

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik (Onkologie/Hämatologie)
des Zentrums für Innere Medizin
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Prof. Dr. Carsten Bokemeyer

Patienten mit Meningeosis neoplastica –
Vergleich systemischer und lokaler Therapieoptionen bei unterschiedlichen
Primärtumoren
-eine retrospektive explorative Datenanalyse-

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Victoria Lange-Brock
aus Hamburg
Hamburg 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 01.04.2010

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Maike de Wit
Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. C. Bokemeyer
Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. W. Fiedler

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition der Meningeosis neoplastica	1
1.2	Geschichtlicher Hintergrund	1
1.3	Epidemiologie	1
1.4	Pathogenese der Meningeosis neoplastica	3
1.5	Klinische Symptomatik	4
1.6	Diagnostik der Meningeosis neoplastica	4
1.6.1	Liquordiagnostik	5
1.6.2	Bildgebende Diagnostik	5
1.7	Therapie	6
1.7.1	Radiotherapie	7
1.7.2	Systemische Chemotherapie	8
1.7.3	Intrathekale Chemotherapie	8
1.8	Prognose	10
1.9	Ziel der Studie	11
2	Patienten und Methode	12
2.1	Datenerfassung	12
2.2	Therapieformen	14
2.2.1	Radiotherapie	14
2.2.2	Systemische Chemotherapie	14
2.2.3	Intrathekale Chemotherapie	15
2.3	Therapieansprechen	15
2.4	Unerwünschte Wirkungen der Therapie	15
2.5	Datenverarbeitung und Statistik	16

3	Ergebnisse	17
3.1	Primärtumoren	17
3.1.1	Chemotherapiesensibilität der Primärtumoren	18
3.1.2	Chemotherapien der Primärtumoren	19
3.2	Anamnesedaten	20
3.2.1	Alter und Geschlecht	20
3.2.2	Karnofsky-Index	21
3.2.3	Zeitabstand zur Primärdiagnose	22
3.3	Diagnosesicherung	23
3.4	Tumorausdehnung	23
3.5	Klinische Befunde	24
3.5.1	Karnofsky-Index	24
3.5.2	Schmerzen	25
3.5.3	Neurologische Befunde	26
3.6	Therapie der Meningeosis neoplastica	28
3.6.1	Radiotherapie	29
3.6.2	Systemische Chemotherapie	29
3.6.3	Therapielinie	29
3.6.4	Intrathekale Chemotherapie	29
3.6.5	Therapieansprechen	30
3.6.6	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	30
3.7	Überlebenszeiten	31
3.7.1	Univariate Analyse verschiedener Einflussfaktoren	32
3.7.2	Multivariate Analyse wesentlicher Einflussfaktoren	51
3.8	Randbereiche der Überlebenszeiten	53
3.8.1	Kurzzeitüberleben	53
3.8.2	Langzeitüberleben	54

4	Diskussion	55
4.1	Primärtumoren	55
4.2	Alter- und Geschlecht	56
4.3	Tumorausdehnung	56
4.4	Klinische Befunde	57
4.5	Überlebenszeiten	59
4.6	Einfluss verschiedener Faktoren auf die Überlebenszeit	60
4.7	Art der Therapie	64
4.7.1	Radiotherapie	65
4.7.2	Systemische Chemotherapie	66
4.7.3	Intrathekale Chemotherapie	67
4.8	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	71
4.9	Kurz- und Langzeitüberleben	71
5	Zusammenfassung	73
6	Literaturverzeichnis	75
7	Anhang	82
7.1	Abkürzungen	82
7.2	Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	83

1 Einleitung

1.1 Definition der Meningeosis neoplastica

Als Meningeosis neoplastica bezeichnet man die metastatische Besiedlung der Leptomeninx (Arachnoidea und Pia mater) und des Subarachnoidalraumes durch Tumorzellen von überwiegend außerhalb des Zentralnervensystems (ZNS) gelegenen Primärtumoren. Durch den Liquorfluß besteht so die Möglichkeit der Ausbreitung maligner Zellen innerhalb der gesamten Neuroachse (= gesamter Liquorraum) [3].

1.2 Geschichtlicher Hintergrund

Das Krankheitsbild wurde schon 1869 in seiner klinischen Symptomatik und der zugrunde liegenden Pathologie genau beschrieben, zunächst jedoch nicht als Metastasierungsform eines zu Grunde liegenden Primärtumorleidens erkannt [17]. Karzinomatöse Zellen im Liquor cerebrospinalis sind wahrscheinlich erstmals 1904 von Dufour beschrieben worden [16]. Seit Beermann 1912 den Begriff „meningeal carcinomatosis“ für den englischsprachigen Raum prägte, sind verschiedene Termini (unter anderem in Abhängigkeit vom Primärtumor Meningeosis carcinomatosa (Karzinom), sarcomatosa (Sarkom), gliomatosa (Gliom), leukaemica (Leukämie) oder lymphomatosa (Lymphom)) für die Beschreibung der Erkrankung gebräuchlich, am genauesten und auf alle Neoplasien anwendbar ist jedoch der Ausdruck Meningeosis neoplastica [2]. In der englischsprachigen Literatur wird meistens der Terminus „leptomeningeal metastasis“ benutzt [15].

1.3 Epidemiologie

Im Verlauf ihrer Erkrankung entwickeln 5–8 Prozent aller Tumorpatienten eine Meningeosis neoplastica [15], darunter 4–15 Prozent der Patienten mit soliden Tumoren, 4–15 Prozent der Patienten mit Leukämien und Lymphomen sowie 1–2 Prozent der Patienten mit primären Hirntumoren. In der Liquorzytologie finden sich am häufigsten Zellen von Adenokarzinomen. Unter den soliden Tumoren neigen vor allem Mammakarzinome, Bronchialkarzinome und

maligne Melanome zur Ausbildung einer Meningeosis neoplastica (Tabelle 1.1.) [4,10,13,20,25,27,29,30,33,42,46,48,49,51,53]. Auch wenn kleinzellige Bronchialkarzinome und Melanome (11 Prozent und 20 Prozent) die höchste Rate für eine Ausbreitung in die Leptomeninx und den Subarachnoidalraum aufweisen, führt die höhere Inzidenz von Mammakarzinom dazu, dass letztere Erkrankung in großen Studien für die meisten Fälle von Meningeosis neoplastica verantwortlich ist [8,26]. Die Inzidenz der Meningeosis neoplastica scheint in den letzten drei Jahrzehnten zugenommen zu haben. Ursächlich für dieses Phänomen könnten längere Überlebenszeiten von Krebspatienten durch Fortschritte in der Therapie und eine Verbesserung der bildgebenden diagnostischen Verfahren sein [41]. Trotzdem wird die Erkrankung immer noch zu selten erkannt. In Autopsiestudien zeigen 19 Prozent der Tumorpatienten mit im Krankheitsverlauf aufgetretenen neurologischen Symptomen eine meningeale Beteiligung. Meist tritt eine Meningeosis neoplastica bei Patienten mit einem systemisch disseminierten progredienten Tumorleiden auf, bei einigen Patienten ist sie aber die Erstmanifestation der Erkrankung [28].

Tabelle 1.1: Verteilung von Primärtumoren bei Patienten mit Meningeosis neoplastica

	Gesamt (Anzahl)	Mamma- karzinom	Bronchial- karzinom	Melanom	Lymphom	Andere Tumoren
Theodore/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
Grant et al. 1994	36	13	14	3		6
Siegal et al. 1994	31	10			13	8
Bokstein et al. 1998	104	63	16			25
Collie et al. 1999	41	27	2		7	5
Kim et al. 2003	55	13	33			9
Herrlinger et al. 2004	155	30	20	21	29	55
Chamberlain et al. 2006	27	5	8	4	4	6

1.4 Pathogenese der Meningeosis neoplastica

Die Tumorzellen erreichen den Subarachnoidalraum und die Leptomeninx über verschiedene Metastasierungswege.

Bei Patienten mit Meningeosis leukämica kommt es zu einer massiven Infiltration der Leptomeninx durch Leukämiezellen, die durch dünnwandige mikroskopisch kleine Arachnoidealvenen in das Zentralnervensystem eindringen.

Auch bei soliden Primärtumoren können maligne Zellen das Zentralnervensystem über intravertebrale Venen, venöse Plexus oder Arachnoidalvenen mit nachfolgender Infiltration der Gefäßwand und des Virchow-Robin-Raumes (= perivascularer Raum) und anschließender Aussaat in den Subarachnoidalraum erreichen. Zusätzlich spielt die Invasion von Tumorzellen über den perivascularen und perineuralen Lymphraum wahrscheinlich eine Rolle. Auch die direkte Ausbreitung parameningealer Tumormetastasen entlang der Nervenbahnen mit nachfolgendem Befall des Subarachnoidalraumes wird beschrieben. Eine hämatogene Metastasierung in den Plexus choroideus mit nachfolgender Streuung maligner Zellen in den Liquor wird als Pathomechanismus kontrovers diskutiert.

Wenn solide Hirnparenchymmetastasen vorhanden sind, brechen Tumorzellen möglicherweise direkt in die Ventrikel oder in den Subarachnoidalraum ein [41], wie z.B. bei Patienten mit primären Hirntumoren.

In den Liquor eingedrungene maligne Zellen breiten sich dann entweder entlang der meningealen Oberfläche aus, oder wandern als abgelöste Zellen mit dem Liquor-Fluß in das gesamte Zentralnervensystem. Letztere verbleiben vor allem an Orten der Liquorstase, wie den basalen Zisternen, der Cauda equina und dem Sulcus hippocampi [28]. Bei einigen Patienten kleiden sich die Meningen mit einer dünnen Schicht maligner Zellen aus, bei anderen bilden sich dickere knotige Tumoranhäufungen. Die Tumorzellen befallen Spinal- und Hirnnerven, infiltrieren den Virchow-Robin Raum der Hirn- und Rückenmark versorgenden Gefäße und verursachen perivascularer Einengungen und Ischämien. Tumorablagerungen im Aquädukt, im Ventrikelsystem, in den basalen Zisternen oder im Subarachnoidalraum stören die Liquorzirkulation und können so den Hirndruck steigern und zu einem Hydrozephalus führen [41].

1.5 Klinische Symptomatik

Aus der oben beschriebenen Pathologie der Meningeosis neoplastica ergibt sich ein pleomorphes klinisches Erscheinungsbild.

Die Symptome und Zeichen der Erkrankung haben ihre Ursache in der Schädigung dreier verschiedener Areale des Zentralnervensystems: des Gehirns, der Hirnnerven und des Rückenmarks. Wasserstrom et al. fanden bei 50 Prozent der Patienten Symptome einer Gehirnbeteiligung, bei 56 Prozent eine Beeinträchtigung der Hirnnervenfunktion und bei 82 Prozent der Erkrankten Anzeichen spinaler Läsionen [53].

Im Vordergrund der klinischen Symptomatik stehen Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie weitere Zeichen des erhöhten intrakraniellen Drucks, außerdem Hirnnervenparesen und radikuläre Symptome, wie Schmerzen, Sensibilitätsstörungen, Paresen und Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion [36] und Krampfanfälle [50]. Auch episodisch auftretende Konzentrationsstörungen, Denkstörungen, Dysarthrie oder Dysphasie und Schwindel gehören zu den klinischen Manifestationen der Erkrankung.

Eine Meningeosis neoplastica kann die Ursache nahezu jedes neurologischen Symptoms sein und muss in die differentialdiagnostischen Überlegungen bei Tumorpatienten mit unklarer Neurologie stets einbezogen werden [18].

1.6 Diagnostik der Meningeosis neoplastica

Da die Tumorzellen nahezu jede Region des Zentralnervensystems befallen, können die Patienten eine Unzahl von klinischen Symptomen und Zeichen aufweisen, was die Diagnose häufig erschwert [15]. Goldstandard für die Diagnose der Meningeosis neoplastica ist der zytologische Nachweis von Tumorzellen im Liquor. Bei etwa 20 Prozent der erkrankten Patienten gelingt dies jedoch nicht [36]. Laut Leitlinie der Niederlande reicht bei klinischem Verdacht und bekannter Tumorerkrankung die Kombination aus einem suspekten magnetresonanztomographischen Befund und neurologischen Symptomen, um die Erkrankung zu diagnostizieren, obwohl weder das eine noch das andere beweisend für eine Meningeosis neoplastica ist [7].

1.6.1 Liquordiagnostik

Bei Patienten mit klinischem Hinweis auf eine Meningeosis neoplastica sollte eine Lumbalpunktion durchgeführt werden. Der Nachweis maligner Zellen im Liquor sichert spezifisch und zuverlässig die Diagnose [24]. Selten können virale Infektionen des Zentralnervensystems zu falsch positiven Ergebnissen, im Sinne einer Verwechslung mit einer Meningeosis lymphomatosa, führen. Weitaus häufiger sind falsch negative Befunde, die oft wiederholte Liquoruntersuchungen notwendig machen [14]. Wasserstrom et al. fanden nur in 54 Prozent der Fälle maligne Zellen bei der ersten Liquoruntersuchung; nach der zweiten Lumbalpunktion konnte bei ca. 80 Prozent der Patienten und nach der dritten bei fast 90 Prozent ein positiver Befund erhoben werden [53]. Der Erfolg der zytologischen Analyse ist außerdem von der Menge des Untersuchungsmaterials abhängig. Weitere häufige pathologische Veränderungen des Liquors sind eine erhöhte Proteinkonzentration und eine mononucleäre Pleozytose. Weniger oft, laut DeAngeles bei 25–30 Prozent der Patienten [15], findet sich eine gegenüber dem Serum um bis zu 70 Prozent verringerte Glucosekonzentration im Liquor [12]. Als zusätzliche diagnostisch hilfreiche Parameter haben sich biochemische (z.B. Lactat-Dehydrogenase-Isoenzyme, β -Glucuronidase und vasculare endothelial growth factor) und tumorspezifische Marker (z.B. carcinoembryonales Antigen, Alpha-Fetoprotein, humanes Choriongonadotropin) erwiesen. In der Bewertung dieser Faktoren müssen aber krankheitsbedingte pathologische Veränderungen der Blut-Liquor-Schranke mit einer in der Folge erhöhten Diffusionsrate in den Liquor und korrelierende Serumwerte bedacht werden [50].

1.6.2 Bildgebende Diagnostik

Eine Gadolinium-verstärkte T1-gewichtete Magnetresonanztomographie (MRT) in Ergänzung zur Liquorzytologie ist die bildgebende Methode der Wahl bei Patienten mit Verdacht auf eine Meningeosis neoplastica. Die Computertomographie (CT) ist dagegen bei zwei Drittel der Patienten normal oder irreführend [13]. Die MRT weist eine höhere Spezifität und Sensitivität beim Nachweis typischer leptomeningealer Veränderungen auf als die CT – während der CT-Befund bei leptomeningeaalem Tumorzellbefall lediglich in 26-56% auffällig ist, können mit der MRT bis zu 100% der Fälle nachgewiesen werden. Zur Diagnosestellung einer Meningeosis neoplastica sollte eine MRT der gesamten Neuroachse erfolgen. Typische

Zeichen der Erkrankung in der kranialen MRT sind ein parenchymaler Volumenverlust, Kontrastmittelanreicherungen in den Sulci und im Ependym sowie knotige subarachnoidale Veränderungen, außerdem ein kommunizierender Hydrozephalus. Auf Rückenmarksebene finden sich Kontrastmittelanreicherungen in den Nervenbahnen, in erkrankten Anteilen der Cauda equina und in subarachnoidalen Knoten von Rückenmark und Rückenmarkswurzeln [15]. Nuklearmedizinische Untersuchungen des Liquorflusses werden in Deutschland in der Routinediagnostik nicht eingesetzt, obwohl Zirkulationsstörungen des Liquors bei 30–70 Prozent der betroffenen Patienten dargestellt werden können und diese einerseits eine prognostische Bedeutung haben, andererseits eine intrathekale Chemotherapie in ihrer Wirksamkeit und Toxizität negativ beeinflussen können. Eine stereotaktisch gewonnene meningeale Biopsie kann vereinzelt die Diagnose sichern, wenn im Liquor trotz morphologischen Korrelaten für eine Meningeosis neoplastica in der MRT kein Tumorzellnachweis gelingt [8].

1.7 Therapie

Die Therapie der Meningeosis neoplastica erfolgt bis auf seltene Ausnahmen palliativ. Deshalb muss der angestrebte Nutzen der Diagnostik und Therapie (Verlängerung der Lebenszeit, Linderung neurologischer Symptome) sorgsam gegen die zu erwartende therapieassoziierte Toxizität abgewogen werden. Einschränkungen der Lebensqualität ergeben sich unter anderem durch Komplikationen, die bei der Anlage ventrikulärer Reservoirs für die intrathekale Chemotherapie auftreten können (Ommaya/ Rickham-Reservoir = subgaleal gelegenes Reservoir, das mit einem bevorzugt im Seitenventrikel endenden Katheter verbunden ist). Belastend sind außerdem die mehrwöchige Anbindung an die Klinik für die Dauer der Radiotherapie oder chemo- und radiotherapieassoziierte Komplikationen [36]. Die Möglichkeiten der Neurochirurgie sind in der Therapie der Meningeosis neoplastica beschränkt [19] und reduzieren sich in der Regel auf die Anlage von ventrikulären Reservoirs zur Applikation der intrathekalen Chemotherapie und von ventrikuloperitonealen Shunts zur Entlastung bei erhöhtem intrakraniellen Druck, als effektive palliative Maßnahme [37]. In jedem Fall profitieren die Patienten von einer suffizienten Symptombehandlung. Essentiell ist eine ausreichende Analgesie, z.B. gegen schmerzhafte Radikulopathien. Außerdem sollten Kortikosteroide in niedriger Dosierung verabreicht werden, auch wenn keine Strahlentherapie erfolgt und ihre antiödematöse

Wirkung für Patienten ohne solide Hirnmetastasen zu vernachlässigen ist, da eine nennenswerte Ödembildung bei der Meningeosis neoplastica entfällt. In ihrem tumorreduktiven Effekt sind sie vor allem für Patienten mit hämatologischen Tumoren von Bedeutung. Die prophylaktische Behandlung mit Antikonvulsiva ist nicht indiziert. Nach dem ersten Krampfanfall wird jedoch eine Behandlung mit Antikonvulsiva über mindestens drei Monate empfohlen. Die Wahl der Therapie richtet sich in erster Linie nach dem klinischen Zustand des Patienten, dem Erkrankungsstadium, vorangegangenen Therapien und der Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die Therapie. Da die Meningeosis neoplastica den gesamten Liquorraum betrifft, wird eine Behandlung des gesamten Subarachnoidalraums als Kompartiment angestrebt [15]. Die besten Therapieergebnisse werden bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien erzielt, während die Behandlung bei soliden Primärtumoren weniger effektiv ist. Mammakarzinompatientinnen weisen in dieser Gruppe die höchsten Ansprechraten auf die Therapie auf [20].

Die klinisch relevanten Therapiemodalitäten sind Radiotherapie, intrathekale Chemotherapie und systemische Chemotherapie [19].

1.7.1 Radiotherapie

Die Radiotherapie wird in erster Linie bei Patienten mit Meningeosis neoplastica im Falle eines kernspintomographisch nachgewiesenen parenchymatösen lokalisierten Befalls und vorhandener neurologischer Symptomatik eingesetzt. Sie soll Schmerzen lindern, radikuläre Beschwerden bessern und dazu beitragen, neurologische Funktionen zu erhalten. Speziell bei Patienten mit Leukämien, Lymphomen und Mammakarzinom erhofft man sich eine Verbesserung der Symptomatik, da diese im Gegensatz zu anderen Tumoren eine erhöhte Radiosensitivität besitzen. Durch eine mögliche Verbesserung der Liquorzirkulation kann die Radiotherapie in der Folge die Effektivität einer intrathekalen Chemotherapie erhöhen. Die Bestrahlung des Schädels oder einer Rückenmarksregion erfolgt in der Regel bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy in zehn Einzeldosen [15]. Eine Bestrahlung der gesamten Neuroachse (Liquorraumbestrahlung) ist mit erhöhter systemischer Toxizität und Knochenmarksdepression verbunden, was zukünftige Therapieoptionen bei systemischem Progress einer Tumorerkrankung einschränken kann [31]. Bei Patienten mit primär außerhalb des Zentralnervensystems gelegenen Tumoren, die unter einer systemischen Chemotherapie ausgeprägte solide leptomenigeale Metastasen entwickeln, kann eine palliative

Neuroachsenbestrahlung erwogen werden. Liegt ein Befall des Liquorraums mit überwiegend nicht-adhärennten Zellen vor, sollte auf eine Radiotherapie verzichtet werden [36]. Die am häufigsten beobachtete unerwünschte Spätwirkung der Radiotherapie ist die Leukenzephalopathie, klinisch gekennzeichnet durch Demenz, Wesensveränderung, Ataxie und manchmal Krampfanfälle [47].

1.7.2 Systemische Chemotherapie

Die systemische Chemotherapie ist eine effektivere Therapieoption in der Behandlung der Meningeosis neoplastica als zunächst angenommen [21]. Die Möglichkeit, mit der systemischen Chemotherapie ausreichend hohe Konzentrationen im Liquor zu erreichen, kann durch die Blut-Liquor-Schranke limitiert sein und obwohl diese durch die Meningeosis neoplastica insuffizient wird, sind solche Substanzen am besten für die Therapie geeignet, die entweder lipophil sind (z.B. Thiotriethylenphosphoramid (Thiotepa)) oder in hoher Dosis verabreicht werden können (z.B. Methotrexat (MTX)) [15]. Es ist anzunehmen, dass solide leptomeningeale Metastasen, die Anschluss an den Blutkreislauf haben, in der gleichen Weise auf eine systemische Chemotherapie ansprechen wie andere Metastasen. Zumindest in der Theorie ist die systemische Chemotherapie nicht mit dem Risiko der schnellen Wiederbesiedlung des Subarachnoidalraums durch Tumorzellen aus der Peripherie verbunden, wie es bei der initialen Sanierung des Liquors durch eine alleinige intrathekale Chemotherapie vorkommt [36]. Eine antihormonelle Therapie führt bei einzelnen Patienten mit Mammakarzinom auch zur Regression der Meningeosis neoplastica [5]. Grant et al. sowie Siegal et al. fanden die längsten Überlebenszeiten bei Patientinnen mit Meningeosis neoplastica auf dem Boden eines Mammakarzinoms bei einer Kombination von systemischer und intrathekaler Chemotherapie [25, 46].

1.7.3 Intrathekale Chemotherapie

Die Vorteile einer intrathekalen Chemotherapie gegenüber der systemischen Chemotherapie sind erstens die Umgehung der Blut-Liquor-Schranke mit einem in der Folge höheren Wirkspiegel des Chemotherapeutikums im Liquor, zweitens die Vermeidung der Myelosuppression und anderer substanzspezifischer unerwünschter Wirkungen bei

systemischer Gabe und drittens die Möglichkeit, die intrathekale Chemotherapie mehrmals pro Woche zu applizieren und so Zeiten ohne therapeutisch wirksame Medikamentenkonzentration im Liquor zu vermeiden [15, 44]. In Deutschland sind für die intrathekale Chemotherapie Methotrexat, Cytosin-Arabinosid (Ara-C) und Thiotriethylenphosphoramid zugelassen. Zu den klinisch eingesetzten, jedoch in Deutschland für die intrathekale Chemotherapie nicht zugelassenen Medikamenten zählen unter anderem folgende Substanzen: Mafosfamid, Topotecan und Interferone. Diese dürfen nur im Rahmen klinischer Studien eingesetzt werden [36]. Die häufigste Akutkomplikation der intrathekalen Chemotherapie ist die aseptische Meningitis. Bei etwa einem Prozent der Patienten tritt innerhalb von 48 h nach der Applikation von Methotrexat oder Cytosin-Arabinosid oder der Kombination aus beiden Chemotherapeutika eine chemotherapieassoziierte Myelopathie auf, deren Prognose äußerst schlecht ist. Eine neurotoxische Spätkomplikation ist die Leukenzephalopathie, die besonders nach einer Kombination aus intrathekalen Chemotherapie und Radiotherapie auftritt [50].

Methotrexat

Methotrexat ist ein Folsäureantagonist. Der Wirkmechanismus beruht auf der Hemmung der Purin- und Thymidylatbiosynthese sowie der Dihydrofolatreduktase. Neben den oben beschriebenen spezifischen neurologischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei intrathekalen Gabe sind häufige unerwünschte Wirkungen bei der systemischen Therapie mit Methotrexat: Myelosuppression, Mucositis/Stomatitis, Anorexie, Hepato- und Dermatotoxizität [44]. Die intrathekale Gabe von Methotrexat erfolgt meist zweimal wöchentlich, in einer Dosierung von 10–12 mg bei intraventrikulärer Applikation und 15 mg bei lumbaler Applikation [36].

Cytosin-Arabinosid

Cytosin-Arabinosid ist ein Pyrimidin-Nucleosid-Analogon und wirkt über eine Hemmung der DNA-Polymerase alpha bei Einbau in die DNA (Desoxyribonucleinsäure). Neben den bereits aufgeführten unerwünschten Wirkungen bei intrathekalen Applikation treten als unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei systemischer Therapie sehr häufig eine Myelosuppression und eine Mucositis/Stomatitis auf, häufig sind Übelkeit/Erbrechen und Konjunktivitis. Bei älteren Patienten treten bei intravenöser Applikation zudem sehr häufig zerebrale und zerebellare Dysfunktionen auf [44]. Die intrathekale Applikation von Cytosin-Arabinosid erfolgt zwei bis dreimal wöchentlich in einer Dosis von 25–100 mg. Durch liposomale Verkapselung von

Cytosin-Arabinosid kann die terminale intrathekale Halbwertszeit um das 40fache verlängert werden, so dass Cytosin-Arabinosid in dieser Depotform (DepoCyte®) dann nur einmal alle zwei Wochen in einer Dosierung von 50 mg gegeben werden muss. DepoCyte® ist in Deutschland für die Behandlung der Meningeosis lymphomatosa zugelassen [50].

Thiotriethylenphosphoramid

Thiotepa ist ein alkylierendes Ethylenimin und wirkt über eine Alkylierung nucleophiler Zentren in DNA, RNA und Proteinen und Ringöffnung der Aziridinringe. Da die Reaktion protonenkatalysiert ist, erfolgt sie leichter bei niedrigem pH-Wert. Bei intravenöser Therapie mit Thiotepa tritt häufig eine Myelosuppression als systemische unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf [44]. Bei intrathekaler Applikation sind spezifische neurologische unerwünschte Wirkungen nicht bekannt [36]. Thiotepa wird zwei bis dreimal wöchentlich in einer Dosis von 10 mg intraventrikulär oder lumbal verabreicht. Durch die hohe Lipophilie der Substanz wird eine systemische Toxizität auch schon in dieser Dosierung beobachtet [50].

1.8 Prognose

Unbehandelt führt eine Meningeosis neoplastica in der Regel ein bis zwei Monate nach Diagnosestellung zum Versterben der erkrankten Patienten. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Therapie beträgt vier bis fünf Monate, wobei für das Therapieansprechen der Primärtumortyp eine entscheidende Rolle spielt [15]. Während die Mehrheit der Patienten mit soliden Primärtumoren, die schlecht auf eine Therapie ansprechen, am neurologischen Fortschreiten der Meningeosis neoplastica versterben, sterben Patienten bei denen die Meningeosis neoplastica therapeutisch unter Kontrolle zu bekommen ist für gewöhnlich am systemischen Progress ihres Grundtumorleidens [14]. Ziel der Behandlung ist neben der Lebenszeitverlängerung vor allem eine Milderung oder Stabilisierung der neurologischen Symptome. Da vorhandene neurologische Defizite durch eine Therapie kaum verbessert werden können, ist eine frühzeitige Diagnose der Erkrankung wichtig. Als prognostisch ungünstige Faktoren gelten ein höheres Alter (>55/ >60 Jahre), ein niedriger Karnofsky-Index bei Diagnosestellung, eine tumorbedingte Enzephalopathie und eine strahlentherapeutisch nicht beeinflussbare Liquor-Fluss-Blockade [8]. Außerdem sind je nach Studie der Typ des Primärtumors sowie erhöhte Werte für Albumin und Lactat im Liquor von prognostischer Bedeutung für das Überleben [29].

1.9 Ziel der Studie

Das Ziel der vorliegenden Datenanalyse ist es, systemische und lokale Therapieoptionen bei Patienten mit Meningeosis neoplastica im Hinblick auf die Überlebenszeit zu vergleichen und ihren Effekt auf den Verlauf klinischer Befunde zu prüfen. Außerdem wurde untersucht, welchen Einfluß folgende Faktoren auf das Überleben der 135 Patienten, die zwischen 1989–2005 in der II. Medizinischen Klinik der Onkologisch-Hämatologischen Abteilung des Universitätskrankenhauses Eppendorf wegen einer Meningeosis neoplastica in Behandlung waren, hatten:

- die **Art des Primärtumorleidens**
- das **Alter** der Patienten dichotomisiert (über/unter 50 Jahre)
- der **Karnofsky-Index** dichotomisiert (≤ 70 Prozent, > 70)
- die **Zeit zwischen der Diagnose des Primärtumors und der Diagnose der Meningeosis neoplastica** ($\leq 12 / > 12$ Monate)
- die **Art der Therapie nach Diagnose der Meningeosis neoplastica**
- eine **systemische Chemotherapie als Bestandteil der Therapie**
- ein **Ansprechen auf die Therapie**, gemessen am liquorzytologischen Befund
- die **Primärtumorgruppe** (solides oder nicht solides Primärtumorleiden)
- das **Geschlecht**
- Ausprägungen des **zytologischen Befundes** bei Diagnosestellung
- das **Vorhandensein von zusätzlichen Metastasen** bei Diagnose der Meningeosis neoplastica
- die **Form der Radiotherapie** (Bestrahlung von Teilen des Zentralnervensystems oder der gesamten Neuroachse)
- die **Art der systemischen Chemotherapie** (Erst- oder Zweitlinientherapie)
- die **Art der intrathekalen Chemotherapie** (Methotrexat allein oder Methotrexat in Kombination mit Cytosin-Arabinosid)

2 Patienten und Methode

2.1 Datenerfassung

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Studie wurden aus den Unterlagen des zytologischen Labors der II. Medizinischen Klinik, der Onkologisch-Hämatologischen Abteilung des Universitätskrankenhauses Eppendorf, alle Patienten der Jahre 1989–2005 herausgesucht, bei denen maligne Zellen im Liquor nachgewiesen wurden. In Zusammenarbeit mit der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätskrankenhauses Eppendorf wurden außerdem zwei Patienten, bei denen der Nachweis einer Meningeosis neoplastica im MRT erfolgte, in die Studie aufgenommen.

Auf diese Weise wurden 183 Fälle von Meningeosis neoplastica identifiziert. Mithilfe der Patientennamen und Geburtsdaten wurden aus den Archiven des Universitätskrankenhauses Eppendorf 135 zugehörige Krankenakten von Patienten ermittelt, die in diesem Zeitraum hier ambulant oder stationär behandelt worden waren. Die restlichen Patienten entfielen der Analyse, weil sie sich entweder in eine andere Klinik zur Behandlung begeben hatten und deshalb der weitere Verlauf nicht bekannt war oder weil die zugehörigen Akten fehlten.

Aus den Krankenakten der 135 für die Analyse verbliebenen Patienten wurden folgende Daten systematisch dokumentiert:

- Angaben zum Primärtumor (Art des Primärtumors, Chemotherapiesensibilität des Primärtumorleidens, erfolgte Chemotherapien der chemosensiblen Primärtumoren),
- zur Anamnese (Alter, Geschlecht, Karnofsky-Index (Tabelle 2.1.), Zeitraum zwischen dem Datum der Diagnose des Primärtumors und dem Diagnosedatum der Meningeosis neoplastica),
- zur Art der Diagnose der Meningeosis neoplastica,
- zur Zellzahl (wenig, mäßig, viel) des zytologischen Befundes bei Diagnosestellung der Meningeosis neoplastica,
- zum Vorhandensein von anderen Metastasen bei Diagnose der Meningeosis neoplastica,
- zu neurologischen Befunden und Angaben über Schmerzen,

- zur Therapie nach Diagnose der Meningeosis neoplastica (Dosis und Art der Therapie nach Diagnose der Meningeosis neoplastica, Erst- oder Zweitlinientherapie) sowie zum weiteren Verlauf der Erkrankung und der liquordiagnostischen Befunde.

Neben Beobachtungen am Gesamtkollektiv wurden Patienten aus den Subgruppen mit den Primärtumoren Mammakarzinom und Non-Hodgkin-Lymphom gesondert hinsichtlich der Überlebenszeiten unter der Therapie untersucht. Patienten, die ausschließlich supportive Maßnahmen erhalten hatten, wurden als eigene Gruppe behandelt. Bei fünf Patienten war die Art der Therapie nicht dokumentiert.

Fehlende Sterbedaten wurden durch telefonischen Kontakt mit den Hausärzten und mit Hilfe der abteilungsinternen Tumordokumentation bei den Einwohnermeldeämtern ermittelt. Bei 17 Patienten war das Sterbedatum nicht ermittelbar.

Die so dokumentierten patientenbezogenen Daten werden in dieser Studie ausgewertet und diskutiert.

Tabelle 2.1: Beurteilung des Allgemeinzustands von Tumorpatienten nach Karnofsky

<u>Beurteilung des Leistungsindex</u>	
Zustand des Patienten	Karnofsky-Index
Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung	100%
Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome	90%
Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome	80%
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen	70%
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht gelegentlich fremde Hilfe	60%
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenpflegerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig	50%
Patient ist bettlägerig, braucht spezielle Pflege	40%
Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege notwendig	30%
Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich	20%
Patient ist moribund, Krankheit schreitet rasch fort	10%

2.2 Therapieformen

Die in dieser Studie untersuchten Patienten waren mithilfe folgender Therapien, allein oder in Kombination, behandelt worden:

2.2.1 Radiotherapie

Es wurden lokale Bestrahlungen des Zentralnervensystems, Ganzhirnbestrahlungen und Bestrahlungen der gesamten Neuroachse durchgeführt. Die Bestrahlung erfolgte in Einzeldosen von 1,5–3 Gy (Gray) bis zu einer Gesamtdosis von höchstens 40 Gy.

2.2.2 Systemische Chemotherapie

Hierbei kamen entsprechend des Primärtumorleidens der Patienten die üblichen Therapieschemata entweder als systemische Mono- oder Polychemotherapie zur Anwendung. Einige Patienten erhielten eine Hochdosis-Chemotherapie mit Methotrexat ($>1\text{g/m}^2$ Körperoberfläche).

In der Subgruppe der Patientinnen mit Mammakarzinom kamen unter anderem folgende Therapieschemata zum Einsatz:

- CMF (Cyclophosphamid/Methotrexat/5-Fluoruracil)
- AC (Doxorubicin/Cyclophosphamid)
- EC (Epirubicin/Cyclophosphamid)

Patienten mit hochmalignem Non-Hodgkin-Lymphom wurden unter anderen behandelt mit:

- CHOP (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison)
- CHOEP (Cyclophosphamid/Adriamycin/Vincristin/Etoposid/Prednison)
- Pro-MACE-CytaBom (Cyclophosphamid/Adriamycin/Etoposid/Prednison/
Cytosin-Arabinosid/Bleomycin/Vincristin/Methotrexat)

2.2.3 Intrathekale Chemotherapie

Folgende Chemotherapeutika wurden in der Behandlung der Meningeosis neoplastica zwei - dreimal wöchentlich alternativ angewandt:

- Methotrexat 15 mg + Cytosin-Arabinosid 40 mg + Dexamethason 4 mg
- Methotrexat 10–15 mg + Dexamethason 4 mg
- Cytosin-Arabinosid 40 mg
- Thiotepa 10 mg

2.3 Therapieansprechen

Das Ansprechen auf die Behandlung wurde anhand der liquorzytologischen Befunde nach Beginn der Therapie der Meningeosis neoplastica gemessen. Eine Klärung des Liquors von malignen Zellen in zumindest einer zytologischen Untersuchung nach Therapiebeginn nach Diagnose der Meningeosis neoplastica wurde als Remission gewertet.

2.4 Unerwünschte Wirkungen der Therapie

Aus den Krankenakten wurden Angaben zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Stomatitis, Übelkeit oder Erbrechen und Diarrhoe übernommen, die nach jedem Therapiezyklus vermerkt worden waren.

2.5 Datenverarbeitung und Statistik

Die aus den Krankenakten ermittelten Patientendaten wurden anonymisiert in einer Excel-Tabelle erfasst und mit dem Statistik-Programm SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences) für Windows ausgewertet.

Neben der Berechnung statistischer Maßzahlen wurden in der Datenanalyse folgende Verfahren angewendet:

- Univariate Betrachtung des Einflusses der oben genannten Faktoren auf die Überlebenszeit (Overall survival (OS)) mittels der Methode nach Kaplan-Meier und Berechnung des Log Rank Testes.
- Multivariate Auswertung: Alle Merkmale, die univariat einen p-Wert ≤ 5 Prozent aufwiesen, also einzeln von signifikantem Einfluss auf das Überleben waren, wurden in das Modell der Cox-Regression aufgenommen. Es wurde die Methode der Vorwärtsselektion angewandt. Die Ergebnisse wurden als Schätzung der Hazard Ratio (des relativen Risikos) einschließlich der 95%-Konfidenzintervalle angegeben.
- Um Karnofsky-Index und klinische Befunde vor und nach Beginn der Therapie zu vergleichen, wurde der McNemar-Test angewandt.
- Ein möglicher Zusammenhang zwischen Karnofsky-Index und Gabe einer systemischen Chemotherapie wurde mit dem Exakten Test nach Fischer getestet.

Insgesamt handelt es sich bei der vorliegenden Studie um eine explorative Datenanalyse.

3 Ergebnisse

3.1 Primärtumoren

Die Primärtumoren waren wie folgt verteilt (siehe Abbildung 3.1):

Von 135 Patienten mit Meningeosis neoplastica litten insgesamt 73 (54 Prozent) an soliden Tumoren als Primärtumoren. Darunter fand sich bei 43 Patientinnen ein Mammakarzinom, bei 14 Patienten ein Bronchialkarzinom, unter ihnen acht kleinzellige Bronchialkarzinome, sowie bei drei Patienten ein malignes Melanom. Die übrigen Patienten mit bekanntem Primärtumor wurden als Gruppe zusammengefasst, es fand sich bei fünf Patienten ein primärer Hirntumor (vier Patienten waren an einem Medulloblastom, ein Patient an einem Neuroblastom erkrankt), bei den übrigen Patienten je ein Urothelkarzinom, ein Magenkarzinom, ein Seminom sowie ein primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET). Bei vier Patienten konnte kein Primärtumor gefunden werden (CUP = Carcinoma of unknown primacy).

An einem nicht soliden Tumorleiden als Grunderkrankung litten 62 Patienten (46 Prozent). 41 Patienten waren primär an einem Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt, darunter 39 Patienten an einem hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphom und zwei Patienten an einem niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphom. Des Weiteren fand sich bei acht Patienten eine Akute Lymphatische Leukämie (ALL) als primäre Neoplasie und bei sechs Patienten eine Akute Myeloische Leukämie (AML). Bei drei Patienten fand sich eine Chronisch Myeloische Leukämie (CML), bei drei Patienten ein multiples Myelom und bei einem Patienten eine Osteomyelosklerose (OMS) im Blastenschub in der als andere Tumorerkrankungen zusammengefassten Gruppe.

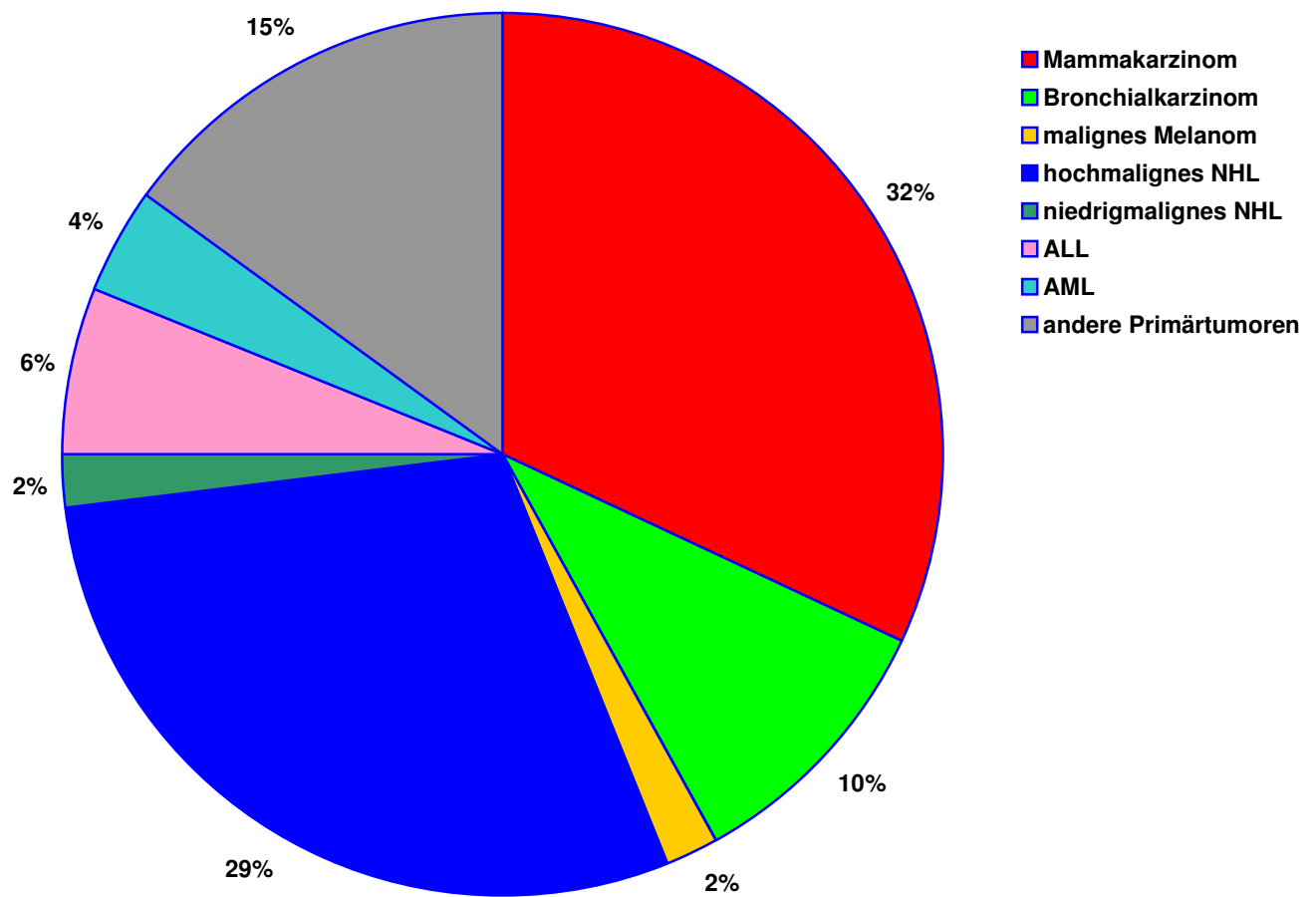


Abbildung 3.1: Verteilung der Primärtumoren

3.1.1 Chemotherapiesensibilität der Primärtumoren

Als chemotherapiesensibel wurden folgende Tumoren eingestuft (n = 118):

- alle nicht soliden Tumoren
- Mammakarzinome
- kleinzellige Bronchialkarzinome
- Medulloblastome
- PNET (= primitive neuroektodermale Tumoren)
- Neuroblastome
- Seminome

Wenig chemotherapiesensibel waren (n = 17):

- nicht kleinzellige Bronchiakarzinome
- maligne Melanome
- Magenkarzinome
- Urothelkarzinome

Patienten mit CUP-Syndrom wurden in keine Kategorie eingeteilt.

3.1.2 Chemotherapien der Primärtumoren

Bei 58 von insgesamt 118 Patienten mit chemotherapiesensiblen Primärtumoren erfolgte eine systemische Mono- oder Polychemotherapie des Primärtumors.

3.2 Anamnesedaten

Die Abbildungen 3.2–3.4 zeigen die Verteilung der Patienten in Bezug auf verschiedene anamnestische Daten.

3.2.1 Alter und Geschlecht

Das Alter der Patienten ($n = 135$) lag bei Diagnosestellung der Meningeosis neoplastica zwischen 16 und 85 Jahren, mit einem Erkrankungsgipfel im fünften Lebensjahrzehnt. Das Durchschnittsalter betrug 53,1 Jahren (Median: 55 Jahre).

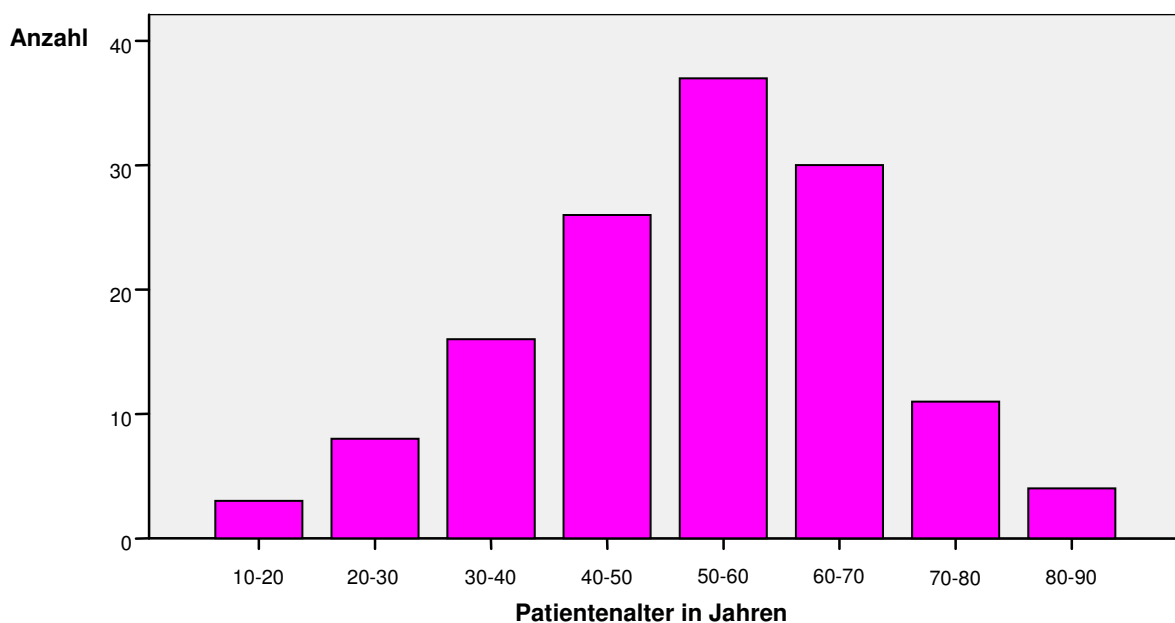


Abbildung 3.2: Alter der Patienten bei Diagnosestellung der Meningeosis neoplastica

Die Mehrheit der in die Studie eingeschlossenen Patienten waren Frauen. Ihr Anteil betrug 59 Prozent (n = 80), gegenüber 41 Prozent männlicher Betroffener (n = 55).

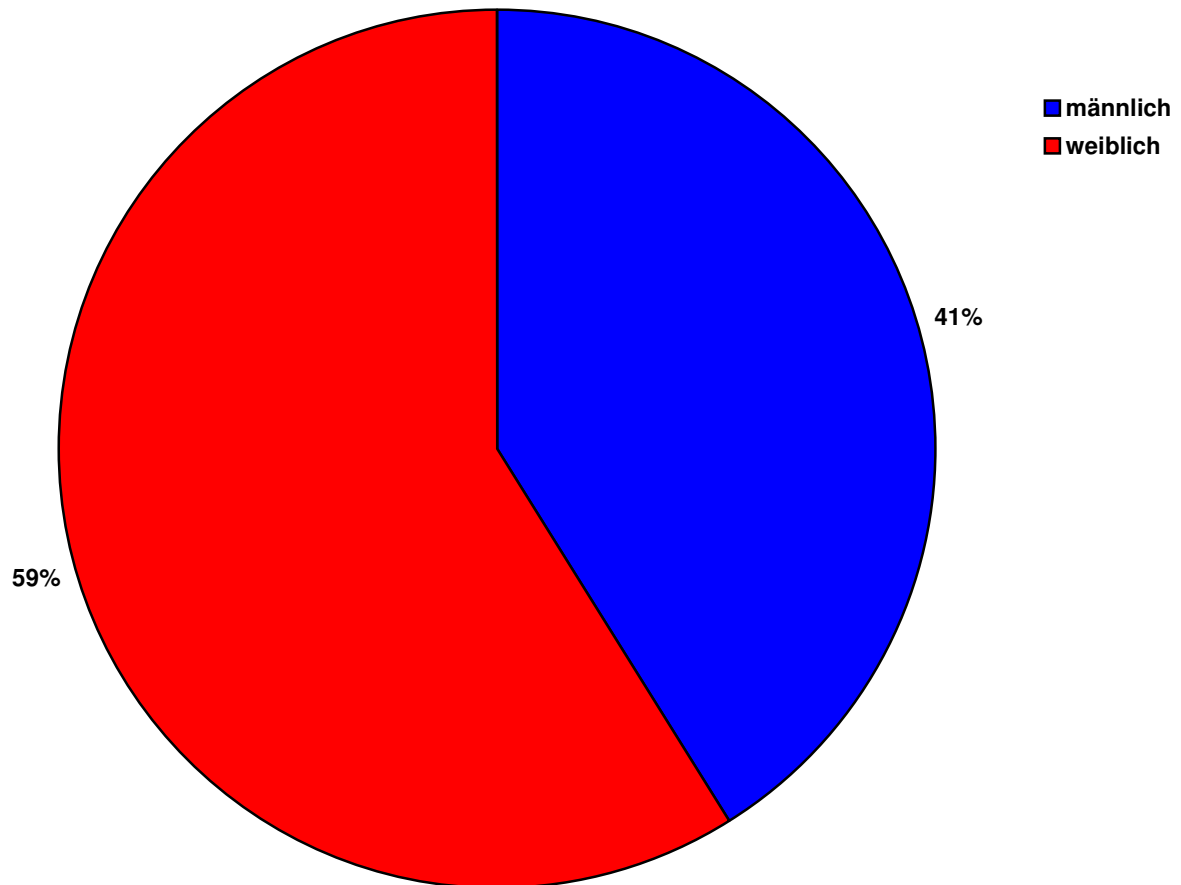


Abbildung 3.3: Geschlechtsverteilung

3.2.2 Karnofsky-Index

Bei 57 von 135 Patienten konnten Angaben zum Karnofsky-Index aus den Krankenakten entnommen werden. Sie waren im stationären Aufnahmebogen vor Therapiebeginn der Meningeosis neoplastica vermerkt worden. 38 Patienten wiesen einen Karnofsky-Index zwischen 20 und 70 Prozent auf, 19 Patienten einen Index zwischen 80 und 100 Prozent. Die Indices lagen zwischen 20 Prozent und 100 Prozent mit einem medianen Karnofsky-Index von 70 Prozent.

3.2.3 Zeitabstand zur Primärdiagnose

Vom Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors bis zur Diagnose der Meningeosis neoplastica vergingen im Median 12,4 Monate (Mittelwert: 35,3 Monate).

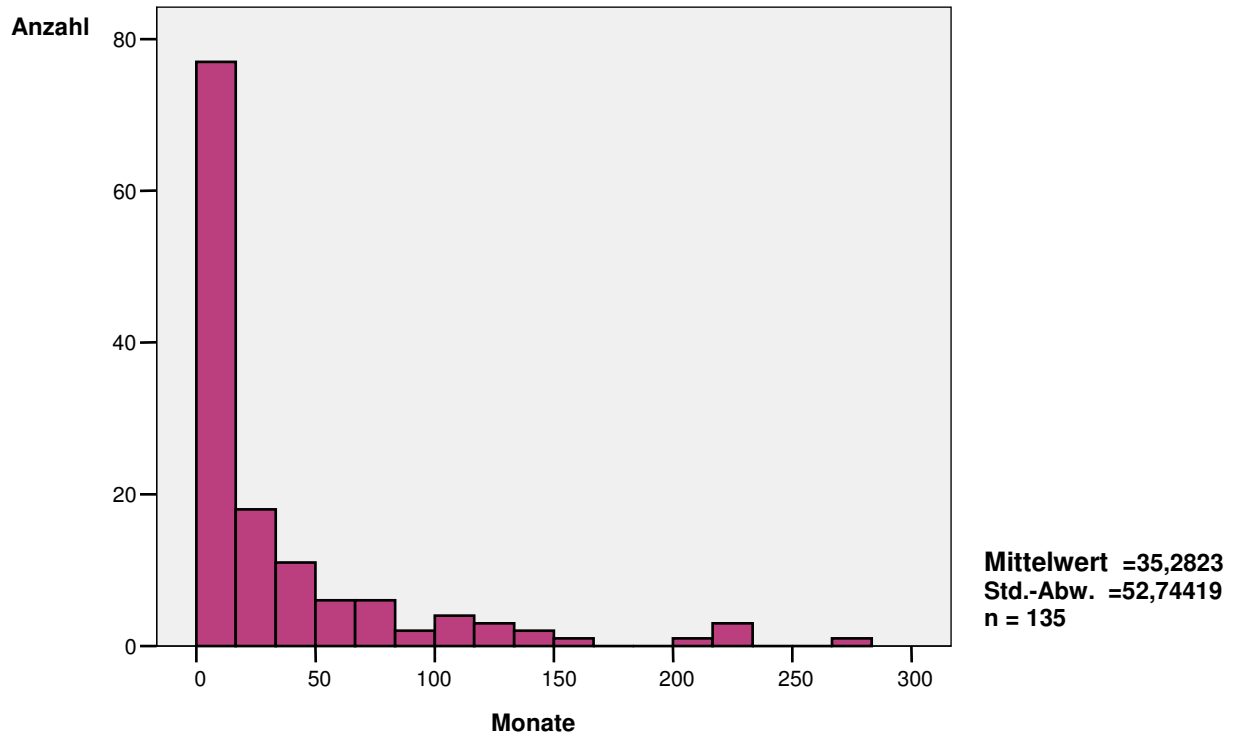


Abbildung 3.4: Zeitabstand zur Primärdiagnose

In der Subgruppe der Patienten mit Mammakarzinom ($n = 43$) lag der Median für die Zeit von der Primärtumordiagnose bis zur Diagnose der Meningeosis neoplastica bei 44,7 Monaten. Von den 37 Patienten, bei denen nach Diagnose ihrer Primärtumorerkrankung mehr als drei Jahre bis zur Diagnose der Meningeosis neoplastica vergingen, waren 70,3 Prozent ($n = 26$) an Mammakarzinom erkrankt.

Kürzere mediane Werte für die Zeit zwischen Primärtumordiagnose und Diagnose der Meningeosis neoplastica ergaben sich bei Patienten mit hochmalignem Non-Hodgkin-Lymphom ($n = 39$) (Median = 4,9 Monate) und Patienten mit Bronchialkarzinom ($n = 14$) (Median = 8,3 Monate). Bei 22 Patienten wurde die Diagnose der Meningeosis neoplastica schon innerhalb von drei Monaten nach der Diagnose des Primärtumors gestellt. Von diesen Patienten waren 54,5 Prozent ($n = 12$) an einem hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt.

Bei sechs Patienten war die Meningeosis neoplastica die Erstmanifestation der Erkrankung (Bronchialkarzinom (n = 1), hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom (n = 1), ALL (n = 2), CUP (n = 2)).

3.3 Diagnosesicherung

Die Diagnose der Meningeosis neoplastica wurde bei 129 Patienten jeweils anhand des zytologischen Befundes der Liquoruntersuchung in Kombination mit klinischen Hinweisen auf die Erkrankung gestellt. Die Kombination aus einer zytologischen Untersuchung und einer MRT führte bei zwei Patienten zur Diagnose. Bei zwei Patienten erfolgte die Diagnose allein mittels einer MRT, mit typischem Befund und bei einem Patienten ausschließlich anhand der klinischen Zeichen und Symptome. Bei einem Patienten war die Art der Diagnosefindung nicht mehr feststellbar.

3.4 Tumorausdehnung

Unter den insgesamt 73 Patienten mit einer soliden Tumorerkrankung wurde bei 65 Patienten dokumentiert, ob zusätzliche Metastasen bei Diagnosestellung der Meningeosis neoplastica vorhanden waren.

Andere Metastasen an einem Ort (Lunge, Leber, Knochen, Zentralnervensystem, andere) fanden sich bei 32 Patienten (49 Prozent), Metastasen an zwei oder an mehreren Orten bei 24 Patienten (37 Prozent). Bei neun Patienten (14 Prozent) wurden keine weiteren Metastasen gefunden, was ohne Einfluss auf das Überleben war (siehe Abbildung 3.17).

Insgesamt litten 25 Patienten (39 Prozent) bei Diagnosestellung der Meningeosis neoplastica zusätzlich an soliden Metastasen des Zentralnervensystems.

Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom (n = 8) wurden nicht berücksichtigt, da sie bereits bei Diagnose des Primärtumors einer anderen Stadieneinteilung unterlegen waren (Limited/Extensive Disease).

3.5 Klinische Befunde

Die Abbildungen 3.5–3.7 zeigen die Entwicklung der vor Beginn der Therapie erhobenen Befunde im Verlauf der Therapie:

3.5.1 Karnofsky-Index

Von insgesamt 57 Patienten mit Angaben zum Karnofsky-Index (KI) wiesen vor Therapiebeginn 67 Prozent einen Karnofsky-Index ≤ 70 Prozent und 33 Prozent einen Karnofsky-Index > 70 Prozent auf.

Nur bei 27 Patienten konnte ein Vergleichswert nach Beginn der Therapie erhoben werden. Von diesen hatten neun Patienten vor Therapiebeginn einen Karnofsky-Index > 70 Prozent; im Verlauf der Therapie stieg dieser Anteil auf 13 Patienten. Die Beurteilung der Unterschiede vor- und nach der Therapie mittels des McNemar-Test waren nicht relevant ($p = 0,219$).

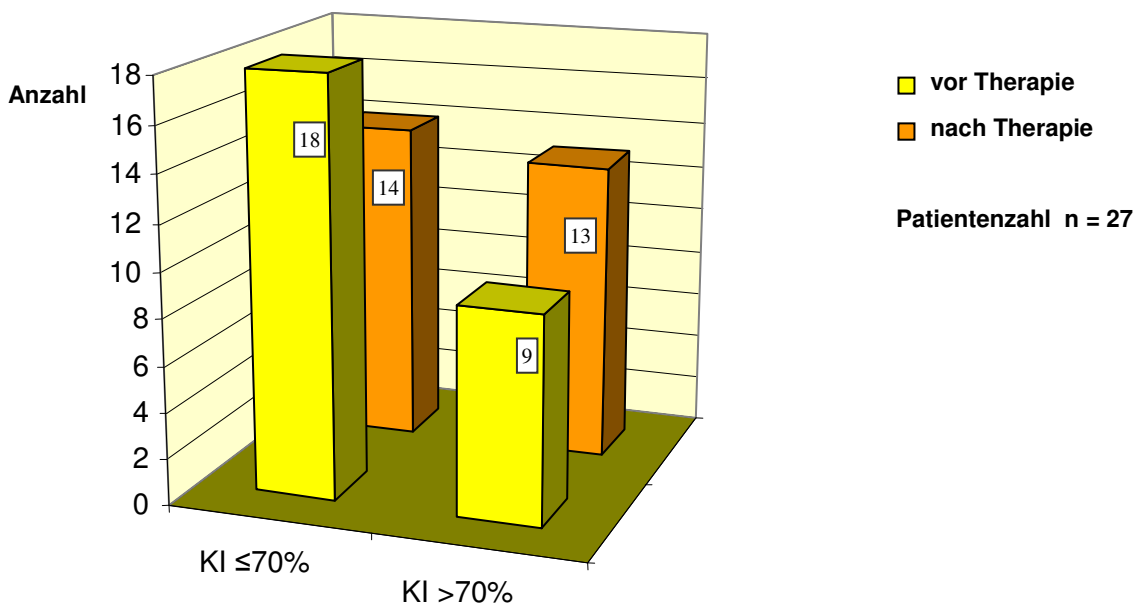


Abbildung 3.5: Entwicklung des Karnofsky-Index (KI)

3.5.2 Schmerzen

Angaben zu Schmerzen jeweils vor und nach Therapiebeginn fanden sich bei 88 Patienten; 68 dieser Patienten gaben zu Behandlungsbeginn Schmerzen an, 20 Patienten waren zu diesem Zeitpunkt schmerzfrei. Nach Therapiebeginn hatten 27 Patienten keine Schmerzen, der mittels des McNemar-Test geprüfte Unterschied in der Zahl schmerzfreier Patienten vor und nach Therapie war jedoch nicht signifikant ($p = 0,143$).

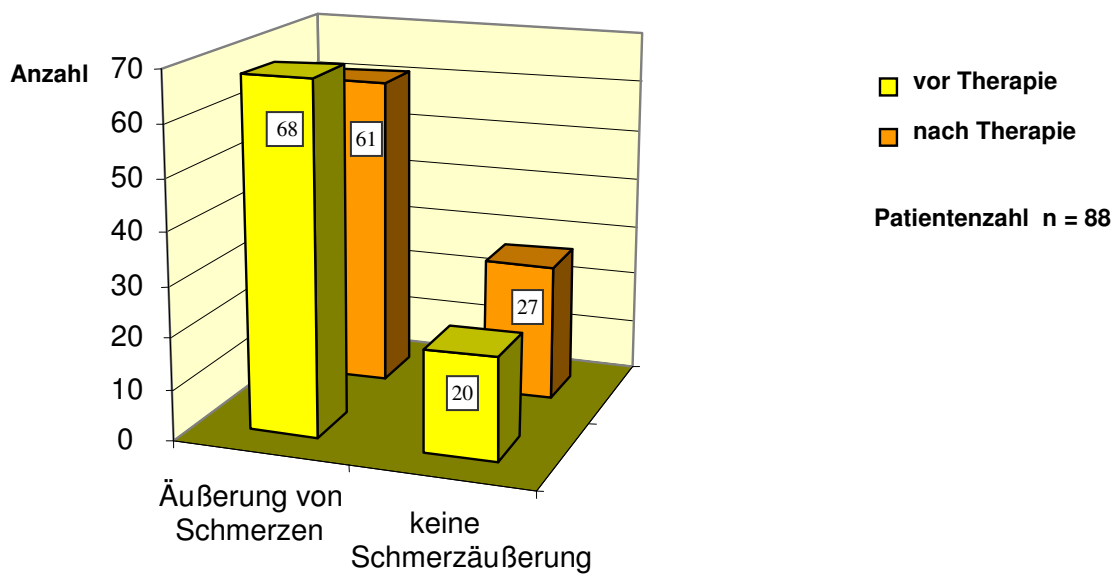


Abbildung 3.6: Entwicklung von Schmerzen

3.5.3 Neurologische Befunde

Bei 119 von insgesamt 135 Patienten waren neurologische Untersuchungsbefunde vor Therapiebeginn aus den Akten zu entnehmen. Folgende pathologische Befunde wurden bei den 119 Patienten (Angaben in Prozent) erhoben:

- Hirndrucksymptome (44,5 Prozent): Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen
- Hirnnervenparesen (41,2 Prozent): Sehstörungen, Facialisparesen, Hypakusis
- Schwindel (14,3 Prozent)
- radikuläre Symptome (56,3 Prozent): Parästhesien, Sensibilitätsstörungen, Lähmungen, Schmerz
- Orientierungsstörungen (19,3 Prozent)
- Somnolenz (6,7 Prozent)

Es konnten bei 86 von 119 Patienten vorhandene Vergleichsbefunde vor und nach Therapiebeginn ausgewertet werden.

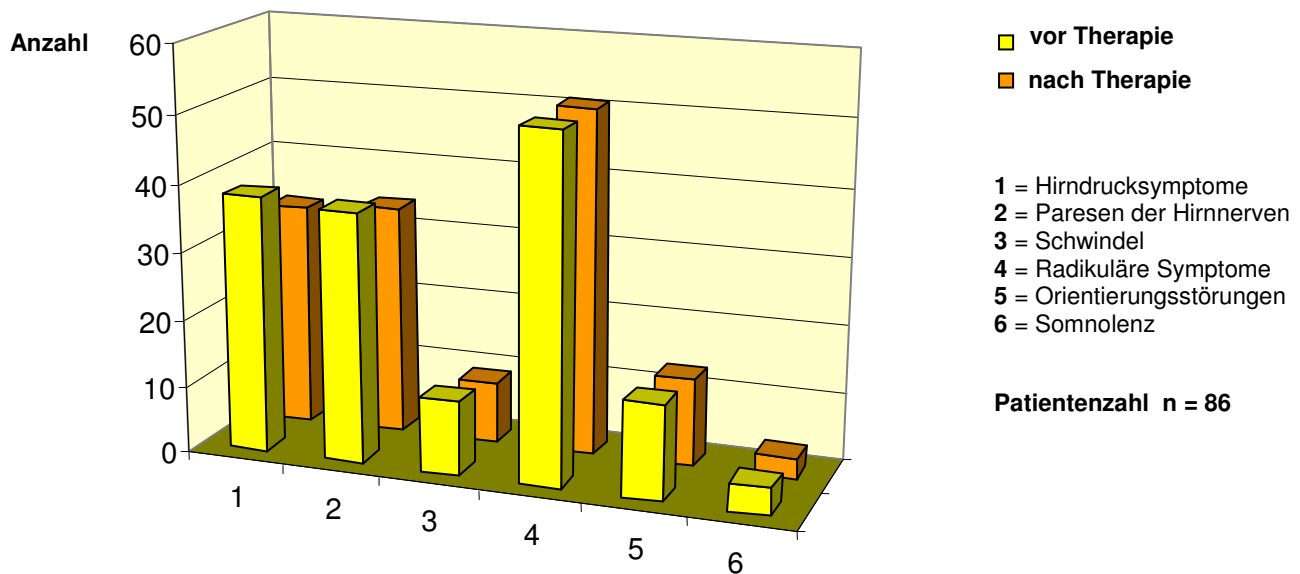


Abbildung 3.7: Entwicklung neurologischer Befunde

Im McNemar-Test erwiesen sich die jeweils ermittelten Unterschiede als nicht bedeutend, das heißt, es bestand kein signifikanter Unterschied vor und nach der Therapie:

Tabelle 3.1: Entwicklung neurologischer Befunde

Neurologische Befunde	vor Therapie	nach Therapie	p-Wert
Hirndrucksymptome	n = 38 (44%)	n = 33 (38%)	0,125
Hirnnervenpareesen	n = 37 (43%)	n = 34 (40%)	0,508
Schwindel	n = 11 (13%)	n = 9 (11%)	0,745
Radikuläre Symptome	n = 51 (59%)	n = 51 (59%)	1,000
Orientierungsstörungen	n = 14 (16%)	n = 13 (15%)	1,000
Somnolenz	n = 4 (5%)	n = 3 (4%)	1,000

3.6 Therapie der Meningeosis neoplastica

Von den 135 an einer Meningeosis neoplastica erkrankten Patienten hatten 29 Prozent eine kombinierte Radiochemotherapie, 28 Prozent systemische und intrathekale Chemotherapie in Kombination, 22 Prozent der Patienten allein intrathekale Chemotherapie, 4 Prozent ausschließlich systemische Chemotherapie oder Radiotherapie erhalten. 13 Prozent der Patienten wurden rein supportiv behandelt, und in 4 Prozent der Fälle konnte die Art der Therapie nicht ermittelt werden.

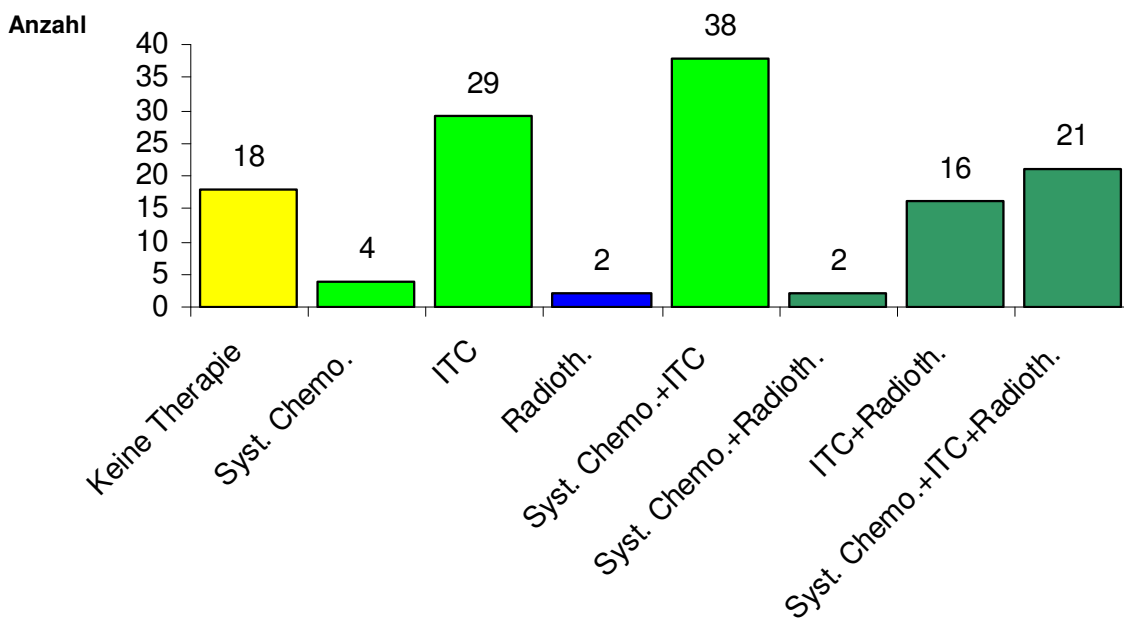


Abbildung 3.8: Therapie nach Diagnose der Meningeosis neoplastica

3.6.1 Radiotherapie

41 Patienten hatten im Verlauf ihrer Erkrankung eine Radiotherapie des Zentralnervensystems erhalten. Es waren bei 24 Patienten Bestrahlungen verschiedener Bereiche des Zentralnervensystems (z.B. des Neurokraniums unter Einschluss von Teilen des Rückenmarks oder Ganzhirnbestrahlungen) und bei 17 Patienten Bestrahlungen der gesamten Neuroachse durchgeführt worden. Die Bestrahlung war in Einzeldosen von 1,5–3 Gy bis zu einer Gesamtdosis von höchstens 40 Gy erfolgt.

3.6.2 Systemische Chemotherapie

Von insgesamt 112 Patienten, die nach Diagnose der Meningeosis neoplastica eine Therapie erhalten hatten, bekamen 65 Patienten eine systemische Chemotherapie allein oder in Kombination mit anderen Therapiemodalitäten. Bei 63 Patienten war evaluierbar, ob es sich dabei um eine systemische Mono- (n = 14) oder eine Polychemotherapie (n = 49) gehandelt hatte.

3.6.3 Therapielinie

Von den 58 Patienten mit chemotherapiesensiblen Tumoren und ermittelbarer Therapie des Primärtumors war bei 16 Patienten eine Meningeosis neoplastica im Rahmen der Erstdiagnose festgestellt worden. Diese erhielten eine Erstlinientherapie.

42 Patienten waren aufgrund ihres Primärtumorleidens schon vorher chemotherapiert worden und erhielten eine Zweit- oder Mehrlinientherapie.

3.6.4 Intrathekale Chemotherapie

104 Patienten hatten unter anderem eine intrathekale Chemotherapie erhalten. Bei 51 von ihnen war zwei bis dreimal wöchentlich eine Kombination aus Methotrexat in einer Dosierung von 15 mg und Cytosin-Arabinosid in einer Dosierung von 40 mg, mit zusätzlich 4 mg Dexamethason, appliziert worden. 45 Patienten hatten 15 mg Methotrexat kombiniert

mit 4 mg Dexamethason erhalten und eine Patientin 12,5 mg Methotrexat mit 4 mg Dexamethason. Vier Patienten hatten 10 mg Thiotepa und ein Patient 40 mg Cytosin-Arabinosid als Monotherapie erhalten, bei zwei Patienten waren die Chemotherapeutika nicht ermittelbar.

Bei sieben Patienten war die intrathekale Chemotherapie mit Methotrexat im Verlauf auf eine Therapie mit Thiotepa umgestellt worden.

3.6.5 Therapieansprechen

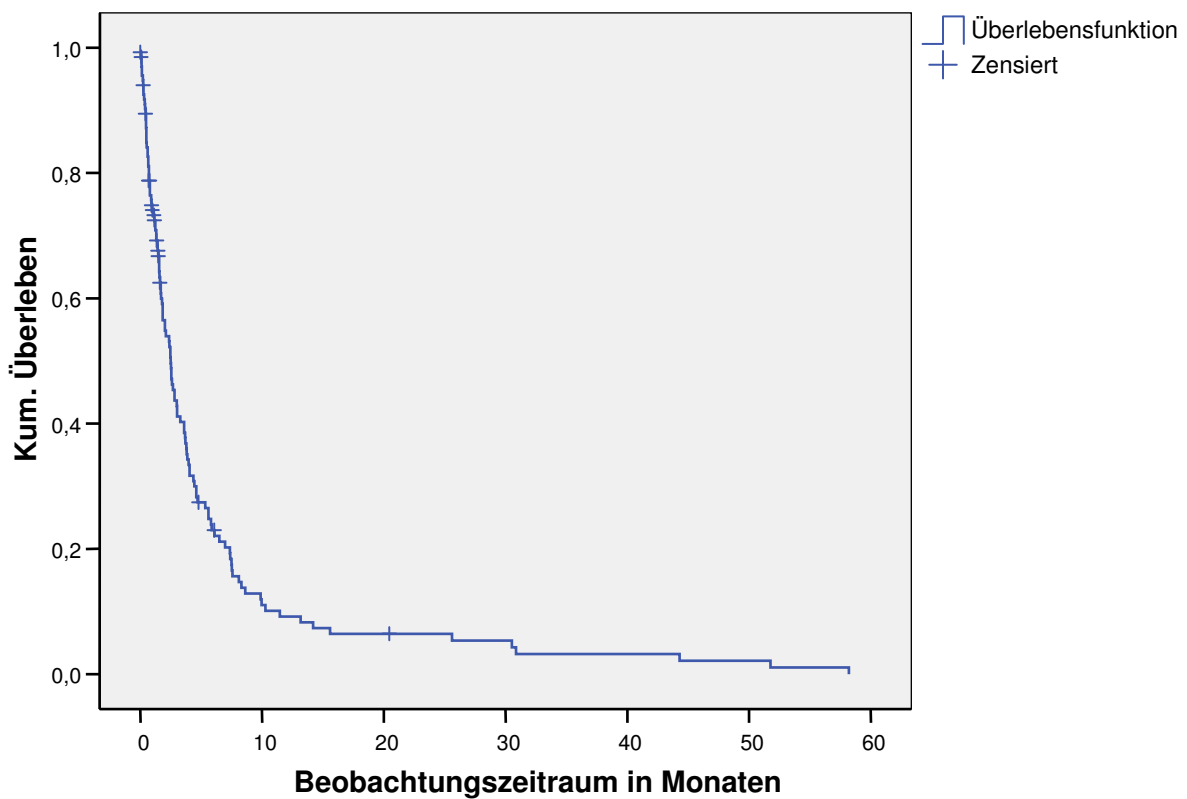
Von den insgesamt 112 Patienten, die eine Therapie erhalten hatten und bei denen die Art der Therapie evaluierbar war konnten, bei 85 Patienten Ergebnisse der liquorzytologischen Untersuchungen nach Therapiebeginn der Meningeosis neoplastica aus den Krankenakten entnommen werden. Bei 41 (48 Prozent) Patienten ergab sich ein negativer zytologischer Befund, bei 44 Patienten (52 Prozent) wurden weiterhin maligne Zellen im Liquor nachgewiesen.

3.6.6 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Von den 112 Patienten mit evaluierbarer Therapie nach Diagnose der Meningeosis neoplastica waren nur bei 28 Patienten Angaben zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Beginn der Therapie dokumentiert. Danach entwickelten 17 Patienten (61 Prozent) im Therapieverlauf eine Stomatitis, zehn Patienten (36 Prozent) litten unter Übelkeit/Erbrechen und zwei Patienten (7 Prozent) unter einer Diarrhoe.

3.7 Überlebenszeiten

Abbildung 3.9 zeigt die mit der Kaplan-Meier Methode berechnete kumulative Überlebenszeit (overall survival = OS) des Gesamtkollektivs (n = 135) für den Zeitraum (Beobachtungszeitraum in Monaten) von der Diagnose der Meningeosis neoplastica bis zum Tod bzw. wenn kein Sterbedatum ermittelbar war bis zum Zensierungszeitpunkt (dem letzten Zeitpunkt des Kontaktes) (12,6 Prozent (n = 17)). Das mediane Überleben der Gesamtheit lag bei 2,5 Monaten, der therapierten Patienten bei 3,0 Monaten.



Mittelwert (a)				Median			
OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze (UG)	Obere Grenze (OG)			Untere Grenze (UG)	Obere Grenze (OG)
5,694	0,957	3,819	7,570	2,492	0,346	1,813	3,170

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 3.9: Geschätztes Überleben des Gesamtkollektivs

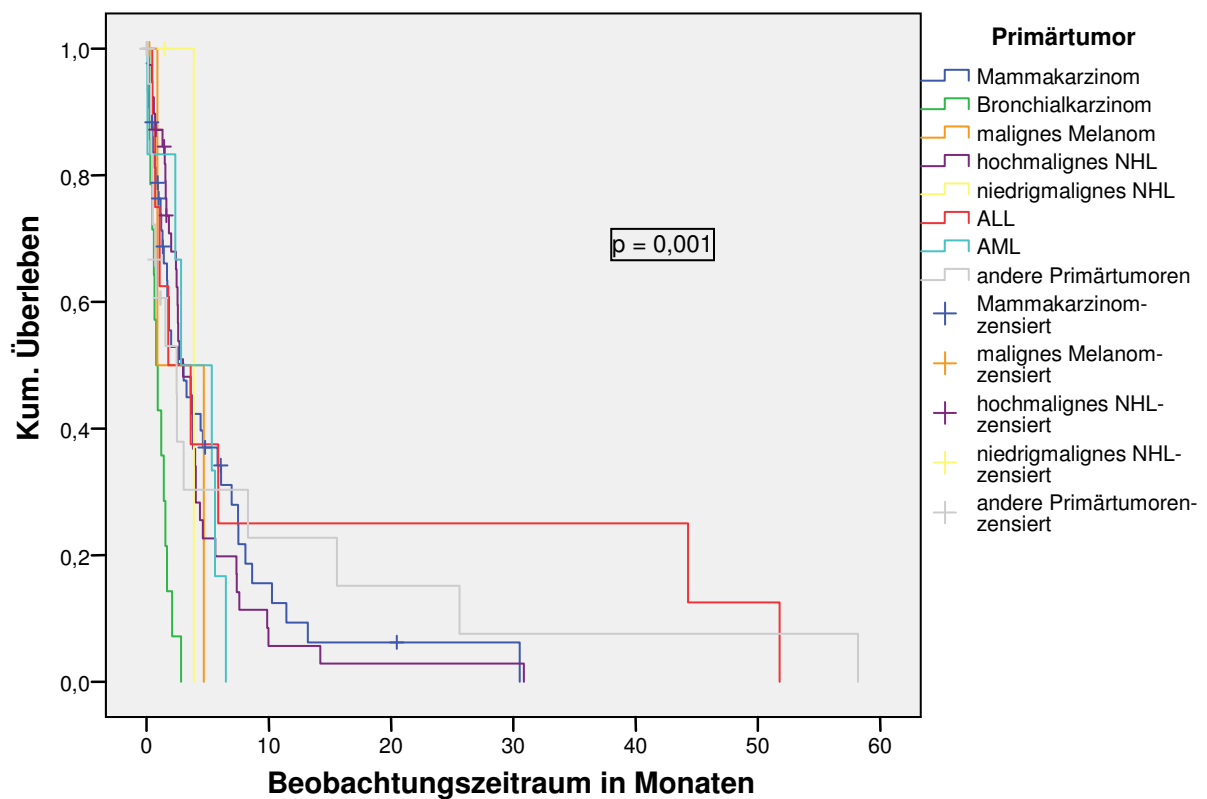
3.7.1 Univariate Analyse verschiedener Faktoren

In den Abbildungen 3.10–3.24 sind die mit der Kaplan-Meier Methode berechneten kumulativen Überlebenszeiten in Abhängigkeit von den Eingangs aufgeführten Faktoren für den Zeitraum von der Diagnose der Meningeosis neoplastica bis zum Tod bzw. bis zum letzten Patientenkontakt dargestellt.

In der univariaten Betrachtung hatten folgende Faktoren einen statistisch wesentlichen Einfluss auf die Überlebenszeit (p-Wert im Logrank Test $\leq 0,05$):

- die **Art des Primärtumorleidens** ($p = 0,001$; Abb. 3.10).
- das **Alter** der Patienten dichotomisiert (über/unter 50 Jahre; $p = 0,009$; Abb. 3.11)
- der **Karnofsky-Index** dichotomisiert (≤ 70 Prozent, >70 ; $p = 0,051$; Abb. 3.12)
- die **Zeit zwischen der Diagnose des Primärtumors und der Diagnose der Meningeosis neoplastica** ($\leq 12 / > 12$ Monate; $p = 0,029$; Abb. 3.13)
- die **Art der Therapie nach Diagnose der Meningeosis neoplastica** ($p = 0,0001$; Abb. 3.14)
- eine **systemische Chemotherapie als Bestandteil der Therapie** (folgende Therapiekategorien: systemische Chemotherapie allein oder in Kombination mit anderen Therapiemodalitäten/keine systemische Chemotherapie/nur supportive Maßnahmen; $p = 0,0001$; Abb. 3.15)
- eine **systemische Chemotherapie Bestandteil der Therapie** in den Subgruppen der Patienten mit **Mammakarzinom und hochmalignem Non-Hodgkin-Lymphom** ($p = 0,0001$; Abb. 3.16)
- **Ansprechen auf die Therapie**, gemessen am liquorzytologischen Befund ($p = 0,0101$; Abb. 3.17)

Primärtumor	Gesamtzahl	Verstorbene	Zensiert	
			n	Prozent
Mammakarzinom	43	36	7	16,3%
Bronchialkarzinom	14	14	0	0,0%
malignes Melanom	3	2	1	33,3%
hochmalignes NHL	39	36	3	7,7%
niedrigmalignes NHL	2	1	1	50,0%
ALL	8	8	0	0,0%
AML	6	6	0	0,0%
andere Primärtumoren	20	15	5	25,0%
Gesamt	135	118	17	12,6%



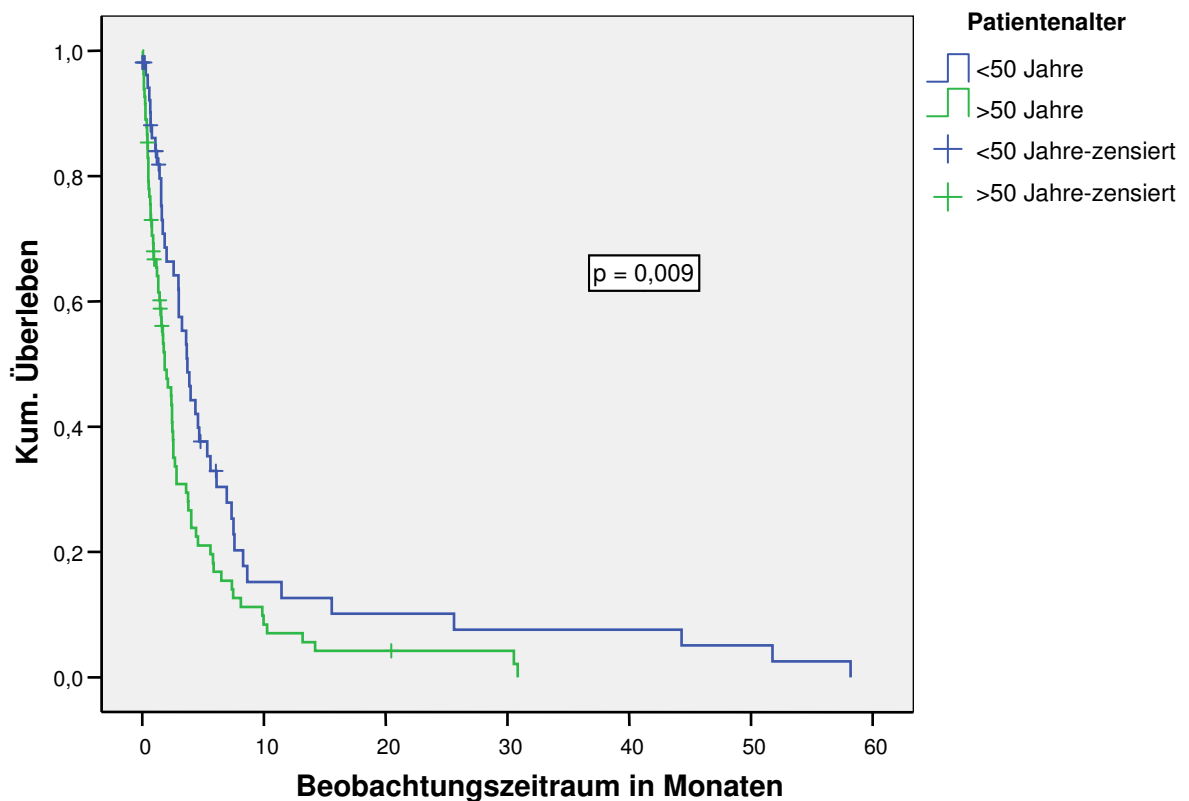
Primärtumor	Mittelwert (a)				Median			
	OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			UG	OG			UG	OG
Mammakarzinom	5,570	1,248	3,123	8,017	3,016	1,089	0,882	5,151
Bronchialkarzinom	1,068	0,205	0,665	1,470	0,787	0,245	0,306	1,268
malignes Melanom	2,787	1,902	0,000	6,514	0,885	.	.	.
hochmalignes NHL	4,530	0,918	2,730	6,329	2,984	0,674	1,662	4,305
niedrigm. NHL	3,869	0,000	3,869	3,869	3,869	.	.	.
ALL	13,693	7,553	0,000	28,497	1,770	1,785	0,000	5,269
AML	3,781	0,998	1,826	5,737	2,820	1,827	0,000	6,401
andere Primärtumore	9,067	4,390	0,462	17,672	2,459	0,956	0,586	4,332
Gesamt	5,694	0,957	3,819	7,570	2,492	0,346	1,813	3,170

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 3.10: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Primärtumorleiden

Patienten unter 50 Jahren lebten im Durchschnitt etwa doppelt so lang, wie Patienten über 50.

Patientenalter	Gesamtzahl	Verstorbene	Zensiert	
			n	Prozent
<50 Jahre	53	44	9	17,0%
>50 Jahre	82	74	8	9,8%
Gesamt	135	118	17	12,6%



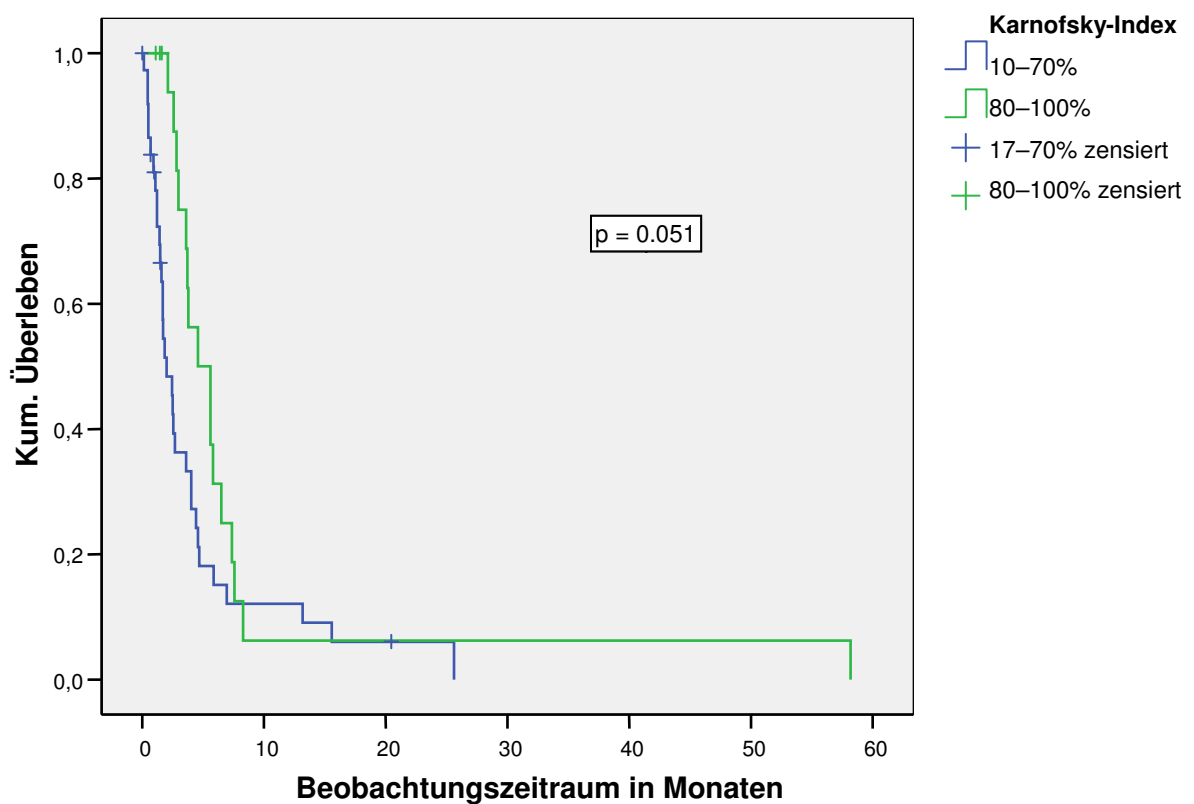
Patientenalter	Mittelwert (a)				Median			
	OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			UG	OG			UG	OG
<50 Jahre	8,243	2,086	4,153	12,332	3,705	0,459	2,806	4,604
>50 Jahre	4,024	0,751	2,551	5,497	1,836	0,400	1,051	2,621
Gesamt	5,694	0,957	3,819	7,570	2,492	0,346	1,813	3,170

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 3.11: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

Patienten mit einem Karnofsky-Index >70 Prozent lebten im Mittel 3,7 Monate länger, als Patienten mit einem niedrigeren Index.

Karnofsky-Index	Gesamtzahl	Verstorbene	Zensiert	
			n	Prozent
10–70%	38	33	5	13,2%
80–100%	19	16	3	15,8%
Gesamt	57	49	8	14,0%



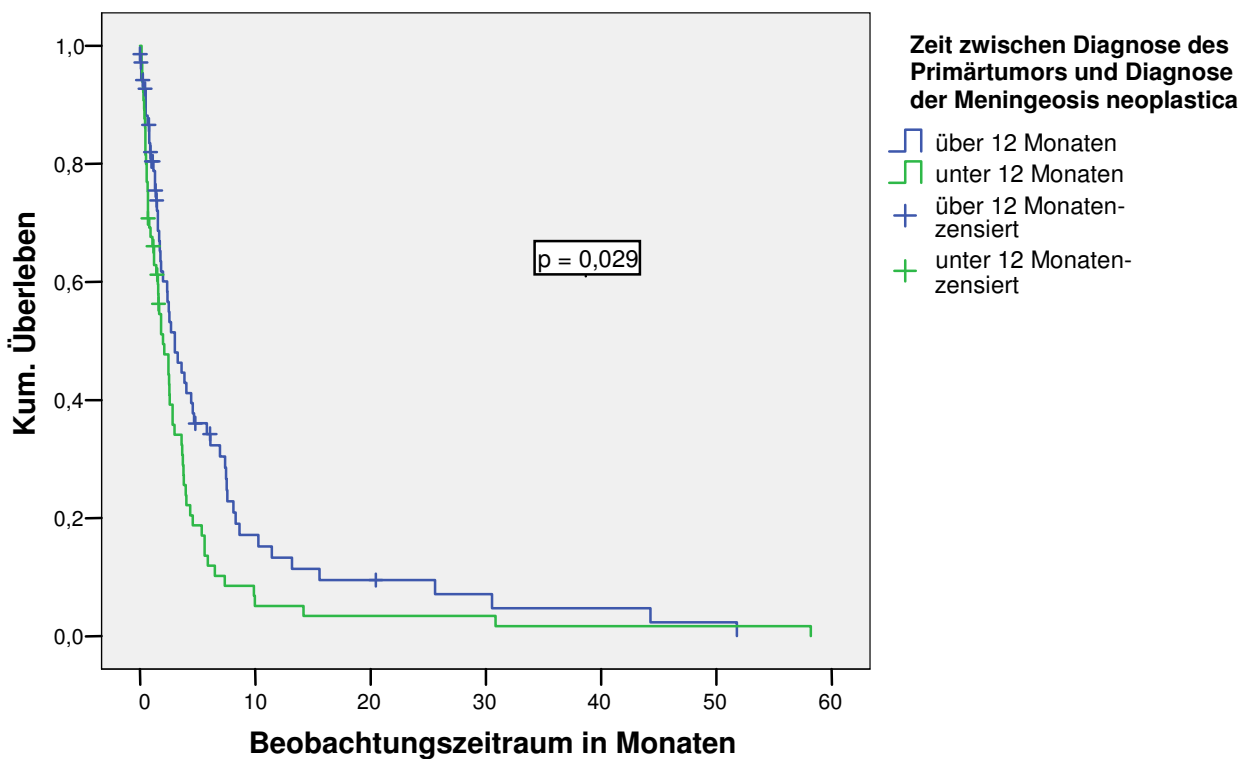
Karnofsky-Index	Mittelwert (a)				Median			
	OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			UG	OG			UG	OG
10–70%	4,482	1,104	2,319	6,645	2,000	0,463	1,092	2,908
80–100%	8,197	3,367	1,597	14,797	4,590	1,202	2,234	6,946
Gesamt	6,062	1,566	2,993	9,132	2,984	0,639	1,731	4,236

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 3.12: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index der Patienten vor Beginn der ersten Therapie nach Diagnose der Meningeosis neoplastica

Patienten, bei denen zwischen Diagnose ihres Primärtumors und Diagnose der Meningeosis neoplastica mehr als 12 Monate lagen lebten durchschnittlich ca. drei Monate länger, als die Vergleichsgruppe mit kürzerer Zeitspanne zwischen den Diagnosen.

Zeit zwischen Primärtumordiagnose und Diagnose der Meningeosis neoplastica	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			n	Prozent
unter 12 Monaten	65	61	4	6,2%
über 12 Monaten	70	57	13	18,6%
Gesamt	135	118	17	12,6%



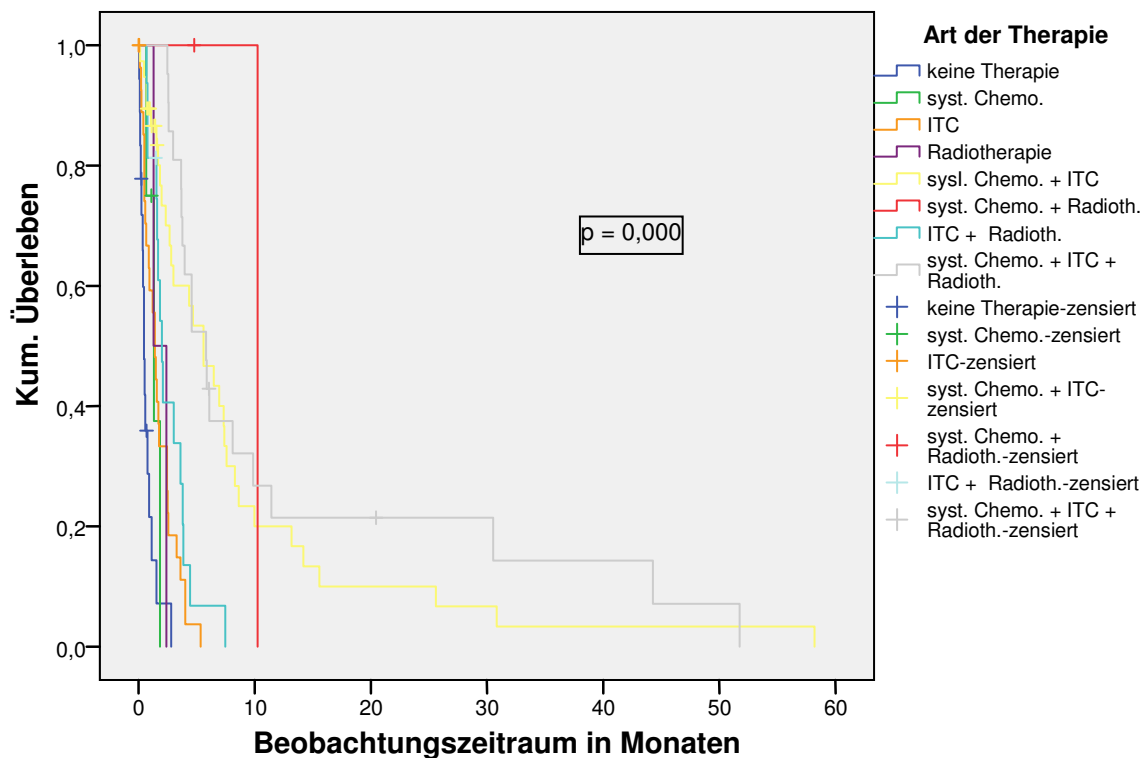
Zeit zwischen Primärtumordiagnose und Diagnose der Meningeosis neoplastica	Mittelwert (a)				Median			
	OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			UG	OG			UG	OG
unter 12 Monaten	4,155	1,105	1,988	6,321	2,000	0,453	1,113	2,887
über 12 Monaten	7,194	1,517	4,221	10,167	3,016	0,651	1,741	4,292
Gesamt	5,694	0,957	3,819	7,570	2,492	0,346	1,813	3,170

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 3.13: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit von der Zeit zwischen der Diagnose des Primärtumors und der Diagnose der Meningeosis neoplastica

In der multivariaten Analyse hatte allein die Therapieart einen Einfluss auf das Überleben.

Therapie nach Diagnose der Meningeosis neoplastica	Gesamtzahl	Verstorbene	Zensiert	
			n	Prozent
keine Therapie	18	16	2	11,1%
systemische Chemotherapie	4	3	1	25,0%
ITC	29	27	2	6,9%
Radiotherapie	2	2	0	0,0%
systemische + ITC	38	31	7	18,4%
systemische Chemotherapie + Radiotherapie	2	1	1	50,0%
ITC + Radiotherapie	16	15	1	6,3%
systemische + ITC + Radiotherapie	21	19	2	9,5%
Gesamt	130	114	16	12,3%



Therapie	Mittelwert (a)				Median			
	OS	Standardfehler	95%-Konfidenzint.		OS	Standardfehler	95%-Konfidenzint.	
			UG	OG			UG	OG
keine Therapie	0,728	0,184	0,367	1,088	0,459	0,088	0,286	0,632
syst. Chemo	1,344	0,297	0,762	1,927	1,311	0,501	0,330	2,293
ITC	1,719	0,266	1,198	2,241	1,410	0,227	0,965	1,855
Radiotherapie	1,852	0,541	0,792	2,913	1,311	.	.	.
syst. + ITC	8,700	2,125	4,535	12,865	5,607	1,435	2,793	8,420
syst. Ch. + Radio.	10,262	0,000	10,262	10,262	10,262	.	.	.
ITC + Radio.	2,643	0,465	1,732	3,554	2,000	0,270	1,470	2,530
syst. + ITC + Radio.	13,163	3,719	5,873	20,453	5,803	1,088	3,671	7,936
Gesamt	5,807	0,987	3,873	7,741	2,525	0,328	1,881	3,168

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

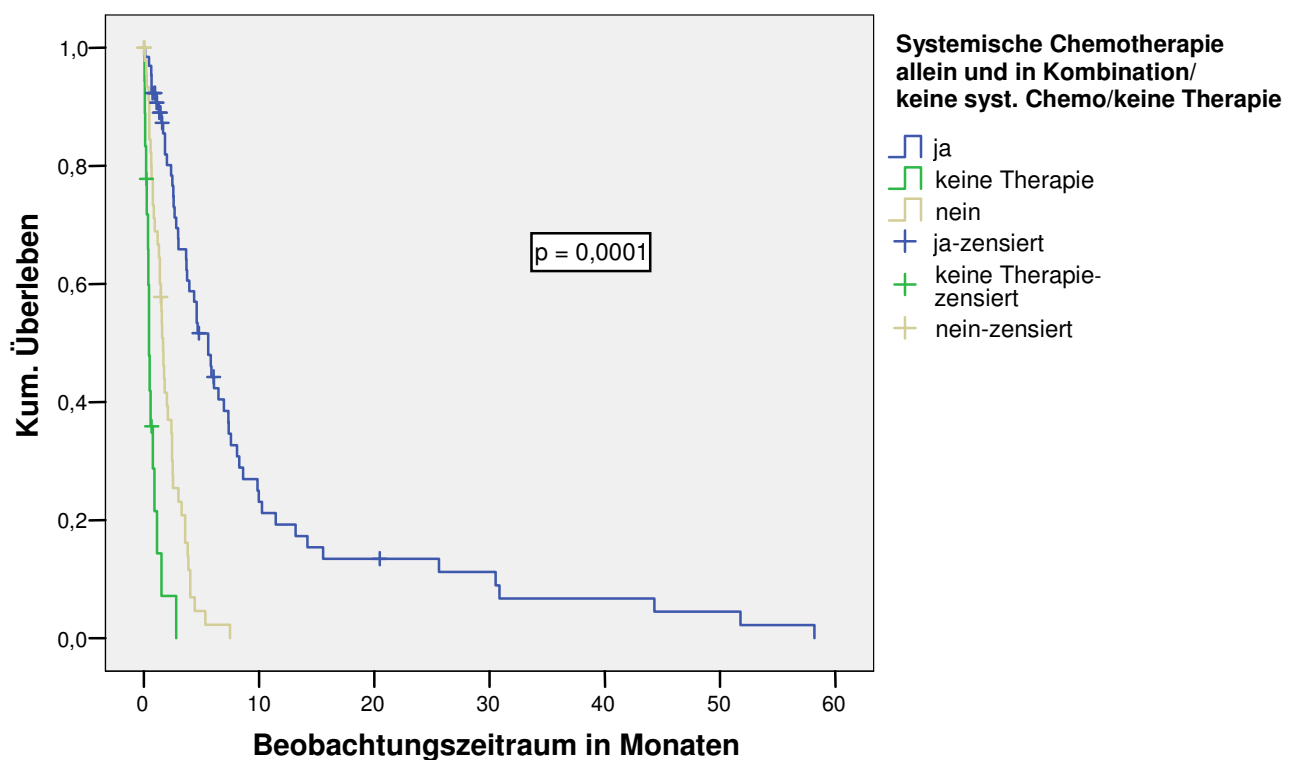
Abbildung 3.14: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit von der Therapie

Systemisch therapierte Patienten lebten im Mittel fast acht Monate länger als Patienten ohne eine systemische Chemotherapie.

Systemische Chemotherapie	Gesamtzahl	Verstorbene	Zensiert	
			n	Prozent
Ja	65	54	11	16,9%
Nein	47	44	3	6,4%
keine Therapie	18	16	2	11,1%
Gesamt	130	114	16	12,3%

ja = syst. Chemo./syst. + ITC/syst. Chemo. + Radiotherapie/syst. + ITC + Radiotherapie

nein = ITC/Radiotherapie/ITC + Radiotherapie



Systemische Chemotherapie	Mittelwert (a)				Median			
	OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			UG	OG			UG	OGe
ja	9,967	1,836	6,369	13,565	5,607	0,787	4,064	7,149
nein	2,052	0,234	1,593	2,511	1,672	0,149	1,380	1,964
keine Therapie	0,728	0,184	0,367	1,088	0,459	0,088	0,286	0,632
Gesamt	5,807	0,987	3,873	7,741	2,525	0,328	1,881	3,168

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 3.15: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit davon, ob eine systemische Chemotherapie Bestandteil der Therapie war

Nach dem Exakten Test nach Fischer ($p = 0,068$) war die Entscheidung, ob Patienten eine systemische Chemotherapie erhalten hatten, nicht abhängig vom Karnofsky-Index, d.h. systemisch therapierte Patienten waren nicht von Anfang an gesünder gewesen.

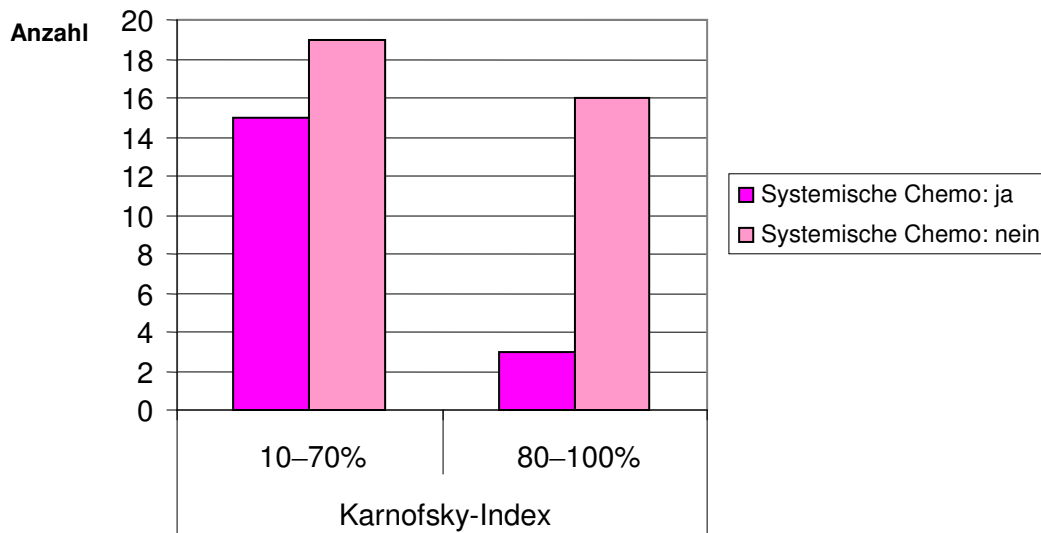


Abbildung 3.15.1: Verteilung von systemischer Chemotherapie nach Karnofsky-Index

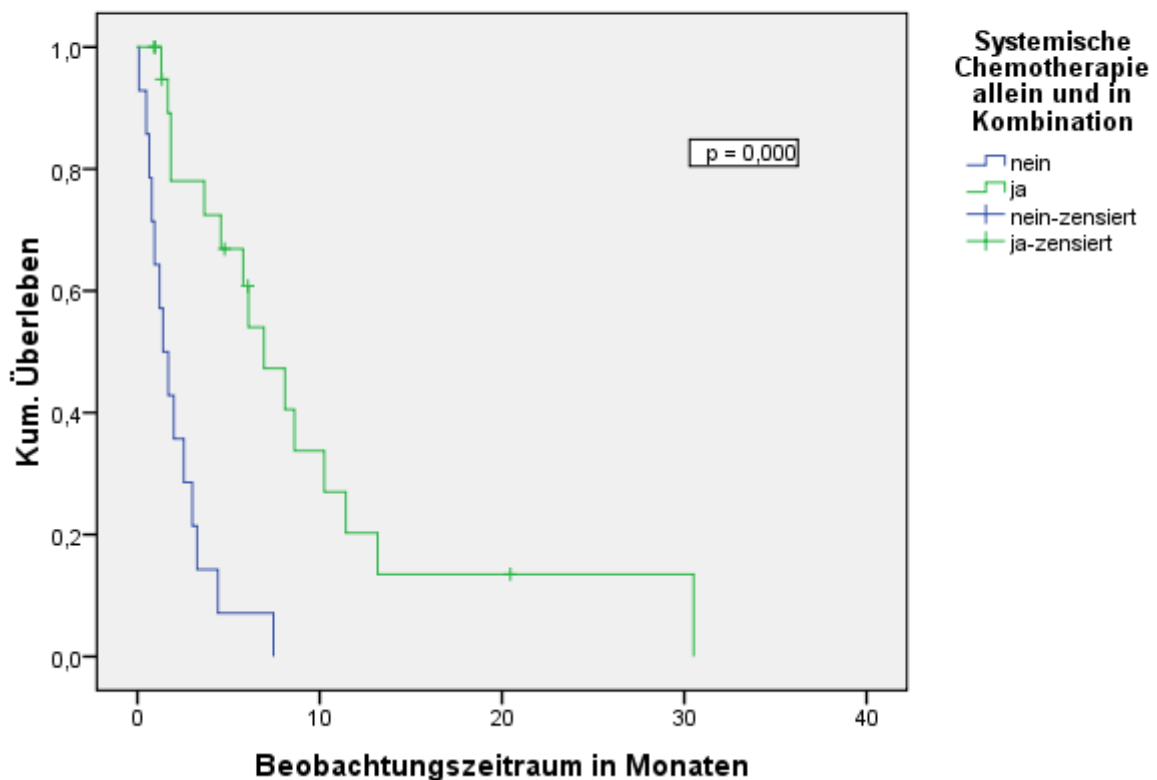
Sowohl für Patientinnen mit Mammakarzinom (n = 43) (größte Gruppe von Patienten mit soliden Tumoren), als auch für Patienten mit hochmalignem Non-Hodgkin-Lymphom (n = 39) (größte Gruppe von Patienten mit nicht soliden Tumoren) bestätigte sich der für das Gesamtkollektiv bestehende signifikante Überlebensvorteil durch die Gabe einer systemischen Chemotherapie.

Primärtumor	Syst. Chemotherapie	Gesamtzahl	Verstorbene	Zensiert	
				n	Prozent
Mammakarzinom	Nein	14	14	0	0,0%
	Ja	21	15	6	28,6%
	Gesamt	35	29	6	17,1%
hochmalignes NHL	Nein	14	14	0	0,0%
	Ja	23	20	3	13,0%
	Gesamt	37	34	3	8,1%
Gesamt	Gesamt	72	63	9	12,5%

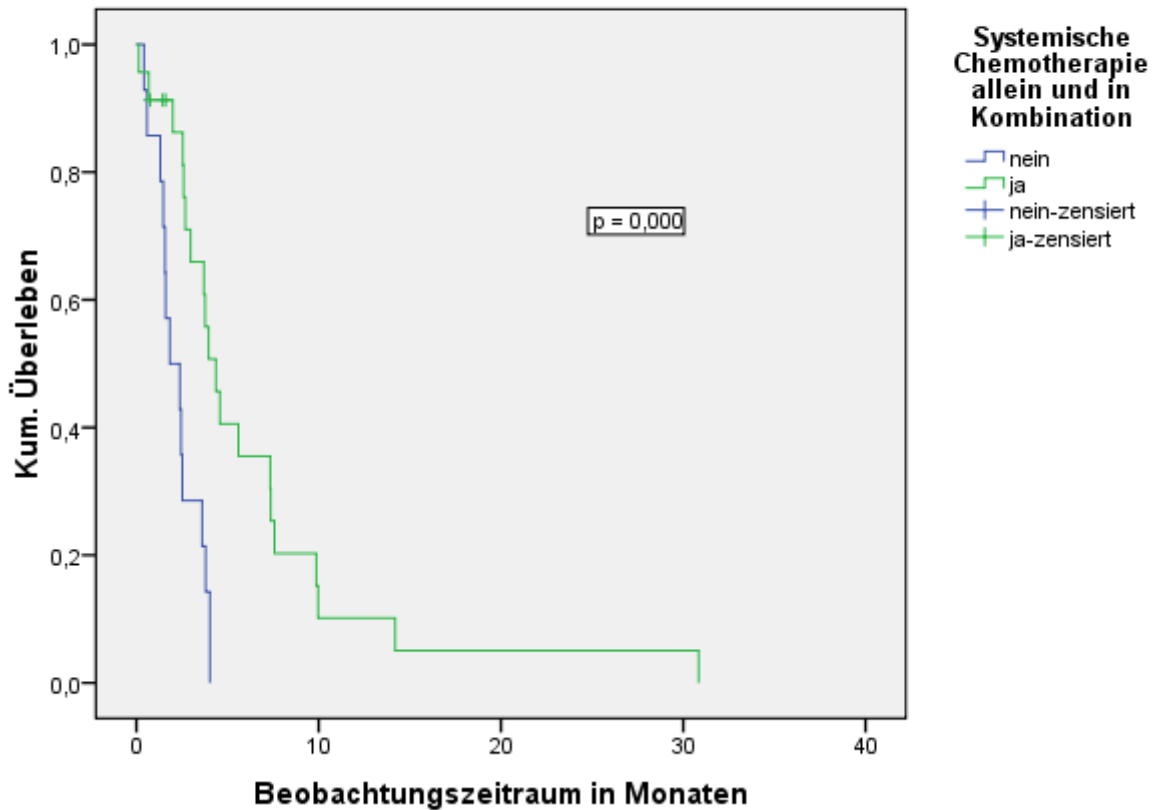
ja = syst. Chemo./syst. + ITC/syst. Chemo. + Radiotherapie/syst. + ITC + Radiotherapie

nein = ITC/Radiotherapie/ITC + Radiotherapie

Primärtumor: Mammakarzinom



Primärtumor: hochmalignes NHL



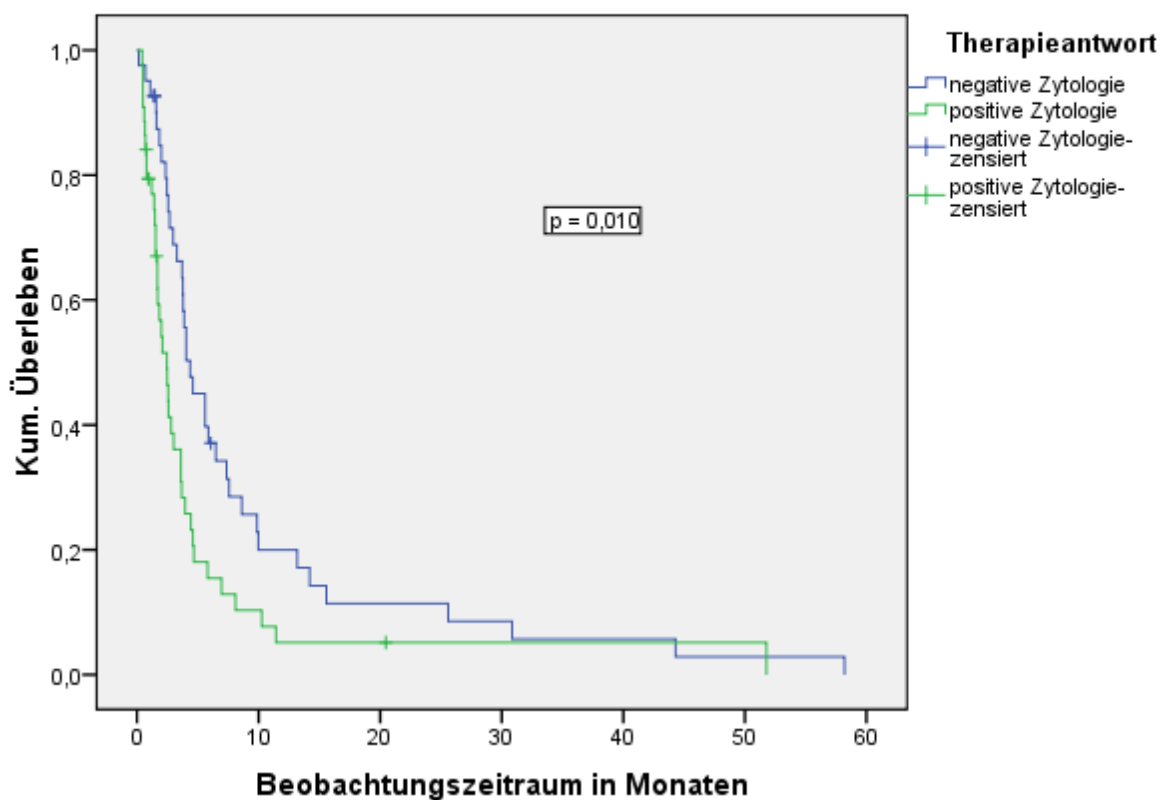
Primärtumor	Syst.Chemo.	Mittelwert (a)				Median			
		OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				UG	OG			UG	OG
Mammakarzinom	nein	2,148	0,523	1,122	3,173	1,410	0,460	0,508	2,312
	Ja	9,671	2,326	5,112	14,231	6,951	1,399	4,208	9,693
	Gesamt	6,428	1,465	3,557	9,299	3,672	1,297	1,130	6,214
hochmalignes NHL	nein	2,262	0,326	1,623	2,901	1,836	0,736	0,393	3,279
	Ja	6,427	1,509	3,469	9,385	4,361	0,601	3,183	5,538
	Gesamt	4,727	0,959	2,847	6,607	3,607	0,798	2,043	5,171
Gesamt	Gesamt	5,541	0,858	3,859	7,223	3,607	0,617	2,398	4,815

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 3.16: Geschätztes Überleben der Patienten mit Mammakarzinom und hochmalignem Non-Hodgkin-Lymphom in Abhängigkeit davon, ob eine systemische Chemotherapie Bestandteil der Therapie war

Patienten bei denen im Laufe der Therapie keine malignen Zellen im Liquor mehr nachgewiesen werden konnten, lebten im Mittel 3,6 Monate länger, als Patienten mit weiterhin positivem zytologischem Befund.

Therapieantwort	Gesamtzahl	Verstorbene	Zensiert	
			n	Prozent
negative Zytologie	41	37	4	9,8%
positive Zytologie	44	39	5	11,4%
Gesamt	85	76	9	10,6%



Zytologischer Befund	Mittelwert (a)				Median			
	OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			UG	OG			UG	OG
negative Zytologie	9,150	2,076	5,080	13,219	4,361	0,886	2,623	6,098
positive Zytologie	5,497	1,796	1,977	9,018	2,459	0,441	1,595	3,323
Gesamt	7,173	1,354	4,519	9,827	3,607	0,521	2,585	4,628

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

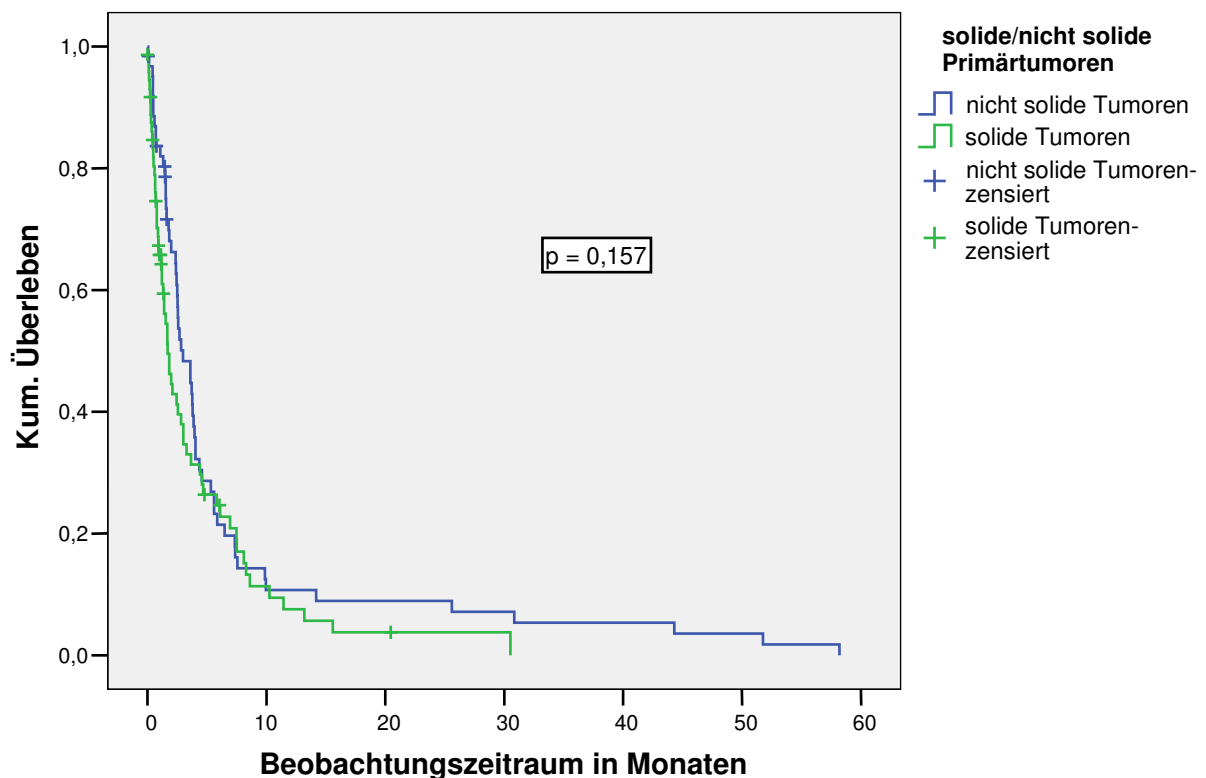
Abbildung 3.17: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Therapieansprechen gemessen anhand des zytologischen Befundes nach Beginn der Therapie

Keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hatten:

- die **Primärtumorgruppe** (solides oder nicht solides Primärtumorleiden; $p = 0,175$; Abb. 3.18)
- das **Geschlecht** ($p = 0,608$; Abb. 3.19)
- Ausprägungen des **zytologischen Befundes** bei Diagnosestellung ($p = 0,283$; Abb. 3.20)
- das **Vorhandensein von zusätzlichen Metastasen** bei Diagnose der Meningeosis neoplastica ($p = 0,455$; Abb. 3.21)
- die **Form der Radiotherapie** (Bestrahlung von Teilen des Zentralnervensystems oder der gesamten Neuroachse; $p = 0,263$; Abb. 3.22)
- die **Anzahl der Vortherapie** (Erstlinientherapie oder Zweit- und Mehrlinientherapie; $p = 0,964$; Abb.3.23)
- die **Art der intrathekalen Chemotherapie** (MTX allein oder MTX in Kombination mit Ara-C; $p = 0,656$; Abb. 3.24)

Der Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit soliden oder nicht soliden Tumoren war nicht signifikant.

solide/nicht solide Primärtumoren	Gesamtzahl	Verstorbene	Zensiert	
			n	Prozent
solide Tumoren	73	61	12	16,4%
nicht solide Tumoren	62	57	5	8,1%
Gesamt	135	118	17	12,6%



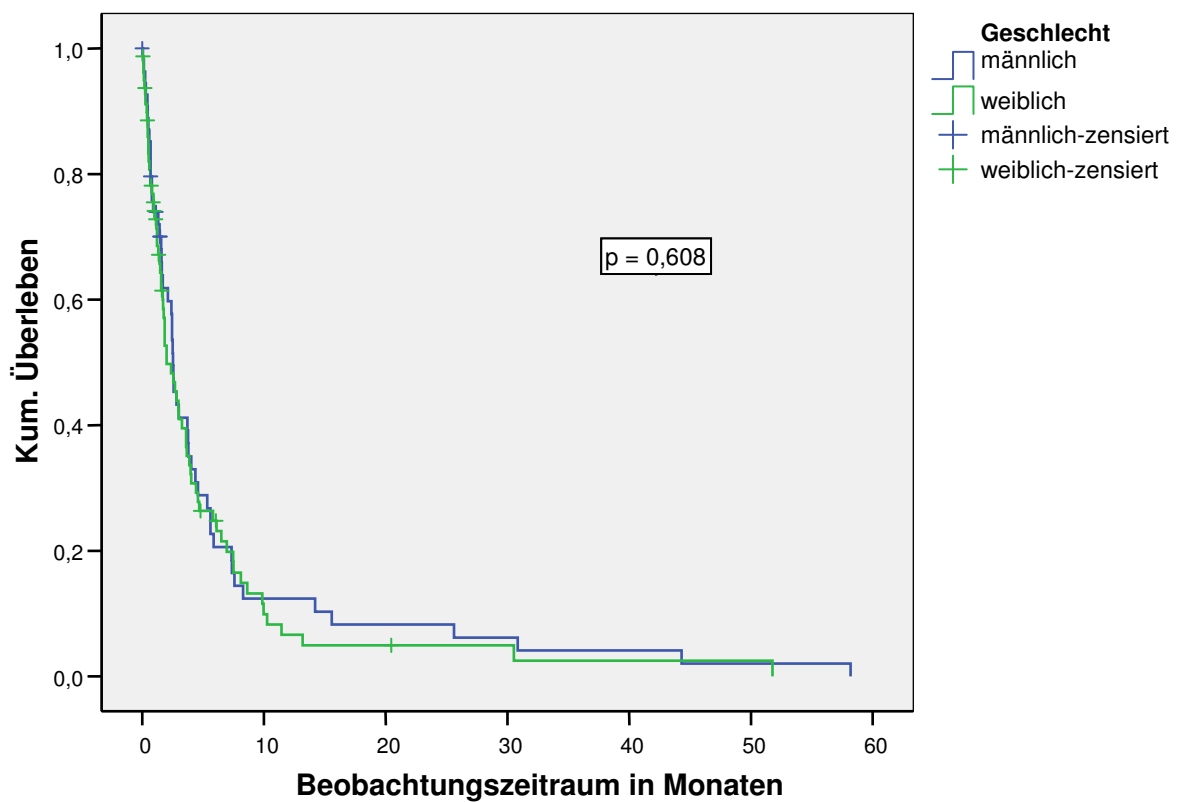
solide/nicht solide Primärtumoren	Mittelwert (a)				Median			
	OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			UG	OG			UG	OG
solide Tumoren	4,318	0,834	2,684	5,953	1,705	0,316	1,085	2,325
nicht solide Tumoren	6,884	1,608	3,732	10,037	2,984	0,646	1,718	4,249
Gesamt	5,694	0,957	3,819	7,570	2,492	0,346	1,813	3,170

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 3.18: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit davon, ob es sich um ein solides oder ein nicht solides Primärtumorleiden handelt

Männer und Frauen lebten im Durchschnitt etwa gleich lang; der Unterschied war nicht signifikant.

Geschlecht	Gesamtzahl	Verstorbene	Zensiert	
			n	Prozent
männlich	55	50	5	9,1%
weiblich	80	68	12	15,0%
Gesamt	135	118	17	12,6%



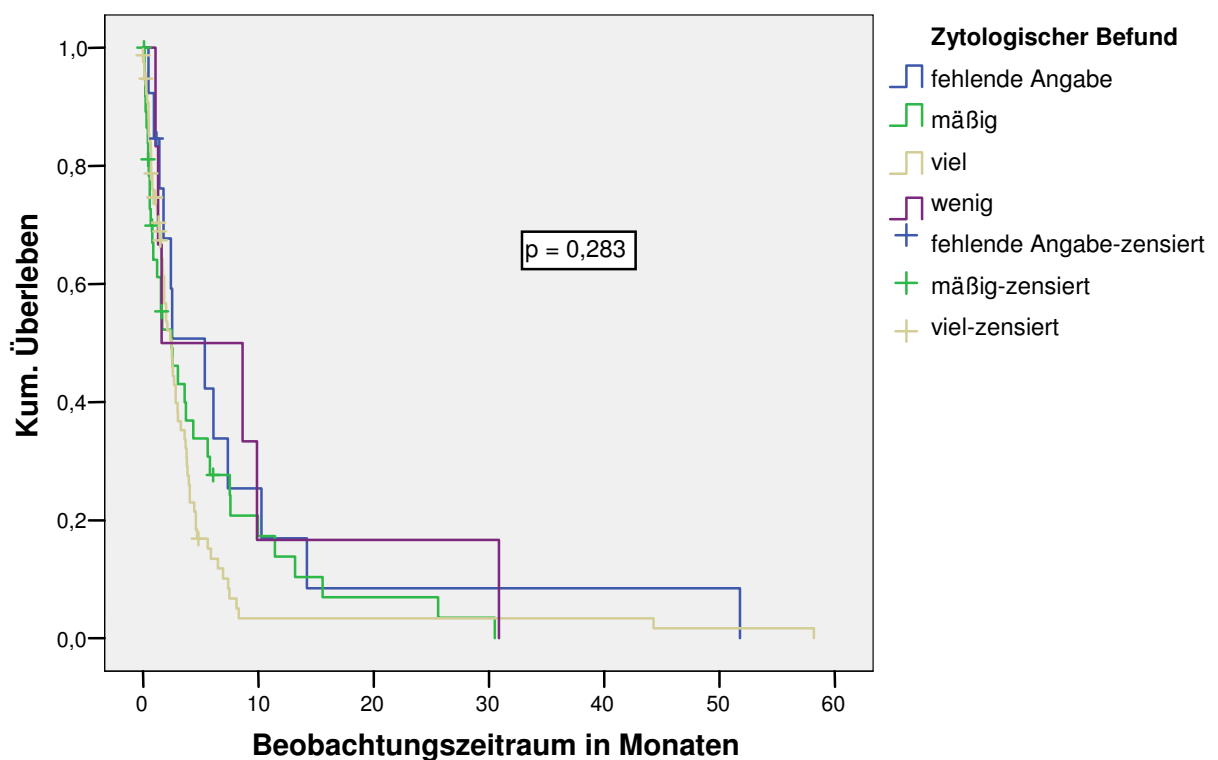
Geschlecht	Mittelwert (a)				Median			
	OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			UG	OG			UG	OG
männlich	6,323	1,604	3,179	9,467	2,525	0,208	2,117	2,933
weiblich	5,200	1,165	2,917	7,483	2,000	0,470	1,079	2,921
Gesamt	5,694	0,957	3,819	7,570	2,492	0,346	1,813	3,170

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist

Abbildung 3.19: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten

Die Anzahl maligner Zellen im Liquor war nicht von Bedeutung für das Überleben der Patienten.

Zytologischer Befund	Gesamtzahl	Verstorbene	Zensiert	
			n	Prozent
fehlende Angabe	13	12	1	7,7%
keine malignen Zellen	1	0	1	100,0%
wenig maligne Zellen	6	6	0	,0%
mäßig maligne Zellen	38	33	5	13,2%
viele maligne Zellen	77	67	10	13,0%
Gesamt	135	118	17	12,6%



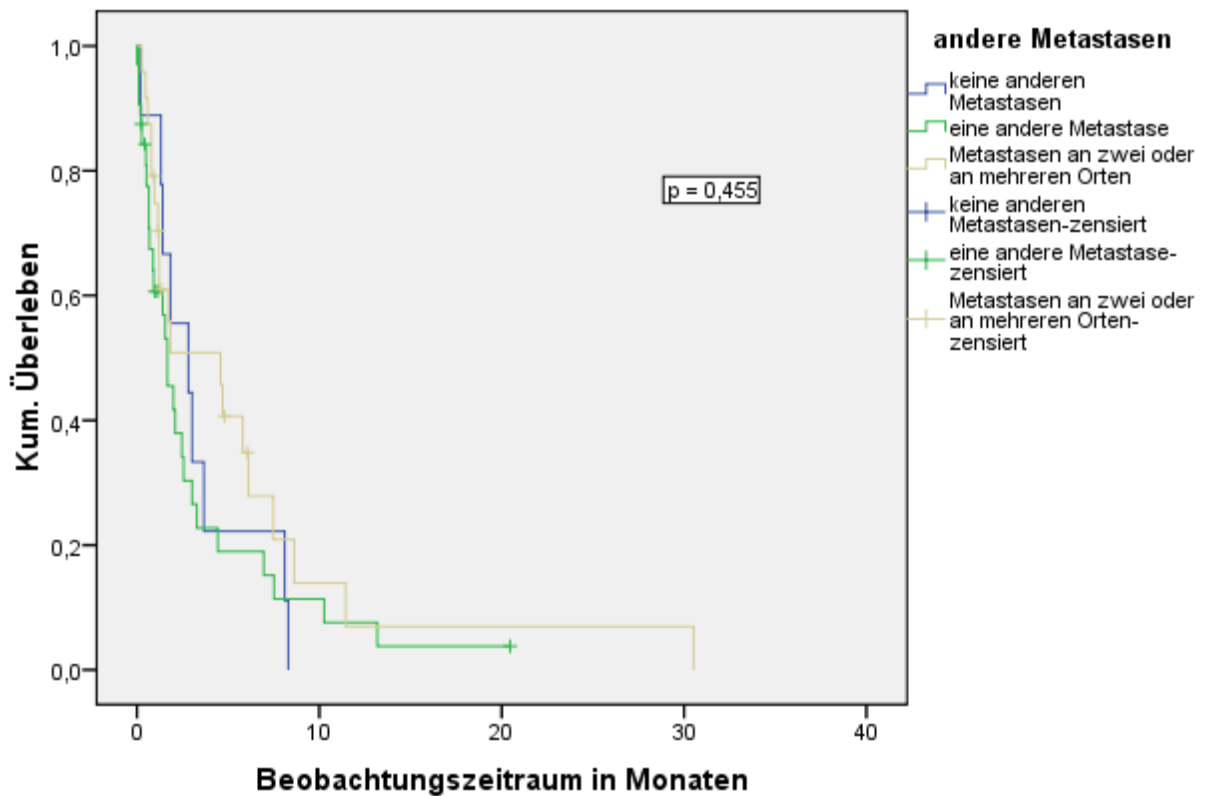
Zytologischer Befund	Mittelwert(a)				Median			
	OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			UG	OG			UG	OG
fehlende Angabe	8,834	4,136	0,728	16,940	5,344	2,491	0,463	10,226
wenig	8,891	4,672	0,000	18,048	1,607	4,477	0,000	10,382
mäßig	5,493	1,333	2,881	8,105	2,459	1,018	0,464	4,454
viel	4,375	1,166	2,089	6,662	2,459	0,371	1,731	3,187
Gesamt	5,383	0,899	3,621	7,145	2,492	0,345	1,816	3,167

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 3.20: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit von den Ausprägungen des zytologischen Befundes bei Diagnose der Meningeosis neoplastica

Patienten ohne zusätzliche Metastasen lebten nicht länger als solche mit weiteren Metastasen.

andere Metastasen	Gesamtzahl	Verstorbene	Zensiert	
			n	Prozent
keine anderen Metastasen	9	9	0	0,0%
eine andere Metastase	32	27	5	15,6%
Metastasen an mehreren Orten	24	19	5	20,8%
Gesamt	65	55	10	15,4%



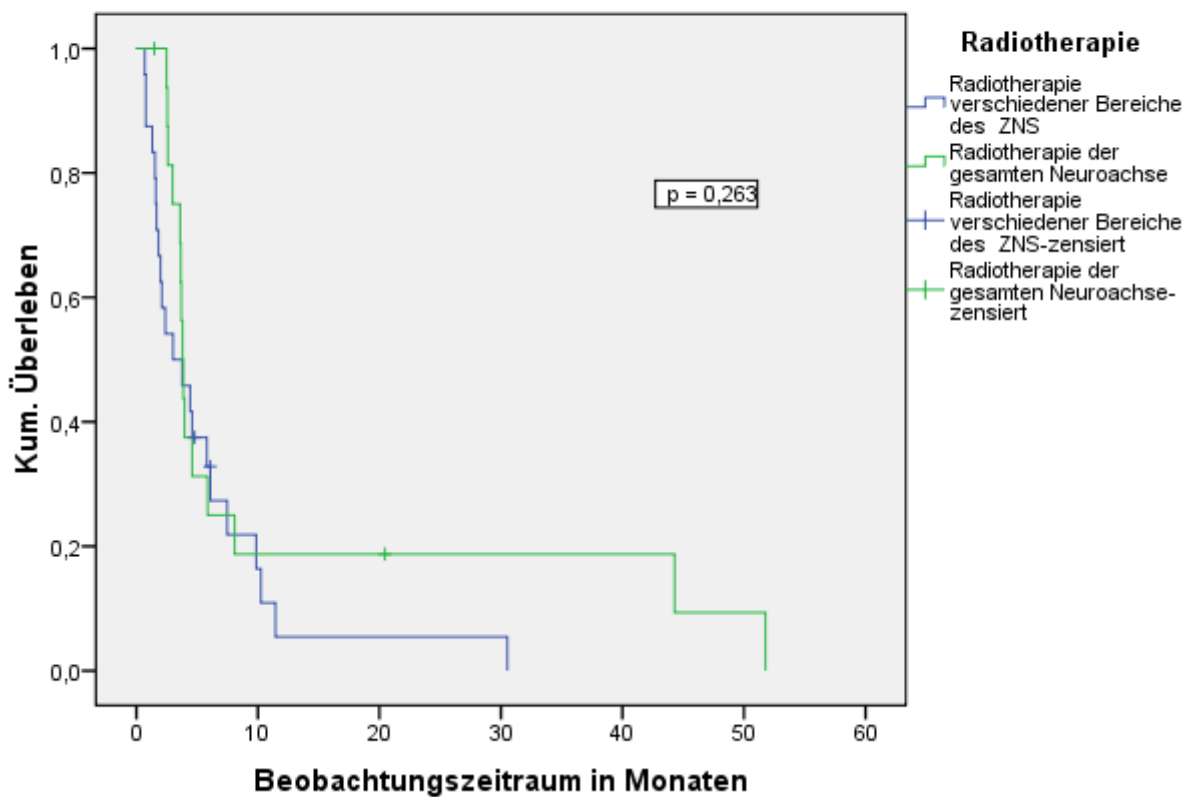
andere Metastasen	Mittelwert (a)				Median			
	OS Monate	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		OS Monate	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			UG	OG			UG	OG
keine anderen Metastasen	3,406	0,969	1,507	5,306	2,820	1,466	0,000	5,694
Metastasen an einem Ort	3,388	0,892	1,639	5,137	1,672	0,364	0,959	2,386
Metastasen an mehreren Orten	5,787	1,878	2,106	9,468	4,590	2,117	0,441	8,740
Gesamt	4,397	0,882	2,668	6,125	1,836	0,415	1,022	2,650

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 3.21: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Vorhandensein anderer Metastasen bei Diagnosestellung der Meningeosis neoplastica

Eine Neuroachsenbestrahlung brachte für die Patienten keinen signifikanten Nutzen hinsichtlich des Überlebens gegenüber Patienten, die eine fokale Radiotherapie verschiedener Bereiche des Zentralnervensystems erhalten hatten.

Radiotherapie	Gesamtzahl	Verstorbene	Zensiert	
			n	Prozent
fokale Radiotherapie des ZNS	24	22	2	8,3%
Radiotherapie gesamte Neuroachse	17	15	2	11,8%
Gesamt	41	37	4	9,8%



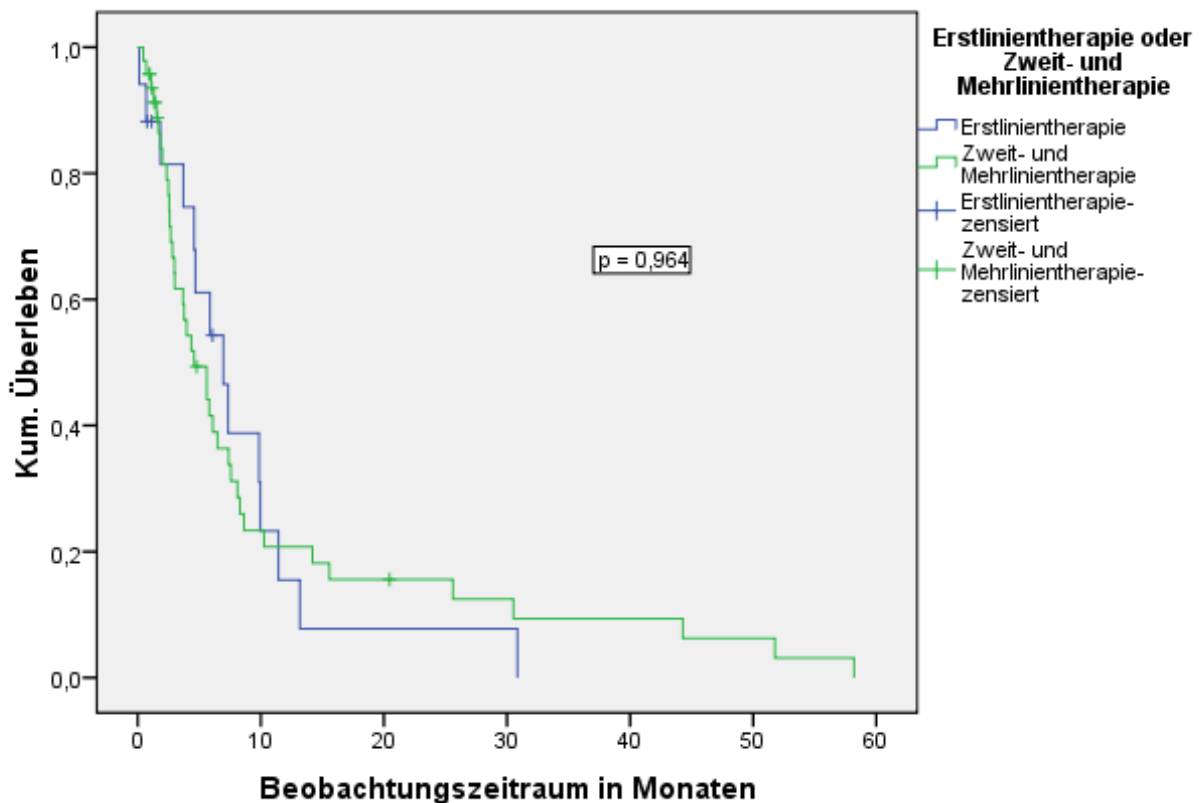
Radiotherapie	Mittelwert (a)				Median			
	OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			UG	OG			UG	OG
fokale Radiotherapie des ZNS	5,766	1,530	2,767	8,764	3,016	1,426	0,222	5,810
Radiotherapie gesamte Neuroachse	12,244	4,492	3,440	21,048	3,803	0,164	3,482	4,125
Gesamt	8,670	2,204	4,350	12,989	3,803	0,186	3,439	4,168

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 3.22: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit davon, ob es sich um eine Radiotherapie der gesamten Neuroachse handelte

Es gab keinen signifikanten Unterschied im Überleben, unabhängig davon, ob Patienten schon eine Chemotherapie ihres Primärtumors vor Diagnose der Meningeosis neoplastica erhalten hatten oder nicht.

Erstlinientherapie oder Zweit- und Mehrlinientherapie	Gesamtzahl	Verstorbene	Zensiert	
			n	Prozent
Erstlinientherapie	17	14	3	17,6%
Zweit- und Mehrlinientherapie	47	39	8	17,0%
Gesamt	64	53	11	17,2%



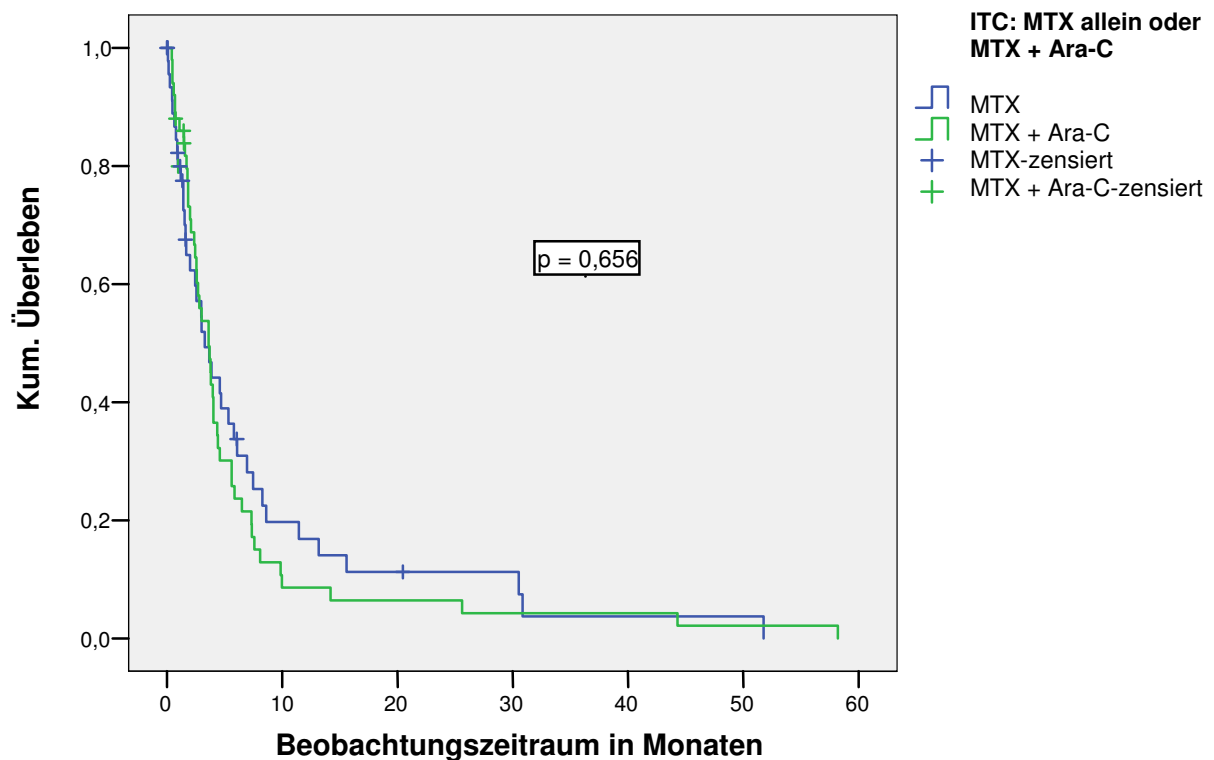
Erstlinientherapie oder Zweit- und Mehrlinientherapie	Mittelwert (a)				Median			
	OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			UG	OG			UG	OG
Erstlinientherapie	8,403	2,092	4,302	12,504	6,951	1,565	3,883	10,018
Zweit- und Mehrlinientherapie	10,690	2,404	5,978	15,402	4,590	1,138	2,359	6,821
Gesamt	10,112	1,859	6,469	13,755	5,607	0,782	4,074	7,139

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 3.23: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit davon, ob es sich bei der Therapie um eine Erstlinientherapie oder Zweit- und Mehrlinientherapie handelte (nur chemosensible Primärtumoren)

Eine intrathekale Kombinationstherapie von Methotrexat und Cytosin-Arabinosid war nicht erfolgreicher im Hinblick auf das Überleben als Methotrexat allein.

ITC: MTX allein oder MTX + Ara-C	Gesamtzahl	Verstorbene	Zensiert	
			n	Prozent
MTX	46	38	8	17,4%
MTX + Ara-C	51	47	4	7,8%
Gesamt	97	85	12	12,4%



ITC: MTX allein oder MTX + Ara-C	Mittelwert (a)				Median			
	OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		OS (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			UG	OG			UG	OG
MTX	7,905	1,965	4,053	11,757	3,279	0,796	1,719	4,838
MTX + Ara-C	6,384	1,554	3,338	9,431	3,607	0,556	2,517	4,696
Gesamt	7,084	1,242	4,649	9,518	3,607	0,415	2,792	4,421

a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 3.24: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit davon, ob es sich bei der intrathekalen Chemotherapien um eine Therapie mit MTX allein oder MTX in Kombination mit Ara-C handelte

3.7.2 Multivariate Analyse wesentlicher Faktoren

Alle Merkmale, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit (OS) aufwiesen, wurden in die multivariate Auswertung (Modell der Cox-Regression) aufgenommen.

Dabei erwies sich nur die Art der Therapie nach Diagnose der Meningeosis neoplastica als relevanter Faktor ($p = 0,0001$).

Für alle anderen Faktoren ergaben sich p-Werte von deutlich über 0,05, wie die nachstehende Auflistung zeigt. Folgende Merkmale hatten bei multivariater Betrachtung also keine Bedeutung für die Überlebenszeit:

- Art des Primärtumorleidens ($p = 0,96$)
- Zeitraum zwischen der Diagnose des Primärtumors und der Diagnose der Meningeosis neoplastica ($p = 0,11$)
- Patientenalter ≤ 50 Jahre ($p = 0,16$)
- Karnofsky-Index ≤ 70 Prozent/ >70 Prozent ($p = 0,86$)
- Ansprechen auf die Therapie ($p = 0,07$)

Die Therapie als nominales Merkmal wurde als kategoriales Merkmal in das Modell eingeführt, wobei die Kombinationstherapie aus systemischer und intrathekaler Chemotherapie (größte Gruppe mit 38 Personen) als Basiskategorie gewählt wurde. Statistisch gesicherte Unterschiede gegenüber der Basiskategorie mit einem relativen Risiko (RR) von 1, ergaben sich für:

- intrathekale Chemotherapie und Radiotherapie ($n = 16$) RR = 2,94 (95%-CI: 1,52–5,72) $p = 0,001$
- intrathekale Chemotherapie ($n = 29$) RR = 5,06 (95%-CI: 2,80–9,14) $p = 0,0001$
- nur supportive Maßnahmen ($n = 18$) RR = 14,26 (95%-CI: 6,96–29,22) $p = 0,0001$

Da für diese drei Merkmale das relative Risiko >1 war, war für Personen dieser Kategorien die Überlebenszeit gegenüber den Personen der Basiskategorie, also der Patienten, die systemische und intrathekale Chemotherapie in Kombination erhalten hatten, verkürzt.

Kein statistisch nachweisbarer Unterschied im Hinblick auf die Überlebenszeit im Vergleich mit der Basiskategorie ergab sich für:

- Systemische und intrathekale Chemotherapie und Radiotherapie (n = 21) RR = 0,80 (95%-CI: 0,45–1,42) p = 0,44
- Andere Therapien (nur systemische Chemotherapie, nur Radiotherapie, systemische Chemotherapie und Radiotherapie) (n = 8): RR = 1,90 (95%-CI: 0,78–4,62) p = 0,16

Bildet man folgende drei Therapiekategorien und führt diese statt der Therapieart in das Modell der Cox-Regression ein

- a) systemische Chemotherapie allein und in Kombination (Basiskategorie, n = 65)
- b) keine systemische Chemotherapie (= ITC/Radiotherapie/ITC + Radiotherapie)
- c) nur supportive Maßnahmen,

um den Effekt der Applikation einer systemischen Chemotherapie allein oder als Bestandteil der Therapie hinsichtlich der Überlebenszeit zu überprüfen, dann weisen Personen der Kategorien b und c deutlich kürzere Überlebenszeiten auf. Diese Patienten lebten also signifikant kürzer als systemisch therapierte Patienten.

- Kategorie b (n = 47): RR = 4,32 (95%-CI: 2,68–6,70) p = 0,0001
- Kategorie c (n = 18): RR = 14,99 (95%-CI: 7,61–29,51) p = 0,0001

Wieder waren alle anderen Merkmale in der multivariaten Betrachtung ohne Einfluss auf die Überlebenszeit (p >0,05).

3.8 Randbereiche der Überlebenszeiten

In den Randbereichen der Überlebenszeiten wurden jeweils 13 Patienten (10 Prozent) hinsichtlich ihres Primärtumorleidens, des Alters, des Geschlechts, Angaben zum Karnofsky-Index, der Art der Therapie sowie des Ansprechens auf die Therapie betrachtet.

3.8.1 Kurzzeitüberleben

Der Zeitraum zwischen der Diagnose der Meningeosis neoplastica und Sterbedatum (n = 10) bzw. dem letzten Kontakt (zensierte Fälle n = 3) lag zwischen null und acht Tagen mit einem Median von 4,0 (Mittelwert = 4,2) Tagen.

Es ergab sich folgende Verteilung der insgesamt 13 Patienten (neun Frauen und vier Männer) auf die Primärtumoren: Fünf Mammakarzinom-Patientinnen, zwei Patienten mit Bronchialkarzinom, eine Patientin mit einem malignen Melanom, eine Patientin mit einem hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphom, ein Patient mit einer Akuten Myeloischen Leukämie und ein Patient mit einem Medulloblastom, eine Patientin mit einem multiplen Myelom und ein Patient mit einem unbekanntem Primärtumor.

Das Alter der Patienten lag zwischen 28 und 71 Jahren (Median = 54,7, Mittelwert = 53,4). Nur bei zwei Patienten konnte der Karnofsky-Index aus den Krankenakten entnommen werden, dieser lag bei einem Patienten bei 50 Prozent und bei dem anderen Patienten bei 70 Prozent.

Sechs Patienten erhielten nach Diagnose der Meningeosis neoplastica ausschließlich supportive Maßnahmen, fünf Patienten eine intrathekale Chemotherapie und ein Patient eine Kombination aus einer systemischen und einer intrathekalen Chemotherapie. Bei einem Patienten war die Art der Therapie nicht evaluierbar.

Von den insgesamt 13 Patienten war nur bei einem Patienten ein zytologischer Befund nach Therapiebeginn ermittelbar. In dieser Untersuchung konnten keine malignen Zellen mehr nachgewiesen werden. Zum Zeitpunkt der Diagnose der Meningeosis neoplastica war bei allen 13 Patienten die Zytologie positiv gewesen.

3.8.2 Langzeitüberleben

Von den insgesamt 13 Patienten (sieben Frauen und sechs Männer) war bei einem Patienten das Sterbedatum nicht ermittelbar (ein zensierter Fall). Der Zeitraum zwischen der Diagnose der Meningeosis neoplastica und dem Datum des Versterbens oder des letzten Kontaktes lag zwischen 10,0 und 58,2 Monaten (Median = 20,5, Mittelwert = 25,9).

Der Primärtumor war bei fünf Patientinnen ein Mammakarzinom, bei drei Patienten ein hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom, bei zwei Patienten eine Akute Lymphatische Leukämie, bei einem Patienten ein primitiver neuroektodermaler Tumor und bei zwei Patienten eine Chronisch Myeloische Leukämie.

Die Altersverteilung lag zwischen 19 und 70 Jahren (Median = 54,2, Mittelwert = 49,6).

Bei fünf Patienten war der Karnofsky-Index zu Therapiebeginn ermittelbar, die Werte lagen zwischen 40 und 100 Prozent (Median = 50 Prozent, Mittelwert = 60 Prozent).

Sieben Patienten erhielten nach Diagnose der Meningeosis neoplastica eine Kombination aus systemischer und intrathekaler Chemotherapie, ein Patient eine Kombination aus einer systemischen Chemotherapie und einer Radiotherapie und fünf Patienten erhielten systemische und intrathekale Chemotherapie und Radiotherapie in Kombination.

Bei 12 von insgesamt 13 Patienten war ein zytologischer Befund nach Therapiebeginn ermittelbar. Acht Patienten zeigten ein Ansprechen auf die Therapie anhand eines negativen zytologischen Befundes, bei vier Patienten wurden weiterhin maligne Zellen nachgewiesen.

Vom Gesamtkollektiv (n = 135) waren nach einem Jahr noch 7,4 Prozent, nach 2 Jahren noch 4,4 Prozent der Patienten am Leben.

Tabelle 3.2: Langzeitüberleben

	Langzeitüberleben > 12 Monate (Anzahl der Patienten)	Langzeitüberleben > 24 Monate (Anzahl der Patienten)
Gesamt	10	6
Mammakarzinom	3	1
hochmalignes NHL	2	1
ALL	2	2
andere Tumoren	3	2
systemische + ITC	6	3
systemische + ITC + Radiotherapie	4	3

4 Diskussion

4.1 Primärtumoren

In der Verteilung der Fälle von Meningeosis neoplastica auf die Primärtumoren stimmt die vorliegende Studie am UKE gut mit vorausgegangenen Untersuchungen überein (Tabelle 4.1) [4,10,13,20,25,27,29,30,33,42,46,48,49,51,53].

Tabelle 4.1: Verteilung von Primärtumoren bei Patienten mit Meningeosis neoplastica in der eigenen Studie im Vergleich zu anderen Untersuchungen

	Gesamt	Mamma- karzinom	Bronchial- karzinom	Melanom	Lymphom	Andere Tumoren
Theodore/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
Grant et al. 1994	36	13	14	3		6
Siegel et al. 1994	31	10			13	8
Bokstein et al. 1998	104	63	16			25
Collie et al. 1999	41	27	2		7	5
Kim et al. 2003	55	13	33			9
Herrlinger et al. 2004	155	30	20	21	29	55
Chamberlain et al. 2006	27	5	8	4	4	6
Eigene Studie	135	43	14	3	41	34

Bei den soliden Tumoren ist das Mammakarzinom in dieser Studie, wie auch in 11 von 15 Vergleichsstudien, für die meisten Fälle von Meningeosis neoplastica verantwortlich. Von den Patienten mit nicht soliden Primärtumoren, die im Verlauf ihrer Erkrankung eine Meningeosis neoplastica entwickeln, bilden in allen Studien mit Einschluss hämatologisch- onkologischer Patienten Lymphompatienten die größte Gruppe.

4.2 Alter und Geschlecht

Eine Meningeosis neoplastica kann in Abhängigkeit vom Erkrankungsgipfel des zu Grunde liegenden Primärtumorleidens in jedem Lebensalter auftreten.

In den Vergleichsstudien lag das Patientenalter zwischen 11 und 87 Jahren (Median zwischen 48 und 58 Jahren) (Referenz siehe Tabelle 4.1., bis auf Studien von Theodore/Gendelman 1981 sowie Grant et al. 1994, da keine Angabe zum Altersmedian gemacht wurden [25,49]), was weitgehend den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung (Altersmedian: 54,5) entspricht.

Da es sich bei fast allen Patienten dieser Studie um Erwachsene handelt und dies auch für die meisten Patienten der anderen Studien gilt, könnte es sein, dass der Altersdurchschnitt für Meningeosispatienten eigentlich niedriger ist, weil Daten pädiatrischer Patienten nicht berücksichtigt werden.

Frauen waren in der vorliegenden Analyse häufiger an einer Meningeosis neoplastica erkrankt als Männer, was sich mit dem Durchschnitt der anderen zum Vergleich herangezogenen Studien deckt. In diesen Studien waren von insgesamt 596 an Meningeosis neoplastica erkrankten Patienten 59 Prozent Frauen und 41 Prozent Männer (Referenz siehe Tabelle 4.1., bis auf Studien von Theodore/Gendelman 1981, Grant et al. 1994, Bokstein et al. 1998, da die Angaben zum Geschlecht nicht ausreichend waren [4,25,49]). Das Überwiegen des weiblichen Geschlechts erklärt sich vermutlich unter anderem durch die hohe Inzidenz von Mammakarzinomen, denen der Hauptanteil von Meningeosis neoplastica Fällen geschuldet ist [8].

4.3 Tumorausdehnung

Die Anzahl der Patienten mit zusätzlichen Metastasen differiert in den verschiedenen Studien. So wurden in der vorliegenden Untersuchung bei 86 Prozent der Subgruppe der Patienten mit soliden Primärtumoren systemische Metastasen diagnostiziert, 34 Prozent litten zusätzlich an soliden Metastasen des Zentralnervensystems. Wasserstrom et al. dagegen fanden bei 64 Prozent der Patienten des von ihnen untersuchten Kollektivs Metastasen außerhalb des Zentralnervensystems und nur bei 18 Prozent der Patienten zusätzlich parenchymale Hirnmetastasen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist der vergleichsweise hohe Anteil sehr kranker Patienten (13 Prozent erhielten nur supportive Maßnahmen) in der vorliegenden

Studie, während bei Wasserstrom et al. terminal erkrankte Patienten von der Untersuchung ausgeschlossen waren [53]. Bei Herrlinger et al. fanden sich bei 50 Prozent der Patienten mit soliden Tumoren zusätzlich parenchymale Hirnmetastasen [29]. Im Vergleich zur vorliegenden Studie umfasste diese Untersuchung allerdings einen höheren Anteil an Patienten mit malignem Melanom. Dieser Tumor zeigt mit einer Inzidenz von ca. 65 Prozent unter den soliden Tumoren die relativ größte Neigung zur frühen Metastasierung in das Zentralnervensystem [1]. Insgesamt lässt sich feststellen, dass eine Meningeosis neoplastica in der Regel in einem fortgeschrittenen Stadium einer Tumorerkrankung auftritt und deshalb meistens zusätzlich andere Metastasen vorhanden sind. Die Neuro-Onkologische Arbeitsgemeinschaft und die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie gehen in ihrer Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Meningeosis neoplastica aus dem Jahr 2005 davon aus, dass bei zwei Drittel aller Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose des leptomeningealen Tumorzellbefalls zusätzlich extrazerebrale Metastasen, bei 40 Prozent parenchymatöse Hirnmetastasen und bei 15 Prozent spinale epidurale Metastasen bestehen [36]. Das entspricht ziemlich genau den hier ermittelten Zahlen.

4.4 Klinische Befunde

Um den Erfolg der Therapie anhand von Parametern zu messen, die Rückschlüsse auf die Lebensqualität der Patienten zulassen, wurden in der vorliegenden Untersuchung vor und nach Therapiebeginn erhobene Befunde (Karnofsky-Index, Angaben über Schmerzen, neurologische Befunde) miteinander verglichen. Hierbei ergaben sich die für retrospektive Studien typischen Schwierigkeiten. So fehlten z.B. bei über der Hälfte der Patienten im stationären Aufnahmebogen Angaben zum Karnofsky-Index. Außerdem war eine Unterscheidung zwischen nicht vorhandenen und nicht dokumentierten pathologischen Befunden im Nachhinein nicht möglich.

Von den Patienten mit evaluierbarem Karnofsky-Index hatten in dieser Studie wie auch bei Giannone et al. zu Therapiebeginn weit über die Hälfte der Patienten Werte unter 80 Prozent [20]. Im Verlauf der Therapie verbesserte sich bei 4 von 27 der dokumentierten Patienten der Karnofsky-Index. Statistisch war die Verbesserung der Indices nicht signifikant. Im Sinne einer Konsolidierung der Leistungsfähigkeit der Patienten unter der Therapie kann dieses Ergebnis jedoch als Therapieerfolg gewertet werden.

In den Vergleichsuntersuchungen wird zumeist die Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Karnofsky-Index der Patienten vor Therapiebeginn untersucht (siehe unten), Daten zum Verlauf der Werte unter der Therapie waren in anderen Studien nicht zu finden.

Ebenso gibt es diesen anderen Studien keine beschriebenen Verläufe der Patientenangaben über Schmerzen vor und während der Therapie. In der vorliegenden Studie hatte sich die Zahl der schmerzfreien Patienten nach Beginn der Therapie um 8 Prozent gesteigert, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Größere Fallzahlen könnten hier möglicherweise deutlichere Ergebnisse bringen.

Unter den neurologischen Symptomen wurden hier in abnehmender Häufigkeit folgende Befunde erhoben: Radikuläre Symptome, Hirndrucksymptomatik, Hirnnervenpareesen. Das entspricht den Angaben von Chamberlain, der in seinem Artikel aus dem Jahr 2006 die neurologischen Untersuchungsergebnisse von acht Studien (unter anderem Wasserstrom et al. 1982 und Theodore/Gendelman 1981 [49,53]) zusammenfasst. Chamberlain fand bei 62 Prozent der Patienten spinale Symptome, bei 50 Prozent zerebrale Symptome und bei 39–41 Prozent eine Beteiligung der Hirnnerven. Im Patientenkollektiv des UKE wurde häufiger als bei Chamberlain Schwindel geäußert (14 Prozent versus 4–6 Prozent) [9]. Die Gründe hierfür sind gerade bei einem so subjektiven Symptom wie Schwindel nur schwer zu fassen.

Die Auswertung des Verlaufs der vorhandenen neurologischen Defizite nach Therapiebeginn zeigte, dass sich die pathologischen Befunde nicht signifikant änderten. Bis auf radikuläre Symptome, die nach Beginn der Therapie in gleicher Anzahl vorhanden waren, zeichnete sich bei den anderen neurologischen Befunden lediglich eine graduelle Verbesserung im Verlauf der Therapie ab.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass der Erfolg der Therapie neben der Verlängerung der Überlebenszeit vor allem in der Stabilisierung des neurologischen Status besteht und bestätigen, dass vorhandene Defekte nur äußerst selten durch die Therapie verbessert werden können und vorhandene Schmerzen und andere neurologische Symptome häufig trotz Therapie persistieren [9,15].

4.5 Überlebenszeiten

Die Überlebenszeit ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung einer erfolgreichen Therapie von Patienten mit Meningeosis neoplastica [4].

Die mediane Überlebenszeit des Gesamtkollektivs in der vorliegenden Studie für den Zeitraum von der Diagnose der Meningeosis neoplastica bis zum Versterben oder dem letzten Kontakt mit dem Patienten ist mit 2,5 Monaten mit den Ergebnissen vorausgegangener Studien (1,8–5,8 Monate) vergleichbar [4,13,27,29,30,53]. Betrachtet man nur die therapierten Patienten, liegt der Median des Überlebens bei 3,0 Monaten.

Unterschiede in den medianen Überlebenszeiten der einzelnen Studien sind vermutlich in erster Linie durch die Zusammensetzung der jeweils untersuchten Patientenkollektive bedingt.

So waren z.B. in der Studie von Wasserstrom et al. Patienten mit terminalem Erkrankungsstadium von der Untersuchung ausgeschlossen, was unter anderem eine Erklärung für die in dieser Studie höchste mediane Überlebenszeit (OS 5,8 Monate) unter den Vergleichsuntersuchungen sein könnte [53]. Dagegen war der Anteil an Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium und Patienten, die lediglich supportive Maßnahmen erhalten hatten, in dem hier dokumentierten Patientenkollektiv vergleichsweise hoch.

Auch das Studiendesign ist für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse von Bedeutung. In den zitierten prospektiven Studien wurden nur Daten von Patienten erhoben, die bestimmte Therapien erhalten hatten (siehe Tabelle 4.3). So betrachten zwei prospektive randomisierte Untersuchungen von Hitchins et al. und Grossman et al. ausschließlich Patienten, bei denen eine intrathekale Chemotherapie Teil der Therapie gewesen war [30, 27].

Zudem unterscheiden sich die Patientenkollektive in der Verteilung der Patienten auf die Primärtumorerkrankungen. Das kann zu Differenzen bei der Überlebenszeit führen, da z.B. Patienten mit chemosensiblen Tumoren, wie Leukämien, Lymphomen und Mammakarzinom besser auf die Therapie ansprechen und länger überleben [46]. Hitchins et al. beobachteten die kürzeste mediane Überlebenszeit (OS 1,8 Monate). Ursächlich ist wahrscheinlich der im Vergleich zu anderen Studien geringe Anteil der Patientinnen mit Mammakarzinom. Patientinnen dieser Subgruppe lebten bei Hitchins et al., wie in der vorliegenden Untersuchung und in Vergleichstudien [29,27] länger als der Durchschnitt des

Gesamtkollektivs. Darin kommt wie oben bereits erwähnt zum Ausdruck, dass das Mammakarzinom gegenüber nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen und malignen Melanomen chemotherapiesensibler ist [3].

Unter den retrospektiven Studien liegt bei Collie et al. die mediane Überlebenszeit des Gesamtkollektivs mit 2,1 Monaten etwas unter dem in der vorliegenden Studie errechneten Wert [13]. Bei Herrlinger et al. weist das untersuchte Gesamtkollektiv eine mediane Überlebenszeit von 4,8 Monaten auf, nach eigener Aussage unter anderem bedingt durch die hohe Anzahl zensierter Fälle (37 Prozent), was in der Kaplan-Meier Analyse zu einer Überschätzung der Überlebenszeit führen kann [29].

4.6 Einfluss verschiedener Faktoren auf die Überlebenszeit

In dem Versuch, Patienten mit Meningeosis neoplastica in verschiedene Risikogruppen bezüglich der Überlebenszeit einzuteilen, wurden in der Literatur unterschiedlichste Faktoren in ihrem Einfluss auf die Überlebenszeit überprüft. Ziel ist es meist zu klären, welche Patienten von aggressiven Therapieregimen profitieren und welche am besten nur supportiv zu behandeln sind, um in der Folge die therapeutische Entscheidung zu erleichtern [40]. Da die Faktoren sich jedoch in ihrem Effekt teilweise überlagern, ist die Bewertung ihrer prognostischen Bedeutung in univariaten Betrachtungen nur bedingt möglich.

Die mediane Überlebenszeit der Patienten war in dieser Untersuchung sowie auch bei Herrlinger et al. in der univariaten Analyse abhängig von der **Primärtumorerkrankung** ($p = 0,001$) [29].

Die medianen Überlebenszeiten der größten Subgruppen der Patienten mit Mammakarzinom und malignem Lymphom, lagen hier jeweils über der medianen Überlebenszeit des Gesamtkollektivs, die mediane Überlebenszeit der Subgruppe der Patienten mit Bronchialkarzinom deutlich darunter. Dies entspricht den Beobachtungen von Herrlinger et al. und Wasserstrom et al. (ohne Lymphompatienten) [29,53]. Auch bei Grossman et al. fand sich in etwa dieses Verhältnis, wobei die mediane Überlebenszeit der Mammakarzinompatientinnen ungefähr der medianen Überlebenszeit des Gesamtkollektivs entsprach [27].

Am längsten überlebten in der vorliegenden Studie die beiden Patienten mit niedrigmalignem Non-Hodgkin-Lymphom. Die medianen Überlebenszeiten der Mammakarzinompatientinnen (OS 3,1 Monate) und der Patienten mit hochmalignem Non-Hodgkin-Lymphom (OS 3,0 Monate) liegen im Rahmen der medianen Überlebenszeiten anderer Studien für diese Primärtumoren:

- OS Mammakarzinompatientinnen: 2,1–3,7 Monate [27,32,39,42,43]
- OS Lymphompatienten: 2,1–6 Monate [22,27,42]

Die mediane Überlebenszeit von Bronchialkarzinompatienten liegt mit 0,8 Monaten etwas unter der Überlebenszeit in anderen Studien (OS 0,9–5,5 Monate) [27,29,30,33,48]. Diese Beobachtung könnte durch den hohen Anteil der lediglich supportiv behandelten Bronchialkarzinompatienten (29 Prozent) erklärt werden.

Der Einfluss der Primärtumorerkrankung auf die Überlebenszeit erwies sich in der multivariaten Auswertung aller Faktoren, die univariat einen p-Wert $<0,05$ gehabt hatten, als nicht signifikant ($p = 0,96$).

Das **Alter** und der **Karnofsky-Index** der Patienten werden häufig als Kriterien für die Einteilung der Patienten in Prognosegruppen verwendet. So sind nach Chamberlain Patienten mit einer Lebenserwartung unter drei Monaten und einem Karnofsky-Index <60 Prozent bevorzugt einer ausschließlich unterstützenden als einer aggressiven Therapie zuzuführen [9,11]. In der univariaten Betrachtung hatten Patienten dieses Kollektivs mit einem Karnofsky-Index ≤ 70 Prozent bei Therapiebeginn eine um 2,6 Monate schlechtere Lebenserwartung im Vergleich zu Patienten mit einem Karnofsky-Index >70 Prozent ($p = 0,051$). Glantz et al. stratifizierten die untersuchten Gruppen ihrer randomisierten Studie aufgrund der möglichen prognostischen Bedeutung von Alter und Karnofsky-Index nach diesen Faktoren [23].

Hier wie bei Herrlinger et al. (Alter >60 Jahre) beeinflusste in der univariaten Auswertung ein höheres Lebensalter (>50 Jahre) die mediane Überlebenszeit negativ ($p = 0,009$) [29].

In der multivariaten Analyse dieser Daten zeigten Patientenalter ($p = 0,16$) wie bei Herrlinger et al. und Karnofsky-Index ($p = 0,86$) keinen signifikanten Einfluss auf die mediane Überlebenszeit.

Im Gegensatz zu Herrlinger et al. fand sich, wie bei Waki et al., in der univariaten Analyse ein wesentlicher Einfluss der **Zeitspanne zwischen der Diagnose des Primärtumors und der**

Diagnose der Meningeosis neoplastica ($p = 0,029$) auf die Überlebenszeit [29,52]. Patienten, bei denen mehr als ein Jahr zwischen der Primärtumorerkrankung und dem Nachweis eines meningealen Befalls durch Tumorzellen gelegen hatte, lebten im Median einen Monat länger als Patienten mit einer kürzeren Zeitspanne zwischen diesen Ereignissen. In der multivariaten Auswertung ließ sich dieser Effekt jedoch hier nicht bestätigen ($p = 0,11$).

Insgesamt stimmten die errechneten Werte für die Zeit zwischen der Diagnose des zu Grunde liegenden Tumorleidens und dem Nachweis eines meningealen Befalls durch maligne Zellen mit den in der Literatur angegebenen Zeiten überein:

Für das Gesamtkollektiv ergab sich eine Zeitspanne von etwa einem Jahr, vergleichbar mit den Studien von Herrlinger et al. (12 Monate) und Hitchins et al. (11,2 Monate) [30, 29]. Collie et al. geben eine mediane Zeit bis zur Diagnose der Meningeosis neoplastica von 27,6 Monaten an [13], möglicherweise weil 66 Prozent der Patienten des untersuchten Kollektivs an einem Mammakarzinom erkrankt waren. In der vorliegenden Studie und in Vergleichstudien war die Zeitspanne zwischen Primärtumordiagnose und Diagnose des leptomeningealen Tumorzellbefalls (34–45 Monate) bei Mammakarzinompatientinnen deutlich länger als beim Durchschnitt des Gesamtkollektivs [29,46,49]. Für Lymphompatienten (5–17 Monate) und Bronchialkarzinompatienten (7–8 Monate) lagen die Werte sowohl hier als auch bei Herrlinger et al. unter denen für das Gesamtkollektiv [29,46].

Ein für die mediane Überlebenszeit ebenfalls relevantes Merkmal war in der univariaten Auswertung das **Ansprechen auf die Therapie**, gemessen am liquorzytologischen Befund ($p = 0,0101$). Wie bereits beschrieben wurde, wird in der vorliegenden Studie und auch bei Herrlinger et al. ein negativer zytologischer Befund in zumindest einer Untersuchung nach Therapiebeginn, bei zuvor erfolgtem Nachweis maligner Zellen, als positive Therapieantwort gewertet. Glantz et al. fanden in ihrer randomisierten Untersuchung bei den gleichen Kriterien für ein Ansprechen auf die Therapie ebenfalls einen signifikanten Einfluss des zytologischen Therapieansprechens ($p = 0,004$) auf die mediane Überlebenszeit.

48 Prozent der Patienten sprachen positiv auf die Therapie an, im Vergleich dazu waren es bei Herrlinger et al. 34 Prozent und bei Glantz et al. 25 Prozent [29,23].

Da das Ansprechen auf die Therapie jedoch von verschiedenen Faktoren – unter anderem von dem zu Grunde liegenden Tumorleiden – abhängt und die Kriterien für eine Reaktion auf die Therapie sich in anderen Untersuchungen von den erwähnten Studien zum Teil unterscheiden, sind die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar [4,30]. Pace und Fabi beschreiben die geringe

Korrelation zwischen liquorzytologischem Befund und klinischem Verlauf der Erkrankung. Sie machen außerdem anhand verschiedener Studien darauf aufmerksam, dass die mediane Überlebenszeit von einer Verbesserung des Liquorbefundes unabhängig ist und weisen darauf hin, dass der neurologische Status möglicherweise ein besserer Parameter zur Beurteilung der Therapieeffizienz sein könnte [40].

In der multivariaten Betrachtung der Ergebnisse der vorliegenden Studie ließ sich wie auch bei den anderen Faktoren nicht bestätigen, dass ein Ansprechen auf die Therapie die mediane Überlebenszeit beeinflusste.

Univariat betrachtet waren folgende Faktoren ohne signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit des Patientenkollektivs des UKE:

- **das Geschlecht** der Patienten ($p = 0,608$). Es spielte auch in keiner der Vergleichsuntersuchungen eine Rolle (Referenz siehe Tabelle 4.1.)
- die Ausprägungen des **zytologischen Befundes** bei Diagnosestellung ($p = 0,283$) (siehe auch Herrlinger et al. [29])
- **zusätzliche Metastasen** bei Diagnose der Meningeosis neoplastica ($p = 0,455$); diese waren auch bei Herrlinger et al. (hier nur zusätzliche solide Hirnmetastasen) nicht relevant [29].
- die **Primärtumorgruppe** (solides oder nicht solides Primärtumorleiden; $p = 0,175$)
- die **Linie der systemischen Chemotherapie** (Erst- oder Zweitlinientherapie; $p = 0,964$)

Auch die **Art der intrathekalen Chemotherapie** (MTX allein oder MTX in Kombination mit Ara-C ($p = 0,656$)) und die **Form der Radiotherapie** (Bestrahlung von Teilen des Zentralnervensystems oder der gesamten Neuroachse ($p = 0,263$)) waren nicht relevant. Diese Faktoren werden im Folgenden noch ausführlicher diskutiert.

4.7 Art der Therapie

Die Art der Therapie hatte in der univariaten Analyse einen wesentlichen Einfluss ($p = 0,0001$) auf das Überleben und stellte sich in der multivariaten Betrachtung als der einzige signifikante Faktor für die Überlebenszeit heraus. Es zeigten sich z.B. deutliche Unterschiede

in den Überlebenszeiten zwischen den therapierten und den lediglich supportiv behandelten Patienten.

Es ergaben sich fünf zum Vergleich ausreichend grosse Gruppen (mindestens zehn Patienten mit bekanntem Sterbedatum):

- Patienten, die eine Kombination aus allen drei Therapiemodalitäten – aus systemischer und intrathekaler Chemotherapie und Radiotherapie – erhalten hatten, überlebten in der univariaten Betrachtung am längsten (OS 5,8 Monate).
- Vergleichbar war das Ergebnis für Patienten, die mit einer Kombination aus systemischer und intrathekaler Chemotherapie therapiert worden waren (OS 5,6 Monate).
- Deutlich kürzer waren die medianen Überlebenszeiten von Patienten, die eine intrathekale Chemotherapie in Kombination mit einer Radiotherapie erhalten hatten (OS 2,0 Monate),
- sowie bei Patienten, bei denen ausschließlich eine intrathekale Chemotherapie appliziert worden war (OS 1,4 Monate).
- Patienten mit lediglich supportiven Maßnahmen hatten erwartungsgemäß die kürzeste Überlebenszeit (OS 0,5 Monate).

Zum Vergleich sind in Tabelle 4.2. die Überlebenszeiten unter verschiedenen Therapien aus anderen Studien nach Thiel/Gleissner [50] zusammengefasst.

Tabelle 4.2: Überlebenszeiten bei Meningeosis neoplastica unter verschiedenen Therapien (nach Thiel/Gleissner [50])

Therapieart	Anzahl der Patienten	OS (Monate)
keine	53	0,2-2,1
systemische Chemotherapie	21	bis 13,8
ITC	290	1,6-6,0
Radiotherapie	59	1,6-3,0
systemische + ITC	67	1,6-3,2
systemische Chemotherapie + Radiotherapie	70	12-30
ITC + Radiotherapie	336	0,9-4,1
systemische + ITC + Radiotherapie	95	1,6-3,9

4.7.1 Radiotherapie

Die Gruppen mit einer alleinigen Radiotherapie und mit einer kombinierten Radio- und systemischen Chemotherapie waren mit je zwei Patienten für Vergleiche zu klein.

In der univariaten Betrachtung liegen die medianen Überlebenszeiten für diese Patienten mit 1,8 Monaten im Bereich der anderen Patientengruppen, die eine Monotherapie (nur systemische Chemotherapie, nur intrathekale Chemotherapie) erhielten, und damit auch unter der medianen Überlebenszeit des Gesamtkollektivs.

Der Unterschied in der medianen Überlebenszeit von Patienten, die eine Bestrahlung der gesamten Neuroachse erhalten hatten, (OS 3,8 Monate) gegenüber Patienten mit Teilbestrahlungen des Zentralnervensystems (OS 3,0 Monate) war in der univariaten Betrachtung nicht signifikant. In der Literatur gibt es zu dieser Frage keine Vergleichsuntersuchungen. Ob z.B. ein längeres Überleben die vermehrte zu erwartende Toxizität [36] rechtfertigt, können nur prospektive Studien zeigen.

Immer wieder wird der positive Einfluss der begrenzten Radiotherapie auf die Lebensqualität bei lokal ausgeprägten Tumoren durch eine Linderung von neurologischen Symptomen beschrieben [31], ein lebensverlängernder Effekt bleibt jedoch fraglich [43].

4.7.2 Systemische Chemotherapie

In dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie ergab sich bei univariater Betrachtung für Patienten, die eine systemische Chemotherapie erhalten hatten, gegenüber Patienten ohne systemische Chemotherapie ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit (5,6 versus 1,7 Monate, $p = 0,0001$). Dies entspricht den Ergebnissen der ebenfalls retrospektiven Untersuchungen von Herrlinger et al. an Patienten mit unterschiedlichen Primärtumoren ($n = 42$, $p = 0,005$) sowie von Rudnicka et al. an Mammakarzinompatientinnen ($n = 41$, $p = 0,001$), die eine systemischen Chemotherapie erhalten hatten [29,43]. Dabei waren Patienten des UKE, die eine systemische Chemotherapie bekommen hatten, nicht von Anfang an gesünder, wie die Verteilung von systemischer Chemotherapie auf die Patienten stratifiziert nach Karnofsky-Index im exakten Test nach Fischer zeigt ($p = 0,07$). Die Anzahl der Patienten, die ausschließlich eine systemische Chemotherapie erhalten hatten ($n = 4$), ist zu klein, um einen

Vergleich mit anderen Therapiegruppen anzustellen und bei anderen Autoren als Gruppe nicht extra aufgeführt.

Glantz et al. verglichen eine systemische Hochdosis Methotrexat-Therapie (8 g/m² über 4h) (OS 13,8 Monate) mit einer intrathekalen Applikation von Methotrexat (OS 2,3 Monate) und fanden einen signifikanten Unterschied (p = 0,003) in den medianen Überlebenszeiten zugunsten der systemisch behandelten Patienten [21].

Die Ergebnisse der retrospektiven Studie von Lassman et al. an 32 Patienten bestätigen die lebensverlängernde Wirkung einer systemischen Hochdosistherapie mit Methotrexat (3,5 g/m²) in der Therapie der Meningeosis neoplastica [34]. Auch im Patientenkollektiv des UKE kam unter anderem eine Hochdosis Therapie mit Methotrexat (>1 g/m²) zur Anwendung.

Die multivariate Cox-Regressionsanalyse ergab für Patienten der vorliegenden Studie, bei denen eine systemische Chemotherapie Bestandteil der Therapie gewesen war, einen signifikanten Überlebensvorteil (RR = 4,32 (95%-CI: 2,68–6,70) p = 0,0001) gegenüber Patienten mit anderen Therapien oder lediglich supportiven Maßnahmen (RR 14,99 (95%-CI: 7,61–29,51) (p = 0,0001). Das stimmt auch in der multivariaten Betrachtung mit den Ergebnissen der Untersuchungen von Herrlinger et al. (p = 0,02) und Rudnicka et al. (p <0,001) überein [29,43].

Die Wirksamkeit der systemische Therapie, auch wenn nicht speziell liquorgängige Medikamente gegeben werden, erklärt sich möglicherweise durch tumorassoziierte Veränderungen der Blut-Liquor Schranke. Neue Daten zeigen, dass der in Tumorzellen produzierte Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) – ein Wachstumsfaktor der Angiogenese – die Endozytose des endothelialen Zelladhäsionsmoleküls VE-Cadherin fördert. Dies führt zur Zerstörung der endothelialen Barrierefunktion und erhöht die Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke [54]. Siegal et al. wiesen schon 1987 Veränderungen der Blut-Liquor-Schranke durch experimentell erzeugte Meningeosis carcinomatosa in Untersuchungen an Mäusen nach. Nach intravenöser Adriamycingabe war die Konzentration von Adriamycin im Gehirn, 7–14 Tage nach subarachnoidaler Inokulation von Tumorzellen, verglichen mit der tumorfreien Kontrollgruppe deutlich erhöht (p <0,05) [45].

Bei aller Vorsicht in der Interpretation retrospektiver Daten heben die Ergebnisse die Bedeutung einer systemischen Chemotherapie in der Therapie der Meningeosis neoplastica hervor. Die Wirksamkeit der systemischen Chemotherapie in diesem Zusammenhang ist mittlerweile durch mehrere Studien belegt [29,46].

4.7.3 Intrathekale Chemotherapie

Fast alle der im Universitätskrankenhaus Eppendorf behandelten Patienten erhielten eine intrathekale Chemotherapie, zum größten Teil in Kombination mit anderen Therapiemodalitäten. Am häufigsten wurde mit Methotrexat plus Dexamethason oder einer Kombination aus Methotrexat und Cytosin-Arabinosid plus Dexamethason behandelt. In der univariaten Analyse nach Kaplan-Meier war der Unterschied zwischen diesen beiden Therapien hinsichtlich der Überlebenszeit im Beobachtungszeitraum nicht relevant ($p = 0,656$).

Patienten, die eine alleinige intrathekale Chemotherapie ($RR = 5,06$ (95%-CI: 2,80–9,14) $p = 0,0001$) oder eine intrathekale Chemotherapie in Kombination mit einer Radiotherapie ($RR = 2,94$ (95%-CI 1,52–5,72) $p = 0,001$) erhalten hatten, lebten in der multivariaten Betrachtung kürzer als die Vergleichsgruppen – Patienten, die mit einer Kombination aus systemischer und intrathekaler Chemotherapie oder anderen Therapien behandelt worden waren. Da bei insgesamt 112 am Universitätskrankenhaus Eppendorf behandelten Patienten in 104 Fällen eine intrathekale Chemotherapie angewandt wurde, ließ sich ein Vergleich von Patienten mit versus Patienten ohne intrathekale Chemotherapie nicht anstellen. In der Untersuchung von Herrlinger et al. hatte die Gabe einer intrathekalen Chemotherapie im Vergleich mit Patienten ohne intrathekale Chemotherapie in der univariaten Analyse keine prognostische Bedeutung, in der Subgruppe der soliden Tumoren jedoch, wie auch bei Waki et al. in einer Untersuchung an 31 Patienten mit soliden Primärtumoren, eine lebensverlängernde Wirkung [29,52]. Bei Rudnicka et al. fand sich in einer Untersuchung an Patientinnen mit Mammakarzinom ($n = 67$) für die intrathekale Chemotherapie und unabhängig davon auch für die systemische Chemotherapie eine signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit gegenüber anderen Therapiemodalitäten [43].

Der Nutzen der intrathekalen Chemotherapie wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Zwei randomisierte Studien stellen die Rolle der intrathekalen Chemotherapie für die Therapie der Meningeosis neoplastica insgesamt in Frage:

Bokstein et al. 1998 fanden bei Patienten mit soliden Tumoren, dass der Verzicht auf eine intrathekale Chemotherapie bei Meningeosis neoplastica die Ansprechrate auf die Therapie nicht veränderte, das mediane Überleben nicht verlängerte und das Langzeitüberleben nicht

beeinflusste. Ohne intrathekale Chemotherapie traten jedoch signifikant weniger frühe und späte therapieassoziierten Komplikationen auf [4].

Auch in der Untersuchung von Boogerd et al. 2004 an Mammakarzinompatientinnen brachte die zusätzliche Applikation einer intrathekalen Chemotherapie weder einen Überlebensvorteil noch verbesserte sie den neurologischen Status gegenüber den anderen Therapien. Dagegen war sie mit einem signifikant erhöhten Risiko für neurotoxische unerwünschte Wirkungen assoziiert [6].

Die Ergebnisse der Studie von Orlando et al. ergeben die Zweifel am Nutzen der intrathekalen Chemotherapie. Sie fanden in ihrem Patientenkollektiv keine objektivierbare Antwort auf die Therapie und keine Linderung der klinischen Symptomatik durch diese Behandlung [39].

Zu den medianen Überlebenszeiten unter einer intrathekalen Chemotherapie in verschiedenen randomisierten Studien siehe auch Tabelle 4.3 [4,6,22,23,27,30,33,38].

Tabelle 4.3: Medianes Überleben unter intrathekaler Chemotherapie in verschiedenen randomisierten Studien im Vergleich zur vorliegenden retrospektiven Studie

	Primärtumor	Therapie	n	OS (Monate)
Ongerboer de Visser et al. 1983	Mammakarzinom	ITC	19	6
		ITC + Radioth.	6	1
		Keine Therapie	8	2
Hitchins et al. 1987	Verschiedene Tumoren	ITC (MTX) (z.T. zusätzl. andere Therapien)	23	2,8
		ITC (MTX, Ara-C) (z.T. zusätzl. andere Therapien)	20	1,6
Grossman et al. 1993	Verschiedene Tumoren	ITC (MTX) (z.T. zusätzl. andere Therapien)	28	3,6
		ITC (Thiotepa) (z.T. zusätzl. andere Therapien)	24	3,2
Bokstein et al. 1998	Solide Tumoren	Syst. + ITC + Radioth.	41	4
		Syst. Chemo +/Radioth.	38	4
Glantz et al. 1999	Lymphom	ITC (Ara-C) (z.T. zusätzl. syst. Chemo)	13	2,1
		ITC (DepoCyte®) (z.T. zusätzl. syst. Chemo)	14	3,3
Glantz et al. 1999	Solide Tumoren	ITC (MTX) (z.T. zusätzl. andere Therapien)	31	2,6
		ITC (DepoCyte®) (z.T. zusätzl. andere Therapien)	30	3,4
Kim et al. 2003	Solide Tumoren	ITC (MTX)	29	2,4
		ITC (MTX, Ara-C, Hydrokortison)	26	4,1
Boogerd et al. 2004	Mammakarzinom	ITC (unter anderem)	17	4,2
		Keine ITC (andere Therapien)	18	7,0
Eigene Studie	Verschiedene Tumoren	ITC (MTX) (z.T. zusätzl. andere Therapien)	46	3,3
		ITC (MTX, Ara-C) (z.T. zusätzl. andere Therapien)	51	3,1

Die beschriebenen klinischen Daten zum Nutzen einer kombinierten intrathekalen Chemotherapie in der Behandlung der Meningeosis neoplastica kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen:

In der randomisierten Studie von Hitchins et al. 1987 war die Kombination von Methotrexat und Cytosin-Arabinosid nicht wirksamer als Methotrexat allein. Die mediane Überlebenszeit war bei den Patienten mit Methotrexat um fünf Wochen länger, allerdings zeigte sich dieser Unterschied als nicht signifikant. Die meisten Patienten in dieser Studie erhielten zusätzlich intrathekal Hydrokortison [30].

In einer Pilotstudie von Nagakawa et al. mit 13 Patienten, die an einer Meningeosis carcinomatosa erkrankt waren, zeigte sich unter der intrathekalen Chemotherapie mit Methotrexat und Cytosin-Arabinosid eine nicht tolerierbare Toxizität im Vergleich zur intrathekalen Monotherapie mit ausschließlich Methotrexat [35].

Die Kombinationstherapie aus Methotrexat, Cytosin-Arabinosid und Thiotepa verursachte eine ausgeprägte Myelosuppression als häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung gegenüber der Vergleichsgruppe, die eine intrathekale Chemotherapie mit Methotrexat allein erhalten hatten [20]. Auch Stewart et al. fanden Hinweise auf die höhere Toxizität dieser Triple-Kombination plus Hydrokortison, ohne dass die mediane Überlebenszeit gegenüber Studien mit weniger intensiven Therapieregimen länger ausgefallen wäre [48]. Kim et al. dagegen fanden in ihrer randomisierten Untersuchung bei Patienten mit soliden Tumoren einen Vorteil der intrathekalen Kombinationstherapie mit Methotrexat, Cytosin-Arabinosid und Hydrokortison gegenüber ausschließlich Methotrexat. Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit der Kombinationstherapie war gegenüber den Patienten mit Methotrexat allein, ebenso wie die zytologische Ansprechrate auf die Therapie signifikant erhöht [33].

Bei sieben der im Universitätskrankenhaus Eppendorf behandelten Patienten wurde die intrathekale Therapie mit Methotrexat im Verlauf der Behandlung auf eine intrathekale Gabe von Thiotepa umgestellt, jedoch blieb dies ohne Effekt (Verringerung der Anzahl maligner Zellen im Liquor oder Änderung der neurologischen Befunde). Auch Grossman et al. 1993 fanden beim Vergleich von intrathekalem Methotrexat oder Thiotepa keinen Unterschied hinsichtlich des Tumoransprechens und des medianen Überlebens. Wirksamkeit und therapieassoziierte Toxizität der beiden Chemotherapeutika fielen ähnlich aus [27].

Wie in der Einleitung beschrieben, kann durch liposomale Verkapselung von Cytosin-Arabinosid die terminale intrathekale Halbwertszeit um das 40fache verlängert werden, so dass Cytosin-Arabinosid in dieser Depotform (DepoCyte®) nur einmal alle zwei Wochen gegeben werden muss. Das erhöht einerseits aufgrund der weniger intensiven Klinikanbindung die Lebensqualität der Patienten und entlastet andererseits das Klinikpersonal. DepoCyte® wurde im UKE-Kollektiv noch nicht eingesetzt. Nach Ergebnissen von Glantz et al. erhöht DepoCyte® bei einer Meningeosis neoplastica durch solide Tumoren gegenüber Methotrexat die Zeit bis zur neurologischen Progression signifikant. Die Therapieansprechraten sind ähnlich, DepoCyte® ist für die Patienten aber besser verträglich [23]. Bei Lymphompatienten erhöht DepoCyte® gegenüber Cytosin-Arabinosid die Ansprechrate auf die intrathekale Chemotherapie signifikant und ist assoziiert mit einer signifikanten Verbesserung des Karnofsky-Index. Die mediane Überlebenszeit und die Zeit bis zur neurologischen Progression der Meningeosis neoplastica scheinen länger zu sein als bei der Vergleichsgruppe [22].

4.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Möglichkeit, retrospektiv Angaben zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus den Akten zu entnehmen, ist grundsätzlich dadurch begrenzt, dass man nicht unterscheiden kann, ob sie nicht aufgetreten oder nicht angegeben worden sind. Eine Erklärungsmöglichkeit hierfür wäre, dass nur wenn Nebenwirkungen auftreten, dies von vielen Assistenzärzten dokumentiert wird. Wenn man von den 25 Prozent der im Universitätskrankenhaus Eppendorf behandelten Patienten ausgeht, bei denen unerwünschte Arzneimittelwirkungen in den Akten vermerkt waren, dann ergibt sich folgendes Bild: Als häufigste Nebenwirkung der Therapie fand sich im Verlauf eine Stomatitis, gefolgt von Übelkeit/Erbrechen und - weitaus seltener - einer Diarrhoe. Verglichen damit fand sich in anderen Untersuchungen seltener eine Stomatitis oder Mucositis (12–22 Prozent), etwa gleich häufig traten Übelkeit und Erbrechen (22–45 Prozent) auf und eine Diarrhoe (4 Prozent) war auch eher selten [20,30,48].

4.9 Kurz- und Langzeitüberleben

Zum Vergleich des Kurz- und Langzeitüberlebens der Patienten dieser Studie wurden die Gruppengrößen so gewählt, dass sie eine ausreichende Anzahl von Patienten mit bekanntem Sterbedatum (mindestens 10 Ereignisse) aufwiesen. Die Gruppen unterschieden sich in der Verteilung der zu Grunde liegenden Tumoren in der Art, wie die vorher nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von den Primärtumoren geschätzten Überlebenszeiten, es erwarten ließen. Beide Gruppen beinhalteten jeweils die gleiche Anzahl von Mammakarzinompatientinnen. Hinsichtlich der Altersverteilung bestanden nur marginale Unterschiede. In der Gruppe der Kurzzeitüberlebenden lagen die Karnofsky-Indices – soweit evaluierbar – im Gegensatz zu den Langzeitüberlebenden ausschließlich unter 80 Prozent. Deutliche Unterschiede ergaben sich in der Art der Therapie zwischen den Gruppen.

So erhielten 46 Prozent der Kurzzeitüberlebenden ausschließlich supportive Maßnahmen und 39 Prozent allein eine intrathekale Chemotherapie, während von den Langzeitüberlebenden 54 Prozent eine systemische und eine intrathekale Chemotherapie in Kombination und 46 Prozent alle drei Therapiemodalitäten erhielten. 67 Prozent der Langzeitüberlebenden mit vorhandenem zytologischen Vergleichsbefund zeigten ein Ansprechen auf die Therapie, da jedoch unter den Kurzzeitüberlebenden nur bei einem Patienten ein zytologischer Befund

nach Therapiebeginn erhoben werden konnte, ist ein Vergleich der Gruppen hinsichtlich der Therapieantwort nicht möglich.

Die ein- und zwei-Jahres-Überlebensraten des untersuchten Patientenkollektivs sind vergleichsweise niedrig, wobei wie bereits beschrieben der Anteil von sehr kranken Patienten, die lediglich supportiv behandelt wurden, in der vorliegenden Studie relativ hoch war.

In den Untersuchungen mit ausschließlich therapierten Patienten überlebten bei Bokstein et al. 20 Prozent der Patienten länger als neun Monate (das ein- und zwei-Jahres-Überleben wurde nicht angegeben), bei Hitchins et al. 6,8 Prozent über zwei Jahre [4,30]. In der Untersuchung von Herrlinger et al. waren die ein-Jahres-Überlebensrate mit 31 Prozent und die zwei-Jahres-Überlebensrate mit 22 Prozent deutlich höher, ähnlich war aber wie in der vorliegenden Studie der Anteil der Patienten mit Mammakarzinom und Non-Hodgkin-Lymphom an den Langzeitüberlebenden hoch [29].

5 Zusammenfassung

Ziel dieser retrospektiven Studie ist ein Vergleich verschiedener Therapieoptionen bei Patienten mit Meningeosis neoplastica mit unterschiedlichen Primärtumoren. Hierfür wurden alle Patienten der II. Medizinischen Klinik der Onkologisch-Hämatologischen Abteilung des Universitätskrankenhauses Eppendorf in Hamburg mit positivem liquordiagnostischem Befund aus den Jahren 1989-2005 herausgesucht und die Daten von 135 Patienten aus den zugehörigen Akten ausgewertet und diskutiert. 80 Frauen und 55 Männer im Alter zwischen 16 und 85 Jahren waren an einer Meningeosis neoplastica erkrankt. Unter diesen 135 Patienten fanden sich insgesamt 73 Patienten mit soliden Tumoren und 62 Patienten mit hämatologischen Neoplasien. 29 Prozent der Patienten erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie, 28 Prozent systemische und intrathekale Chemotherapie, 22 Prozent nur intrathekale Chemotherapie, 4 Prozent erhielten ausschließlich systemische Chemotherapie oder Radiotherapie, 13 Prozent erhielten nur supportive Maßnahmen, bei 4 Prozent der Patienten war keine Therapie ermittelbar. Die mediane Überlebenszeit (OS) aller Patienten betrug 2,5 Monate, die ein-Jahres-Überlebenszeit 7,4 Prozent, mit einem hohen Anteil an Mammakarzinompatientinnen und Patienten mit hochmalignem Non-Hodgkin-Lymphom unter den Langzeitüberlebenden. Bei allen Patienten mit einer Überlebenszeit >12 Monate war eine systemische Chemotherapie Bestandteil der Therapie gewesen. In der univariaten Betrachtung nach Kaplan-Meier ergab sich für verschiedene Faktoren ein wesentlicher Einfluss in Bezug auf die Überlebenszeit, der sich in der multivariaten Auswertung nur für die Art der Therapie bestätigte. Am längsten war die mediane Überlebenszeit von Patienten, die eine Kombination aus systemischer Chemotherapie, intrathekaler Chemotherapie und Radiotherapie (OS 5,8 Monate) erhalten hatten, gefolgt von der größten Patientengruppe, die mit einer Kombination aus systemischer und intrathekaler Chemotherapie behandelt worden waren (OS 5,6 Monate). In der multivariaten Auswertung mittels Cox-Regression ergaben sich gegenüber systemisch und intrathekal chemotherapierten Patienten signifikant kürzere Überlebenszeiten für Patienten mit einer Kombinationstherapie aus intrathekaler Chemotherapie und Radiotherapie (OS 2,0 Monate, RR = 2,94 (95%-CI: 1,52–5,72) $p = 0,001$) und Patienten bei denen ausschließlich eine intrathekale Chemotherapie appliziert worden war (OS 1,4 Monate, RR = 5,06 (95%-CI: 2,80–9,14) $p = 0,0001$), vor Patienten mit allein supportiven Maßnahmen (OS 0,5 Monate, RR = 14,26 (95%-CI: 6,96–29,22) $p = 0,0001$). Um den Einfluss der systemischen Chemotherapie zu prüfen, wurde die Art der

Therapie neu kategorisiert; hierbei ergab sich für Patienten mit systemischer Chemotherapie als Bestandteil der Therapie eine OS von 5,6 Monaten gegenüber 1,7 Monaten (RR = 4,32 (95%-CI: 2,68–6,70) $p = 0,0001$) bei Patienten mit anderen Therapien. In den Subgruppen der Patienten mit den Primärtumoren Mammakarzinom und hochmalignem Non-Hodgkin-Lymphom bestätigte sich der Effekt der systemischen Chemotherapie. Es fand sich univariat ein signifikanter Einfluss ($p = 0,0001$) auf die mediane Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Gabe einer systemischen Chemotherapie als Bestandteil der Therapie (OS Mammakarzinom: 7,0 Monate, OS hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom: 4,4 Monate), im Vergleich zu anderen Therapien (OS Mammakarzinom: 1,4 Monate, OS hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom: 1,8 Monate). Die Auswertung des Verlaufs der klinischen Befunde (Karnofsky-Index, Schmerzen und neurologische Befunde) ergab keine wesentliche Änderung unter der Therapie. Die Stabilität des neurologischen Status kann im Sinne eines Therapieerfolgs interpretiert werden.

Insgesamt ist die Gabe einer systemischen Chemotherapie in der multivariaten Analyse der einzige positive prognostische Faktor für das Überleben der Patienten mit Meningeosis neoplastica. In der Folge müssen diese Faktoren durch prospektive Studien vor allem im Hinblick auf die Lebensqualität dieser Patienten unter der Therapie klassifiziert werden.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Albert FK, Engenhardt-Cabillic R, Kunze S, Kiessling M, Sartor K: Hirntumoren: Gliome und Metastasen. 1998; URL: <http://www.dkfz.de/tzhdma/tr30.htm> (abgerufen am 6. April 2007)
- 2 Beermann W: Meningeal carcinomatosis. JAMA 1912; 58:1437-1439
- 3 Berg SL, Chamberlain MC: Systemic chemotherapy, intrathecal chemotherapy, and symptom management in the treatment of leptomeningeal metastasis. CurrentOncologyReports 2003; 5: 29-40
- 4 Bokstein F, Siegal T, Lossos A: Leptomeningeal metastases from solid tumors, a comparison of two prospective series treated with and without intracerebrospinal fluid chemotherapy. Cancer, 1998; 82: 1756-1763
- 5 Boogerd W, Dorresteijn LDA, van der Sande JJ, de Gast GC, Bruning PF: Response of leptomeningeal metastases from breast cancer to hormonal therapy. Neurology 2000; 55: 117-119
- 6 Boogerd W, van den Bent MJ, Koehler PJ, Heimans JJ, van der Sande JJ, Aaronson NK, Hart AAM, Benraadt J, Vecht CJ: The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastases in breast cancer: a randomised study. Eur J of Cancer, 2004; 40: 2726-2733
- 7 Boogerd W, du Bois WF, Teepen JL, Rosenbrand CJ: Guideline 'Leptomeningeal metastases of solid tumours'. Ned Tijdschr Geneesk. 2007; 151(2): 123-128
- 8 Chamberlain MC: Meningitis neoplastica. J Clin Oncol 2005; 23: 3605-3613
- 9 Chamberlain MC: Neoplastic meningitis. The Neurologist 2006; 12: 179-187

- 10 Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen Susan: Phase II trial of intracerebrospinal fluid etoposide in the treatment of neoplastic meningitis. *Cancer* 2006; 106: 2021-2027
- 11 Chamberlain MC, Johnston SK, Glantz MJ: Neoplastic meningitis-related prognostic significance of the karnofsky performance status. *Arch Neurol.* 2009 Jan; 66(1): 74-8
- 12 Chang EL, Lo S: Diagnosis and management of central nervous system metastasis from breast cancer. *The Oncologist* 2003; 8: 398-410
- 13 Collie DA, Brush JP, Lammie GA, Grant R, Kunkler I, Leonard R, Gregor A, Sellar RJ: Imaging features of leptomeningeal metastases. *Clin Radiology* 1999; 54: 765-771
- 14 DeAngelis LM: Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases. *J Neurooncol* 1998; 38: 245-252
- 15 DeAngelis LM, Boutros D: Leptomeningeal metastases. *Cancer Investigation* 2005; 23(2): 145-54
- 16 Dufour MH: Méningite sarcomateuse diffuse avec envahissement de la Moelle et des Racines. Cytologie positive et spéciale du liquide céphalo-rachidien. *Rev. Neurol.* 1904; 12: 104-106
- 17 Eberth CJ: Zur Entwicklung des Epithelioms (Cholesteatoms) der Pia und der Lunge. *Virchows Archiv* 1869; 49, 1: 51-63
- 18 Freilich R: Leptomeningeal metastases. *Cancer Forum* 2004; 28(1): 6-8
- 19 Gerrard GE, Franks KN: Overview of the diagnosis and management of brain, spine, and meningeal metastases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (Suppl II): ii37-ii42

- 20 Giannone L, Greco FA, Hainsworth JD: Combination intraventricular chemotherapy for meningeal neoplasia. *J Clin Oncol* 1986; 4: 68-73
- 21 Glantz MJ, Cole B, Recht L, Akerley W, Mills P, Saris S, Hochberg F, Calabresi P, Egorin MJ: High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? *J Clin Oncol* 1998; 16: 1561-1567
- 22 Glantz MJ, LaFollette 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: 3110-16
- 23 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 (DepoCyte®) to methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res* 1999; 11(5): 3394-3402
- 24 Glass JP, Melamed M, Chernik NL, Posner JB: Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): The meaning of a positive CSF cytology. *Neurology* 1979; 29: 1369-1375
- 25 Grant R, et al.: Clinical outcome in aggressively treated meningeal carcinomatosis. *Arch Neurol* 1994; 51: 457-461
- 26 Grier J, Batchelor T: Metastatic neurologic complications of non Hodgkin's lymphoma. *Current Oncology Rep* 2005; 7: 55-60

- 27 Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Trump DL, Moynihan T and 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
- 28 Grossman SA, Krabak US: Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev* 1999; 25: 103-109
- 29 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
- 30 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
- 31 Jaeckle KA: Neoplastic Meningitis From Systemic Malignancies: Diagnosis, prognosis and treatment. *Semin Oncol* 2006; 33: 312-323
- 32 Jayson GC, Howell A, Harris M, Morgenstern G, Chang J, Ryder WD: Carcinomatous meningitis in patients with breast cancer. *Cancer* 1994; 74: 3135-3141
- 33 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 (12): 608-612
- 34 Lassman AB, Abrey LE, Shah GG, Panageas KS, Begemann M, Malkin MG, Raizer JJ: Systemic high-dose intravenous methotrexate for central nervous system metastases. *J Neurooncol* 2006; 78: 255-260

- 35 Nagakawa H, Fujita T, Kubo S, Izumoto S, Nakajima Y, Tsuruzono K, Tokiyoshi K, Hayakawa T: Ventriculolumbar perfusion chemotherapy with methotrexate and cytosine arabinoside for meningeal carcinomatosis: a pilot study in 13 patients. *Surg Neurol* 1996; 45: 256-64
- 36 Neuro-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) und Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft (Zusammensetzung der Arbeitsgruppe: Weller M, Bamberg M, Gleissner B, Herrlinger U, Krauseneck P, Lutterbach J, Reifenberger G, Schabet M, Schackert G, Schlegel U, Thiel E, Vogt-Schaden M, Warmuth-Metz M, unterstützt durch den Vorstand der NOA und den Vorstand der Leitlinienkommission der DGHO): Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Meningeosis neoplastica (Version: 14.11.2005), URL: <http://www.eano.eu/documents/guidelines/leitmeni.pdf> (abgerufen am 12.06.2009)
- 37 Omuro A, Lallana EC, Bilsky MH, DeAngelis LM: Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeningeal metastases. *Neurology* 2005; 64: 1625-1627
- 38 Ongerboer de Visser BW, Somers R, Nooyen WH, van Heerde P, Hart AAM, McVie JG: Intraventricular methotrexate therapy of leptomeningeal metastases from breast carcinoma. *Neurology* 1983; 33: 1565-72
- 39 Orlando L, Curigliano G, Colleoni M, Fazio N, Nole F, Martinelli G, Cinieri S, Graffeo R, Peruzzotti G, Goldhirsch A: Intrathecal chemotherapy in carcinomatous meningitis from breast cancer. *Anticancer Res* 2002; 22: 3057-60
- 40 Pace A, Fabi A: Chemotherapy in neoplastic meningitis. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2006; 60: 194-200
- 41 Pentheroudakis G, Pavlides N: Management of leptomeningeal malignancy. *Expert Opin Pharmacother* (2005) 6(7): 1115-1125
- 42 Pfeffer MR, Wygoda M, Siegal T: Leptomeningeal metastases. Treatment results in 98 consecutive patients. *Isr J Med Sci* 1988; 24: 611-618

- 43 Rudnicka H, Niwińska A, Murawska M: Breast cancer leptomeningeal metastasis—the role of multimodality treatment. *J Neurooncol* 2007; DOI 10.1007/s11060-007-9340-4
- 44 Seeber S, Schütte J (Hrsg.): *Therapiekonzepte Onkologie*, 4. Kapitel (Müller B, Bamberg M, Krauseneck P: Maligne Hirntumoren), 5. Auflage, Springer 2007
- 45 Siegal T, Sandbank U, Gabizon A, Siegal Tz, Mizrahi R, Ben-David E, Catane R: alteration of blood-brain-CSF barrier in experimental meningeal carcinomatosis. *Journal of Neuro-Oncology* 1987;4:233-242
- 46 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
- 47 Siegal T: Toxicity of treatment for neoplastic meningitis. *Current Oncology Rep* 2003; 5: 41-49
- 48 Stewart DJ, Maroun JA, Hugenholtz H, Benoit B, Girard A, Richard M, Russell N, Huebsch L, Drouin J: Combined intraventricular methotrexate, cytosine arabinoside, hydrocortisone and thiotepa for meningeal involvement by malignancies. *J Neurooncol* 1987; 5: 315-322
- 49 Theodore WH, Gendelman S. Meningeal carcinomatosis: *Arch Neurol* 1981; 38: 696-699
- 50 Thiel E, Gleisner B: Meningeosis neoplastica. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(39): A 2559-65
- 51 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

- 52 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.* 2008 Nov 29
- 53 Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB: Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors. *Cancer* 1982; 49: 759-772
- 54 Weiss N, Miller F, Cazaubon S, Couraud P: The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Biochim. Biophys. Acta* 2008; doi:[10.1016/j.bbamem.2008.10.022](https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2008.10.022)

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
Ara-C	Cytosin-Arabinosid
95%-CI	95%-Konfidenzintervall
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CUP	Carcinoma of Unknown Primacy
Gy	Gray
ITC	Intrathekale Chemotherapie
DNA	Desoxyribonucleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
OS	Overall Survival
MTX	Methotrexat
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OG	Obere Grenze
PNET	Primitiver neuroektodermaler Tumor
RNA	Ribonucleinsäure
RR	Relatives Risiko (Hazard Ratio)
OS	Overall Survival (Überlebenszeit)
Thiotepa	Thiotriethylenphosphoramid
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UG	Untere Grenze
UKE	Universitätskrankenhaus Eppendorf

7.2 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tabellen:

Tabelle 1.1: Verteilung von Primärtumoren bei Patienten mit Meningeosis neoplastica	2
Tabelle 2.1: Beurteilung des Allgemeinzustands von Tumorpatienten nach Karnofsky	13
Tabelle 3.1: Entwicklung neurologischer Befunde	27
Tabelle 3.2: Langzeitüberleben	54
Tabelle 4.1: Verteilung von Primärtumoren bei Patienten mit Meningeosis neoplastica in der eigenen Studie im Vergleich zu anderen Untersuchungen	55
Tabelle 4.2: Überlebenszeiten bei Meningeosis neoplastica unter verschiedenen Therapien (nach Thiel/Gleissner [50])	65
Tabelle 4.3: Medianes Überleben unter intrathekaler Chemotherapie in verschiedenen randomisierten Studien im Vergleich zur vorliegenden retrospektiven Studie	69

Abbildungen:

Abbildung 3.1: Verteilung der Primärtumoren	18
Abbildung 3.2: Alter der Patienten bei Diagnosestellung der Meningeosis neoplastica	20
Abbildung 3.3: Geschlechtsverteilung	21
Abbildung 3.4: Zeitabstand zur Primärdiagnose	22
Abbildung 3.5: Entwicklung des Karnofsky-Index (KI)	24

Abbildung 3.6: Entwicklung von Schmerzen	25
Abbildung 3.7: Entwicklung neurologischer Befunde	26
Abbildung 3.8: Therapie nach Diagnose der Meningeosis neoplastica	28
Abbildung 3.9: Geschätztes Überleben des Gesamtkollektivs	31
Abbildung 3.10: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Primärtumorleiden	33
Abbildung 3.11: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Alter der Patienten	34
Abbildung 3.12: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index der Patienten vor Beginn der ersten Therapie nach Diagnose der Meningeosis neoplastica	35
Abbildung 3.13: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit von der Zeit zwischen der Diagnose des Primärtumors und der Diagnose der Meningeosis neoplastica	36
Abbildung 3.14: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit von der Therapie	37
Abbildung 3.15: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit davon, ob eine systemische Chemotherapie Bestandteil der Therapie war	38
Abbildung 3.15.1: Verteilung von systemischer Chemotherapie nach Karnofsky-Index	39
Abbildung 3.16: Geschätztes Überleben in den Subgruppen der Patienten mit Mammakarzinom und hochmalignem Non-Hodgkin-Lymphom in Abhängigkeit davon, ob eine systemische Chemotherapie Bestandteil der Therapie war	40–41
Abbildung 3.17: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Therapieansprechen gemessen anhand des zytologischen Befundes nach Beginn der Therapie	42
Abbildung 3.18: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit davon, ob es sich um ein solides oder ein nicht solides Primärtumorleiden handelt	44

Abbildung 3.19: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht	45
Abbildung 3.20: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit von den Ausprägungen des zytologischen Befundes bei Diagnose der Meningeosis neoplastica	46
Abbildung 3.21: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Vorhandensein anderer Metastasen bei Diagnosestellung der Meningeosis neoplastica	47
Abbildung 3.22: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit davon, ob es sich um eine Radiotherapie der gesamten Neuroachse handelte	48
Abbildung 3.23: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit davon, ob es sich bei der Therapie um eine Erstlinientherapie oder Zweit- und Mehrlinientherapie handelte (nur chemosensible Primärtumoren)	49
Abbildung 3.24: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit davon, ob es sich bei der intrathekalen Chemotherapie um eine Therapie mit MTX allein oder MTX in Kombination mit Ara-C handelte	50

Danksagung:

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Bokemeyer für die Möglichkeit der Durchführung der Studie in seiner Abteilung.

Frau Prof. Dr. med. de Wit danke für die Überlassung des Themas und sehr herzlich für Ihre Betreuung, Beratung und vor allem Ihre Geduld und aufmunternden Worte.

Außerdem danke ich Frau von der Born von der Tumordokumentation, den Mitarbeiterinnen des zytologischen Labors und den Mitarbeiterinnen des Zentralarchivs für ihre Unterstützung bei der Daten- und Aktenrecherche, sowie Herrn Prof. em. Dr. Jürgen Berger vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie und Herrn Supplieth für Ihre Hilfe in statistischen Fragen.

Lebenslauf:

Victoria Lange-Brock, geboren am 24. September 1973 in Hamburg.

Schulbildung: 1980–1993
Abitur am Gymnasium Altona, Hamburg

Praktikum: 1994
Sechsmonatiges Sozialpraktikum in einer Einrichtung für geistig behinderte Jugendliche und Erwachsene in Kiriath Tivon, Israel

Biologiestudium: 1994–1995
Universität Mainz

Studium der Humanmedizin: 1996–2004
Universität Hamburg, Universitätskrankenhaus Eppendorf

Urlaubssemester: 2002–2003
Geburt unseres Sohnes Emil am 4. Juni 2002

Praktisches Jahr: 2003–2004

Drittes Staatsexamen: Dezember 2004

Elternzeit: 2006–2007
Geburt unserer Tochter Ronja am 6. Februar 2006

Assistenzärztin:
Universitäts Herzzentrum (Kardiologie): 2007
Asklepios Westklinikum (Anästhesiologie): seit November 2007

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Victoria Lange-Brock