

Samenvatting richtlijn ‘Diagnostiek en behandeling van leptomeningeale metastasen van solide tumoren’

W. Boogerd

(*Tijdschr Neurol Neurochir 2006;107:297-300*)

Inleiding

Leptomeningeale metastasering van solide tumoren is een relatief zeldzame complicatie, die steeds vaker wordt gediagnosticeerd en van klinisch belang is vanwege de vaak ernstige en snel progressieve symptomatologie. Indien onbehandeld heeft het een gemiddelde overleving van ongeveer 4-6 weken. Met de komst van MRI lijken nieuwe diagnostische criteria gewenst.

De standaardbehandeling die bestaat uit intraventriculaire chemotherapie in combinatie met lokale radiotherapie, blijkt bij veel patiënten niet effectief of door bijwerkingen de klinisch neurologische status slechts nadelig te beïnvloeden. Het is van praktisch belang patiënten te onderscheiden die waarschijnlijk wel of geen baat zullen hebben bij een specifieke behandeling. Recentelijk is gebleken dat behandeling zonder intrathecale chemotherapie ook effectief kan zijn, met minder neurologische complicaties dan na intraventriculaire chemotherapie. Een en ander was voor de Landelijke Werkgroep voor Neuro-Oncologie (LWNO) aanleiding om in samenwerking met het CBO een ‘evidence based’ richtlijn te ontwikkelen. Enkele conclusies en aanbevelingen worden hier besproken. Voor verdere informatie wordt verwezen naar de volledige richtlijn op www.neurologie.nl/richtlijnen. De incidentie van leptomeningeale metastasen wordt geschat op 2-5% bij patiënten met carcinomen. De meest voorkomende primaire tumor is het mammacarcinoom (vooral lobulair carcinoom), gevolgd door longcarcinoom (vooral kleincellig longcarcinoom) en melanoom. Systemische chemotherapie of immunotherapie leidt niet tot een verhoogde incidentie van leptomeningeale metastasering. Onvermoede hersenmetastasen zijn bij ongeveer 25% van de patiënten

met klinisch leptomeningeale metastasering aanwezig. Er lijkt geen directe relatie te bestaan tussen leptomeningeale en epidurale metastasering.

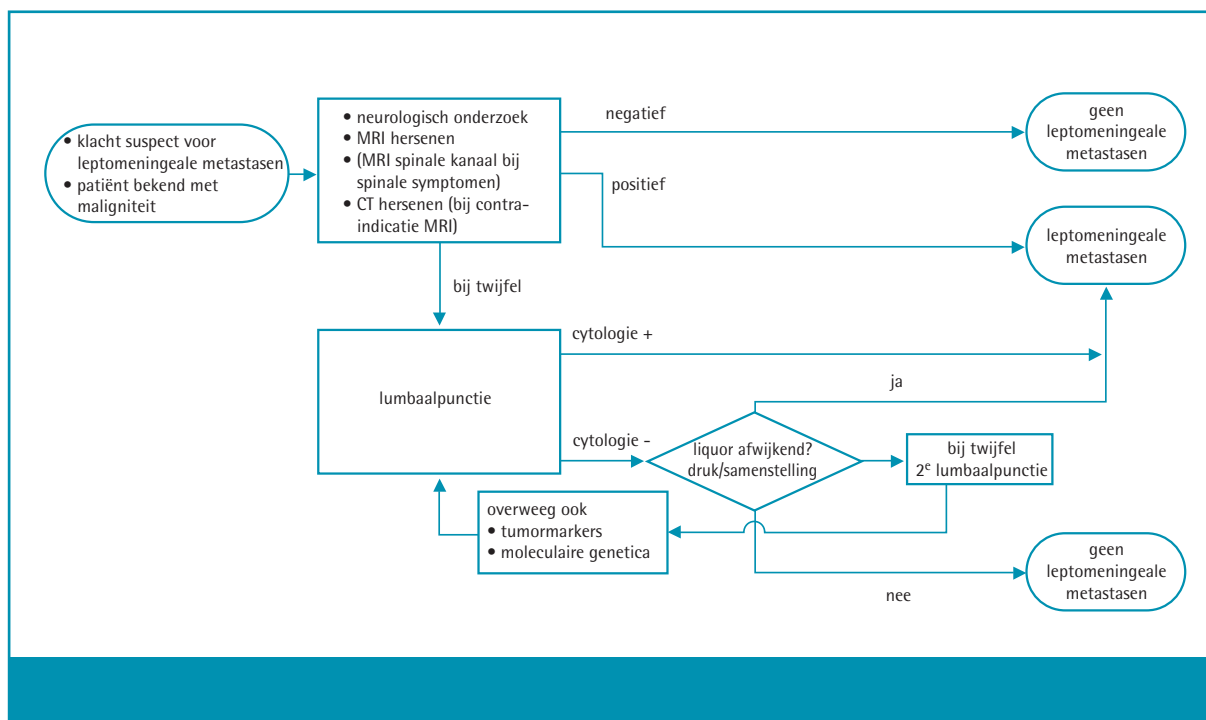
Diagnostiek

Sensitiviteit en specificiteit van MRI voor de detectie van leptomeningeale metastasering zijn ongeveer 75%, ten opzichte van een sensitiviteit van ongeveer 75% en een specificiteit van 100% van liquorcytologie. MRI en liquorcytologie zijn complementair. Sensitiviteit en specificiteit van CT zijn respectievelijk 35 en 75%. Bij een eerste liquorpunctie is de sensitiviteit van liquorcytologie 50-90%. De sensitiviteit wordt mede bepaald door de afgenomen hoeveelheid liquor. Een tweede liquorpunctie doet de sensitiviteit naar 85-90% stijgen. Bij 5-10% blijft bij herhaalde liquorpuncties de cytologie negatief. Klinisch chemische tumor-markers en immunocytochemisch/cytogenetisch liquoronderzoek zijn additief aan cytologie en hebben slechts een beperkte meerwaarde. Standaard liquoronderzoek dient celaantal, LDH, eiwit- en glucosegehalte te bevatten; bij negatieve liquorcytologie zijn afwijkingen hierin een ondersteuning bij het vermoeden op leptomeningeale metastasering.

Bij verdenking op leptomeningeale metastasering bij een patiënt die bekend is met een maligniteit is MRI het onderzoek van eerste keuze (zie *Figuur 1*). Indien MRI/(CT) positief is, is geen verdere diagnostiek nodig om de diagnose te stellen. Indien MRI/(CT) twijfelachtig of negatief is, dient liquoronderzoek te worden uitgevoerd.

Prognostische factoren

Ongeveer eenderde van de patiënten met leptomeningeale metastasering vertoont, ongeacht de behan-



Figuur 1. Stroomdiagram voor de diagnostiek van leptomeningeale metastasen van extracranieële solide tumoren.

deling, een klinisch snel progressief beloop en overlijdt binnen enkele weken. De werkgroep adviseert voor de prognose van patiënten met leptomeningeale metastasering zonder hersenmetastasen, de indeling uit Tabel 1, pagina 299, te hanteren.

Behandeling

De behandeling is allereerst gericht op verbetering of stabilisering van de klinisch neurologische situatie en vervolgens op verlenging van overleving. Een respons op behandeling treedt meestal op in de eerste 4-6 weken van de behandeling. De klinisch neurologische respons is een betere graadmeter voor het verdere beloop dan de liquorcytologie. Bij een respons op behandeling wordt de gemiddelde overleving meestal slechts met enkele maanden verlengd.

Systemische therapie

De bloed-hersenbarrière blijkt ten minste deels doorbroken, waardoor de intrinsieke gevoeligheid van de tumor voor een cytostaticum waarschijnlijk meer bepalend is voor een respons dan een hoge bloed-hersenbarrière-doorgankelijkheid. Voor macroscopische tumorlokalisaties lijkt systemische therapie effectiever dan intrathecale chemotherapie die in slechts enkele cellagen doordringt.

Bij patiënten met een mammacarcinoom is systemische behandeling even effectief als systemische behandeling

in combinatie met intrathecale chemotherapie. Te verwachten is dat andere solide tumoren afhankelijk van hun gevoeligheid voor chemotherapie, hetzelfde reageren op systemische behandeling. Leptomeningeale metastasering van een hormoonreceptorpositief mammacarcinoom kan gunstig reageren op hormonale behandeling.

Radiotherapie

Lokale radiotherapie (20-30 Gy in 5-10 fracties) is een effectieve behandeling van macroscopische en klachtgevendende tumorlokalisaties van leptomeningeale metastasen, met een gunstig klinisch effect (stabilisering of verbetering) van 40-70%. Ongeveer 50% van de liquorcirculatiestoornissen ten gevolge van leptomeningeale metastasering wordt door radiotherapie opgeheven. Vanwege eerdere chemotherapie en lokale radiotherapie is radiotherapie van de cranio-spinale as tot een effectieve dosis meestal niet mogelijk.

Intrathecale chemotherapie

Bij lumbale toediening van methotrexaat, Ara-C of thiotepa is een cytotoxische concentratie in de ventrikels niet gewaarborgd. Bij lumbale toediening van depot-Ara-C wordt wel een cytotoxische concentratie in de ventrikels bereikt. Methotrexaat is effectiever dan Ara-C of thiotepa of een combinatie daarvan. Er is geen verschil in effectiviteit tussen intraventriculair methotrexaat en intrathecally depot-Ara-C bij lepto-

Tabel 1. Indeling die gehanteerd dient te worden voor de prognose van patiënten met leptomeningeale metastasering zonder hersenmetastasen.

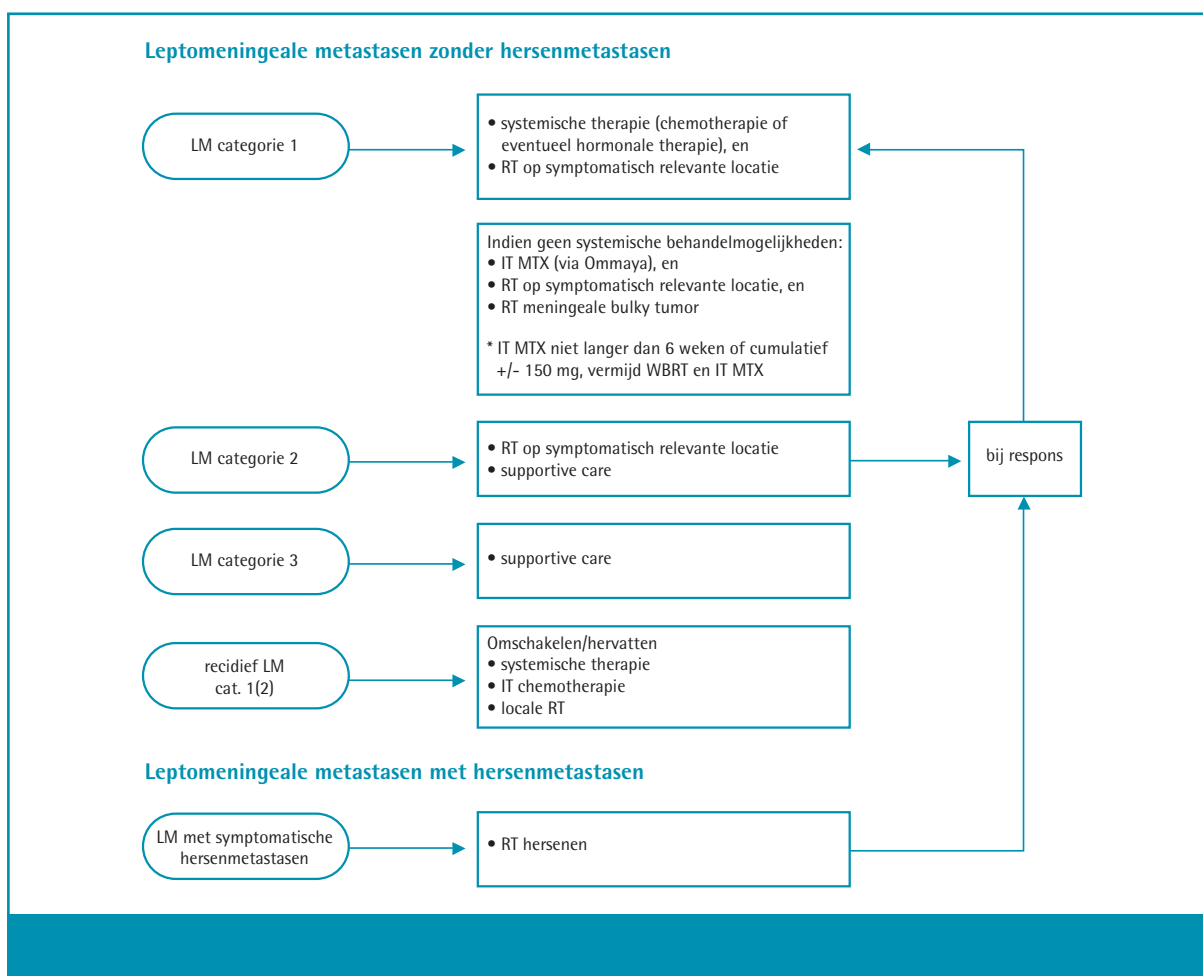
Categorie	Karakteristieken	Prognose
1	Karnofsky ≥ 70 , geen ernstige encefalopathie of neurologische uitval, extra-CZS niet bedreigend, tumor niet resistent tegen chemotherapie of hormonale therapie	niet ongunstig
2	overige	ongunstig
3	Karnofsky < 70 , extra-CZS progressieve niet-behandelbare ziekte	zeer ongunstig

meningeale metastasen van extracraniële solide tumoren.

Liquorflowstoornissen kunnen de effectiviteit en neurotoxiciteit van intrathecale chemotherapie nadelig beïnvloeden, en treden meestal op ter plaatse van macroscopische (peri)meningeale tumor.

Bij patiënten met een mammacarcinoom geeft toevoeging van intraventriculair methotrexaat aan

systemische chemotherapie geen verbetering van de neurologische respons of overleving, maar wel significant meer complicaties, wat bij de helft van de patiënten een negatief effect heeft op de kwaliteit van leven. Ongeveer een kwart ondervindt complicaties van het Ommayaventrikelreservoir. Chemotherapie-meningitis komt bij methotrexaat en depot-Ara-C even vaak voor en kan deels voorkomen worden



Figuur 2. Stroomdiagram van de behandeling van leptomeningeale metastasen van extracraniële solide tumoren. RT=radiotherapie, IT=intrathecaal, en MTX=methotrexaat.

door oraal dexamethason te geven op dag 1 tot 5 na intrathecale toediening. Risicofactoren voor late leuko-encefalopathie zijn een hoge cumulatieve dosis methotrexaat (>150 mg), combinatie met gehele schedelbestraling, en liquorflowstoornissen.

Wanneer geen effectieve systemische behandeling mogelijk is, leptomeningeale metastasering de enige relevante tumoractiviteit is en de primaire tumor gevoelig lijkt voor methotrexaat, Ara-C of thiotepa dan wordt intrathecale chemotherapie aanbevolen met radiotherapie op klinisch relevante lokalisaties en op macroscopische tumorlokalisaties (zie *Figuur 2*). Middel van keuze is methotrexaat 10 mg 2-maal per week intraventriculair, hetgeen afgebouwd wordt zodra de liquorcytologie tumornegatief is. Intraventriculaire behandeling langer dan 6 weken heeft geen verder nuttig effect en verhoogt de kans op toxiciteit. Alternatief is depot-Ara-C 50 mg 1 keer per 2 weken via lumbaalpunctie toegediend.

Het klinische beloop, de behandeling en prognose van

leptomeningeale metastasen van medulloblastomen en kiemceltumoren verschillen sterk van de overige solide tumoren. Bij synchrone presentatie is de intentie van de behandeling curatief.

Symptomatische behandeling

De behandeling van de meest voorkomende symptomen, zoals hoofdpijn (\pm 40%), verwardheid (\pm 30%) en misselijkheid en braken (\pm 15%), onderscheidt zich in algemene zin niet van de behandeling van deze symptomen die veroorzaakt worden door andere pathologie. Bij prikkelingsverschijnselen is een kortdurende behandeling met dexamethason, bijvoorbeeld 2-maal daags 3 mg, te overwegen. Indien dit ineffectief blijkt is verhoging van de dosis niet zinvol. Bij ernstige hoofdpijn is liquordrainage te overwegen door een lumbaalpunctie of eventueel een ventriculoperitoneale drain. Bij excessief braken is radiotherapie van de fossa posterior te overwegen.

Reactie op richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van leptomeningeale metastasen van solide tumoren'

M.J. van den Bent

(Tijdschr Neurol Neurochir 2006;107:300-1)

Leptomeningeale metastasering, het voorkomen van maligne tumorcellen in liquorruimten en meningen, met eventueel doorgroei in zenuwwortels, myelum en cerebrum is een gevreesde complicatie van veel maligniteiten. Dit treedt doorgaans op bij patiënten met wijd en zijd verspreide metastasering, met name van het mammacarcinoom, melanomen, en het longcarcinoom. Daarnaast komt het veel voor bij agressievere non-hodgkinlymfomen en acute lymfatische leukemie. Soms is het echter de enige lokalisatie van tumoractiviteit, en dan bepaalt het de prognose in belangrijke mate. In het algemeen is de overleving van patiënten met leptomeningeale metastasering van solide tumoren beperkt, met een mediane over-

leving van 3-5 maanden na behandeling, die echter vaak met name bepaald wordt door de uitgebreide systemische metastasering. Een belangrijk aspect van leptomeningeale metastasering is de vaak ernstige en invaliderende neurologische symptomatologie die het veroorzaakt. Mede naar aanleiding van een kleine maar belangrijke Nederlandse studie heeft de Landelijke Werkgroep voor Neuro-Oncologie (LWNO) een richtlijn voor leptomeningeale metastasering geschreven. Deze commissie onder leiding van dr. Willem Boogerd, een internationaal erkend expert op dit gebied, heeft met deze richtlijn de Nederlandse visie op de diagnostiek en behandeling van deze aandoening verwoord. Centraal in deze visie staat het debat over de rol van intrathecale chemotherapie bij deze aandoening, hetzij via een Ommayareservoir hetzij via lumbaalpuncties toege-

Auteur: prof. dr. M.J. van den Bent, neuro-oncoloog, Neuro-Oncologie Unit, Erasmus MC-Daniel den Hoed Oncologisch Centrum, Rotterdam, tel: +30 (0)10 463 92 22, e-mailadres: m.vandenbent@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.

diend. Dit is in veel landen een algemeen geaccepteerde benadering indien leptomeningeale metastasering wordt vastgesteld bij solide tumoren.¹ Daarin vindt ook vaak onderzoek van de liquorcirculatie plaats, bij stoornissen die intrathecale chemotherapie belemmeren, worden die gebieden met een flowstoornis behandeld met lokale radiotherapie. Centraal in deze visie staat het concept van de bloed-hersenbarrière die adequate penetratie van cytostatica in de liquorruimte zou verhinderen. Het is echter de vraag of bij leptomeningeale metastasering deze barrière intact is.

Gezien de matige prognose van de meeste patiënten met leptomeningeale metastasering maar bovenal de observatie dat veel mammacarcinoompatiënten die alleen met systemische chemotherapie werden behandeld zonder intrathecale chemotherapie en desondanks een relatief gunstig beloop hadden, is in 1992 een Nederlands onderzoek gestart naar de betekenis van intrathecale chemotherapie bij leptomeningeale metastasering van het mammacarcinoom.² Dit onderzoek dat helaas wat weinig patiënten heeft geïncludeerd, kon in het geheel geen overlevingswinst van intrathecale chemotherapie aantonen, maar wel significante bijwerkingen. Een van de belangrijke redenen waarom de inclusie terugliep, was de vaststelling door de participanten van de effectiviteit van systemische chemotherapie.

Dit is helaas het enige gerandomiseerde onderzoek naar de indicatie van intrathecale chemotherapie dat ooit is verricht. Een interessante ontwikkeling is dat nu ook in de Verenigde Staten onderzoekers die lange tijd golden als uitgesproken voorstander van intrathecale chemotherapie, nu wijzen op de afwezigheid van 'evidence based medicine' voor het gebruik van intrathecale chemotherapie.³ Daarmee is dit na vele jaren van stammenstrijd toch een vraag geworden die beantwoord kan gaan worden in een goede klinische studie. Het ligt in de bedoeling dat binnenkort een veel grotere EORTC-studie van start zal gaan, waarin de rol van intrathecale chemotherapie met een 'slow-release' ARA-C-preparaat (Depocyte®) zal worden onderzocht bij leptomeningeale metastasering van solide tumoren.

De Nederlandse richtlijn geeft een goed handvat voor de diagnostiek en behandeling van leptomeningeale metastasering. Dit blijft een aap onder de neurologische aandoeningen, met een zeer gevarieerd beeld dat kan variëren van acute visusdaling, encefalopathie tot een slappe paraparese met intacte sensibiliteit en monoradiculaire uitval.⁴ Dat betekent dat bij elke kankerpatiënt die neurologische symptomatologie

ontwikkelt, leptomeningeale metastasering dient te worden overwogen. Uiteraard zijn er bepaalde maligniteiten waarbij leptomeningeale metastasering vaak voorkomt en andere waarbij dit zeer zeldzaam is, en dat gegeven speelt een steeds grote rol bij het opstellen van een differentiaaldiagnose.

Een veel voorkomend misverstand is dat een normale MRI/CT-scan en/of negatief liquoronderzoek leptomeningeale metastasering uitsluit: niets is minder waar. De beperkte sensitiviteit van beeldvorming en liquordiagnostiek in samenhang met de vaak atypische presentatie van klachten, kunnen een snelle diagnose ernstig belemmeren. Dit kan heel vervelend zijn, want zoals altijd in de neuro-oncologie geldt dat indien eenmaal uitvalsverschijnselen bestaan het twijfelachtig is of deze zich zullen herstellen. Een negatief eerste resultaat van diagnostiek mag zeker bij klinische waarschijnlijkheid (inclusief een tumortype waarbij leptomeningeale metastasering niet zeldzaam is) niet leiden tot het staken van de diagnostiek. Snelle behandeling is de enige kans om invaliderende uitvalsverschijnselen tegen te gaan, wat het belangrijkste doel van de behandeling is in dit doorgaans palliatieve traject.

In de Nederlandse optiek staan enerzijds tijdige diagnostiek en qua behandeling lokale radiotherapie met systemische chemotherapie, indien de oorspronkelijke tumor daarvoor gevoelig is, centraal. Anderzijds moet een scherp oog voor prognostisch ongunstige factoren als een slechte performance status en snel progressieve ziekte, de behandelaars behoeden voor zinloze interventies. Nieuw onderzoek moet laten zien of er toch een plaats is voor intrathecale chemotherapie bij patiënten met een relatief gunstigere prognose: een verbetering van de mogelijkheden op lokale controle ter voorkomen van invaliderende symptomatologie is zeer gewenst.

Referenties

1. Chamberlain MC. Leptomeningeal metastases: a review of evaluation and treatment. *J Neuro-Oncol* 1998;37:271-84.
2. Boogerd W, Van den Bent MJ, Koehler PJ, Heimans JJ, Van der Sande JJ, Aaronson NK, et al. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomised study. *Eur J Cancer* 2004;40:2726-33.
3. Rogers LR, Chamberlain M, Glantz M. Evidence-based review of intrathecal chemotherapy in outcome of patients with leptomeningeal metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;65s (abstract # 1529).
4. Van den Bent MJ, Vecht ChJ. De vele gedaanten van meningitis carcinomatosa. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:2225-9.