

POstoperatieve Lokale Stereotactische radiotherapie versus Observatie gevolgd na een complete Resectie van een solitaire hersenmetastase: de POLSOR-studie

POstperative Local Stereotactic radiotherapy versus Observation following complete Resection of a single brain metastasis: the POLSOR study

dr. A.M.E. Bruynzeel¹ en dr. F.J. Lagerwaard¹

Samenvatting

Na chirurgische verwijdering van een enkele metastase in de hersenen, volgde tot voor kort standaard een aanvullende bestraling van de gehele hersenen ('whole brain radiation therapy'; WBRT). Deze behandeling was erop gericht de kans te verkleinen dat de metastase terug zou komen in het operatiegebied, maar ook om de kans op nieuwe uitzaaiingen op andere plekken in de hersenen te verkleinen. Een gerandomiseerde EORTC-studie uit 2011 toonde aan dat WBRT beide kansen inderdaad verminderde, echter zonder een langere overleving te bewerkstelligen.¹ Bovendien is WBRT niet zonder bijwerkingen: vermoeidheid, volledig haarverlies en vermindering van geheugen en concentratie worden regelmatig beschreven, wat een negatieve (meestal tijdelijke) invloed heeft op de kwaliteit van leven.² Op basis van deze resultaten heeft een deel van de radiotherapiecentra in Nederland ervoor gekozen om WBRT

achterwege te laten na, op een postoperatieve MRI bevestigde, totale verwijdering van een enkele hersenmetastase. In deze centra worden patiënten na de operatie nauwgezet geobserveerd, waarbij eens per 3 maanden gedurende de eerste 2 jaar een MRI-scan van de hersenen wordt gemaakt. Een alternatief dat in andere centra wordt toegepast is het uitvoeren van een precisiebestraling uitsluitend op de (wand van de) operatieholte. Ondanks meerdere publicaties over deze stereotactische postoperatieve bestraling is dit echter niet onderzocht in een gerandomiseerde setting. Het doel van de huidige multicentrumstudie is om na complete resectie van een solitaire hersenmetastase de uitkomst van deze lokale radiotherapie te vergelijken met observatie in termen van lokale controle, kwaliteit van leven en neurocognitief functioneren. In beide groepen zullen 35 patiënten worden geïncludeerd. (*Ned Tijdschr Oncol* 2016;13:289-93)

Summary

Until recently, postoperative whole brain radiation therapy (WBRT) was standard of care following complete resection of a single brain metastasis with the aim of reducing the risk of relapse at the original site, but also at new sites in the brain. A randomized EORTC trial published in 2011 confirmed the efficacy of WBRT in

reducing the relapse rate at the resection area and elsewhere in the brain, however, this failed to increase overall survival and independent functioning survival.¹ In addition, WBRT has a number of potential side effects, such as fatigue, alopecia and an impairment of memory and concentration, translating into a (mostly transient) worsening of health-related quality of life.² Based

¹radiotherapeut-oncoloog, afdeling Radiotherapie, VU medisch centrum. Correspondentie graag richten aan mw. dr. A.M.E. Bruynzeel, radiotherapeut-oncoloog, afdeling Radiotherapie, VU medisch centrum, De Boelelaan 111, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 444 04 36, e-mailadres: ame.bruynzeel@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: hersenmetastase, postoperatief, radiotherapie, resectie

Keywords: brain metastasis, postoperative, radiotherapy, resection

on these findings, a number of Dutch radiation oncology centers have adopted an observational policy in combination with standardized MR surveillance (MR at 3-monthly interval during the first 2 years). An alternative approach that has been introduced in other centers is the use of postoperative local stereotactic radiotherapy to the (wall of the) resection cavity. Although there are several reports on this subject, this approach

has not been compared in a randomized fashion against observation. Aim of the current multicenter study is to compare the outcome of local stereotactic radiotherapy with observation in terms of local control, quality of life and neurocognitive function in patients who underwent a complete resection of a single brain metastasis. Per arm, 35 patients will be included.

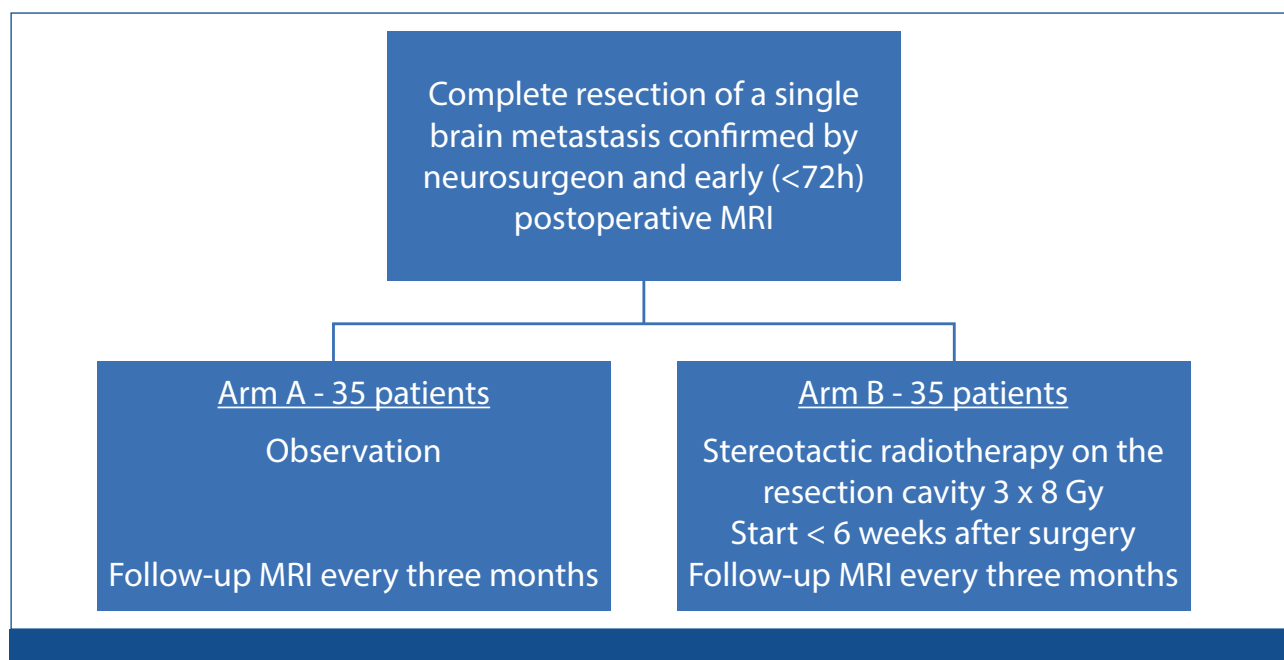
Inleiding

Het optimale beleid na een complete resectie van een enkelvoudige hersenmetastase is reeds decennia onderwerp van discussie. Nadat in de jaren 80 van de vorige eeuw meerdere niet-gecontroleerde retrospectieve studies een betere uitkomst voor intracranieële controle lieten zien, werd geadviseerd om een resectie te laten volgen door postoperatieve schedelbestraling ('whole brain radiotherapy'; WBRT). Dit beleid werd standaard na de publicatie van de prospectief gerandomiseerde studie van Patchell et al. in 1998, waarbij patiënten met een complete resectie van een enkele hersenmetastase werden gerandomiseerd tussen postoperatieve WBRT en observatie.³ De primaire uitkomstmaat van deze studie, het ontstaan van recidief hersenmetastasen in de hersenen (binnen of buiten het operatiegebied), was significant beter na postoperatieve bestraling dan na observatie, respectievelijk 18% versus 70% ($p < 0,01$). De verlaging van de kans op recidief hersenmetastasen was zowel zichtbaar binnen het operatiegebied (10% versus 46%; $p < 0,01$) als voor het ontwikkelen van nieuwe metastasen elders in de hersenen (14% versus 37%; $p < 0,01$). Opvallend genoeg vertaalden deze bevindingen zich niet naar een significant overlevingsvoordeel of een verbetering van de tijd dat patiënten zelfstandig konden functioneren. De auteurs verklaarden deze discrepantie door te verwijzen naar de concurrerende doodsoorzaak als gevolg van oncontroleerbare extracranieële tumorprogressie.

Op basis van een tweetal overwegingen is het standaardbeleid van postoperatieve WBRT in de loop der jaren onderwerp van controversie gebleven. In de eerste plaats is het toedienen van WBRT aan patiënten met een relatief langere prognose (in de literatuur van resectie met postoperatieve bestraling rond 12 maanden) niet zonder consequenties voor met name de neurocognitie in de vorm van geheugen en concentratie en daarmee de kwaliteit van leven beïnvloedend.

De exacte incidentie van neurocognitieve stoornissen na WBRT zonder dat er intracranieële progressie bestaat, is lastig in te schatten door het veelvuldige gebruik van chemotherapie bij deze groep patiënten, dat ook de neurocognitie kan aantasten. Na profylactische schedelbestraling, dat veelvuldig wordt toegepast in de behandeling van het kleincellige longcarcinoom, worden eveneens afwijkingen gevonden in geselecteerde neurocognitieve domeinen.⁴ Naast de schadelijke langetermijneffecten van WBRT is het ontbreken van overlevingswinst in de eerdere gerandomiseerde postoperatieve studie, alsook in parallel na behandeling met radiochirurgie, een belangrijk relativerend argument voor de waarde van WBRT.^{3,5}

Deze relatieve onduidelijkheid heeft geleid tot de start van een gerandomiseerde studie bij patiënten met een enkele hersenmetastase na een totale resectie binnen EORTC-verband (EORTC 22952-26001), aanvankelijk met een vrijwel identieke opzet als de studie van Patchell et al. uit 1998, met een randomisatie tussen observatie en postoperatieve WBRT.¹ In een latere fase werd de studieopzet (mede op basis van langzame inclusie van patiënten) aangepast en werden patiënten met maximaal 3 hersenmetastasen, behandeld met chirurgie of radiochirurgie, geïncludeerd. Het primaire eindpunt van deze studie was het interval tot een verslechtering van de WHO-'performance'-score >2 , min of meer vergelijkbaar met de tijd tot het verlies van zelfstandig functioneren zoals in de eerdere studie van Patchell et al. Om de resultaten hier te beperken tot de chirurgisch behandelde groep van deze EORTC-studie, werden 79 patiënten na resectie geobserveerd en 81 werden behandeld met postoperatieve WBRT. Ook in deze studie was de tijd tot het verlies van zelfstandig functioneren niet verschillend in beide groepen, 10,0 maanden na observatie versus 9,5 maanden na WBRT, net zo min als er een overlevingsvoordeel kon worden gevonden. Wel reduceerde postoperatieve WBRT de kans op recidief hersenmetasta-



Figuur 1. Stroomdiagram van de POLSOR-studie.

sen nabij de operatieholte (van 59% naar 27% na 2 jaar tijd) en de kans op nieuwe metastasen elders in de hersenen (van 42% naar 23%). Een overlevingsvoordeel kon zelfs niet worden gevonden bij een recentelijk gepubliceerde subanalyse in geselecteerde gunstige groepen patiënten en lijkt dus inderdaad niet te kunnen worden bereikt met postoperatieve WBRT.⁶ Een studie naar het belangrijke secundaire eindpunt van de EORTC-studie, kwaliteit van leven, toonde een verslechtering voor een aantal van de domeinen van kwaliteit van leven, zij het dat dit voor de meeste verslechtingen slechts een tijdelijk effect was gedurende het eerste jaar.²

Hoewel de resultaten van deze EORTC-studie duidelijk zijn en de bevindingen van de eerdere 'Patchell-studie' bevestigen, heeft dit zich niet vertaald naar eenduidigheid in de praktijk. De resultaten geven voldoende ruimte voor interpretatie, met name afhankelijk van welk eindpunt als meest belangrijk wordt beschouwd: intracraniale controle of overleving. Dit vertaalt zich naar een verschillend beleid na een complete resectie van een hersenmetastase in verschillende Nederlandse oncologische centra, waar observatie of lokale stereotactische bestraling, of - in een minderheid van de centra - nog steeds WBRT worden toegepast. Overeenkomstig is de ruimte voor interpretatie zichtbaar in de voorzichtig geformuleerde richtlijn Hersenmetastasen.⁷ Tegen deze achtergrond werd recentelijk een Nederlandse gerandomiseerde multicentrumstudie opgestart bij patiënten met een enkelvoudige hersenmetastase na een complete resectie,

bevestigd op vroeg-postoperatieve MRI-scans. Binnen deze studie worden patiënten gerandomiseerd tussen observatie of lokale stereotactische radiotherapie.

Doel van de studie

Het doel van deze multicentrum- fase 3-studie is om te onderzoeken of lokale gefractioneerde stereotactische radiotherapie na een complete resectie van een enkele hersenmetastase de lokale controle verbetert ten opzichte van observatie (de standaardgroep) zonder een negatieve invloed te hebben op neurologisch functioneren, cognitie en kwaliteit van leven.

Doelgroep

Patiënten van 18 jaar of ouder die een, door postoperatieve MRI bevestigde, complete resectie hebben ondergaan van een enkele hersenmetastase van een primaire solide tumor (hematologische maligniteit, kiemceltumor of kleincellig longcarcinoom uitgezonderd) komen in aanmerking voor deze studie. Er moet sprake zijn van stabiele ziekte buiten de hersenen, met of zonder huidige behandeling. De patiënt moet in een redelijke conditie zijn met een WHO- 'performance'-score ≤ 2 . Patiënten die een eerdere bestraling van de hersenen hebben gehad, in welke vorm dan ook, komen niet in aanmerking voor deelname aan deze studie.

Opzet van de studie

In totaal zullen 70 patiënten worden gerandomiseerd tussen observatie en lokale stereotactische bestraling.

Stratificatie vindt plaats voor de soort primaire tumor en voor de leeftijd. De bestraling moet binnen 6 weken na de operatie zijn gestart. Tijdens de follow-up ondergaan beide groepen driemaandelijks neurologisch onderzoek en een MRI-scan van de hersenen, tenzij er een tussentijdse indicatie is (zie *Figuur 1*). Het primaire eindpunt van de studie is lokale controle ter plaatse van het eerdere operatiegebied na 6 maanden. De driemaandelijke follow-up binnen de studie is conform de huidige praktijk. Aanvullend wordt de kwaliteit van leven op dezelfde intervallen vastgelegd met behulp van gestandaardiseerde EORTC QLQ-C30- en QLQ-BN20-vragenlijsten. Zowel de toxiciteit van eventuele bestraling als medicatiegebruik zoals dexamethason of anti-epileptica worden nauwkeurig vastgelegd. Een belangrijk secundair eindpunt is het bepalen van neurocognitief functioneren, wat om praktische redenen wordt beperkt tot bij de start van de studie en na 3, 6 en 12 maanden.

Te verwachten resultaten

De hypothese is dat lokale stereotactische radiotherapie de kans op een relaps nabij het operatiegebied na 6 maanden zal verlagen van 35% (observatie) naar 15%. Hierbij dient dan ook te worden aangetoond dat deze behandeling niet ten koste gaat van de neurocognitie en kwaliteit van leven. Als deze hypothesen door middel van deze studie bevestigd kunnen worden, kan dit belangrijke implicaties hebben voor de standaardbehandeling na een complete resectie van een enkele hersenmetastase.

Discussie

Het is de verwachting dat de uitkomsten van de genoemde studie meer duidelijkheid geven voor het optimale beleid na een complete resectie van een enkele hersenmetastase. Aangezien het merendeel van de Nederlandse centra de toepassing van WBRT heeft laten varen voor deze indicatie, is binnen deze studie gekozen voor een opzet met 2 onderzoeksgroepen. Indien lokale stereotactische radiotherapie dezelfde of betere lokale controle geeft als met WBRT, maar met minder toxiciteit, zou dit goed als toekomstig standaardbeleid kunnen worden gezien. De kans hierop is niet onaanvaardbaar; in een recent overzichtsartikel van Roberge et al. werd een gewogen gemiddelde éénjaars lokale controle van 85% genoemd bij 852 patiënten die waren geïncludeerd in 19 gerapporteerde series.⁸ De optimale dosis en het bestralingsschema voor lokale SRT verschilt in gepubliceerde series. Naast een

hoge lokale controle is het van belang de toxiciteit te beperken. Voor de huidige studie is gekozen voor een schema waarbij 3 bestralingen van 8 Gy worden gegeven in 1 week vanwege de grootte van het te bestralen tumorbed na resectie. Deze keuze is mede gebaseerd op de beschikbare literatuur en de ervaring met dit schema voor grotere hersenmetastasen, die niet met een eenmalige fractie radiochirurgie kunnen worden behandeld. Gehypofractioneerde SRT is geassocieerd met een verlaagd risico op complicaties, zoals symptomatische radionecrose, met behoud van lokale tumorcontrole.⁹⁻¹²

In de praktijk

De POLSOR-studie is binnen het Landelijk Platform voor Radiotherapie en Neuro-Oncologie (LPRNO) besproken en wordt uitgevoerd in 5 Nederlandse instituten: VU medisch centrum, Antoni van Leeuwenhoek, UMC Utrecht, UMCG, MAASTRO en Radboudumc. De studie is geregistreerd op clinicaltrials.gov (NCT02729558) en Toetsing-online (NL5128302914).

Referenties

1. Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011;29(2):134-41.
2. Soffiotti R, Kocher M, Abacioglu UM, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol* 2013;31(1):65-72.
3. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280(17):1485-9.
4. McDuff SG, Taich ZJ, Lawson JD, et al. Neurocognitive assessment following whole brain radiation therapy and radiosurgery for patients with cerebral metastases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(12):1384-91.
5. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483-91.
6. Churilla TM, Handorf E, Soffiotti R, et al. Does whole-brain radiation therapy for oligometastatic brain metastases translate into a survival benefit for patients with a limited competing risk from extracranial disease? A secondary analysis of EORTC 22952-26001. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(2S):S56-7.
7. www.oncoline.nl/hersenmetastasen.
8. Roberge D, Parney I, Brown PD. Radiosurgery to the postoperative surgical cavity: who needs evidence? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(2):486-93.

9. Ahmed KA, Sarangkasiri S, Chinnaiyan P, et al. Outcomes following hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of brain metastases. *Am J Clin Oncol* 2016;39(4):379-83.
10. Feuvret L, Vinchon S, Martin V, et al. Stereotactic radiotherapy for large solitary brain metastases. *Cancer Radiother* 2014;18(2):97-106.
11. Wang CC, Floyd SR, Chang CH, et al. Cyberknife hypofractionated stereotactic radiosurgery (HSRS) of resection cavity after excision of large cerebral metastasis: efficacy and safety of an 800 cGy × 3 daily fractions regimen. *J Neurooncol* 2012;106(3):601-10.
12. Inoue HK, Seto K, Nozaki A, et al. Three-fraction CyberKnife radiotherapy for brain metastases in critical areas: referring to the risk evaluating radiation necrosis and the surrounding brain volumes circumscribed with a single dose equivalence of 14 Gy (V14). *J Radiat Res* 2013;54(4):727-35.

Ontvangen 26 oktober 2016, geaccepteerd 8 november 2016.