

Diagnostiek en behandeling van patiënten met leptomeningeale metastasen van solide tumoren

Diagnosis and treatment of patients with leptomeningeal metastases from solid tumors

D. Brandsma, G.S. Sonke, W. Boogerd

Samenvatting

Leptomeningeale metastasen (LM) bij solide tumoren komen bij ongeveer 2-8% van de patiënten met een gemetastaseerde maligniteit voor. De neurologische symptomen bij LM zijn vaak multifocaal. Een MRI-scan van het symptomatische deel van het centraal zenuwstelsel is het onderzoek van eerste keuze. Indien er directe, op LM duidende afwijkingen op de MRI-scan zichtbaar zijn, kan de diagnose gesteld worden zonder liquoronderzoek. Als er geen of mogelijk voor LM verdachte afwijkingen op de MRI-scan worden gezien, moet liquoronderzoek worden gedaan. Bij 80-90% van de patiënten met LM kan de diagnose met MRI en/of cytologisch liquoronderzoek gesteld worden. Bij de overige patiënten met een klinische verdenking op LM kan afwijkend standaard-liquoronderzoek de klinische waarschijnlijkheidsdiagnose ondersteunen.

De mediane overleving van patiënten met LM van een mammacarcinoom is 3-6 maanden en van de overige solide tumoren 2-4 maanden. De prognose van een patiënt met LM is vooral afhankelijk van de karnofsky-performancestatus, de ernst van de neurologische uitvalsverschijnselen (met name encefalopathie), extracraniële tumoractiviteit en de gevoeligheid van de tumor voor systemische therapie en radiotherapie. Afhankelijk hiervan wordt als behandeling gekozen voor radiotherapie van het symptomatische deel van het centraal zenuwstelsel, systemische therapie, intrathecale chemotherapie of alleen symptomatische behandeling. De moleculaire therapieën die de afgelopen jaren geïntroduceerd zijn voor onder andere mammacarcinoom en niet-kleincellig longcarcinoom kunnen ook effect hebben op LM.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2011;112:8-18)

Summary

Leptomeningeal metastases (LM) from solid tumours occur in 2-8% of the patients with metastasized disease. Neurological symptoms of LM are often multifocal. MRI of the symptomatic part of the central nervous system is the first diagnostic step. When direct MRI abnormalities compatible with LM are found, no cytological examination of the cerebrospinal fluid is indicated. When MRI demonstrates no or questionable abnormalities suggesting LM, ce-

Auteurs: mw. dr. D. Brandsma, dhr. dr. W. Boogerd, afdeling Neurologie, Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, afdeling Neurologie, Slotervaartziekenhuis, Amsterdam, dhr. dr. G.S. Sonke, afdeling Medische Oncologie, Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan mw. dr. D. Brandsma, neuroloog, Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, afdeling Neurologie, postbus 90203, 1006 BE Amsterdam, tel: +32 (0)20 512 25 70, e-mailadres: d.brandsma@nki.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: chemotherapie, HER2-neu, hormonale therapie, leptomeningeale metastasen, liquor, MRI, radiotherapie.

Key words: cerebrospinal fluid, chemotherapy, HER2-neu, hormonal therapy, leptomeningeal metastases, MRI, radiotherapy.

Ontvangen 29 mei 2009, geaccepteerd 13 december 2010.

rebrospinal fluid cytology has to be performed. In 80-90% of patients, the diagnosis LM can be made, based either on MRI or/and cerebrospinal fluid cytology. In the remaining patients abnormal standard cerebrospinal fluid parameters can support the clinical diagnosis of LM. The median survival of patients with LM from breast cancer is 3-6 months, and for patients with LM from other solid tumours 2-4 months. Prognostic factors for survival of LM are Karnofsky performance score, severity of neurological symptoms, in particular encephalopathy, extracranial tumour activity, and susceptibility of the tumour for systemic therapy or radiotherapy. The prognostic factors determine whether the patient is treated with systemic (chemo)therapy, radiotherapy of the symptomatic nervous system localisation, intrathecal chemotherapy or supportive therapy only. Recently introduced targeted therapies for breast cancer and non-small cell lung cancer may also be effective in LM.

Casus

Een 35-jarige patiënte wordt in 2007 gediagnosticeerd met een naar de lever gemetastaseerd mammacarcinoom. Het betreft een epidermale groeifactorreceptor-2 (HER2-neu)-positief, hormoonreceptornegatief, infiltrerend ductaal carcinoom, waarvoor zij behandeld wordt met 6 kuren 5-fluorouracil, epirubicine en cyclofosfamide. Vanwege een bekend synergistisch toxisch effect op het myocard wordt de behandeling met anthracyclines niet gecombineerd met trastuzumab (monoklonaal antilichaam gericht tegen HER2-neu). Na 6 kuren is er een complete remissie van zowel de primaire tumor als de levermetastasen. Vanaf dat moment is de patiënte klachtenvrij en wordt een expectatief beleid gevoerd.

In maart 2008 bezoekt zij de polikliniek Neurologie, omdat zij wankel loopt. Ook heeft ze een lichte, trekende pijn aan de achterzijde van het rechterbeen. Bij neurologisch onderzoek vallen woordvindstoornissen op, er is een geringe perifere VII-parese links en de proef van Lasègue is rechts positief met uitstralende pijn in het S1-dermatoom. De patiënte heeft een atactisch looppatroon. Differentiaaldiagnostisch wordt gedacht aan hersen- of leptomeningeale metastasen (LM). De perifere VII-parese links en de radiculare prikkeling van het rechterbeen doen in ieder geval ook de aanwezigheid van LM vermoeden.

Epidemiologie

LM van solide tumoren komen bij ongeveer 2-8% van de patiënten met een gemetastaseerde maligniteit voor.¹ De incidentie van LM is het hoogst bij het mammacarcinoom (met name het lobulaire type: 10%), longcarcinoom (kleincellig en niet-kleincellig longcarcinoom: 5-10%) en melanoom (<5%).²

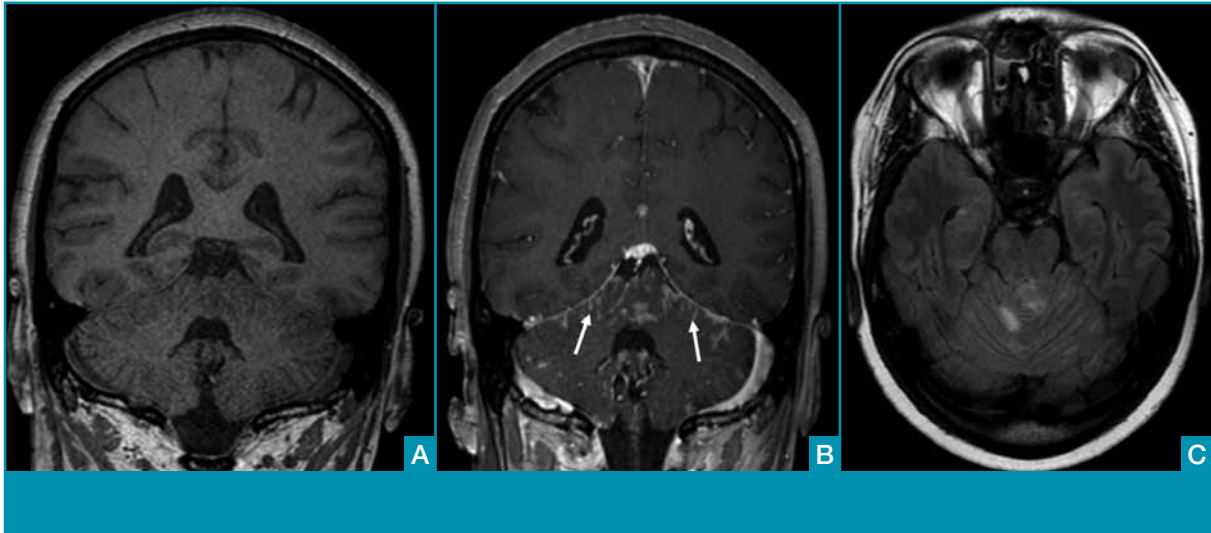
Leptomeningeale metastasen treden daarnaast sporadisch op bij vrijwel alle andere typen solide tumoren. De incidentie van LM bij solide tumoren is beduidend lager dan die van hersenmetastasen (20-40%).³ Bij 25% van de patiënten met LM komen gelijktijdig asymptomatische hersenmetastasen voor.⁴ De hierboven beschreven patiënte heeft cerebrale, cerebellaire, spinale uitvalsverschijnselen en uitval van een craniale zenuw. Op basis van deze multifocale neurologische symptomatologie is de verdenking op de diagnose 'LM' groot.

Diagnostiek bij verdenking leptomeningeale metastasen

Klinische symptomen

Door de verspreiding van tumorcellen in de liquor is er bij LM meestal sprake van multifocale symptomatologie met het voorkomen van cerebrale verschijnselen en/of craniale zenuwuitval en/of spinale verschijnselen. Bij neurologisch onderzoek worden vaak meer neurologische afwijkingen gevonden dan de klachten suggereren, zodat de rol van het neurologisch onderzoek groot is.⁴ De meest voorkomende neurologische klachten/symptomen bij presentatie zijn hoofdpijn (40%), verwardheid (30%), ataxie (25%), dubbelzien (25%), radiculare pijn of uitval (25%), misselijkheid en braken (15%). Insulten treden op bij ongeveer 5% van de patiënten. Meningeale prikkeling wordt gevonden bij 15% van de patiënten. Hersenzenuwuitval betreft met name de NN. II-VIII. Spinale verschijnselen treden vooral op lumbosacraal niveau op; 15% van de patiënten presenteert zich met sfincterstoornissen.²

De differentiaaldiagnose van LM omvat hersen-, epidurale of botmetastasen, metabole stoornissen,



Figuur 1. Coronale T1-gewogen MRI-scan van de hersenen, A. zonder en B. met gadolinium: leptomeningeale aankleuring van de folia van het cerebellum (pijlen). C. Transversale 'fluid attenuated inversion recovery' (FLAIR)-opname van de hersenen: hyperintens signaal in de folia van het cerebellum.

(virale) meningitiden en behandelingen gerelateerde complicaties (onder andere bijwerkingen van morphine, dexamethason, radio- of chemotherapie). Geïsoleerde hersenzenuwuitval bij patiënten met een maligniteit is vaak het gevolg van botmetastasen in de schedelbasis, terwijl dubbelzijdige uitval van verscheidene hersenzenuwen meer suspect is voor LM.⁵ Bij onze patiënte wordt een MRI van de hersenen verricht. Deze toont leptomeningeale aankleuring in de folia van het cerebellum (zie *Figuur 1*).

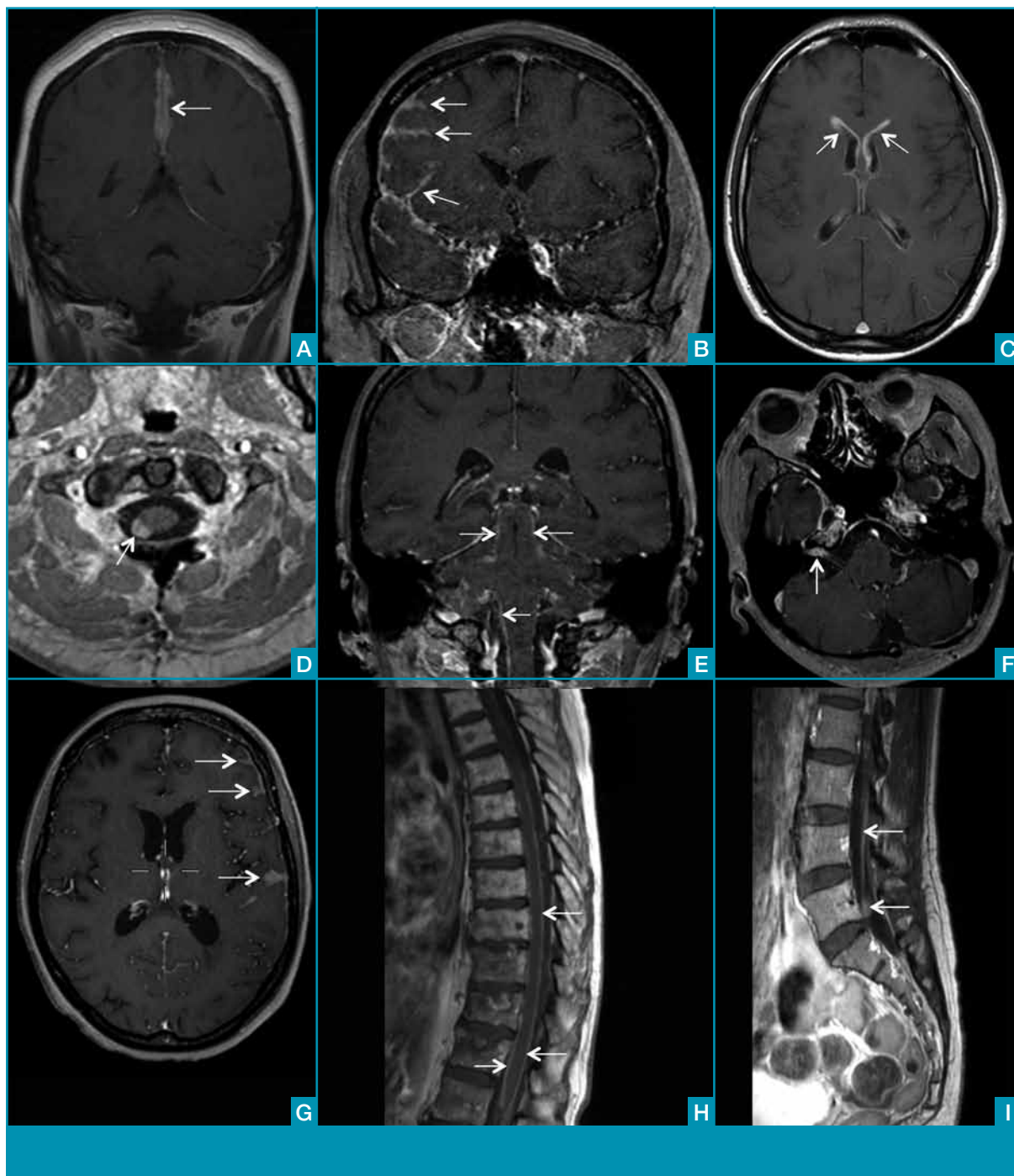
Aanvullende diagnostiek

De eerste keuze van diagnostiek bij een klinische verdenking op LM is een MRI van de symptoma-

tische lokalisatie van het zenuwstelsel. De sensitiviteit van de T1-gewogen MRI-opnamen met gadolinium voor LM is 75% en de specificiteit is 77%.⁶ Hyperintense afwijkingen op 'fluid attenuated inversion recovery' (FLAIR)-opnamen kunnen eveneens duiden op de aanwezigheid van LM.⁷ De CT-scan is inferieur aan de MRI-scan voor de detectie van intracranieële LM en niet bruikbaar voor de detectie van spinale lokalisaties. De MRI-afwijkingen bij LM kunnen ingedeeld worden in directe en indirecte kenmerken (zie *Tabel 1*). *Figuur 2* op pagina 11 illustreert de in *Tabel 1* aangegeven directe MRI-kenmerken van LM. *Figuur 3* op pagina 12 geeft aan hoe FLAIR-opnamen twijfelachtige, di-

Tabel 1. MRI-kenmerken bij leptomeningeale metastasen (LM).

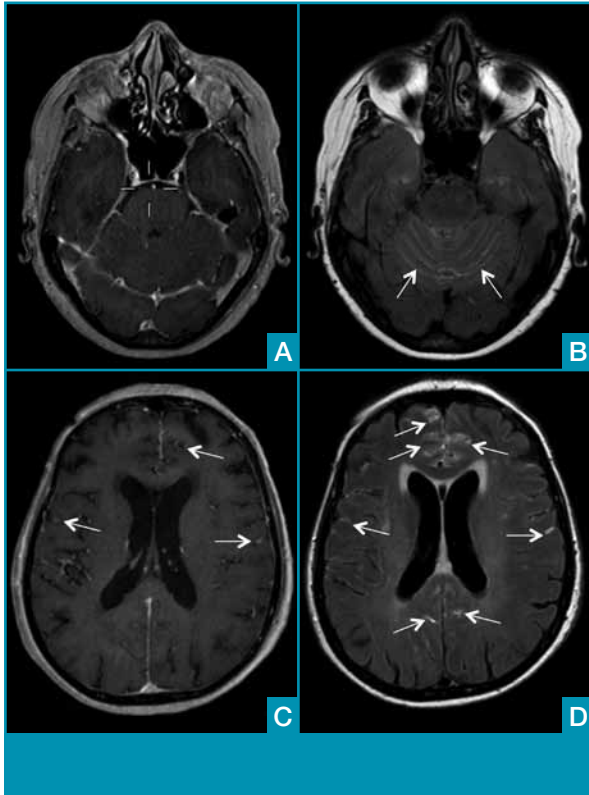
directe kenmerken	indirecte kenmerken
<ul style="list-style-type: none"> leptomeningeale, durale, ependymale aankleuring; een solitaire durale aankleuring is geen overtuigend bewijs voor LM aankleuring van een craniale zenuw of intradurale spinale zenuw subarachnoïdale aankleurende noduli piale aankleuring van het oppervlak van het ruggenmerg, hersenstam, cerebellum, cerebrale hemisfeer oppervlakkige corticale aankleuring of corticale signaalafwijking: pleit voor parenchyminvasie 	<ul style="list-style-type: none"> afwijkende signaalintensiteit van de liquor door het sterk gestegen eiwitgehalte verdikking van spinale zenuwen, verstoorde anatomie van de cauda equina 'verdikking van het ruggenmerg' door LM-deposities op het buitenoppervlak van het ruggenmerg verdikte hypofysesteel communicerende hydrocefalus



Figuur 2. Directe MRI-kenmerken van leptomenigeale metastasen op T1-gewogen MRI met gadolium. A. Durale aankleuring van de falx. B. Leptomenigeale aankleuring in de rechterhemisfeer. C. Ependymale aankleuring van de ventrikels. D. Subarachnoïdaal aankleurende nodus in het cervicale spinale kanaal. E. Piale aankleuring van de hersenstam. F. Aankleuring van N. VIII rechts. G. Corticaal aankleurende laesies in de linkerhemisfeer. H. Leptomenigeale aankleuring van het ruggenmerg. I. Aankleuring van wortel S1 met sterke verdikking van de wortel achter wervelcorpus L5.

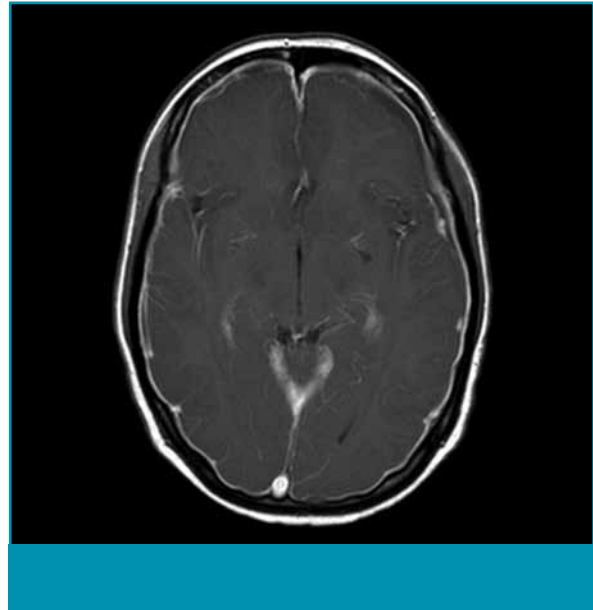
recte MRI-kenmerken van LM op een T1-gewogen MRI-opname met gadolium kunnen bevestigen. Er is geen enkel MRI-kenmerk pathognomonisch voor LM. MRI-afwijkingen zoals leptomenigeale

aankleuring of oppervlakkige corticale aankleuring kunnen ook voorkomen bij infectieuze of inflammatoire meningitiden of een recent infarct.^{8,9} Diffuse durale aankleuring komt voor na het verrichten



Figuur 3. Twijfelachtige directe MRI-kenmerken van leptomenigeale metastasen (LM) op T1-gewogen MRI met gadolinium bevestigd door 'fluid attenuated inversion recovery' (FLAIR). A. Transversale T1-gewogen MRI-opname met gadolinium: zeer twijfelachtige leptomenigeale aankleuring in de folia van het cerebellum. B. Transversale FLAIR-opname: hyperintense folia van het cerebellum, welke de diagnose LM bevestigen. C. transversale T1-gewogen MRI met gadolinium: mogelijk enige leptomenigeale aankleuring (zie pijlen) D. corticale hyperintense afwijkingen op transversale FLAIR-MRI (zie pijlen), welke de diagnose LM bevestigen.

van een lumbaalpunctie of plaatsing van een ventriculo-peritoneale drain als uiting van liquorhypotensie (zie *Figuur 4*). Om deze reden is het verstandig om een MRI te verrichten vóór een eventuele lumbaalpunctie. Een MRI van het symptomatische deel van het zenuwstelsel volstaat; een MRI van de volledige craniospinale as heeft geen bewezen bijdragende diagnostische waarde. Wel wordt bij verdenking op LM bij spinale symptomen aangeraden een MRI van de hersenen te verrichten in verband met de hoge kans op (asymptomatische) hersenmetastasen, die voor het verdere beleid van belang kunnen zijn. Bij onze patiënte wordt op de MRI van de hersenen leptomenigeale aankleuring van het cerebellum



Figuur 4. Diffuse durale aankleuring door liquorhypotensie na het verrichten van een lumbaalpunctie.

gezien. Op grond van dit 'directe MRI-kenmerk' wordt de diagnose 'LM' gesteld. Er is geen lumbaalpunctie nodig om de diagnose te bevestigen.

Aanbeveling diagnostisch onderzoek bij leptomenigeale metastasen

Een MRI van het symptomatische deel van het zenuwstelsel (hersenen of het spinale kanaal) is het eerst aangewezen onderzoek wanneer er een hoge klinische verdenking is op LM bij een patiënt die bekend is met een maligniteit. Indien de MRI afwijkingen laat zien die duiden op LM (directe kenmerken in *Tabel 1* op pagina 10), is geen liquoronderzoek nodig. Als de MRI negatieve of twijfelachtige bevindingen (indirecte kenmerken of twijfel over directe kenmerken in *Tabel 1* op pagina 10) toont, dan moet liquoronderzoek (inclusief drukmeting) worden gedaan. Bij ongeveer 55% van de patiënten met LM van solide tumoren worden maligne cellen gevonden bij de eerste punctie. De sensitiviteit van liquorcytologie neemt toe tot 80-90% na een tweede punctie. De waarde van een derde punctie wordt betwijfeld; bij 5-10% van de LM-patiënten blijft bij herhaaldelijke liquorpuncties de cytologie negatief.¹⁰ Medebepalend voor de sensitiviteit van de liquorcytologie is de hoeveelheid afgenomen liquor: zo mogelijk dient 10 ml liquor afgenomen te worden en het materiaal

Tabel 2. Prognose van patiënten met leptomeningeale metastasen van een solide tumor zonder hersenmetastasen.⁹

Categorie	Karakteristieken	prognose
1	karnofsky-performancescore ≥ 70 , geen ernstige encefalopathie of neurologische uitval, extracraniële metastasen niet bedreigend, tumor niet resistent tegen chemotherapie of hormonale therapie	niet ongunstig
2	overige	ongunstig
3	karnofsky-performancescore < 70 , extracraniële, progressieve, niet-behandelbare ziekte	zeer ongunstig

moet zo snel mogelijk worden bewerkt. Standaard-liquoronderzoek gericht op cel aantal, lactaatdehydrogenase, totaal eiwit en glucose is bij patiënten met LM vrijwel altijd (>90%) afwijkend.¹¹ Bij een negatieve eerste liquorcytologie maakt afwijkend standaard-liquoronderzoek of een verhoogde liquordruk de diagnose LM waarschijnlijker. Bij deze patiënten, maar ook bij patiënten met een hoge klinische verdenking op LM en een normaal eerste liquoronderzoek (cytologie, standaard-liquoronderzoek en liquordruk) moet een tweede liquorpunctie worden verricht. Wanneer dit tweede liquoronderzoek geen maligne cellen laat zien, bepaalt het klinisch beeld (multifocale symptomatologie bij een patiënt die bekend is met een primaire tumor, zonder andere neurologische verklaring) of de diagnose 'klinische LM' kan worden gesteld. Tumormarkerbepalingen en (cyto)genetisch onderzoek zijn bij patiënten met solide tumoren weinig specifiek of sensitief en kennen geen routinematige klinische toepassing.^{12,13}

In een gesprek tussen de neuroloog en de patiënte over de diagnose 'LM' vraagt de patiënte wat haar levensverwachting is en welke behandeling mogelijk is. Zij is ADL-zelfstandig. Een onlangs verrichte CT-scan van het abdomen laat een persisterende, radiologisch complete remissie van de levermetastasen zien.

Prognose

De mediane overleving van mammacarcinoompatiënten die behandeld worden voor LM is 3-6 maanden (1-jaarsoverleving 20-25%) en van de overige solide tumoren 2-4 maanden.¹⁴ Bij ongeveer eenderde van de patiënten met LM van een solide tumor is het klinische beloop snel progressief, ongeacht de behandeling. Deze groep patiënten overlijdt binnen

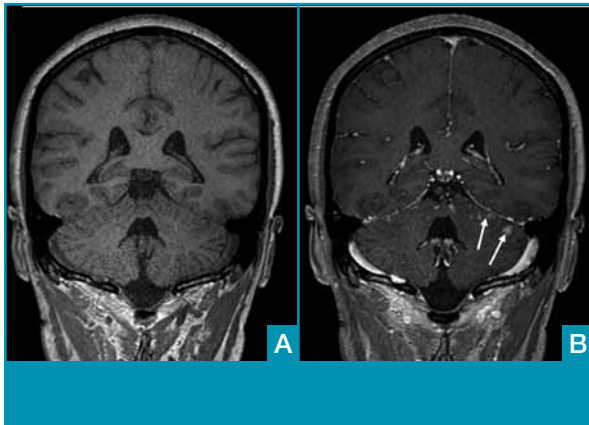
enkele weken na de diagnose. Factoren die een gunstiger beloop van LM voorspellen, zijn leeftijd jonger dan 60 jaar, geen encefalopathie, vrouwelijk geslacht en een karnofsky-performancescore ≥ 70 (70=ADL-zelfstandig, maar niet in staat tot normale activiteit).^{4,11} Voorspellende factoren in de liquor voor een gunstiger beloop zijn een niet-afwijkende glucose- en eiwitconcentratie.¹¹ Bij het bepalen van de prognose van patiënten met LM (zonder hersenmetastasen) kan gebruikgemaakt worden van *Tabel 2*.

Behandeling leptomeningeale metastasen bij solide tumoren

De behandeling van patiënten met LM is in de eerste plaats gericht op het verbeteren van de neurologische symptomen en vervolgens op het verlengen van de overleving. Het is belangrijk om patiënten te onderscheiden die wel of geen baat zullen hebben bij gerichte anti-tumorbehandeling (zie *Tabel 2*). Bij patiënten in categorie 1 is de behandeling van keuze: systemische chemotherapie of hormonale therapie, eventueel in combinatie met trastuzumab en lokale radiotherapie voor focale invaliderende neurologische symptomen. Patiënten in categorie 2 krijgen eerst radiotherapie en bij verbetering van de neurologische symptomen volgt eventueel systemische therapie. De patiënten in categorie 3 hebben een zeer korte levensverwachting en de therapie is enkel gericht op symptoombestrijding.

De neurologische respons op behandeling is een betere graadmeter voor het verdere beloop dan de respons van de liquorcytologie. Een eventuele respons treedt meestal op in de eerste 4-6 weken van de behandeling.¹¹

Onze patiënte behoort tot categorie 1, aangezien zij een karnofsky-performancescore ≥ 70 heeft en er



Figuur 5. T1-gewogen MRI van de hersenen A. zonder en B. met gadolinium na 3 kuren capecitabine en trastuzumab: nog geringe leptomenigeale aankleuring in de folia van het cerebellum (pijlen).

geen sprake is van ernstige neurologische uitvalsverschijnselen en encefalopathie. Daarnaast zijn de extracraniele metastasen stabiel en niet-bedreigend en is haar mammacarcinoom gevoelig voor systemische therapie. Er wordt gestart met oraal capecitabine en intraveneus trastuzumab in een driewekelijks schema. De neurologische klachten van de patiënte verdwijnen binnen 3 weken. Een MRI van de hersenen wordt herhaald na 3 kuren en toont een significante afname van de leptomenigeale aankleuring van het cerebellum (zie *Figuur 5*).

Systemische chemotherapie en hormonale therapie

Bij LM is de bloed-hersenbarrière deels doorbroken, waardoor effectieve systemische therapie mogelijk is. De intrinsieke gevoeligheid van de tumor voor chemotherapie bepaalt de respons. Systemische chemotherapie is waarschijnlijk effectiever dan intrathecale chemotherapie ter plaatse van de goed doorbloede (met contrast aankleurende) macroscopische tumorlokalisaties, omdat intrathecale therapie slechts in enkele tumorcellagen doordringt. Bij patiënten met LM van een mammacarcinoom is systemische chemotherapie even effectief als een combinatie van systemische en intrathecale chemotherapie met aanzienlijk minder bijwerkingen en complicaties van de behandeling.^{15,16} Het is te verwachten dat hetzelfde geldt voor andere solide tumoren, afhankelijk van hun gevoeligheid voor chemotherapie. De

keuze voor het type chemotherapeutikum wordt bepaald door de potentiële effectiviteit in combinatie met de mogelijkheid van penetratie door de (deels doorbroken) bloed-hersenbarrière. Voor de behandeling van LM bij mammacarcinoom blijkt (oraal) capecitabine een effectief cytostaticum te zijn, met niet zelden remissies van meer dan een half jaar.¹⁷ Ook is een langdurige respons van LM beschreven na hormonale therapie bij hormoonreceptorpositief mammacarcinoom (progressievrije overleving tot 12 maanden).¹⁸

Intrathecale chemotherapie

Wanneer systemische chemotherapie geen optie is (bijvoorbeeld in het geval van beenmergdepressie), relevante extracraniele tumoractiviteit ontbreekt én de primaire tumor potentieel gevoelig is voor chemotherapie, kan intrathecale chemotherapie (methotrexaat, cytarabine of thiotepa) gegeven worden, al dan niet in combinatie met radiotherapie op de klinisch relevante en macroscopische tumorlokalisaties.¹ In de praktijk betekent dit dat er slechts sporadisch een indicatie is voor intrathecale chemotherapie bij LM van solide tumoren. De intrathecale standaardbehandeling is methotrexaat 10 mg tweemaal per week via een ventriculair ommayareservoir, met afname van de toedieningsfrequentie na het verdwijnen van de tumorcellen in de liquor.

Een late leuko-encefalopathie, gekenmerkt door apathie, cognitieve stoornissen en ataxie, kan optreden na intrathecale behandeling met methotrexaat en/of radiotherapie. Risicofactoren voor het optreden hiervan zijn een cumulatieve intrathecale methotrexaatdosis van meer dan 150 mg, de combinatie met volledige schedelbestraling, een eerder doorgemaakte passagère leuko-encefalopathie na methotrexaattoediening en liquorafvloedstoornissen (incidentie 30%).^{11,16} Vanwege de kans op liquorafvloedstoornissen bij LM is vóór intrathecale behandeling een liquor-flowscaan met intraventriculair toegediend radioactief gelabeld indium te overwegen, gevolgd door radiotherapie van de tumorlokalisaties ter hoogte van een eventuele flowobstructie.¹⁹ Aangezien een flowobstructie echter meestal optreedt ter plaatse van macroscopische tumorlokalisaties, is standaard-radiotherapie van deze lokalisaties zonder voorafgaande flowscaan een pragmatisch alternatief.

Een even effectieve intrathecale behandeling als me-

thotrexaat via een ventriculair ommayareservoir is liposomaal cytarabine 50 mg eenmaal per 2 weken, toegediend via een ventriculair ommayareservoir of lumbaalpunctie.²⁰ Aangezien het gebruik van een ventriculair ommayareservoir gepaard kan gaan met complicaties zoals draindisfunctie (5-10%), infectieuze meningitis (5-10%) en intracranieële bloedingen (sporadisch), heeft de lumbale toediening van liposomaal cytarabine de voorkeur.¹⁶ Chemotherapie-geïnduceerde meningitis is een frequente, acute bijwerking van met name intrathecally toegediend liposomaal cytarabine (20%). De incidentie wordt gereduceerd tot 5% met oraal dexamethason (4 mg 2dd1) gedurende dag 1-5 (cyclus 14 dagen) na een intrathecally injectie.²⁰ Intrathecally chemotherapie langer dan 6 weken heeft waarschijnlijk geen verder effect op LM, maar verhoogt wel de kans op toxiciteit.¹¹

Nieuwe moleculaire therapieën bij solide tumoren

De afgelopen jaren zijn er effectieve moleculaire therapieën ontwikkeld voor mammacarcinoom en niet-kleincellig longcarcinoom.

Mammacarcinoom

Vrouwen met een HER2-neu-positief mammacarcinoom (circa 20-25%) worden behandeld met systemische chemotherapie in combinatie met trastuzumab. De incidentie van hersenmetastasen bij deze patiënten is verhoogd (circa 30%), waarschijnlijk door een intrinsiek sterkere affiniteit van het HER2-neu-positieve mammacarcinoom voor het czs en een langere overleving na behandeling met trastuzumab.²¹ Intraveneus toegediend trastuzumab (148 kDa) kan een intacte bloed-hersenbarrière niet of nauwelijks passeren (liquor:serumratio 1:300-400) zodat gemetastaseerde tumorcellen in het czs kunnen prolifereren. De trastuzumab-liquorconcentraties bij patiënten na totale schedelbestraling voor hersenmetastasen of LM zijn hoger (liquor:serumratio 1:50-70).²² Er zijn vrijwel geen gegevens over de effectiviteit van systemisch toegediend trastuzumab op LM.²³ Wel is er een significante toename van de overleving van patiënten met hersenmetastasen van een HER2-neu-positief mammacarcinoom bij het continueren van trastuzumab.²⁴ In diverse case-reports is een klinische respons beschreven na behandeling van LM met intrathecally trastuzumab (wekelijks 20 mg) in combi-

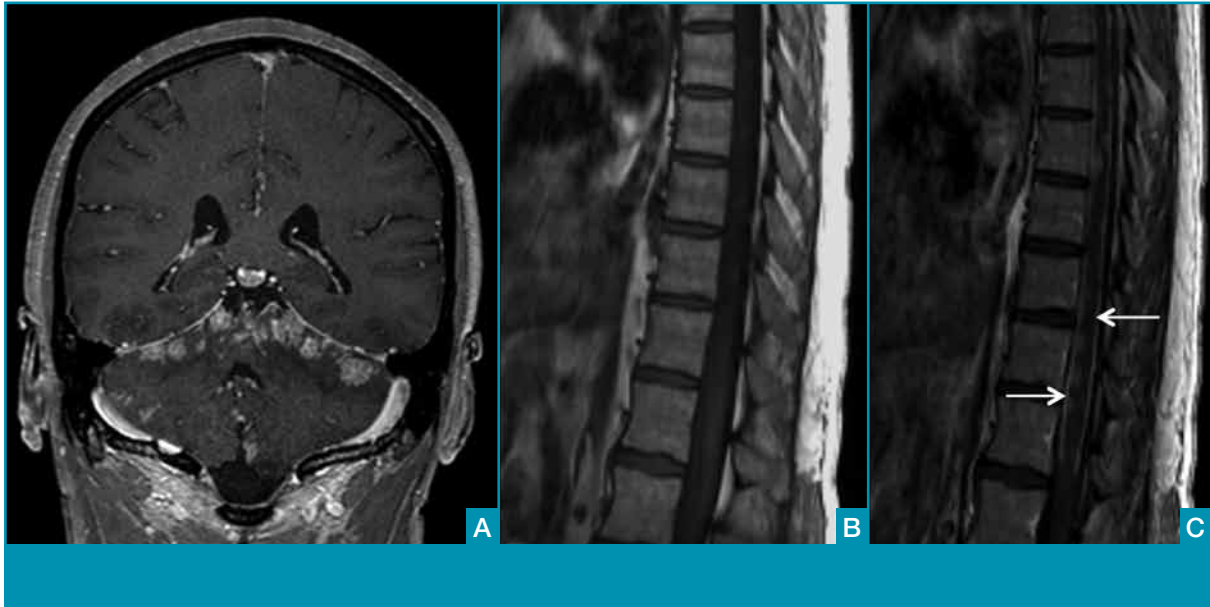
natie met systemische of intrathecally chemotherapie (respons 1-21 maanden).²⁵ Het is niet duidelijk in hoeverre de gelijktijdig toegediende chemotherapie bij deze patiënten de czs-respons bepaalt.

Lapatinib is een tyrosinekinaseremmer (<1 kDa) van zowel de EGFR/ HER1- als HER2-receptor. Lapatinib passeert gemakkelijker dan trastuzumab de bloed-hersenbarrière en kan daarmee effectiever zijn in de behandeling van hersenmetastasen. Inderdaad zijn er aanwijzingen dat lapatinib in combinatie met chemotherapie effectief is bij hersenmetastasen die zijn ontstaan tijdens de behandeling met trastuzumab, maar het responspercentage is laag en de responsduur kort.²⁶ Over de effectiviteit van lapatinib bij LM is weinig bekend. Lapatinib wordt in Nederland vooralsnog niet vergoed voor de behandeling van het mammacarcinoom.

Niet-kleincellig longcarcinoom

Intrathecally chemotherapie heeft geen duidelijk effect op LM van niet-kleincellig longcarcinoom. Een klinische respons met een duur van 4-6 maanden is daarentegen beschreven bij patiënten met LM van een niet-kleincellig longcarcinoom met een *EGFR*-mutatie na systemische behandeling met gefitinib, een *EGFR*-tyrosinekinaseremmer.²⁷ In een andere studie had de *EGFR*-tyrosinekinaseremmer erlotinib een gunstig effect op de performancestatus van patiënten met LM van een niet-kleincellig longcarcinoom met *EGFR*-mutatie, met een overleving van meer dan 6 maanden bij 8 van de 11 patiënten.²⁸ De resultaten van grotere klinische studies naar de effecten van gefitinib en erlotinib bij LM van niet-kleincellig longcarcinoom moeten worden afge wacht.

Na 8 kuren oraal capecitabine en intraveneus trastuzumab (24 weken) krijgt onze patiënte hoofdpijn en klachten van misselijkheid en braken. Ook het lopen is toenemend onzeker. Bij neurologisch onderzoek is sprake van papiloedeem en het looppatroon is opnieuw atactisch. Daarnaast zijn er een radiculair syndroom S1 links en mictiestoornissen met een verminderd aandrangsgevoel. De MRI van de hersenen toont sterke progressie van de cerebellaire leptomenigeale aankleuring (zie *Figuur 6A*). Een MRI van de thoracolumbale wervelkolom laat leptomenigeale aankleuring rond het thoracale myelum en de conus zien (zie *Figuur 6B* en *C*). Er wordt besloten tot totale schedelbestraling (5x4 Gy) en ra-



Figuur 6. A. Coronale T1-gewogen MRI van de hersenen met gadolium: uitgebreide leptomenigeale aankleuring van de folia van het cerebellum. B en C. Sagittale T1-gewogen MRI van de wervelkolom, B. zonder en C. met gadolium: leptomenigeale aankleuring van de conus en het thoracale myelum.

diotherapie op het spinale kanaal van wervel Th11-S1 (1x8 Gy). De chemotherapie wordt gewijzigd in paclitaxel en de trastuzumab wordt gecontinueerd. Binnen 4 weken treedt opnieuw een verbetering op van de neurologische symptomen.

Radiotherapie

Lokale radiotherapie is een redelijk effectieve behandeling van macroscopische en symptomatische tumorlokalisaties. Bij 40-70% van de met radiotherapie behandelde LM-patiënten wordt een gunstig klinisch effect gezien.^{4,11} Daarnaast heft radiotherapie ongeveer 50% van de liquorcirculatiestoornissen ten gevolge van LM op, hetgeen van belang kan zijn bij een eventuele intrathecale behandeling.¹⁹ De aan te bevelen dosis is 20-30 Gy in 5-10 fracties bij bestraling van de hersenen of het spinale kanaal. In het geval van bestraling van een symptomatische LM-lokalisatie in het spinale kanaal kan 1 fractie van 8 Gy ook effectief zijn. De verbetering van de kwaliteit van leven na radiotherapie treedt pas één tot enkele weken na behandeling op en moet worden afgewogen tegen de bijwerkingen (vermoeidheid, haaruitval, tijdelijke toename neurologische klachten) en de belasting voor de patiënt. Bij hoge uitzondering kan radiotherapie van de craniospinale as worden overwogen, maar het bereiken van een

effectieve dosis (na eerdere chemotherapie en lokale radiotherapie) is vaak niet mogelijk. Bovendien gaat radiotherapie van de craniospinale as gepaard met veel bijwerkingen, zoals passageklachten, misselijkheid en vermoeidheid.²⁹

Na 5 maanden is er bij onze patiënte opnieuw een toename van neurologische symptomen. Zij is toenemend verward, ziet dubbel, en heeft een paraparese van de benen (MRC 3) en van de rechterarm (MRC 4). Een MRI van de hersenen laat verdere toename van de leptomenigeale aankleuring zien en een MRI van de wervelkolom toont ook diffuse leptomenigeale aankleuring rond het cervicothoracale myelum (figuur niet getoond). Een CT van het abdomen toont progressie van de levermetastasen. Gezien de snelle progressie van de LM met een encefalopathie en extracranie progressie van de metastasen wordt gekozen voor een symptomatische behandeling. Haloperidol wordt gestart in verband met de verwardheid en morfine voor de hoofdpijn. De patiënte overlijdt enkele dagen later, 12 maanden na het stellen van de diagnose LM.

Symptomatische behandeling

Indien bij een patiënt met LM met ongunstige prognostische kenmerken wordt afgezien van anti-tumorgerichte therapie, is de behandeling uitsluitend gericht op symptoombestrijding. De behandeling van hoofd-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Leptomeningeale metastasen (LM) uiten zich vaak in multifocale neurologische symptomatologie, met meer afwijkingen bij neurologisch onderzoek dan de klachten doen vermoeden.
2. Bij een klinische verdenking op LM en directe kenmerken op de MRI passend bij LM kan de diagnose gesteld worden zonder liquordiagnostiek.
3. De prognose (en de behandeling) van patiënten met LM wordt bepaald door de Karnofsky-performancestatus, de ernst van de neurologische uitval, extracraniële tumoractiviteit en de gevoeligheid van de tumor voor systemische therapie en radiotherapie.
4. Slechts bij een enkele, streng geselecteerde patiënt met LM is er een indicatie voor intrathecale chemotherapie. Systemische chemotherapie heeft de voorkeur.

pijn (circa 40%), verwardheid (circa 30%), misselijkheid en braken (circa 15%) onderscheidt zich niet van de behandeling van deze symptomen bij andere ziekten. Verschijnselen van meningeale prikkeling bij LM kunnen behandeld worden met dexamethason 3 mg 2dd1. Wanneer dit geen effect heeft, is dosisverhoging niet zinvol en moet de dexamethason gestopt worden. Bij ernstige hoofdpijn is liquordrainage te overwegen door middel van een lumbaalpunctie of eventueel een ventriculoperitoneale drain. Dit laatste is echter niet zinvol in het terminale stadium van de ziekte. Bij excessief braken valt radiotherapie van de fossa posterior te overwegen.

Conclusie

Aan de hand van een casusbeschrijving van een 35-jarige vrouw met een HER2-neu-positief mammacarcinoom is het belang van de MRI bij de diagnostiek van LM geïllustreerd. De keuze voor het wel of niet behandelen van LM wordt sterk bepaald door de performancestatus van de patiënt, extracraniële tumoractiviteit en de gevoeligheid van de tumor voor chemo-/hormonale of moleculaire therapie. De gemiddelde levensverwachting van patiënten met LM bij solide tumoren is 2-4 maanden, maar onze casus illustreert dat langdurige overleving (≥ 1 jaar) mogelijk is wanneer de primaire tumor gevoelig is voor therapie (chemo-, moleculaire- of radiotherapie). Dit is in het bijzonder het geval bij mammacarcinomen. Systemische therapie heeft de voorkeur boven intrathecale (chemo)therapie bij de behandeling van LM.

Referenties

1. Drappatz J, Batchelor TT. Leptomeningeal Neoplasms. *Curr Treat Options Neurol* 2007;9:283-93.
2. Mason WP. Leptomeningeal metastases. In: Schiff D, Wen PY, editors. *Cancer neurology in clinical practice*. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc.; 2003.
3. Soffiotti R, Ruda R, Mutani R. Management of brain metastases. *J Neurol* 2002;249:1357-69.
4. Balm M, Hammack J. Leptomeningeal carcinomatosis. Presenting features and prognostic factors. *Arch Neurol* 1996;53:626-32.
5. Hall SM, Buzdar AU, Blumenschein GR. Cranial nerve palsies in metastatic breast cancer due to osseous metastasis without intracranial involvement. *Cancer* 1983;52:180-4.
6. Straathof CS, De Bruin HG, Dippel DW, Vecht CJ. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid cytology in leptomeningeal metastasis. *J Neurol* 1999;246:810-4.
7. Singh SK, Agris JM, Leeds NE, Ginsberg LE. Intracranial leptomeningeal metastases: comparison of depiction at FLAIR and contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2000;217:50-3.
8. CBO Richtlijn leptomeningeale metastasen van solide tumoren, 2006. Te raadplegen op: www.oncoline.nl 2009 (bekeken op 29 mei 2009).
9. Boogerd W, Du Bois WF, Teepen JL, Rosenbrand CJ. [Guideline 'Leptomeningeal metastases of solid tumours']. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:123-8.
10. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer* 1982;49:759-72.
11. Boogerd W, Hart AA, Van der Sande JJ, Engelsman E. Meningeal carcinomatosis in breast cancer. Prognostic factors and influence of treatment. *Cancer* 1991;67:1685-95.
12. Chamberlain MC. Cytologically negative carcinomatous meningitis: usefulness of CSF biochemical markers. *Neurology* 1998;50:1173-5.

13. Van Oostenbrugge RJ, Hopman AH, Arends JW, Ramaekers FC, Twijnstra A. The value of interphase cytogenetics in cytology for the diagnosis of leptomeningeal metastases. *Neurology* 1998;51:906-8.
14. Demopoulos A. Leptomeningeal metastases. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:196-204.
15. Bokstein F, Lossos A, Siegal T. Leptomeningeal metastases from solid tumors: a comparison of two prospective series treated with and without intra-cerebrospinal fluid chemotherapy. *Cancer* 1998;82:1756-63.
16. 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.
17. Ekenel M, Hornigo AM, Peak S, Deangelis LM, Abrey LE. Capecitabine therapy of central nervous system metastases from breast cancer. *J Neurooncol* 2007;85:223-7.
18. Boogerd W, Dorresteijn LD, Van der Sande JJ, De Gast GC, Bruning PF. Response of leptomeningeal metastases from breast cancer to hormonal therapy. *Neurology* 2000;55:117-9.
19. Chamberlain MC, Kormanik PA. Prognostic significance of 111indium-DTPA CSF flow studies in leptomeningeal metastases. *Neurology* 1996;46:1674-7.
20. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L, Swinnen LJ, et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res* 1999;5:3394-402.
21. Gori S, Rimondini S, De Angelis V, Colozza M, Bisagni G, Moretti G, et al. Central nervous system metastases in HER-2 positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab: incidence, survival, and risk factors. *Oncologist* 2007;12:766-73.
22. Stemmler HJ, Schmitt M, Willems A, Bernhard H, Harbeck N, Heinemann V. Ratio of trastuzumab levels in serum and cerebrospinal fluid is altered in HER2-positive breast cancer patients with brain metastases and impairment of blood-brain barrier. *Anticancer Drugs* 2007;18:23-8.
23. Shigekawa T, Takeuchi H, Misumi M, Matsuura K, Sano H, Fujiuchi N, et al. Successful treatment of leptomeningeal metastases from breast cancer using the combination of trastuzumab and capecitabine: a case report. *Breast Cancer* 2009;16:88-92.
24. Park IH, Ro J, Lee KS, Nam BH, Kwon Y, Shin KH. Trastuzumab treatment beyond brain progression in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20:56-62.
25. Mir O, Ropert S, Alexandre J, Lemare F, Goldwasser F. High-dose intrathecal trastuzumab for leptomeningeal metastases secondary to HER-2 overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1978-80.
26. Lin NU, Dieras V, Paul D, Lossignol D, Christodoulou C, Stemmler HJ, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:1452-9.
27. Sakai M, Ishikawa S, Ito H, Ozawa Y, Yamamoto T, Onizuka M, et al. Carcinomatous meningitis from non-small-cell lung cancer responding to gefitinib. *Int J Clin Oncol* 2006;11:243-5.
28. Yi HG, Kim HJ, Kim YJ, Han SW, Oh DY, Lee SH, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective for leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer patients with sensitive EGFR mutation or other predictive factors of good response for EGFR TKI. *Lung Cancer* 2009;65:80-4.
29. Hermann B, Huitenschmidt B, Sautter-Bihl ML. Radiotherapy of the neuroaxis for palliative treatment of leptomeningeal carcinomatosis. *Strahlenther Onkol* 2001;177:195-9.