/j.jtho.2015.11.014. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26823294.
- 30 Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, Novello S, Bearz A, Gautschi O, Mok T, Nishio M, Scagliotti G, Spigel DR, Deudon S, Zheng C, Pantano S, Urban P, Massacesi C, Viraswami-Appanna K, Felip E. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Jul;18(7):874-886. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30339-X. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28602779.
- 35 Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, Blackhall FH, Costa DB, Kim DW, Nakagawa K, Wu YL, Mekhail T, Paolini J, Tursi J, Usari T, Wilner KD, Selaru P, Mok TS. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. J Clin Oncol. 2016 Aug 20;34(24):2858-65. doi: 10.1200/JCO.2015.63.5888. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27022118.
- 40 Solomon, B. J., Liu, G., Felip, E., Mok, T. S., Soo, R. A., Mazieres, J., ... & Bauer, T. M. (2024). Lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase III CROWN study. Journal of clinical Oncology, 42(29), 3400-3409.
- 45 Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, Geater SL, Orlov S, Cortinovis D, Yu CJ, Hochmair M, Cortot AB, Tsai CM, Moro-Sibilot D, Campelo RG, McCulloch T, Sen P, Dugan M, Pantano S, Branle F, Massacesi C, de Castro G Jr. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2017 Mar 4;389(10072):917-929. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X. Epub 2017 Jan 24. Erratum in: Lancet. 2017 Mar 4;389(10072):908. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30603-7. PMID: 28126333.
- 50 Sperduto PW, Wang M, Robins HI, Schell MC, Werner-Wasik M, Komaki R, Souhami L, Buyyounouski MK, Khuntia D, Demas W, Shah SA, Nedzi LA, Perry G, Suh JH, Mehta MP. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with
- 55

- 5 temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Apr 1;85(5):1312-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.042. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23391814; PMCID: PMC3740376.
Yang JJ, Zhou C, Huang Y, Feng J, Lu S, Song Y, Huang C, Wu G, Zhang L, Cheng Y, Hu C, Chen G, Zhang L, Liu X, Yan HH, Tan FL, Zhong W, Wu YL. Icotinib versus whole-brain irradiation in patients
10 with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer and multiple brain metastases (BRAIN): a multicentre, phase 3, open-label, parallel, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2017 Sep;5(9):707-716. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30262-X. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28734822.
Yu S, Zhang S, Xu H, Yang G, Xu F, Yang L, Chen D, An G, Wang Y. Organ-specific immune
15 checkpoint inhibitor treatment in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2023 Mar 17;13(3):e059457. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059457. PMID: 36931679; PMCID: PMC10030562.
Zheng B, Jiang H, Yang W, Li Y, Liang B, Zhu J, Chen N, Chen M, Zhang M. A Bayesian network
20 meta-analysis of ALK inhibitor treatments in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer. *Cancer Med.* 2023 Aug;12(15):15983-15997. doi: 10.1002/cam4.6241. Epub 2023 Jun 19. PMID: 37334877; PMCID: PMC10469807

Richtlijn: Hersenmetastasen > Behandeling: Module 4.7 Systemische therapie bij hersenmetastasen mammacarcinoom

Uitgangsvraag

- 5 De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:
1. Wat is de plaats van systemische therapie op hersenmetastasen van mammacarcinoom bij patiënten die niet eerder voor hersenmetastasen behandeld zijn?
 2. Wat is de plaats van systemische therapie op hersenmetastasen van mammacarcinoom bij patiënten die eerder behandeld zijn met radiotherapie?
 - 10 3. Wat is de plaats van systemische therapie in combinatie met gelijktijdige radiotherapie op hersenmetastasen van een mammacarcinoom?

Introduction

- 15 In daily clinical practice, brain metastases in patients with breast cancer are almost always treated primarily with local therapies, usually with stereotactic radiotherapy and sometimes preceded with resection. Another option is to administer systemic therapy (such as antihormonal therapy, chemotherapy, anti-HER2/neu therapy, and/or other targeted therapies), either with or without prior local treatment, in the hope that this approach will also help to control the brain metastases for an extended period. Implementing local therapy
- 20 depends on the number of brain metastases, location and size.

Aanbevelingen

Bespreek alle (a)symptomatische patiënten met hersenmetastasen in een neuro-oncologisch MDO en bij voorkeur ook bij follow-up (zie de module [Organisatie van Zorg](#)).

Geef voorkeur aan systemische therapie t.o.v. volledige schedelbestraling bij patiënten met meer dan 10 hersenmetastasen bij een Her2+ mammacarcinoom. Laat de keuze tussen systeemopties (trastuzumab deruxtecan, of trastuzumab, capecitabine en tucatinib) afhangen van eerdere therapie en conditie en wens patiënt en bespreek deze altijd in een neuro-oncologisch MDO.

Overweeg bij één of een enkele asymptomatische hersenmetastasen resectie en pas nadien te starten van systemische behandeling.

Overweeg bij progressie van één of enkele hersenmetastasen lokale behandeling en voortzetten van systemische behandeling.

Overwegingen – from evidence to decision

- 30 **Aandachtspunten bij interpretatie geïnccludeerde studies**
- Vooraf aan deze aanbevelingen dienen de volgende aantekeningen meegenomen te worden in de weging van de verschillende studies:
- Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen patiëntengroepen met synchrone of metachrone hersenmetastasen bij vaststellen gemetastaseerde ziekte. Respons en overlevingsuitkomsten bij standaard eerstelijns behandelingsschema's zijn dan ook niet getest om een verschil te bepalen tussen groepen met of zonder aanwezigheid van hersenmetastasen. Ook is niet
- 35

bewezen of de vereiste van een bepaalde eerstelijnsbehandeling een aanvullend winst in overleving geeft bij een keuze voor tweedelijns behandeling. Op basis van de CLEOPATRA-studiegegevens wordt de combinatie van trastuzumab, pertuzumab met een taxaan beschouwd als standaard eerstelijns therapie bij gemetastaseerd Her2-positief borstkanker. In deze studie waren echter patiënten met centraal zenuwstelsel metastasen uitgesloten. De werkzaamheid van deze combinatie na lokale voorbehandeling voor patiënten met synchrone hersenmetastasen werd beschreven (Gamucci, 2019).

- In de meeste studies is het een vereiste dat er sprake is van hersenmetastasen die niet actief zijn. De metastasen dienden vooraf lokaal behandeld te zijn door resectie gevolgd door bestraling dan wel bestraling alleen (Tabel 1). HER2CLIMB is momenteel de enige fase 3 RCT voor patiënten met Her2-positieve borstkanker die patiënten met zowel actieve- als stabiele hersenmetastasen heeft geïnccludeerd. Bijna de helft van de deelnemende patiënten (47.8%) had hersenmetastasen bij aanvang van de studie.
- Er zijn geen RCT's bij patiënten met niet eerder behandelde hersenmetastasen waarbij nieuwe systemische behandelingen vergeleken worden met lokale behandeling al dan niet gecombineerd met systemische therapie.

Algemeen

Ongeveer de helft van patiënten met gemetastaseerd HER2-positieve borstkanker ontwikkelen op een moment in het beloop hersenmetastasen. Wel is de HER2-status dynamisch tijdens progressie van ziekte, waarbij de HER2-discordantie (zowel winst als verlies van overexpressie) tussen primaire laesies en hersenmetastasen meer dan 10% bedraagt (Hulsbergen, 2020; Morgan, 2021; Schrijver, 2018). Bij een klein percentage van patiënten met ER-positieve, HER2-negatieve borstkanker zullen hersenmetastasen aangetoond worden (0,1–0,2% voor lumaal A- en 0,6–3,3% voor lumaal B-tumoren) (Arvold, 2012; Cardoso, 2020; Kim, 2018).

Lokale behandeling

Bij patiënten die een eerste lokale behandeling ondergaan met chirurgische resectie, stereotactische radiochirurgie en/of volledige hersenbestraling, blijven de percentages van intracraniele progressie binnen 6-12 maanden hoog (42-48%) (Kocher, 2011; Mahajan, 2017; Patchell, 1998; Ramakrishna, 2018). Een hypothese suggereert dat de bloed-hersenbarrière verminderd wordt na radiotherapie, waardoor antitumortherapie gemakkelijker de hersenen bereikt (Hart 2022). Een andere hypothese suggereert echter dat radiotherapie de omliggende bloedvaten vernietigt, wat resulteert in een relatieve afname van de permeabiliteit van antitumortherapie en daarmee dus een afname van de effectiviteit van systemische therapie. Er zijn klinische studies die bij patiënten met hersenmetastasen alleen deelname toestaan als vooraf behandeling van de hersenmetastasen met radiotherapie heeft plaatsgevonden (ongeacht aanwezigheid van gerelateerde symptomatologie). Het effect van de onderzochte tumortherapie kan dus deels vertekend zijn doordat radiotherapie in tijdelijk doorlaatbaarheid door de bloed-hersenbarrière resulteert.

Systemische behandeling bij Her2 negatieve borstkanker

Capecitabine lijkt voorbij de bloedhersenbarrière te geraken, terwijl taxanen, doxorubicine en erubiline hebben een matig tot beperkte penetrantie voorbij de bloed-hersenbarrière (Bernatz, 2019; Ohnishi, 1995; Sabatier, 2021; Zhang, 2015, Shah, 2018).

Met betrekking tot de anti-hormonale therapieën lijken aromatase remmers, met name letrozol, en waarschijnlijk ook tamoxifen, intracerebraal te werken door goede bloed hersenbarrière penetrantie [Curtaz 2021]. Uit een review bleek dat er een gebrek is aan klinische gegevens over CNS-specifieke responspercentages van CDK4/6-remmers bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker (Nuygen, 2019). Abemaciclib heeft bewezen intracerebrale werkzaamheid (Tolaney 2020).

Er zijn twee gerandomiseerde studies gepubliceerd onder patiënten met gemetastaseerd
mammacarcinoom onafhankelijk van receptorstatus, waarbij de effectiviteit van etirinotecan
pegol vergeleken werd met *physician's choice*. De eerste studie is de Beacon studie waarin
5 patiënten geïncludeerd zijn die eerder behandeld waren met anthracyclines, een taxaan en
capecitabine en tussen de 2-5 lijnen behandeling voor gemetastaseerde ziekte. In deze
studie mochten ook patiënten met hersenmetastasen deelnemen mits stabiel, complete
lokale therapie hadden ondergaan en geen corticosteroiden gebruik sinds minimaal 3 weken
voor start van de randomisatie. De subgroep analyse onder de patiënten met
10 hersenmetastasen (n=37) toonde een statisch significante OS winst van etirinotecan ten
opzichte van *physician's choice* (OS 13,2 vs 5,8 maanden; HR 0,45(95% BI 0,22-0,92, p=0,02).
In de tweede ATTAIN studie onder patiënten met gemetastaseerde ziekte en
asymptomatische hersenmetastasen (n=178) welke reeds eerder behandeld waren met
lokale therapie in de vorm van volledige hersenbestraling of resectie en/of stereotactische
15 bestraling minimaal 14 dagen voor randomisatie. Er bleek geen verschil in OS (7,8 versus 7,5
maanden, HR 0,90 ((95% BI 0,61-1,33); p = 0,60). Etrinotecan is niet vergoed in Nederland
op grond van onvoldoende bewijs.

Systemische behandeling bij Her2 positieve borstkanker

20 Systemische behandeling voor hersenmetastasen bij Her2-positieve borstkanker kent in de
afgelopen jaren grote ontwikkelingen.

In twee grote gerandomiseerde fase 3 studies is de effectiviteit van trastuzumab emtansine
(TDM1) vergeleken met respectievelijk capecitabine + lapatinib in de tweede lijn (Emilia
studie) en met *physicians choice* in de derde of hogere lijn (TH3RESA studie). Patiënten met
25 asymptomatische hersenmetastasen of langer dan 2 maanden (Emilia) en 4 weken
(TH3RESA) voor randomisatie behandelde hersenmetastasen mochten deelnemen. In de
tweedelijns studie bleek er sprake van vergelijkbare PFS maar wel significante meerwaarde
van OS ten faveure van TDM1 (HR 0,38; 95%CI 0,18-0,80, 12,9 naar 26,8 maanden)) [Krop
2015, Verma 2012]. In de derde of hogere lijn bleek TDM1 wel statistisch significante
30 gunstiger PFS dan *physicians choice* (HR 0.47 95%CI 0,24 – 0,89; 2,9 versus 5,8 maanden).

In twee grote gerandomiseerde fase 3 studies is de effectiviteit van trastuzumab deruxtecan
vergeleken met respectievelijk *investigators choice* (DESTINY-BREAST-03 studie) en met
TDM1 (DESTINY-BREAST-02 studie). In subgroep analyses binnen de patiënten met
hersenmetastasen bleek trastuzumab deruxtecan duidelijk superior ten opzichte van
35 respectievelijk *investigators choice* (PFS 13,9 versus 5,6 maanden; HR 0.35) en TDM1 (PFS
15,0 versus 3,0 maanden; HR 0.25).

Harbeck (2024) beschrijft in de fase 3b/4 Destiny-Breast12 studie de effectiviteit van
deruxtecan trastuzumab bij 263 patiënten met naar de hersenen gemetastaseerde Her2
40 positieve borstkanker. Het primaire eindpunt 12-maand PFS was 61.6% (geen verschil tussen
stabiele of actieve hersenmetastasen). Bij de patiënten met actieve hersenmetastasen bleek
er wel een significant verschil in 12-maand PFS te zijn ten nadele als er vooraf lokale
behandeling nodig was: 47.0% versus 66.7%.

45 In de gerandomiseerde fase 3 HER2CLIMB studie zijn patiënten met HER2-positief
gemetastaseerd mammacarcinoom, voorbehandeld met trastuzumab, pertuzumab en TDM1
gerandomiseerd tussen capecitabine met trastuzumab +/- tucatinib. Deze studie is uniek
daar ruim 48% (n=291) van de geïncludeerde patiënten (deels actieve) hersenmetastasen
had. Vooraf gedefinieerde subgroep analyses toonde 68% (HR 0,32; 95%BI 0,22-0,48) afname
50 van intracraniele progressie en 42% vermindering van OS (HR 0,58; 95%BI 0,40-0,85; OS van
12,0 naar 18,1 maanden) met het toevoegen van tucatinib aan capecitabine en trastuzumab

Bij patiënten met een gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom leidt het toevoegen van tucatinib aan behandeling met trastuzumab en capecitabine na eerdere behandeling met trastuzumab, pertuzumab en T-DM1 tot een significante verbetering van de PFS in vergelijking met placebo (HR: 0,54 [95%-BI: 0,42-0,71]; $P < 0,001$). De mediane PFS met tucatinib was 7,8 maanden en met placebo 5,6 maanden. Ook de beide secundaire eindpunten, OS en PFS in het cohort patiënten met hersenmetastasen, waren significant langer voor patiënten behandeld met tucatinib dan met placebo: respectievelijk een HR van 0,66 (95%-BI: 0,50-0,88; $P = 0,005$) en een HR van 0,48 (95%-BI: 0,34-0,69; $P < 0,001$).

Belangrijk, in de Cleopatra studie, waarin eerstelijns behandeling trastuzumab/taxaan vergeleken is met trastuzumab/pertuzumab/taxaan waren patiënten met hersenmetastasen geëxcludeerd (Baselga 2012). Uit de huidige studies, die in 2^e lijn of hogere lijn zijn uitgevoerd, lijken TDM1 en met name trastuzumab deruxtecan en tucatinib in combinatie met capecitabine en trastuzumab van meerwaarde bij patiënten met Her2-positief gemetastaseerd mammacarcinoom met hersenmetastasen. Op dit moment zijn er geen vergelijkende gegevens beschikbaar tussen trastuzumab deruxtecan en tucatinib. De overige plaatsbepaling is niet goed vast te leggen en hangt sterk af van voorbehandeling, de uitgebreidheid van (symptomatisch) hersenmetastasen en de klinische toestand van de patiënt. Het advies is derhalve bij patiënten met Her2-positief gemetastaseerd mammacarcinoom met hersenmetastasen het beleid telkens te bepalen in een multidisciplinair overleg alwaar minimaal oncoloog, neuro-oncoloog, neuro-radioloog, radiotherapeut en neurochirurg aanwezig zijn.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en duurzaamheid

De effectiviteit van de medicamenteuze behandeling is sterk afhankelijk van de voorbehandeling, de uitgebreidheid van (symptomatische) hersenmetastasen en de klinische toestand van de patiënt. Alle patiënten met hersenmetastasen dienen daarom besproken te worden in een neuro-oncologisch multidisciplinair overleg (MDO). In de Aanbevelingen wordt daarom geen specifiek advies gegeven over welk medicament in welke situatie het meest effectief is. Dit is aanvaardbaar, zodat de behandeling zoveel mogelijk past bij de wensen en conditie van de patiënt. De Aanbeveling is haalbaar omdat deze aansluit bij de huidige klinische praktijk. Er zijn verder geen aanvullende randvoorwaarden, zoals extra personeel nodig. Omdat er geen gerichte medicament wordt aanbevolen, zijn er geen duurzaamheidsaspecten beschreven.

Kostenaspecten

In de Aanbevelingen wordt geen specifiek advies gegeven over welk medicament in welke situatie het meest effectief is. Om die reden worden kosteneffectiviteitsstudies in deze module niet beschreven.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

451. What is the effectiveness of systemic therapy compared to other systemic therapy, radiotherapy or resection in patients with brain metastases from breast cancer who have not previously received *local* treatment for their brain metastases?
2. What is the effectiveness of systemic therapy compared to other systemic therapy, radiotherapy or resection in patients with brain metastases from breast cancer who have previously received *local* treatment for their brain metastases?

3. What is the effectiveness of systemic therapy with concurrent radiotherapy compared to systematic therapy, radiotherapy alone or other systematic therapy + radiotherapy in patients with brain metastases from breast cancer?

PICO

Patients	1. Patients with brain metastases from breast cancer, not previously treated locally 2. Patients with brain metastases from breast cancer, previously treated locally (radiotherapy and/or resection) 3. Patients with brain metastases from breast cancer, not previously treated locally
Intervention	1. Systemic therapy (combinations of) 2. Systemic therapy (combinations of) 3. Systematic therapy + radiotherapy
Control	1. Other (combinations of) systemic therapy, radiotherapy and/or resection 2. Other (combinations of) systemic therapy and/or repeated radiotherapy 3. Other (combinations of) systemic therapy, radiotherapy and/or resection
Outcomes	Overall survival, progression-free survival, toxicity, intracranial response, intracranial progression-free survival, time to response, time to neurological symptoms/neurocognitive decline, quality of life
Other selection criteria	Study design: Systematic reviews and randomized controlled trials n size: Minimum of 20 participants per arm

5

Relevant outcome measures

The guideline panel considered overall survival, toxicity, time to neurological symptoms/neurocognitive decline, and quality of life as **critical** outcome measures for decision making; and progression-free survival, intracranial response, intracranial progression-free survival, and time to response as **important** outcome measures for decision making.

10

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies. Only the outcome measure toxicity was specifically defined as follows: toxicity was graded as at least grade 3 or was defined as a reason for discontinuing the study medication.

15

The guideline panel defined a difference in overall survival of >12 weeks and HR <0.7 or an increase 2-year overall survival gain ≥10% (provided that >20% of patients in the intervention group are still alive after 2 years) as a minimal clinically (patient) important difference, based on the PASKWIL criteria (2023). Toxicity was defined as any acute and/or severe side effect with a difference of <25% between the treatment arms, based on the PASKWIL criteria.

20

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2018 (last search) to August 16th, 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1,683 hits. Studies were selected based on the following criteria: (1) systemic therapies

25

(chemotherapy, HER2-targeted therapy, hormonal/endocrine therapy); and (2) brain metastases from breast cancer. Titles and abstracts were screened using the ASReview software. The settings TF-IDF and Naïve bayes were used. The first 10% of hits were screened by the working group and the guideline methodologist. The remaining articles were subsequently screened by the guideline methodologist, using the following stopping rule: stop after 200 subsequent exclusions.

Based on title and abstract, 22 articles were initially selected. After screening the full-text articles, a total of five studies (seven publications) were included from this search. Together with the five studies from the previous search (2018) a total of ten studies were included for the literature summary.

Summary of literature

Description of the studies

A total of ten studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in table 1. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

1.1 Systemic therapy for untreated brain metastases from breast cancer

No studies were included that described a patient group with exclusively untreated brain metastases from breast cancer and thus no study met the selection criteria.

1.2 Systemic therapy for brain metastases from breast cancer previously treated with radiotherapy

Nine studies in patients with breast cancer who were previously treated for their brain metastases (André, 2023; Cortés, 2015; Cortés, 2017; Hurvitz, 2024; Krop, 2015; Lin, 2011; Murthy, 2020; Seligmann, 2020; Tripathy, 2022) compared various forms of systemic therapy with radiotherapy and/or systemic therapy.

Two studies were performed in patients with metastatic breast cancer independent of the ER and HER2 receptor status (Cortés, 2017; Tripathy, 2022).

Cortés (2017) performed a randomized phase 3 BEACON trial to assess the efficacy of etirinotecan pegol versus treatment of the physician's choice in patients with breast cancer (regardless of hormone receptor and HER2 status; n=852). Eligible patients for the BEACON study were women aged ≥ 18 years, an ECOG performance status of 0 or 1, histologically confirmed breast cancer, measurable or non-measurable disease (per RECIST v1.1), and prior treatment with an anthracyclines, a taxane and capecitabine, and received 2-5 prior cytotoxic regimens for locally recurrent and/or metastatic breast cancer (with the last dose within 6 months of randomization). Furthermore, patients with brain metastases were eligible if their brain metastases were stable, completed local therapy, and corticosteroids discontinued ≥ 3 weeks prior to randomization. Patients with symptomatic or progressive brain metastases were excluded. Radiologic brain assessment was required at screening for patients with focal neurological signs or known brain metastases. Preplanned subgroup analysis among patients with brain metastases were performed (n=67).

Tripathy (2022) conducted the open-label multicenter, randomized clinical phase 3 ATTAIN trial to evaluate the efficacy of etirinotecan pegol versus physician's choice of chemotherapy in patients with metastatic breast cancer (regardless of hormone receptor and Her2 status) and a history of asymptomatic brain metastases. Eligible patients were aged ≥ 18 years, an ECOG performance status of 0-1, histologically confirmed breast carcinoma for which single-agent chemotherapy was indicated, and a history of non-progressing brain metastases,

previously treated with a combination of local brain metastases-directed therapies (WBRT, SRS, and/or surgery) 14 days or more before randomization or a single-agent modality (WBRT, stereotactic radiosurgery, or surgical resection alone) if combination therapy was contraindicated 7 days or more before randomization. Measurability per RECIST was not obligated.

The other seven studies were in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (André, 2023; Cortés, 2015; Hurvitz, 2024; Krop, 2015; Lin, 2011; Murthy, 2020; Seligmann, 2020).

- 10 André (2023) conducted the randomized, multicenter, open-label, phase 3 DESTINY-Breast02 trial in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who were resistant or refractory to trastuzumab emtansine and investigated the efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan compared to treatment of physician's choice (n=608). Patients were eligible if they were aged ≥ 18 years, had pathologically confirmed unresectable or HER2-positive metastatic breast cancer, previously received trastuzumab emtansine, showed disease progression, had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1, and had adequate renal and hepatic function. Those with clinically inactive brain metastases and treated asymptomatic brain metastases not requiring corticosteroids or anticonvulsants were allowed to enroll (n=110). A preplanned subgroup analysis in patients with brain metastases was performed.

- 25 Cortés (2015) conducted the randomized, open-label, phase 2 LUX-Breast-3 trial in 40 hospitals to evaluate the efficacy and safety of afatinib +/- vinorelbine versus treatment of investigator's choice in patients with HER2-positive breast cancer and progression of central nervous system (CNS) metastases (assessed using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1) during or after treatment containing trastuzumab and/or lapatinib. Additional inclusion criteria required at least one measurable and progressive CNS lesion (≥ 10 mm on T1-weighted, gadolinium-enhanced MRI) after previous systemic therapy, radiation therapy, or both; ECOG performance status of 0 to 2, and a life expectancy of at least 3 months. The primary endpoint was patient benefit at 12 weeks after randomization, defined as: no CNS disease progression per RECIST v1.1, no tumor-related worsening of neurological signs or symptoms, no increase in corticosteroid dose, and no extra-CNS disease progression.

- 35 Hurvitz (2024) performed the randomized, phase 3 study (DESTINY-Breast03) trial, to assess the efficacy of trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and a taxane in the metastatic setting or whose disease recurred within 6 months after neoadjuvant or adjuvant treatment involving trastuzumab and a taxane (n=524). Eligible patients were women aged ≥ 18 years with an ECOG performance status of 0 or 1, histologically confirmed breast cancer and measurable disease (per RECIST v1.1). Patients with clinically inactive/asymptomatic brain metastases were eligible if they did not require treatment with corticosteroids or anticonvulsants. Furthermore, patients with treated brain metastases were eligible if they were stable, asymptomatic, and had recovered from the acute toxic effects of radiotherapy. Prior local therapy to brain metastasis was mandatory. They reported on preplanned subgroup analyses among patients with brain metastases (n=114).

- 50 Krop (2015) performed the randomized, open-label, phase 3 EMILIA trial, in patients with HER2-positive advanced breast cancer previously treated with trastuzumab and a taxane investigating the efficacy of capecitabine-lapatinib compared to trastuzumab emtansine until disease progression (n=991). Adult patients with centrally confirmed HER2-positive tumor

status, and an ECOG performance status 0 or 1 were eligible. Patients with asymptomatic brain metastases previously treated with radiotherapy were eligible to enroll 14 days after last radiotherapy treatment. Patients with symptomatic brain metastases for which radiation was given could be included only if symptom control was achieved ≥ 2 months prior to randomization. They performed a retrospective, exploratory analysis of the efficacy of a capecitabine-lapatinib versus trastuzumab emtansine in a subgroup of patients with stable, asymptomatic brain metastases at baseline (n=95).

Lin (2011) performed an open-label, randomized phase II study involving patients enrolled from 14 centers (n=22). The study assessed the toxicity and efficacy of lapatinib plus capecitabine versus lapatinib plus topotecan among advanced breast cancer patients. Eligible patients had HER2-positive breast cancer, progressive brain metastases despite prior whole-brain radiotherapy (WBRT) and/or stereotactic radiosurgery (SRS), prior trastuzumab exposure, and at least one measurable brain lesion (≥ 10 mm). Other inclusion criteria included age ≥ 18 years, ECOG performance status 0 or 1, life expectancy > 12 weeks, cardiac ejection fraction within institutional normal range, ability to swallow and retain oral medications, adequate organ function, and all radiotherapy, chemotherapy, hormonal therapy, and/or trastuzumab discontinued > 2 weeks before initiation of protocol treatment. While corticoid use was allowed at inclusion, concurrent use of enzyme inducing anti-epileptic agents was prohibited. The study was closed early to accrual due to tolerability issues in the lapatinib plus topotecan arm, in combination with lack of early efficacy. Despite an attempt to keep the lapatinib plus capecitabine arm open, study accrual slowed considerably after closure of the topotecan arm, and a decision was made to close the study in its entirety. According protocol 55 patients would be included in each group, actual accrual was 13 and 9 for lapatinib plus capecitabine and lapatinib plus topotecan, respectively.

Murthy (2020) conducted the randomized, double-blind HER2CLIMB trial at 155 sites in 15 countries (n=612) assessing the efficacy of tucatinib in combination with trastuzumab and capecitabine, compared to placebo with trastuzumab and capecitabine, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (Murthy, 2020; Curigliano, 2021 with final OS analysis; Mueller, 2021 with QoL analysis). Patients aged ≥ 18 years or older were eligible to participate if they had advanced HER2-positive breast cancer (determined by immunohistochemistry, in situ hybridization, or fluorescence in situ hybridization) and confirmed at a central location, were previously treated with trastuzumab, pertuzumab, and trastuzumab emtansine, and had an ECOG performance-status score of 0 or 1. Patients with brain metastases were included unless they required immediate local intervention, in which case they could receive local therapy and enroll later. Patients with untreated brain metastases larger than 2 cm could enroll with approval from the medical monitor. They reported on preplanned subgroup analyses among patients with brain metastases (n=291).

1.3 Combination of systemic therapy with concurrent radiotherapy for brain metastases from breast cancer

Cao (2015) performed an open-label, randomized phase 2, study in 3 centers to evaluate the efficacy and safety of whole-brain radiotherapy (WBRT) combined with temozolomide versus WBRT alone in patients with asymptomatic or symptomatic brain metastases from breast cancer (regardless of hormone receptor and Her2neu status). Eligible patients were women aged > 18 years with ECOG Performance Status 0-2, at least one brain lesion from histologically documented primary breast cancer, and brain metastases that were either unresectable, unsuitable for radiosurgery, or patients refused surgery, and adequate hematologic, renal and hepatic functions. No specific prior systemic treatment lines needed to be given.

Table 1. Characteristics of included studies

Study	Participants	Inclusion criteria brain metastases	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Comments	Risk of bias (per outcome measure)*
<i>Systemic therapy for brain metastases from breast cancer previously treated with radiotherapy</i>							
<i>Patients regardless of hormone receptor and HER2 status</i>							
Tripathy, 2022 <i>ATTAIN</i>	N at baseline Intervention: n: 92 Control: 86 Age (median, range) Intervention: n: 53 (27-79) Control: 52 (24-77)	Symptomatic/asymptomatic brain metastases: Asymptomatic Prior treatment for brain metastases: 26% pts with combination of local therapies (whole-brain radiotherapy, stereotactic radiosurgery, and/or surgery) ≥14 days before randomization 74% pts with a single-agent modality (whole-brain radiotherapy, stereotactic radiosurgery, and/or surgical resection alone) if combination therapy was contraindicated ≥7 days before randomization. Size brain metastases: N.S. Corticosteroid use: N.S.	Intervention: Etrinecetan pegol (145 mg/m ² intravenously every 21 days on day 1 of each treatment cycle). Control: Physician's choice of chemotherapy every 21-28 days (eribulin, ixabepilone, vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel, or nabpaclitaxel).	N.S.	Overall survival Toxicity: Adverse events (grade 3 / 4) Treatment discontinuation Adverse events leading to death Progression-free survival Intracranial response: Complete response Partial response	Funding by industry (Nektar Therapeutics). ^{1, 2}	Some concerns (overall survival) High (toxicity) Some concerns (progression-free survival) High (intracranial response)
Cortés, 2017**	N at baseline	Symptomatic/asymptomatic brain metastases:	Intervention: EP: topoisomerase-	Time frame: 36 months	Overall survival	Funding by industry	Low (overall survival)

BEACON trial	Intervention: n: 36 Control: 31 Age (mean, range) Intervention: 54.5 (28-75) Control: 54.0 (37-76)	Asymptomatic at least 28 days prior to randomization Prior treatment for brain metastases: 94.4% pts with local therapy (surgery, whole brain and/or stereotactic radiation) Size brain metastases: N.S. Corticosteroid use: Corticosteroids discontinued ≥3 weeks prior to randomization	1 inhibitor Etrirnotecan pegol, 145 mg/m ² NKTR-102 will be delivered 21 day as a 90 minute intravenous (IV) infusion on day 1 of each treatment cycle. Control: TPC: physicians choice single-drug treatment (eribulin, vinorelbine, gemcitabine, nab-paclitaxel, paclitaxel, ixabepilone, or docetaxel)	Intervention: median 21.1 months Control: median 21.7 months	Toxicity: Adverse events Treatment discontinuation Progression-free survival Intracranial response: Objective response rate	(Nektar Therapeutics). ⁴	Some concerns (toxicity) Some concerns (progression-free survival) High (intracranial response)
Patients with HER-2 positive cancer							

André, 2023** DESTINY-Breast02	number of patients with brain metastases at baseline Intervention: n: 74 Control: 36	Symptomatic/asymptomatic brain metastases: Asymptomatic Prior treatment for brain metastases: (number pts unknown) Whole-brain radiotherapy or stereotactic radiation therapy Size brain metastases: N.S.	Intervention: Trastuzumab deruxtecan (intravenously at 5.4 mg/kg once every 3 weeks). Control: treatment of physician's choice. Either capecitabine (1250 mg/m ² ; orally twice daily)	N.S.	Progression-free survival	Funding by industry (Daiichi Sankyo and AstraZeneca). ^{1,2,3} The study initially allowed enrolment of patients with previously untreated and asymptomatic	Low (progression-free survival)
---------------------------------------	--	--	--	------	---------------------------	--	---------------------------------

		Corticosteroid use: Those not requiring corticosteroids or anticonvulsants at inclusion were eligible	on days 1–14) plus trastuzumab (8 mg/kg intravenously on day 1, then 6 mg/kg once per day) or capecitabine (1000 mg/m ²) plus lapatinib (1250 mg orally once daily on days 1–21).			brain metastases; however, during enrolment the protocol was amended to prohibit inclusion of patients with active brain metastases.	
Cortés, 2015 LUX-Breast 3	N at baseline Intervention A: 40 Intervention B: 37 Control C: 42 Age (median, IQR) Intervention A: 53 (43-58) Intervention B: 38 (44-57) Control C: 51 (44-63)	Symptomatic/asymptomatic brain metastases: N.S. Prior treatment for brain metastases: 85% pts with systemic therapy and/or radiation therapy Size brain metastases: ≥10 mm Corticosteroid use: No increase in corticosteroid dose Other: Absence of CNS disease progression according to RECIST version 1.1, no tumor-related worsening of neurological signs or symptoms. ("decline of two or more Common	Intervention arm A: Afatinib alone (40 mg orally once per day) for 3 weeks, escalated to 50 mg if well tolerated. Intervention arm B: Afatinib (40 mg per day) plus vinorelbine (25 mg/m ² once per week) in a 3-week cycle. Control arm C: Investigator's choice (any chemotherapy or medical treatment approved for advanced or metastatic breast cancer) for 3 weeks.	Primary outcome: patient benefit at 12 weeks Trial total: 20-34 months	Overall survival Toxicity: Adverse events Progression-free survival Intracranial response: Objective response Disease control (CNS lesions)	Funding by industry (Boehringer Ingelheim) ^{1,2,3}	Low (overall survival) Some concerns (toxicity) Some concerns (progression-free survival) High (intracranial response)

		Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0 levels for at least 7 days for a neurological sign or symptom as neurological deterioration, unless it was attributable to comorbid events or changes in corticosteroid dose")					
Hurvitz, 2024** <i>DESTINY-Breast02</i>	number of patients with brain metastases at baseline Intervention: 43 Control: 39 Age (mean, range) Intervention: 52.8 (29.2-76.2) Control: 51.8 (26.0-78.2) Sex (% female) Intervention: 100% Control: 97.4%	Symptomatic/asymptomatic brain metastases: Asymptomatic at least for 14 days prior to randomization Prior treatment for brain metastases: 53.5% pts with local therapy (radiotherapy or surgery) to brain metastasis was mandatory Size brain metastases: N.S. Corticosteroid use: Those not requiring corticosteroids or anticonvulsants were eligible (no further specified)	Intervention: Trastuzumab deruxtecan (intravenously 5.4 mg/kg every 3 weeks) Control: Trastuzumab emtansine (intravenously 3.6 mg/kg every 3 weeks)	Median duration of follow-up (months) Intervention: 16.2 (range 0-32.7) Control: 15.3 (range 0-31.3)	Progression-free survival Intracranial response: Objective response rate	Funding by industry (AstraZeneca and Daiichi Sankyo). ^{1,2,3}	Low (progression-free survival) High (intracranial response)

Krop, 2015** <i>EMILIA</i>	N at baseline Intervention: 45 Control: 50 Age (median, range) Intervention: 51 (27-71) Control: 53 (34-80) Race Intervention: 33.3% Asian Control: 16.0% Asian Hormone-receptor positive cancers Intervention: 55.6% Control: 46.0% Prior radiotherapy for CNS metastases	Symptomatic/asymptomatic brain metastases: Asymptomatic (14 days after last radiotherapy treatment) and symptomatic (after radiotherapy only if symptom control was achieved ≥ 2 months prior to randomization). Prior treatment for brain metastases: 70% pts with radiotherapy Size brain metastases: N.S. Corticosteroid use: N.S.	Intervention: Lapatinib + capecitabine (orally 1250 mg daily every 21 days + orally 1000 mg/kg twice-daily on days 1-14 of each 21-day treatment cycle) Control: Trastuzumab emtansine (intravenously 3.6 mg/kg every 21 days)	N.S.	Overall survival Toxicity: Grade ≥ 3 adverse events Treatment discontinuation Time to neurological symptoms/neurocognitive decline Progression-free survival	Funding by industry (Genentech, Inc., Roche Group) ^{1,2,3}	Low (overall survival) Some concerns (toxicity) High (time to neurological symptoms/neurocognitive decline) Some concerns (progression-free survival)
-----------------------------------	---	---	--	------	--	---	---

	Intervention: 51.1% WBRT Control: 60.0% WBRT						
--	---	--	--	--	--	--	--

Lin, 2011	N at baseline Intervention: 13 Control: 9 Age (mean, range) Intervention: 49 (38-63) Control: 55 (37-69)	Symptomatic/asymptomatic brain metastases: N.S. Prior treatment for brain metastases: 100% pts with whole-brain radiotherapy and/or stereotactic radiosurgery, and trastuzumab exposure Size brain metastases: ≥ 10 mm Corticosteroid use: Corticosteroid use was allowed at inclusion, concurrent use of enzyme inducing anti-epileptic agents was prohibited.	Intervention: Lapatinib plus capecitabine (1250 mg orally daily + 2,000 mg/m² orally twice-daily on days 1-14 of a 21-day cycle) Control: Lapatinib plus topotecan (1250 mg daily + 3.2 mg/m² intravenously on days 1, 8, and 15 of a 28-day cycle)	Patients enrolled May 2007- Dec 2008. In June 2008, the study stopped enrolling patients for the intervention group, and permanently stopped in August 2008.	Toxicity: Adverse events (grade 3 / 4) Treatment discontinuation Intracranial response: Complete response Partial response	Funding by industry (GlaxoSmithKline) and non-profit organizations (Breast Cancer Research Foundation and American Society of Clinical Oncology Cancer Foundation)^{1,2}	Some concerns (toxicity) Low (intracranial response)
-----------	--	---	---	---	--	---	--

Murthy, 2020 <i>HER2CLIMB</i> (Secondary analyses reported Curigliano (2021; Mueller (2021))	N at baseline Intervention: 198 Control: 93 Age (mean, SD) Intervention: n: 17% ≥65 years Control: 84% <65 years	Symptomatic/asymptomatic brain metastases: Symptomatic and asymptomatic Prior treatment for brain metastases: Untreated and treated. If patients required immediate local intervention, they could receive local therapy and enroll later. Size brain metastases: Patients with untreated brain metastases >2 cm could enroll with approval from the medical monitor. Corticosteroid use: N.S.	Intervention: Tucatinib (300 mg orally twice-daily) plus trastuzumab (6 mg/kg intravenously once every 21 days) and capecitabine (1000 mg/m² orally twice-daily on days 1-14 of each 21-day cycle). Control: placebo (orally twice-daily) plus trastuzumab and Capecitabine (same dose as intervention group).	N.S.	Overall survival (Curigliano, 2021) Quality of life (Mueller, 2021) Progression-free survival (Murthy, 2020) Intracranial response: Objective response rate (Murthy 2020)	Funding by industry (Seattle Genetics)^{1,2,3}	Low (quality of life) Low (progression-free survival) Low (intracranial response)
<i>Combination of systemic therapy with concurrent radiotherapy for brain metastases from breast cancer</i>							
Cao, 2015	N at baseline Intervention: 50 Control: 50 Age (mean, range) Intervention: n: 57.8 (38-79) Control: 53.6 (29-78)	Symptomatic/asymptomatic brain metastases: Symptomatic and asymptomatic Prior treatment for brain metastases: No prior radiosurgery was allowed, and no specific prior systemic treatment lines needed to be given.	Intervention: Whole-brain radiotherapy (3 Gy x 10-30 Gy) + temozolomide (75mg/m²/day during the radiation period for a total of 14 days) Control: Whole-brain radiotherapy (3 Gy x 10-30 Gy)	Max. 2-year Median follow-up (months) 9.4 (range 1.0-68.1)	Overall survival Toxicity Intracranial response: Objective response rate Progression-free survival	Funding by industry (Schering-Plough France).⁴ Incomplete outcome data Intervention: N= 13 (26%) Reasons: 10 died before the first assessment	Some concerns (overall survival) Some concerns (toxicity) High (intracranial response) Some concerns (progression-free survival)

		Size brain metastases: N.S.				at 6 weeks, 2 lost-to follow up, 1 discontinued because of tumor progression Control: N= 3 (6%) Reasons: 3 died before the first assessment at 6 weeks	
		Corticosteroid use: Corticosteroids and antiepileptic drugs were prescribed at the lowest dosage, when necessary.					

*For further details, see risk of bias table in the appendix

** Subgroup analysis

¹ Funder supplied study drugs;

² Funder had a role in the study conduct;

³ Authors, including first/last author, were involved with the funders of the study (e.g., advisory board);

⁴ Role of the funder: not stated.

5

Results

Summary of Findings table: 1.2 Systemic therapy for brain metastases from breast cancer previously treated with radiotherapy

Population: Patients with brain metastases from breast cancer, previously treated locally (radiotherapy and/or resection)

Intervention: Systemic therapy

5 Comparator: Other systemic therapy, repeated RT

	Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
			Control	Intervention		
André, 2023**			Investigator’s choice	Trastuzumab deruxtecan		
DESTINY-Breast02	Progression-free survival (important)	Median PFS (months) Intervention: 13.9 (95% CI 11.1 -18.0) Control: 5.6 (95% CI 3.3- 8.1) HR 0.35 (0.20-0.61)	-	-	Low ¹	Trastuzumab deruxtecan may increase PFS compared to treatment of investigator’s choice (capecitabine + trastuzumab/lapatinib) in patients with brain metastases from breast cancer.
Cortés, 2015			C: Investigator’s choice	A: Afatinib B: Afatinib + vinorelbine		
LUX-Breast 3	Overall survival (critical)	Median OS (weeks) A: 57.7 (95% CI 39.3- 68.1), B: 37.3 (95% CI 25.3- 57.3), C: 52.1 (95% CI 39.3-80.4) A vs C: HR 1.27 (95% CI 0.72-2.21, p=0.41) B vs C: HR 1.60 (95% CI 0.93-2.76, p=0.09)	-	-	Very low ²	The evidence is very uncertain about the effect of afatinib alone or combined with vinorelbine on OS in patients with brain metastases from breast cancer.
	Toxicity (critical)	RR: A: 0.36 (95% CI 0.08-1.67) B: 0.75 (95% CI 0.23-2.47)	Treatment discontinuation due to adverse events: C: 6/43 (14.0%)	Treatment discontinuation due to adverse events: A: 2/40 (5.0%) B: 4/38 (10.5%)	Very low ³	The evidence is very uncertain about the effect of afatinib alone or combined with vinorelbine on toxicity in patients with

						brain metastases from breast cancer.
	Progression-free survival (important)	Median PFS (weeks) A: 11.9 (95% CI 6.3- 18.7) B: 12.3 (95% CI 7.4- 17.3) C: 18.4 (95% CI 11.1- 21.1) A vs C: HR 1.18 (95% CI 0.72-1.93, p=0.51) B vs C: HR 0.94 (95% CI 0.57-1.54, p=0.78)	-	-	Very low ⁴	The evidence is very uncertain about the effect of afatinib alone or combined with vinorelbine on PFS when compared with treatment of investigator's choice in patients with brain metastases from breast cancer.
	Intracranial response (important)	RR ORR: A: 0.08 (95% CI 0.00-1.42) B: 0.57 (95% CI 0.15-2.11) RR disease control: A: 0.94 (95% CI 0.70-1.24) B: 0.99 (95% CI 0.75-1.30)	ORR: C: 6/43 (14%) Disease control (CNS lesions) C: 31/43 (72%)	ORR: A: 0 B: 3/38 (8%) Disease control (CNS lesions) A: 27/40 (68%) B: 27/38 (71%)	Very low ⁵	The evidence is very uncertain about the effect of afatinib alone or combined with vinorelbine on intracranial response in patients with brain metastases from breast cancer.
Cortés, 2017**			Investigator's choice	Etirinotecan pegol		
BEACON trial	Overall survival (critical)	Median OS (months) Intervention: 10.0 (95% CI 7.8-15.7) Control: 4.8 (95% CI 3.7-7.3) HR 0.51 (95% CI 0.30-0.86, p<0.01) <i>Subgroup stable brain metastases on baseline imaging (Fig.1C)</i> Median OS months Intervention (n = 19): 13.2 (8.6-19.6) Control (n = 18): 5.8 (3.5-8.6) HR 0.45 (95% CI 0.22-0.92, p=0.02)	-	-	Low ⁶	Etirinotecan pegol may increase OS compared to treatment of investigator's choice in patients with brain metastases from breast cancer.

	Toxicity (critical)	RR AEs: 0.71 (95% CI 0.47-1.08) RR treatment discontinuation: 0.18 (95% CI 0.02-1.37)	AEs (grade 3 / 4 / 5): 19/27 (70.4%) Treatment discontinuation (attributed to an AE): 1/27 (3.7%)	AEs (grade 3 / 4 / 5): 17/34 (50%) Treatment discontinuation (attributed to an AE): 7/34 (20.6%)	Very low ⁷	The evidence is very uncertain about the effect of etirinotecan pegol on toxicity when compared to treatment of investigator's choice in patients with brain metastases from breast cancer.
	Progression-free survival (important)	Median PFS (months) Intervention: 3.1 (1.8-4.0) Control: 2.7 (1.8- 3.7) HR 0.84 (95% CI 0.49-1.43, p=0.52)	-	-	Very low ⁸	The evidence is very uncertain about the effect of etirinotecan pegol on PFS when compared with treatment of investigator's choice in patients with brain metastases from breast cancer.
	Intracranial response (important)	RR 4.31 (95% CI 0.53-34.90)	ORR: 1/31 (3.7%) (95% CI 0.1-19.0)	ORR: 5/36 (15.6%) (95% CI 5.3-32.8)	Very low ⁹	The evidence is very uncertain about the effect of etirinotecan pegol on intracranial response when compared with treatment of investigator's choice in patients with brain metastases from breast cancer.
Hurvitz, 2024**			Trastuzumab emtansine	Trastuzumab deruxtecan		
<i>DESTINY-Breast03</i>	Progression-free survival (important)	Median PFS (months) Intervention: 15.0 (95% CI 12.5-22.2) Control: 3.0 (95% CI 2.8-5.8) HR 0.25 (95% CI 0.13-0.45).	-	-	Very low ¹⁰	The evidence is very uncertain about the effect of trastuzumab deruxtecan pegol on PFS when compared with trastuzumab emtansine in patients with brain

						metastases from breast cancer.
	Intracranial response (important)	RR: 3.29 (95% CI 1.71-6.31)	ORR: 8/39 (20.5%) (95% CI 9.3-36.5)	ORR: 29/43 (67.4%) (95% CI 51.5-80.9)	Low ¹¹	Trastuzumab deruxtecan pegol may improve intracranial response when compared with trastuzumab emtansine in patients with brain metastases from breast cancer.
Krop, 2015**			Trastuzumab emtansine	Lapatinib + capecitabine		
<i>EMILIA</i>	Overall survival (critical)	Median OS (months) Intervention: 12.9 Control: 26.8 HR = 0.38 (95% CI 0.18-0.80, p = 0.008)	-	-	Low ¹²	The evidence suggests that lapatinib + capecitabine may result in a lower OS compared to trastuzumab emtansine in patients with brain metastases from breast cancer.
	Toxicity (critical)	RR grade ≥ 3 AEs: 0.77 (95% CI 0.53-1.12) RR treatment discontinuation: 0.19 (95% CI 0.02-1.52)	Grade ≥ 3 AEs: 21/43 (48.8%) Treatment discontinuation: 1/43 (2.3%)	Grade ≥ 3 AEs: 31/49 (63.3%) Treatment discontinuation: 6/49 (12.2%)	Very low ¹³	The evidence is very uncertain about the effect of lapatinib + capecitabine on toxicity when compared with trastuzumab emtansine in patients with brain metastases from breast cancer.
	Time to neurological symptoms/neurocognitive decline	Median time-to-symptom progression (months) Intervention: 5.5 Control: 7.2 HR = 0.70 (95% CI 0.33-1.48, p = 0.338)	CNS progression: 10/45 (22.2%)	CNS progression: 10/45 (22.2%) CNS progression: 8/50 (16.0%)	Very low ¹⁴	The evidence is very uncertain about the effect of lapatinib + capecitabine on time to neurological symptoms/neurocognitive

	(critical)					decline when compared with trastuzumab emtansine in patients with brain metastases from breast cancer.
	Progression-free survival (important)	Median PFS (months) Intervention: 5.7 Control: 5.9 HR = 1.00 (95% CI 0.54-1.84, p= 1.00)	-	-	Very low ¹⁵	The evidence is very uncertain about the effect of lapatinib + capecitabine on PFS when compared with trastuzumab emtansine in patients with brain metastases from breast cancer.
Lin, 2011			Lapatinib + capecitabine	Lapatinib + topotecan		
	Toxicity (critical)	RR treatment discontinuation: 0.14 (95% CI 0.01-2.66)	AEs (grade 3 / 4): 10/9 Treatment discontinuation (toxicity): 2/9	AEs (grade 3 / 4): 6/13 Treatment discontinuation (toxicity): 0/13	Very low ¹⁶	The evidence is very uncertain about the effect of lapatinib + topotecan on PFS when compared with lapatinib + capecitabine in patients with brain metastases from breast cancer.
	Intracranial response (important)	RR: N.E.	CR: 0 PR: 0	CR: 0 PR: 5/13 (58%)	Very low ¹⁷	The evidence is very uncertain about the effect of lapatinib + topotecan on intracranial response when compared with lapatinib + capecitabine in patients with brain metastases from breast cancer.
Murthy, 2020			Placebo + trastuzumab and capecitabine	Tucatinib + trastuzumab and capecitabine		

HER2CLIMB	Overall survival (critical)	Intervention: 189/291 (65.0%) Control: N.S. HR: 0.60 (95% CI 0.44-0.81)	-	-	Low ¹⁸	Adding tucatinib to trastuzumab and capecitabine may increase overall survival in patients with brain metastases from breast cancer.
	Quality of life (critical)	Time to meaningful deterioration (≥7 points) in the EQ-VAS score in HR-QoL Intervention: 26/107 (24.3%) Control: 20/56 (35.7%) HR: 0.51 (95% CI 0.28-0.93)	-	-	Low ¹⁹	Adding tucatinib to trastuzumab and capecitabine may increase QoL in patients with brain metastases from breast cancer.
	Progression-free survival (important)	PFS at 1 year Intervention: 24.9% (95% CI: 16.5-34.3) Control: 0% Median PFS (months) Intervention: 7.6 (95% CI 6.2-9.5) Control: 5.4 (95% CI 4.1-5.7) HR: 0.48 (95% CI 0.34-0.69; P<0.001)	51/93	106/198	Low ²⁰	Adding tucatinib to trastuzumab and capecitabine may increase PFS in patients with brain metastases from breast cancer.
	Intracranial response (important)	RR ORR: 1.78 (95% CI 1.31-2.41)	ORR: 39/171 (22.8%) (95% CI 16.7-29.8) CR: 2/171 (1.2%) PR: 37/171 (21.6%)	ORR: 138/340 (40.6%) (95% CI 35.3-46.0) CR: 3/340 (0.9%) PR: 135/340 (39.7%)	Low ²¹	Adding tucatinib to trastuzumab and capecitabine may increase intracranial response in patients with brain metastases from breast cancer.
Tripathy, 2022			Investigator's choice	Etirinotecan pegol		
ATTAIN	Overall survival (critical)	Median OS (months) Intervention: 7.8 (95% CI 6.1-10.2) Control: 7.5 (95% CI 5.8-10.4) HR = 0.90 (95% CI 0.61-1.33); P = 0.60).	-	-	Very low ²⁷	Etirinotecan pegol may result in little to no difference in OS when compared with treatment of investigator's choice in patients with brain

						metastases from breast cancer.
	Toxicity (critical)	RR AEs: 0.89 (95% CI 0.70-1.14) RR SAEs: 1.18 (95% CI 0.77-1.81) RR treatment discontinuation: 7.70 (1.00-59.42) RR AEs leading to death: N.E.	AEs (grade 3 / 4): 49/77 (63.6%) SAEs: 24/77 (31.2%) Treatment discontinuation: 1/77 (1.3%) AEs leading to death: 0.0%	AEs (grade 3 / 4): 51/90 (56.7%) SAEs: 33/90 (36.7%) Treatment discontinuation: 9/90 (10.0%) AEs leading to death: 3/90 (3.3%)	Very low ²⁸	Etirinotecan pegol may result in little to no difference in toxicity when compared with treatment of investigator's choice in patients with brain metastases from breast cancer.
	Progression-free survival (important)	Median PFS (months) Intervention: 3.9 (2.6-4.3) Control: 3.3 (1.9-3.7) HR = 0.59 (95% CI 0.33-1.05); P = 0.07).	-	-	Very low ²⁹	Etirinotecan pegol may result in little to no difference in PFS when compared with treatment of investigator's choice in patients with brain metastases from breast cancer.
	Intracranial response (important)	RR PR: 1.87 (95% CI 0.35-9.95)	CR: 0 PR: 2/86 (2.7%)	CR: 0 PR: 4/92 (4.8%)	Very low ³⁰	Etirinotecan pegol may result in little to no difference in intracranial response when compared with treatment of investigator's choice in patients with brain metastases from breast cancer.

AE: adverse event; CNS: central nervous system; CR: complete response; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; PR: partial response; SAE: serious adverse event.

** Subgroup analysis

¹ **Risk of bias: serious.** Subgroup analysis, allocation concealment questionable and role of the funder. **Imprecision: serious.** Low number of patients, optimal information size not achieved.

- ² **Risk of bias: serious.** Role of the funder. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of both limits of the 95% CI with the minimal clinically important difference.
- ^{3,4,5} **Risk of bias: serious.** Due to lack of blinding. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of both limits of the 95% CI with the minimal clinically important difference.
- ⁶ **Risk of bias: serious.** Subgroup analysis, allocation concealment questionable. **Imprecision: serious.** Due to overlap of the upper limit of the 95% CI with the minimal clinically important difference.
- 5 ^{7,8} **Risk of bias: serious.** Subgroup analysis, allocation concealment questionable. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of both limits of the 95% CI with the minimal clinically important difference.
- ⁹ **Risk of bias: serious.** Subgroup analysis, allocation concealment questionable. **Imprecision: very serious.** Due to extremely broad 95% CI overlap.
- ¹⁰ **Risk of bias: serious.** Subgroup analysis, allocation concealment questionable and role of the funder. **Imprecision: very serious.** Low number of patients, optimal information size not achieved. Ratio upper/lower bound of 95% CI > 3 RR.
- 10 ¹¹ **Risk of bias: serious.** Subgroup analysis, allocation concealment questionable and role of the funder. **Imprecision: serious.** Broad 95% CI.
- ¹² **Risk of bias: serious.** Subgroup analysis, allocation concealment questionable and role of the funder. **Imprecision: serious.** Due to overlap of the upper limit of the 95% CI with the minimal clinically important difference.
- ^{13, 14, 15} **Risk of bias: serious.** Subgroup analysis, allocation concealment questionable and role of the funder. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of both limits of the 95% CI with the minimal clinically important difference.
- 15 ¹⁶ **Risk of bias: serious.** Subgroup analysis, allocation concealment questionable and role of the funder. **Imprecision: very serious.** Ratio upper/lower bound of 95% CI > 3 RR.
- ¹⁷ **Risk of bias: serious.** Subgroup analysis, allocation concealment questionable and role of the funder. **Imprecision: serious.** Low number of patients, not possible to calculate risk ratio.
- ^{18, 19} **Risk of bias: serious.** Role of the funder. **Imprecision: serious.** Due to overlap of the upper limit of the 95% CI with the minimal clinically important difference.
- ^{20, 21} **Risk of bias: serious.** Role of the funder. **Imprecision: serious.** Low number of patients, optimal information size not achieved.
- ²² **Risk of bias: serious.** Role of the funder. **Imprecision: very serious.** Due to low patient number.
- 20 ^{23, 24} **Risk of bias: serious.** No allocation concealment. **Imprecision: very serious.** Ratio upper/lower bound of 95% CI > 3 RR.
- ²⁵ **No GRADE.**
- ²⁶ **Risk of bias: serious.** No allocation concealment. **Imprecision: very serious.** Ratio upper/lower bound of 95% CI > 3 RR.
- ²⁷ **Risk of bias: serious.** Role of the funder. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of both limits of the 95% CI with the minimal clinically important difference.
- ²⁸ **Risk of bias: serious.** No allocation concealment and role of the funder. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of both limits of the 95% CI with the minimal clinically important difference.
- 25 ^{29, 30} **Risk of bias: serious.** No allocation concealment and role of the funder. **Imprecision: very serious.** Ratio upper/lower bound of 95% CI > 3 RR.

Summary of Findings table: 1.3 Combination of systemic therapy with concurrent radiotherapy for brain metastases from breast cancer

Population: Patients with brain metastases from breast cancer, previously treated locally (radiotherapy and/or resection)

Intervention: Systemic therapy + RT

Comparator: Other systemic therapy, repeated RT

	Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
			Control	Intervention		
Cao (2015)			WBRT	WBRT + temozolomide		
	Overall survival (critical)	Median OS (months) Intervention: 9.4 (95% CI 7.3-13.4) Control: 11.1 (95% CI 8.3-15.3) HR 0.91 (0.62-1.35)	-	-	Low ¹	WBRT + temozolomide may result in little to no difference in OS when compared with WBRT alone in patients with brain metastases from breast cancer.
	Toxicity (critical)	RR 1.35 (0.83-2.21)	17/50 (34%)	23/50 (46%)	Very low ²	The evidence is very uncertain about the effect of WBRT + temozolomide on toxicity when compared with WBRT alone in patients with brain metastases from breast cancer.
	Progression-free survival (important)	Median PFS (months) Intervention: 6.8 (95% CI 4.6-8.6) Control: 7.4 (95% CI 5.3-13.1) HR 1.07 (0.75-1.53)	-	-	Low ³	WBRT + temozolomide may result in little to no difference in PFS when compared with WBRT alone in patients with brain metastases from breast cancer.

	Intracranial response (important)	RR 0.83 (0.48-1.46)	ORR: 18/50 (36%)	ORR: 15/50 (30%)	Very low ⁴	The evidence is very uncertain about the effect of WBRT + temozolomide on intracranial response when compared with WBRT alone in patients with brain metastases from breast cancer.
--	-----------------------------------	---------------------	------------------	------------------	-----------------------	---

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; RR: relative risk; WBRT: whole-brain radiotherapy.

¹ **Imprecision: very serious.** Due to overlap of both limits of the 95% CI with the minimal clinically important difference.

² **Risk of bias: serious.** No allocation concealment. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of the upper limit of the 95% CI with the minimal clinically important difference.

³ **Risk of bias: serious.** No allocation concealment. **Imprecision: serious.** Due to overlap of the upper limit of the 95% CI with the minimal clinically important difference.

5 ⁴ **Risk of bias: serious.** No allocation concealment. **Imprecision: very serious.** Due to overlap of both limits of the 95% CI with the minimal clinically important difference.

5 Kennisvragen

Wat is de effectiviteit bij Her2 remmers tussen patiëntengroepen met synchrone of metachrone hersenmetastasen bij vaststellen gemetastaseerde ziekte?

Wat is de effectiviteit van pertuzumab-trastuzumab en docetaxel als eerste lijn behandeling bij synchrone hersenmetastaserings?

Literatuur

André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, Lima JP, Aksoy S, Gavila Gregori J, De Laurentiis M, Bianchini G, Roylance R, Miyoshi Y, Armstrong A, Sinha R, Ruiz Borrego M, Lim E, Ettl J, Yerushalmi R, Zagouri F, Duhoux FP, Fehm T, Gambhire D, Cathcart J, Wu C, Chu C, Egorov A, Krop I. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 May 27;401(10390):1773-1785. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00725-0. Epub 2023 Apr 20. Erratum in: *Lancet*. 2023 Dec 9;402(10418):2196. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02709-5. Erratum in: *Lancet*. 2024 Mar 9;403(10430):912. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00420-3. PMID: 37086745.

Arvold ND, Oh KS, Niemierko A, et al. Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy: Incidence and characteristics by biologic subtype. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136: 153–160.

Bachmann C, Grischke EM, Staebler A, Schittenhelm J, Wallwiener D. Receptor change-clinicopathologic analysis of matched pairs of primary and cerebral metastatic breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 1909–1916.

Bachmann C, Grischke EM, Fehm T, Staebler A, Schittenhelm J, Wallwiener D. CNS metastases of breast cancer show discordant immunohistochemical phenotype compared to primary. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013; 139: 551–556.

Baselga J, Cortés J, Kim S. B., Im, S. A., Hegg, R., Im, Y. H., ... & Swain, S. M. (2012). Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(2), 109-119.

Bergen ES, Binter A, Starzer AM, et al. Favourable outcome of patients with breast cancer brain metastases treated with dual HER2 blockade of trastuzumab and pertuzumab. *Ther Adv Med Oncol* 2021; 13.

Bernatz S, Ilina EI, Devraj K, et al. Impact of Docetaxel on blood-brain barrier function and formation of breast cancer brain metastases. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019; 38: 434. Cao KI, Lebas N, Gerber S, Levy C, Le Scodan R, Bourgier C, Pierga JY, Gobillion A, Savignoni A, Kirova YM. Phase II randomized study of whole-brain radiation therapy with or without concurrent temozolomide for brain metastases from breast cancer. *Ann Oncol*. 2015 Jan;26(1):89-94. doi: 10.1093/annonc/mdu488. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25355723.

Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) *Ann Oncol* 2020; 31: 1623–1649.

Corbett K, Sharma A, Pond GR, et al. Central nervous system specific outcomes of phase 3 randomized clinical trials in patients with advanced breast cancer, lung cancer, and melanoma. *JAMA Oncol* 2021; 7: 1062-1064.

Cortés J, Dieras V, Ro J, Barriere J, Bachelot T, Hurvitz S, Le Rhun E, Espié M, Kim SB, Schneeweiss A, Sohn JH, Nabholz JM, Kellokumpu-Lehtinen PL, Taguchi J, Piacentini F, Ciruelos E, Bono P, Ould-Kaci M, Roux F, Joensuu H. Afatinib alone or afatinib plus vinorelbine versus investigator's choice of treatment for HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab, lapatinib, or both (LUX-Breast 3): a randomised, open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Dec;16(16):1700-10. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00373-3. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26596672

Cortés J, Rugo HS, Awada A, Twelves C, Perez EA, Im SA, Gómez-Pardo P, Schwartzberg LS, Diéras V, Yardley DA, Potter DA, Mailliez A, Moreno-Aspitia A, Ahn JS, Zhao C, Hoch U, Tagliaferri M, Hannah AL, O'Shaughnessy J. Prolonged survival in patients with breast cancer and a history of brain

- 5 metastases: results of a preplanned subgroup analysis from the randomized phase III BEACON trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Sep;165(2):329-341. doi: 10.1007/s10549-017-4304-7. Epub 2017 Jun 13. Erratum in: *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Nov;166(1):327-328. PMID: 28612225.
Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, Murthy R, Okines A, Paplomata E, Cameron D, Carey LA, Gelmon K, Hortobagyi GN, Krop I, Loibl S, Pegram M, Slamon D, Ramos J, Feng W, Winer E. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2022 Mar;33(3):321-329. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.005. Epub 2021 Dec 23. Erratum in: *Ann Oncol.* 2023 Jul;34(7):630. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.005. PMID: 34954044.
- 15 Curtaz CJ, Kiesel L, Meybohm P, Wöckel A, Burek M. Anti-Hormonal Therapy in Breast Cancer and Its Effect on the Blood-Brain Barrier. *Cancers* 2022; 14: 5132.
Gamucci T, Pizzuti L, Natoli C, et al. A multicenter RETrospective observational study of first-line treatment with PERTuzumab, trastuzumab and taxanes for advanced HER2 positive breast cancer patients. *RePer Study. Cancer Biol Ther* 2019; 20: 192–200.
- 20 Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32: 1475-1495.
Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, et al. Trastuzumab deruxtecan in Her2 positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. *Nature Med* 2024; 30: 3717-3727.
Hulsbergen AFC, Claes A, Kavouridis VK, et al. Subtype switching in breast cancer brain metastases: A multicenter analysis. *Neuro-Oncology* 2020, 22, 1173–1181.
- 25 Huo X, Shen G, Wang T, et al. Treatment options for patients with human epidermal growth factor 2-positive breast cancer brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2023; 16: 1003565.
Hurvitz SA, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, Kim MH, Tseng LM, Petry V, Chung CF, Iwata H, Hamilton E, Curigliano G, Xu B, Egorov A, Liu Y, Cathcart J, Bako E, Tecson K, Verma S, Cortés J. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastases from the randomized DESTINY-Breast03 trial. *ESMO Open.* 2024 May;9(5):102924. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.102924. Epub 2024 Apr 24. PMID: 38796287; PMCID: PMC11145752.
- 35 Kim Y-J, Kim J-S, Kim IA. Molecular subtype predicts incidence and prognosis of brain metastasis from breast cancer in SEER database. *J. Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144: 1803–1816.
Kocher M, Soffiotti 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.
- 40 Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, Miles D, Samant M, Welslau M, Diéras V. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol.* 2015 Jan;26(1):113-119. doi: 10.1093/annonc/mdl486. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25355722; PMCID: PMC4679405.
- 45 Kuksis M, Gao Y, Tran W, et al. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncol* 2021; 23: 894–904.
Lin NU, Eierman W, Greil R, Campone M, Kaufman B, Steplewski K, Lane SR, Zembryki D, Rubin SD, Winer EP. Randomized phase II study of lapatinib plus capecitabine or lapatinib plus topotecan for patients with HER2-positive breast cancer brain metastases. *J Neurooncol.* 2011 Dec;105(3):613-20. doi: 10.1007/s11060-011-0629-y. Epub 2011 Jun 26. PMID: 21706359
- 50 Lin NU. Better treatments needed for breast cancer brain metastases. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1583-1584.
Lin NU, Borges V, Anders C, et al. Intracranial efficacy and survival with tucatinib plus trastuzumab and capecitabine for previously treated HER2-positive breast cancer with brain metastases in the HER2CLIMB trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2610-2619.
- 55

- 5 Lin NU, Muthy RK, Abramson V, et al. Tucatinib vs placebo both in combination with trastuzumab and capecitabine for previously treated ERBB2 (HER2)-positive metastatic breast cancer in patients with brain metastases. Updated Exploratory analysis of the HER CLIMB randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2023; 9: 197-205.
- 10 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. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1040-1048.
- Morgan AJ, Giannoudis A, Palmieri C. The genomic landscape of breast cancer brain metastases: A systematic review. *Lancet Oncol* 2021; 22: e7–e17.
- 15 Mueller V, Wardley A, Paplomata E, Hamilton E, Zelnak A, Fehrenbacher L, Jakobsen E, Curtit E, Boyle F, Harder Brix E, Brenner A, Crouzet L, Ferrario C, Muñoz-Mateu M, Arkenau HT, Iqbal N, Aithal S, Block M, Cold S, Cancel M, Hahn O, Poosarla T, Stringer-Reasor E, Colleoni M, Cameron D, Curigliano G, Siadak M, DeBusk K, Ramos J, Feng W, Gelmon K. Preservation of quality of life in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer treated with tucatinib or placebo when added to trastuzumab and capecitabine (HER2CLIMB trial). *Eur J Cancer*. 2021 Aug;153:223-233. doi: 10.1016/j.ejca.2021.05.025. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34214937.
- 20 Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, Lin NU, Borges V, Abramson V, Anders C, Bedard PL, Oliveira M, Jakobsen E, Bachelot T, Shachar SS, Müller V, Braga S, Duhoux FP, Greil R, Cameron D, Carey LA, Curigliano G, Gelmon K, Hortobagyi G, Krop I, Loibl S, Pegram M, Slamon D, Palanca-Wessels MC, Walker L, Feng W, Winer EP. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 13;382(7):597-609. doi: 10.1056/NEJMoa1914609. Epub 2019 Dec 11. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):586. doi: 10.1056/NEJMs190039. PMID: 31825569.
- 25 Nader-Marta G, Martins-Branco D, Agostinetti E, et al. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors for the treatment of patient with Her2-positive breast cancer with brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* 2022; 7: 100501.
- 30 Nguyen LV, Searle K, Jerzak KJ. Central nervous system-specific efficacy of CDK4/6 inhibitors in randomized controlled trials for metastatic breast cancer. *Oncotarget* 2019; 10: 6317–6322.
- Ohnishi T, Tamai I, Sakanaka K, et al. In vivo and in vitro evidence for ATP-dependency of P-glycoprotein-mediated efflux of doxorubicin at the blood-brain barrier. *Biochem Pharmacol* 1995; 35 49: 1541-1544.
- 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.
- Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: ASCO Clinical Practice Guideline update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2804-2807.
- 40 Sabatier R, Martin J, Vicier C, Get al. Eribulin Efficacy on Brain Metastases in Heavily Pretreated Patients with Metastatic Breast Cancer. *J Clin Med* 2021; 10: 1272.
- Schrijver W, Suijkerbuijk KPM, van Gils CH, van der Wall E, Moelans CB, van Diest PJ. Receptor Conversion in Distant Breast Cancer Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110: 568–580.
- 45 Shah, N., Mohammad, A. S., Saralkar, P., Sprowls, S. A., Vickers, S. D., John, D., ... & Lockman, P. R. (2018). Investigational chemotherapy and novel pharmacokinetic mechanisms for the treatment of breast cancer brain metastases. *Pharmacological research*, 132, 47-68.
- Seligmann JF, Wright-Hughes A, Pottinger A, Velikova G, Oughton JB, Murden G, Rizwanullah M, Price C, Passant H, Heudtlass P, Marshall H, Johnston S, Dodwell D. Lapatinib plus Capecitabine versus Trastuzumab plus Capecitabine in the Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive Metastatic Breast Cancer with Central Nervous System Metastases for Patients Currently or Previously Treated with Trastuzumab (LANTERN): a Phase II Randomised Trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2020 Oct;32(10):656-664. doi: 10.1016/j.clon.2020.06.003. Epub 2020 Jun 27. PMID: 50 32600919.
- 55

- 5 Tolaney, S. M., Sahebjam, S., Le Rhun, E., Bachelot, T., Kabos, P., Awada, A., ... & Anders, C. K. (2020). A phase II study of abemaciclib in patients with brain metastases secondary to hormone receptor–positive breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 26(20), 5310-5319.
Tripathy D, Tolaney SM, Seidman AD, Anders CK, Ibrahim N, Rugo HS, Twelves C, Diéras V, Müller V, Du Y, Currie SL, Hoch U, Tagliaferri M, Hannah AL, Cortés J; ATTAIn Investigators.
- 10 Treatment With Etrinecetan Pegol for Patients With Metastatic Breast Cancer and Brain Metastases: Final Results From the Phase 3 ATTAIn Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022 Jul 1;8(7):1047-1052. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.0514. PMID: 35552364; PMCID: PMC9100460.
Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783–1791.
- 15 Werter IM, Remmelzwaal S, Burchell GL, et al. Systemic therapy for patients with Her2-positivve breast cancer and brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancers* 2022; 14: 5612.
Zhang J, Zhang L, Yan Y, Li S, Xie L, Zhong W, Lv J, Zhang X, Bai Y, Cheng Z. Are capecitabine and the active metabolite 5-Fu CNS penetrable to treat breast cancer brain metastasis? *Drug Metab*
- 20 *Dispos* 2015; 43: 411-7.