

Aus der Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin

der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Mathias Freund

Betreuung der Dissertation: Prof. Dr. med. Christian Junghanß

Therapie, Verlauf und Prognosefaktoren der Meningeosis neoplastica

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

Vorgelegt von
Jana Bathge

Rostock 2012

Dekan: Prof. Dr.med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Junghanß, Universität Rostock
2. Gutachter: PD Dr. med. Thomas Kuhnt, Universität Rostock
3. Gutachter: PD Dr. med. Wolfgang Bethge, Universität Tübingen

Datum der Einreichung: 03.02.2012

Datum der Verteidigung: 26.03.2013

Erklärung

Ich versichere, dass ich diese Dissertation ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe und die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quellen kenntlich gemacht.

.....

Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1
1.1	Epidemiologie und Pathogenese der Meningeosis neoplastica	1
1.2	Klinik der Meningeosis neoplastica	2
1.3	Diagnostik der Meningeosis neoplastica	4
1.3.1	Liquordiagnostik	4
1.3.2	Neuroradiologie und nuklearmedizinische Untersuchungen	5
1.3.3	Verdachtsdiagnose aufgrund klinischer Symptome	6
1.4	Therapie der Meningeosis neoplastica	6
1.4.1	Chemotherapie	7
1.4.2	Strahlentherapie	8
1.4.3	Chirurgische Therapie	9
1.5	Prognose der Meningeosis neoplastica	9
1.6	Zielstellung	10
2	Patienten und Methoden	11
2.1	Patientenpopulation	11
2.2	Klinische und diagnostische Parameter	12
2.2.1	Klinische Symptomatik	12
2.2.2	Diagnostische Befunde	13
2.3	Definitionen	13
2.3.1	Art des zerebralen Befalls	13
2.3.2	Zeitpunkt der Diagnosestellung	14
2.3.3	Systemische Manifestation des Primärtumors	14
2.3.4	Systemische Metastasen außerhalb des ZNS	15
2.3.5	Neurologische Symptome	16
2.3.6	Intrathekale Therapie	18
2.3.7	Liquorsanierung	18

2.4	Statistische Methoden _____	19
3	Ergebnisse _____	20
3.1	Patientencharakteristika _____	20
3.1.1	Primärtumoren _____	22
3.1.2	Parenchymatöse Hirnmetastasen _____	22
3.2	Befunde zum Zeitpunkt der Diagnose der Meningeosis neoplastica	23
3.2.1	Zeitpunkt der Diagnose der Meningeosis neoplastica _____	23
3.2.2	Neurologische Symptome _____	24
3.2.3	Neuroradiologische Befunde _____	27
3.2.4	Systemische Manifestation und Ausbreitung des Primärtumors ____	28
3.3	Therapie _____	32
3.3.1	Chemotherapie _____	32
3.3.2	Strahlentherapie _____	34
3.4	Todesursachen _____	35
3.5	Überleben bei Meningeosis neoplastica (MN) _____	36
3.5.1	Einfluss des Alters auf das Überleben bei MN _____	38
3.5.2	Einfluss des Geschlechts auf das Überleben bei MN _____	38
3.5.3	Einfluss des Primärtumors auf das Überleben bei MN _____	39
3.5.4	Einfluss des zerebralen Befalls auf das Überleben bei MN _____	40
3.5.5	Einfluss des Zeitpunktes der Diagnose auf das Überleben bei MN	41
3.5.6	Einfluss neurologischer Symptome auf das Überleben bei MN ____	42
3.5.7	Einfluss der systemischen Situation auf das Überleben bei MN ____	42
3.5.8	Einfluss der Therapie auf das Überleben bei MN _____	44
3.5.9	Einfluss der Dauer der Liquorsanierung auf das Überleben bei MN	45
3.5.10	Einfluss der intrathekalen chemotherapeutischen Prophylaxe auf das Überleben bei MN _____	46
3.6	Prognostische Faktoren _____	46
3.6.1	Univariate Analyse _____	46
3.6.2	Multivariate Analyse _____	47
4	Diskussion _____	50

Inhaltsverzeichnis

4.1	Patientenpopulation _____	50
4.2	Befunde zum Zeitpunkt der Diagnose der MN _____	53
4.3	Therapie _____	59
4.4	Prognostische Faktoren _____	62
4.5	Neue Therapieansätze _____	65
5	Zusammenfassung _____	66
6	Literaturverzeichnis _____	68
7	Danksagung _____	778

Abkürzungen

ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
Ara-C	Cytosinarabinosid
CML	chronisch myeloische Leukämie
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
CT	Computertomografie
Dexa	Dexamethason
dl	Deziliter
Gy	Gray
ED _{GE}	Erstdiagnose der malignen Grunderkrankung
ED _{ZNS}	Erstdiagnose des ZNS-Befalls
GG	Gleichgewichtsstörung
HM	Hirnmetastase
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
mg	Milligramm
µl	Mikroliter
mmH ₂ O	Millimeter Wassersäule
mmol	Millimol
MN	Meningeosis neoplastica
MRT	Magnetresonanztomografie
MTX	Methotrexat
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
Thiotepa	Thiotriethylenphosphoramid
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einführung

1.1 Epidemiologie und Pathogenese der Meningeosis neoplastica

Die Meningeosis neoplastica (MN), auch neoplastische Meningitis genannt, ist Ausdruck der systemischen Disseminierung eines Tumorleidens und einer diffusen Aussaat von Tumorzellen in die Meningen und den Liquor. Erstmals erwähnt wurde sie 1870 von Eberth [28]. Den Begriff „Meningeosis neoplastica“ führte Beermann 1912 [3] ein. Die Häufigkeit der Meningeosis neoplastica bei malignen Erkrankungen liegt im Verlauf bei 3-8% und tritt umso häufiger auf je länger die Patienten überleben [32, 80, 107]. Am häufigsten tritt sie bei hämatologischen Neoplasien wie Leukämien (5-15%) und Lymphomen (7-15%) auf. Bei primären Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) (1-2%) sowie soliden Tumoren (4-15%) wie dem Mammakarzinom, dem kleinzelligen Bronchialkarzinom und dem malignen Melanom kommt sie bei einem Teil der Patienten vor [18, 19, 45, 58, 64]. Bei 24-40% der Patienten mit einer Meningeosis neoplastica findet man das gleichzeitige Auftreten von intrazerebralen Hirnmetastasen [1, 13, 98, 103].

Bisher ist noch nicht vollständig geklärt, wie systemische Tumore das Gehirn erreichen und in die Liquorräume gelangen. Einige Autoren beschreiben eine Passage von Zellen durch dünnwandige Venen in der arachnoidalen Membran und deren Ansiedlung in den Meningen [53, 81, 103]. Andere Autoren vermuten eine Aussaat von Tumorzellen aus angrenzenden Tumorabsiedelungen (Hirnparenchymmetastasen, knöcherne Metastasen in der Schädelkalotte oder den Wirbelkörpern) beziehungsweise primären Hirntumoren in die Ventrikel, den Subarachnoidalraum und Liquorraum sowie ein Wachstum systemischer Tumoren entlang peripherer Nerven [50, 53, 105]. Sobald die Tumorzellen die Liquorräume erreicht haben, breiten sie sich mit Hilfe des Liquorstroms oder durch fortschreitendes Wachstum entlang der Meningen aus. Aufgrund des langsamen Liquorstroms und der Schwerkraft sind die häufigsten Orte der Tumordinfiltration die basalen Zisternen, die dorsale Fläche des Rückenmarks sowie die Cauda equina [53, 103].

1.2 Klinik der Meningeosis neoplastica

Eine Meningeosis neoplastica tritt vorwiegend in fortgeschrittenen Stadien einer Tumorerkrankung mit disseminiertem systemischem Befall auf [6, 49, 73, 103]. Bei 13-25% der Patienten ist sie die Erstmanifestation der Tumorerkrankung oder eine solitäre Rezidivlokalisierung [37, 56, 80]. Dabei variiert der Zeitpunkt des Auftretens einer Meningeosis neoplastica bei verschiedenen Primärtumoren. Sie tritt beim Mammakarzinom mit 33-66 Monate nach Erstdiagnose des Primärtumors eher spät, dagegen bei Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) (5-8 Monate) und Lungenkarzinomen (7 Monate) eher früh auf [2, 10, 29, 30, 55, 58, 72].

Die klinischen Zeichen sind Folge verschiedener Ursachen[53]:

- Obstruktion des Liquorflusses
- lokale Tumordinfiltration des Gehirns oder des Rückenmarks mit perifokalem Ödem
- Veränderungen im Metabolismus des Nervengewebes.

Demzufolge treten je nach Lokalisation des Befalls zerebrale, spinale und Hirnnervenausfälle auf [18]. Im Vordergrund stehen Kopfschmerzen, Wesensveränderungen sowie Übelkeit und Erbrechen als Ausdruck eines erhöhten intrakraniellen Drucks. Rückenmarkssymptome imponieren häufig sensorisch als schmerzhaftes Wurzelreizungen, als Parästhesien und Taubheitsgefühle vor allem in den Extremitäten, aber auch am Rumpf, oder erscheinen als motorische Defizite bis hin zur Paraparese im Sinne eines Cauda equina-Syndroms.

Hirnnervenschädigungen betreffen bevorzugt die Nerven der extraokulären Augenmuskeln (Nervus oculomotorius, Nervus trochlearis und Nervus abducens) sowie den Nervus facialis und manifestieren sich als Doppelbilder, faziale Sensibilitätsstörungen sowie Hör- und Sehverlust [1, 46, 51, 66, 72, 73, 103].

Treten neben den oben genannten Symptomen Aphasie, Hemiparese oder Gesichtsfeldausfälle auf, weist dies auf zusätzliche parenchymatöse Hirnmetastasen hin [27].

Einige Patienten zeigen jedoch keine neurologischen Auffälligkeiten. Bei diesen ist der Nachweis einer Meningeosis oder Hirnmetastase ein Zufallsbefund und wird im Rahmen der Routinediagnostik beziehungsweise Ausschlussdiagnostik [59] oder erst nach dem Tode durch Autopsie [77] erkannt.

1.3 Diagnostik der Meningeosis neoplastica

1.3.1 Liquordiagnostik

Die sicherste Methode zur Klärung der Verdachtsdiagnose einer Meningeosis neoplastica ist der Nachweis von Tumorzellen im Liquorpunktat. Dies gelingt jedoch meist nicht bei der ersten Punktion, so dass oftmals wiederholte diagnostische Liquorpunktionen notwendig sind [44, 53, 75, 82, 103]. Patienten mit einer autopsisch gesicherten Meningeosis weisen in 16-40% der Fälle eine negative Liquorzytologie auf [19].

Durch Verfahren, die in den letzten Jahren entwickelt wurden, wie die Immunphänotypisierung, der Nachweis von biochemischen Markern sowie die Nutzung monoklonaler Antikörper kann die Diagnose hinsichtlich des Primärtumors noch präzisiert werden [16, 35, 68, 92, 103]. Das Auftreten erhöhter Tumormarker im Liquor kann allenfalls als Hinweis auf einen meningealen Befall gesehen werden. Liegt der Spiegel im Liquor jedoch höher als im Blutserum, ist die Diagnose sehr wahrscheinlich [27, 74].

Neben dem Nachweis neoplastischer Zellen im Liquorsediment gibt es noch weitere Laborergebnisse, die auf eine Meningeosis hinweisen, jedoch uncharakteristisch sind. Dies ist eine Erhöhung der Gesamtzellzahl über 4 Zellen/ μ l, ein erhöhter Eiweißgehalt über 50 mg/dl, eine erniedrigte Glucosekonzentration unter 50 mg/dl und eine Laktaterhöhung über 3-4 mmol/l. Bei mehr als der Hälfte der Patienten liegt der Liquordruck über 150 mm H₂O [30, 31, 69, 74, 77, 99].

1.3.2 Neuroradiologie und nuklearmedizinische Untersuchungen

Die Bildgebung der ersten Wahl bei dem Verdacht auf eine Meningeosis neoplastica ist die Magnetresonanztomografie mit Gadolinium-Kontrastmittel [71, 103]. Steht dieses Verfahren nicht zur Verfügung, so kann auch die zerebrale Computertomografie mit Kontrastmittel eingesetzt werden. Jedoch ist diese der Magnetresonanztomografie deutlich unterlegen [23, 87, 95, 101].

Charakteristische Veränderungen in der Magnetresonanztomografie sind Anreicherungen und Verdickungen der Hirnnerven und intradural anreichernde Knoten [27, 77]. Darüber hinaus finden sich eine fokale oder diffuse Kontrastmittelaufnahme der Meningen, eine Erweiterung der Liquorräume ohne sichtbare Läsionen sowie ein pathologischer Liquorfluss [1, 27, 53].

Bei der Meningeosis neoplastica treten zwei verschiedene Besiedlungsformen des Subarachnoidalraums auf. Bei der einen zeigen sich in der Magnetresonanztomografie frei flottierende, nicht adhärente Zellen im Subarachnoidalraum ohne Kontrastmittel aufnehmende Läsionen. Da in diesem Fall keine Behinderung der Liquorzirkulation vorliegt, werden die Tumorzellen durch eine intrathekal applizierte Chemotherapie gut erreicht. Die zweite Form ist geprägt durch Kontrastmittel aufnehmende Tumorknoten im Subarachnoidalraum, häufig assoziiert mit Liquorzirkulationsstörungen [57].

Bei 43-61% der Patienten mit einer Meningeosis neoplastica findet man einen pathologischen Liquorfluss nach intrathekaler Injektion von $^{111}\text{Indium}$ - oder $^{99}\text{Technetium}$ -Diethylentriaminpentaessigsäure. In Deutschland hat dieses Verfahren bisher in der Routinediagnostik noch keinen Einzug gehalten, obwohl mehrere klinische Studien die Bedeutung einer Blockade des Liquorflusses für das therapeutische Ansprechen und die Überlebenszeit unterstreichen [18, 41].

1.3.3 Verdachtsdiagnose aufgrund klinischer Symptome

Bei einem Teil der Patienten kann die Verdachtsdiagnose einer Meningeosis neoplastica nur aufgrund klinischer Symptome gestellt werden. Diese Patienten weisen weder typische neuroradiologische Veränderungen noch eine positive Liquorzytologie auf. Es finden sich hier lediglich unspezifische Liquorveränderungen, die nicht durch Infektionen oder andere Erkrankungen des ZNS hervorgerufen sind. Die Diagnose einer Meningeosis neoplastica sollte erwogen werden, wenn sich Patienten mit Tumoren, insbesondere mit systemischer Metastasierung, mit neurologischen Symptomen präsentieren. Diese können sehr unspezifisch sein und beinhalten oft Hirnnervenstörungen, Kopfschmerzen beziehungsweise eine Kombination verschiedener neurologischer Symptome.

1.4 Therapie der Meningeosis neoplastica

Die Behandlung einer Meningeosis neoplastica hat in den meisten Fällen lediglich einen palliativen Ansatz und zielt auf eine Verlängerung des Überlebens und eine Milderung beziehungsweise Stabilisierung der neurologischen Symptomatik sowie die Erhaltung und Verbesserung der Lebensqualität. Die Meningeosis tritt im Allgemeinen erst spät im Verlauf einer Tumorerkrankung auf, so dass die Patienten häufig bereits mehrere verschiedene Therapiezyklen erhalten haben und somit die metastasierenden Tumorzellen resistenter gegenüber weiteren Therapieversuchen sind [27].

Bislang gibt es nur wenige randomisierte Studien zu Therapiemöglichkeiten und Therapieerfolgen der Meningeosis neoplastica, so dass kein klarer Konsens hinsichtlich der Behandlung existiert.

Als therapeutische Möglichkeiten stehen die intrathekale und systemische Chemotherapie sowie die Strahlentherapie zur Verfügung.

1.4.1 Chemotherapie

Nur die wenigsten systemisch genutzten Chemotherapeutika erreichen eine zytotoxisch wirksame Konzentration im Liquor. Im Vergleich zur systemischen Chemotherapie werden bei der intrathekalen Therapie die Diffusionsprobleme umgangen, die für die meisten Substanzen aufgrund der Blut-Hirn-Schranke bestehen. Somit kann eine hohe lokale Zytotoxizität erreicht werden, die mit einer vergleichsweise geringen systemischen Toxizität verbunden ist [45]. Allerdings wird in der Literatur beschrieben, dass leptomeningeale Metastasen die Blut-Hirn-Schranke durchbrechen und so eine höhere Penetration von Chemotherapeutika ermöglichen [27].

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass durch die intrathekale Therapie das Überleben und die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessert werden können [20, 85, 88].

Bisher kommen in Deutschland und vielen anderen Ländern folgende drei zytostatische Substanzen zum Einsatz:

- Methotrexat, ein Folsäureantagonist, der phasenspezifisch in der S-Phase des Zellzyklus angreift;
- Cytosinarabinosid (Ara-C) und seine liposomale Depotform, ein Antimetabolit, der die Pyrimidinsynthese und somit die DNA- und RNA-Synthese hemmt;
- Thiotriethylenphosphoramid (Thio-TEPA), ein Alkylanz, das die Glykolyse, Protein- und Nukleinsäuresynthese hemmt.

Diese Medikamente kommen als Monotherapie oder in Kombination zum Einsatz. Bezüglich der Ansprechraten konnte kein Vorteil für eine der Substanzen nachgewiesen werden [52, 98]. Auch beim Vergleich von einzelnen Chemotherapeutika zu einer Kombinationstherapie gab es keine Überlebensvorteile für die jeweilige Patientengruppe [39, 53, 61, 91].

Nicht alle dieser Medikamente wirken bei jeder Form der Meningeosis. Methotrexat und Cytosinarabinosid zeigen Aktivität gegenüber Leukämie- und

Lymphomzellen, Methotrexat und Thio-TEPA gegenüber Brustkrebszellen, jedoch hat keine der Substanzen eine intrinsische Aktivität gegenüber Bronchial-karzinom- und Melanomenzellen [27]. Die Auswahl sollte nach der Art des Primärtumors erfolgen, allerdings gibt es bisher nur wenige Studien, bei denen eine Anpassung der intrathekalen Chemotherapie an die Histologie des Primärtumors erfolgte.

Glukokortikosteroide sind ebenfalls ein Baustein in der Therapie der Meningeosis neoplastica. Sie induzieren ein schnelleres zytologisches Ansprechen und reduzieren unerwünschte Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von anderen intrathekalen Chemotherapeutika [18, 48, 93]. Des Weiteren haben Glukokortikosteroide einen onkolytischen Effekt gegenüber malignen Lymphozyten [22].

Ab einem Durchmesser von 2-4 mm kann eine alleinige intrathekale Therapie den Tumor nicht mehr bis in die innersten Zellschichten durchdringen, so dass eine intrathekale Therapie allein nicht sinnvoll erscheint. Eine systemische Therapie hingegen sollte die Tumorabsiedlungen gut erreichen, da zusätzlich von einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke auszugehen ist [27, 57]. Durch die systemische Anwendung zytotoxischer Substanzen ist zusätzlich eine Aktivität auch gegen Tumorlokalisationen außerhalb des ZNS möglich. Eine effektive Therapie einer Meningeosis neoplastica bedarf einer guten Behandlung der meningealen und systemischen Komponenten der Erkrankung [9, 43, 75, 89].

1.4.2 Strahlentherapie

Nur selten kann auf die Strahlentherapie als Therapiemodalität verzichtet werden. Lokalisiert eingesetzt dient sie der Reduktion solider Tumormassen, der palliativen Verbesserung oder Beseitigung von neurologischen Symptomen wie dem Cauda equina-Syndrom sowie der Beseitigung von Flusshindernissen im Liquorsystem. Diese können nicht selten bei dieser Erkrankung gefunden werden und sind Hinweis auf eine hohe Tumorlast [41, 98]. Die

Strahlentherapie kann zusätzlich die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke fördern und so die Diffusion der Zytostatika ins ZNS deutlich verbessern.

Die übliche Strahlentherapiestrategie bei zerebralem Befall mit kranialer Neuropathie und großflächiger meningealer Beteiligung ist eine Ganzhirnbestrahlung, da hierbei alle Bereiche des Gehirns einbezogen werden. Sie wird im Allgemeinen mit einer Gesamtdosis von 30-36 Gray (Gy) in Fraktionen von 2-3 Gy durchgeführt [27, 54, 84].

1.4.3 Chirurgische Therapie

Die Rolle von chirurgischen Interventionen in der Behandlung der Meningeosis beschränkt sich vor allem auf die Implantation intraventrikulärer Katheter mit subgalealem Reservoir sowie die Anlage ventrikulo-peritonealer Shunts bei Patienten mit nicht beeinflussbarer, symptomatischer Erhöhung des Hirndrucks [5, 83].

1.5 Prognose der Meningeosis neoplastica

Die Prognose der Meningeosis neoplastica ist trotz verbesserter Therapieregime meist infaust, da sie eine disseminierte ZNS-Erkrankung mit multiplen Läsionen anzeigt und oft auch eine infratentorielle Beteiligung umfasst [57]. Der Therapieansatz ist in der Regel palliativ und zielt auf eine Verlängerung des Überlebens sowie eine Milderung oder Stabilisierung der neurologischen Symptomatik. Die mediane Überlebenszeit liegt ohne Therapie bei 4-6 Wochen [1, 18, 72]. Der Tod ist im Allgemeinen Folge einer zunehmenden neurologischen Dysfunktion beziehungsweise internistischer Komplikationen durch die fortschreitende systemische Metastasierung [1, 9, 30, 61, 72, 103]. Unter einer intensivierten Therapie (kombinierte systemische und

intrathekale Chemotherapie sowie Strahlentherapie) kann sich die Überlebenszeit auf 4-6 Monate verlängern [18, 27, 61, 103].

1.6 Zielstellung

Bisher gibt es nur wenige Studien mit größeren Fallzahlen zur Problematik der Meningeosis neoplastica. Die Behandlungsstrategien in der Literatur sind teilweise gegensätzlich. Es existieren keine Standardempfehlungen, die durch größere prospektive randomisierte Studien gesichert sind. Auch ist wenig bekannt über die Prognose dieser Patienten in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren.

Aus diesem Grund werden in dieser Arbeit folgende Ziele verfolgt:

- Erfassen konsekutiver Patienten mit ZNS-Manifestation einer Neoplasie des Zeitraums 1992-2004 bezüglich ihrer klinischen Symptomatik und ihrer diagnostischen Befunde.
- Unterteilen der Patienten in verschiedene Gruppen nach Primärtumor und zerebralem Befallsmuster.
- Beschreiben klinischer Befunde und Therapieergebnisse in den einzelnen Gruppen wie auch im Gesamtkollektiv. Im Einzelnen wurde ausgewertet: Art des zerebralen Befalls, der Grunderkrankung, des Krankheitsstatus, des Geschlechts, Altersgruppe, Vorhandensein von neurologischen Symptomen, Vorhandensein eines systemischen Befalls, intrathekale chemotherapeutische Prophylaxe vor Therapie, Therapie (intrathekale Chemo-, Radiochemo- und systemische Hochdosis-Methotrexat-Therapie) im Hinblick auf den Einfluss auf die Überlebenszeit.
- Identifikation von Prognosefaktoren für Patienten mit einer Meningeosis neoplastica.
- Diskussion der Ergebnisse vor dem Hintergrund der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenpopulation

Die vorliegende Studie war retrospektiv angelegt. Es wurden 55 konsekutive Patienten eingeschlossen, die eine im Liquor nachgewiesene Meningeosis mit oder ohne parenchymatöse Hirnmetastasierung hatten und zwischen Juli 1992 und April 2004 in der Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock (Leiter: Prof. Dr. Mathias Freund) diagnostiziert und behandelt wurden. Der Nachweis einer parenchymatösen Hirnmetastasierung erfolgte durch Bildgebung. Eine Beschränkung bezüglich des zugrundeliegenden Tumorleidens, des Allgemeinzustandes oder der systemischen Ausbreitung gab es nicht.

Die Identifikation der Patienten erfolgte über die Datenbanken der Abteilung für Hämatologie und Onkologie sowie über die Zentralapotheke des Universitätsklinikums (Direktorin: Karen Bohling).

Es konnten so 125 Patienten identifiziert werden, die eine intrathekale Chemotherapie erhalten haben. 48 Patienten wurden ausgeschlossen, da bei ihnen die intrathekale Chemotherapie nur prophylaktisch erfolgte. 22 Patienten konnten aufgrund ungenügender Aktenlage nicht ausgewertet werden. Die für diese Arbeit erhobenen Daten der 55 eingeschlossenen Patienten stammen aus den Patientenakten und dem Arztbriefsystem des Klinikums.

2.2 Klinische und diagnostische Parameter

2.2.1 Klinische Symptomatik

Zur Erfassung der klinischen Symptomatik erfolgte die Durchsicht der initialen Aufnahmebefunde und Krankenakten. Erfasst wurden

- die vegetative Anamnese
- das Vorhandensein einer B-Symptomatik
- Übelkeit, Erbrechen
- Kopf- bzw. andere körperliche Schmerzen
- neurologische Symptome wie Paresen, Sensibilitätsstörungen, Koordinationsstörungen, Schwindel und Gleichgewichtsstörungen, Pyramidenbahnzeichen oder Vigilanzminderung
- Hautveränderungen und Ödeme
- Lymphknotenvergrößerungen
- Hepato- oder Splenomegalie, Aszites
- Veränderungen der Lunge und des Herzens wie Pleura- und Perikardergüsse.

Eine B-Symptomatik beinhaltet das Auftreten von Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust und/ oder einer Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

2.2.2 Diagnostische Befunde

Ergebnisse von laborchemischen Blutuntersuchungen sowie histologischen und durchflusszytometrischen Untersuchungen und Immunphänotypisierung des Knochenmarks wurden erfasst.

Besonderes Augenmerk wurde auf die Ergebnisse der Liquorpunktionen und den weiteren klinischen Verlauf der Patienten gelegt.

Des Weiteren wurden aus den Akten die Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik entnommen. Dazu gehörten:

- Sonografie des Abdomens sowie der Halsweichteile
- Röntgenuntersuchung des Thorax
- Computertomografie mit/ ohne Kontrastmittel verschiedener Körperregionen
- Magnetresonanztomografie mit/ ohne Kontrastmittel verschiedener Körperregionen
- Szintigrafieuntersuchungen.

2.3 Definitionen

2.3.1 Art des zerebralen Befalls

Die Art des zerebralen Befalls wurde unterschieden in

- alleiniges Auftreten einer Meningeosis neoplastica und
- Auftreten einer Meningeosis mit singulären oder multiplen parenchymatösen Hirnmetastasen.

Eine Meningeosis wurde definiert als zytologischer Nachweis von mindestens einer Tumorzelle im Liquor.

Eine Hirnmetastasierung wurde definiert als radiologischer Nachweis mindestens einer Raumforderung mit und ohne entsprechende Klinik und/ oder bioptische Sicherung.

2.3.2 Zeitpunkt der Diagnosestellung

Der Tag der Diagnosestellung wurde festgelegt auf den Tag der Liquorpunktion mit positivem Tumorzellnachweis beziehungsweise auf den Tag der radiologischen Diagnose einer Meningeosis und/ oder Hirnmetastase.

2.3.3 Systemische Manifestation des Primärtumors

Die systemische Manifestation des Primärtumors zum Zeitpunkt der Diagnose des ZNS-Befalls wurde in vier verschiedene Kategorien unterschieden (siehe Abbildung 1):

- a. Im Stadium „komplette Remission“ befand sich ein Patient, wenn der zerebrale Befall ohne Beteiligung anderer Regionen nach erfolgreicher Therapie des Primärtumors mit kompletter Remission auftrat.
- b. Als „rezidiert“ wurde der Status definiert, wenn der Nachweis des ZNS-Befalls im zeitlichen Zusammenhang stand mit einem Rezidiv des Primärtumors außerhalb des ZNS nach Erreichen einer kompletten Remission.
- c. Als „refraktär“ wurde ein Patient eingestuft, wenn die Diagnose einer Meningeosis und/ oder intrazerebralen Raumforderung im Verlauf der Grunderkrankung gestellt wurde, ohne dass eine komplette Remission erreicht wurde.
- d. Den Status „mit Erstdiagnose der Grunderkrankung“ erhielten Patienten, deren ZNS-Befall bei Diagnose der Grunderkrankung erkannt wurde.

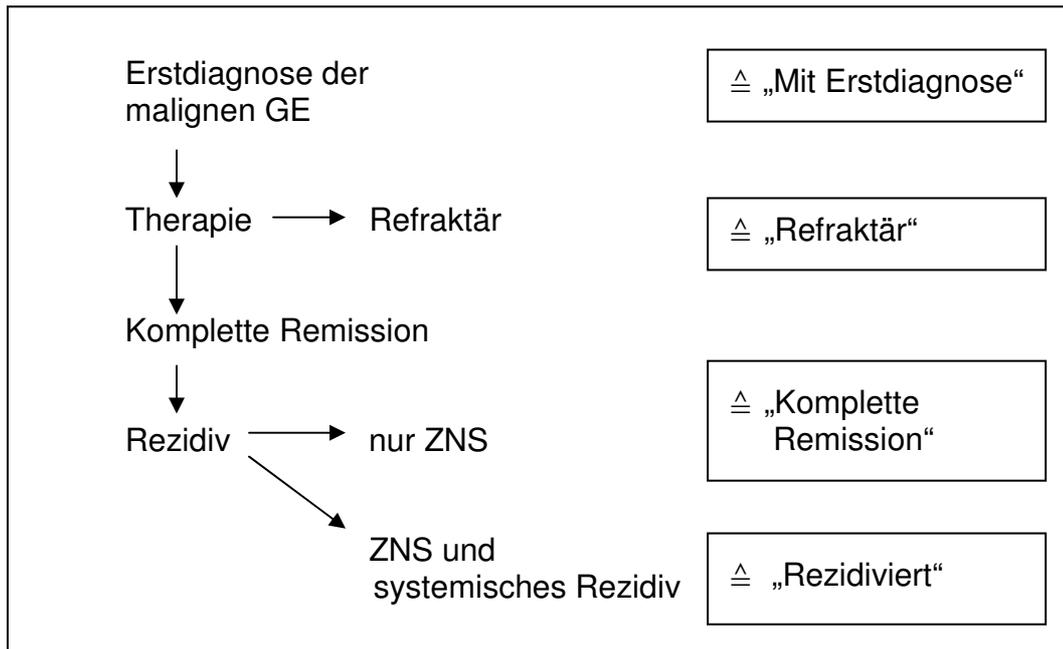


Abbildung 1: Krankheitsstatus

2.3.4 Systemische Metastasen außerhalb des ZNS

Neben dem ZNS-Befall wurden Metastasen des Primärtumors jeder anderen Lokalisation als dem Ursprungsort solider Primärtumoren erfasst.

- Als **Hepatomegalie** bzw. **Splenomegalie** wurde jede tastbare oder durch bildgebende Verfahren wie Ultraschall, CT und MRT nachgewiesene Leber- bzw. Milzvergrößerung definiert.
- Unter **Lymphknotenschwellung** wurde jede tastbare oder durch bildgebende Verfahren nachgewiesene Vergrößerung von Lymphknoten aller Körperregionen eingeschlossen, die einen Durchmesser von mehr als 2 cm hatte.
- Als **Hautbefall** wurde der Nachweis von Tumorzellen im Hautbiopat definiert.

- Ein **Knochenmarkbefall** lag vor, wenn Tumorzellen im Knochenmarkbioptat nachgewiesen wurden.
- Ein maligner **Pleura- oder Perikarderguss** bestand beim Nachweis von malignen Tumorzellen in der Pleura- bzw. Perikardflüssigkeit.
- Unter dem Begriff „**Befall anderer Organe**“ ist der Nachweis von Tumorzellen in Organen außer Leber, Milz, Lymphknoten, Haut, Knochenmark, Pleura oder Perikard zu verstehen.

2.3.5 Neurologische Symptome

Um neurologische Symptome zu beschreiben, wurde das Augenmerk auf 14 Symptome bzw. Symptomgruppen gelegt. In der nachfolgenden Aufzählung wird erklärt, wie diese in der Auswertung definiert wurden:

1. **Kopfschmerz** wurde definiert als jeder subjektiv vom Patienten empfundene Schmerz im Bereich des Schädels, der ohne Trauma oder andere Einwirkungen auftrat, vorher nicht bestand und kein Migräne- oder Clusterkopfschmerz war.
2. **Übelkeit** und **Erbrechen** wurden als Symptome aufgenommen, wenn kein Zusammenhang mit einer Infektion oder Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes bestand.
3. Die Aufnahme von **Krampfanfällen** als neurologisches Symptom infolge Metastasen und/ oder Meningeosis neoplastica erfolgte, wenn in der Vorgeschichte keine Epilepsie bekannt war oder andere auslösende Ursachen wie beispielsweise Fieber, Alkoholentzug oder Vergiftungen ausgeschlossen werden konnten.
4. **Schwindel und Gleichgewichtsstörungen** hatten ihren Ausgang vom ZNS. Sie wurden ausgelöst durch eine Meningeosis neoplastica oder solide Raumforderungen. Sie waren nicht vestibulären Ursprungs oder kardiogen, vertebragen oder psychogen bedingt.

5. Unter **motorischen Störungen** wurden jegliche Minderungen der Grob- und Feinmotorik verstanden wie Paresen oder neu aufgetretener Tremor.
6. Unter **sensiblen Störungen** wurden alle Missempfindungen wie Kribbelparästhesien, Dysästhesien, Kausalgie, Allodynie, Hyp- oder Anästhesie sowie Hyper-, Hyp- oder Analgesie zusammengefasst, die ihre Ursache nicht im peripheren Nervensystem hatten bzw. Folge einer neurologischen Erkrankung waren.
7. Als **Sehstörungen** wurden alle Störungen des Sehvermögens, zum Beispiel Doppelbilder oder Verschwommensehen, definiert, die ihre Ursache nicht im Bereich des Augapfels oder anliegenden Strukturen hatten.
8. **Hirnnervenausfälle** waren alle subjektiv oder objektiv wahrnehmbare Minderungen der Funktion einer der zwölf Hirnnerven, die nicht durch eine andere Erkrankung erklärbar waren.
9. **Mnestische Störungen** waren alle Gedächtnisleistungsstörungen, die nicht dem Alterungsprozess, traumatischen Schädigungen oder anderen organischen Gründen zuzuschreiben waren.
10. Unter dem Symptom **Schmerzen** wurden alle unangenehmen Sinnes- oder Gefühlswahrnehmungen außerhalb des Kopfes zusammengefasst.
11. **Pyramidenbahnausfälle** waren alle objektivierbaren Störungen entlang des Tractus pyramidalis mit den typischen Pyramidenbahnzeichen, die nicht im Rahmen einer anderen neurologischen Erkrankung auftraten.
12. **Vigilanzminderung** wurde als Sammelbegriff für alle Symptome genutzt, die eine Änderung des Bewusstseinszustandes darstellten und nicht durch einen Schlaganfall, Schädelhirntraumata, Stoffwechsellstörungen oder Vergiftungen hervorgerufen wurden. Beispiele hierfür sind Somnolenz, Sopor, Stupor und Koma.
13. **Wesensveränderungen** wurden definiert als Änderung der Stimmung und des Antriebs, die nicht ausgelöst waren durch Demenz, Stoffwechselstörungen, Schädelhirntraumata, vaskuläre Prozesse, Noxen, Infektionen oder ähnliche Ursachen.

14. Für das Auftreten von **Verwirrtheit** und **Koordinationsstörungen** sollten keine anderen in Frage kommenden Ursachen als die zerebrale Manifestation des malignen Geschehens vorliegen.

2.3.6 Intrathekale Therapie

Die intrathekale Therapie erfolgte unter unterschiedlichen Zielstellungen:

- Prophylaxe

Als Prophylaxe wurde die intrathekale Gabe von Chemotherapeutika wie Methotrexat, Cytosinarabinosid oder Thio-TEPA ohne Nachweis von Tumorzellen im Liquor oder einer intrazerebralen Raumforderung sowie ohne klinische Symptomatik, die auf eine Meningeosis neoplastica weist, definiert.

- Therapie

Als Therapie wurde eine intrathekale Kombinationstherapie mit 15 mg Methotrexat, 40 mg Cytarabin, und 4 mg Dexamethason oder eine Monotherapie mit 15 mg Methotrexat durchgeführt.

2.3.7 Liquorsanierung

Eine Sanierung des Liquors wurde angenommen, wenn in drei aufeinanderfolgenden zytologischen Untersuchungen des Liquors cerebrospinalis keine malignen Tumorzellen mehr nachweisbar waren.

2.4 Statistische Methoden

Die Auswertung der erfassten retrospektiven Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS, Version 11.5 für Windows, SPSS Inc., Chicago Ill. Endpunkt der Studie war die mediane Überlebenszeit, die der Zeitspanne zwischen dem Diagnosezeitpunkt der Meningeosis neoplastica und dem Tod beziehungsweise dem letzten Follow-up entsprach.

Die statistische Auswertung der erfassten Daten erfolgte zusammen mit dem Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der Universität Rostock (Frau Dipl.-Math. Helga Krentz, Herr Prof. Dr. Günther Kundt).

Grundlage für die Erstellung der Überlebenskurven war die Methode nach Kaplan-Meier. Die Signifikanzberechnung erfolgte mit Hilfe des Log-Rank-Tests. Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0.05$ festgelegt. Bei der Angabe der Überlebenszeiten wurde aufgrund der geringen Fallzahl das mediane Überleben statt des Mittelwertes angegeben.

Der Einfluss von einzelnen oder die Kombination mehrerer möglicher Risikofaktoren auf das Überleben der Patienten, die in der Überlebenszeitanalyse eine statistische Signifikanz aufwiesen, wurde mit Hilfe der Varianzanalyse geprüft. Bei mehr als zwei Variablen innerhalb eines Einflussfaktors erfolgte zusätzlich ein Mehrfachvergleich mittels der Methode nach Bonferroni und Tukey.

Eine weitere Analyse möglicher Risikofaktoren wurde mit Hilfe des Cox-Regressionsmodells durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Die Daten von 125 Patienten wurden retrospektiv ausgewertet. Diese stellten sich zwischen Juli 1992 und April 2004 in der Klinik für Innere Medizin des Universitätsklinikums Rostock vor und erhielten eine intrathekale Chemotherapie. Als Ende der Datenerfassung wurde April 2004 festgelegt.

Bei 55 Patienten wurde eine Meningeosis neoplastica nachgewiesen, zu deren Therapie die intrathekale Chemotherapie appliziert wurde. Diese Patienten wurden in die Analyse aufgenommen. Weitere 48 Patienten hatten eine intrathekale Applikation von Chemotherapeutika als ZNS-Prophylaxe erhalten. Die übrigen 22 Patienten konnten aufgrund unzureichenden Datenmaterials nicht ausgewertet werden.

Weitere Charakteristika des Patientenkollektivs sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Gemessen an der relativ kleinen Probandenzahl waren beide Geschlechter mit 30 männlichen (54,5%) und 25 weiblichen (45,5%) Patienten relativ ausgewogen vertreten. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose des zerebralen Befalls lag bei 57,7 Jahren.

Mit 51 Patienten (92,7%) verstarb die große Mehrheit der Patienten während des Beobachtungszeitraums, der im Mittel 10,8 Monate betrug (Spannweite 0,2-140,2 Monate).

Tabelle 1: Patientencharakteristika.

Patientencharakteristika	n	Prozent [%]
Patienten gesamt	55	
Geschlecht		
männlich/ weiblich	30/ 25	54,5/ 45,5
Alter bei ED_{ZNS}		
Mittelwert (Spannweite) [Jahre]	57,7 (19,7-78,5)	
< 60 Jahre/ ≥ 60 Jahre	29/ 26	52,7/ 47,3
Maligne Grunderkrankung		
Leukämien	16	29,1
Lymphome	30	54,5
Mammakarzinome	6	10,9
Andere [#]	3	5,5
Art des zerebralen Befalls		
Meningeosis	37	67,3
Meningeosis+Hirnmetastase	18	32,7
Systemische Situation bei ED_{ZNS}		
mit ED _{GE}	11	20,0
refraktär	16	29,1
rezidiert	15	27,3
komplette Remission	13	23,6
Andere befallene Regionen bei ED_{ZNS}		
Ja	40	72,8
Nein	13	23,6
Unbekannt	2	3,6
Intrathekale Chemotherapie-Prophylaxe		
Ja	5	9,1
Nein	50	90,9

ED_{ZNS} = Erstdiagnose des zerebralen Befalls; ED_{GE} = Erstdiagnose der malignen Grunderkrankung; [#] Magenkarzinom (n=1), Transitionalzellkarzinom (n=1), kleinzelliges Bronchialkarzinom (n=1)

3.1.1 Primärtumoren

Die maligne Grunderkrankung der großen Mehrheit der Patienten war eine hämatologische Neoplasie, von denen wiederum die lymphatischen Erkrankungen die größte Gruppe ausmachten: 7 Patienten hatten eine akute lymphatische Leukämie (ALL), 1 Patient eine chronisch lymphatische Leukämie (CLL), 1 Patient einen Morbus Hodgkin sowie 28 Patienten ein Non-Hodgkin-Lymphom. Myeloische Leukämien und solide Tumoren, davon 6 Mammakarzinome, traten mit jeweils 9 Patienten gleichhäufig auf. Die myeloischen Leukämien unterteilten sich in 6 akute myeloische Leukämien (AML) und 3 chronisch myeloische Leukämien (CML).

3.1.2 Parenchymatöse Hirnmetastasen

Bei 37 Patienten (67,3%) beschränkte sich der ZNS-Befall auf eine Meningeosis. Dagegen hatten 18 Patienten (32,7%) zusätzlich eine solide Raumforderung des ZNS-Parenchyms. In dieser Untergruppe überwogen wie im Gesamtkollektiv die Lymphome als maligne Primärerkrankung (13 Patienten, 72,2%). Mit 5 Patienten (27,8%) war der Anteil solider Primärtumoren hier jedoch höher. Die Leukämien führten erwartungsgemäß zu keinen soliden ZNS-Raumforderungen.

Betrachtet man lediglich die Gruppe von Patienten mit der Diagnose Lymphom oder solider Tumor, so hatten 46,1% der Patienten eine Hirnmetastase zusätzlich zur Meningeosis.

3.2 Befunde zum Zeitpunkt der Diagnose der Meningeosis neoplastica

3.2.1 Zeitpunkt der Diagnose der Meningeosis neoplastica

Der Zeitraum zwischen Erstdiagnose der malignen Grunderkrankung und Diagnose des zerebralen Befalls lag bei durchschnittlich 25,2 Monaten (Spannweite 0–247,4 Monate), im Median bei 7,2 Monaten. Je nach Tumorentität fanden sich sehr unterschiedliche Zeitintervalle.

Lässt man die drei anderen soliden Tumoren (Magen-, Transitionalzell- und kleinzelliges Bronchialkarzinom) außer Acht, weisen die Patientinnen mit einem Mammakarzinom eine durchschnittliche Zeitspanne zwischen Erstdiagnose des Primärtumors und Diagnose des zerebralen Befalls von 94,4 Monaten (Spannweite 20-247,4 Monate) auf.

Auffällig und allen Entitäten gemeinsam ist hier die große Varianz des Intervalls und die damit verbundene, große Differenz zwischen Mittelwert und deutlich niedrigerem Median.

Diese Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Zeitintervall zwischen Erstdiagnose der malignen Grunderkrankung und Diagnose des zerebralen Befalls.

Primärtumor	Zeitintervall	Zeitintervall	Spannweite
	Median [Monate]	Mittel [Monate]	[Monate]
Alle (n=55)	7,2	25,2	0–247
Leukämien (n=16)	6,6	19,6	0–120
Lymphome (n=30)	5,8	16,1	0–150
Solide Tumoren (n=9)	33,7	65,5	5–247
davon: Mammakarzinome (n=6)	57,8	94,4	20-247

3.2.2 Neurologische Symptome

Von den 55 untersuchten Patienten zeigten 46 (83,6%) bei Diagnosestellung neurologische Symptome, 8 (14,5%) waren neurologisch unauffällig. Bei einem Patienten waren die Angaben zu neurologischen Symptomen unvollständig, so dass dieser diesbezüglich nicht ausgewertet werden konnte.

Bei den Leukämiepatienten zeigten 10/16 Patienten (62,5%) neurologische Symptome, 27/30 Lymphompatienten (90,0%) und alle Patienten mit soliden Tumoren waren von neurologischen Störungen betroffen.

Bei allen 18/18 Patienten mit einer gleichzeitig vorliegenden soliden Hirnmetastasierung fanden sich neurologische Auffälligkeiten. Bei den Patienten mit alleiniger Meningeosis waren es 29/37 Patienten (78,3%). Lediglich 8/37 Patienten (21,6%) zeigten keine neurologischen Symptome. Dieser Unterschied ist signifikant ($p=0,02$).

Von den 8 Patienten ohne neurologische Symptome waren 2 Patienten an einer ALL, 1 Patient an einer AML, 3 Patienten an einem NHL und 2 Patienten an einer CML erkrankt.

Häufigstes Symptom waren Kopfschmerzen. 20 Patienten (36,4%) beschrieben diese in mehr oder minder starker Ausprägung. Sehstörungen und Hirnnervenausfälle traten bei jeweils 18 Patienten (32,7%) auf. Bei den Hirnnervenausfällen betrafen zwei Drittel die Nerven der extraokulären Augenmuskeln (Nervus oculomotorius, Nervus trochlearis, Nervus abducens). Über eine Fazialisparese klagten 14 Patienten (77,8%). Störungen des Nervus trigeminus und/ oder Nervus glossopharyngeus und Nervus hypoglossus wurden bei 5 Patienten (27,7%) gefunden.

Weitere neurologische Symptome für das Gesamtkollektiv und die unterschiedlichen Primärtumoren sind in Abbildung 2 graphisch dargestellt.

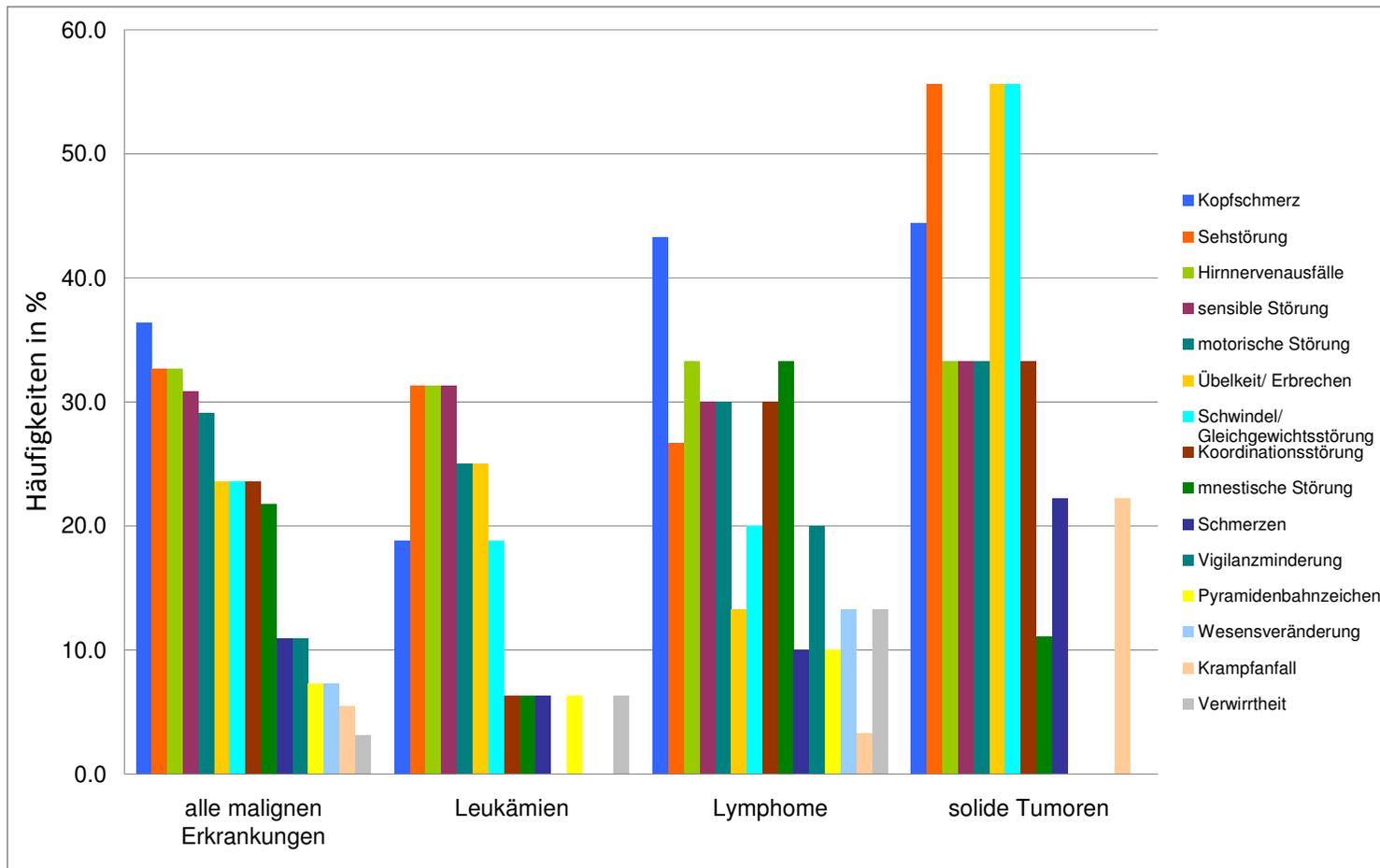


Abbildung 2: Neurologische Symptome.

Dargestellt sind die Häufigkeiten neurologischer Symptome für das Gesamtkollektiv sowie die drei Primärtumoren Leukämien, Lymphome und solide Tumoren.

3 Ergebnisse

Um zu klären, inwiefern sich eine alleinige Meningeosis bezüglich der klinischen Symptomatik von der einer Meningeosis in Kombination mit einer soliden Hirnmetastase unterscheidet, wurde ein Chi-Quadrat-Test der entsprechenden Gruppen durchgeführt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Neurologische Symptomatik: Vergleich Meningeosis +/- Hirnmetastase.

Symptom	Meningeosis (n=37)	Meningeosis + HM (n=18)	p
Wesensveränderung	0 (0%)	4 (22,2%)	0,004
Verwirrtheit	1 (2,7%)	4 (22,2%)	0,02
Mnestische Störung	5 (13,5%)	7 (38,9%)	0,04
Motorische Störung	8 (21,6%)	8 (44,4%)	0,11
Schwindel/ GG	7 (18,9%)	7 (38,9%)	0,14
Krampfanfälle	1 (2,7%)	2 (11,1%)	0,21
Koordinationsstörung	7 (18,9)	6 (33,3%)	0,28
Kopfschmerz	12 (32,4%)	8 (44,4%)	0,47
Pyramidenbahnzeichen	2 (5,4%)	2 (11,1%)	0,48
Hirnnervenausfälle	13 (35,1%)	5 (27,7%)	0,50
Übelkeit/ Erbrechen	8 (21,6%)	5 (27,7%)	0,69
Vigilanzminderung	2 (5,4%)	4 (22,2%)	0,72
Sensible Störung	11 (29,7%)	6 (33,3%)	0,88
Sehstörung	12 (32,4%)	6 (33,3%)	0,95
Schmerzen	4 (10,8%)	2 (11,1%)	0,97

HM = Hirnmetastase; GG = Gleichgewichtsstörung

Signifikante Unterschiede bestanden bezüglich der folgenden neurologischen Symptome: Wesensveränderungen ($p=0,004$), Verwirrtheit ($p=0,02$), mnestiche Störungen ($p=0,04$).

3.2.3 Neuroradiologische Befunde

Eine Bildgebung zur Diagnostik des zerebralen Befalls erhielten 49 der 55 Patienten (89,1%). Von diesen unterzogen sich 16 Patienten (32,7%) einer Computertomografie, 17 Patienten (34,7%) einer Magnetresonanztomografie und 16 Patienten (32,7%) beidem. Durch die Magnetresonanztomografie wurde bei 12 Patienten die Verdachtsdiagnose einer Meningeosis geäußert. Bezogen auf die Gesamtzahl aller magnetresonanztomografischen Untersuchungen lag demzufolge die Nachweisrate bei 36,4%. Mittels Computertomografie war eine Meningeosis bei 2 Patienten nachzuweisen (6,3%).

Wenn man die Zahl der Patienten vergleicht, die beide Untersuchungen erhielten, kommt man zu einem ähnlichen Ergebnis. Durch die Magnetresonanztomografie wurden 37,5%, durch die Computertomografie 12,5% der Meningeosisfälle detektiert.

In Tabelle 4 sind die durchgeführten neuroradiologischen Untersuchungen und deren Ergebnisse bei Patienten mit dem Verdacht einer Meningeosis neoplastica dargestellt.

Tabelle 4: Neuroradiologische Befunde.

Untersuchungs- methode	Anzahl an Untersuchung (% bezogen auf Gesamtzahl)	Hinweis in der Bildgebung auf eine MN (% bezogen auf die Anzahl der jeweiligen Untersuchungen)
Alle	65	
CT	32 (49,2%)	2 (6,3%)
MRT	33 (50,8%)	12 (36,4%)
CT+MRT	16 (24,6%)	CT 2 (12,5%) MRT 6 (37,5%)

¹ CT = Computertomografie; ² MRT = Magnetresonanztomografie

3.2.4 Systemische Manifestation und Ausbreitung des Primärtumors

Die systemische Manifestation des Primärtumors, aus der heraus die Diagnose des ZNS-Befalls gestellt wurde, unterteilte sich in komplette Remission, rezidiert, refraktär sowie mit Erstdiagnose der Grunderkrankung.

13 Patienten (23,6%) mit ZNS-Befall hatten vor dessen Diagnose eine komplette Remission erreicht, bei 11 (20,0%) wurde er mit Diagnose der Grunderkrankung diagnostiziert. Als refraktär wurde der Krankheitsstatus bei 16 Patienten (29,1%), als rezidiert bei 15 (27,3%) eingeschätzt. Somit befanden sich 42 (76,4%) Patienten in einem aktiven Tumorstadium.

Unterschiede zeigten sich bei der Betrachtung der verschiedenen Tumorentitäten, welche in Abbildung 3 dargestellt sind.

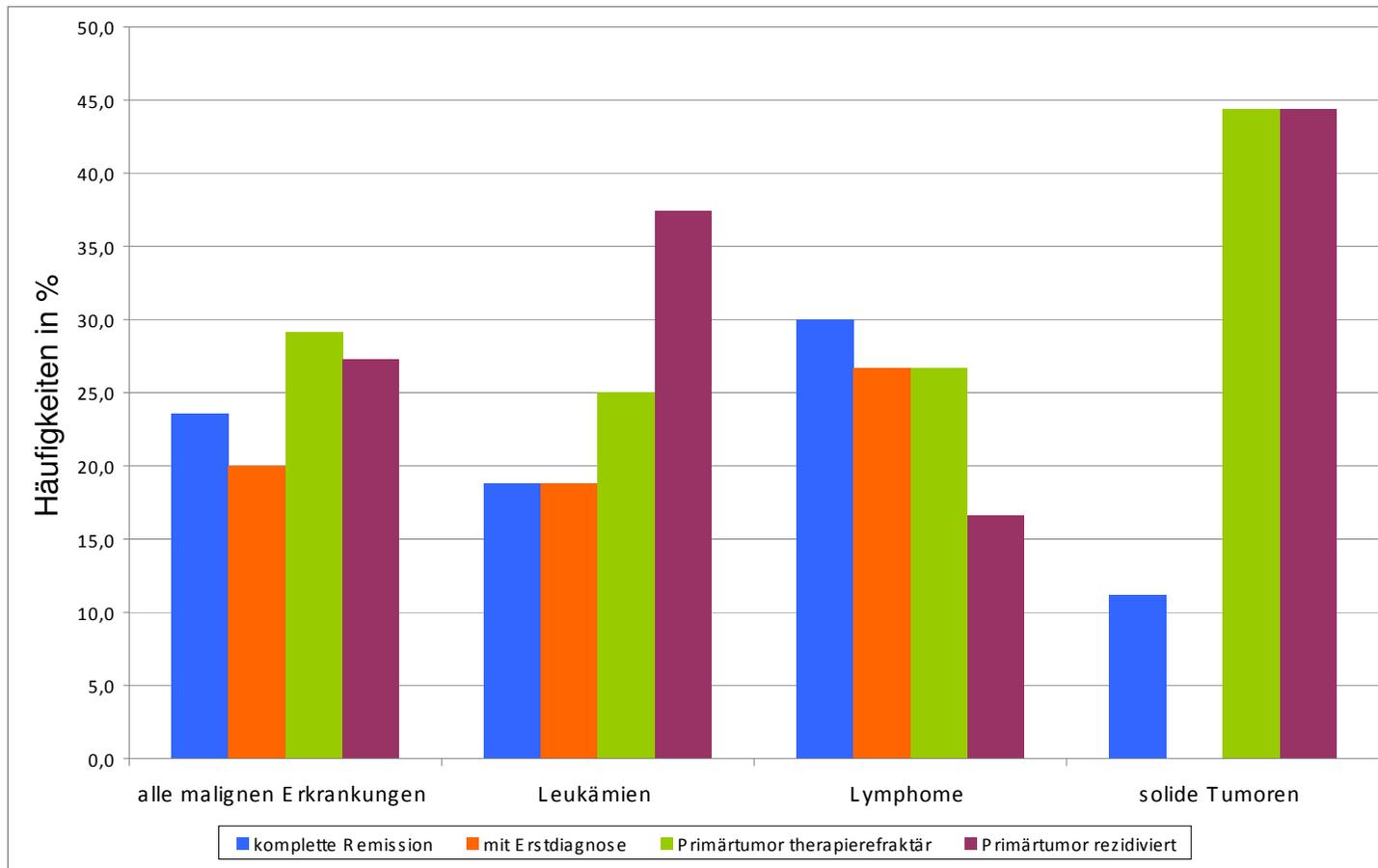


Abbildung 3: Systemische Situation des Primärtumors bei Diagnose der Meningeosis neoplastica.

Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten, die sich vor Erstdiagnose ihres ZNS-Befalls in einem bestimmten Stadium ihrer malignen Grunderkrankung befanden, am jeweiligen Gesamtkollektiv getrennt für alle Patienten und für die drei Gruppen der malignen Primärerkrankungen: Leukämien, Lymphome und solide Tumoren.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des zerebralen Befalls war bei 13 Patienten (23,6%) allein das ZNS Ort des Rezidivs (Leukämie=4, Lymphome=8, Mammakarzinom=1). Bei 40 Patienten (72,8%) waren weitere Regionen außerhalb des ZNS befallen. Bei 2 Patienten fehlten diesbezüglich Angaben.

Es zeigten sich tumorspezifische Besonderheiten bezüglich des systemischen Befalls, welche in Abbildung 4 graphisch dargestellt wurden. Dabei fällt auf, dass hämatologische Neoplasien bevorzugt mit einem Knochenmarkbefall und einer Hepatosplenomegalie einhergingen. Lymphome manifestieren sich neben den Lymphknoten in der Milz sowie in anderen Organen. Karzinome verursachen häufiger Organ- und Lymphknotenmetastasen sowie maligne Pleuraergüsse.

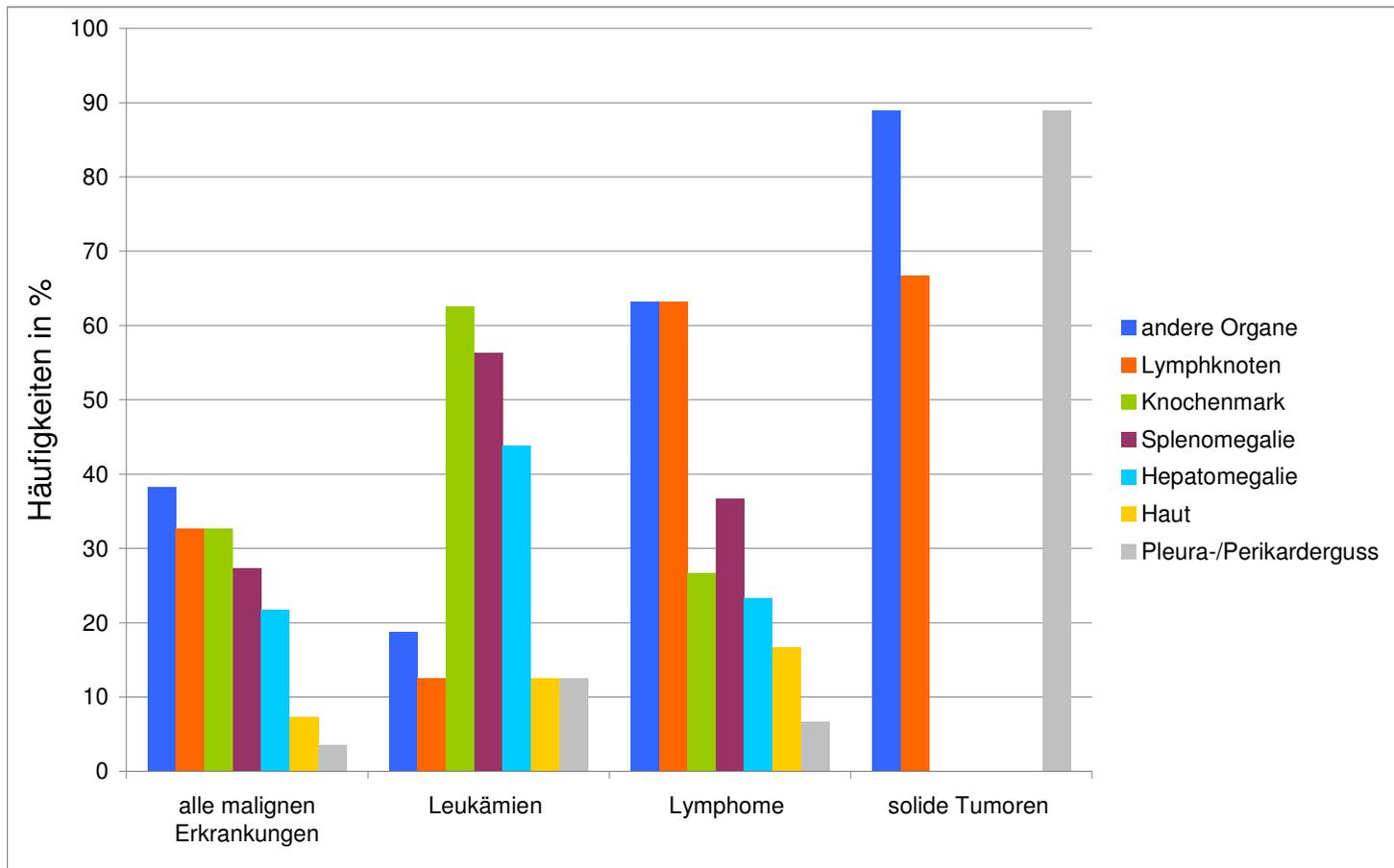


Abbildung 4: Systemischer Organbefall nach Diagnose der Meningeosis neoplastica.

Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten mit Befall verschiedener Organe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des ZNS-Befalls, am jeweiligen Gesamtkollektiv getrennt für alle Patienten und für die drei Gruppen der malignen Primärerkrankung: Leukämien, Lymphome und solide Tumoren.

3.3 Therapie

3.3.1 Chemotherapie

Die Therapie der Meningeosis neoplastica wurde je nach Zustand und Krankheitsgeschichte des Patienten individuell geplant und verabreicht.

Eine intrathekale Chemotherapie wurde bei 54 der 55 Patienten (98,2%) durchgeführt. 1 Patient erhielt keine intrathekale Chemotherapie. 10 Patienten (18%) erhielten zusätzlich zur intrathekalen Therapie eine systemische Hochdosis-Methotrexat-Therapie ($\geq 500 \text{ mg/m}^2$ KOF; ALL=2, NHL=8).

Von den 54 Patienten mit intrathekaler Chemotherapie erhielten 49 (90,7%) eine Kombination aus Methotrexat, Cytosinarabinosid und Dexamethason, 3 Patienten bekamen Methotrexat als Monotherapie. Zwei Patienten wurden mit einer supportiven Therapie mit Dexamethason behandelt. Wiederum 2 Patienten erhielten einmalig liposomales Cytosinarabinosid. Die genaue Verteilung bezogen auf die Primärtumoren ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Art der intrathekalen Chemotherapie bezogen auf die verschiedenen Primärtumoren.

Therapie	Alle malignen Erkrankungen			Solide Tumoren	
	Erkrankungen	Leukämien	Lymphome	Mamma	andere
MTX+ Ara-C+ Dexamethason	49	16	27	4	2 [#]
MTX mono	3	0	0	2	1 [*]
Dexamethason mono	2	0	2	0	0
Liposomales Ara-C	2	0	1	1	0

MTX = Methotrexat; Ara-C = Cytosinarabinosid; Dexamethason = Dexamethason; Mamma = Mammakarzinom; [#] Magenkarzinom (n=1) und kleinzelliges Bronchialkarzinom (n=1), ^{*}Transitionalzellkarzinom

Die Gabe einer intrathekalen Chemotherapie bis zum Erreichen eines in 3 Untersuchungen tumorzellfreien Liquors oder bis zur Beendigung wegen Todes des Patienten lag im Mittel bei 6 Applikationen (Spannweite 1–35).

Bei 23/54 Patienten (42,6%) wurden die intrathekalen Gaben wegen dreimalig nachgewiesener Tumorzellfreiheit des Liquors oder Rückbildung der intrazerebralen Raumforderung beendet. Bei 4 Patienten (7,4%) musste die Therapie wegen des zunehmend schlechter werdenden Allgemeinzustandes abgebrochen werden. Die Hälfte der Patienten verstarb während der Therapie. Die Dauer bis zur Liquorsanierung unter intrathekalen Chemotherapie ist in Tabelle 6 dargestellt. Sie lag bei 13/55 Patienten (23,6%) unter 7 Tagen. Weitere 5/55 Patienten (9,1%) erreichten eine Liquorsanierung zwischen 7 und 14 Tagen. Bei 5/55 Patienten (9,1%) dauerte die Liquorsanierung länger als 14 Tage. 32/55 Patienten (58,2%) konnten diese nie erreichen.

Tabelle 6: Zeitspanne bis zur Liquorsanierung unter intrathekalen Chemotherapie bezogen auf die verschiedenen Primärtumoren.

Zeit bis zur Liquorsanierung	Alle malignen Erkrankungen	Leukämien	Lymphome	Solide Tumoren	
				Mamma	andere
< 7 Tage	13	2	9	2	0
7 -14 Tage	5	2	3	0	0
> 14 Tage	5	4	0	1	0
Sanierung nie erreicht	32	8	18	3	3

Mamma = Mammakarzinom

Eine intrathekale ZNS-Prophylaxe vor Diagnosestellung des zerebralen Befalls erhielten insgesamt 5 der 55 Patienten (9,1%) mit einer Meningeosis neoplastica, darunter 4 ALL-Patienten und eine Patientin mit Mammakarzinom.

3.3.2 Strahlentherapie

Eine Strahlentherapie zusätzlich zur intrathekalen Chemotherapie erhielten 33 Patienten (60,0%). Hierbei gab es Unterschiede bezüglich der Grunderkrankung: 38% der Leukämiepatienten, 70% der Lymphompatienten und 67% der Patienten mit soliden Tumoren wurden bestrahlt. Eine zerebrale Bestrahlung bekamen 22/33 Patienten, 4/33 Patienten erhielten eine rein spinale Bestrahlung und 7/33 Patienten erhielten sowohl eine zerebrale als auch spinale Bestrahlung. Die genaue Verteilung der Primärtumoren ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Art der Bestrahlung bezogen auf die verschiedenen Primärtumoren.

Bestrahlung	Alle malignen Erkrankungen	Leukämien	Lymphome	Solide Tumoren	
				Mamma	andere
Zerebral	22	4	15	2	1
Spinal	4	0	3	1	0
Zerebral+ spinal	7	2	3	2	0
Keine	22	10	9	1	2

Mamma = Mammakarzinom

Im Durchschnitt lag die verabreichte Gesamtstrahlendosis bei 24,6 Gy (Spannweite 2,0-50,0 Gy). Patienten mit einer Leukämie erhielten durchschnittlich 16,8 Gy (Spannweite 2,0–24,0 Gy), Lymphompatienten 24,5 Gy (Spannweite 4,5–40,0 Gy). Patienten mit soliden Tumoren erhielten durchschnittlich 34,2 Gy (Spannweite 3,0–50,0 Gy).

3.4 Todesursachen

Während des Beobachtungszeitraums verstarben 51/55 Patienten (92,7%), 4 Patienten (7,3%) überlebten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. Unter diesen befanden sich 2 Patienten mit einer AML und 2 Patienten mit einem NHL. Die Todesursache der Patienten ist in Tabelle 8 bezogen auf die verschiedenen Primärtumoren dargestellt.

27 Patienten verstarben an ihrer malignen Grunderkrankung, 20 Patienten an einer Infektion im Rahmen der malignen Grunderkrankung. An einer intrakraniellen Blutung verstarb ein Patient mit einer ALL. Todesursache von 3 Patienten mit einem NHL waren ein Subduralhämatom, eine Subarachnoidalblutung sowie ein Bronchialkarzinom als Zweitumor.

Tabelle 8: Todesursache bezogen auf die verschiedenen Primärtumoren.

Todes- ursache	Alle malignen Erkrankungen	Leukämien	Lymphome	Solide Tumoren	
				Mamma	andere
Maligne GE	27	5	15	5	2
Infektion	20	8	10	1	1
Andere	4	1	3	0	0
Überlebend	4	2	2	0	0

GE = Grunderkrankung; Mamma = Mammakarzinom

3.5 Überleben bei Meningeosis neoplastica (MN)

Die mediane Überlebenszeit nach Erstdiagnose einer Meningeosis lag bei 2,5 Monaten (Spannweite 0,2–140,2 Monate). Die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier ist in Abbildung 5 dargestellt.

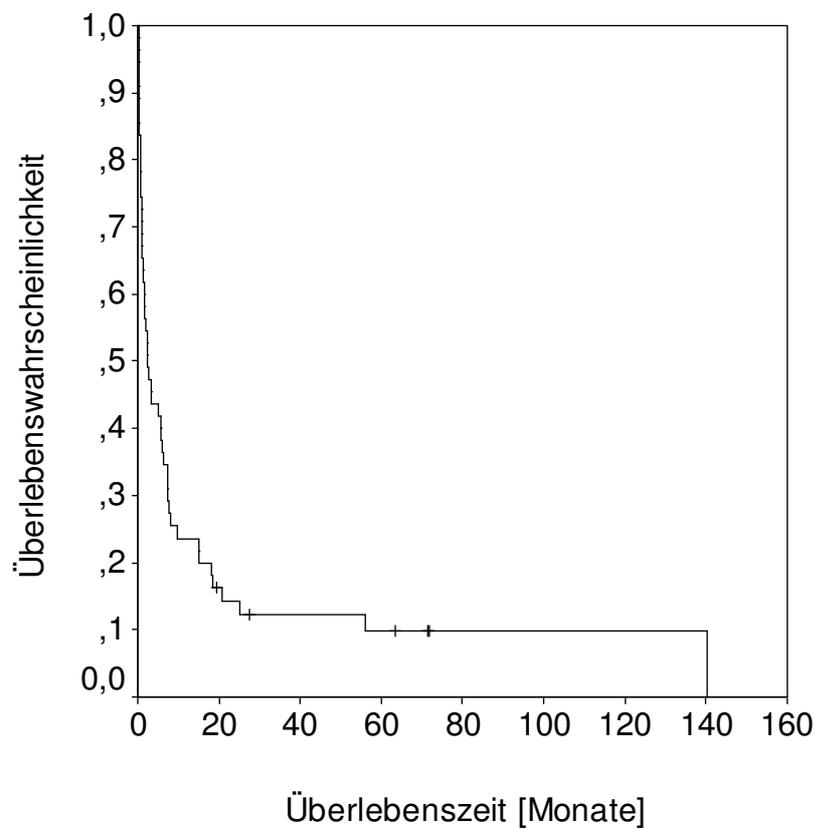


Abbildung 5: Gesamtüberleben.

Insgesamt 20 Patienten (36,4%) lebten länger als 12 Monate (NHL=13, AML=3, Mammakarzinom=3, CML=1). Davon lebten 7 Patienten länger als 24 Monate (NHL=5, AML=1, Mammakarzinom=1).

Mehr als eine Jahr überlebten 43,3% der Lymphompatienten und 50,0% der Mammakarzinompatientinnen. Jeweils 16,7% dieser Patienten überlebten mehr als zwei Jahre. Bei den Leukämien lebten 25 % der Patienten mehr als ein Jahr und 6,2% der Patienten mehr als zwei Jahre.

Von den 13 Patienten mit einem NHL als maligner Grunderkrankung erhielten 7 Patienten eine intrathekale Kombinationstherapie aus Methotrexat, Cytosinarabinosid und Dexamethason sowie eine Strahlentherapie. Die anderen 6 NHL-Patienten wurden zusätzlich mit einer systemischen Hochdosis-Methotrexat-Therapie behandelt. Die 3 AML-Patienten bekamen eine intrathekale Kombinationstherapie, 2 Patienten erhielten zusätzlich eine Strahlentherapie. Eine Patientin mit Mammakarzinom wurde mit einer intrathekalen Kombinationstherapie sowie Strahlentherapie behandelt, die übrigen Patientinnen mit intrathekaler Methotrexat-Monotherapie sowie ebenfalls einer Strahlentherapie. Ein CML-Patient im Blastenschub erhielt ausschließlich eine intrathekale Kombinationstherapie.

Die Lebenserwartung nach Diagnosestellung des zerebralen Befalls variierte stark je nach betrachteter Einflussgröße: Alter, Geschlecht, Primärtumor, Krankheitsstatus, Zeitintervall zwischen Diagnose der malignen Grunderkrankung und Diagnose der Meningeosis neoplastica, zerebraler Befall, Therapie, systemische Hochdosis-Methotrexat-Therapie, intrathekale chemotherapeutische Prophylaxe, Liquorsanierung, systemischer Befall und Vorhandensein neurologischer Symptome. Die einzelnen Ergebnisse sind im Folgenden detailliert dargestellt

3.5.1 Einfluss des Alters auf das Überleben bei MN

In der Gruppe der Patienten unter 60 Jahre lag die Überlebenszeit bei 6,1 Monaten (Spannweite 0,2–140,2 Monate), in der Gruppe über 60 Jahre bei 1,5 Monaten (Spannweite 0,4–71,8 Monate). Das Alter bei Diagnosestellung des zerebralen Befalls hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit, jedoch zeigte sich ein tendenzieller Überlebensvorteil für die jüngeren Patienten ($p=0,17$).

3.5.2 Einfluss des Geschlechts auf das Überleben bei MN

Für das weibliche Geschlecht ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 5,1 Monaten (Spannweite 0,3–140,2 Monate), für das männliche Geschlecht von 1,3 Monaten (Spannweite 0,2–63,4 Monate). Frauen hatten bei der Diagnose Meningeosis neoplastica ein tendenziell besseres Überleben ($p=0,08$). Die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für die verschiedenen Geschlechter ist in Abbildung 6 dargestellt.

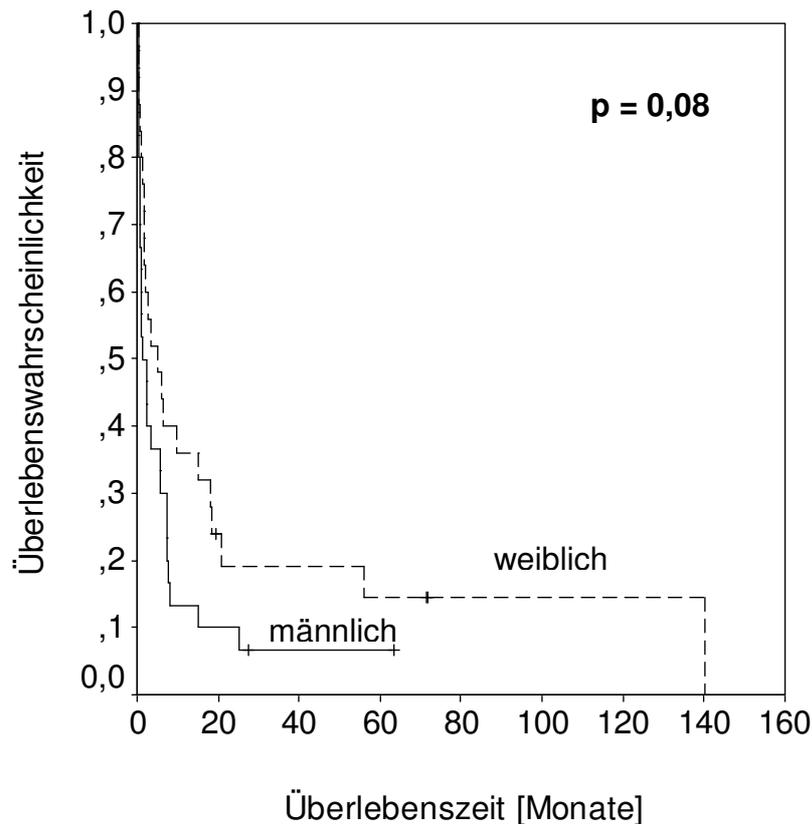


Abbildung 6: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für die Geschlechter.

3.5.3 Einfluss des Primärtumors auf das Überleben bei MN

Patienten mit einer hämatologischen Neoplasie überlebten im Median 2,5 Monate (Spannweite 0- 140,2 Monate) und mit soliden Tumoren 1,7 Monate (Spannweite 0,3–55,9 Monate) bei Meningeosis neoplastica. Ein besseres Überleben für einen bestimmten Primärtumor (hämatologische Neoplasie versus solider Tumor) konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,51$).

Bei der weiteren Untergliederung der hämatologischen Neoplasien zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Erkrankungen ($p=0,72$), wobei die Fallzahlen sehr gering waren. Patienten mit einer Leukämie hatten eine mediane Überlebenszeit von 2,3 Monaten (Spannweite 0,4–63,4 Monate), Patienten mit einem Lymphom von 2,5 Monaten (Spannweite 0,2–140,2 Monate).

3.5.4 Einfluss des zerebralen Befalls auf das Überleben bei MN

Die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier, bezogen auf die Art des zerebralen Befalls, zeigte für die Gruppe mit alleiniger Meningeosis eine mediane Überlebenszeit von 2,3 Monaten (Spannweite 0,2–71,3 Monate), für die Kombination aus Meningeosis und solider Hirnmetastase dagegen eine Überlebenszeit von 5,1 Monaten (Spannweite 0,4–140,2 Monate). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant, zeigte jedoch einen Trend zugunsten der Patienten mit einer Kombination aus Meningeosis und Hirnmetastase ($p=0,19$). Die Überlebenskurve ist in Abbildung 7 dargestellt.

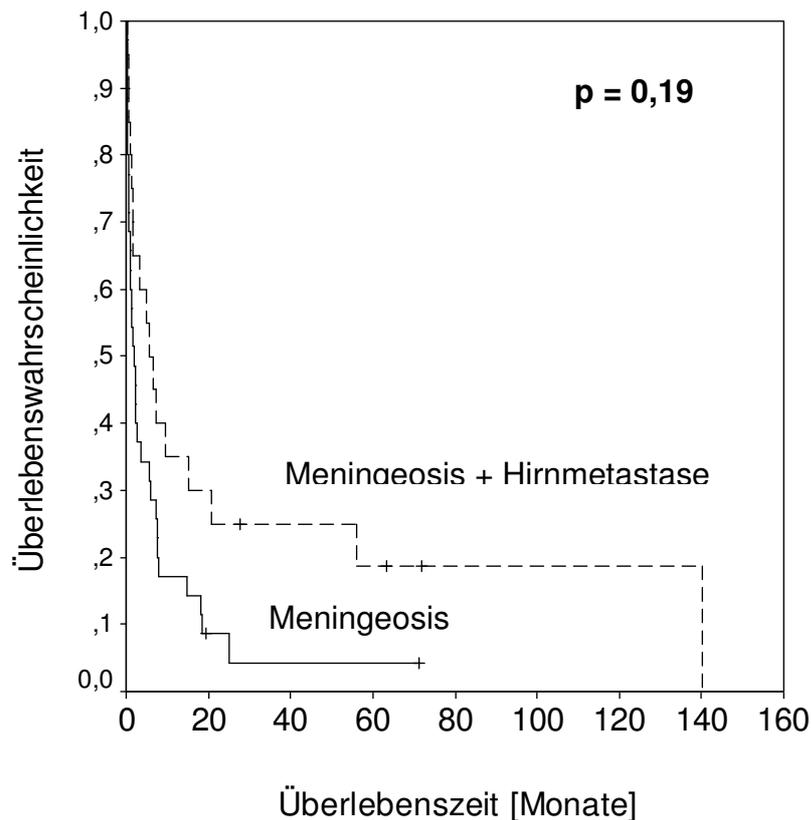


Abbildung 7: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für den zerebralen Befall.

3.5.5 Einfluss des Zeitpunktes der Diagnose auf das Überleben bei MN

Bei der Betrachtung des Zeitintervalls zwischen Erstdiagnose der Grunderkrankung und Diagnose des zerebralen Befalls zeigte sich für die Gruppe mit einem Intervall unter 24 Monaten eine mediane Überlebenszeit von 2,3 Monaten (Spannweite 0,3–140,2 Monate). Für die Gruppe mit einem Zeitraum über 24 Monaten stellte sich eine mediane Überlebenszeit von 2,7 Monaten (Spannweite 0,2–71,8 Monate; $p = 0,29$) heraus. Auch bei der Betrachtung eines Intervalls von 3, 6 und 12 Monaten zwischen Erstdiagnose der Grunderkrankung und Diagnose des zerebralen Befalls fanden sich kein Überlebensvorteil für eine bestimmte Gruppe ($p=0,94$).

Patienten mit einem Zeitintervall < 3 Monate zwischen Diagnose des Primärtumors und Diagnose der Meningeosis neoplastica überlebten im Durchschnitt 2,3 Monaten (Spannweite 0,4–140,2 Monate). Bei Patienten mit einem Intervall ≥ 3 Monaten fand sich eine mediane Überlebenszeit von 2,5 Monaten (Spannweite 0,2–71,8 Monate; $p=0,94$).

Patienten mit einem Zeitintervall < 6 Monate zwischen Diagnose des Primärtumors und Diagnose der Meningeosis neoplastica hatten eine mediane Überlebenszeit von 1,5 Monaten (Spannweite 0,3–140,2 Monate), Patienten mit einem Zeitraum ≥ 6 Monaten eine mediane Überlebenszeit von 2,7 Monaten (Spannweite 0,2–71,8 Monate) ($p=0,57$).

Patienten mit einem Intervall < 12 Monate zwischen Diagnose des Primärtumors und Diagnose der Meningeosis neoplastica hatten eine mediane Überlebenszeit von 2,1 Monaten (Spannweite 0,3–140,2 Monate), Patienten mit einem Intervall ≥ 12 Monaten eine mediane Überlebenszeit von 5,6 Monaten (Spannweite 0,2–71,8 Monate) ($p=0,44$).

3.5.6 Einfluss neurologischer Symptome auf das Überleben bei MN

Untersucht wurde weiterhin, ob Patienten mit neurologischen Symptomen bei Diagnosestellung des zerebralen Befalls eine veränderte Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten ohne Symptome hatten. Hierbei konnte kein Überlebensvorteil für eine der Gruppen festgestellt werden ($p=0,29$). In der Gruppe der Patienten, die neurologische Symptome präsentierten, lag die mediane Überlebenszeit bei 2,7 Monaten (Spannweite 0,3–140,2 Monate), in der Gruppe ohne neurologische Auffälligkeiten bei 2,1 Monaten (Spannweite 0,2–15,0 Monate).

3.5.7 Einfluss der systemischen Situation auf das Überleben bei MN

Der Status des Primärtumors bei Diagnosestellung des zerebralen Befalls stellte sich als signifikante Einflussgröße dar. Wurde bei einem Patienten nach einer kompletten Remission die Meningeosis neoplastica im zeitlichen Zusammenhang mit einem Rezidiv außerhalb des ZNS nachgewiesen, so lag die mediane Überlebenszeit bei 2,3 Monaten (Spannweite 0,2–63,4 Monate). Bei Patienten, die vor Diagnose der Meningeosis keine komplette Remission erreicht haben (refraktärer Krankheitsstatus), fand sich eine Überlebenszeit von 0,9 Monaten (Spannweite 0,3–9,6 Monate). Wurde ein Befall des ZNS mit Diagnose der malignen Grunderkrankung festgestellt, war das mediane Überleben 5,7 Monate (Spannweite 0,4–140,2 Monate). Befand sich der Patient in einer kompletten Remission zum Zeitpunkt der Diagnose der Meningeosis neoplastica, lag das mediane Überleben bei 7,4 Monaten (Spannweite 0,8–71,8 Monate).

Ein besseres Überleben fand sich für Patienten mit einer systemisch kompletten Remission sowie einer Meningeosis neoplastica im Vergleich zu Patienten in einem aktiven Krankheitsstadium, also systemisch Rezidierte, Refraktäre beziehungsweise Patienten mit Meningeosisdiagnose bei Erstdiagnose des

Primärtumors ($p=0,02$). Die Überlebenszeit mit kompletter Remission lag bei 7,4 Monaten (Spannweite 0,8–71,8 Monate), die Überlebenszeit im aktiven Krankheitsstadium lag bei 1,7 Monaten (Spannweite 0,2–140,2 Monate). Die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für die verschiedenen systemischen Situationen des Primärtumors ist in Abbildung 8 dargestellt.

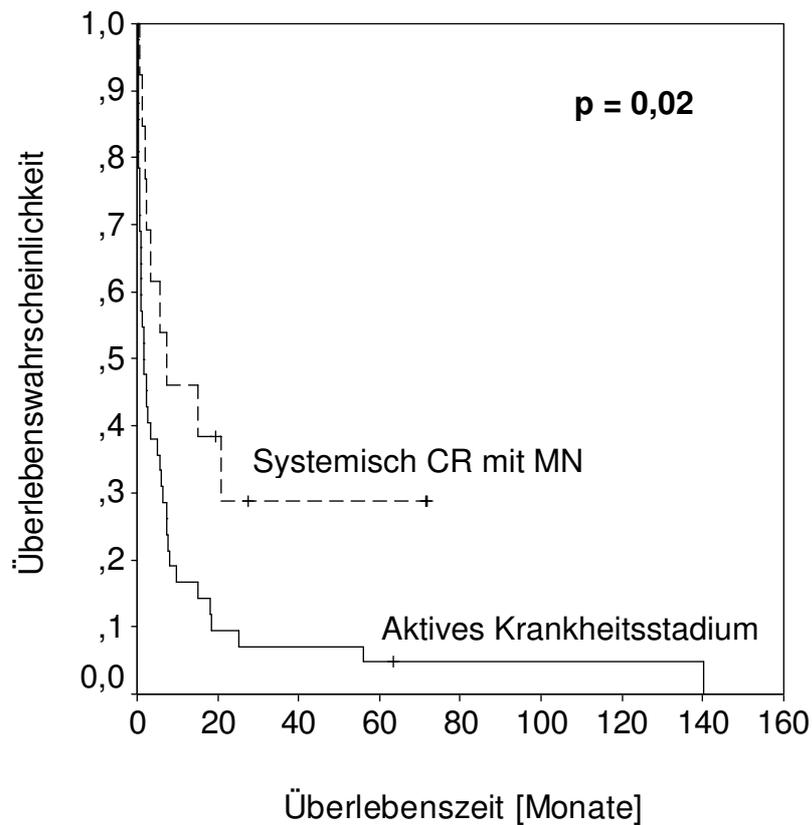


Abbildung 8: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für die systemische Situation des Primärtumors bei Diagnose der Meningeosis neoplastica.

3.5.8 Einfluss der Therapie auf das Überleben bei MN

Der Vergleich des Einflusses der Therapieformen auf das Überleben zeigte, dass die mediane Überlebenszeit für die alleinige intrathekale Chemotherapie bei 1,1 Monaten (Spannweite 0,3–19,4 Monate), die mediane Überlebenszeit für die Kombination aus intrathekaler Chemotherapie und Bestrahlung hingegen bei 6,5 Monaten (Spannweite 0,2–140,2 Monate) lag. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,001$). Die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für die Therapieformen ist in Abbildung 9 dargestellt.

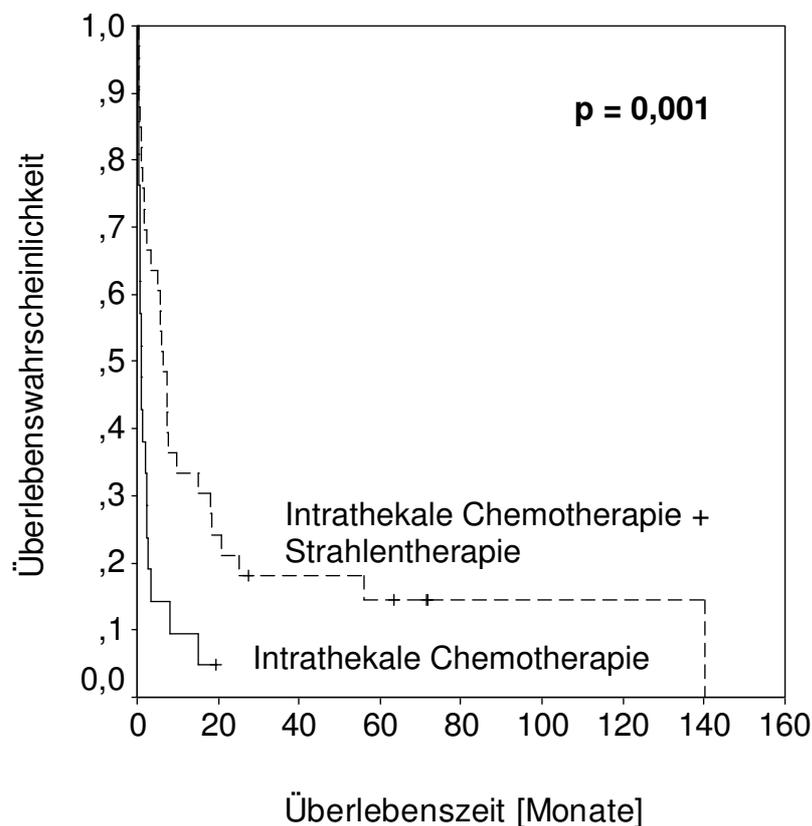


Abbildung 9: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für verschiedene Therapieformen.

Um den Einfluss der Art der intrathekalen Therapie zu bestimmen, wurden Patienten mit Dreifachkombination mit Patienten verglichen, die eine Monotherapie mit MTX erhielten.

Patienten, die eine Dreifachkombination aus Methotrexat, Cytosinarabinosid und Dexamethason erhielten, hatten eine mediane Überlebenszeit von 3,4 Monaten (Spannweite 0,2–140,2 Monate). Patienten, die eine Monotherapie mit Methotrexat erhielten, überlebten im Median 1,4 Monate (Spannweite 1,1–55,9 Monate) ($p=0,99$). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen bezüglich des Überlebens.

Patienten, die eine zusätzliche systemische Hochdosis-Methotrexat-Therapie erhielten, hatten tendenziell ein besseres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten ohne eine solche ($p=0,15$). Patienten mit hochdosiertem Methotrexat lebten im Median 7,6 Monate (Spannweite 1,1–140,2 Monate), Patienten ohne systemische Hochdosis-Methotrexat-Therapie lebten 2,1 Monate (Spannweite 0,2–71,8 Monate).

3.5.9 Einfluss der Dauer der Liquorsanierung auf das Überleben bei MN

Die Zeit bis zur Liquorsanierung hatte keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten. Bei einer Dauer von mehr als 14 Tagen bis zur Liquorsanierung lag die mediane Überlebenszeit bei 3,5 Monaten (Spannweite 0,5–140,2 Monate), bei einer Dauer von weniger als 14 Tagen lag sie bei 1,7 Monaten (Spannweite 0,2–71,8 Monate). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,74$).

3.5.10 Einfluss der intrathekalen chemotherapeutischen Prophylaxe auf das Überleben bei MN

Die Gabe einer intrathekalen Chemotherapie-Prophylaxe hatte keinen Einfluss auf die Überlebenszeit ($p=0,96$). Patienten ohne prophylaktische intrathekale Chemotherapie in der Vorgeschichte zeigten eine mediane Überlebenszeit von 2,3 Monaten (Spannweite 0,2–140,2 Monate), Patienten mit Prophylaxe von 2,7 Monaten (Spannweite 1,1–55,9 Monate).

3.6 Prognostische Faktoren

3.6.1 Univariate Analyse

Im nächsten Schritt wurde der Einfluss möglicher prognostischer Faktoren (Art des zerebralen Befalls, Art der Therapie, systemische Situation des Primärtumors und Geschlecht), die in der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier eine statistische Signifikanz aufwiesen, auf das Ereignis „Tod“ mittels univariater Analyse untersucht.

Als wichtige ungünstige Einzelfaktoren wurden die Art des zerebralen Befalls (Meningeosis versus *Meningeosis mit HM*, $p<0,001$) und die systemische Situation des Primärtumors (komplette Remission außerhalb des ZNS versus *aktive Erkrankung außerhalb des ZNS*, $p=0,005$) identifiziert. Für das Geschlecht ($p=0,53$) und die Art der Therapie ($p=0,17$) konnte in der univariaten Analyse kein Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden.

3.6.2 Multivariate Analyse

Um den konkurrierenden Einfluss der verschiedenen Faktoren auf das Eintreten des Ereignisses „Tod“ zu analysieren, wurde eine multivariate Risikofaktoranalyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

In der Analyse nach dem Cox-Regressionsmodell zeigte sich, dass Patienten, die sich in einem aktiven Tumorstadium bei Diagnosestellung des zerebralen Befalls befanden, ein signifikant höheres Sterberisiko hatten als Patienten, die sich in einer kompletten Remission befanden ($p=0,013$, Hazard Ratio (HR) =2,86).

Patienten mit einer alleinigen intrathekalen Chemotherapie hatten tendenziell ein höheres Sterberisiko im Vergleich zu Patienten, die eine Kombination aus intrathekalen Chemotherapie und Strahlentherapie erhielten ($p=0,072$, HR=2,02).

Beim Vergleich des Alters der Patienten bei Diagnosestellung des zerebralen Befalls konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten, die unter 60 Jahren waren und jenen, die 60 Jahre oder älter waren, festgestellt werden ($p=0,162$, HR=1,56).

Ebenfalls kein signifikanter Unterschied fand sich beim Vergleich der Patientengruppe mit alleiniger Meningeosis und der Gruppe mit einer Kombination aus Meningeosis und solider Hirnmetastase ($p=0,414$, HR=1,40).

Patienten, die keine systemische Hochdosis-Methotrexat-Therapie bekamen, hatten kein signifikant höheres Risiko zu versterben als Patienten, die diese zusätzlich zur intrathekalen Chemotherapie erhielten ($p=0,307$, HR=1,63).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Varianzanalyse.

Prognostische Faktoren	HR	95%-KI	p
Altersgruppe ≥ 60 Jahre versus < 60 Jahre	1,56	0,84-2,93	0,162
Zerebraler Befall Meningeosis versus Meningeosis+Hirnmetastase	1,40	0,63-3,11	0,414
Systemische Situation des Primärtumors Aktive Erkrankung versus komplette Remission	2,86	1,25-6,59	0,013
Systemische Hochdosis-Methotrexat Nein versus Ja	1,63	0,64-4,16	0,307
Therapie Alleinige intrathekale Chemotherapie versus Radiochemotherapie	2,02	0,94-4,33	0,072

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall

Die Patienten wurden nach dem Vorhandensein der negativen prognostischen Faktoren „aktive maligne Grunderkrankung“ und „alleinige intrathekale Chemotherapie“ in 3 Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe von Patienten wies keinen Risikofaktor auf. Die zweite Gruppe von Patienten hatte einen der beiden Risikofaktoren, die dritte Gruppe sogar beide. In Abbildung 10 ist die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit dem Vorhandensein von keinem, einem oder zwei Risikofaktoren dargestellt. Ohne einen Risikofaktor lag die mediane Überlebenszeit bei 15,1 Monaten (Spannweite 0,7-71,8 Monate). Wiesen Patienten einen Risikofaktor auf, so überlebten sie 5,1 Monate (Spannweite 0,2-140,2 Monate). Beim Vorhandensein von 2 Risikofaktoren lag die mediane Überlebenszeit bei 0,8 Monaten (0,3-15,0 Monate).

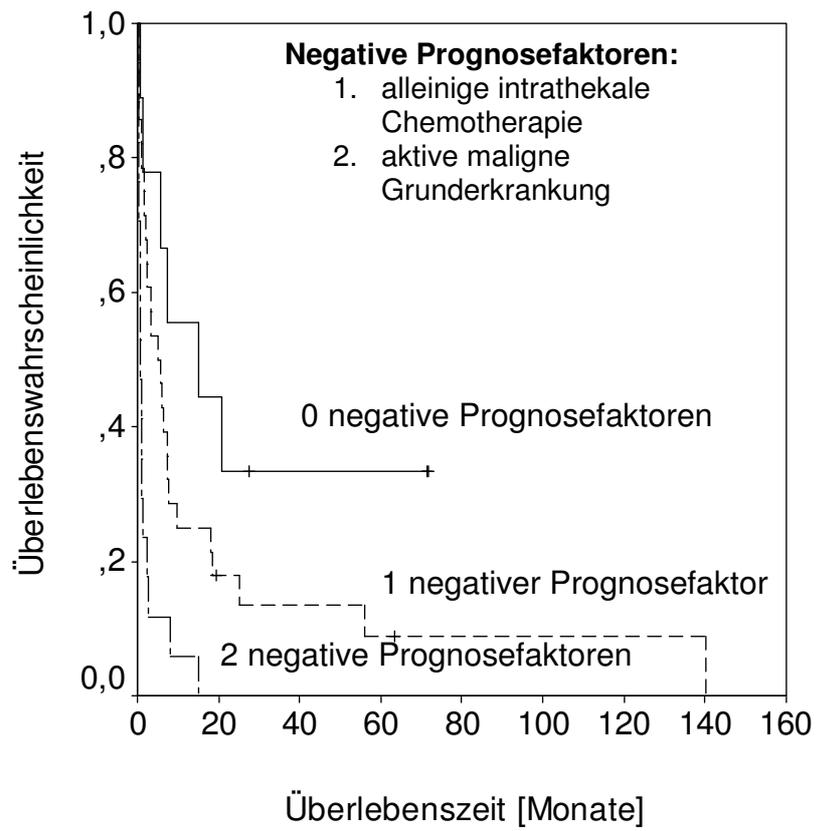


Abbildung 10: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für Patienten mit Meningeosis neoplastica in Abhängigkeit von Prognosefaktoren.

4 Diskussion

4.1 Patientenpopulation

Die Meningeosis neoplastica ist eine Komplikation bei vielen Tumorerkrankungen. Sie wird immer häufiger, je länger die Patienten dank neuer Behandlungskonzepte mit ihrem Tumor überleben. Bruna et al. [13] vermuten, dass durch neue Therapien die systemische Ausbreitung des Tumors kontrolliert werden kann, die verwendeten Chemotherapeutika die Blut-Hirn-Schranke jedoch nur begrenzt überwinden und somit die Tumorzellen im Hirn und Liquor therapeutisch nicht erreicht werden. Ein weiterer Grund für die ansteigende Zahl von Meningeosis-Diagnosen in den letzten zwei Jahrzehnten sind die Verbesserungen in der Bildgebung, vor allem durch die Magnetresonanztomografie.

Die in der vorliegenden retrospektiven Arbeit ausgewerteten Daten von 55 Patienten mit alleiniger Meningeosis neoplastica beziehungsweise einer Meningeosis in Kombination mit einer oder mehreren Hirnmetastasen wurden im Hinblick auf klinische Symptomatik, Therapie und mögliche Prognosefaktoren analysiert. Im Gegensatz zu mehreren großen Studien [25, 61, 79, 97, 100] wurde keine Vorauswahl bezüglich der Primärtumoren, des Allgemeinzustandes oder der systemischen Ausbreitung vorgenommen. Um der Vielseitigkeit dieses Krankheitsbildes gerecht zu werden, wurden alle Patienten eingeschlossen, die eine durch Liquorpunktion nachgewiesene Meningeosis hatten.

Die Zusammensetzung unseres Patientenkollektivs entspricht weitestgehend denen anderer Studien. So entspricht das Geschlechterverhältnis von 55% männlichen zu 45% weiblichen Patienten im Wesentlichen dem von Chamberlain [17] (54:46%), Glantz et al. [40] (55:45%) und Tomita et al. [96] (57:43%) ermittelten. Auch die Alterstruktur von durchschnittlich 58 Jahren ist vergleichbar mit Studien von Boogerd et al. [10] (57 Jahre), Chamberlain et al. [18] (55 Jahre) und Zimm et al. [108] (57 Jahre).

Patienten, die bei Diagnosestellung der Meningeosis neoplastica jünger als 60 Jahre waren, lebten tendenziell länger als ältere Patienten. Einen deutlichen Überlebensvorteil für die jüngeren Patienten konnten auch Hollender et al. [62] zeigen. In ihrer Studie mit 170 Lymphompatienten wiesen sie eine längere Überlebenszeit für Patienten nach, die jünger als 60 Jahre waren (2,8 vs. 2,5 Monate). Des Weiteren fanden sie eine signifikant bessere 5-Jahresüberlebensrate für die jüngeren Patienten (15% vs. 1,5%). Auch Zimm et al. [108] zeigten, dass ein hohes Lebensalter mit einer kürzeren Überlebenszeit verbunden war. Dies ist möglicherweise darin begründet, dass sich Patienten im höheren Alter häufig aufgrund von Multimorbidität in einem schlechteren Gesundheitszustand befinden und somit nicht alle Therapieoptionen ausgeschöpft werden können, die das Überleben positiv beeinflussen.

Wie das Alter so hatte auch das Geschlecht einen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten. Weibliche Patienten überlebten tendenziell länger als männliche Patienten (mediane Überlebenszeit 5,1 Monate vs. 1,3 Monate). Auch bei Balm und Hammack [1] war das weibliche Geschlecht bezüglich der Überlebenszeit bevorzugt. Die Gründe für diesen Unterschied bei den Geschlechtern konnte diese Arbeitsgruppe jedoch nicht eruieren. Eine mögliche Erklärung könnte in der Histologie des zugrunde liegenden Tumors liegen, da vorrangig Frauen an einem Mammakarzinom erkranken und dieses mit einer besseren Prognose verbunden ist als andere Tumorentitäten.

Die überwiegende Zahl der Patienten in dieser Studie hatte eine hämatologische Neoplasie als maligne Grunderkrankung. Diesbezüglich differierte die untersuchte Patientenpopulation verglichen mit anderen Studien, die ebenfalls keine Selektion bezüglich der Primärtumoren vornahmen [21, 40, 58].

Unter den Primärtumoren der in dieser Arbeit analysierten Patientengruppe fanden sich auch solche, die nur selten in das ZNS metastasieren und eine Meningeosis verursachen. Im Einzelnen handelt es sich um je einen Fall von chronisch lymphatischer Leukämie, Magenkarzinom sowie Transitionalzellkarzinom. Diese sind nur in wenigen Studien als Primärtumor einer Meningeosis neoplastica erwähnt worden. Bei Cash et al. [15] sowie Calvo-

Villas et al. [14] wird eine Meningeosis neoplastica bei der chronisch lymphatischen Leukämie, bei Kim et al. [67] beim Magenkarzinom und bei Gianonne et al. [39] sowie Bowen et al. [11] beim Transitionalzellkarzinom beschrieben.

Der Einfluss des Primärtumors auf die Überlebenszeit von Patienten mit einer Meningeosis neoplastica wurde in mehreren Studien ausgewertet. In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeit zwischen den einzelnen betrachteten Gruppen nachgewiesen werden. Auch Glantz et al. [42] sowie Gianonne et al. [39] wiesen keinen Unterschied zwischen den einzelnen Primärtumoren nach.

Dem entgegen stehen die Ergebnisse von DeAngelis [27] sowie Hildebrand [60]. Sie konnten einen Überlebensvorteil für Patientinnen mit einem Mammakarzinom zeigen, möglicherweise infolge der höheren Chemosensitivität dieser Tumorentität. In der von Clarke et al. [24] untersuchten Patientengruppe lebten Patienten mit einem Lymphom oder einer Leukämie länger als Patienten mit einem soliden Tumor.

4.2 Befunde zum Zeitpunkt der Diagnose der MN

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Meningeosis neoplastica wiesen ein Drittel der Patienten (33%) eine parenchymatöse Hirnmetastasierung zusätzlich zur Meningeosis auf. Der größte Anteil mit 72% fand sich bei den Lymphomen. Diese Ergebnisse entsprechen den bislang in der Literatur beschriebenen Daten. Balm et al. [1] fanden bei 24% der Patienten mit soliden Tumoren zusätzliche Hirnmetastasen, Wasserstrom et al. [103] bei 34% ihrer Patienten. Herrlinger et al. [58], die ebenfalls ein gemischtes Patientengut aus soliden Tumoren und Lymphomen untersuchten, konnten bei 44% ihrer Patienten zusätzliche parenchymatöse Hirnmetastasen nachweisen. Eine Erklärung für diese Beobachtung liegt möglicherweise in der verbesserten Bildgebung der letzten Jahrzehnte, in der sowohl Veränderungen, die auf eine Meningeosis neoplastica hinweisen, als auch kleinste Hirnmetastasen eher erkannt werden können als es mit der konventionelle Computertomografie beziehungsweise Myelografie der Fall war.

Eine bildgebende Diagnostik des ZNS erfolgte bei 89% aller Patienten des analysierten Kollektivs. Die Verdachtsdiagnose Meningeosis wurde in ca. 22% der Fälle geäußert. Die Überlegenheit der Magnetresonanztomografie gegenüber der Computertomografie im Nachweis einer Meningeosis neoplastica konnte im Vergleich von Patienten, die beide Untersuchungen erhielten, gezeigt werden. Bei 38% der Patienten fanden sich in der Magnetresonanztomografie pathologische Befunde, nur bei 13% der Patienten konnte auch in der Computertomografie ein pathologischer Befund erhoben werden. Mehrere Arbeitsgruppen bestätigen diese Beobachtung [1, 18, 23, 71, 95, 97]. Clarke et al. [24] werteten 187 Patienten aus, die alle eine magnetresonanztomografische Diagnostik erhalten hatten. Dabei stellten sie fest, dass sich entgegen den Erwartungen die Überlebenszeit der Patienten trotz der frühzeitigeren Diagnose, die diese neue Technik ermöglichte, nicht verlängert. Es bleibt abzuwarten, inwieweit zukünftiger technischer Fortschritt eine bessere Sensitivität und somit noch frühere Erkennbarkeit einer

Meningeosis neoplastica wünschenswert noch vor dem Tumorzellnachweis im Liquor ermöglichen. Unsere Daten würden dann eine längere Überlebenszeit vermuten lassen.

Neben den Befunden in der bildgebenden Diagnostik fanden sich in der untersuchten Patientenpopulation bei 84% der Patienten neurologische Auffälligkeiten. 63% der Leukämiepatienten, 90% der Lymphompatienten und alle Patienten mit soliden Tumoren zeigten neurologische Symptome. Die Ergebnisse von Gökbuget et al. [46], die in ihrer Studie mit ALL- und Burkitt-Lymphom-Patienten in 84% der Fälle neurologische Symptome fanden, decken sich mit unseren Zahlen. Glantz et al. [41] konnten in ihrem Patientenkollektiv mit soliden und hämatologischen Neoplasien sogar bei 97% neurologische Symptome nachweisen. Fizazi et al. [30] fanden bei Mammakarzinompatientinnen wesentlich höhere Zahlen (98%). Surapaneni et al. [94] hingegen konnten in ihrer Studien mit ausschließlich Leukämiepatienten lediglich bei 47% einen abnormalen neurologischen Status finden. Die Leukämiepatienten präsentierten in dieser Untersuchung jedoch ebenfalls weniger neurologische Auffälligkeiten.

In der vorliegenden Auswertung dominierten Kopfschmerzen (36%), Sehstörungen (33%) und Störungen der Hirnnerven (33%) als häufigste neurologische Symptome. Andere Autoren berichten ebenfalls über das Auftreten von Kopfschmerzen bei 30-41% der Patienten [46, 62, 75, 100, 104, 108], von Hirnnervenstörung in 38-42% [18, 46, 66, 103]. Unter den Hirnnervenausfällen dominierten Fazialisparesen mit 25%, gefolgt von Störungen der Nerven der extraokulären Augenmuskeln mit 21%. Die Häufigkeit von Fazialisparesen wird bei Olson et al. [77] mit 22% angegeben und bei Recht et al. [82] mit 18%. In dem untersuchten Patientenkollektiv von Wasserstrom et al. [103] war bei 30% der Patienten der Nervus facialis betroffen. Bezüglich der Störungen der Nerven der extraokulären Augenmuskeln finden sich in der Literatur Angaben von 9% bis 29% [1, 30, 51, 82, 104]. Gerade die Angaben aus den älteren Publikationen dürften jedoch aufgrund der zwischenzeitlich verbesserten und früher durchgeführten

Diagnostik und einer dadurch veränderten Patientenpopulation nicht mehr repräsentativ sein.

Interessanterweise hatte das Vorhandensein neurologischer Symptome in der vorliegenden Auswertung keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten mit Meningeosis neoplastica. Dies könnte zum einen damit erklärt werden, dass im untersuchten Patientenkollektiv die Meningeosis schon früh durch eine Routinediagnostik erkannt wurde und somit frühzeitig eine Therapie eingeleitet werden konnte. Ein anderer gegensätzlicher Erklärungsansatz könnte jedoch die schlechte Prognose der Meningeosis neoplastica sein, die trotz Therapie zu einer nur kurzen Überlebenszeit führt, weshalb das Vorhandensein neurologischer Symptome ohne Relevanz bleibt.

Neurologische Symptome traten in der vorliegenden Arbeit häufiger bei Patienten mit einer Kombination aus einer Meningeosis neoplastica und parenchymatöser Hirnmetastasierung auf als bei Patienten mit einer alleinigen Meningeosis (100% vs. 76%). Alle Patienten ohne neurologische Symptome waren von einer alleinigen Meningeosis ohne zusätzliche Hirnmetastase betroffen und an hämatologischen Neoplasien erkrankt. Die klinische Symptomatik zwischen den zwei zerebralen Befallsmustern (alleinige Meningeosis versus Kombination mit parenchymatöser Hirnmetastasierung) zeigte ebenfalls deutliche Unterschiede. Die Symptome Wesensveränderung, Verwirrtheit und mnestiche Störungen traten häufiger bei Patienten mit einer Kombination aus Meningeosis und Hirnmetastasierung auf. In der Literatur wird das Symptom Wesensveränderung bei Hirnmetastasen in 30% der Fälle beschrieben [8, 86]. Durch das verdrängende Wachstum der Hirnmetastasen führen diese möglicherweise schneller zu Kompressionen oder Hirndruckerhöhung. Es kommt somit rascher zu erkennbaren Symptomen. Zum anderen zeigen die hämatologischen Erkrankungen möglicherweise eher die Besiedlungsform mit nicht-adhärenenten Zellen und führen somit erst spät beziehungsweise anfangs nur zu subtilen Symptomen, die häufig verkannt oder nicht beachtet werden. Es findet sich in der Literatur nur eine Studie von Wasserstrom et al. [103], die dem Aspekt der unterschiedlichen Symptomatik

der zwei zerebralen Befallsmuster ebenfalls nachgegangen ist. Diese Arbeitsgruppe konnte im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen keine Unterschiede bezüglich der neurologischen Symptomatik zwischen Patienten mit einer alleinigen Meningeosis und Patienten mit einer Meningeosis und gleichzeitiger solider Hirnmetastasierung nachweisen.

Bei der Auswertung des zerebralen Befalls fiel weiterhin auf, dass Patienten mit einer Meningeosis neoplastica und zusätzlicher parenchymatöser Hirnmetastasierung eine bessere Überlebenszeit aufwiesen als Patienten mit alleiniger Meningeosis (5,1 Monate vs. 2,3 Monate). Ähnliche Ergebnisse hatten Glantz et al. [42] in einer Studie mit 61 Patienten mit solidem Primärtumor. Sie zeigten, dass Patienten mit einer Meningeosis und gleichzeitig vorliegender solider Hirnmetastasierung ein besseres Gesamtüberleben aufwiesen. Erklärbar sind die Ergebnisse durch die raumfordernde Wirkung der Hirnmetastasen, die eher zu neurologischen Symptomen und dadurch zur früheren Einleitung einer spezifischen Therapie führen. Des Weiteren sind solide Hirnmetastasen in der Bildgebung häufig früher und deutlicher sichtbar als eine alleinige Meningeosis neoplastica. Ein weiterer Erklärungsansatz ist in der Tatsache zu sehen, dass Patienten mit zusätzlicher parenchymatöser Hirnmetastasierung anderen additiven Therapieformen, zum Beispiel der Strahlentherapie, zugeführt werden.

Eine Meningeosis neoplastica kann zu jedem beliebigen Zeitpunkt während einer Tumorerkrankung auftreten. Solide Tumoren mit einer langen Krankheitsdauer und später Metastasierung haben in der vorliegenden Untersuchung mit 34 Monaten ein deutlich längeres Zeitintervall zwischen Erstdiagnose der Grunderkrankung und Diagnose des zerebralen Befalls als die hämatologischen Neoplasien (Lymphome 6 Monate, Leukämien 7 Monate). Bei den Patienten mit einem Mammakarzinom fand sich sogar eine Zeitspanne von 58 Monaten. Van Oostenbrugge und Twijnstra [101] sowie Clarke et al. [24] verglichen solide Tumoren und hämatologische Neoplasien miteinander und fanden ebenfalls ein längeres Zeitintervall bis zum Auftreten des ZNS-Befalls bei den soliden Tumoren im Vergleich zu den hämatologischen Neoplasien.

Dies zeigt, dass eine Meningeosis auch nach bis zu fünf krankheitsfreien Jahren noch auftreten kann und Tumoren mit an sich langer Krankheitsdauer, geringer Wachstumstendenz und später Metastasierung auch ein deutlich längeres Zeitintervall bis zum Auftreten einer Meningeosis neoplastica zeigen.

Der Zeitraum zwischen Erstdiagnose der malignen Grunderkrankung und der Diagnose der Meningeosis hatte keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten. Auch Herrlinger et al. [58] konnten einen solchen Einfluss nicht nachweisen. Lediglich Waki et al. [102] beschrieben einen Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall von der Erstdiagnose des Primärtumors bis zur Diagnose der Meningeosis und der Überlebenszeit der Patienten. So hatten die Patienten, deren Meningeosis im ersten Jahr nach Diagnose des Primärtumors diagnostiziert wurde, eine mediane Überlebenszeit von 39 Tage. Patienten, deren Meningeosis mehr als ein Jahr nach Diagnose des Primärtumors festgestellt wurde, lebten dagegen median 30 Tage länger. Eine Erklärung für diese Beobachtung gaben die Autoren jedoch nicht.

Wenn eine Meningeosis neoplastica entdeckt wird, ist sie des Öfteren mit einer disseminierten, systemisch progredienten Tumorerkrankung assoziiert. Dies beschrieben schon 1979 die Arbeitsgruppe um Herrman [56] und später 1982 Wasserstrom et al. [103] sowie 1996 Balm und Hammack [1]. In der hier vorliegenden Studie konnte diese Aussage für die untersuchte Patientenpopulation bestätigt werden. Nur 24% der Patienten befanden sich in einer kompletten Remission, wohingegen 76% in einem aktiven Stadium ihrer malignen Grunderkrankung waren. Bei Hollender et al. [62] und auch bei Clarke et al. [24] waren bei Diagnose des zerebralen Befalls 81% der Patienten von einer aktiven systemischen Tumorerkrankung betroffen, bei Feugier et al. [29] war bei 80% der Patienten ein aktives Tumorstadium nachweisbar.

Eine Meningeosis neoplastica trat im untersuchten Patientenkollektiv bei den Lymphomen häufig während einer kompletten Remission auf. Patienten mit einer Leukämie oder einem soliden Primärtumor befanden sich bei der Diagnosestellung der Meningeosis oft in einem aktiven Stadium ihrer Erkrankung. Bei Erstdiagnose des Primärtumors trat bei keinem der Patienten

mit einem soliden Tumor eine Meningeosis neoplastica auf. Kaplan et al. [66] beschrieben ebenfalls einen Unterschied bezüglich Erstmanifestation der Meningeosis und der systemischen Ausbreitung der malignen Grunderkrankung zwischen verschiedenen Tumortypen. Dabei stellte sich heraus, dass Leukämie- oder Lymphompatienten eine Meningeosis neoplastica während einer Remissionsperiode oder sogar ohne nachweisbaren Tumor entwickeln. Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit soliden Tumoren häufig systemische Metastasen bei Diagnose der Meningeosis neoplastica.

Patienten in einem aktiven Stadium ihrer Grunderkrankung hatten eine deutlich kürzere Überlebenszeit als Patienten, die sich in einer kompletten Remission befanden (7,4 Monate versus 1,7 Monate). Ähnliches zeigten auch Fizazi et al. [30] bei Mammakarzinompatientinnen sowie Hollender et al. [62] bei Patienten mit einem NHL. Die Ergebnisse sind durch den häufig schlechten Allgemeinzustand von Patienten in einem aktiven Krankheitsstadium erklärbar, der eine notwendige aggressive Therapie nicht möglich macht. Des Weiteren muss die Tatsache Beachtung finden, dass in diesen Fällen der Tod oft Folge der systemischen Progression des Tumorleidens und nicht der Meningeosis ist.

4.3 Therapie

Es gibt für die Therapie der Meningeosis neoplastica verschiedene Optionen. In dem Zeitraum, in dem das untersuchte Patientenkollektiv behandelt wurde, kam überwiegend ein chemotherapeutischer Ansatz zum Tragen. Der überwiegende Teil der Patienten dieser Studie (89%) erhielt eine intrathekale Kombinationstherapie aus Methotrexat, Cytosinarabinosid und Dexamethason. Dies entspricht Studienprotokollen anderer Autoren, die unterschiedliche Primärtumoren behandelten, so Sullivan et al. [93] (Leukämien), Kim et al. [67] (solide Tumoren), Surapaneni et al. [94] (ALL) und Hitchins et al. [61] (verschiedene Tumorentitäten). Der Therapieansatz war jedoch palliativ. Mehr als die Hälfte der Patienten (58%) verstarb vor Erreichen einer Sanierung des Liquors.

Die Histologie der zugrundeliegenden Tumoren fand in dieser Arbeit wie in vielen vorangegangenen Studien bezüglich der Chemotherapie keine Berücksichtigung. Jedoch diskutiert DeAngelis [27], dass die verschiedenen Tumorentitäten aufgrund ihrer unterschiedlichen Chemosensitivität einer differenzierten Chemotherapie bedürfen. Hier fehlen jedoch bislang systematische Studien.

Eine weitere seit einigen Jahren im klinischen Alltag angewandte Therapieoption ist die Gabe von liposomalem Cytosinarabinosid. Aufgrund unseres Auswertungszeitraums enthielt das ausgewertete Kollektiv nur 2 Patienten, welche liposomales Cytosinarabinosid erhielten. Aufgrund der geringen Fallzahl ist ein Vergleich mit den anderen Therapiearten jedoch nicht möglich. Es konnte in früheren Studien allerdings gezeigt werden, dass durch eine Therapie mit liposomalem Cytosinarabinosid eine Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Monotherapie mit Methotrexat oder nicht-liposomalem Cytosinarabinosid erreicht werden kann, sich die Lebensqualität deutlich bessert und die Komplikationsraten reduzieren [34, 42, 43, 64, 65]. Gökbüget et al. [46] belegen in ihrer Studie mit 19 Patienten mit einer ALL oder einem aggressivem Burkitt-Lymphom, dass liposomales

Cytosinarabinosid sehr gut anitleukämisch wirksam ist und gute Ansprechraten bei vorbehandelten Patienten nach nur wenigen Applikationen zeigt. Diese Ergebnisse sind wahrscheinlich Folge der gleichmäßigen Verteilung der Substanz im gesamten Liquorraum unabhängig vom Applikationsweg sowie der deutlich längeren Halbwert- und damit Wirkzeit. In der Literatur finden sich bisher jedoch keine Studien, die eine Therapie mit liposomalem Cytosinarabinosid und einer Kombinationstherapie verglichen haben. Jedoch zeigen die Ergebnisse der bisherigen Studien die Effektivität einer alleinigen Therapie mit liposomalem Cytosinarabinosid. Der langfristige Stellenwert einer Therapie mit der liposomalem Form muss abgewartet werden.

Die Kontrolle der systemischen Ausbreitung des Primärtumors ist ein wichtiger Ansatz in der Therapie der Meningeosis neoplastica. Auch wenn in dieser Arbeit, vermutlich aufgrund der geringen Fallzahl, lediglich eine Tendenz zugunsten der zusätzlich verabreichten systemischen Hochdosis-Methotrexat-Therapie gezeigt werden konnte, so kommt dieser mit Wahrscheinlichkeit eine nicht zu vernachlässigende Bedeutung zu. Beispielsweise zeigten Glantz et al. [40] bei 31 Patienten mit soliden Tumoren und Meningeosis neoplastica, die alle 2 Wochen Methotrexat in einer Dosis von 8 g/m^2 intravenös erhielten, einen Vorteil für die Verwendung einer Hochdosis-Methotrexat-Therapie. Es ist zu diskutieren, ob auch die Tumorzellen im ZNS damit besser erreicht werden können, da die parenchymatösen Hirnmetastasen häufig stärker durchblutet werden. Des Weiteren werden wahrscheinlich tiefer gelegene Zellschichten durch ausschließlich intrathekal verabreichtes Methotrexat nicht mehr erreicht.

In der Wirksamkeit bezüglich der Überlebenszeit konnte kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit vom intrathekal applizierten Medikament nachgewiesen werden. Dies liegt möglicherweise an der geringen Stärke der Population, die Methotrexat als Monotherapie bekommen haben. Es zeigte sich jedoch tendenziell ein Vorteil der Kombinationstherapie von Methotrexat, Cytosinarabinosid und Dexamethason gegenüber einer Monotherapie mit Methotrexat in Bezug auf das Überleben der Patienten. Im Ergebnis ihrer Studie

aus dem Jahr 2003 empfahlen Kim et al. [67], dass einer Kombinationstherapie aus Methotrexat und Cytarabin der Vorrang gegeben werden sollte, da bessere Langzeitergebnisse erzielt werden können. So hatten Patienten mit einer Kombinationstherapie eine mediane Überlebenszeit von 18,6 Monaten, wohingegen Patienten, die lediglich ein Chemotherapeutikum erhielten, im Median nur 10,9 Wochen überlebten. Andererseits wiesen Grossman et al. [52], Nakagawa et al. [76], Giannone et al. [39] sowie Hitchins et al. [61] keinen Überlebensvorteil der Kombinationstherapie im Vergleich mit einer Methotrexat-Monotherapie nach.

In der vorliegenden Analyse ist eine deutliche Signifikanz im Vergleich der Überlebenszeiten bezüglich der verabreichten Therapie nachweisbar. Patienten, die zusätzlich zur intrathekalen Chemotherapie eine Strahlentherapie erhielten, wiesen eine statistisch signifikant längere Überlebenszeit als Patienten mit alleiniger intrathekaler Chemotherapie auf (6,5 Monate vs. 1,1 Monate). Daraus lässt sich schließen, dass die Strahlentherapie weiterhin einen hohen Stellenwert in der Therapie der Meningeosis neoplastica hat. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kamen auch Balm und Hammack [1] sowie Hitchins et al. [61].

Stewart et al. [90] diskutierten als möglichen Erklärungsansatz, dass durch die zusätzliche Strahlentherapie auch Zellen in dicken Tumorplaques und Vertiefungen erreicht und eradiziert werden, die einer intrathekalen Chemotherapie aufgrund deren geringer Eindringtiefe entgehen. Andererseits wiesen Mackintosh et al. [75] bei einer Kombinationstherapie aus Strahlentherapie und Chemotherapie auf ein deutlich höheres Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen wie Leukenzephalopathie hin. Das Auftreten und die Ausprägung unerwünschter Nebenwirkungen wurden in der vorliegenden Arbeit nicht erfasst. Bokstein et al. [9] empfehlen bei soliden Tumoren sogar eine Therapie ohne intrathekale chemotherapeutische Applikation, da in ihrer Studie gleiche Überlebenszeiten für Patienten mit einer Kombination aus Strahlentherapie, systemischer und intrathekaler Chemotherapie gegenüber Patienten ohne intrathekale Applikation bei

geringerer Komplikationsrate nachgewiesen wurden. Inwieweit dies auch für die hämatologischen Neoplasien gilt, ist noch nicht geklärt.

Die intrathekale chemotherapeutische Prophylaxe im Vorfeld einer Meningeosis neoplastica hat keinen negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten bei später eintretender Meningeosis neoplastica und Notwendigkeit einer erneuten intrathekalen Chemotherapie. Somit scheinen die Tumoren bei vorbehandelten Patienten keine Resistenz gegenüber den bei Prophylaxe verwendeten Chemotherapeutika entwickelt zu haben.

4.4 Prognostische Faktoren

In der vorliegenden Arbeit stellten sich ein aktives Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des zerebralen Befalls sowie eine alleinige intrathekale Chemotherapie ohne Strahlentherapie als negative prognostische Faktoren der Überlebenszeit der Patienten heraus. In anderen Studien finden sich Hinweise, die diese Beobachtungen unterstützen. Herrlinger et al. [58] wiesen nach, dass insbesondere bei soliden Tumoren eine Strahlentherapie in Kombination mit einer intrathekalen Chemotherapie einen positiven Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten hat. Einen Einfluss des Tumorstadiums konnten Feugier et al. [29], Fizazi et al. [30] sowie Hollender et al. [62] zeigen.

Faktoren, die sich in den Überlebensanalysen als mögliche Einflussgrößen dargestellt hatten (Alter, Geschlecht, Art des zerebralen Befalls sowie eine zusätzliche Hochdosis-Methotrexat-Therapie), konnten in der Varianzanalyse nicht mehr als prognostisch relevant identifiziert werden. Andere Autoren hingegen beschrieben ausgewählte Einflussgrößen zum Teil als signifikante Prognosefaktoren. So stellt sich bei Herrlinger et al. [58] sowie Hollender et al. [62] ein Alter über 60 Jahre, bei Boogerd et al. [10] ein Alter über 55 Jahre als negative Faktoren heraus. Eine zusätzliche systemische Chemotherapie hatte bei Fizazi et al. [30] sowie bei Herrlinger et al. [58] einen positiven Einfluss auf die Prognose der Patienten. Ein intraparenchymatöser Tumor im Rahmen einer

Meningeosis neoplastica zeigte sich bei Glantz et al. [42] als positiver prognostischer Faktoren.

Patienten mit einer Meningeosis neoplastica stellen eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar, da sie sich oft in einem Endstadium ihrer Erkrankung befinden, häufig zusätzliche Hirnmetastasen aufweisen und sich mit vielgestaltigen Symptomen präsentieren, die die Diagnose erschweren. Eine gezielte Therapie ist aggressiv und oft in einem fortgeschrittenen Stadium einer malignen Erkrankung nicht mehr möglich. Aus diesem Grund sollten in zukünftigen Studien verifizierbare Daten erhoben werden, auf deren Grundlage ein Score erstellt wird, mit dem eingeschätzt werden kann, welcher Patient von einer intensiven, jedoch nebenwirkungsbehafteten beziehungsweise von einer rein supportiven Therapie profitiert. Ein solcher existiert bereits für die Hirnmetastasen [36].

Auch bei der Meningeosis neoplastica wurden Versuche unternommen, die Patienten in Gruppen einzuteilen, die entweder gut oder weniger gut von einer Therapie profitieren [12]. Als negative Faktoren fließen hier ein niedriger Karnofsky-Index, multiple, schwere und fixierte neurologische Defizite sowie eine fortgeschrittene systemische Erkrankung mit nur wenigen Therapieoptionen ein. Inwieweit diese Faktoren vollständig sind und die Realität widerspiegeln sollte in weiteren Studien mit größeren Patientenzahlen geprüft werden.

Zum Abschluss der Diskussion soll noch einmal die Überlebenszeit kritisch beleuchtet werden. Trotz vieler Anstrengungen, das Überleben dieser Patienten durch intrathekale und systemische Chemotherapie sowie Strahlentherapie zu verbessern, liegt die mediane Lebenserwartung bei wenigen Wochen bis Monaten [18, 75, 85, 93, 103, 106, 108]. Die mediane Überlebenszeit der Patienten in dieser Untersuchung lag bei 2,5 Monaten. Dabei lebten Patienten mit einer Leukämie und Meningeosis neoplastica im Durchschnitt 2,3 Monate, Patienten mit einem Lymphom 2,5 Monate. War der Primärtumor eine solide Neoplasie, überlebten die Patienten 1,7 Monate.

Grossman et al. [52] stellten in einem gemischten Patientenkollektiv eine mediane Überlebenszeit von 3,7 Monaten fest, Herrlinger et al. [58] von 4,8 Monaten, Clarke et al. [24] von 2,4 Monaten. In Studien zu Lymphompatienten lag die Überlebenszeit zwischen 2,4 Monaten [63] und 10 Monaten [20]. Bei den soliden Tumoren fanden sich Überlebenszeiten von 21 Tagen [13] bis 5,8 Monaten [103]. Die mediane Überlebenszeit der gesamten Patientenpopulation der vorliegenden Studie lag somit unter denen früherer Studien. Bezüglich der einzelnen Tumorentitäten fanden sich jedoch keine deutlichen Unterschiede. Dies könnte in der unterschiedlichen Zusammensetzung der Patientenpopulationen bei den Studien mit einem gemischten Kollektiv begründet sein.

In der hier ausgewerteten Patientenpopulation lebten 36% der Patienten länger als 1 Jahr, 13% länger als 2 Jahre. Bei den Langzeitüberlebenden handelte es sich um Patienten mit Tumoren, die im Allgemeinen eine längere Überlebenszeit aufweisen, wie Lymphome und Mammakarzinome. Andere Autoren berichten bei den soliden Tumoren, besonders beim Mammakarzinom, über 1-Jahresüberlebensraten von 7-25% [27, 30, 42, 65, 103]. Bei Lymphompatienten konnte eine 1-Jahresüberlebensrate von 20% nachgewiesen werden [78]. Herrlinger et al. [58] berichten über eine 1-Jahresüberlebensrate von 16% und eine 2-Jahresüberlebensrate von 5%; wobei die überwiegende Zahl der Patienten an einem Mammakarzinom beziehungsweise einen lymphoretikulären Tumor litt.

4.5 Neue Therapieansätze

In den letzten Jahren haben vermehrt neue Substanzen den Weg in die Klinik gefunden. Neben den konventionellen Chemotherapeutika wie Methotrexat und Cytosinarabinosid werden derzeit auch weitere Substanzen als intrathekale Therapeutika diskutiert. Für Mafosfamid [7], Topotecan [33], Etoposid [18], Interferon-alpha [59] und Gemcitabine [4] liegen erste Studiendaten vor. Dabei scheint Etoposid moderat wirksam. Auch bei Topotecan kann eine gewisse Wirksamkeit angenommen werden. Unter Gemcitabine trat bei einigen Patienten eine signifikante Neurotoxizität auf, so dass dieses Medikament für den intrathekalen Gebrauch momentan und in dieser Form nicht geeignet scheint. Weitere Substanzen sind in der präklinischen Entwicklung.

Auch auf dem Gebiet der Immuntherapie und Gentherapie sind Ergebnisse erzielt worden, die optimistisch stimmen. Ob es jedoch zu einer Verbesserung der Lebensqualität und Überlebenszeit in Zukunft führt, bleibt abzuwarten.

5 Zusammenfassung

Die Meningeosis neoplastica ist eine Komplikation verschiedener Tumorerkrankungen mit infauster Prognose, die immer häufiger wird, je länger Tumorpatienten dank neuer Therapien überleben. Es existieren zu dieser Erkrankung nur wenige Studien an einem großen, bezüglich des Primärtumors unselektionierten Patientenkollektiv. Es wurde versucht, die wesentlichen Aspekte wie diagnostische Verfahren und therapeutischer Ansätze in dieser retrospektiven Arbeit auszuwerten sowie prognostische Faktoren für das Überleben der Patienten herauszuarbeiten.

Eingeschlossen wurden 55 konsekutive Patienten, die sich zwischen 1992 und 2004 in der Klinik für Innere Medizin des Universitätsklinikums Rostock wegen einer Meningeosis neoplastica in Behandlung befanden. Die Auswertung fokussierte sich auf das Gesamtüberleben im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Primärtumor, Art des ZNS-Befalls, klinische Symptomatik, Diagnostik und Therapie. Es erfolgte eine Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier sowie eine Analyse prognostischer Faktoren mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse.

Am häufigsten war eine Meningeosis neoplastica bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien nachweisbar. Neurologische Symptome traten häufiger bei gleichzeitiger parenchymatöser Hirnmetastasierung auf und unterschieden sich im Vergleich zu den Symptomen bei alleiniger Meningeosis. Die mediane Überlebenszeit lag für das Gesamtkollektiv bei 2,5 Monaten. Patienten in einem aktiven Stadium ihrer Grunderkrankung sowie Patienten mit alleiniger intrathekaler Chemotherapie ohne Strahlentherapie hatten eine kürzere Überlebenszeit. Weibliche Patienten und solche, die jünger als 60 Jahre waren, lebten tendenziell länger. Demzufolge können eine aktive maligne Grunderkrankung und eine intrathekale Chemotherapie ohne Strahlentherapie als negative Prognosefaktoren für das Überleben der Patienten definiert werden.

Die Prognose von Tumorpatienten mit einer Meningeosis neoplastica ist trotz großer Anstrengungen in der Verbesserung von Diagnostik und Therapie weiterhin schlecht. Insbesondere Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose

der Meningeosis unter einer aktiven Tumorerkrankung litten und eine intrathekale Chemotherapie ohne additive Strahlentherapie erhielten, hatten eine deutlich kürzere Überlebenszeit. Daher sollte weiterhin nach neuen Substanzen und Therapiestrategien gesucht werden, die das Überleben von Patienten mit einer Meningeosis neoplastica verbessern.

6 Literaturverzeichnis

1. Balm M, Hammack J. Leptomeningeal carcinomatosis. Presenting features and prognostic factors. *Arch Neurol* 1996;53:626-632
2. Bashir RM, Bierman PJ, Vose JM, Weisenburger DD, Armitage JO. Central nervous system involvement in patients with diffuse aggressive Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1991;14:478-482
3. Beerman WF. Meningeal carcinomatosis. *JAMA* 1912;58:1437-1439
4. Bernardi RJ, Borngaars L, Fox E, Balis FM, Egorin MJ, Lagattuta TF, Aikin A, Whitcomb P, Renbarger J, Lieberman FS, Berg SL, Blaney SM. Phase I clinical trial of intrathecal gemcitabine in patients with neoplastic meningitis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62:355-361
5. Berweiler U, Krone A, Tonn JC. Reservoir systems for intraventricular chemotherapy. *J Neurol Oncol* 1998;38:141-143
6. Bigner SH, Johnston WW. The cytopathology of cerebrospinal fluid. II. Metastatic cancer, meningeal carcinomatosis and primary central nervous system neoplasms. *Acta Cytol* 1981;25:461-479
7. Blaney SM, Boyett J, Friedman H et al. Phase I clinical trial of mafosfamide in infants and children aged 3 years or younger with newly diagnosed embryonal tumors: a pediatric brain tumor consortium study. *J Clin Oncol* 2005;23:525-531
8. Bogdahn U, Herholz K, Krauseneck, Schlegel U, Weller M. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Hirnmetastasen. 2002
9. Bokstein F, Lossos A, Siegal T. Leptomeningeal metastases from solid tumors. A comparison of two prospective series treated with and without intra-cerebrospinal fluid chemotherapy. *Cancer* 1998;82:1756-1783
10. Boogerd W, Hart AAM, Sande JJ, Engelsman E. Meningeal carcinomatosis in breast cancer: prognostic factors and influence of treatment. *Cancer* 1991;67:1685-1695
11. Bowen CD, Von Burton G, Barga RC, Madonia P, Zhang S, Toledo EG, Zweig R, Pant C. Carcinomatous meningitis secondary to transitional cell bladder cancer. *South Med J* 2010;103:809-812
12. Brem SS, Bierman PJ, Black P, et al. Central nervous system cancers: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2005;3:644-690

13. Bruna J, Gonzalez L, Miro J, Velasco R, Gil M, Tortosa A. Leptomeningeal carcinomatosis: Prognostic implications of clinical and cerebrospinal fluid features. *Cancer* 2009;115:381-389
14. Calvo-Villas JM, Fernández JA, de la Fuente I, Godoy AC, Mateos MC, Poderos C. Intrathecal liposomal cytarabine for treatment of leptomeningeal involvement in transformed (Richtes's syndrome) and non-transformed B-cell-chronic lymphocytic leukaemia in Spain: a report of seven cases. *Br J Haematol* 2010;150:618-620
15. Cash J, Fehir KM, Pollack MS. Meningeal involvement in early stage chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1987;59:798-800
16. Chamberlain MC. Cytologically negative carcinomatous meningitis: usefulness of CSF biochemical markers. *Neurology* 1998;50:1173-1175
17. Chamberlain MC. A phase II trial of intra-cerebrospinal fluid alpha interferon in the treatment of neoplastic meningitis. *Cancer* 2002;94:2675-2680
18. Chamberlain MC. Neoplastic Meningitis. *The Neurologist* 2006;12:179-187
19. Chamberlain MC, Kormanik PA. Prognostic significance of 111 Indium-DTPA CSF flow studies in leptomeningeal metastases. *Neurology* 1996;46:1674-1677
20. Chamberlain MC, Kormanik PA. Non-AIDS-related lymphomatous meningitis: combined modality therapy. *Neurology* 1997;49:1728-1731
21. Chamberlain MC, Kormanik PA, Glantz MJ. A comparison between ventricular and lumbar cerebrospinal fluid cytology in adult patients with leptomeningeal metastases. *J Neuro Oncol* 2001;3:42-45
22. Chamberlain MC, Nolan C, Abrey LE. Leukemic and lymphomatous meningitis : incidence, prognosis and treatment. *J Neuro Oncol.* 2005;75:71-83
23. 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
24. Clarke JL, Perez HR, Jacks LM, Panageas KS, DeAngelis LM. Leptomeningeal metastases in the MRI era. *Neurology* 2010;74:1449-1454
25. Cole BF, Glantz MF, 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

26. Corsini E, Bernardi G, Gaviali P, Silvani A, de Grazia U, Ciusani E, Croci D, Salmeggi A. Intrathecal synthesis of tumor markers is a highly sensitive test in the diagnosis of leptomeningeal metastasis from solid cancers. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:874-879
27. DeAngelis LM. Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. *J Neurol Oncol* 1998;38:245-252
28. Eberth CJ. Zur Entwicklung des Epitheliomas (Cholesteatomas) der Pia und der Lunge. *Virchow's Arch* 1870;49:51-63
29. Feugier P, Virion JM, Tilly H, Haioun C, Marit G, Macro M, Bordessoule D, Recher C, Blanc M, Molina T, Lederlin P, Coiffier B. Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of rituximab. *Annals of Oncology* 2004;15:129-133
30. Fizazi K, Asselain B, Vincent-Salomon A, Jouve M, Dieras V, Palangie T, Beuzeboc P, Dorval T, Pouillart P. Meningeal carcinomatosis in patients with breast carcinoma. Clinical features, prognostic factors, and results of a high-dose intrathecal methotrexate regime. *Cancer* 1996;77:1315-1323
31. Fleisher M, Wasserstrom WR, Schold SC, Schwartz MK, Posner JB. Lactic dehydrogenase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with systemic cancer. *Cancer* 1981;47:2654-2659
32. Freilich RJ, Krol G, DeAngelis LM. Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastases. *Ann Neurol* 1995;38:51-57
33. Gammon DC, Bhatt MS, Tran L et al. Intrathecal topotecan in adult patients with neoplastic meningitis. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:2083-2086
34. Garcia-Marco JA, Panizo C, Garcia ES, Deben G, Alvarez-Larran A, Barca EG, Sancho JM, Penarrubia MJ, Garcia-Cerecedo T, Vela JA. Efficacy and safety of liposomal cytarabine in lymphoma patients with central nervous system involvement from lymphoma. *Cancer* 2009;115:1892-1898
35. 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 Neurol Oncol* 1985;3:165-171
36. Gaspar L, Scott C, Rotman M et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-751

37. Gdovinova Z, Feketeova E, Szilasiova J, Havlikova E, Banik P. Meningeal carcinomatosis as the first manifestation of malignant carcinomatosis. *Bratisl Lek Listy* 2009;110:490-495
38. Gerstner ER, Fine RL. Increased permeability of the blood-brain barrier to chemotherapy in metastatic brain tumors: establishing a treatment paradigm. *J Clin Oncol* 2007;25:2306-2312
39. Giannone L, Greco FA, Hainsworth JD. Combination intraventricular chemotherapy for meningeal neoplasia. *J Clin Oncol* 1986;4:68-73
40. Glantz MJ, Cole BF, Recht L, Akerley W, Mills P, Saris S, Hochberg F, Calabresi P, Egorin MJ. High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? *J Clin Oncol* 1998;16:1561-1567
41. 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;75:2919-2931
42. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L, Swinnen LJ, Maria B, LaFolette S, Schumann GB, Cole BF, Howell SB. 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
43. Glantz MJ, LaFolette S, Jaeckle KA, Shapiro W, Swinnen L, Rozental JR, Phuphanich S, Rogers LR, Gutheil JC, Batchelor T, Lyter D, Chamberlain MC, Maria BL, Schiffer C, Bashir R, Thomas D, Cowens W, Howell SB. 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
44. Glass JP, Melamed M, Chernik NL, Posner JB. Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): the meaning of positive CSF cytology. *Neurology* 1979;29:1369-1375
45. 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
46. Gökbüget N, Hartog CM, Bassan R, Derigs HG, Dombret H, Greil R, Hernández-Rivas JM, Huguet F, Intermesoli T, Jourdan E, Junghanss C, Leimer L, Moreno MJ, Reichle A, Ribera J, Schmid M, Serve H, Stelljes M, Stuhlmann R, Hoelzer D. Liposomal cytarabine is effective and tolerable in the treatment of central nervous system relapse of acute lymphoblastic

- leukaemia and very aggressive lymphoma. *Haematologica* 2011;96:238-244
47. Gökbüget N, Hoelzer D. Meningeosis leukaemica in adult acute lymphoblastic leukemia. *J Neuro Oncol* 1998;38:167-180
 48. Gomez-Almaguer D, Gonzalez-Llano O, Montmayor J, Jaime-Perez JC, Galindo C. Dexamethasone in the treatment of meningeal leukemia. *American Journal of Hematology* 1995;49:353-354
 49. Gonzalez Vitae JC, Garcia Bunuel R. Meningeal carcinomatosis. *Cancer* 1976;37:2906-2911
 50. Grain GO, Karr JP. Diffuse leptomeningeal carcinomatosis; clinical and pathologic characteristics. *Neurology* 1955;5:706-722
 51. Grisold W, Drlicek M, Setinek U. LC: clinical syndrome in different primaries. *J Neurooncol* 1998;38:103-110
 52. 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. *J Clin Oncol* 1993;11:561-569
 53. Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treatment Reviews* 1999;25:103-119
 54. Ha CS, Chung WK, Koller CA, Cox JD. Role of radiation therapy to the brain in leukemic patients with cranial nerve palsies in the absence of radiological findings. *Leukemia and Lymphoma* 1999;32:497-503
 55. Haioun C, Besson C, Lepage E, Thieblemont C, Simon D, Rose C, Tilly H, Sonet A, Lederlin P, Attal M, Briere J, Reyes F. Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: A GELA study on 974 patients. *Annals of Oncology* 2000;11:685-690
 56. Herman TS, Hammon N, Jones SE, et al. Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1979;43:390-397
 57. Herrlinger U, Astner S, Thiel E. Neoplastic meningeosis as connection with CNS involvement by solid tumors. Consequences for diagnosis and treatment. *Onkologe* 2008;14:267-273
 58. Herrlinger U, Förschler H, Küker W, Meyermann R, Bamberg M, Dichgans J, Weller M. Leptomeningeal metastasis: survival and prognostic factors in 155 patients. *J Neurol Oncol* 2004;223:167-178

59. Herrlinger U, Weller M, Schabet M. New aspects of immunotherapy of leptomeningeal metastasis. *J Neuro Oncol* 1998;38:233-239
60. Hildebrand J. Prophylaxis and treatment of leptomeningeal carcinomatosis in solid tumors of adulthood. *J Neurol Oncol* 1998;38:193-198
61. 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;5:1655-1662
62. Hollender A, Kvaloy S, Lote K, Nome O, Holte H. Prognostic factors in 140 patients with non-Hodgkin's lymphoma with systemic central nervous system (CNS) involvement. A single centre analysis. *European Journal of Cancer* 2000;36:1762-1768
63. Hollender A, Kvaloy S, Nome O, Skovlund E, Lote K, Holte H. Central nervous system involvement following diagnosis of Non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann Oncol* 2002;13:1099-1107
64. Jaeckle KA, Batchelor T, O'Day SJ, Phuphanich S, New P, Lesser G, Cohn A, Gilbert M, Aiken R, Heros D, Rogers L, Wong E, Fulton D, Gutheil JC, Baidas S, Kennedy JM, Mason W, Moots P, Russell C, Swinnen LJ, Howell SB. An open label trial of sustained-release cytarabine (DepoCyt™) for the intrathecal treatment of solid tumor neoplastic meningitis. *J Neuro Oncol* 2002;57:231-239
65. Jaeckle KA, Phuphanich S, van den Bent MF, Aiken R, Batchelor T, Campbell T, Fulton D, Gilbert M, Heros D, Rogers L, O'Day AJ, Akerley W, Allen J, Baidas S, Gertler SZ, Greenberg HS, LaFolette S, Lesser G, Mason W, Recht L, Wong E, Chamberlain MC, Cohn A, Glantz MF, Gutheil JC, Maria B, Moots P, New P, Russell C, Shapiro W, Swinnen L, Howell SB. Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow-release formulation of cytarabine. *British Journal of Cancer* 2001;84:157-163
66. Kaplan JG, DeSouza TG, Farkash A, Shafran B, Pack D, Rehman F, Fuks J, Portenoy R. Leptomeningeal metastases: comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias. *J Neurooncol* 1990;9:225-229
67. Kim DY, Lee KW, Yun T, Park SR, Jung JY, Kim DW, Kim TY, Heo DS, Bang YJ, Kim NK. Comparison of intrathecal chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis of a solid tumor: Methotrexate alone versus methotrexate in combination with cytosine arabinoside and hydrocortisone. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:608-612

68. 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
69. Kölmel HW. Cytology of neoplastic meningiomas. *J Neurooncol.* 1998;38:121-125
70. Korfel A, Oehm C, Pawel J et al. Response to topotecan of symptomatic brain metastases of small-cell lung cancer also after whole-brain irradiation: a multicenter phase II study. *Eur J Cancer* 2002;38:1724-1729
71. Krol G, Sze G, Malkin M, Walker R. MR of cranial and spinal meningeal carcinomatosis: Comparison with CT and myelography. *AJR* 1988;151:583-588
72. Levitt LJ, Dawson DM, Rosenthal DS, Moloney WC. CNS involvement in the non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1980;45:545-552
73. Little JR, Dale AJ, Okazaki H. Meningeal carcinomatosis. Clinical manifestations. *Arch Neurol* 1974;30:138-143
74. Liu J, Jia H, Yang Y, Dai W, Su X, Zhao G. Cerebrospinal fluid cytology and clinical analysis of 34 cases with leptomeningeal carcinomatosis. *J Med Int Res* 2009;37:1913-1920
75. Mackintosh FR, Colby TV, Podolsky WJ, Burke JS, Hoppe RT, Rosenfelt FP, Rosenberg SA, Kaplan HS. Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: An analysis of 105 cases. *Cancer* 1982;49:586-595
76. Nakagawa H, Murasawa A, Kubo S, Nakajima S, Nakajima Y, Izumoto S, Hayakawa T. Diagnosis and treatment of patients with meningeal carcinomatosis. *J Neuro Oncol* 1992;13:81-89
77. Olson ME, Chernik NL, Posner JB. Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer. *Arch Neurol* 1974;30:122-137
78. Pfeffer MR, Wygoda M, Siegal T. Leptomeningeal metastases. Treatment results in 98 consecutive patients. *Isr J Med Sci* 1988;24:611-618
79. Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, Grossman SA, Lesser GJ, Nabors LB, Chon B, Batchelor TT. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res.* 2004;10:5643-5646
80. Posner JB, Chernik N. Intracranial metastasis from systemic cancer. *Adv Neurol* 1978;19:579-591.

81. Price RA, Johnson WW. The central nervous system in childhood leukaemia. I. The arachnoid. *Cancer* 1973;31:520-533
82. Recht L, Straus DJ, Cirrincione C, Thaler HT, Posner JB. Central nervous system metastases from non-Hodgkin's lymphoma: Treatment and prophylaxis. *American Journal of Medicine* 1988;84:425-435
83. Sandberg DI, Bilsky MH, Souweidane MM, Bzdil J, Gutin PH. Ommaya reservoirs for the treatment of leptomeningeal metastases. *Neurosurgery* 2000;47:49-54
84. Sanders KE, Ha CS, Cortes-Franco JE, Koller CA, Kantarjian HM, Cox JD. The role of craniospinal irradiation in adults with a central nervous system recurrence of leukaemia. *Cancer* 2004;100:2176-2180
85. Sause WT, Crowley J, Eyre HJ, Rivkin SE, Pugh RP, Quagliana JM, Taylor SA, Molnar B. 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
86. Schackert G, Felsberg J, Reifenberger G, Schlegel U. Hirnmetastasen. *Neuropathologie - Allgemeine Therapiemaßnahmen – Operative Therapie.* *Onkologie* 2008;14:233-245
87. Schumacher M, Orszagh M. Imaging techniques in neoplastic meningitis. *J Neurooncol.* 1998;38:111-120
88. Shapiro WR, Posner JB, Ushio Y, Chemik NL, Young DF. Treatment of meningeal neoplasms. *Cancer Treat Rep* 1977;61:733-743
89. Siegal T, Lossos A, Pfeffer MR. Leptomeningeal metastases: analysis of 31 patients with sustained of-therapy response following combined-modality therapy. *Neurology* 1994;44:1463-1469
90. Stewart DJ, Maroun JA, Hugenholtz H, Benoit B, Girard A, Richard M, Russell N, Huebsch L, Drouin J. Combined intraomaya methotrexate, cytosine arabinoside, hydrocortisone and thiotepa for meningeal involvement by malignancies. *J Neuro Oncol* 1987;5:315-322
91. Stewart DJ, Smith TL, Keating MJ, Maor M, Leavens M, Hurtubise M, McCredie KB, Bodey GP Sr, Freireich EJ. Remission from central nervous system involvement in adults with acute leukaemia. Effect of intensive therapy and prognostic factors. *Cancer* 1995;56:632-41
92. Stockhammer G, Poewe W, Burgstaller S, Deisenhammer F, Muigg A, Kiechl S, Schmutzhard E, Maier H, Felber S, Schumacher P, Gunsilius E, Gastl G. Vascular endothelial growth factor in CSF: a biological marker for carcinomatous meningitis. *Neurology* 2000;54:1670-1676

93. Sullivan M, Moon T, Trueworthy R, Vietti TJ, Humphrey GB, Komp D. Combination intrathecal therapy for meningeal leukemia: Two versus three drugs. *Blood* 1977;50:471-479
94. Surapaneni UR, Cortes JE, Thomas D, O'Brien S, Giles FJ, Koller C, Faderl S, Kantarjian H. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2002;94:773-779
95. Sze G, Soletsky S, Bronen E, Krol G. MR imaging of the cranial meninges with emphasis on contrast enhancement and meningeal carcinomatosis. *AJNR* 1989;10:965-975
96. Tomita N, Kodama F, Kanamori H, Motomura S, Ishigatsubo Y. Prophylactic intrathecal methotrexate and hydrocortisone reduces central nervous system recurrence and improves survival in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2002;95:576-580
97. Tomita N, Kodama F, Kanamori H, Motomura S, Ishigatsubo Y. Secondary central nervous system lymphoma. *Int J Hematol.* 2006;84:128-35
98. Trump DL, Grossman SA, Thompson G, Murray K, Wharam M. Treatment of neoplastic meningitis with intraventricular thiotepa and methotrexate. *Cancer Treat Rep* 1982;66:1549-1551
99. Twijnstra A, van Zanten AP, Hart AA, Ongerboer de Visser BW. Serial lumbar and ventricle cerebrospinal fluid lactate dehydrogenase activities in patients with leptomeningeal metastases from solid and haematological tumours. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 1987;50:313-320
100. Van Besien K, Ha CS, Murphy S, McLaughlin P, Rodriguez A, Armin K, Forman A, Romaguera J, Hagenmeister F, Younes A, Bachier C, Sarris A, Sobocinski KS, Cox JD, Cabanillas F. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 1998;91:1178-1184
101. Van Oostenbrugge RJ, Twijnstra A. Presenting features and value of diagnostic procedures in leptomeningeal metastases. *Neurol* 1999;53:382-385
102. Waki F, Ando M, Takashima A, Yonemori K, Nokihara H, Miyake M, Tateishi U, Tsuta K, Shimada Y, Fujiwara Y, Tamura T. Prognostic factors and clinical outcomes in patients with leptomeningeal metastasis from solid tumors. *J Neurooncol* 2009;93:205-212
103. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors. *Cancer* 1982;49:759-772

104. Wasserstrom WR, Schwartz MK, Fleisher M, Posner JB. Cerebrospinal fluid biochemical markers in central nervous system tumors: a review. *Ann Clin Lab Sci* 1981;11:239-251
105. Willis RA. The unusual in tumor pathology. *Can Med Assoc J* 1967;97:1466-79
106. Wolk RW, Masse SR, Conklin R, Freireich EJ. The incidence of central nervous system leukemia in adults with acute leukemia. *Cancer* 1974;33:863-869
107. Yap HY, Yap BS, Tashima CK, DiStefano A, Blumenschein GR. Meningeal carcinomatosis from breast cancer. *Cancer* 1978;42:283-286
108. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: Natural history and results of treatment. *Cancer* 1981;48:384-394

7 Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Christian Junghanß für die Überlassung des Themas und seine Betreuung und fachliche Bewertung meiner Arbeit bedanken.

Besonders danken möchte ich Herrn PD Dr. med. P. Markus Deckert aus der Klinik für Innere Medizin II des Städtischen Klinikums Brandenburg und Frau Dr. med. Uta Rabe für ihre zahlreichen Anregungen und sachlichen Hinweise.

Des Weiteren danke ich Frau Langer aus der Zentralapotheke des Universitätsklinikums Rostock für ihre Hilfe bei der Identifikation der Patienten sowie Frau Leila Vahle aus der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock für ihre Hilfe bei der Literaturrecherche.

Frau Dr. med. Christel Oehm, Frau Helga Fiek und Frau Nadine Machuy halfen mir bei der Korrektur der Arbeit, wofür ich sehr dankbar bin.

Für die biometrische Betreuung bedanke ich mich bei Frau Dipl.-Math. Helga Krentz und Herrn Prof. Dr.-Ing. Günther Kundt.

Ich danke meiner Familie und besonders meinem Mann Christian Bathge für die Unterstützung und Ausdauer.

Insbesondere möchte ich auf diesem offiziellen Weg meinen Eltern, vor allem aber meiner Mutter, danken. Sie haben mir diese Universitätsausbildung ermöglicht, mir jederzeit und in jeder Hinsicht zur Seite gestanden und mich nicht zuletzt fortlaufend ermuntert, diese Doktorarbeit fertig zu stellen.