

Aus der
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Claus Belka

**Prognostische Faktoren und Outcome bei Patienten mit
Meningeosis carcinomatosa nach Radiotherapie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Doreen Hofmann

aus
Gotha

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Claus Belka
Mitberichterstatter: PD Dr. Markus Lenski

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. Silke Nachbichler
Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.10.2025

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-------|
| Zusammenfassung | 1-4 |
| Abstract (English) | 5-7 |
| Abbildungsverzeichnis | 8 |
| Tabellenverzeichnis | 9 |
| Abkürzungsverzeichnis | 10-11 |
| 1 Einleitung | 12-18 |
| 2 Ziele der vorliegenden Arbeit | 19 |
| 3 Material und Methoden | 20-21 |
| 3.1 Patientenkollektiv | 20 |
| 3.2 Follow-up | 21 |
| 3.3 Statistische Analysen | 21 |
| 4 Ergebnisse | 22-49 |
| 4.1 Patientencharakteristika | 22-27 |
| 4.2 Therapie | 28-31 |
| 4.3 Follow-up | 32 |
| 4.4 Gesamtüberleben und prognostische Faktoren | 33-47 |
| 4.5 Toxizitäten und funktionelles Ergebnis | 48-49 |
| 5 Diskussion | 50-68 |
| 5.1 Epidemiologie | 50 |
| 5.2 Ausgangsstatus/Symptome | 50-51 |
| 5.3 Diagnostik | 51-52 |
| 5.4 Zeitintervall Primarius-Erstdiagnose bis MC-Erstdiagnose | 52-53 |
| 5.5 Zeitintervall MC-Erstdiagnose bis RT-Beginn | 54 |
| 5.6 Überleben | 54-55 |
| 5.7 Therapie | 55-62 |
| 5.7.1 Therapie allgemein | 55-56 |
| 5.7.2 Chemotherapie | 56-57 |
| 5.7.3 Radiotherapie | 57-58 |
| 5.7.4 Kombinierte Therapie (Radio- und Systemtherapie) | 58-59 |
| 5.7.5 Therapie-Toxizitäten | 59-61 |
| 5.7.6 Verbesserung der Symptome nach Therapie | 61-62 |
| 5.8 Follow-up | 62 |
| 5.9 Hirnmetastasen | 62-63 |

| | | |
|------|---------------------------|-------|
| 5.10 | Prognostische Faktoren | 63-68 |
| 6 | Ausblick | 69 |
| | Literaturverzeichnis | 70-72 |
| | Danksagung | 73 |
| | Affidavit | 74 |
| | Übereinstimmungserklärung | 75 |

Zusammenfassung

Hintergrund

Die Meningeosis carcinomatosa (MC) tritt vor allem in fortgeschrittenen oder Endstadien von soliden Tumorerkrankungen auf und ist mit einer hohen Mortalität assoziiert. Die häufigsten soliden Primärtumore sind das Mammakarzinom, das Lungenkarzinom und das Maligne Melanom. Die klinischen Symptome sind sehr unspezifisch. Anhand klinischer Untersuchung, Liquoruntersuchung und/oder bildgebender Diagnostik kann die Diagnose gestellt werden. Die Prognose ist weiterhin sehr schlecht und die Therapie meist nur palliativ.

Die retrospektive Studie untersuchte das Outcome und die prognostischen Faktoren bei 40 Patienten mit Meningeosis carcinomatosa (Mammakarzinom, nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom (non small cell lung cancer (NSCLC (Adenokarzinom))), die eine Ganzhirnbestrahlung erhielten.

Patienten und Methoden

Patienten

MC-Patienten eines Mammakarzinoms oder eines NSCLC (Adenokarzinom), die zwischen 2001 und 2014 eine Ganzhirnbestrahlung bis einschließlich Halswirbelkörper 2 (HWK 2) (C2-Schädelbestrahlung) aufgrund einer MC in der Strahlentherapie des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität in München erhielten, wurden in die Studie eingeschlossen und die Auswirkung auf das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Primärtumorart, Diagnosesicherung, Behandlungsoptionen und prognostischen Faktoren evaluiert.

Statistische Analyse

Der primäre Endpunkt der retrospektiven Studie war das Gesamtüberleben.

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurden beide Gruppen (Mammakarzinom, NSCLC (Adenokarzinom)) auf signifikante Unterschiede analysiert. Anhand der Kaplan-Meier-Methode wurde das Überleben untersucht. Zur Darstellung von Unterschieden zweier Gruppen bewährte sich der Log-Rank-Test. Das Cox proportional hazards model diente zur Analyse univariater und multivariater Variablen. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ angegeben.

Ergebnisse

Von 2001 bis 2014 wurden 40 Patienten (7 Männer, 33 Frauen) mit MC, aufgrund eines Mammakarzinoms (25 Patienten) oder NSCLC (Adenokarzinom, 15 Patienten) mit einem medianen Alter von 63 Jahren durch eine C2-Schädelbestrahlung in unserer Abteilung behandelt.

Im Median wurde die MC nach 27,5 Monaten (0-174 Monate) nach Erstdiagnose des Primarius diagnostiziert.

Die Mehrheit der Patienten wies zum Zeitpunkt der MC-Diagnosestellung begleitende Hirnmetastasen (Anzahl (n)=29, 72,5%) auf (NSCLC (Adenokarzinom)-Patienten: n=15 (100%) versus (vs.) Mammakarzinom-Patienten: n=14 (56,0%)). 34 Patienten (85,0%) zeigten Lymphknotenmetastasen (N+), 38 Patienten (95,0%) Fernmetastasen (M+), 27 Patienten (67,5%) spinale und/oder Wirbelkörpermetastasen (Mammakarzinom-Patienten: n=20 (80,0%) vs. NSCLC (Adenokarzinom)-Patienten: n=7 (46,7%)).

Alle Patienten erhielten eine Ganzhirnbestrahlung bis einschließlich HWK 2 (C2-Schädelbestrahlung). Vom Zeitpunkt der MC-Diagnosestellung bis zum Radiotherapie (RT)-Beginn vergingen im Median 13,5 Tage (1-163 Tage).

Die Patienten erhielten die Strahlentherapie mit einer medianen Einzeldosis (ED) von 2,5 Gray (Gy) (1,8-3,0 Gy) bis zu einer medianen Gesamtdosis (GD) von 35,0 Gy (6,0-46,0 Gy). Eine Dosisescalation >30,0 Gy wirkte sich nicht signifikant auf das Gesamtüberleben ($p=0,366$) aus. Der Zeitraum der RT betrug im Median 19 Tage (6-42 Tage). 5 Patienten (12,5%) erhielten zusätzlich eine Boosttherapie der Hirnmetastasen und eine spinale Bestrahlung. 1 Patient erhielt eine craniospinale RT (Neuroachse). 34 Patienten erhielten eine begleitende Kortison- und 11 Patienten (27,5%) eine intrathekale Methotrexattherapie (MTX-Therapie). Bei 6 Patienten (15,0%) wurde die Therapie aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes vorzeitig abgebrochen.

Das mediane Gesamtüberleben der gesamten Kohorte lag bei 4,0 Monaten (95%-Konfidenzintervall (KI), 1,3-6,7 Monaten) (Mammakarzinom-Patienten im Median 3,0 Monate (1,0-4,9 Monate) vs. NSCLC (Adenokarzinom)-Patienten im Median 5,0 Monate (0,0-10,0 Monate)). Die 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit lag bei 20%, die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit bei 10%. Alle bis auf einen Patienten (97,5%) waren bis zum letzten Follow-up Termin verstorben.

Der mediane Zeitraum zwischen MC-Diagnosestellung und dem letzten Follow-up Termin beziehungsweise (bzw.) Tod betrug im Median 5,5 Monate (1-76 Monate).

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem besseren Eastern Cooperative Oncology Group-Score (ECOG-Status) und einem längeren Gesamtüberleben ($p=0,008$, univariate Analyse). Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit nach 1 Jahr lag bei Patienten mit einem ECOG-Score von 0-1 (n=17, 42,5%) bei 29,4%, bei einem ECOG-Score von 2 (n=13, 32,5%) bei 15,4% und bei

einem ECOG-Score von 3 (n=10, 25,0%) bei 10,0%. Auch in der multivariaten Analyse zeigte sich die Signifikanz.

Patienten ohne Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks (1-Jahresüberlebensrate 24,1% vs. 9,1% bei erhöhtem intrakraniell Druck ($p=0,034$)) zeigten ebenfalls in der univariaten und multivariaten Analyse ein signifikant längeres Gesamtüberleben.

Patienten ohne supratentorielle Symptome vor Radiotherapiebeginn lebten signifikant länger ($p=0,002$).

Die Primärtumorhistologie stellte keinen signifikanten prognostischen Faktor, bezogen auf das Gesamtüberleben, dar ($p=0,946$).

Die Ganzhirnbestrahlung war gut verträglich. Eine kombinierte Therapie (MTX + C2-Schädelbestrahlung) war nicht mit häufigeren Toxizitäten verbunden ($p=0,216$). Die häufigsten akuten Toxizitäten waren Alopezie (n=3 (7,5%) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad I, n=9 (22,5%) CTCAE Grad II) und Kopfschmerzen (n=3 (7,5%) CTCAE Grad I, n=1 (2,5%) CTCAE Grad II, n=2 (5,0%) CTCAE Grad III). 9 Patienten berichteten über eine Stabilisierung bzw. Verbesserung neurologischer Defizite, 1 Patient konnte sich nicht von seinen neurologischen Defiziten erholen, bei 30 Patienten ließen sich die Daten diesbezüglich nicht erheben. Spättoxizitäten konnten nicht flächendeckend erhoben werden, da wenig Informationen verfügbar waren.

Ausblick

Diese retrospektive Studie zeigt, dass die Prognose und das Gesamtüberleben der MC-Patienten (NSCLC (Adenokarzinom), Mammakarzinom), welche eine Ganzhirnbestrahlung bis HWK 2 erhielten, sehr schlecht ist.

Es zeigte sich, dass bei MC-Patienten ein besserer ECOG-Score und das Nichtvorhandensein von erhöhtem intrakraniell Druck bei Behandlung durch RT, mit einem verlängerten Gesamtüberleben einhergeht. Daher sollten Patienten frühzeitig auf oben genannte Symptome untersucht und schnellstmöglich bei bestmöglicher körperlicher Verfassung therapiert werden. Die RT, insbesondere die Ganzhirnbestrahlung, stellt einen wichtigen Bestandteil der Therapieschemata bei MC dar. Sie war gut verträglich und konnte die bestehenden neurologischen Symptome stabilisieren und teilweise sogar verbessern.

Wünschenswert wären weitere retrospektive Auswertungen und Forschungen zur Behandlung von Meningeosis carcinomatosa, um Faktoren zu erkennen, die das Gesamtüberleben verlängern und die Lebensqualität verbessern. Auch der Effekt neuer Systemtherapeutika auf die MC ist noch nicht geklärt. Individuell könnte so die optimale und verträglichste Therapie ermittelt werden. Eine

individuelle, aber dennoch standardisierte diagnostische und therapeutische Herangehensweise bleibt eine Herausforderung.

Abstract

Background

Leptomeningeal metastases (LM) occur especially in progressive stages or in the terminal course of cancer and are associated with a high mortality. The most frequent solid tumor primaries are breast cancer, lung cancer and malignant melanoma. The clinical presentation of LM is varied and non-specific. The diagnosis is based on clinical evaluation, the finding of malignant cells in the cerebrospinal fluid or by neuroimaging procedures. The prognosis is extremely poor, and the treatment is mostly palliative.

This retrospective study investigated outcome and prognostic factors of 40 patients with LM from breast and lung cancer (NSCLC (adenocarcinoma)), who were treated with whole brain radiotherapy (WBRT).

Patients and methods

Patients

Patients with LM from breast cancer and NSCLC (adenocarcinoma) who received WBRT extended to the caudal margin of the second vertebral body (C2-WBRT) at the radiotherapy department of Ludwig-Maximilians-University Munich between 2001 and 2014 were included in the study. The impact of primary tumor characteristics, diagnostic procedures, treatment options, and prognostic factors on overall survival (OS) were evaluated.

Statistical analysis

Overall survival was the primary endpoint of this retrospective study.

The Mann-Whitney-U-test examined both groups (breast cancer and lung cancer) on significant differences. Survival was analyzed according to the Kaplan-Meier-method. The log-rank-test was applied to test differences between groups. For univariate and multivariate variables, the Cox proportional hazards model was performed. $p < 0.05$ was considered significant.

Results

From 2001 to 2014, 40 patients (7 male and 33 female) with LM from breast cancer (25 patients) and NSCLC (adenocarcinoma, 15 patients) with a median age of 63 years were treated with C2-WBRT at our department.

The median interval from first diagnosis of the primary disease to LM diagnosis was 27.5 months (range 0-174 months).

The majority of patients (n=29, 72.5%) had concomitant brain metastases (lung cancer patients: n=15 (100%) vs. breast cancer patients: n=14 (56.0%)). 34 patients (85.0%) had nodal metastases (N+), 38 patients (95.0%) had distant metastases (M+), 27 patients (67.5%) spine metastases (breast cancer patients (n=20, 80.0%) vs. lung cancer patients (n=7, 46.7%)).

All patients underwent WBRT extended to the caudal margin of the second vertebral body (C2-WBRT). The interval between diagnosis of LM and the start of radiotherapy was median 13.5 days (range 1-163 days).

The patients received radiotherapy with a median dose per fraction of 2.5 Gy (range 1.8-3.0 Gy) to a median total dose of 35.0 Gy (range 6.0-46.0 Gy). A dose escalation >30.0 Gy did not have a significant influence on overall survival (p=0.366). The interval between start and end of radiotherapy was in median 19 days (range 6-42 days).

Five patients (12.5%) underwent additional boost to brain metastases and irradiation to other spine metastases. One patient received craniospinal irradiation. Corticosteroids during radiotherapy were given in 34 patients and 11 patients (27.5%) got sequentially intrathecal methotrexate. Radiotherapy was terminated prematurely in 6 patients (15.0%).

Median overall survival time for the entire group was 4.0 months (95%-confidence interval: 1.3-6.7 months). Median OS for patients with LM from breast cancer was 3.0 months (1.0-4.9 months) and for patients with LM from lung cancer (NSCLC (adenocarcinoma)) 5.0 months (0-10.0 months). One- and two-year survival rates were 20% and 10%, respectively.

At last follow-up, the majority of patients were deceased (n=39, 97.5%)

The median interval between LM detection and death or last follow-up observation was 5.5 months (range 1-76 months).

A better patient's performance status (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)) significantly correlated with an improved overall survival rate (p=0.008) (univariate analysis, log-rank-test). The median OS rate after 1 year with ECOG-score of 0-1 (n=17, 42.5%) was 29.4%, with ECOG-score of 2 (n=13, 32.5%) was 15.4% and with ECOG-score of 3 (n=10, 25.0%) was 10.0% (Univariate analysis). ECOG remained significant in multivariate analysis.

We observed a significantly inferior OS in uni- and multivariate analyses if the intracranial pressure (ICP) was increased (IICP) (One-year survival rates of 24.1% vs. 9.1% without and with IICP (p=0.034)). The OS of patients without supratentorial symptoms before start of radiotherapy was significantly longer (p=0.002).

The histology of the primary cancer was not a significant prognostic factor for OS (p=0.946).

WBRT was mostly tolerated well. If patients underwent combined therapy (MTX + C2-WBRT), there wasn't a higher frequency of therapy-related toxicity ($p=0.216$). Alopecia (Common Toxicity Criteria (CTC)° 1 in 3 patients and CTC° 2 in 9 patients) and headaches (CTC° 1 in 3 patients, CTC° 2 in 1 patient and CTC° 3 in 2 patients) were the most common acute toxicities. 9 patients reported improvement or stabilization of neurological deficits after WBRT, one patient did not benefit. In 30 patients, no information referring to this was available. Data collection of late toxicities could not be done, because there was too little information.

Conclusion

This retrospective study demonstrates that the prognosis and the OS of patients with LM from breast and lung cancer (NSCLC (adenocarcinoma)), which underwent C2-WBRT, is very poor. A better ECOG-score and the absence of IICP at baseline significantly correlated with improved OS and represent significant prognostic factors. It is important to recognize these symptoms early and start therapy at best physical condition. Radiotherapy, especially WBRT, represents an important part of therapy of LM. It was tolerated well and was able to stabilize or even improve present neurological symptoms. More research and retrospective studies on the therapy of LM are desirable to detect factors who improve overall survival and quality of life. The effect of new systemic therapies is also not elucidated, yet. Individually, the optimal and best-tolerated therapy could be found. An individual still standardized diagnostic and therapeutic approach remains a challenge.

Abbildungsverzeichnis

Diagramme

- Diagramm 1: Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung für die gesamte Kohorte
- Diagramm 2: Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit von der Zeitspanne <27,5 Monaten und >27,5 Monaten (mediane Zeitspanne 27,5 Monate (0-174 Monate)) zwischen Erstdiagnose Primarius und Erstdiagnose der Meningeosis carcinomatosa
- Diagramm 3: Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit von der Histologie des Primarius
- Diagramm 4: Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit des ECOG-Scores
- Diagramm 5: Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit von erhöhtem intrakraniell Druck
- Diagramm 6: Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall vor der MC-Erstdiagnose
- Diagramm 7: Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit von Fernmetastasen
- Diagramm 8: Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit von spinalen und/oder Wirbelkörpermetastasen
- Diagramm 9: Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit von Hirnmetastasen
- Diagramm 10: Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit vom Ergebnis der Lumbalpunktion
- Diagramm 11: Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit von der verabreichten Gesamtdosis
- Diagramm 12: Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit vom vorzeitigen Abbruch der C2-Schädelbestrahlung
- Diagramm 13: Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit von sequentieller intrathekaler MTX-Therapie

Tabellenverzeichnis

| | |
|------------|---|
| Tabelle 1: | Patientencharakteristika: Mann-Whitney-U-Test |
| Tabelle 2: | Meningeosis carcinomatosa-assoziierte Symptome vor Beginn der Radiotherapie |
| Tabelle 3: | Diagnostik der Meningeosis carcinomatosa |
| Tabelle 4: | Therapeutische Parameter: Mann-Whitney-U-Test |
| Tabelle 5: | Univariate Analysen in Bezug auf das Gesamtüberleben |
| Tabelle 6: | Uni- und Multivariate Analysen |
| Tabelle 7: | Akute Radiotherapie-Toxizitäten gemäß den Allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (CTCAE (v4.0)-Klassifikation) |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------------|--|
| ALK | anaplastische Lymphomkinase |
| AraC | Cytarabin |
| bzgl. | bezüglich |
| bzw. | beziehungsweise |
| C2-Schädelbestrahlung | Ganzhirnbestrahlung bis einschließlich Halswirbelkörper 2 |
| C2-WBRT | WBRT extended to the caudal margin of the second vertebral body |
| CA | Carbohydrate Antigen |
| CEA | carzinoembryonales Antigen |
| cCT | craniale Computertomografie |
| CTC | Common Toxicity Criteria |
| cMRT | craniale Magnetresonanztomografie |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events (v4.0) |
| CUP | carcinoma of unknown primary |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| ED | Einzeldosis in Gray |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor |
| ER | Estrogen Receptor |
| FET/PET | Positronen-Emissions-Tomografie (PET) mit radioaktiv markierten Aminosäuren (F-18-Fluorethyltyrosin (FET)) |
| GD | Gesamtdosis in Gray |
| Gy | Gray |
| Her2/neu | human epidermal growth factor receptor 2 |
| HR | hazard ratio |
| HWK | Halswirbelkörper |
| ICP | intracranial pressure |
| IgG | Immunglobulin G |
| IICP | increased intracranial pressure |
| i.v. | intravenös |
| KI | Konfidenzintervall |
| KM | Kontrastmittel |
| KPS | Karnowsky-Performance-Status |
| LM | Leptomeningeal metastases |
| LP | Lumbalpunktion |

| | |
|-------|--|
| M+ | Fernmetastasen |
| M0 | keine Fernmetastasen |
| MC | Meningeosis carcinomatosa |
| mind. | mindestens |
| MN | Meningeosis neoplastica |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| mTOR | mechanistic Target of Rapamycin |
| MTX | Methotrexat |
| n | Anzahl |
| N+ | Lymphknotenmetastasen |
| N0 | keine Lymphknotenmetastasen |
| NHL | Non-Hodgkin-Lymphom |
| NSCLC | non small cell lung cancer (nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom) |
| NW | Nebenwirkung |
| OS | overall survival |
| PR | Progesterone Receptor |
| RANO | Response Assessment in Neuro-Oncology |
| RT | Radiotherapie |
| RTOG | Radiation Therapy Oncology Group |
| SCLC | small cell lung carcinoma (kleinzelliges Bronchialkarzinom) |
| TKI | Tyrosinkinase-Inhibitor |
| VEGF | Vascular Endothelial Growth Factor |
| vs. | versus |
| WBRT | whole brain radiotherapy (Ganzhirnbestrahlung) |
| WK | Wirbelkörper |
| ZNS | zentrales Nervensystem |

Alle männlichen Personen- und Funktionsbezeichnungen beziehen sich in gleicher Weise auf alle Geschlechter.

1) Einleitung

Vorsorge und moderne Therapieverfahren haben dazu geführt, dass maligne Erkrankungen frühzeitig diagnostiziert und effektiv therapiert werden können. Zirka 10% der Patienten mit solidem Tumor leiden jedoch im Verlauf ihrer Erkrankung unter meningealen Metastasen [1, 2].

Die Meningeosis neoplastica (MN) beschreibt die diffuse oder multifokale metastatische Aussaat von malignen Zellen in den Subarachnoidalraum bzw. in die Leptomeningen [1, 3-5]. Tritt sie bei soliden Tumoren (Karzinomen) auf, spricht man von Meningeosis carcinomatosa (MC) [1, 6, 7].

Die Pathogenese ist noch nicht vollständig geklärt. Die malignen Zellen erreichen den Subarachnoidalraum möglicherweise durch hämatogene Streuung, über eine Tumorabsiedlung von Hirnmetastasen oder entlang von Nervenbahnen aus Schädelkalotten- bzw. Wirbelkörpermetastasen [8-12]. Auch nach neurochirurgischen Hirnmetastasenresektionen kann es durch Verletzung des Ventrikelsystems mit Tumorzellverschleppung zur Entwicklung einer MN kommen [13].

Die häufigsten Lokalisationen der MN sind aufgrund des langsamen Liquorflusses und der Schwerkraft die basalen Zisternen, die dorsale Fläche des Rückenmarks und der Lumbosakralsack. Die Verteilung kann zerebral oder spinal betont sein [9-12, 14].

Außerdem unterscheidet man zwischen einer diffusen Aussaat nicht-adhärenter Zellen im Liquorraum und adhärenenten, knotigen (nodulären) Zellverbänden, die sich direkt an den Meningen befinden und Kontrastmittel (KM) aufnehmen (solider Typ). Oft liegt eine Kombination beider Wachstumsmuster vor [15]. Beim nicht-adhärenenten Typ liegt keine Behinderung der Liquorzirkulation vor, sodass die malignen Zellen gut durch intrathekale Zytostatika erreicht werden können. Der solide Typ ist oft mit Liquorzirkulationsstörungen assoziiert [9, 15, 16].

Vor allem Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung leiden an einer MN; mitunter ist sie aber auch die Primärmanifestation eines Tumors oder auch die erste Lokalisation von Fernmetastasierung [3, 9, 17].

Bei den hämatologischen Neoplasien sind im Zusammenhang mit einer MN besonders aggressive B-Zell-Lymphome, bei denen es in 5–15% zur meningealen Aussaat kommt, und die akute lymphatische Leukämie, bei der in 1-10% eine meningeale Beteiligung zu finden ist, zu nennen [18].

Solide Tumore verursachen in 4-15% eine MC. Das Mammakarzinom, häufiger das lobuläre als das duktales, ist unter den soliden Tumoren die häufigste Ursache für eine MC [19]. Patienten mit einem Mammakarzinom entwickeln in 8% eine MC. Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom (small cell lung carcinoma (SCLC)) erleiden in 6% eine meningeale Aussaat, solche mit einem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (non small cell lung cancer (NSCLC (Adenokarzinom))) nur in 1%. Malignes Melanom-Patienten entwickeln in 6-18% eine MC. Bei Patienten mit einem unbekannten

Primarius (carcinoma of unknown primary (CUP)), kann man in 3% maligne Zellen im Liquor finden. Auch bei primären Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) (Ependymome, Medulloblastome, primäre ZNS-Lymphome) kann ein Liquorbefall auftreten [3].

Die steigende Inzidenz von MN lässt sich durch bessere bildgebende Diagnostik und durch intensive und multimodale zielgerichtete und damit verbesserte Therapie der Primärerkrankung und ein damit verlängertes Überleben der Patienten erklären [1, 20-23].

Gleichzeitige intrazerebrale Metastasen treten bei Patienten mit MN in 24-40% auf [24, 25].

Bei 1/3 bis 2/3 der Patienten können neben einer MN auch systemische Metastasen detektiert werden [9, 11, 15, 26].

Die Symptome sind vielseitig und nicht spezifisch. Bei erhöhtem intrakraniellm Druck (45%), bedingt durch Resorptionsstörungen oder größere Tumorzellknoten an strategisch wichtiger Stelle (Bereich des Aquädukts) und daraus resultierender Liquorzirkulationsstörung, treten häufig Kopfschmerzen (77%), Übelkeit und/oder Erbrechen (42%) und Bewusstseinsstörung bis Somnolenz (7%) auf. Häufig kommt es zu radikulären Symptomen (56%) wie Cauda equina Syndrom (12%) mit motorischen Defiziten bis hin zu einer Paraparese, einer veränderten Wesensart (36%), Hirnnervenläsionen (41%), Orientierungsbeeinträchtigung (19%), cranialer Neuropathie (15%), Schwindel (14%), visuellen und auditiven Störungen und psychomotorischer Verlangsamung [8, 12, 16, 27, 28].

Bei zusätzlichen soliden Hirnparenchymmetastasen finden sich häufig Hemiparesen, Aphasie, Gesichtsfelddefekte, Krampfanfälle und Wesensänderungen [3, 9, 29, 30].

Viele Patienten berichten über kombinierte Symptome, die nicht auf einen einzelnen neurologischen Fokus zurückzuführen sind. Die klinische Symptomatik erlaubt keine sichere Abgrenzung zwischen MN und zerebralen Metastasen. Es kann vorkommen, dass die Symptome einer MN, bei der häufig synchron oder metachron Hirnmetastasen zu finden sind, fehlgedeutet werden [3, 8].

Einige Patienten weisen keine neurologischen Symptome auf, die Diagnose wird als Zufallsbefund gestellt.

Eine bildgebende Diagnostik sollte möglichst vor einer Lumbalpunktion (LP) zum Ausschluss eines erhöhten Hirndrucks und zur Detektion von Raumforderungen und Flussbehinderungen durchgeführt werden. In der cranialen Computertomografie (cCT) sind hierbei erweiterte Ventrikel wegweisend. Bei unklarem Befund lassen sich in 25-50% mittels Kontrastmittelgabe kleine Tumorknötchen oder eine breite Tumorzellausbreitung an den Ventrikelwänden erkennen. Die craniale Magnetresonanztomografie (cMRT) ist dem cCT bzgl. Sensitivität überlegen [9]. Eine höhere Sensitivität weist das cMRT bei soliden Tumoren im Vergleich zu hämatologischen Neoplasien auf [3, 16]. Dennoch liefert die Magnetresonanztomografie (MRT) in 33% falsch negative Befunde [19]. Da es

sich um eine disseminierte Tumoraussaat handelt, ist die Darstellung der gesamten Neuroachse mittels MRT sinnvoll. Bei KM-Gabe (Gadolinium) kann es zu KM-Anreicherungen der Meningen, der basalen Zisternen, des Tentoriums und dem in den Ventrikeln befindlichen Ependym kommen, des Weiteren lässt sich ein pathologischer Liquorfluss darstellen [10, 31]. Die Bildgebung ist ein wichtiger Bestandteil zur Therapieentscheidung. Anhand von MRT-Befunden lässt sich der diffuse, nicht-adhärente Typ, bei dem es zu keiner Liquorflussstörung kommt und bei dem intrathekale Chemotherapie erfolgsversprechend ist, vom soliden, adhärenenten Typ unterscheiden. Häufig liegt eine Kombination aus beiden Typen der MC vor, sodass eine kombinierte Therapie Anwendung findet [16].

Zur weiteren Diagnostik bedarf es Liquoranalysen mit Identifikation der Neoplasiezellen [32]. Oft gelingt dies erst nach mehrmaligen Lumbalpunktionen. Nach der 2. LP steigt die Erfolgsrate auf über 80%, weitere Punktionen erhöhen den diagnostischen Wert nicht [11, 16]. Bei 10-15% sind die Befunde falsch negativ, aber nur bei 2-4% falsch positiv [19]. Bei 10% bleibt die Liquorzytologie auch bei mehrmaligen LP negativ für maligne Zellen. Andere unterstützende, aber unspezifische Befunde können hinweisend auf eine leptomeningeale Beteiligung sein, wie beispielsweise ein erhöhter Liquordruck, eine mäßig erhöhte Zellzahl, ein erhöhter Proteingehalt und erhöhtes Laktat, welche auf eine hohe Tumorlast im ZNS hindeuten, sowie erhöhtes Immunglobulin G (IgG) und ein erhöhter IgG-Index. Diese Parameter zusammen mit einer zytologischen Analyse können zur Therapieüberwachung beitragen [3, 16, 26]. Auch werden unspezifische Tumormarker wie Carzinoembryonales Antigen (CEA), Carbohydrate Antigen (CA) CA 15-3, CA 125, CA 19-9 für die Diagnostik der MN diskutiert. Sind sie im Liquor deutlich höher als im Serum, ist die Diagnose einer Meningeosis carcinomatosa wahrscheinlich [31, 33].

Ein MRT mit KM (cranial und spinal) in Kombination mit der Liquorzytologie hat die höchste diagnostische Sensitivität [3, 9, 16].

Differentialdiagnostisch müssen subakute und chronische Meningitis, Tuberkulose, Borreliose, Neurosarkoidose und Pilzinfektionen des ZNS in Betracht gezogen werden [9].

Die größte Chance auf längerfristige Symptomkontrolle besteht bei frühzeitiger Diagnostik und umgehender Therapieeinleitung. Die optimale Therapie ist anspruchsvoll und belastend und orientiert sich an der leptomeningealen Tumorausbreitung (diffuser, nicht-adhärenter Typ vs. solider, adhärenter Typ), systemischen Tumormanifestationen (kontrollierte systemische Erkrankung vs. progressive systemische Erkrankung) und der zusätzlichen Beteiligung des ZNS-Parenchyms (MC als einzige ZNS-Beteiligung vs. MC und zusätzliche parenchymale ZNS-Metastasen) [16].

Die Therapie sollte interdisziplinär individuell unter Berücksichtigung des aktuellen Zustands des Patienten geplant werden. Angestrebt wird die zytologische Komplettremission im Liquorraum und die

Größenregression der KM-anreichernden leptomeningealen Läsionen in der Bildgebung. Weitere wichtige Bestandteile des Therapieerfolges beinhalten Verbesserung und Erhalt der Lebensqualität durch Verzögerung neurologischer Symptome und Schmerzreduktion [1, 4, 8, 32].

Die Therapie umfasst die systemische und/oder intrathekale Chemotherapie und/oder RT.

Die systemische Chemotherapie findet besonders beim soliden, adhärennten Typ Anwendung, wobei jedoch fraglich ist, ob die Zytostatika in konventioneller Dosierung eine ausreichende Wirksamkeit besitzen, da die Medikamente in üblicher Dosierung, auch bei oft begleitender Bluthirnschrankenstörung, nicht ZNS-gängig sind [3]. Die systemisch verabreichten Zytostatika können über die Blutbahn knötchenförmige Tumorabsiedlungen im gesamten Subarachnoidalraum erreichen, bei denen intrathekale Zytostatika an ihre Grenzen stoßen, da sie nur wenige Millimeter tief eindringen können [6, 34]. Systemische Zytostatika sind überdies unabhängig von Liquorflussstörungen wirksam [29].

Durch intrathekale Chemotherapie, die die Applikation eines Zytostatikums über eine Lumbalpunktion bzw. über einen intraventrikulären Zugang beschreibt, wird eine hohe lokale Zytotoxizität (hohes Medikamentenlevel im Liquor) bei geringen systemischen Nebenwirkungen (NW) erreicht [16]. Hierfür zugelassene Medikamente sind MTX, Thiotepa, Cytarabin (AraC), sowie dessen retardierte Form DepoCyt®. Besonders wirksam ist sie beim diffusen, nicht-adhärennten Typ, bei dem es keine Liquorflussstörungen gibt [16]. Bei intraventrikulärer Injektion werden höhere zerebrospinale Medikamentenlevel erreicht, sodass bei lumbaler Applikation höhere Medikamentendosen (MTX, Cytarabin) verabreicht werden müssen [16]. Die Kombination intrathekaler Chemotherapeutika wird nicht empfohlen, da es zu Neurotoxizitäten kommen kann. Besonders bei MTX wurden irreversible, progressive Leukenzephalopathie mit massiven kognitiven Defiziten, Inkontinenz, Krampfanfällen und fokale neurologischen Defiziten beobachtet. Bei AraC besteht wahrscheinlich ein niedrigeres Risiko an neurotoxischen NW (wie Leukenzephalopathie) zu erkranken. Das gleiche gilt für Radiotherapie in Kombination mit Thiotepa [16]. Kontraindiziert ist die intrathekale Chemotherapie bei Liquorflussstörungen, die zu Verteilungsstörungen der Medikamente führen und damit die Therapie ineffektiv machen und außerdem zur Entwicklung einer Enzephalopathie führen können. Zusätzlich kann sich ein erhöhter Hirndruck und/oder ein Hydrozephalus einstellen. [16, 35, 36]. Durch zusätzliche systemische Chemotherapie kann versucht werden, die Wirksamkeit der intrathekalen Therapie zu verbessern [3]. Allerdings wird die Kombination von systemischer und intrathekalen Chemotherapie wegen überlappender Toxizitäten (verstärkte, prolongierte Neutropenien) nicht generell empfohlen [8].

Einen wichtigen Stellenwert bei der Behandlung vor allem der soliden, adhärennten MN nimmt die RT ein. Sie ist eine lokale Behandlung, kann aber auch als großvolumige regionäre Behandlung

Anwendung finden. Mit Hilfe des Linearbeschleunigers können tief im Körper gelegene Strukturen, unter Schonung der Nachbarorgane und der Hautoberfläche, erreicht werden. Hierbei wird der Zellteilungsprozess des Tumorgewebes behindert und eine Zellzerstörung induziert. Die Radiotherapie kann bei Liquorflussstörungen den normalen Liquorfluss wiederherstellen und damit die Effektivität einer intrathekalen Chemotherapie verbessern und die Zytostatika bedingten Toxizitäten verringern [23, 37, 38].

Die RT kann in Form einer Neuroachsenbestrahlung durchgeführt werden, die das gesamte Volumen der Tumorzellausbreitung erfasst. Jedoch findet sie aufgrund der schwerwiegenden, potenziell lebensbedrohlichen NW, wie der Myelosuppression bei schon oft vorbehandelten, immunsupprimierten Patienten, heute nur noch selten Anwendung [1, 3, 9, 12]. Die C2-Schädelbestrahlung wird bei großflächigem meningealem Befall, begleitenden Hirnparenchymmetastasen und progredienten Hirnnervenläsionen eingeleitet. Sie bezieht alle Bereiche des Neurokraniums inklusive der unteren Pole der Temporallappen, der Schädelbasis mit den basalen Zisternen, der Lamina cribrosa mit der Medulla oblongata bis HWK 2 ein [4, 14, 20]. Die Symptomkontrolle kann durch eine C2-Schädelbestrahlung schneller als bei Chemotherapie erreicht werden [3, 9].

Bereiche hoher Tumorlast oder symptomatische Regionen können durch eine fokale RT behandelt werden. Diese Form der RT kann entscheidend zur Schmerzlinderung und Symptomkontrolle beitragen, insbesondere bei cranialen Neuropathien wie Hirnnervenläsionen, und spinalen Läsionen mit eingeschränkter Gehfähigkeit und bei Sphinkterdysfunktion [23].

Eine kleinvolumige spinale RT ist bei fokalen spinalen Läsionen und bei gut abgrenzbaren nodulären Läsionen der Leptomeningen bei gleichzeitiger Liquorzirkulationsstörung indiziert. Sie kann Tumormassen reduzieren, neurologische Symptome verbessern und Liquorflusshindernisse beseitigen. Da sie nur wenig Knochenmark einbezieht, bleiben die Toxizitäten gering [3, 8, 9].

Dennoch können milde bis ernsthafte bestrahlungsassoziierte Toxizitäten auftreten. Abhängig von der Einzel- bzw. Gesamtdosis und dem Therapievolumen in Verbindung mit patientenbezogenen Faktoren, wie Komorbiditäten, kann es zu ZNS-Schäden (akute Enzephalopathie, frühzeitig-verzögerte zerebrale Nekrosen, spät-verzögerte Hirnnervenläsionen) kommen. Zu den akuten, meist vorübergehenden Toxizitäten, die innerhalb der ersten Wochen auftreten, zählen Mucositis, Alopezie, Exantheme, Dysphagie, Übelkeit, Erbrechen und Abgeschlagenheit. Spättoxizitäten (mehrere Wochen bis Jahre nach RT), wie Myelopathie und Myelosuppression sind oft aufgrund der geringen Langzeitüberlebensrate vieler MC-Patienten nicht evaluierbar. Die Toxizitäten werden durch Chemotherapie, insbesondere intrathekale Chemotherapie, verstärkt. Möglicherweise werden gelegentlich die Symptome als Krankheitsprogression fehlinterpretiert [23].

Neurochirurgische Interventionen kommen bei Anlage eines intraventrikulären Reservoirs zur intrathekalen Chemotherapiegabe und zur Shunt-Anlage bei erhöhtem intrakraniellm Druck zur Anwendung, außerdem bei spinalen oder zerebralen Raumforderungen, die lebenserhaltende Funktionen gefährden oder eine akute Querschnittssymptomatik bedingen, und selten bei Biopsie leptomeningealer Läsionen bei CUP [3, 16].

Hinweise auf den Behandlungserfolg geben die Besserung klinischer Symptome, sowie in der Bildgebung die Rückbildung pathologischer Auffälligkeiten [8].

Trotz interdisziplinären und individuellen Therapieansätzen ist die Prognose in der Regel infaust. Das Gesamtüberleben hat sich in den letzten Jahren nicht wesentlich verbessert [7]. In 70% der Fälle sind die leptomeningealen Metastasen für die Progression der Erkrankung verantwortlich [5].

Abhängig vom Primärtumor liegt das mediane Überleben bei Patienten mit Mammakarzinom und MC bei 3,5-4,4 Monaten, bei Patienten mit Bronchialkarzinom und MC bei 3-6 Monaten und bei Patienten mit Malignem Melanom und MC bei 1,7-2,5 Monaten [1].

Patienten ohne Therapie überlebten im Median ca. 6-8 Wochen. Erhielten die Patienten intrathekale Chemotherapie verlängerte sich das Überleben auf 3-9 Monate [30]. Das gleichzeitige Auftreten von Hirnparenchymmetastasen und MN verschlechterte die Prognose und verkürzte das mediane Gesamtüberleben [20, 39, 40]. Auch wirkte sich ein unkontrolliert erhöhter Hirndruck [30], sowie eine niedrige Glukose und hohes Eiweiß im Liquor negativ aus [14, 26, 41].

Zu den günstigen prognostischen Faktoren zählen Alter <60 Jahre, ein Karnowsky-Performance-Status (KPS) ≥ 70 , eine kontrollierte systemische Erkrankung, weibliches Geschlecht, Fehlen von Enzephalopathie, parenchymalen Hirnmetastasen und cranialen Nervenläsionen, Mammakarzinom als Primärtumor und eine lange Zeitspanne zwischen Erstdiagnose Primarius und Diagnose der MC [20, 24, 42, 43].

Das Gesamtüberleben kann individuell sehr unterschiedlich sein, so können einige therapierte MC-Patienten sogar länger als 1 Jahr überleben [24].

Gerade auf dem Gebiet der Behandlung von Meningeosis carcinomatosa durch Radiotherapie sind weitere Forschungen, insbesondere retrospektive Auswertungen von Patientenkollektiven notwendig, um Faktoren zu erkennen, die das Gesamtüberleben verlängern bzw. die Lebensqualität verbessern. Standardisierte diagnostische und therapeutische Strategien in unterschiedlichen Situationen zu formulieren, bleibt eine Herausforderung. Die Umfrage in 26 Ländern Europas von Le Rhun et al. von 2017 zeigte, dass die diagnostischen und therapeutischen Herangehensweisen in den einzelnen Ländern Europas sehr unterschiedlich sind und es keine klare Übereinstimmung bezüglich (bzgl.)

Behandlungsempfehlungen gibt. Allerdings befürworten die meisten Kliniker eine kombinierte Therapie [2].

Außerdem findet sich keine klare Definition der Ansprechrate. Einige Kliniker orientieren sich an zytologischen Veränderungen im Liquor, andere an Veränderungen der klinischen und biochemischen Parameter [23].

2) Ziele der vorliegenden Arbeit

In der Literatur finden sich nur wenige retrospektive Studien zum Outcome und prognostischen Faktoren nach Radiotherapie bei MC. Es gibt keine standardisierten Behandlungsempfehlungen in Abhängigkeit des individuellen Gesundheitszustandes. Prognostische Aussagen sind derzeit kaum verfügbar.

Folgende Ziele werden in dieser retrospektiven Studie angestrebt:

- Datenerhebung von MC-Patienten eines Mammakarzinoms oder eines NSCLC (Adenokarzinom), die zwischen 2001 und 2014 eine C2-Schädelbestrahlung aufgrund einer MC erhielten.
- Einteilung in Gruppen in Abhängigkeit des Primarius.
- Erfassen, Beschreibung, Unterteilung und Auswertung nach Geschlecht, Aktivitätsstatus (ECOG-Status), Alter, Vorhandensein von Lymphknoten- (N+)-, Fern- (M+), spinalen und/oder Wirbelkörper- und Hirnmetastasen, Vorhandensein neurologischer Symptome vor RT, Art der Diagnosesicherung, Zielvolumen der RT, erhaltene ED und GD der C2-Schädelbestrahlung, frühzeitiger Abbruch der RT, Vorhandensein spinaler RT, Vorhandensein Chemo- und/oder endokrine Therapie vor C2-Schädelbestrahlung, begleitende intrathekale MTX-Therapie und/oder Kortisontherapie, Toxizitäten nach RT mit Blick auf das Gesamtüberleben.
- Beschreibung, Analyse, Identifizierung und Evaluierung klinischer Symptomatik, Art der Diagnosesicherung, Therapieoptionen und prognostischer Faktoren in den einzelnen Gruppen, sowie im Gesamtkollektiv im Hinblick auf die Auswirkung auf das Gesamtüberleben.
- Ergebnisdiskussion unter Berücksichtigung der aktuellen wissenschaftlichen Literatur.

3) Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 2001 bis 2014 erhielten 102 Patienten in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München am Campus Großhadern und Innenstadt eine C2-Schädelbestrahlung, wie sich aus der Abfrage der klinikeigenen Datenbank ergab. Ausgeschlossen für die weiteren Analysen wurden Patienten mit primären hämatologischen Neoplasien (Lymphom, Leukämie (6 Patienten)), mit einem zerebralen Primärtumor (5 Patienten) und Patienten, die vor der Ganzhirnbestrahlung bereits eine Bestrahlung des Kopfes erhalten hatten (15 Patienten). Außerdem wurden Patienten mit Nierenzellkarzinom (4 Patienten), Zervixkarzinom (2 Patienten), Pankreaskarzinom (1 Patient), Blasenkarzinom (1 Patient), Prostatakarzinom (6 Patienten), Malignem Melanom (7 Patienten), Okulärem Melanom (1 Patient), Magenkarzinom (4 Patienten), Ewingsarkom (1 Patient) und Colonkarzinom (1 Patient) ausgeschlossen. Bei 7 Patienten stellte sich heraus, dass keine MC vorlag, und die C2-Schädelbestrahlung aus einem anderen Grund (zum Beispiel Wirbelsäulenmetastasen) erfolgte.

41 Patienten, bei denen der Primarius ein Mammakarzinom oder ein NSCLC war und die vorher keine Bestrahlung des Neurokraniums erhalten hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen. Bei 25 Patienten lag ein Mammakarzinom und bei 16 Patienten ein Lungenkarzinom (NSCLC) als Primärtumor vor. Histologisch ließen sich 15 von 16 NSCLC-Patienten einem Adenokarzinom und 1 Patient einem Plattenepithelkarzinom zuordnen, der daraufhin ausgeschlossen wurde, um 2 relativ homogene Gruppen zu erhalten.

Die retrospektiven Analysen betreffen diese 40 Patienten, 25 Patienten (62,5%) mit einem Mammakarzinom und 15 Patienten (37,5%) mit einem Lungenkarzinom (NSCLC (Adenokarzinom)).

Aus den Akten wurden Patienten- und Tumorcharakteristika, sowie Informationen zu Therapie und Nebenwirkungen im Verlauf extrahiert.

Die Ethikkommission hat dieser Analyse zugestimmt (UE Nr. 128-14) und alle Patienten haben vor Therapiebeginn eine Einwilligungserklärung unterschrieben.

3.2 Follow-up

Follow-up beschreibt die Nachuntersuchung der Patienten. Der letzte Follow-up Termin bezeichnet entweder das Sterbedatum oder die letzte klinische Vorstellung. Die Sterbedaten wurden mit Hilfe des Tumorregisters am Tumorzentrum in München und postalisch über das Einwohnermeldeamt erhoben. Stichtag des letzten Follow-up Termins dieser Arbeit war Februar 2019.

3.3 statistische Analysen

Die erfassten retrospektiven Daten wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS, Version 25 (IBM, Amonk, New York, USA) ausgewertet. Festgelegt wurde das Signifikanzniveau mit $p < 0,05$.

Um Ausgangswerte zwischen Patientenkohorten zu vergleichen, wurden demographische Daten mittels deskriptiver Statistik als absolute und relative Häufigkeiten berechnet.

Zur Erstellung der Überlebenskurven diente die Methode nach Kaplan-Meier. Die Testunterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels Log-Rank-Test dargestellt.

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurden nicht-parametrische Variablen verglichen.

Aussagen über den Zusammenhang zweier Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test getroffen.

Das Cox proportional hazards model wurde für uni- und multivariate kontinuierliche Variablen verwendet.

Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, das als das Intervall zwischen Start der Radiotherapie und dem Tod jeglichen Grundes oder dem Datum des letzten Follow-up Termins definiert wurde.

Das Datum der MC-Diagnose wird definiert als Datum des ersten positiven Liquorzytologiebefundes oder dem ersten positiven Befund in der Bildgebung.

Die 6-Monate- und 1-Jahresüberlebensrate werden festgelegt als Zeitraum zwischen erstem Tag der RT und des prozentualen Anteils der Patienten, die nach 6 Monaten bzw. nach 1 Jahr lebten.

Für die Zeitangaben wurde der 15. des Monats angegeben, wenn kein genaues Datum des Monats vorlag. Wenn kein genauer Monat, sondern nur das Jahr zu ermitteln war, wurde der 15.06. festgelegt, insbesondere beim Diagnosezeitpunkt des Primarius.

4) Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primarius reichte von 26-76 Jahren (Median 57,5 Jahre) und zum Zeitpunkt der MC-Diagnose von 31-78 Jahren (Median 63 Jahre). In der Gruppe der NSCLC (Adenokarzinom)-Patienten reichte die Altersverteilung zu letzterem Zeitpunkt von 44-77 Jahre (Median 63 Jahre) und in der Gruppe der Mammakarzinom-Patienten von 31-78 Jahre (Median 63 Jahre). (Tabelle 1)

Der mediane Zeitraum von der Diagnosestellung des Primarius bis zur Diagnosestellung der MC betrug 27,5 Monate (0-174,0 Monate). Im Vergleich der medianen Zeitabstände bei Patienten mit Mammakarzinom 62,0 Monate (0-174,0 Monate) vs. Patienten mit NSCLC (Adenokarzinom) 6 Monate (0-66,0 Monate) (Mann-Whitney-U-Test bei nicht normal verteilten Daten), stellt sich mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests ein signifikanter Zusammenhang beider Gruppen zwischen der Zeitspanne von Diagnosestellung des Primärtumors bis Diagnosestellung der MC dar ($p=0,001$). (Tabelle 1)

Das weibliche Geschlecht überwog mit 33 Patienten (82,5%) (NSCLC (Adenokarzinom): $n=8/15$ (53,3%), Mammakarzinom: $n=25/25$ (100%)). Patienten vom männlichen Geschlecht ($n=7$) fanden sich ausschließlich in der NSCLC (Adenokarzinom)-Gruppe. (Tabelle 1)

Die histopathologischen Charakteristika der beiden Gruppen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Bei Diagnosestellung der MC wurden die Patienten nach körperlicher und sozialer Aktivität bewertet und in 3 Gruppen (ECOG-Status Grad 0-3) eingestuft. 17 Patienten (42,5%) wurden Grad 0-1, 13 Patienten (32,5%) Grad 2 und 10 Patienten (25,0%) Grad 3 zugeordnet. (Tabelle 1)

Bei 34 Patienten (85,0%) lagen vor der MC-Diagnose Lymphknotenmetastasen, bei 38 Patienten (95,0%) Fernmetastasen und bei 27 Patienten (67,5%) spinale und/oder Wirbelkörpermetastasen vor. Bei 29 Patienten (72,5%) lagen zum Zeitpunkt der MC-Diagnose Hirnmetastasen vor. Die Lokalisation der Hirnmetastasen ($n=29$) war bei 2 Patienten (6,9%) infratentoriell, bei 13 Patienten (44,8%) supratentoriell und bei 14 Patienten (48,3%) beides. 6 Patienten (15,0%) galten zum Zeitpunkt der MC-Diagnose als systemisch kontrolliert. (Tabelle 1)

33 Patienten (82,5%) gaben vor der MC-Diagnosestellung MC-assoziierte Symptome an. Bei 24 Patienten konnte der genaue Symptombeginn vor MC-Diagnosestellung ermittelt werden. Dieser lag im Median bei 13 Tagen (0-113 Tage). 7 Patienten (17,5%) gaben keine Symptome an.

11 Patienten (27,5%) gaben vor Beginn der RT Symptome eines erhöhten Hirndrucks an. 11 Patienten (27,5%) berichteten über visuelle Beeinträchtigungen, 4 Patienten (10,0%) über Gesichtslähmung, 5 Patienten (12,5%) über sensorische Beeinträchtigung, 7 Patienten (17,5%) über Sprach- und Sprechstörung, 4 Patienten (10,0%) über Krampfanfälle, 8 Patienten (20,0%) über einen unsicheren Gang, 4 Patienten (10,0%) über Desorientierung und 1 Patient (2,5%) über Dysphagie. Bei 7 Patienten (17,5%) traten keine Symptome vor RT-Beginn auf. (Tabelle 2)

36 Patienten (90,0%) erhielten im Verlauf der Diagnostik der MC ein cMRT. Es bestätigte sich die MC-Diagnose bei 29 Patienten (72,5%) durch ein cMRT allein und bei 2 Patienten durch ein cMRT + LP. Bei 5 Patienten war das cMRT unauffällig. Bei 3 Patienten (7,5%) wurde die MC-Diagnose durch ein cCT und bei 6 Patienten (15,0%) durch eine LP gesichert. Bei 3 von 4 Patienten, die kein cMRT erhielten, wurde die Diagnose mittels cCT und bei 1 Patienten mittels LP gestellt. 17 Patienten (42,5%) erhielten zusätzlich ein spinales MRT, bei 2 Patienten fanden sich hierzu keine Angaben. Bei 23 Patienten (57,5%) wurde vor Therapiebeginn eine LP durchgeführt, bei 14 Patienten (60,9%) war sie auffällig, bei 9 Patienten (39,1%) unauffällig. (Tabelle 3)

Tabelle 1: Patientencharakteristika: Mann-Whitney-U-Test

| Charakteristik | NSCLC (Adenokarzinom) (n=15) | Mammakarzinom (n=25) | p-Wert |
|--|---|--------------------------------------|---------------|
| Medianes Alter zum MC-Diagnosezeitpunkt (Jahre) | 63 (44-77) | 63 (31-78) | 0,595 |
| Geschlecht Männlich Weiblich | 7 (46,7%) 8 (53,3%) | 0 (0%) 25 (100%) | |
| ECOG 0-1 2 3 | 6 (40,0%) 5 (33,3%) 4 (26,7%) | 11 (44,0%) 8 (32,0%) 6 (24,0%) | 0,799 |
| Lymphknotenmetastasen (N+) vor MC-Diagnosestellung Ja Nein | 11 (73,3%) 4 (26,7%) | 23 (92,0%) 2 (8,0%) | 0,114 |
| Fernmetastasen (M+) vor MC-Diagnosestellung Ja Nein | 15 (100%) 0 (0%) | 23 (92,0%) 2 (8,0%) | 0,267 |
| Spinale und/oder Wirbelkörpermetastasen vor MC-Diagnosestellung Ja Nein | 7 (46,7%) 8 (53,3%) | 20 (80,0%) 5 (20,0%) | 0,031 |
| Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der MC-Diagnosestellung Ja Nein | 15 (100%) 0 (0%) | 14 (56,0%) 11 (44,0%) | 0,003 |
| Lokalisation der Hirnmetastasen Infratentoriell | 0 (0%) | 2 (14,3%) | |

| | | | |
|---|--------------|----------------|--------------|
| Supratentoriell | 7 (46,7%) | 6 (42,9%) | |
| Beides | 8 (53,3%) | 6 (42,9%) | 0,058 |
| Systemisch kontrollierte Erkrankung zum Zeitpunkt der MC-Diagnosestellung | | | |
| Ja | 3 (20,0%) | 3 (12,0%) | |
| Nein | 12 (80,0%) | 22 (88,0%) | 0,498 |
| Mediane Zeitspanne von Erstdiagnose Primarius bis Erstdiagnose MC (Monate) | | | |
| | 6 (0 – 66,0) | 62 (0 – 174,0) | 0,001 |
| NSCLC (Adenokarzinom) | | | |
| Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutation | 3 (20,0%) | | |
| Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Mutation | 2 (13,3%) | | |
| Unbekannter molekularer Status | 4 (26,7%) | | |
| Grading | | | |
| G2 | 4 (26,7%) | | |
| G3 | 5 (33,3%) | | |
| unbekannt | 6 (40,0%) | | |
| Mammakarzinom | | | |
| Estrogen Receptor (ER)-positiv | | 19 (76,0%) | |
| Progesterone Receptor (PR)-positiv | | 13 (52,0%) | |
| Human epidermal growth factor receptor 2 (Her2/neu)- positiv | | 2 (8,0%) | |
| Unbekannter molekularer Status | | 3 (12,0%) | |
| Triple-negativ | | 3 (12,0%) | |
| Grading | | | |
| G2 | | 11 (44,0%) | |
| G3 | | 9 (36,0%) | |
| unbekannt | | 5 (20,0%) | |

Tabelle 2: Meningeosis carcinomatosa-assoziierte Symptome vor Beginn der Radiotherapie

| Symptome vor Beginn der C2-Schädelbestrahlung | n | % |
|---|----------|----------|
| Erhöhter intrakranieller Druck (Symptomkomplex aus Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen) | 11 | 27,5 |
| Visuelle Beeinträchtigung oder Doppelbilder | 11 | 27,5 |
| Gesichtslähmung | 4 | 10,0 |
| Sensorische Beeinträchtigung (Parästhesie, Dysästhesie, Hypästhesie) | 5 | 12,5 |
| Sprach- und Sprechstörung (Dysarthrie, Aphasie) | 7 | 17,5 |
| Krampfanfälle | 4 | 10,0 |
| Unsicherer Gang | 8 | 20,0 |
| Desorientierung | 4 | 10,0 |
| Dysphagie | 1 | 2,5 |
| Keine Symptome | 7 | 17,5 |

Tabelle 3: Diagnostik der Meningeosis carcinomatosa

| Charakteristik | NSCLC (Adenokarzinom) (n=15) | Mammakarzinom (n=25) | p-Wert |
|---|------------------------------------|-------------------------|--------|
| MC-Diagnostik | | | |
| cMRT | 14 (93,3%) | 22 (88,0%) | 0,591 |
| Lumbalpunktion | 8 (53,3%) | 15 (60,0%) | 0,683 |
| <i>Positive Liquoranalyse</i> | 6 (75,0%) | 8 (53,3%) | 0,612 |
| <i>Negative Liquoranalyse</i> | 2 (25,0%) | 7 (46,7%) | |
| Spinales MRT | 4 (26,7%) | 13 (52,0%) | 0,121 |
| Leptomeningeales Enhancement | | | |
| Fokal | 4 (26,7%) | 5 (20,0%) | |
| Diffus | 11 (73,3%) | 19 (76,0%) | |
| Keines, aber positive LP | 0 (0%) | 1 (4,0%) | 0,504 |

4.2 Therapie

In den ersten Jahren erhielten die Patienten nach der Maskenanfertigung zur Sicherstellung einer exakten und täglich reproduzierbaren Bestrahlungsposition lediglich eine Simulation der Bestrahlungsfelder unter Durchleuchtung, später ein Planungs-CT und eine 3D-Bestrahlungsplanung.

Das Zielvolumen des C2-Schädels umfasst die gesamten zerebralen Liquorräume und nach kaudal den Spinalkanal bis auf Höhe des Zwischenwirbelraums C2/3. Gesichtsschädel und Augenlinse werden ausgeblockt, die Lamina cribrosa und die Temporalpole müssen aber gut eingeschlossen sein.

Die perkutane Strahlentherapie erfolgte am Linearbeschleuniger.

Die Bestrahlung erfolgte fraktioniert. Es wurden einmal pro Tag, fünfmal pro Woche mehrere Einzeldosen bis zum Erreichen der zuvor berechneten Gesamtdosis appliziert.

Die Lokalbehandlung einzelner Wirbelsäulenabschnitte wurde bei fokalen spinalen Läsionen eingesetzt und konzentrierte sich auf befallene lokoregionäre Gebiete einschließlich eines Sicherheitssaums zur Abdeckung von Lagerungsunsicherheiten.

Alle Patienten erhielten eine Ganzhirnbestrahlung bis einschließlich HWK 2 (C2-Schädelbestrahlung). 34 Patienten (85,0%) erhielten eine alleinige C2-Schädelbestrahlung, 1 Patient (2,5%) erhielt eine C2-Schädelbestrahlung und eine Boost-Bestrahlung von Hirnmetastasen, 3 Patienten (7,5%) erhielten eine C2-Schädelbestrahlung und eine Bestrahlung anderer Wirbelkörper, 1 Patient (2,5%) erhielt eine C2-Schädelbestrahlung und eine Boost-Bestrahlung der Hirnmetastasen und eine Bestrahlung anderer Wirbelkörper und 1 Patient (2,5%) erhielt eine Neuroachsenbestrahlung (craniospinale RT). Die mediane ED betrug 2,5 Gy (1,8-3,0 Gy). Es wurden im Median 14 Fraktionen (3-23) verabreicht bis zu einer medianen GD von 35,0 Gy (6,0-46,0 Gy). Der Zeitraum der RT der gesamten Kohorte (n=40) erstreckte sich im Median über 19 Tage (6-42 Tage). Bei 6 Patienten (15,0%) wurde die Therapie aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes vorzeitig abgebrochen.

Eine spinale RT erhielten 12 Patienten (30,0%) bereits vor der MC-Diagnose und 5 Patienten (12,5%) parallel zur C2-Schädelbestrahlung.

Ein Patient erhielt eine craniospinale Radiotherapie (Neuroachse). Zur Bestrahlung des Cerebrums unter Einschluss der Meningen wurden laterale Gegenfelder und zur Bestrahlung des Spinalkanals dorsale Stehfelder eingesetzt. Die exakte Positionierung der Therapiefelder erfolgte unter Durchleuchtung. Aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes konnte die geplante GD von 30,6 Gy nicht erreicht werden. Er erhielt eine ED von 1,8 Gy über 11 Fraktionen bis zu einer GD von 19,8 Gy.

Der Patient verstarb 6,0 Wochen nach Ende der RT.

Vor der C2-Schädelbestrahlung erhielten 13 Patienten eine zielgerichtete Therapie, 33 Patienten eine Chemotherapie und 17 Patienten eine endokrine Therapie (endokrine Therapie bei ausschließlich Mammakarzinom-Patienten).

Eine prophylaktische oder therapeutische Kortisonbehandlung wurde bei 34 Patienten (85,0%) parallel zur RT durchgeführt.

11 Patienten (27,5%) erhielten eine sequenzielle intrathekale MTX-Therapie; 6 Patienten vor RT, 3 Patienten simultan zur RT, 2 Patienten nach RT. NSCLC (Adenokarzinom)-Patienten erhielten median 4 MTX-Zyklen (1-7), wohingegen Mammakarzinom-Patienten median 6 Zyklen (2-12) erhielten.

Im Median wurde nach 13,5 Tagen (1,0-163,0 Tage) nach Diagnosestellung der MC mit der RT begonnen. 3 Patienten fielen durch eine längere Zeitspanne auf. Bei Patient 1 betrug die Zeitspanne 129 Tage, bei Patient 2 161 Tage. Bei beiden entschied man sich nach Diagnosestellung der MC zunächst für eine engmaschige Kontrolle. Bei Patient 3 begann die RT erst nach 163 Tagen, da zunächst 7 intrathekale Zyklen MTX über ein Ommaya-Reservoir appliziert wurden.

Die folgende Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Therapien der Patienten der NSCLC (Adenokarzinom)-Gruppe und der Mammakarzinom-Gruppe.

Tabelle 4: Therapeutische Parameter: Mann-Whitney-U-Test

| Parameter | NSCLC (Adenokarzinom) (n=15) | Mammakarzinom (n=25) | p-Wert |
|--|------------------------------------|-------------------------|--------|
| Zielvolumen der RT | | | |
| C2-Schädel | 14 (93,3%) | 20 (80,0%) | 0,302 |
| C2-Schädel + Boost von Hirnmetastasen | 0 (0%) | 1 (4,0%) | |
| C2-Schädel + spinale RT | 0 (0%) | 3 (12,0%) | |
| C2-Schädel + Boost von Hirnmetastasen + spinale RT | 1 (6,7%) | 0 (0%) | |
| Craniospinale RT (Neuroachse) | 0 (0%) | 1 (4,0%) | |
| Einzeldosis der RT (Gy) | | | |
| 1,8 | 0 (0%) | 2 (8,0%) | 0,337 |
| 2,0 | 2 (13,3%) | 2 (8,0%) | |
| 2,5 | 11 (73,3%) | 12 (48,0%) | |
| 3,0 | 2 (13,3%) | 9 (36,0%) | |
| Mediane Einzeldosis (Gy) | 2,5 (2,0 – 3,0) | 2,5 (1,8 – 3,0) | |
| Gesamtdosis der RT (Gy) | | | |
| < 30,0 | 2 (13,3%) | 3 (12,0%) | 0,410 |
| 30,0 | 2 (13,3%) | 8 (32,0%) | |
| 30,1–35,0 | 10 (66,7%) | 12 (48,0%) | |
| 35,1–46,0 | 1 (6,7%) | 2 (8,0%) | |
| Mediane Gesamtdosis (Gy) | 35,0 (6,0 – 40,0) | 35,0 (19,8 – 46,0) | |
| vorzeitiger Abbruch der RT | | | |
| Ja | 2 (13,3%) | 4 (16,0%) | 0,821 |
| Nein | 13 (86,7%) | 21 (84,0%) | |
| Frühere spinale RT (vor C2-Schädelbestrahlung) | | | |
| Ja | 2 (13,3%) | 10 (40,0%) | 0,079 |
| Nein | 13 (86,7%) | 15 (60,0%) | |
| Frühere zielgerichtete Therapie (vor C2-Schädelbestrahlung) | | | |
| Ja | 6 (40,0%) | 7 (28,0%) | |

| | | | |
|---|------------|------------|--------|
| <i>EGFR- Inhibitor</i> | 4 (66,7%) | | |
| <i>ALK-Inhibitor</i> | 1 (16,7%) | | |
| <i>Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Inhibitor</i> | 1 (16,7%) | 4 (57,1%) | |
| <i>Her2/neu-Inhibitor</i> | | 2 (28,6%) | |
| <i>Mechanistic Target of Raptomycin (mTOR)-Inhibitor</i> | | 1 (14,3%) | |
| Nein | 9 (60,0%) | 18 (72,0%) | 0,439 |
| Frühere Chemotherapie (vor C2-Schädelbestrahlung) | | | |
| Ja | 12 (80,0%) | 21 (84,0%) | |
| Nein | 3 (20,0%) | 4 (16,0%) | 0,750 |
| Frühere endokrine Therapie (vor C2-Schädelbestrahlung) | | | |
| Ja | 0 (0%) | 17 (68,0%) | |
| Nein | 15 (100%) | 8 (32,0%) | <0,001 |
| Intrathekale MTX-Therapie | | | |
| Ja | 4 (26,7%) | 7 (28,0%) | |
| <i>MTX vor RT</i> | 2 (50,0%) | 4 (57,1%) | |
| <i>MTX während RT</i> | 2 (50,0%) | 1 (14,3%) | |
| <i>MTX nach RT</i> | 0 (0%) | 2 (28,6%) | |
| <i>Mediane Anzahl von MTX-Zyklen</i> | 4 (1-7) | 6 (2-12) | |
| Nein | 11 (73,3%) | 18 (72,0%) | 0,928 |
| Multimodale systemische Therapie (sequenzielle Chemotherapie, endokrine, zielgerichtete Therapie oder intrathekale MTX-Therapie) | | | |
| Ja | 14 (93,3%) | 23 (92,0%) | |
| Nein | 1 (6,7%) | 2 (8,0%) | 0,878 |
| Kortisongabe zur RT | | | |
| Ja | 13 (86,7%) | 21 (84,0%) | |
| Nein | 2 (13,3%) | 4 (16,0%) | 0,821 |

4.3 Follow-up

Die Zeitspanne von der Diagnosestellung des Primarius bis zum letzten Follow-up der gesamten Kohorte betrug im Median 45,0 Monate (3,0-176,0 Monate). Von der Diagnosestellung der MC bis zum letzten Follow-up vergingen im Median 5,5 Monate (1,0-76,0 Monate) (gesamte Kohorte).

Der Zeitraum von der MC-Diagnosestellung bis zum RT-Beginn lag im Median bei 13,5 Tagen (1,0-163,0 Tage).

Die Zeitspanne vom RT-Beginn bis zum letzten Follow-up betrug im Median 4,5 Monate (0-75,0 Monate).

Während der Nachbeobachtungszeit erhielten 10 Patienten eine cMRT-Untersuchung, 6 Patienten eine cCT-Untersuchung und 1 Patient eine Positronen-Emissions-Tomografie (PET) mit radioaktiv markierten Aminosäuren (F-18-Fluorethyltyrosin (FET)) (FET/PET-Untersuchung).

Zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups waren 39 Patienten (97,5%) verstorben und 1 Patient (2,5%) noch am Leben.

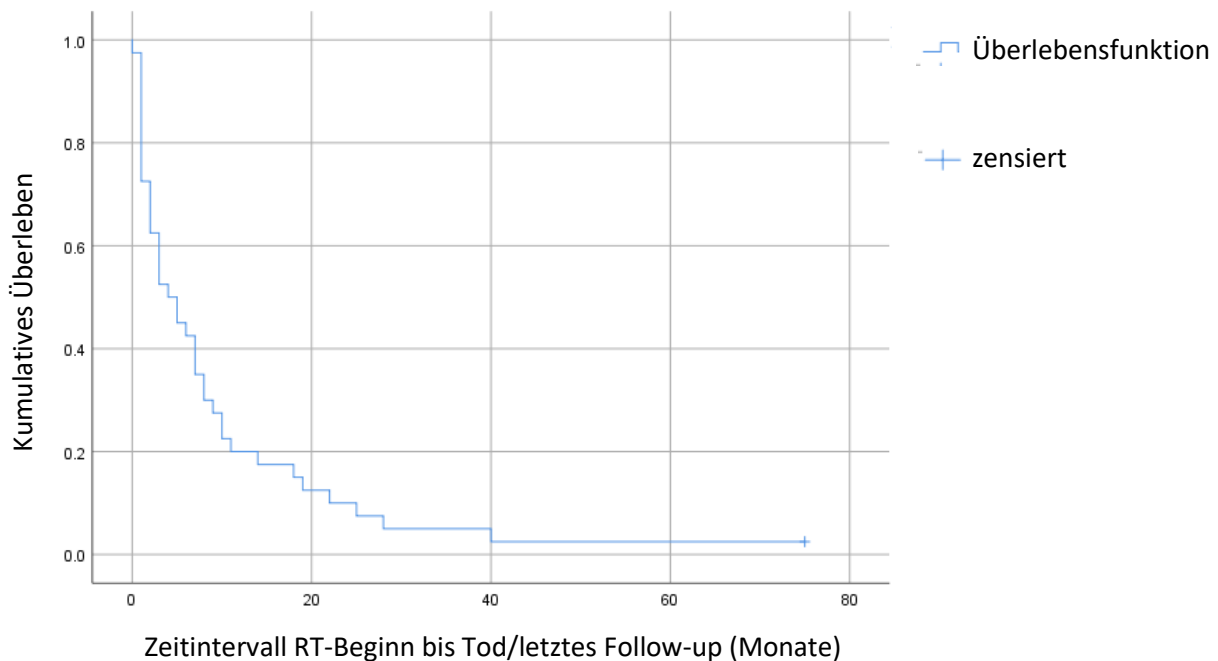
Dieser Patient war weiblich, hatte ein NSCLC (Adenokarzinom) als Primarius, gehörte der ECOG-Gruppe 0-1 an und hatte zum Zeitpunkt der MC-Diagnosestellung Lymphknoten-, Fern- und multiple Hirnmetastasen, aber keine spinalen und/oder Wirbelkörpermetastasen. Zur Diagnosesicherung erhielt er ein cMRT, keine LP und keine spinale Bildgebung. Während der C2-Schädelbestrahlung erhielt er eine Kortisontherapie. Eine intrathekale MTX-Therapie wurde nicht verabreicht. Es fand keine spinale Bestrahlung statt. Der Patient wurde von der MC-Diagnosestellung im November 2011 bis zum Nachsorgetermin im Juni 2014 in der Strahlentherapie medizinisch betreut. Am Follow-up Stichtag im Februar 2019 war der Patient noch lebend.

4.4 Gesamtüberleben und prognostische Faktoren

Das mediane Gesamtüberleben der gesamten Kohorte (n=40), die durch eine C2-Schädelbestrahlung therapiert wurde, lag bei 4,0 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 1,3-6,7 Monate). 1 Patient war bis zum letzten Follow-up lebend (Februar 2019), nachfolgend als zensiert dargestellt. (Diagramm 1)

Diagramm 1:

Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung für die gesamte Kohorte



Das mediane Gesamtüberleben der Frauen (n=33 (82,5%)) betrug 4,0 Monate (95%-Konfidenzintervall: 1,6-6,4 Monate). Männer (n=7 (17,5%)) überlebten im Median 6,0 Monate (95%-Konfidenzintervall: 0,0-18,8 Monate) (Univariate Analyse, Log-Rank-Test: p=0,386). (Tabelle 5)

Die 6-Monateüberlebensrate lag bei 42,5%. 17 Patienten überlebten die ersten 6 Monate nach RT-Beginn. Die 1-Jahresüberlebensrate lag bei 20,0%, 8 Patienten überlebten das erste Jahr. Die 2-Jahresüberlebensrate lag bei 10%, 4 Patienten lebten noch nach 2 Jahren.

Im Median wurde die Diagnose der MC im Alter von 63 Jahren (31-78 Jahre) gestellt.

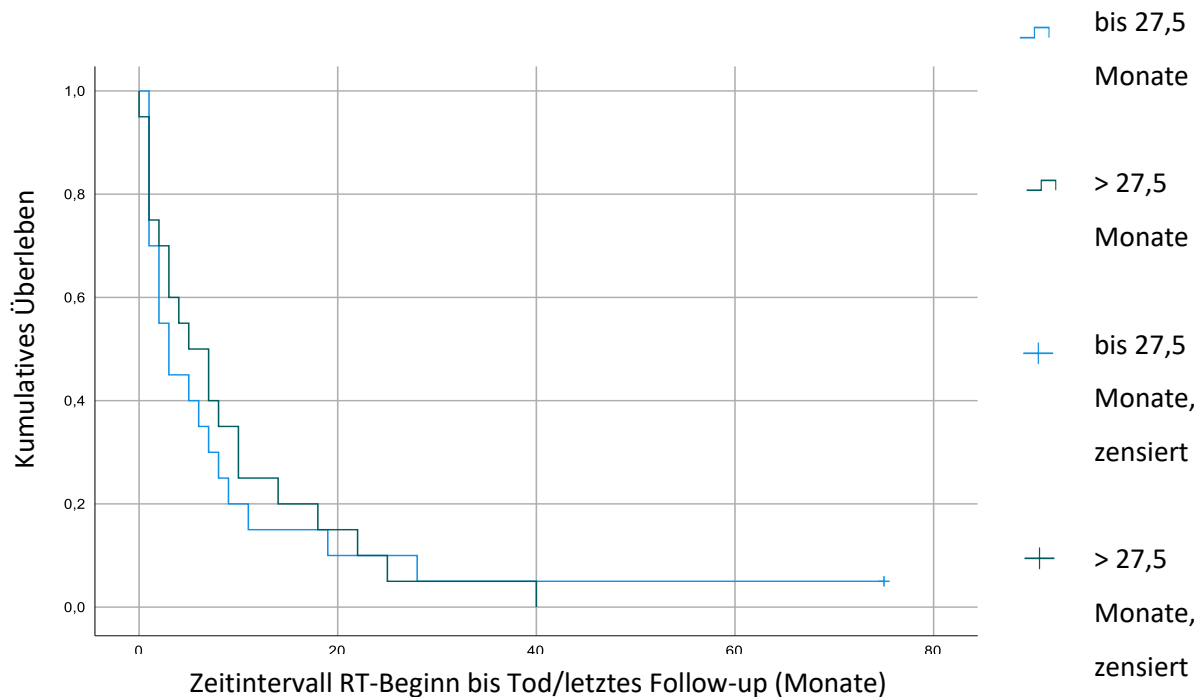
22 Patienten (55,0%) waren ≤ 63 Jahre, 18 Patienten (45,0%) > 63 Jahre. Die Univariate Analyse zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter ≤ 63 Jahre und > 63 Jahre und dem Gesamtüberleben (Log-Rank-Test, p=0,215). (Tabelle 5)

Die mediane Zeitspanne zwischen Erstdiagnose Primarius und Erstdiagnose der MC der gesamten Kohorte betrug 27,5 Monate (0-174 Monate). Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit einer

Zeitspanne <27,5 Monaten (n=20) betrug 3,0 Monate (0,8-5,2 Monate) und bei >27,5 Monaten (n=20) 5,0 Monate (0,6-9,4 Monate). Die mediane Zeitspanne hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0,770$). (Diagramm 2)

Diagramm 2:

Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit von der Zeitspanne <27,5 Monate und >27,5 Monate (mediane Zeitspanne 27,5 Monate (0-174 Monate)) zwischen Erstdiagnose Primarius und Erstdiagnose der Meningeosis carcinomatosa

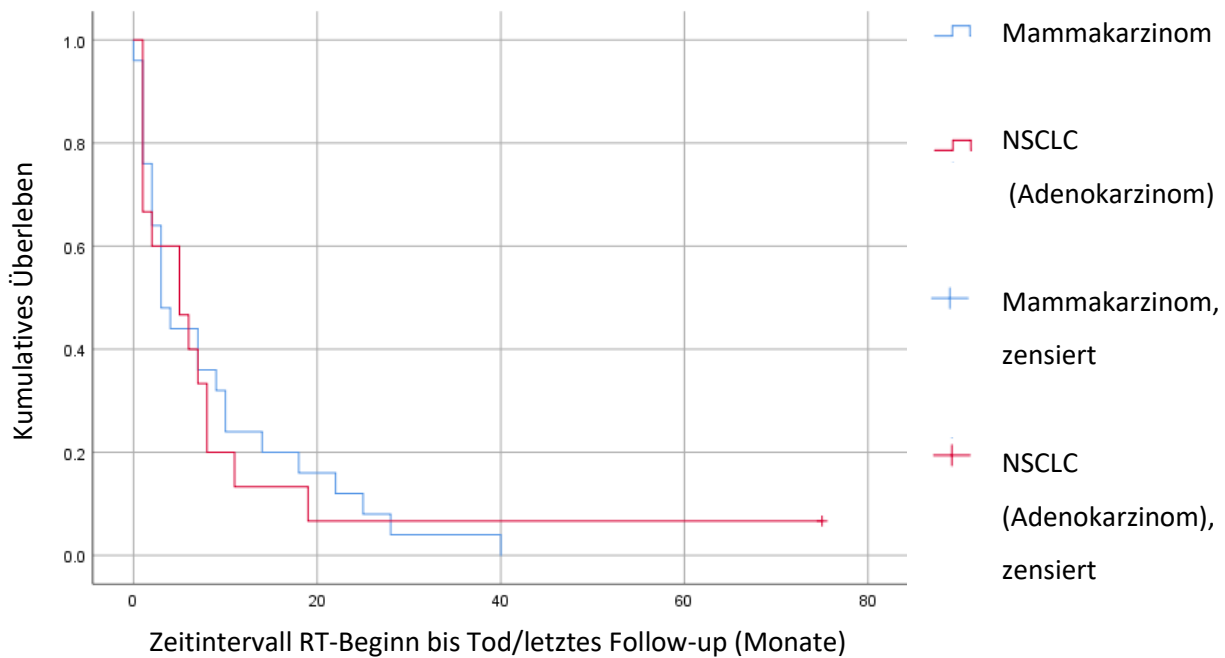


Die unterschiedliche Histologie der verschiedenen Primärtumore (Mammakarzinom n=25 (62,5%), NSCLC (Adenokarzinom) n=15 (37,5%)) stellte in unserer Kohorte keinen signifikanten prognostischen Faktor dar (Univariate Analyse, Log-Rank-Test, $p=0,946$). Das mediane Überleben der Mammakarzinom-Patienten vom RT-Beginn bis zum letzten Follow-up betrug 3,0 Monate (95%-Konfidenzintervall: 1,0-4,9 Monate) und der NSCLC (Adenokarzinom)-Patienten 5,0 Monate (95%-Konfidenzintervall: 0,0-10,5 Monate).

Ein NSCLC (Adenokarzinom)-Patient lebte bis zum letzten Follow-up. (Diagramm 3, Tabelle 5)

Diagramm 3:

Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit von der Histologie des Primarius



Die univariate Analyse zeigte überdies, dass ein besserer ECOG-Status das Gesamtüberleben signifikant verlängert ($p=0,008$). In der multivariaten Analyse ergab sich ein p -Wert von 0,014. (Tabelle 6)

Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit einem ECOG-Score von 0-1 lag bei 7,0 Monaten (4,3-9,7 Monate), bei einem ECOG-Score von 2 bei 4,0 Monaten (1,3-6,6 Monate) und bei einem ECOG-Score von 3 bei 1,0 Monat (0,6-1,4 Monate) ($p=0,008$).

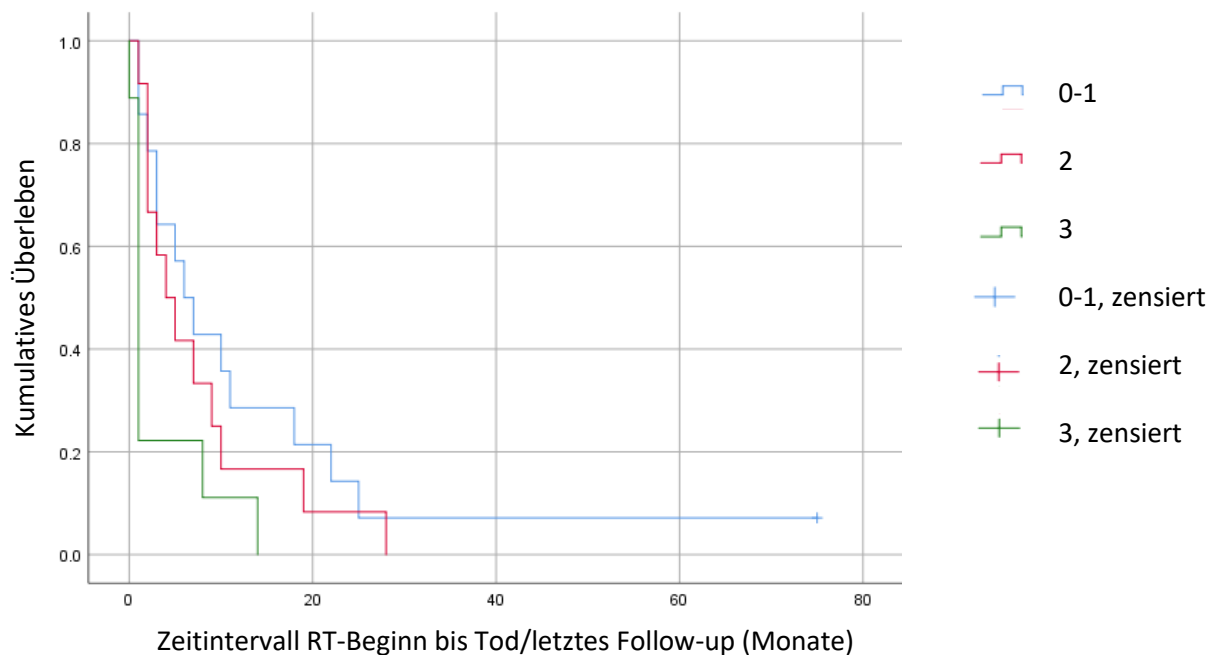
Ein Patient der ECOG-Gruppe 0-1 lebte bis zum letzten Follow-up. (Diagramm 4)

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 1 Jahr lag bei Patienten mit einem ECOG-Score von 0-1 ($n=17$ (42,5%)) bei 29,4%, bei einem ECOG-Score von 2 ($n=13$ (32,5%)) bei 15,4% und bei einem ECOG-Score von 3 ($n=10$ (25,0%)) bei 10,0%.

Im Vergleich beider Histologie-Gruppen (NSCLC (Adenokarzinom) und Mammakarzinom) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Patientenzahl und Score-Zugehörigkeit (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,799$). (Tabelle 1)

Diagramm 4:

Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit des ECOG-Scores



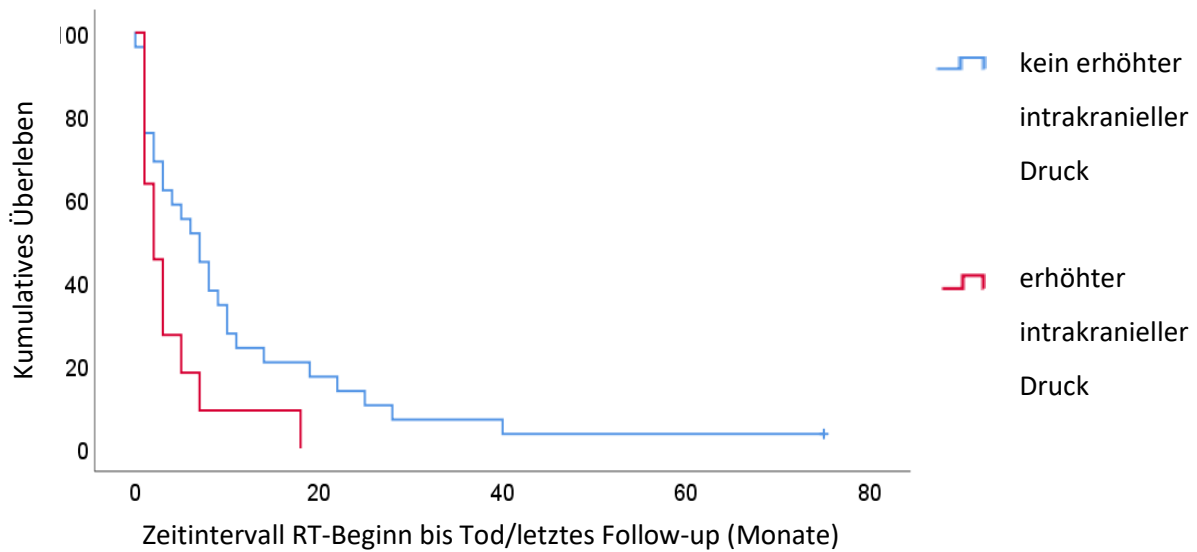
Symptome, die auf einen erhöhten intrakraniellen Druck hinweisen, waren mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben verknüpft. (Univariate Analyse, $p=0,034$; Multivariate Analyse, $p=0,049$) (Tabelle 6)

Das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit Hirndrucksymptomatik betrug 2,0 Monate (95%-Konfidenzintervall: 0,4–3,6 Monate) und das von denen ohne Hirndrucksymptomatik 7,0 Monate (95%-Konfidenzintervall: 3,5–10,5 Monate).

So lag die 1-Jahresüberlebensrate bei Patienten mit erhöhtem intrakraniell Druck bei 9,1%, wohingegen sie bei Patienten ohne erhöhten intrakraniellen Druck bei 24,1% lag. 1 Patient aus der Gruppe ohne Hirndrucksymptomatik überlebte bis zum letzten Follow-up. (Diagramm 5, Tabelle 6)

Diagramm 5:

Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit von erhöhtem intrakraniellm Druck

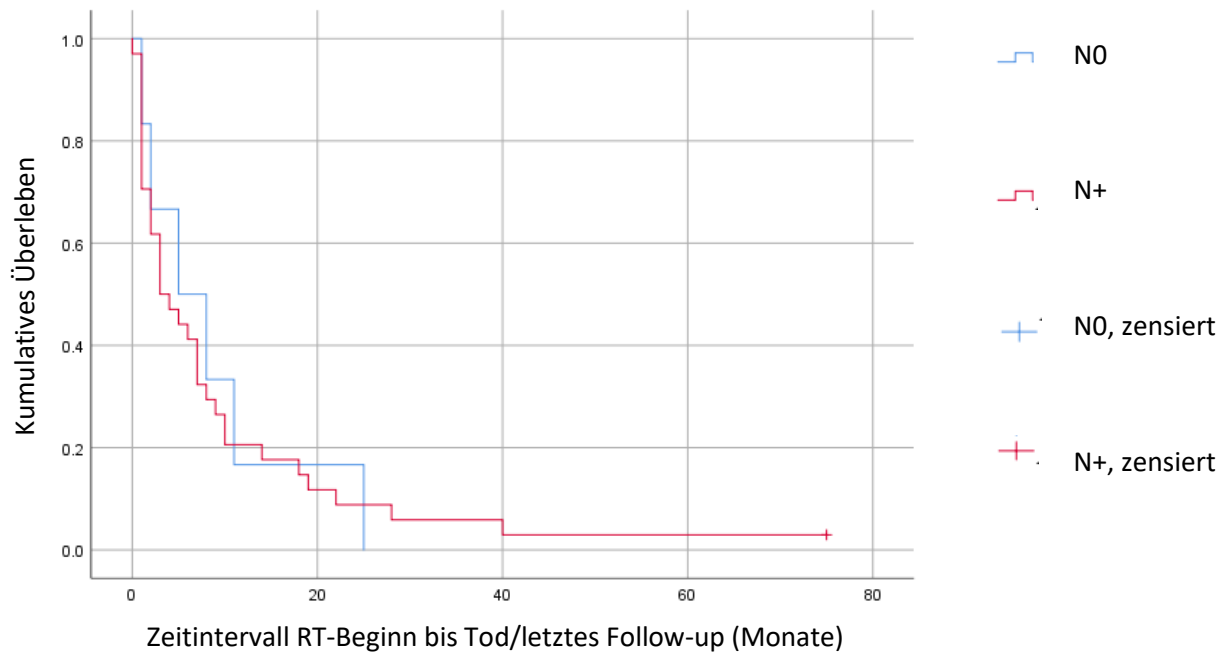


34 Patienten hatten zum Zeitpunkt der MC-Diagnosestellung Lymphknotenmetastasen (N+). Die Anzahl der Patienten, die Lymphknotenmetastasen hatten, war in beiden Gruppen (NSCLC (Adenokarzinom)- und Mammakarzinom-Patienten) ähnlich verteilt ($p=0,114$). (Tabelle 1)

Es stellte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Lymphknotenmetastasen (N+) bzw. keine Lymphknotenmetastasen (N0) in Bezug auf das Gesamtüberleben dar ($p=0,864$). (Tabelle 5, Diagramm 6)

Diagramm 6:

Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall vor der MC-Erstdiagnose

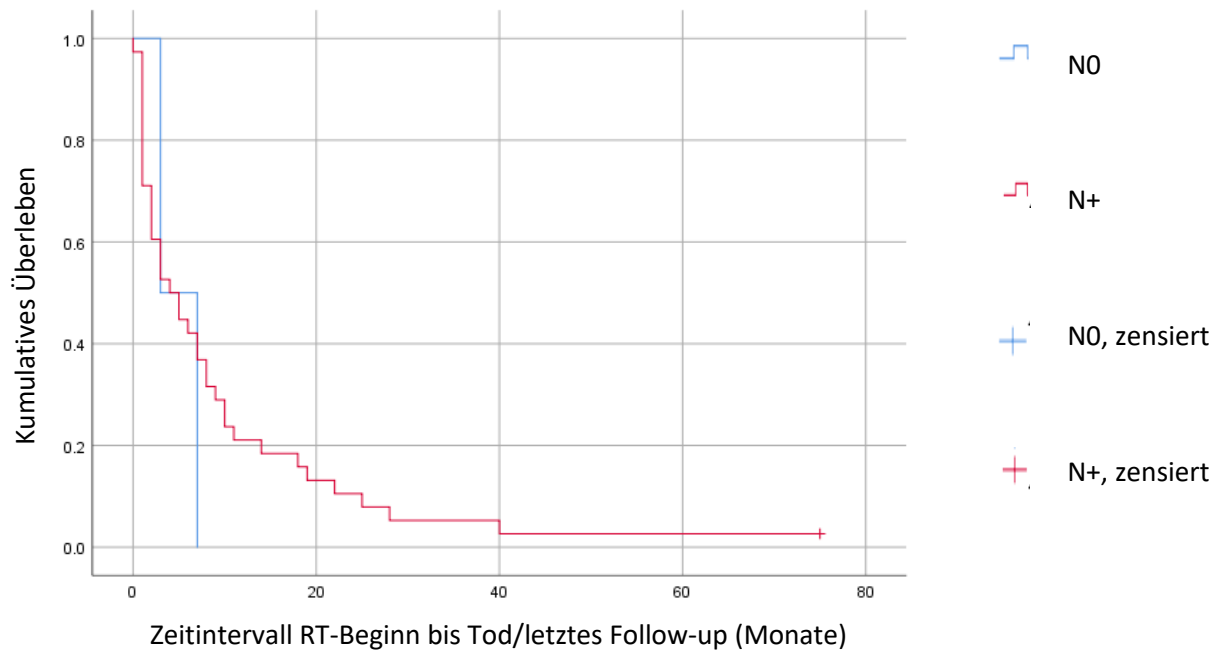


Bei 38 Patienten lagen bei MC-Diagnosestellung Fernmetastasen (M+) vor. Es zeigte sich eine ähnliche Verteilung (M+ vs. keine Fernmetastasen (M0) beider Gruppen (NSCLC (Adenokarzinom)- und Mammakarzinom-Patienten) ($p=0,267$). (Tabelle 1)

Auch hier zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (M+ vs. M0) bzgl. des Gesamtüberlebens ($p=0,678$). (Tabelle 5, Diagramm 7)

Diagramm 7:

Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit von Fernmetastasen



Es zeigten sich Unterschiede beider Gruppen (NSCLC (Adenokarzinom)- und Mammakarzinom-Patienten) bzgl. spinaler und/oder Wirbelkörpermetastasen vor der MC-Diagnosestellung ($p=0,031$) und dem Vorhandensein von Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der MC-Diagnosestellung ($p=0,003$). Alle Patienten der NSCLC (Adenokarzinom)-Gruppe hatten zum Zeitpunkt der MC-Diagnose auch Hirnmetastasen, bei den Mammakarzinom-Patientinnen waren es nur 56% ($n=14/25$).

Es ließ sich aber kein signifikanter Zusammenhang zwischen spinalen und/oder Wirbelkörpermetastasen zum Zeitpunkt der MC-Diagnosestellung vs. keine spinalen/WK-Metastasen ($p=0,903$) und Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der MC-Diagnosestellung vs. keine Hirnmetastasen ($p=0,827$) in Bezug auf das Gesamtüberleben finden. (Diagramm 8, Diagramm 9, Tabelle 5)

Diagramm 8:

Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit von spinalen und/oder Wirbelkörpermetastasen

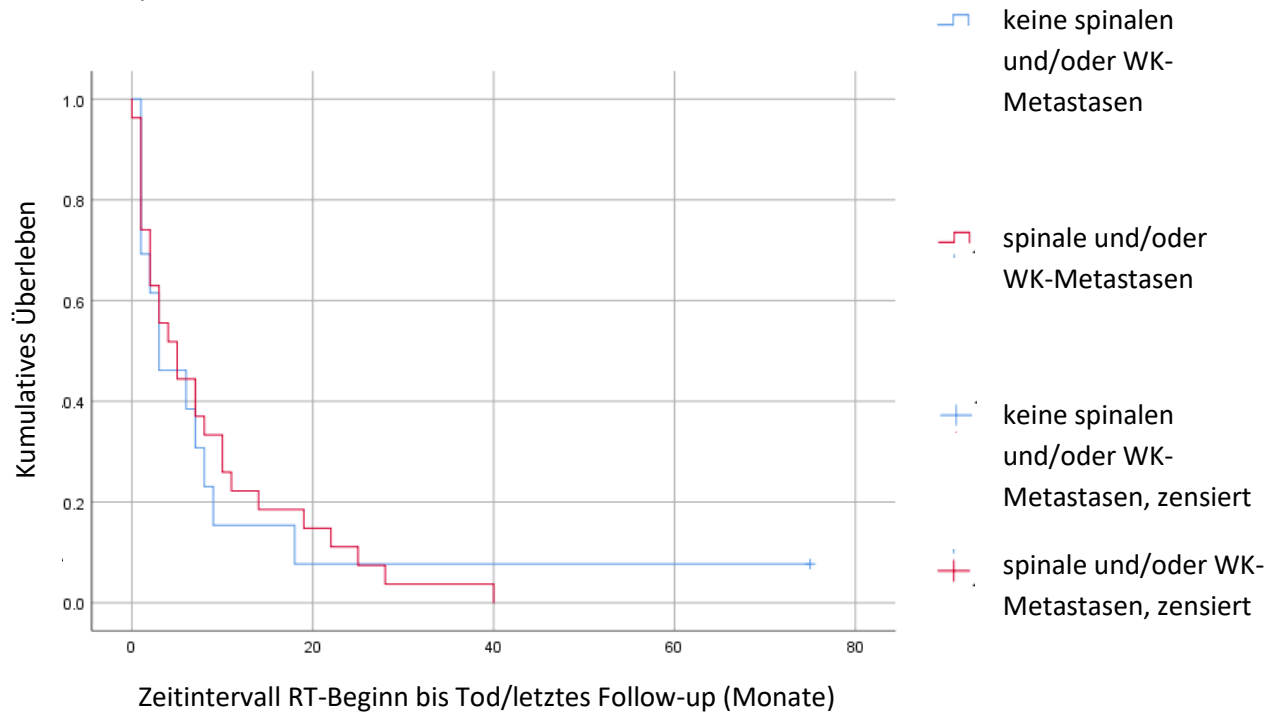
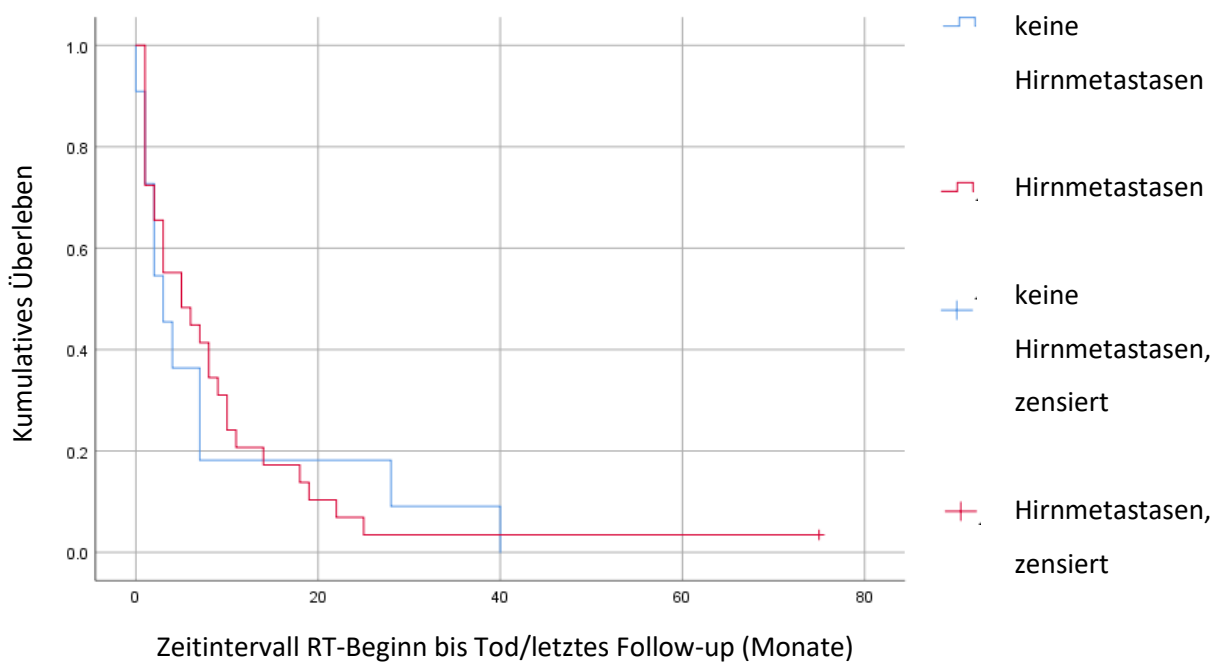


Diagramm 9:

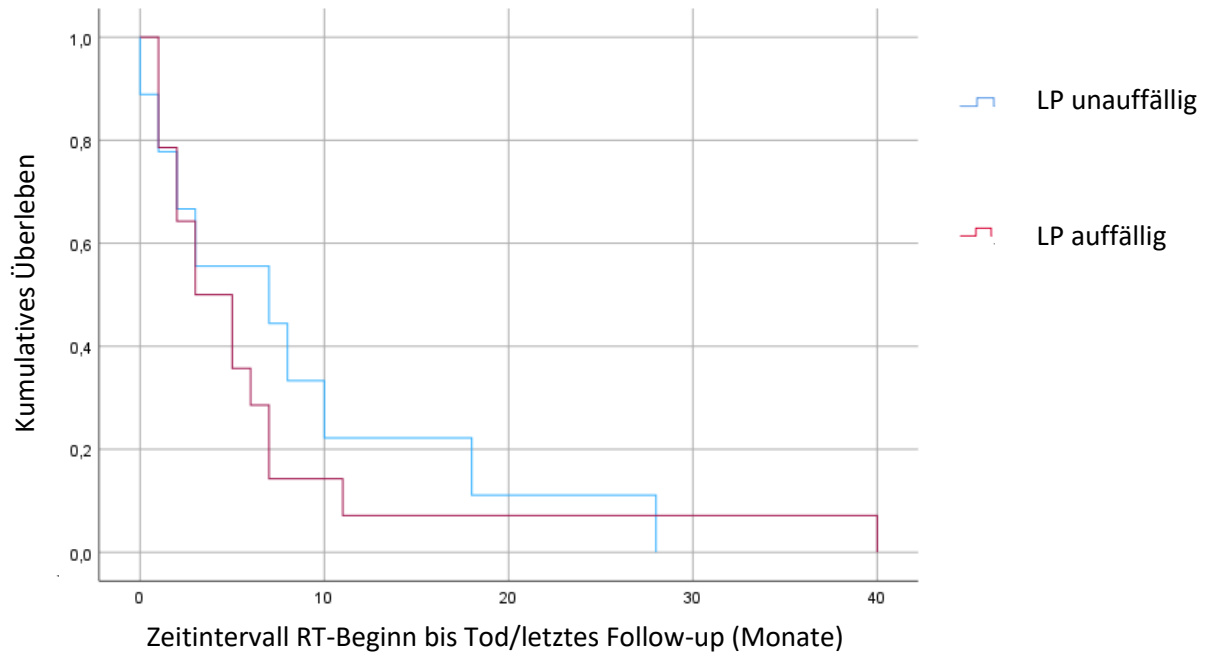
Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit von Hirnmetastasen



Patienten mit einem negativen Ergebnis in der LP lebten im Median 7,0 Monate (0,0-18,7 Monate). Patienten mit einem positiven Ergebnis 3,0 Monate (0,3-5,8 Monate). Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zum Gesamtüberleben ($p=0,598$). (Diagramm 10, Tabelle 5)

Diagramm 10:

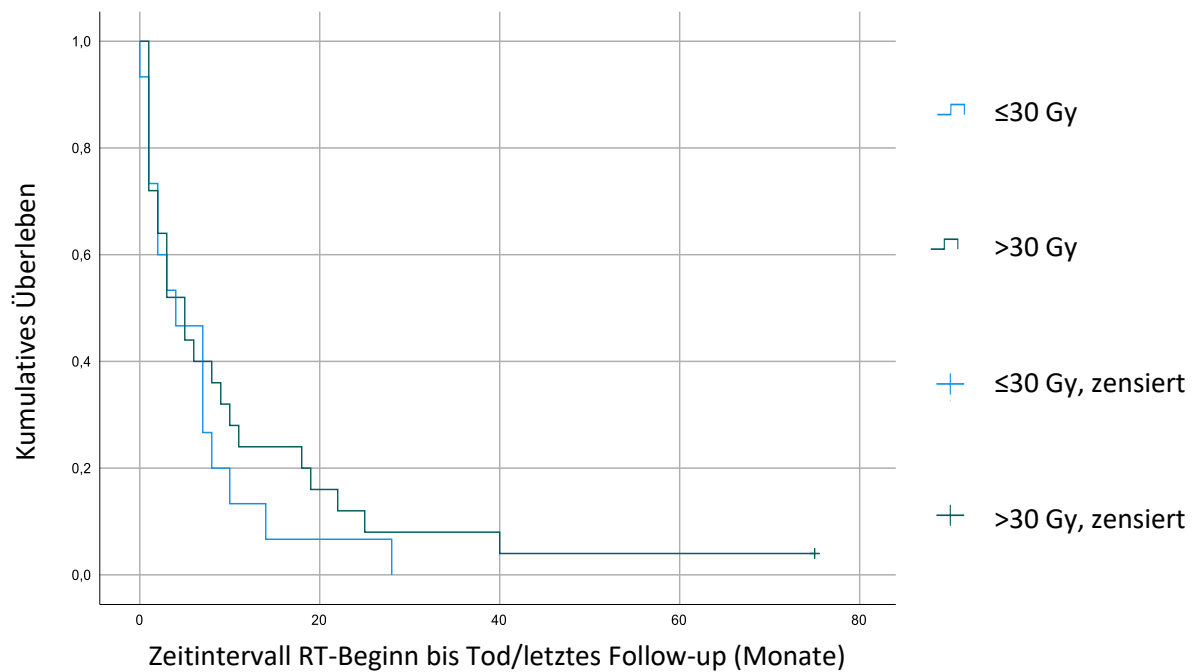
Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit vom Ergebnis der Lumbalpunktion



Zur Untersuchung des Einflusses der Gesamtdosis der RT auf das Gesamtüberleben wurde die gesamte Kohorte in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine erhielt eine GD von ≤ 30 Gy ($n=15$) und die andere eine GD von >30 Gy ($n=25$). Die erstgenannte Gruppe überlebte im Median 4,0 Monate (0,2-7,8 Monate) und die andere im Median 5,0 Monate (2,1-7,9 Monate). Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen höherer GD und Gesamtüberleben ($p=0,366$). Es konnten also keine Hinweise auf den Vorteil einer Dosisescalation gefunden werden. (Tabelle 5, Diagramm 11)

Diagramm 11:

Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit von der verabreichten Gesamtdosis

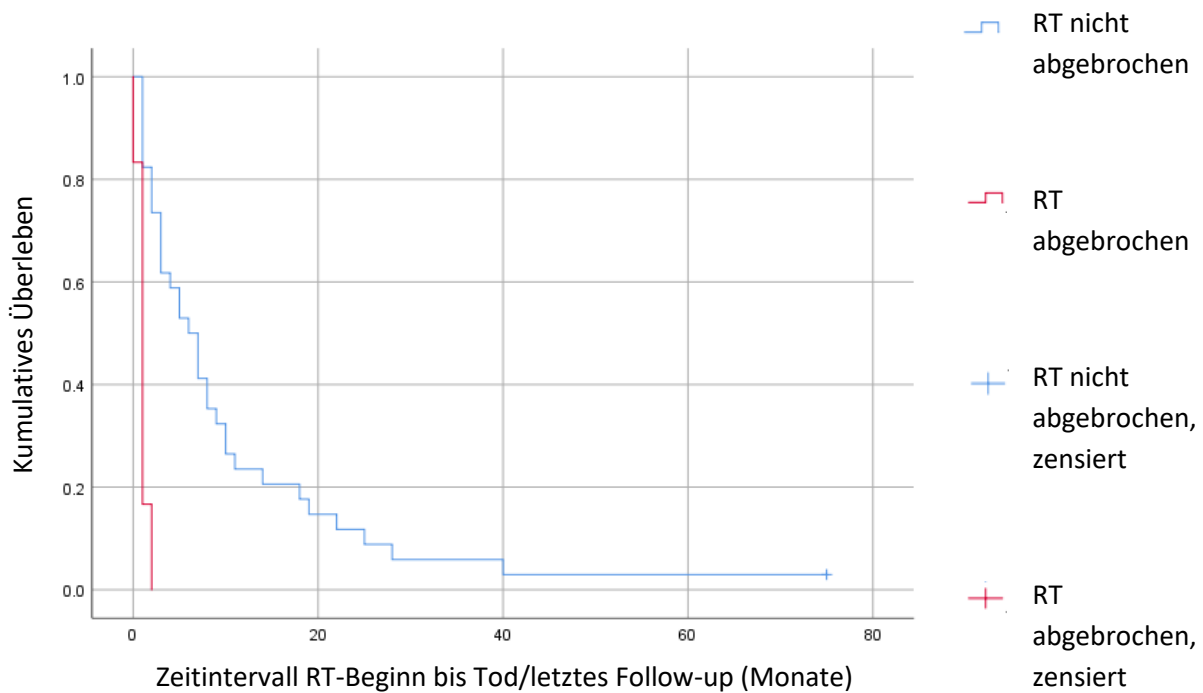


Sechs Patienten (15,0%) brachen die RT vorzeitig ab.

Es ließ sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen vorzeitigem Abbruch der RT und dem Gesamtüberleben feststellen ($p < 0,001$). (Tabelle 5, Diagramm 12)

Diagramm 12:

Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit von vorzeitigem Abbruch der C2-Schädelbestrahlung



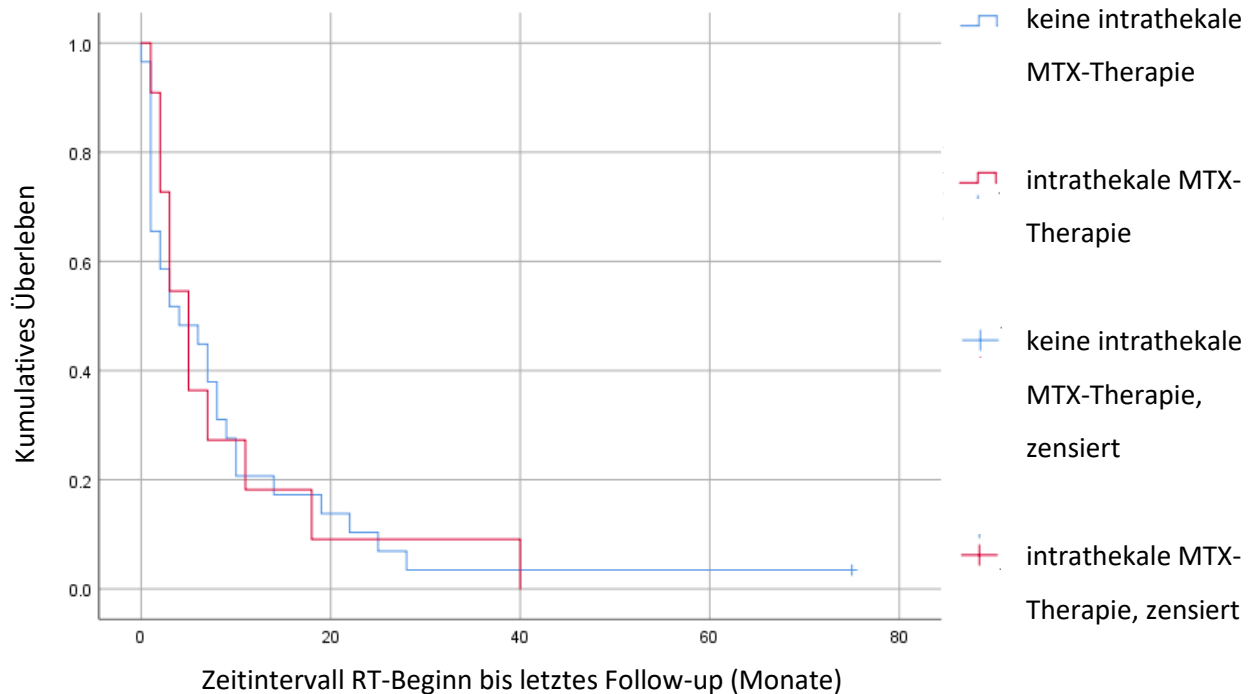
11 Patienten (27,5%) erhielten eine sequenzielle intrathekale MTX-Therapie.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (NSCLC (Adenokarzinom)- und Mammakarzinom-Patienten) (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,928$). (Tabelle 4)

Es ergab sich auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen sequenzieller intrathekaler MTX-Therapie und dem Gesamtüberleben ($p=0,966$). (Tabelle 5, Diagramm 13)

Diagramm 13:

Gesamtüberleben nach C2-Schädelbestrahlung in Abhängigkeit von sequentieller intrathekaler MTX-Therapie



6 NSCLC (Adenokarzinom)-Patienten (40,0%) und 7 Mammakarzinom-Patienten (28,0%) erhielten zielgerichtete Therapien. Zwischen den beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,439$). (Tabelle 4)

Zielgerichtete Therapien wirkten sich nicht signifikant auf das Gesamtüberleben aus. Patienten, die zielgerichtete Therapien erhielten, lebten median 8,0 Monate, verglichen mit Patienten, die keine zielgerichteten Therapien erhielten, 3,0 Monate. (Univariate Analyse, Log-Rank-Test, $p=0,112$). (Tabelle 5)

In beiden Gruppen erhielten ähnlich viele Patienten eine Chemotherapie vor C2-Schädelbestrahlung (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,750$). (Tabelle 4)

Bei nicht ausbalancierten Gruppen stellte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Chemotherapie vor C2-Schädelbestrahlung und dem Gesamtüberleben dar (Univariate Analyse, Log-Rank-Test, $p=0,216$). (Tabelle 5)

Tabelle 5: Univariate Analysen in Bezug auf das Gesamtüberleben

| Gesamtüberleben | | | | |
|--|----------------------|--------------------------------------|--|---------------|
| | n (Anzahl) | HR (hazard ratio) (95% KI) | Medianes Gesamtüberleben in Monaten (95% KI) | p-Wert |
| Geschlecht | | | | |
| Männlich | 7 (17,5%) | 1,4 (0,6-3,3) | 6,0 (0,0-18,8) | 0,386 |
| Weiblich | 33 (82,5%) | | 4,0 (1,6-6,4) | |
| Alter zum Zeitpunkt der MC-Diagnosestellung | | | | |
| ≤ 63 Jahre | 22 (55,0%) | 1,4 (0,8-2,8) | 5,0 (1,5–8,4) | 0,215 |
| > 63 Jahre | 18 (45,0%) | | 2,0 (0,0-5,1) | |
| Histologie | | | | |
| NSCLC (Adenokarzinom) | 15 (37,5%) | 1,0 (0,5-1,9) | 5,0 (0-10,5) | 0,946 |
| Mammakarzinom | 25 (62,5%) | | 3,0 (1,0-4,9) | |
| Lymphknotenmetastasen (N+) zum Zeitpunkt der MC-Diagnosestellung | | | | |
| Ja | 34 (85,0%) | 1,1 (0,4-2,6) | 3,0 (0,1-5,9) | 0,864 |
| Nein | 6 (15,0%) | | 5,0 (0,0-12,2) | |
| Fernmetastasen (M+) zum Zeitpunkt der MC-Diagnosestellung | | | | |
| Ja | 38 (95,0%) | 0,7 (0,2-3,1) | 4,0 (0,9-7,0) | 0,678 |
| Nein | 2 (5,0%) | | 3,0 (keine Angabe) | |
| Spinale und/oder Wirbelkörpermetastasen zum Zeitpunkt der MC-Diagnosestellung | | | | |
| Ja | 27 (67,5%) | 0,9 (0,5-1,9) | 5,0 (1,6-8,4) | 0,903 |
| Nein | 13 (32,5%) | | 3,0 (0,0-7,7) | |

| | | | | |
|---|------------|----------------|----------------|--------|
| Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der MC-Diagnosestellung | | | | |
| Ja | 29 (72,5%) | | 5,0 (0-10,3) | |
| Nein | 11 (27,5%) | 0,9 (0,4-1,9) | 3,0 (0,5-5,4) | 0,827 |
| Lumbalpunktion auffällig | | | | |
| Ja | 14 (60,9%) | | 3,0 (0,3-5,8) | |
| nein | 9 (39,1%) | 1,3 (0,5-2,9) | 7,0 (0,0-18,7) | 0,598 |
| Erhaltene GD | | | | |
| ≤30 Gy | 15 (37,5%) | | 4,0 (0,2-7,8) | |
| >30 Gy | 25 (62,5%) | 0,7 (0,4-1,4) | 5,0 (2,1-7,9) | 0,366 |
| Vorzeitiger RT-Abbruch | | | | |
| Ja | 6 (15,0%) | | 1,0 (0,5-1,4) | |
| Nein | 34 (85,0%) | 6,1 (2,1-18,0) | 6,0 (3,1-8,9) | <0,001 |
| Sequenzielle intrathekale Methotrexatgabe | | | | |
| Ja | 11 (27,5%) | | 5,0 (2,6-7,3) | |
| Nein | 29 (72,5%) | 0,9 (0,4-1,9) | 4,0 (0-9,3) | 0,966 |
| Zielgerichtete Therapie vor RT | | | | |
| Ja | 13 (32,5%) | | 8,0 (5,6-10,3) | |
| Nein | 27 (67,5%) | 0,6 (0,3-1,2) | 3,0 (1,7-4,3) | 0,112 |
| Chemotherapie vor RT | | | | |
| Ja | 33 (82,5%) | | 4,0 (0,0-8,0) | |
| Nein | 7 (17,5%) | 1,7 (0,7-4,2) | 5,0 (0,0-10,1) | 0,216 |

Tabelle 6: Uni- und multivariate Analysen

| Gesamtüberleben | | | | | | |
|--|------------|-----------------------|--|---------------|-----------------------------|---------------|
| Univariate Analyse | | | | | Multivariate Analyse | |
| | n | HR (95% KI) | Medianes Gesamtüberleben in Monaten (95%-KI) | p-Wert | HR (95% KI) | p-Wert |
| ECOG | | | | | | |
| 0-1 | 17 (42,5%) | | 7,0 (4,3-9,7) | | | |
| 2 | 13 (32,5%) | | 4,0 (1,3-6,6) | | | |
| 3 | 10 (25,0%) | 1,4 (1,1-1,8) | 1,0 (0,6-1,4) | 0,008 | 1,4 (1,1-1,9) | 0,014 |
| erhöhter intrakranieller Druck vor RT | | | | | | |
| Ja | 11 (27,5%) | | 2,0 (0,4-3,6) | | | |
| Nein | 29 (72,5%) | 0,5 (0,2-1,0) | 7,0 (3,5-10,5) | 0,034 | 0,5 (0,2-0,9) | 0,049 |

4.5 Toxizitäten und funktionelles Ergebnis

Die Beschreibung der akuten Toxizitäten der C2-Schädelbestrahlung orientierte sich an der CTCAE (v4.0)-Klassifikation des National Cancer Institutes. Grad 1 beschreibt geringe, milde Symptome, Grad 2 mäßige Symptome, Grad 3 schwere Symptome, Grad 4 lebensbedrohliche Auswirkungen und Grad 5 den Tod.

6 Patienten berichteten über Cephalgien, 3 Patienten (7,5%) gaben CTCAE Grad 1, 1 Patient CTCAE Grad 2 (2,5%) und 2 Patienten (5,0%) CTCAE Grad 3 an. Schwindel CTCAE Grad 1 hatten 2 Patienten (5,0%). Unter Übelkeit litten 3 Patienten, 1 Patient (2,5%) gab CTCAE Grad 1, 2 Patienten (5,0%) CTCAE Grad 3 an. Von Krampfanfällen CTCAE Grad 2 berichtete nur 1 Patient (2,5%).

Die häufigste beobachtete Toxizität der RT war die Alopezie (n=3 (7,5%) CTCAE Grad 1 und n=9 (22,5%) CTCAE Grad 2).

Als sonstige Symptome wurden Müdigkeit/Abgeschlagenheit (1 Patient), Mucositis (1 Patient), Erythem (2 Patienten), Odynophagie (1 Patient) und Parotitis (1 Patient) genannt. Alle Patienten schätzten diese Symptome als mild ein.

Zusammengefasst kam es meistens zu leichten akuten Toxizitäten der CTCAE-Einteilung Grad 1 (n=15) bzw. Grad 2 (n=11) und nur bei n=4 zu schwereren Toxizitäten des 3. CTCAE Grades. Schwerere akute Toxizitäten des Grades 4 und 5 traten nicht auf. (Tabelle 7)

Spättoxizitäten nach 3-6 Monaten konnten nicht erhoben werden, da 19 Patienten innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn verstarben und zu den übrigen wenig Informationen verfügbar waren.

Tabelle 7: Akute Radiotherapie-Toxizitäten gemäß den Allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (CTCAE (v4.0)-Klassifikation).

| Akute Toxizität | CTCAE | | |
|-------------------|-----------|-----------|----------|
| | Grad 1 | Grad 2 | Grad 3 |
| Kopfschmerzen | 3 (7,5%) | 1 (2,5%) | 2 (5,0%) |
| Schwindel | 2 (5,0%) | | |
| Übelkeit | 1 (2,5%) | | 2 (5,0%) |
| Krampfanfälle | | 1 (2,5%) | |
| Alopezie | 3 (7,5%) | 9 (22,5%) | |
| Sonstige Symptome | 6 (15,0%) | | |

Die Ganzhirnbestrahlung war gut verträglich und konnte bei 9 der 33 Patienten (27,3%), die initial Symptome hatten, zur Symptomlinderung führen. Bei diesen Patienten stellte sich im Hinblick auf neurologische Defizite eine Verbesserung bzw. Stabilisierung gegenüber dem Zustand bei MC-Diagnosestellung ein. Bei 4 Patienten zeigte sich hierbei eine visuelle Verbesserung (Sehstärke, Doppelbilder) und 1 Patient gab eine Verbesserung der Sehstärke und eine Verbesserung der Dysphagie an. 2 Patienten berichteten über eine Verbesserung der Symptome bei Hirnnervenläsionen, 1 Patient berichtete über eine Verbesserung der Kognition und 1 Patient über Verbesserung von Übelkeit, motorischen Defiziten und der Vigilanz.

Bei 1 Patient kam es weder zur Verbesserung noch zur Stabilisierung neurologischer Defizite.

Bei 30 Patienten konnten keine Daten des neurologischen Status nach Radiotherapie erhoben werden.

5) Diskussion

5.1 Epidemiologie

Unter den soliden Tumoren hat das Mammakarzinom die höchste Inzidenz einer MC [8]. Dies konnte auch in unserer Analyse bestätigt werden. Bei 25 Patienten (62,5%) lag ein Mammakarzinom, bei 15 Patienten (37,5%) ein NSCLC (Adenokarzinom) vor.

5.2 Ausgangsstatus/Symptome

Je nach körperlicher und sozialer Aktivität zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der MC wurden die Patienten in 3 Gruppen (ECOG-Status Grad 0-3) eingestuft. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem niedrigen ECOG-Score von 0-1 und einem verlängerten Gesamtüberleben ($p=0,031$). Ähnliche Schlussfolgerungen finden sich in der Literatur. Ein Karnofsky-Index von $\leq 70\%$ (entspricht ECOG-Einteilung 2-5) stellt in Zusammenhang mit mehreren anderen Konstellationen (Alter >50 bzw. >60 Jahren, erhöhter intrakranieller Druck, Intervall zwischen Diagnosestellung Primarius und MC <12 Monate, Art des Primärtumors und kein zytologisches Ansprechen nach Therapie) einen negativ prognostischen Faktor, bezogen auf das Gesamtüberleben, dar [27, 30].

In der vorliegenden Analyse berichteten 82,5% der Patienten ($n=33$) über neurologische Symptome vor der Diagnosestellung der MC. Bei Passarin M.G. et al. zeigten alle Patienten ($n=50$, 100%) zum Zeitpunkt der MC-Diagnosestellung neurologische Symptome, die auf eine leptomeningeale Beteiligung hindeuteten [44]. Bei Du et al. wurden bei 67% der Patienten neurologische Symptome dokumentiert [28]. Damit zeigt sich die Tendenz, dass ein Großteil der Patienten vor MC-Diagnosestellung bereits neurologische Symptome aufweist.

In der Literatur ließen sich verschiedene Einteilungen der initialen Symptome finden.

Gani et al. ($n=27$) teilten 2012 die initialen Symptome in neurologische Defizite bei Hirnnervenläsionen ($n=14$ (52%)), Gangstörung/Schwindel ($n=6$ (22%)), Hemiparese ($n=2$ (7%)), verändertem mentalen Status ($n=2$ (7%)) und das Fehlen neurologischer Auffälligkeiten ($n=3$ (11%)) ein [4].

Anlehnend an Bruna et al., die 2009 die initialen Symptome 5 Kategorien zuordneten (supratentoriell, infratentoriell, endokranielle Hypertension, endokranielle Hypertension plus andere Symptome, Enzephalopathie) [24], konnten die initialen MC-assoziierten Symptome ($n=33$, 82,5%) in der vorliegenden Analyse in folgende 3 Kategorien unterteilt werden: 11 Patienten (33,3%) gaben Symptome bei erhöhtem intrakraniellen Druck (Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen und Bewusstseinsstörung) an. Der nächsten Kategorie wurden supratentorielle Beschwerden (Parese, Aphasie, Krampfanfälle, visuelle Störungen) zugeordnet, die bei 18 Patienten (54,5%) beobachtet

wurden. Infratentorielle Symptome (Hirnnervenläsionen, radikuläre/spinale Beschwerden, Schwindel, Gangstörung, Dysarthrie) fanden sich bei 17 Patienten (51,5%). Diese hinweisenden, aber unspezifischen Symptome entsprechen denen der Literatur [8, 12, 16, 27]. Bei Überschneidungen der beiden letzten Kategorien wurde im weiteren Verlauf die Einteilung auf 9 Symptomkategorien erweitert (Symptome bei erhöhtem Hirndruck (n=11, 27,5%), visuelle Beeinträchtigungen (n=11, 27,5%), Gesichtslähmung (n=4, 10,0%), sensorische Beeinträchtigungen (n=5, 12,5%), Sprach- und Sprechstörungen (n=7, 17,5%), Krampfanfälle (n=4, 10,0%), unsicherer Gang (n=8, 20,0%), Desorientierung (n=4, 10,0%), Dysphagie (n=1, 2,5%)).

In der Literatur wurde berichtet, dass initiale infratentorielle Symptome, zusammen mit einem erniedrigten Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)-Score (≤ 2), einem erhöhten Liquor-Glukoselevel ($\geq 2,7$ mmol/L) und Applikation intrathekaler Chemotherapie mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert waren [24].

Ähnlich wie in der Literatur, ließen sich keine lückenlosen Daten bzgl. genauem Zeitpunkt des Auftretens der neurologischen Symptome erheben [27]. Nach den vorhandenen Daten (n=24) liegt die mediane Zeitspanne vom Auftreten neurologischer Symptome bis zur Erstdiagnose der MC bei 13 Tagen (0-113 Tage).

5.3 Diagnostik

Klinische und bildgebende Befunde können zwar typisch sein, aber nie ganz spezifisch. Der Goldstandard bleibt die Darstellung maligner Zellen im Liquor, welche auch die therapeutische Herangehensweise beeinflusst (z. B. intrathekale Chemotherapie) [2]. In der aktuellen Literatur von Le Rhun et al. werden als Basis der Diagnostik die klinische Untersuchung, cMRT und Liquoranalysen empfohlen. Sie definierten 4 Kriterien: Neuroradiologisch werden eine lineare leptomeningeale Kontrastmittelanreicherung (Typ A), eine noduläre leptomeningeale Kontrastmittelanreicherung (Typ B), eine Kombination aus beiden (Typ C) oder ein unauffälliges cMRT mit Hinweis auf einen Hydrozephalus und negativer Liquorzytologie (Typ D) unterschieden [1]. Diese oben beschriebene Einteilung wurde in unseren vorliegenden radiologischen Befunden nicht durchgeführt und konnte daher in unserer retrospektiven Auswertung nicht aufgenommen werden.

Die europaweite Umfrage (26 Länder) ergab, dass nur 16% (n=36) der Kliniker (kein Unterschied zwischen den Fachbereichen) die Ergebnisse neurologischer Untersuchungen in eine neurologische Skala eintragen, obwohl dies durch die Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) LM Working Group empfohlen wird [2]. Eine solche Skala zur Einschätzung des neurologischen Status wurde bei unseren Patienten nicht geführt, sodass auch keine Auswertung möglich war.

Zusätzlich können Liquorflussanalysen durchgeführt werden, aber nur 28,5 % (n=64) der befragten Kliniker führten diese durch [2]. In unserer Auswertung lagen keine Daten zur Anzahl der Liquorflussanalysen vor.

Oechsle et al. stellten bei 98% (132 von 135 Patienten) die Diagnose der MC durch Vorhandensein maligner Zellen im Liquor und nur bei 3 Patienten sicherten typische Befunde im MRT zum Zeitpunkt klinischer Symptome die Diagnose bei negativem Liquorbefund [27]. Gani et al. (n=27) hingegen stellten die Diagnose in der Mehrzahl der Fälle (13 cMRT, 3 cCT) mittels Bildgebung des Kopfes, bei 7 Patienten durch eine LP ergänzt. Bei nur 4 Patienten führte die Liquoranalyse zur Diagnose. 10 Patienten erhielten zusätzlich ein spinales MRT, bei 8 Patienten wurde eine spinale Meningeosis diagnostiziert [4]. Bei Passarin M.G. et al. erhielten 100% (n=59) ein MRT mit gadoliniumhaltigem Kontrastmittel und diese führte bei 96% zur Diagnose [44]. Auch bei Du et al. erhielten alle Patienten (n=46) eine cMRT, die bei allen typische Befunde zeigte. Nur 5 Patienten erhielten eine Liquoranalyse, die bei 2 Patienten positiv war [28]. Die europaweite Umfrageauswertung ergab, dass 23% (n=51) der Kliniker kein MRT bei Verdacht auf MC durchführten [2], obwohl die therapeutische Entscheidung von der radiologischen Präsentation der MC abhängt [7].

In der vorliegenden Analyse erhielten 36 von 40 Patienten ein cMRT, wobei dies nur bei 29 Patienten allein und bei weiteren 2 Patienten in Kombination mit einer LP zur Diagnosestellung der MC führte. Bei 3 Patienten sicherte ein cCT die Diagnose. Bei 6 Patienten wurde die MC-Diagnose durch eine Liquoranalyse gesichert, obwohl sie bei n=23 durchgeführt wurde und bei n=14 positiv war. Die Rate an positiven Liquorbefunden (60,9%) lag höher als in anderen Studien berichtet, 28% [45] bzw. 18% [44]. Das Vorhandensein maligner Zellen im Liquor stand in keinem Zusammenhang mit einem längeren Überleben ($p=0,598$). Zu einer ähnlichen Erkenntnis kamen auch Passarin M.G. et al. 2015, bei denen Patienten mit positiver Liquorzytologie im Median 77 Tage und Patienten mit negativer Zytologie 42 Tage überlebten ($p=0,760$) [44] und Chamberlain et al. 2009, bei denen Patienten mit positiver Liquorzytologie 18 Wochen und Patienten mit negativer Zytologie 20 Wochen überlebten [46].

In der vorliegenden Arbeit lag das mediane Gesamtüberleben bei positiver Liquorzytologie bei 3,0 Monaten (0,3-5,8 Monate) und bei negativer Liquorzytologie bei 7,0 Monaten (0,0-18,7 Monate), es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,598$). Im Gegensatz zu Passarin et al. war das Gesamtüberleben bei negativem Befund länger.

In unserer Analyse erhielten 17 von 40 Patienten zusätzlich eine spinale MRT.

5.4 Zeitintervall Primarius-Erstdiagnose bis MC-Erstdiagnose

Je nach Primärtumor variiert der Zeitpunkt des Auftretens einer MN. Patienten mit einem systemischen soliden Tumor erkrankten im Median nach 35 Monaten (13 Tage bis 20 Jahre) [4]. Du et

al. ermittelten ein medianes Zeitintervall von 19 Monaten (0-151 Monate) [28]. 2004 wurde durch Herrlinger et al. das Auftreten einer MC im Median bereits nach 15 Monaten festgestellt [26]. Passarin et al. beschrieben 2015 ein Zeitintervall von 2 Jahren (0-17 Jahre) [44].

In der vorliegenden Studie betrug die Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose des Primarius und der Erstdiagnose der MC im Median 27,5 Monate (0-174 Monate) und liegt damit in einer zu erwartenden Zeitspanne.

Mammakarzinom-Patienten erkrankten erst spät, im Median nach 30 Monaten [28] bzw. nach 45 Monaten nach Erstdiagnose des Primärtumors. Bei Lungenkarzinom-Patienten wurde die MC-Diagnose im Median schon nach 7 Monaten gestellt [26]. Bruna et al. stellten 2009 zwischen der Erstdiagnose des Mammakarzinoms (n=30 (42,9%)) bis zur Diagnose der MC eine mediane Zeitspanne von 49,7 Wochen (0-685,1 Wochen) und bei Lungenkarzinom-Patienten (n=27 (38,6%)) eine mediane Zeitspanne von 2 Wochen (0-73,3 Wochen) fest. Darüber hinaus betrug sie bei allen anderen Primarien im Median 80,1 Wochen (0-498 Wochen) (gastrointestinales Karzinom (n=4 (5,7%)), Melanom (n=3 (4,3%)), urogenitales Karzinom (n=3 (4,3%)) und andere (n=3 (4,3%)) [24].

Bei Patienten mit NSCLC wurde im Median nach 10,4 Monaten [21] bzw. nach 14,5 Monaten [28] bzw. nach 13,2 Monaten [20] eine MC diagnostiziert.

In der vorliegenden Studie trat die MC bei Mammakarzinom-Patienten im Median nach 62,0 Monaten (0,0-174,0 Monaten) und bei NSCLC (Adenokarzinom)-Patienten nach 6 Monaten (0,0-66,0 Monaten) auf. Im Vergleich zur Literatur ist in der vorliegenden Analyse die Zeitspanne bei Mammakarzinom-Patienten länger, bei NSCLC (Adenokarzinom)-Patienten kürzer. Bruna et al. beschrieben 2009 eine deutlich kürzere Zeitspanne beider Primarien. In der vorliegenden Analyse stellte sich im Kruskal-Wallis-Test ein signifikanter Zusammenhang zwischen Primarius und der Zeitspanne bis zum Auftreten der MC dar ($p=0,001$).

Herrlinger et al. stellten 2004 einen Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und der Zeitspanne von Erstdiagnose des Primärtumors (solide und Lymphome) bis zur Erstdiagnose der MN fest. Liegt diese unter 6 Monaten, so beträgt das mediane Gesamtüberleben 6,2 Monate vs. 3,9 Monate bei einer Zeitspanne über 6 Monaten [26].

Ein längeres Zeitintervall zwischen der NSCLC-Erstdiagnose und der MC-Erstdiagnose (>11,3 Monate) war bei Ozdemir et. al assoziiert mit einem längeren medianen Gesamtüberleben (34,9 Monate vs. 3,4 Monate bei einer Zeitspanne <11 Monaten) [20].

In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zeitspanne von Diagnosestellung des Primarius bis Diagnosestellung der MC in Hinblick auf das Gesamtüberleben gestellt werden.

5.5 Zeitintervall MC-Erstdiagnose bis RT-Beginn

Die Ganzhirnbestrahlung bei Mammakarzinom- und Bronchialkarzinom-Patienten erfolgte bei Gani et al. im Median nach 10 Tagen (0-47 Tage) nach MC-Diagnosestellung (positive Bildgebung und/oder Liquoranalyse) [4].

In der vorliegenden Arbeit betrug diese Zeitspanne im Median 13,5 Tage (1-163 Tage).

5.6 Überleben

Die generell geringen Überlebensraten unterscheiden sich je nach Primärtumorart und Studienkollektiv. Ausgeprägte systemische Erkrankungen mit wenig Behandlungsoptionen zeigen signifikant ungünstige Effekte auf das Gesamtüberleben [47]. Das mediane Gesamtüberleben bei behandelten MC-Patienten solider Tumore (Mammakarzinom, SCLC, NSCLC, gastrointestinales Karzinom, Ösophaguskarzinom, Ovarialkarzinom, Zervixkarzinom) betrug 4,4 Monate (0-45 Monate) [28] bzw. 4,0 Monate (Mammakarzinom, Lungenkarzinom, gastrointestinales Karzinom, Melanom, urogenitales Karzinom, andere Karzinome), jedoch überlebten einige wenige länger als 1 Jahr [24]. Diese signifikanten Unterschiede der Überlebensrate bei MC-Patienten können nicht immer erklärt werden und bleiben unvorhersehbar [24]. Oechsle et al. gaben die mediane Überlebenszeit bei 135 MC-Patienten unterschiedlicher Therapien mit 2,5 Monaten (1,9-3,2 Monate) an (n=73 (54%) solide Tumore, n=62 (46%) hämatologische Malignitäten). Die 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit lag bei 7,4% [27]. Die 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit bei MN wird bei Jaeckle et al. mit <15% [42] und bei MC-Patienten solider Tumore mit 10% [2] bzw. mit 26% [28] angegeben. Herrlinger et al. hingegen fanden 2004 bei einer MC eine 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 29% und eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 17% [26].

In der vorliegenden Arbeit betrug das mediane Gesamtüberleben bei Mammakarzinom-Patienten (n=25, 62,5%) und bei NSCLC (Adenokarzinom)-Patienten (n=15, 37,5%) und MC im Median 4,0 Monate (1,3-6,7 Monate). Die 1-Jahresüberlebensrate war 20%, die 2-Jahresüberlebensrate 10%. Diese Werte passen zu denen der Literatur.

Je nach Primärtumorart weichen die medianen Überlebenszeiten ab [12].

Das mediane Gesamtüberleben bei MC-Patienten durch NSCLC wurde 2012 mit 4,3 Monaten [21] und 2016 mit 3,9 Monaten [20] bzw. 6,7 Monaten (n=32) [47] angegeben. Oechsle et al. untersuchten 2010 135 Patienten (n=73 (54%) solide Tumore, n=62 (46%) hämatologische Malignitäten), die unterschiedliche Therapien erhielten. 10 % (n=14) der Patienten mit Lungenkarzinom und MC (davon n=8 (6%) SCLC und n=6 (4%) NSCLC) überlebten im Median 0,8 Monate [27].

Ozdemir et al. gaben 2016 bei NSCLC-Patienten mit MC eine 6-Monateüberlebensrate von 19,6% und eine 1-Jahresüberlebensrate von 5,9% an [20]. Bei Herrlinger et al. 2004 war die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Lungenkarzinom nach 1 Jahr und nach 2 Jahren bei 18% [26].

In der vorliegenden Arbeit betrug das mediane Gesamtüberleben bei NSCLC (Adenokarzinom)-Patienten 5,0 Monate. Nach 6 Monaten lebten noch 40% der NSCLC (Adenokarzinom)-Patienten. Die 1-Jahres- und 2-Jahresüberlebensrate betrugen jeweils 13%.

Unter den soliden Tumoren weisen Mammakarzinom-Patienten die beste Prognose auf [29], da diese Tumore hoch chemosensitiv sind [8]. Vor allem bei Mammakarzinom-Patienten fanden sich Langzeitüberlebende [8, 12]. MC-Patienten mit einem Mammakarzinom hatten in einer Studie von 2008 eine Lebenserwartung von 7-12 Monaten [12]. 10 Jahre zuvor lag das mediane Überleben nur bei 6 Monaten [29] und in einer aktuelleren Studie von 2016 bei 5,4 Monaten (n=11) [47]. Oechsle et al. beschrieben 2010 ein medianes Gesamtüberleben bei Mammakarzinom-Patienten und MC von 3,1 Monaten (n=43 (32%)). Mammakarzinom-Patienten überlebten von der gesamten Kohorte (n=135, 54% (n=73) solide Tumore, 46% (n=62) hämatologische Malignitäten unterschiedlicher Therapien) am längsten [27]. Im Gegensatz dazu, beschrieben Du et al. ein längeres Überleben bei NSCLC-Patienten (5 Monate) als bei Mammakarzinom-Patienten (4 Monate) [28]. Die 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit bei Mammakarzinom-Patienten lag zwischen 11-25% [29]. Die Überlebenswahrscheinlichkeit von 13% lag im selben Bereich [42]. Abweichend davon überlebten in einer Studie von Herrlinger et al. 48% der Mammakarzinom-Patienten das erste Jahr und 34% das zweite Jahr [26]. Vergleicht man die 2-Jahresüberlebensraten mit anderen Studien, so stellt man fest, dass sie dort nur 6% [12] bzw. 6,2% [42] betrugen.

In der vorliegenden Arbeit betrug das mediane Gesamtüberleben bei Mammakarzinom-Patienten und MC 3,0 Monate. Die mediane Überlebenszeit liegt unter der in der Literatur beschriebenen. In der vorliegenden Arbeit waren nach 6 Monaten noch 44%, nach 1 Jahr noch 24% und nach 2 Jahren noch 12% der Mammakarzinom-Patienten am Leben.

5.7 Therapie

5.7.1 Therapie allgemein

Die Therapie der MC bleibt umstritten, da keine klaren Leitlinien in der Literatur vorliegen [24] und keine Standardtherapie verfügbar ist [44]. Europaweit findet sich keine klare Übereinstimmung in der therapeutischen Herangehensweise, dennoch stimmten die meisten befragten Kliniker einer kombinierten Therapie zu [2]. Aggressive therapeutische Verfahren vs. "best supportive care" alleine können das Überleben dieser schweren neurologischen Komplikation solider Tumore verbessern ($p<0,0001$) [44]. Erhielten Patienten Chemotherapie (systemisch und/oder intrathekal) war das

mediane Überleben 112 Tage, erhielten sie eine Ganzhirnbestrahlung war es 70 Tage und erhielten sie nur "best supportive care" alleine, überlebten sie im Median 28 Tage ($p < 0,0001$) [44]. Die aktuellen therapeutischen Optionen führen allesamt zu einem schlechten Outcome und es kommt häufig zu therapiebezogenen Toxizitäten [24].

Pan Z. et al. stellten keine statistischen Unterschiede bezüglich der Therapieansprechrate und dem Gesamtüberleben bei MC-Patienten verschiedener Primarien fest [47]. Der Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung scheint eher abzunehmen [1].

5.7.2 Chemotherapie

31,5% ($n=71$) der befragten Kliniker europaweit verabreichten immer, wenn möglich, systemische Chemotherapie [2]. Bei Applikation systemischer Chemotherapie (oral oder intravenös (i.v.)) lag das mediane Überleben bei 9,9 Monaten vs. 2,8 Monate bei Patienten, die keine systemische Chemotherapie erhielten [26]. Die Gabe von systemischer Chemotherapie bei 50% der Patienten ($n=65$ von 130 Patienten verschiedener Primärtumore und MC) allein oder in Kombination mit anderen Therapien (intrathekale Chemotherapie, RT) war signifikant ($p=0,0001$) mit einem längeren Überleben assoziiert im Vergleich zu Patienten, die keine systemische Chemotherapie erhielten (5,6 Monate vs. 1,7 Monate). Der größte Effekt zeigte sich bei chemotherapiesensiblen Primarien, insbesondere bei Mammakarzinom und high grade Non-Hodgkin-Lymphom (NHL). Das Maligne Melanom zählt zu den nicht-chemotherapiesensiblen Primarien [27]. Patienten mit kontrastmittelaufnehmenden subarachnoidalen und systemischen Läsionen, die systemische Chemotherapie erhielten, wiesen ein besseres Outcome auf [26].

In der vorliegenden Arbeit erhielten 33 Patienten (82,5%) Chemotherapie vor der C2-Schädelbestrahlung. Die Applikation der Chemotherapie zeigte keine signifikante Beeinflussung des Gesamtüberlebens (keine balancierte Gruppe) ($p=0,216$).

Intrathekale Chemotherapie wurde bei 56% ($n=126$) der Kliniker europaweit abhängig vom Primarius, bei 36% ($n=81$) abhängig von Liquor- und MRT-Befunden und bei 30,5% ($n=68$) abhängig von der systemischen Chemotherapie verabreicht. Liposomales Cytarabin und MTX sind die beiden häufigsten intrathekal verabreichten Medikamente. 10,5% ($n=23$) der Befragten applizierten nie intrathekale Chemotherapie [2]. Wurde intrathekale Chemotherapie verabreicht, lag das mediane Überleben bei 5,8 Monaten, erhielten die Patienten keine, lag es bei 3,1 Monaten [26]. Bei 24 MC-Patienten aufgrund eines Mammakarzinoms, die intrathekal MTX erhielten, konnte eine Korrelation zwischen Überleben und positiver Beeinflussung des Liquorbefundes dokumentiert werden. Liquorparameter können zum Therapiemonitoring genutzt werden [48].

In vorliegender Untersuchung erhielten 11 Patienten (27,5%) eine sequenzielle intrathekale MTX-Therapie, die sich nicht statistisch signifikant auf das Gesamtüberleben auswirkte ($p=0,966$).

5.7.3 Radiotherapie

Der Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung hinsichtlich des Gesamtüberlebens bleibt zu diskutieren [1]. 15,5% ($n=35$) der befragten Kliniker europaweit führten bei Patienten mit MC solider Tumore immer eine Ganzhirnbestrahlung durch, 48% ($n=108$) nur bei gleichzeitigen Hirnmetastasen, 51,5% ($n=115$) nur bei nodulärer/großer MC-Tumormasse und 2% ($n=4$) gar nicht. 12% ($n=27$) enthielten sich der Frage [2]. Die Mehrheit befürwortete eine Ganzhirnbestrahlung bei MC-Patienten mit begleitenden Hirnmetastasen bzw. bei multifokaler, nodulärer Erkrankung [2]. Eine fokale RT wurde bei alleinigem Vorhandensein neurologischer Symptome bei 13,5% ($n=30$) und bei 73% ($n=164$) nur bei Korrelation der Symptome zu MRT-Pathologien durchgeführt. 13,5% ($n=30$) enthielten sich [2].

In der vorliegenden Arbeit erhielten alle Patienten ($n=40$) eine C2-Schädelbestrahlung, da diese das Selektionskriterium für den Studieneinschluss war. 34 Patienten (85,0%) erhielten eine Ganzhirnbestrahlung bis einschließlich HWK 2, 1 Patient (2,5%) erhielt eine C2-Schädelbestrahlung und einen Boost von Hirnmetastasen, 3 Patienten (7,5%) erhielten eine C2-Schädelbestrahlung und eine spinale Bestrahlung, 1 Patient (2,5%) erhielt eine C2-Schädelbestrahlung, eine Boost-Bestrahlung der Hirnmetastasen und eine spinale Bestrahlung und 1 Patient erhielt eine Neuroachsenbestrahlung (craniospinale Bestrahlung).

Erhielten die Patienten mit leptomeningealen Metastasen RT (fokal oder Ganzhirnbestrahlung) lag das mediane Überleben bei 6,3 Monaten vs. 3,5 Monate ohne RT [26]. Gani et al. beschrieben 2012 ein medianes Gesamtüberleben von 8,1 Wochen (8 Tage bis 34,7 Monate) bei 27 MC-Patienten solider Tumore (Mammakarzinom, Bronchialkarzinom), die ausschließlich eine Ganzhirnbestrahlung erhielten [4]. Wurde eine craniospinale RT durchgeführt, lag das Gesamtüberleben bei 7,6 Monaten vs. 3,5 Monaten ohne craniospinaler RT [26]. Bei Morris PG et al. (2012) zeigte die Analyse bei MC-Patienten bei NSCLC keine signifikante Überlebenszeitverlängerung nach Ganzhirnbestrahlung ($n=46$) vs. keine Ganzhirnbestrahlung ($n=59$) [22]. Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung, bei MC-Patienten bei Mammakarzinom nach Strahlentherapie, kamen Boogerd et al. 1991 [49].

In der vorliegenden Arbeit betrug das mediane Gesamtüberleben 4,0 Monate (1,3-6,7 Monate). Alle Patienten erhielten eine C2-Schädelbestrahlung, so dass es keine Kontrollgruppe gab. Die Überlebensrate lag nach 6 Monaten bei 42,5%, nach 1 Jahr bei 20% und nach 2 Jahren bei 10%, damit höher als in der Literatur beschrieben (Die Überlebensrate nach Ganzhirnbestrahlung bei leptomeningealen Metastasen war nach 6 Monaten 26% und nach 1 Jahr 15 % [4]).

Abhängig von der applizierten GD können laut Studienlage die Überlebenszeiten abweichen. Erhielten NSCLC-Patienten eine Ganzhirnbestrahlung mit einer GD von 20 Gy überlebten sie im Median 3,8 Monate, im Gegensatz zu 4,1 Monaten bei einer GD von 30 Gy [20]. DeAngelis et al. empfehlen eine GD von 30 Gy bei 10 Einzelfraktionen. Diese Dosen sind für die Patienten tolerabel und trotzdem effektiv [29].

In der vorliegenden Arbeit wurde eine mediane ED von 2,5 Gy bis zu einer medianen GD von 35,0 Gy in im Median 14 Einzelfraktionen (3-23) verabreicht. Damit lagen die GD und die Anzahl der Einzelfraktionen höher als von DeAngelis et al. empfohlen. Patienten mit einer GD von ≤ 30 Gy lebten im Median 4,0 Monate (0,2-7,8 Monate) vs. 5,0 Monate (2,1-7,9 Monate) bei einer GD >30 Gy. Eine Dosisescalation $>30,0$ Gy war nicht signifikant mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert ($p=0,366$).

In der Studie von Gani et al. von 2012 erhielten 26 von 27 Patienten eine tägliche Dosis von mindestens (mind.) 6mg Dexamethason vor oder während der RT als antiödematöse Komedikation [4].

In der vorliegenden Arbeit erhielten 34 Patienten (85,0%) eine Kortisontherapie. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang bezogen auf das Gesamtüberleben ($p=0,328$).

In der vorliegenden Arbeit wurde die RT bei 34 Patienten (85,0%) abgeschlossen. Bei Gani et al. 2012 war die Abbruchrate höher (nur 21 von 27 Patienten (78%) schlossen die Ganzhirnbestrahlung ab) [4].

5.7.4 Kombinierte Therapie (Radiotherapie und Systemtherapie)

Die Teilnehmer der europaweiten Umfrage von 2017 empfahlen die Ganzhirnradiotherapie meistens in Kombination mit systemischer und/oder intrathekaler Chemotherapie [2]. Bei kombinierter Chemoradiotherapie ist mit einer neurologischen Stabilisierung oder einem Regress neurologischer Defizite bei 40-80% der Patienten mit Mamma- und Bronchialkarzinom zu rechnen [9]. Bei Mammakarzinom- und SCLC-Patienten zeigte die kombinierte Strahlentherapie und intrathekale Applikation von Zytostatika eine signifikant bessere Ansprechrate [50]. Bei einer kombinierten Therapie (n=59, verschiedene Primarien und ungünstige prognostische Faktoren) verstärkte die gleichzeitige Applikation von RT (Ganzhirnbestrahlung und/oder RT des Spinalkanals) die intrathekale MTX-Chemotherapie und trug so zu einer höheren klinischen Therapieansprechrate bei akzeptablen Toxizitäten, zu einer verlängerten Remission neurologischer Symptome, zu einem verlängerten Gesamtüberleben (6,5 Monate (0,4-36,7 Monate), 1-Jahresüberlebensrate: 21,3%, 2-Jahresüberlebensrate: 6,1%) und einer verbesserten Lebensqualität bei. Durch die überlappende Therapie vermindert sich die Therapiedauer im Gegensatz zur Applikation beider Therapien nacheinander [47].

Im Gegensatz dazu fanden Bokstein et al. 1998 beim Vergleich zweier Gruppen heraus, dass Patienten, die intrathekale und systemische Chemotherapie und RT erhielten, im Vergleich zu Patienten, die nur systemische Chemotherapie und RT erhielten, keinen Überlebensvorteil haben. Das mediane Überleben lag in beiden Gruppen bei 4 Monaten und auch das Auftreten von Langzeitüberlebenden war in beiden Gruppen gegeben. Allerdings traten bei Kombination der Therapien (systemische Chemotherapie, intrathekale Chemotherapie, RT) vermehrt neurotoxische NW auf [51].

Erhielten die Patienten (n=7 von 27 Patienten) systemische Therapie (Carboplatin, Capecitabin, Gemcitabin, Docetaxel, Doxorubicin, Pemetrexed und Erlotinib) nach Ende der Ganzhirnbestrahlung, lebten alle Patienten mind. 6 Monate und länger [4].

In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen kombinierter Therapie, intrathekale MTX-Gabe plus C2-Schädelbestrahlung (n=11), und längerem Gesamtüberleben ermittelt werden ($p=0,966$). Die Chemotherapiegabe vor RT zeigte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0,216$).

Durch die molekulare Analyse des Primarius können zielgerichtete Therapien eingesetzt werden.

Bei HER2-positiven Mammakarzinom-Patienten und MC sollte die zielgerichtete Therapie (beispielsweise Trastuzumab) in Kombination mit verschiedenen Chemotherapien Berücksichtigung finden. MC-Patienten mit Lungenkarzinom können von EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) profitieren [5], insbesondere NSCLC-Patienten mit EGFR-sensibilisierender Mutation können dadurch längere Überlebenszeiten erreichen [28].

Aufgrund zu geringer Fallzahlen konnte die molekulare Analyse bzw. die Verabreichung zielgerichteter Therapie in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Überlebensvorteil aufzeigen (medianes Gesamtüberleben nach Applikation zielgerichteter Therapien 8,0 Monate vs. 3,0 Monate ohne zielgerichtete Therapien).

5.7.5 Therapie-Toxizitäten

Penitzka et al. konnten 2002 durch neuropsychologische Testverfahren zur Messung von Intelligenz, Aufmerksamkeit und Gedächtnis zeigen, dass bei einer Ganzhirnbestrahlung (therapeutisch oder prophylaktisch) in kleinen Einzeldosen bis zu Gesamtdosen von 30-40 Gy keine signifikanten Verschlechterungen der kognitiven Funktionen entstehen. Jedoch war die neuropsychologische Leistungsfähigkeit bei SCLC Patienten bereits vor prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung eingeschränkt, was möglicherweise auf vorausgegangene Chemotherapien zurückzuführen war [52]. Allgemein wird zwischen toxischen Strahlenwirkungen, die akut (bis 90 Tage nach Therapiebeginn) oder chronisch (nach 90 Tagen nach Therapiebeginn) auftreten, unterschieden.

Bruna J. et al. bedienten sich bei der Toxizitätsbeurteilung der RTOG-Einteilung. Die häufigsten Toxizitäten waren Grad 2 [24].

In unserer Arbeit verwendeten wir die CTCAE (v4.)-Klassifikation, um den Schweregrad der Früh- und Spättoxizitäten nach Strahlentherapie zu beschreiben.

Die Inzidenz und Schwere der Toxizitäten nach Strahlentherapie hängen nicht nur von der Dosis und dem Volumen ab, sondern auch von Chemotherapie, Alter und Diabetes mellitus. Bei 2x täglicher Bestrahlung steigt die Toxizität stark an [53].

Je größer das zu bestrahlende Volumen, desto wahrscheinlicher tritt eine Enzephalopathie auf [14].

In der vorliegenden Arbeit wurde eine mediane ED von 2,5 Gy bis zu einer medianen GD von 35,0 Gy in im Median 14 Fraktionen (3-23) verabreicht. Eine Dosisescalation >30,0 Gy brachte keinen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,366$).

Nach alleiniger Ganzhirnbestrahlung ohne begleitende Chemotherapie traten bei Gani et al. akute Toxizitäten Grad 1 (Erythem, Alopezie, Übelkeit, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit (Müdigkeit, Erschöpfung) ($n=7$ (26,0%)) und Grad 2 (Alopezie, Tinnitus, Somnolenz) ($n=3$ (11,1%)) auf. Grad 3 und 4 der akuten Behandlungstoxizitäten traten nicht auf. Bei einem Patienten zeigte sich im cMRT eine massive Leukenzephalopathie nach 22 Monaten [4].

Die Kombination intrathekaler Chemotherapie und Strahlentherapie könnte besondere Risiken bzgl. Langzeittoxizität in sich bergen. Eine MTX-Gabe ist vor der Strahlentherapie sinnvoll, während der RT sollte die Gabe reduziert bzw. pausiert werden, um Langzeittoxizitäten zu reduzieren [9]. Bei kombinierter intrathekaler und systemischer Chemotherapie und RT traten vermehrt frühe und späte neurotoxische Nebenwirkungen (vor allem Leukenzephalopathie) auf [51]. Pan et al. beschrieben 2016 bei 59 Patienten mit MC verschiedener Primarien, die eine intrathekale Behandlung mit MTX und begleitende RT (Ganzhirnbestrahlung und/oder RT des Spinalkanals) erhielten, akute Toxizitäten (RT-induzierte Hautreaktionen, MTX-induzierte Mukositis, Alopezie, Otitis media, akute zerebrale Meningitis) und Spättoxizitäten (chronische Enzephalopathie, Radikulitis (regionale Taubheit der Glutealregion und der Beine), Myelosuppression). Bei 12 Patienten (20,3%) traten toxische Reaktionen Grad 3-5 auf [47].

In der vorliegenden Arbeit erhielten alle Patienten eine C2-Schädelbestrahlung. 11 Patienten (27,5%) erhielten eine sequenzielle intrathekale MTX-Therapie. Die Toxizitäten wurden anhand subjektiver Symptombeschreibungen kategorisiert, Leukenzephalopathie als objektiver radiologischer Befund wurde nicht beschrieben. Die Therapie wurde von der Mehrheit der Patienten gut vertragen. Es kam meistens zu leichten ($n=15$) akuten Toxizitäten der CTCAE (v4.0)-Einteilung Grad 1 (Kopfschmerzen

(n=3), Schwindel (n=2), Übelkeit (n=1), Alopezie (n=3), sonstige Symptome (n=6)) oder mäßigen (n=11) therapieinduzierten Toxizitäten CTCAE Grad 2 (Kopfschmerzen (n=1), Alopezie (n=9), Krampfanfälle (n=1)). Im Gegensatz zu der Studie von Gani et al. von 2012, bei der kein Patient über schwere Toxizitäten klagte [4], berichteten in der vorliegenden Studie 4 Patienten über Toxizitäten des 3. Grades (Kopfschmerzen (n=2), Übelkeit (n=2)). Lebensbedrohliche akute Toxizitäten des Grades 4 und 5 wurden nicht erhoben, im Gegensatz zu Pan et al. 2016, bei denen diese auftraten [47]. Spättoxizitäten nach 3-6 Monaten konnten nicht erhoben werden, da keine ausreichenden Informationen vorlagen.

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen kombinierter Therapie vs. alleiniger C2-Schädelbestrahlung bezogen auf die Häufigkeit therapiebezogener Toxizitäten ($p=0,216$).

5.7.6 Verbesserung der Symptome nach Therapie

Meistens persistierten die neurologischen Symptome und verbesserten sich durch die Therapie nicht [1]. Auch bei erfolgreichem Therapieansprechen und Komplettremission im Liquor (50% der Patienten) verbesserten sich die neurologischen Symptome selten. Bei 69% blieben die Schmerzen unverändert, 86% litten noch an neurologischen Symptomen. Es konnten keine Unterschiede bzgl. Verbesserung der klinischen Symptome bei Patienten mit bzw. ohne Behandlungsansprechen festgestellt werden [27]. In der retrospektiven Studie von Du et al. 2013 berichteten 32% der Patienten (n=10 von 31) von einer klinischen Verbesserung nach Therapie. Von diesen 31 Patienten kam es bei 9 (29%) zu einer Linderung der Kopfschmerzen und bei 8 (26%) zu einer Verbesserung des Schwindels [28]. Gani et al. beschrieben 2012 bei 11% (n=3 von 27 Patienten) eine Verbesserung neurologischer Symptome und ebenfalls bei 11% eine Größenregredienz der leptomeningealen Läsionen in der Bildgebung [4].

In unserer retrospektiven Analyse konzentrierten wir uns ebenfalls auf subjektive Beschreibungen der Symptome nach erfolgter Ganzhirnbestrahlung. 9 Patienten berichteten über eine Stabilisierung bzw. Verbesserung neurologischer Defizite. Bei 1 Patient kam es weder zu einer Verbesserung noch zu einer Stabilisierung. Bei 30 Patienten ließen sich die Daten diesbezüglich nicht erheben.

Zur objektiven Auswertung des Therapieansprechens anhand von MRT-Befunden, bedarf es einheitlicher Beurteilungskriterien. Dabei sind die Veränderungen der Läsionen bei Behandlungsbeginn und während des Follow-ups zu beachten. Die „RANO LM Working Group“ entwickelte 7 Beurteilungskriterien: Hirnläsion (subarachnoidal oder ventrikulär), zerebrale leptomeningeale Anreicherung, Hirnnervenreicherung, Hydrozephalus, parenchymale Hirnmetastasen, spinale subarachnoidale Läsionen, spinale leptomeningeale Anreicherung, spinale Nervenwurzelanreicherung, parenchymale intramedulläre Metastasen, epidurale Metastasen. Die Veränderungen der Läsionen bei 22 MRT-Serien von Patienten mit LM solider Tumore während des

Therapieverlaufs konnten zwischen den Beurteilern (10 Neuroonkologen und 9 Neuroradiologen) nicht einheitlich und vergleichbar quantifiziert werden. Basierend auf diesen Resultaten, sollten die Kriterien mit ähnlichem Ansatz nochmals überarbeitet und neue, vereinfachte Kriterien formuliert werden [54].

5.8 Follow-up

Ungeachtet der Symptome wurde ein cerebro-spinales MRT während des Follow-ups immer bei 48% (n=108) der befragten Kliniker europaweit und nie bei 41 % (n=91) durchgeführt. 11 % (n=24) machten keine Aussage. 13,5% (n=30) führten während des Follow-ups alle 2 Monate, 24% (n=54) anfangs alle 2 Monate, dann im Verlauf alle 3 Monate und 23% (n=51) alle 3 Monate ein MRT durch. Bei 28,5% (n=64) war die Durchführung der Untersuchung abhängig vom klinischen Verlauf. 11% (n=25) enthielten sich [2].

Bei Gani et al. erhielten 7 von 27 Patienten eine craniale Bildgebung während des Follow-ups (3 cCT, 4 cMRT). Die cMRT (n=4) wurde im Median nach 7 Monaten (2-22 Monate) nach Ende der RT durchgeführt. 3 von 4 Patienten zeigten hierbei eine verminderte Kontrastmittelaufnahme zuvor betroffener Areale der Leptomeningen. 1 Patient hatte eine massive Leukenzephalopathie im cMRT nach 22 Monaten. Innerhalb von im Median 6 Wochen (4-12 Wochen) wurden 3 ungeplante cCT (bei neuen oder progressiven Symptomen) durchgeführt. Bei allen Fällen zeigte sich keine Änderung der MC [4].

Bei Pan et al. 2016 erhielten 44 von 59 Patienten mit MC solider Tumore verschiedener Primarien nach kombinierter Therapie (intrathekale Chemotherapie und RT) ein cMRT, bei 68% wurde eine Leukenzephalopathie beobachtet. 19 Patienten erhielten nach mind. 6 Monaten ein cMRT, bei allen zeigte sich eine Leukenzephalopathie, die bei den meisten asymptomatisch war. [47].

Der mediane Follow-up Zeitraum war in unserer Analyse 4,5 Monate (0-75 Monate). 10 Patienten erhielten zur Nachbeobachtung ein cMRT, 6 Patienten ein cCT und 1 Patient eine FET/PET-Untersuchung. Da eine Leukenzephalopathie eine radiogene Spätfolge darstellt und dies bei kurzem Gesamtüberleben der Kohorte schwer feststellbar war, liegen uns keine Daten diesbezüglich vor.

5.9 Hirnmetastasen

Gleichzeitige intrazerebrale Metastasen traten bei MN-Patienten zu 24-40% [24, 25] bzw. zu 50% auf [15]. Patienten mit soliden Tumoren hatten zum Zeitpunkt der MC-Diagnosestellung in 25% bzw. 40% bzw. 44% begleitende solide parenchymale ZNS-Metastasen [4, 26, 28]. Bei MC bei NSCLC lag der prozentuale Anteil deutlich höher (70,5%) [20].

In der vorliegenden Arbeit wiesen 29 Patienten (72,5%) (NSCLC (Adenokarzinom)-Patienten n=15/15 (100%), Mammakarzinom-Patienten n=14/25 (56,0%)) Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der MC-Diagnosestellung auf. Der Anteil liegt über dem in der Literatur beschriebenen. Sie traten signifikant häufiger bei NSCLC (Adenokarzinom)-Patienten als Mammakarzinom-Patienten auf (Chi-Quadrat-Test, $p=0,003$).

Herrlinger et al. beschrieben 2004, bei Vorhandensein von parenchymalen Hirnmetastasen, ein medianes Überleben von 3,3 Monaten vs. 5,6 Monate bei Nichtvorhandensein [26]. Hatten MC-Patienten bei NSCLC, die eine Ganzhirnbestrahlung erhielten, parenchymale Hirnmetastasen, so ist dies mit einem verkürzten medianen Gesamtüberleben assoziiert. Die 6-Monateüberlebensrate betrug ohne Hirnmetastasen 13,9% und nach 1 Jahr 20% im Gegensatz zu Patienten mit parenchymalen Hirnmetastasen, von denen 13,9% nach 6 Monaten und 0% nach 1 Jahr lebten. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 3,6 Monaten bei Vorhandensein von Hirnmetastasen im Gegensatz zu 5,8 Monaten ohne Hirnmetastasen [20].

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Vorhandensein von Hirnmetastasen (medianes Überleben 5,0 Monate (0,0-10,3 Monate)) und Nichtvorhandensein (medianes Überleben 3,0 Monate (0,5-5,4 Monate)) bezogen auf das Gesamtüberleben ($p=0,827$).

5.10 Prognostische Faktoren

Nur wenige Studien konzentrierten sich auf prognostische Faktoren bei MC-Patienten mit teilweise widersprüchlichen Resultaten. Prädiktive Faktoren können helfen, Patienten, die von einer bestimmten Therapie (beispielsweise intrathekale Chemotherapie) profitieren könnten, auszuwählen [24].

Als prognostische Faktoren bezogen auf das mediane Gesamtüberleben konnten folgende Faktoren identifiziert werden:

- Frauen zeigten ein tendenziell längeres, aber nicht signifikantes medianes Gesamtüberleben (Frauen: 4 Monate vs. Männer: 3,7 Monate [20], Frauen (n=86): 5,3 Monate vs. Männer (n=69): 3,9 Monate ($p=0,3375$) (MN durch verschiedene Primarien) [26]). Im Gegensatz dazu, schien bei Passarin M.G. et al. das männliche Geschlecht eine geringfügig bessere Prognose zu haben, evtl. aufgrund stärkerer Vorbehandlungen der Frauen [44]. Oechsle et al. und Pan et al. (Pan et al. univariate Analyse: $p=0,331$) deckten keine signifikanten Auswirkungen des Geschlechts auf das Überleben auf [27, 47].

In der vorliegenden Arbeit überlebten Frauen (n=33 (82,5%)) im Median 4,0 Monate (1,6-6,4 Monate) und Männer (n=7 (17,5%)) im Median 6,0 Monate (0,0-18,8 Monate). Es zeigte sich aber kein

signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Überlebenszeitverlängerung (Univariate Analyse: Log-Rank-Test, $p=0,386$).

- Das Alter (>50 Jahre [20, 27], >55-60 Jahre [16] bzw. >60 Jahre [30]) stellte in verschiedenen Studien einen wichtigen prognostischen Faktor dar. Auch Herrlinger et al. beschrieben 2004 bei 155 Patienten mit MN verschiedener Primarien, dass das Alter >60 Jahre, einen therapieunabhängigen Faktor darstellte und signifikant mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert war (univariate Analyse) [26].

Patienten mit einem Alter <60 Jahren haben eine günstigere Prognose [42]. Waren MN-Patienten verschiedener Primarien jünger als 60 Jahre ($n=101$), war das mediane Gesamtüberleben 6,3 Monate, waren sie älter als 60 Jahre ($n=54$) war es 3,2 Monate ($p=0,0188$) [26]. Bei Pan et al. hatte das Alter keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (univariate Analyse) ($p=0,324$) [47].

In der vorliegenden Arbeit wurde die Kohorte, bezogen auf das mediane Alter zum Zeitpunkt der MC-Diagnosestellung (63 Jahre (31-78 Jahre)) in zwei Gruppen eingeteilt und auf Unterschiede im Gesamtüberleben untersucht. 22 Patienten (55,0%) waren ≤ 63 Jahre und 18 Patienten (45,0%) >63 Jahre. Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter ≤ 63 Jahre und >63 Jahre und dem Gesamtüberleben (Univariate Analyse: Log-Rank-Test, $p=0,215$).

- Die Art des Primärtumors (Lungenkarzinom, Malignes Melanom) konnte das Gesamtüberleben beeinflussen [27]. In der univariaten Analyse hatte Lungenkrebs als Primarius keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0,142$), in der multivariaten Analyse stellte er einen negativ prognostischen Faktor dar ($p=0,033$) [47].

Bei Patienten mit einem Mammakarzinom als Primärtumor zeigte sich eine deutliche Tendenz zu einer besseren Prognose [24, 42]. Sie können häufiger Langzeitüberleber aufweisen und haben aufgrund der Chemosensitivität eine bessere Prognose, als Patienten mit einem anderen Primarius [8].

In der vorliegenden Arbeit zeigten NSCLC (Adenokarzinom)-Patienten ein tendenziell längeres Überleben (im Median 5,0 Monate (0,0-10,0 Monate)) als Mammakarzinom-Patienten (im Median 3,0 Monate (1,0-4,9 Monate)) ($p=0,946$), obwohl 100% ($n=15/15$) der NSCLC (Adenokarzinom)-Patienten solide Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der MC-Diagnosestellung aufwiesen.

- Ein kurzes Intervall (<12 Monate) zwischen Erstdiagnose des Primärtumors und Erstdiagnose der MC stellte einen negativ prognostischen Faktor dar [27].

Betrug das Zeitintervall zwischen Erstdiagnose des Primarius (solide Tumore und andere) und Erstdiagnose einer MN <6 Monate ($n=55$), lag das mediane Gesamtüberleben bei 6,2 Monaten vs. 3,9 Monaten bei einer Zeitspanne >6 Monaten ($n=99$) ($p=0,8334$) [26]. Ein langes Zeitintervall von >67

Wochen stellte sich als signifikanter und unabhängiger Prädiktor für ein verlängertes Gesamtüberleben bei MN-Patienten (Mammakarzinom (35%), Lungenkarzinom (24%), hämatologische Karzinome (16%)) dar [43].

Trat die MC bei NSCLC-Patienten erst nach >11,3 Monaten auf, überlebten die Patienten im Median 34,9 Monate vs. 3,4 Monate bei einer Zeitspanne <11,3 Monaten ($p=0,001$) [20]. Bei Mammakarzinom- und Bronchialkarzinom-Patienten (alleinige Ganzhirnbestrahlung) wirkte sich ein längeres Zeitintervall >35 Monate zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und der Erstdiagnose der MC (neben zwei weiteren Faktoren: KPS >60%, keine Nervendysfunktionen) positiv auf das Gesamtüberleben aus (univariate Analyse: $p=0,035$) [4].

In der vorliegenden Arbeit wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer verlängerten Zeitspanne von Diagnosestellung des Primarius bis Diagnosestellung der MC (><12 Monate ($p=0,931$), ><24 Monate ($p=0,770$) und ><30 Monate ($p=0,770$)) in Hinblick auf das Gesamtüberleben festgestellt.

- Ein initial guter KPS stellte einen positiven prognostischen Faktor dar, da diese Patienten höhere Chancen haben, aggressive Therapien zu erhalten und von diesen Therapien zu profitieren, als Patienten mit einem schlechteren KPS [28, 43]. Als einer von drei wichtigen positiv prognostischen Faktoren (verlängertes Zeitintervall zwischen Erstdiagnose des Primarius bis zur MC-Erstdiagnose und keine Nervendysfunktionen) bei ausschließlicher Behandlung mit einer Ganzhirnbestrahlung (Mammakarzinom und Bronchialkarzinom ($n=27$) galt ein KPS >60% ($p=0,015$) [4]. Ein erniedrigter KPS war mit einem signifikant kürzerem Gesamtüberleben assoziiert $p=0,03$ [41], insbesondere bei Werten $\leq 70\%$ [27, 30]. Bei Jaeckle et al. wirkte sich ein KPS $\geq 70\%$ [42] und bei Grossman et al. ein exzellenter KPS [10] positiv auf das Gesamtüberleben aus.

Demgegenüber beschrieben Pan et al. keinen Einfluss des KPS auf das mediane Gesamtüberleben (KPS <40% ($n=27$, 46%) ($p=0,997$) bzw. KPS <60% ($n=46$, 78%) ($p=0,309$) (univariate Analyse), KPS <60% ($p=0,107$) (multivariate Analyse)) [47].

Auch in der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten je nach körperlicher und sozialer Aktivität dem ECOG-Status Grad 0-3 zugeordnet. Grad 2-5 entspricht einem Karnofsky-Index von $\leq 70\%$. Ein besserer ECOG-Status (Grad 0-1) ist mit einem signifikant längerem Gesamtüberleben ($p=0,008$) assoziiert. Dies deckt sich mit Ozdemir et al., die 2016 ein signifikant längeres Gesamtüberleben bei einem ECOG-Status 1 vs. ECOG-Status 2 ($p=0,01$) vs. ECOG-Status 3 ($<0,001$) beschrieben [20].

- Eine kontrollierte systemische Erkrankung (stable disease) bzw. ein auf Therapie ansprechender systemischer Tumor wirkte sich positiv auf das Gesamtüberleben aus [10, 42]. Insbesondere Mammakarzinom-Patienten zeigten bei systemischer Krankheitskontrolle bzw. bei geringerer extrazerebraler Tumorlast ein längeres Gesamtüberleben [8].

Eine progressive Erkrankung stellte dementsprechend einen negativ prognostischen Faktor dar ($p=0,0005$) [41]. In einer anderen Studie hatte die Progression der Erkrankung keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0,288$) [47]. In der vorliegenden Arbeit wurden 6 Patienten (15,0%) zum Zeitpunkt der MC-Diagnosestellung als systemisch kontrolliert eingestuft. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang bezogen auf das Gesamtüberleben ($p=0,135$).

- Fanden sich zum Zeitpunkt der MC-Diagnose keine Hirnmetastasen ($n=57$), lag das mediane Gesamtüberleben bei 5,6 Monaten vs. 3,3 Monaten bei Vorhandensein von Hirnmetastasen ($n=44$) (MN durch verschiedene Primarien) [26]. Ähnliche Daten veröffentlichten Ozdemir et al. 2016 (keine Hirnmetastasen 4,6 Monaten vs. 3,6 Monate bei Vorhandensein von Hirnmetastasen) ($p=0,012$) [20]. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Hirnmetastasen ($n=29$) vs. dem Nichtvorhandensein von Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der MC-Diagnosestellung in Bezug auf das Gesamtüberleben ($p=0,827$).

- Lagen zum Zeitpunkt der MC-Diagnosestellung keine Enzephalopathie, keine kraniellen Nervenläsionen [42] und keine schwerwiegenden irreversiblen neurologischen Defizite [10] vor, überlebten die Patienten länger. Ozdemir et al. beschrieben ein medianes Gesamtüberleben von 4,6 Monaten bei Patienten ohne initiale neurologische Defizite und 3,6 Monate bei Vorhandensein neurologischer Defizite [20]. Diese Erkenntnis deckt sich mit der Studie von Gani et al. 4 Jahre zuvor, in der Mammakarzinom- und Bronchialkarzinom-Patienten ohne Nervendysfunktionen im Median 19,4 Wochen vs. 3,7 Wochen bei Vorhandensein von Nervendysfunktionen überlebten (außerdem wurden ein KPS $>60\%$, ein längeres Zeitintervall von der Erstdiagnose des Primarius bis zur MC-Erstdiagnose als positiv prognostische Faktoren beschrieben) [4]. Vor allem bei Mammakarzinom-Patienten wirken sich begrenzte neurologische Symptome positiv auf das Gesamtüberleben aus [8]. Demgegenüber fanden Bruna et al. 2009 heraus, dass das initiale Vorhandensein von infratentoriellen Symptomen mit einem längerem Gesamtüberleben assoziiert war ($p=0,026$) [24]. Hirnnervenläsionen ($p=0,02$) [41] bzw. unkontrolliert erhöhter Hirndruck [30] stellten negativ prognostische Faktoren dar. In einer neueren Studie von Pan et al. hatten schwerwiegende und multiple neurologische Defizite keine signifikanten Effekte auf die Prognose (univariate Analyse: $p=0,395$, multivariate Analyse: $p=0,110$).

In unserer Analyse fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Nichtvorhandensein von erhöhtem intrakraniell Druck ($p=0,034$) und einem verlängerten Gesamtüberleben. Die 1-Jahresüberlebensrate war 9,1% bei erhöhtem intrakraniell Druck vs. 24,1% bei Nichtvorhandensein eines erhöhten intrakraniellen Drucks.

- Auffälligkeiten in der Diagnostik können sich auf das Gesamtüberleben auswirken. Zeigten die Leptomeningen in der Bildgebung eine KM-Anreicherung (n=67), so überlebten die Patienten 5,1 Monate, wurde keine KM-Aufnahme beschrieben (n=88), überlebten sie 3,8 Monate (p=0,4544) [26]. Auch die Liquorbefunde lieferten prognostische Hinweise. Ein normaler Liquorfluss-Scan ist mit einer besseren Prognose assoziiert [10]. War das Protein und/oder die Laktatkonzentration im Liquor erhöht, welches als Indikator für eine hohe Tumorlast im ZNS angesehen werden kann, bzw. fand sich erhöhtes Protein/Albumin im Liquor, zeigte sich ein schlechteres Outcome [16]. Auch Herrlinger et al. beschrieben erhöhtes Liquor-Albumin bzw. Liquor-Laktat als therapieunabhängige Faktoren, die signifikant mit einem kürzerem Gesamtüberleben assoziiert waren (n=155 MN bei verschiedenen Primären) [26]. Demgegenüber wirkte sich eine erniedrigte Liquor-Glucose nicht auf das Gesamtüberleben aus (univariate Analyse) [47].

Zeigte die Liquoranalyse ein initial niedriges Liquorproteinlevel <112mg/dl [42, 43] bzw. ein erhöhtes Glukoselevel $\geq 2,7$ mmol/L (p=0,001) [24], ein normales Albuminlevel (n=34) (medianes Gesamtüberleben 9,7 Monate vs. 3,8 Monate bei erhöhtem Albuminlevel (n=97) (P=0,021)), normale Laktatwerte (n=14) (medianes Gesamtüberleben 14,8 Monaten vs. 4,8 Monate bei erhöhtem Liquorlaktatlevel (n=81) (p=0,0029)), normale Liquorzellzahl (n=42) (medianes Gesamtüberleben 6 Monate vs. 4,8 Monate bei erhöhter Liquorzellzahl (n=101) (p=0,8297)), maligne Zellen (n=140) (medianes Gesamtüberleben 4,95 Monate vs. 3,7 Monate bei keinen malignen Zellen (n=15) (p=0,8956)) [26], wies dies auf ein längeres Gesamtüberleben hin.

In der vorliegenden Arbeit erhielten 23 Patienten (57,5%) eine LP, die bei 14 Patienten (60,9%) auffällig war. Im Gegensatz zur Literatur hatte das Ergebnis der LP bei unseren Patienten keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (medianes Gesamtüberleben bei positiver LP 3,0 Monate (0,3-5,8 Monate), bei negativer LP 7,0 Monate (0,0-18,7 Monate)) (p=0,598).

- Unterschiedliche therapeutische Herangehensweisen können die Prognose beeinflussen.

Bei Applikation von systemischer Chemotherapie (oral oder i.v.) (n=43) lag das mediane Überleben bei 9,9 Monaten im Gegensatz zu Patienten, die keine systemische Chemotherapie erhielten (2,8 Monate (n=98)) (p=0,005) [26]. Auch 2010 zeigte sich bei 130 Patienten verschiedener Primärtumore in der multivariaten Analyse, dass die Gabe von systemischer Chemotherapie mit einem signifikant (p=0,0001) längerem Überleben assoziiert war (5,6 Monate bei Applikation systemischer Chemotherapie vs. 1,7 Monate ohne systemische Chemotherapie) [27]. Wurde intrathekale Chemotherapie verabreicht (n=71), lag das mediane Überleben bei 5,8 Monaten, erhielten die Patienten keine, lag es bei 3,1 Monaten (n=70) (p=0,324) [26]. Bei Bruna et al. stellte sich ein signifikant längeres Überleben bei Applikation von intrathekalen Chemotherapie dar (p<0,001) [24]. Erhielten die Patienten RT (fokal oder Ganzhirnbestrahlung) (n=40), lag das mediane Überleben bei 6,3 Monaten,

erhielten sie keine RT (n=95), lag es bei 3,5 Monaten (p=0,2019). Erhielten sie eine craniospinale RT (n=26), überlebten die Patienten 7,6 Monate vs. 3,5 Monaten bei 109 Patienten der Vergleichsgruppe (keine craniospinale RT) (p=0,0607). Die Kombination von craniospinaler RT und intrathekaler Chemotherapie konnte das Gesamtüberleben ebenfalls beeinflussen [26].

Demgegenüber stellten Oechel et al. fest, dass die Radiotherapieart (lokale RT vs. Ganzhirnbestrahlung vs. craniospinale RT), leitliniengerechte Chemotherapie (first line vs. second line) und verschiedene intrathekale Chemotherapeutika (MTX allein vs. MTX + AraC) keine signifikanten Auswirkungen auf das Überleben hatten [27].

In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Überlebensvorteil bei kombinierter Therapie (sequenziell intrathekales MTX plus C2-Schädelbestrahlung) nachgewiesen werden (p=0,966).

- Fehlendes zytologisches Ansprechen nach Therapie war mit einem schlechteren Outcome assoziiert [27].

Abhängig von der Kombination verschiedener prognostischer Faktoren können die Überlebenszeiten abweichen. Patienten, die alle 3 Risikofaktoren: Alter >60 Jahre, erhöhtes Albumin und erhöhtes Laktat im Liquor aufwiesen (high risk group), hatten ein medianes Gesamtüberleben von 1,6 Monaten, Patienten, die 2 Risikofaktoren (mediane Risikogruppe) aufwiesen, überlebten im Median 5,9 Monate, Patienten mit nur 1 Risikofaktor oder keinem (low risk group) überlebten im Median 14 Monate [26].

6) Ausblick

Die vorliegende Analyse bestätigt, dass MC bei NSCLC- und Mammakarzinom-Patienten mit einem schlechten Gesamtüberleben assoziiert ist. Der ECOG-Status und Symptome, die auf einen erhöhten intrakraniellen Druck hinweisen, waren die wichtigsten prognostischen Faktoren.

Es ist wichtig prognostische Faktoren zu kennen, um die geeignete Therapie auszuwählen und intensive (Über-)Therapien, die keinen Erfolg versprechen, zu vermeiden. Patienten mit schlechtem KPS sollten "Best supportive care" erhalten.

Die Ganzhirnbestrahlung bis HWK 2 ist gut verträglich und kann zu einer Stabilisierung und sogar zu einer Verbesserung der neurologischen Defizite führen.

Es werden weitere Untersuchungen zur Überprüfung anderer Therapien benötigt, um die optimale und verträglichste Therapie für die verschiedenen Primarien der MC-Patienten zu finden.

Literaturverzeichnis

1. Le Rhun, E., et al., *How we treat patients with leptomeningeal metastases*. ESMO Open, 2019. **4**(Suppl 2): p. e000507.
2. Le Rhun, E., et al., *Diagnosis and treatment patterns for patients with leptomeningeal metastasis from solid tumors across Europe*. J Neurooncol, 2017. **133**(2): p. 419-427.
3. Strik, H. and P. Prommel, [Neoplastic meningitis. Diagnosis and individualised therapy]. Nervenarzt, 2010. **81**(2): p. 229-41; quiz 242.
4. Gani, C., et al., *Outcome after whole brain radiotherapy alone in intracranial leptomeningeal carcinomatosis from solid tumors*. Strahlenther Onkol, 2012. **188**(2): p. 148-53.
5. Le Rhun, E., et al., *EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours*. Ann Oncol, 2017. **28**(suppl_4): p. iv84-iv99.
6. Chamberlain, M.C., *Neoplastic meningitis*. J Clin Oncol, 2005. **23**(15): p. 3605-13.
7. Le Rhun, E. and E. Galanis, *Leptomeningeal metastases of solid cancer*. Curr Opin Neurol, 2016. **29**(6): p. 797-805.
8. Bischoff J., T., Costa S.-D., Ignatov A., *Meningeosis carcinomatosa beim Mammakarzinom*. Tumordiagnose und Therapie, 2009: p. 83-88.
9. Wick W., W.M., *Meningeosis neoplastica*, in *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. 2012, Kohlhammer GmbH: Stuttgart.
10. Grossman, S.A. and M.J. Krabak, *Leptomeningeal carcinomatosis*. Cancer Treat Rev, 1999. **25**(2): p. 103-19.
11. Wasserstrom, W.R., J.P. Glass, and J.B. Posner, *Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients*. Cancer, 1982. **49**(4): p. 759-72.
12. Herrlinger U., A.S., Thiel E., *Meningeosis neoplastica im Rahmen einer ZNS-Metastasierung*. Der Onkologe, 2008: p. 267-273.
13. Ahn, J.H., et al., *Risk for leptomeningeal seeding after resection for brain metastases: implication of tumor location with mode of resection*. J Neurosurg, 2012. **116**(5): p. 984-93.
14. Wannenmacher M., W.F., Debus. J, *Strahlentherapie*. 2013, Heidelberg: Springer Verlag.
15. Weller, M., *Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica - Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, in *Hirntumoren*. 2014, Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: DGN. p. 33.
16. Mack, F., et al., *Therapy of leptomeningeal metastasis in solid tumors*. Cancer Treat Rev, 2016. **43**: p. 83-91.
17. Lee, S.J., et al., *Leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer patients: impact on survival and correlated prognostic factors*. J Thorac Oncol, 2013. **8**(2): p. 185-91.
18. Gokbuget, N. and D. Hoelzer, *Meningeosis leukaemica in adult acute lymphoblastic leukaemia*. J Neurooncol, 1998. **38**(2-3): p. 167-80.
19. Lohr F., H.K., Kraus-Tiefenbacher U., *Strahlentherapie kompakt: Meningeosis carcinomatosa*, ed. Auflage. 2007.
20. Ozdemir, Y., B.A. Yildirim, and E. Topkan, *Whole brain radiotherapy in management of non-small-cell lung carcinoma associated leptomeningeal carcinomatosis: evaluation of prognostic factors*. J Neurooncol, 2016. **129**(2): p. 329-35.
21. Park, J.H., et al., *Clinical outcomes of leptomeningeal metastasis in patients with non-small cell lung cancer in the modern chemotherapy era*. Lung Cancer, 2012. **76**(3): p. 387-92.
22. Morris, P.G., et al., *Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: survival and the impact of whole brain radiotherapy*. J Thorac Oncol, 2012. **7**(2): p. 382-5.
23. Lauren E. Abrey, M.C.C., Herbert H. Engelhard, *Leptomeningeal Metastases*. 2005, United States of America: Springer.
24. Bruna, J., et al., *Leptomeningeal carcinomatosis: prognostic implications of clinical and cerebrospinal fluid features*. Cancer, 2009. **115**(2): p. 381-9.

25. Balm, M. and J. Hammack, *Leptomeningeal carcinomatosis. Presenting features and prognostic factors*. Arch Neurol, 1996. **53**(7): p. 626-32.
26. Herrlinger, U., et al., *Leptomeningeal metastasis: survival and prognostic factors in 155 patients*. J Neurol Sci, 2004. **223**(2): p. 167-78.
27. Oechsle, K., et al., *Prognostic factors and treatment options in patients with leptomeningeal metastases of different primary tumors: a retrospective analysis*. J Cancer Res Clin Oncol, 2010. **136**(11): p. 1729-35.
28. Du, C., et al., *Leptomeningeal metastasis from solid tumors: a single center experience in Chinese patients*. J Neurooncol, 2013. **115**(2): p. 285-91.
29. DeAngelis, L.M., *Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis*. J Neurooncol, 1998. **38**(2-3): p. 245-52.
30. Gwak, H.S., et al., *Analysis of treatment outcomes of intraventricular chemotherapy in 105 patients for leptomeningeal carcinomatosis from non-small-cell lung cancer*. J Thorac Oncol, 2013. **8**(5): p. 599-605.
31. Liu, J., et al., *Cerebrospinal fluid cytology and clinical analysis of 34 cases with leptomeningeal carcinomatosis*. J Int Med Res, 2009. **37**(6): p. 1913-20.
32. Le Rhun, E., S. Taillibert, and M.C. Chamberlain, *Carcinomatous meningitis: Leptomeningeal metastases in solid tumors*. Surg Neurol Int, 2013. **4**(Suppl 4): p. S265-88.
33. Jacobi, C., H. Reiber, and K. Felgenhauer, *The clinical relevance of locally produced carcinoembryonic antigen in cerebrospinal fluid*. J Neurol, 1986. **233**(6): p. 358-61.
34. DeAngelis, L.M. and D. Boutros, *Leptomeningeal metastasis*. Cancer Invest, 2005. **23**(2): p. 145-54.
35. Gwak, H.S., et al., *Recent Advancements of Treatment for Leptomeningeal Carcinomatosis*. J Korean Neurosurg Soc, 2015. **58**(1): p. 1-8.
36. Chamberlain, M.C., P.A. Kormanik, and D. Barba, *Complications associated with intraventricular chemotherapy in patients with leptomeningeal metastases*. J Neurosurg, 1997. **87**(5): p. 694-9.
37. Chamberlain, M.C. and P.A. Kormanik, *Prognostic significance of 111indium-DTPA CSF flow studies in leptomeningeal metastases*. Neurology, 1996. **46**(6): p. 1674-7.
38. Chamberlain, M.C., et al., *111Indium-diethylenetriamine pentaacetic acid CSF flow studies predict distribution of intrathecally administered chemotherapy and outcome in patients with leptomeningeal metastases*. Neurology, 1999. **52**(1): p. 216-7.
39. Gavrilovic, I.T. and J.B. Posner, *Brain metastases: epidemiology and pathophysiology*. J Neurooncol, 2005. **75**(1): p. 5-14.
40. AWMF, *Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica - Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 2014.
41. Grossman, S.A., et al., *Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. Eastern Cooperative Oncology Group*. J Clin Oncol, 1993. **11**(3): p. 561-9.
42. Jaeckle, K.A., *Neoplastic meningitis from systemic malignancies: diagnosis, prognosis and treatment*. Semin Oncol, 2006. **33**(3): p. 312-23.
43. Palma, J.A., et al., *Leptomeningeal carcinomatosis: prognostic value of clinical, cerebrospinal fluid, and neuroimaging features*. Clin Neurol Neurosurg, 2013. **115**(1): p. 19-25.
44. Passarin, M.G., et al., *Leptomeningeal metastasis from solid tumors: a diagnostic and therapeutic challenge*. Neurol Sci, 2015. **36**(1): p. 117-23.
45. Clarke, J.L., et al., *Leptomeningeal metastases in the MRI era*. Neurology, 2010. **74**(18): p. 1449-54.
46. Chamberlain, M.C. and S.K. Johnston, *Neoplastic meningitis: survival as a function of cerebrospinal fluid cytology*. Cancer, 2009. **115**(9): p. 1941-6.
47. Pan, Z., et al., *Concurrent radiotherapy and intrathecal methotrexate for treating leptomeningeal metastasis from solid tumors with adverse prognostic factors: A prospective and single-arm study*. Int J Cancer, 2016. **139**(8): p. 1864-72.

48. Clatot, F., et al., *Clinical improvement and survival in breast cancer leptomeningeal metastasis correlate with the cytologic response to intrathecal chemotherapy*. J Neurooncol, 2009. **95**(3): p. 421-6.
49. Boogerd, W., et al., *Meningeal carcinomatosis in breast cancer. Prognostic factors and influence of treatment*. Cancer, 1991. **67**(6): p. 1685-95.
50. Hitchins, R.N., et al., *A prospective randomized trial of single-agent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis*. J Clin Oncol, 1987. **5**(10): p. 1655-62.
51. Bokstein, F., A. Lossos, and T. Siegal, *Leptomeningeal metastases from solid tumors: a comparison of two prospective series treated with and without intra-cerebrospinal fluid chemotherapy*. Cancer, 1998. **82**(9): p. 1756-63.
52. Penitzka S., S.S., Sehleier S., Fuß M., Wannenmacher M., Wenz F., *Erfassung kognitiver Funktionen nach prophylaktischer und therapeutischer Ganzhirnbestrahlung mittels neuropsychologischer Testverfahren*. Strahlentherapie und Onkologie, 2002: p. 252-258.
53. Lawrence, Y.R., et al., *Radiation dose-volume effects in the brain*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(3 Suppl): p. S20-7.
54. Le Rhun, E., et al., *The RANO Leptomeningeal Metastasis Group proposal to assess response to treatment: lack of feasibility and clinical utility and a revised proposal*. Neuro Oncol, 2019. **21**(5): p. 648-658.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Belka für die Zuverfügungstellung des Dissertationsthemas. Besonders danken möchte ich Frau Dr. Nachbichler für die zielstrebige und hervorragende Betreuung und die enorme Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Vielen Dank für die produktiven Gespräche, vielen Empfehlungen und Anregungen, sowie die technische Unterstützung bei der Datenerhebung, sowie Zugangsmöglichkeiten zu verschiedenen Datenbanken, sowie ein großes Dankeschön für die sorgfältige und gründliche Durchsicht der Dissertation.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. Hadi bedanken, die mir im Rahmen der Datenerhebung mit Rat und Tat zur Seite stand, mich mit vielen Vorschlägen während der gesamten Arbeit unterstützte und mich bei der Auswertung der Ergebnisse begleitet hat.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre Geduld und die vielen Ermutigungen während der Arbeit an dieser Dissertation.

Affidavit



Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Hofmann, Doreen

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Prognostische Faktoren und Outcome bei Patienten mit Meningeosis carcinomatosa nach Radiotherapie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Wandersleben, 09.11.2025

Ort, Datum

Doreen Hofmann

Unterschrift Doreen Hofmann

Übereinstimmungserklärung



Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Ihr Name: Doreen Hofmann

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel

Prognostische Faktoren und Outcome bei Patienten mit Meningeosis carcinomatosa nach Radiotherapie

In Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Wandersleben, 09.11.02025

Doreen Hofmann

Ort, Datum

Unterschrift Doreen Hofmann

Übereinstimmung abgegebener Exemplare

Stand: 20.06.2024