

5

# **Cluster Neuro-oncologie**

10

## **Conceptrichtlijnmodules**

### **2<sup>e</sup> cyclus**

## Inhoudsopgave

	Startpagina richtlijn Gliomen .....	3
	Verantwoording – Modules richtlijn Gliomen .....	4
	Module 3.3 Verwijscriteria klinische genetica.....	12
5	Module 10.2 Signalering en verwijzing voor psychosociale, neuropsychologische en neuropsychiatrische zorg bij gliomen .....	19
	Startpagina richtlijn Hersenmetastasen.....	27
	Verantwoording – Modules richtlijn Hersenmetastasen .....	28
	Module 3.7 Frequentie neurologische en radiologische follow-up bij hersenmetastasen.....	40
10	Module 4.8 Systemische therapie bij hersenmetastasen melanoom .....	44
	Module 4.10 Veiligheid continueren systemische therapie tijdens radiotherapie voor hersenmetastasen .....	48

15

# 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**

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.

25

## **Modulair onderhoud**

30 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 2026:

3.3. Verwijscriteria klinische genetica

10.2 Signalering en verwijzing voor psychosociale, neuropsychologische en neuropsychiatrische zorg

## Herziening 2025:

40 5.1.1. Algemene behandelprincipes neurochirurgie hooggradig glioom

5.1.2. Mate van resectie hooggradig glioom

5.1.2. Monitoring hooggradig glioom

5.1.3 Fluorescentie technieken hooggradig glioom

## 45 Herziening 2023:

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

50 6.1. Indicatie geriatrisch assessment

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

10

### Clusterstuurgroep

- 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 (tot nov 2025)
- Dhr. dr. Jaap Zindler radiotherapeut-oncoloog, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag; NVRO (vanaf dec 2025)
- Dhr. Hugo van Bers, ervaringsdeskundige; Hersenletsel.nl (tot feb 2026)
- Dhr. John de Bruin, ervaringsdeskundige; Hersenletsel.nl (vanaf maart 2026)
- 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
- Dhr. dr. Rishi Nandoe Tewarie, neurochirurg, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag, NVvN

20

25

### Clusterexpertisegroep

- Mevr. dr. Esther Baptist, psychiater, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag; NVvP
- Mevr. dr. Monique Anten, neuroloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht; NVN
- Mevr. dr. Esther Habets, klinisch neuropsycholoog, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag; NIP
- Mevr. Monique van Baars, verpleegkundig consulent neuro-oncologie, Leiden Universitair Medisch Centrum, Leiden; V&VN
- Mevr. dr. Tessa van Dijk, klinische genetica, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; VKGN
- Dhr. dr. Edward Leter, klinische genetica, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht; VKGN
- Mevr. dr. Angelika Mühlebner, patholoog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht; NVVPath

30

35

### Met ondersteuning van

- Mevr. dr. Josefiën Buddeke senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Mevr. dr. Jing de Haan-Du adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

40

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](mailto:secretariaat@kennisinstituut.nl).

### 5 Clusterstuurgroepleden

Tabel 1 Gemelde (neven)functies en belangen stuurgroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke_Financiële Belangen	Persoonlijke_Relaties	Extern Gefinancierd Onderzoek	Intell Belangen Reputatie	Overige Belangen	Datum	Acties
Anja Gijtenbeek	Neuroloog Radboudumc Nijmegen	Geen	Geen	geen	geen	geen	geen	14-06-2023 herbevestigd in mei 2026	geen
Anouk van der Hoorn	Neuro/hoofd-hals radioloog UMCG Groningen (1.0 fte)	Honorary visiting senior research fellow at the Brain Tumour Imaging Laboratory, University of Cambridge and Addenbrooke's hospital, Cambridge, United Kingdom; 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 (NVvR) Research subdivision; Secretary	geen	geen	1. ZonMw VENI Imaging radiotherapy-induced brain injury using advanced MRI and PET. projectleider 2. Leading the change Zorgevaluatie naar de rol van perfusie MRI in hersentumoren 3. 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 4. UMCG JSM Multimodal imaging of brain tumors, treatment planning, prognostication and treatment follow-up 5. GSMS grant Skeletal muscle mass as a imaging biomarker to predict outcome in patients with head and neck cancer  Aanvullend financier/ titel. <b>Op allen projectleider=nee.</b> 6. GSMS /Radiotherapy-induced cognitive impairments: A multimodal approach to	Nee	nee	30-05-2022 herbevestigd in mei 2026	Geen [geen onderwerp binnen cluster (2026)]

		<p>and executive committee</p> <p>Dutch Working Group Head and Neck Tumors (NWHHT) section diagnostic imaging; 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</p>			<p>determine adverse effects of radiotherapy on the healthy brain’.</p> <p>7. UMCG JSM/ Exploring the association of molecular and cellular microenvironmental markers with pseudoprogression and treatment response in glioblastoma and brain metastases</p> <p>8. Catharine Heerdt/ Subarachnoid haemorrhage, imaging, cognition and outcome of neuropsychological functioning</p> <p>9. 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 [geen onderwerp binnen cluster (2026)].</p> <p>10. Glioma Education Steering committee met Sevier – ontwikkelen van educatie materiaal gerelateerd aan gliomen, start voorjaar 2024, heeft qua onderwerpen relatie met de richtlijnen, gliomen onderwerp [geen onderwerp binnen cluster (2026)].</p>				
--	--	---	--	--	--	--	--	--	--

Dieta Brandsma	neuroloog Antoni van Leeuwenhoek (1.0 fte)	Adviseurschap voor Lilly Pharmaceuticals (betaling naar AvL, 3 jaar geleden) 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.	Geen	nee	BRAINS project – KWF KWF behandeling van cerebrale radiatienecrose met bevacizumab (hersenmetastasen)  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).	Nee	nee	05-07-2023 herbevestigd in mei 2026	Geen (geen onderwerp binnen cluster [2026])
Esther Baptist	Psychiater Haaglanden Medische Centrum	Lid bestuur Afdeling Consultatieve en Ziekenhuispsychiatrie NVvP Lid Klachtencommissie Haaglanden Parnassia Consulent Psychiatrie Middin (verstandelijke gehandicaptenzorg)	geen	nee	geen	Geen	Geen	07-06-2022 herbevestigd in mei 2026	geen

Filip de Vos	internist-oncoloog UMC Utrecht	BMS Advisory Board (over experimenteel middel, geen onderwerp binnen cluster); Faculty member ESMO CNS tumors; Quality of Care commission Dutch Society of Medical Oncology; Quality Assurance commission EORTC  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)	geen	geen	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 cluster [2026]) Novartis LAG remmer na falen immuuntherapie bij solide tumoren (PI, geen onderwerp binnen cluster) EORTC marizomib bij standaard chemoradiatie bij glioblastoom (geen onderwerp binnen cluster [2026]) Pfizer en Ipsen Pharma compassionate use medicatie (ik schrijf medicatie in compassionate use voor)	geen	geen	23-06- 2021 herbeve stigd in mei 2026	Geen (geen onder werp binnen cluster [2026])
Walter Taal	Neuroloog, Erasmus MC, Rotterdam	Geen	Geen	Geen	Ja. Alleen op het gebied van neurofibromatose type 1 (geen onderwerp binnen cluster [2026]) -Let's beat NF (Stichting NF) -MEK remmers bij NF1 -NFVN (NF ver Ned) -MEK remmers bij NF1 -Novartis -MEK remmers bij NF1	Geen	Geen	07-06- 2023 herbeve stigd in mei 2026	Geen (geen onder werp binnen cluster [2026])
Rishi Nandoe Tewarie	neurochirurg Haaglanden MC	Betaald adviseurschap voor Lilly Pharmaceuticals Functie betreft deelname in brainstorm sessie over hersensmetastasen vanuit long-oncologie	Geen	geen	geen	geen	geen	27-05- 2022 herbeve stigd in mei 2026	geen

		met brede focus (diagnostiek, behandeling, resterende onderzoeksvragen), loopt tot 2024. Niet gevraagd om advies te geven om middelen van Lilly zelf.							
John de Bruin	Vrijwilliger bij Hersentumor Vereniging vallend onder Hersenletsel.nl	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	04-03-2026	geen
Jaap Zindler	Radiotherapeut-oncoloog, HMC Den Haag	Gedetacheerd naar HollandPTC Delft (0,1 fte) voor behandeling patiënten met protonentherapie	Geen	Geen	Onderzoek naar behandelingsuitkomsten van stereotactische radiotherapie voor hersenmetastasen – Jacobus Stichting Den Haag (non-profit, non-industrie, verbonden aan HMC)	Geen (naast stereotactische radiotherapie, behandel ik patiënten ook met fotonentherapie en protonentherapie). Het HMC krijgt de beschikking over een dedicated stereotactische radiotherapie apparaat, de ZAP-X, maar heeft dus ook de beschikking over reguliere fotonentherapie (en protonentherapie via het HollandPTC)	Geen	15-05-2026	geen

**Tabel 2 Gemelde (neven)functies en belangen expertisegroep**

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke Financiële Belangen	Persoonlijke Relaties	Extern Gefinancierd Onderzoek	Intell Belangen Reputatie	Overige Belangen	Datum	Acties
Angelika Mühlebner	Neuropatholoog, UMCU	geen	geen	geen	Epilepsie nederland epilepsie, geen onderwerp binnen het cluster [2026]	geen	geen	24-05-2022 herbevestigd in mei 2026	geen
Monique Anten	Neuroloog. MUMC	geen	geen	geen	geen	geen	geen	5-07-2023 herbevestigd in mei 2026	geen
Tessa van Dijk	Klinisch Geneticus bij het Erasmus MC	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	25-08-2025	geen
Edward Leter	Klinisch geneticus, Maastricht UMC+	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	26-08-2025	geen
Monique Baas	Verpleegkundig consulent Neuro-oncologie Leids Universitair Medisch Centrum	RINO opleidingen, eenmaal per jaar een dagdeel gastdocent opleiding Psychozociale Zorg voor Oncologieverpleegkundigen (les: communicatie en besluitvorming)	Geen	Geen	geen	Geen	Geen	18-08-2025	geen
Esther Habets	Klinisch neuropsycholoog, afdeling Medische Psychologie, Haaglanden Medisch Centrum in Den Haag. Omgvang: 0,89 FTE	Docent binnen de master 'Clinical neuropsychology' van de Universiteit Leiden; een keer per jaar hoorcollege verzorgen, betaald	Geen	Geen	* Stichting CCA - 'GRIP op vermoeidheid' Cognitive Behavioral therapy in treating severe fatigue in patients with primary brain tumors a RCT - Geen projectleider * LUMC - The long-term impact of immunotherapy and targeted therapy on outcomes in patients with brain metastases - Geen projectleider	Geen	geen	27-05-2024 herbevestigd in mei 2026	geen

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

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](#)).

5

Module	Uitkomst kwalitatieve raming	Toelichting
Nieuwe module: Verwijscriteria klinische genetica	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: Signalering en verwijzing voor psychosociale, neuropsychologische en neuropsychiatrische zorg	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.

## Module 3.3 Verwijscriteria klinische genetica

### Uitgangsvraag

Wat zijn de aandachtspunten rondom erfelijkheid bij patiënten met een glioom?

5

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Welke informatie dient te worden uitgevraagd bij de (familie)anamnese van de patiënt met een glioom en op welke zaken dient te worden gelet bij lichamelijk onderzoek, om te beoordelen of er aanwijzingen zijn voor erfelijke aanleg.
- In welke gevallen dient te worden overlegd met of verwezen naar een klinisch geneticus?

10

### Introduction (English)

In a subset of patients, gliomas may arise on the basis of an underlying hereditary predisposition. Identifying such a predisposition is clinically relevant, as it may influence treatment decisions, surveillance strategies, and risk assessment for both patients and their relatives. This module describes which elements of the patient's medical history, family history and physical examination should be assessed to identify potential indicators of a genetic susceptibility to glioma. Furthermore, it specifies the clinical criteria for consultation with or referral to a clinical geneticist.

15

### Aanbevelingen

*Voor de zorgverlener verantwoordelijk in het diagnostisch traject*

20

- Overweeg aanvullend immunohistochemisch onderzoek naar Lynch syndroom of NGS sequencing van de Lynch-genen op tumorweefsel bij patiënten met een IDH wildtype glioblastoom <50 jaar. Analyse middels moleculaire MSI is minder betrouwbaar voor de detectie van Lynch syndroom.
- Verwijs door naar een klinisch geneticus bij één of meer van de volgende criteria:
  - Patiënt met een glioom en een eerstegraadsverwant met een glioom, in ieder geval bij één van beiden een diagnose <50 jaar
  - Voorgeschiedenis van een glioom, Lynch syndroom-gerelateerde tumor\* of Li Fraumeni syndroom-gerelateerde tumor\*\* bij patiënt zelf danwel een duidelijke belaste familieanamnese hiervoor
  - Radiologisch beeld (liefst histologisch geverifieerd) van meerdere pilocytair astrocytomen (inclusief opticus gliomen) bij eenzelfde patiënt
  - Patiënt met glioom en huidafwijkingen passend bij NF1 (café au lait maculae, axillaire en/of inguinale freckling, neurofibromen)\*\*\*
  - Indien bij moleculaire diagnostiek op tumorweefsel sprake is van een mismatch repair deficiëntie of een andere mogelijke aanwijzing wordt gevonden voor een kiembaanaanleg, bij voorkeur na overleg in het Molecular Tumor Board (MTB)\*\*\*\*
- Overleg bij twijfel over of aan bovengenoemde criteria wordt voldaan laagdrempelig met een klinisch geneticus.

*\*Lynch syndroom-gerelateerde tumoren zijn: carcinoom van colon, endometrium, maag, dunne darm, pyelum, ureter, blaas, ovarium, galwegen en talgklier carcinoom.*

*\*\*Li Fraumeni syndroom-gerelateerde tumoren zijn: o.a. sarcoom, hersentumor, bijnierschorskanker, mammacarcinoom, leukemie*

*\*\*\* Bij een constitutionele mismatch repair deficiëntie (CMMRD) kunnen huidafwijkingen voorkomen die lijken op de huidafwijkingen bij NF1.*

Zie voor de exacte verwijscriteria: [Richtlijnen boekje Stichting opsporing erfelijke tumoren](#)

*\*\*\*\* In een MTB wordt aan de hand van verschillende leidraden beoordeeld of er een indicatie is voor verwijzing voor genetisch onderzoek, betreft [Leidraad voor verwijzing na DNA-onderzoek in \(tumor\)weefsel | Arts en Genetica](#)*

## Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

### Korte beschrijving relevante studies die antwoord geven op zoekvraag

5 Om een overzicht te geven van pathogene kiembaanvarianten bij volwassenen met gliomen, zijn vier recente studies beschreven.

10 **Opijnen 2025** onderzocht 98 patiënten met glioblastoom uit de Hartwig-database. De gemiddelde leeftijd was 61 jaar, met 70.4% mannen. Alleen patiënten met IDH-wildtype glioblastoom (n = 92) werden geïnccludeerd, en de analyse werd uitgevoerd met whole genome sequencing (WGS). Bij 11% van de patiënten (10/92) werd een pathogene germline-mutatie gevonden. De mutaties betroffen onder andere MSH6 (3.2%), PMS2 (5.4%), MSH2 (1.1%), NF1 (1.1%), BRCA1 (1.1%), medulloblastoma (SUFU) (1.1%). In deze studie werd geen informatie gerapporteerd over de familieanamnese.

15 **McDonald 2023** analyseerde 152 patiënten met glioblastoom die een operatie hadden ondergaan, met zowel DNA onderzoek in tumor als de kiembaan. Geïnccludeerd waren zowel IDH-wildtype gliomen (n = 84) als IDH-mutante gliomen (n = 42) en oligodendrogliomen, IDH-mutant met 1p/19q-codeletie (n = 26). De gemiddelde leeftijd was 52 jaar, 53,3% mannen. Sequencing werd uitgevoerd met targeted exome sequencing van kankergerelateerde genen. Pathogene germline-mutaties werden gevonden bij 9,9% van de patiënten (15/152). De mutaties betroffen onder andere BRCA2 (2.0%), MUTYH (2.0%), CHEK2 (2.0%), BRCA1 (1.3%), NF1 (0.66%), ATM (0.66%), MSH2 (0.66%), MSH3 (0.66%).  
20 Bij 33 % van de patiënten met een kiembaanaanleg was sprake van een eerdere kankerdiagnose passend bij de kiembaanvariant. 60% had een belaste familieanamnese voor tumoren, waarvan 20% een familielid had met een primaire hersentumor.

25 **Nandakumar 2025** includeerde een groot cohort van patiënten met een diagnose glioma/glioneuronal tumors die deelnamen aan een sequencingprotocol. In totaal werden 2.187 patiënten geanalyseerd, deels geanonimiseerd (n = 1.394) en deels niet-geanonimiseerd (n = 793). Het leeftijdsbereik was 0.2–94 jaar. Tumortypen waren: 64,9% glioblastoom IDH-wildtype, 17,4% IDH-mutant astrocytroom en 9,4% oligodendrogliomen IDH-mutant met 1p/19q-codeletie. De analyse werd uitgevoerd met matched tumor- en normale sequencing. Pathogene germline-mutaties werden gevonden bij 11% van de patiënten (250/2.187), met mutaties in onder andere BRCA2 (0,5%), TP53 (0.4%), NF1 (0.4%), CHEK2 (0.9%) en mismatch repair-genen (1.0%), waarvan 20 patiënten met Lynch syndroom en 2 patiënten met een constitutionele mismatch repair deficiëntie (CMMRD).

35 **Benusiglio 2023** includeerde een cohort van 1225 gliomen op volwassen leeftijd. De mediane leeftijd van diagnose was 50 (range 17-92) jaar. Gliomen met 1 of meer pathogene varianten in een MMR gen en verlies van eiwitexpressie werden als MMRd beschouwd. 9 gliomen waren MMRd (9/1225; 0.73%). De gemiddelde leeftijd van diagnose in deze groep was 35 jaar, en bij 8 van 9 werd de diagnose <50 jaar gesteld. 8 van de 9 tumoren van glioblastomen, IDH-wt, en één was een astrocytroom, IDH-mut. 1 van de 9 patiënten bleek een bekende diagnose Lynch syndroom (LS) te hebben (MSH2-aanleg), de overige 8 werden verwezen voor kiembaandiagnostiek. Pathogene germline mutaties werden gevonden in 5 van de 8 patiënten: MSH2 (3x), MLH1 (1x) en PMS2 (compound heterozygote mutaties, CMMRD diagnose). De mediane leeftijd van diagnose was 31 (range 22-47)jaar in de nieuwe LS cases.  
40 Nadien werd in een tweede cohort van 257 glioblastomen, verrijkt voor tumoren op jongere leeftijd, IHC gedaan voor de MMR genen. Hierbij werden nog 2 aanvullende MMRd tumoren geïdentificeerd, wat resulteert in een prevalentie van mismatch repair deficiency MMRd in IDH-wt gliomen <40 jaar van 12.5%, en van 2.6% in de leeftijdsgroep van 40-49 jaar.

50

Author, year	Patients characteristics	Sample tissue Sequencing method	Results	Comments
Opijnen, 2025	<p><u>N:</u> 98</p> <p><u>Age:</u> Mean: 61 years</p> <p><u>Sex</u> 70.4% (69/98) men</p> <p><u>Clinical setting</u> Patients identified from Hartwig database</p> <p><u>Type of gliomas</u> Most of the patients had a primary, isocitrate dehydrogenase (IDH) wildtype glioblastoma (93.9%, 92/98), while 6.1% (6/98) of the tumors had a somatic IDH mutation (classifying them as astrocytoma WHO grade 4). These six patients with an IDH1/2 mutation were excluded from further analysis.</p>	<p><u>Sampling tissue:</u> Blood + tumor</p> <p><u>Sequencing method:</u> WGS</p> <p><u>Panel</u> Manually curated list of genes (n = 170)</p>	<p><u>11% (10/92) patients with pathogenic germline mutation in genes (strongly) associated with glioblastoma:</u></p> <p><u>Overview germline mutations (high and moderate penetrance)</u> 12 Pathogenic Germline Variants (PGVs) were found: MSH6 (3x, 3.2%) PMS2 (5x, 5.4%, 2 patients with compound heterozygous variants, CMMRD) MSH2 (1x, 1.1%) NF1 (1x, 1.1%) BRCA1 (1x, 1.1%) medulloblastoma (SUFU) (1x, 1.1%)</p>	The authors declare no competing interests.
McDonald , 2023	<p><u>N:</u> 152</p> <p><u>Age:</u> Mean: 52 years</p> <p><u>Sex</u> 53.3% (81/152) men</p> <p><u>Clinical setting</u> Tumor specimens were surgically resected. Targeted exome sequencing for cancer-related genes was conducted and annotated by Tempus Labs Inc. for single nucleotide variants, indels, and translocations measured by hybrid capture next-generation sequencing.</p> <p><u>Type of gliomas</u> The majority of samples were GBM, IDH wild type (n = 84), followed by astrocytoma, IDH mutant gliomas (n = 42), and oligodendrogliomas IDH mutant with 1p/19q co-deleted (n = 26)</p>	<p><u>Sampling tissue:</u> Tumor AND saliva or blood</p> <p><u>Sequencing method:</u> Targeted exome sequencing for cancer-related genes</p> <p><u>Panel</u> a panel of previously established genes associated with hereditary cancer syndromes. Somatic Mutations Tested in Tumor n=755</p> <p>Fusion Genes Tested n=22</p> <p>Germline Genes Tested N=46</p>	<p><u>9.9% (15/152) patients with pathogenic germline mutation:</u></p> <p><u>Overview germline mutations (high and moderate penetrance)</u> BRCA2 (3x, 2.0%) MUTYH (3x, 2.0%) CHEK2 (3x, 2.0%) BRCA1 (2x, 1.3%) NF1 (1x, 0.66%) ATM (1x, 0.66%) MSH2 (1x, 0.66%) MSH3 (1x, 0.66%)</p>	Funding: National Institutes of Health [R01-CA217105 to B.D.], USA

<p>Nandakumar, 2025</p>	<p><u>N:</u> Anonymized: n=1394 Un-anonymized: n=793</p> <p><u>Age:</u> Range: 0.2-94 &gt; 39 years, n=1,454 (66.5%) age 15–39 years: n=510 (23.3%), &lt; 15 years: n=153 (7%).</p> <p><u>Sex</u> Not reported.</p> <p><u>Clinical setting</u> a prospectively collected cohort of patients of all ages who presented to Memorial Sloan Kettering Cancer Center for clinical care after being diagnosed with a glioma/GNT. patients underwent matched tumor and normal sequencing with MSK-IMPACT as part of a sequencing protocol,</p> <p><u>Type of gliomas</u> 64.9% had glioblastoma, IDH WT, 17.4% had an IDH mutant astrocytoma and 9.4% had an oligodendroglioma, IDH mutant and 1p/19q codeleted</p> <p><u>N:</u> -1225 treatment naive adult gliomas -257 treatment naive adult gliomas</p> <p><u>Age:</u> Range: 17-92y, mean age at diagnosis 50</p> <p><u>Sex</u> 58% male 42% female</p>	<p><u>Sampling tissue:</u> tumor</p> <p><u>Sequencing method:</u> matched tumor and normal sequencing</p> <p><u>Panel</u> MSK-IMPACT. well-established cancer predisposing genes (n=76–90)</p> <p><u>Sampling tissue:</u> Tumor and germline</p> <p><u>Sequencing method:</u> NGS and immunohistochemistry in tumor, Multigene panel testing in germline</p> <p><u>Panel</u> Tumor: panel including the most frequent glioma alterations + MRR genes, germline: MMR genes.</p>	<p><u>11% (250/2187) patients with pathogenic or likely germline mutation:</u></p> <p><u>Overview germline mutations (high and moderate penetrance)</u></p> <p>BRCA2 (11x; 0.5%), TP53 (8x; 0.4%) NF1 (8x; 0.4%) CHEK2 (21x, 0.9% excluding common variant I157T), the mismatch repair (MMR) genes (22x, 1.0%, of which 2 patients with CMMRD).</p> <p>Patients with germline mutations: 6/1225 (0.49%)</p> <p>Overview of germline mutations: MSH2 (4x) MLH1 (1X) PMS2, bi-allelic (CMMRD, 1x)</p>	<p><u>Conflicts:</u> Some authors have a consultant role in pharmaceutical companies.</p>
<p>Benusiglio, 2023</p>	<p><u>Clinical setting</u> A retrospectively collected cohort of treatment-naïve adult gliomas diagnosed by or referred to neuropathologists at Pitié-Salpêtrière Hospital, Sorbonne Université, Paris, between January 2017 And June 2022</p> <p><u>Type of gliomas:</u> -Glioblastoma, IDH-wt (46%) - Astrocytoma, IDH-mut 19% - Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q codeleted (12%) - Diffuse astrocytoma, IDH-wt not elsewhere classified (3%) - Diffuse midline glioma, H3K270altered (1%) - diffuse hemispheric glioma, G34 mutant (1%)</p>			

Het doel van de zoektocht was voornamelijk om een overzicht te verkrijgen, en niet om de zekerheid van het bewijs te evalueren. Daarom is er geen er geen GRADE-beoordeling toegepast op de resultaten.

5 Op basis van de vier geïncludeerde studies komen pathogene germline-varianten bij ongeveer 10–11% van volwassenen met gliomen voor (Opijnen,2025; McDonald, 2023; Nandukumar, 2025, Benusiglio 2023).

10 De werkgroep ziet een duidelijke relatie tussen pathogene kiembaan varianten in de Lynch-genen (MMR-genen) en het TP53-gen (Li-Fraumeni syndroom). Om die reden wordt geadviseerd om patiënten met zelf een eerdere tumor uit het Lynch-of Li-Fraumeni syndroom spectrum, of een duidelijk belaste familieanamnese hiervoor, te verwijzen naar een polikliniek Klinische Genetica. Indien sprake is van een IDH-wildtype glioblastoom onder de leeftijd van 50 jaar, lijkt er een verhoogde kans op Lynch syndroom te zijn en wordt tumorweefselonderzoek middels sequencing danwel immunohistochemisch onderzoek van de MMR genen ter overweging gegeven, zoals ook  
15 wordt aanbevolen door Benusiglio et al. Moleculaire MSI analyse is minder betrouwbaar voor het opsporen van Lynch syndroom. Ook is er reden om bij (laaggradige/pilocytaire) gliomen aan NF1 te denken, met name als er klinisch ook andere aanwijzingen zijn voor NF1 (zoals café-au-lait macula, freckling in de oksels of liezen en/of neurofibromen), of bij meerdere pilocytaire astrocytomen (inclusief opticus gliomen) bij eenzelfde patiënt. Constitutionele mismatch repair deficiëntie (CMMRD)  
20 is een zeer zeldzame aandoening. Het wordt veroorzaakt door bi-allelische (in beide kopieën van het gen) pathogene varianten in één van de Lynch syndroom genen. Hierbij is er een sterk verhoogd risico op verschillende vormen van kanker op jonge leeftijd, waaronder hooggradige gliomen, en kunnen huidafwijkingen (lijkend op de huidafwijkingen bij NF1) voorkomen.

25 In de geïncludeerde studies werden ook kiembaanvarianten in een aantal andere genen gevonden, zoals CHEK2, BRCA1 en BRCA2. Vooralsnog zijn er onvoldoende aanwijzingen voor een causaal verband tussen mutaties en deze genen en het voorkomen van gliomen. De werkgroep ziet vooralsnog geen reden hier specifieke aanbevelingen voor te formuleren anders dan reeds vermeld bij de aanbevelingen.

### 30 Waarden en voorkeuren van patiënten

Indien er een indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus bestaat, bespreekt de behandelaar deze mogelijkheid met de patiënt. De klinisch geneticus bespreekt de verschillende aspecten van het erfelijkheidsonderzoek, zoals de medische, psychosociale en mogelijke maatschappelijke consequenties, zodat de patiënt een weloverwogen besluit kan nemen ten aanzien van eventueel  
35 DNA-onderzoek.

### Kostenaspecten

Het doel van klinisch genetisch onderzoek in dit kader is het detecteren van patiënten met een erfelijk tumorsyndroom. Indien sprake is van een erfelijke predispositie, leidt dit tot mogelijkheden voor  
40 verder familieonderzoek en voor het vroegtijdig opsporen van kanker bij familieleden. De kosten van het erfelijkheidsonderzoek moeten worden gezien in verhouding tot de mogelijkheid van preventie en derhalve de verwachte kostenbesparingen bij vroege detectie van kanker. Er zijn geen kosten-effectiviteitsstudies specifiek voor erfelijkheidsonderzoek bij gliomen bekend bij de werkgroep.  
45

### Gezondheidsgelijkheid ((health) equity/equitable)

Bekend is dat mensen met een lagere sociaal-economische status minder vaak naar de klinische genetica worden verwezen. Er zijn binnen de klinisch genetische praktijk wel initiatieven om de klinisch genetische zorg toegankelijker te maken (zoals mainstreaming bij borstkanker patiënten).  
50

### Aanvaardbaarheid

Verwijzing gebeurt altijd in overleg met de patiënt. Daarom is de aanbeveling aanvaardbaar.  
55

#### Haalbaarheid

De haalbaarheid van de beschreven interventie hangt af van de bereidheid de module toe te passen. De interventie lijkt wel haalbaar. Omdat het een nieuwe module betreft, zal het enige tijd duren voordat alle betrokken zorgverleners zich bewust zijn van de module en routine hebben bij de

5 toepassing hiervan.

## Literatuur

Benusiglio PR, Elder F, Touat M, Perrier A, Sanson M, Colas C, Guerrini-Rousseau L, Tran DT, Trabelsi N, Carpentier C, Marie Y, Adam C, Bernier M, Cazals-Hatem D, Mokhtari K, Tran S, Mathon B, Capelle L, Dhooge M, Idbaih A, Alentorn A, Houillier C, Dehais C, Hoang-Xuan K, Cuzzubbo S, Carpentier A, Duval A, Coulet F, Bielle F. Mismatch Repair Deficiency and Lynch Syndrome Among Adult Patients With Glioma. *JCO Precis Oncol*. 2023 May;7:e2200525. doi: 10.1200/PO.22.00525. PMID: 37262394.

[Richtlijn Erfelijke darmkanker: Lynch syndroom, polyposis en familiair darmkanker - Richtlijn - Richtlijnenendatabase](#)

McDonald MF, Prather LL, Helfer CR, Ludmir EB, Echeverria AE, Yust-Katz S, Patel AJ, Deneen B, Rao G, Jalali A, Dhar SU. Prevalence of pathogenic germline variants in adult-type diffuse glioma. *Neuro-Oncology Practice*. 2023 Oct 1;10(5):482-90.

Nandakumar S, Mehine M, Kemel Y, Bandlamudi C, Mandelker D, Rosenblum MK, Bale T, Karajannis MA, Sait SF, Elmore KB, Therkelsen KE. Prospective characterization of germline variants in patients with gliomas and glioneuronal tumors. *Acta Neuropathologica*. 2025 Sep 12;150(1):27.

van Opijnen MP, Van Valkengoed DR, De Ligt J, De Vos FY, Broekman ML, Cuppen E, Koster R. Whole genome sequencing-based analysis of genetic predisposition to adult glioblastoma. *NPJ Genomic Medicine*. 2025 Oct 30;10(1):70.

VKGN: Stichting Opsporing Erfelijke tumoren (2022). Erfelijke en familiale tumoren: richtlijnen voor diagnostiek en preventie. Beschikbaar via: [Richtlijnen boekje Stichting opsporing erfelijke tumoren](#)

## Module 10.2 Signalering en verwijzing voor psychosociale, neuropsychologische en neuropsychiatrische zorg bij gliomen

### Uitgangsvraag

- 5 Op welke momenten in het zorgtraject van patiënten met gliomen is, op basis van screening en monitoring van klachten, verwijzing naar een (klinisch) neuropsycholoog en/of psychiater geïndiceerd, aanvullend op de standaard verleende psychosociale zorg?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- 10 1. Op welke manier kunnen neurocognitieve, -psychologische en -psychiatrische symptomen gemonitord worden gedurende het ziekteproces, naast de standaard geboden psychosociale zorg vanuit de primaire zorgverleners en ondersteuners? Welke screeningsinstrumenten kunnen hierbij ingezet worden?
- 15 2. In welke situaties dient verwijzing naar een (klinisch) neuropsycholoog, psychiater en/of andere gespecialiseerde psychosociale (para)medische zorgverlener te worden overwogen, als aanvulling op de basale psychosociale zorg?

### Introductie

- 20 Patients with glioma and their caregivers experience high levels of psychosocial stress due to the severe impact of the disease on physical, cognitive, emotional, and social functioning. Psychosocial care—including support, screening, and, when needed, specialized psychological or psychiatric treatment—is therefore an essential part of standard care.

- 25 Neuropsychological and neuropsychiatric symptoms are common, multifactorial, and require timely recognition and a multidisciplinary biopsychosocial approach to optimize quality of life and outcomes. Early identification, diagnosis, and treatment are essential, with timely consultation and—if indicated—co-management by a (clinical) neuropsychologist and/or psychiatrist. As these symptoms may occur throughout the disease course and relate to multiple disease-related factors, continuous screening is necessary.

- 30 This module therefore addresses the identification and referral for psychosocial, neuropsychological, and neuropsychiatric care in glioma patients.

### Aanbeveling(en)

- 35 Rationale van de aanbeveling

Psychosociale zorg:

In de kwaliteitscriteria van de LWNO is zorgvuldig vastgelegd op welke wijze screening op psychosociale last dient plaats te vinden en op hoe psychosociale zorg wordt geboden. Naar deze criteria wordt verwezen, aanvullende aanbevelingen worden in deze module niet geformuleerd.

40

Neuropsychologische en neuropsychiatrische zorg:

De aanbevelingen zijn primair gericht op de organisatie van zorg, adequate screening en tijdige verwijzing naar een gespecialiseerd zorgverlener, rekening houdend met de variatie in organisatiestructuur tussen neuro-oncologische centra. Het formuleren van specifieke inhoudelijke behandeladviezen valt buiten het bestek van deze module, daarvoor wordt verwezen naar bestaande (neuro)psychologische en psychiatrische richtlijnen.

45

Relevante richtlijnen zijn onder andere:

- 50
- Richtlijn Neuropsychiatrische gevolgen na NAH bij volwassenen (cluster Acute Neurologie);
  - Richtlijn Neuropsychologische revalidatie (NIP);
  - Richtlijn Depressie in palliatieve fase (NVvP)
  - Richtlijn Angst in palliatieve fase (NVvP)
  - Richtlijn Delier in palliatieve fase (NVKG)
  - Neuropsychologische behandelprotocollen via: [www.neuropsychologischebehandeling](http://www.neuropsychologischebehandeling)

Eindoordeel:

Aanbevelingen: Sterke aanbeveling voor (Doen)

**Psychosociale zorg (zie ook [kwaliteitscriteria Neuro-oncologie, LWNO](#)):**

Screen systematisch op psychosociale last, vlak na diagnose en tenminste eenmaal in de eerste drie maanden na diagnose, en biedt basale psychosociale zorg voor patiënten en hun naasten. Deze zorg kan geboden worden door hoofdbehandelaar, neuro-oncologieverpleegkundige/verpleegkundig specialist en/of huisarts;

Verwijs, indien geïndiceerd, naar een gespecialiseerde psychosociale en/of andere (para)medische zorgverlener.

**Neurocognitieve en neuropsychiatrische zorg:**

Vraag actief naar neurocognitieve en neuropsychiatrische symptomen bij patiënten en/of naasten en observeer hierop, gedurende het gehele ziekteproces.

Gebruik als aanvulling op de (hetero-)anamnese en observaties desgewenst één of een combinatie van screeningsinstrumenten (zie de bruikbare instrumenten in de overwegingen) om neurocognitieve en neuropsychiatrische symptomen systematisch in kaart te brengen.

Overleg met of verwijs naar (klinisch)neuropsycholoog en/of psychiater wanneer er sprake is van:

- Aanwijzingen voor neuropsychologische en of neuropsychiatrische symptomen in de (hetero-)anamnese of bij observatie;
- Hoge scores op de gebruikte screeningsinstrumenten;
- Hoge lijdensdruk bij patiënte en/of naasten;
- Een (dreigende) onveilige situatie als gevolg van neurocognitieve en/of neuropsychiatrische symptomen;
- Situaties waarin optimale tumorbehandeling niet mogelijk is vanwege gedrags- of complianceproblemen, inclusief vragen rondom wilsbekwaamheid.

Betrek een (klinisch) neuropsycholoog, psychiater en/of andere gespecialiseerde psychosociale (para)medische zorgverlener bij het multidisciplinair overleg neuro-oncologie bij patiënten met (verdenking op) neurocognitieve en/of neuropsychiatrische problematiek.

**5 Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)**

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten & Kwaliteit van bewijs

Gezien deze module primair gericht op de organisatie van zorg, adequate screening en tijdige

verwijzing naar een gespecialiseerd zorgverlener, is er geen literatuursearch uitgevoerd. De aanbevelingen voor psychosociale zorg is gebaseerd op [de Kwaliteitscriteria neuro-oncologie \(LWNO, 2024\)](#). De aanbevelingen voor neuropsychologische en neuropsychiatrische zorg zijn gebaseerd op bevindingen en ervaringen uit de praktijk van gespecialiseerde professionals (expert based).

10

Belang van psychosociale Zorg

Een glioom is een ingrijpende diagnose voor patiënten en hun naasten. De overlevingsduur is beperkt en de impact van de ziekte en behandeling op fysiek, cognitief, emotioneel en sociaal functioneren is groot. Een groot deel van de patiënten met een primaire hersentumor - tot 74% - ervaart gedurende de ziekteduur perioden van psychosociale stress (Boele et al; 2014; Randazzo & Peters; 2016). Naasten van patiënten met een glioom ervaren eveneens hoge niveaus van psychosociale stress (tot 85%), hoger dan bij naasten van andere groepen kankerpatiënten (Randazzo & Peters, 2016). Hoge psychosociale stress hangt samen met het optreden van neuropsychiatrische symptomen (oa. verwardheid, delier, hallucinaties en agressief gedrag) en hoge mate van afhankelijkheid door fysieke, communicatieve en cognitieve beperkingen (Minaya Flores et al, 2014). Gezien de hoge psychosociale belasting is psychosociale zorg voor glioompatiënten en hun naasten een essentieel onderdeel gedurende het gehele ziekteproces. Dit is vastgelegd in de kwaliteitscriteria neuro-oncologie van de Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO), waarin de screening naar psychosociale last en het bieden van basale psychosociale zorg beschreven als standaardzorg.

15

20

25

5 Psychosociale zorg is een overkoepelende term die bestaat uit twee componenten: (1) psychosociale ondersteuning, gericht op emotionele en praktische ondersteuning bij relatief eenvoudige problemen van psychische en sociale aard, en (2) psychologische zorg, gericht op het diagnosticeren en behandelen van complexe psychische klachten en stoornissen. De wijze waarop psychosociale zorg bij somatische ziekten dient te worden geboden, inclusief aandacht voor psychosociaal welbevinden van naasten, is beschreven in [de Kwaliteitsstandaard Psychosociale zorg bij somatische aandoeningen](#) (VWS, 2019).

10 Naast stress, gevoelens van somberheid en zorgen als gevolg van een ingrijpende diagnose en behandeling, ervaren veel patiënten met een glioom symptomen die specifiek het gevolg zijn van hersenletsel door de tumor en/of behandeling. Te denken valt aan cognitieve stoornissen, gedragsveranderingen en depressieve stoornis. Deze veelal complexe en soms ernstige neuropsychologische en neuropsychiatrische symptomen behoeven specialistische (neuro)psychologische en/of psychiatrische diagnostiek en behandeling bovenop de reeds geboden psychosociale zorg.

#### Belang van neuropsychologische en neuropsychiatrische zorg

20 Verschillende studies laten zien dat patiënten met een glioom frequent neuropsychologische en neuropsychiatrische symptomen, zoals cognitieve dysfunctie (23–90%), psychose (22%), depressie (16–41%), angst (24–48%), ontremming/manie en persoonlijkheidsveranderingen (8–67%) (Zuchella et al., 2013; Boone et al., 2016; Van der Meer et al., 2023; Boele et al., 2015; Zwinkels et al., 2016).

25 Deze symptomen kunnen verschillende oorzaken hebben (McDougall et al., 2023; Jenkins et al., 2016), waaronder:

- een (existentiële) reactie op de ingrijpende diagnose;
- een direct gevolg van de tumor, zoals tumorlocatie, ziekteprogressie, verhoogde intracraniale druk en oedeemvorming;
- een gevolg van de tumorbehandeling, zoals resectie, radiotherapie, chemotherapie en het gebruik van anti-epileptica of corticosteroiden;
- een gevolg van pre-existente psychiatrische stoornis
- overige patiëntgebonden en psychosociale factoren, zoals eerdere traumatische ervaringen, verslavingsgevoeligheid en familiale of sociale context;
- combinatie van bovenstaande

35 Gezien de veelal multifactoriële oorzaken is een benadering volgens het biopsychosociaal model een vereiste, waarbij alle relevante lichamelijke, psychische en sociale factoren in kaart worden gebracht voor de behandeling.

40 Gedragsveranderingen bij een hersentumor kunnen leiden tot een suboptimale tumorbehandeling, bijvoorbeeld door het niet kunnen opvolgen van instructies of verminderde therapietrouw. Depressie is geassocieerd met significant kortere overlevingsduur, met name bij hooggradige gliomen (Shi et al 2018). Een depressieve stoornis wordt echter vaak niet herkend en daardoor vermoedelijk onderbehandeld (Finze et al; 2023, Pranckeviciene et al 2015).

45 Tijdige herkenning, diagnostiek en behandeling van neuropsychologische en neuropsychiatrische symptomen bij glioompatiënten zijn dan ook van groot belang. Indien er aanwijzingen zijn voor dergelijke symptomen, is tijdige consultatie en - indien geïndiceerd - medebehandeling van een (neuro-)psycholoog en/of psychiater essentieel.

#### 50 Overlap tussen psychosociale en neuropsychologische/neuropsychiatrische zorg

55 Psychosociale zorg en neuropsychologische/neuropsychiatrische zorg zijn twee verschillende domeinen, die echter ook overlap hebben. Basale psychosociale zorg richt zich op reactieve emotionele stress als gevolg van de ziekte en behandeling, terwijl neurocognitieve en neuropsychiatrische zorg zich richt op ernstigere problematiek op het gebied van cognitie, stemming,

gedrag en persoonlijkheid. Psychosociale klachten kunnen verergeren uiteindelijk gespecialiseerde behandeling van een psycholoog of psychiater noodzakelijk is.

#### Inzet van psychosociale zorg

5 Screening op behoefte aan psychosociale zorg en de basale psychosociale begeleiding worden voornamelijk uitgevoerd door verpleegkundig specialisten neuro-oncologie of neuro-oncologisch verpleegkundigen. Zij zijn ook bij voorkeur een vast aangespreekpunt voor patiënt gedurende de gehele behandeling. Desondanks ervaren 25-50% van de patiënten tijdens de behandeling of follow-up fase, ernstige emotionele klachten waarvoor verwijzing naar een gespecialiseerde psychosociale en/of andere (para)medische hulpverlener nodig is ([Kwaliteitscriteria Neuro-Oncologie, LWN](#)). Dit geldt ook voor ondersteuning van naasten en aandacht voor het welzijn van jonge kinderen binnen het gezin, voor zover van toepassing. Psychosociale interventies gericht op psycho-educatie aan naasten bij gedragsproblemen en persoonlijkheidsveranderingen, hebben geleid tot een significante afname van de ervaren stress (McDougall et al; 2023).

15

#### Inzet van neuropsychologische en neuropsychiatrische zorg

Neuropsychologische en –psychiatrische symptomen beperken de kwaliteit van leven van glioompatiënten en hun naasten (vd Meer et al 2023, Golla et al 2014, Geng et al 2018; Tallant et al 2023). Diagnostiek en behandeling van deze symptomen bij patiënten met een glioom is specifieke inhoudelijke expertise vereist van (klinisch)psycholoog, (klinisch) neuropsycholoog of psychiater. De oorzaken zijn veelal multifactorieel en een holistische benadering - zoals het biopsychosociaal model - is noodzakelijk. Hierdoor is de behandeling per patiënt verschillend. Protocollaire behandeling volgens de richtlijn niet-aangeboren hersenletsel (NAH) is niet passend voor glioompatiënten omdat hierin onvoldoende rekening wordt gehouden met de specifieke complexiteit van het ziektebeeld en de multifactoriële oorzaken.

20

25

Neuropsychologische en neuropsychiatrische symptomen kunnen gedurende het gehele ziekteproces optreden en gerelateerd zijn aan diverse ziekte-gerelateerde factoren. Continue aandacht voor deze symptomen is dan ook noodzakelijk. Naast de (hetero-)anamnese en observatie, kunnen ter ondersteuning diverse screeningslijsten gebruikt worden, bijvoorbeeld:

30

- Gespreksagenda Hersentumoren - screening op psychosociale en praktische problemen voor patiënten met een hersentumor en hun naasten;
- Lastmeter - detecteren last diverse ziekte-gerelateerde symptomen en behoefte aan ondersteuning;
- EORTCQLQ-C30 en iADL-BN32 - in kaart brengen van algemene en ziekte-specifieke aspecten en de invloed hiervan op dagelijks functioneren en kwaliteit van leven;
- Neuropsychiatric Inventory (NPI) - signalering neuropsychiatrische symptomen en impact voor mantelzorgers;
- Signaleringslijst NAH - in kaart brengen van klachten op het gebied van cognitie, vermoeidheid, emoties en gedrag;
- Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - objectiveren van cognitieve stoornissen; *Bij twijfel of milde problematiek is aanvullend formeel neuropsychologisch onderzoek geïndiceerd.*
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) - screening op depressie- en angstklachten bij patiënten met lichamelijke klachten
- Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) - screening depressieklachten.

35

40

45

De Neuropsychiatric Inventory is niet gevalideerd voor glioompatiënten, waardoor de interpretatie van de scores met enige terughoudendheid moet gebeuren.

50

Gebruik van screeningslijsten kunnen mogelijk ondersignalering en -behandeling verbeteren. Er kan dan ook overwogen worden om het gebruik van screeningslijsten een vast onderdeel te maken van het poliklinisch zorgpad. Overweeg het gebruik van screeningslijsten in ieder geval bij patiënten met depressieve stoornis of angststoornis in de voorgeschiedenis of bij vermoeden van aanwezigheid van neuropsychologische en/of neuropsychiatrische symptomen.

55

5 Het gebruik van zelf-invullijsten beperken de extra belasting van screeningslijsten op de zorgverleners. Cognitieve en/of fysieke beperkingen als gevolg van het glioom kunnen het invullen van een vragenlijst bemoeilijken. Anamnese, heteroanamnese van naasten en eigen observaties bij controleafspraken blijven dan ook belangrijkste manieren om neuropsychologische en -psychiatrische comorbiditeit te detecteren.

Verwijzing naar en inzet van de verschillende specialismen

10 Vanwege de hoge prevalentie van neuropsychologische en neuropsychiatrische symptomen is de mogelijkheid van consultatie van en verwijzing naar een (klinisch) neuropsycholoog en/of psychiater een vereiste wanneer er aanwijzingen zijn voor dergelijke symptomen. Wanneer verwijzing binnen de eigen organisatie niet mogelijk is, of hier niet de juiste zorg beschikbaar is, kan gekozen worden voor verwijzing naar een externe organisatie, zoals POH-GGZ of GGZ-instelling.

15 Het is mogelijk dat meerdere specialismen betrokken zijn bij de behandeling van een patiënt. Bij voorkeur wordt integrale, gezamenlijke behandeling geboden, ook wanneer externe hulpverleners betrokken zijn. Bij voorkeur gebeurt de verwijzing dan ook door vanuit neuro-oncologisch behandelteam en wordt huisarts over de verwijzing geïnformeerd.

20 Door interprofessionele samenwerking, bijvoorbeeld door (neuro-)psycholoog en/of psychiater structureel te betrekken bij het multidisciplinair overleg (MDO) neuro-oncologie, kan tijdige medebehandeling bevorderd en integrale zorg vergemakkelijkt worden.

Dit leidt tevens tot kennisoverdracht tussen betrokken disciplines, wat de kwaliteit van zorg en tijdige signalering van neuropsychologische en neuropsychiatrische symptomen op de langere termijn kan verbeteren.

25 De volgende zorgverleners kunnen betrokken worden:

- Een (klinisch) psycholoog is geïndiceerd bij eenvoudige klachten ikv psychosociale zorg, of bij complexe psychische klachten waarvoor psychotherapeutische interventies noodzakelijk zijn.
- Een (klinisch) neuropsycholoog is gespecialiseerd in neurocognitieve stoornissen en wordt ingezet bij cognitieve problemen en/of gedragsveranderingen als gevolg van niet-aangeboren hersenletsel.
- Betrokkenheid van een psychiater is geïndiceerd voor diagnostiek en indicatiestelling voor psychofarmaca bij complexe problematiek of ernstige neuropsychiatrische symptomen.

35 Overweeg organisatie van een extra MDO wanneer er sprake is van complexe problematiek en noodzaak voor uitgebreidere bespreking van patiënt(en).

40 Met name bij patiënten met hooggradige gliomen zijn lange wachtlijsten ongewenst, vanwege de korte overlevingsduur. Verwijsafspraken met (medische) psychologie of (ziekenhuis-)psychiatrie kunnen helpend zijn bij het bieden van tijdige zorg.

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

45 Niet alle patiënten en/of naasten staan open voor psychosociale zorg of medebehandeling van een (klinisch)neuropsycholoog of psychiater. Daarnaast kan de betrokkenheid van een extra hulpverlener of het plannen van extra zorgafspraken als belastend ervaren worden door patiënt of naasten.

Verwijzing naar een (klinisch)neuropsycholoog of psychiater dient dan ook in goede samenspraak met patiënt en naasten gedaan te worden.

Kostenaspecten

50 Medebehandeling van (klinisch) neuropsycholoog of psychiater kan worden bekostigd via de DOT-DBC of het Zorgprestatie-model (ZPM). De betrokkenheid van een extra hulpverlener gaat gepaard met hogere zorgkosten. Verwacht wordt dat een deel van de zorg- en tijdsinvestering wordt overgenomen van de neuro-oncologische behandelaren, waardoor de netto kostenstijging beperkt blijft. Een kosten-batenanalyse is niet uitgevoerd.

55 Gelijkheid ((health)equity/equitable)

Screening op behoefte aan psychosociale zorg en op de aanwezigheid van neurocognitieve en neuropsychiatrische symptomen dient een structureel onderdeel te zijn van de behandeling van elke

5 patiënt met een glioom. Patiënten met hogere gezondheidsvaardigheden zullen eerder geneigd zijn psychische klachten bespreekbaar te maken of zelf om een verwijzing te verzoeken, vergeleken met patiënten met beperkte gezondheidsvaardigheden. Door de behandelaren actief te laten screenen op neuropsychiatrische symptomen - in plaats van reactief te verwijzen op basis van een hulpvraag van patiënt/mantelzorgers, is aannemelijk dat de gelijkheid in de behandeling wordt bevorderd.

Aanvaardbaarheid:

*Ethische aanvaardbaarheid*

10 De aanbevelingen roepen geen ethische dilemma's op en worden daarmee aanvaardbaar geacht.

*Duurzaamheid*

Bij deze module speelt duurzaamheid geen directe rol.

Haalbaarheid

15 De haalbaarheid van de aanbevelingen verschilt per neuro-oncologisch centrum. Uit inventarisatie blijkt dat medebehandeling van een, GZ-psycholoog, (klinisch) neuropsycholoog of psychiater een niet in alle centra intern beschikbaar is. Hoewel betrokkenheid van een klinisch neuropsycholoog de voorkeur heeft, kan als alternatief diagnostiek en behandeling door een (neuro)psycholoog met expertise in niet-aangeboren hersenletsel worden geboden. Bij noodzaak tot externe verwijzing, kunnen lange wachtlijsten tijdige behandeling belemmeren. Wachtlijsten van meerdere maanden zijn ongewenst, met name bij patiënten met hooggradig glioom. Ketenzorgafspraken die snelle medebehandeling van een (klinisch)neuropsycholoog en/of psychiater mogelijk maken, kunnen hieraan een belangrijke bijdrage leveren.

20

## Literatuur

Boele FW, Klein M, Reijneveld JC, Verdonck-de Leeuw IM, Heimans JJ. Symptom management and quality of life in glioma patients. *CNS Oncol*. 2014 Jan;3(1):37-47. doi: 10.2217/cns.13.65. PMID: 25054899; PMCID: PMC6128201.

Boele FW, Rooney AG, Grant R, Klein M. Psychiatric symptoms in glioma patients: from diagnosis to management. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Jun 10;11:1413-20. doi: 10.2147/NDT.S65874. PMID: 26089669; PMCID: PMC4467748.

Boone M, Roussel M, Chauffert B, Le Gars D, Godefroy O. Prevalence and profile of cognitive impairment in adult glioma: a sensitivity analysis. *J Neurooncol*. 2016 Aug;129(1):123-30. doi: 10.1007/s11060-016-2152-7. Epub 2016 May 30. PMID: 27241133.

Finze A, Deleanu L, Weiss C, Ratliff M, Seiz-Rosenhagen M. Depression in brain tumor patients-early detection and screening. *Support Care Cancer*. 2023 May 16;31(6):339. doi: 10.1007/s00520-023-07785-5. PMID: 37191815; PMCID: PMC10188424.

Geng HM, Chuang DM, Yang F, Yang Y, Liu WM, Liu LH, Tian HM. Prevalence and determinants of depression in caregivers of cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(39):e11863. doi: 10.1097/MD.00000000000011863. PMID: 30278483; PMCID: PMC6181540.

Golla H, Ale Ahmad M, Galushko M, Hampf J, Maarouf M, Schroeter M, Herrlinger U, Hellmich M, Voltz R. Glioblastoma multiforme from diagnosis to death: a prospective, hospital-based, cohort, pilot feasibility study of patient reported symptoms and needs. *Support Care Cancer*. 2014 Dec;22(12):3341-52. doi: 10.1007/s00520-014-2384-z. Epub 2014 Aug 19. PMID: 25135840.

Jenkins LM, Drummond KJ, Andrewes DG. Emotional and personality changes following brain tumour resection. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2016 Jul 1;29:128-32.

McDougall E, Breen LJ, Nowak AK, Dhillon HM, Halkett GKB. Psychosocial interventions for personality and behavior changes in adults with a brain tumor: A scoping review. *Neurooncol Pract*. 2023 Jun 13;10(5):408-417. doi: 10.1093/nop/npad031. PMID: 37720389; PMCID: PMC10502785.

van der Meer PB, Dirven L, Hertler C, Boele FW, Batalla A, Walbert T, Rooney AG, Koekkoek JAF. Depression and anxiety in glioma patients. *Neurooncol Pract*. 2023 Apr 20;10(4):335-343. doi: 10.1093/nop/npad019. PMID: 37457222; PMCID: PMC10346395.

Minaya Flores P, Berbis J, Chinot O, Auquier P. Assessing the quality of life among caregivers of patients with gliomas. *Neurooncol Pract*. 2014 Dec;1(4):191-197. doi: 10.1093/nop/npu027. Epub 2014 Oct 16. PMID: 26034632; PMCID: PMC4369720.

Pranckeviciene A, Bunevicius A. Depression screening in patients with brain tumors: a review. *CNS Oncol*. 2015;4(2):71-8. doi: 10.2217/cns.14.60. PMID: 25768331; PMCID: PMC6093018.

Randazzo D, Peters KB. Psychosocial distress and its effects on the health-related quality of life of primary brain tumor patients. *CNS Oncol*. 2016 Oct;5(4):241-9. doi: 10.2217/cns-2016-0010. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27397796; PMCID: PMC6040083.

Rooney AG, McNamara S, Mackinnon M, Fraser M, Rampling R, Carson A, Grant R. Screening for major depressive disorder in adults with cerebral glioma: an initial validation of 3 self-report instruments. *Neuro Oncol*. 2013 Jan;15(1):122-9. doi: 10.1093/neuonc/nos282. Epub 2012 Dec 9. PMID: 23229997; PMCID: PMC3534425.

Shi C, Lamba N, Zheng LJ, Cote D, Regestein QR, Liu CM, Tran Q, Routh S, Smith TR, Mekary RA, Broekman MLD. Depression and survival of glioma patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Sep;172:8-19. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.06.016. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29957299.

Tallant, James, Pakzad-Shahabi, Lillie, Lambert, Sylvie D., Williams, Matthew, Wells, Mary, Quality of Life in Caregivers of Patients with Brain Tumours: A Systematic Review and Thematic Analysis, *European Journal of Cancer Care*, 2023, 2882837, 12 pages, 2023. <https://doi.org/10.1155/2023/2882837>

Zucchella C, Bartolo M, Di Lorenzo C, Villani V, Pace A. Cognitive impairment in primary brain tumors outpatients: a prospective cross-sectional survey. *J Neurooncol*. 2013 May;112(3):455-60. doi: 10.1007/s11060-013-1076-8. Epub 2013 Feb 16. PMID: 23417320.

Zwinkels H, Dirven L, Vissers T, Habets EJJ, Vos MJ, Reijneveld JC, van den Bent MJ, Taphoorn MJB. Prevalence of changes in personality and behavior in adult glioma patients: a systematic review. *Neurooncol Pract*. 2016 Dec;3(4):222-231. doi: 10.1093/nop/npv040. Epub 2015 Sep 29. PMID: 31386058; PMCID: PMC6657393.

# 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.

10

## **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.

15

## **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.

20

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

<https://www.kanker.nl/algemene-onderwerpen/wat-is-kanker/uitzaaiingen/uitzaaiingen-in-de-hersenen>

25 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](#)

## 30 **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.

35

## Herziening 2026:

40 3.7 Frequentie neurologische en radiologische follow-up hersenmetastasen

4.8 Systemische therapie hersenmetastasen melanoom

4.10 Veiligheid continueren systemische therapie tijdens RT

## Herziening 2025:

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

10

### Clusterstuurgroep

15

- Dhr. dr. Walter Taal, neuroloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; NVN
- Dhr. prof. dr. Joost Verhoeff, radiotherapeut-oncoloog, Amsterdam UMC, Amsterdam; NVRO (tot nov 2025)
- Dhr. dr. Jaap Zindler radiotherapeut-oncoloog, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag; NVRO (vanaf dec 2025)
- Dhr. Hugo van Bers, ervaringsdeskundige; Hersenletsel.nl (tot feb 2026)
- Dhr. John de Bruin, ervaringsdeskundige; Hersenletsel.nl (vanaf maart 2026)
- Mevr. dr. Anouk van der Hoorn, radioloog, Groningen UMC, Groningen; NVvR
- Mevr. dr. Dieta Brandsma, neuroloog, Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam; NVN
- Dhr. dr. Rishi Nandoe Tewarie, neurochirurg, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag; NVvN
- Mevr. dr. Esther Baptist, psychiater, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag; NVvP

20

25

### Clusterexpertisegroep

30

- Mevr. dr. Marthe Paats, longarts, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; NVALT
- Mevr. dr. Monique Anten, neuroloog, Maastricht UMC, Maastricht; NVN
- Mevr. prof. Dr. Karin van der Rijt, Internist-oncoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; NIV
- Mevr. dr. Sevim Uzun, longarts, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag; NVALT
- Mevr. dr. Laura Merckel, Isala, Zwolle; NVRO
- Mevr. Dr. Maureen Aarts Internist-Oncoloog, Maastricht UMC, Maastricht; NIV
- Dhr. prof. dr. Fons van den Eertwegh, Medisch Oncoloog, Amsterdam UMC, Amsterdam; NIV
- Dhr. dr. Filip de Vos, internist-oncoloog, Utrecht UMC, Utrecht; NIV
- Mevr. dr. Anja Gijtenbeek, neuroloog, Radboudumc, Nijmegen; NVN
- Mevr. dr. Ingeborg Bosma, neuroloog, Groningen UMC, Groningen; NVN
- Mevr. prof. Dr. Marion Smits, radioloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; NVvR
- Mevr. dr. Nelleke Tolboom, Nucleair Geneeskundige, Utrecht UMC, Utrecht; NVVG

35

### Met ondersteuning van

40

- 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

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](mailto:secretariaat@kennisinstituut.nl).

### 5 Clusterstuurgroepleden

Tabel 3 Gemelde (neven)functies en belangen stuurgroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke_Financiële Belangen	Persoonlijke_Relaties	Extern Gefinancierd Onderzoek	Intell Belangen Reputatie	Overige Belangen	Datum	Acties
Anja Gijtenbeek	Neuroloog Radboudumc Nijmegen	Geen	Geen	geen	geen	geen	geen	14-06-2023 herbevestigd in mei 2026	geen
Anouk van der Hoorn	Neuro/hoofd-hals radioloog UMCG Groningen (1.0 fte)	Honorary visiting senior research fellow at the Brain Tumour Imaging Laboratory, University of Cambridge and Addenbrooke's hospital, Cambridge, United Kingdom; 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 (NVvR) Research subdivision; Secretary	geen	geen	1. ZonMw VENI Imaging radiotherapy-induced brain injury using advanced MRI and PET. projectleider 2. Leading the change Zorgevaluatie naar de rol van perfusie MRI in hersentumoren 3. 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 4. UMCG JSM Multimodal imaging of brain tumors, treatment planning, prognostication and treatment follow-up 5. GSMS grant Skeletal muscle mass as a imaging biomarker to predict outcome in patients with head and neck cancer  Aanvullend financier/ titel. <b>Op allen projectleider=nee.</b> 6. GSMS /Radiotherapy-induced cognitive impairments: A multimodal approach to	Nee	nee	30-05-2022 herbevestigd in mei 2026	Geen [geen onderwerp binnen cluster (2026)]

		<p>and executive committee</p> <p>Dutch Working Group Head and Neck Tumors (NWHHT) section diagnostic imaging; 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</p>			<p>determine adverse effects of radiotherapy on the healthy brain’.</p> <p>7. UMCG JSM/ Exploring the association of molecular and cellular microenvironmental markers with pseudoprogression and treatment response in glioblastoma and brain metastases</p> <p>8. Catharine Heerdt/ Subarachnoid haemorrhage, imaging, cognition and outcome of neuropsychological functioning</p> <p>9. 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 [geen onderwerp binnen cluster (2026)].</p> <p>10. Glioma Education Steering committee met Sevier – ontwikkelen van educatie materiaal gerelateerd aan gliomen, start voorjaar 2024, heeft qua onderwerpen relatie met de richtlijnen, gliomen onderwerp [geen onderwerp binnen cluster (2026)].</p>				
--	--	---	--	--	--	--	--	--	--

Dieta Brandsma	neuroloog Antoni van Leeuwenhoek (1.0 fte)	Adviseurschap voor Lilly Pharmaceuticals (betaling naar AvL, 3 jaar geleden) 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.	Geen	nee	BRAINS project – KWF KWF behandeling van cerebrale radiatienecrose met bevacizumab (hersenmetastasen)  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).	Nee	nee	05-07-2023 herbevestigd in mei 2026	Geen (geen onderwerp binnen cluster [2026])
Esther Baptist	Psychiater Haaglanden Medische Centrum	Lid bestuur Afdeling Consultatieve en Ziekenhuispsychiatrie NVvP Lid Klachtencommissie Haaglanden Parnassia Consulent Psychiatrie Middin (verstandelijke gehandicaptenzorg)	geen	nee	nvt	Geen	Geen	07-06-2022 herbevestigd in mei 2026	geen

Filip de Vos	internist-oncoloog UMC Utrecht	BMS Advisory Board (over experimenteel middel, geen onderwerp binnen cluster); Faculty member ESMO CNS tumors; Quality of Care commission Dutch Society of Medical Oncology; Quality Assurance commission EORTC  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)	geen	nvt	ja 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 cluster [2026]) Novartis LAG remmer na falen immuuntherapie bij solide tumoren (PI, geen onderwerp binnen cluster) EORTC marizomib bij standaard chemoradiatie bij glioblastoom (geen onderwerp binnen cluster [2026]) Pfizer en Ipsen Pharma compassionate use medicatie (ik schrijf medicatie in compassionate use voor)	nvt	geen	23-06- 2021 herbeve stigd in mei 2026	Geen (geen onder werp binnen cluster [2026])
Walter Taal	Neuroloog, Erasmus MC, Rotterdam	Geen	Geen	Geen	Ja. Alleen op het gebied van neurofibromatose type 1 (geen onderwerp binnen cluster [2026]) Let's beat NF (Stichting NF) MEK remmers bij NF1 NFVN (NF ver Ned) MEK remmers bij NF1 Novartis MEK remmers bij NF1	Geen	Geen	07-06- 2023 herbeve stigd in mei 2026	Geen (geen onder werp binnen cluster [2026])
Rishi Nandoe Tewarie	neurochirurg Haaglanden MC	Betaald adviseurschap voor Lilly Pharmaceuticals Functie betreft deelname in brainstorm sessie over hersensmetastasen vanuit long-oncologie	Geen	geen	geen	geen	geen	27-05- 2022 herbeve stigd in mei 2026	geen

		met brede focus (diagnostiek, behandeling, resterende onderzoeksvragen), loopt tot 2024. Niet gevraagd om advies te geven om middelen van Lilly zelf.							
John de Bruin	Vrijwilliger bij Hersentumor Vereniging vallend onder Hersenletsel.nl	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	04-03-2026	geen
Jaap Zindler	Radiotherapeut-oncoloog, HMC Den Haag	Gedetacheerd naar HollandPTC Delft (0,1 fte) voor behandeling patiënten met protonentherapie	Geen	Geen	Onderzoek naar behandelingsuitkomsten van stereotactische radiotherapie voor hersenmetastasen – Jacobus Stichting Den Haag (non-profit, non-industrie, verbonden aan HMC)	Geen (naast stereotactische radiotherapie, behandel ik patiënten ook met fotonentherapie en protonentherapie). Het HMC krijgt de beschikking over een dedicated stereotactische radiotherapie apparaat, de ZAP-X, maar heeft dus ook de beschikking over reguliere fotonentherapie (en protonentherapie via het HollandPTC)	Geen	15-05-2026	geen

**Tabel 4 Gemelde (neven)functies en belangen expertisegroep**

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke Financiële Belangen	Persoonlijke Relaties	Extern Gefinancierd Onderzoek	Intell Belangen Reputatie	Overige Belangen	Datum	Acties
Ingeborg Bosma	UMCG, full time functie neuroloog, betaald	geen	geen	geen	*SAN stichting afasie Nederland, glioom onderzoek, gemeten met elektro-encefalografie (EEG) en taal, financiering EEG, geen projectleider	geen	geen	26-06-2023 herbevestigd in mei 2026	geen
Karin van der Rijt	Internist-oncoloog en hoogleraar palliatieve oncologische zorg Erasmus MC	Voorzitter bestuur Palliatief, onbetaald; Lid Raad van Toezicht Vruchtenburg, onbetaald; Lid tumorwerkgroep neuro-oncologie Erasmus MC (onbetaald); Lid Raad van Toezicht Roparun tot 22 aug 2026 (onbetaald)	geen	geen	ZonMw Appropriate medication use in Dutch terminal care: study protocol of a multicentre stepped-wedge cluster randomized controlled trial (the AMUSE study, Projectleider ZonMw Implementatie van de online proactieve zorg module bij oncologische patiënten door verschillende zorgverleners in de 2e en 3e lijn binnen het oncologienetwerk Concord, geen projectleider KWF Onderzoek naar een value clarification tool bij patiënten die verwezen zijn voor fase-1 onderzoek, projectleider ZonMw Onderzoek introducing supportive and palliative care for patients with cancer treated with immunotherapy, geen projectleider; KWF To go or not to go? When patients with a Turkish background are considering treatment for incurable cancer in Turkey, geen projectleider	geen	geen	14-12-2023 herbevestigd in mei 2026	geen
Marion Smits	Radioloog, Erasmus MC afdeling radiologie &	voorzitter sectie neuroradiologie van de NVvR, onbetaald (einde 2021)	geen	geen	Leading the Change PERISCOPE: the clinical value of perfusion MRI in primary and secondary brain tumour surveillance, projectleider (niet meegenomen	geen	geen	23-05-2021 herbevestigd	Geen (geen onderwerp)

	nucleaire geneeskunde	<p>voorzitter Imaging Committee van de Brain Tumour Group van de EORTC, onbetaald. (einde 2024)</p> <p>voorzitter van de Publications Committee van de European Society of Radiology, onbetaald (einde 2022)</p> <p>lid bestuur (past chair) Imaging Group van de EORTC, onbetaald (einde 2024)</p> <p>lid bestuur (past president) van de European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology, ESMRMB, onbetaald. (einde 2021)</p> <p><b>lid</b></p> <p>beoordelingscommissie KWF, onbetaald (eindigt 2026)</p> <p>- bestuurslid en voorzitter commissie wetenschap NVvR 2021-2026 (onbetaald)</p> <p>- voorzitter Research committee van de European Society of Radiology 2022-2025 (onbetaald)</p> <p>-externe consultancy (2021-2025) Bracco B26826 phase 1 trial betaald aan afdeling</p> <p>- externe consultancy (2021)</p> <p>-Consultancy for Bracco AI-project betaald aan afdeling (geen onderwerp binnen het cluster [2026])</p>			<p>binnen cyclus [2026])</p> <p>KWF</p> <p>GLASS-NL: glioma longitudinal analysis in the Netherlands, werkpakket leider, geen onderwerp binnen het cluster [2026]</p> <p>NWO- TTW</p> <p>Vascular signature mapping of brain tumour genotypes, projectleider</p> <p>Brain Tumour Charity,UK</p> <p>Making the invisible visible: in vivo mapping of molecular biomarkers in adult diffuse glioma with CEST MRI, projectleider</p> <p>Medical Delta</p> <p>Cancer Diagnostics 3.0: big data science of in &amp; ex vivo imaging, projectleider, geen onderwerp binnen het cluster [2026]</p> <p>HollandPTC-Varian</p> <p>New methodology for developing biomarkers of radiation-induced toxicity in brain tumour patients, geen projectleider</p> <p>ZonMW</p> <p>Virtual Biopsy of glioma: paving the way towards reality, projectleider</p>			in mei 2026	binnen cluster [2026]; PERISCOPE studie niet meegenomen binnen cyclus [2026])
--	-----------------------	--	--	--	--	--	--	-------------	---

Nelleke Tolboom	Nucleair Geneeskundige UMC Utrecht	nul aanstelling AUMC research Nucleaire (onbetaald) Telix Pharmaceuticals en Medsir (onbetaald, imaging en theranostics van gliomen en hersenmetastasen)	Geen	Geen	ZonMw VeCosCO:Neurobiologische basis van langdurige cognitieve klachten en vermoeidheid na COVID-19, projectleider ZonMw Substudie Neuroimaging bij anosmie (bij COVID) geen onderwerp binnen het cluster [2026] ZonMw FET-PET-Guided management of pseudoprogression in Glioblastoma, project leider Curium Pharma FET-PET Popping, project leider, geen onderwerp binnen het cluster [2026]	geen	geen	21-12-2023 herbevestigd in mei 2026	Geen (geen onderwerp binnen cluster [2026])
Marthe Paats	Longarts Erasmus MC Rotterdam	Lid commissie DAP namens de NVALT (onbetaald); nationale adviesraden voor Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, Janssen, Merck, Pfizer (eenmalig betaald, 2023-2026, doelgerichte therapie bij NSCLC)	Geen	geen	Astra Zeneca ORCHARD studie (fase 2 studie, progressie EGFR+ NSCLC na 1L osimertinib), lokale projectleider Abbvie M16-573 (fase 1 studie ABBV-155 +/- taxane in NSCLC/SCLC/mammaca, lokale projectleider Navire Pharma Inc. fase 1 studie met BBP-398 en sotorasib bij KRAS G12C+ NSCLC, lokale projectleider Deuter oncology fase 1 studie met DO-2, MET inhibitor, lokale projectleider	geen		04-05-2025 herbevestigd in mei 2026	Geen (geen onderwerp binnen cluster [2026])
Sevim Uzun	Longarts, Haaglanden MC	Adviesraad BMS omtrent behandeling longcarcinoom (betaald, geen onderwerp binnen cluster [2026]): neoadjuvante chemo/immunotherapie (preoperatief) bij operabel NSCLC; 9LA chemo/immunotherapie bij stadium IV INSLC	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	29-05-2025 herbevestigd in mei 2026	Geen (geen onderwerp binnen cluster [2026])

Filip de Vos	internist-oncoloog UMC Utrecht	BMS Advisory Board over experimenteel middel (geen onderwerp binnen cluster [2026])(onbetaald sinds 2024);  Faculty member ESMO CNS tumors (onbetaald);  Quality of Care commission Dutch Society of Medical Oncology (onbetaald);  Quality Assurance commission EORTC (onbetaald)	geen	geen	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 cluster [2026]) Novartis LAG remmer na falen immuuntherapie bij solide tumoren (PI, geen onderwerp binnen cluster) EORTC marizomib bij standaard chemoradiatie bij glioblastoom (geen onderwerp binnen cluster) Pfizer en Ipsen Pharma compassionate use medicatie (ik schrijf medicatie in compassionate use voor)	geen	geen	23-06- 2021 herbev estigd in mei 2026	Geen (geen onderw erp binnen cluster [2026])
Fons van den Eertwegh	Medisch Oncoloog, Amsterdam Umc	Voorzitter Dutch Melanoma Treatment Registry (DMTR); eenmalig adviesraden: BMS (2021), MSF (2022), Pierre Fabre (2022) (betaald naar Amsterdam UMC)	geen	geen	Roche - PET-scan onderzoek bij gemetastaseerd melanoom - Projectleider geen onderwerp binnen cluster [2026] IDERA - Onderzoek tilsotolimod bij stadium 2 melanoom - Projectleider geen onderwerp binnen cluster [2026]	geen	geen	09-07- 2025 herbev estigd in mei 2026	Geen (geen onderw erp binnen cluster [2026])

Maureen Aarts	Internist-Oncoloog Maastricht UMC+	Bestuurslid en secretaris DMSCG (Dutch Melanoma Skin Cancer Group), bestuurslid en secretaris DRCG (Dutch Renal Cancer Group), bestuurslid PRO-RCC (Nationaal prospectief Nierkanker cohort), bestuurslid TFG- (Tumor Focus Group)-melanomen, bestuurslid OncoZon (oncologisch netwerk Zuid-Oost Nederland) melanoom. Alle onbetaald.  Adviesraad BMS, MSD, Ipsen, Sanofi, Astellas, Novartis, Amgen, Eisai, Merck, Pfizer (betaald, eenmalig).	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	02-07-2025 herbevestigd in mei 2026	geen
---------------	------------------------------------	---	------	------	------	------	------	-------------------------------------	------

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

Module	Uitkomst kwalitatieve raming	Toelichting
Herziening: Frequentie neurologische en radiologische follow-up hersenmetastasen	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 melanoom	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: Veiligheid continueren systemische therapie tijdens RT	Geen substantiële financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat het geen nieuwe manier van zorgverlening betreft. Er worden daarom geen substantiële financiële investeringen verwacht.

## Module 3.7 Frequentie neurologische en radiologische follow-up bij hersenmetastasen

### Uitgangsvraag

- 5 Wat is de aanbevolen frequentie van radiologische en, indien geïndiceerd, neurologische follow-up na lokale en/of systemische behandeling van hersenmetastasen?

### Introduction (English)

- 10 An increasing number of patients require surveillance MRI scans following focal and/or systemic treatment of brain metastases. This includes both the early detection of asymptomatic metastases and the monitoring of previously treated lesions. The aim is to determine which MRI surveillance schedule can be recommended, balancing the scientific evidence and clinical usefulness of follow-up and the available radiological capacity.

### 15 Aanbevelingen

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

- 20 Een toenemend aantal patiënten wordt focaal en/of systemisch behandeld voor hersenmetastasen, waardoor langdurige tumorcontrole steeds vaker haalbaar is. Dit vraagt om een kritische afweging van de follow-up-intervallen, waarbij de therapeutische consequenties van het tijdig diagnosticeren van nieuwe metastasen moeten worden meegenomen in het licht van wetenschappelijke onderbouwing, naast de beschikbare radiologische capaciteit.
- Bij iedere nieuwe MRI-aanvraag dient daarom te worden beoordeeld of de uitkomst van de scan een reële therapeutische consequentie kan hebben.

Bepaal binnen het MDO (zie Module Organisatie van zorg) en in overleg met de hoofdbehandelaar welke zorgverlener verantwoordelijk is voor de klinische- en radiologische follow-up bij patiënten met hersenmetastasen.

Betrek de neuroloog bij patiënten met symptomatische hersenmetastasen en bij voorkeur ook bij de asymptomatische hersenmetastasen voor een inschatting op eloquente ligging en behandeladvies in samenspraak met het behandelteam (zie Module Organisatie van zorg).

Voer ten minste in de eerste twee jaar na lokale behandeling of na start van systemische therapie gericht op controle van hersenmetastasen regelmatig een MRI-hersenen uit (elke 3-4 maanden).

Na twee jaar kan het interval van de MRI-hersenen worden verlengd naar elke zes maanden tot 1 jaar.

Indicatie voor en frequentie van radiologische follow-up:

- Verricht opnieuw een MRI-hersenen bij nieuwe of toenemende klachten die kunnen wijzen op progressie van bestaande – of nieuwe hersenmetastasen, tenzij dat geen behandelconsequenties heeft.
- Weeg bij elke aanvraag voor een nieuwe MRI-hersenen expliciet af of de bevindingen therapeutische consequenties zullen hebben.
- Weeg bij het bepalen van het optimale interval de volgende factoren mee:
  - Mate van extracraniële ziekte-activiteit
  - (Risico op ernstige) symptomatologie in relatie tot locatie hersenmetastase
  - Levensverwachting van de patiënt
  - Tumortype
  - Voorkeur van de patiënt
  - Behandelopties bij progressie van de hersenmetastasen
- Bepaal of radiologische follow-up gestaakt kan worden bij een lage performance status (KPS < 70, WHO >2) welke door adequate symptoomverlichting niet verbetert, bij een beperkte levensverwachting (< 3 maanden), of wanneer er geen zinvolle behandelopties meer zijn.

## Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

### Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

5 Bij het optreden van nieuwe reële neurologische klachten, verdacht voor progressie van hersenmetastasen of nieuwe laesies, is een MRI van de hersenen geïndiceerd, tenzij de bevindingen geen gevolgen hebben voor het behandelbeleid.

10 Er is geen wetenschappelijke onderbouwing voor het interval en de duur van scans in de jaren na behandeling van de hersenmetastasen. In internationale richtlijnen bestaan verschillende follow-up schema's voor patiënten die een focale behandeling hebben ondergaan. Op korte termijn zijn de aanbevolen intervallen grotendeels vergelijkbaar, maar na 2 jaar loopt deze sterker uiteen. Zie hieronder Tabel 1 van frequentie van MRI follow-up in literatuur:

Tabel 1. Follow-up schema's na focale (SRT of resectie) behandeling

Richtlijnen (referentie)	Frequentie van MRI follow-up
EANO (Le Rhun, 2021)	Elke 2-3 maand en bij verdenking op neurologische progressie
NCCN (Bachmann, 2019)	Jaar 1: elke 2-3 maand Jaar 2 en verder: elke 4-6 maand
NICE (2018)	Jaar 1: elke 3 maand Jaar 2: elke 4-6 maand Jaar 3 en verder: eenmaal per jaar

15

Bij het bepalen van de noodzaak van een scan moeten de therapeutische consequenties van tijdig detectie van groeiende/nieuwe metastasen worden meegenomen.

### Kwaliteit van bewijs

20 Er is geen literatuur beschikbaar die direct aansluit bij onze onderzoeksvraag. Voor het formuleren van de aanbevelingen is gebruikgemaakt van bestaande internationale richtlijnen (NCCN, NICE en EANO), aangevuld met de klinische expertise van de werkgroep.

Bij het opstellen van de aanbevelingen is bovendien bewust ruimte gecreëerd om, in samenspraak met de patiënt, een **tailor-made** follow-up-schema te kunnen opstellen.

25

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

Patiënten en naasten hechten waarde aan follow-up controles met een MRI-scan. Hoewel dit een momentopname is, biedt de duidelijkheid over het ziektebeloop, de prognose en vormt het een belangrijk beslismoment voor eventuele beleidswijzigingen.

30 Tegelijkertijd geeft zowel de scan als de periode rondom het onderzoek vaak aanzienlijke spanning. Hierbij dient de voorkeur van de patiënt meegenomen te worden in de besluitvorming: voor sommige patiënten biedt een korter follow-up-interval geruststelling, terwijl dit voor andere patiënten juist stress kan veroorzaken en een reden kan zijn om een volgende controle iets uit te stellen.

35 Door middel van **gedeelde besluitvorming** kan per patiënt een weloverwogen keuze worden gemaakt, waarin zowel de medische risico-inschatting als de voorkeuren en draagkracht van de patiënt worden meegenomen.

### Kostenaspecten

40 Het uitvoeren van MRI-scans in de follow-up vraagt zowel klinische als radiologische capaciteit. Wanneer follow-up intervallen op een weloverwogen manier kunnen worden aangepast, ontstaat er meer regie voor zowel de behandelaar als voor de patiënt en diens naasten. Op basis van de klinische expertise binnen de werkgroep wordt verwacht dat het totaal aantal benodigde MRI-scans in de follow-up licht zal afnemen, wat kan bijdragen aan een efficiënter gebruik van middelen en lagere zorgkosten.

45

### Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De aanbeveling voor de follow-up van hersenmetastasen zal naar verwachting geen negatieve invloed hebben op de gezondheidsgelijkheid. Een mogelijke verlenging van de scanintervallen in individuele

gevallen kan juist gunstig uitpakken voor patiënten met een lagere sociaal-economische status of beperkte mobiliteit, doordat het aantal ziekenhuisbezoeken afneemt. Hierdoor kan de belasting van terugkerende controles voor deze groepen worden verminderd.

5 Aanvaardbaarheid:

*Ethische aanvaardbaarheid*

De aanbevelingen ter attentie van de follow-up is aanvaardbaar voor alle betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.

10 *Duurzaamheid*

Omdat verwacht wordt dat het aantal scans in de follow-up licht zal afnemen, kan dit een positief effect hebben op de milieubelasting door een vermindering van reisbewegingen, energieverbruik van de MRI scanner en vervuiling door gadoliniumhoudend contrastmiddel.

15 Haalbaarheid

De follow-up vraagt herhaaldelijke, tijdgevoelige MRI-toegang terwijl de capaciteit voor MRI scans onder druk staat. De ruimte die ontstaat binnen de follow-upintervallen wordt als haalbaar beschouwd. In de afweging worden zowel de klinische expertise als de beschikbare klinische en radiologische capaciteit nadrukkelijk meegenomen. Daarnaast wordt bij iedere controle opnieuw beoordeeld of een vervolgsan noodzakelijk is en welk interval daarbij passend is, waarbij steeds wordt meegewogen of de uitslag therapeutische consequenties kan of zal hebben.

20

## Literatuur

- 5 Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahm F, Galldiks N, de Azambuja E, Berghoff AS, Metellus P, Peters S. EANO–ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Annals of Oncology*. 2021 Nov 1;32(11):1332-47.
- NCCN Guidelines. Central Nervous System Cancers. Version 3. 2025. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1425> [Accessed 2026 Feb 9].
- 10 Bachmann N, Leiser D, Ermis E, Vulcu S, Schucht P, Raabe A, Aebbersold DM, Herrmann E. Impact of regular magnetic resonance imaging follow-up after stereotactic radiotherapy to the surgical cavity in patients with one to three brain metastases. *Radiation Oncology*. 2019 Mar 14;14(1):45.
- 15 NICE. Follow-up for brain metastases. NICE guideline NG99. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021 Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng99/chapter/recommendations#follow-up-for-brain-metastases> [Accessed 2026 Feb 9].

## Module 4.8 Systemische therapie bij hersenmetastasen melanoom

### Uitgangsvraag

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

5 De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is het effect van systemische therapie op hersenmetastasen van melanoom bij patiënten die niet eerder lokaal voor hersenmetastasen behandeld zijn?
2. Wat is de optimale behandelvolgorde bij patiënten met symptomatische hersenmetastasen van een melanoom met BRAF-mutatie?
- 10 3. Wat is het effect van eerstelijns systemische therapie op hersenmetastasen van een melanoom die eerder lokaal behandeld zijn (resectie/radiotherapie)?
4. Wat is het effect van systemische therapie met gelijktijdige radiotherapie op hersenmetastasen van een melanoom?

### 15 Introduction (English)

In daily clinical practice, symptomatic brain metastases in patients with melanoma are predominantly managed with local therapies, most commonly stereotactic radiotherapy, sometimes preceded by surgical resection, with treatment decisions guided by the number, size, and location of the lesions. Systemic therapies may be administered with or without prior local intervention to achieve sustained intracranial disease control. Given the expanding availability of systemic treatment options, the high incidence of brain metastases in melanoma, and the increasing possibilities for (concurrent) radiotherapy, determining the optimal therapeutic strategy to achieve durable disease remission remains a critical clinical challenge.

### 25 Aanbevelingen

Bespreek alle symptomatische patiënten en asymptomatische patiënten wanneer zij in aanmerking kunnen komen voor lokale behandeling in een MDO en bij voorkeur ook de follow-up (zie de module [Organisatie van Zorg](#)).

Zowel stereotactische radiotherapie, chirurgie als systemische therapie kan ingezet worden bij (a)symptomatische patiënten voorafgaand aan systemische behandeling.

Start duale immuuntherapie met nivolumab + ipilimumab bij patiënten met asymptomatische hersenmetastasen, ongeacht BRAF-status.

Start BRAF-MEK inhibitie bij patiënten met een BRAF V600E/K mutant melanoom en snel progressieve en/of symptomatische hersenmetastasen.

Bij patiënten die immuuntherapie ontvangen: geef corticosteroïden alleen indien strikt noodzakelijk, en dan zo kort en laag gedoseerd mogelijk, vanwege hun immunosuppressieve werking.

Overweeg altijd een behandeling in studieverband.

### Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

#### Balans tussen voor- en nadelen van de interventie

- 30 Uit de literatuursamenvatting lijkt er waarschijnlijk een groot klinisch relevant voordeel te zijn van nivolumab plus ipilimumab ten opzichte van nivolumab plus fotemustine bij patiënten met onbehandelde asymptomatische hersenmetastasen van een melanoom, met name voor de lange termijn overleving en intracraniele progressievrije overleving. Voor korte termijn overleving en tijd tot respons lijkt er weinig tot geen verschil te zijn. Duale therapie met nivolumab plus ipilimumab leek minder treatment related adverse events te geven tov nivolumab plus fotemustine. In de
- 35 Nederlandse praktijk wordt geen fotemustine voorgeschreven.

Het voordeel van lange termijn overleving en intracraniele progressievrije overleving bij patiënten met onbehandelde asymptomatische hersenmetastasen van een melanoom lijkt ook voor nivolumab plus

ipilimumab ten opzichte van nivolumab. Duale therapie leek meer treatment related adverse event te geven

- 5 Er is afgewaardeerd vanwege ernstige risk of bias (open-label ontwerp en mogelijke invloed van de sponsor), ernstige imprecisie (lage aantallen patiënten en het niet bereiken van de optimale steekproefgrootte) en indirectheid (onder andere door variatie in eerdere behandelingen binnen de populatie en beperkte rapportage van vooraf gespecificeerde uitkomsten).

10

[Op merkelijk is dat MRI-hersenmetastasen in de literatuur vaak worden beoordeeld op basis van de RECIST-criteria, hoewel dit niet de meeste gewenste meetmethode is; de RANO-criteria zijn hiervoor beter geschikt.](#)

Tabel 3. Overzicht observationele studies naar de effectiviteit en veiligheid van nivolumab + ipilimumab voor de behandeling van hersenmetastasen van een melanoom

Referentie	Eerdere behandeling hersenmetastasen	Interventie	Resultaten
N Fase	Corticosteroïden gebruik		
Tawbi (2018) "Checkmate 204" n=94 Fase 2	Stereotactische radiotherapie vóór studie-inclusie Ja: n = 8 (9%) Nee: n = 86 (91%)  Gebruik van corticosteroïden: Alle patiënten hadden geen systemische glucocorticoïdtherapie ontvangen in de 10 dagen vóór de start van de studiebehandeling (asymptomatische patiënten).	Nivolumab (1 mg/kg lichaamsgewicht) in combinatie met ipilimumab (3 mg/kg) elke 3 weken, tot maximaal vier doses, gevolgd door nivolumab (3 mg/kg) elke 2 weken tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.	Percentage klinisch voordeel (gedefinieerd als het percentage patiënten met stabiele ziekte gedurende $\geq 6$ maanden, complete respons of partiële respons):  Intracranieële klinisch voordeelpcentage: 57% (95%-BI: 47–68%) Complete respons: 26% Partiële respons: 30% Stabiele ziekte ( $\geq 6$ maanden): 2%  Extracranieële klinisch voordeelpcentage: 56% (95%-BI: 46–67%)
Amaral (2020) "DeCOG" n=380 Fase: not applicable (retrospective multicenter cohort study).	Bij baseline: Lokale therapie: n = 220 (57,9%) Geen lokale therapie: n = 90 (23,7%) WBRT: n = 70 (18,4%)  Gebruik van corticosteroïden Vanwege complexe data is de rol van corticosteroidgebruik in deze studie niet geanalyseerd.  Symptomatische MBM: n = 60 (31%)	Nivolumab plus ipilimumab  Eerstelijnsbehandeling: n = 250 Niet-eerstelijnsbehandeling: n = 130	Overall survival (OS) 2 jaar: 41% 3 jaar: 30%  Onafhankelijk significante prognostische factoren voor OS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• verhoogd serum lactaatdehydrogenase (LDH) S100B-eiwitniveau</li> <li>• aantal MBM</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status</li> </ul> Het gebruik van nivolumab plus ipilimumab als eerstelijnsbehandeling of op een later moment maakte in deze studiepopulatie geen verschil in termen van OS.

Gegeven de resultaten van de literatuursamenvatting en de resultaten van de observationele studies (Tabel 3) beveelt het cluster duale immuuntherapie met nivolumab + ipilimumab bij asymptomatische patiënten vanwege langdurige ziektecontrole.

- 5 Verder is de werkgroep van mening dat bij patiënten met een BRAF V600E/K mutatie bij snelle progressie en/of symptomatologie met BRAF-MEK inhibitie dient te worden gestart. Dit is conform de richtlijn [Melanoom](#). Verschillende observationele studies laten zien dat deze behandeling ook effectief is bij hersenmetastasen (Bloem, 2025; Habibi, 2025; Dummer, 2023).
- 10 Corticosteroïden worden bij patiënten met melanoom bij voorkeur zo kort mogelijk en in de laagst effectieve dosering toegepast vanwege hun immunosuppressieve werking. Dit is relevant bij gelijktijdig toedienen van immuuntherapie, aangezien gelijktijdig gebruik de effectiviteit van immuuncheckpointremmers kan verminderen.
- 15 Het is daarom van belang om symptomatische of snel progressieve hersenmetastasen eerst lokaal te behandelen indien dit volgens MDO overleg mogelijk is. Daarna kan gestart worden met immuuntherapie of (tijdelijk) met BRAF-MEK inhibitie. Dat laatste enkel bij BRAF V600E/K gemuteerd melanoom.
- 20 Waarden en voorkeuren van patiënten  
Vanuit patiëntenperspectief is het essentieel dat behandelbeslissingen in samenspraak met de patiënt worden genomen, waarbij expliciet aandacht is voor diens waarden, voorkeuren en persoonlijke behandeldoelen. Daarbij dient de keuze voor behandeling zorgvuldig te worden afgestemd op klinische kenmerken zoals performance status, tumorlast, snelheid van ziekteprogressie en het verwachte bijwerkingenprofiel van de therapieën. Goede voorlichting over de mogelijke effecten en impact van behandelingen ondersteunt patiënten in het maken van een weloverwogen keuze die past bij hun situatie en kwaliteit van leven.
- 25

#### Kostenaspecten

- 30 Ten opzichte van de vorige versie van deze module zijn er in de Aanbevelingen geen verregaande wijzigingen doorgevoerd die invloed hebben op de kosten. Zie voor verdere onderbouwing de richtlijn [Melanoom](#).

#### Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

- 35 De effectiviteit van systemische behandeling wordt in belangrijke mate bepaald door eerdere behandelingen, de omvang en eventuele symptomen van de hersenmetastasen, en de klinische conditie van de patiënt. Daarom is het van belang om alle patiënten met hersenmetastasen te bespreken in een (neuro)-oncologisch MDO, zodat de behandeling optimaal kan worden afgestemd op zowel medische factoren als de wensen van de patiënt. Deze aanbeveling is goed uitvoerbaar, omdat zij aansluit bij de huidige klinische praktijk en geen extra randvoorwaarden, zoals aanvullend personeel, vereist.
- 40

#### Duurzaamheid

- 45 De interventie heeft naar verwachting gelijke milieu-impact ten opzichte van de huidige zorg.

## Literatuur

- 5 Bloem, M., Suijkerbuijk, K. P. M., Aarts, M. J. B., van den Berkmortel, F. W. P. J., Blank, C. U., Blokx, W. A. M., ... & van den Eertwegh, A. J. M. (2025). Efficacy of encorafenib plus binimetinib in patients with BRAF-mutated melanoma brain metastases: Results from the Dutch Melanoma Treatment Registry. *European Journal of Cancer*, 223, 115514.
- 10 Dummer, R., Queirolo, P., Duhard, P. G., Hu, Y., Wang, D., de Azevedo, S. J., ... & Tawbi, H. (2023). Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib in patients with melanoma with CNS metastases (TRICOTEL): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *The lancet oncology*, 24(12), e461-e471.
- 15 Di Giacomo, A. M., Chiarion-Sileni, V., Del Vecchio, M., Ferrucci, P. F., Guida, M., Quaglino, P., ... & Maio, M. (2021). Primary analysis and 4-year follow-up of the phase III NIBIT-M2 trial in melanoma patients with brain metastases. *Clinical Cancer Research*, 27(17), 4737-4745.
- 20 Di Giacomo, A. M., Chiarion-Sileni, V., Del Vecchio, M., Ferrucci, P. F., Guida, M., Quaglino, P., ... & Maio, M. (2024). Nivolumab plus ipilimumab in melanoma patients with asymptomatic brain metastases: 7-year outcomes and quality of life from the multicenter phase III NIBIT-M2 trial. *European Journal of Cancer*, 199, 113531.
- 25 Habibi, M. A., Mirjani, M. S., Hajikarimloo, B., Dashti, M., Ghasemzadeh, A., Hojjat, S. H., ... & Ahmadi, S. (2025). The safety and efficacy of dabrafenib plus trametinib for patients with brain metastatic melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Discover Oncology*, 16(1), 996.
- 30 Long, G. V., Atkinson, V., Menzies, A. M., Lo, S., Guminski, A. D., Brown, M. P., ... & Emmett, L. (2017). A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): The Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC).
- Long, G. V., Atkinson, V., Lo, S., Sandhu, S., Guminski, A. D., Brown, M. P., ... & Menzies, A. M. (2018). Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 19(5), 672-681.

## Module 4.10 Veiligheid continueren systemische therapie tijdens radiotherapie voor hersenmetastasen

### Uitgangsvraag

- 5 Kan systemische therapie worden gecontinueerd tijdens radiotherapie voor hersenmetastasen met betrekking tot veiligheid?

### Introduction (English)

- 10 An increasing number of systemic therapies are becoming available for patients with metastatic malignancies. In selected cases, it may be desirable to continue systemic therapy while treating (progressive) brain metastases with radiotherapy. This raises the question whether, and if so for how long, systemic therapy should be delayed or interrupted.

- 15 Concurrent radiotherapy and systemic therapy may carry a potentially increased risk of complications, such as radionecrosis or intracerebral hemorrhage. On the other hand, continuation of systemic therapy during radiotherapy may prevent a flare-up of the primary tumor or extracranial disease.

- 20 In clinical practice, there is often discussion between the radiation oncologist and the organ specialist (for example pulmonologist) regarding whether systemic therapy (chemotherapy, targeted therapy, or immunotherapy) should be interrupted or postponed when there is an indication for radiotherapy of brain metastases. This module provides guidance on this issue based on the available literature, incorporating ESMO–ESTRO consensus statements.

### Aanbevelingen

- 25 Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies  
Na een uitgebreide literatuur search heeft de werkgroep ervoor gekozen, in de afwezigheid van kwalitatieve prospectieve data, de ESMO–ESTRO consensus statements te gebruiken als leidraad voor deze module, met aanvullende overwegingen voor therapieën die niet in de ESMO–ESTRO statement zijn opgenomen. Belangrijk om te realiseren en nogmaals te benadrukken in het lezen van de  
30 aanbevelingen is het feit dat ook de aanbevelingen in de ESMO–ESTRO consensus statements grotendeels gebaseerd zijn op onderzoek van lage kwaliteit dat voorgelegd is aan een multidisciplinair panel via een gemodificeerd Delphi proces.

### Eindoordeel:

- 35 Aanbeveling 1 & 3: Sterke aanbeveling voor (Doen)  
Aanbeveling 2: Zwakke aanbeveling voor (Doen)

Continueer PD-(L)1 en CTLA-4 checkpoint inhibitors en HER2 monoklonale antilichamen tijdens radiotherapie voor hersenmetastasen.

Continueer mTOR inhibitors gedurende whole brain radiotherapie.

Onderbreek antibody-drug conjugates (ADC's) tijdens radiotherapie voor hersenmetastasen (stop 21 dagen voor bestraling en herstart 7 dagen na de laatste fractie) na eerdere radiotherapie op de hersenen of een doelgebied van tenminste 1ml

T.a.v. overige middelen (vanwege ontbreken hoogwaardig bewijs):

Bespreek multidisciplinair, met ten minste de radiotherapeut en orgaanspecialist, de beslissing om systemische therapie tijdens radiotherapie te continueren, te pauzeren of de radiotherapeutische dosis aan te passen. Hierbij worden de oncologische urgentie i.c.m. patiënt specifieke factoren (o.a. symptomatologie), behandelintentie (curatief vs. palliatief), het volume van het doelgebied, en eerdere radiotherapie op de hersenen gezamenlijk afgewogen.

## Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

### Balans tussen gewenste en ongewenste effecten en kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs is niet beoordeeld volgens de GRADE-methodiek, maar details van de literatuurréview zijn overgenomen uit de ESMO-statement. In deze statement is het bewijs ingedeeld van niveau I tot V (niveau I betreft het beste bewijs en niveau V het zwakste). De niveaus zijn gebaseerd op de studieopzet van de onderzoeken; er is geen beoordeling gemaakt van risico op bias, onnauwkeurigheid (imprecision) of inconsistentie. De indeling van I tot V omvat niet alleen patiënten met hersenmetastasen, maar ook andere aandoeningen in de hersenen, bijvoorbeeld gliomen. De resultaten voor hersenmetastasen zijn samengevat in **Tabel 2**. Belangrijk om te realiseren en nogmaals te benadrukken in het lezen van de aanbevelingen is het feit dat ook de aanbevelingen in de ESMO-ESTRO consensus statements grotendeels gebaseerd zijn op onderzoek van lage kwaliteit dat voorgelegd is aan een multidisciplinair panel via een gemodificeerd Delphi proces.

### 15 Onderbouwing voor aanbeveling 1: *Continueer PD(L)1 en CTLA4 checkpoint inhibitie, en HER2 monoklonale antilichamen tijdens radiotherapie voor hersenmetastasen*

De combinatie van intracraniale radiotherapie (RT) met PD(L)1 en CTLA4 checkpoint inhibitie, en HER2 monoklonale antilichamen lijken over het algemeen veilig (Tabel 2). Prospectieve en retrospectieve studies laten zien dat ernstige (graad 3–4) toxiciteit zelden voorkomt en doorgaans goed beheersbaar is. Er zijn echter signalen uit meerdere studies en meta-analyses dat het risico op radionecrose mogelijk licht verhoogd is bij combinatiebehandeling, hoewel deze toename meestal niet statistisch significant is en de resultaten tussen studies inconsistent zijn (Williams, 2017; Yang, 2020; He, 2020; Voronova, 2020; Kowalski, 2020). Dit wordt tevens ondersteund door het multidisciplinaire panel via een gemodificeerd Delphi proces. Derhalve is de werkgroep van mening (94-100% consensus) dat deze middelen veilig gecontinueerd kunnen worden tijdens radiotherapie voor hersenmetastasen.

30 Onderbouwing voor aanbeveling 2: *Continueer mTOR inhibitors gedurende whole brain radiotherapie*  
Bij mTOR inhibitors geven de ESMO-ESTRO consensus statements het advies om geen aanpassingen te doen m.b.t. systeemtherapie bij een lage dosis palliatieve radiotherapie zoals whole brain radiotherapie. Deze aanbeveling is gebaseerd op data vanuit diverse fase 1 trials (Wen 2015; Sarkaria, 2011) waarbij mTOR inhibitors gecombineerd worden met radiotherapie en temozolomide bij de behandeling van glioblastomen. Bij deze behandelingen wordt een hoge dosis (60 Gy in 30 fracties van 2 Gy) gegeven op een groot deel van het brein. Op basis van extrapolatie wordt derhalve aangenomen dat een lage dosis radiotherapie op het gehele brein ook veilig gegeven kan worden, ook al betreft dit een andere categorie patiënten met hersenmetastasen. De werkgroep is het met de ESMO-ESTRO consensus statements eens dat er voldoende bewijs is voor het veilig continueren van mTOR inhibitoren tijdens whole brain radiotherapie.

35 Met betrekking tot stereotactische radiotherapie en het risico op radionecrose is er weinig literatuur. Er is 1 retrospectieve studie die een niet-significante verhoging (HR=1,92, p =0,24, multivariate analyse) van het aantal gevallen van radionecrose laat zien wanneer mTOR inhibitie binnen 30 dagen na stereotactische radiotherapie gegeven wordt (Juloori, 2019). Voor stereotactische radiotherapie is er derhalve onvoldoende bewijs dat mTOR inhibitors zondermeer gecontinueerd kunnen worden.

### 45 Onderbouwing voor aanbeveling 3: *Onderbreek ADC's tijdens radiotherapie voor hersenmetastasen (stop 21 dagen voor en tijdens bestraling en herstart 7 dagen na de laatste fractie) na eerdere radiotherapie op de hersenen of een doelgebied van tenminste 1ml*

In de ESMO-ESTRO consensus statements zijn de zogenaamde antibody-drug conjugates (ADC's) niet meegenomen in de adviezen. In de klinische praktijk worden zij toenemend gebruikt, juist ook bij patiënten met hersenmetastasen. Op initiatief van de ESTRO guidelines committee is een systematische review met meta-analyse uitgevoerd naar de toxiciteit wanneer trastuzumab-emtansine (T-DM1) concurrent met RT werd toegediend. Voor intracraniale radiotherapie werd een gepoolde incidentie van 17% graad 3 radionecrose gevonden. In deze meta-analyse werd concurrent behandeling niet vergeleken met RT alleen, of met sequentiële behandeling van RT en TDM1 (Salvestrini et al, 2023).

55 De commissie vond 2 retrospectieve studies naar het voorkomen van radionecrose wanneer al dan niet een ADC concurrent met RT werd toegepast. Lebow et al vergeleek concurrent stereotactische RT met een ADC (n=42; TDM1, trastuzumab-deruxitecan, of sacituzumab-govitecan) met een behandeling

waarin stereotactische RT en ADC sequentieel werden toegepast (n=74). Een multivariate analyse leverde een subdistribution HR (sHR) voor de ontwikkeling van symptomatische radionecrose van 4.3 voor concurrent behandeling, waarbij eerdere radiotherapie en het volume van de metastase medebepalend waren (Lebow et al, 2023). Koide et al voerde een retrospectief multicenter uit. Zij vergeleken concurrent radiotherapie met een ADC (N=19; TDM1 of transtuzumab-deruxtecan) met radiotherapie alleen (n= 149, waarvan 29 sequentieel behandeld met ADC). De cumulatieve 2-jaars incidentie van symptomatische radionecrose was 27% na concurrent RT en 7% na RT alleen. De sHR voor de ontwikkeling van symptomatische radionecrose was 3,1 voor concurrent behandeling. In deze analyse werd eveneens een effect van eerdere radiotherapie aangetoond (Koide et al, 2024). Beide studies vonden een verhoogd risico op symptomatische radionecrose na concurrent (S)RT met een ADC.

In beide studies is de definitie van concurrent gebruik verschillend. In de studie van Lebow wordt dit gedefinieerd als het gebruik van een ADC binnen 21 dagen voor en 7 dagen na radiotherapie, in de studie van Koide binnen 4 weken voor of na radiotherapie. Voor deze richtlijn wordt aangesloten bij Lebow, wordt derhalve geadviseerd de ADC te stoppen 21 dagen voor RT; en de ADC pas te herstarten 7 dagen na de laatste SRT (Lebow et al, 2023).

*Onderbouwing voor aanbeveling 4: T.a.v. overige middelen (vanwege ontbreken hoogwaardig bewijs): bespreek multidisciplinair, met ten minste de radiotherapeut en orgaanspecialist aanwezig, de beslissing om systemische therapie tijdens radiotherapie te continueren, te pauzeren of de radiotherapeutische dosis aan te passen. Hierbij worden de oncologische urgentie i.c.m. patiënt specifieke factoren (o.a. symptomatologie), behandelintentie (curatief vs. palliatief), het volume van het doelgebied, en eerdere radiotherapie gezamenlijk afgewogen*

Voor alle andere doelgerichte behandelingen die in de ESMO-ESTRO consensus statements besproken worden, is er onvoldoende bewijs dat deze tijdens radiotherapie voor hersenmetastasen niet gecombineerd mogen worden. Echter, het is tevens niet aangetoond dat het veilig is om deze middelen wél te continueren, waarbij het advies wordt gedaan om een 'major adaptation' te doen, d.w.z. een klinisch relevante dosis reductie of onderbreking van systeembehandeling of een adaptatie van je radiotherapie plan t.a.v. de dosis of PTV-coverage. In de praktijk is het niet altijd wenselijk of haalbaar om dit te doen en derhalve geeft deze werkgroep het advies om dit multidisciplinair te bespreken.

#### **Aanvullende overwegingen voor EGFR-TKI's**

De ESMO-ESTRO consensus statements geven het advies om bij EGFR-TKI's geen aanpassingen te doen m.b.t. systeemtherapie bij een lage palliatieve dosis radiotherapie. In de ESMO-ESTRO -statement worden fractioneringsschema's zoals 1x8, 2x8, 5x4 en 10x3 Gy, evenals lage dosis whole-brain radiotherapie (WBRT), beschouwd als lage palliatieve doseringen. Binnen deze module wordt WBRT als lage palliatieve dosis beschouwd. In Nederland wordt vaak 5x4 Gy toegepast bij WBRT. Echter, deze worden als meer toxisch beschouwd in vergelijking met lokale hooggedoseerde stereotactische radiotherapie voor hersenmetastasen.

Een belangrijke aanvulling op de ESMO-ESTRO consensus statement m.b.t. de EGFR-TKI's is de komst van de 3<sup>de</sup> generatie EGFR TKI osimertinib als standaard 1<sup>ste</sup> lijn behandeling in Nederland sinds 2020. De adviezen van de ESMO-ESTRO consensus statements behelzen de 1<sup>ste</sup> en 2<sup>de</sup> generatie EGFR TKI's en hebben osimertinib niet meegenomen. De werkgroep is wel van mening dat osimertinib moet worden meegenomen in de herziening van deze module.

In de literatuur is er een grote hoeveelheid aan artikelen die de timing van craniële radiotherapie tijdens behandeling met osimertinib onderzoeken (e.g. upfront, ten tijde van de behandeling, sequentieel). Er is gekozen om de artikelen te bespreken die duidelijkheid geven over het gelijktijdig geven van radiotherapie ten tijde van osimertinib behandeling, wat maakt dat het merendeel van de artikelen hier niet wordt besproken.

Zhai et al. hebben retrospectief 61 patiënten met EGFR gemuteerd NSCLC met hersenmetastasen geanalyseerd die behandeld werden met of alleen osimertinib (n=40) of osimertinib i.c.m. WBRT (n=14) of osimertinib met simultaan geïntegreerde boost (WBRT-SIB (n=5)) of osimertinib i.c.m. SRS (n=2) (Zhai, 2021). Er was geen significant verschil in gerapporteerde toxiciteit tussen de osimertinib +

radiotherapie groep of de osimertinib groep. Bij 6 van de 21 (28,5%) bestraalde patiënten was er sprake van een leukoencefalopathie waarvan er 3 (14,2%) met graad 3 of hoger. In de literatuur wordt een incidentie van leukoencefalopathie na WBRT bij solide tumoren beschreven tot 34% (Ebi, 2013). Ook in de retrospectief geanalyseerde data van Nguyen wordt er geen significant verschil gevonden in neurotoxiciteit bij patiënten die behandeld werden osimertinib i.c.m. gelijktijdige craniële radiotherapie (n=29) versus patiënten met osimertinib monotherapie (n=33) (Nguyen, 2025). Wel kregen 2 van de 23 (8,7%) met SRS behandelde patiënten radionecrose (1 graad 3 of hoger) en 1 patiënt van 6 met WBRT behandelde patiënten leukoencefalopathie (<graad 3). De meest recente, en voor zover bekend, de enige prospectieve studie m.b.t veiligheid van craniële radiotherapie en TKI's is de Nederlandse SATIN studie. Tijdens de European Lung Cancer Congress 2026 zijn de voorlopige data gepresenteerd. 20 patiënten die intracraniële progressie hadden ten tijde van osimertinib kregen concurrent SRT. Er was geen sprake van acute (<2 weken) ernstige neurotoxiciteit. Neurocognitieve achteruitgang werd zowel na 4 als na 6 maanden waargenomen, maar was doorgaans mild en herstelde vaak vanzelf. Er waren 9 patiënten die WBRT kregen i.c.m. osimertinib, echter neurocognitieve beoordeling in dit cohort werd beperkt door vroege uitval als gevolg van progressie van de ziekte. Omdat de aantallen klein zijn en de studie nog niet is gepubliceerd, is de commissie van mening dat er nog geen aanbeveling gegeven kan worden om osimertinib te continueren tijdens radiotherapie.

#### **Duur van onderbreking van systeembehandeling**

20 In de klinische praktijk is er behoefte aan een duidelijk standpunt t.a.v. de duur van het onderbreken van de systeembehandeling. Helaas is hier geen eenduidig advies in te geven.

In de vorige richtlijn werd een tijdsduur genoemd van het stoppen van systeembehandeling gedurende 3 dagen voor en 3 dagen na radiotherapie. Dit is een advies gebaseerd op 2 expert opinies en wordt in de dagelijkse praktijk op deze manier vaak gebruikt zonder dat er veel toxiciteit wordt waargenomen (Anker, 2016).

25 In de ESMO-ESTRO consensus statements wordt geadviseerd om het geneesmiddel ongeveer 5 halfwaardetijden te stoppen, waarbij tijdens radiotherapie zo'n lage concentratie geneesmiddel in het lichaam aanwezig is dat synergistische toxiciteit onwaarschijnlijk is. In de klinische praktijk is de duur van een onderbreking van 5 halfwaardetijden vaak onwenselijk. Derhalve moet per middel gekeken worden hoe lang het gestopt kan worden op basis van de oncologische urgentie om het middel te continueren, symptomatologie van hersenmetastasen, het volume van het doelgebied en eerdere radiotherapie. Dit natuurlijk allemaal in het licht van de op dat moment beschikbare evidentie over de toxiciteit van het specifieke geneesmiddel in combinatie met radiotherapie.

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

Patiënten hebben vaak onvoldoende inzicht in de risico's van het combineren van systemische therapie en radiotherapie, wat kan leiden tot onzekerheid en angst voor bijwerkingen. Duidelijke en begrijpelijke voorlichting over de mogelijke risico's en voordelen van combinatiebehandeling is daarom essentieel. Adequate patiëntvoorlichting kan bijdragen aan het verminderen van angst en het vergroten van de therapietrouw.

#### Kostenaspecten

Bij deze module speelt kostaspecten geen directe rol.

#### 45 Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Bij deze module speelt gelijkheid geen rechtstreekse rol.

#### Aanvaardbaarheid:

##### *Ethische aanvaardbaarheid*

50 Bij deze module speelt ethische aanvaardbaarheid geen directe rol.

##### *Duurzaamheid*

Bij deze module spelen de duurzaamheidsaspecten geen rechtstreekse rol.

#### 55 Haalbaarheid

De interventie lijkt haalbaar. De interventie is over het algemeen al standaardzorg in de praktijk.

## Literatuur

Van Aken ES, Gandhi AK, O’Cathail SM, Borst G, Barriuso J, Fokas E, Castelo-Branco L, Ree AH, De Azambuja E, Kroeze S, Colombo I. ESMO-ESTRO consensus statements on the safety of combining radiotherapy with CDK4/6, HER2, PARP, or mTOR inhibitors. *Radiotherapy and Oncology*. 2025 Dec 11;111:1330.

Van Aken ES, Devnani B, Prelaj A, Castelo-Branco L, Marijnen CA, Martins-Branco D, Gambacorta MA, Lamarca A, Harrington K, Minniti G, Hecht M. ESMO-ESTRO consensus statements on the safety of combining radiotherapy with immune checkpoint inhibitors, VEGF (R) inhibitors, or multitargeted tyrosine kinase inhibitors. *Annals of Oncology*. 2025 Sep 26.

Van Aken ES, Devnani B, Castelo-Branco L, De Ruyscher D, Martins-Branco D, Marijnen CA, Muoio B, Belka C, Lordick F, Kroeze S, Pentheroudakis G. ESMO-ESTRO framework for assessing the interactions and safety of combining radiotherapy with targeted cancer therapies or immunotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2025 Jul 1;208:110910.

van Aken ES, O’Cathail SM, Gandhi AK, Bussink J, Castelo-Branco L, Eriksen JG, Argilés G, Hiley CT, Atkinson V, Kaźmierska J, Calles A. ESMO-ESTRO consensus statements on the safety of combining radiotherapy with EGFR, ALK, or BRAF/MEK inhibitors. *ESMO open*. 2026 Mar 1;11(3):106076.

Williams NL, Wuthrick EJ, Kim H, Palmer JD, Garg S, Eldredge-Hindy H, et al. Phase 1 Study of Ipilimumab Combined With Whole Brain Radiation Therapy or Radiosurgery for Melanoma Patients With Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99:22-30. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.028.

Yang L, Liu L, Wu X, Guo X, Yang Y, Wang T. Hypofractionated radiation therapy with versus without immune checkpoint inhibitors in patients with brain metastases: A meta-analysis. *International Immunopharmacology*. 2020;80:106148.

He Q, Zhang C, Tang S, Li J, Ren Q. Intracranial radiotherapy with or without immune checkpoint inhibition for brain metastases: A systematic review and meta-analysis. *Translational Cancer Research*. 2020;9:5909-24.

Voronova V, Lebedeva S, Sekacheva M, Helmlinger G, Peskov K. Quantification of Scheduling Impact on Safety and Efficacy Outcomes of Brain Metastasis Radio- and Immuno-Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020;10:1609. DOI: 10.3389/fonc.2020.01609.

Kowalski ES, Remick JS, Sun K, Alexander GS, Khairnar R, Morse E, et al. Immune checkpoint inhibition in patients treated with stereotactic radiation for brain metastases. *Radiat Oncol*. 2020;15:245. DOI: 10.1186/s13014-020-01644-x.

Salvestrini V, Kim K, Caini S, Alkner S, Ekholm M, Skyttä T, Becherini C, Coles CE, Kaidar-Person O, Offersen B, De Azambuja E. Safety profile of trastuzumab-emtansine (T-DM1) with concurrent radiation therapy: a systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology*. 2023 Sep 1;186:109805.

Lebow ES, Pike LR, Seidman AD, Moss N, Beal K, Yu Y. Symptomatic necrosis with antibody-drug conjugates and concurrent stereotactic radiotherapy for brain metastases. *JAMA oncology*. 2023 Dec;9(12):1729-33.

Koide Y, Nagai N, Adachi S, Ito M, Kawamura M, Ito M, Ito F, Shindo Y, Aoyama T, Shimizu H, Hashimoto S. Impact of concurrent antibody–drug conjugates and radiotherapy on symptomatic radiation necrosis in breast cancer patients with brain metastases: a multicenter retrospective study. *Journal of Neuro-oncology*. 2024 Jul;168(3):415-23.

Zhai X, Li W, Li J, Jia W, Jing W, Tian Y, Xu S, Li Y, Zhu H, Yu J. Therapeutic effect of osimertinib plus cranial radiotherapy compared to osimertinib alone in NSCLC patients with EGFR-activating mutations and brain metastases: a retrospective study. *Radiation Oncology*. 2021 Dec 5;16(1):233.

Ebi J, Sato H, Nakajima M, Shishido F. Incidence of leukoencephalopathy after whole-brain radiation therapy for brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2013 Apr 1;85(5):1212-7.

Nguyen TN, Van QL, Thi Bich PN, Thi HT, Nguyen VT, Minh TD, Duc LN, Thanh DP, Le LN, Van CN, Cong HN. Therapeutic Outcomes of Osimertinib in EGFR–Mutant Non-Small Cell Lung Cancer With Brain Metastases: Results From a Retrospective Study at Vietnam National Cancer Hospital. *Cancer Control*. 2025 May 28;32:10732748251348429.

Sarkaria JN, Galanis E, Wu W, Peller PJ, Giannini C, Brown PD, Uhm JH, McGraw S, Jaeckle KA, Buckner JC. North Central Cancer Treatment Group Phase I trial N057K of everolimus (RAD001) and temozolomide in combination with radiation therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2011 Oct 1;81(2):468-75.

Wen PY, Omuro A, Ahluwalia MS, Fathallah-Shaykh HM, Mohile N, Lager JJ, Laird AD, Tang J, Jiang J, Egile C, Cloughesy TF. Phase I dose-escalation study of the PI3K/mTOR inhibitor voxtalisib (SAR245409, XL765) plus temozolomide with or without radiotherapy in patients with high-grade glioma. *Neuro-oncology*. 2015 Sep 1;17(9):1275-83.

Juloori A, Miller JA, Parsai S, Kotecha R, Ahluwalia MS, Mohammadi AM, Murphy ES, Suh JH, Barnett GH, Yu JS, Vogelbaum MA. Overall survival and response to radiation and targeted therapies among patients with renal cell carcinoma brain metastases. *Journal of neurosurgery*. 2019 Jan 18;132(1):188

Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, Suneja G, Tarhini AA, Kirkwood JM. Avoiding severe toxicity from combined BRAF inhibitor and radiation treatment: consensus guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2016 Jun 1;95(2):632-46.