

# Leptomeningeale metastasen van solide tumoren

Landelijke richtlijn, Versie: 1.1

Datum Goedkeuring: 04-05-2010

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Landelijke Werkgroep  
Neuro-Oncologie (LWNO)

# Inhoudsopgave

<b>Algemeen</b> .....	<b>1</b>
<b>Prognose</b> .....	<b>4</b>
<b>Diagnostiek</b> .....	<b>6</b>
<u>Medisch technisch</u> .....	6
<u>Klinische diagnostiek</u> .....	6
<u>Beeldvormende diagnostiek</u> .....	7
<u>Liquor-diagnostiek</u> .....	9
<u>Communicatie</u> .....	12
<u>Spreiding en concentratie, infrastructuur</u> .....	12
<b>Behandeling</b> .....	<b>13</b>
<u>Im van extracraniële solide tumoren</u> .....	13
<u>Systemische therapie</u> .....	14
<u>Radiotherapie</u> .....	15
<u>Intrathecale chemotherapie</u> .....	17
<u>Neurochirurgie</u> .....	22
<u>Symptomatische behandeling</u> .....	24
<u>Ondersteunende zorg</u> .....	25
<u>Communicatie</u> .....	27
<u>Spreiding en concentratie, infrastructuur</u> .....	27
<u>Im van primaire tumoren van het czs</u> .....	27
<u>Medisch technisch</u> .....	28
<u>Symptomatische behandeling</u> .....	30
<u>Ondersteunende zorg</u> .....	32
<u>Communicatie</u> .....	33
<u>Spreiding, concentratie en infrastructuur</u> .....	33
<b>Symptomatische behandeling</b> .....	<b>35</b>
<u>Ondersteunende zorg</u> .....	36
<u>Communicatie</u> .....	37
<u>Spreiding en concentratie, infrastructuur</u> .....	38
<b>Samenvatting</b> .....	<b>39</b>
<b>Referenties</b> .....	<b>45</b>
<b>Bijlagen</b> .....	<b>61</b>
<b>Notities</b> .....	<b>80</b>
<b>Disclaimer</b> .....	<b>81</b>

# Algemeen

## Literatuurbespreking:

De richtlijn is oorspronkelijk ontwikkeld door de richtlijn Werkgroep Neuro-Oncologie en op 21 november 2006 geautoriseerd. In 2010 is de richtlijn door de Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO) beoordeeld en is vastgesteld dat de richtlijn actueel is en geen revisie behoeft.

### Aanleiding

Leptomeningeale metastasen (LM), uitzaaiingen van tumorcellen naar de zachte hersen- en ruggenmergvliesen of de subarachnoïdale liquor-ruimte, zijn een relatief zeldzame complicatie die steeds vaker gediagnosticeerd wordt. 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. In de literatuur vermelde, meestal geschatte incidentiepercentages bij borstkanker- en longkankerpatiënten variëren tussen de 1 en meer dan 10 (in Nederland worden de gegevens verzameld door de Nederlandse Kankerregistratie).<sup>1</sup>

Deze grote variatie is deels terug te voeren op verschillen in onderzochte groepen, zoals klinische studies en obductieseries. LM is berucht om de vaak snel progressieve en invaliderende symptomatologie, met indien onbehandeld een geschatte overleving van ongeveer 4-6 weken. In navolging van de succesvolle behandelingsresultaten bij LM van leukemie geldt ook voor solide tumoren als standaardbehandeling intraventriculaire chemotherapie, zo nodig in combinatie met lokale radiotherapie. Beoordeling van de effectiviteit van deze intensieve standaardbehandeling bij solide tumoren wordt bemoeilijkt door de grote verschillen in gerapporteerde behandelingsresultaten en het ontbreken van gecontroleerde studies naar het effect van verschillende behandelingsmodaliteiten. Naast onduidelijkheid over de effectiviteit blijkt in de literatuur ook geen eenduidigheid te zijn over de mate en ernst van complicaties van de gebruikelijke intraventriculaire behandeling van LM.

Onzeker is in hoeverre verschillende prognostische factoren, liquor-flowstoornissen en intensiteit van behandeling een rol spelen. Deze onzekerheden over het nuttig effect van de standaardbehandeling van LM van solide tumoren en recente ervaringen met behandeling zonder intraventriculaire chemotherapie, ondermeer vastgesteld in een gerandomiseerde studie, waren voor de Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) en de Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO) aanleiding een multidisciplinaire, 'evidence-based' richtlijn te ontwikkelen voor het beleid bij LM van solide tumoren. Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO verleende hierbij methodologische ondersteuning.

### Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Er wordt aangegeven wat in het algemeen de beste zorg is voor patiënten met LM van solide tumoren.

De richtlijn geeft aanbevelingen over de diagnostiek, behandeling, voorlichting en begeleiding van volwassen patiënten met LM van solide tumoren en van primaire centrale zenuwstelseltumoren (exclusief leukemie, non-Hodgkin-lymfoom en primair CZS-lymfoom).

De behandeling van LM van primaire tumoren van het centrale zenuwstelsel is ondergebracht in een apart hoofdstuk, gezien de zeldzaamheid en het onderscheid t.o.v. LM van extracraniële solide tumoren.

De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken of lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Specifieke doelen van deze richtlijn voor patiënten met LM van solide tumoren zijn:

- plaatsbepaling van de liquor-diagnostiek bij LM
- plaatsbepaling van MRI bij diagnostiek van bij LM
- plaatsbepaling van symptomatische behandeling, intrathecale chemotherapie, systemische therapie, radiotherapie en neurochirurgie bij LM
- een uitspraak doen over het effect van de behandeling op kwaliteit van leven en overleving;
- een uitspraak doen over centralisatie van zorg voor patiënten met LM

### Doelgroep

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die bij de behandeling van patiënten met LM van solide tumoren betrokken zijn: neurologen, neurochirurgen, internisten/medisch oncologen, radiotherapeuten, radiologen, pathologen, psychiaters, huisartsen, psychologen, oncologieverpleegkundigen, maatschappelijk werkers en consulenten van de integrale kankercentra.

### Probleemomschrijving en uitgangsvragen

De werkgroep die de richtlijn heeft samengesteld heeft, na inventarisatie van de knelpunten vanuit de neuro-oncologiewerkgroepen van de integrale kankercentra een aantal uitgangsvragen geformuleerd (zie [bijlage 1](#)) die de problemen in de dagelijkse praktijk rond het diagnostisch, therapeutisch en begeleidingsbeleid van patiënten met (vermoede) LM omschrijven. Hierbij is beschreven wat de incidentie is van LM bij de verschillende tumorsoorten, de pathogenese, relatie met het ziektestadium en andere lokalisaties van gemetastaseerde ziekte, de symptomatologie en factoren die het verdere beloop beïnvloeden, de diagnostiek en behandelingsmogelijkheden met hun effectiviteit en invloed op kwaliteit van leven. De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. De richtlijn beoogt niet volledig te zijn.

Voor meer informatie over de:

- Samenstelling en werkwijze van de werkgroep, zie [bijlage 2](#).
- Samenvatting, zie [bijlage 3](#).
- De definitie, zie [bijlage 4](#).
- De wetenschappelijke bewijsvoering, zie [bijlage 5](#).
- Implementatie en evaluatie, zie [bijlage 6](#).
- De juridische betekenis van richtlijnen, zie [bijlage 7](#).
- De gebruikte afkortingen, zie [bijlage 8](#).
- Herziening, zie [bijlage 9](#).
- Betrokken verenigingen, zie [bijlage 10](#).

### Incidentie

De werkelijke incidentie van LM van solide tumoren is moeilijk te bepalen, omdat de diagnose in veel gevallen niet wordt gesteld. LM treedt meestal op in de laatste fase van de ziekte bij uitgebreide metastasering elders, m.n. ossale metastasen met epidurale uitbreiding en cerebrale metastasen, waaraan de aspecifieke ziekteverschijnselen van LM kunnen worden toegeschreven. Vaak wordt er afgezien van aanvullende diagnostiek, omdat patiënten zijn uitbehandeld of in een slechte algemene conditie verkeren. Recente overzichtsartikelen met betrekking tot de incidentie zijn er niet; antemortem en postmortem studies uit de jaren 70-80 vermelden een incidentie tot respectievelijk ongeveer 2-5% en 5-20%. De meest voorkomende primaire tumor is het mammacarcinoom (met name lobulair carcinoom, hierbij wordt een incidentie van meer dan 10% beschreven)<sup>2 3</sup> gevolgd door het longcarcinoom (met name kleincellig longcarcinoom, hierbij life-time risico op LM van ongeveer 10%<sup>4</sup> en het melanoom)<sup>4 5 6 7 8 9 10 11 12</sup>. Voor primaire tumoren van het centrale zenuwstelsel is de incidentie hoog bij medulloblastomen ( $\pm 35\%$ )<sup>13 14 15</sup> en kiemceltumoren ( $\pm 20\%$ )<sup>16 17</sup>. Onduidelijk is wat de werkelijke incidentie is bij maligne gliomen: de klinische diagnose wordt bij deze tumoren zelden gesteld, maar meerdere studies rapporteren een incidentie van  $\pm 15\%$ .<sup>18 19 20 21</sup> Een percentage van 1-7% is gerapporteerd bij onbekende primaire tumoren.<sup>22 23 24</sup>

Voor de overige primaire solide tumoren wordt een incidentie van  $<1\%$  genoemd of de toevoeging “zelden”. De laatste decennia wordt de diagnose LM vaker gesteld, waarschijnlijk door een langere overleving van patiënten met kanker, een hogere mate van alertheid bij clinici voor het ziektebeeld, en een verbetering van de diagnostische mogelijkheden (MRI).

### 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. Vooral bij patiënten met mammacarcinoom en longcarcinoom lijkt LM relatief vaak veroorzaakt door perivasculaire tumorcelverspreiding. Dit vindt plaats vanuit wervelmetastasen via vertebrale en radiculare venen naar de liquor-ruimte waarna de tumorcellen zich door de liquor-flow over de subarachnoïdale ruimte verspreiden.<sup>25 26</sup>

Minder frequente wijzen van tumorinfiltratie in liquor-ruimten en leptomeningen zijn via de plexus chorioideus, via het klepeloze vertebrale veneuze systeem van Batson, via perineurale doorgroei, via

doorgroei vanuit een subdurale tumor, een (sub)ependymale tumor of (relatief zelden) een corticale tumorhaard, en iatrogeen na resectie van (met name cerebellaire) hersenmetastasen. Ongeveer de helft van de patiënten geopereerd i.v.m. fossa posterior hersenmetastasen, ontwikkelt LM, terwijl dit bij supratentoriële lokalisaties sporadisch optreedt.<sup>27 28 29</sup> Er is geen bewijs dat LM bij het mammacarcinoom vaker zou optreden na eerdere behandeling met systemische chemotherapie of therapie met specifieke antilichamen.<sup>30 31 32</sup> Door de liquor-flow verspreide tumorcellen hechten zich vast aan zenuwwortels en aan de vaatrijke arachnoïdea, waar ze ter plaatse kunnen uitgroeien tot macroscopisch grote tumorplaques die de liquor-flow kunnen obstrueren; hierdoor kunnen hydrocefalus en compartimentvorming ontstaan. Tumorinfiltratie in de arachnoïdea kan ook gepaard gaan met een lokale ontstekingsreactie. Vasthechting aan en ingroei in zenuwwortels treedt meestal op schedelbasis- en caudaniveau op. Parenchyminvasie in ruggenmerg en hersenen vindt vooral plaats via de perivasculaire ruimten van de penetrerende vaten, met name in de cerebrale cortex en in het dorsale deel van het ruggenmerg. Hierbij kunnen door stenosering door deze perivasculaire tumormanchetten micro-infarcten optreden. Verdere doorgroei in het parenchym veroorzaakt neurologische uitval en soms insulten. Klachten en klinische verschijnselen zijn het gevolg van (multi)focale tumoringroei op wortel-, hersen- en/of ruggenmergniveau, door corticale hypofunctie of ischemie, door meningeale prikkeling, intracraniële drukverhoging en liquor-flowstoornissen (hydrocefalus). Hydrocefalus wordt bij ongeveer 20% van de patiënten met LM gezien, en is vrijwel altijd van het non-resorptieve type.<sup>22</sup>

De klinische diagnose leptomeningeale metastase wordt het meest frequent gesteld bij patiënten met borstkanker (met name lobulair carcinoom); longkanker (met name kleincellig carcinoom) en een melanoom zijn andere primaire tumoren met frequente leptomeningeale metastasen, met vermelde incidenties van 2% tot meer dan 5%. Bij maligne gliomen komen leptomeningeale metastasen mogelijk veel vaker voor dan klinisch vermoed.

De diagnose leptomeningeale metastasen wordt steeds vaker gesteld, waarschijnlijk door langere overleving van patiënten met kanker en door verbetering van diagnostische mogelijkheden (MRI). Leptomeningeale metastasen bij het mammacarcinoom en het longcarcinoom lijken relatief vaak te ontstaan vanuit wervelmetastasen.

Resectie van cerebellaire metastasen wordt bij ongeveer 50% van de patiënten na enkele maanden of meer gecompliceerd door leptomeningeale metastasen.

Bij patiënten met een mammacarcinoom leidt systemische chemotherapie of immunotherapie niet tot een verhoogde incidentie van leptomeningeale metastasen.

# Prognose

## Aanbevelingen:

### Prognostische factoren

- De werkgroep adviseert op basis van de literatuur en klinische expertise de volgende indeling te hanteren voor de prognose van patiënten met leptomeningeale metastasen zonder hersenmetastasen.

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

## Literatuurbespreking:

### Prognostische factoren

Het beloop van LM zonder behandeling wordt in de literatuur als snel progressief aangegeven met een gemiddelde overleving van ongeveer een maand na het stellen van de diagnose.<sup>22 98</sup> Dit betreft waarschijnlijk vooral patiënten bij wie van behandeling is afgezien vanwege ernstige symptomatie. In de grotere klinische studies naar effectiviteit en toxiciteit van behandeling van LM blijkt dat ongeveer een derde van de patiënten, ongeacht de behandeling, een klinisch snel progressief beloop vertoont en binnen enkele weken na de diagnose overlijdt. Veel onderzoek is verricht naar factoren die het beloop zouden kunnen voorspellen of beïnvloeden. In het algemeen geldt dat studies hiernaar retrospectief van opzet zijn met grote variaties in primaire tumor, in ziektestadia en in behandeling, zodat de uitkomsten met de nodige terughoudendheid beschouwd dienen te worden. Daarnaast worden in de literatuur verschillende parameters gehanteerd voor het beloop van de ziekte, zoals cytologische respons, klinisch-neurologische respons en overleving, hetgeen interpretatie verder bemoeilijkt.

De prognose kan door diverse factoren worden beïnvloed. Patiënten met mammacarcinoom hebben een minder slechte prognose.<sup>26</sup> LM afkomstig van het infiltrerend lobulair carcinoom gedraagt zich agressiever dan LM van een infiltrerend ductaal carcinoom.<sup>2 99</sup> Patiënten met een longcarcinoom en/of een melanoom hebben een slechte prognose.<sup>11 33</sup> Of de prognose van LM-patiënten met een onbekende primaire tumor anders is, is onduidelijk.

LM-patiënten met op de MRI zichtbare tumormassa hebben een kortere overleving dan patiënten waarbij de MRI geen afwijkingen passend bij LM toont.<sup>100</sup> Het gelijktijdig voorkomen van LM en hersenmetastasen heeft geen invloed op de prognose.<sup>110</sup>

Een supratentoriële lokalisatie van de LM is een onafhankelijke negatief voorspellende factor voor de prognose, terwijl een spinale LM-lokalisatie een gunstiger prognose heeft.<sup>22 101</sup> Ernstige verwardheid en cognitieve stoornissen t.g.v. encefalopathie (MMSE < 26) vormen een ongunstige prognostische factor.<sup>102</sup> Bij patiënten met een mammacarcinoom is een leptomeningeale infiltratie van de hersenzenuwen een negatieve prognostische factor.<sup>26</sup>

Een Karnofsky-score  $\geq 70$ , het vrouwelijk geslacht en een leeftijd < 60 jaar hebben alle een positief voorspellende waarde voor de prognose van LM.<sup>22 103 104</sup> Bij reeds langer bestaande neurologische klachten en afwijkingen is de prognose ook gunstiger.<sup>22</sup>

Een normaal totaaleiwit in de lumbale liquor heeft een positief voorspellende waarde voor de prognose, terwijl een laag glucosegehalte in de liquor een negatief voorspellende waarde heeft.<sup>103</sup> Een 'vascular-endothelial growth factor'(VEGF)-concentratie in de lumbale liquor < 100 pg/ml heeft eveneens een gunstiger prognose.<sup>105</sup>

## Conclusies:

Gunstige prognostische factoren bij de diagnose leptomeningeale metastasering zijn: leeftijd < 60 jaar, infiltrerend ductaal mammacarcinoom, uitsluitend spinale lokalisatie, Karnofsky  $\geq 70$ , vrouwelijk geslacht, normaal glucose en eiwitgehalte in de liquor en VEGF-concentratie in de lumbale liquor < 100 pg/ml.

**Niveau 3:** C Balm 1996<sup>22</sup>, Wasserstrom 1982<sup>11</sup>, Olson 1974<sup>33</sup>, Boogerd 2000<sup>106</sup>, Jayson 1994<sup>2</sup>, Smith 1985<sup>99</sup>, Chamberlain 1997<sup>100</sup>, Boogerd 1991<sup>26</sup>, Jagiello-Gruszfeld 2002<sup>103</sup>, Jayson 1996<sup>107</sup>

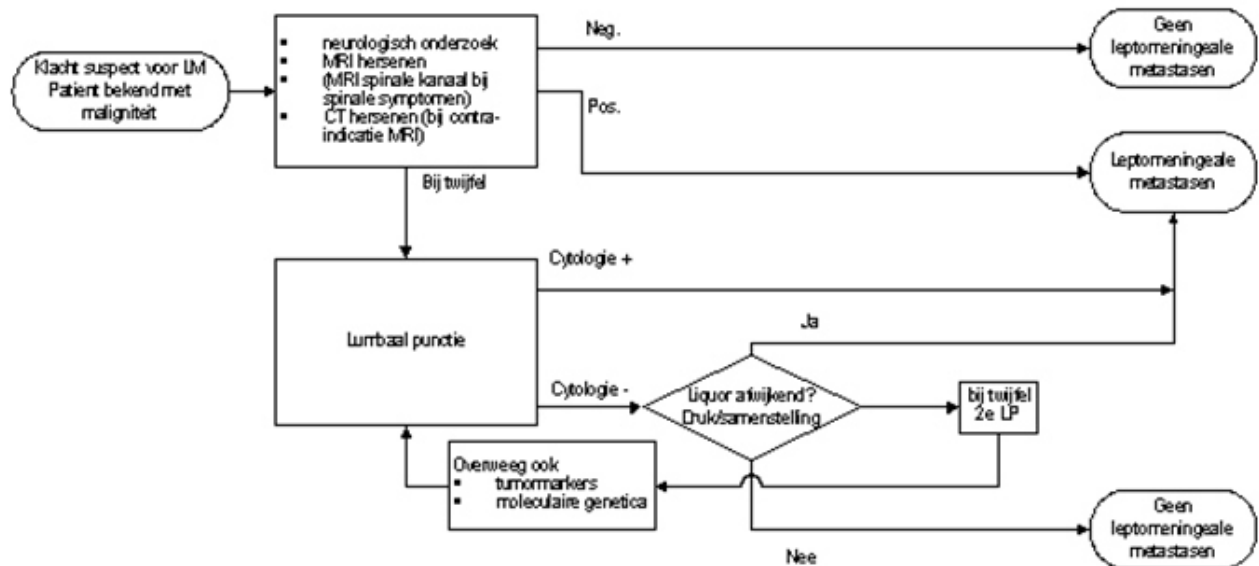
**Overwegingen:**

Uit de literatuur is niet duidelijk op te maken hoe de prognose is bepaald; overleving, klinisch-neurologische respons en liquor respons worden als parameter gehanteerd. Bovendien valt vaak moeilijk op te maken welke parameters zijn gebruikt om de verbetering van neurologische klachten en verschijnselen te meten. Tevens is de prognose van afzonderlijke primaire tumoren bijna niet als groep onderzocht.

Er zijn aanwijzingen dat merkers in de liquor (zoals VEGF) een prognostische waarde kunnen hebben, maar de gegevens zijn vooralsnog te summier voor klinische toepassing.

# Diagnostiek

## Aanbevelingen:



## Medisch technisch

### Aanbevelingen:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Klinische diagnostiek

### Literatuurbespreking:

#### Klinische diagnostiek

LM presenteert zich meestal laat in het beloop van de gemetastaseerde ziekte met ook elders tekenen van tumorprogressie.<sup>4 7</sup> Sporadisch is LM de eerste presentatie van gemetastaseerde ziekte; dit is bij vrijwel alle verschillende primaire tumoren wel beschreven.

Er zijn geen klinische verschijnselen karakteristiek voor LM van solide tumoren of van hematologische maligniteiten. Typisch voor LM zijn de multifocale symptomatologie en de bevinding dat bij neurologisch onderzoek meestal meer afwijkingen worden gevonden dan de klachten suggereren.<sup>22 33</sup>

De symptomatologie wordt onderverdeeld in cerebraal (incidentie ± 50%), hersenzenuwuitval (incidentie ± 40%), en spinaal (incidentie ± 50%). Ongeveer de helft van de patiënten heeft klachten corresponderend met één van deze drie niveaus. Bij onderzoek worden echter bij de meerderheid van de patiënten afwijkingen gevonden op tenminste twee van deze drie niveaus.<sup>22 33</sup>

Meest voorkomende klachten/symptomen zijn hoofdpijn (± 40%), verwardheid (± 30%), ataxie (± 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 wordt gevonden bij 15% van de patiënten. Hersenzenuwuitval betreft met name de oogspierzenuwen, nervus facialis, nervus trigeminus en nervus acusticovestibularis. Spinale verschijnselen treden vooral op lumbosacraal niveau op; 15% van de patiënten presenteert zich met sfincterstoornissen. Onvermoede hersenmetastasen zijn bij ongeveer 25% van de patiënten met klinisch LM aanwezig; dit percentage ligt waarschijnlijk hoger bij kleincellig longcarcinoom en bij melanoom.<sup>4 9 22</sup>

In obductieseries is de incidentie van LM aanmerkelijk hoger dan in klinische series en gaat LM meestal gepaard met hersenmetastasen. Aannemelijk is dat bij patiënten in obductieseries preterminaal uitgebreide metastasering is opgetreden die klinisch niet verder geanalyseerd is. Niet goed bekend is hoe vaak onvermoede LM voorkomt bij patiënten met klinisch manifeste hersenmetastasen. Bij patiënten met klinisch manifeste hersenmetastasen van het mammacarcinoom werd bij 15% tevens LM vastgesteld.<sup>34</sup> Klinisch zijn patiënten met, bij nadere analyse tevens aanwezige hersenmetastasen, niet goed te onderscheiden van patiënten met LM zonder hersenmetastasen.<sup>33</sup> Er lijkt geen directe relatie te zijn tussen aanwezigheid van LM en epidurale metastasering.<sup>22</sup> Bij patiënten met mammacarcinoom met spinale epidurale metastasering werd bij 6% tevens LM vastgesteld.<sup>35</sup>

De klinische differentiaal-diagnose is veelomvattend, met name 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)<sup>36 37</sup>, metabole afwijkingen (o.a. levermetastasen, hypercalcaemie), en iatrogen/behandelingsgerelateerde complicaties (o.a. bijwerkingen van morfine, dexamethason, radiotherapie en chemotherapie).

Leptomeningeale metastasen treden meestal laat op in het beloop van gemetastaseerde ziekte, maar kunnen in alle ziektestadia voorkomen en sporadisch de eerste presentatie van een maligniteit zijn.

Er zijn geen neurologische klachten of verschijnselen bewijzend voor leptomeningeale metastasen: wel worden bij neurologisch onderzoek meestal meer afwijkingen gevonden dan de klachten suggereren.

Geïsoleerde hersenzenuwuitval bij patiënten met een maligniteit is vaker het gevolg van botmetastasen in de schedelbasis dan van leptomeningeale metastasen. Dubbelzijdige uitval van meerdere hersenzenuwen is meer een aanwijzing voor leptomeningeale metastasen.

Bij ongeveer 25% van de patiënten met leptomeningeale metastasen is tevens sprake van subklinische hersenmetastasen; bij het kleincellig longcarcinoom en het melanoom ligt dit percentage waarschijnlijk hoger.

Bij leptomeningeale metastasen van solide tumoren wordt geen duidelijk verhoogde incidentie van spinale epidurale metastasen gevonden.

## Beeldvormende diagnostiek

### Aanbevelingen:

Bij verdenking op leptomeningeale metastasen bij een patiënt bekend met een maligniteit gelden de volgende aanbevelingen:

- Als eerste keuze is MRI-onderzoek te verkiezen is boven liquor-onderzoek. Wanneer MRI niet beschikbaar is, of gecontraïndiceerd, kan een CT-onderzoek worden vervaardigd van het intracraniale gedeelte.
- Als MRI (of CT) positief is, is geen verdere diagnostiek nodig om de diagnose leptomeningeale metastasen te stellen. Als MRI (of CT) twijfelachtig of negatief is, dient liquor-onderzoek te worden uitgevoerd.
- Als leptomeningeale metastasen spinaal zijn aangetoond is, bij intentie tot gerichte behandeling, te overwegen tevens een MRI-scan van de hersenen te maken ter uitsluiting van subklinische hersenmetastasen die van belang zouden kunnen zijn voor het verdere behandelingsbeleid.
- Voor de uitvoering van het MRI-onderzoek zie [bijlage 22](#).

### Literatuurbespreking:

Er zijn weinig studies over de sensitiviteit en specificiteit van MRI t.a.v. LM. Literatuur van vóór 1989 is niet bruikbaar vanwege de verouderde beeldkwaliteit van de toenmalige MRI apparatuur en vanwege de late goedkeuring voor het gebruik van gadolinium (Gd) door de Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten. Na het jaar 1999 zijn geen studies meer over dit onderwerp verschenen. Ook het ontbreken van een gouden standaard maakt onderzoek naar de sensitiviteit en specificiteit van MRI t.a.v. LM problematisch. Post-mortem onderzoek kan niet als de gouden standaard worden beschouwd vanwege de patiëntselectie en de kans op het vinden van asymptomatische infiltraties. Twee studies bij patiënten met een primaire solide tumor of een hematologische maligniteit en een klinische verdenking op LM<sup>38 39</sup> geven een vergelijkbaar resultaat. De sensitiviteit van MRI voor de detectie van LM is 76% en de specificiteit is 77%.<sup>39</sup> Liquor-onderzoek heeft een vergelijkbare sensitiviteit van 75% en een betere specificiteit van 100%. De lagere specificiteit van MRI is te verklaren doordat geen pathognomonisch MRI-kenmerk van LM bestaat. Alle MRI-afwijkingen die bij LM gezien kunnen worden hebben een differentiaal-diagnose.

CT-scan is inferieur aan MRI voor de detectie van intracranieële LM en is niet bruikbaar voor de diagnostiek van spinale LM.<sup>40 41</sup> De CT-kenmerken van LM zijn gelijk aan die van MRI.

De sensitiviteit van CT voor de detectie van LM is ongeveer 35% en de specificiteit is gelijk aan die van MRI, ongeveer 75%.<sup>40</sup>

### MRI kenmerken van LM

De MRI-kenmerken van LM zijn:<sup>42 43</sup>

- leptomeningeale, durale, ependymale aankleuring; een solitaire durale aankleuring is geen overtuigend bewijs van LM
- aankleuring van craniale zenuw of intradurale spinale zenuw
- subarachnoïdale aankleurende nodi
- piaale aankleuring van het oppervlak van het ruggenmerg, hersenstam, cerebellum, cerebrale hemisfeer
- oppervlakkige corticale aankleuring of corticale signaalafwijking: pleit voor parenchyminvasie

Indirecte kenmerken zijn: afwijkende signaalintensiteit van de liquor door het sterk gestegen liquor-eiwitgehalte; verdikking van spinale zenuwen, verstoorde anatomie van de cauda equina, “verdikking van het ruggenmerg” door LM die op het buitenoppervlak van het ruggenmerg kleeft, verdikte hypofysesteel, communicerende hydrocefalus.

### Differentiaal diagnose van MRI-afwijkingen zoals te zien bij LM

Zie [bijlage 21](#).

### MRI-onderzoek t.o.v. liquor-onderzoek

In de twee studies waarbij MRI en liquor-onderzoek worden vergeleken zijn meerdere casus met ofwel een positief liquor-onderzoek in combinatie met een negatief MRI-onderzoek, ofwel het omgekeerde.<sup>38 39</sup> In de studie van Freilich et al.,<sup>38</sup> waarbij 137 patiënten waren geanalyseerd bekend met een tumor en een klinische verdenking op LM, bleek dat uitgaande van een positief MRI onderzoek de liquor in 36% van de patiënten vals negatief was en uitgaande van een positief liquor-onderzoek de MRI in 30% van de gevallen vals negatief was.

### Te onderzoeken deel van het CZS

Er is geen literatuur waarbij de sensitiviteit van MRI-onderzoek voor de detectie van LM vergeleken wordt tussen enerzijds MRI-onderzoek van alleen het symptomatische deel en anderzijds MRI-onderzoek van de gehele neuraxis. Er is geen overtuigend bewijs dat systematisch onderzoek van de gehele neuraxis superieur is aan onderzoek van alleen het symptomatische lichaamsdeel.

### Uitvoering MRI onderzoek

Zie [bijlage 22](#).

### Conclusies:

MRI-onderzoek en liquor-onderzoek zijn complementair voor de diagnostiek van leptomeningeale

metastasering bij patiënten met een bekende primaire tumor.

[Niveau 2](#): B Freilich 1995<sup>38</sup>, Straathof 1999<sup>39</sup>

Bij verdenking op leptomeningeale metastasering bij een patiënt met een bekende primaire tumor is MRI het onderzoek van eerste keuze. De combinatie van klinische kenmerken van leptomeningeale metastasering met bijpassende MRI-afwijkingen is voldoende voor de diagnose.

[Niveau 2](#): B Freilich 1995<sup>38</sup>, Straathof 1999<sup>39</sup>

[Niveau 2](#): C Collie 1999<sup>42</sup>

Bij verdenking op leptomeningeale metastasering is CT-onderzoek inferieur aan liquor- en MRI-onderzoek.

[Niveau 2](#): B Sze 1989<sup>41</sup>, Chamberlain 1990<sup>40</sup>

Er bestaan geen pathognomonische MRI-kenmerken van leptomeningeale metastasering. Alle MRI-afwijkingen die bij leptomeningeale metastasering gezien kunnen worden hebben een differentiaal-diagnose.

[Niveau 2](#): B Freilich 1995<sup>38</sup>, Straathof 1999<sup>39</sup>

### Overwegingen:

In de praktijk kan het MRI-onderzoek beperkt worden tot het symptomatische lichaamsdeel: de hersenen of het ruggenmerg<sup>44</sup>.

## Liquor-diagnostiek

### Aanbevelingen:

Bij vermoeden op leptomeningeale metastasen wordt na een eerste negatieve liquorcytologie een tweede lumbaalpunctie geadviseerd.

Voor cytologisch onderzoek dient zo mogelijk 10 ml liquor afgenomen te worden. Afhankelijk van de gewenste vraagstelling dient zo mogelijk 5 ml liquor te worden afgenomen voor klinisch-chemisch onderzoek.

De benodigde hoeveelheid liquor kan per klinisch-chemisch laboratorium verschillen; de betrokken klinisch-chemicus dient hierover te adviseren.

De liquor dient na punctie zo snel mogelijk te worden bewerkt, zowel cytologisch als klinisch-chemisch. Klinisch-chemische 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 kunnen afwijkingen hierin een ondersteuning zijn bij een klinisch vermoeden op leptomeningeale metastasen.

### Literatuurbespreking:

Voor literatuuroverzicht liquor-cytologie, zie [bijlage 11](#).

Voor literatuuroverzicht liquor-onderzoek klinische chemie, zie [bijlage 12](#).

Voor literatuuroverzicht klinisch-chemische merkerstoffen in de liquor, zie [bijlage 13](#).

### Cytologie

Het cytologisch onderzoek van liquor bij patiënten met een maligniteit, wordt in het algemeen als de "gouden standaard" beschouwd ter bevestiging van een klinisch vermoeden op LM.<sup>11 45 46 47 48</sup> Dit ondanks het feit, dat bij de eerste liquor-punctie een sensitiviteit variërend van ongeveer 50-90% opgegeven wordt.<sup>26 46 47 49 50 51 52</sup>

Deze wisselende sensitiviteit wordt door diverse factoren veroorzaakt: verstoring van de liquor-circulatie met compartimentvorming, hoeveelheid afgenomen liquor, aantal maligne cellen per volume-eenheid, en aard van de primaire tumor (bij niet-solide tumoren is de sensitiviteit hoger; er is immers een "los celverband" in tegenstelling tot de solide tumoren waar niet altijd cel-loslating optreedt).<sup>50 53 54 55 56</sup>

Bij een eerste negatieve liquor-punctie wordt aangegeven een tweede liquor-punctie uit te voeren, waarmee de gemiddelde opgegeven sensitiviteit stijgt naar 85-90%. Over de noodzaak van een derde liquor-punctie is de literatuur niet eenduidig. De sensitiviteit stijgt volgens de literatuur naar ± 90% gemiddeld.<sup>11 22 26 50 52 57 58</sup> In 5-10% blijft de cytologie van de liquor negatief na herhaalde liquor-punctie bij patiënten met een klinisch, neuroradiologisch en klinisch-chemisch beeld van LM.<sup>51</sup>

Onderzoek van ventrikelliquor geeft geen duidelijke verhoging van de sensitiviteit; onderzoek van door suboccipitaal-punctie verkregen cisternaliquor mogelijk wel.<sup>11 33 59 60 61 62 63</sup> Gegevens uit de spaarzame literatuur en de algemene ervaring wijzen op snel celverval in de liquor. Dux<sup>64</sup> vond een lymfocyten-daling van 25% en een granulocyten-daling van 90% in de liquor na anderhalf uur gekoeld bewaren van de liquor. Een korte tijdspanne tussen afname en bewerking van de liquor op het laboratorium is derhalve van belang.<sup>50 65</sup> Een andere benadering is om aanvullend aan de klassieke liquor-cytologie de moderne technieken als immuuncytochemie,<sup>45 47 49 66 72</sup> polymerase chain reaction (PCR),<sup>45 47 67</sup> flowcytometrie<sup>73</sup> en cytogenetisch onderzoek<sup>67 74 75 76 77</sup> te gebruiken. Uit de literatuur blijkt dat deze technieken helpen in het vergroten van de trefkans op een positieve cytologie met enkele procenten, maar dat zij de klassieke cytologie niet kunnen vervangen als eerste diagnosticum; zij worden als additief beschouwd.<sup>69</sup> Als de liquor-cytologie bij een patiënt met een bekende primaire tumor positief wordt bevonden spreekt de literatuur van 100% specificiteit voor de diagnose LM.<sup>8 39</sup> Echter, als er sprake is van een onbekende primaire tumor kan zelden op basis van de liquor-cytologie en immuno-cytochemie de aard van de primaire tumor worden bepaald.<sup>78</sup> In de literatuur worden geen exacte gegevens gevonden over het benodigde aantal tumorcellen om cytologisch tot de diagnose LM te komen. Wel is de algemene mening, dat slechts één duidelijke tumorcel voldoende is voor de cytologische diagnose LM.<sup>67</sup> De literatuur geeft weinig inzicht of met liquor-onderzoek een LM is te onderscheiden van een toxische en/of infectieuze meningitis.<sup>63 78 79 80</sup> De literatuur geeft aan dat het mogelijk is door cytologisch onderzoek redelijk accuraat het beloop van LM weer te geven. Het is aan de clinicus te bepalen of dit relevant is.<sup>26 47 72 81 82</sup>

### Klinische chemie

Bepaling van merkerstoffen in de liquor, verkregen door middel van een liquor-punctie bij patiënten met een maligniteit en een verdenking op LM, wordt in het algemeen beschouwd als additief aan het cytologisch onderzoek met, afhankelijk van de merkerstof en punctieplaats, een lage tot matige sensitiviteit en specificiteit. Daarbij worden getallen genoemd van 20-70% voor zowel sensitiviteit als specificiteit.<sup>61 62 83 84</sup>

Bij een negatief blijvende cytologie is de klinische chemie een ondersteuning van het klinisch vermoeden op LM; met name het LDH-, glucose- en eiwitgehalte. Daarbij is het LDH in  $\pm$  50% en het eiwitgehalte in  $\pm$  80% van de patiënten met LM verhoogd en is het glucosegehalte in 40-80% verlaagd.<sup>11 46 47 48 51 72 83 84 85 86 87 88 89</sup>

Klinisch-chemische merkers, die kunnen bijdragen aan het differentiëren tussen LM en toxische en/of infectieuze meningitis zijn er nauwelijks.<sup>52 90 91 92 93</sup> Een aparte situatie betreft positieve liquor-cytologie na tumorresectie: Nakagawa vond indien er alleen sprake was van tumorspill, normale waarden van glucuronidase en polyaminen, terwijl deze markers verhoogd waren in geval van een daadwerkelijke LM. Anderen vonden niet dat merkerstoffen onderscheid kunnen maken tussen positieve liquor-cytologie t.g.v tumorspills dan wel t.g.v. daadwerkelijke LM.<sup>93 94</sup>

Daarnaast is uitgebreid gezocht naar klinisch-chemische merkers ter verhoging van de sensitiviteit en specificiteit van liquor-onderzoek als diagnostische methode. Niet-uitputtende voorbeelden gevonden in de literatuur worden gegeven in [bijlage 12](#). Het vervolgen van de liquor-merkerwaarden is mogelijk als monitoring van het beloop van LM. Het is aan de clinicus om te bepalen of dit relevant is.<sup>95 96</sup>

### **Conclusies:**

Liquor-cytologie wordt als de "gouden standaard" beschouwd voor de diagnose leptomeningeale metastasering.

**Niveau 1:** A1 Bigner 1992<sup>45</sup>, Cokgor 2002<sup>48</sup>

**Niveau 1:** B Chamberlain 2000<sup>46</sup>, Roos 2003<sup>63</sup>

Als bij een bekende primaire solide tumor de liquor-cytologie positief is spreekt men van 100% specificiteit voor de diagnose leptomeningeale metastasering, met uitzondering van de direct post-operatieve situatie na resectie van hersenmetastasen.

**Niveau 2:** B Glass 1979<sup>3</sup>, Straathof 1999<sup>39</sup>

De literatuur geeft geen exacte gegevens over het aantal tumorcellen, dat nodig is om cytologisch tot de diagnose leptomeningeale metastasering te komen. Wel is de algemene mening, dat één duidelijke tumorcel voldoende is voor de diagnose leptomeningeale metastasering.

**Niveau 3:** B Bocking 2004<sup>67</sup>

De literatuur is niet eenduidig over wat het standaard liquor-onderzoek voor de diagnose leptomeningeale metastasering dient in te houden. Minimaal wordt aangehouden: drukmeting, cel-aantal en cytologie, LDH-, eiwit- en glucosegehalte.

[Niveau 4](#): D Werkgroep 2005

Een tweede liquor-punctie na een eerste negatieve liquor-cytologie doet de sensitiviteit stijgen naar 85-90%. Over de waarde van een derde liquor-punctie is de literatuur niet eensluidend.

[Niveau 2](#): B Boogerd 1991<sup>26</sup>, Nakagawa 1992<sup>52</sup>, Balm 1996<sup>22</sup>

[Niveau 2](#): C Glantz 1998<sup>50</sup>, van Oostenbrugge 1999<sup>58</sup>

Bij 5-10% van de patiënten met een klinisch, neuroradiologisch en klinisch-chemisch beeld van een leptomeningeale metastasering is bij herhaalde liquor-punctie de cytologie negatief.

[Niveau 2](#): B Boogerd 1991<sup>26</sup>, Nakagawa 1992<sup>52</sup>, Balm 1996<sup>22</sup>

[Niveau 2](#): C Glantz 1998<sup>50</sup>

De sensitiviteit van cytologisch liquor-onderzoek wordt bepaald door:

- lokalisatie van de punctie (bij suboccipitale punctie mogelijk hoger)
- stoornis liquor-circulatie
- aantal maligne cellen
- afgenomen hoeveelheid liquor
- aard primaire tumor (vaker positief bij mammacarcinoom en longcarcinoom).

[Niveau 2](#): B Gajjar 1999<sup>60</sup>, Rogers 1992<sup>62</sup>, Glantz 1998<sup>50</sup>

[Niveau 2](#): C Ahmad 1997<sup>53</sup>, Duff 2003<sup>54</sup>, Kannagi 2004<sup>55</sup>

De cellen in de liquor tonen na afname snel verval, zodat snelle bewerking essentieel is.

[Niveau 3](#): B Glass 1979<sup>8</sup>, Dux 1994<sup>64</sup>

[Niveau 3](#): C Glantz 1998<sup>50</sup>, Steele 1986<sup>65</sup>

Aanvullende cytologische technieken zijn immunocytochemie, polymerase chain reaction (PCR), flowcytometrie en cytogenetisch onderzoek.

[Niveau 2](#): B Boogerd 1988<sup>66</sup>, Bocking 2004<sup>67</sup>, Cibas 1987<sup>73</sup>, Kim 2001<sup>46</sup>, Van Oostenbrugge 1998<sup>76</sup>

[Niveau 2](#): C Swinkels 2000<sup>77</sup>

Klinisch-chemische bepaling van merkerstoffen in de liquor is aanvullend aan het cytologisch liquor-onderzoek en kan deze niet vervangen. De sensitiviteit en specificiteit zijn afhankelijk van de te bepalen merkerstof en punctieplaats. Er worden daarbij getallen genoemd van 20-70%.

[Niveau 2](#): B Chamberlain 2000<sup>46</sup>, Gruso 2001<sup>84</sup>

[Niveau 2](#): D Murray 1983<sup>61</sup>

Het is niet duidelijk binnen welke periode na een operatie van een solide hersentumor tumorcellen in de liquor aantoonbaar zijn zonder dat sprake is van leptomeningeale metastasering. Wel zijn er aanwijzingen dat sommige merkerstoffen kunnen discrimineren tussen tumorspill in de liquor na operatie en een leptomeningeale metastasering.

[Niveau 3](#): C Bratasz 2004<sup>94</sup>, Nakagawa 1992<sup>52</sup>, Stockhammer 2000<sup>93</sup>

Liquor-cytologie en additionele cytologietechnieken bieden weinig mogelijkheden om bij een onbekende primaire tumor met leptomeningeale metastasering tumortype/lokalisatie nader te specificeren.

[Niveau 3](#): C Aparicio 2002<sup>78</sup>

Cytologische en klinisch-chemische monitoring van de liquor kan dienen als redelijk accurate graadmeter voor het beloop van leptomeningeale metastasering.

[Niveau 2](#): B Boogerd 1991<sup>26</sup>, Oschmann 1994<sup>72</sup>

[Niveau 2](#): C Fujimaki 2000<sup>95</sup>, Kaye 1979<sup>97</sup>, Kim 2001<sup>47</sup>, Kolmel 1998<sup>81</sup>, Russack 1993<sup>82</sup>, Seregini 2002<sup>96</sup>

Hoog LDH-, hoog eiwit- en laag glucosegehalte in de liquor zijn een sterke ondersteuning bij verdenking op leptomeningeale metastasering, ook bij een bij herhaling negatieve liquor-cytologie.

[Niveau 2](#): B Bach 1991<sup>85</sup>, Blaney 2000<sup>86</sup>, Chamberlain 2000<sup>46</sup>

[Niveau 2](#): D Grossman 1999<sup>51</sup>

Naast cytologie en gram/kweek zijn geen betrouwbare liquor-parameters voorhanden om leptomeningeale metastasering te onderscheiden van een infectieuze dan wel toxische meningitis.

Niveau 2: B Hildebrand 2003<sup>79</sup>, Roos 2003<sup>63</sup>

Niveau 2: C Aparicio 2002<sup>78</sup>, Beratis 2003<sup>90</sup>, Nakagawa 1992<sup>52</sup>

## Communicatie

### Literatuurbespreking:

#### Voorlichting en communicatie

LM is een dermate ingrijpende diagnose met vergaande consequenties qua prognose en behandelbeslissingen, dat dit uitzonderlijk hoge eisen stelt aan de communicatieve vaardigheden van de arts. De Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) stelt op zich al hoge eisen aan de arts omtrent diens voorlichting en afstemming met de patiënt om tot een onderzoeks- en behandelvoorstel te komen.<sup>194</sup> Bij patiënten met LM is het besluitvormingsproces veelal extra gecompliceerd, gezien de ernst van de mogelijke korte termijn complicaties en de mogelijk al bestaande effecten op het oordeelsvermogen van de patiënt, waardoor de patiënt niet in alle gevallen zelf de (enige) gesprekspartner is, maar beslissingen veelal in overleg met naasten dienen te worden genomen. Immers bij ± 30% van de patiënten is sprake van verwardheid als één van de optredende symptomen.<sup>22 33</sup> Specifieke training in communicatieve vaardigheden verhoogt de kwaliteit van de benodigde gespreksvaardigheden om deze behandelopties adequaat met de patiënt te bespreken.<sup>193 195 196</sup> Voor overzicht van de systematische reviews betreffende communicatieve training, zie [bijlage 18](#).

## Spreading en concentratie, infrastructuur

### Aanbevelingen:

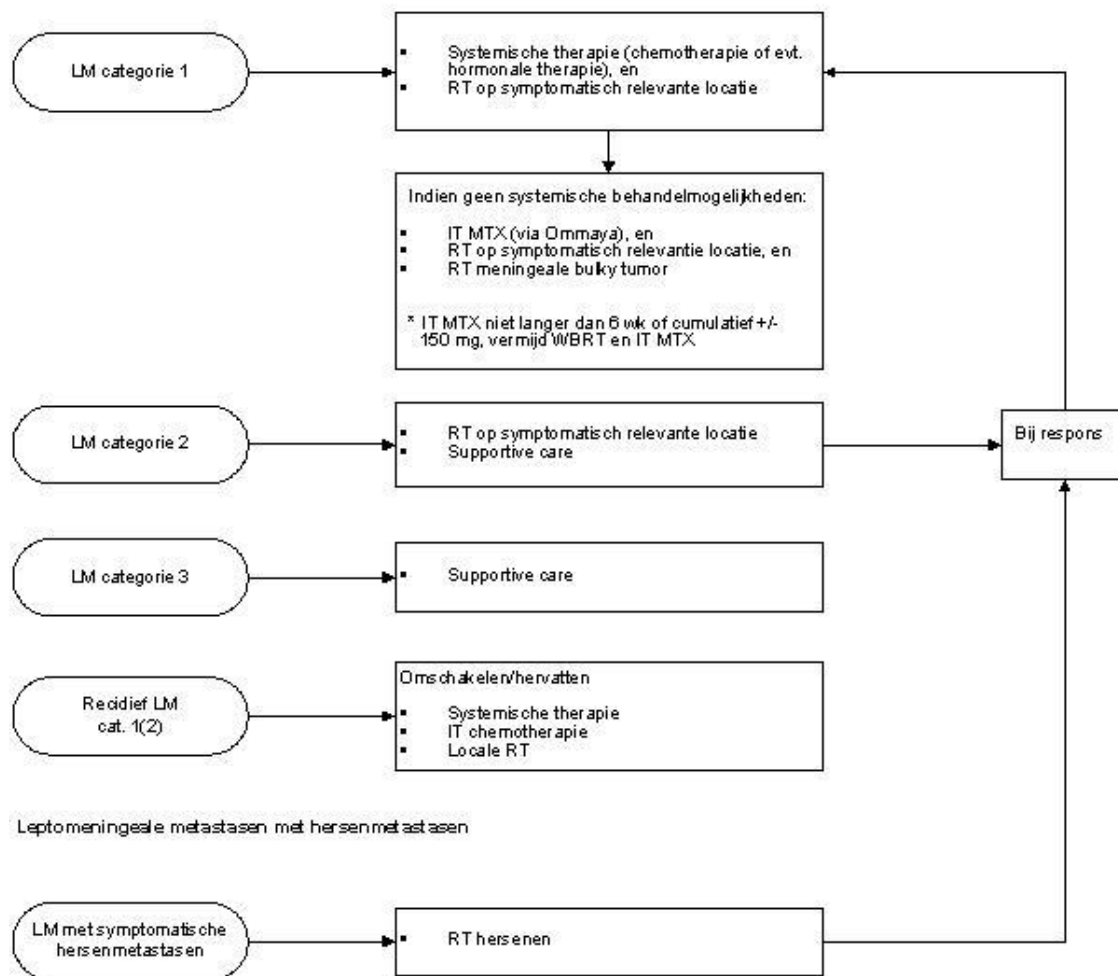
De werkgroep is van mening dat specifieke maatregelen bij de organisatie van zorg voor patiënten met leptomeningeale metastasen niet per se nodig zijn. Wel dient bij besluit tot intraventriculaire chemotherapie de plaatsing van het ventrikelreservoir te geschieden in een neurochirurgisch centrum met ervaring op dit gebied. Het is gewenst dat in het instituut van behandeling een adequate toegang tot radiotherapie aanwezig is.

Het is zinvol om bij zeldzame complicaties te overleggen met referentiecentra, waarbij in geval van leptomeningeale metastasen bij een PNET ook kan worden gedacht aan overleg met kinderoncologische centra over hun ervaringen. Gezien de ernst en het stadium van de ziekte waarbij leptomeningeale metastasen optreden, is goede zorg zo dicht mogelijk bij de huiselijke omgeving van de patiënt meer aangewezen dan centralisatie van zorg en behandeling van patiënten met leptomeningeale metastasen.

# Behandeling

## Aanbevelingen:

Leptomeningeale metastasen zonder hersenmetastasen



## Im van extracraniële solide tumoren

### Literatuurbespreking:

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.<sup>108 109 110</sup> 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. De behandelingsmogelijkheden zijn, naast ondersteunende zorg: systemische therapie, lokale bestraling en intrathecale (IT) chemotherapie. In het algemeen heeft behandeling een wisselend effect op de verschillende neurologische verschijnselen: vaak reageren hoofdpijn en radriculaire pijn redelijk tot goed, maar verwardheid, hersenzenuwuitval en motore uitval matig of slecht.<sup>98 102</sup>

Bij patiënten bij wie behandeling wordt overwogen wordt IT chemotherapie in combinatie met lokale bestraling tot nu toe als de standaardbehandeling beschouwd.

In tegenstelling tot de situatie bij LM van leukemie en non-Hodgkin-lymfoom is bij LM van solide tumoren totale eradicatie van leptomeningeale tumoractiviteit eigenlijk niet te realiseren,<sup>26 111</sup> en behoort derhalve niet het streefdoel te zijn. Een eventuele respons op behandeling treedt vrijwel altijd binnen 4-6 weken

op.<sup>26 112</sup> Een klinisch-neurologische respons is daarbij een betere parameter voor het verdere beloop dan een cytologische respons.<sup>26</sup> Tevens is vermeld dat de klinische uitkomst en overleving van patiënten onder IT chemotherapie behandeling niet afhankelijk zijn van een eventuele respons van de liquor-cytologie.<sup>113</sup> Echter, na een gerandomiseerde studie waarin bij patiënten met mammacarcinoom met LM de standaard IT behandeling vergeleken is met niet IT behandeling,<sup>114</sup> is het zeer twijfelachtig of IT chemotherapie nog steeds als de standaardbehandeling gezien moet worden.

De beschikbare gegevens omtrent behandelingsresultaten zijn verder afkomstig van vergelijkende en niet-vergelijkende cohort studies, fase II studies en kleine fase III studies waarin echter alleen verschillende cytostatica voor IT gebruik vergeleken zijn.

Ongeacht de aard van verdere diagnostiek en/of behandeling dienen de patiënt en zijn naasten, met name door de vaak snel progressieve neurologische uitval en de meestal infauste prognose op korte termijn (weken tot enkele maanden) ondersteund te worden op psychosociaal gebied.

### Conclusies:

Een respons op behandeling van leptomeningeale metastasering treedt meestal op in de eerste 4-6 weken van behandeling.

**Niveau 3:** C Boogerd 1991<sup>26</sup>, Siegal 1994<sup>112</sup>

De neurologische respons op behandeling is een betere graadmeter voor het verdere beloop dan de respons van de liquor-cytologie.

**Niveau 3:** C Boogerd 1991<sup>26</sup>

## Systemische therapie

### Aanbevelingen:

Bij patiënten met leptomeningeale metastasen van een gemetastaseerde solide tumor dient systemische medicamenteuze behandeling als eerste keuze te worden overwogen.

De keuze van de medicamenten wordt bepaald door de gevoeligheid van het betreffende tumortype.

Als leptomeningeale metastasen de enige manifestatie van tumoractiviteit zijn wordt potentieel effectieve systemische therapie aanbevolen als behandeling van keuze.

Bij leptomeningeale metastasen van een hormonaal gevoelig mammacarcinoom kan endocriene therapie effectief zijn.

### Literatuurbespreking:

Het overwegen van een systemische therapie bij LM heeft een goede rationale. In het algemeen wordt LM vastgesteld als onderdeel van metastasering van een solide extracraniale tumor; er zijn dus meestal ook metastasen op andere lokalisaties in het lichaam. Indien LM wordt gediagnosticeerd in combinatie met progressieve algehele metastasering valt er veel te zeggen voor een initiële poging met systemische therapie. Dit geldt des te meer voor chemotherapie-gevoelige tumoren, zoals mammacarcinoom, kleincellig longcarcinoom en kiemceltumoren.<sup>115</sup>

Daarnaast kan worden verwacht dat systemische behandeling effectiever is voor LM op plaatsen waar sprake is van 'bulky disease'. Systemische therapie bereikt deze, in het algemeen goed doorbloede laesies, beter dan IT therapie die in slechts enkele cellagen doordringt.

Er zijn aanwijzingen die er voor pleiten dat bij patiënten met LM van mammacarcinoom systemische behandeling even effectief is als systemische behandeling met intrathecale chemotherapie, al dan niet in de combinatie met bestraling.<sup>25 112 114 116</sup>

Aangetoond is dat met het geven van een hoge dosis methotrexaat (>1 gram/m<sup>2</sup>) intraveneus, vergelijkbare liquor-concentraties kunnen worden bereikt als met IT toediening.<sup>117</sup> Omdat de bloedhersenbarrière tenminste deels doorbroken is, is het echter waarschijnlijk dat de intrinsieke gevoeligheid van de tumor de belangrijkste factor is of er een respons zal optreden, en niet zozeer de bereikte liquor-concentratie. Een argument ter ondersteuning van deze hypothese is dat ook andere systemisch toegediende cytostatica in standaarddoseringen een respons van de LM kunnen bewerkstelligen.<sup>114 118</sup> Ook is het voordeel van systemische behandeling dat de risico's en complicaties verbonden aan de IT toediening van chemotherapie worden vermeden.

Een aparte vermelding verdient de overweging patiënten met een mammacarcinoom en LM met positieve oestrogeen- en/of progesteronreceptoren te behandelen met hormonale therapie. Deze behandeling lijkt



vooral belangrijk indien er sprake is van niet direct bedreigende symptomatologie, waarbij radiotherapie eventueel kan worden toegevoegd, gericht op symptomatische meningeale lokalisaties. Hoewel de ervaring met hormonale behandeling bij LM beperkt is, vermeldt de literatuur enkele positieve berichtgevingen.<sup>106 119</sup> Een belangrijk voordeel van hormonale behandeling is het niet-toxische karakter ervan.

### Conclusies:

Systemische behandeling van leptomeningeale metastasering bij patiënten met een mammacarcinoom is even effectief als systemische therapie in combinatie met intrathecale chemotherapie en mist de bijwerkingen en complicaties van intrathecale chemotherapie.

**Niveau 2:** B Bokstein 1998<sup>116</sup>, Boogerd 2004<sup>114</sup>

Leptomeningeale metastasering op basis van metastasen van hormoonreceptor positief mammacarcinoom kan gunstig reageren op een endocriene behandeling.

**Niveau 3:** C Boogerd 2000<sup>106</sup>, Ozdogan 2003<sup>119</sup>

### Overwegingen:

De verwachting is dat LM van andere solide tumoren, afhankelijk van hun gevoeligheid voor chemotherapie op een zelfde wijze reageren op systemische behandeling als LM van het mammacarcinoom.

## Radiotherapie

### Aanbevelingen:

Radiotherapie wordt aanbevolen als behandelingsmodaliteit bij leptomeningeale metastasen van solide tumoren ter vermindering van klachten of, bij intrathecale chemotherapie, ter vermindering van liquorcirculatiestoornissen. Radiotherapie wordt lokaal toegepast ter plaatse van *bulky* tumoren. Een dosis van 20-30 Gy in 5-10 fracties wordt aanbevolen.

Bij tevens aanwezige hersenmetastasen bestaat de behandeling uit schedelbestraling, zo mogelijk gevolgd door systemische therapie.

### Literatuurbespreking:

Bij LM van solide tumoren heeft radiotherapie, als enige modaliteit, geen invloed op de overlevingsduur en wordt meestal toegepast in de vorm van een lokale bestraling ter vermindering van klachten.

Uitzonderingen hierop zijn kiemceltumoren en primitieve neuroectodermale tumoren (PNETs), waarbij bestraling van de craniospinale as (CSI) de curatiekans kan vergroten; deze groep zal in een afzonderlijk hoofdstuk worden belicht ([zie Lm van primaire tumoren van het czs](#)).

LM kan volgens twee methoden worden bestraald: uitwendig, met behulp van hoog energetische fotonbundels, en intrathecaal, door middel van een injectie van radioactieve nucleïden, bijvoorbeeld <sup>90</sup>yttrium-DPTA,<sup>198</sup> goud-colloïd, of van radioactief gelabelde antilichamen, bijv. <sup>131</sup>jodium gelabelde monoclonale antilichamen. De intrathecale methode wordt alleen in gespecialiseerde centra (buiten Nederland) in het kader van onderzoek toegepast en wordt in deze richtlijn buiten beschouwing gelaten.

### Lokale bestraling en bestraling van de schedelinhoud

#### *Indicatie*

Bij invaliderende klachten wordt een lokale bestraling toegediend met een kort palliatief schema (zie dosis en fractionering), bijvoorbeeld samenhangend met hersenzenuwuitval t.p.v. de schedelbasis of bij een caudasyndroom t.p.v. de lumbosacrale regio. In geval van tevens aanwezige hersenmetastasen kan de gehele schedelinhoud, inclusief de schedelbasis, worden bestraald. De kans op vermindering van klachten veroorzaakt door LM, zoals pijn of functieverlies, is niet goed gedocumenteerd; een gunstig klinisch effect van 40-70% wordt gemeld.<sup>22 26</sup>

De andere indicatie voor een lokale radiotherapie die in de literatuur wordt vermeld hangt samen met het toedienen van intrathecale chemotherapie. De bestraling is gericht op macroscopische en perimeningeale tumorlokalisaties, die de liquor-circulatie kunnen verstoren,<sup>120</sup> waardoor de effectiviteit en toxiciteit van intrathecale chemotherapie kunnen worden beïnvloed. Deze blokkades kunnen worden opgeheven door

lokale radiotherapie. Succespercentages van 40 tot 60% worden vermeld.<sup>100 121</sup> Uit de beschikbare literatuur is niet op te maken hoe groot de bijdrage van lokale radiotherapie op verlenging van levensduur is. In combinatie met IT-MTX wordt een toename van de mediane overleving met 2 tot 6 maanden gerapporteerd.<sup>22 121 124</sup> In andere studies is deze overlevingswinst niet gevonden.<sup>26 108 125</sup> Een verklaring voor de uiteenlopende bevindingen is, dat er slechts gegevens beschikbaar zijn uit retrospectief, niet vergelijkend onderzoek. Daarnaast valt op dat het percentage bestraalde t.o.v. niet-bestraalde patiënten in de bovengenoemde studies sterk verschilt (25% tot 90%).

#### *Dosis en fractionering*

Bij lokale bestralingen wordt in het algemeen een dosis toegediend van 20 Gy in 5 fracties of 24 Gy tot 30 Gy in fracties van 3 Gy, vier of vijf maal per week, voorafgaand aan de chemotherapie.<sup>11 122</sup> Ook doses van 20 Gy tot 40 Gy in fracties van 2 Gy, vijf maal per week, worden in de literatuur vermeld. De keuze hangt af van factoren samenhangend met de patiënt, tumor en voorafgaande of gelijktijdig toegepaste behandelingen.

#### *Toxiciteit*

De meest gevreesde complicatie is een necrotiserende leukoencefalopathie; deze complicatie kan worden gezien bij patiënten die relatief lang overleven, wanneer een bestraling van de schedelinhoud wordt gecombineerd met MTX, zowel na intrathecale/intraventriculaire, als hoge dosis intraveneuze toediening. Of de volgorde van radiotherapie/chemotherapie van invloed is op de ernst van toxiciteit is niet bewezen. Vier tot acht maanden na de radiotherapie treedt een progressief verlies van cognitieve functies op met uitval van motoriek, na ongeveer vier maanden vaak leidend tot ernstige invaliditeit en de dood.

De CT- en MRI-scan tonen beelden passend bij myelinedegeneratie, met name periventriculair gelokaliseerd. Al bij een cumulatieve dosis vanaf 50 mg MTX-IT, en bij een bestralingsdosis van 20 Gy, wordt deze complicatie gezien; in sommige studies wordt het beeld niet vermeld, in andere wordt het bij een enkele patiënt tot bij 50% van de lange overlevers beschreven.<sup>11 26 116</sup>

Van lokale radiotherapie alleen zijn geen ernstige bijwerkingen beschreven.<sup>11 126</sup> De kans op bijwerkingen wordt bepaald door de lokalisatie en uitgebreidheid van het bestraalde gebied, de hoogte van de fractiedosis en de totale dosis, voorafgaande bestralingen, en in belangrijke mate door de toediening van chemotherapie. Tijdens en aansluitend aan de bestraling kunnen milde, voorbijgaande klachten optreden van vermoeidheid, misselijkheid, hoofdpijn, slikklachten, darmkrampen en diarree, afhankelijk van de plaats van de toegediende dosis.

Een zeldzame bijwerking is de "recall" dermatitis, variërend van een milde erythemateuze tot ernstige exfoliatieve huidreactie. Dit treedt op in het bestraalde gebied bij chemotherapie na voorafgaande radiotherapie.

#### Bestraling van de craniospinale as (CSI)

In de palliatieve setting wordt deze behandeling slechts bij hoge uitzondering toegepast. De enige publicatie waarin palliatieve CSI (36 Gy) wordt beschreven is van Hermann et al.,<sup>127</sup> betreffende 16 patiënten (9 met mammacarcinoom, 5 met longcarcinoom, 1 met niercelcarcinoom en 1 met een occulte primaire tumor). Tien patiënten kregen aansluitend IT-MTX. De mediane overleving was 12 weken; bij 11/16 patiënten namen neurologische uitvalsverschijnselen af.

#### *Toxiciteit*

Hermann et al.<sup>127</sup> melden in 5/16 patiënten een graad III tot IV beenmerg suppressie; negen van de 16 hadden een passagère dysphagie, 7 een mucositis en 3 nausea.

Na een bestraling van de craniospinale as is de beenmergtolerantie sterk verminderd.

### **Conclusies:**

#### Toxiciteit

Lokale radiotherapie is een effectieve behandeling van macroscopische en klachtengevende tumorlokalisaties van leptomeningeale metastasering. Ongeveer 50% van liquor-circulatiestoornissen wordt opgeheven, maar het is onduidelijk in hoeverre het de overleving beïnvloedt. Lokale radiotherapie wordt meestal toegepast direct voorafgaand aan een systemische behandeling. Als de algemeen gehanteerde tolerantiedoses van de normale weefsels worden gerespecteerd, is er geen ernstige toxiciteit.

**Niveau 3:** C Balm 1996<sup>22</sup>, Boogerd 1991<sup>26</sup>, Grossman 1982<sup>120</sup>, Yap 1982<sup>126</sup>, Wasserstrom 1982<sup>11</sup>

Indien de gehele schedelinhoud wordt bestraald in combinatie met toediening van intrathecally of hoge dosis intraveneus MTX is er bij "lange" overleving een grote kans op het optreden van een necrotiserende

leuko-encefalopathie. Dit leidt in een periode van 2-6 maanden vaak tot ernstige invaliditeit en daarmee samenhangend overlijden.

**Niveau 3:** C Bokstein 1998<sup>116</sup>, Boogerd 1991<sup>26</sup>, Wasserstrom 1982<sup>11</sup>

### **Overwegingen:**

Indien chemotherapie niet meer kan worden gegeven, bijvoorbeeld door een slechte conditie van de patiënt of een te verwachten ernstige toxiciteit, is een lokale bestraling soms zinvol ter vermindering van pijn of ernstige uitvalsverschijnselen. Belasting voor de patiënt, samenhangend met de behandelprocedure en de kans op bijwerkingen van deze behandeling, moet worden gewogen t.o.v. de kans op verbetering van de kwaliteit van leven, die pas na één tot enkele weken kan optreden.

Bestraling van de craniospinale as als palliatieve behandeling, wordt bij hoge uitzondering overwogen, bijvoorbeeld bij multifocale symptomatologie wanneer er geen andere behandelopties zijn. De meeste patiënten met LM hebben al een uitgebreide behandeling met chemotherapie en lokale radiotherapie ondergaan. Hierdoor is de dosis, die veilig gegeven kan worden ter plaatse van het been- en ruggenmerg beperkt en is bestraling van de craniospinale as tot een effectieve dosis niet mogelijk. Bovendien moet de patiënt bij de voorbereidingsprocedure voor deze bestraling langdurig in een ongemakkelijke houding liggen. De totale behandelduur is meerdere weken en neemt meestal een substantieel deel van de overlevingstijd van de patiënt in beslag. Tijdens en aansluitend aan de behandeling treden regelmatig slik- en voedselpassageklachten, misselijkheid, vermindering van eetlust en vermoeidheid op. Wanneer voor deze behandeling gekozen wordt is een goede algemene toestand van de patiënt bij aanvang vereist.

Indien IT chemotherapie wordt overwogen is lokale radiotherapie ter plaatse van bulky disease of ter plaatse van (door liquor-flowscan) aangetoonde liquor-flowobstructie een optie.

## **Intrathecale chemotherapie**

### **Aanbevelingen:**

Bij patiënten met leptomeningeale metastasen van solide tumoren heeft bij perspectief op zinvolle palliatie (een zelfstandig bestaan voor tenminste enkele maanden zonder invaliderende klachten) systemische therapie zo nodig in combinatie met radiotherapie op klinisch relevante lokalisaties de voorkeur boven behandeling met intrathecale chemotherapie. Wanneer geen potentieel effectieve systemische behandeling mogelijk is, leptomeningeale metastasen de enige relevante tumoractiviteit zijn, en de primaire tumor potentieel gevoelig is voor intrathecally methotrexaat, Ara-C of thiotepa wordt intrathecale chemotherapie in combinatie met radiotherapie op klinisch relevante lokalisaties en tevens op macroscopische tumorlokalisaties aanbevolen.

Combinatie intrathecally methotrexaten met gehele schedelbestraling (WBRT) dient zo mogelijk te worden vermeden.

Bij patiënten met leptomeningeale metastasen is de intrathecale behandeling van keuze methotrexaat 10 mg twee keer per week intraventriculair toegediend; zodra de cytologie tumornegatief is dient methotrexaat te worden afgebouwd. Intrathecale behandeling langer dan 6 weken heeft geen aanvullend nuttig effect en kan daarom worden gestopt. Een gelijkwaardig alternatief is depot-Ara-C 50 mg een keer per twee weken via lumbaalpunctie toegediend.

Bij patiënten met leptomeningeale metastasen en een Karnofsky  $\geq 70$  kan bij progressie of recidief na eerdere klinisch zinvolle stabilisering of respons herinstellen of omschakelen van systemische therapie of intrathecale chemotherapie worden overwogen.

Wanneer naast leptomeningeale metastasen tevens hersenmetastasen aanwezig zijn bestaat de behandeling uit schedelbestraling, zo mogelijk gevolgd door systemische therapie.

De neurologische respons op behandeling verdient als graadmeter voor het verdere verloop de voorkeur boven de respons van de liquorcytologie.

De werkgroep is van mening dat bij patiënten zonder reëel uitzicht op neurologisch-klinische verbetering en tumorcontrole (hulpafhankelijk door encefalopathie, ernstige motore uitval, en progressieve niet-behandelbare tumoractiviteit) de behandeling dient te bestaan uit symptoombestrijding met psychosociale ondersteuning.

### Complicaties van intrathecale behandeling

Bij patiënten met leptomeningeale metastasen wordt bij intraventriculaire methotrexaatbehandeling een

cumulatieve dosis van  $\geq 150$  mg sterk afgeraden. Combinatie met schedelbestraling wordt eveneens afgeraden vanwege het grote risico op late progressieve leuko-encefalopathie (ataxie, dementie, incontinentie).

Bij behandeling met intrathecale chemotherapie wordt oraal gebruik van dexamethason de eerste 5 dagen aanbevolen om de kans op meningitis als gevolg van de chemotherapie te reduceren.

### Literatuurbespreking:

Voor literatuuroverzicht effectiviteit intrathecale therapie, zie [bijlage 14](#).

Voor literatuuroverzicht niet-vergelijkend onderzoek intrathecale therapie, zie [bijlage 15](#).

Voor literatuuroverzicht toxiciteit intrathecale behandeling, zie [bijlage 16](#).

In navolging van de succesvolle behandeling van leukemische LM met IT chemotherapie en radiotherapie geldt tot dusver intraventriculaire chemotherapie, zo nodig met lokale radiotherapie, als de standaardbehandeling van LM van solide tumoren. Dit ondanks de wetenschap dat solide tumoren in het algemeen aanmerkelijk minder chemo- en radiotherapiegevoelig zijn dan de hematologische maligniteiten.

### Cytostatica

Voor intrathecale toediening geregistreerde cytostatica zijn MTX, Ara-C en thiotepa.

Uit vergelijkend onderzoek blijkt MTX het meest effectief.<sup>113</sup> Combinatie van meerdere cytostatica t.o.v. alleen MTX is niet effectiever, maar wel meer toxisch.<sup>123 128</sup> Om een langdurige behandeling mogelijk te maken en een cytotoxische concentratie over de gehele liquor-ruimte te verkrijgen wordt MTX toegediend via een intraventriculair Ommaya-reservoir.

Bij toediening via lumbaalpunctie (LP) is een adequate concentratie in de ventrikels niet gewaarborgd.<sup>129</sup> Er bestaan echter geen gecontroleerde studies die de effectiviteit van lumbaal toegediende versus intraventriculaire chemotherapie hebben vergeleken. Van het recent ontwikkelde depot Ara-C (in liposomen verpakt slow-release Ara-C) is aangetoond dat bij toediening eens in de twee weken een constante en cytotoxische liquor-concentratie wordt bereikt, ook in de ventrikels na lumbale toediening.<sup>129</sup>

Effectiviteitsstudies zijn echter voornamelijk uitgevoerd met intraventriculaire toediening van depot Ara-C.<sup>131 132</sup>

### Effectiviteit van IT chemotherapie

In een gerandomiseerd onderzoek met IT-depot Ara-C (50 mg 1x/2wk) versus IT-MTX (10 mg 2x/wk) werd bij patiënten met LM van solide tumoren geen verschil gevonden in respons (26% versus 20%) en overleving (mediaan 105 dg versus 78 dg), maar wel in tijd tot progressie (58 dg versus 30 dg). Zonder patiënten met primaire CZS-tumoren was de respons op depot Ara-C 12% en op MTX 17%.<sup>131</sup> niet vermeld is wat de overleving en tijd tot progressie waren na uitsluiting van patiënten met primaire CZS-tumoren. In een fase II studie met depot Ara-C bij LM van uitsluitend mammacarcinoom was de respons op basis van intention-to-treat 21%, de tijd tot progressie 49 dagen en de mediane overleving 88 dagen.<sup>132</sup>

Het werkelijke effect van IT chemotherapie op LM is uit de literatuur niet vast te stellen.

Behandelingsresultaten uit de vele studies zijn niet goed vergelijkbaar door verschillen in patiëntenpopulaties (o.a. verschillen in primaire tumor, aan- of afwezigheid van hersenmetastasen etc.), door verschillen in definities van respons en door onduidelijkheid over additionele systemische therapie en radiotherapie. Van alle patiënten met LM van solide tumoren tonen patiënten met een mammacarcinoom in het algemeen de beste respons.<sup>11 133</sup> Oudere fase II studies lieten een neurologische stabilisering of verbetering zien bij ongeveer de helft van de patiënten met een mammacarcinoom die met IT chemotherapie, zo nodig in combinatie met lokale bestraling, behandeld werden, met een gerapporteerde mediane overleving van ongeveer 6 maanden.<sup>11 126 133 134</sup>

In vrijwel alle latere fase II studies en enkele gecontroleerde fase III studies waarbij verschillende intraventriculaire cytostatica werden vergeleken, was de respons (meestal gedefinieerd als tumorcel-negatieve liquor-cytologie in combinatie met neurologische stabilisering of verbetering) gemiddeld ongeveer 10-30% en de mediane overleving 2-4 maanden.<sup>26 110 113 116 123 125 128 131 132 135 136 137</sup> Er zijn zelfs studies waarin, ondanks intensieve behandeling met IT chemotherapie, systemische therapie en RT, bij geen enkele patiënt verbetering van de klinische verschijnselen werd waargenomen.<sup>113 136</sup> De gemiddelde overleving van ongeveer twee maanden na intensieve behandeling met IT chemotherapie van LM van het longcarcinoom en het melanoom lijkt daarbij niet wezenlijk beter dan alleen ondersteunende zorg of minder intensieve behandeling, hoewel vergelijkend onderzoek bij deze patiëntengroepen nooit is verricht.

### Liquor-flowstudie

In de VS wordt geadviseerd om, alvorens met intraventriculaire chemotherapie te starten, een liquor-flowscaan te verrichten door middel van intraventriculair indium of technetium. Gesuggereerd wordt dat door LM veroorzaakte liquor-flowstoornissen door compartimentvorming de effectiviteit van IT therapie nadelig beïnvloeden. Liquor-flowstoornissen lijken bij tenminste 30% van de patiënten met LM te bestaan.<sup>120 138</sup> In meerdere studies werd aangetoond dat patiënten zonder liquor-flowproblemen, of bij wie de flowstoornis door radiotherapie was opgeheven, een betere respons tonen op IT chemotherapie dan patiënten bij wie de flowstoornis persisteerde.<sup>121 139</sup> Door lokale radiotherapie wordt bij ongeveer de helft van de gevallen de liquor-flow hersteld.<sup>121 139</sup>

Liquor-flowstoornissen treden vaak maar niet altijd op ter plaatse van macroscopische (peri)meningeale tumor.<sup>120 121 139 140</sup> In plaats van het verrichten van een intraventriculaire flowscaan stellen anderen als pragmatisch alternatief voor om standaard RT toe te passen op lokalisaties van macroscopische (peri)meningeale tumor.<sup>141</sup> Of er een direct verband is tussen flowherstel en respons is echter niet zeker: een relatie tussen neurologische respons en liquor-MTX concentraties bij patiënten met flowobstructie was niet aantoonbaar.<sup>140</sup> Mogelijk is de slechtere prognose van patiënten met flowobstructie door macroscopische tumor meer het gevolg van een grotere tumorload. Misschien ook duidt een betere respons na flowherstel door RT meer op therapiegevoeligheid van de tumor dan op een direct effect van flownormalisering. In recente prospectieve studies was bij patiënten zonder liquor-flowstoornissen de respons (gedefinieerd als negatieve liquor-cytologie zonder neurologische verslechtering) van patiënten met LM van systemische solide tumoren op IT- depot Ara-C 12% tot 21% en op IT-MTX 17%.<sup>131 132</sup>

### Standaardschema IT chemotherapie

Het standaardschema van intraventriculaire chemotherapie is 10 mg MTX twee maal per week, toegediend als inductieschema. Indien de liquor-cytologie tumorcel negatief wordt, wordt, analoog aan de IT behandeling bij hematologische maligniteiten overgegaan op een onderhoudsbehandeling waarbij de intervallen van MTX toediening geleidelijk verlengd worden. Bij uitblijven van de cytologische respons wordt in het algemeen geadviseerd over te stappen op thiotepa (10 mg) of Ara-C (40 of 50 mg) volgens hetzelfde schema. Het nut van langdurige IT behandeling bij LM van solide tumoren is niet aangetoond. Er zijn geen studies verricht naar het nut van consolidatie IT chemotherapie na inductie van de respons. Er zijn aanwijzingen in de literatuur dat voortzetten van IT chemotherapie na 6 weken het beloop van de LM niet duidelijk beïnvloedt. Daarentegen is de kans op neurotoxiciteit door langdurige IT chemotherapie verhoogd.<sup>26 112</sup>

### Effectiviteit van andere behandelingen naast standaard IT chemotherapie

Het staat niet vast wat het werkelijke effect is van IT chemotherapie, los van lokale bestraling en tevens gegeven systemische therapie. Patiënten behandeld met IT chemotherapie voor LM van mammacarcinoom lijken een betere overleving te hebben als ze tevens met systemische chemotherapie worden behandeld.<sup>26 112 125</sup> Cohortonderzoek waarbij de neurologische respons en overleving na IT chemotherapie en systemische therapie zijn vergeleken met hetzelfde regiem van systemische therapie, maar zonder IT chemotherapie, toonde geen verschil in klinische respons en overleving; complicaties van behandeling traden echter significant vaker op in de IT behandelde groep.<sup>26 116</sup> De enige gerandomiseerde studie waarin behandeling met IT chemotherapie is vergeleken met een behandeling zonder IT chemotherapie, uitgevoerd bij patiënten met LM van mammacarcinoom, toont een zelfde resultaat. Er werd geen verschil gezien in neurologische respons (klinisch-neurologische stabilisering of verbetering 59% IT vs 67% non-IT), in tijd tot neurologische progressie (23 weken IT vs 24 weken non-IT), noch in overleving (18 weken IT vs 30 weken non-IT). Daarnaast werd een significant hogere incidentie gezien van neurologische complicaties door IT behandeling (47% IT vs 6% non-IT).<sup>114</sup>

Andere cytostatica dan MTX, Ara-C en thiotepa worden voor IT behandeling van LM van solide tumoren als experimenteel beschouwd. Hetzelfde geldt voor IT immunotherapie (IL-2, interferon, LAK-cellen), genterapie en behandeling met antilichamen. erige overwegingen

### Complicaties van intrathecale behandeling

Ommaya-reservoirproblemen (verstopping, verkeerde positie, intracranieële bloeding) treden op bij ongeveer 5-10% van de patiënten; bij ongeveer 10% hiervan met fatale afloop en bij ongeveer de helft leidend tot een tweede operatie.<sup>123 125 133 142 143 144</sup> Bij 5-10% treedt een infectieuze meningitis op, bij ongeveer 10% hiervan met fatale afloop, en waarvoor bij onvoldoende respons op antibiotica operatieve verwijdering van het reservoir noodzakelijk is.<sup>26 145</sup> Chemotherapie-meningitis wordt bij 5->20% gezien, het meest frequent na MTX en depot Ara-C. Hoofdpijn, misselijkheid en braken zijn de belangrijkste verschijnselen. De liquor toont hierbij een ontstekingsbeeld. De klachten verdwijnen spontaan na enkele dagen. Herhaald gebruik van dezelfde IT chemotherapie hoeft niet te leiden tot een zelfde reactie, en is

daarom niet strikt gecontraïndiceerd. Gebruik van systemische corticosteroiden vermindert waarschijnlijk de kans op chemotherapie-meningitis. In een prospectieve studie was de incidentie zonder steroïden 60%, en bij oraal dexamethason (2 dd 4 mg, dg 1-5) bij depot Ara-C 18% en bij IT-MTX 12%.<sup>131</sup> Het nut van IT corticosteroiden is niet bewezen; een acute reactie met bewustzijnsdaling, hoofdpijn en braken t.g.v. IT corticosteroiden is beschreven.<sup>123</sup>

Ernstige, vaak irreversibele myelopathie wordt sporadisch gezien, misschien wat vaker na combinatie IT-MTX en IT-Ara-C en bij de combinatie Ara-C met radiotherapie op de wervelkolom.<sup>26 135 144 146</sup> Milde passagère encefalopathie (passagère lichte koorts, misselijkheid en apathie) en insulsten zijn andere sporadisch beschreven vroege complicaties.<sup>22 66 135</sup> Ongeveer een derde van de patiënten ondervindt neurologische complicaties in de eerste weken van de intraventriculaire behandeling. Deze complicaties zijn vaak behandelbaar, maar soms progressief en fataal. Duidelijk is dat de kwaliteit van leven hierdoor nadelig wordt beïnvloed. Vaak zullen de complicaties leiden tot extra ziekenhuisopname, en ook kunnen ze leiden tot uitstel van verdere gerichte antitumorbehandeling. In de gerandomiseerde studie waarin IT-depot Ara-C is vergeleken met IT-MTX<sup>131</sup> ondervonden de depot Ara-C-patiënten gemiddeld 18 dagen graad 3 toxiciteit interfererend met de kwaliteit van leven t.o.v. 11 dagen voor de MTX-patiënten; overigens was het aantal dagen zonder toxiciteit of ziekteprogressie in de depot Ara-C groep hoger door de wat langere progressie-vrije overleving van 58 dagen versus 30 dagen.<sup>147</sup>

Bij lange overleving kan vanaf ongeveer 4 maanden (gemiddeld na 8 maanden) na de start van behandeling leuko-encefalopathie optreden, gekenmerkt door ataxie, apathie en cognitieve stoornissen, met bij beeldvorming periventriculaire witte stof schade. Meestal is dit progressief, en leidt het tot duidelijke dementering. Dit is in enkele studies bij ongeveer de helft van de lange overlevenden waargenomen en is gerelateerd aan de cumulatieve dosis MTX (>150 mg), tevens gegeven schedelbestraling en liquor-flowstoornissen. Mogelijk predisponeert ook een vroege passagère encefalopathie tot een latere irreversibele leuko-encefalopathie.<sup>66 112 116 140</sup> Ook na IT-Ara-C kan leuko-encefalopathie optreden, maar risicofactoren en incidentie hiervan zijn niet bekend. Eventuele late effecten van het recent ontwikkelde depot Ara-C zijn niet bekend. Ook interactie met radiotherapie is vooralsnog onbekend. Langdurige behandeling met IT-MTX kan ook systemische complicaties geven in de zin van beenmergremming en sporadisch mucositis; leukovorin 2 dd 15 mg dg 1-3 wordt geadviseerd bij tekenen hiervan.

Goede voorlichting over deze mogelijke late complicaties is van groot belang bij het besluitvormingsproces.

## Conclusies:

### Effectiviteit van andere behandelingen naast standaard IT chemotherapie

Voor de behandeling van leptomeningeale metastasering is intrathecaal MTX effectiever dan Ara-C of thiotepa, of een combinatie van deze cytostatica. Tevens heeft behandeling met intrathecale MTX minder bijwerkingen dan de combinatie van cytostatica.

Het gebruikelijke schema is 10 mg MTX twee keer per week tot de liquor-cytologie (ventriculair en lumbaal) tumor negatief is. Daarna wordt een minder intensief en langzaam uitsluitend onderhoudschema aangehouden.

**Niveau 2:** B Giannone 1986<sup>128</sup>, Hitchins 1987<sup>123</sup>, Grossman 1993<sup>113</sup>

Bij lumbale toediening van MTX, Ara-C of thiotepa is het niet zeker dat altijd een cytotoxische concentratie in de ventrikels wordt bereikt. Bij lumbale toediening van depot Ara-C wordt wel een cytotoxische concentratie in de ventrikels bereikt.

**Niveau 2:** A2 Shapiro 1975<sup>129</sup>

**Niveau 2:** B Kim 1993<sup>130</sup>

Er zijn geen essentiële verschillen in effectiviteit tussen intraventriculair MTX en intrathecaal depot Ara-C bij leptomeningeale metastasering van extracranieële solide tumoren.

**Niveau 3:** B Glantz 1999<sup>131</sup>

**Niveau 3:** C Jaeckle 2001<sup>132</sup>

De mediane overleving van patiënten met leptomeningeale metastasering van solide tumoren na intrathecale chemotherapie, zo nodig in combinatie met lokale radiotherapie is 2-4 maanden. De beste behandelingsresultaten worden behaald bij patiënten met een mammacarcinoom waarbij een neurologische stabilisering of verbetering bij 50% van de patiënten optreedt en een respons in de liquor-cytologie bij 25% van de patiënten.

**Niveau 2:** B Hitchins 1987<sup>123</sup>, Grossman 1993<sup>113</sup>, Glantz 1999<sup>131</sup>, Jaeckle 2001<sup>132</sup>, Boogerd 2004<sup>114</sup>

Liquor-flowstoornissen kunnen effectiviteit en neurotoxiciteit van intrathecale chemotherapie nadelig beïnvloeden.

**Niveau 2:** B Glantz 1995<sup>121</sup>, Chamberlain 1996<sup>139</sup>

De behandelingsresultaten van intrathecale chemotherapie, na uitsluiting van patiënten met een liquor-flowobstructie verschillen niet wezenlijk van de behandelingsresultaten waarbij geen liquor-flowonderzoek was verricht.

**Niveau 3:** C Bokstein 1998<sup>116</sup>, Glantz 1999<sup>131</sup>, Grossman 1993<sup>113</sup>, Hitchins 1987<sup>123</sup>, Jaeckle 2001<sup>132</sup>

Liquor-flowstoornissen treden meestal op ter plaatse van macroscopische (peri)meningeale tumor.

**Niveau 3:** C Grossman 1982<sup>120</sup>, Mason 1998<sup>140</sup>

Bij patiënten met een mammacarcinoom met leptomeningeale metastasering die worden behandeld met systemische therapie en/of radiotherapie geeft toevoeging van intraventriculair MTX-chemotherapie geen verbetering van neurologische respons of duur van de respons en geen langere gemiddelde overleving. Er treden significant meer complicaties op hetgeen bij ongeveer de helft van de patiënten een negatief effect heeft op de kwaliteit van leven.

**Niveau 2:** B Bokstein 1998<sup>116</sup>, Boogerd 2004<sup>114</sup>

**Niveau 2:** C Boogerd 1991<sup>26</sup>

#### Complicaties van intrathecale behandeling

Bij ongeveer een derde van de patiënten treden in de eerste weken van intraventriculaire behandeling neurologische complicaties op die vaak behandelbaar en passagère zijn, maar soms progressief en fataal.

**Niveau 2:** B Hitchins 1987<sup>123</sup>, Obbens 1985<sup>142</sup>, Boogerd 1991<sup>26</sup>/2004<sup>114</sup>, Grossman 1993<sup>113</sup>, Siegal 1994<sup>112</sup>

Ongeveer een kwart van de patiënten ondervindt directe of indirecte complicaties van het Ommaya-reservoir, zoals draindysfunctie, intracranieële bloeding of infectieuze meningitis.

**Niveau 2:** B Shapiro 1977<sup>133</sup>, Trump 1982<sup>145</sup>, Balm 1996<sup>22</sup>, Hitchins 1987<sup>123</sup>, Grant 1994<sup>125</sup>, Lishner 1990<sup>143</sup>

Chemotherapie-meningitis is de meest frequente bijwerking van intrathecale chemotherapie, en komt bij MTX en depot Ara-C even vaak voor. Systemische steroïden lijken dit deels te kunnen voorkomen. Bij behandeling met intrathecale chemotherapie reduceert het gebruik van oraal dexamethason op dag 1-5 de kans op chemotherapie-meningitis. Een gunstig effect van intrathecale corticosteroïden is niet bewezen.

**Niveau 3:** B Glantz 1999<sup>131</sup>

**Niveau 3:** C Chamberlain 1997<sup>144</sup>, 1998<sup>138</sup>

Van de (weinige) lang overlevende patiënten met leptomeningeale metastasering ontwikkelt ongeveer de helft na intensieve intrathecale behandeling late leuko-encefalopathie. Dit wordt gekenmerkt door ataxie, apathie en meestal progressieve cognitieve stoornissen. Risicofactoren hiervoor zijn de cumulatieve dosis intrathecaal MTX (>150 mg), gehele schedelbestraling (WBRT), liquor-flowstoornissen en mogelijk een eerder doorgemaakte passagère leuko-encefalopathie. Ook na intrathecaal Ara-C is leuko-encefalopathie waargenomen.

**Niveau 2:** B Boogerd 1991<sup>26</sup>, Siegal 1994<sup>112</sup>, Bokstein 1998<sup>116</sup>, Mason 1998<sup>140</sup>, Stewart 1987<sup>135</sup>, Boogerd 1988<sup>66</sup>

#### **Overwegingen:**

Conclusies over de werkzaamheid van IT chemotherapie zijn uit de literatuur niet of nauwelijks te trekken o.a. vanwege essentiële verschillen tussen de gepubliceerde studies in primaire tumor, in systemische behandeling, en in radiotherapie, door onduidelijkheden over andere CZS- en extracranieële tumoractiviteit, en door verschillen in definities van respons.

Niet zeker is of een directe relatie bestaat tussen liquor-flowherstel na lokale radiotherapie en het verdere beloop van LM, zodat het nut van liquor-flowonderzoek onduidelijk is.

## Neurochirurgie

### Aanbevelingen:

#### Plaatsing van een ventrikelreservoir en antibioticumprofylaxe

Bij patiënten met leptomeningeale metastasen waarbij een ventrikelreservoir wordt geplaatst wordt bij voorkeur flucloxacilline 1 gram intraveneus vlak voor de operatie toegediend als antibioticum profylaxe ter voorkoming van wondinfectie en ventriculitis.

Om de kans op infectie te verkleinen is het aan te bevelen om plaatsing van een ventrikelreservoir uit te voeren in de operatiekamer en niet als *bed-side*-procedure op zaal of op de intensive care.

De werkgroep is van mening dat het aanprikken van het reservoir dient te geschieden met een 25 Gauge-naald (eventueel 23 G) onder strikt steriele omstandigheden.

#### Infectie bij IT therapie via een ventrikelreservoir

Bij patiënten met leptomeningeale metastasen met een infectieuze meningitis, meestal veroorzaakt door *Staphylococcus epidermidis* of *aureus*, wordt in afwachting van de uitslag van de liquorkweek de behandeling met antibiotica gestart.

Het Ommaya-reservoir kan *in situ* blijven zolang intraventriculaire behandeling gewenst is. Voor een optimale behandeling van de infectieuze meningitis dient het reservoir te worden verwijderd zodra dit mogelijk is.

#### Hydrocefalus

Bij patiënten met leptomeningeale metastasen met een symptomatische hydrocefalus kan een ventriculoperitoneale drain worden overwogen om de symptomen te verlichten. Bij radiotherapie gevoelige tumoren kan lokale radiotherapie in zeldzame gevallen eventueel een optie zijn.

Asymptomatische hydrocefalus behoeft geen behandeling.

#### Intracraniele bloeding ten gevolge van het ventrikelreservoir

De werkgroep is van mening dat bij verschijnselen van plotselinge intracraniele drukverhoging sprake kan zijn van een intracraniele bloeding, en dat een CT- of MRI-scan moet worden gemaakt. Intracraniele bloedingen dienen volgens de algemene regels (conservatief/chirurgisch) te worden behandeld.

### Literatuurbespreking:

#### Plaatsing van een ventrikelreservoir en antibioticum-profylaxe

Bij plaatsing van een ventrikelreservoir is het geven van antibioticum-profylaxe geïndiceerd ter preventie van wondinfectie en ventriculitis.<sup>148</sup> In de hierna genoemde studies is de effectiviteit van deze profylaxe aangetoond, waarbij > 50% reductie van het aantal infecties werd bereikt. Dit resultaat werd bereikt met verschillende antibiotica. In de prospectief gerandomiseerde studie uit Nederland van Van Ek<sup>149</sup> werd een 24-uurs profylaxe intraveneus gegeven met flucloxacilline 1000 mg om de 6 uur. Bij de subgroep van de shunts werd daarmee een infectiereductie bereikt van 9,4% (n=64) tot 1,5% (n=66). Inmiddels wordt meestal volstaan met een peroperatieve profylaxis à 4 uur. Bij plaatsing van een ventrikelreservoir wordt derhalve eenmalig antibioticum profylaxe gegeven omdat de operatieduur kort is. Ook andere aseptische maatregelen moeten vanzelfsprekend niet veronachtzaamd worden, zoals blijkt uit een artikel van Choksey,<sup>150</sup> die met een rigide operatieprotocol een infectiepercentage wist te bewerkstelligen bij shunt-operaties van 1 op 176 operaties. Bij een andere prospectief gerandomiseerde studie bij 129 patiënten werd een niet-significante reductie van het infectiepercentage van 12,9% naar 7,5% gevonden bij gebruik van een eenmalige dosis cefotiam (een cefalosporine). Op grond hiervan wordt profylaxe aanbevolen.<sup>151</sup>

#### Infectie bij IT therapie via een ventrikelreservoir

Over het optreden van een infectieuze meningitis t.g.v. intraventriculaire behandeling wordt in de literatuur wisselend gerapporteerd met als percentages 0-10% en hoger (gemiddeld 5%)<sup>114 131 132 150 152</sup> (zie [bijlage 16](#)). Meestal is de verwekker een *Staphylococcus epidermidis* of *aureus*.<sup>26</sup>

In afwachting van de uitslag van de liquor-kweek kan worden gestart volgens het schema 'verwekker onbekend'<sup>153</sup>: vancomycine 20 mg 1 dd intrathecaal (kinderen < 40 kg: 5 mg 1 dd it) en vancomycine 10 mg/kg 4 dd iv + ceftazidim 6 g/24u iv, met als oplaaddosis 1 g iv.

#### Hydrocefalus

Bij LM kan er een liquor-circulatiestoornis optreden, leidend tot hydrocefalus, vrijwel altijd van het



non-resorptieve type.<sup>22</sup> Vaak is deze hydrocefalus asymptomatisch. Symptomen die kunnen worden toegeschreven aan de non-resorptieve hydrocefalus, zoals hoofdpijn, misselijkheid en braken, loopstoornissen, incontinentie en encefalopathie<sup>154</sup> zijn bij deze patiënten vaak moeilijk te onderscheiden van de symptomen van LM. De andere vorm van hydrocefalus, de obstructie-hydrocefalus, komt zeer zelden voor. Hierbij treden verschijnselen op van verhoogde intracranieële druk, die leiden tot bewustzijnsdaling.

Een hydrocefalus kan operatief worden behandeld met een ventriculoperitoneale drain (VPD). De risico's van de VPD bij patiënten met LM zijn draindysfunctie (verstopping ter plaatse van de ventrikelcatheter of de klep met tumorcellen), subduraal haematoom, infectie ( $\pm$  5%) en het risico op versleping van tumorcellen naar de buikholte. In de praktijk zijn complicaties, waarschijnlijk mede door de korte overleving, relatief zeldzaam (10%).<sup>154</sup> Uit de schaarse literatuur wordt niet goed duidelijk in hoeverre behandeling van hydrocefalus d.m.v. locale RT (bij RT-gevoelige tumor) of door het aanbrengen van een VPD effectief is. Omuro<sup>154</sup> rapporteert echter een palliatief effect van een VPD in 27/37 patiënten.

#### Intracranieële bloeding ten gevolge van het ventrikelreservoir

Er bestaat geen specifieke literatuur over bloedingen ten gevolge van het ventrikelreservoir bij patiënten met LM. Uit de literatuur is op te maken dat intracranieële bloedingen tgv intraventriculaire behandeling sporadisch voorkomen.<sup>26</sup> <sup>123</sup> Bloedingen rond het reservoir kunnen fataal verlopen bij chemotherapie-geïnduceerde thrombopenie.<sup>26</sup> Subdurale hematomen worden soms bij toeval in het beloop van de intraventriculaire behandeling aangetoond.

#### **Conclusies:**

##### Plaatsing van een ventrikelreservoir en antibioticum-profylaxe

Wanneer bij patiënten met leptomeningeale metastasering een ventrikelreservoir wordt geplaatst neemt de kans op wondinfectie en ventriculitis waarschijnlijk af door toediening van flucloxacilline als antibioticum profylaxe.

**Niveau 2:** A2 Van Ek 1988<sup>149</sup>, Zettner 1995<sup>151</sup>

##### Infectie bij IT therapie via een ventrikelreservoir

Bij ongeveer 5% van de patiënten met leptomeningeale metastasering wordt intraventriculaire behandeling gecompliceerd door infectieuze meningitis, meestal met *Staphylococcus epidermidis* of aureus als verwekker.

**Niveau 3:** C Boogerd 1991<sup>26</sup>, Obbens 1985<sup>142</sup>, Chamberlain 1997<sup>144</sup>, Lishner 1990<sup>143</sup>, Balm 1996<sup>22</sup>

##### Hydrocefalus

Bij patiënten met leptomeningeale metastasering met een symptomatische hydrocefalus leidt een ventriculoperitoneale shunt in de meerderheid van de gevallen tot symptoomverlichting ten koste van complicaties van deze ingreep in  $\pm$  10% van de patiënten.

**Niveau3:** C Balm 1996<sup>22</sup>, Omuro 2005<sup>154</sup>

#### **Overwegingen:**

##### Plaatsing van een ventrikelreservoir en antibioticum-profylaxe

Mede op grond van het gebruik bij andere neurochirurgische operaties lijkt het gebruik van antibioticum profylaxe zinvol. Het lijkt het beste om aan te sluiten bij de gangbare profylaxe in de betrokken neurochirurgische centra en de operatie uit te voeren op een normale steriele operatiekamer. Bij een nauw ventrikelsysteem kan plaatsing van een ventrikelreservoir onder neuronavigatie worden overwogen. Na plaatsing van een reservoir wordt in sommige centra een CT-scan verricht ter verificatie van de positie. Bij goed liquorcontact via het geplaatste ventrikelreservoir kan al op de operatiekamer chemotherapie intraventriculair worden toegediend. Om lekkage van het reservoir te voorkomen dient het aanpakken te geschieden met een 25 Gauge-naald (eventueel 23 G). De procedure van liquorafname en chemotherapie-toediening via het ventrikelsysteem geschiedt volgens het gebruikelijke protocol.

##### Infectie bij IT therapie via een ventrikelreservoir

Tijdens de therapie met antibiotica kan het ventrikelreservoir in situ gelaten worden voor het toedienen van de IT chemotherapie ter behandeling van LM. Gesteld kan worden dat het moeilijk is om het ventrikelreservoir met antibiotische therapie te steriliseren. Wel kan de infectie vaak onderdrukt worden gedurende de IT behandeling, eventueel bij langere duur zo mogelijk met orale antibiotica toediening. Na staken van de IT chemotherapie bij LM kan het ventrikelreservoir worden verwijderd en toediening van

antibiotica worden gestopt. Afgewogen moet worden of het bij een infectie nog zinvol is om IT therapie voort te zetten. Indien dat niet het geval is kan het ventrikelreservoir beter direct worden verwijderd omdat de infectie dan sneller zal genezen.

### Hydrocefalus

In zeldzame individuele gevallen (wanneer de patiënt in redelijke conditie is en of klachten met name toe te schrijven zijn aan een hydrocefalus) kan locale radiotherapie op de plaats van de gestoorde resorptie toegepast worden (meestal in de meningen aan de convexiteit ofwel in de fossa posterior) bij radiotherapie-gevoelige tumoren.

## **Symptomatische behandeling**

### **Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat bij aanwezigheid van slechte prognostische kenmerken moet worden afgezien van tumorgerichte behandeling en moet worden gekozen voor therapie die alleen is gericht op symptoombestrijding.

### De rol van dexamethason

De werkgroep is van mening dat een kortdurende behandeling met dexamethason te overwegen bij aanwezigheid van prikkelingsverschijnselen. De dosis dient lager te zijn dan bij oedeembestrijding als gevolg van hersenmetastasen: tweemaal daags 3 mg lijkt voldoende. Als dit niet effectief blijkt is verhoging van de dosis niet zinvol en dient toediening van dexamethason te worden gestaakt.

### Hoofdpijn en braken

De werkgroep is van mening dat hoofdpijn en braken met de gebruikelijke middelen moeten worden behandeld.

Bij ernstige hoofdpijn is drainage van liquor door middel van lumbaalpunctie of eventueel een ventriculoperitoneale drain te overwegen.

Bij excessief braken is radiotherapie ter plaatse van de fossa posterior te overwegen.

### Verwardheid

Haloperidol is het middel van eerste keus voor behandeling van (de meeste gevallen van) een delirium bij somatisch zieke patiënten. Voor oudere en somatisch ernstiger zieke patiënten worden startdoseringen en maximale doseringen aangeraden van één- tot tweemaal daags 0,5 - 5,0 mg (oraal in de vorm van tablet of drank, subcutaan, intramusculair of intraveneus).

Bij onvoldoende sedatie kan lorazepam (oraal, intramusculair of intraveneus, 0.5 - 2 mg per dag) worden bijgegeven.

Bij delirante patiënten die een opiaat nodig hebben in verband met pijn, moet worden overwogen of de pijnstilling adequaat is en of aanvullende behandeling met haloperidol nodig is.

### **Literatuurbespreking:**

LM op basis van metastasering van een solide tumor heeft een buitengewoon slechte prognose. Factoren die de prognose gunstig beïnvloeden zijn: jonge leeftijd van de patiënt met LM, goede performance status, lang bestaande symptomatologie en het onder controle zijn van de metastasen buiten het zenuwstelsel. Bij afwezigheid van gunstige prognostische factoren is het afzien van een therapie van LM een realistische optie en kan ervoor gekozen worden alleen symptomatisch te behandelen.

De behandeling van de meest voorkomende symptomen zoals hoofdpijn ( $\pm$  40%), verwardheid ( $\pm$  30%) en misselijkheid/braken ( $\pm$  15%) onderscheidt zich in algemene zin niet van de behandeling van deze symptomen veroorzaakt door andere pathologie.

### De rol van dexamethason

Er is geen systematisch onderzoek verricht naar de plaats van corticosteroïden bij de behandeling van LM. Wat het effect is op pijnklachten, neurologische uitval of prikkelingsverschijnselen als gevolg van LM alleen, is niet goed onderzocht.

Van corticosteroïden lijken vooral gunstige effecten te verwachten bij meningeale en wortelprikkelingsverschijnselen met klachten zoals hoofdpijn, nekpijn of braken. Een mogelijk mechanisme

is beperking van de door tumorinfiltratie geïnduceerde ontstekingsreactie door toediening van de corticosteroïden. De ervaring leert dat de dosering van corticosteroïden minder hoog hoeft te zijn dan bij de bestrijding van oedeem door hersenmetastasen.

Vooralsnog zal voor de individuele patiënt besloten moeten worden of behandeling met een corticosteroïd toegepast dient te worden. Gezien de bijwerkingen van corticosteroïden op de langere termijn wordt geadviseerd deze te staken bij vastgestelde ineffectiviteit.

### Hoofdpijn en braken

Allereerst dienen hoofdpijn en braken met de gebruikelijke middelen te worden behandeld (zie de [richtlijn misselijkheid en braken](#) <sup>187</sup> en/of de pijnboekjes van de [integrale kankercentra](#)) Hieronder valt niet alleen medicamenteuze behandeling maar ook andere ondersteunende maatregelen ter vermindering van de klachten.

Indien er sprake is van hoofdpijn en/of braken bij aanwezigheid van verhoogde hersendruk kan de afname van liquor tot de druk normaal is effectief zijn. Palliatieve radiotherapie op de fossa posterior/vierde ventrikel is soms ook effectief als palliatie van excessief braken. Ook een VPD kan in geval van hoofdpijn en braken bij verhoogde intracranieële druk, ook zonder hydrocephalus symptoomverlichting geven. <sup>154</sup>

### Verwardheid

Ten aanzien van verwardheid is, volgens de binnen de psychiatrie gebruikelijke classificatie en diagnostiek van de DSM IV, <sup>188</sup> veelal sprake van een delirium. De richtlijn 'Delirium' van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie is eind 2004 gepubliceerd (te vinden op de website van het CBO op [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)). <sup>189</sup> De volledige conclusies met bewijsniveaus, aanbevelingen en literatuurreferenties zijn aldaar opgenomen.

### **Conclusies:**

#### Verwardheid

Het is aannemelijk dat het antipsychoticum haloperidol het meest effectief is voor behandeling van een delirium bij somatisch zieke patiënten.

**Niveau 2:** B APA 1999 <sup>190</sup>, Cole 1999 <sup>191</sup>, Conn 2001 <sup>192</sup>

Het is onbekend wat de optimale dosering is van haloperidol bij de behandeling van delirium. Het doseringsschema dat is opgenomen in de richtlijn 'Delirium' van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie berust op klinische ervaring en consensus en niet op onderzoek.

**Niveau 4:** D Richtlijn Delirium 2004 <sup>189</sup>

### **Overwegingen:**

#### Verwardheid

Haloperidol wordt het meest gebruikt, omdat de halfwaardetijd relatief kort is (ongeveer 24 uur), het geen actieve metabolieten heeft, het in gebruikelijke doseringen nauwelijks anticholinerge effecten heeft, en een matig sedatief effect laat zien in vergelijking met andere antipsychotica. Bovendien kan haloperidol zowel oraal (tablet- of druppelvorm), intramusculair als intraveneus worden toegediend. Continue infusie van haloperidol is een alternatief voor patiënten die meerdere toedieningen nodig hebben. Voor oudere patiënten worden lagere startdoseringen en maximale doseringen aangeraden. Voor sedatie kan een benzodiazepine aan de haloperidol worden toegevoegd.

Benzodiazepines hebben geen plaats als monotherapie voor de behandeling van delirium.

Benzodiazepines, vooral lorazepam, dat een korte halfwaardetijd en geen actieve metabolieten heeft, worden wel gecombineerd met haloperidol bij de behandeling van delirium, als patiënten hogere doses haloperidol niet verdragen of sedatie gewenst is.

Behandeling met een opiaat kan geïndiceerd zijn bij patiënten met pijn die ook een delirium vertonen dat mogelijk verergerd wordt door de pijn. Men moet zich realiseren dat opiaten anticholinerge effecten hebben en daardoor delirogeen zijn, maar soms noodzakelijk zijn voor een adequate behandeling van de pijn.

## **Ondersteunende zorg**

### **Aanbevelingen:**

De behandelaar van een patiënt met leptomeningeale metastasen dient specifieke communicatieve

vaardigheden te hebben verworven omdat goede communicatie met patiënt en zijn naasten van belang is gegeven het stadium van de ziekte, de ernst en de bedreigende situatie van de aandoening voor de patiënt. Voor de patiënt en zijn naasten dient in ieder geval duidelijk te zijn, wie de hoofdbehandelaar en/of de behandelcoördinator is.

Bij patiënten met leptomeningeale metastasen dient actieve onderzoek van de mogelijke noodzaak tot psychosociale ondersteuning deel uit te maken van het begeleidingstraject rondom diagnostiek en verdere behandelvoorstellen. Per instelling dient duidelijk te zijn welke zorgverlener bij patiënten met leptomeningeale metastasen verantwoordelijk is en op welke disciplines de patiënt en/of zijn naasten een beroep kunnen doen ter ondersteuning.

Als psychosociale ondersteuning is geïndiceerd dient hiertoe ook de mogelijkheid te zijn, onafhankelijk van de verblijfplaats van de patiënt. Goede overdrachten inclusief aandacht voor de psychosociale aspecten van zorg zijn hierbij een voorwaarde.

### **Literatuurbespreking:**

Voor literatuuroverzicht studies zorgcoördinatie/transmurale zorg, zie [bijlage 19](#).

Voor overzicht meta-analyses van psychosociale interventie studies, zie [bijlage 20](#).

#### Signalering of screening van psychosociale problematiek

LM heeft door de ernst, de symptomatologie van de aandoening en de consequenties qua levensverwachting grote impact op de patiënt en zijn naasten. Angst, somberheid en existentiële problematiek treden op de voorgrond. Een standaard screeningsmethode voor het opsporen van psychosociale problematiek is echter nog niet voorhanden.<sup>193</sup>

#### Gespecialiseerde psychosociale hulp

Psychosociale ondersteuning heeft bewezen gunstige effecten op de kwaliteit van leven van de patiënt en zijn naasten, zeker indien de patiënt anderszins een verhoogde kans heeft op psychosociale problematiek.<sup>197 198 199 200 201 202 203</sup> Goede coördinatie van zorg verbetert de ervaren kwaliteit van zorg voor zowel de patiënt als zijn naaste.<sup>204 205</sup> Dit is van groot belang voor kwaliteit van de verdere zorg van de patiënt tijdens zijn verblijf in het ziekenhuis of na overplaatsing naar huis dan wel naar een andere zorginstelling.

### **Conclusies:**

Gezien het stadium van de ziekte, de ernst en de bedreigende situatie van de aandoening voor de patiënt met kanker is goede communicatie met de patiënt en zijn naaste van groot belang en vereist volgens de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO). Training van specifieke communicatieve vaardigheden verhoogt de kwaliteit van deze communicatie.

**Niveau 1:** A1 Fellowes 2004<sup>195</sup>, Stewart 1995<sup>196</sup>

Psychosociale interventies verbeteren coping en kwaliteit van leven bij patiënten met kanker.

**Niveau 1:** A1 Meyer 1995<sup>198</sup>, Devine 1995<sup>199</sup>, Rehse 2002<sup>202</sup>

Goede coördinatie van zorg is voor de patiënt met kanker en zijn naasten belangrijk voor hun tevredenheid over de geboden zorg.

**Niveau 1:** A2 Zimmer 1985<sup>204</sup>, Smeenk 1998<sup>205</sup>

### **Overwegingen:**

Specifieke literatuur over de psychosociale problemen van patiënten met LM is nauwelijks voorhanden. Wel is veel bekend over de palliatieve fase in het algemeen (los van de locatie van de tumor), over de psychosociale problematiek die hierbij een rol speelt en het belang van goede communicatie en overdrachten. Er zijn geen redenen om aan te nemen, dat bij LM een ander probleempatroon te zien zou zijn dan bij andere palliatieve problematiek. Bij het vooralsnog ontbreken van een algemeen geaccepteerd screeningsinstrument voor psychosociale problematiek, dient bij LM door de behandelaar de emotionele toestand van de patiënt en zijn naasten actief te worden nagevraagd.

In de diverse ziekenhuizen is de verantwoordelijkheid voor de behandeling van LM verschillend geregeld. Soms is de neuroloog de hoofdbehandelaar, soms is deze medebehandelaar op een afdeling oncologie. Ook is de psychosociale zorg binnen de diverse instellingen in verschillende mate beschikbaar, afhankelijk van de beschikbare psychosociale disciplines en de taakopvatting en afstemming van eenieder. Specifieke

aanwijzingen over hoe de gewenste zorg dient te worden ingevuld, kunnen dus niet worden gegeven. Per locatie en organisatie dienen aanbevelingen en richtlijnen dan ook op verschillende wijze te worden uitgewerkt passend bij die specifieke organisatiestructuur.

## Communicatie

### Literatuurbespreking:

LM is een dermate ingrijpende diagnose met vergaande consequenties qua prognose en behandelbeslissingen, dat dit uitzonderlijk hoge eisen stelt aan de communicatieve vaardigheden van de arts. De Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) stelt op zich al hoge eisen aan de arts omtrent diens voorlichting en afstemming met de patiënt om tot een onderzoeks- en behandelvoorstel te komen.<sup>194</sup> Bij patiënten met LM is het besluitvormingsproces veelal extra gecompliceerd, gezien de ernst van de mogelijke korte termijn complicaties en de mogelijk al bestaande effecten op het oordeelsvermogen van de patiënt, waardoor de patiënt niet in alle gevallen zelf de (enige) gesprekspartner is, maar beslissingen veelal in overleg met naasten dienen te worden genomen. Immers bij ± 30% van de patiënten is sprake van verwardheid als één van de optredende symptomen.<sup>22 33</sup> Specifieke training in communicatieve vaardigheden verhoogt de kwaliteit van de benodigde gespreksvaardigheden om deze behandelopties adequaat met de patiënt te bespreken.<sup>193 195 196</sup> Voor overzicht van de systematische reviews betreffende communicatieve training, zie [bijlage 18](#).

## Spreiding en concentratie, infrastructuur

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat specifieke maatregelen bij de organisatie van zorg voor patiënten met leptomeningeale metastasen niet per se nodig zijn. Wel dient bij besluit tot intraventriculaire chemotherapie de plaatsing van het ventrikelreservoir te geschieden in een neurochirurgisch centrum met ervaring op dit gebied. Het is gewenst dat in het instituut van behandeling een adequate toegang tot radiotherapie aanwezig is.

Het is zinvol om bij zeldzame complicaties te overleggen met referentiecentra, waarbij in geval van leptomeningeale metastasen bij een PNET ook kan worden gedacht aan overleg met kinderoncologische centra over hun ervaringen. Gezien de ernst en het stadium van de ziekte waarbij leptomeningeale metastasen optreden, is goede zorg zo dicht mogelijk bij de huiselijke omgeving van de patiënt meer aangewezen dan centralisatie van zorg en behandeling van patiënten met leptomeningeale metastasen.

## Im van primaire tumoren van het czs

### Literatuurbespreking:

Voor literatuuroverzicht incidentie en behandeling van LM van primare tumoren van het centrale zenuwstelsel, zie [bijlage 17](#).

Leptomeningeale metastasering van primaire tumoren van het centraal zenuwstelsel wordt gezien bij de eerste presentatie van de tumor en als recidief, met een wisselend interval na de primaire behandeling. Wanneer de tumor zich presenteert met LM zal deze in de behandeling van het primaire tumorproces zelf worden betrokken. Niet zelden ontstaat de LM tegelijk met een lokaal recidief. Literatuur over LM als tumorrecidief is veelal casuïstisch, zodat de therapiekeuze in het algemeen gebaseerd is op ervaringen verkregen bij de primaire behandeling. In [bijlage 17](#) wordt een aantal primaire tumoren van het centrale zenuwstelsel genoemd met het percentage LM en de behandeling daarvan.

Het klinisch beloop, de behandeling en de prognose van LM van primitieve neuroectodermale tumoren (PNETs, grotendeels bestaande uit medulloblastomen) en kiemceltumoren zijn sterk verschillend van de overige solide tumoren. In veel gevallen is er nog sprake van een reële kans op langdurige overleving en is de intentie van de behandeling curatief. Aangezien de meeste ervaring is verkregen bij de primaire behandeling van kinderen, worden voor volwassenen in het algemeen dezelfde richtlijnen gehanteerd als voor kinderen, ouder dan 4 jaar. Voor het medulloblastoom en ependymoom is de 5-jaars overleving bij

volwassenen hetzelfde<sup>155 156 157</sup> of iets slechter dan bij kinderen.<sup>158</sup>

## Medisch technisch

### Aanbevelingen:

Het verdient aanbeveling bij de behandeling van leptomeningeale metastasen van medulloblastomen, ependymomen en kiemceltumoren een advies te vragen bij een referentiecentrum. De behandelintentie van synchrone leptomeningeale metastasen bij deze tumoren is curatief. Zie voor meer informatie [www.sno.com](http://www.sno.com).

Bij een primitief neuro-ectodermale tumor (PNET)/medulloblastoom met synchrone leptomeningeale metastasen wordt een combinatie van chemotherapie met radiotherapie toegepast. Verschillende schema's met vincristine, CCNU, etoposide, methotrexaat, cis/carboplatine en cyclofosfamide worden gebruikt. Ter hoogte van de craniospinale as wordt een bestralingsdosis van 35 Gy in 20-22 fracties gegeven met een boost ter plaatse van de fossa posterior (en van eventuele macroscopische tumorlokalisatie elders) van 15-20 Gy in 8-12 fracties.

Van de kiemceltumoren zijn de germinomen zeer gevoelig voor chemotherapie en radiotherapie; de curatiekans van leptomeningeale metastasen is waarschijnlijk hoog.

### Literatuurbespreking:

Voor literatuuroverzicht incidentie en behandeling van LM van primaire tumoren van het centrale zenuwstelsel, zie [bijlage 17](#).

#### PNET/Medulloblastoom

Bij een derde van de PNET/medulloblastoom-patiënten komt LM voor, het merendeel als relapse na behandeling van de primaire tumor ([bijlage 17](#)). Het behandelingschema is gebaseerd op trials van de POG, CCG,<sup>159 160 161</sup> SIOP<sup>162 163</sup> en GPOH<sup>164</sup>. De behandeling van de PNET/medulloblastoom met LM zal altijd bestaan uit chemo-radiotherapie<sup>160 161 164</sup>; middelen als vincristine, CCNU, etoposide, methotrexaat, cis/carboplatine en cyclofosfamide zijn effectief; verschillende combinaties worden gebruikt. De radiotherapiedosis ter plaatse van de craniospinale as is ongeveer 35 Gy/20-22 fracties, met een boost ter plaatse van de fossa posterior (en van een eventuele macroscopische tumorlokalisatie elders) van 15-20 Gy/8-12 fracties. Er is geen verschil in behandeling van het medulloblastoom, gelokaliseerd in de achterste schedelgroeve (> 80%), en de supratentorieel gelegen PNETs.<sup>165</sup> Voor de meest gunstige groep, een positieve liquor-cytologie bij diagnose zonder macroscopische tumordeposities, stadium M1 volgens de indeling van Chang<sup>166</sup>, is een ziektevrije overleving gerapporteerd na 3 jaar van 65%<sup>164</sup> en na 5 jaar van 57%<sup>161</sup>. Voor macroscopische (para)meningeale metastasen cerebraal en spinaal (stadium M2, resp. M3 volgens Chang<sup>166</sup>) wordt een 3-jaars en 5-jaars ziektevrije overleving vermeld van 30% resp. 40%.<sup>161 164</sup> Als palliatieve behandeling kan een intrathecale behandeling met depot Ara-C worden overwogen. In de studie van Glantz et al.<sup>131</sup> werd met IT-depot Ara-C 1x/2 wk een respons gezien bij 5/7, en met intraventriculair MTX bij 2/7 patiënten (mondelinge aanvulling op de studie door Howell SB: responders PNET-patiënten). Depot Ara-C is een product met gereguleerde afgifte van cytarabine met cytotoxische liquor spiegels gedurende 14 dagen, onafhankelijk van de plaats van toediening, lumbaal of ventriculair.<sup>130 167</sup>

#### Ependymoom

Het voorkomen van LM bij ependymomen is afhankelijk van de histologie; het wordt in de literatuur wisselend weergegeven: 5-10% bij het myxopapillaire ependymoom (WHO graad I) en het klassieke ependymoom (WHO II), en 5-41% bij het anaplastisch ependymoom (WHO III). Ook het percentage anaplastische ependymomen wisselt in de verschillende series sterk van 13% tot 50%.<sup>168 169 170</sup> Dit is mogelijk de reden waarom er niet eenduidig wordt gerapporteerd over de invloed van CSI op de overleving.<sup>168 169</sup> Taylor<sup>171</sup> beschrijft in een recente review een zeer lage incidentie van recidief LM en concludeert, met andere auteurs,<sup>172</sup> dat de indicatie voor een electieve CSI is vervallen. De craniospinale as wordt alleen nog bestraald bij primaire metastasen of bij een spinaal recidief; in de serie van Pollack et al.<sup>173</sup> zijn 3 van de 8 patiënten die zich presenteerden met LM ziektevrij na 5 jaar; Oya et al.<sup>174</sup> vermelden een ziektevrije overleving bij 3 van de 6 patiënten met primaire LM en LM bij een recidief. Chemotherapie is minder effectief dan bij het medulloblastoom.<sup>175 176</sup> Bij een lokaal recidief (bij 3 van de 10 patiënten gepaard met LM) is met orale etoposide een partiële respons van 20% en 50% stabiele ziekte gemeten, bij een mediane responsduur van 15 maanden.<sup>177</sup> Bij recidief LM worden verschillende combinaties

beschreven.<sup>168</sup>

### Intracraniële kiemceltumor

LM komt regelmatig voor bij intracraniële kiemceltumoren.

Bij germinomen is de incidentie van primaire spinale metastases 15-36%.<sup>16 17 115</sup> Uit de literatuur is de invloed van LM op de overleving niet vast te stellen, maar gezien de uitstekende behandelresultaten van primaire tumorprocessen waarschijnlijk niet groot.

Met radiotherapie alleen is de ziektevrije overleving 70-100% met een mediane follow-up van 5 jaar.<sup>16 17</sup> De dosis van de CSI is 30 tot 36 Gy (range 18-40 Gy, fractiedosis van 1,5-1,8 Gy); de primaire lokalisatie wordt aanvullend bestraald tot een dosis van ± 45-50,4 Gy (range 44-55,8 Gy).<sup>16 17</sup> Dezelfde gunstige resultaten worden gezien na combinatie chemotherapie (etoposide/cisplatine) en een lagere dosis radiotherapie (whole ventricular irradiation of CSI, 24 Gy).<sup>178</sup>

De overleving van intracraniële non-germinomen is aanzienlijk lager, 40-65%.<sup>179 180 181 182</sup> Hoge dosis chemotherapie is essentieel in de behandeling. Sterke HCG verhoging is prognostisch ongunstig. Er zijn in de literatuur geen gegevens over specifieke behandeling van LM van non-germinomen.

### Tumor uitgaande van glandula pinealis

De grootse serie over tumoren uitgaande van de glandula pinealis, is gepubliceerd door Schild et al.<sup>183</sup> en betreft 30 patiënten met 9 pineocytoma's, 2 gemengde en 4 matig gedifferentieerde tumoren, en 15 pineoblastomen. Deze laatste worden ook wel als PNETs geassocieerd. De 5-jaars overleving is 86% voor de pineocytomen en 49% voor de overige groepen tezamen. Met uitzondering van pineocytomen treedt LM vaak op bij een niet gecontroleerde primaire tumor. De combinatie chemotherapie en CSI verhoogt de overleving significant t.o.v. CSI alleen.

Met name de pineoblastomen kenmerken zich door een hoog lokaal recidief percentage, vaak samengaande met LM en systemische metastasen.<sup>179 184</sup>

Gururangan et al.<sup>185</sup> vermelden een zeer goed resultaat na hoge dosis chemotherapie met autologe stamceltransplantatie, gecombineerd met CSI: bij 12 patiënten (6 kinderen en 6 volwassenen) waren er 9 na 5 jaar nog ziektevrij. Een alternatief is depot Ara-C intrathecaal.<sup>131</sup>

### Glioblastoma multiforme

Bij het glioblastoma multiforme treden leptomeningeale metastasen meestal op in het eindstadium van de ziekte, vaak in samenhang met een lokaal recidief. Mogelijk is er een relatie met meerdere craniotomieën. Bij jongere patiënten kan het juist vroeg in het ziektebeloop optreden.<sup>21</sup> Het beleid wordt bepaald door de beperkte mogelijkheden om het lokale recidief te behandelen. Wanneer er toch nog vooruitzichten zijn kan chemotherapie worden toegepast. Dit kan intrathecaal zoals door Glantz et al.<sup>131</sup> gedaan werd of gecombineerd met systemische chemotherapie en spinale as radiotherapie, zoals gepropageerd door een Japanse groep.<sup>19</sup> Zij behandelden deze patiënten met radiotherapie (spinale as), systemisch cisplatine en etoposide of systemisch ifosfamide, cisplatine en etoposide en intrathecaal methotrexaat, waarbij één van de 5 patiënten lang overleefde (20 maanden) en de anderen een overleving hadden van 4-8 maanden na vaststellen van de LM. IT thiotepa (1x/wk gedurende 6-12 weken) is met enig succes toegepast bij patiënten met LM van een anaplastisch astrocytoma en van een glioblastoom.<sup>186</sup>

### Esthesioneuroblastoom

Het esthesioneuroblastoom is een zeldzame tumor uitgaande van het reukepitheel (olfactorius neuroblastoom). Het kan ook na ogenschijnlijk totale extirpatie lokaal recidiveren en metastaseren, waarbij zowel extracraniële en parenchym-metastasen als LM worden beschreven. Chamberlain<sup>177</sup> heeft acceptabele palliatie bereikt met een combinatie van radiotherapie, IT MTX en systemische chemotherapie (carboplatine, lomustine en vincristine).

## **Conclusies:**

### PNET/Medulloblastoom

De 5-jaars ziektevrije overleving van patiënten met synchrone microscopische leptomeningeale metastasering van het medulloblastoom is ongeveer 60%.

De 5-jaars ziektevrije overleving van patiënten met synchrone macroscopische leptomeningeale metastasering van het medulloblastoom is 30-40%.

**Niveau 3:** C Kortmann 2000<sup>164</sup>, Zeltzer 1999<sup>161</sup>

Bij leptomeningeale metastasering van PNETs is de prognose van volwassenen gelijk aan die van kinderen (ouder dan 3 jaar).

Bij synchrone microscopische en macroscopische leptomeningeale metastasering is de standaard behandeling radiotherapie en systemische chemotherapie.

**Niveau 3:** A2 Taylor 2003<sup>160</sup>

**Niveau 3:** C Abacioglu 2002<sup>155</sup>, Brandes 2003<sup>156</sup>, Kortmann 2000<sup>164</sup>, Zeltzer 1999<sup>161</sup>

Metachrone leptomeningeale metastasering van een PNET kan worden behandeld met intrathecale chemotherapie met 50 mg depot Ara-C 1x/2 wk, via lumbaal punctie toe te dienen.

**Niveau 3:** B Glantz 1999<sup>131</sup>

### Ependymoom

Een synchrone presentatie van leptomeningeale metastasering komt zelden voor ( $\pm 5\%$ ) zodat standaard craniospinale as bestraling als onderdeel van de primaire behandeling is verlaten.

Recidief leptomeningeale metastasering bij het ependymoom komt zelden voor.

**Niveau 3:** C Taylor 2004<sup>171</sup>, Paulino 2002<sup>172</sup>

Bij een lokaal recidief, met en zonder leptomeningeale metastasering, heeft orale etoposide een kans van 70% op tenminste stabilisering, in dat geval met een mediane overleving van 17,5 maanden.

**Niveau 3:** C Chamberlain 2002<sup>177</sup>

### Intracranieële kiemceltumor

Bij kiemceltumoren komt synchrone leptomeningeale metastasering voor bij 15-36% van de patiënten.

**Niveau 3:** C Bamberg 1999<sup>16</sup>, Maity 2004<sup>17</sup>, Buckner 1999<sup>115</sup>

De 5-jaars overleving van primair behandelde patiënten met leptomeningeale metastasering van germinomen en non-germinomen is 70-100%, resp. 40-65%.

**Niveau 3:** C Maity 2004<sup>17</sup>, Bamberg 1999<sup>16</sup>, Buckner 1999<sup>115</sup>, Cho 1998<sup>179</sup>, Calaminus 2004<sup>180</sup>, Dearnaley 1990<sup>181</sup>, Matsutani 2001<sup>182</sup>

### Tumor uitgaande van glandula pinealis

Pineoblastomen kenmerken zich door een hoog lokaal recidief percentage, vaak gepaard gaande met leptomeningeale metastasering en systemische metastasering. Een intensieve chemo-radiotherapie kan resulteren in een langdurige overleving.

**Niveau 3:** C Kondziolka 2002<sup>184</sup>, Cho 1998<sup>179</sup>, Gururangan 2003<sup>185</sup>

### **Overwegingen:**

Uit de literatuur is niet op te maken of en hoe LM van de overige primaire CZS tumoren behandeld dient te worden. Dit betekent dat voor individuele gevallen een inschatting gemaakt zal moeten worden van de levensverwachting en levenskwaliteit op grond van de therapiegevoeligheid van de primaire tumor, de eerdere behandelingen, en de toestand van de patiënt. De belasting van de behandeling wordt dan afgewogen tegen het verwachte resultaat.

## **Symptomatische behandeling**

### **Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat bij aanwezigheid van slechte prognostische kenmerken moet worden afgezien van tumorgerichte behandeling en moet worden gekozen voor therapie die alleen is gericht op symptoombestrijding.

#### De rol van dexamethason

De werkgroep is van mening dat een kortdurende behandeling met dexamethason te is overwogen bij aanwezigheid van prikkelingsverschijnselen. De dosis dient lager te zijn dan bij oedeembestrijding als gevolg van hersenmetastasen: tweemaal daags 3 mg lijkt voldoende. Als dit niet effectief blijkt is verhoging van de dosis niet zinvol en dient toediening van dexamethason te worden gestaakt.

#### Hoofdpijn en braken

De werkgroep is van mening dat hoofdpijn en braken met de gebruikelijke middelen moeten worden behandeld.

Bij ernstige hoofdpijn is drainage van liquor door middel van lumbaalpunctie of eventueel een



ventriculoperitoneale drain te overwegen.

Bij excessief braken is radiotherapie ter plaatse van de fossa posterior te overwegen.

#### Verwardheid

Haloperidol is het middel van eerste keus voor behandeling van (de meeste gevallen van) een delirium bij somatisch zieke patiënten. Voor oudere en somatisch ernstiger zieke patiënten worden startdoseringen en maximale doseringen aangeraden van één- tot tweemaal daags 0,5 - 5,0 mg (oraal in de vorm van tablet of drank, subcutaan, intramusculair of intraveneus).

Bij onvoldoende sedatie kan lorazepam (oraal, intramusculair of intraveneus, 0.5 - 2 mg per dag) worden bijgegeven.

Bij delirante patiënten die een opiaat nodig hebben in verband met pijn, moet worden overwogen of de pijnstilling adequaat is en of aanvullende behandeling met haloperidol nodig is.

#### **Literatuurbespreking:**

LM op basis van metastasering van een solide tumor heeft een buitengewoon slechte prognose. Factoren die de prognose gunstig beïnvloeden zijn: jonge leeftijd van de patiënt met LM, goede performance status, lang bestaande symptomatologie en het onder controle zijn van de metastasen buiten het zenuwstelsel. Bij afwezigheid van gunstige prognostische factoren is het afzien van een therapie van LM een realistische optie en kan ervoor gekozen worden alleen symptomatisch te behandelen.

De behandeling van de meest voorkomende symptomen zoals hoofdpijn ( $\pm$  40%), verwardheid ( $\pm$  30%) en misselijkheid/braken ( $\pm$  15%) onderscheidt zich in algemene zin niet van de behandeling van deze symptomen veroorzaakt door andere pathologie.

#### De rol van dexamethason

Er is geen systematisch onderzoek verricht naar de plaats van corticosteroiden bij de behandeling van LM. Wat het effect is op pijnklachten, neurologische uitval of prikkelingsverschijnselen als gevolg van LM alleen, is niet goed onderzocht.

Van corticosteroiden lijken vooral gunstige effecten te verwachten bij meningeale en wortelprikkelingsverschijnselen met klachten zoals hoofdpijn, nekpijn of braken. Een mogelijk mechanisme is beperking van de door tumorinfiltratie geïnduceerde ontstekingsreactie door toediening van de corticosteroiden. De ervaring leert dat de dosering van corticosteroiden minder hoog hoeft te zijn dan bij de bestrijding van oedeem door hersenmetastasen.

Vooralsnog zal voor de individuele patiënt besloten moeten worden of behandeling met een corticosteroid toegepast dient te worden. Gezien de bijwerkingen van corticosteroiden op de langere termijn wordt geadviseerd deze te staken bij vastgestelde ineffectiviteit.

#### Hoofdpijn en braken

Allereerst dienen hoofdpijn en braken met de gebruikelijke middelen te worden behandeld (zie de [richtlijn misselijkheid en braken](#)<sup>187</sup> en/of de pijnboekjes van de [integrale kankercentra](#)) Hieronder valt niet alleen medicamenteuze behandeling maar ook andere ondersteunende maatregelen ter vermindering van de klachten.

Indien er sprake is van hoofdpijn en/of braken bij aanwezigheid van verhoogde hersendruk kan de afname van liquor tot de druk normaal is effectief zijn. Palliatieve radiotherapie op de fossa posterior/vierde ventrikel is soms ook effectief als palliatie van excessief braken. Ook een VPD kan in geval van hoofdpijn en braken bij verhoogde intracranieële druk, ook zonder hydrocephalus symptoomverlichting geven.<sup>154</sup>

#### Verwardheid

Ten aanzien van verwardheid is, volgens de binnen de psychiatrie gebruikelijke classificatie en diagnostiek van de DSM IV<sup>188</sup>, veelal sprake van een delirium. De richtlijn 'Delirium' van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie is eind 2004 gepubliceerd (te vinden op de website van het [CBO](#).<sup>189</sup> De volledige conclusies met bewijsniveaus, aanbevelingen en literatuurreferenties zijn aldaar opgenomen.

#### **Conclusies:**

##### Verwardheid

Het is aannemelijk dat het antipsychoticum haloperidol het meest effectief is voor behandeling van een delirium bij somatisch zieke patiënten.

**Niveau 2:** B APA 1999<sup>190</sup>, Cole 1999<sup>191</sup>, Conn 2001<sup>192</sup>

Het is onbekend wat de optimale dosering is van haloperidol bij de behandeling van delirium. Het doseringsschema dat is opgenomen in de richtlijn 'Delirium' van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie berust op klinische ervaring en consensus en niet op onderzoek.

[Niveau 4](#): D richtlijn Delirium 2004<sup>189</sup>

### **Overwegingen:**

#### Verwardheid

Haloperidol wordt het meest gebruikt, omdat de halfwaardetijd relatief kort is (ongeveer 24 uur), het geen actieve metabolieten heeft, het in gebruikelijke doseringen nauwelijks anticholinerge effecten heeft, en een matig sedatief effect laat zien in vergelijking met andere antipsychotica. Bovendien kan haloperidol zowel oraal (tablet- of druppelvorm), intramusculair als intraveneus worden toegediend. Continue infusie van haloperidol is een alternatief voor patiënten die meerdere toedieningen nodig hebben. Voor oudere patiënten worden lagere startdoseringen en maximale doseringen aangeraden. Voor sedatie kan een benzodiazepine aan de haloperidol worden toegevoegd.

Benzodiazepines hebben geen plaats als monotherapie voor de behandeling van delirium.

Benzodiazepines, vooral lorazepam, dat een korte halfwaardetijd en geen actieve metabolieten heeft, worden wel gecombineerd met haloperidol bij de behandeling van delirium, als patiënten hogere doses haloperidol niet verdragen of sedatie gewenst is.

Behandeling met een opiaat kan geïndiceerd zijn bij patiënten met pijn die ook een delirium vertonen dat mogelijk verergerd wordt door de pijn. Men moet zich realiseren dat opiaten anticholinerge effecten hebben en daardoor delirogeen zijn, maar soms noodzakelijk zijn voor een adequate behandeling van de pijn.

## **Ondersteunende zorg**

### **Aanbevelingen:**

De behandelaar van een patiënt met leptomeningeale metastasen dient specifieke communicatieve vaardigheden te hebben verworven omdat goede communicatie met patiënt en zijn naasten van belang is gegeven het stadium van de ziekte, de ernst en de bedreigende situatie van de aandoening voor de patiënt. Voor de patiënt en zijn naasten dient in ieder geval duidelijk te zijn, wie de hoofdbehandelaar en/of de behandelcoördinator is.

Bij patiënten met leptomeningeale metastasen dient actieve onderzoek van de mogelijke noodzaak tot psychosociale ondersteuning deel uit te maken van het begeleidingstraject rondom diagnostiek en verdere behandelvoorstellen. Per instelling dient duidelijk te zijn welke zorgverlener bij patiënten met leptomeningeale metastasen verantwoordelijk is en op welke disciplines de patiënt en/of zijn naasten een beroep kunnen doen ter ondersteuning.

Als psychosociale ondersteuning is geïndiceerd dient hiertoe ook de mogelijkheid te zijn, onafhankelijk van de verblijfplaats van de patiënt. Goede overdrachten inclusief aandacht voor de psychosociale aspecten van zorg zijn hierbij een voorwaarde.

### **Literatuurbespreking:**

Voor literatuuroverzicht studies zorgcoördinatie/transmurale zorg, zie [bijlage 19](#).

Voor overzicht meta-analyses van psychosociale interventie studies, zie [bijlage 20](#).

#### Signalering of screening van psychosociale problematiek

LM heeft door de ernst, de symptomatologie van de aandoening en de consequenties qua levensverwachting grote impact op de patiënt en zijn naasten. Angst, somberheid en existentiële problematiek treden op de voorgrond. Een standaard screeningsmethode voor het opsporen van psychosociale problematiek is echter nog niet voorhanden.<sup>193</sup>

#### Gespecialiseerde psychosociale hulp

Psychosociale ondersteuning heeft bewezen gunstige effecten op de kwaliteit van leven van de patiënt en zijn naasten, zeker indien de patiënt anderszins een verhoogde kans heeft op psychosociale problematiek.<sup>197 198 199 200 201 202 203</sup> Goede coördinatie van zorg verbetert de ervaren kwaliteit van zorg voor zowel de patiënt als zijn naaste.<sup>204 205</sup> Dit is van groot belang voor kwaliteit van de verdere zorg van de patiënt tijdens zijn verblijf in het ziekenhuis of na overplaatsing naar huis dan wel naar een andere zorginstelling.

### **Conclusies:**

Gezien het stadium van de ziekte, de ernst en de bedreigende situatie van de aandoening voor de patiënt met kanker is goede communicatie met de patiënt en zijn naaste van groot belang en vereist volgens de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO). Training van specifieke communicatieve vaardigheden verhoogt de kwaliteit van deze communicatie.

**Niveau 1:** A1 Fellowes 2004<sup>195</sup>, Stewart 1995<sup>196</sup>

Psychosociale interventies verbeteren coping en kwaliteit van leven bij patiënten met kanker.

**Niveau 1:** A1 Meyer 1995<sup>198</sup>, Devine 1995<sup>199</sup>, Rehse 2002<sup>202</sup>

Goede coördinatie van zorg is voor de patiënt met kanker en zijn naasten belangrijk voor hun tevredenheid over de geboden zorg.

**Niveau 1:** A2 Zimmer 1985<sup>204</sup>, Smeenk 1998<sup>205</sup>

### **Overwegingen:**

Specifieke literatuur over de psychosociale problemen van patiënten met LM is nauwelijks voorhanden. Wel is veel bekend over de palliatieve fase in het algemeen (los van de locatie van de tumor), over de psychosociale problematiek die hierbij een rol speelt en het belang van goede communicatie en overdrachten. Er zijn geen redenen om aan te nemen, dat bij LM een ander probleem patroon te zien zou zijn dan bij andere palliatieve problematiek. Bij het vooralsnog ontbreken van een algemeen geaccepteerd screeningsinstrument voor psychosociale problematiek, dient bij LM door de behandelaar de emotionele toestand van de patiënt en zijn naasten actief te worden nagevraagd.

In de diverse ziekenhuizen is de verantwoordelijkheid voor de behandeling van LM verschillend geregeld. Soms is de neuroloog de hoofdbehandelaar, soms is deze medebehandelaar op een afdeling oncologie. Ook is de psychosociale zorg binnen de diverse instellingen in verschillende mate beschikbaar, afhankelijk van de beschikbare psychosociale disciplines en de taakopvatting en afstemming van eenieder. Specifieke aanwijzingen over hoe de gewenste zorg dient te worden ingevuld, kunnen dus niet worden gegeven. Per locatie en organisatie dienen aanbevelingen en richtlijnen dan ook op verschillende wijze te worden uitgewerkt passend bij die specifieke organisatiestructuur.

## **Communicatie**

### **Literatuurbespreking:**

#### Voorlichting en communicatie

LM is een dermate ingrijpende diagnose met vergaande consequenties qua prognose en behandelbeslissingen, dat dit uitzonderlijk hoge eisen stelt aan de communicatieve vaardigheden van de arts. De Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) stelt op zich al hoge eisen aan de arts omtrent diens voorlichting en afstemming met de patiënt om tot een onderzoeks- en behandelvoorstel te komen.<sup>194</sup> Bij patiënten met LM is het besluitvormingsproces veelal extra gecompliceerd, gezien de ernst van de mogelijke korte termijn complicaties en de mogelijk al bestaande effecten op het oordeelsvermogen van de patiënt, waardoor de patiënt niet in alle gevallen zelf de (enige) gesprekspartner is, maar beslissingen veelal in overleg met naasten dienen te worden genomen. Immers bij ± 30% van de patiënten is sprake van verwardheid als één van de optredende symptomen.<sup>22 33</sup> Specifieke training in communicatieve vaardigheden verhoogt de kwaliteit van de benodigde gespreksvaardigheden om deze behandelopties adequaat met de patiënt te bespreken.<sup>193 195 196</sup>

Voor overzicht van de systematische reviews betreffende communicatieve training, zie [bijlage 18](#).

## **Spreiding, concentratie en infrastructuur**

### **Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat specifieke maatregelen bij de organisatie van zorg voor patiënten met leptomeningeale metastasen niet per se nodig zijn. Wel dient bij besluit tot intraventriculaire chemotherapie de plaatsing van het ventrikelreservoir te geschieden in een neurochirurgisch centrum met ervaring op dit

gebied. Het is gewenst dat in het instituut van behandeling een adequate toegang tot radiotherapie aanwezig is.

Het is zinvol om bij zeldzame complicaties te overleggen met referentiecentra, waarbij in geval van leptomeningeale metastasen bij een PNET ook kan worden gedacht aan overleg met kinderoncologische centra over hun ervaringen. Gezien de ernst en het stadium van de ziekte waarbij leptomeningeale metastasen optreden, is goede zorg zo dicht mogelijk bij de huiselijke omgeving van de patiënt meer aangewezen dan centralisatie van zorg en behandeling van patiënten met leptomeningeale metastasen.

# Symptomatische behandeling

## **Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat bij aanwezigheid van slechte prognostische kenmerken moet worden afgezien van tumorgerichte behandeling en moet worden gekozen voor therapie die alleen is gericht op symptoombestrijding.

### De rol van dexamethason

De werkgroep is van mening dat een kortdurende behandeling met dexamethason te overwegen is bij aanwezigheid van prikkelingsverschijnselen. De dosis dient lager te zijn dan bij oedeembestrijding als gevolg van hersenmetastasen: tweemaal daags 3 mg lijkt voldoende. Als dit niet effectief blijkt is verhoging van de dosis niet zinvol en dient toediening van dexamethason te worden gestaakt.

### Hoofdpijn en braken

De werkgroep is van mening dat hoofdpijn en braken met de gebruikelijke middelen moeten worden behandeld.

Bij ernstige hoofdpijn is drainage van liquor door middel van lumbaalpunctie of eventueel een ventriculoperitoneale drain te overwegen.

Bij excessief braken is radiotherapie ter plaatse van de fossa posterior te overwegen.

### Verwardheid

Haloperidol is het middel van eerste keus voor behandeling van (de meeste gevallen van) een delirium bij somatisch zieke patiënten. Voor oudere en somatisch ernstiger zieke patiënten worden startdoseringen en maximale doseringen aangeraden van één- tot tweemaal daags 0,5 - 5,0 mg (oraal in de vorm van tablet of drank, subcutaan, intramusculair of intraveneus).

Bij onvoldoende sedatie kan lorazepam (oraal, intramusculair of intraveneus, 0,5 - 2 mg per dag) worden bijgegeven.

Bij delirante patiënten die een opiaat nodig hebben in verband met pijn, moet worden overwogen of de pijnstilling adequaat is en of aanvullende behandeling met haloperidol nodig is.

## **Literatuurbespreking:**

LM op basis van metastasering van een solide tumor heeft een buitengewoon slechte prognose. Factoren die de prognose gunstig beïnvloeden zijn: jonge leeftijd van de patiënt met LM, goede performance status, lang bestaande symptomatologie en het onder controle zijn van de metastasen buiten het zenuwstelsel. Bij afwezigheid van gunstige prognostische factoren is het afzien van een therapie van LM een realistische optie en kan ervoor gekozen worden alleen symptomatisch te behandelen.

De behandeling van de meest voorkomende symptomen zoals hoofdpijn ( $\pm 40\%$ ), verwardheid ( $\pm 30\%$ ) en misselijkheid/braken ( $\pm 15\%$ ) onderscheidt zich in algemene zin niet van de behandeling van deze symptomen veroorzaakt door andere pathologie.

### De rol van dexamethason

Er is geen systematisch onderzoek verricht naar de plaats van corticosteroïden bij de behandeling van LM. Wat het effect is op pijnklachten, neurologische uitval of prikkelingsverschijnselen als gevolg van LM alleen, is niet goed onderzocht.

Van corticosteroïden lijken vooral gunstige effecten te verwachten bij meningeale en wortelprikkelingsverschijnselen met klachten zoals hoofdpijn, nekpijn of braken. Een mogelijk mechanisme is beperking van de door tumorinfiltratie geïnduceerde ontstekingsreactie door toediening van de corticosteroïden. De ervaring leert dat de dosering van corticosteroïden minder hoog hoeft te zijn dan bij de bestrijding van oedeem door hersenmetastasen.

Vooralsnog zal voor de individuele patiënt besloten moeten worden of behandeling met een corticosteroïd toegepast dient te worden. Gezien de bijwerkingen van corticosteroïden op de langere termijn wordt geadviseerd deze te staken bij vastgestelde ineffectiviteit.

### Hoofdpijn en braken

Allereerst dienen hoofdpijn en braken met de gebruikelijke middelen te worden behandeld (zie de [richtlijn misselijkheid en braken](#) <sup>187</sup> en/of de pijnboekjes van de [integrale kankercentra](#)) Hieronder valt niet alleen medicamenteuze behandeling maar ook andere ondersteunende maatregelen ter vermindering van de klachten.

Indien er sprake is van hoofdpijn en/of braken bij aanwezigheid van verhoogde hersendruk kan de afname

van liquor tot de druk normaal is effectief zijn. Palliatieve radiotherapie op de fossa posterior/vierde ventrikel is soms ook effectief als palliatie van excessief braken. Ook een VPD kan in geval van hoofdpijn en braken bij verhoogde intracranieële druk, ook zonder hydrocephalus symptoomverlichting geven.<sup>154</sup>

#### Verwardheid

Ten aanzien van verwardheid is, volgens de binnen de psychiatrie gebruikelijke classificatie en diagnostiek van de DSM IV<sup>188</sup>, veelal sprake van een delirium. De richtlijn 'Delirium' van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie is eind 2004 gepubliceerd (te vinden op de website van het CBO.<sup>189</sup> De volledige conclusies met bewijsniveaus, aanbevelingen en literatuurreferenties zijn aldaar opgenomen.

#### **Conclusies:**

##### Verwardheid

Het is aannemelijk dat het antipsychoticum haloperidol het meest effectief is voor behandeling van een delirium bij somatisch zieke patiënten.

**Niveau 2:** B APA 1999<sup>190</sup>, Cole 1999<sup>191</sup>, Conn 2001<sup>192</sup>

Het is onbekend wat de optimale dosering is van haloperidol bij de behandeling van delirium. Het doseringsschema dat is opgenomen in de richtlijn 'Delirium' van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie berust op klinische ervaring en consensus en niet op onderzoek.

**Niveau 4:** D richtlijn Delirium 2004<sup>189</sup>

#### **Overwegingen:**

##### Verwardheid

Haloperidol wordt het meest gebruikt, omdat de halfwaardetijd relatief kort is (ongeveer 24 uur), het geen actieve metabolieten heeft, het in gebruikelijke doseringen nauwelijks anticholinerge effecten heeft, en een matig sedatief effect laat zien in vergelijking met andere antipsychotica. Bovendien kan haloperidol zowel oraal (tablet- of druppelvorm), intramusculair als intraveneus worden toegediend. Continue infusie van haloperidol is een alternatief voor patiënten die meerdere toedieningen nodig hebben. Voor oudere patiënten worden lagere startdoseringen en maximale doseringen aangeraden. Voor sedatie kan een benzodiazepine aan de haloperidol worden toegevoegd.

Benzodiazepines hebben geen plaats als monotherapie voor de behandeling van delirium.

Benzodiazepines, vooral lorazepam, dat een korte halfwaardetijd en geen actieve metabolieten heeft, worden wel gecombineerd met haloperidol bij de behandeling van delirium, als patiënten hogere doses haloperidol niet verdragen of sedatie gewenst is.

Behandeling met een opiaat kan geïndiceerd zijn bij patiënten met pijn die ook een delirium vertonen dat mogelijk verergerd wordt door de pijn. Men moet zich realiseren dat opiaten anticholinerge effecten hebben en daardoor delirogeen zijn, maar soms noodzakelijk zijn voor een adequate behandeling van de pijn.

## Ondersteunende zorg

#### **Aanbevelingen:**

De behandelaar van een patiënt met leptomeningeale metastasen dient specifieke communicatieve vaardigheden te hebben verworven omdat goede communicatie met patiënt en zijn naasten van belang is gegeven het stadium van de ziekte, de ernst en de bedreigende situatie van de aandoening voor de patiënt. Voor de patiënt en zijn naasten dient in ieder geval duidelijk te zijn, wie de hoofdbehandelaar en/of de behandelcoördinator is.

Bij patiënten met leptomeningeale metastasen dient actieve onderzoek van de mogelijke noodzaak tot psychosociale ondersteuning deel uit te maken van het begeleidingstraject rondom diagnostiek en verdere behandelvoorstellen. Per instelling dient duidelijk te zijn welke zorgverlener bij patiënten met leptomeningeale metastasen verantwoordelijk is en op welke disciplines de patiënt en/of zijn naasten een beroep kunnen doen ter ondersteuning.

Als psychosociale ondersteuning is geïndiceerd dient hiertoe ook de mogelijkheid te zijn, onafhankelijk van de verblijfplaats van de patiënt. Goede overdrachten inclusief aandacht voor de psychosociale aspecten van zorg zijn hierbij een voorwaarde.

### **Literatuurbespreking:**

#### Signalering of screening van psychosociale problematiek

LM heeft door de ernst, de symptomatologie van de aandoening en de consequenties qua levensverwachting grote impact op de patiënt en zijn naasten. Angst, somberheid en existentiële problematiek treden op de voorgrond. Een standaard screeningsmethode voor het opsporen van psychosociale problematiek is echter nog niet voorhanden.<sup>193</sup>

#### Gespecialiseerde psychosociale hulp

Psychosociale ondersteuning heeft bewezen gunstige effecten op de kwaliteit van leven van de patiënt en zijn naasten, zeker indien de patiënt anderszins een verhoogde kans heeft op psychosociale problematiek.<sup>197 198 199 200 201 202 203</sup> Goede coördinatie van zorg verbetert de ervaren kwaliteit van zorg voor zowel de patiënt als zijn naaste.<sup>204 205</sup> Dit is van groot belang voor kwaliteit van de verdere zorg van de patiënt tijdens zijn verblijf in het ziekenhuis of na overplaatsing naar huis dan wel naar een andere zorginstelling.

### **Conclusies:**

Gezien het stadium van de ziekte, de ernst en de bedreigende situatie van de aandoening voor de patiënt met kanker is goede communicatie met de patiënt en zijn naaste van groot belang en vereist volgens de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO). Training van specifieke communicatieve vaardigheden verhoogt de kwaliteit van deze communicatie.

**Niveau 1:** A1 Fellowes 2004<sup>195</sup>, Stewart 1995<sup>196</sup>

Psychosociale interventies verbeteren coping en kwaliteit van leven bij patiënten met kanker.

**Niveau 1:** A1 Meyer 1995<sup>198</sup>, Devine 1995<sup>199</sup>, Rehse 2002<sup>202</sup>

Goede coördinatie van zorg is voor de patiënt met kanker en zijn naasten belangrijk voor hun tevredenheid over de geboden zorg.

**Niveau 1:** A2 Zimmer 1985<sup>204</sup>, Smeenk 1998<sup>205</sup>

### **Overwegingen:**

Specifieke literatuur over de psychosociale problemen van patiënten met LM is nauwelijks voorhanden. Wel is veel bekend over de palliatieve fase in het algemeen (los van de locatie van de tumor), over de psychosociale problematiek die hierbij een rol speelt en het belang van goede communicatie en overdrachten. Er zijn geen redenen om aan te nemen, dat bij LM een ander probleempatroon te zien zou zijn dan bij andere palliatieve problematiek. Bij het vooralsnog ontbreken van een algemeen geaccepteerd screeningsinstrument voor psychosociale problematiek, dient bij LM door de behandelaar de emotionele toestand van de patiënt en zijn naasten actief te worden nagevraagd.

In de diverse ziekenhuizen is de verantwoordelijkheid voor de behandeling van LM verschillend geregeld. Soms is de neuroloog de hoofdbehandelaar, soms is deze medebehandelaar op een afdeling oncologie. Ook is de psychosociale zorg binnen de diverse instellingen in verschillende mate beschikbaar, afhankelijk van de beschikbare psychosociale disciplines en de taakopvatting en afstemming van eenieder. Specifieke aanwijzingen over hoe de gewenste zorg dient te worden ingevuld, kunnen dus niet worden gegeven. Per locatie en organisatie dienen aanbevelingen en richtlijnen dan ook op verschillende wijze te worden uitgewerkt passend bij die specifieke organisatiestructuur.

## **Communicatie**

### **Literatuurbespreking:**

#### Voorlichting en communicatie

LM is een dermate ingrijpende diagnose met vergaande consequenties qua prognose en behandelbeslissingen, dat dit uitzonderlijk hoge eisen stelt aan de communicatieve vaardigheden van de arts. De Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) stelt op zich al hoge eisen aan de arts omtrent diens voorlichting en afstemming met de patiënt om tot een onderzoeks- en behandelvoorstel te komen.<sup>194</sup> Bij patiënten met LM is het besluitvormingsproces veelal extra gecompliceerd, gezien de ernst van de mogelijke korte termijn complicaties en de mogelijk al bestaande effecten op het oordeelsvermogen van de patiënt, waardoor de patiënt niet in alle gevallen zelf de (enige) gesprekspartner is, maar

beslissingen veelal in overleg met naasten dienen te worden genomen. Immers bij ± 30% van de patiënten is sprake van verwardheid als één van de optredende symptomen.<sup>22 33</sup> Specifieke training in communicatieve vaardigheden verhoogt de kwaliteit van de benodigde gespreksvaardigheden om deze behandelopties adequaat met de patiënt te bespreken.<sup>193 195 196</sup>

## Spreiding en concentratie, infrastructuur

### **Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat specifieke maatregelen bij de organisatie van zorg voor patiënten met leptomeningeale metastasen niet per se nodig zijn. Wel dient bij besluit tot intraventriculaire chemotherapie de plaatsing van het ventrikelreservoir te geschieden in een neurochirurgisch centrum met ervaring op dit gebied. Het is gewenst dat in het instituut van behandeling een adequate toegang tot radiotherapie aanwezig is.

Het is zinvol om bij zeldzame complicaties te overleggen met referentiecentra, waarbij in geval van leptomeningeale metastasen bij een PNET ook kan worden gedacht aan overleg met kinderoncologische centra over hun ervaringen. Gezien de ernst en het stadium van de ziekte waarbij leptomeningeale metastasen optreden, is goede zorg zo dicht mogelijk bij de huiselijke omgeving van de patiënt meer aangewezen dan centralisatie van zorg en behandeling van patiënten met leptomeningeale metastasen.



# Samenvatting

## Literatuurbespreking:

### Samenvatting richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van leptomeningeale metastasen van solide tumoren'

1 augustus 2006

De richtlijn is oorspronkelijk ontwikkeld door de richtlijn Werkgroep Neuro-Oncologie en op 21 november 2006 geautoriseerd. In 2010 is de richtlijn door de Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO) beoordeeld en is vastgesteld dat de richtlijn actueel is en geen revisie behoeft.

---

## Initiatief

- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO)

## Mandaterende verenigingen

- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- Nederlandse Vereniging van Neurochirurgen (NVDN)
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie (NVPO)

## Organisatie

- Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC)
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

## Definitie

De richtlijn en de samenvatting betreffen leptomeningeale metastasen (LM) van zowel intra- als extracranieële solide tumoren bij patiënten ouder dan 16 jaar. De primaire tumoren van het centrale zenuwstelsel (CZS) vormen een aparte en zeldzame entiteit en worden daarom apart behandeld.

**Doel** Deze samenvatting bevat aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De aanbevelingen berusten op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op vaststelling van goed medisch handelen. In de aanbevelingen wordt aangegeven wat in het algemeen de beste zorg is wat betreft de diagnostiek, behandeling, voorlichting en begeleiding van volwassen patiënten met LM van solide tumoren en van primaire CZS-tumoren (exclusief leukemie, non-Hodgkin-lymfoom en primair CZS-lymfoom).

## Doelgroep

De richtlijn en de samenvatting zijn bedoeld voor alle zorgverleners betrokken bij de behandeling van patiënten met LM van solide tumoren: neurologen, neurochirurgen, internisten/medisch oncologen, radiotherapeuten, radiologen, pathologen, psychiaters, huisartsen, psychologen, oncologieverpleegkundigen, maatschappelijk werkers en consulenten van de integrale kankercentra.

## Juridische betekenis

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn of de samenvatting. Afwijken van aanbevelingen kan, als de situatie van de individuele patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer

van de aanbevelingen wordt afgeweken moet dit echter worden beargumenteerd, gedocumenteerd en zo nodig worden overlegd met de patiënt.

### **Actualiteit**

De richtlijn wordt jaarlijks getoetst aan de wetenschappelijke ontwikkelingen door een multidisciplinaire commissie van de Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie ([LWNO](#)), een van de landelijke tumorwerkgroepen van de Vereniging van Integratie Kankercentra ([VIKC](#)). De commissie draagt de verantwoordelijkheid om bij de beroepsgroepen tussentijdse peilingen te verrichten naar de behoefte aan herziening(en) van de huidige richtlijn. Bij essentiële ontwikkelingen kan in overleg met de VIKC worden besloten tot tussentijdse amendementen. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd voor (gedeeltelijke) herziening van de richtlijn. Voor de meest actuele versie van de richtlijn kan te allen tijde [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) worden geraadpleegd. Een PDF-versie van de richtlijn is ook te downloaden vanaf de [CBO-website](#).

---

## **Epidemiologie en etiologie**

### Pathogenese en pathofysiologie

De klinische diagnose leptomeningeale metastase wordt het meest frequent gesteld bij patiënten met borstkanker (met name lobulair carcinoom). Longkanker (met name kleincellig carcinoom) en een melanoom zijn andere primaire tumoren met frequente leptomeningeale metastasen, met vermelde incidenties van 2% tot meer dan 5%. Bij maligne gliomen komen leptomeningeale metastasen mogelijk veel vaker voor dan klinisch vermoed.

De diagnose leptomeningeale metastase wordt steeds vaker gesteld, waarschijnlijk door de langere overleving van patiënten met kanker en door de verbetering van diagnostische mogelijkheden (MRI). Leptomeningeale metastasen bij het mammacarcinoom en het longcarcinoom lijken relatief vaak te ontstaan vanuit wervelmetastasen.

Resectie van cerebellaire metastasen wordt bij ongeveer 50% van de patiënten na enkele maanden of meer gecompliceerd door leptomeningeale metastasen.

Bij patiënten met een mammacarcinoom leidt systemische chemotherapie of immunotherapie niet tot een verhoogde incidentie van leptomeningeale metastasen.

## **Diagnostiek**

### Klinische diagnostiek

Leptomeningeale metastasen treden meestal laat op in het beloop van gemetastaseerde ziekte, maar kunnen in alle ziektestadia voorkomen en sporadisch de eerste presentatie van een maligniteit zijn. Er zijn geen neurologische klachten of verschijnselen bewijzend voor leptomeningeale metastasen: wel worden bij neurologisch onderzoek meestal meer afwijkingen gevonden dan de klachten suggereren. Geïsoleerde hersenzenuwuitval bij patiënten met een maligniteit is vaker het gevolg van botmetastasen in de schedelbasis dan van leptomeningeale metastasen. Dubbelzijdige uitval van meerdere hersenzenuwen is meer een aanwijzing voor leptomeningeale metastasen.

Bij ongeveer 25% van de patiënten met leptomeningeale metastasen is tevens sprake van subklinische hersenmetastasen; bij het kleincellig longcarcinoom en het melanoom ligt dit percentage waarschijnlijk hoger.

Bij leptomeningeale metastasen van solide tumoren wordt geen duidelijk verhoogde incidentie van spinale epidurale metastasen gevonden.

### Beeldvormende diagnostiek

Bij verdenking op leptomeningeale metastasen bij een patiënt bekend met een maligniteit gelden de volgende aanbevelingen:

Als eerste keuze is MRI-onderzoek te verkiezen boven liquoronderzoek. Wanneer MRI niet beschikbaar is, of gecontra-indiceerd, kan een CT-onderzoek worden gedaan van het intracraniale gedeelte.

Als MRI (of CT) positief is, is geen verdere diagnostiek nodig om de diagnose leptomeningeale metastasen te stellen. Als MRI (of CT) twijfelachtig of negatief is, dient liquoronderzoek te worden uitgevoerd.

Als leptomeningeale metastasen spinaal zijn aangetoond is, bij intentie tot gerichte behandeling, te overwegen tevens een MRI-scan van de hersenen te maken ter uitsluiting van subklinische hersenmetastasen die van belang zouden kunnen zijn voor het verdere behandelingsbeleid.

Voor de uitvoering van het MRI-onderzoek zie [bijlage 22](#) van de richtlijn.

### Liquordiagnostiek

Bij vermoeden op leptomeningeale metastasen wordt na een eerste negatieve liquorcytologie een tweede

lumbaalpunctie geadviseerd.

Voor cytologisch onderzoek dient zo mogelijk 10 ml liquor te worden afgenomen. Afhankelijk van de gewenste vraagstelling dient zo mogelijk 5 ml liquor te worden afgenomen voor klinisch-chemisch onderzoek.

De benodigde hoeveelheid liquor kan per klinisch-chemisch laboratorium verschillen; de betrokken klinisch-chemicus dient hierover te adviseren.

De liquor dient na de punctie zo snel mogelijk te worden bewerkt, zowel cytologisch als klinisch-chemisch. Klinisch-chemische markers en immunocytochemisch/cytogenetisch liquoronderzoek zijn additief aan de cytologie en hebben slechts een beperkte meerwaarde.

Standaard liquoronderzoek dient celaantal, LDH-, eiwit- en glucosegehalte te bevatten; bij negatieve liquorcytologie kunnen afwijkingen hierin een ondersteuning zijn bij een klinisch vermoeden op leptomeningeale metastasen.

### Prognostische factoren

De werkgroep adviseert op basis van de literatuur en klinische expertise de volgende indeling te hanteren voor de prognose van patiënten met leptomeningeale metastasen zonder hersenmetastasen:

Tabel 1. Indeling naar prognose leptomeningeale metastasen zonder hersenmetastasen

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

### Behandeling van leptomeningeale metastasen van extracraniële solide tumoren

#### Systemische therapie en toxiciteit

Bij patiënten met leptomeningeale metastasen van een gemetastaseerde solide tumor dient systemische medicamenteuze behandeling als eerste keuze te worden overwogen.

De keuze van de medicamenten wordt bepaald door de gevoeligheid van het betreffende tumortype.

Als leptomeningeale metastasen de enige manifestatie van tumoractiviteit zijn wordt potentieel effectieve systemische therapie aanbevolen als behandeling van keuze.

Bij leptomeningeale metastasen van een hormonaal gevoelig mammacarcinoom kan endocriene therapie effectief zijn.

#### Radiotherapie en toxiciteit

Radiotherapie wordt aanbevolen als behandelingsmodaliteit bij leptomeningeale metastasen van solide tumoren ter vermindering van klachten of, bij intrathecale chemotherapie, ter vermindering van liquorcirculatiestoornissen. Radiotherapie wordt lokaal toegepast ter plaatse van *bulky* tumoren. Een dosis van 20-30 Gy in 5-10 fracties wordt aanbevolen.

Bij tevens aanwezige hersenmetastasen bestaat de behandeling uit schedelbestraling, zo mogelijk gevolgd door systemische therapie.

#### Intrathecale chemotherapie

Bij patiënten met leptomeningeale metastasen van solide tumoren heeft bij perspectief op zinvolle palliatie (een zelfstandig bestaan voor ten minste enkele maanden zonder invaliderende klachten) systemische therapie zo nodig in combinatie met radiotherapie op klinisch relevante lokalisaties de voorkeur boven behandeling met intrathecale chemotherapie. Wanneer geen potentieel effectieve systemische behandeling mogelijk is, leptomeningeale metastasen de enige relevante tumoractiviteit zijn en de primaire tumor potentieel gevoelig is voor intrathecaal methotrexaat, Ara-C of thiotepa wordt intrathecale chemotherapie in combinatie met radiotherapie op klinisch relevante lokalisaties en tevens op macroscopische tumorlokalisaties aanbevolen.

Combinatie van intrathecaal methotrexaat met gehele schedelbestraling (WBRT) dient zo mogelijk te worden vermeden.

Bij patiënten met leptomeningeale metastasen is de intrathecale behandeling van keuze methotrexaat 10 mg twee keer per week intraventriculair toegediend; zodra de cytologie tumornegatief is dient methotrexaat te worden afgebouwd. Intrathecale behandeling langer dan zes weken heeft geen aanvullend nuttig effect en kan daarom worden gestopt. Een gelijkwaardig alternatief is depot-Ara-C 50 mg een keer per twee weken via lumbaalpunctie toegediend.

Bij patiënten met leptomeningeale metastasen en een Karnofsky-score  $\geq 70$  kan bij progressie of recidief na eerdere klinisch zinvolle stabilisering of respons herinstellen of omschakelen van systemische therapie of intrathecale chemotherapie worden overwogen.

Wanneer naast leptomeningeale metastasen tevens hersenmetastasen aanwezig zijn bestaat de behandeling uit schedelbestraling, zo mogelijk gevolgd door systemische therapie. De neurologische respons op de behandeling verdient als graadmeter voor het verdere verloop de voorkeur boven de respons van de liquorcytologie.

De werkgroep is van mening dat bij patiënten zonder reëel uitzicht op neurologisch-klinische verbetering en tumorcontrole (hulpafhankelijk door encefalopathie, ernstige motore uitval en progressieve niet-behandelbare tumoractiviteit) de behandeling dient te bestaan uit symptoombestrijding met psychosociale ondersteuning.

#### *Complicaties van intrathecale behandeling*

Bij patiënten met leptomeningeale metastasen wordt bij intraventriculaire methotrexaatbehandeling een cumulatieve dosis van  $\geq 150$  mg sterk afgeraden. Combinatie met schedelbestraling wordt eveneens afgeraden vanwege het grote risico van late progressieve leukoencefalopathie (ataxie, dementie, incontinentie).

Bij behandeling met intrathecale chemotherapie wordt oraal gebruik van dexamethason de eerste vijf dagen aanbevolen om de kans op meningitis als gevolg van de chemotherapie te reduceren.

#### Neurochirurgie

##### *Plaatsing van een ventrikelreservoir en antibioticumprofylaxe*

Bij patiënten met leptomeningeale metastasen waarbij een ventrikelreservoir wordt geplaatst wordt bij voorkeur flucloxacilline 1 gram intraveneus vlak voor de operatie toegediend als antibioticumprofylaxe ter voorkoming van wondinfectie en ventriculitis.

Om de kans op infectie te verkleinen is het aan te bevelen plaatsing van een ventrikelreservoir uit te voeren in de operatiekamer en niet als *bed-side*-procedure op zaal of op de intensive care.

De werkgroep is van mening dat het aanpakken van het reservoir dient te geschieden met een 25 Gauge-naald (eventueel 23 G) onder strikt steriele omstandigheden.

##### *Infectie bij intrathecale therapie via een ventrikelreservoir*

Bij patiënten met leptomeningeale metastasen met een infectieuze meningitis, meestal veroorzaakt door *Staphylococcus epidermidis* of *aureus*, wordt in afwachting van de uitslag van de liquorweek de behandeling met antibiotica gestart.

Het Ommaya-reservoir kan *in situ* blijven zolang intraventriculaire behandeling gewenst is. Voor een optimale behandeling van de infectieuze meningitis dient het reservoir te worden verwijderd zodra dit mogelijk is.

##### *Hydrocefalus*

Bij patiënten met leptomeningeale metastasen met een symptomatische hydrocefalus kan een ventriculoperitoneale drain worden overwogen om de symptomen te verlichten. Bij radiotherapiegevoelige tumoren kan lokale radiotherapie in zeldzame gevallen een optie zijn.

Asymptomatische hydrocefalus behoeft geen behandeling.

##### *Intracranieële bloeding als gevolg van het ventrikelreservoir*

De werkgroep is van mening dat bij verschijnselen van plotselinge intracranieële drukverhoging sprake kan zijn van een intracranieële bloeding en dat een CT- of MRI-scan moet worden gemaakt. Intracranieële bloedingen dienen volgens de algemene regels (conservatief/chirurgisch) te worden behandeld.

#### **Behandeling van leptomeningeale metastasen van primaire tumoren van het centrale zenuwstelsel**

Het verdient aanbeveling bij de behandeling van leptomeningeale metastasen van medulloblastomen, ependymomen en kiemceltumoren advies te vragen bij een referentiecentrum. De behandelintentie van synchrone leptomeningeale metastasen bij deze tumoren is curatief. Zie voor meer informatie

<http://www.sno.com/>.

Bij een primitief neuro-ectodermale tumor (PNET)/medulloblastoom met synchrone leptomeningeale metastasen wordt een combinatie van chemotherapie met radiotherapie toegepast. Verschillende schema's met vincristine, CCNU, etoposide, methotrexaat, cis/carboplatine en cyclofosfamide worden gebruikt. Ter hoogte van de craniospinale as wordt een bestralingsdosis van 35 Gy in 20-22 fracties gegeven met een boost ter plaatse van de fossa posterior (en van eventuele macroscopische tumorlocalisatie elders) van 15-20 Gy in 8-12 fracties.

Van de kiemceltumoren zijn de germinomen zeer gevoelig voor chemotherapie en radiotherapie; de curatiekans van leptomeningeale metastasen is waarschijnlijk hoog.

#### **Symptomatische behandeling, psychosociale ondersteuning en organisatie van zorg**

### Symptomatische behandeling

De werkgroep is van mening dat bij aanwezigheid van slechte prognostische kenmerken moet worden afgezien van tumorgerichte behandeling en moet worden gekozen voor therapie die alleen is gericht op symptoombestrijding.

#### *De rol van dexamethason*

De werkgroep is van mening dat een kortdurende behandeling met dexamethason is te overwegen bij aanwezigheid van prikkelingsverschijnselen. De dosis dient lager te zijn dan bij oedeembestrijding als gevolg van hersenmetastasen: tweemaal daags 3 mg lijkt voldoende. Als dit niet effectief blijkt is verhoging van de dosis niet zinvol en dient toediening van dexamethason te worden gestaakt.

#### *Hoofdpijn en braken*

De werkgroep is van mening dat hoofdpijn en braken met de gebruikelijke middelen moeten worden behandeld.

Bij ernstige hoofdpijn is drainage van liquor door middel van lumbaalpunctie of eventueel een ventriculoperitoneale drain te overwegen.

Bij excessief braken is radiotherapie ter plaatse van de fossa posterior te overwegen.

#### *Verwardheid*

Haloperidol is het middel van eerste keus voor de behandeling van (de meeste gevallen van) een delirium bij somatisch zieke patiënten. Voor oudere en somatisch ernstiger zieke patiënten worden startdoseringen en maximale doseringen aangeraden van een- tot tweemaal daags 0,5-5,0 mg (oraal in de vorm van tablet of drank, subcutaan, intramusculair of intraveneus).

Bij onvoldoende sedatie kan lorazepam (oraal, intramusculair of intraveneus, 0,5-2 mg per dag) worden bijgegeven.

Bij delirante patiënten die een opiaat nodig hebben in verband met pijn moet worden overwogen of de pijnstilling adequaat is en of aanvullende behandeling met haloperidol nodig is.

### Psychosociale ondersteuning

De behandelaar van een patiënt met leptomeningeale metastasen dient specifieke communicatieve vaardigheden te hebben verworven omdat goede communicatie met de patiënt en zijn naasten van belang is gegeven het stadium van de ziekte, de ernst en de bedreigende situatie van de aandoening voor de patiënt. Voor de patiënt en zijn naasten dient in ieder geval duidelijk te zijn wie de hoofdbehandelaar en/of de behandelcoördinator is.

Bij patiënten met leptomeningeale metastasen dient actief onderzoek van de mogelijke noodzaak tot psychosociale ondersteuning deel uit te maken van het begeleidingstraject rondom diagnostiek en verdere behandelvoorstellen. Per instelling dient duidelijk te zijn welke zorgverlener bij patiënten met leptomeningeale metastasen verantwoordelijk is en op welke disciplines de patiënt en/of zijn naasten een beroep kunnen doen ter ondersteuning.

Als psychosociale ondersteuning is geïndiceerd dient hiertoe ook de mogelijkheid te zijn, onafhankelijk van de verblijfplaats van de patiënt. Goede overdrachten inclusief aandacht voor de psychosociale aspecten van zorg zijn hierbij een voorwaarde.

### Organisatie van zorg

De werkgroep is van mening dat specifieke maatregelen bij de organisatie van zorg voor patiënten met leptomeningeale metastasen niet per se nodig zijn. Wel dient bij besluit tot intraventriculaire chemotherapie de plaatsing van het ventrikelreservoir te geschieden in een neurochirurgisch centrum met ervaring op dit gebied. Het is gewenst dat in het instituut van behandeling een adequate toegang tot radiotherapie aanwezig is.

Het is zinvol bij zeldzame complicaties te overleggen met referentiecentra, waarbij in geval van leptomeningeale metastasen bij een PNET ook kan worden gedacht aan overleg met kinderoncologische centra over hun ervaringen. Gezien de ernst en het stadium van de ziekte waarbij leptomeningeale metastasen optreden, is goede zorg zo dicht mogelijk bij de huiselijke omgeving van de patiënt meer aangewezen dan centralisatie van zorg en behandeling van patiënten met leptomeningeale metastasen.

---

De richtlijn en de samenvattingskaart zijn totstandgekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)'.  
De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch

door fotokopieën of enig andere manier, na voorafgaande toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) en de Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC). De volledige richtlijn is integraal te raadplegen op [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl), ook voor de Personal Digital Assistent (PDA). Tevens is de richtlijn te downloaden vanaf de CBO-website ([www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)). Voor vragen over de richtlijn kunt u zich wenden tot het programmabureau Richtlijnen & Organisatie Oncologische Zorg van de VIKC.

© 2006 Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)  
Postbus 20050  
3502 LB Utrecht  
Tel: (030) 282 33 43  
Fax: (030) 280 38 79  
E-mail: [bureau@neurologie.nl](mailto:bureau@neurologie.nl)  
<http://www.neurologie.nl/>

Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO)  
Contact via:  
Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC)  
Postbus 19001  
3501 DA Utrecht  
Tel: (030) 234 37 80  
Fax: (030) 234 36 32  
E-mail: [vikc@vikc.nl](mailto:vikc@vikc.nl)  
<http://www.ikcnet.nl/>

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO  
Postbus 20064  
3502 LB Utrecht  
Tel: (030) 284 39 00  
Fax: (030) 294 36 44  
E-mail: [mwr@cbo.nl](mailto:mwr@cbo.nl)  
<http://www.cbo.nl/>

# Referenties

## 1 - Dijck JAAM van

Dijck JAAM van, Siesling S, Visser O, redacteurs. Trends of cancer in the Netherlands 1989-2002. Internetsite van de integrale kankercentra 2005. Beschikbaar via: <http://www.kankerregistratie.nl> . Geraadpleegd 2005 juni 28.

## 2 - Jayson GC

Jayson GC, Howell A, Harris M, Morgenstern G, Chang J, Ryder WD. Carcinomatous meningitis in patients with breast cancer. An aggressive disease variant. [Cancer 1994;74:3135-41.](#)

## 3 - Lamovec J

Lamovec J, Bracko M. Metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma of the breast. An autopsy study. [J Surg Oncol 1991;48:28-33.](#)

## 4 - Rosen ST

Rosen ST, Aisner J, Makuch RW, Matthews MJ, Ihde DC, Whitacre M, et al. Carcinomatous leptomeningitis in small cell lung cancer. A clinicopathologic review of the National Cancer Institute experience. [Medicine \(Baltimore\) 1982;61:45-53 .](#)

## 5 - Yap HY

Yap HY, Yap BS, Tashima CK, DiStefano A, Blumenschein GR. Meningeal carcinomatosis in breast cancer. [Cancer 1978;42:283-6 .](#)

## 6 - Lee YT

Lee YT. Malignant melanoma: pattern of metastasis. [CA Cancer J Clin 1980;30:137-42 .](#)

## 7 - Tsukada Y

Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. [Autopsy study. Cancer 1983;52:2349-54.](#)

## 8 - Glass JP

Glass JP, Melamed M, Chernik NL, Posner JB. Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF). The meaning of a positive CSF cytology. [Neurology 1979; 29:1369-75 .](#)

## 9 - Nugent JL

Nugent JL, Bunn PA Jr, Matthews MJ, Ihde DC, Cohen MH, Gazdar A, Minna JD. CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. [Cancer 1979;44:1885-93 .](#)

## 10 - Aroney RS

Aroney RS, Dalley DN, Chan WK, Bell DR, Levi JA. Meningeal carcinomatosis in small cell carcinoma of the lung. [Am J Med 1981;71:26-32 .](#)

## 11 - Wasserstrom WR

Wasserstrom WR. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors. Experience with 90 patients. [Cancer 1982;49:759-72 .](#)

## 12 - Amer MH

Amer MH. Chemotherapy and pattern of metastases in breast cancer patients. [J Surg Oncol 1982;19:101-5 .](#)

## 13 - Ayan I

Ayan I, Kebudi R, Bayindir C, Darendeliler E. Microscopic local leptomeningeal invasion at diagnosis of medulloblastoma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39:461-6 .](#)

## 14 - Meyers SP

Meyers SP, Wildenhain SL, Chang JK, Bourekas EC, Beattie PF, Korones DN, et al. Postoperative evaluation for disseminated medulloblastoma involving the spine. Contrast-enhanced MR findings, CSF cytologic analysis, timing of disease occurrence, and patient outcomes. [AJNR Am J Neuroradiol](#)

[2000;21:1757-65](#) .

15 - [Fouladi M](#)

Fouladi M, Gajjar A, Boyett JM, Walter AW, Thompson SJ, Merchant TE, et al. Comparison of CSF cytology and spinal magnetic resonance imaging in the detection of leptomeningeal disease in pediatric medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor. [J Clin Oncol 1999;17:3234-7](#) .

16 - [Bamberg M](#)

Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G, Becker G, Meisner C, Harms D, Gobel U. Radiation therapy for intracranial germinoma. Results of the German cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89. [J Clin Oncol 1999;17:2585-92](#) .

17 - [Maity A](#)

Maity A, Shu HK, Janss A, Belasco JB, Rorke L, Phillips PC, et al. Craniospinal radiation in the treatment of biopsy-proven intracranial germinomas. Twenty-five years' experience in a single center. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:1165-70](#) .

18 - [Erlach SS](#)

Erlach SS, Davis RL. Spinal subarachnoid metastasis from primary intracranial glioblastoma multiforme. [Cancer 1978;42:2854-64](#) .

19 - [Saito R](#)

Saito R, Kumabe T, Jokura H, Shirane R, Yoshimoto T. Symptomatic spinal dissemination of malignant astrocytoma. [J Neurooncol 2003;61:227-35](#) .

20 - [Awad I](#)

Awad I, Bay JW, Rogers L. Leptomeningeal metastasis from supratentorial malignant gliomas. [Neurosurgery 1986;19:247-5](#) .

21 - [Arita N](#)

Arita N, Taneda M, Hayakawa T. Leptomeningeal dissemination of malignant gliomas. Incidence, diagnosis and outcome. [Acta Neurochir 1994;126:84-92](#) .

22 - [Balm M](#)

Balm M, Hammack J. Leptomeningeal carcinomatosis. Presenting features and prognostic factors. [Arch Neurol 1996;53:626-32](#) .

23 - [Gonzalez-Vitale JC](#)

Gonzalez-Vitale JC, Garcia-Bunuel R. Meningeal carcinomatosis. [Cancer 1976;37:2906-11](#) .

24 - [Little JR](#)

Little JR, Dale AJ, Okazaki H. Meningeal carcinomatosis. Clinical manifestations. [Arch Neurol 1974;30:138-43](#) .

25 - [Kokkoris CP](#)

Kokkoris CP. Leptomeningeal carcinomatosis. How does cancer reach the pia-arachnoid? [Cancer 1983;51:154-60](#) .

26 - [Boogerd W](#)

Boogerd W, Hart AA, Sande JJ van der, Engelsman E. Meningeal carcinomatosis in breast cancer. Prognostic factors and influence of treatment. [Cancer 1991;67:1685-95](#).

27 - [Norris LK](#)

Norris LK, Grossman SA, Olivi A. Neoplastic meningitis following surgical resection of isolated cerebellar metastasis. A potentially preventable complication. [J Neurooncol. 1997;32:215-23](#).

28 - [Ree TC van der](#)

Ree TC van der, Dippel DW, Avezaat CJ, Sillevius Smitt PA, Vecht CJ, Bent MJ van den. Leptomeningeal metastasis after surgical resection of brain metastases. [J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;66:225-7](#).



29 - Siomin VE

Siomin VE, Vogelbaum MA, Kanner AA, Lee SY, Suh JH, Barnett GH. Posterior fossa metastases. Risk of leptomeningeal disease when treated with stereotactic radiosurgery compared to surgery. [J Neurooncol 2004;67:115-21.](#)

30 - Freilich RJ

Freilich RJ, Seidman AD, DeAngelis LM. Central nervous system progression of metastatic breast cancer in patients treated with paclitaxel. [Cancer 1995;76:232-6.](#)

31 - Crivellari D

Crivellari D, Pagani O, Veronesi A, Lombardi D, Nole F, Thurlimann B, et al. High incidence of central nervous system involvement in patients with metastatic or locally advanced breast cancer treated with epirubicin and docetaxel. [Ann Oncol 2001;12:353-6.](#)

32 - Bendell JC

Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. [Cancer 2003;97:2972-7.](#)

33 - Olson ME

Olson ME, Chernik NL, Posner JB. Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer. A clinical and pathologic study. [Arch Neurol 1974;30:122-37.](#)

34 - Boogerd W

Boogerd W, Vos VW, Hart AA, Baris G. Brain metastases in breast cancer; natural history, prognostic factors and outcome. [J Neurooncol 1993;15:165-74.](#)

35 - Boogerd W

Boogerd W, Sande JJ van der, Kroger R. Early diagnosis and treatment of spinal epidural metastasis in breast cancer. A prospective study. [J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:1188-93.](#)

36 - Hall SM

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.](#)

37 - Bruyn RP

Bruyn RP, Boogerd W. The numb chin. [Clin Neurol Neurosurg 1991;93:187-93.](#)

38 - Freilich RJ

Freilich RJ, Krol G, DeAngelis LM. Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. [Ann Neurol 1995;38:51-7.](#)

39 - Straathof CSM

Straathof CSM, de Bruin, HG, Dippel DWJ, Vecht CJ. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid cytology in leptomeningeal metastasis. [J. Neurol 1999;246:810-4.](#)

40 - Chamberlain MC

Chamberlain MC, Sandy AD, Press GA. Leptomeningeal metastasis. A comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. [Neurology 1990;40:435-8.](#)

41 - Sze G

Sze G, Soletsky S, Bronen R, Krol G. MR imaging of the cranial meninges with emphasis on contrast enhancement and meningeal carcinomatosis. [Am J Neuroradiol 1989;10:965-75.](#)

42 - Collie DA

Collie DA, Brush JP, Lammie GA, Grant R, Kunkler I, Leonard R, et al. Imaging features of leptomeningeal metastases. [Clin Radiol 1999;54:765-71.](#)

43 - Davis PC

Davis PC, Friedman NC, Fry SM, Malko JA, Hoffman JC, Braun IF. Leptomeningeal metastasis. MR

imaging. [Radiology 1987;163:449-54.](#)

44 - [Spunt SL](#)

Spunt SL, Anderson JR, Teot LA, Breneman JC, Meyer WH; Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. Routine brain imaging is unwarranted in asymptomatic patients with rhabdomyosarcoma arising outside of the head and neck region that is metastatic at diagnosis. [Cancer 2001;92:121-5.](#)

45 - [Bigner SH](#)

Bigner SH. Cerebrospinal fluid (CSF) cytology. Current status and diagnostic applications. [J Neuropathol Exp Neurol 1992;51:235-45.](#)

46 - [Chamberlain MC](#)

Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. A guide to diagnosis and treatment. [Curr Opin Neurol 2000;13:641-8.](#)

47 - [Kim L](#)

Kim L, Glantz MJ. Neoplastic meningitis. [Curr Treat Options Oncol 2001;2:517-27.](#)

48 - [Cokgor I](#)

Cokgor I, Friedman AH, Friedman HS. Current options for the treatment of neoplastic meningitis. [J Neurooncol 2002;60:79-88.](#)

49 - [Garson JA](#)

Garson JA, Coakham HB, Kemshead JT, Brownell B, Harper EI, Allan P, Bourne S. The role of monoclonal antibodies in brain tumour diagnosis and cerebrospinal fluid (CSF) cytology. [J Neurooncol 1985;3:165-71.](#)

50 - [Glantz MJ](#)

Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, Cobb J, Mills P, Lekos A, et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer. Minimizing false-negative results. [Cancer 1998;82:733-9.](#)

51 - [Grossman SA](#)

Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. [Cancer Treat Rev 1999;25:103-19.](#)

52 - [Nakagawa H](#)

Nakagawa H, Kubo S, Murasawa A, Nakajima S, Nakajima Y, Izumoto S et al. Measurements of CSF biochemical tumor markers in patients with meningeal carcinomatosis and brain tumors. [J Neurooncol 1992;12:111-20.](#)

53 - [Ahmad A](#)

Ahmad A, Hart IR. Mechanisms of metastasis. [Crit Rev Oncol Hematol 1997;26:163-73.](#)

54 - [Duff SE](#)

Duff SE, Li C, Garland JM, Kumar S. CD105 is important for angiogenesis. Evidence and potential applications. [FASEB J 2003;17:984-92.](#)

55 - [Kannagi R](#)

Kannagi R, Izawa M, Koike T, Miyazaki K, Kimura N. Carbohydrate-mediated cell adhesion in cancer metastasis and angiogenesis. [Cancer Sci 2004;95:377-84.](#)

56 - [Mareel M](#)

Mareel M, Leroy A, Bracke M. Cellular and molecular mechanisms of metastasis as applied to carcinomatous meningitis. [J Neurooncol 1998;38:97-102.](#)

57 - [Kaplan JG](#)

Kaplan JG, DeSouza TG, Farkash A, Shafran B, Pack D, Rehman F, et al. Leptomeningeal metastases. Comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias. [J Neurooncol 1990;9:225-9.](#)

58 - [Oostenbrugge RJ van](#)

Oostenbrugge RJ van, Twijnstra A. Presenting features and value of diagnostic procedures in

leptomeningeal metastases. [Neurology 1999;53:382-5.](#)

59 - [Bach F](#)

Bach F, Bjerregaard B, Soletormos G, Bach FW, Horn T. Diagnostic value of cerebrospinal fluid cytology in comparison with tumor marker activity in central nervous system metastases secondary to breast cancer. [Cancer 1993;72:2376-82.](#)

60 - [Gajjar A](#)

Gajjar A, Fouladi M, Walter AW, Thompson SJ, Reardon DA, Merchant TE, et al. Comparison of lumbar and shunt cerebrospinal fluid specimens for cytologic detection of leptomeningeal disease in pediatric patients with brain tumors. [J Clin Oncol 1999;17:1825-8.](#)

61 - [Murray JJ](#)

Murray JJ, Greco FA, Wolff SN, Hainsworth JD. Neoplastic meningitis. Marked variations of cerebrospinal fluid composition in the absence of extradural block. [Am J Med 1983;75:289-94.](#)

62 - [Rogers LR](#)

Rogers LR, Duchesneau PM, Nunez C, Fishleder AJ, Weick JK, Bauer LJ, Boyett JM. Comparison of cisternal and lumbar CSF examination in leptomeningeal metastasis. [Neurology 1992;42:1239-41.](#)

63 - [Roos KL](#)

Roos KL. Lumbar puncture. [Semin Neurol 2003;23:105-14.](#)

64 - [Dux R](#)

Dux R, Kindler-Rohrborn A, Annas M, Faustmann P, Lennartz K, Zimmermann CW. A standardized protocol for flow cytometric analysis of cells isolated from cerebrospinal fluid. [J Neurol Sci 1994;121:74-8.](#)

65 - [Steele RW](#)

Steele RW, Marmer DJ, O'Brien MD, Tyson ST, Steele CR. Leukocyte survival in cerebrospinal fluid. [J Clin Microbiol 1986;23:965-6.](#)

66 - [Boogerd W](#)

Boogerd W, Vroom TM, Heerde P van, Brutel de la Riviere G, Peterse JL, Sande JJ van der. CSF cytology versus immunocytochemistry in meningeal carcinomatosis. [J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51:142-5.](#)

67 - [Bocking A](#)

Bocking A, Stockhausen J, Meyer-Ebrecht D. Towards a single cell cancer diagnosis. Multimodal and monocellular measurements of markers and morphology (5M). [Cell Oncol 2004;26:73-9.](#)

68 - [Carney DN](#)

Carney DN, Teeling M. Neuron-specific enolase. How useful as a cancer marker? [Eur J Cancer Clin Oncol 1988;24:825-8.](#)

69 - [Hovestadt A](#)

Hovestadt A, Henzen-Logmans SC, Vecht CJ. Immunohistochemical analysis of the cerebrospinal fluid for carcinomatous and lymphomatous leptomeningitis. [Br J Cancer 1990;62:653-4.](#)

70 - [Jorda M](#)

Jorda M, Ganjei-Azar P, Nadji M. Cytologic characteristics of meningeal carcinomatosis. Increased diagnostic accuracy using carcinoembryonic antigen and epithelial membrane antigen immunocytochemistry. [Arch Neurol 1998;55:181-4.](#)

71 - [Nakamura S](#)

Nakamura S, Nagano I, Yoshioka M, Onodera J, Nakamura H, Shimazaki S, et al. Immunocytochemical detection of tumor necrosis factor-alpha in infiltrating tumor cells in the cerebrospinal fluid from five patients with leptomeningeal carcinomatosis. [Acta Neurol Scand 1995;91:137-40.](#)

72 - [Oschmann P](#)

Oschmann P, Kaps M, Volker J, Dorndorf W. Meningeal carcinomatosis. CSF cytology, immunocytochemistry and biochemical tumor markers. [Acta Neurol Scand 1994;89:395-9.](#)

**73 - Cibas ES**

Cibas ES, Malkin MG, Posner JB, Melamed MR. Detection of DNA abnormalities by flow cytometry in cells from cerebrospinal fluid. [Am J Clin Pathol 1987;88:570-7.](#)

**74 - Kleinschmidt-DeMasters BK**

Kleinschmidt-DeMasters BK, Evans LC, Bitter MA, Shroyer AL, Shroyer KR. Part II. Telomerase expression in cerebrospinal fluid specimens as an adjunct to cytologic diagnosis. [J Neurol Sci. 1998;161:124-34.](#)

**75 - Oostenbrugge RJ van**

Oostenbrugge RJ van, Hopman AH, Lenders MH, Heerde P van, Arends JW, Ramaekers FC, Twijnstra A. Detection of malignant cells in cerebrospinal fluid using fluorescence in situ hybridization. [J Neuropathol Exp Neurol 1997;56:743-8.](#)

**76 - Oostenbrugge RJ van**

Oostenbrugge RJ van, 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.](#)

**77 - Swinkels DW**

Swinkels DW, de Kok JB, Hanselaar A, Lamers K, Boerman RH. Early detection of leptomeningeal metastasis by PCR examination of tumor-derived K-ras DNA in cerebrospinal fluid. [Clin Chem 2000;46:132-3.](#)

**78 - Aparicio A**

Aparicio A, Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. [Curr Neurol Neurosci Rep 2002;2:225-35.](#)

**79 - Hildebrand J**

Hildebrand J, Aoun M. Chronic meningitis: still a diagnostic challenge. [J Neurol 2003;250:653-60.](#)

**80 - Zanten AP van**

Zanten AP van, Twijnstra A, Ongerboer de Visser BW. Routine investigations of the CSF with special reference to meningeal malignancy and infectious meningitis. [Acta Neurol Scand 1988;77:210-4.](#)

**81 - Kolmel HW**

Kolmel HW. Cytology of neoplastic meningitis. [J Neurooncol 1998;38:121-5.](#)

**82 - Russack V**

Russack V, Kim S, Chamberlain MC. Quantitative cerebrospinal fluid cytology in patients receiving intracavitary chemotherapy. [Ann Neurol 1993;34:108-12.](#)

**83 - Chamberlain MC**

Chamberlain MC. Cytologically negative carcinomatous meningitis: usefulness of CSF biochemical markers. [Neurology 1998;50:1173-5.](#)

**84 - Grosu AL**

Grosu AL, Muacevic A, Weindl A, Hiller E, Dudel C, Wowra B. Hirnmetastasen und Meningeosis carcinomatosa. In: Tumorzentrum München. Manual Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks. München: Tumorzentrum München; 2001. p.142-8.

**85 - Bach F**

Bach F, Soletormos G, Dombernowsky P. Tissue polypeptide antigen activity in cerebrospinal fluid. A marker of central nervous system metastases of breast cancer. [J Natl Cancer Inst 1991;83:779-84.](#)

**86 - Blaney SM**

Blaney SM, Popleck DG. Neoplastic meningitis: diagnosis and treatment considerations. [Med Oncol 2000;17:151-62.](#)

**87 - Klee GG**

Klee GG, Tallman RD, Goellner JR, Yanagihara T. Elevation of carcinoembryonic antigen in cerebrospinal fluid among patients with meningeal carcinomatosis. [Mayo Clin Proc 1986;61:9-13.](#)

**88 - Malkin MG**

Malkin MG, Posner JB. Cerebrospinal fluid tumor markers for the diagnosis and management of leptomeningeal metastases. [Eur J Cancer Clin Oncol 1987;23:1-4.](#)

**89 - Zanten AP van**

Zanten AP van, Twijnstra A, Hart AA, Ongerboer de Visser BW. Cerebrospinal fluid lactate dehydrogenase activities in patients with central nervous system metastases. [Clin Chim Acta 1986;161:259-68.](#)

**90 - Beratis NG**

Beratis NG, Eliopoulou MI, Syrogiannopoulos GA. Beta-glucuronidase in the diagnosis of bacterial meningitis and response to treatment. [Acta Paediatr 2003;92:1272-6.](#)

**91 - Flier M van der**

Flier M van der, Stockhammer G, Vonk GJ, Nikkels PG, Diemen-Steenvoorde RA van, Vlist GJ van der, et al. Vascular endothelial growth factor in bacterial meningitis. Detection in cerebrospinal fluid and localization in postmortem brain. [J Infect Dis 2001;183:149-53.](#)

**92 - Lopez-Cortes LF**

Lopez-Cortes LF, Marquez-Arbizu R, Jimenez-Jimenez LM, Jimenez-Mejias E, Caballero-Granado FJ, Rey-Romero C, et al. Cerebrospinal fluid tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta, interleukin-6, and interleukin-8 as diagnostic markers of cerebrospinal fluid infection in neurosurgical patients. [Crit Care Med 2000;28:215-9.](#)

**93 - Stockhammer G**

Stockhammer G, Poewe W, Burgstaller S, Deisenhammer F, Muigg A, Kiechl S, et al. Vascular endothelial growth factor in CSF. A biological marker for carcinomatous meningitis. [Neurology 2000;54:1670-6.](#)

**94 - Bratasz A**

Bratasz A, Kuter I, Konior R, Goscinski I, Lukiewicz S. Nitric oxide as a prognostic marker for neurological diseases. [Antioxid Redox Signal 2004;6:613-7.](#)

**95 - Fujimaki T**

Fujimaki T, Mishima K, Asai A, Tabuchi K, Kobayashi M, Suzuki I, Kirino T. Levels of beta-human chorionic gonadotropin in cerebrospinal fluid of patients with malignant germ cell tumor can be used to detect early recurrence and monitor the response to treatment. [Jpn J Clin Oncol 2000;30:291-4.](#)

**96 - Seregni E**

Seregni E, Massimino M, Nerini Molteni S, Pallotti F, van der Hiel B, Cefalo G, et al. Serum and cerebrospinal fluid human chorionic gonadotropin (hCG) and alpha-fetoprotein (AFP) in intracranial germ cell tumors. [Int J Biol Markers 2002;17:112-8.](#)

**97 - Kaye SB**

Kaye SB, Bagshawe KD, McElwain TJ, Peckham MJ. Brain metastases in malignant teratoma. A review of four years' experience and an assessment of the role of tumour markers. [Br J Cancer 1979;39:217-23.](#)

**98 - Nakagawa H**

Nakagawa H, Murasawa A, Nakajima S, Nakajima Y, Isomoto S. Diagnosis and treatment of patients with meningeal carcinomatosis. [J Neurooncol 1992;13:81-9.](#)

**99 - Smith DB**

Smith DB, Howell A, Harris M, Bramwell BH, Sellwood RA. Carcinomatous meningitis associated with infiltrating lobular carcinoma of the breast. [Eur J Surg Oncol 1985;11\(1\):33-6.](#)

**100 - Chamberlain MC**

Chamberlain MC, Kormanik PA. Prognostic significance of coexistent bulky metastatic central nervous system disease in patients with leptomeningeal metastases. [Arch Neurol 1997;54:1354-68.](#)

**101 - Seute T**

Seute T, Twijnstra A. Leptomeningeal metastasis in 432 consecutive patients with small cell lung

carcinoma. *Cancer* 2005; in press.

**102 - Chamberlain MC**

Chamberlain MC, Tsao-Wei D, Groshen S. Neoplastic meningitis related encephalopathy. Prognostic significance. [Neurology 2004;63:2159-61.](#)

**103 - Jagiello-Gruszfeld AI**

Jagiello-Gruszfeld AI, Rudnicka H, Niwinska A, Mioduszezowska O, Pienkowski TJ. Clinical symptoms and prognostic factors in breast cancer-related carcinomatous meningitis. *Nowotwory* 2002;52:5-402.

**104 - Lee JL**

Lee JL, Kang YK, Kim TW, Chang HM, Lee GW, Ryu MH et al. Leptomeningeal carcinomatosis in gastric cancer. [J Neurooncol 2003;66:167-74.](#)

**105 - Herrlinger U**

Herrlinger U, Wiendl H, Renninger M, Forschler H, Dichgans J, Weller M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in leptomeningeal metastasis. Diagnostic and prognostic value. [Br J Cancer 2004;91:219-24.](#)

**106 - Boogerd W**

Boogerd W, Dorresteyn LDA, Sande JJ van der, Gast GC de, Bruning PF. Response of leptomeningeal metastases from breast cancer to hormonal therapy. [Neurology 2000;55:117-9.](#)

**107 - Jayson GC**

Jayson GC, Howell A. Carcinomatous meningitis in solid tumours. [Ann Oncol 1996;7:773-86.](#)

**108 - Fizazi K**

Fizazi K, Asselain B, Vincent-Salomon A, Jouve M, Dieras V, Palangie T, et al. Meningeal carcinomatosis in patients with breast carcinoma. Clinical features, prognostic factors, and results of a high-dose intrathecal methotrexate regimen. [Cancer 1996;77:1315-23.](#)

**109 - Chamberlain MC**

Chamberlain MC. Leptomeningeal metastases. A review of evaluation and treatment. [J Neurooncol 1998;37:271-84.](#)

**110 - Esteva FJ**

Esteva FJ, Soh LT, Holmes FA, Plunkett W, Meyers CA, Forman AD et al. Phase II trial and pharmacokinetic evaluation of cytosine arabinoside for leptomeningeal metastases from breast cancer. [Cancer Chemother Pharmacol 2000;46:382-86.](#)

**111 - Gomori JM**

Gomori JM, Heching N, Siegal T. Leptomeningeal metastases. Evaluation by gadolinium enhanced spinal magnetic resonance imaging. [J Neurooncol 1998;36:55-60.](#)

**112 - Siegal T**

Siegal T, Lossos A, Pfeiffer MR. Leptomeningeal metastases. Analysis of 31 patients with sustained off-therapy response following combined-modality therapy. [Neurology 1994;44:1463-9.](#)

**113 - Grossman SA**

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.](#)

**114 - Boogerd W**

Boogerd W, Bent MJ van den, Koehler PJ, Heimans JJ, Sande JJ van der, 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.](#)

**115 - Buckner JC**

Buckner JC, Peethambaram PP, Smithson WA, Groover RV, Schomberg PJ, Kimmell 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.](#)

116 - Bokstein F

Bokstein F, Löss A, Siegal T. Leptomeningeal metastases from solid tumors: a comparison of two prospective series treated with and without intra-cerebrospinal fluid chemotherapy. [Cancer 1998;82:1756-1763](#)

117 - Glantz MJ

Glantz MJ, Cole BF, Recht L, Akerley W, Mills P, Saris S et al. High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer. Is intrathecal chemotherapy necessary? [J Clin Oncol 1998;16:1561-7.](#)

118 - Giglio P

Giglio P, Tremont-Lukats IW, Groves MD. Response of neoplastic meningitis from tumors to oral capecitabine. [J Neurooncol 2003;65:167-72.](#)

119 - Ozdogan M

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.](#)

120 - Grossman SA

Grossman SA, Trump DL, Chen DC, Thompson G, Camargo EE. Cerebrospinal fluid flow abnormalities in patients with neoplastic meningitis. An evaluation using 111indium-DTPA ventriculography. [Am J Med 1982;73:641-7.](#)

121 - Glantz MJ

Glantz MJ, Hall WA, Cole BF, Chozick BS, Shannon CM, Wahlberg L et al. Diagnosis, management, and survival of patients with leptomeningeal cancer based on cerebrospinal fluid-flow status. [Cancer 1995;75:2919-31.](#)

122 - Chamberlain MC

Chamberlain MC, Kormanik PR. Carcinomatous meningitis secondary to breast cancer. Predictors of response to combined modality therapy. [J Neurooncol 1997;35:55-64.](#)

123 - Hitchins RN

Hitchins RN, Bell DR, Woods RL, Levi JA. A prospective randomized trial of single-agent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis. [J Clin Oncol 1987;5:1655-62.](#)

124 - Theodore WH

Theodore WH, Gendelman S. Meningeal carcinomatosis. [Arch Neurol 1981;38:696-9.](#)

125 - Grant R

Grant R, Naylor B, Greenberg HS, Junck L. Clinical outcome in aggressively treated meningeal carcinomatosis. [Arch Neurol 1994;51:457-61.](#)

126 - Yap HY

Yap HY, Yap BS, Rasmussen S, Levens ME, Hortobagyi GN, Blumenschein GR. Treatment for meningeal carcinomatosis in breast cancer. [Cancer 1982;50:219-22.](#)

127 - Hermann B

Hermann B, Hultenschmidt B, Sautter-Bihl ML. Radiotherapy of the neuroaxis for palliative treatment of leptomeningeal carcinomatosis. [Strahlenther Onkol 2001;177:195-9.](#)

128 - Giannone L

Giannone L, Greco FA, Hainsworth JD. Combination intraventricular chemotherapy for meningeal neoplasia. [J Clin Oncol 1986;4:68-73.](#)

129 - Shapiro WR

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.](#)

**130 - [Kim S](#)**

Kim S, Chatelut E, Kim JC, Howell SB, Cates C, Kormanik PA et al. Extended CSF cytarabine exposure following intrathecal administration of DTC 101. [J Clin Oncol 1993;11:2186-93.](#)

**131 - [Glantz MJ](#)**

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.](#)

**132 - [Jaeckle KA](#)**

Jaeckle KA, Phuphanich S, Bent MJ, Aiken R, Batchelor T, Campbell T et al. Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow-release formulation of cytarabine. [Br J Cancer 2001;84:157-63.](#)

**133 - [Shapiro WR](#)**

Shapiro WR, Posner JB, Ushio Y, Chemik NL, Young DF. Treatment of meningeal neoplasms. [Cancer Treat Rep 1977;61:733-43.](#)

**134 - [Ongerboer de Visser BW](#)**

Ongerboer de Visser BW, Somers R, Nooyen WH, Heerde P van, Hart AA, McVie JG. Intraventricular methotrexate therapy of leptomeningeal metastasis from breast carcinoma. [Neurology 1983;33:1565-72.](#)

**135 - [Stewart DJ](#)**

Stewart DJ, Maroun JA, Hugenholtz H, Benoit B, Girard A, Richard M, et al. Combined intraomaya methotrexate, cytosine arabinoside, hydrocortisone and thio-TEPA for meningeal involvement by malignancies. [J Neurooncol 1987;5:315-22.](#)

**136 - [Orlando L](#)**

Orlando L, Curigliano G, Colleoni M, Fazio N, Nole F, Martinelli G et al. Intrathecal chemotherapy in carcinomatous meningitis from breast cancer. [Anticancer Res 2002;22:3057-9.](#)

**137 - [Jaeckle KA](#)**

Jaeckle KA, Batchelor T, O'Day SJ, Phuphanich S, New P, Lesser G et al. An open label trial of sustained-release cytarabine (DepoCyt) for the intrathecal treatment of solid tumor neoplastic meningitis. [J Neurooncol 2002;57:231-9.](#)

**138 - [Chamberlain MC](#)**

Chamberlain MC. Radioisotope CSF flow studies in leptomeningeal metastases. [J Neurooncol 1998;38:135-40.](#)

**139 - [Chamberlain MC](#)**

Chamberlain MC, Kormanik PA. Prognostic significance of 111indium-DTPA CSF flow studies in leptomeningeal metastases. [Neurology 1996;46:1674-7.](#)

**140 - [Mason WP](#)**

Mason WP, Yeh SD, DeAngelis LM. 111Indium-diethylenetriamine pentaacetic acid cerebrospinal fluid flow studies predict distribution of intrathecally administered chemotherapy and outcome in patients with leptomeningeal metastases. [Neurology 1998;50:438-44.](#)

**141 - [Siegal T](#)**

Siegal T. Leptomeningeal metastases. Rationale for systemic chemotherapy or what is the role of intra-CSF-chemotherapy? [J Neurooncol 1998;38:151-7.](#)

**142 - [Obbens EA](#)**

Obbens EA, Feun LG, Leavens ME, Savaraj N, Stewart DJ, Gutterman JU. Phase I clinical trial of intralesional or intraventricular leukocyte interferon for intracranial malignancies. [J Neurooncol 1985;3:61-7.](#)

**143 - [Lishner M](#)**



Lishner M, Perrin RG, Feld R, Messner HA, Tuffnell PG, Elhakim T, et al. Complications associated with Ommaya reservoirs in patients with cancer. The Princess Margaret Hospital experience and a review of the literature. [Arch Intern Med 1990;150:173-6.](#)

144 - Chamberlain MC

Chamberlain MC, Kormanik PA, Barba D. Complications associated with intraventricular chemotherapy in patients with leptomeningeal metastases. [J Neurosurg 1997;87:694-9.](#)

145 - Trump DL

Trump DL, Grossman SA, Thompson G, Murray K, Wharam M. Treatment of neoplastic meningitis with intraventricular thiotepa and methotrexate. [Cancer Treat Rep 1982;66:1549-51.](#)

146 - Watterson J

Watterson J, Toogood I, Nieder M, Morse M, Friedrich S, Lee Y, et al. Excessive spinal cord toxicity from intensive central nervous system-directed therapies. [Cancer 1994;74:3034-41.](#)

147 - Cole BF

Cole BF, Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Mackowiak JI. Quality-of-life-adjusted survival comparison of sustained-release cytosine arabinoside versus intrathecal methotrexate for treatment of solid tumor neoplastic meningitis. [Cancer 2003;97:3053-60.](#)

148 - Profylaxe met antimicrobiële middelen

Profylaxe met antimicrobiële middelen. In: Schippers EF, Visser LG, Bernards AT, et al., redacteurs. Antimicrobiële Therapie, editie 10. Leiden: Afdeling Infectieziekten LUMC; 2004. p.118-39.

149 - Ek B van

Ek B van, Dijkmans BA, Dulken H van, Furth R van. Antibiotic prophylaxis in craniotomy. A prospective double-blind placebo controlled study. [Scan J Infect Dis 1988;20:633-9.](#)

150 - Choksey MS

Choksey MS, Malik IA. Zero tolerance to shunt infections. Can it be achieved? [J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:87-91.](#)

151 - Zettner J

Zettner J, Gilsbach J, Felder T. Antibiotic prophylaxis in cerebrospinal fluid shunting. A prospective randomized trial in 129 patients. [Neurosurg Rev 1995;18:169-72.](#)

152 - Coakham HB

Coakham HB, Richardson RB, Davies AG, Bourne SP, Eckert H, Kemshead JT. Neoplastic meningitis from a pineal tumour treated by antibody-guided irradiation via the intrathecal route. [Br J Neurosurg 1988;2:199-209.](#)

153 - Voorkeurstherapie bij infecties: meningitis

Voorkeurstherapie bij infecties: meningitis. In: Schippers EF, Visser LG, Bernards AT, et al., redacteurs. Antimicrobiële Therapie, editie 10. Leiden: Afdeling Infectieziekten LUMC; 2004. p.19-21.

154 - Omuro AM

Omuro AM, Lallana EC, Bilsky MH, DeAngelis LM. Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeningeal metastasis. [Neurology 2005;64:1625-7.](#)

155 - Abacioglu U

Abacioglu U, Uzel O, Sengoz M, Turkan S, Ober A. Medulloblastoma in adults. Treatment results and prognostic factors. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:855-60.](#)

156 - Brandes AA

Brandes AA, Ermani M, Amista P, Basso U, Vastola F, Gardiman M, et al. The treatment of adults with medulloblastoma. A prospective study. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:755-61.](#)

157 - Guyotat J

Guyotat J, Signorelli F, Desme S, Frappaz D, Madarassy G, Montange MF, et al. Intracranial

ependymomas in adult patients. Analyses of prognostic factors. [J Neurooncol 2002;60:255-68.](#)

**158 - Greenberg HS**

Greenberg HS, Chamberlain MC, Glantz MJ, Wang S. Adult medulloblastoma. Multiagent chemotherapy. [Neuro-oncol 2001;3:29-34.](#)

**159 - Evans AE**

Evans AE, Jenkin RD, Sposto R, Ortega JA, Wilson CB, Wara W, et al. The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. [J Neurosurg 1990;72:572-82.](#)

**160 - Taylor RE**

Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, Weston CL, Ellison D, Ironside J, et al. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma. The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. [J Clin Oncol 2003;21:1581-91.](#)

**161 - Zeltzer PM**

Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children. Conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. [J Clin Oncol 1999;17:832-45.](#)

**162 - Tait DM**

Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJ, Lemerle J, Morris-Jones P. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma. The first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I). [Eur J Cancer 1990;26:464-9.](#)

**163 - Bailey CC**

Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, Jones M, Round C, Brown J, et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II. [Med Pediatr Oncol 1995;25:166-78.](#)

**164 - Kortmann RD**

Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B, Mittler U, Urban C, Budach V, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood. Results of the German prospective randomized trial HIT '91. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:269-79.](#)

**165 - Paulino AC**

Paulino AC, Cha DT, Barker JL Jr, Lo S, Manera RB. Patterns of failure in relation to radiotherapy fields in supratentorial primitive neuroectodermal tumor. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:1171-6.](#)

**166 - Chang CH**

Chang CH, Housepian EM, Herbert C Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. [Radiology 1969;93:1351-9.](#)

**167 - Chamberlain MC**

Chamberlain MC, Khatibi S, Kim JC, Howell SB, Chatelut E, Kim S. Treatment of leptomeningeal metastasis with intraventricular administration of depot cytarabine (DTC 101). A phase I study. [Arch Neurol 1993;50:261-4.](#)

**168 - Schild SE**

Schild SE, Nisi K, Scheithauer BW, Wong WW, Lyons MK, Schomberg PJ, Shaw EG. The results of radiotherapy for ependymomas. The Mayo Clinic experience. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:953-8.](#)

**169 - Vanuytsel LJ**

Vanuytsel LJ, Bessell EM, Ashley SE, Bloom HJ, Brada M. Intracranial ependymoma. Long-term results of a policy of surgery and radiotherapy. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:313-9.](#)

**170 - McLaughlin MP**

McLaughlin MP, Marcus RB Jr, Buatti JM, McCollough WM, Mickle JP, Kedar A, et al. Ependymoma. Results, prognostic factors and treatment recommendations. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:845-50.](#)

**171 - Taylor RE**

Taylor RE. Review of radiotherapy dose and volume for intracranial ependymoma. [Pediatr Blood Cancer 2004;42:457-60.](#)

**172 - Paulino AC**

Paulino AC. Radiotherapeutic management of intracranial ependymoma. [Pediatr Hematol Oncol 2002;19:295-308.](#)

**173 - Pollack IF**

Pollack IF, Gerszten PC, Martinez AJ, Lo KH, Shultz B, Albright AL, et al. Intracranial ependymomas of childhood. Long-term outcome and prognostic factors. [Neurosurgery 1995;37:655-66.](#)

**174 - Oya N**

Oya N, Shibamoto Y, Nagata Y, Negoro Y, Hiraoka M. Postoperative radiotherapy for intracranial ependymoma. Analysis of prognostic factors and patterns of failure. [J Neurooncol 2002;56:87-94.](#)

**175 - Grill J**

Grill J, Le Deley MC, Gambarelli D, Raquin MA, Couanet D, Pierre-Kahn A, et al. Postoperative chemotherapy without irradiation for ependymoma in children under 5 years of age. A multicenter trial of the French Society of Pediatric Oncology. [J Clin Oncol 2001;19:1288-96.](#)

**176 - Paulino AC**

Paulino AC. The local field in infratentorial ependymoma. Does the entire posterior fossa need to be treated? [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49:757-61.](#)

**177 - Chamberlain MC**

Chamberlain MC. Treatment of intracranial metastatic esthesioneuroblastoma. [Cancer 2002;95:243-8.](#)

**178 - Aoyama H**

Aoyama H, Shirato H, Ikeda J, Fujieda K, Miyasaka K, Sawamura Y. Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors. [J Clin Oncol 2002;20:857-65.](#)

**179 - Cho BK**

Cho BK, Wang KC, Nam DH, Kim DG, Jung HW, Kim HJ, et al. Pineal tumors. Experience with 48 cases over 10 years. [Childs Nerv Syst 1998;14:53-8.](#)

**180 - Calaminus G**

Calaminus G, Bamberg M, Jurgens H, Kortmann RD, Sorensen N, Wiestler OD, Gobel U. Impact of surgery, chemotherapy and irradiation on long term outcome of intracranial malignant non-germinomatous germ cell tumors. Results of the German Cooperative Trial MAKEI 89. [Klin Padiatr 2004;216:141-9.](#)

**181 - Dearnaley DP**

Dearnaley DP, A'Hern RP, Whittaker S, Bloom HJ. Pineal and CNS germ cell tumors. Royal Marsden Hospital experience 1962-1987. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;18:773-81.](#)

**182 - Matsutani M: Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group**

Matsutani M; Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group. Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors--the Japanese experience. [J Neurooncol 2001;54:311-6.](#)

**183 - Schild SE**

Schild SE, Scheithauer BW, Schomberg PJ, Hook CC, Kelly PJ, Frick L, et al. Pineal parenchymal tumors. Clinical, pathologic, and therapeutic aspects. [Cancer 1993;72:870-80.](#)

**184 - Kondziolka D**

Kondziolka D, Hadjipanayis CG, Flickinger JC, Lunsford LD. The role of radiosurgery for the treatment of pineal parenchymal tumors. [Neurosurgery 2002;51:880-9.](#)

185 - Gururangan S

Gururangan S, McLaughlin C, Quinn J, Rich J, Reardon D, Halperin EC, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in children and adults with newly diagnosed pineoblastomas. [J Clin Oncol 2003;21:2187-91.](#)

186 - Witham TF

Witham TF, Fukui MB, Meltzer CC, Burns R, Kondziolka D, Bozik ME. Survival of patients with high grade glioma treated with intrathecal thiotriethylenephosphoramidate for ependymal or leptomeningeal gliomatosis. [Cancer 1999;86:1347-53.](#)

187 - Projectgroep digitale palliatieve richtlijnen

Projectgroep digitale palliatieve richtlijnen. Richtlijn misselijkheid en braken. Internet site van de integrale kankercentra 2005. Beschikbaar via: <http://www.oncoline.nl> . Geraadpleegd 2005 juni 28.

188 - American Psychiatric Association

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV, editie 4. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.

189 - Richtlijncommissie delirium van de Commissie Kwaliteitszorg van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie

Richtlijncommissie delirium van de Commissie Kwaliteitszorg van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Richtlijn Delirium. Internet site van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2005. Beschikbaar via: <http://www.cbo.nl> . Geraadpleegd 2005 juni 28.

190 - American Psychiatric Association

American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. [American Journal of Psychiatry 1999;156\(Suppl\):1-20.](#)

191 - Cole MG

Cole MG. Delirium. Effectiveness of systematic interventions. [Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 1999;10:406-11.](#)

192 - Conn DK

Conn DK, Lief S. Diagnosing and managing delirium in the elderly. [Canadian Family Physician 2001;47:101-8.](#)

193 - Beleidsgroep NPK

Beleidsgroep NPK. Nationaal Programma Kankerbestrijding 2005-2010; Deel I: Visie en Samenvatting; Deel II: Rapportages van de Werkgroepen. Den Haag: Vereniging van Integrale Kankercentra, Zorgverzekeraars Nederland, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; 2004.

194 - Roode RP de

Roode RP de, Witmer JM, Wigtersma L. Een moeilijke wet. Artsen over de implementatie van de WGBO. Medisch Contact 2003;58:1661.

195 - Fellowes D

Fellowes D, Wilkinson S, Moore P. Communication skills training for health care professionals working with cancer patients, their families and/or carers. [Cochrane Database Syst Rev 2004:CD003751.](#)

196 - Stewart MA

Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes. A review. [CMAJ 1995;152:1423-33.](#)

197 - Cunningham AJ

Cunningham AJ, Lockwood GA, Edmonds CV. Which Cancer Patients Benefit Most from a Brief, Group, Coping Skills Program. [International Journal of Psychiatry in Medicine 1993;23:383-98.](#)

198 - Meyer TJ

Meyer TJ, Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients. A meta-analysis of

randomized experiments. [Health Psychol 1995;14:101-8.](#)

**199 - Devine EC**

Devine EC, Westlake SK. The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer. Meta-analysis of 116 studies. [Oncol Nurs Forum 1995;22:1369-81.](#)

**200 - Newell SA**

Newell SA, Sanson-Fisher RW, Savolainen NJ. Systematic review of psychological therapies for cancer patients. Overview and recommendations for future research. [J Natl Cancer Inst 2002;94:558-84.](#)

**201 - Löwe B**

Löwe B, Gräfe K, Kroenke K, Zipfel S, Quenter A, Wild B, et al. Predictors of psychiatric comorbidity in medical outpatients. [Psychosom Med 2003;65:764-70.](#)

**202 - Rehse B**

Rehse B, Pukrop R. Effects of psychosocial interventions on quality of life in adult cancer patients. Meta analysis of 37 published controlled outcome studies. [Patiënt Educ Couns 2003;50:179-86.](#)

**203 - Clark MM**

Clark MM, Bostwick JM, Rummans TA. Group and Individual Treatment Strategies for Distress in Cancer Patients. [Mayo Clin Proc 2003;78:1538-43.](#)

**204 - Zimmer JG**

Zimmer JG, Groth-Juncker A, McCusker J. A randomized controlled study of a home health care team. [Am J Public Health 1985;75:134-41.](#)

**205 - Smeenk FW**

Smeenk FW, de Witte LP, Haastregt JC van, Schipper RM, Biezemans HP, Crebolder HF. Transmural care of terminal cancer patients. Effects on the quality of life of direct caregivers. [Nurs Res 1998;47:129-36.](#)

**206 - Bach F**

Bach F, Bach FW, Pedersen AG, Larsen PM, Dombrowsky P. Creatine kinase-BB in the cerebrospinal fluid as a marker of CNS metastases and leptomeningeal carcinomatosis in patients with breast cancer. [Eur J Cancer Clin Oncol 1989;25:1703-9.](#)

**207 - DeAngelis LM**

DeAngelis LM, Posner JB. Telomerase activity in brain and leptomeningeal metastases. [J Neurol Sci 1998;161:114-5.](#)

**208 - Moseley RP**

Moseley RP, Oge K, Shafqat S, Moseley CM, Sullivan NM, Badley RA, et al. HMFG1 antigen. A new marker for carcinomatous meningitis. [Int J Cancer 1989;44:440-4.](#)

**209 - Nagai A**

Nagai A, Terashima M, Harada T, Shimode K, Takeuchi H, Murakawa Y, et al. Cathepsin B and H activities and cystatin C concentrations in cerebrospinal fluid from patients with leptomeningeal metastasis. [Clin Chim Acta 2003;329:53-60.](#)

**210 - Newton HB**

Newton HB, Fleisher M, Schwartz MK, Malkin MG. Glucosephosphate isomerase as a CSF marker for leptomeningeal metastasis. [Neurology 1991;41:395-8.](#)

**211 - Siegal T**

Siegal T, Ovadia H, Yatsiv I, Abramsky O. CSF myelin basic protein levels in leptomeningeal metastases. Relationship to disease activity. [J Neurol Sci 1987;78:165-73.](#)

**212 - Soletormos G**

Soletormos G, Bach F. Tissue polypeptide-specific antigen (TPS) concentrations in cerebrospinal fluid in patients with breast cancer metastases in the central nervous system. [Clin Chem Lab Med 2001;39:170-2.](#)

**213 - Twijnstra A**

Twijnstra A, Nooyen WJ, van Zanten AP, Hart AA, Ongerboer de Visser BW. Cerebrospinal fluid carcinoembryonic antigen in patients with metastatic and nonmetastatic neurological diseases. [Arch Neurol 1986;43:269-72.](#)

**214 - Twijnstra A**

Twijnstra A, van Zanten AP, Nooyen WJ, Ongerboer de Visser BW. Sensitivity and specificity of single and combined tumour markers in the diagnosis of leptomeningeal metastasis from breast cancer. [J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986;49:1246-50.](#)

**215 - Twijnstra A**

Twijnstra A, Ongerboer de Visser BW, van Zanten AP, Hart AA, Nooyen WJ. Serial lumbar and ventricular cerebrospinal fluid biochemical marker measurements in patients with leptomeningeal metastases from solid and hematological tumors. [J Neurooncol 1989;7:57-63.](#)

**216 - Gutin PH**

Gutin PH, Levi JA, Wiernik PH, Walker MD. Treatment of malignant meningeal disease with intrathecal thiotepa. A phase II study. [Cancer Treat Rep 1977;61:885-7.](#)

**217 - Sause WT**

Sause WT, Crowley J, Eyre HJ, Rivkin SE, Pugh RP, Quagliana JM, et al. Whole brain irradiation and intrathecal methotrexate in the treatment of solid tumor leptomeningeal metastases--a Southwest Oncology Group study. [J Neurooncol 1988;6:107-12.](#)

**218 - Chamberlain MC**

Chamberlain MC, Kormanik P. Carcinoma meningitis secondary to non-small cell lung cancer. Combined modality therapy. [Arch Neurol 1998;55:506-12.](#)

**219 - Chamberlain MC**

Chamberlain MC. A phase II trial of intra-cerebrospinal fluid alpha interferon in the treatment of neoplastic meningitis. [Cancer 2002;94:2675-80.](#)

# Bijlagen

## 1. Uitgangsvragen

*Datum Goedkeuring: 2006-01-12 Verantwoording: Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO) Versie: 1.0 Type: richtlijn*

### Hoofdstuk 1. Epidemiologie en etiologie

Wat is de incidentie van LM per tumorsoort?

Wat is de verwachting wat betreft incidentie voor de komende jaren?

Zijn er patiënt - en ziektekenmerken die de kans op LM verhogen?

Wordt de kans op LM beïnvloed door eerdere behandelingen?

Komen LM bij voorkeur in bepaalde ziektestadia voor?

Hoe vaak zijn LM geïsoleerd en hoe vaak voorkomend in combinatie met hersenmetastasen?

### Hoofdstuk 2. Diagnostiek

Wanneer mag je de diagnose LM stellen?

Kan MRI de cerebrospinale liquor-cytologie vervangen of dienen beide methoden te worden ingezet?

Is liquor-onderzoek absoluut noodzakelijk voor het stellen van de diagnose LM?

#### *Kliniek*

Welke symptomen/verschijnselen zijn karakteristiek voor LM?

Beeldvormende diagnostiek

Welke MRI-techniek moet worden uitgevoerd?

Wat zijn MRI-kenmerken van LM?

Welk deel van het CZS dient te worden onderzocht; de schedelinhoud en/of het spinale kanaal?

Wat is de differentiaal-diagnose van MRI-afwijkingen zoals te zien bij LM?

Wat is de sensitiviteit en specificiteit van MRI ten aanzien van LM?

Kan men eventueel volstaan met CT-scan onderzoek, wat zijn de sensitiviteit en specificiteit van CT, en wat zijn de CT-kenmerken van LM?

#### *Liquor-diagnostiek*

Is cytologisch onderzoek voldoende?

Is één tumorcel voldoende voor de cytologische diagnose LM?

Is standaardonderzoek van de liquor (drukmeting, celgetal, glucose, totaal eiwit, cytologie) voldoende?

Als de liquor geheel normaal is, wat is dan de kans op LM? Dient dan een tweede lumbaalpunctie of dienen eventueel lumbaalpuncties te worden uitgevoerd?

Wat zijn de belangrijkste factoren voor de sensitiviteit van het cytologisch onderzoek?

Is bij negatieve lumbale liquor-cytologie een suboccipitale of laterale cervicale punctie zinvol, en zo ja onder welke omstandigheden?

Is aanvullend immuuncytochemisch en/of moleculair genetisch onderzoek zinvol?

Is aanvullend klinisch chemisch merkeronderzoek zinvol?

Is de primaire tumor(locatie en/of soort) van invloed op het vinden van tumorcellen in de liquor?

Binnen welke periode na operatie van een primaire CZS-tumor kunnen tumorcellen in de liquor circuleren en is liquor derhalve vals-positief?

Is follow-up onderzoek van de liquor zinvol als monitoring van het ziektebeloop?

Is chemotherapie-meningitis met liquor-onderzoek goed te onderscheiden van infectieuze meningitis of neoplastische meningitis?

Mag bij een negatief cytologisch liquor-onderzoek op grond van overige liquor-bevindingen de waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld worden?

### Hoofdstuk 3. Prognostische factoren

Hoe is het spontane beloop en zijn er prognostische factoren die invloed hebben op het beloop en derhalve van belang voor diagnostisch en behandelingsbeleid?

Is de Karnofsky Performance Score (KPS) van belang?

Wat is de invloed van het geslacht?

Wordt de prognose beïnvloed door de aard van de primaire tumor?

Is de prognose van LM bij lobulair mammacarcinoom anders dan bij ductaal mammacarcinoom?

Is de prognose gunstiger indien de primaire tumor niet bekend is?

Is de prognose ongunstiger bij tevens aanwezige hersenmetastasen? Idem voor epidurale en systemische metastasen?  
Wordt de prognose beïnvloed door de duur van neurologische klachten en verschijnselen?  
Wordt de prognose beïnvloed door de lokalisatie van LM (supratentorieel, hersenzenuwen en/of spinaal)?  
Is een hoog liquor-eiwit een ongunstige prognostische factor?  
Is een laag liquor-glucose een ongunstige prognostische factor?  
Welke neuropsychiatrische symptomen (qua soort of qua ernst) maken dat van behandeling dient te worden afgezien?

#### Hoofdstuk 4. Behandeling van leptomeningeale metastasen van extracraniële solide tumoren.

Wie komt voor welke behandeling in aanmerking?  
Wanneer dient de afweging gemaakt te worden of behandeling van LM zal worden geadviseerd of dat alleen 'support' worden geboden?  
Wat zijn de behandelingsmogelijkheden (palliatief/anti-neoplastisch) en is effectiviteit daarvan aangetoond?  
Hoe lang dient behandeling te worden voortgezet; wanneer dient behandeling aangepast, veranderd of gestaakt te worden?  
Hoe dient de effectiviteit van de behandeling te worden geëvalueerd; is monitoring van de liquor zinvol?  
Wat is het effect van de behandeling op kwaliteit van leven en overleving?  
Is de behandeling van LM van primaire CZS-tumoren anders dan van extracraniële maligniteiten?  
Is de behandeling anders bij combinatie hersenmetastasen en LM?

##### *Systemische therapie*

Wat is de effectiviteit qua neurologische kliniek en overleving?  
Wat is de toxiciteit van systemische therapie?  
Wat is de toxiciteit van systemische therapie in combinatie met intrathecale chemotherapie en/of radiotherapie?

##### *Radiotherapie*

Wanneer dient behandeling met radiotherapie plaats te vinden?  
Wat is de effectiviteit van radiotherapie bij LM?  
Wat dient het doelgebied van de bestraling te zijn?  
Wat dient de radiotherapiedosis te zijn?  
Wat is de toxiciteit van radiotherapie?  
Wat is de toxiciteit van radiotherapie in combinatie met chemotherapie?  
Intrathecale chemotherapie  
Wat is de effectiviteit qua neurologische kliniek en overleving?  
Welk cytostaticum geniet de voorkeur, en wat is het doseringsschema?  
Dient intrathecale chemotherapie gecombineerd te worden met corticosteroïden; dienen deze intrathecally of systemisch worden toegediend?  
Is een liquor-flowscaan nodig; wat is de relevantie van een liquor-flowblokkade?  
Wat is de toxiciteit van intrathecale chemotherapie?  
Wat is de toxiciteit van intrathecale chemotherapie in combinatie met radiotherapie; idem in combinatie met systemische therapie?

##### *Neurochirurgie*

Dient bij plaatsing van een Ommaya-reservoir profylactisch antibiotica gegeven te worden? Zo ja, welke?  
Wat is het risico en welke behandeling dient gegeven te worden bij infectie van het Ommaya-reservoir cq. infectieuze hydrocefalus?  
Dient hydrocefalus behandeld te worden en zo ja, hoe?  
Wat is het beleid bij een intracraniële bloeding door plaatsing van een Ommaya-reservoir?

#### Hoofdstuk 5. Behandeling van leptomeningeale metastasen van primaire tumoren van het centrale zenuwstelsel

Wat dient de behandeling te zijn van LM van primaire tumoren van het CZS?

#### Hoofdstuk 6. Symptomatische behandeling, psychosociale ondersteuning en organisatie van zorg

##### *Symptomatische behandeling*

Wat is de rol van dexamethason bij LM?  
Welke andere palliatieve mogelijkheden zijn voorhanden?

##### *Psychosociale ondersteuning*

Met welke psychosociale aspecten dient in het ziekteproces rekening te worden gehouden en hoe dient dit te gebeuren?  
Hoe dient tijdens de diagnostische en eventuele behandelingsfase de opvang, de informatievoorziening en betrokkenheid van familie en andere behandelingspartners te worden uitgewerkt voor de patiënt en zijn naasten?

##### *Organisatie van zorg*

Is centralisatie van zorg voor patiënten met LM zinvol?



## 2. Samenstelling en werkwijze van de werkgroep

*Datum Goedkeuring: 2006-01-12 Verantwoording: Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO) Versie: 1.0 Type: richtlijn*

### Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep samengesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die met de diagnostiek en behandeling van LM van solide tumoren te maken hebben. Bij de samenstelling van de werkgroep is rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, met een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende betrokken verenigingen en instanties, alsmede met een spreiding van dan niet academische achtergrond. Gezien de relatieve zeldzaamheid van LM, het specialistische karakter van diagnose, behandeling en de infauste prognose op korte tot zeer korte termijn is besloten vertegenwoordiging uit de eerstelijnszorg de werkgroep op te nemen. De Vereniging van Oncologie Verpleegkundigen (VvOV) heeft bij navraag geen verpleegkundigen kunnen afvaardigen. Vertegenwoordiging vanuit de patiëntengroep werd niet zinvol geacht. De werkgroepleden waren gemandateerd door hun vereniging. Een map met verklaringen van werkgroepleden over mogelijke financiëlebelangenverstremming ligt ter inzage bij het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Er zijn geen vormen van belangenverstremming gemeld.

### Samenstelling van de werkgroep:

De werkgroep 'Diagnostiek en behandeling van leptomeningeale metastasen van solide tumoren' bestaat uit de volgende leden:  
Dr. W. Boogerd, neuroloog, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis, Slotervaartziekenhuis, (voorzitter)  
Dr. E.P.J. Arnoldus, neuroloog, Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg (tot 23-11-04)  
Mw. drs. M. Bannink, psychiater, Erasmus MC-Daniel den Hoed, Rotterdam  
Drs. W.F.J. du Bois, radiotherapeut, Isala klinieken locatie Sophia, Zwolle  
Dr. C.J. van Groeningen, medisch oncoloog, VU Medisch Centrum, Amsterdam  
Drs. H.L.J. Tanghe, radioloog, Erasmus MC, Rotterdam  
Dr. J.L.J.M. Teepe, patholoog, St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg  
Dr. A. Twijnstra, neuroloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht  
Drs. J.H.C. Voormolen, neurochirurg, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden  
Mw. drs. C.J.G.M. Rosenbrand, arts, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht  
Mw. B.E.M. Fröhleke, programmacoördinator, Integraal Kankercentrum Midden-Nederland (IKMN), Utrecht  
Drs. V.K.Y. Ho, beleidsmedewerker Richtlijnen & Organisatie oncologische zorg, Vereniging van Integrale Kankercentra, Utrecht  
Mw. M.L. van de Kar, ambtelijk secretaris, LWNO, Utrecht

### Werkwijze van de werkgroep

Gezien de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers van relevante disciplines. Daarnaast zorgde een redactieteam, bestaande uit de voorzitter, de adviseur van het CBO en de procesbegeleider van het CBO voor de coördinatie en onderlinge afstemming van de subgroepen.

De werkgroep heeft gedurende een periode van ongeveer anderhalf jaar gewerkt aan de tekst voor de conceptrichtlijn. De werkgroepleden schreven afzonderlijk of in de subgroepen teksten die tijdens plenaire vergaderingen werden besproken. De verwerking van de commentaren werden geaccordeerd. De werkgroep is vijftien maal bijeen geweest om de resultaten van de subgroepen in onderling verband te bespreken. De teksten van de subgroepen zijn door het redactieteam samengevoegd en met elkaar afgestemd tot één document: de conceptrichtlijn. Deze werd op 16 maart 2005 op een ledenvergadering van de Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO) ter discussie aangeboden. Na verwerking van het commentaar is de richtlijn door de voltallige werkgroep vastgesteld op 28 juni 2005, en ter autorisatie naar de LWNO en de relevante beroepsverenigingen gestuurd. De richtlijn is op 12 januari 2006 vrijgegeven voor gebruik.

### Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor totstandkoming van de aanbevelingen zijn naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie' als 'Overige overwegingen'. Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen.

Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit 'format' heeft als doel de transparantie van de ri

vergroten. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en biedt optimale helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

### 3. Samenvatting

*Datum Goedkeuring: 2006-01-12 Verantwoording: Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO) Versie: 1.0 Type: Richtlijn*

#### Epidemiologie en etiologie

##### *Pathogenese en pathofysiologie*

De klinische diagnose leptomenigeale metastase wordt het meest frequent gesteld bij patiënten met borstkanker (met name lobulair carcinoom); longkanker (met name kleincellig carcinoom) en het melanoom zijn andere primaire tumoren met leptomenigeale metastasering met vermelde incidenties van 2 - >5%. Bij maligne gliomen komt leptomenigeale metastasering mogelijk veel vaker voor dan klinisch vermoed.

De diagnose leptomenigeale metastasering wordt steeds vaker gesteld, waarschijnlijk door langere overleving van patiënten met kanker en door verbetering van diagnostische mogelijkheden (MRI).

Leptomenigeale metastasering bij mammacarcinoom en longcarcinoom lijkt relatief vaak te ontstaan vanuit wervelkolommetastasen. Resectie van cerebellaire metastasen wordt vaak ( $\pm 50\%$ ) na enkele maanden of langer gecompliceerd door leptomenigeale metastasering.

Bij patiënten met een mammacarcinoom leidt systemische chemotherapie of immunotherapie niet tot een verhoogde incidentie van leptomenigeale metastasering.

#### Diagnostiek

##### *Klinische diagnostiek*

Leptomenigeale metastasering treedt meestal laat op in het beloop van gemetastaseerde ziekte, maar kan in alle stadiën voorkomen en sporadisch de eerste presentatie van een maligniteit zijn.

Er zijn geen neurologische klachten of verschijnselen bewijzend voor leptomenigeale metastasering: wel worden bij neurologisch onderzoek meestal meer afwijkingen gevonden dan de klachten suggereren.

Geïsoleerde hersenzenuwuitval bij patiënten met een maligniteit is vaker het gevolg van botmetastasering in de schedel dan van leptomenigeale metastasering. Dubbelzijdige uitval van meerdere hersenzenuwen is meer suspect voor leptomenigeale metastasering.

Bij ongeveer 25% van de patiënten met leptomenigeale metastasering is tevens sprake van subklinische hersenmetastasen. Het kleincellig longcarcinoom en het melanoom ligt dit percentage waarschijnlijk hoger.

Bij leptomenigeale metastasering van solide tumoren wordt geen duidelijk verhoogde incidentie van spinale epidurale metastasering gevonden.

#### Beeldvormende diagnostiek

##### *Uitvoering MRI onderzoek*

De werkgroep is van mening dat bij verdenking op leptomenigeale metastasering bij een patiënt bekend met maligniteit

- Als eerste keuze MRI-onderzoek te verkiezen is boven liquor-onderzoek. Wanneer MRI niet beschikbaar is, of gecontraïndiceerd, kan een CT-onderzoek worden vervaardigd van het intracranieële gedeelte.
- Indien MRI (CT) positief is, is geen verdere diagnostiek nodig om de diagnose leptomenigeale metastasering te stellen. Indien MRI (CT) twijfelachtig/negatief is, dient liquor-onderzoek te worden uitgevoerd.
- Indien leptomenigeale metastasering spinaal is aangetoond, is te overwegen om bij intentie tot gerichte behandeling tevens een MRI-hersenen te maken ter uitsluiting van subklinische hersenmetastasen die van belang zouden kunnen zijn voor het verdere behandelingsbeleid.

Voor de uitvoering van het MRI-onderzoek zie [bijlage 22](#).

##### *Liquor-diagnostiek*

Bij vermoeden op leptomenigeale metastasering wordt na een eerste negatieve liquor-cytologie een tweede lumbaal punctie geadviseerd.

Voor cytologisch onderzoek dient zo mogelijk 10 ml liquor afgenomen te worden. Afhankelijk van de gewenste vraagstelling kan zo mogelijk 5 ml liquor te worden afgenomen voor klinisch-chemisch onderzoek.

De benodigde hoeveelheid liquor kan per klinisch-chemisch laboratorium verschillen; de betrokken klinisch-chemicus kan hierover te adviseren.

De liquor dient na punctie zo snel mogelijk te worden bewerkt, zowel cytologisch als klinisch chemisch. Klinisch-chemisch onderzoek met tumormarkeringen en immunocytochemisch/cytogenetisch liquor-onderzoek zijn additief aan cytologie en hebben slechts een beperkt

meerwaarde.

Standaard liquor-onderzoek dient celaantal, LDH-, eiwit- en glucosegehalte te bevatten; bij negatieve liquor-cytologie afwijkingen hierin een ondersteuning zijn bij klinisch vermoeden op leptomeningeale metastasering.

### Prognostische factoren

De werkgroep adviseert op basis van de literatuur en klinische expertise de volgende indeling te hanteren voor de prognose van patiënten met leptomeningeale metastasering zonder hersenmetastasen.

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

### Behandeling van leptomeningeale metastasen van extracraniële solide tumoren

#### *Systemische therapie en toxiciteit*

Bij patiënten met leptomeningeale metastasering van een gemetastaseerde solide tumor dient systemische medicatie behandeling als eerste keuze te worden overwogen.

De keuze van de medicamenten wordt bepaald door de gevoeligheid van het betreffende tumortype.

Als leptomeningeale metastasering de enige manifestatie van tumoractiviteit is wordt potentieel effectieve systemische therapie aanbevolen als behandeling van keuze.

Bij leptomeningeale metastasering van hormonaal gevoelig mammacarcinoom kan endocriene therapie effectief zijn.

#### *Radiotherapie en toxiciteit*

Radiotherapie wordt aanbevolen als behandelingsmodaliteit bij leptomeningeale metastasering van solide tumoren ter vermindering van klachten of, bij intrathecale chemotherapie, ter vermindering van liquor-circulatiestoornissen. Radiotherapie wordt lokaal toegepast ter plaatse van 'bulky' lokalisaties. Een dosis van 20-30 Gy in 5-10 fracties wordt aanbevolen. Bij tevens aanwezige hersenmetastasen bestaat de behandeling uit schedelbestraling, zo mogelijk gevolgd door systemische therapie.

#### *Intrathecale chemotherapie*

Bij patiënten met leptomeningeale metastasering van solide tumoren heeft bij perspectief op zinvolle palliatie (d.w.z. de symptomen zelfstandig bestaan voor tenminste enkele maanden zonder invaliderende klachten) systemische therapie zo nodig in combinatie met radiotherapie op klinisch relevante lokalisaties de voorkeur boven behandeling met intrathecale chemotherapie. Wanneer geen potentieel effectieve systemische behandeling mogelijk is, leptomeningeale metastasering de enige relevante tumoractiviteit is, en de primaire tumor potentieel gevoelig is voor intrathecally MTX, Ara-C of thiotepa wordt intrathecale chemotherapie in combinatie met radiotherapie op klinisch relevante lokalisaties en tevens op macroscopische tumoren aanbevolen.

Combinatie intrathecally-MTX en gehele schedelbestraling (WBRT) dient zo mogelijk vermeden te worden.

Bij patiënten met leptomeningeale metastasering is de intrathecale behandeling van keuze MTX 10 mg twee keer per week intraventriculair toegediend; zodra cytologie tumornegatief is dient MTX te worden afgebouwd. Intrathecale behandeling van meer dan 6 weken heeft geen verder nuttig effect en kan derhalve worden gestopt. Een gelijkwaardig alternatief is depot Ara-C een keer per twee weken via lumbaalpunctie toegediend.

Bij patiënten met leptomeningeale metastasering en een Karnofsky  $\geq 70$  kan bij progressie/recidief na eerdere klinisch stabielisering of respons herinstellen of omschakelen van systemische therapie of intrathecale chemotherapie worden overwogen. Wanneer naast leptomeningeale metastasering tevens hersenmetastasen aanwezig zijn bestaat de behandeling uit schedelbestraling, zo mogelijk gevolgd door systemische therapie.

De neurologische respons op behandeling verdient de voorkeur als graadmeter voor het verdere verloop boven de respons op de liquor-cytologie.

De werkgroep is van mening dat bij patiënten zonder reëel uitzicht op neurologisch-klinische verbetering en tumorcontrole (hulpafhankelijk door encefalopathie, ernstige motore uitval, en progressieve niet-behandelbare tumoractiviteit) de behandeling dient te bestaan uit symptoombestrijding met psychosociale ondersteuning.

#### *Complicaties van intrathecale behandeling*

Bij patiënten met leptomeningeale metastasering wordt bij intraventriculair MTX behandeling een cumulatieve dosis van meer dan 100 mg sterk afgeraden. Ook een combinatie met schedelbestraling wordt afgeraden vanwege het grote risico op late progressieve leuko-encefalopathie (ataxie, dementie, incontinentie).

Bij behandeling met intrathecale chemotherapie wordt oraal gebruik van dexamethason op dag 1-5 aanbevolen om de chemotherapie-meningitis te reduceren.

#### *Neurochirurgie*

#### *Plaatsing van een ventrikelreservoir en antibioticum-profylaxe*

Bij patiënten met leptomeningeale metastasering waarbij een ventrikelreservoir wordt geplaatst wordt bij voorkeur fluoroglucuron intraveneus vlak voor de operatie toegediend als antibioticum profylaxe ter voorkoming van wondinfectie en verontreiniging. Om de kans op infectie te verkleinen is het aan te bevelen om plaatsing van een ventrikelreservoir uit te voeren in de operatiekamer en niet als bed-side procedure op zaal of op de intensive care.

De werkgroep is van mening dat het aanprikken van het reservoir dient te geschieden met een 25 Gauge-naald (eveneens onder strikt steriele omstandigheden).

#### *Infectie bij IT therapie via een ventrikelreservoir*

Bij patiënten met leptomeningeale metastasering met een infectieuze meningitis, meestal veroorzaakt door *Staphylococcus epidermidis* of *aureus* wordt in afwachting van de uitslag van de liquor-kweek de behandeling met antibiotica gestart. Het Ommaya reservoir kan in situ blijven zolang intraventriculaire behandeling gewenst is. Voor een optimale behandeling van de infectieuze meningitis dient het reservoir te worden verwijderd zodra dit mogelijk is.

#### *Hydrocefalus*

Bij patiënten met leptomeningeale metastasering met een symptomatische hydrocefalus kan een ventriculoperitoneaal shunt overwogen worden om de symptomen te verlichten. Bij radiotherapie gevoelige tumoren kan lokale radiotherapie in zeldzame gevallen eventueel een optie zijn.

Asymptomatische hydrocefalus behoeft geen behandeling.

#### *Intracraniele bloeding ten gevolge van het ventrikelreservoir*

De werkgroep is van mening dat bij verschijnselen van plotselinge intracraniele drukverhoging sprake kan zijn van een intracraniele bloeding, en dient een CT scan of MRI te worden gemaakt. Intracraniele bloedingen dienen volgens de algemene regels (conservatief/chirurgisch) behandeld te worden.

### Behandeling van leptomeningeale metastasen van primaire tumoren van het centrale zenuwstelsel

Het verdient aanbeveling bij de behandeling van leptomeningeale metastasering van medulloblastomen, ependymomen en kiemceltumoren een advies te vragen bij een referentie centrum. De behandelintentie van synchrone leptomeningeale metastasering bij deze tumoren is curatief. <http://www.sno.com/>

Bij PNET/medulloblastoom met leptomeningeale metastasering wordt een combinatie van chemotherapie met radiotherapie toegepast. Verschillende schema's met vincristine, CCNU, etoposide, methotrexaat, cis/carboplatine en cyclofosfamide worden gebruikt. Ter hoogte van de craniospinale as wordt een bestralingsdosis van 35 Gy / 20-22 fracties gegeven met een afstand van de fossa posterior (en van eventuele macroscopische tumorlokalisatie elders) van 15-20 Gy / 8-12 fracties. Van de kiemceltumoren zijn de germinomen zeer chemotherapie en radiotherapie gevoelig; de curatiekans van leptomeningeale metastasering is waarschijnlijk hoog. Hoofdstuk 6. Symptomatische behandeling, psychosociale ondersteuning en organische zorg

#### *Symptomatische behandeling*

De werkgroep is van mening dat bij aanwezigheid van slechte prognostische kenmerken dient te worden afgezien van tumorgerichte behandeling en gekozen dient te worden voor therapie die alleen gericht is op symptoombestrijding.

#### *De rol van dexamethason*

De werkgroep is van mening dat een kortdurende behandeling met dexamethason te overwegen is bij aanwezigheid van prikkelingsverschijnselen. De dosis dient lager te zijn dan bij oedeembestrijding t.g.v. hersenmetastasen: tweemaal daags 4 mg lijkt voldoende. Indien dit ineffectief blijkt is verhoging van de dosis niet zinvol en dient toediening van dexamethason gestaakt.

#### *Hoofdpijn en braken*

De werkgroep is van mening dat hoofdpijn en braken met de gebruikelijke middelen behandeld dienen te worden.

Bij ernstige hoofdpijn is drainage van liquor te overwegen d.m.v. lumbaalpunctie of eventueel een ventriculoperitoneaal shunt. Bij excessief braken is radiotherapie ter plaatse van de fossa posterior te overwegen.

#### *Verwardheid*

Haloperidol is het middel van eerste keus voor behandeling van (de meeste gevallen van) een delirium bij somatisch zieke patiënten. Voor oudere en somatisch ernstiger zieke patiënten worden startdoseringen en maximale doseringen aangepast (1-2 dd 0,5-5,0 mg (oraal in de vorm van tablet of drank, subcutaan, intramusculair of intraveneus).

Bij onvoldoende sedatie kan lorazepam (oraal, intramusculair of intraveneus, 0.5-2 mg per dag) worden bijgegeven.

Bij delirante patiënten die een opiaat nodig hebben in verband met pijn, moet worden overwogen of de pijnstilling adequaat is of tevens behandeling met haloperidol nodig is.

#### *Psychosociale ondersteuning*

De behandelaar van patiënten met leptomeningeale metastasen dient specifieke communicatieve vaardigheden te hebben. Het is belangrijk dat de behandelaar daar goede communicatie met patiënt en zijn naasten van belang is gegeven het stadium van de ziekte, de prognose en de bedreigende situatie van de aandoening voor de patiënt. Voor de patiënt en zijn naasten dient in ieder geval duidelijke informatie te worden gegeven. De hoofdbehandelaar c.q. behandelcoördinator is.

Bij patiënten met leptomeningeale metastasen dient actieve exploratie van de mogelijke noodzaak tot psychosociale ondersteuning deel uit te maken van het begeleidingstraject rondom diagnostiek en verdere behandelvoorstellen. Per

dient duidelijk te zijn welke zorgverlener bij patiënten met leptomeningeale metastasering verantwoordelijk is en op welke disciplines de patiënt en/of zijn naasten een beroep kunnen doen ter ondersteuning.

Indien psychosociale ondersteuning is geïndiceerd, dan dient hiertoe ook de mogelijkheid te zijn onafhankelijk van de verblijfplaats van de patiënt. Goede overdrachten inclusief aandacht voor de psychosociale aspecten van zorg zijn hiervoor een voorwaarde.

#### *Organisatie van zorg*

De werkgroep is van mening dat specifieke maatregelen omtrent de organisatie van zorg bij patiënten met leptomeningeale metastasering niet strikt nodig zijn. Wel dient bij besluit tot intraventriculaire chemotherapie de plaatsing van het ventrikelreservoir te geschieden in een neurochirurgisch centrum met ervaring op dit gebied. Het is gewenst dat in het kader van behandeling een adequate toegang tot radiotherapie aanwezig is.

Het is zinvol om bij zeldzame complicaties telefonisch te overleggen met referentiecentra, waarbij in geval van leptomeningeale metastasering bij PNETs ook gedacht kan worden aan overleg met kinderoncologische centra voor hun ervaringen. Daarnaast is de ernst en het stadium van de ziekte waarbij leptomeningeale metastasering optreedt, is goede zorg zo dicht mogelijk bij de huiselijke omgeving van de patiënt meer aangewezen dan centralisatie van zorg en behandeling van patiënten met leptomeningeale metastasering.

#### *4. De definitie*

Deze richtlijn betreft leptomeningeale metastasen (LM) van zowel intra- als extracraniële solide tumoren bij patiënten onder 18 jaar. De primaire CZS-tumoren vormen hierbij een aparte en zeldzame entiteit en worden zodoende apart behandeld.

#### *5. De wetenschappelijke bewijsvoering*

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Library, Medline, Cinahl en Psycinfo. Daarnaast werden ook handmatige zoekacties verricht. Er werd gezocht vanaf 1970 tot 2005.

Als trefwoorden voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt: leptomening\* near metastas\*, leptomening\* near seeding, leptomening\* near cancer\*, leptomening\* near dissemination, leptomening\* near lymphomatosis, mening\* near carcinoma, neoplastic near meningitis, lymphomatous near meningitis, (cerebrospinal fluid) near seeding, CSF near seeding.

De artikelen werden geselecteerd op grond van de volgende criteria: (a) overwegend Engels-, Duits-, of Nederlandstalige publicaties en (b) zoveel mogelijk gepubliceerd als 'full paper'. Case reports en preklinisch onderzoek werden geëxcludeerd behalve bij onderwerpen waar geen literatuur voorhanden was.

De kwaliteit van deze artikelen werd door de werkgroepleden beoordeeld aan de hand van 'evidence-based richtlijnontwikkeling' (EBRO)-beoordelingsformulieren. Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn hierna gegradeerd naar de mate van bewijs, waarbij de volgende indeling is gebruikt. De mate van bewijskracht en niveau van de conclusies van de verschillende hoofdstukken weergegeven. De belangrijkste literatuur waarop de conclusies zijn gebaseerd is daarbij vermeld.

#### Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende *interventie*

- A1 systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van deze onderzoeken afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
- A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang en consistentie;
- B gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek);
- C niet-vergelijkend onderzoek;
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende *diagnostiek*

- A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of beslistkundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden genomen en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
- A2 onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken tests voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden voor de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij meerdere tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met behulp van logistische regressie;

- B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken onder niveau A staan genoemd;
- C niet-vergelijkend onderzoek;
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden. Niveau van bewijs van de conclusies
  - 1 ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A;
  - 2 ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
  - 3 ten minste één onderzoek van niveau A2, B of C;
  - 4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

De beschrijving en beoordeling van de verschillende artikelen staan in de verschillende teksten onder het kopje 'Wetenschappelijke onderbouwing'. Het wetenschappelijk bewijs is samengevat in een 'Conclusie', waarbij het niveau van het relevantste bewijs is weergegeven.

#### 6. Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van de conceptrichtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de impact van de richtlijn en met de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn wordt verspreid naar alle ziekenhuizen en oncologiecommissies, wetenschappelijke verenigingen en integrale kankercentra. Daarnaast wordt de richtlijn samengevat en integraal aangeboden op <http://www.oncoline.nl/>.

Om te kunnen evalueren wat het effect is van een richtlijn worden in het algemeen indicatoren ontwikkeld. Bij deze richtlijn betreffende leptomeningeale metastasering is daar van afgezien vanwege de geringe incidentie, de grote variatie in behandelingsopties met een sterk multidisciplinair karakter, en met name door het meestal zeer progressief ongunstige verloop enkele maanden fatale verloop van de aandoening.

#### 7. De juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter worden beargumenteerd, gedocumenteerd en, zo nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

#### 8. De gebruikte afkortingen

- LM leptomeningeale metastasen (metastasering)
- KPS Karnofsky Performance Score
- EBRO Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling
- CSF cerebrospinal fluid
- Gd gadolinium
- PCR polymerase chain reaction
- VEGF vascular-endothelial growth factor
- PNET primitieve neuroectodermale tumoren
- CSI craniospinal irradiation
- WBRT whole brain radiotherapy (gehele schedelbestraling)
- VPD ventriculo-peritoneale drain
- DFS disease free survival (ziektevrije overleving)
- WGBO Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst

#### 9. Herziening

De richtlijn zal jaarlijks worden getoetst aan de wetenschappelijke ontwikkelingen door een in 2006 samen te stellen multidisciplinaire commissie. De Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO) zal als eerstverantwoordelijke van de richtlijn de voorzitter leveren voor deze multidisciplinaire commissie. De commissie draagt de verantwoordelijkheid om de richtlijn bij de beroepsgroepen te verrichten naar behoefte voor herziening(en) van de huidige richtlijn. Bij essentiële ontwikkelingen kan in overleg met de VIKC besloten worden om tussentijdse amendementen te maken en deze onder de aandacht van de verschillende beroepsgroepen te verspreiden. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om (delen van) de richtlijn te herzien. Uiterlijk in 2010 zal de commissie een nieuwe multidisciplinaire werkgroep installeren voor een volledig herzien van de richtlijn.

#### 10. Betrokken verenigingen

##### Initiatief

- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO)

### Organisatie

- Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC)
- Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO)
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

### Mandaterende verenigingen

- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- Nederlandse Vereniging van Neurochirurgen (NVVN)
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie (NVPO)
- Deze richtlijn is totstandgekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)'.
- Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC)  
Postbus 190013501 DA Utrecht  
Tel: (030) 234 37 80  
Fax: (030) 234 36 32  
E-mail: [vikc@vikc.nl](mailto:vikc@vikc.nl)  
<http://www.ikcnet.nl/>
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO  
Postbus 20064  
3502 LB Utrecht  
Tel: (030) 284 39 00  
Fax: (030) 294 36 44  
E-mail: [mwr@cbo.nl](mailto:mwr@cbo.nl)  
<http://www.cbo.nl/>
- De Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) is de officiële wetenschappelijke vereniging voor het specialisme neurologie en treedt op als beroepsvereniging van neurologen en assistenten in opleiding tot neuroloog. De vereniging heeft als belangrijkste taak de bewaking, bevordering en optimalisering van de vakinhoudelijke kwaliteit van zorg voor mensen met aandoeningen van het zenuwstelsel of van de spieren.
- De Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO) is een van de landelijke tumorwerkgroepen van de Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC), en houdt zich bezig met de ontwikkeling en implementatie van multidisciplinaire richtlijnen voor de diagnose, behandeling en zorg van patiënten met neuro-oncologische aandoeningen.
- De Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) is het landelijke samenwerkingsverband van de Integrale Kankercentra Nederland. Integrale Kankercentra zijn regionale netwerkorganisaties in de oncologische zorgverlening die samenwerken met instellingen in de eerste- en tweedelijnszorg. De Integrale Kankercentra ondersteunen de medische en verpleegkundige beroepsgroepen in de diagnostiek, behandeling, nazorg en verzorging van patiënten met kanker.
- Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO doet dit door middel van programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en evalueren van kwaliteit van de patiëntenzorg.
- Voor vragen over de richtlijn kunt u zich wenden tot het programmabureau Richtlijnen & Organisatie oncologische zorg van de VIKC.

### 11. Literatuuroverzicht liquor-cytologie

<u>Auteur/jaar</u>	<u>Mate van bewijs</u>	<u>Studietype</u>	<u>Steekproef</u>	<u>Interventie</u>	<u>Uitkomstmaat</u>	<u>Resultaat</u>
<a href="#">Ahmad 1997<sup>53</sup></a>	C	<u>review</u>	n.v.t.	<u>metastasen</u>	<u>metastasering</u>	<u>invloed ECM-eiwitten</u>
<a href="#">Aparicio 2002<sup>78</sup></a>	C	<u>review</u>	n.v.t.	<u>o.a. cytologie</u>		

					neoplastische meningitis	neoplastische meningitis
<a href="#">Bach 1993<sup>59</sup></a>	B	vergelijkend	71	cytologie vs TPA/CK-BB	sensitiviteit	additief
<a href="#">Balm 1996<sup>22</sup></a>	B	vergelijkend	126	cytologie	sensitiviteit	1 <sup>e</sup> LP 75% 2 <sup>e</sup> LP 92%
<a href="#">Bigner 1992<sup>45</sup></a>	A1	review	n.v.t.	cytologie vs IH/PCR	sensitiviteit	hoog bij long/mamm
<a href="#">Bocking 2004<sup>67</sup></a>	B	review	n.v.t.	cytology vs markers en morfometrie	een cel-kankerdiagnose	m.b.v. multigelijktijdige technieken mogelijk
<a href="#">Boogerd 1988<sup>66</sup></a>	B	vergelijkend	20	cytologie vs IH	sensitiviteit	9% toename sensitiviteit combinatie cytologie en
<a href="#">Boogerd 1991<sup>26</sup></a>	B	vergelijkend	44	cytologie	sensitiviteit	1 <sup>e</sup> LP 91% 2 <sup>e</sup> LP 98%
<a href="#">Carney 1988<sup>68</sup></a>	D	vergelijkend	90	NSE	sensitiviteit;	additief
<a href="#">Chamberlain 2000<sup>46</sup></a>	A1	review	n.v.t.	cytologie vs chemie;	sensitiviteit/specificiteit;	1 <sup>e</sup> LP 55% 2 <sup>e</sup> LP 80% biochemie
<a href="#">Cibas 1987<sup>73</sup></a>	B	vergelijkend;	164	DNA flowcytometrie	sensitiviteit	additief
<a href="#">Cokgor 2002<sup>48</sup></a>	B	review	n.v.t.	cytologie vs chemie	sensitiviteit	additief
<a href="#">Duff 2003<sup>54</sup></a>	C	review	n.v.t.	metastasen	metastasering	CD105 invl
<a href="#">Dux 1994<sup>64</sup></a>	B	protocol	10	flowcytometrie	celaantal	tijdsduur tuafname en bewerking invloed
<a href="#">Gajjar 1999<sup>60</sup></a>	B	vergelijkend	52	LP vs ventrikelpunctie	sensitiviteit	LP
<a href="#">Garson 1985<sup>49</sup></a>	C	retrospectief	111	cytologie vs IH	sensitiviteit specificiteit	cytologie: sensitiviteit specificiteit IH: sensitiviteit specificiteit
<a href="#">Glantz 1998<sup>50</sup></a>	C	retrospectief	39	cytologie	sensitiviteit	factoren ne cytologie 1 <sup>e</sup> LP 71% 2 <sup>e</sup> LP 86%
<a href="#">Glass 1979<sup>8</sup></a>	B	vergelijkend	117	premortale liquor-cytologie vs autopsie-bevindingen	sensitiviteit	positieve liquor-cytologie specifiek v
<a href="#">Grossman 1999<sup>51</sup></a>	D	review	n.v.t.	cytologie vs biochemie	sensitiviteit	sensitiviteit 3 <sup>e</sup> LP 85%bioche additief
<a href="#">Hildebrand 2003<sup>79</sup></a>	B	review	n.v.t.	chronische meningitis	differentiaaldiagnoses	diagnose e etiologie m
<a href="#">Hovestadt 1990<sup>69</sup></a>	B	vergelijkend	135	cytology vs IH	sensitiviteit	additief 8%
<a href="#">Jorda 1998<sup>70</sup></a>	B	vergelijkend	38	cytologie vs IH	sensitiviteit	additief ver
<a href="#">Kannagi 2004<sup>55</sup></a>	C	review	n.v.t.	metastasen	metastasering	invloed adhesie-m
<a href="#">Kaplan 1990<sup>57</sup></a>	B	vergelijkend	31	cytologie	sensitiviteit	1 <sup>e</sup> LP 81% 2 <sup>e</sup> LP 97%
<a href="#">Kim 2001<sup>47</sup></a>	C	review	n.v.t.	cytologie vs IH/PCR	sensitiviteit specificiteit	sensitiviteit 70-80%:



						specificiteit IH/PCR ad
<u>Kolmel 1998<sup>81</sup></u>	C	review	n.v.t.	cytologie	monitoring therapie	essentieel
<u>Kleinschmidt-DeMasters 1998<sup>74</sup></u>	C	exploratief	165	TRAP	sensitiviteit	additief
<u>Mareel 1998<sup>56</sup></u>	A1	review	n.v.t.	metastasering	metastasering	veel cellula moleculaire mechanism
<u>Murray 1983<sup>61</sup></u>	D	observatie	n.v.t.	lokalisatie liquor-punctie vs sensitiviteit	cytologie	sensitiviteit cisterna ho trefkans
<u>Nakagawa 1992<sup>52</sup></u>	B	vergelijkend	34	cytologie	sensitiviteit	1 <sup>e</sup> LP 94% 2 <sup>e</sup> LP 100%
<u>Nakamura 1995<sup>71</sup></u>	C	exploratief	5	cytologie vs IH;	tumornecrosis factor-alpha	100%
<u>Norris 1997<sup>27</sup></u>	C	exploratief	55	OK infratentorieel	positieve cytologie	36% zelfs r mnd
<u>Oostenbrugge 1997<sup>75</sup></u>	B	vergelijkend	22	cytologie vs FISH	sensitiviteit	additief ver
<u>Oostenbrugge 1998<sup>76</sup></u>	B	vergelijkend	45	cytologie vs FISH	sensitiviteit	additief ver
<u>Oostenbrugge 1999<sup>58</sup></u>	C	vergelijkend	45	diagnostiek	diagnose LM	na 2 <sup>e</sup> LP na stijging sen
<u>Oschmann 1994<sup>72</sup></u>	B	vergelijkend	12	cytologie vs IH/biochemie	sensitiviteit monitoring	additief zin monitoring
<u>Ree 1999<sup>28</sup></u>	C	exploratief	28	OK	ontstaan LM;	33% LM, v posterior-tu
<u>Roos 2003<sup>63</sup></u>	B	review	n.v.t.	LP	sensitiviteit specificiteit DD infectieuze v. neoplastische meningitis	normaalwa en waarden infectieuze neoplastisc meningitis
<u>Rogers 1992<sup>62</sup></u>	B	vergelijkend	14	LP vs cisterna punctie	sensitiviteit;	circulatieste cisternaal p
<u>Russack 1993<sup>82</sup></u>	C	exploratief	7	cytologie	monitoring therapie	nuttig
<u>Siomin 2004<sup>29</sup></u>	B	vergelijkend	93	radiochirurgie vs chirurgie fossa posterior tumor	ontstaan LM;	radiochirur
<u>Steele 1986<sup>65</sup></u>	C	exploratief	cytologie	celverlies	tijd geeft celverlies	
<u>Straathof 1999<sup>39</sup></u>	B	vergelijkend	61	cytologie vs MRI	sensitiviteit specificiteit	cytologie: sensitiviteit specificiteit MRI: sensitiviteit specificiteit
<u>Swinkels 2000<sup>77</sup></u>	C	exploratief	2	K-ras	specificiteit	genstatus k vroegdiagn
<u>Wasserstrom 1982<sup>11</sup></u>	D	review	90	cytologie vs chemie	sensitiviteit	additief 1 <sup>e</sup> LP 54% 2 <sup>e</sup> LP 84%
<u>Zanten 1988<sup>80</sup></u>	C	exploratief	51	infectieuze vs neoplastische meningitis	sensitiviteit specificiteit&	celaantal discriminee waarschijnl

## 12. Literatuuroverzicht liquor-onderzoek klinische chemie

Auteur/jaar	Mate van Bewijs	Studietype	Steekproef	Interventie	Uitkomstmaat	Resultaat
Bach 1989 <sup>206</sup>	B	vergelijkend	65	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Bach 1991 <sup>85</sup>	B	vergelijkend	59	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Bach 1993 <sup>59</sup>	B	vergelijkend	71	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Blaney 2000 <sup>86</sup>	B	review	n.v.t.	chemie	sensitiviteit	chemie additief monitoring mogelijk
Bratasz 2004 <sup>94</sup>	C	exploratief	n.v.t.	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Carney 1988 <sup>68</sup>	D	exploratief	90	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Chamberlain 1998 <sup>83</sup>	C	exploratief	18	chemie	sensitiviteit	22%
Chamberlain 2000 <sup>46</sup>	A1	review	n.v.t.	cytologie vs chemie	sensitiviteit specificiteit	chemie additief
Cokgor 2002 <sup>48</sup>	B	review	n.v.t.	cytologie vs chemie	sensitiviteit	chemie additief
DeAngelis 1998 <sup>207</sup>	D	exploratief	onbekend	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Flier 2001 <sup>91</sup>	C	exploratief	88	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Fujimaki 2000 <sup>95</sup>	C	exploratief	7	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Grossman 1999 <sup>51</sup>	A2	review	n.v.t.	chemie	sensitiviteit	chemie additief
Grosu 2001 <sup>84</sup>	B	review	n.v.t.	chemie	sensitiviteit	30-70%
Herrlinger 2004 <sup>105</sup>	C	exploratief	39	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Kaye 1979 <sup>97</sup>	C	exploratief	17	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Kim 2001 <sup>47</sup>	B	review	n.v.t.	chemie	sensitiviteit	chemie additief
Klee 1986 <sup>87</sup>	C	exploratief	231	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Kleinschmidt-DeMasters 1998 <sup>74</sup>	C	exploratief	165	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Lopez-Cortes 2000 <sup>92</sup>	C	exploratief	14	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Malkin 1987 <sup>88</sup>	D	commentaar	n.v.t.	chemie	sensitiviteit	additief
Moseley 1989 <sup>208</sup>	C	exploratief	100	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Murray 1983 <sup>61</sup>	D	observatie	n.v.t.	punctie-localisatie	sensitiviteit	afhankelijk punctieplaats
Nagai 2003 <sup>209</sup>	C	exploratief	16	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Newton 1991 <sup>210</sup>	C	exploratief	66	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Oschmann 1994 <sup>72</sup>	B	vergelijkend	12	cytologie vs IK/chemie	sensitiviteit monitoring	zie tabel III.3
Rogers 1992 <sup>62</sup>	C	exploratief	12	punctieplaats	sensitiviteit	plaats-afhankelijk
Seregni 2002 <sup>96</sup>	C	exploratief	30	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Siegal 1987 <sup>211</sup>	exploratief	67	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3	
Soletormos 2001 <sup>212</sup>	C	exploratief	60	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Stockhammer 2000 <sup>93</sup>	C	exploratief	162	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Twijnstra 1986 <sup>213</sup>	C	exploratief	200	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Twijnstra 1986 <sup>214</sup>	C	exploratief	57	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Twijnstra 1989 <sup>215</sup>	C	exploratief	28	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Zanten 1986 <sup>89</sup>	B	vergelijkend	350	chemie	sensitiviteit	zie tabel III.3
Wasserstrom 1982 <sup>11</sup>	B	review	90	cytologie vs chemie	sensitiviteit	additief

## 13. Literatuuroverzicht klinisch-chemische merkerstoffen in de liquor

Chemische merkerstof	Auteur/jaartal	samenvatting van de conclusies van de auteur(s)
Alpha-fetoproteïn	Kaye 1979 <sup>97</sup> Fujimaki 2000 <sup>95</sup> Seregni 2002 <sup>96</sup>	verhoogd bij LM, monitoring mogelijk
Beta-glucuronidase	Nakagawa 1992 <sup>52</sup> Beratis 2003 <sup>90</sup>	verhoogd bij LM, lager bij aanslaan chemotherapie en bij bacteriële meningitis
Beta-2-microglobuline	Twijnstra 1986 <sup>214</sup>	verhoogd bij LM bij mammacarcinoom met een sensitiviteit van 93% en een specificiteit van 93%
	Twijnstra 1989 <sup>215</sup>	prognostische factor
Beta-HCG	Fujimaki 2000 <sup>95</sup>	verhoogd bij LM, prognostische factor
	Kaye 1979 <sup>97</sup>	verhoogd bij LM, serum-liquor ratio <40 indicatie voor LM
	Seregni 2002 <sup>96</sup>	monitoring
CathepsinB/H/Cystatin C	Nagai 2003 <sup>209</sup>	verhoogde cathepsin/cystatin ratio bij LM
CEA	Klee 1986 <sup>87</sup>	LM >0,6 ng/ml bij carcinoom n.o.s.
	Twijnstra 1986 <sup>213</sup>	LM >4,0 ng/ml bij carcinoom van bijv. tractus digestivus, mammacarcinoom, longcarcinoom
	Oschmann 1994 <sup>72</sup> Nakagawa 1992 <sup>52</sup>	geschikt voor monitoring
Creatine kinase-BB-isoenzyme	Bach 1989 <sup>206</sup> Bach 1993 <sup>59</sup>	>0,20U/l bij LM van mammacarcinoom
Glucosefosfaat isomerase (GPI)	Newton 1991 <sup>210</sup>	>20 U/l bij LM van o.a. mammacarcinoom, longcarcinoom
HMFG1 (epitheliaal associated glycoproteïne)	Moseley 1989 <sup>208</sup>	aanwezig alleen bij LM van carcinoom n.o.s.
Interleukine-1	Lopez-Cortes 2000 <sup>92</sup>	beste liquor-merker voor infectie bij neurochirurgische patiënt
LDH	Zanten 1986 <sup>89</sup>	>50U/l bij LM van o.a. mammacarcinoom, longcarcinoom
	Bach 1991 <sup>85</sup>	sensitiviteit ± 50%
MBP	Siegal 1987 <sup>211</sup>	norm <5ng/ml, bij LM 5,7 ± 0,33 ng/ml van o.a. mammacarcinoom
NSE	Carney 1988 <sup>68</sup>	normaalwaarden in liquor onbekend, verhoogd bij neuro-endocriene tumor, verhoogd bij kleincellig longcarcinoom
Nitric oxide	Bratasz 2004 <sup>94</sup>	Nitric oxide hoger in liquor bij meningitis van hersentumor n.o.s.
Telomerase TRAP-assay	DeAngelis 1998 <sup>207</sup>	sensitiviteit 64%)
	Klienschmidt-DeMasters 1998 <sup>74</sup>	specificiteit 90%
TPA/CK 18	Bach 1991 <sup>85</sup> Bach 1993 <sup>59</sup>	>95 U/l bij mammacarcinoom
	Soletormos 2001 <sup>212</sup>	>65 U/l bij mammacarcinoom
VEGF	Herrlinger 2004 <sup>105</sup>	hoger bij LM (mediaan 359 pg/ml) bij waarden >250 pg/ml was de sensitiviteit 51,4% en de specificiteit 98,3%
	Stockhammer 2000 <sup>93</sup>	38,6 pg/ml bij bacteriële meningitis

## 14. Literatuuroverzicht effectiviteit intrathecale therapie

Auteur/jaar	Studietype	Steekproef	Interventie	Vergelijking	Uitkomst/commentaar	
Hitchins 1987 <sup>123</sup>	RCT	SCLC (13)mamma (11) PCZS (4) NHL (3) ACUP (7)	MTX-IT (23)	MTX + Ara-C-IT (20)	55% SD/resp (NS) Msurv 8 wk (NS)	18/44 Ommaya 30/44 systemische therapie R niet gerandomiseerd
Grossman 1993 <sup>113</sup>	RCT	mamma (48%) long (23%) NHL (19%)	IMTX-IV (28)	II thiotepa-IV (24)	MS I 15.9 w eval. 8 wk 0CR 12 SD 39 PD cyt.resp. 6 pts: MS 17 w	II 14,1 w
Glantz 1999 <sup>131</sup>	RCT	ca (47) PCZS (14)	I depot Ara-C -IV of IT (31)	II MTX-IV (30)	resp (cyt -, ≥SD) RR I 26% TTP 58 d MS 105 d 1- jr 16% resp ca I 3/24 prim. CZS I 5/7 (PNET)	II 20 30 d 78 d 7% II 4/23 II 2/7
Bokstein 1998 <sup>116</sup>	vergelijkend cohort	mamma (63) long (16) overige (25)	IMTX-IV (54) +syst +RT	II non-IT (50)	resp TTP MS I 24/54 5 m 4 m II 20/50 4 m 4 m	toxic. I > II
Boogerd 1991 <sup>26</sup>	niet-vergelijkend cohort	mamma (58)	IMTX IV +syst	II non-IT	resp/SD I 50% MS 12 w ½ jr 27% toxic I > II	II nr 12 w 43% II progn. ongunstige groep
Glantz 1998 <sup>117</sup>	vergelijkend cohort	NHL ca	I HD MTX mamma (1) longca (2)	II MT-IV mamma (2) long (3) melanoom (2)	resp I/II ntb	
Boogerd 2004 <sup>114</sup>	RCT	mamma (35)	I MTX-IV +syst/RT	II non-IT syst/RT	I resp/SD 59% MS 18.3 w TTP 23 w neurotoxicity 47%	II 67% 30.3 w 24 w 6%

IV intraventriculair

IT intrathecaal

## 15. Literatuuroverzicht niet-vergelijkend onderzoek intrathecale therapie

Auteur/jaar	Steekproef	Interventie	Uitkomst
Shapiro 1977 <sup>133</sup>	mammaca long melanoom	IV MTX ± Ara-C + RT 25	resp. mamma 9/15 Beste surv.5 m long 3/7 melanoom 2/5
Gutin 1977 <sup>216</sup>	long (2) melanoom (1)	thiotepa IT	2/3 geen respons
Nugent 1979 <sup>9</sup>	SCLC	MTX IT/IV	resp. 4/8 MS 2.5 mnd
Yap 1982 <sup>126</sup>	mamma (40)	MTX IV + WBRT	resp. 27/40 resp MS 23 wk non- resp MS 4 wk
Trump 1982 <sup>145</sup>	Ca (21) NHL (4)	MTX + thiotepa IV + RT	MS 23 wk (incl. NHL)
Wasserstrom 1982 <sup>11</sup>	mamma (46) long (23) melanoom	MTX IV + RT	SD MS mamma 61%

(11) overige (10)		
----------------------	--	--

## 16. Literatuuroverzicht toxiciteit intrathecale behandeling

Artikel	Steekproef	Interventie	Uitkomst
Shapiro 1977 <sup>133</sup>	MC	IV Ch	20/110 (15%) draindysf./infectie IV Ch th compl 25%
Obbens 1985 <sup>142</sup>	387 pt(340 IV Ch)	IV Ch	27/320 Omm, complic. (13 Re-Ok) 19 infect. meningitis
Trump 1982 <sup>145</sup>	MC (31)	IV Ch	4/31 infect. meningitis
Stewart 1987 <sup>135</sup>	MC (20)	IV Ch	4 encefalopathie 1 myelopathie 3 insult
Hitchins 1987 <sup>123</sup>	MC 44	IT/IV Ch	1/44 acuut† 4/17 Ommaya infectie, (1 †) 5/17 Ommaya dysf (1 †)
Chamberlain 1987 <sup>144</sup>	MC/NHL 120	IV Ch	52 asept. meningitis 9 infect. meningitis 10 drain probl. (7 Re-ok) 2 leuko encefalopathie 1 myelopathie 21 BM remming
Chamberlain 1998 <sup>218</sup>	long (32)	IV Ch	20/32 asept. meningitis 4/32 BM remming 2/32 infect. meningitis
Siegal 1994 <sup>112</sup>	MC/NHL	IV Ch/Non-IT	IV Ch: 59% leukoenc non-IT: 0% leukoenc.
Lishner 1990 <sup>143</sup>	106 pt (29 MC)	IV Ch	11/106 Ommaya probl (1†) 10/106 infect. meningitis (1†)
Boogerd 1991 <sup>26</sup>	MC (44)	IV Ch	5/44 infect. meningitis (1†) 1/44 MTX meningitis 1/44 intracr. bloeding 2/44 myelopathie 11/17 longsurv. leukoenc.
Balm 1996 <sup>22</sup>	MC	IV Ch	Ommaya infectie 12% dysfunctie 3% asept. meningitis 6% leukoenc 2% insult 2%
Bokstein 1998 <sup>116</sup>	MC	IV/non-IT	IV ch: acute tox 31%, laat 20% (> 50% at risk) non-IT: acuut 0%, laat 0%
Glantz 1999 <sup>131</sup>	MC	MTX VS. depot Ara-C	asept. meningitis MTX 19% depot Ara-C 23%
Jaeckle 2001 <sup>132</sup>	MC	IT depot Ara-C	asept. meningitis 19% hoofdpijn 11%
Chamberlain 2002 <sup>219</sup>	MC	IV FN	asept. meningitis 60% chron.fatigue 90%
Boogerd 2004 <sup>114</sup>	MC	IV MTX/ non-IT	IV MTX: asept. meningitis 12% Infect. meningitis 12% Ommaya revisie 18% Intracran. bloeding 12% Late leukoencefalop. 18% Non-IT: late leukoencefalopathie 6%

## 17. Literatuuroverzicht incidentie en behandeling van LM

Histologie	Percentage LM	Auteurs/jaar	Behandeling LM
PNET/medulloblastoom bij diagnose (synchroon)	11%	Meyers 2000 <sup>14</sup>	radiotherapie gecombineerd met systemische chemotherapie
PNET/medulloblastoom na behandeling als recidief (metachroon)	22%	Meyers 2000 <sup>14</sup>	wanneer RT + syst.CT niet meer mogelijk zijn: IT chemotherapie
PNET/medulloblastoom (totaal)	22-52%	Meyers 2000 <sup>14</sup> Ayan 1997 <sup>13</sup> Fouladi 1999 <sup>15</sup>	
ependymoom laaggradig (primair/synchroon)	5%	Vanuytsel 1992 <sup>169</sup> Taylor 2004 <sup>171</sup>	resectie, radiotherapie gecombineerd met systemische chemotherapie
ependymoom hooggradig (primair/synchroon)	5-10%	Vanuytsel 1992 <sup>169</sup> Taylor 2004 <sup>171</sup>	resectie, radiotherapie gecombineerd met systemische chemotherapie
ependymoom totaal (recidief/metachroon)	2-30%	Schild 1998 <sup>168</sup> Vanuytsel 1992 <sup>169</sup> Taylor 2004 <sup>171</sup>	systemische chemotherapie eventueel gecombineerd met chirurgie/radiotherapie
hooggradig glioom	10-20%	Erlich 1976 <sup>18</sup> Saito 2003 <sup>19</sup> Awad 1986 <sup>20</sup> Arita 1994 <sup>21</sup>	radiotherapie en IT of systemische chemotherapie
kiemceltumoren	10-25%	Bamberg 1999 <sup>16</sup> Maity 2004 <sup>17</sup>	radiotherapie

## 18. Overzicht van de systematische reviews

Auteur/jaar	Mate van bewijs	Doel van review	Inclusiecriteria	Uitkomsten	Resultaten
Fellowes 2004 <sup>195</sup>	A1	Effectiviteit bezien van training van communicatieve vaardigheden op vaardigheden en gedrags-verandering van hulpverleners in de oncologie	RCTs of gemeten vóór en ná interventie communicatie skills training met metingen voor effecten in gedrag en vaardigheden middels geobjectiveerde en gevalideerde meetinstrumenten	Van de 1417 studies werden allereerst 48 studies geselecteerd, waarvan nog 46 methodologisch niet voldeden. Twee studies werden geïnccludeerd.	De trainingsprogramma's waren effectief in het verbeteren van de communicatieve vaardigheden van professionele hulpverleners binnen de oncologie
Stewart 1995 <sup>196</sup>	A1	Bekijken of de kwaliteit van de arts-patiënt communicatie effect heeft op	RCT's en andere studies van arts-patiënt communicatie,	Van de 21 geselecteerde artikelen hadden 16 een positief	De meeste studies toonden een positieve correlatie van effectieve arts-patiënt

		gezondheidsuitkomsten van de patiënt	waarbij de gezondheidsmaten van de patiënt als uitkomst variabele was gemeten.	resultaat, 4 een negatief (o.a. niet significant) resultaat en was één onduidelijk. De kwaliteit van de communicatie bij de anamnese én bij het doornemen van het behandelplan beïnvloedde de gezondheidsmaten van de patiënt. De effecten waren gemeten in effect op emotionele gezondheid, symptoom verbetering, functioneren, fysiologische maten (zoals bloeddruk en glucose-spiegel) en pijncontrole.	communicatie en verbeterde gezondheidsuitkomsten voor de patiënt
--	--	--------------------------------------	--	--	--

## 19. Literatuuroverzicht studies zorgcoördinatie/transmurale zorg

Artikel	Mate van bewijs	Interventie	Steekproef	Studie opzet	Uitkomstmaten	Resultaten
Zimmer 1985 <sup>204</sup>	A2	Evaluatie van nieuwe team benadering voor thuiszorg voor chronisch of terminaal zieke patiënten	146 patiënten	RCT Interventie richtte zich op coördinatie van thuiszorg middels wekelijks overleg betrokkenen: huisarts, verpleegkundige, medisch maatschappelijk werker en mogelijkheid van 24-uurs telefonische consultatie en begeleiding ook bij hospitalisatie van de patiënt	Gezondheidszorgverbruik Sickness Impact Profile (SIP) Philadelphia Geriatric Centre Morale Scale Patiënt and Caretaker Satisfaction Questionnaire Overlijden (tijd en plaats)	De patiënten onder zorg van het team hoefden minder vaak worden opgenomen in ziekenhuis of verpleeghuis en behoeften minder polikliniekbezoek. Ze konden vaker, volgens hun wens, thuis overlijden. De totale gezondheidszorgkosten waren ondanks het hogere thuiszorggebruik (niet significant) minder dan de kosten bij de controlegroep. De mantelzorgers waren meer tevreden over geboden zorg.
Smeenk 1998 <sup>205</sup>	A2	Evaluatie van effect van transmuraal zorgprogramma voor terminale kankerpatiënten op de kwaliteit van leven van de naasten/directe	45 naasten/directe mantelzorgers van volwassen patiënten met terminale kanker met prognose van minder dan 6 maanden opgenomen op een	Quasi-RCT De interventie van het transmurale team had: Een verpleegkundig specialist als centrale coördinator.	Sickness Impact Profile (SIP) Angst gemeten met de State Trait Anxiety Inventory (STAI) Eenzaamheid Algemeen Welbevinden Kwaliteit van levenmeting bij naasten/directe mantelzorgers werd 1 week	Multiple regression analyse toonde significante verbetering door de interventie van de naasten/directe mantelzorgers op de OQOLI op T2 (b=... p<.05) en op T4 (b=... p<.05), vergeleken met standaard zorg.

		mantelzorger vergeleken met standaard zorg.	multi-disciplinaire oncologie afdeling.	Een 24-uurs telefonische hulpdienst vanuit ziekenhuis voor het transmurale team Een gezamenlijk zorgdossier Gezamenlijke richtlijnen voor specifieke zorgvragen	voor ontslag (T1), 1 week na ontslag (T2), 4 weken na ontslag (T3) en drie maanden na overlijden (t4) van de patiënt gemeten middels de Overall Quality of Life Index (OQOLI)	
--	--	---	---	---	---	--

## 20. Overzicht meta-analyses van psychosociale interventie studies

Artikel	Mate van bewijs	Doel van review	Inclusiecriteria	Studieopzet en uitkomstmaten	Resultaten
Meyer 1995 <sup>198</sup>	A1	Meta-analyse van RCTs van psychosociale interventies bij volwassen kankerpatiënten	45 studies met 62 verschillende interventies en controle vergelijkingen. emotionele uitkomstmaten functionele uitkomstmaten ziekte- of behandelings-gerelateerde symptomen medische uitkomsten	Inclusiecriteria: gepubliceerde RCTs van psychosociale, gedrags- of psycho-educatie interventies vergeleken met controle groep kankerpatiënten. Interventies: cognitief-gedragsmatig informatie en voorlichting counselling of psychotherapie sociale ondersteuning anders (bijv. muziektherapie)	homogene effectsize van alle soorten interventies psychosociale interventies hebben positief effect op emotionele uitkomstmaten ( $d=.24$ ), functionele uitkomstmaten ( $d=.19$ ), ziekte- en behandelings-gerelateerd symptomen ( $d=.26$ ), geen significant verschil op medische uitkomstmaten (zoals overleving)
Devine 1995 <sup>199</sup>	A1	Meta-analyse en review van psycho-educatie programma's gericht op verbeteren psychologisch en fysiek welbevinden van kankerpatiënten	116 studies, waarvan over 98 studies de meta-analyse is uitgevoerd (n=5326 patiënten)	Inclusiecriteria: experimenteel, quasi-experimenteel and vóór- en nameting onderzoek, 87% had controlegroep, 68% random verdeling over interventie conditie. Allerlei interventies van cognitieve gedragstherapie, counselling, ontspanningstherapie, tot voorlichtingsprogramma's en/of combinaties hiervan.	angst: positief effect gevonden in 95% van de studies depressie: in 92% positief effect gevonden in de studies positief effect op fysieke symptomen was minder eenduidig positief, vaker niet significant meest duidelijke effect op misselijkheid en pijn
Rehse 2003 <sup>202</sup>	A1	Meta-analyse van 37 gecontroleerde studies van de effectiviteit van psychosociale interventies op de kwaliteit van leven van volwassen kankerpatiënten	37 studies met controle condities voldeden aan validiteitscriteria volgens Cook en Campbell, waarbij het effect van psycho-educatie, sociale steun, coping skill training of psychotherapie op de kwaliteit van leven werd onderzocht	Meta analyse met kwantitatieve aggregatie van de studieresultaten volgens Hunter en Schmidt. QoL gemeten met POMS, FLIC, EORTC QoL, PAIS, Karnofsky, CIPS of ABS	overall effect size 0.31 (correlatie equivalent delta), overeenkomend met een $d=0.65$ bij in totaal 3120 kankerpatiënten psychosociale interventies verhogen de QoL van volwassen kankerpatiënten



## 21. Differentiaal diagnose van MRI-afwijkingen

### Leptomeningeale aankleuring

- I. Infectie: bacterieel, schimmel, TBC, syfilis
- II. Inflammatoir: neurosarcoidosis, histiocytosis, reuma, Wegener
- III. LM van solide tumor
- IV. LM van hematologische maligniteit.
- V. Vasculair: aangrenzend aan een recent herseninfarct
- VI. Iatrogeen: postcraniotomie, postshunt, post LP, intrathecale toediening van medicatie
- VII. Trauma: chronisch subduraal hematoom, aangrenzend aan een contusio
- VIII. Andere: idiopathische craniale pachymeningitis, benigne intracraniele hypertensie

### Corticale/gyrale aankleuring

- I. LM
- II. Infarct
- III. Sturge-Weber
- IV. Epileptisch focus met recente aanval
- V. Herpes encefalitis

### Craniale zenuw aankleuring

- I. Niet-tumoraal: virale neuritis, AIDS, aspergillus, neurosarcoidosis, Borrelia, posttraumatisch, pachymeningitis
- II. Tumoraal: schwannoma, NF type II, LM, perineurale tumoruitbreiding, lymphoma, leukemie
- III. Normaal: alleen mogelijk bij sommige onderdelen van N. facialis

### (Sub)ependymale aankleuring

- I. Infectie/inflammatoir: ventriculitis, neurosarcoidosis
- II. Hematologische maligniteit
- III. Solide tumor met liquor-uitzaaiing
- IV. Vasculair: collaterale veneuze drainage via centraal veneus systeem bij Sturge-Weber, durale sinus trombose,

## 22. Uitvoering van het MRI-onderzoek

1.

Het volgende imaging protocol is voldoende voor de detectie van LM.

Voor afbeelding van de hersenen: een axiale en coronale T1 gewogen (T1W) sequentie met I.V. toediening van Gd. Maximum coupedikte: 5 mm. Bij twijfel kan een FLAIR sequentie met Gd overwogen worden. Bij contra-indicatie voor gebruik van Gd kan een FLAIR sequentie zonder Gd gebruikt worden<sup>6</sup>;

Voor wervelkolom en inhoud: een sagittale T1W sequentie met Gd van de cervicale en thoracale en lumbale wervelkolom. Maximum coupedikte: 4 mm. Indien nodig een bijkomende axiale T1W sequentie na Gd van het gebied waar interpretatieproblemen zijn in het sagittale vlak;

Toepassing van vetsuppressie kan de detectie verhogen;

Bij MR afwijkingen kan het nodig zijn voor het oplossen van de differentiaal diagnose bijkomende pulssequenties te gebruiken.

2.

Het uitgebreidere imaging protocol: voldoende voor de detectie van LM en voor de beantwoording van een aantal bijkomende vraagstellingen en voor het oplossen van de routine problemen in de differentiaal diagnose. De vraagstelling van het MRI-onderzoek is in de praktijk meestal complex en beperkt zich niet tot de solitaire vraag naar LM.

Het minimum imaging protocol aangevuld met:

voor de hersenen:

- axiale T1W sequentie zonder Gd;
- axiale T2W sequentie;

voor het spinale kanaal:

- sagittale T1W sequentie: noodzakelijk voor de detectie van wervelmetastasen zonder epidurale of paravertebrale uitbreiding.

# Notities

## Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie	
<b>A1</b>	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
<b>A2</b>	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerd, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;
<b>B</b>	gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);
<b>C</b>	niet-vergelijkend onderzoek;
<b>D</b>	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende diagnostiek	
<b>A1</b>	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
<b>A2</b>	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
<b>B</b>	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
<b>C</b>	niet-vergelijkend onderzoek;
<b>D</b>	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies	
<b>1</b>	ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
<b>2</b>	ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
<b>3</b>	ten minste één onderzoek van niveau A2, B of C;
<b>4</b>	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

# Disclaimer

## Disclaimer:

De informatie op de website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: [oncoline@iknl.nl](mailto:oncoline@iknl.nl)

## Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

## Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

## Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

## Externe links

De website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

## Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.