

Richtlijn leptomeningeale metastasen van solide tumoren

Annemarie Wijnhoud, Jacoline Bromberg, juli 2008.revisie:2011: verlengd 2017/2019

Revisie: 2020/2021

Toelichting bij het stroomschema

1. Bij elke patiënt met een maligniteit met neurologische klachten dient aan leptomeningeale metastasering gedacht te worden. Verwardheid, multipele hersenzenuwuitval, insulten, radiculare prikkeling of uitval, hoofdpijn, misselijkheid of braken kan optreden als eerste presentatie van leptomeningeale metastasering. Met name uitval in meerdere gebieden pleit voor leptomeningeale metastasering.
2. MRI hersenen, MRI-CWK, MRI-ThWK, danwel MRI-LSWK, afhankelijk van de lokalisatie van de uitval. Deze dient zo spoedig mogelijk gemaakt te worden (<1 week).
3. MRI is positief bij leptomeningeale aankleuring, durale aankleuring, aankleuring van hersenzenuwen, oppervlakkige cerebrale metastasering, en/of aankleuring van subarachnoidale noduli. Een communicerende hydrocephalus is verdacht voor LM.
4. Een LP is pas positief wanneer er bij PA-onderzoek maligne cellen worden gevonden. Een laag glucose, hoog eiwit, of hoog LDH is slechts suggestief voor leptomeningeale metastasering. Bij normaal celgetal, eiwit en glucose is kans op maligne cellen zeer klein, wrs <10%. Indien de 1e LP negatief is, dan een 2e LP. Een 3e LP alleen bij zeer sterke klinische verdenking, doorgaans is 2 LP's genoeg. Probeer zo veel mogelijk liquor af te nemen (>10cc), dit verhoogt de pakkans. Bij 5% van de patienten blijft de cytologie negatief, dan zijn een laag glucose, hoog eiwit en hoog LDH ondersteunend voor de diagnose LM.
5. Systeemtherapie is alleen mogelijk bij tumoren die gevoelig zijn voor chemotherapie of hormonale therapie. Systeemtherapie is niet zinvol bij patiënten met ongunstige prognostische factoren zoals Karnofsky<70, ernstige verwardheid, extra-CZS progressieve niet-behandelbare ziekte.
6. In principe is systemische medicamenteuze behandeling behandeling van eerste keuze. De keuze van medicamenten wordt bepaald door de gevoeligheid van het betreffende tumortype. Vaak, afhankelijk van ernst en snelheid van progressie van symptomen, wordt dit gecombineerd met bestraling van het symptomatische gebied. Bij afwezigheid van extra-CZS progressie in combinatie met gunstige prognostische factoren (Karnofsky>70, leeftijd<60) kan men intrathecale chemotherapeutische behandeling overwegen, bij voorkeur in studieverband met Depocyte via de lokatie Daniel den Hoed. Eventueel kan ook intrathecale behandeling met metrothrexaat overwogen worden.
7. Symtoombestrijding bestaat meestal uit radiotherapie om pijn te bestrijden of toename van uitval te voorkomen. Ook dit wordt alleen gedaan bij een levensverwachting van teminste een maand. Symtoombestrijding kan ook bestaan uit het plaatsen van een VP-drain bij hoofdpijn obv hydrocephalus (sporadisch). Dit heeft alleen zin indien er nog verdere therapeutische

mogelijkheden zijn. Dexamethason overwegen bij prikkelings of drukverschijnselen. dosis lager dan bij hersen- of epidurale metastasen, bv max 2x3mg. Bij uitblijven effect snel weer stoppen.

Richtlijn leptomeningeale metastasen van solide tumoren

Inleiding

Men spreekt van leptomeningeale metastasen (LM) indien er sprake is van metastasering van tumorcellen naar de leptomeningen en/of de subarachnoïdale liquorruimte. Leptomeningeale metastasen zijn een relatief zeldzame complicatie van solide tumoren.¹ Bij solide tumoren treedt LM meestal laat in het ziektebeloop op en wordt vooral gezien bij patiënten met borstkanker, in wat mindere mate bij patiënten met longkanker en melanoom, maar is bij vrijwel elke maligniteit wel gerapporteerd.

Pathogenese en pathofysiologie

LM kan op verschillende manieren plaatsvinden. Aangenomen wordt dat hematogene metastasering het meest gebruikelijke mechanisme is. Massale tumorinvasie in de arachnoïdale vaten zoals dit bij hematologische maligniteiten optreedt, komt bij solide tumoren waarschijnlijk niet voor.

Klinische diagnostiek

Specifieke neurologische symptomen kunnen ontbreken en typisch is er sprake van multifocale symptomatologie. Gezien de grote variëteit aan symptomatologie hoort LM thuis in elke differentiaal diagnose van neurologische symptomen bij een patiënt met kanker. Meest voorkomende klachten/symptomen zijn hoofdpijn (\pm 40%), verwardheid (\pm 30%), ataxie (\pm 25%), dubbelzien (\pm 25%), radicaire pijn of uitval (\pm 25%), misselijkheid en braken (15%). Insulten treden op bij ongeveer 5% van de patiënten, meningeale prikkeling bij 15 %. Hydrocefalus wordt bij ongeveer 20% van de patiënten met LM gezien, en is vrijwel altijd van het non-resorptieve type.⁴ Bij neurologisch onderzoek worden vaak meer afwijkingen gevonden dan de klachten suggereren.

Differentiaal-diagnostisch moet met name gedacht worden aan hersenmetastasen, epidurale metastasen (ook craniaal), ossale schedelbasismetastasen (geïsoleerde hersenzenuwuitval, inclusief 'numb chin' vaker t.g.v. schedelbasismetastasen dan t.g.v. LM; dubbelzijdige aandoening van meerdere hersenzenuwen is meer suspect voor LM), metabole afwijkingen (o.a. levermetastasen, hypercalcaemie), en iatrogeen/behandelingsgerelateerde complicaties (o.a. bijwerkingen van morfine, dexamethason, radiotherapie en chemotherapie).

Aanvullende diagnostiek

Bij verdenking op leptomeningeale metastasen bij een patiënt bekend met een maligniteit dient als eerste keuze MRI-onderzoek (met gadolineum) verricht te worden. Wanneer MRI niet beschikbaar is, of gecontraïndiceerd, kan een CT-onderzoek worden vervaardigd van het intracranieële gedeelte. Als MRI (of CT) positief is, is geen verdere diagnostiek nodig om de diagnose leptomeningeale metastasen te stellen (Bewijsklasse II). Als MRI (of CT) twijfelachtig of negatief is, dient liquor-onderzoek te worden uitgevoerd.⁵ Bij een eerste negatieve liquor kan een tweede en derde liquor punctie

worden verricht, waarmee de sensitiviteit stijgt van 70% naar ongeveer 90%.² Bij 5-10% van de patiënten met een duidelijk beeld van LM blijft de cytologie negatief na herhaalde liquorpunctie en een hoog celgetal en LDH, alsmede hoog eiwit- en laag glucosegehalte in de liquor zijn dan een sterke ondersteuning bij het stellen van de diagnose (Bewijsklasse II).⁶ Voor cytologisch onderzoek dient indien mogelijk 10 ml liquor afgenomen te worden .

Prognose

Onbehandelde patiënten met LM hebben een gemiddelde overleving van 4-6 weken. Bij behandelde patiënten is een gemiddelde overleving tot 4-6 maanden gerapporteerd.¹ Gunstige prognostische factoren zijn een goede performance status, minimale neurologische uitval, afwezigheid van systemische metastasen, jongere leeftijd, chemotherapie gevoelige tumor en spinale lokalisatie.⁴

Behandeling

De behandeling van patiënten met LM is complex; deze patiënten kunnen altijd besproken worden met een van de neuro-oncologen. De behandeling van patiënten met LM is in de eerste plaats gericht op verbetering of stabilisering van de klinisch neurologische situatie en vervolgens op verlenging van overleving. De meerderheid van de patiënten met LM overlijdt onder of ten gevolge van progressieve neurologische uitval. Meestal is daarbij ook sprake van systemisch progressieve ziekte. Aangezien de neurologische verschijnselen van LM vaak invaliderend zijn of dat snel worden, is snelle inzet van behandeling wenselijk. Bij aanwezigheid van slechte prognostische kenmerken (Karnofsky <70, leeftijd >60, uitgebreide systemische metastasen met een verwachte beperkte overleving, neurologische uitval en/of niet chemotherapie gevoelige tumor) kan men afzien van een systemische behandeling en kiezen voor therapie die alleen gericht is op symptoombestrijding en/of radiotherapie van de symptomatische gebieden.

Symptoombestrijding

Hoofdpijn, misselijkheid en braken worden met de gebruikelijke middelen behandeld. Bij een eventueel delier is haloperidol de eerste keus. Aangenomen wordt dat de rol van corticosteroïden bij de behandeling van LM beperkt is. Eventueel kan kortdurend dexamethason gegeven worden voor klachten zoals hoofdpijn, nekpijn of braken. Bij het uitblijven van verbetering moet de dexamethason worden gestopt. Indien er sprake is van een liquor-circulatiestoornis (meestal van het communicerende type), leidend tot hydrocefalus kan een ventriculo-peritoneale drain geplaatst worden. Er moet dan wel sprake zijn van een patiënt in redelijke conditie, waarbij de klachten voornamelijk worden veroorzaakt door de hydrocefalus en waarbij nog verdere behandelopties voorhanden zijn.

Radiotherapie

Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar het effect van radiotherapie. Kleine series suggereren dat lokale radiotherapie een effectieve behandeling kan zijn van symptomatische tumorlokalisaties van LM. De kans op verbetering van de kwaliteit van leven moet hierbij worden afgezet tegen de belasting voor de patiënt. Lokale bestraling kan worden toegepast direct voorafgaand aan een systemische behandeling, maar ook indien chemotherapie niet zinvol is ter vermindering van pijn of ernstige

uitvalsverschijnselen. In het algemeen wordt een dosis van 20-30 Gy in 5-10 fracties gekozen.⁷

Systemische therapie

Bij patiënten met leptomeningeale metastasen van een gemetastaseerde solide tumor dient systemische medicamenteuze behandeling als eerste keuze te worden overwogen (Bewijsklasse II).⁸ De keuze van de medicamenten wordt bepaald door de gevoeligheid van het betreffende tumortype. Bij leptomeningeale metastasen van een hormonaal gevoelig mammacarcinoom kan endocriene therapie effectief zijn (Bewijsklasse III).

Intrathecale chemotherapie

Intrathecale chemotherapie voor LM van solide tumoren is niet meer algemeen geaccepteerd. Uit de literatuur is het effect van intrathecale chemotherapie niet goed op te maken door het ontbreken van goede studies. Er is slechts zelden een indicatie, maar wanneer LM de enige relevante tumoractiviteit is, er geen effectieve systemische behandeling voor handen is en de patiënt in een goede klinische conditie is kan intrathecale chemotherapie overwogen worden.

Methotrexaat (MTX), Cytarabine (ARA-C) en Thiotepa zijn de cytostatica die voor intrathecale toediening zijn geregistreerd. Het meest gebruikte schema is 2 maal per week 15 mg MTX via een lumbaal punctie of 10mg MTX intraventriculair, totdat de cytologie van de liquor negatief is, waarna een langzaam uitsluitend schema wordt gegeven tot een totaal van maximaal 10-12 intrathecale toedieningen. Sinds kort is er een liposomaal verpakt ARA-C (DepoCyte®) op de markt welke slechts 1 keer per 2 weken hoeft te worden toegediend via een lumbaal punctie. Waarschijnlijk is dit middel gelijkwaardig aan intrathecaal methotrexaat (Bewijsklasse III).⁹ Vooralsnog is dit middel in Nederland alleen geregistreerd voor de behandeling van LM van leukemie en lymfomen; een binnenkort te starten gerandomiseerde EORTC studie onderzoekt de additionele waarde van intrathecaal DepoCyte® bij patiënten met LM van mammacarcinoom en longkanker. Combinatie van intrathecaal methotrexaat met schedelbestraling is gecontraïndiceerd ivm hoog risico op late progressieve leucoencephalopathie.

Referenties

1. Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Neurologist* 2006:179-87.
2. Boogerd W, Hart AA, van der Sande JJ, Engelsman E. Meningeal carcinomatosis in breast cancer. Prognostic factors and influence of treatment. *Cancer* 1991:1685-95.
3. van der Ree TC, Dippel DW, Avezaat CJ, Sillevius Smitt PA, Vecht CJ, van den Bent MJ. Leptomeningeal metastasis after surgical resection of brain metastases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999:225-7.
4. Balm M, Hammack J. Leptomeningeal carcinomatosis. Presenting features and prognostic factors. *Arch Neurol* 1996:626-32.
5. 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* 1999:810-814
6. Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev* 1999:103-19.
7. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer* 1982:759-72.

8. 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* 2004:2726-33.
9. 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* 1999:3394-402
10. landelijke richtlijn leptomeningeale metastasen van solide tumoren.
www.neurologie.nl/uploads/136/512/richtlijn_leptomeningeale_metastasering_van_solide_tumoren.pdf