

Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der

Meningeosis neoplastica

der Neuro-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) und der
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen
Krebsgesellschaft

Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, der
Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, der Deutschen Gesellschaft für
Radioonkologie, der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und
Neuroanatomie, der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie und der
Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

(Version: 14.11.2005)

Zusammensetzung der Arbeitsgruppe

Sprecher: M. Weller (Tübingen)

Weitere Mitglieder: M. Bamberg (Tübingen), B. Gleissner (Berlin), U. Herrlinger (Tübingen),
P. Krauseneck (Bamberg), J. Lutterbach (Freiburg), G. Reifenberger (Düsseldorf), M. Schabet
(Ludwigsburg), G. Schackert (Dresden), U. Schlegel (Bochum), E. Thiel (Berlin), M. Vogt-
Schaden (Heidelberg), M. Warmuth-Metz (Würzburg), unterstützt durch den Vorstand der
NOA und den Vorstand der Leitlinienkommission der DGHO

Korrespondenz: Prof. Dr. M. Weller, Abteilung Allgemeine Neurologie, Zentrum für
Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler-Strasse 3, 72076 Tübingen, Tel.:
07071 2982049, Fax: 07071 295260, E-mail: michael.weller@uni-tuebingen.de

Definition des Krankheitsbilds und Epidemiologie

Mit *Meningeosis neoplastica* wird die metastatische Ausbreitung von Tumorzellen im
Subarachnoidalraum bezeichnet. In der englischsprachigen Literatur wird meist der Terminus
„leptomeningeal metastasis“ benutzt. Einige Patienten entwickeln vorwiegend solide knotige
(noduläre) leptomeningeale Metastasen, andere eine diffuse Aussaat nicht-adhärenter Zellen
im Subarachnoidalraum. Oft liegt eine Kombination beider Wachstumsmuster vor. In
Abhängigkeit vom Primärtumor wird die Meningeosis neoplastica auch als Meningeosis
carcinomatosa, sarcomatosa, melanomatosa, gliomatosa, leucaemica oder lymphomatosa

bezeichnet. Unter den soliden Tumoren neigen vor allem Mammakarzinome, Bronchialkarzinome und maligne Melanome zur Ausbildung einer Meningeosis neoplastica (Tabelle 1). In Abhängigkeit von der Histologie entwickeln 5-15% der Patienten mit Leukämien und Lymphomen eine meningeale Beteiligung. Ohne ZNS-gerichtete Therapie disseminieren meningeal insbesondere über 25% der akuten lymphatischen Leukämien, Burkitt- und lymphoblastischen Lymphome. Diffus großzellige Lymphome zeigen ein meningeales Rezidiv in ca 5% der Patienten. Hier korreliert der sekundäre ZNS-Befall mit dem Krankheitsstadium bei Diagnosestellung und mit dem extranodalem Befall. Die meningeale Aussaat niedrig maligner Lymphome (chronische lymphatische Leukämie, Immunozytom, follikuläres Lymphom) ist selten. Die Meningeosis neoplastica findet sich zudem häufig bei Lymphomen und Leukämien. Etwa 30% der Patienten mit primär extrazerebralen Non-Hodgkin-Lymphomen entwickeln eine Meningeosis lymphomatosa. Die Meningeosis leucaemica ist zudem bei akuter lymphatischer Leukämie häufig, ohne Therapie bis zu 50%, jedoch selten (<1%) bei chronischer lymphatischer Leukämie. Schließlich findet sich eine Meningeosis auch bei primären Hirntumoren, insbesondere bei intrakraniellen Keimzelltumoren und primitiven neurektodermalen Tumoren (PNET) einschließlich der Medulloblastome (50%), seltener auch bei Ependymomen (20%) und malignen Gliomen (10%). Die Häufigkeit der Meningeosis neoplastica bei malignen Erkrankungen insgesamt im Verlauf liegt bei etwa 10%.

Die Meningeosis neoplastica wird meist bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung diagnostiziert (70%), kann aber auch in systemischer Remission (20%) auftreten und seltener die erste Tumormanifestation sein (10%), meist bei Patienten mit Bronchialkarzinomen oder akuter Leukämie. Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit Meningeosis neoplastica werden zusätzlich parenchymatöse Hirnmetastasen (40%) oder spinale epidurale Metastasen (15%) nachgewiesen. Zwei Drittel der Patienten haben extrazerebrale Metastasen.

Die Meningeosis neoplastica ist Ausdruck der systemischen Disseminierung eines Tumorleidens. Sie tritt meist in späteren Phasen der Erkrankung auf und zeigt bei primär extrazerebralen, soliden Tumoren in der Regel eine infauste Prognose an. Bei hirneigenen Tumoren wie intrakraniellen Keimzelltumoren und PNET sowie Leukämien sind jedoch selbst bei Liquoraussaat noch Heilungen möglich.

Tabelle 1. Verteilung der Primärtumoren bei Patienten mit Meningeosis neoplastica (absolute Zahlen).

	Gesamt	Mamma	Lunge	Melanom	Lymphom	Andere
Theodore und Gendelman 1981	33	21	5	5		2
Trump et al. 1982	25	16	2		4	3
Wasserstrom et al. 1982	90	46	23	11		10
Giannone et al. 1986	22	10	7	1	2	2
Hitchins et al. 1987	44	11	16	1	3	13
Stewart et al. 1987	23	3	7		7	6

Pfeffer et al. 1988	98	33	8		36	21
Grossman et al. 1993	52	25	12		10	5
Siegal et al. 1994	31	10			13	8
Glantz et al. 1999a	61	22	10	5		24
Jaeckle et al. 2002	110	38	18	14		40
Herrlinger et al. 2004	155	30	20	21	31	53

Pathogenese

Die Tumorzellen erreichen den Subarachnoidalraum durch hämatogene Metastasierung in die Leptomeninx, durch Migration aus soliden Hirnparenchymmetastasen oder Plexus choroideus-Metastasen, Ausbreitung entlang von Hirn- oder Spinalnerven oder *per continuitatem* aus knöchernen Metastasen der Kalotte oder der Wirbelsäule. Die Tumorzellen breiten sich innerhalb der Leptomeningen oder im Liquorraum aus, besonders in den basalen Zisternen, in der sylvischen Fissur und im lumbosakralen Duralsack.

Diagnose der Meningeosis neoplastica

Voraussetzung für die Einleitung der Therapie ist die sichere Diagnose der Tumorzellaussaat im Liquorraum. Goldstandard ist der direkte zytologische Tumorzellnachweis im Liquor. Dies gelingt jedoch nur zu etwa 80%. Bei den übrigen Patienten muss die Therapie deshalb bei typischer Klinik und typischen neuroradiologischen Befunden auch ohne den Nachweis von Tumorzellen im Liquor erfolgen.

Klinik

Klinisch stehen Übelkeit und Erbrechen, Kopf-, Nacken- und Rückenschmerzen, Zeichen des erhöhten intrakraniellen Drucks, Hirnnervenparesen und neurologische Störungen aufgrund spinaler Läsionen wie radikuläre Schmerzen, Sensibilitätsstörungen und Paresen, oder Blasen- und Mastdarmstörungen im Vordergrund. Solche neuen Krankheitszeichen sind mit einer ausgeprägten Einbuße an Lebensqualität verbunden.

Bildgebende Diagnostik

Neuroradiologische Diagnostik spielt eine wichtige Rolle bei der Diagnose der Meningeosis neoplastica. Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist die Methode der Wahl. Mit Sequenzen hoher Detail- und Kontrastauflösung und direkter multiplanarer Schnittführung ohne und mit intravenöse Gadolinium-Kontrastmittel-Gabe kann eine kleinknotige oder rasenförmige Ausbreitung von Tumorzellen an den Ventrikelwänden oder im Subarachnoidalraum mit der derzeit größten diagnostischen Sicherheit eines bildgebenden Verfahrens im gesamten Bereich des Zentralnervensystems einschließlich des Spinalkanals nachgewiesen werden. Besondere Bedeutung kommt zerebral der koronaren Schnittführung zu. Oft findet sich eine

ausgeprägte Erweiterung der inneren Liquorräume. Die MRT sollte vor der Liquorpunktion vorgenommen werden, weil eine postpunktionelle Kontrastmittelanreicherung der Meningen sonst zu diagnostischer Unsicherheit führen kann.

Wenn die MRT nicht zur Verfügung steht oder kontraindiziert ist, wird die Computertomografie (CT) eingesetzt, die bei 25-50% der Patienten als unspezifischen Befund vergrößerte Ventrikel und nach Kontrastmittelapplikation kleinere Tumorknoten oder eine diffuse Tumorzellausbreitung entlang der Ventrikelwände und der Meningen zeigt. Dünnschichtige koronare Rekonstruktionen kontrastmittelverstärkter CT-Aufnahmen erhöhen die Sensitivität. Diagnostische Unsicherheit besteht bei der CT vor allem in knochenahnen Bereichen des Subarachnoidalraums, an der Schädelbasis, im Bereich der Konvexität sowie im Spinalkanal.

Die Myelografie und das postmyelographische CT sind in der Diagnostik der Meningeosis neoplastica nahezu bedeutungslos geworden. Sie kann unregelmäßig konfigurierte Verdickungen der Wurzeln der Cauda equina, Auflagerungen auf dem Rückenmark oder der Dura sowie eine Behinderung des Kontrastmittelflusses als Hinweis auf eine Metastasierung im Liquorraum zeigen. ¹¹¹Indium- oder ⁹⁹Technetium-Liquorraumszintigrafie werden an einigen Zentren in den USA für die Diagnose und Therapieplanung eingesetzt, um zu prüfen, ob der gesamte Liquorraum über eine intrathekale Chemotherapie erreicht wird oder ob umschriebene Abflusshindernisse und eine Liquorzirkulationsstörung vorliegen. Durch fokale Strahlentherapie können solche Zirkulationsstörungen beseitigt werden (Glantz et al. 1995). Diese Untersuchungs- und Therapiekonzepte haben sich in Deutschland nicht durchgesetzt.

Liquordiagnostik

Der Nachweis neoplastischer Zellen im Liquorraum führt zur definitiven Diagnose der Meningeosis neoplastica. Die Untersuchung einer hinreichend hohen Menge an Liquor (≥ 10 ml) und die unverzügliche Aufarbeitung des Liquors sind wichtig. Neue immunzytochemische Verfahren einschließlich der Durchflusszytometrie und molekulargenetische PCR-Analysen erweitern die Sensitivität der Liquordiagnostik bei spezifischen Fragestellungen, vor allem bei lymphohämatopoietischen Erkrankungen (Hegde et al. 2005). Oft ist eine Wiederholung der Liquorpunktion notwendig, um die Diagnose zu sichern. Nach zwei negativen Liquoruntersuchungen mit adäquater zytologischer Aufarbeitung ist der diagnostische Wert weiterer Liquoruntersuchungen gering. Der Liquor zeigt bei den meisten Patienten mit Meningeosis neoplastica weitere Veränderungen, die jedoch nicht spezifisch sind. Der Liquordruck beträgt bei mehr als der Hälfte der Patienten mehr als 150 mm H₂O. Das Laktat liegt oft über 3-4 μ M. Ein hohes Laktat ohne massive Pleozytose ist neben der Zytologie der wichtigste Parameter im Liquorbefund, der auf eine Meningeosis neoplastica hinweist. Die Zellzahl ist bei mehr als 70% der Patienten erhöht, das Gesamtprotein bei mehr als 80%. Die Glukose ist bei 40-80% der Patienten erniedrigt. Der typische Liquorbefund der neu diagnostizierten Meningeosis neoplastica besteht somit aus leichter Pleozytose, deutlicher Laktaterhöhung und mäßiger Proteinerhöhung bei leicht erhöhtem Liquordruck. Für die Beurteilung des Krankheitsbilds im Verlauf eignen sich Zytologie, Zellzahl, Protein und Laktat. α -Fetoprotein (AFP) und humanes β -Choriogonadotropin (β HCG) besitzen eine Bedeutung für die Diagnose und die Beurteilung des Therapieverlaufs bei Patienten mit Keimzelltumoren. Die Bestimmung verschiedener „Tumormarker“ im Liquor wie karzinoembryonales Antigen (CEA), humanes Milchfettglobulin (HMFG)-1, β -Glukuronidase, Laktatdehydrogenase (LDH), Fibronektin,

β_2 -Mikroglobulin oder *vascular endothelial growth factor* (VEGF) ist für die Routinediagnostik bisher ohne Bedeutung geblieben.

Biopsie

Sehr selten kann eine leptomeningeale Biopsie erforderlich sein, wenn Zweifel an der Diagnose einer leptomeningealen Tumorausssaat bestehen, wenn eine entzündliche Erkrankung differentialdiagnostisch möglich erscheint und wenn wiederholte Lumbalpunktionen keine Klärung erbracht haben.

Verlauf und Prognose

Die Prognose für Patienten mit Meningeosis neoplastica ist schlecht. Ohne Behandlung liegt die mediane Überlebenszeit bei soliden Tumoren bei 6-8 Wochen, bei Patienten mit lymphohämatopoietischen Tumorerkrankungen etwas günstiger. Die Therapie, meist in Form kombinierter Chemoradiotherapie, hebt das mediane Überleben auf 2-8 Monate an. Die 1-Jahres-Überlebens-Rate liegt bei 5-25% (Trump et al. 1982, Wasserstrom et al. 1982, Giannone et al. 1986, Hitchins et al. 1987, Stewart et al. 1987, Pfeffer et al. 1988, Boogerd et al. 1991, Grossman et al. 1993, Chamberlain et al. 1997, Glantz et al. 1998, 1999a,b). Einzelne Patienten leben über 2 Jahre. Bereits bestehende neurologische Defizite bessern sich selten durch die Therapie, Schmerzen und hirnorganische Veränderungen sind aber oft günstig zu beeinflussen. Zwei Drittel der Patienten, deren Meningeosis neoplastica spezifisch behandelt wird, sterben nicht an den Folgen der Meningeosis, sondern an der systemischen Tumorprogression. Negative prognostische Faktoren für die Überlebenszeit sind je nach Fallserie hohes Alter, männliches Geschlecht, niedriger Karnofsky-Index, kurze Anamnese neurologischer Symptome, Hirnnervenpareesen, zerebrale leptomeningeale Beteiligung, niedrige Glukose, erhöhtes Laktat und hohes Protein im Liquor sowie eine gestörte Liquorzirkulation (Boogerd et al. 1991, Grossman et al. 1993, Balm und Hammack 1996, Herrlinger et al. 2004). Patienten mit Mammakarzinomen und lymphohämatopoietischen Neoplasien sprechen besser auf die Chemoradiotherapie an als Patienten mit Bronchialkarzinomen und malignen Melanomen. Die *klinischen Ansprechraten*, definiert als Besserung oder Stabilisierung, auf die kombinierte Chemoradiotherapie liegen bei über 80% bei lymphohämatopoietischen Neoplasien, bei 40-80% für Patienten mit Mamma- und Bronchialkarzinomen, jedoch nur bei 10-20% bei malignen Melanomen. Die Meningeosis gliomatosa bei Patienten mit malignen Gliomen wird häufig erst im Spätstadium diagnostiziert und spricht nur selten auf die Therapie an. Demgegenüber können auch bei Liquorausssaat bei Keimzelltumoren und PNET sowie Leukämien und Lymphomen noch Heilungen erreicht werden. Eine *Sanierung des Liquors* gelingt bei bis zu 80% der Patienten mit lymphohämatopoietischen Neoplasien und bei bis zu 50% der Patienten mit soliden Tumoren (Theodore und Gendelman 1981, Boogerd et al. 1991, Chamberlain et al. 1997, Glantz et al. 1998).

Allgemeine therapeutische Prinzipien

Die klinisch relevanten Therapiemodalitäten sind Strahlentherapie, systemische

Chemotherapie und intrathekale Chemotherapie. Operative Maßnahmen umfassen die Anlage von Shunts und subgalealer Reservoirs (Rickham, Ommaya) mit Anschluss an einen Seitenventrikel. Da die Meningeosis neoplastica den gesamten Liquorraum betreffen kann, wird eine Behandlung des gesamten Subarachnoidalraums als Kompartiment angestrebt. Die Behandlung der Meningeosis neoplastica ist mit wenigen Ausnahmen palliativ und nicht kurativ. Deshalb ist eine sorgsame Abwägung von angestrebtem Nutzen der Behandlung - Lebenszeitverlängerung, Linderung neurologischer Symptome - und zu erwartender, Therapie-assoziiierter Toxizität von besonderer Bedeutung. Belastungen der Lebensqualität umfassen u.a. Komplikationen der Anlage ventrikulärer Reservoirs für die intrathekale Chemotherapie, mehrwöchige Anbindung an die Klinik für die Dauer der Strahlentherapie sowie Chemo- und Strahlentherapie-assoziierte Komplikationen. Die folgenden Therapieempfehlungen beziehen sich in erster Linie auf die Meningeosis neoplastica solider Tumoren. Die Behandlung der leptomeningealen Disseminierung von Leukämien und Lymphomen wird in den Leitlinien der DGHO zur Therapie von Leukämien und Lymphomen detailliert dargestellt. Die Behandlung anderer zur leptomeningealen Disseminierung neigenden Tumorerkrankungen wie PNET einschließlich Medulloblastomen und intrakraniellen Keimzelltumoren erfolgt meist innerhalb von Studienprotokollen und wird mit dieser Leitlinie nicht umfassend abgedeckt.

Strahlentherapie

Die primäre Strahlentherapie ist beim gleichzeitigen Vorliegen von soliden Hirnmetastasen sowie bei rascher Entwicklung von neurologischen Defiziten, z.B. Hirnnervenparesen, Therapie der Wahl. Des Weiteren kommt die primäre Strahlentherapie bei Patienten in Betracht, die eine intrathekale Chemotherapie erhalten sollten, jedoch nur über lumbale Injektionen behandelt werden können (s.u., *Intrathekale Chemotherapie*). Wenn kernspintomographisch keine solide Hirnmetastase oder spinale Metastase nachweisbar ist, sondern ein Befall des Liquorraums mit überwiegend nicht-adhärenenten Zellen vorliegt, kann auf die Strahlentherapie verzichtet und eine alleinige intrathekale Chemotherapie durchgeführt werden (Tabelle 2). Patienten mit lymphohämatopoietischen Neoplasien können ebenfalls ausschließlich mit systemischer und intrathekaler Chemotherapie behandelt werden. Bei der Meningeosis neoplastica wird häufiger eine großvolumige Bestrahlung als eine fokale Bestrahlung umschriebener Hirnregionen durchgeführt. Die Bestrahlung des gesamten Gehirns und der zerebralen Liquorräume wird in Form eines *Helmfelds* durchgeführt. Das zu bestrahlende Volumen umfasst das Gehirn unter Einschluss der Lamina cribrosa, der Temporallappen und der Schädelbasis mit den basalen Zisternen sowie des Myelons in Höhe der Halswirbelkörper 1 und 2. Bestrahlt wird nach simulator- oder computergestützter Planung über seitliche Gegenfelder. Zur Schonung des kontralateralen Auges kann u.a. eine Rotation der Gantry um ca. 5° erfolgen. Dosierte wird entsprechend ICRU 50/62 oder konventionell nach Tiefendosisverlauf von Gegenfeldern.

Bei lymphohämatopoietischen Neoplasien und Mammakarzinomen sollte zur Planung des Zielvolumens eine fundoskopische Untersuchung veranlasst werden, um retinale oder chorioideale Tumormanifestationen zu erfassen und ggf. mit in das Strahlenfeld einzubeziehen.

Eine kleinvolumige Strahlentherapie bietet sich für fokale spinale Läsionen an. Sie hat einen

gut belegten palliativen Effekt bei geringer Morbidität. Das zu bestrahlende Volumen umfasst die tumoröse Raumforderung mit einem kraniokaudalen Sicherheitsabstand von einer Wirbelkörperhöhe. Bestrahlt wird nach simulatorteknischer Planung über dorsale Stehfelder oder nach computergestützter Planung mit individualisierter Strahlführung.

Auf eine Bestrahlung der gesamten Neuroachse wird angesichts des überwiegend palliativen Therapieziels und der Myelotoxizität bei den meist chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten auch bei Tumorzellnachweis im Liquor in der Regel verzichtet. Sie wird vor allem bei Patienten mit leptomeningealer Aussaat primärer Hirntumoren eingesetzt, z.B. bei PNET einschließlich Medulloblastomen, intrakraniellen Keimzelltumoren oder Ependymomen. Hier kommen z.T. tumorspezifische Gesichtspunkte zum Tragen, auf die im Rahmen dieser allgemeinen Therapieempfehlungen für die Meningeosis neoplastica nicht eingegangen werden kann. Einzelne Patienten mit primär extrazerebralen Tumoren entwickeln unter systemischer Chemotherapie ausgedehnte solide leptomeningeale Metastasen, die klinisch führend sind. Bei solchen Patienten kann eine palliative Neuroachsenbestrahlung durchgeführt werden. Auf parallele systemische Chemotherapie wird dann meist, auf parallele intrathekale Chemotherapie immer verzichtet.

Die „Ganzhirnbestrahlung“ in Form der Helmfeldbestrahlung wird z.B. in 3 Gy-Fraktionen bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy verabreicht. Bei Patienten mit günstigen prognostischen Faktoren können zur Prävention neurotoxischer Spätfolgen niedrigere Einzelfraktionen (2 Gy) mit Gesamtdosen von 36-40 Gy zum Einsatz kommen. Bei weit fortgeschrittener Erkrankung kann auch eine Ganzhirnbestrahlung mit 5 x 4 Gy pro Woche bis 20 Gy Gesamtdosis erfolgen. Solide spinale Läsionen werden unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums in 2-3 Gy-Fraktionen bis zu einer Gesamtdosis von 30-40 Gy bestrahlt.

Entsteht in vorbestrahlten Arealen erneut eine solide Metastase, ist eine zweiten Bestrahlungsserie nicht ausgeschlossen. Die Indikation orientiert sich an der klinischen Symptomatik und am Behandlungswunsch des Patienten und erfolgt unter kritischer Würdigung der zuvor applizierten Gesamtdosis, der Dosis pro Fraktion sowie dem zeitlichen Abstand zwischen Erstbestrahlung und Rezidivsituation. Einer ausführlichen Aufklärung über die erhöhte Toxizität einer solchen Behandlung kommt in diesem Zusammenhang eine zentrale Bedeutung zu.

Systemische Chemotherapie

Die Wirksamkeit der systemischen Chemotherapie bei der Meningeosis neoplastica wird durch zahlreiche Fallsammelstudien nahegelegt (Postmus et al. 1989, Boogerd et al. 1991, Siegal et al. 1994, Herrlinger et al. 2004). Glantz et al. (1998) erreichten mit alleiniger systemischer Hochdosis-Methotrexat-(MTX)-Therapie (8 g/m² in 4 h) Liquorspiegel von 3.7-55 µM und eine Liquorsanierung bei 13 von 16 Patienten, mit einem medianen Überleben von 13,8 Monaten.

Einige Zentren verzichten angesichts des fehlenden Wirksamkeitsnachweises der zusätzlichen intrathekalen Chemotherapie auch wegen der Morbidität bei dieser Therapieform auf die intrathekale Chemotherapie. Grundsätzlich gibt es keinen Grund zu der Annahme, dass solide leptomeningeale Metastasen schlechter auf systemische Chemotherapie ansprechen als andere Metastasen, sofern sie Anschluss an den Blutkreislauf haben. Ein Vorteil der systemischen Chemotherapie liegt darin, dass sie nicht mit dem Risiko der raschen Rekolonisierung des

Subarachnoidalraums durch Tumorzellen aus der Peripherie verbunden ist. Diese Gefahr besteht bei initialer Sanierung des Liquors durch die intrathekale Chemotherapie, sofern nicht zusätzlich systemisch behandelt wird. Diese Überlegungen rechtfertigen den zumindest vorübergehenden Einsatz systemischer Chemotherapie, sofern für den Primärtumor verfügbar, bei der Mehrzahl der Patienten mit Meningeosis neoplastica. Systemische Chemotherapie entsprechend den Richtlinien für den jeweiligen Primärtumor ist somit gemäß dem Schema der Tabelle 2 eine sinnvolle Therapieoption. Hormon-antagonistische Therapie führt bei einzelnen Patienten mit Mamma- und Prostatakarzinom auch zur Regression einer Meningeosis neoplastica.

Intrathekale Chemotherapie

Mit der Ausnahme weniger Zytostatika wie MTX oder Cytarabin (Ara-C) in hoher Dosierung, Nitrosoharnstoffen, Topotecan oder Temozolomid erreichen Zytostatika bei systemischer Applikation keine wirksamen Spiegel im Liquorraum. Deshalb werden nicht-adhärenente Tumorzellen im Liquorraum, die keinen direkten Anschluss an die Zirkulation haben, durch systemische Chemotherapie nicht erfasst. Lediglich solide leptomeningeale Metastasen, die über eine eigene Blutversorgung verfügen, sind einer systemischen Chemotherapie zugänglich. Die intrathekale Chemotherapie umgeht die Komplikationen der Myelosuppression und andere substanzspezifische Nebenwirkungen, die bei der systemischen Chemotherapie bei den meist vorbehandelten Patienten mit Meningeosis neoplastica zu befürchten sind. Sie kann jedoch auch eine Myelosuppression verursachen oder verstärken. Für die intrathekale Chemotherapie sind in Deutschland MTX, Ara-C und Thiotriethylenphosphoramid (Thio-TEPA, Thiotepa) zugelassen. Zu den Substanzen, die klinisch eingesetzt wurden, für die intrathekale Applikation in Deutschland jedoch nicht oder noch nicht zugelassen sind, zählen u.a. Mafosfamid, Topotecan und Interferone.

MTX ist ein Folsäureantagonist, der die Purinsynthese hemmt. Die therapeutische Konzentration im Liquor liegt oberhalb von 1 μM . *MTX* ist eine klassische Substanz für die Systemtherapie von lymphohämatopoetischen Neoplasien, wird als intrathekales Therapeutikum aber auch für die Behandlung solider Tumoren eingesetzt, die primär nicht systemisch mit *MTX* behandelt werden. Obwohl nur eine randomisierte Studie publiziert wurde, die negativ ausfiel (Boogerd et al. 2004), gilt *MTX* bei der intrathekalen Chemotherapie seit vielen Jahren als wirksam. *MTX* wird wie auch Ara-C und Thiotepa initial meist zweimal wöchentlich appliziert, 10-12 mg bei intraventrikulärer Applikation und 15 mg bei lumbaler Applikation. Eine Dosisintensivierung von *MTX* ist möglich (Fizazi et al. 1996), wurde bisher aber nicht randomisiert mit der konventionellen Dosis verglichen. Zur Prävention systemischer Wirkungen von *MTX* wird der *Leucovorin rescue* durchgeführt, in Form oraler Gaben von Folinsäure, 15 mg, alle 6 h für 48 h, erstmals 6 h nach der *MTX*-Injektion. Eine kumulative Höchstdosis intrathekal ist nicht definiert. Ab Gesamtdosen von 150–200 mg sollte nur bei strenger Indikationsstellung und unter intensivem Monitoring potentieller Neurotoxizität weiterbehandelt werden.

Ara-C ist Mittel der Wahl für Patienten mit lymphohämatopoetischen Neoplasien, wenn *MTX* versagt. *Ara-C* ist bei der Meningeosis neoplastica solider Tumoren vermutlich weniger

wirksam als bei lymphohämatopoetischen Erkrankungen. Die therapeutische Konzentration für Leukämie- und Lymphomzellen liegt bei 0,1-40 μM . Obwohl diese Wirkspiegel auch bei hochdosierter systemischer Ara-C-Gabe erreicht werden, wird der intrathekalen Gabe (50 mg) wegen geringerer systemischer Nebenwirkungen oft der Vorzug gegeben. DepoCyt® ist eine Depotform von Ara-C für die intrathekale Applikation, die in zwei randomisierten Studien mit freiem Ara-C (Glantz et al. 1999b) und MTX (Glantz et al. 1999a) verglichen wurde. Im Vergleich zu MTX war DepoCyt® bezüglich Ansprechen und medianem Überleben gleichwertig. Die Zeit bis zur neurologischen Progression war im DepoCyt®-Arm länger (Glantz et al. 1999a). Für die Behandlung der Meningeosis lymphomatosa ist DepoCyt® in Deutschland zugelassen. Der wesentliche Vorteil der Behandlung mit DepoCyt® liegt darin, dass die Patienten nicht zweimal pro Woche, sondern nur alle 14 Tage mit 50 mg behandelt werden müssen. Dies führt insbesondere auch bei lumbaler Applikation zu einer deutlich geringeren Belastung der Patienten. Allerdings leiden bis zu 10% der Patienten unter Kopfschmerzen und anderen Symptomen einer aseptischen Meningitis (Jaeckle et al. 2002). Eine kumulative Höchstdosis für Ara-C intrathekal ist nicht definiert. Ab Gesamtdosen von 700 mg sollte nur bei strenger Indikationsstellung und unter intensivem Monitoring potentieller Neurotoxizität weiterbehandelt werden.

Thiotepa ist eine DNA-alkylierende Substanz, die Tumorzellen Zellzyklus-unabhängig schädigt. Die Substanz ist hinreichend lipophil, um auch bei systemischer Gabe in den Liquorraum zu gelangen. Die Vermeidung systemischer Nebenwirkungen ist der Hauptgrund für die intrathekale Gabe. Die intrathekale Injektion von 10 mg Thiotepa führt zu Spiegeln von 0,1-1 mM, die für Leukämie-, Mamma- und Bronchialkarzinom-, Melanom- und Gliomzellen zytotoxisch sein können. Thiotepa ist eine alternative Therapieoption für die Primärbehandlung der Meningeosis neoplastica bei soliden Tumoren und an vielen Zentren Mittel der Wahl bei soliden Tumoren, wenn MTX versagt. Die einzige randomisierte Studie zeigte gleiche Wirksamkeit von Thiotepa und MTX bei der Meningeosis solider Tumoren bezüglich der Überlebenszeit. Die Häufigkeit relevanter Nebenwirkungen war mit 79% bei Thiotepa etwas geringer als bei MTX (93%) (Grossman et al. 1993). Eine intrathekale Höchstdosis für Thiotepa ist nicht definiert.

Eine *kombinierte intrathekale Chemotherapie* ist einer intrathekalen Monotherapie nicht überlegen. Die Kombination von MTX und Ara-C war nicht wirksamer als MTX allein (Hitchins et al. 1987). In weiteren Phase II-Studien zeigte sich nicht nur keine bessere Wirkung der Kombination, sondern eine erhöhte Toxizität von MTX und Ara-C (Nakagawa et al. 1992), MTX, Ara-C und Thiotepa (Giannone et al. 1986) oder dieser Dreier-Kombination plus Kortikosteroide (Stewart et al. 1987). Obwohl mehrere nicht-randomisierte Studien die Wirksamkeit der intrathekalen Therapie nahelegen, zeigte die einzige randomisierte Studie, die den Effekt von MTX oder Ara-C und einer systemischen Therapie gegenüber einer alleinigen systemischen Therapie überprüfte, keinen Vorteil für die zusätzliche intrathekale Chemotherapie (Boogerd et al. 2004). Diese Studie, die nur Patientinnen mit Mammakarzinom einschloss, wurde wegen zu geringer Rekrutierung frühzeitig abgebrochen und war bezüglich einiger Patientenmerkmale zwischen beiden Studienarmen nicht balanciert.

Aufgrund der physiologischen Verhältnisse des Liquorflusses sollte die intrathekale

Chemotherapie nicht über wiederholte Lumbalpunktionen, sondern über ein ventrikuläres Reservoir verabreicht werden. Obwohl kontrollierte Studien zu dieser Frage fehlen, wird postuliert, dass die Verteilungskinetik im Liquorraum bei dieser Applikationsform günstiger und die Wirkspiegel in den Ventrikeln höher sind. Dabei ist vor allem auch die mit Ausnahme von DepoCyt® (14-21 d) kurze Halbwertszeit der verfügbaren Zytostatika im Liquorraum zu berücksichtigen: MTX 24-48 h, Ara-C 3-4 h, Thiotepa < 1 h. Kompartimente des Liquorraums, die aufgrund gestörter Liquorzirkulation nicht erreicht werden, stellen eine Ursache frühen Therapieversagens der intrathekalen Chemotherapie dar, weil sie zu einer Quelle für eine ständige Repopulation der sanierten Anteile des Liquorraums werden können. Zudem ist die Applikation über das Reservoir weniger schmerzhaft als wiederholte Lumbalpunktionen und nicht mit postpunktionellen Beschwerden verbunden. Die lumbale Applikation von Zytostatika sollte vorrangig bei Patienten eingesetzt werden, die terminal krank sind oder eine Reservoiranlage nicht tolerieren oder wünschen. Die Leukozytenwerte sollten vor Beginn der intrathekalen Chemotherapie über 3000/ μ l und die Thrombozytenwerte über 100000/ μ l liegen. Bei der MTX-Therapie sollte das Serumkreatinin unter 1,5 mg/dl liegen. Sind diese Bedingungen nicht erfüllt, so muss die Therapie unter intensivierten Kontrollen erfolgen. Die Applikation der für die intrathekale Behandlung zugelassenen Zytostatika erfolgt in der vom Hersteller gelieferten Trägerlösung unter sterilen Bedingungen, ohne Zusatz von Steroiden oder Liquor-analogen Lösungen. Individuelle Dosisanpassungen, z.B. per m^2 Körperoberfläche, sind nicht erforderlich, weil das Liquorraumvolumen nach dem 3. Lebensjahr konstant etwa 150 ml beträgt. Da bei 5-10% der Patienten während der intrathekalen Chemotherapie bei paralleler oder kurz vorhergehender Helmfeldbestrahlung eine Myelosuppression auftritt, werden wöchentliche Blutbildkontrollen empfohlen. Die Therapie kann ambulant durchgeführt werden. Wenn die Therapiestrategie eine Strahlentherapie des Zerebrums vorsieht, wird zunächst, in der Regel über 3 Wochen, zweimal pro Woche die intrathekale Chemotherapie verabreicht, bevor die Helmfeldbestrahlung beginnt. Die Fortführung der intrathekalen Chemotherapie während der Strahlentherapie erscheint trotz des vermutlich erhöhten Leukenzephalopathierisikos mit einmaligen wöchentlichen Applikationen vertretbar. An den Tagen der intrathekalen Zytostatikaapplikation sollte die Strahlentherapie jedoch ausgesetzt werden. Höherfrequente Gaben sind mit einem erheblichen Risiko neurotoxischer Nebenwirkungen verbunden. Die Fortführung der intrathekalen Chemotherapie nach der Strahlentherapie des Zerebrums wird individualisiert geplant.

Wann soll die intrathekale Therapie als gescheitert angesehen und abgebrochen oder umgestellt werden? Bei primärer intrathekaler Chemotherapie wird eine Liquorsanierung innerhalb von 2 Wochen angestrebt. Abbruch oder Umstellung sind indiziert, wenn sich der Liquorbefund kontinuierlich verschlechtert oder wenn eine deutliche, auf die Meningeosis zu beziehende klinische Verschlechterung eintritt. In diesem Fall wird in den meisten Fällen eine Helmfeldbestrahlung anzuschließen sein. In der Primärtherapie noch nicht eingesetzte Zytostatika können nach der Helmfeldbestrahlung eingesetzt werden, wenn weiterhin maligne Zellen im Liquor zu finden sind, allerdings mit einem erhöhten Risiko der Neurotoxizität insbesondere bei MTX und Ara-C.

Wie lange soll die intrathekale Chemotherapie nach der Liquorsanierung fortgeführt werden? Der Abbruch der intrathekalen Chemotherapie ist sinnvoll, wenn 2-3 aufeinanderfolgende

Liquorpunktionen nicht mehr zum Nachweis zuvor nachgewiesener Tumorzellen führen. Alternativ wird an manchen Zentren eine „Erhaltungs-Chemotherapie“ durchgeführt, z.B. durch monatliche oder 2-monatliche Injektionen (Chamberlain 2005). Diese Strategie wird aber nicht durch größere klinische Fallsammelstudien gestützt und sollte wegen des Risikos neurotoxischer Nebenwirkungen nur unter engmaschigem Monitoring verfolgt werden.

Wie lange soll eine klinisch wirksame Therapie fortgeführt werden, wenn die Liquorsanierung nicht gelingt? Die Liquorsanierung ist theoretisch der beste Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit intrathekalen Chemotherapie, weil klinische Befundänderungen durch viele andere Faktoren moduliert werden, u.a. gleichzeitige Strahlentherapie, Änderungen der Steroidmedikation, der Antikonvulsiva oder systemische Tumorprogression. Der Nachweis neoplastischer Zellen kann aber aufwändig sein und gelingt nicht immer. Deshalb sollte die intrathekale Chemotherapie bei den ansprechenden Patienten gelegentlich allein nach klinischen Kriterien ausgesetzt und wieder aufgenommen werden. Unter der gleichen Vorstellung sollte eine Verschlechterung des Liquorbefunds nicht in jedem Fall zum Abbruch der Therapie führen, wenn klinisch die Progredienz fehlt.

Wie soll bei einem Rezidiv vorgegangen werden? Im Rezidivfall sollte zunächst das Zytostatikum eingesetzt werden, das zuvor eine Liquorsanierung erzielte. Gelegentlich zeigt sich eine klinische Progredienz ohne Progredienz des Liquorbefunds, und auch diese Patienten sollten eine zweite Serie intrathekalen Chemotherapie erhalten.

Therapieplanung

Der Behandlungsplan für Patienten mit Meningeosis neoplastica sollte individuell und interdisziplinär im Konsensus der beteiligten Disziplinen unter Berücksichtigung des aktuellen Stagings der Tumorerkrankung erstellt werden. Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) und Patienten mit niedrigem Karnofsky-Index (< 50%) sollte besonders kritisch geprüft werden, ob eine intensive Therapie der Metastasierung im Liquorraum sinnvoll ist. Besteht eine Indikation, so sollte berücksichtigt werden, ob die Tumorabsiedlung im Subarachnoidalraum eher soliden, knotigen Manifestationen (>50%) oder vorwiegend einer Belastung mit nicht-adhärennten Zellen oder einer dünnen oberflächlichen, den Liquorraum auskleidenden Tumorzellschicht oder einer Kombination dieser Wachstumsmuster entspricht (Tabelle 2). Nicht-adhärennte Tumorzellen sind eher über die intrathekale Chemotherapie zu erreichen, während solide Läsionen mit Anschluss an die Blutzirkulation eher durch systemische Chemotherapie erfasst werden.

Liegen solide spinale leptomeningeale Metastasen ohne solide Hirnmetastasen oder systemische Metastasen vor, so erhält der Patient eine fokale spinale Strahlentherapie, evtl. kombiniert mit systemischer Chemotherapie. Bei zusätzlicher solider Hirnmetastasierung erfolgt eine Helmfeldbestrahlung. Bei systemischer Metastasierung wird eine systemische Chemotherapie eingesetzt, meist kombiniert mit fokaler Strahlentherapie der soliden spinalen Läsionen. Wenn keine soliden zerebralen und systemischen Metastasen vorliegen und die Meningeosis dem nicht-adhärennten Liquorraumtyp entspricht, sollte ein Reservoir implantiert und intrathekal chemotherapiert werden. Zusätzliche solide Hirnmetastasen werden auch bei dem nicht-adhärennten Ausbreitungstyp der Meningeosis einer Helmfeldbestrahlung zugeführt,

zusätzliche solide leptomenigeale Metastasen einer fokalen spinalen Strahlentherapie. Bei dieser Konstellation erfolgen in der Regel 6 intrathekale Applikationen (2/Woche), bevor die Helmfeldbestrahlung begonnen wird. Nach Abschluss der Strahlentherapie kann die Chemotherapie fortgeführt werden (*sandwich*-Prinzip). Liegen beim nicht-adhärenenten Ausbreitungstyp zusätzlich ausgedehnte systemische Metastasen vor, so kommt am ehesten eine systemische Chemotherapie in Frage. Die intrathekale Chemotherapie ist dann meist zu ergänzen. Wenn die systemische Chemotherapie MTX oder Ara-C in hoher Dosierung oder liquorgängige Substanzen wie Nitrosoharnstoffe, Procarbazin, Topotecan oder Temozolomid enthält, kann auf eine intrathekale Chemotherapie verzichtet werden.

Tabelle 2. Empfehlungen für die Behandlung der Meningeosis neoplastica.

	Solide Hirn- metastasen	Systemische Metastasen	Therapeutische Strategie
solider Typ	nein	nein	fokale spinale Strahlentherapie (plus systemische Chemotherapie)
	ja	nein	Helmfeldbestrahlung plus fokale spinale Strahlentherapie (plus systemische Chemotherapie)
	nein	ja	systemische Chemotherapie (plus fokale spinale Strahlentherapie)
	ja	ja	systemische Chemotherapie plus Helmfeldbestrahlung plus fokale spinale Strahlentherapie
nonadhärenenter Typ	nein	nein	intrathekale Chemotherapie
	ja	nein	intrathekale Chemotherapie plus Helmfeldbestrahlung
	nein	ja	systemische Chemotherapie (plus intrathekale Chemotherapie)
	ja	ja	systemische Chemotherapie plus Helmfeldbestrahlung (plus intrathekale Chemotherapie)

Andere Therapieformen

Die Wirksamkeit der folgenden Ansätze der experimentellen Therapie der Meningeosis neoplastica ist bisher nicht belegt, sie sollten nur im Rahmen klinischer Studien eingesetzt werden: die *Immunotoxintherapie*, die auf der Konjugation von Antikörpern gegen von Tumorzellen exprimierte Antigene wie den Rezeptor für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGFR) oder Interleukin-4 mit bakteriellen Toxinen oder Radiojod beruht; die *intrathekale Verabreichung von Zytokinen* wie α - oder β -Interferon oder Interleukin-2; die *intrathekale Injektion von Lymphokin-aktivierten Killerzellen* (LAK); und die *somatische Gentherapie* in Form der Suizidgentherapie.

Nebenwirkungen der Therapie

Die Anlage eines Reservoirs für die intrathekale Chemotherapie hat eine Letalität von 0,5% und eine Komplikationsrate (Blutung, Infektion, neurologische Defizite) von 2-10%. Gelegentlich kommt es im Bereich des Kathetereintritts in den Ventrikel zu einer progredienten konfluierenden Leukenzephalopathie, die auf Liquordruckpulsationen verbunden mit der Schädigung des Hirnparenchyms durch Zytostatika zurückgeführt wird.

Die mit einer in konventioneller Fraktionierung bis zu einer Gesamtherddosis von 30-40 Gy, ggf. mit begleitender Kortikosteroidtherapie durchgeführte Helmfeldbestrahlung ist nur mit milder *akuter Toxizität* während und innerhalb von 3 Monaten nach Ende der Strahlentherapie verbunden. Die meisten Patienten klagen über Müdigkeit und Abgeschlagenheit, seltener über Übelkeit und Erbrechen. Eine regelhaft auftretende Akutnebenwirkung ist die radiogene Alopezie, die mit einer mäßigen Radiodermatitis assoziiert sein kann. Wenige Wochen bis Monate nach Ende der Bestrahlung („frühe Spätphase“) können Symptome der Somnolenz und Lethargie, eventuell auch Übelkeit und Erbrechen als Ausdruck einer meist reversiblen herdförmigen Demyelinisierung auftreten. Darüberhinaus birgt die Helmfeldbestrahlung in Abhängigkeit von der Höhe der Einzelfraktionen, der Gesamtdosis sowie begleitender Chemotherapie das Risiko irreversibler neurotoxischer Spätfolgen („späte Spätphase“) in Form der progredienten Leukenzephalopathie, klinisch gekennzeichnet durch Demenz, Ataxie und Inkontinenz. In älteren Serien, in denen Einzeldosen von bis zu 5 Gy eingesetzt wurden, betrug das Risiko mindestens 10%, wenn die Patienten länger als 12 Monate überlebten. Für die hier empfohlene Fraktionierung und Dosierung (5 x 3 Gy bis 30 Gy, 5 x 2 Gy bis 36 Gy) ist dieses Risiko deutlich geringer, genauere Zahlen liegen jedoch nicht vor. Das Auftreten *chronischer* Strahlenfolgen (>3 Monate nach Ende der Bestrahlung) am Zerebrum kann von den Folgen der zentralnervösen oder systemischen Tumorprogression und den Folgen kombinierter intensiver Vorbehandlung häufig nicht abgegrenzt werden. So kann auch alleinige systemische und intrathekale Chemotherapie ohne Strahlentherapie eine Leukenzephalopathie verursachen (Siegal et al. 1994).

Zu den Nebenwirkungen der intrathekalen Chemotherapie gehören Komplikationen wiederholter Lumbalpunktionen, von Seiten des Reservoirs (Blutungen, Infektionen) und substanzspezifische Nebenwirkungen. Die wichtigsten Nebenwirkungen der intrathekalen MTX-Injektion sind eine akute reversible chemische Meningitis, Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, und die chronische progrediente irreversible Leukenzephalopathie, letztere insbesondere bei kombinierter Chemoradiotherapie. Das Nebenwirkungsprofil für Ara-C bei intrathekalen Applikationen ist vermutlich günstiger als bei MTX, aber auch nach intrathekalen Ara-C-Gaben wurden Leukenzephalopathien und Myelopathien beobachtet. Auf

vermehrte Nebenwirkungen von Depot-Cytarabin gegenüber konventioneller Ara-C-Gabe wurde bereits hingewiesen (Jaeckle et al. 2002). Spezifische neurologische Nebenwirkungen für Thiotepa bei intrathekalen Applikation sind nicht bekannt.

Bei der kombinierten Behandlung mit Chemo- und Strahlentherapie ist die Reihenfolge der einzelnen Behandlungsformen von großer Bedeutung für die Verträglichkeit. Chemotherapie *nach* Strahlentherapie ist vermutlich mit einem höheren Risiko für Neurotoxizität, insbesondere die irreversible Leukenzephalopathie, assoziiert als die umgekehrte Abfolge. Zudem ist das Risiko dieser Neurotoxizität vermutlich substanzabhängig. Die intrathekale Applikation von MTX und Ara-C nach der Strahlentherapie des Zerebrums ist mit erhöhtem Risiko für Neurotoxizität v.a. bei längerem Überleben (>1 Jahr) verbunden. Für Thiotepa bleibt diese Frage offen.

Supportive Therapie

Steroide

Die meisten Patienten mit Meningeosis neoplastica profitieren von Steroiden in niedrigen Dosierungen, z.B. Dexamethason, 4 mg/Tag, auch wenn keine Strahlentherapie erfolgt. Bei fehlendem klinischen Ansprechen erfolgt eine Dosissteigerung. Bei Ansprechen der Meningeosis auf die tumorspezifische Therapie ist ein Auslassversuch indiziert.

Antikonvulsiva

Eine prophylaktische Behandlung mit Antikonvulsiva ist nicht indiziert, auch nicht nach Anlage eines Reservoirs für die intrathekale Chemotherapie. Nach dem ersten Krampfanfall wird jedoch eine Behandlung mit retardiertem Valproat oder Carbamazepin (2 x 300-900 mg/d) oder einem neueren Antikonvulsivum über mindestens 3 Monate empfohlen. Bei Ansprechen der Grunderkrankung auf die tumorspezifische Therapie ist ein Ausschleichversuch indiziert.

Rehabilitation und Nachsorge

Nach Abschluss der Therapie der Meningeosis neoplastica können Funktionseinbußen bestehen bleiben, die durch eine problem- und funktionsorientierte rehabilitative Versorgung gemildert werden können. Zur Erfassung derartiger Funktionseinbußen kann die International Classification of Functional Disabilities (ICFD) herangezogen werden. Rehabilitationsziele ergeben sich sowohl im somatischen, funktionsbezogenen als auch im psychosozialen und edukativen Bereich. Zu den somatischen Rehabilitationszielen gehören z.B. die Schmerzreduktion durch physiotherapeutische und physikalische Behandlungsmaßnahmen in Ergänzung der medikamentösen Therapie und die Behandlung motorischer Defizite. Wesentliche psychosoziale Rehabilitationsziele sind die Verringerung neuropsychologischer Defizite sowie die Therapie von Folgestörungen wie Angst und Depression. Weiterhin sollten die Möglichkeiten der Hilfsmittelversorgung sowie Maßnahmen zur Verbesserung der sozialen Integration thematisiert werden. In Abhängigkeit von individuellen Funktionseinbußen und psychosozialer Belastungssituation können Rehabilitationsmaßnahmen ambulant oder stationär erfolgen. Wichtige Aspekte der Nachsorge sind die Überprüfung der Indikation zur Fortführung der Steroid- und der Antikonvulsivabehandlung sowie vor allem bei den länger überlebenden Patienten, die eine

Strahlentherapie des Zerebrums erhalten haben, regelmäßige endokrinologische Kontrolluntersuchungen.

Literatur

Balm M, Hammack J. Leptomeningeal carcinomatosis. Presenting features and prognostic factors. *Arch Neurol* 1996;53:626-632

Boogerd W, Hart AAM, Sande JJ, Engelsman E. Meningeal carcinomatosis in breast cancer: prognostic factors and influence of treatment. *Cancer* 1991;67:1685-1695

Boogerd W, van den Bent MJ, Koehler PJ, Heimans JJ, van der Sande JJ, Aaronson NK, Hart AA, Benraad J, Vecht ChJ. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomised study. *Eur J Cancer* 2004;40:2726-2733

Chamberlain MC, Kormanik PA. Non-AIDS-related lymphomatous meningitis: combined modality therapy. *Neurology* 1997;49:1728-1731

Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 2005;23:3605-3613

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 regimen. *Cancer* 1996;77:1315-1323

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

Glantz MJ, Hall WA, Cole BF, Chozik 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

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

Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L, Swinnen LJ, Maria B, LaFollette 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* 1999a;5:3394-3402

Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L, Swinnen LJ, Maria B, LaFollette S, Schumann GB, Cole BF, Howell SB. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999b;17:3110-3116

Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Trump DL, Moynihan T, Ettinger DS, for the Eastern Cooperative Oncology Group. Randomized prospective comparison of

intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 1993;11:561-569

Hegde U, Filie A, Little RF, Janik JE, Grant N, Steinberg SM, Dunleavy K, Jaffe ES, Abati A, Stetler-Stevenson M, Wilson WH. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood* 2005;105:496-502

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 Sci* 2004;223:167-178

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

Jaekle 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 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

Pfeffer MR, Wygoda M, Siegal T. Leptomeningeal metastases. Treatment results in 98 consecutive patients. *Isr J Med Sci* 1988;24:611-618

Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Berendsen HH, Sleijfer DT. High-dose etoposide for meningeal carcinomatosis in patients with small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:377-378

Siegal T, Lossos A, Pfeffer MR. Leptomeningeal metastases: analysis of 31 patients with sustained off-therapy response following combined-modality therapy. *Neurology* 1994;44:1463-1469

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

Theodore WH, Gendelman S. Meningeal carcinomatosis. *Arch Neurol* 1981;38:696-699

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

Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors. *Cancer* 1982;49:759-772