

Richtlijn leptomeningeale metastasen van solide tumoren

D. Michels (AIOS neurologie), dr. J. Jongen (neuro-oncoloog)

September 2022

Geplande revisie: 2027

Verantwoording

Dit document heeft betrekking op leptomeningeale metastasen (LM) van solide tumoren van buiten het zenuwstelsel. Leptomeningeale metastasen van primaire hersentumoren en liquorlokalisatie van hematologische maligniteiten vallen buiten het bestek van deze richtlijn.

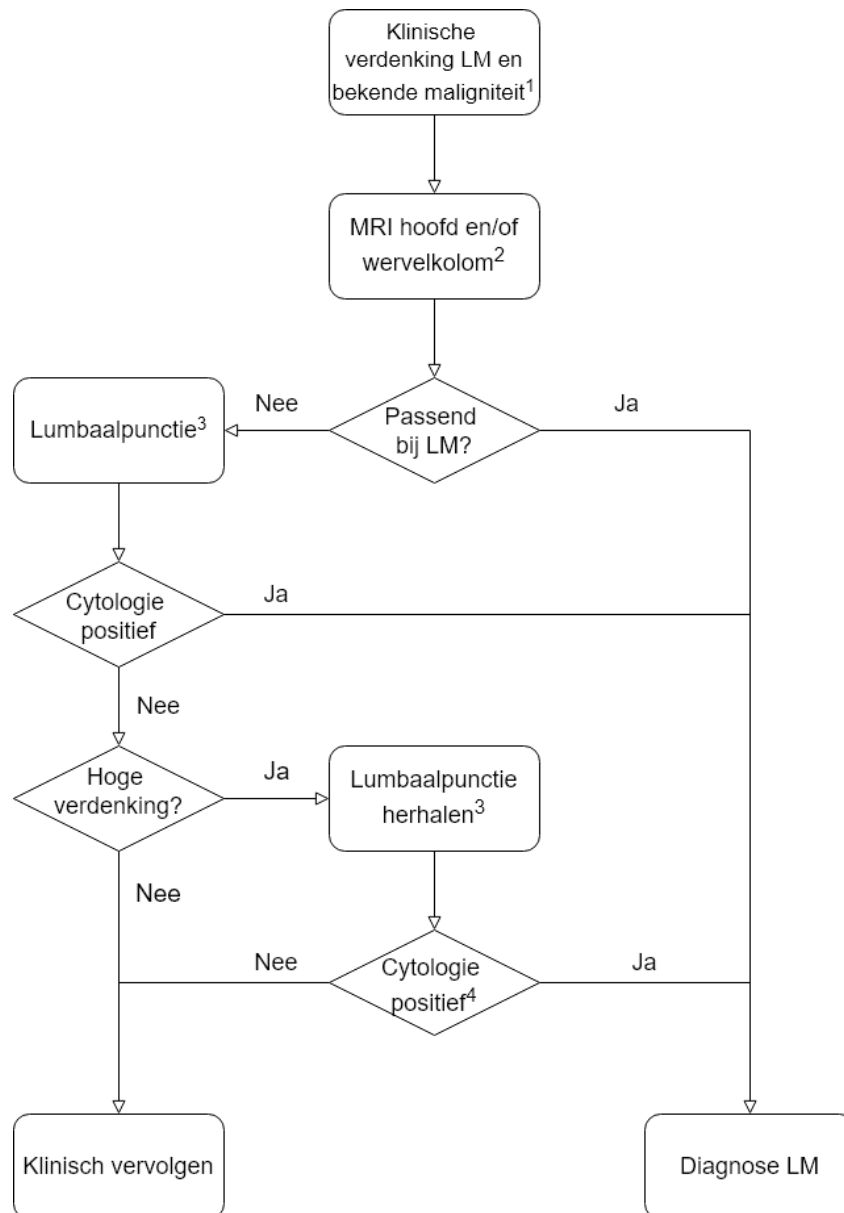
De richtlijn is gebaseerd op de landelijke richtlijn 'Leptomeningeale metastasen v.2020' van de Landelijke Werkgroep Neuro-oncologie, te raadplegen via de [richtlijndatabase](#).

Disclaimer

1 januari 2015

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor at tendering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen

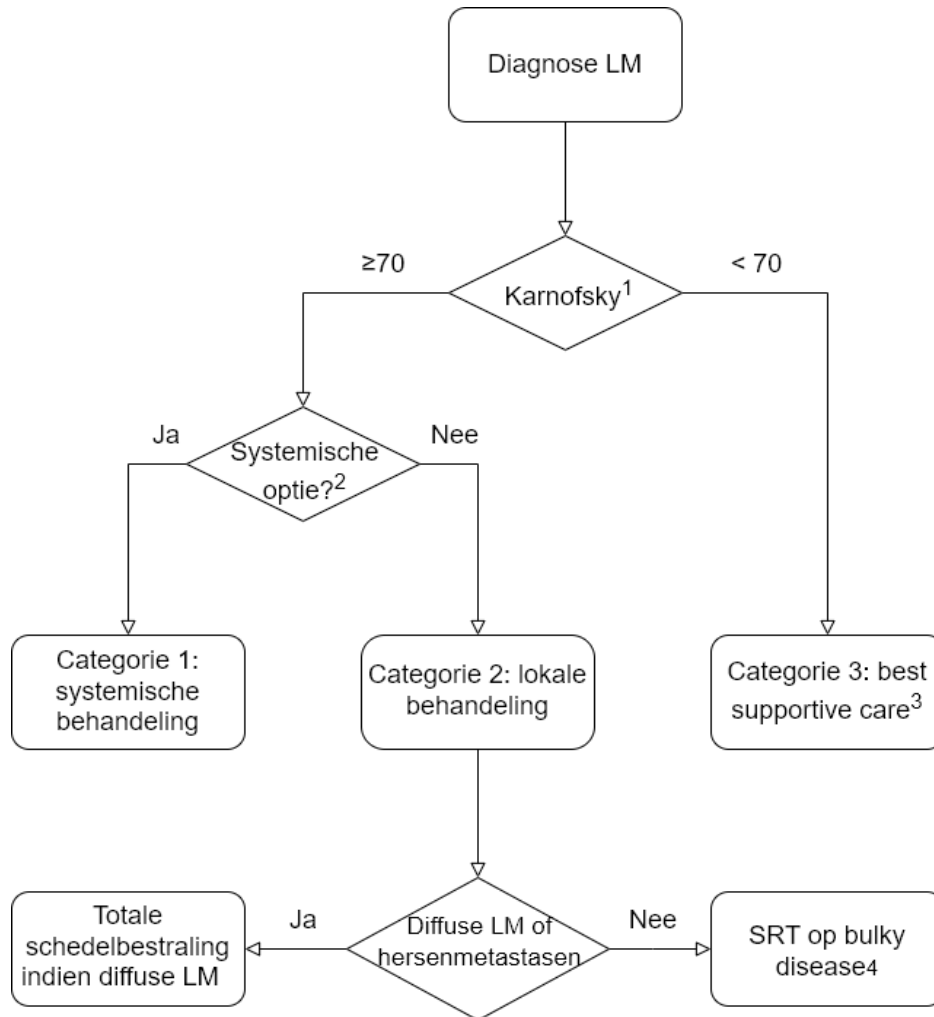
Stroomdiagram diagnostiek



Toelichting

1. Symptomen verdacht voor LM zijn hoofdpijn, misselijkheid en braken, verwardheid, ataxie of balansstoornissen, dubbelzien of andere hersenzenuwuitval, radiculair syndroom of cauda equinasyndroom en radiculare pijn, mits niet verklaard door hersenmetastasen.
2. Beeldvorming inzetten op geleide van kliniek.
3. Overweeg bij (herhaalde) lumbaalpunctie ook het inzetten van tumormarkers (β -HCG en AFP bij verdenking op LM van een kiemceltumor), moleculaire diagnostiek (bij NSCLC) of circulerende tumorcellen (bij mammacarcinoom).
4. Liquor is pas positief bij cytologisch aangetoonde maligne cellen. Pleiocytose, verhoogd eiwit of verlaagd glucose zijn suggestief, maar niet bewijzend voor LM.

Stroomdiagram behandeling



Toelichting

1. Patiënten die volledig zelfstandig zijn bij ADL, hebben een Karnofsky performance score ≥ 70 .
2. Systemische behandeling is een optie wanneer deze voldoende door de bloedsheerbarriere dringt (c.q. een reële kans biedt op een respons) en snel effect zal hebben op de neurologische uitval. Dit geldt zowel voor geïsoleerde 'lineaire' of 'diffuse' LM, als voor 'bulky' of 'nodulaire' LM, als voor LM met bijkomende intracerebrale metastasen. Met 'bulky disease' of 'nodulaire LM' wordt solide tumorgroei in de (lepto)meningeale ruimte bedoeld.
3. Een uitzondering kan worden gemaakt bij patiënten met slechte performance, maar waarvoor een goede behandeloptie met effect op korte termijn beschikbaar is (bijvoorbeeld gerichte therapie tegen EGFR- of BRAF-mutatie). Deze kunnen systemisch worden behandeld.
4. 'Bulky disease' of 'nodulaire leptomeningeale metastasen', al dan niet in combinatie met intracerebrale metastasen, kunnen stereotactisch/lokaal worden bestraald en met MRI worden vervolgd als responsevaluatie. Bij LM categorie 2 wordt alleen RT op symptomatische locaties gegeven, dus niet op asymptomatische bulky disease. In het geval van 'diffuse' of 'lineaire' cerebrale leptomeningeale metastasen wordt totale schedelbestraling gegeven.

Achtergrond

Inleiding

Leptomeningeale metastasen (LM) komen naar schatting voor bij zo'n 10% van patiënten met gemetastaseerde maligniteiten. De tumoren waarbij LM het meest wordt gezien zijn mammacarcinoom, melanoom en longcarcinoom (kleincellig of niet-kleincellig). Bij ongeveer 10% van de patiënten met LM is bij het diagnosticeren van de primaire ziekte reeds sprake van LM.(1) Ten gevolge van langere overleving door betere systemische therapie is LM een toenemend probleem laat in het ziektebeloop, vooral bij (triple negatief) mammacarcinoom. Bij longcarcinoom is typisch juist vroeg in de ziekte sprake van LM.

Klinische verschijnselen

LM kan gepaard gaan met een divers scala aan klachten of zelfs asymptomatisch verlopen. De belangrijkste klinische symptomen die verdacht zijn voor LM, zijn: hoofdpijn (40%), verwardheid (30%), ataxie of balansstoornissen (25%), dubbelzien of andere hersenzenuwuitval (25%), radiculair syndroom (25%), misselijkheid en braken (15%) of cauda equinasyndroom (15%).(1, 2)

Diagnostiek

Beeldvorming

Op basis van klinische verschijnselen dient te worden gestart met een MRI met gadolinium van hersenen en/of wervelkolom. Deze dient tevens voor het uitsluiten van solide hersenmetastasen of spinale epidurale uitbreiding als oorzaak van de klachten. Bevindingen die kunnen passen bij LM zijn onder andere: lineaire aankleuring van gyri en sulci, aankleuring van cerebellaire foliae, hersenzenuwaankleuring (bijvoorbeeld bij uittredeplaatsen of in de inwendige gehoorgang) en aankleuring van wortels en caudavezels. Soms is sprake van lokale samenklontering van maligne cellen en wordt nodulaire aankleuring gezien. Ten gevolge van liquorcirculatiestoornissen kan er zowel sprake zijn van een communicerende als van een obstructie hydrocephalus.

Over sensitiviteit en specificiteit van MRI voor het diagnosticeren van LM is weinig data gepubliceerd, maar deze wordt respectievelijk geschat op 70-100% en 75-100%.(3) Het ontbreken van een goede gouden standaard (zie hieronder) bemoeilijkt wetenschappelijk onderzoek op dit gebied.

Liquordiagnostiek

Cytologie wordt beschouwd als de gouden standaard voor het aantonen van leptomeningeale metastasen, hoewel deze niet 100% sensitief is. Bij een eerste punctie is deze zo'n 70%, in geval van hoge klinische verdenking dient de LP te worden herhaald, waarbij de sensitiviteit stijgt naar 85-90%.(2) De meerwaarde van een derde LP is onvoldoende onderzocht en deze wordt niet standaard verricht.

Klinisch chemische afwijkingen zoals verhoogd leukocyten getal, een laag glucose of hoog eiwit zijn hooguit verdacht, maar niet bewijzend, voor leptomeningeale metastasen.

Neem altijd liquor af voor AKC (3cc) en cytologie (5-10cc), kijk voor specifieke instructies in de werkwijze [liquordiagnostiek](#), te vinden op Agora. Verricht ook laagdrempelig een drukmeting bij klachten die wijzen op liquorcirculatiestoornissen, zoals hoofdpijn, misselijkheid of visusklachten.

Moleculaire diagnostiek:

In specifieke gevallen, zoals bij NSCLC, kan LM behandeld worden met gerichte therapie tegen in de tumor aanwezige mutaties. Voorbeelden hiervan zijn EGFR- of KRAS-mutatie en ALK-translocatie. In overleg met de behandelend (long-)oncoloog kan bij cytologisch onderzoek ook moleculaire diagnostiek worden aangevraagd om aanwezigheid van dergelijke mutaties te onderzoeken (zogenoemde *liquid biopsy*). Dit wordt gedaan via de afdeling pathologie, vermeld de vraagstelling duidelijk in de aanvraag (zie ook werkwijze [liquordiagnostiek](#)).

Circulerende tumorcellen:

Een pilotstudie bij een kleine groep patiënten met mammacarcinoom vanuit de afdeling interne oncologie van het Erasmus MC heeft laten zien dat het bepalen van geïsoleerde circulerende tumorcellen (CTC's) in de liquor van minimale aanvullende diagnostische waarde kan zijn. Bij enkele patiënten met negatieve reguliere cytologie werden toch CTC's gevonden, als uiting van leptomeningeale metastasen. De sensitiviteit van CTC bepaling is echter beperkt. Bij hoge klinische verdenking maar negatieve cytologie kan bij patiënten met mammacarcinoom worden overwogen CTC's te bepalen. Deze bepaling gebeurt in overleg met de Interne-oncologie.

In het specifieke geval dat er sprake is van (of verdenking is op) een kiemceltumor dienen in zowel bloed als liquor naast cytologie ook de tumormarkers α -foetoproteïne en β -HCG te worden bepaald (zie voor aanvraagprocedure de werkwijze [liquordiagnostiek](#)).

Behandeling

Bespreek patiënten met een nieuwe diagnose LM altijd op het neuro-oncologie MDO metastasen.

Behandeloptyes worden bepaald op basis van de Karnofsky performance status (KPS, zie bijlage 1), neurologische uitval en de systemische ziekte activiteit en gevoeligheid voor systemische behandeling. Op basis hiervan worden patiënten ingedeeld in drie categorieën:(2)

Categorie	Karakteristieken	Prognose
1	KPS \geq 70, geen ernstige encefalopathie of neurologische uitval, systemische ziekte niet bedreigend, geen resistentiemechanisme tegen chemo- of hormonale therapie	Niet ongunstig
2	Overige	Ongunstig
3	KPS <70, systemische progressieve, niet-behandelbare ziekte	Zeer ongunstig

In geval van slechte klinische conditie zal het te verwachten effect van behandeling in het algemeen gering zijn, te lang op zich laten wachten, of leiden tot niet te tolereren toxiciteit. Daarom is bij deze patiënten over het algemeen *best supportive care* (BSC) de beste behandeling. Een uitzondering hierop is de situatie waar gerichte antitumortherapie mogelijk is (bijvoorbeeld bij aanwezigheid van een EGFR- of BRAF-mutatie, zie hieronder), omdat deze therapie vaak op korte termijn respons laat zien. In dergelijke gevallen kan in overleg met de hoofdbehandelaar worden besloten om ondanks lage KPS toch met behandeling te starten.

Indien er een zinvolle systemische behandeling voorhanden is heeft dit over het algemeen de voorkeur boven (lokale) radiotherapie vanwege het gunstigere toxiciteitsprofiel, het feit dat het gehele CZS wordt behandeld en over het algemeen langduriger effect.

Systemische therapie

In algemene zin is er weinig onderzoek gedaan naar de systemische behandeling van leptomeningeale metastasen. Een belangrijk probleem bij deze behandeling is de vaak slechte penetratie door de bloedhersenbarriere (BHB) van conventionele chemotherapie, die maakt dat het effect op LM veel slechter is dan op systemische ziekte.

Afhankelijk van de primaire tumor zijn soms specifieke behandelmogelijkheden beschikbaar, deze worden hieronder besproken. De keuze voor systemische therapie wordt gemaakt in samenspraak met de hoofdbehandelend oncoloog of longarts.

1. Mammacarcinoom:

LM komt bij alle vormen van mammacarcinoom voor maar wordt het vaakst gezien bij mammacarcinomen van het lobulaire subtype en triple negatief mammacarcinoom (afwezigheid van oestrogeen-, progesteron- en Her2-receptoren). Deze vormen hebben een ongunstigere prognose. Bij patiënten met solide hersenmetastasen is gebleken dat capecitabine een goede penetratie van de bloedhersenbarriere heeft(4). Ook gerichte therapie tegen Her2-positieve tumoren (trastuzumab, pertuzumab, T-DM1, lapatinib of tucatinib) blijkt effectief te zijn in het geval van solide hersenmetastasen(5). Het ligt derhalve in de lijn der verwachting dat deze therapieën ook werken bij leptomeningeale metastasen, prospectieve studies of retrospectieve cohort studies van significante omvang ontbreken.

2. Melanoom:

Gerichte therapie

Zo'n 5% van de patiënten met melanoom heeft leptomeningeale metastasen, vaak komen ze voor in combinatie met hersenmetastasen.

Ongeveer 50% van alle melanomen heeft een mutatie in het BRAF-gen, een proto-oncogene mutatie die met gerichte therapie kan worden behandeld. Deze tumoren zijn over het algemeen agressiever van aard maar hebben ook gerichte behandelmogelijkheden. In ongeveer de helft van de patiënten leidt behandeling een combinatie van BRAF en MEK remmers (bijvoorbeeld dabrafenib/trametinib en vemurafenib/cobimetinib) tot een respons van zowel de systemische als centraal zenuwstelsel lokalisatie van het melanoom. Deze respons treedt vaak snel op, soms binnen enkele dagen.(6) Daarom heeft behandeling met BRAF/MEK-remmers de voorkeur boven immunotherapie bij symptomatische leptomeningeale metastasen of patiënten in een matige conditie.

Immunotherapie

Melanoom is gevoelig voor behandeling met checkpoint inhibitors, die aangrijpen op zogenaamde checkpoint-eiwitten (bijvoorbeeld CTLA-4 en PD-1) op het celoppervlak van de tumor. Dit zijn *programmed death-1* (PD-1) remmers zoals nivolumab en pembrolizumab, en *cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4* (CTLA-4) remmers zoals ipilimumab. In een studie bij patiënten met asymptomatische hersenmetastasen bleek het effect van de combinatie van ipilimumab en pembrolizumab beter dan ipilimumab of pembrolizumab monotherapie. Ruim 50% van de behandelde

patiënten vertoonden intracranieële respons, waarvan bijna de helft complete remissie bereikte(7). Er zijn geen prospectieve studies of retrospectieve cohort studies van significante omvang over het effect op leptomeningeale metastasen, geïsoleerd of in combinatie met (symptomatische) hersenmetastasen. Naast het initiële effect is er een reële kans op langdurige respons of zelfs curatie, in de genoemde studie bleek de geschatte 1-jaarsoverleving ruim 80%. Het behandelingseffect laat echter wel langer op zich wachten dan bij BRAF/MEK inhibitie (enkele weken-maanden). Ter overbrugging moet vrijwel altijd voorafgaande BRAF/MEK-remming of totale schedelbestraling worden overwogen bij leptomeningeale hersenmetastasen, omdat actieve leptomeningeale metastasen te snel progressief zijn om een effect van immunotherapie te kunnen verwachten.

3. Niet-kleincellig longcarcinoom:

Gerichte therapie

In 15-20% van de gevallen is sprake van gerichte mutaties waartegen een behandeling beschikbaar is in de vorm van tyrosine kinaseremmers (TKI's). Zo'n 10-15% van de NSCLC's heeft een EGFR mutatie, deze patiënten hebben ook vaker LM. Behandeling met derdelijns TKI's zoals osimertinib heeft de beste BHB penetrantie en gaf in een groep van 13 patiënten met LM een mediane progressievrije overleving van 7 maanden.(9)

ALK translocatie komt voor bij ongeveer 5% van de NSCLC's en kan worden behandeld met bijvoorbeeld lorlatinib of alectinib. Bij hersenmetastasen is een goede respons aangetoond maar over LM zijn geen specifieke gegevens bekend.(10)

Van TKI's gericht tegen andere mutaties (bijvoorbeeld het recent goedgekeurde sotorasib bij een KRAS mutatie), zijn geen gegevens over cerebrale effectiviteit bekend, omdat patiënten met (ongecontroleerde) hersenmetastasen niet werden geïnccludeerd in de studie. Dit is derhalve vooralsnog geen eerstelijns behandeling.

Voor stadium IV niet-kleincellig longcarcinoom zonder targetable mutatie bestaan verschillende behandel mogelijkheden. De standaard eerstelijns behandeling is afhankelijk van de mate van PD-L1 expressie van de tumor. Is deze >50% dan heeft monotherapie met immunotherapie de voorkeur, in andere gevallen wordt gekozen voor gecombineerd chemo- en immunotherapie(8), waarbij de extra- en intracranieële responskans vergelijkbaar zijn. Er zijn geen specifieke gegevens bekend over de effecten van deze behandeling op LM.

4. Kleincellig longcarcinoom

Voor het kleincellig longcarcinoom zijn geen doelgerichte behandelingen beschikbaar. De standaardbehandeling is chemotherapie, maar uit studies bij patiënten met hersenmetastasen blijkt dat de cerebrale respons slechter is dan de systemische respons.(11)

Daarom bestaat er voor patiënten met hersen- en/of leptomeningeale metastasen een indicatie voor totale schedelbestraling naast de systemische behandeling, mits de patiënt hiervoor in voldoende conditie is.

Radiotherapie

Whole brain radiotherapie (WBRT) kan worden toegepast ter vermindering van symptomen van leptomeningeale metastasen, maar heeft geen effect op de overleving. Hierbij moet rekening worden

gehouden het te verwachten effect in relatie tot het toxiciteitsprofiel. Het effect is groter bij radiosensitieve tumoren zoals mammacarcinoom en kleincellig longcarcinoom. Bij melanoom en niet-kleincellig longcarcinoom is, zeker bij patiënten met een matige performance score, minder effect te verwachten en wordt WBRT afgeraden. De meest voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn, vermoeidheid en haaruitval.

Naast WBRT kan stereotactische of lokale radiotherapie worden gegeven op symptomatische locaties of *'bulky tumor'* in de leptomeningeale ruimte, bijvoorbeeld bij hersenzenuwuitval, een radiculair syndroom of cauda equina syndroom. Dit kan in geval van nodulaire afwijkingen op MRI, of op grond van klinische lokalisatie van de klachten.

Bij patiënten met mammacarcinoom heeft het toevoegen van intrathecale chemotherapie aan de reguliere behandeling in meerdere studie geen effect op de overleving gehad maar leidde wel tot meer bijwerkingen.(1, 12) Daarom wordt intrathecale behandeling van LM in het Erasmus MC in principe niet toegepast.

Prognose en opvolging

De prognose van onbehandelde LM is slecht, met een mediane overleving van 6-8 weken. Patiënten overlijden veelal ten gevolge van progressieve neurologische uitval. Wanneer systemische behandeling kan worden gestart die ook in de bloedhersenbarriere doordringt, stijgt de mediane overleving naar enkele maanden. Gerapporteerde 1-jaarsoverlevingen zijn rond de 20% voor zowel mammacarcinoom als NSCLC, en 7% voor melanoom.(1)

Het opvolgen van patiënten met LM dient primair te gebeuren op basis van klinische verschijnselen. Wanneer sprake is radiologisch aantoonbare LM (nodulaire afwijkingen, aankleuring van hersenzenuwen of zenuwwortels) is vervolg met MRI zinvol voor het monitoren van het effect van systemische therapie. Ook bij het ontwikkelen van nieuwe neurologische verschijnselen kan een nieuwe MRI worden gemaakt, bijvoorbeeld voor het vaststellen van het doelgebied voor palliatieve radiotherapie.

Het routinematig opvolgen van celgetal of eiwit in liquor heeft geen voorspellende waarde en is niet zinvol. Wel kunnen (herhaalde) LP's worden verricht voor het behandelen van verhoogde intracraniele druk, om het interval tot het effect van systemische therapie te overbruggen. Het plaatsen van een ventriculo-peritoneale of lumbo-peritoneale drain kan worden overwogen, maar alleen bij patiënten in goede conditie en een goede te verwachten responskans of systemische therapie. Hierbij moet het verhoogde risico op complicaties zoals draindysfunctie in multidisciplinair overleg goed worden besproken.

Referenties

1. Le Rhun W, Brandsma, et al. EANO–ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours. *Annals of Oncology*. 2017;28:16.
2. Specialisten FM. Richtlijn leptomeningeale metastasen van solide tumoren. 2018.
3. Straathof dB, Dippel, et al. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid cytology in leptomeningeal metastasis. *Journal of neurology*. 1999;246:5.
4. Morikawa P, Thorsheim, et al. Capecitabine and lapatinib uptake in surgically resected brain metastases from metastatic breast cancer patients: a prospective study. *Neuro-oncology*. 2015;17:7.
5. Bachelot R, Campone, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncology*. 2013;14:8.
6. Specialisten FM. Richtlijn melanoom. 2019.
7. Tawbi F, Algazi, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *New England Journal of Medicine*. 2018;379:9.
8. Specialisten FM. Richtlijn niet kleincellig longcarcinoom. 2020.
9. Nanjo H, Okuda, et al. Standard-dose osimertinib for refractory leptomeningeal metastases in T790M-positive EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *British journal of cancer*. 2018;118:6.
10. Cheng P-S. Leptomeningeal metastases in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncology*. 2018;19:13.
11. Seute. Response of asymptomatic brain metastases from small-cell lung cancer to systemic first-line chemotherapy. *Journal of clinical oncology*. 2006;24:5.
12. Boogerd vdB, Koehler, et al. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomised study. *European journal of cancer*. 2004;40:8.
13. Wagener DJT. 'Performance sacsles' in de oncologie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 1990:632-4.

Bijlagen

Bijlage 1 Karnofsky performance status(13)

Score	Omschrijving
100	Normale activiteit mogelijk, geen klachten of uiting van ziekte.
90	Normale activiteit mogelijk, minimale tekenen van ziekte.
80	Normale activiteit met enige moeite, enige symptomen van ziekte.
70	In staat tot zelfverzorging, niet tot werken.
60	In staat zelfverzorging grotendeels te verrichten, regelmatig hulp nodig.
50	Matig veel verzorging nodig, ook medische verzorging.
40	Niet in staat tot persoonlijke verzorging of tot werken.
30	Ernstig ziek, opname geïndiceerd.
20	Zeer ernstig ziek.
10	Stervend.