

De behandeling van leptomeningeale metastasen van solide tumoren.

W. Taal, M.J. van den Bent, juli 2006

Inleiding

Men spreekt van leptomeningeale metastasen (LM) indien er sprake is van metastasering van tumorcellen naar de leptomeningen en/of de subarachnoïdale liquorruimte. De behandeling van LM bij hematologische maligniteiten is structureel anders dan van LM bij solide tumoren. Wij beperken ons hier tot de behandeling van LM ten gevolge van solide tumoren. Uit obductiestudies blijkt een incidentie van LM bij solide tumoren van tussen de 5% en 20%.¹ LM treedt meestal laat in het ziektebeloop op en wordt vooral gezien bij patiënten met borstkanker en in wat mindere mate bij longkanker en het melanoom. Overigens zijn LM bij vrijwel elke maligniteit wel eens beschreven.

Specifieke neurologische symptomen 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. Symptomen kunnen zijn hersenzenuwuitval, hoofdpijn, misselijkheid en braken, verwardheid, ataxie, radriculaire pijn of uitval, meningeale prikkeling en insulten. Differentiaal diagnostisch moet gedacht worden aan metabole encefalopatie, epidurale metastasen, hersenmetastasen, schedelbasismetastasen en bijwerkingen van medicatie.

Diagnostiek

Bij een patiënt met verdenking op LM van een bekende primaire tumor is een MRI van het symptomatische gebied het eerst aangewezen onderzoek. Bij een normale MRI of bij twijfel dient liquor-onderzoek te worden uitgevoerd.²

Bij een eerste negatieve liquor kan een tweede en derde liquor punctie worden verricht, waarmee de sensitiviteit stijgt van 70% naar ongeveer 90%.³ Bij 5-10% van de patiënten met een duidelijk beeld van LM blijft de cytologie negatief na herhaalde liquorpunctie en een hoog LDH-, hoog eiwit- en laag glucosegehalte in de liquor zijn dan een sterke ondersteuning bij het stellen van de diagnose.⁴

Prognose

Patiënten met LM hebben een slechte prognose. LM wordt met name gezien bij patiënten met uitgebreid gemetastaseerde ziekte en een groot deel van de patiënten met LM overlijdt dan ook aan de systemische tumoractiviteit.

Onbehandelde patiënten met LM hebben een gemiddelde overleving van ongeveer een maand.⁵ Bij behandelde patiënten is de gemiddelde overleving 4-7 maanden, waarbij hoogst waarschijnlijk ook een selectiebias een rol speelt.¹

Gunstige prognostische factoren zijn een goede performance status, minimale neurologische uitval, afwezigheid van systemische metastasen, jongere leeftijd, chemotherapie gevoelige tumor en spinale lokalisatie.^{3, 6, 7}

Behandeling van leptomeningeale metastasen van solide tumoren.

De behandeling van patiënten met LM van solide tumoren is zowel gericht op verbetering of stabilisering van de neurologische symptomen als op verlenging van overleving. LM kan snel progressief verlopen en veroorzaakt vaak invaliderende klachten. Snel handelen bij verdenking op LM is dan ook geboden. Bij aanwezigheid van slechte prognostische kenmerken (Karnofski <70, leeftijd >60, uitgebreide systemische metastasen met een verwachte beperkte overleving, neurologische uitval en/of niet chemotherapie gevoelige tumor) kan men afzien van een chemotherapeutische 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 ventriculoperitoneale 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

Lokale radiotherapie van symptomatische gebieden is de behandeling van voorkeur, voor neuraxis bestraling is meestal geen indicatie.³ Lokale radiotherapie is vaak een effectieve behandeling 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 kan lokale bestraling zinnig zijn ter vermindering van pijn of ernstige uitvalsverschijnselen. Bij ongeveer 70% van de patiënten wordt een gunstig klinisch effect gemeld dat meestal binnen 4-6 weken optreedt.^{3, 6}

In het algemeen wordt een dosis van 20-30 Gy in 5-10 fracties gekozen.⁵ Bij tevens aanwezige hersenmetastasen, cerebrale symptomen en/of bij hersenzenuwuitval bestaat de behandeling uit schedelbestraling, inclusief de schedelbasis.

Systemische therapie

Aangezien LM vaak wordt vastgesteld als onderdeel van uitgebreide systemische metastasering valt systemische therapie te overwegen bij chemotherapie-gevoelige tumoren, zoals het mammacarcinoom, het kleincellig longcarcinoom en de kiemceltumoren.⁸⁻¹⁰

Daar doorgaans de bloed-liquor barrière bij LM is verstoord, is het niet duidelijk of perse gekozen moet worden voor middelen met een goede penetratie over

een intacte barrière. De keuze van de medicamenten dient met name te worden bepaald door de gevoeligheid van het betreffende tumortype.

Case reports vermelden ook een gunstig effect van een hormonale behandeling bij LM van het mammacarcinoom.^{11, 12} De hormonale behandeling kan worden ingezet indien er sprake is van niet direct bedreigende symptomatologie of na de bestraling van symptomatische meningeale lokalisaties.

Intrathecale chemotherapie

Intrathecale chemotherapie voor LM van solide tumoren is niet algemeen geaccepteerd. Uit de literatuur is het effect van intrathecale chemotherapie niet goed op te maken door het ontbreken van goede studies. Studies zijn door verschillen in patiëntenpopulaties, verschillen in definities van respons, onduidelijkheid over additionele therapie en onduidelijkheden over andere centraal zenuwstelsel - en extracraniële tumoractiviteit moeilijk te interpreteren.^{3, 5, 9, 13, 14}

De enige prospectieve gerandomiseerde studie, waarbij intrathecale behandeling vergeleken is met niet-intrathecale behandeling werd uitgevoerd bij patiënten met LM ten gevolge van een mammacarcinoom. Deze studie toonde geen verbetering aan van de overleving na intrathecale therapie, maar wel meer complicaties.⁸ Hierbij moet wel worden opgemerkt dat er in deze studie slechts 35 patiënten werden geïncludeerd. Daarnaast is de behandeling met intrathecale chemotherapie belastend. Desondanks wordt intrathecale chemotherapie voor LM van solide tumoren in veel buitenlandse centra toch gegeven. Ons inziens is er slechts zelden een indicatie, bijvoorbeeld wanneer LM de enige relevante tumoractiviteit is, er geen effectieve systemische behandeling voor handen is en de patiënt in een goede klinische conditie is.

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 12-16 intrathecale toedieningen. Indien er geen cytologische respons optreedt kan worden overgegaan op ARA-C (70mg via LP of 50-70 mg intraventriculair) volgens hetzelfde schema. 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.¹⁵ Vooralsnog is dit middel in Nederland alleen geregistreerd voor de behandeling van LM van leukemie en lymfomen. Andere intrathecale therapieën dan hierboven genoemd worden voor de behandeling van LM als experimenteel beschouwd.

De meest voorkomende bijwerking van intrathecale chemotherapie is de aseptische meningitis (5-20%) met hoofdpijn, misselijkheid en braken als klinische verschijnselen. Systemische of intrathecale steroïden lijken dit deels te kunnen voorkomen, hoewel hiervoor in de literatuur geen bewijs te vinden is.

Intrathecaal MTX kan ook myelosuppressie en sporadisch mucositis geven, waarvoor Folinezuur (Leukovorin®) kan worden gegeven (1-3 dagen 2 maal daags 15 mg). Leuko-encefalopathie, gekenmerkt door apathie, cognitieve stoornissen en ataxie, treedt met name op bij lang overlevenden patiënten die naast de MTX ook schedelbestraling kregen. Andere risicofactoren hiervoor zijn

een hoge cumulatieve dosis intrathecaal MTX en liquor-flowstoornissen. Leuko-encefalopathie is ook beschreven na intrathecale toediening van ARA-C. Een Ommaya reservoir veroorzaakt bij 10% van de patiënten complicaties, zoals een intracraniële bloeding of meningitis, wat weer bij ongeveer 10% van de patiënten fataal afloopt.^{3, 16} Bij toediening van chemotherapie via een lumbaal punctie is een adequate concentratie in de ventrikels niet gewaarborgd.¹⁷ Gecontroleerde klinische studies die de effectiviteit van lumbaal toegediende versus intraventriculaire chemotherapie hebben vergeleken zijn er echter niet.

Conclusies

- Patiënten met leptomeningeale metastasen van solide tumoren en slechte prognostische factoren, zoals een Karnofski score van <70, leeftijd >60, systemische metastasen met een verwachte beperkte overleving, veel neurologische uitval en/of een niet chemotherapiegevoelige primaire tumor dient de behandeling te bestaan uit symptoombestrijding, waarbij locale radiotherapie kan worden toegepast ter vermindering van pijn of ernstige uitvalsverschijnselen.
- Bij de overige patiënten met chemotherapie gevoelige tumoren heeft systemische therapie zo nodig met radiotherapie op klinisch relevante lokalisaties de voorkeur boven behandeling met intrathecaal chemotherapie.
- Slechts bij hoge uitzondering (patiënt met gunstige prognostische factoren, geen systemische behandeling mogelijk, LM is de enige relevante tumoractiviteit en de tumor is potentieel gevoelig voor het intrathecale cytostaticum) is er een indicatie voor intrathecale chemotherapie met radiotherapie op klinisch relevante lokalisaties, waarbij de combinatie van Methotrexaat en schedelbestraling zo mogelijk vermeden dient te worden.

LITERATUUR

1. Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 2005;23:3605-13.
2. 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.
3. 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.
4. Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev* 1999;25:103-19.
5. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer* 1982;49:759-72.
6. Balm M, Hammack J. Leptomeningeal carcinomatosis. Presenting features and prognostic factors. *Arch Neurol* 1996;53:626-32.
7. Chamberlain MC, Kormanik PA. Prognostic significance of coexistent bulky metastatic central nervous system disease in patients with leptomeningeal metastases. *Arch Neurol* 1997;54:1364-8.
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;40:2726-33.
9. 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.
10. Buckner JC, Peethambaram PP, Smithson WA, Groover RV, Schomberg PJ, Kimmel DW, et al. Phase II trial of primary chemotherapy followed by reduced-dose radiation for CNS germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1999;17:933-40.
11. Ozdogan M, Samur M, Bozcuk HS, Sagtas E, Yildiz M, Artac M, et al. Durable remission of leptomeningeal metastasis of breast cancer with letrozole: a case report and implications of biomarkers on treatment selection. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:229-31.
12. Boogerd W, Dorresteijn LD, Der Sande JJ, de Gast GC, Bruning PF. Response of leptomeningeal metastases from breast cancer to hormonal therapy. *Neurology* 2000;55:117-9.

13. Ongerboer d, V, Somers R, Nooyen WH, van Heerde P, Hart AA, McVie JG. Intraventricular methotrexate therapy of leptomeningeal metastasis from breast carcinoma. *Neurology* 1983;33:1565-72.
14. Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Trump DL, Moynihan T, Ettinger DS. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1993;11:561-9.
15. 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.
16. Shapiro WR. High-dose methotrexate in malignant gliomas. *Cancer Treat Rep* 1977;61:753-6.
17. Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate: distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections. *N Engl J Med* 1975;293:161-6.