

CAR-Studies A & B: Cognition And Radiation

Achtergrond

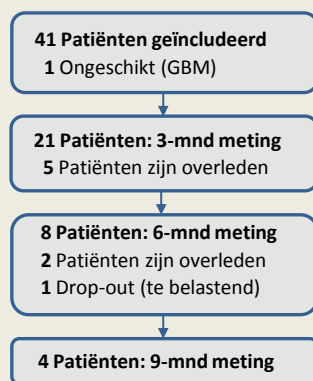
Patiënten met hersenmetastasen (HM) ervaren vaak cognitieve problemen die veelal veroorzaakt worden door de metastasen zelf, door epilepsie en/of het gebruik van medicatie. Ook radiotherapie kan blijvende cognitieve stoornissen veroorzaken. Aangezien cognitieve vaardigheden essentieel zijn voor ons dagelijks functioneren en gerelateerd zijn aan therapietrouw en kwaliteit van leven, is het belangrijk om de cognitieve vaardigheden van deze patiënten in kaart te brengen. De CAR-Studies zijn geregistreerd in het Nederlands Trial Register (NTR5462/NTR5463).

CAR-Study A

CAR-Study A is een single-arm, prospectieve studie naar verandering over de tijd in het cognitief functioneren bij patiënten met 1-10 HM welke zijn geselecteerd voor behandeling met Gamma Knife radiochirurgie (GKRS). Patiënten ondergaan neuropsychologisch onderzoek voorafgaand aan de behandeling (baseline) en op 3, 6, 9, 12, 15 en 21 maanden na behandeling. Deze onderzoeken zijn gekoppeld aan de controleafspraak en MRI-scan (standaard zorg). **Het cognitief functioneren** wordt gemeten met een gestandaardiseerde en gevalideerde neuropsychologische testbatterij (Tabel 1). Gepubliceerde normgegevens worden gebruikt om afwijkende scores te bepalen ($\geq 2SD$ beneden het normgemiddelde).

Eerste resultaten

Op dit moment zijn reeds **41 van de beoogde 100 patiënten geïncludeerd** in CAR-Study A (Flowchart).



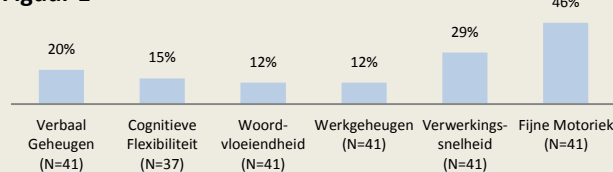
Cognitief functioneren voor behandeling met GKRS

Het merendeel van de patiënten (62%) had reeds vóór behandeling met GKRS objectieve cognitieve stoornissen in ten minste 1 cognitief domein. De meeste patiënten presteerden negatief afwijkend op de domeinen **fijne motoriek** en **verwerkingsnelheid** (Figuur 1). Deze baseline resultaten zijn in overeenstemming met eerder gepubliceerd onderzoek.

Tabel 1

Cognitief Domein	Neuropsychologische Test
Verbaal Geheugen	Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLRT-R)
Cognitieve flexibiliteit	Trail Making Test B (TMT)
Woordvloeiendheid	Controlled Oral Word Association (COWA)
Werkgeheugen	Wechsler Adult intelligence Scale Digit Span
Verwerkingsnelheid	Wechsler Adult intelligence Scale Digit Symbol
Fijne Motoriek	Grooved Pegboard (GP)
Angst en depressie	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
Vermoeidheid	Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)
Kwaliteit van leven	Functional Assessment of Cancer Therapy-Brain (FACT-Br)

Figuur 1



Angst en depressie

Respectievelijk 42% en 27% van de patiënten rapporteerde symptomen van een angststoornis of depressieve stoornis.

Vermoeidheid

Patiënten rapporteerden significant meer klachten van algemene vermoeidheid ($p=.007$, $d=.50$), fysieke vermoeidheid ($p=.045$, $d=.36$), verminderde activiteit ($p=.001$, $d=.60$) en mentale vermoeidheid ($p<.001$, $d=.90$), in vergelijking met gezonde controles.

Kwaliteit van leven

Patiënten rapporteerden een significant hoger sociaal welzijn ($p=.035$, Cohen's $d=.33$) maar een lager functioneel welzijn ($p=.004$, $d=.47$) vergeleken met een normgroep bestaande uit hersentumorpatiënten.

De eerste resultaten van CAR-Study A zijn eind september gepresenteerd in Marseille (**6th Annual Brain Metastases Research and Emerging Therapy Conference**).

Rationale CAR-Study B

In Nederland worden patiënten met >4 hersenmetastasen (HM) standaard behandeld met een gehele hersenbestraling (WBRT). Een andere aanpak is een behandeling met Gamma Knife radiochirurgie (GKRS): een precisiebestraling van de HM waarbij het gezonde hersenweefsel nagenoeg geen straling ontvangt. Vandaar dat er minder cognitieve problemen verwacht worden na GKRS dan na WBRT. Er is echter geen **gerandomiseerd onderzoek dat het effect van beide behandelingen bij patiënten met >10 HM op het cognitief functioneren direct met elkaar vergelijkt met behulp van objectief neuropsychologisch onderzoek**. Uit vele studies blijkt dat GKRS een veilige en werkzame behandeling is voor patiënten met >10 HM (Rava et al. J Neurosurg, 2013; Yamamoto et al. J Neurosurg, 2014; Salvetti et al. J Neurosurg, 2013, meer referenties op aanvraag).

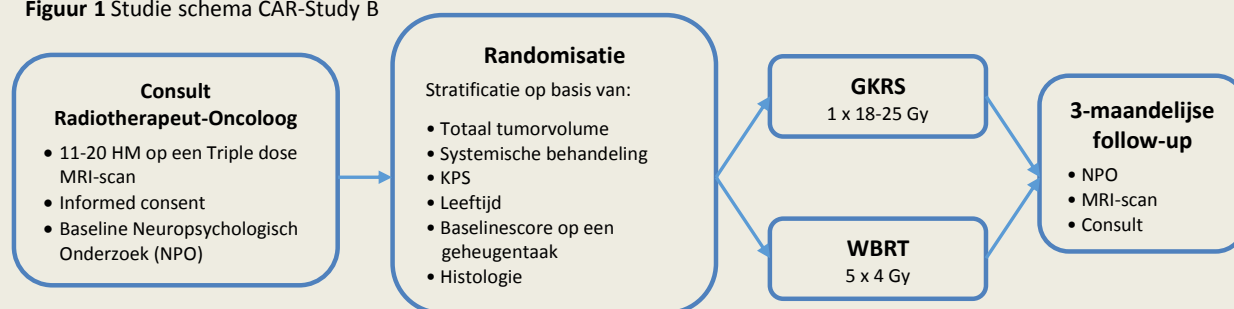
CAR-Study B: Prospectieve gerandomiseerde studie

In dit onderzoek worden geschikte **patiënten met 11-20 HM op een triple dose MRI-scan** gerandomiseerd naar GKRS of WBRT (Figuur 1). Op dit moment zijn er **twee patiënten geïncludeerd** in CAR-Study B.

Om het aantal patiënten te includeren dat nodig is om betrouwbare analyses te doen **vragen we uw hulp**.

Patiënten met **1-15 HM op een diagnostische MRI-scan** kunnen doorverwezen worden naar het Gamma Knife Centrum. Patiënten met >10 HM komen mogelijk in aanmerking voor **CAR-Study B**.

Figuur 1 Studie schema CAR-Study B



Inclusiecriteria CAR-Study A en B	Exclusiecriteria CAR-Study A en B
<ul style="list-style-type: none"> CAR-Study A: 1-10 HM (triple dose MRI-scan) CAR-Study B: 11-20 HM (triple dose MRI-scan) Histologisch bewezen kwaadaardige primaire tumor HM >3 mm verwijderd van oogzenuw KPS ≥70, WHO performance status ≤2 Verwachte overleving >3 maanden Leeftijd ≥18 jaar Geen onbehandelbare extracranieële progressie 	<ul style="list-style-type: none"> Lymfom, leukemie, kleincellig longcarcinoom 2^e actieve primaire tumor, primaire hersentumor Eerdere hersenbestraling of hersenoperatie Leptomeningeale metastasering Niet testbaar (onmogelijkheid NPO afname) Ernstige visuele problemen, ernstige afasie Verlamming hand/arm (MRC-graad 0-3) Beperkte kennis Nederlandse taal

Het Onderzoeksteam

Drs. Patrick E.J. Hanssens (radiotherapeut-oncoloog/hoofdonderzoeker)

Eline Verhaak (promovendus; e.verhaak@etz.nl)

Wietske C.M. Schimmel (promovendus; w.schimmel@etz.nl)

Dr. Karin Gehring (neuropsycholoog/onderzoeker)

Prof. dr. Margriet M. Sitskoorn (hoogleraar klinische neuropsychologie)

Voor meer informatie kunt u contact opnemen met het Gamma Knife Centrum (tel. 013-539 2543)