

Michael Weller, Zürich

Spinale Metastasen und Meningeosis neoplastica

Symptomlinderung ist das Hauptziel

I Spinale Metastasen und Meningeosis neoplastica zeigen meist ein fortgeschrittenes Stadium einer Tumorerkrankung an, in dem kurative Therapieansätze nicht mehr zur Verfügung stehen. Schmerzen und neurologische Defizite beeinträchtigen die Lebensqualität erheblich. Die gezielte Therapie der klinischen Manifestationen von spinalen Metastasen und Meningeosis neoplastica stellt die Symptomkontrolle gegenüber der Verlängerung der Überlebenszeit in den Vordergrund.

Die nachfolgend wiedergegebenen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie bei Patienten mit spinalen Metastasen und Meningeosis neoplastica basieren auf einer gemeinsamen 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* [5]. Die Vertreter der Schweiz und aus Österreich wurden auf Anfrage der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von den dortigen Fachgesellschaften der Neurologie vorgeschlagen.

Viele der Empfehlungen beruhen nicht auf den Ergebnissen prospektiver randomisierter Studien, sondern auf klinischer Erfahrung und Konsensusbildung.

Epidemiologie und Klinik

Solide spinale Metastasen finden sich mit fallender Häufigkeit

- extradural,
- intradural-extramedullär oder
- intramedullär.

Die Inzidenz korreliert mit der Häufigkeit der Primärtumoren und steigt mit dem Lebensalter. Wirbelkörpermetastasen sind bei 5 % aller Patienten mit Tumorerkrankung

sowie zerebrale Tumormanifestationen bestimmt.

Bei der **Meningeosis neoplastica** handelt es sich um die diffuse metastatische Ausbreitung von Tumorzellen im Subarachnoidalraum. Es können vorwiegend solide leptomeningeale Metastasen oder eine diffuse Aussaat nicht adhärenter Zellen im Subarachnoidalraum oder eine Kombination beider Wachstumsmuster vorliegen.

Die häufigsten Primärtumoren sind Mammakarzinome, Bronchialkarzinome, maligne Melanome sowie Lymphome und Leukämien. Die Meningeosis neoplastica kommt auch bei primären Hirntumoren vor, insbesondere Germinomen, Medulloblastomen und primitiven neuroektodermalen Tumoren.

Die Häufigkeit der Meningeosis neoplastica bei malignen Erkrankungen liegt bei 5–10 %. Sie ist Ausdruck der systemischen Disseminierung eines Tumorleidens, tritt meist in späteren Phasen der Erkrankung auf und weist in der Regel auf eine infauste Prognose hin. Bei der Hälfte der Patienten werden zusätzlich solide Hirnmetastasen nachgewiesen. Zwei Drittel der Patienten haben zudem extrazerebrale Metastasen.

Die Klinik umfasst Übelkeit und Erbrechen, Kopf-, Nacken- und Rückenschmerzen, Hirnnervenparesen und neurologische Störungen aufgrund spinaler Läsionen wie radikuläre Schmerzen, Sensibilitätsstörungen und Paresen oder Blasen- und Mastdarmstörungen. Ohne Behand-



Foto: privat

Prof. Dr. med.
Michael Weller,
Neurologische Klinik,
Universitätsklinik
Zürich

kungen autoptisch und bei 2 % klinisch nachweisbar. Häufigste Primärtumoren bei extraduralen Metastasen sind Bronchialkarzinome und Mammakarzinome in der Brustwirbelsäule und Prostatakarzinome in der Lendenwirbelsäule.

Klinisch stehen progrediente Rückenschmerzen und Symptome und Zeichen des progredienten Querschnittsyndroms im Vordergrund. Die Prognose bezüglich der neurologischen Funktion hängt von der Dauer des Defizits und von den Interventionsmöglichkeiten ab. Die Prognose bezüglich der Überlebenszeit des Patienten wird vor allem durch systemische

* Die Expertengruppe setzte sich wie folgt zusammen: M. Bamberg (Radioonkologie, Tübingen), R. Engenhart-Cabillic (Radioonkologie, Marburg), B. Gleissner (Medizinische Onkologie, Hamburg), U. Herrlinger (Neurologie, Bonn), A. Merlo (Neurochirurgie, Basel), G. Reifenberger (Neuropathologie, Düsseldorf), M. Schabet (Neurologie, Ludwigsburg), G. Schackert (Neurochirurgie, Dresden), U. Schlegel (Neurologie, Bochum), G. Stockhammer (Neurologie, Innsbruck), E. Thiel (Medizinische Onkologie, Berlin), M. Warmuth-Metz (Neuroradiologie, Würzburg) und M. Weller (Neurologie, Tübingen).

lung liegt die mediane Überlebenszeit bei soliden Tumoren bei sechs bis acht Wochen, bei lymphohämatopoietischen Tumorerkrankungen günstiger. Strahlentherapie oder Chemotherapie allein oder in Kombination verlängern das mediane Überleben auf zwei bis acht Monate. Die 1-Jahres-Überlebensrate liegt bei 5–25%. Zwei Drittel der Patienten, deren Meningeosis neoplastica spezifisch behandelt wird, sterben an den Folgen der systemischen Tumorprogression. Ungünstige prognostische Faktoren sind niedriger Karnofsky-Index, Hirnnervenparesen, hohes Alter, niedrige Glukose und hohes Protein im Liquor [1, 3, 4].

Aufgrund der ungünstigen Prognose ist die Abwägung von angestrebtem Nutzen durch die Behandlung – Lebenszeitverlängerung sowie Linderung von neurologischen Symptomen und von Schmerzen – und zu erwartender therapieassoziiierter Toxizität und Beeinträchtigung der Lebensqualität von besonderer Bedeutung.

Diagnostik

Die Routine umfasst:

- allgemeine körperliche und internistische Untersuchung: Hinweis auf systemische Tumormanifestationen;
- klinisch-neurologische Untersuchung: fokale segmentale Defizite und Querschnittssymptome bei spinalen Metastasen, erhöhter intrakranieller Druck und Hirnnervenparesen bei Meningeosis neoplastica;
- Magnetresonanztomografie (MRT) der Neuroachse ohne und mit Kontrastmittel;
- Liquoruntersuchung bei Meningeosis neoplastica mit Druckmessung, Zytologie, Immunzytologie und Bestimmung von Albumin oder Gesamtprotein, IgG, IgG-Index, Glukose und Laktat.

Spezielle diagnostische Maßnahmen sind:

- bei Verdacht auf Meningeosis neoplastica und negativer Liquorzytologie: wiederholte Liquoruntersuchungen mit spezifischen immunzytochemischen Färbungen und Durchflusszytometrie zum Nachweis spezifischer Tumormarker oder Oberflächenmoleküle vor

allem bei Lymphomen und Leukämien und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zum Nachweis chromosomaler Aberrationen;

- bei Verdacht auf Keimzelltumor: Bestimmung von Tumormarkern wie α -Fetoprotein (AFP) und humanem β -Choriongonadotropin (β -hCG) im Liquor;
- bei Verdacht auf Liquorzirkulationsstörung und geplanter intraventrikulärer Chemotherapie: Liquorraumszintigrafie mit ^{111}In Indium-DTPA oder $^{99\text{Tc}}$ Technetium-DTPA, um ggf. durch fokale Strahlentherapie die Liquorpassage wiederherzustellen (im deutschen Sprachraum selten praktiziert).

Therapie

Bei **spinalen Metastasen** muss die Indikation zur operativen Dekompression geprüft werden, insbesondere bei rascher Zunahme neurologischer Defizite und strahlen- und chemotherapieresistenten Tumoren. Der akute komplette Querschnitt ist ein chirurgischer Notfall. Nach 24 Stunden sind die neurologischen Ausfälle in der Regel irreversibel.

Die Indikationsstellung zur Operation orientiert sich generell an Allgemeinzustand, systemischem Metastasierungsstatus, Operationsrisiko und Dynamik des Tumorleidens und der neurologischen Störungen. Die Überlegenheit der Operation gefolgt von Strahlentherapie gegenüber alleiniger Strahlentherapie hinsichtlich Wiedererlangung und Dauer der Gefähigkeit wurde mit hoher Signifikanz und Evidenz belegt [8].

Die Operation intramedullärer Metastasen ist auf Notfälle mit akutem Querschnitt beschränkt und erfahrenen Operateuren vorbehalten. Bei der Vertebroplastie, einer Methode der Schmerzbehandlung bei metastatisch befallenen Wirbelkörpern ohne oder mit geringem retrovertebralen Weichteiltumor [2], wird minimal invasiv perkutan Knochenzement in den Wirbelkörper eingebracht. Die Erfolgsquote bezüglich der Schmerzbesserung wird mit ca. 80% angegeben und die Mobilität der Patienten wird in ca. 50% verbessert [9].

Für die meisten Patienten mit spinalen Metastasen ist die Strahlentherapie der

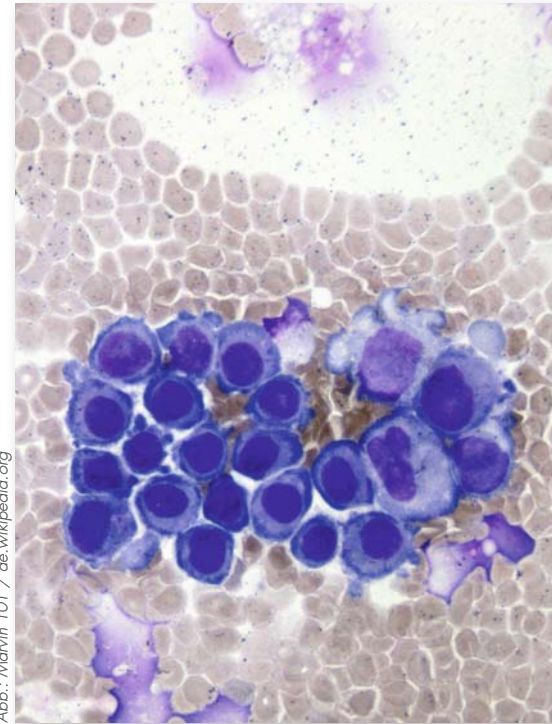


Abb.: Marvin 101 / de.wikipedia.org

Meningeosis neoplastica: Nachweis von Tumorzellen eines Bronchialkarzinoms im Liquorzellsediment

Standard. Sie lindert in der Regel die Schmerzen und kann ein Fortschreiten der neurologischen Defizite hinauszögern. Bezüglich Gefähigkeit und Verträglichkeit ergab sich kein Unterschied zwischen je 8 Gy an zwei Tagen und einem protrahierten Regime von dreimal 5 Gy gefolgt von fünfmal 3 Gy [6].

Die Indikation zur Chemotherapie definiert sich über die Histologie des Primärtumors und folgt im Übrigen den Überlegungen zur Behandlung solider leptomeningealer Metastasen (s. u.).

Die Therapie der **Meningeosis neoplastica** orientiert sich am Muster der durch MRT und Liquoruntersuchung nachgewiesenen leptomeningealen Tumorausbreitung (knotig solide versus diffus und nicht adhärent, d. h. vorwiegend flächhaftes Wachstum und abgelöste Zellen und Zellverbände im Liquor) sowie am Vorhandensein oder Fehlen zusätzlicher solider zerebraler und systemischer Metastasen. Häufig liegt eine Kombination knotig-solider und diffus-nichtadhärenten Tumorwachstums vor, die eine entsprechende Kombination der Therapiestrategien erforderlich macht (Tab. 1).

Tab. 1: Empfehlungen zur Behandlung der Meningeosis neoplastica

Manifestation	Solide Hirnmetastasen	Systemische Metastasen	Therapeutische Strategie
Solider Typ	Nein	Nein	(Systemische Chemotherapie plus) fokale spinale Strahlentherapie
	Ja	Nein	(Systemische Chemotherapie plus) Ganzhirnbestrahlung plus fokale spinale Strahlentherapie
	Nein	Ja	Systemische Chemotherapie (plus fokale spinale Strahlentherapie)
	Ja	Ja	Systemische Chemotherapie plus Ganzhirnbestrahlung (plus fokale spinale Strahlentherapie)
Nicht adhärenter Typ	Nein	Nein	Intrathekale Chemotherapie
	Ja	Nein	Intrathekale Chemotherapie plus Ganzhirnbestrahlung
	Nein	Ja	Systemische Chemotherapie (plus intrathekale Chemotherapie)
	Ja	Ja	Systemische Chemotherapie plus Ganzhirnbestrahlung (plus intrathekale Chemotherapie)

Die Strahlentherapie des Gehirns und der zerebralen Liquorräume bei der **Meningeosis neoplastica** wird in Form eines Helmfelds durchgeführt. Fokale spinale Läsionen werden mit einem kranio-kaudalen Sicherheitsabstand von einer Wirbelkörperhöhe bestrahlt. Die Neuroachsenbestrahlung (Liquorraumbestrahlung) wird in der Regel nur bei Patienten mit leptomeningealer Aussaat primärer Hirntumoren eingesetzt. Auf parallele systemische Chemotherapie wird bei der Neuroachsenbestrahlung meist, auf parallele intrathekale Chemotherapie immer verzichtet.

Die „Ganzhirnbestrahlung“ (Helmfeldbestrahlung) wird z. B. in 3-Gy-Fraktionen bis zu einer Gesamtdosis von 30–36 Gy verabreicht. Bei Patienten mit günstigen prognostischen Faktoren können niedrigere Einzelfraktionen (2 Gy) verabreicht werden, um das Risiko kognitiver Schäden im Verlauf zu senken. Solide spinale Läsionen werden meist in 2-Gy-Fraktionen bis zu einer Gesamtdosis von 30–36 Gy bestrahlt.

Solide leptomeningeale Metastasen mit Anschluss an die Blutzirkulation sprechen nicht schlechter auf systemische Chemotherapie an als andere extrazerebrale Metastasen. Systemische Chemotherapie gemäß den Richtlinien für den jeweiligen Primärtumor ist deshalb ver-

mutlich eine sinnvolle Therapieoption. Die intrathekale Chemotherapie ist nur beim nicht adhärenenten Typ der Meningeosis neoplastica indiziert (Tab. 1). Sie sollte über ein intraventrikuläres Reservoir und nicht über wiederholte Lumbalpunktionen erfolgen. Für die intrathekale Chemotherapie sind Methotrexat, Cytarabin und Triethylthiophosphorsäuretriamid (Thiotepa) zugelassen. Methotrexat gilt als Mittel der ersten Wahl. Zur Prävention systemischer Wirkungen von Methotrexat wird oral Folinsäure, 15 mg, alle 6 h für 48 h, erstmals 6 h nach der Methotrexat-injektion, verabreicht („Leukovorin-Rescue“). Alternativ kommen Cytarabin eher bei lymphohämatopoietischen Erkrankungen und Thiotepa eher bei soliden Tumoren infrage. Eine liposomale Depotform von Cytarabin (DepoCyte®) kann lumbal und in größeren Abständen von 14 Tagen gegeben werden.

Eine kombinierte intrathekale Chemotherapie ist nicht indiziert, weil die Toxizität in allen kontrollierten Studien erhöht war, nicht aber die Wirksamkeit. Die Einsatz von weiteren Pharmaka wie Mafosfamid, Topotecan, Etoposid oder Temozolomid ist experimentell. 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.

Bei kombinierter Radiochemotherapie wird in der Regel drei 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 nicht saniert wurde. Die Fortführung der intrathekalen Chemotherapie nach der Strahlentherapie des Zerebrums wird individualisiert geplant.

Mit der intrathekalen Chemotherapie wird eine Liquorsanierung innerhalb von zwei Wochen angestrebt. Abbruch oder Umstellung der Therapie sind indiziert, wenn der Liquorbefund kontinuierlich schlechter wird oder eine deutliche klinische Verschlechterung aufgrund der Meningeosis neoplastica eintritt. Die intrathekale Chemotherapie kann beendet werden, wenn in zwei aufeinander folgenden Liquorpunktionen zuvor nachgewiesene Tumorzellen nicht mehr nachweisbar sind. Eine Erhaltungstherapie ist nicht indiziert.

Fazit für die Praxis

- Die Therapie von spinalen Metastasen und Meningeosis neoplastica muss unter Berücksichtigung von bisherigem Krankheitsverlauf und Prognose nach Möglichkeit interdisziplinär erfolgen.
- Die Therapiestrategie ist fast immer palliativ und nicht kurativ.
- Schmerzen und neurologische Defizite stellen eine erhebliche Belastung der Patienten dar.
- Die Symptomkontrolle steht im Vordergrund.
- Strahlentherapie und Chemotherapie können bei einzelnen Patienten zu anhaltenden Remissionen führen.

Die Liquorsanierung ist theoretisch der beste Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit intrathekalen Chemotherapie, weil klinische Befundänderungen durch viele andere Faktoren moduliert werden. Der Nachweis neoplastischer Zellen gelingt aber nicht immer. Deshalb muss die Therapie manchmal allein nach klinischen Kriterien ausgesetzt oder wieder aufgenommen werden. Auch eine Verschlechterung des Liquorbefunds sollte nicht in jedem Fall zum Abbruch der Therapie führen, wenn klinisch 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.

Weitere Therapiemaßnahmen

Die meisten Patienten profitieren klinisch von **Steroiden** in niedrigen Dosierungen. 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 [7]. 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 am ehesten mit neueren Antikonvulsiva ohne Pharmakainteraktionen über mindestens drei Monate empfohlen.

Monitoring und Nachsorge

MRT- oder CCT-Untersuchungen erfolgen individualisiert nach dem klinischen Bild oder alle drei Monate. Die Indikation zur Steroid- und Antikonvulsivabehandlung wird regelmäßig überprüft. Nach einer Helmfeldbestrahlung muss auf Zeichen der hypophysären Insuffizienz geachtet werden.

Literatur

- Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 23 (2005) 3605–3613
- Hentschel SJ, Burton AW, Fourny DR et al. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty performed at a cancer center: refuting proposed contraindications. *J Neurosurg Spine* 2 (2005) 436–440
- Herrlinger U, Förschler H, Küker W et al. Leptomeningeal metastasis: survival and prognostic factors in 155 patients. *J Neurol Sci* 223 (2004) 167–178
- Jaecle K. Neoplastic meningitis from systemic malignancies: diagnosis, prognosis and treatment. *Semin Oncol* 33 (2006) 312–323
- Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Diener HC, Putzki N, Berlit P, Deuschl G, Elger C, Gold R, Hacke W, Hufschmidt A, Mattle H, Meier U, Oertel WH, Reichmann H, Schmutzhard E, Wallech CW, Weller M, Hrsg.). *Spinale Metastasen und Meningeosis neoplastica*. Thieme, Stuttgart, 2008, 797–802
- 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* 23 (2005) 3358–3365
- Omuro AMP, Lallana EC, Bilsky MH et al. Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeningeal metastasis. *Neurology* 64 (2005) 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* 366 (2005) 643–648
- Shimony JS, Gilula LA, Zeller AJ et al. Percutaneous vertebroplasty for malignant compression fractures with epidural involvement. *Radiology* 232 (2004) 846–853

Prof. Dr. med. Michael Weller
Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich,
Frauenklinikstrasse 26, CH-8091 Zürich
E-Mail: michael.weller@usz.ch



Schwerpunkte:

Der Stand der SAPV

Suche nach neuen Wegen

Tipps für die Praxis

**Aktuelles Sonderheft zur
spezialisierten ambulanten Palliativversorgung**

**Ja, ich bestelle ____ Exemplar(e) des Sonderheftes SAPV
zum Preis von 20 Euro (inkl. MwSt. und Versand)**

Ich bezahle nach Erhalt der Rechnung

Name / Vorname _____

Straße / Hausnummer _____

PLZ, Ort _____

E-Mail-Adresse _____

Datum / Unterschrift _____

Per Fax: 089/2030 43-14 10

Per E-Mail: verlag@urban-vogel.de

Per Post an: Springer Medizin, Urban & Vogel GmbH,
Aschauer Str. 30, 81549 München