

## Spinale Metastasen und Meningeosis neoplastica

### Was gibt es Neues?

- Bei **spinalen Metastasen** wurde die Überlegenheit der kombinierten Behandlung aus Resektion, gefolgt von der Strahlentherapie, gegenüber alleiniger Strahlentherapie bezüglich der Gehfähigkeit nach Abschluss der Therapie als primärem Endpunkt in einer randomisierten Studie belegt (84% vs. 52%) (Patchell et al. 2005). Auch die Dauer des Erhalts der Gehfähigkeit wurde signifikant verlängert.
- Eine randomisierte Studie zur Strahlentherapie spinaler Metastasen ergab bezüglich Gehfähigkeit und Verträglichkeit keinen Unterschied zwischen je 8 Gy an 2 Tagen und einem protrahierten Regime von 3 × 5 Gy, gefolgt von 5 × 3 Gy (Maranzano et al. 2005).
- Bei der **Meningeosis neoplastica** gibt es neue klinische Erfahrungen mit der intrathekalen Applikation von Mafosfamid, Topotecan und Etoposid. Eine Zulassung besteht im deutschen Sprachraum nicht.
- Die Durchflusszytometrie verbessert die diagnostische Aussagekraft der Liquorzytologie bei hämatologischen Systemerkrankungen (Hegde et al. 2005, Bromberg et al. 2007).

### Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Bei drohender Gehunfähigkeit infolge spinaler Metastasen muss unverzüglich die Indikation zur operativen Therapie geprüft werden (**A**) (↑).
- Bei der Meningeosis neoplastica sollte vor der Einleitung einer Strahlen- oder Chemotherapie der Versuch einer zytologischen oder histologischen Diagnosesicherung, in der Regel über die Liquorzytologie mit immunzytochemischer Charakterisierung, unternommen werden.
- Bei der Auswahl der spezifischen Therapie der Meningeosis neoplastica – Strahlentherapie, systemische oder intrathekale Chemotherapie – müssen das Ausbreitungsmuster der Tumormanifestationen sowie der Nachweis gleichzeitiger Hirnparenchymmetastasen und extrazerebraler Tumormanifestationen berücksichtigt werden (**B**) (↔).

### Definition

**Solide spinale Metastasen** können mit fallender Häufigkeit 1. extradural, 2. intradural-extramedullär oder 3. intramedullär wachsen. Ihre Häufigkeit korreliert mit der Häufigkeit der Primärtumoren und steigt mit dem Lebensalter an. Insgesamt sind Wirbelkörpermetastasen bei etwa 5% aller Patienten mit Tumorerkrankungen autoptisch und bei etwa 2% klinisch nachweisbar. Häufigste Primärtumoren bei extraduralen Metastasen sind Bronchialkarzinome und Mammakarzinome in der Brustwirbelsäule und Prostatakarzinome in der Lendenwirbelsäule. Klinisch führen progrediente Rückenschmerzen sowie Symptome und Zeichen des progredienten Querschnittssyndroms. Die Prognose bezüglich der neurologischen Funktion hängt wesentlich von der Dauer des Defizits und von den

Interventionsmöglichkeiten (s. u.) ab. Die Prognose bezüglich der Überlebenszeit wird wesentlich durch die systemischen und ggf. zerebralen Tumormanifestationen bestimmt.

Die **Meningeosis neoplastica** beschreibt die diffuse metastatische Ausbreitung von Tumorzellen im Subarachnoidalraum. Einige Patienten entwickeln vorwiegend solide leptomeningeale Metastasen, andere eine diffuse Aussaat nichtadhärenter Zellen im Subarachnoidalraum. Oft liegt eine Kombination beider Wachstumsmuster vor. Die häufigsten Primärtumoren sind Mammakarzinome, Bronchialkarzinome, maligne Melanome sowie Lymphome und Leukämien. Die Meningeose kommt auch bei primären Hirntumoren vor, insbesondere Germinomen, Medulloblastomen und primitiven neuroektodermalen Tumoren, im Verlauf auch bei Ependymomen und seltener bei malignen Gliomen. Die Häufigkeit der Meningeosis neoplastica bei malignen Erkrankungen liegt im Verlauf bei etwa 10%. Sie ist Ausdruck der systemischen Disseminierung eines Tumorleidens, tritt meist in späteren Phasen der Erkrankung auf und weist bei den meisten soliden Tumoren auf eine infauste Prognose hin. Bei der Hälfte der Patienten werden zusätzlich solide Hirnmetastasen nachgewiesen. Zwei Drittel der Patienten haben zudem extrazerebrale Metastasen. Bei Keimzelltumoren des Zentralnervensystems, vor allem bei Germinomen, und bei Medulloblastomen ist eine Tumorzellaussaat im Liquor oft zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits vorhanden. Hier ist sie nicht als Zeichen der infausten Prognose zu werten, sondern es wird ein der Grunderkrankung entsprechender kurativer Therapieansatz verfolgt (Leitlinien Keimzelltumoren, AWMF-Leitlinien-Register-Nr. 025/010, Leitlinie Medulloblastom im Kindes- und Jugendalter, AWMF-Leitlinien-Register-Nr. 025/009).

Klinisch im Vordergrund stehen Übelkeit und Erbrechen, Kopf-, Nacken- und Rückenschmerzen, Zeichen des erhöhten intrakraniellen Drucks, Hirnnervenparesen und neurologische Störungen aufgrund spinaler Läsionen wie radikuläre Schmerzen, Sensibilitätsstörungen und Paresen oder Blasen- und Mastdarmstörungen. Ohne Behandlung liegt die mediane Überlebenszeit bei soliden Tumoren bei 6– 8 Wochen, bei lymphohämatopoietischen Tumorerkrankungen ist sie länger. Die Therapie, meist in Form kombinierter Chemoradiotherapie, hebt das mediane Überleben auf 2– 8 Monate an. Das 1-Jahres-Überleben beträgt 5– 25%. Patienten mit Mammakarzinomen und lymphohämatopoietischen Neoplasien sprechen besser auf die Chemoradiotherapie an als Patienten mit Bronchialkarzinomen und malignen Melanomen. Zwei Drittel der Patienten, deren Meningeosis neoplastica spezifisch behandelt wird, sterben nicht an den Folgen der Meningeose, sondern an systemischer Tumorprogression. Negative prognostische Faktoren für die Überlebenszeit sind niedriger Karnofsky-Index, Hirnnervenparesen, hohes Alter, niedrige Glukose und hohes Protein im Liquor (Herrlinger et al. 2004, Chamberlain 2005, Jaeckle 2006).

## Untersuchungen

### Notwendig

- Klinisch-neurologische Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf Zeichen erhöhten intrakraniellen Drucks und Hirnnervenparesen bei der Meningeosis neoplastica sowie auf fokale segmentale Defizite und Querschnittssymptome bei spinalen Metastasen
- Allgemeinkörperliche und internistische Untersuchung mit Blick auf extrazerebrale Tumormanifestationen

- Magnetresonanztomographie (MRT) der Neuroachse ohne und mit Kontrastmittel
- Liquoruntersuchung mit Druckmessung, Zytologie, Immunzytologie und Bestimmung von Albumin oder Gesamtprotein, IgG, IgG-Index, Glukose und Laktat

#### Im Einzelfall erforderlich

- **Bei Verdacht auf Meningeosis neoplastica und initial negativer Liquorzytologie:** wiederholte Liquoruntersuchungen unter Zuhilfenahme spezifischer immunzytochemischer Färbungen, einschließlich Durchflusszytometrie zum Nachweis spezifischer Tumormarker oder Oberflächenmoleküle vor allem bei Lymphomen und Leukämien (Hegde et al. 2005, Bromberg et al. 2007) und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zum Nachweis chromosomaler Aberrationen (Van Oostenbrugge et al. 2000). Diese Techniken sind vor allem bei niedriger Zellzahl methodisch anspruchsvoll und Speziallabors vorbehalten.
- **Bei Verdacht auf Keimzelltumor:** Bestimmung von Tumormarkern wie  $\alpha$ -Fetoprotein (AFP) und humanem  $\beta$ -Choriongonadotropin ( $\beta$ hCG) im Liquor
- **Bei Verdacht auf Liquorzirkulationsstörung und geplanter intraventrikulärer Chemotherapie:** Liquorraumszintigraphie mit  $^{111}$ Indium-DTPA oder  $^{99m}$ Technetium-DTPA, um ggf. durch fokale Strahlentherapie die Liquorpassage wiederherzustellen (in Deutschland und Österreich selten praktiziert)

## Therapie

Bei **spinalen Metastasen** sollte immer die Indikation zur **operativen Dekompression** geprüft werden. Dies gilt vor allem bei rascher Zunahme neurologischer Defizite und bei gegenüber Strahlen- und Chemotherapie resistenten Tumoren. Eine komplette Querschnittssymptomatik sollte möglichst schnell operativ entlastet werden. Nach 24 Stunden sind die neurologischen Ausfälle in der Regel nicht mehr reversibel. Die Operation richtet sich nach der Lage der Metastase. Eine Laminektomie bringt im Notfall eine rasche Entlastung, sollte jedoch im Wesentlichen als Indikation auf den Befall von Wirbelbögen und Dornfortsatz beschränkt bleiben, da bei ausgedehnterem Tumorbefall die Gefahr einer ungenügenden Entlastung und der Instabilität droht. Bei einer Wirbelkörpermetastasierung sind Wirbelkörperersatz und Stabilisierungsoperationen zu diskutieren. Die Indikationen richten sich nach dem Metastasierungsstatus, dem Karnofsky-Score, dem Operationsrisiko unter Berücksichtigung eventueller Gerinnungsstörungen und der zeitlichen Progredienz des Tumorleidens. Die Überlegenheit der Operation mit Strahlentherapie gegenüber der alleinigen Strahlentherapie hinsichtlich Wiedererlangung und Dauer der Gehfähigkeit wurde mit hoher Signifikanz und Evidenz belegt (Patchell et al. 2005) (**A**) ( $\uparrow$ ). Die operative Exstirpation intramedullärer Metastasen ist möglich, sollte jedoch auf Notfälle mit foudroyant verlaufender Querschnittssymptomatik beschränkt bleiben. Prospektiv randomisierte Studien liegen nicht vor. Die bisherigen Erfahrungen basieren auf Fallberichten und Literaturübersichten.

Eine neue Methode der Schmerzbehandlung bei metastatisch befallenen Wirbelkörpern ohne oder mit geringem retrovertebralem Weichteiltumor stellt die **Vertebroplastie** dar (Hentschel et al. 2005). Es handelt sich um eine minimalinvasive, perkutane Einbringung von Knochenzement über eine dicklumige Hohlnadel in den Wirbelkörper. Über die deutliche Wärmeentwicklung während des

Aushärtens des Zements ist auch eine antineoplastische Wirkung denkbar, wenn dies auch nicht die primäre Behandlungsindikation darstellt. Die Erfolgsquote bezüglich der Schmerzbesserung wird mit ca. 80% angegeben und die Mobilität der Patienten wird in ca. 50% verbessert (Shimony et al. 2004). Die Vertebroplastie kann nach oder zusammen mit einer Strahlentherapie angewandt werden (Jang u. Lee 2005).

Im Übrigen ist die **Strahlentherapie** der Standard, mit oft sehr guter palliativer Wirkung, vor allem auf die lokalen Schmerzen (**A**) (↑↑). Eine randomisierte Studie zur Strahlentherapie spinaler Metastasen ergab bezüglich Gehfähigkeit und Verträglichkeit keinen Unterschied zwischen je 8 Gy an 2 Tagen und einem protrahierten Regime von 3 × 5 Gy, gefolgt von 5 × 3 Gy (Maranzano et al. 2005). Die Indikation zur Chemotherapie orientiert sich an der Histologie des Primärtumors und folgt den Überlegungen zur Behandlung solider leptomeningealer Metastasen (s. u.).

Die meisten hier formulierten Empfehlungen für die **Meningeosis neoplastica** beruhen nicht auf prospektiven randomisierten Studien, sondern auf klinischer Erfahrung und entsprechen somit Expertenmeinungen (**C**) (↔). Die Behandlung ist mit wenigen Ausnahmen palliativ. Deshalb ist die Abwägung von angestrebtem Nutzen durch die Behandlung – Lebenszeitverlängerung, Linderung neurologischer Symptome und von Schmerzen – und zu erwartender, therapieassoziierter Toxizität von besonderer Bedeutung. Die Wahl der Therapie sollte sich am Muster der durch MRT und Liquoruntersuchung nachgewiesenen leptomeningealen Tumorausbreitung (knotig solide versus diffus und nichtadhärent, d. h. vorwiegend flächenhaftes Wachstum und abgelöste Zellen und Zellverbände im Liquor) sowie am Vorhandensein oder Fehlen zusätzlicher solider zerebraler und systemischer Metastasen orientieren. Häufig liegt eine Kombination knotig-solider und diffus-nichtadhärenten Tumorwachstums vor, die eine entsprechende Kombination der Therapiestrategien erforderlich macht (siehe Behandlungspfad).

#### **Strahlentherapie**

Die Bestrahlung des Gehirns und der zerebralen Liquorräume bei der **Meningeosis neoplastica** wird in Form eines **Helmfelds** durchgeführt. Das zu bestrahlende Volumen umfasst das Gehirn unter Einschluss der Lamina cribrosa, der Schädelbasis mit den basalen Zisternen sowie die Halswirbelkörper 1 und 2. Fokale spinale Läsionen werden mit einem kraniokaudalen Sicherheitsabstand von einer Wirbelkörperhöhe bestrahlt. Die Neuroachsenbestrahlung (Liquorraumbestrahlung) wird in der Regel nur bei Patienten mit leptomeningealer Aussaat primärer Hirntumoren eingesetzt (**B**) (↑). Auf parallele systemische Chemotherapie wird bei der Neuroachsenbestrahlung meist, auf parallele intrathekale Chemotherapie immer verzichtet. Die „Ganzhirnbestrahlung“ (Helmfeldbestrahlung) wird z. B. in 3-Gy-Fractionen bis zu einer Gesamtdosis von 30– 36 Gy verabreicht. Bei Patienten mit günstigen prognostischen Faktoren können niedrigere Einzelfractionen (2 Gy) zum Einsatz kommen. Solide spinale Läsionen werden meist in 2-Gy-Fractionen bis zu einer Gesamtdosis von 30– 36 Gy bestrahlt. Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit der Strahlentherapie bei Meningeosis neoplastica fehlen. Bei den Studien zur intrathekalen Chemotherapie (s. u.) wurde die Strahlentherapie individualisiert verabreicht und in ihrer Auswirkung auf das Therapieergebnis nicht systematisch erfasst.

### Systemische Chemotherapie

Solide leptomeningeale Metastasen mit Anschluss an die Blutzirkulation sprechen nicht schlechter auf eine systemische Chemotherapie an als andere, extrazerebrale Metastasen. Der Wert der systemischen Chemotherapie bei der Meningeosis neoplastica wurde jedoch nur in zwei größeren Studien untersucht und nicht systematisch mit dem einer intrathekalen bzw. intraventrikulären Chemotherapie verglichen (Bokstein et al. 1998, Glantz et al. 1998). Die systemische Chemotherapie gemäß den Richtlinien für den jeweiligen Primärtumor ist entsprechend dem Behandlungspfad (siehe dort) vermutlich eine sinnvolle Therapieoption (**B**) (↑). Vor allem bei Patientinnen mit Mammakarzinom ist der Wert einer zusätzlichen intrathekalen Chemotherapie umstritten (Boogerd et al. 1991, 1994). Vielversprechende Ergebnisse mit systemischer Hochdosis-Methotrexat-Therapie (Glantz et al. 1998) bedürfen der unabhängigen Bestätigung. Eine hormonantagonistische Therapie kann bei einzelnen Patienten mit Mamma- und Prostatakarzinom auch zur Regression einer Meningeosis neoplastica führen.

### Intrathekale Chemotherapie

Die intrathekale Chemotherapie sollte nach Möglichkeit über ein intraventrikuläres Ommaya-Reservoir und nicht über wiederholte Lumbalpunktionen erfolgen (**C**) (↔). Für die intrathekale Chemotherapie sind in Deutschland Methotrexat (MTX), Ara-C und Thiotriethylenphosphoramid (Thiotepa) zugelassen. Die Therapie sollte über ein intraventrikuläres Reservoir zweimal wöchentlich durchgeführt werden. Die Dosierungen betragen 12– 15 mg für MTX, 40 mg für Ara-C und 10 mg für Thiotepa. MTX gilt als Mittel der Wahl. Zur Prävention systemischer Wirkungen von MTX wird oral Folsäure, 15 mg, alle 6 h für 48 h, erstmals 6 h nach der MTX-Injektion, verabreicht (**Leukovorin rescue**). Alternativ kommen Ara-C, eher bei lymphohämatopoietischen Erkrankungen, und Thiotepa, eher bei soliden Tumoren, in Frage (**C**) (↔). Keines der Medikamente war in einer kontrollierten Studie einem anderen überlegen (Grossman et al. 1993).

Eine liposomale **Depotform von Ara-C (DepoCyte)**, die in kontrollierten Studien Vorteile gegenüber konventioneller Ara-C-Therapie bei hämatologischen Neoplasien gezeigt hat und mit MTX bei Meningeosen solider Tumoren zumindest gleichwertig war (Glantz et al. 1999a und 1999b), ist in Deutschland und Österreich für die Behandlung der Meningeosis lymphomatosa zugelassen. DepoCyte weist den Vorteil auf, dass mit dieser liposomalen Formulierung ausreichende zytotoxische Liquorkonzentrationen von Ara-C für mindestens 14 Tage nach einmaliger intrathekalen Gabe von 50 mg erzielt werden können (Phuphanich et al. 2007). Vermutlich sind aufgrund einer wesentlich homogeneren Verteilung mittels dieser retardierten Form nach lumbaler Applikation auch effektivere ventrikuläre Konzentrationen zu erzielen. Bisher wurden unter DepoCyte keine Leukenzephalopathien berichtet. Ob damit DepoCyte simultan zur Strahlentherapie verabreicht werden kann, ohne das Risiko einer synergistischen Neurotoxizität deutlich zu erhöhen, wie bei MTX und Strahlentherapie, ist derzeit noch unklar. In Kombination mit hochdosierter systemischer MTX- und Ara-C-Therapie wurde bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie über unerwartet hohe Neurotoxizität berichtet (Jabbour et al. 2007). Zur Verhinderung der am häufigsten unter DepoCyte berichteten Nebenwirkung, einer chemischen Arachnoiditis, wird empfohlen, prophylaktisch ab dem Tag der intrathekalen Gabe für 3– 5 Tage Dexamethason (12 mg/d) per os zu verabreichen.

Kombinierte intrathekale Chemotherapie ist nicht indiziert (↓↓) (Giannone et al. 1986, Hitchins et al. 1987, Stewart et al. 1987). Weitere Pharmaka, die derzeit für die intrathekale Anwendung evaluiert werden, aber (noch) nicht zugelassen sind, sind Mafosfamid (Blaney et al. 2005), Topotecan (Gammon et al. 2006) und Etoposid (Chamberlain et al. 2006).

Die Leukozytenwerte sollten vor Beginn der intrathekalen Chemotherapie über 3000/ $\mu$ l und die Thrombozytenwerte über 100000/ $\mu$ l liegen. Bei der MTX-Therapie sollte das Serumkreatinin unter 1,5 mg/dl liegen. Sind diese Bedingungen nicht erfüllt, so muss die Therapie engmaschiger überwacht werden. Die Applikation der für die intrathekale Behandlung zugelassenen Zytostatika erfolgt in der vom Hersteller gelieferten Trägerlösung unter sterilen Bedingungen, ohne Zusatz von Steroiden oder liquoranalogen Lösungen. Individuelle Dosisanpassungen, z. B. in Abhängigkeit von der Körperoberfläche, sind bei Erwachsenen nicht erforderlich.

Wenn die Therapiestrategie eine Strahlentherapie des Zerebrums vorsieht, wird in der Regel 3 Wochen lang zweimal pro Woche die intrathekale Chemotherapie verabreicht, bevor die Helmfeldbestrahlung beginnt. Die Fortführung der intrathekalen Chemotherapie während der Strahlentherapie ist mit einmaligen wöchentlichen Applikationen vertretbar, wird aber nur empfohlen, wenn der Liquor bis zum Beginn der Strahlentherapie durch die bis dahin erfolgte intrathekale Chemotherapie nicht saniert wurde. Am Tag der intrathekalen Zytostatikagabe sollte die Strahlentherapie pausiert werden. Höherfrequente Gaben sind mit einem erhöhten Risiko für neurotoxische Nebenwirkungen verbunden. Die Fortführung der intrathekalen Chemotherapie **nach** der Strahlentherapie des Zerebrums wird individualisiert geplant.

#### Verlauf der intrathekalen Chemotherapie

Mit der primären intrathekalen Chemotherapie wird eine Liquorsanierung innerhalb von 2 Wochen angestrebt. Der Abbruch oder die Umstellung der Therapie sind indiziert, wenn der Liquorbefund kontinuierlich schlechter wird (Anstieg von Zellzahl, Eiweiß und Laktat) oder wenn eine deutliche, auf die Meningeosis neoplastica zu beziehende klinische Verschlechterung eintritt. Dann empfiehlt sich umgehend die Helmfeldbestrahlung, ggf. kombiniert mit fokaler spinaler Bestrahlung. Die Beendigung der intrathekalen Chemotherapie ist sinnvoll, wenn in zwei aufeinander folgenden Liquorpunktionen zuvor nachgewiesene Tumorzellen nicht mehr nachweisbar sind. Eine Erhaltungstherapie wird wegen der kumulativen Toxizität in der Regel nicht empfohlen.

Die Liquorsanierung ist theoretisch der beste Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit der intrathekalen Chemotherapie, weil klinische Befundänderungen durch viele andere Faktoren moduliert werden. Der Nachweis neoplastischer Zellen kann aber aufwändig sein und gelingt nicht immer. Deshalb sollte die intrathekale Chemotherapie gelegentlich allein nach klinischen Kriterien ausgesetzt oder wieder aufgenommen werden. Auch eine Verschlechterung des Liquorbefundes sollte nicht in jedem Fall zum Abbruch der Therapie führen, wenn klinische Zeichen der Progredienz fehlen.

Im Rezidivfall sollte zunächst das Zytostatikum eingesetzt werden, mit dem zuvor eine Liquorsanierung erzielt wurde. Gelegentlich zeigt sich eine klinische Progredienz ohne Progredienz des Liquorbefundes. Auch diese Patienten sollten eine zweite Serie intrathekalen Chemotherapie erhalten.

### Supportive Therapie

Die meisten Patienten profitieren klinisch von **Steroiden** in niedrigen Dosierungen, z. B. Dexamethason, 2 × 2 mg/d, auch wenn keine Strahlentherapie erfolgt. Bei fehlendem klinischem Ansprechen auf diese Dosierungen erfolgt eine Dosissteigerung.

Die Anlage eines **Shunts** bei Patienten mit Liquorzirkulationsstörung kann in der Terminalphase zu einer deutlichen Linderung der Symptome führen, mit sehr geringem Risiko einer Tumorzell dissemination (Omuro et al. 2005).

Eine prophylaktische Behandlung mit **Antikonvulsiva** ist nicht indiziert, auch nicht nach Anlage eines Reservoirs für die intrathekale Chemotherapie. Nach dem ersten Krampfanfall wird jedoch eine Behandlung mit retardiertem Valproat, Carbamazepin oder neueren Antikonvulsiva, die weniger Pharmakainteraktionen zeigen, über mindestens 3 Monate empfohlen.

### Nachsorge

MRT- oder CCT-Untersuchungen erfolgen individualisiert nach Klinik oder alle 3 Monate. Die Indikation zur Steroid- und Antikonvulsivabehandlung wird regelmäßig geprüft. Nach Strahlentherapie des Zerebrums muss auf Zeichen der hypophysären Insuffizienz geachtet und eventuell endokrinologische Kontrolluntersuchungen müssen veranlasst werden.

### Ambulant/stationär

Nach operativen Eingriffen aufgrund spinaler Metastasen muss unter Berücksichtigung der Gesamtsituation die Indikation zu einer rehabilitativen Maßnahme geprüft werden. Bei ausgeprägten neurologischen Defiziten wird die Strahlentherapie spinaler Metastasen in der Regel stationär durchgeführt.

Bis auf die Anlage eines intraventrikulären Reservoirs kann die Therapie der Meningeosis neoplastica meist ambulant erfolgen, sofern nicht der Gesundheitszustand der Patienten sowie die Diagnostik einen stationären Krankenhausaufenthalt notwendig machen.

### Besonderheiten für die Schweiz und Österreich

In Österreich sind für die intrathekale Therapie folgende Chemotherapeutika zugelassen:

- Methotrexat (MTX): Meningeosis neoplastica hämatologischer und solider Neoplasien
- Ara-C (Alexan): Meningeosis neoplastica hämatologischer Neoplasien
- Liposomale Depotform von Ara-C (DepoCyte): Meningeosis lymphomatosa

## Expertengruppe

*Prof. Dr. M. Bamberg, Radioonkologie, Tübingen*

*Prof. Dr. R. Engenhart-Cabillic, Radioonkologie, Marburg*

*PD Dr. B. Gleissner, Medizinische Onkologie, Homburg*

*Prof. Dr. U. Herrlinger, Neurologie, Bonn*

*Prof. Dr. A. Merlo, Neurochirurgie, Basel*

*Prof. Dr. G. Reifenberger, Neuropathologie, Düsseldorf*

*Prof. Dr. M. Schabet, Neurologie, Ludwigsburg*

*Prof. Dr. G. Schackert, Neurochirurgie, Dresden*

*Prof. Dr. U. Schlegel, Neurologie, Bochum*

*Prof. Dr. G. Stockhammer, Neurologie, Innsbruck*

*Prof. Dr. E. Thiel, Medizinische Onkologie, Berlin*

*Prof. Dr. M. Warmuth-Metz, Neuroradiologie, Würzburg*

*Prof. Dr. M. Weller, Neurologie, Tübingen*

**Federführend:** *Prof. Dr. Michael Weller, Neurologische Klinik, Universitätsspital Zürich,  
Frauenklinikstrasse 26, CH-8091 Zürich, Tel. 0041 44 255 5500*

*E-Mail: michael.weller@usz.ch*

Es handelt sich um eine gemeinsame Leitlinie der Neuro-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie, der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Die Vertreter der Schweiz und aus Österreich wurden auf Anfrage der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von den dortigen Fachgesellschaften der Neurologie vorgeschlagen.

Diese Leitlinie wurde unter Koordination der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) mit einem Mandat der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR), der Deutschen Gesellschaft für

Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) erarbeitet. Die Vertreter der Schweiz und Österreich wurden auf Anfrage der DGN von den dortigen Fachgesellschaften der Neurologie vorgeschlagen.

## Literatur

- Blaney S, Balis FM, Berg S, et al. Intrathecal mafosfamide: a preclinical pharmacology and phase I trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1555– 1563.
- Bokstein F, Lossos A, Siegal T. Leptomeningeal metastases from solid tumors: a comparison of two prospective series treated with and without intra-cerebrospinal fluid chemotherapy. *Cancer* 1998;82:1756– 1763.
- Boogerd W, Hart AAM, Sande JJ, et al. Meningeal carcinomatosis in breast cancer: prognostic factors and influence of treatment. *Cancer* 1991;67:1685– 1695.
- Boogerd W, van den Bent MJ, Koehler PJ, et al. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomised study. *Eur J Cancer* 2004;40: 2726– 2733.
- Bromberg JE, Breems DA, Kraan J, et al. CSF flow cytometry greatly improves diagnostic accuracy in CNS hematologic malignancies. *Neurology* 2007;68:1674– 1679.
- Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 2005;23: 3605– 3613.
- Chamberlain MC. Phase II trial of intracerebrospinal fluid etoposide in the treatment of neoplastic meningitis. *Cancer* 2006;106: 2021– 2027.
- Gammon DC, Bhatt MS, Tran L, et al. Intrathecal topotecan in adult patients with neoplastic meningitis. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:2083– 2086.
- Giannone L, Greco FA, Hainsworth JD. Combination intraventricular chemotherapy for meningeal neoplasia. *J Clin Oncol* 1986;4: 68– 73.
- Glantz MJ, Cole BF, Recht L, et al. High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? *J Clin Oncol* 1998;16:1561– 1567.
- Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res* 1999a;5: 3394– 3402.
- Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999b;17:3110– 3116.
- Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, et al. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 1993;11:561– 569.
- Hegde U, Filie A, Little RF, et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood* 2005;105:496– 502.
- Hentschel SJ, Burton AW, Fourney DR, et al. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty performed at a cancer center: refuting proposed contraindications. *J Neurosurg Spine* 2005;2:436– 440.
- Herrlinger U, Förschler H, Küker W, et al. Leptomeningeal metastasis: survival and prognostic factors in 155 patients. *J Neurol Sci* 2004;223:167– 178.
- Hitchins RN, Bell DR, Woods RL, et al. A prospective randomized trial of single-agent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis. *J Clin Oncol* 1987;5:1655– 1662.
- Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian H, et al. Neurologic complications associated with intrathecal liposomal cytarabine given prophylactically in combination with high-dose methotrexate and cytarabine to patients with acute lymphocytic leukaemia. *Blood* 2007;109:3214– 3218.

Jaeckle K. Neoplastic meningitis from systemic malignancies: diagnosis, prognosis and treatment. *Semin Oncol* 2006;33:312–323.

Jang JS, Lee SH. Efficacy of percutaneous vertebroplasty combined with radiotherapy in osteolytic metastatic spinal tumors. *J Neurosurg Spine* 2005;2:243– 248.

Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, et al. Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression. Results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3358– 3365.

Omuro AMP, Lallana EC, Bilsky MH, et al. Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeningeal metastasis. *Neurology* 2005; 64:1625– 1627.

Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer. A randomized trial. *Lancet* 2005;366:643– 648

Phuphanich S, Maria B, Braeckman R, Chamberlain M. A pharmacokinetic study of intra-CSF administered encapsulated cytarabine (DepoCyt) for the treatment of neoplastic meningitis in patients with leukemia, lymphoma, or solid tumors as part of a phase III study. *J Neurooncol* 2007;81:201– 208.

Shimony JS, Gilula LA, Zeller AJ, et al. Percutaneous vertebroplasty for malignant compression fractures with epidural involvement. *Radiology* 2004;232:846– 853.

Stewart DJ, Maroun JA, Hugenholtz H, et al. Combined intrathecal methotrexate, cytosine arabinoside, hydrocortisone and thiopeta for meningeal involvement by malignancies. *J Neuro-Oncol* 1987;5:315– 322

Van Oostenbrugge RJ, Hopman AH, Arends JW, et al. Treatment of leptomeningeal metastases evaluated by interphase cytogenetics. *J Clin Oncol* 2000;18:2053– 2058.