

B. Gleissner, D. Hoelzer, E. Thiel, Medizinische Klinik III, Campus Benjamin Franklin, Charité Universitätsmedizin, Berlin. Abteilung für Hämatologie, Onkologie, Infektiologie und Rheumatologie, Goethe Universität, Frankfurt.

18. August 2005

Therapie der Meningeosis Neoplastica

Eine Meningeosis neoplastica tritt bei Patienten mit Tumorerkrankungen durch die Absiedelung maligner Zellen in die Leptomeningen und den Subarachnoidalraum auf. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine anfangs häufig sehr diskrete, meist multifokale neurologische Symptomatik, deren Zuordnung Schwierigkeiten bereiten kann. Diagnostisch relevant ist die Durchführung einer Kernspintomographie der Neuroachse und insbesondere eine Untersuchung der Liquorzytologie. Die therapeutischen Optionen schließen eine lokalisierte Strahlentherapie bei gleichzeitig vorhandenen Hirnmetastasen bzw. beim Nachweis einer Liquorflussblockade ein. Mehr als die Hälfte der Patienten weist eine disseminierte Tumorerkrankung auf. Neben einer aggressiven systemischen und intrathekalen Behandlung sollte insbesondere das erweiterte Angebot der intrathekalen Chemotherapeutika Berücksichtigung finden.

Epidemiologie und Pathogenese (Tabelle 1)

Bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom wird die Inzidenz einer Meningeosis neoplastica mit 0,8-5%, für kleinzellige Bronchialkarzinome mit 6%, 3% für Karzinome mit unbekanntem Primärtumor und 1% für Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome angegeben (Tabelle 2) [11,12]. 0

1
Eine Mitbeteiligung der Meningen tritt in 5-15% der Patienten mit diffusen Lymphomen bei Diagnosestellung auf [1,13]. Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) weisen initial in 1-10% eine meningeale Dissemination auf und weitere 30-50% entwickeln ein meningeales Rezidiv, sofern keine Therapie eingesetzt wird, die im zentralen Nervensystem (ZNS) Wirksamkeit zeigt [14].

Die neoplastische Meningitis ist häufig mit einer disseminierten, progredienten Tumorerkrankung assoziiert [8,10,13]. So bestehen etwa bei einem Drittel bis zur Hälfte der Patienten solide Hirnmetastasen [6,10]. Zwei Drittel der Patienten weisen extrazerebrale Filiae oder einen Progress der Grunderkrankung auf. Darüber hinaus ist eine Meningeosis neoplastica in 13-25% der Patienten die Erstmanifestation der Tumorerkrankung oder eine solitäre Rezidivlokalisierung [1,13]

Bei Patienten mit einem primären Hirntumor ist in Abhängigkeit vom histologischen Typ des Primärtumors (Meningeom, primäres Hirnlymphom, high und low grade Gliom, Medulloblastom) in 4-10% der Patienten eine meningeale Beteiligung nachweisbar [15,16].

Im Rahmen einer malignen Systemerkrankung erreichen die Tumorzellen den

Subarachnoidalraum entweder hämatogen, über die arterielle Versorgung oder durch Migration entlang der Nerven- und Gefäßsheiden oder Aussaat aus angrenzenden Tumorabsiedelungen (Hirnparenchymmetastasen, knöcherne Metastasen in der Schädelkalotte oder den Wirbelkörpern).

Klinik

Nach Metastasierung in den Subarachnoidalraum und die Leptomeningen haben die Tumorzellen durch den Transport mit dem Liquor Zugang zu allen Regionen des ZNS. Charakteristischer Weise zeigen sich bei 40-90% der Patienten mit einer Meningeosis neoplastica pleomorphe multifokale Symptome [5,17-19], die Dysfunktionen verschiedener Ebenen der Neuroachse repräsentieren. Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen und Ataxie stehen im Vordergrund einer Symptomatik, die auf cerebrale Veränderungen zurückzuführen sind (Tabelle 3). Hirnnervenläsionen betreffen bevorzugt die extraokulären Augenmuskeln und den Nervus facialis und manifestieren sich als Doppelbilder, faziale Sensibilitätsstörungen sowie Hör- und Sehverlust [11,13, 18,19]. Spinale Symptome können vom Rückenmark, den Nervenwurzeln oder den Meningen ausgehen (Tabelle 3). Rückenmarkssymptome können sensorisch als schmerzhaft Wurzelreizungen, als Parästhesien und Taubheitsgefühle imponieren oder als motorische Defizite erscheinen bis hin zur Paraparese im Sinne eines Cauda equina Syndromes [11,18,19]. Klinische Zeichen spinaler Läsionen sind eine Areflexie, asymmetrische radikuläre Symptomatik, eine Motoneuronenschwäche und eine Muskelatrophie (Tabelle 3).

Diagnostik (Tabelle 4)

Neuroradiologische Untersuchungen

Kernspintomographie und CT

Die Kernspintomographie (NMR) mit Gadolinium (Gd) ist die Methode der Wahl, um bei klinischem Verdacht einer Meningeosis neoplastica das gesamte ZNS neuroradiologisch abzuklären. Das NMR erwies sich sensitiver zur Untersuchung des Gehirns als die kraniale Computertomographie (CT) [17]. 2 Darüber hinaus ist ein NMR des Rückenmarks ähnlich effektiv und einfacher durchzuführen als eine CT-gestützte Myelographie. Die Standarduntersuchung sollte sagittale und coronare T1- und T2-gewichtete Sequenzen mit und ohne Kontrastmittel beinhalten.

Hinsichtlich der Gesamtgruppe der Patienten mit einer Meningeosis neoplastica lässt sich mit dem NMR bei 59-79% ein positiver neuroradiologischer Befund erheben [5]. Bezogen auf die Patienten ohne charakteristischen Liquorbefund weisen 18-31% neuroradiologische Auffälligkeiten auf [6]. 3

Als charakteristische Veränderungen gelten Anreicherungen und Verdickungen der Hirnnerven und intradural anreichernde Knoten im spinalen NMR [6,20]. Darüber hinaus werden bei Patienten mit Meningeosis neoplastica fokale und diffuse leptomeningeale/durale Anreicherungen und Knötchen entlang der Sulci/Konvexität, in den Zisternen, dem Tentorium, dem Ependym sowie in den Ventrikeln beschrieben [6,20,21]. Zum Teil ist eine Erweiterung der Liquorräume nachweisbar [6]. Da bereits eine Lumbalpunktion selbst zu anreichernden Veränderungen führen kann, sollte die neuroradiologische Diagnostik vor der Entnahme des Liquors durchgeführt werden.

Nur bei Patienten mit einer gesicherten Tumorerkrankung beweisen meningeale Prozesse und subarachnoidale Anreicherungen im NMR eine Meningeosis neoplastica. Bei Patienten ohne zu Grunde liegende Tumorerkrankung sind andere Differentialdiagnosen auszuschließen und eine

Lumbalpunktion ist zwingend erforderlich [20].

Nuklearmedizinische Untersuchung des Liquorflusses

Ein pathologischer Liquor-Fluss wurde bei 43-61% der Patienten nach intraventrikulärer oder lumbaler Injektion von ¹¹¹Indium- oder ⁹⁹Tc-DTPA beschrieben [17]. Obwohl klinische Studien die prognostische Bedeutung der Liquor-Fluss-Diagnostik und den Wert einer fokalen Bestrahlung beim Vorliegen von Blockaden des Liquor-Flusses unterstreichen, wird dieses Verfahren nicht regelmäßig in der Routinediagnostik eingesetzt.

Liquoruntersuchung

Bei Patienten, bei denen eine Meningeosis neoplastica vermutet wird, sollte eine Lumbalpunktion durchgeführt und das Material möglichst innerhalb der nächsten Stunde bearbeitet werden. Der zytologische Nachweis maligner Zellen im Liquor sichert in bis zu 70-89% der Patienten eine Meningeosis neoplastica. Allerdings sind bei 30-40% der Patienten Analysen von mehr als einer Liquorprobe notwendig [4,5,10,18,21]. Bei Patienten mit primären Hirntumoren ist es zum Teil schwierig, pathologische Zellen im Liquor zu sichern.

Hinsichtlich des geeignetsten Entnahmeortes wurde gezeigt, dass der erfolgreiche Nachweis von Tumorzellen im Liquor mit der Entfernung vom pathologischen Befund sinkt. Bei spinalen Prozessen sind häufig lumbale Liquorproben positiv, bei kranial entstandenen Symptomen führt eher ventrikulär entnommener Liquor zum Tumorzellnachweis. Während sich epitheliale Tumorzellen im Liquor meist verifizieren lassen, sind meningeale lymphatische Neoplasien zytologisch teilweise kaum von entzündlichen Reaktionen abzugrenzen.

Eine Liquorpleozytose liegt insbesondere bei Patienten (57%) mit einer Meningeosis neoplastica im Rahmen eines soliden Tumors vor [5]. Die Proteinkonzentration im Liquor ist bei 80% der untersuchten Patienten mit einer Meningeosis neoplastica erhöht, während die Glucosekonzentration häufig (29%) vermindert ist [5,6,18]. Ein erhöhter Öffnungsdruck ist in 39% der Patienten festzustellen.

16-40% der Patienten mit einer autoptisch gesicherten Meningeosis neoplastica weisen keine positive Liquorzytologie auf [3]. Um die Rate der verlässlich positiven Befunde zu erhöhen, wurden z.B. immunhistochemische Untersuchungen, Analysen mittels Polymerase-Ketten-Reaktion, Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung sowie zytogenetische Untersuchungen eingesetzt, die vor allem bei lymphatischen Neoplasien erfolgreich sind [16]. Bei neu diagnostizierten aggressiven Lymphomen konnte eine okkulte Liquorbeteiligung mittels Flow-Zytometrie in 22% der Patienten nachgewiesen werden [23]. Zahlreiche biochemische Marker wie der Nachweis von Laktat-Dehydrogenase-Isoenzymen, β -Glucuronidase und Vaskular Endothelial Growth Faktor wurden untersucht [7]. Die Analyse tumorspezifischer Marker (z.B. Carcinoembryonales Antigen, β -HCG, AFP) sollte die korrelierenden Serumwerte und eine erhöhte Diffusionsrate vom Serum in den Liquor aufgrund einer Störung der Blut-Hirn-Schranke in Betracht ziehen [20].

Meningeale Biopsie

Eine meningeale Biopsie kann in Einzelfällen bei Patienten mit neuroradiologisch lokalisierbarem Befund und negativer Liquorzytologie zur Diagnose führen.

Diagnose aufgrund klinischer Symptome

Trotz eingehender neuroradiologischer Untersuchung und mehrfacher Analyse von lumbal, evtl. auch ventrikulär entnommenem Liquor gelingt es aber in einem Teil der Patienten mit typischem klinischem Symptommuster nicht, eine Meningeosis neoplastica zu verifizieren, obwohl z.B. im

Liquor ein erhöhter Proteinspiegel oder eine erniedrigte Glucosekonzentration gefunden werden kann. In diesen Fällen kann es aufgrund der klinischen Konstellation indiziert sein, eine Therapie zu initiieren, um eine Progression der neuro-pathologischen Korrelate und Defizite zu verhindern [20].

Prognose

Die Behandlung der Meningeosis neoplastica zielt auf eine Verlängerung des Überlebens und eine Milderung oder zumindest Stabilisierung der neurologischen Symptomatik. Unbehandelt führt die Erkrankung in 4-6 Wochen zum Tode.

Eine frühzeitige Diagnose ist wichtig, da vor allem Patienten in einem gutem Allgemeinzustand, mit geringen neurologischen Defiziten und einer niedrigen arachnoidalen und zentralnervösen Tumormasse auf die Behandlung ansprechen und ein verlängertes Überleben zeigen [10,20,24,25]. Prognostisch bedeutsame Faktoren sind das Vorhandensein einer Enzephalopathie (medianes Überleben: 6,0 versus 2,5 Monate), ein Alter über 55 oder 60 Jahren, die Dauer der Symptomatik, der Karnofsky Index bei Diagnosestellung sowie eine strahlentherapeutisch nicht beeinflussbare Liquor-Fluss-Blockade (6,0 versus 1,75 Monate) [1,2,11,15]. Zur Abschätzung der Prognose ist außerdem zu berücksichtigen, dass bei einem Großteil der Patienten mit soliden Tumoren und Lymphomen eine fortgeschrittene, disseminierte Tumorerkrankung mit systemischer oder intracerebraler parenchymatöser Ausbreitung vorliegt, die eine systemische Therapie erforderlich machen kann. 13-45% der Patienten sterben am Progress der systemischen Tumorerkrankung, 18-63% an der Meningitis neoplastica [7,10,12,13]. In Einzelfällen überleben insbesondere Patienten mit Lymphomen oder Mammakarzinomen mehr als 12 Monate, so dass auch die unterschiedlichen neoplastischen Grunderkrankungen prognostisch mitzubewerten sind [7,26].

Therapie

Bislang liegen außer für Patientinnen mit Meningeosis neoplastica und Mammakarzinomen sowie der Meningeosis lymphomatosa bei ALL nur wenige Studien vor, die Daten über nur eine histologische Tumorentität präsentieren oder verschiedene therapeutische Ansätze prospektiv oder randomisiert prüfen. Die Festlegung der Indikation und des Behandlungsvorgehens sind individuell zu treffen, da es keine Standardtherapie gibt und die Behandlung immer palliativ ist.

Radiotherapie

Eine alleinige Strahlentherapie der Meningeosis neoplastica stellt in der Regel eine Therapiemaßnahme ohne wesentliche Lebensverlängerung dar [12,18,25].

Bei Patienten, die eine parenchymatöse Hirnbeteiligung aufweisen, erscheint eine involved-field Bestrahlung sinnvoll. Darüber hinaus ist eine lokalisierte Strahlentherapie indiziert, wenn Blockaden des Liquorflusses vorliegen, da sich ansonsten die intrathekal applizierten Chemotherapeutika nicht im gesamten Liquorraum verteilen.

Die Patienten werden symptomorientiert cerebral oder spinal mit einer Gesamtdosis von 30 Gy in 10 Fraktionen lokal bestrahlt [29], wobei nach der Hirnbestrahlung fast alle Patienten eine Leukenzephalopathie bzw. subtile kognitive Dysfunktionen entwickeln, die mit bildgebenden Verfahren oder neuropsychologischen Verfahren festgestellt werden können [10]. Eine Radiatio der gesamten Neuroachse weist im Vergleich eine erheblich höhere Toxizität auf und wurde therapeutisch vor allem bei diffusen Lymphomen eingesetzt [20,21].

Chirurgie

Die Rolle der Chirurgie in der Behandlung der Meningeosis neoplastica beschränkt sich auf die

Anlage ventrikulo-peritonealer Shunts bei Patienten mit nicht beeinflussbarem, symptomatischem Hirndruck. Eine nachfolgende intrathekal applizierte Chemotherapie ist häufig wenig effektiv, da die Chemotherapeutika aufgrund des Shunts rasch aus dem Liquor abtransportiert werden. Als weitere chirurgische Intervention ist die Anlage eines Ommaya-Reservoirs zu nennen. Dieses entspricht einem intraventrikulär, bevorzugt im Seitenventrikel endenden Katheter, der mit einem subgallisch gelegenen, perkutan punktierbarem Reservoir verbunden ist. Über dieses Reservoir kann eine intraventrikuläre Chemotherapie effektiv appliziert werden und auch Liquor rasch entnommen werden. Komplikationen der Reservoirs werden in bis zu 17% der Patienten berichtet und sind bedingt durch eine Fehllage der Katheterspitze, sowie Infektionen bei der Anlage oder bei der späteren Benutzung [12,27,28].

Intrathekale Chemotherapie (Tabelle 5)

Da die zytotoxische Effektivität davon abhängt, dass eine chemotherapeutische Mindestkonzentration über einen gewissen Zeitraum erreicht wird, erscheint neben einer systemischen liquorgängigen Therapie auch die intrathekale Behandlung der Meningeosis neoplastica indiziert.

Die Rationale der intrathekalen Chemotherapie beruht darauf, dass sich das Chemotherapeutikum bei lumbaler oder ventrikulärer Applikation im gesamten Subarachnoidalraum ausbreitet und wirksam werden kann. Im Vergleich zur systemischen Chemotherapie werden die Diffusionsschwierigkeiten umgangen, die für die meisten Substanzen aufgrund der Blut-Hirn-Schranke bestehen, so dass eine hohe lokale Zytotoxizität erreicht werden kann, die mit einer vergleichsweise geringen systemischen Toxizität verbunden ist.

Für die klinische Routine stehen im wesentlichen drei chemotherapeutische Substanzen (Methotrexat (MTX), Thio-TEPA, Cytosin-arabinosid (Ara-C) und seine Depotform DepoCyte®) für die intrathekale Therapie zur Verfügung.

Methotrexat (MTX)

Methotrexat wird entweder als zweimal wöchentliche Bolusinjektion (lumbal oder ventrikulär) oder als niedrigdosierte pharmakokinetisch gesteuerte Therapie mit täglichen Mehrfachgaben (Konzentration x Zeit) eingesetzt, wobei letztere Methode eine niedrigere direkte Neurotoxizität aufweist [27]. In der Regel wird parallel zu MTX Folsäure oral gegeben, um die systemische Myelotoxizität und Mukositis der Behandlung zu reduzieren. Da MTX nur in der S-Phase zytotoxisch wirkt und die Halbwertszeit im Liquor kurz ist (4,5-8h), bietet eine ventrikuläre Applikation über ein Ommaya-Reservoir eindeutige Vorteile durch die raschere Verteilung im gesamten Subarachnoidalraum.

4

Thio-TEPA

In kleinen Serien von Patienten mit meningealer Beteiligung bei einer akuten Leukämie, Lymphom, Ependymom oder hoch malignen Gliomen wurden mit Thio-TEPA Remissionen und zum Teil eine Verlängerung der Überlebenszeit festgestellt [24]. Die Substanz wirkt unabhängig von Zellzyklus, weist aber eine kürzere Halbwertszeit als MTX auf, so dass auch hier wiederholte Gaben am besten intraventrikulär erfolgen.

Cytosin-arabinosid (Ara-C) und DepoCyte®

Ara-C ist insbesondere in der Therapie der Meningeosis lymphomatosa etabliert. Toxische Nebenwirkungen sind das Auftreten von Meningismus, Übelkeit, Erbrechen und

Knochenmarkstoxizität. Nach alleiniger intrathekaler Gabe wurde bei einer kleinen Patientengruppe ein medianes Überleben von 25 Wochen erzielt.

Da die Halbwertszeit von Ara-C im Liquor aber nur 3,4 h beträgt und die Substanz nur in der S-Phase wirkt, kann mit konventionellen Ara-C-Formulierungen bei den meisten soliden Tumorentitäten keine ausreichend lange zytotoxische Liquor-Konzentration mit intrathekaler Gabe erreicht werden.

Durch liposomale Verkapselung von Ara-C in einem Depot-Schaum (DepoCyte®) konnte eine Verlängerung der terminalen intrathekalen Halbwertszeit von Ara-C auf 148 Stunden und damit über mehr als 28 Tage eine Konzentration über der minimalen toxischen Konzentration erreicht werden. Zudem verteilt sich die Substanz deutlich besser im Liquor. Selbst mit einer lumbalen Applikation kann so über zwei Wochen ein zytotoxisch relevanter Spiegel im gesamten subarachnoidalen Raum erzielt werden (Abbildung 1). Eine Wiederholung der Applikation des Chemotherapeutikums ist nur alle 14 Tage notwendig. Da die Substanz sich auch nach lumbaler Gabe ausreichend rasch im gesamten Liquor verbreitet, kann die Anlage eines intraventrikulären Katheters und damit für den Patienten eine Operation umgangen werden.

DepoCyte® ist in Deutschland für die Behandlung der Meningeosis lymphomatosa zugelassen. Phase-III-Studien zur Therapie der Meningeosis neoplastica belegten sowohl bei lymphatischen als auch bei soliden Primärtumoren eine Verlängerung der Zeit bis zur neurologischen Progression und eine Verbesserung der Lebensqualität [29,31].

5

Intrathekale Monotherapie vs. Kombinationstherapie

Nach bislang vorliegenden Daten bietet die intrathekale Kombinationstherapie von MTX und Ara-C mit und ohne Gabe von Hydrokortison bzw. eine Dreifachkombination aus MTX, Ara-C und Thio-TEPA keinen gesicherten Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit MTX [9].

Toxizität im Rahmen der intrathekalen Therapie

Bei lumbaler Gabe werden die Medikamente in bis zu 10% der Fälle subdural oder epidural statt in den subarachnoidalen Raum appliziert [28]. Infektionen können insbesondere im Rahmen der wiederholten Gabe kurzwirksamer Substanzen (MTX, Ara-C und Thio-TEPA) sowohl nach lumbaler als auch intraventrikulärer Instillation (Ommaya-Reservoir) auftreten [25,28]. Insbesondere nach intraventrikulär applizierter MTX-Therapie wird eine akute oder chronische Leukenzephalopathie in bis zu 20-30% der Fälle beobachtet, in einigen Studien werden Häufigkeit von bis zu 65% angegeben [12,26-28]. Darüber hinaus sind eine axonale Degenerationen und Demyelinisierung beschrieben [12,27]. Eine der wichtigsten Nebenwirkungen ist die akute Paraplegie, die nach MTX, AraC und ThioTEPA auftreten kann [19]. Die neurotoxischen Komplikationen korrelieren mit einer verzögerten Medikamentenclearance, Liquor-Fluss-Störungen und der Notwendigkeit einer zusätzlichen Strahlentherapie [27]. Akute Beschwerden wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen oder eine akute febrile chemische Meningitis sind in der Regel reversibel und können durch eine orale Kortisongabe häufig verhindert werden [29].

Systemische Chemotherapie

Nur wenige Zytostatika erzielen nach systemischer Applikation intrathekal relevante zytotoxische Spiegel bei gleichzeitig akzeptabler systemischer Toxizität. Obwohl für MTX bei einer nicht gestörten Funktion der Blut-Hirn-Schranke der Steady-State-Gradient zwischen Plasma und Liquor bei 30:1 liegt, zählt eine Hochdosis-MTX-Behandlung neben Hochdosis Ara-C sowie Thio-TEPA zu den potentiell systemisch wirksamen Chemotherapeutika [32]. Für die Behandlung systemisch

fortgeschrittener solider Tumorerkrankungen mit meningealer Dissemination erscheint die hochdosierte MTX oder Ara-C Gabe aufgrund der nicht unerheblichen Nebenwirkungen (Mukositis, Neutro- und Thrombopenie, Lebertoxizität, Neurotoxizität, Nephrotoxizität) ungeeignet [32].

Intensivierte Therapie der Meningeosis neoplastica (Kombinierte systemische und intrathekale Chemotherapie sowie Radiatio)

Die Häufigkeit meningealer Rezidive konnte bei der ALL durch eine sogenannte ZNS-Prophylaxe in Form einer intrathekalen (MTX) und systemisch hochdosierten Chemotherapie (MTX oder Ara-C) auf 2-11% gesenkt werden, wobei in einigen Studien auf eine zusätzliche Strahlentherapie verzichtet wurde [Übersicht bei 14]. Mit dieser Therapie ist auch eine bereits initial vorhandene meningeale Dissemination effektiv behandelt. Eine verzögerte Neurotoxizität wird in bis zu 10% der Patienten berichtet. Tritt bei ALL-Patienten ein meningealer Relapse auf, so ist dieser in mehr als der Hälfte der Fälle mit einem zumindest molekularbiologisch nachweisbarem Knochenmarksrezidiv verbunden. Hier ist neben der intrathekalen Therapie die Gabe hochdosierter Re-Induktionstherapien etabliert. Die längerfristige Prognose dieser ALL-Patienten ist aber insgesamt schlecht (6% 4-Jahres-Überleben) und selbst eine Knochenmarktransplantation stellt nur in Einzelfällen einen kurativen therapeutischen Ansatz dar.

Durch den Einsatz einer hochdosierten MTX-Primärtherapie konnte der Anteil der ZNS-Rezidive speziell bei diffusen aggressiven Lymphomen deutlich gesenkt werden [33]. Bei systemischen Lymphomen tritt eine Meningitis neoplastica in der Regel im Rahmen einer primär therapierefraktären oder systemisch progredienten Erkrankung auf, die häufig bei Diagnosestellung eine Knochenmarkinfiltration bzw. eine Knochenbeteiligung oder einen extranodalen Befall aufweist [21,23,33]. Eine Kontrolle der meningealen Erkrankung verbessert bei den Patienten die Lebensqualität, wobei die Überlebenszeit der Patienten aber auch wesentlich davon abhängt, ob die systemische Dissemination kontrolliert werden kann [21]. Der Stellenwert von DepoCyte® im ZNS-Relapse von ALL und aggressiven Lymphomen wird derzeit in einer europaweiten Studie untersucht. Studien zur Wirksamkeit von DepoCyte® in der Prophylaxe eines meningealen Rezidives bei Hochrisiko-ALL und die Abklärung, ob dadurch möglicherweise auf eine Ganzhirnbestrahlung verzichtet werden kann, sind auf den Weg gebracht.

Die Meningeosis neoplastica bei soliden Tumoren ist eine aggressive metastatische Komplikation mit einer durchschnittlichen medianen Überlebenszeit von 6-30 Wochen [4,6,7,29]. Weil die Prognose schlecht ist, ist es wichtig, Prognosefaktoren zu identifizieren und die Behandlung insbesondere an der Lebensqualität der Patienten zu orientieren.

Die Entscheidung, ob die Indikation für eine intrathekale Therapie besteht, ist von der erwarteten Prognose der Patienten abhängig. Diese wiederum wird auch durch das Ausmaß der lokalen und systemischen Tumorerkrankung bestimmt. Bei einer Meningeosis neoplastica mit großen nodulären bzw. parenchymatösen Herden penetriert die intrathekale Therapie nur 2 bis 3 mm tief. Eine systemische Therapie erscheint in diesen Fällen sinnvoll, da ein Zugang der Chemotherapie in diese Herde durch die in der Regel vorliegende Störung der Blut-Hirn-Schranke erleichtert wird.

Eine lokalisierte Strahlentherapie ist bei gleichzeitig vorhandenen Hirnmetastasen sowie zur Therapie einer Liquor-Fluss-Blockade etabliert [1]. Eine fokale Bestrahlung alleine kann jedoch leptomeningeale Metastasen nicht dauerhaft eliminieren und führt nach kurzer Zeit zu einer erneuten Besiedelung der Leptomeningen.

Obwohl von einigen Autoren eine alleinige systemische Chemotherapie als ausreichend für die

Behandlung der Meningeosis neoplastica erachtet wird [26,32], werden die Vorteile einer intensivierten, kombinierten Behandlung aus systemischer und intrathekaler Chemotherapie und Radiatio beschrieben [12]. Allerdings weisen Langzeitüberleber nach einer aggressiven Therapie in bis zu 50% der Fälle kognitive und motorische Einschränkungen auf [12]. In den vorliegenden Studien finden sich im Rahmen der intensivierten Therapie deutlich höhere Raten an Früh- und Spätkomplikationen. Insbesondere schränkte die bislang hauptsächlich eingesetzte intraventrikuläre MTX-Therapie die Lebensqualität ein, was zum einen durch die Toxizität der Substanz, zum anderen durch die Anlage und die Komplikationen des Ommaya-Reservoirs und die häufig notwendigen Punktionen bedingt war. Neuere Studien, die DepoCyte® mit MTX verglichen, zeigten, dass die Lebensqualität mit DepoCyte® immer höher war als unter MTX [34]. Randomisierte Untersuchungen mit diesem erweiterten therapeutischen Instrumentarium erscheinen gerechtfertigt, sollten aber auch eine Optimierung der systemischen Therapie einschließen, um nicht nur eine verbesserte Palliation, sondern auch eine verlängertes Überleben für die Patienten zu erreichen. Außerhalb von Studien ist im Einzelfall zu entscheiden, ob eine systemische Therapie, die für die jeweilige Tumorentität spezifische Effektivität besitzt, bei fehlender Wirksamkeit auf die Meningen durch eine intrathekale Therapie ergänzt wird.

PD Dr. Beate Gleisser

Quelle: Referenzen

1. Posner J, Chemik N. Intracranial metastasis from systemic cancer. *Adv Neurol* 1978, 19:579-91.
2. Rosen S, Aisner J, Makuch R, et al. Carcinomatous leptomeningitis in small cell lung cancer: a clinicopathological review of the National Cancer Institute experience. *Am J Med* 1982; 61:45-53.
3. Chamberlain MC, Kormanik PA. Prognostic significance of 111 Indium-DTPA CSF flow studies in leptomeningeal metastases. *Neurology* 1996;46:1674-1677.
4. Glantz MJ, Hall WA, Cole BF, Chozick BS, Shannon CM, Wahlberg L, Akerley W, Marin L, Choy H. Diagnosis, management, and survival of patients with leptomeningeal cancer based on cerebrospinal fluid-flow status. *Cancer* 1995;75(12):2919-2931.
5. Glass PJ, Melamed M, Chernik NL, Posner JB. Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): the meaning of a positive CSF cytology. *Neurology* 1979;29:1369-1375.
6. Olson ME, Chernik NL, Posner JB. Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer. *Arch Neurol* 1974, 30:122-137.
7. van Oostenbrugge RJ, Twijnstra, A. Presenting features and value of diagnostic procedures in leptomeningeal metastases. *Neurology* 1999; 53(2), 382-385.
8. Balm M, Hammack J. Leptomeningeal carcinomatosis: Presenting features and prognostic factors. *Arch Neurol* 1996, 53: 626-632.
9. Giannone L, Greco FA, Hainsworth JD. Combination intraventricular chemotherapy for meningeal neoplasia. *J Clin Oncol* 1986;4(1):68-73.
10. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis from solid tumors: Experience with 90 patients. *Cancer* 1982, 49: 759-772.
11. Jayson GC, Howell A, Harris M, Morgenstern G, Chang J, Ryder WD. Carcinomatous meningitis in patients with breast cancer. *Cancer* 1994; 74(12):3135-3141.
12. Boogerd W, Hart AAM, van der Sande JJ, Engelsman E. Meningeal carcinomatosis in breast cancer. *Cancer* 1991;67:1685-1695.
13. Herman TS, Hammon N, Jones SE, et al. Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1979;43:390-397.

14. Gökbüget N, Hoelzer D. Meningeosis leukaemica in adult acute lymphoblastic leukemia. *J Neuro-oncol* 1998;38:167-180.
15. Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Sem Neurol* 2004;24(4):363-373.
16. Gleissner B, Siehl J, Korfel A, Reinhardt R, Thiel E. CSF evaluation in primary CSF lymphoma patients by PCR of the CDR III IgH genes. *Neurology* 2002; 58: 390-396.
17. Chamberlain MC, Sandy AD, Press GA. Leptomeningeal metastasis: a comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology* 1990;40:435-438.
18. Fizazi K, Asselain B, Vincent-Salomon A, et al. Meningeal carcinomatosis in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1996;77(7):1315-1323.
19. Grisold W, Drlicek M, Setinek U. LC: clinical syndrome in different primaries. *J Neuro-oncol* 1998;30:103-110.
20. DeAngelis LM. Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. *J Neuro-oncol* 1998;38:245-252.
21. Mackintosh FR, Colby TV, Podolsky WJ, et al. Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 105 cases. *Cancer* 1982;49:586-595.
22. Chamberlain MC, Corey-Bloom J. Leptomeningeal metastases: 111 Indium-DTPA CSF flow studies. *Neurology* 1991;41:1765-1769.
23. Hegde U, Filie A, Little RF, et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood* 2005;105:496-502.
24. Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, et al. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 1993;11:561-569.
25. Ongerboer de Visser BW, Somers R, et al. Intraventricular methotrexate therapy of leptomeningeal metastasis from breast carcinoma. *Neurology* 1983;33:1565-1572.
26. Bokstein F, Lossos A, Siegal T. Leptomeningeal metastases from solid tumors. *Cancer* 1998;82:1756-1763.
27. Bleyer WA, Drake JC, Chabner BA. Neurotoxicity and elevated cerebrospinal-fluid methotrexate concentration in meningeal leukemia. *N Engl J Med* 1973; 289:770-773.
28. Posner JB. Reservoirs for intraventricular chemotherapy. *N Engl J Med* 1973;288:212.
29. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, 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;5:3394-3402.
30. Bleyer WA. Intrathecal depot cytarabine therapy: a welcome addition to a limited armamentarium. *Clin Cancer Res* 1999;5:3349-3351.
31. Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999;17:3110-3116.
32. Balis FM, Savitch JL, Bleyer WA, Reaman GH, Poplack DG. Remission induction of meningeal leukemia with high-dose intravenous methotrexate. *J Clin Oncol* 1985;3:485-489.
33. Skarin AT, Canellos GP, Rosenthal DS, et al. Improved prognosis of diffuse histiocytic and undifferentiated lymphoma by use of high dose methotrexate alternating with standard agents (M-BACOD). *J Clin Oncol* 1983;1:91-98.
34. 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;97:3053-3060.