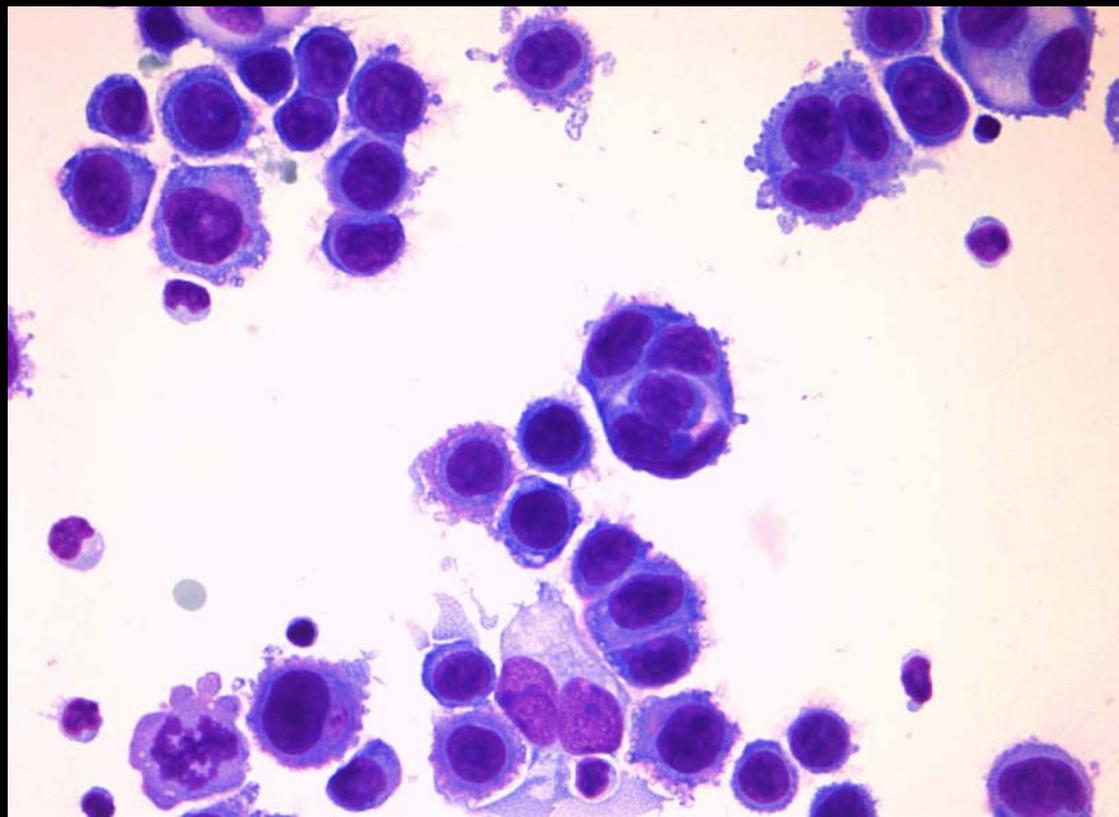


# Behandlung der Meningeosis carcinomatosa

## Leitlinien, Stellenwert der neuen Substanzen



Herwig Strik  
Neurologie Uni Marburg

# Interessenskonflikte

Beratertätigkeit:

Mundipharma, Medac, Micromet/ Amgen

Vortragshonorare:

Mundipharma

Wissenschaftliche Unterstützung:

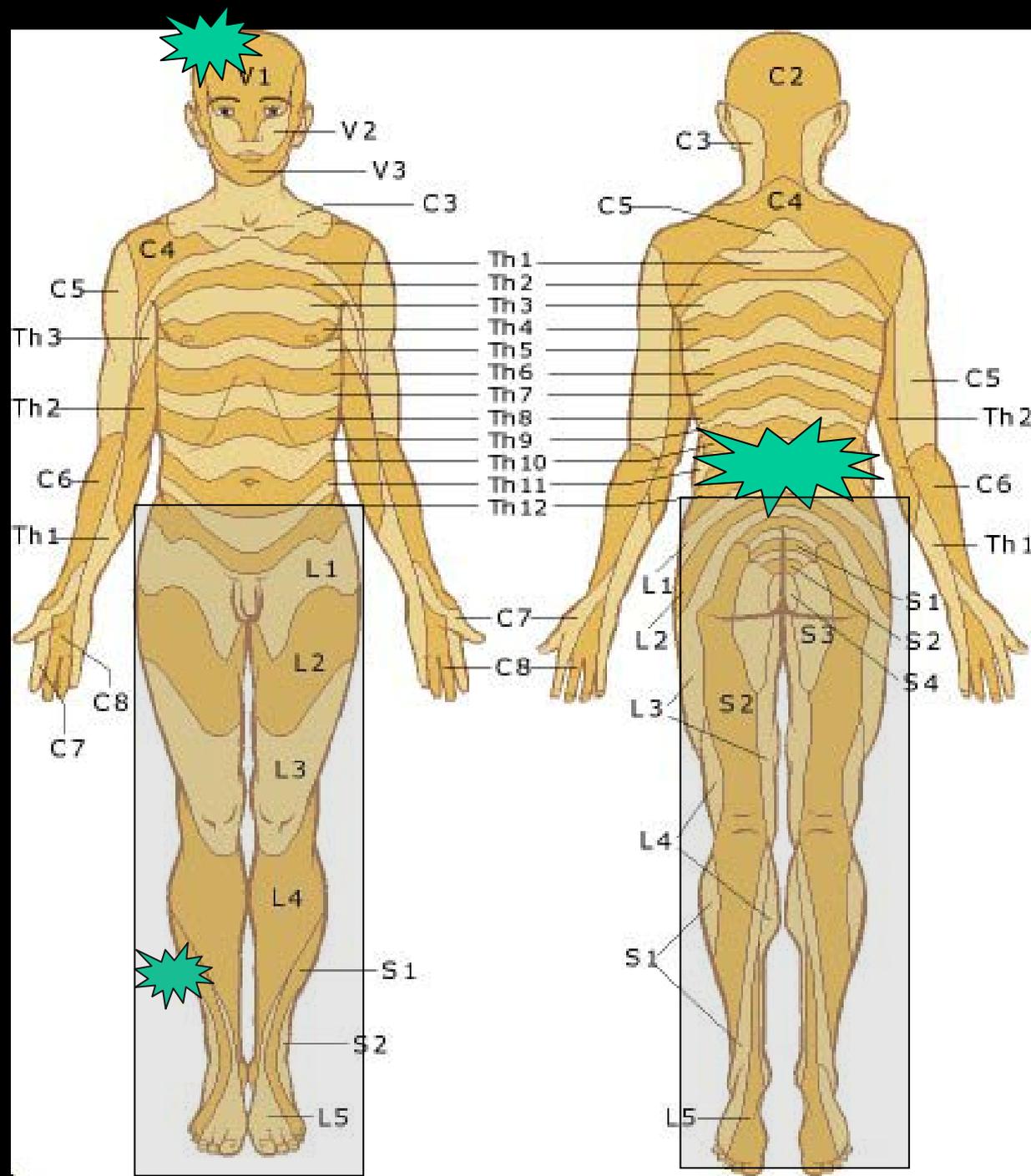
Medac, Mundipharma, Riemser

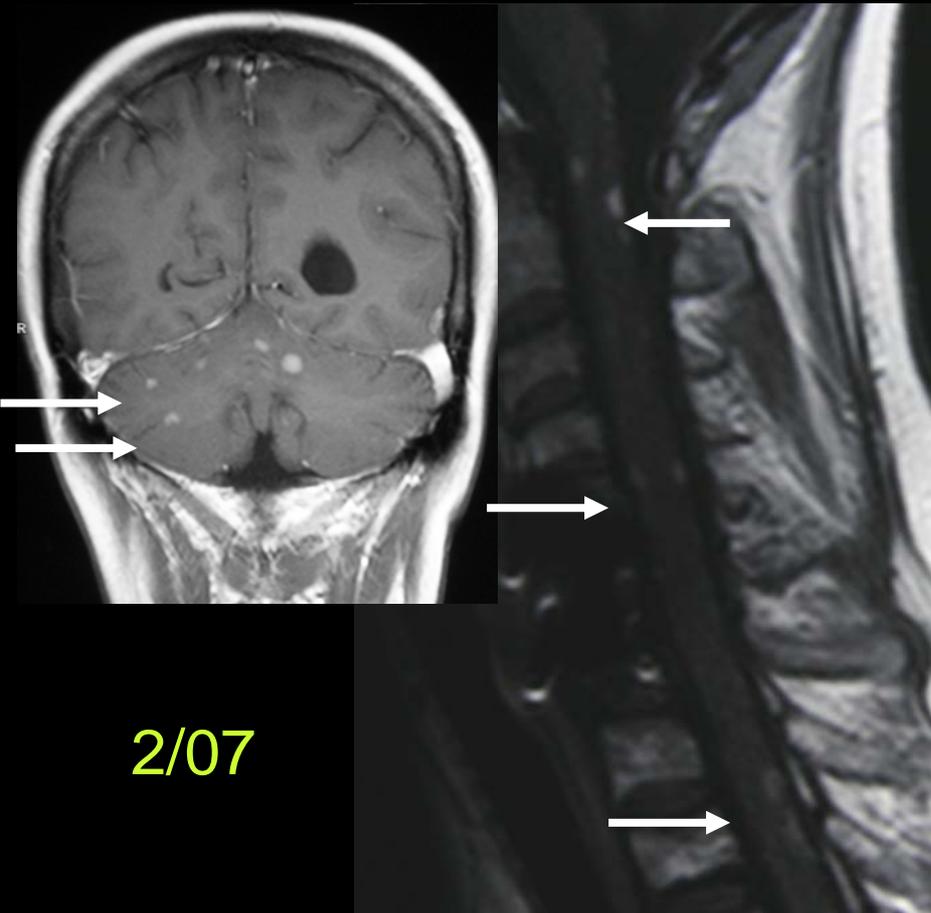
43 Jahre  
Mamma-Ca seit 11/99  
Her2<sup>3+</sup>  
Z.n. CMF + Taxan

Unter Herceptin  
systemisch stabil, aber

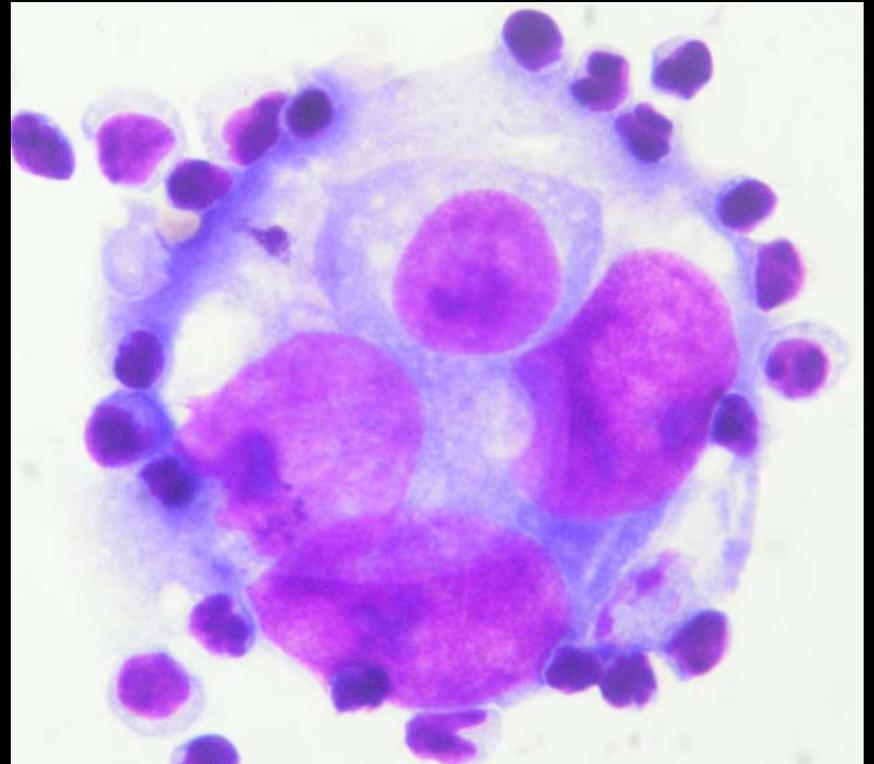
4/05 Filia HWS: OP

11/06:  
Kopfschmerz,  
Lumboischialgie  
Paraparese rechts  
betont

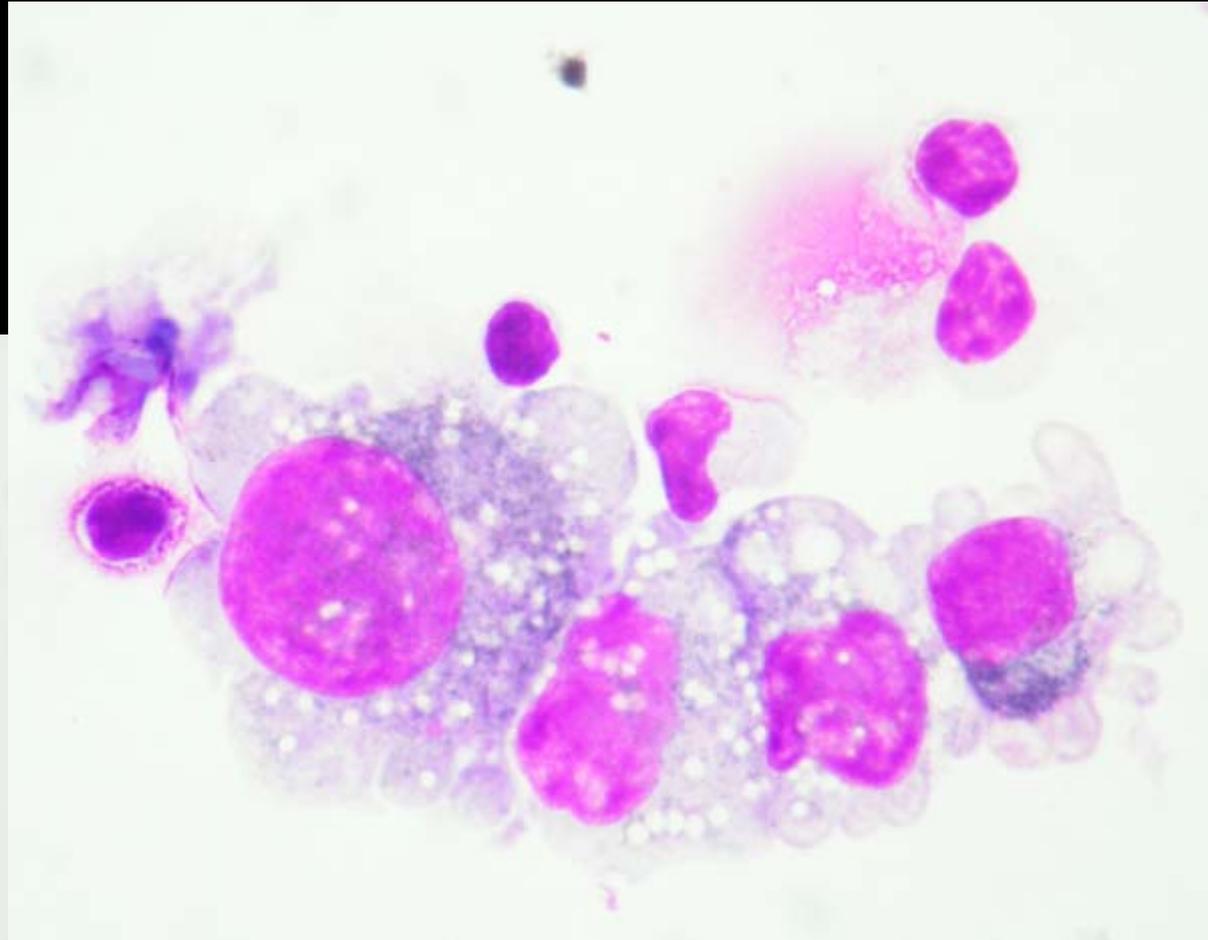
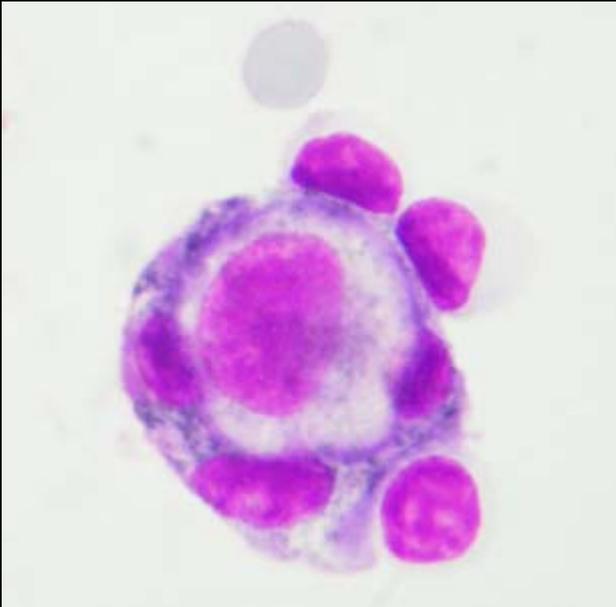




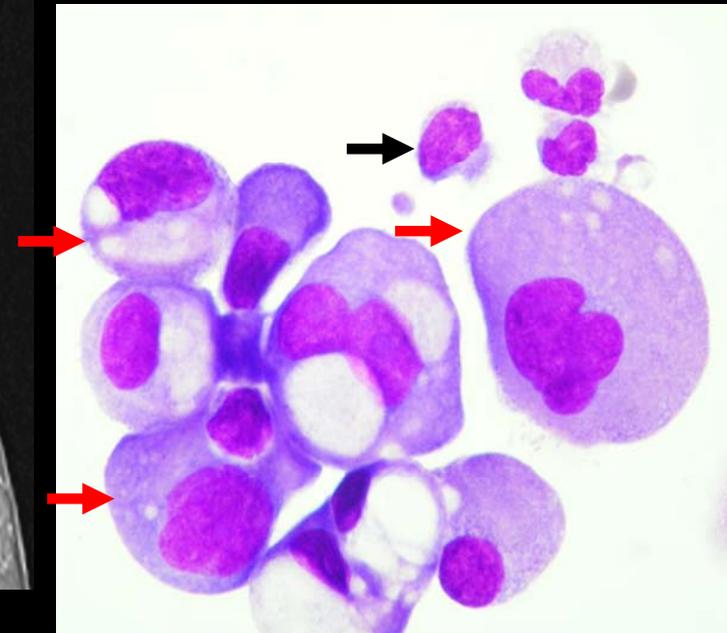
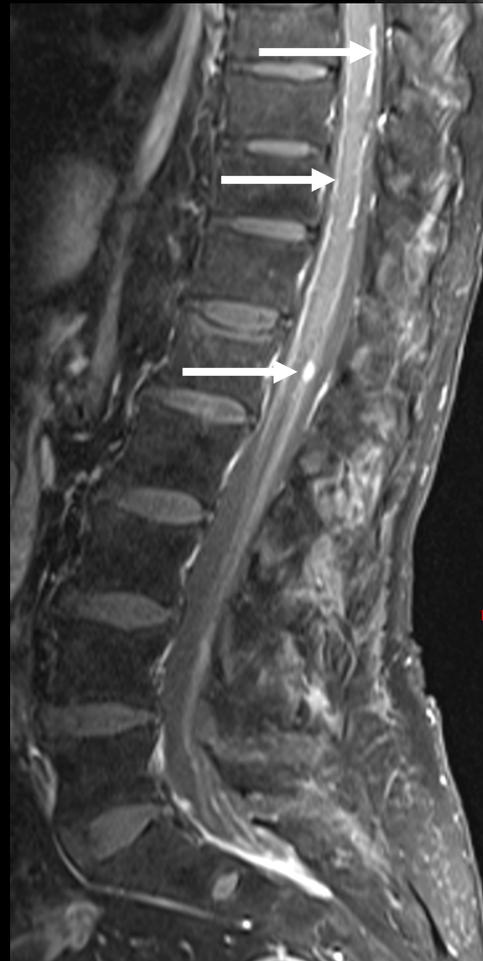
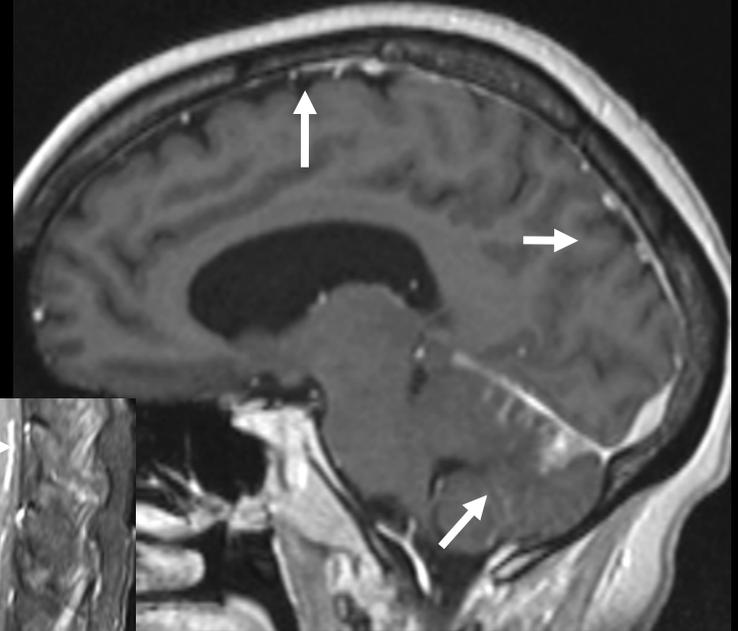
2/07



28 Jahre  
Malignes Melanom der  
Schulter seit 2 Jahren  
Seit 2 Wochen  
Gefühlsstörung linker  
Arm C6 und linker  
Mundwinkel



32 Jahre  
Mamma-Ca  
seit 1 Jahr  
Seit 3 Wochen  
zunehmend starke  
Kopfschmerzen,  
ausgeprägte  
Gleichgewichtsstörung  
und Gangunsicherheit.  
Rollstuhlpflichtig



# Mittlere Überlebenszeiten bei Meningeosen

Mammakarzinom: 4-8 Monate

Bronchialkarzinom: 2-4 Monate

Melanom: 2 Monate



# Definition Meningeosis neoplastica

## Dissemination maligner Zellen in Liquor und Hirnhäute

### Synonyme:

- Meningeose
- Meningeosis carcinomatosa, leukämica...
- Leptomeningeose
- Neoplastic meningitis
- Leptomeningeal disease

# Wege der Liquoraussaat

- Per continuitatem aus
  - Knochenmetastasen
  - Hirnparenchym
  - Plexus chorioideus
- Peripheres Blut
- Paravertebrale Lymphknoten

Zeitpunkt:  
fortgeschrittene Stadien,  
seltener initial

# Befallsmuster bei Meningeose



zerebral betont



spinal betont

# Spinaler Befall



Diffus fluide

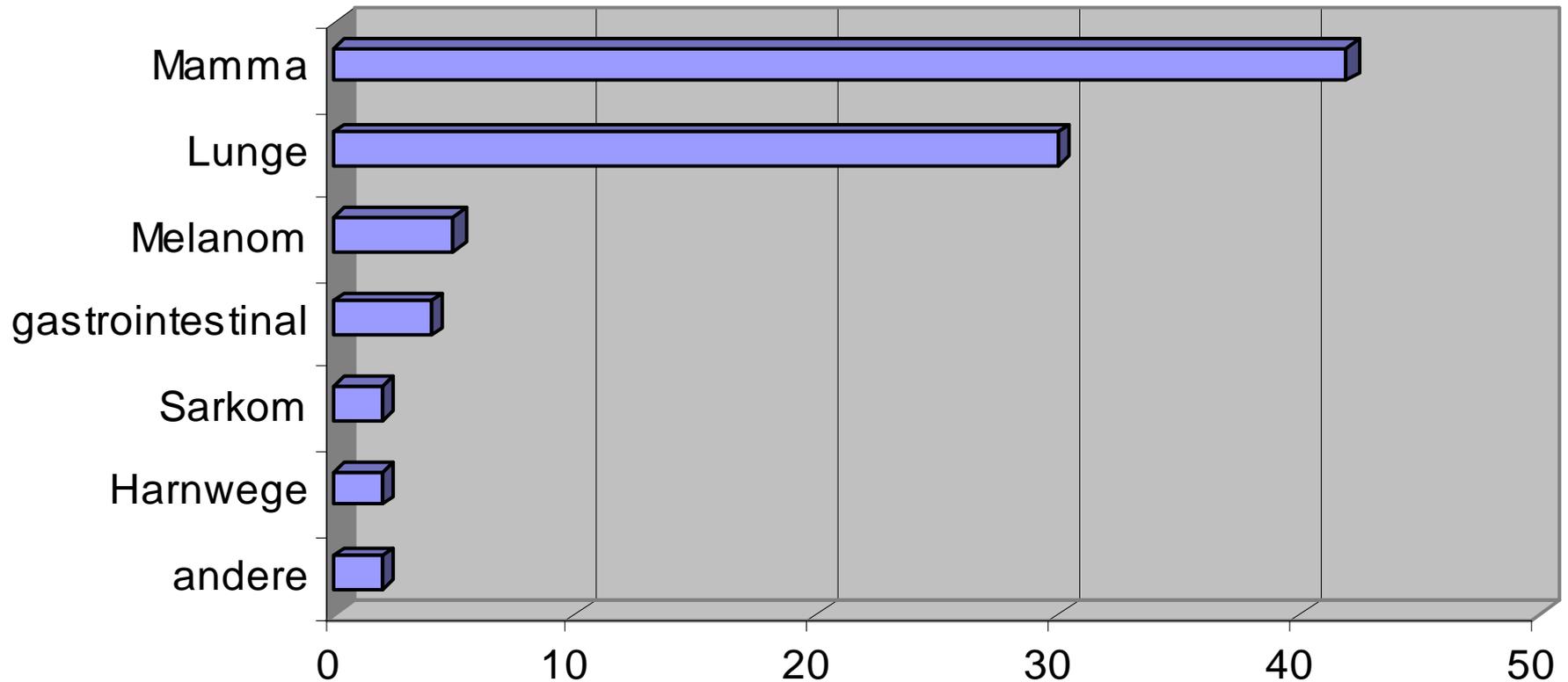


Adhärent



solide

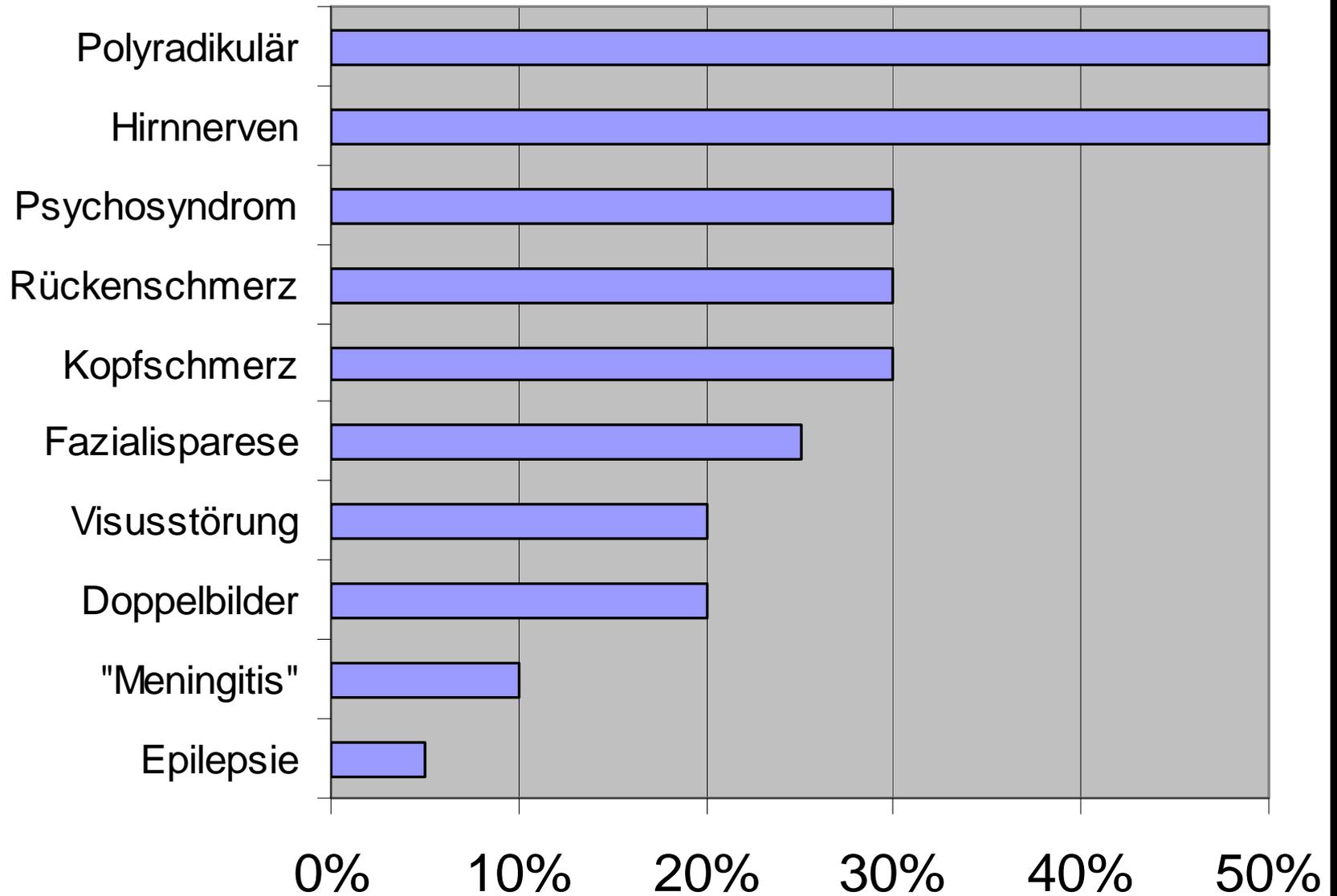
# Meningeosis neoplastica Häufigkeit bei soliden Tumoren



Gleissner et al. 2005

ZNS: ZNS-Lymphome, Ependymome, Medulloblastome

# Meningeosis neoplastica - Symptome



# Ptosis



# Hypoglossusparese



# Diagnostik: Allgemeines

Erhöhte Aufmerksamkeit bei:

- **Kopfschmerz:** neu/ verändert/ dauerhaft
- **Rückenschmerz:** diffus, polyradikulär, progredient
- **Fokalneurologie:** z.B. Hemisymptomatik, Aphasie  
Beginn fluktuierend!
- **Wesensänderung**  
(Verlangsamung, Gedächtnis, Aggressivität)

Oft diffuse Symptomatik

# Wichtig für optimale Präparate:

- Ausreichend Liquor: 5-10ml
- Sofortige Einsendung: max. 1h
- Keine Zwischenlagerung im Kühlschrank!
- Keine Fixierung, Formalin etc.

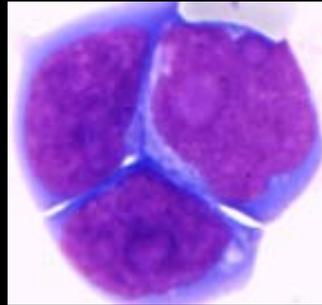
sonst.....



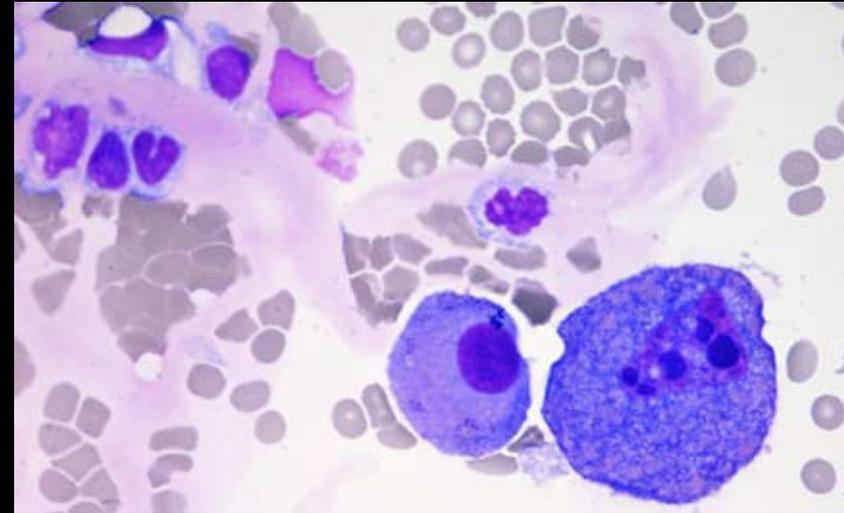
# 5. Malignitätskriterien



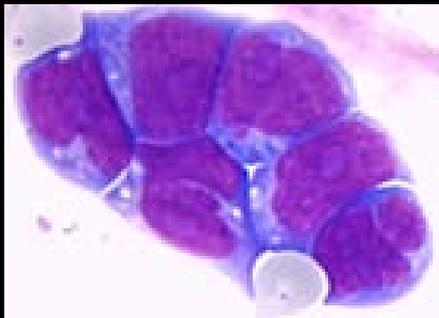
Kernatypien  
Kern-Zytoplasma  
Relation ↑



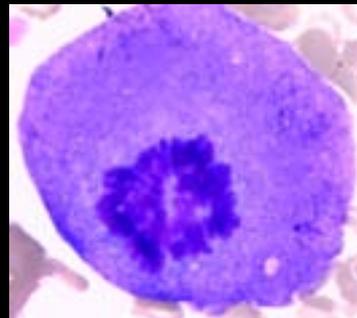
Nukleoli



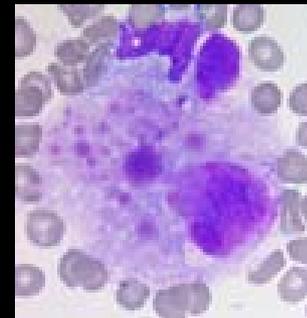
Zellgröße ↑



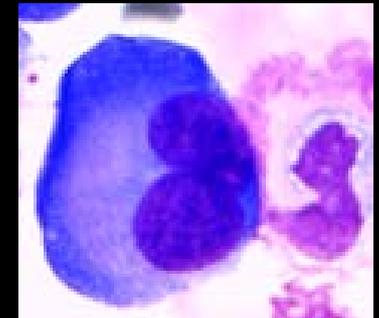
Zellverbände



Mitosen



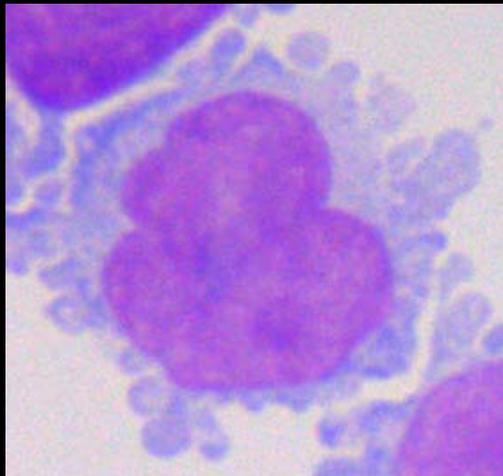
Zelluntergänge



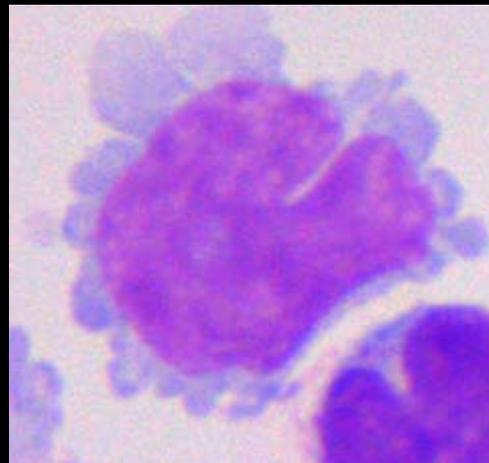
Zytoplasma  
basophil

# Abgrenzung neoplastischer gegen entzündliche Lymphozyten

Zellen

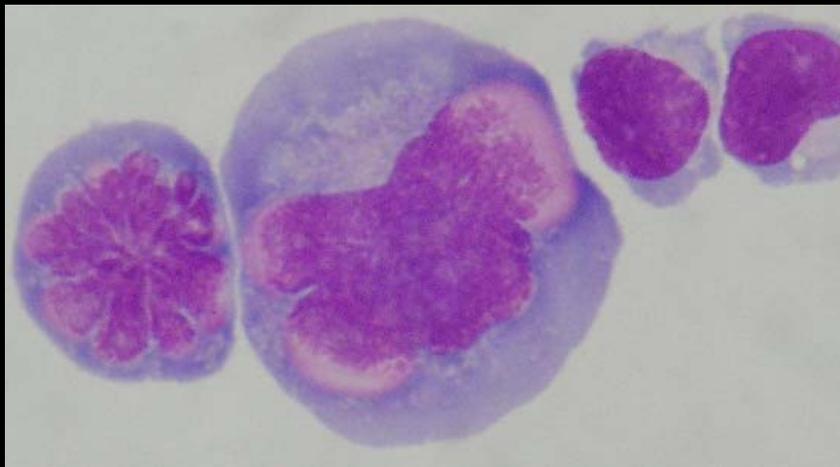


Form



Zytoplasmaausziehung

Kerne



relative Größe



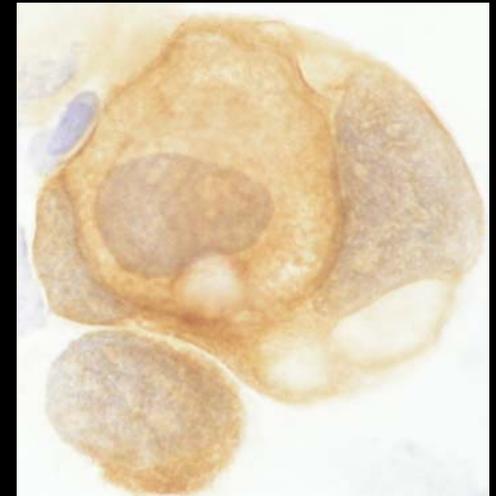
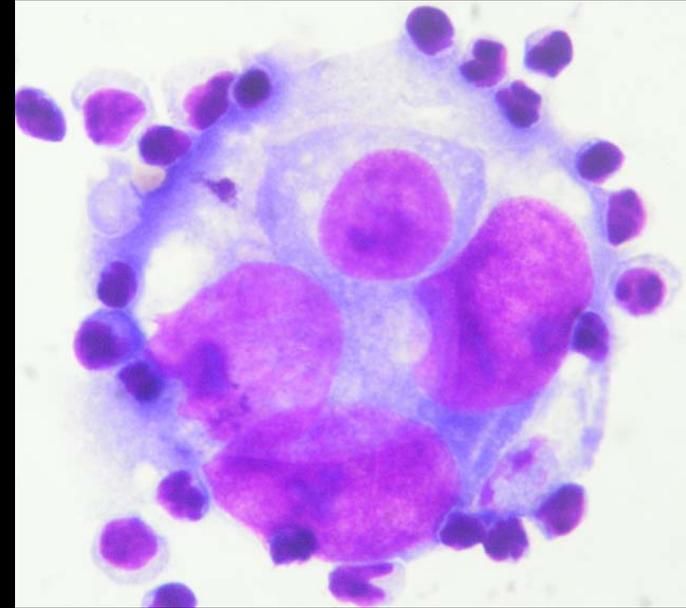
Kerbungen

# MRT Diagnostik

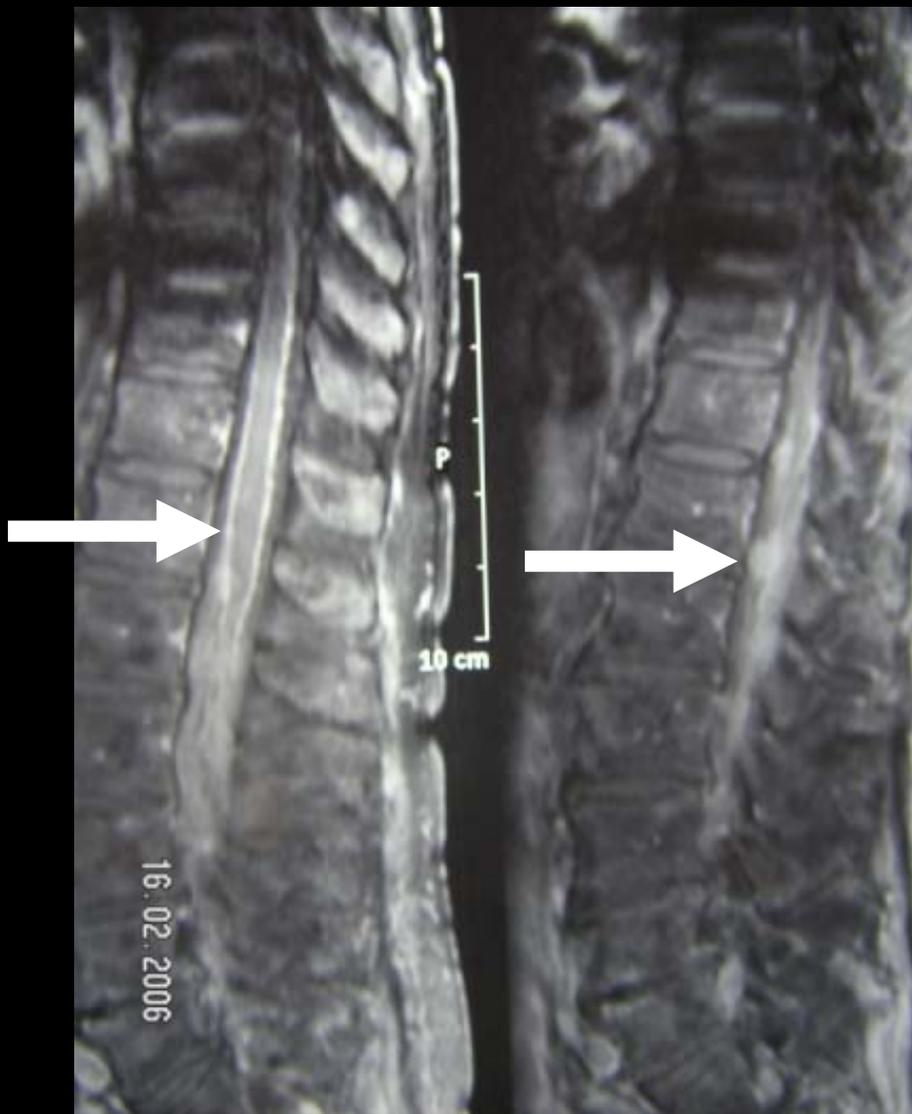


T2

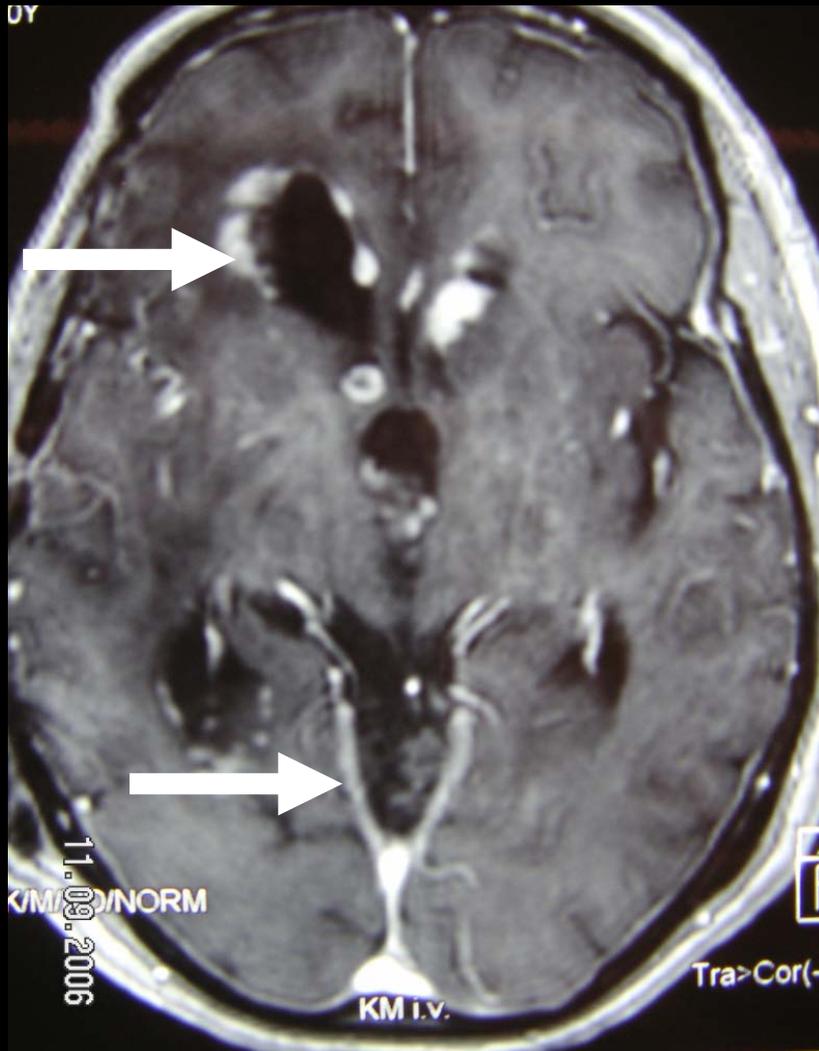
T1 + Gd



Liquor



Kontrastmittelaufnahme entlang der weichen Hirnhäute



MRT positiv:  
82% solide Tumore  
53% hämatologisch  
Prömmel. Strik et al., Sci W J 2013

Kontrastmittelaufnahme  
entlang der Liquorräume

# Zusammenfassung Diagnostik

- Erste Hürde: dran denken!
- Zytologie abhängig von Qualität der Einsendung, Probenverarbeitung und Befundung
- Karzinome leichter erkennbar als Leukosen
- Stellenwert von FACS und PCR?
- Stellenwert der MRT (Karzinome/ Leukosen)?
- Beste Voraussetzung: Vigilanz und Kontrolle!

# Therapiekonzepte:

Radiatio

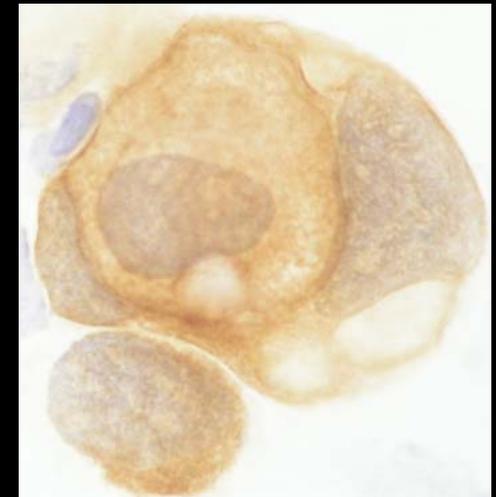
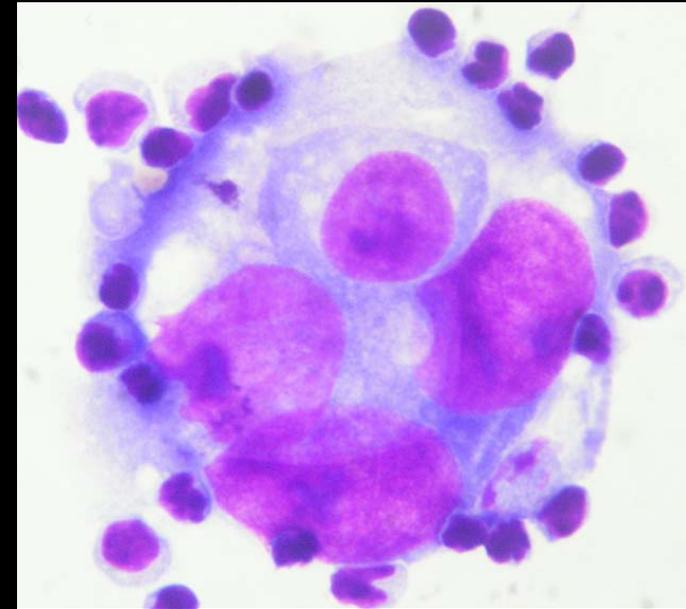
Chemo systemisch

Chemo intrathekal



T2

T1 + Gd



Liquor

# Stellenwert der Bestrahlung

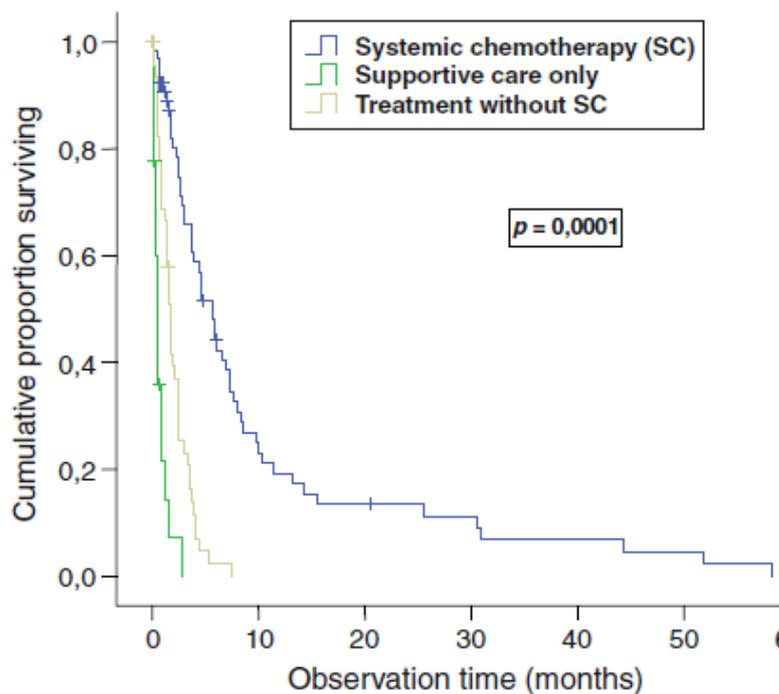
- Durch Ganzhirnbestrahlung Behandlung eines Großteils des Liquorraums
- Rascher Therapieeffekt!
- Zusätzliche Bestrahlung der gesamten Neuroaxe nebenwirkungsreich (Knochenmark!)
- Spinal deshalb nur Schwerpunktbestrahlung

# Stellenwert systemische Chemotherapie

- Auch mit liquorgängigen Substanzen nur kurzzeitig therapeutische Wirkspiegel (HD-MTX)
- Wichtig zur Behandlung systemischer Manifestation
- Zunehmend Daten für eine Wirksamkeit, v.a. auch molekular gezielt: EGF (Bronchial), BRAF (Melanom)
- Möglicherweise beste Ergebnisse in Kombination mit intrathekaler Chemotherapie

# Prognostic factors and treatment options in patients with leptomeningeal metastases of different primary tumors: a retrospective analysis

Karin Oechsle · Victoria Lange-Brock · Andreas Kruell  
· Carsten Bokemeyer · Maike de Wit



	No. of patients (%)	Median survival (months)
Primary tumor ( <i>n</i> = 135)		
Breast	43 (32%)	3.1
Lung	14 (10%)	0.8
Melanoma	3 (2%)	0.9
High-grade NHL	39 (29%)	3.0
Others	36 (27%)	2.5
Treatment ( <i>n</i> = 130)		
ITC + SC	38 (29%)	5.6
ITC	29 (22%)	1.4
ITC + SC + RT	21 (16%)	5.8
ITC + RC	16 (12%)	2.0
Others (RT, SC + RT)	8 (7%)	1.8
Supportive care only	18 (14%)	0.5
Systemic chemotherapy ( <i>n</i> = 130)		
Yes	65 (50%)	5.6
No	65 (50%)	1.8

# Implication of Breast Cancer Phenotype for Patients

## With Leptomeningeal Carcinomatosis

The Breast, 2013

Davis Torrejón <sup>\*a</sup>, Mafalda Oliveira <sup>\*a</sup>, Javier Cortes <sup>a</sup>, Gessami

Sanchez-Olle <sup>a</sup>, Patricia Gó

Saura <sup>a</sup>, Jose Pérez-García

Serena Di Cosimo <sup>a</sup>

	Median (95% CI) (months)	<i>P</i>
Breast cancer phenotype		
Luminal A	2.7 (1.2-4.1)	0.296
Luminal B	1.3 (0.0-3.2)	
Her2 positive	3.0 (2.6-3.4)	
TNBC	3.1 (0.0-6.4)	
ECOG		
0-2	2.9 (1.8-4.0)	0.003
3-4	1.0 (0.6-1.3)	
Previous chemotherapy lines		
≤3	2.7 (1.8-3.6)	0.755
>3	2.1 (1.3-2.9)	
ER status		
Positive	2.2 (1.3-3.1)	0.486
Negative	3.0 (1.7-4.4)	
Number of metastatic sites		
None	1.5 (0.7-2.4)	0.173
≥1	2.8 (1.9-3.7)	
Age		
< median age	2.9 (1.6-4.2)	0.458
> median age	2.2 (1.0-3.3)	
LC treatment		
CT±RT	5.9 (2.1-9.7)	<0.00001
RT	1.2 (0.9-1.6)	
BSC	1.4 (1.2-1.7)	

# intrathekale Therapie

- Ara-C
- Methotrexat
- Thiotepa
- DTIC
- Rituximab (B-Zell Lymphome)
- Trastuzumab

Diffundiert nicht in solide Metastasen!

# Boogerd et al., Eur J Cancer 2004

## Meningeosis carcinomatosa

	Ø ivt n=18	ivt n=17
Verbesserung %	67	59
Zeit bis Progression Wochen	24	23
Medianes Überleben Wochen	30	18
Komplikationen %	6	47

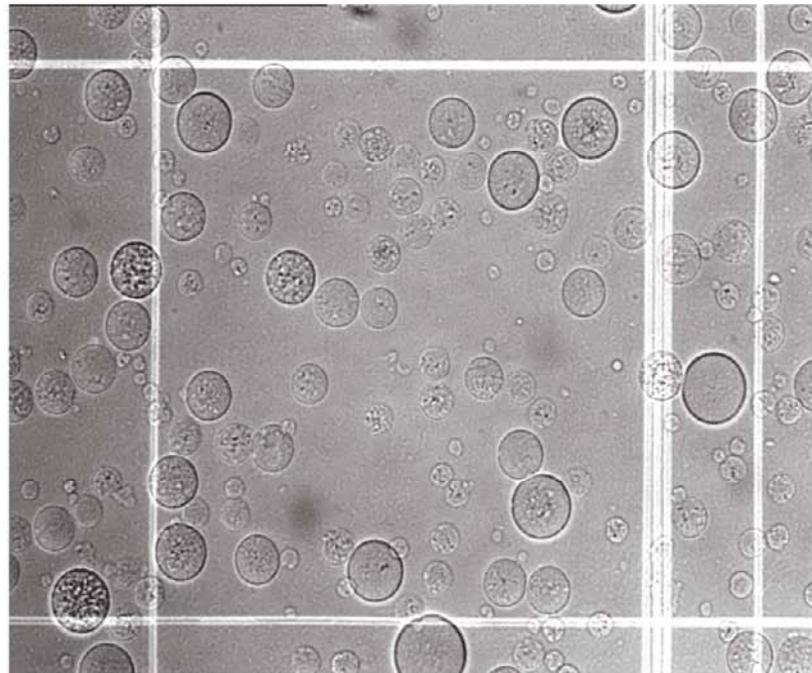
Meningeose bei Mamma-Ca;  
Chemotherapie intraventrikulär (ivt)  
vs. keine Liquortherapie (Ø ivt)

# DepoCyte<sup>®</sup> – Partikel unter dem Lichtmikroskop

**Suspension**

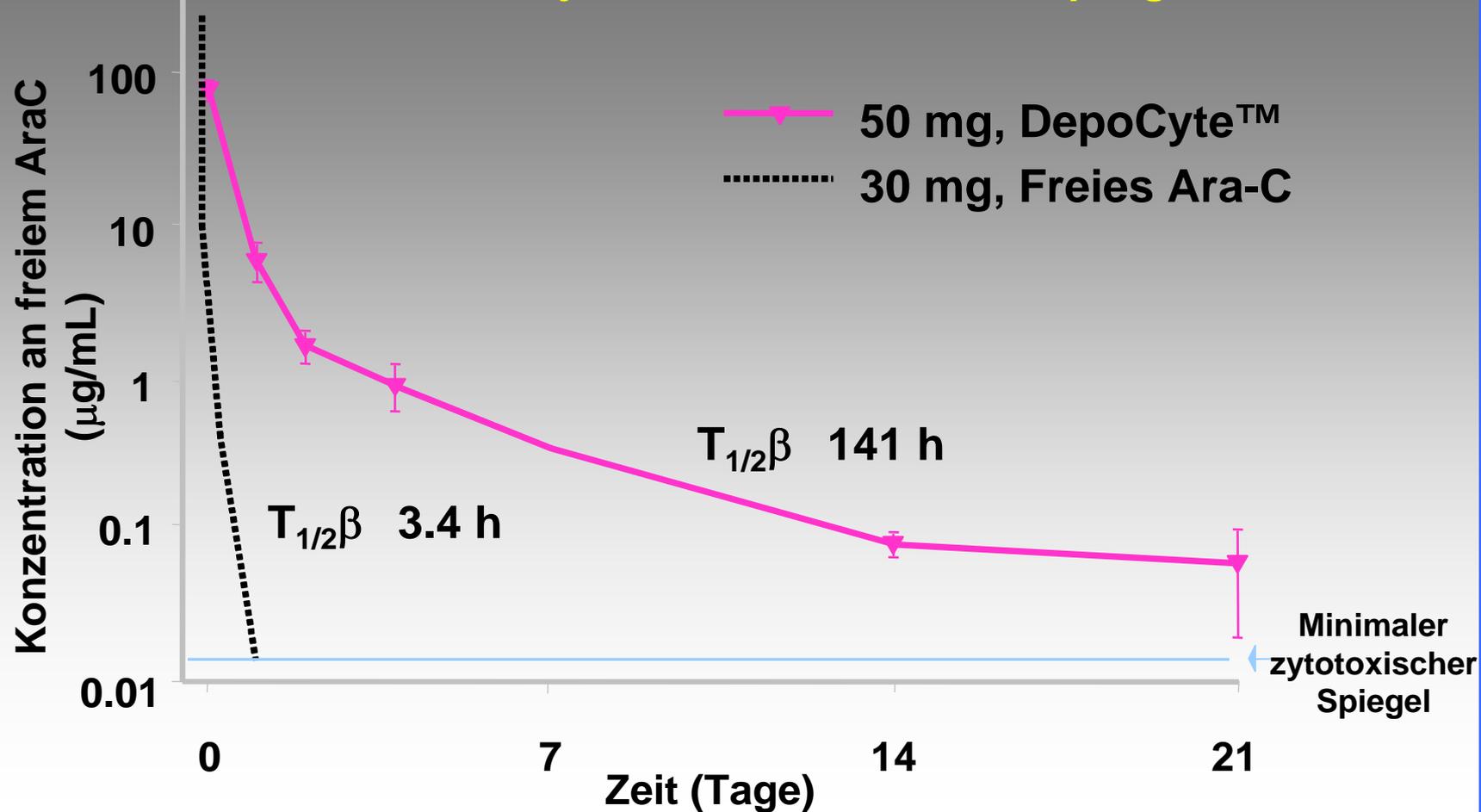


**Mikroskop**



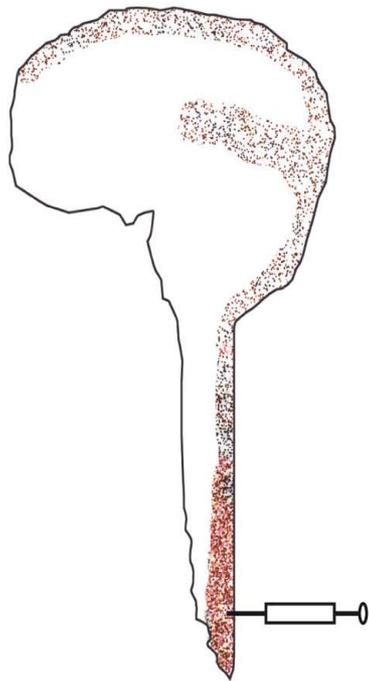
# Pharmakokinetik von liposomalem AraC im Liquor - Konzentration an freiem Ara-C (Phase I Studie)

## Ventrikuläre Injektion/Ventrikuläres Sampling

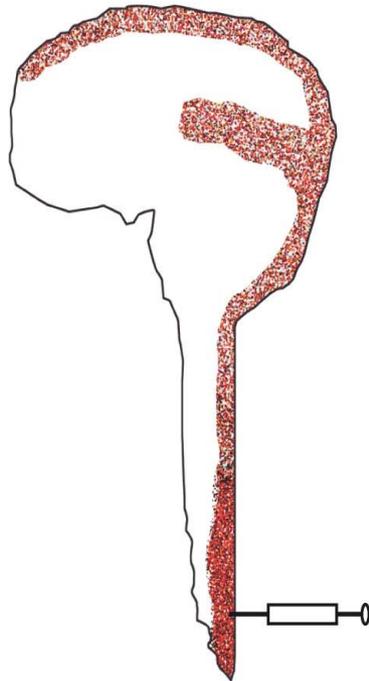


# Gleichmäßige Verteilung im Liquorraum

## Intralumbale Injektion

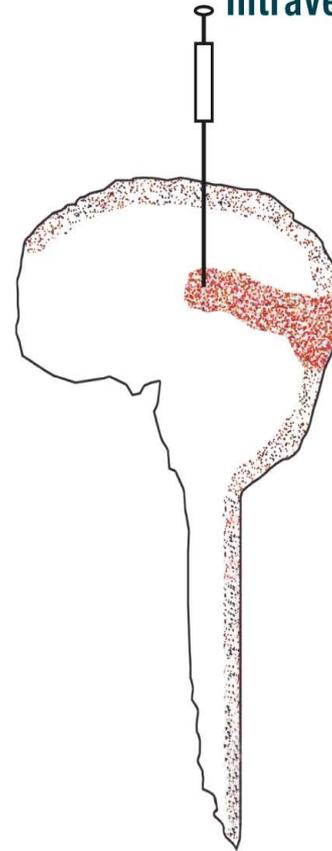


freies Cytarabin

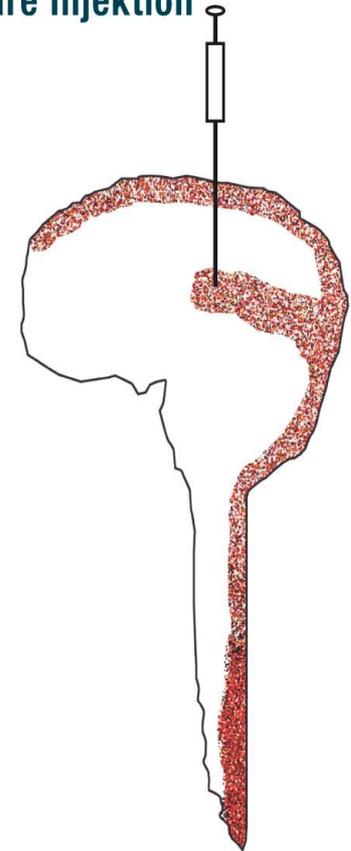


DepoCyte®

## Intraventriculäre Injektion

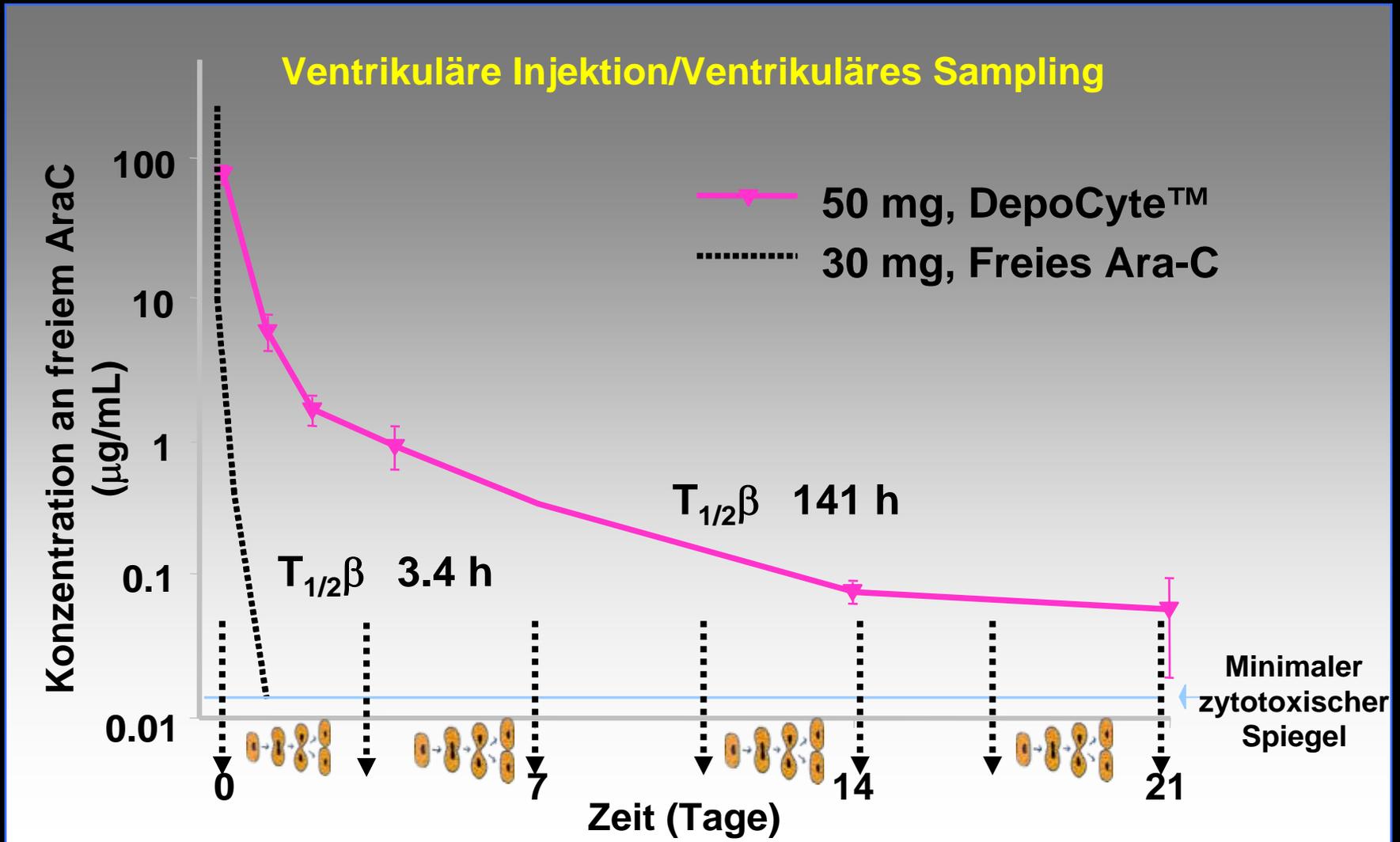


freies Cytarabin



DepoCyte®

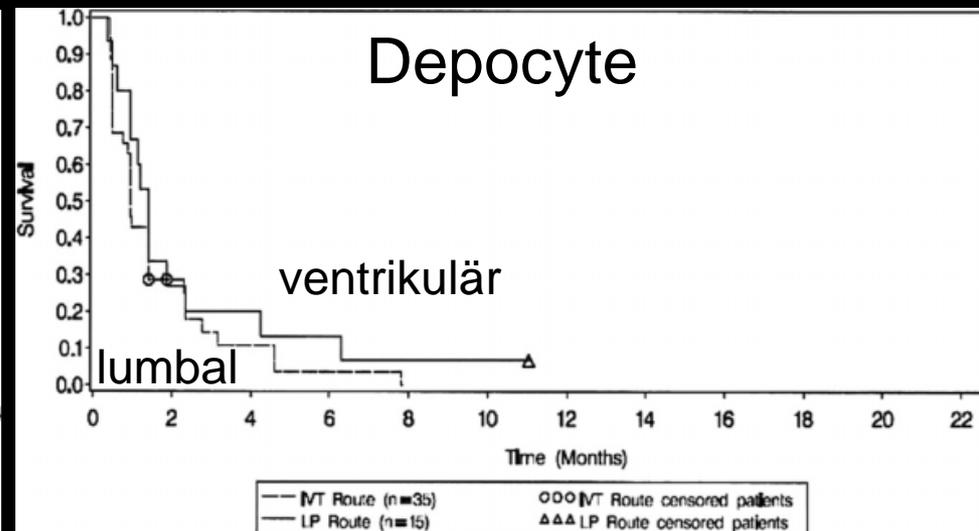
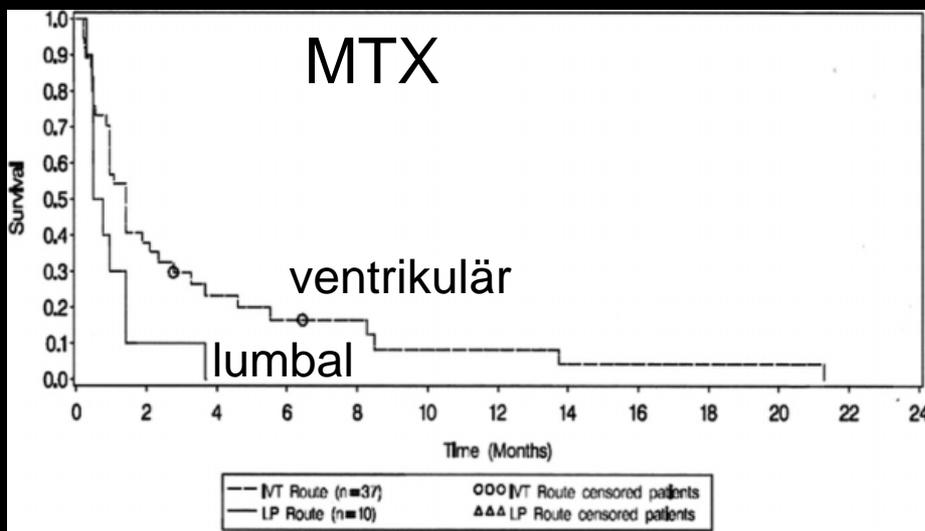
# Warum soll Ara-C liposomal besser wirken als ungebunden?



Durch lange Einwirkzeit Erfassung aller Zellen in Teilung auch bei langsamer Proliferation

# Route of Intracerebrospinal Fluid Chemotherapy Administration and Efficacy of Therapy in Neoplastic Meningitis

Michael J. Glantz, MD<sup>1,2</sup>; Alixis Van Horn, RN<sup>3</sup>; Rebecca Fisher, MD<sup>4</sup>; and Marc C. Chamberlain, MD<sup>5,6</sup>



# DepoCyte<sup>®</sup> - Nebenwirkungen

	<b>DepoCyte<sup>®</sup> (n=689 Zyklen)</b>	<b>Methotrexat (n=69,5 Zyklen)</b>	<b>Cytarabin (n= 56,23 Zyklen)</b>
<b>Kopfschmerzen</b>	<b>25%</b>	<b>22%</b>	<b>12%</b>
<b>Übelkeit</b>	<b>19%</b>	<b>17%</b>	<b>16%</b>
<b>Erbrechen</b>	<b>17%</b>	<b>24%</b>	<b>16%</b>
<b>Fieber</b>	<b>13%</b>	<b>12%</b>	<b>21%</b>
<b>Rückenschmerzen</b>	<b>11%</b>	<b>14%</b>	<b>9%</b>
<b>Krämpfe</b>	<b>7%</b>	<b>9%</b>	<b>1%</b>
<b>Nackenschmerzen</b>	<b>5%</b>	<b>3%</b>	<b>3%</b>
<b>Nackensteife</b>	<b>3%</b>	<b>0%</b>	<b>4%</b>
<b>Hydrocephalus</b>	<b>2%</b>	<b>3%</b>	<b>0%</b>
<b>Meningismus</b>	<b>1%</b>	<b>0%</b>	<b>1%</b>

1. Dexamethason 3x4mg für 5 Tage
2. Kein DepoCyt + Ara-C Hochdosis!

# Depocyt – Arachnitis

- Cave 2-3d nach Injektion (spezifisch nachfragen!)
  - Kopfschmerzen
  - Meningismus
  - Fieber
  - Radikuläre Schmerzen
  - Blasen-Mastdarmstörungen
  - Sehstörungen
- Symptome können sich bei jeder Applikation steigern!
  - Ggf. Steroid parallel intrathekal (Triamcinolon 40)
- Kein Hochdosis-Ara-C gleichzeitig!
- Notfallbehandlung:  
Prednisolon, z.B. 1x1000mg i.v. 3-5 Tage

# Intrathecal administration of trastuzumab for the treatment of meningeal carcinomatosis in HER2-positive metastatic breast cancer: a systematic review and pooled analysis

Flora Zagouri · Theodoros N. Sergentanis · Rupert Bartsch · Anna S. Berghoff · Dimosthenis Chrysikos · Evandro de Azambuja · Meletios-Athanassios Dimopoulos · Matthias Preusser

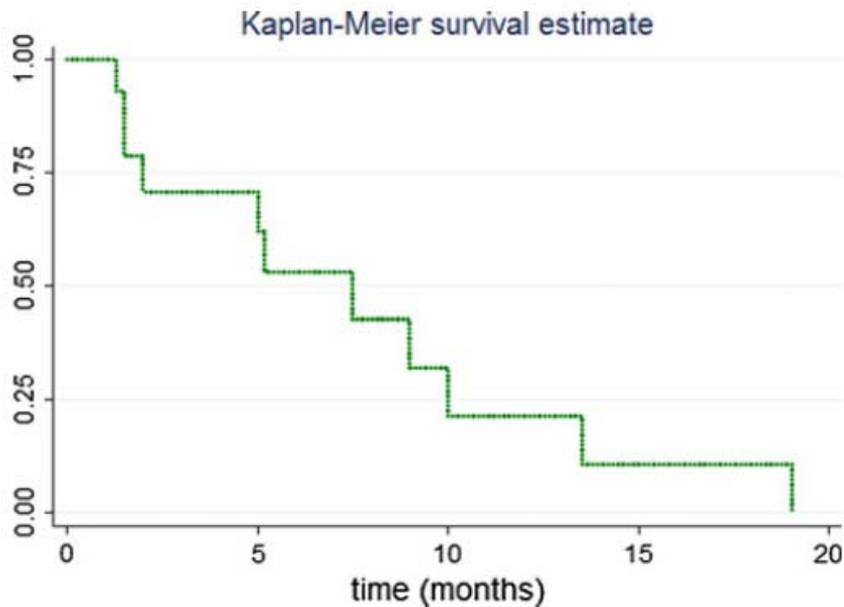


Fig. 3 Kaplan–Meier survival estimates for CNS progression-free survival

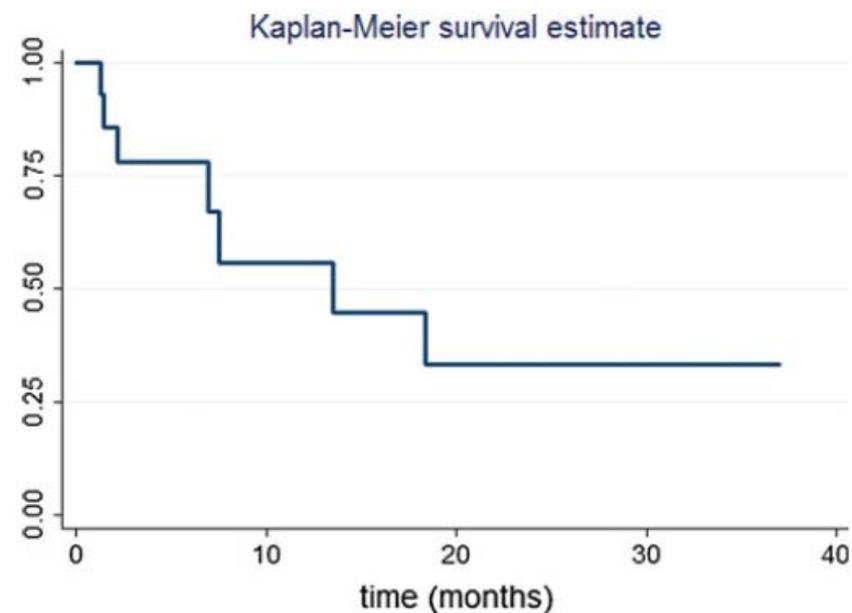


Fig. 2 Kaplan–Meier survival estimates for overall survival

Breast Cancer Res Treat

DOI 10.1007/s10549-013-2525-y

ER HAT  
SICH WIEDER  
AUFGEHÄNGT...

NA LOS, KINDER -  
HELFT DEM PAPA BEI  
CTRL, ALT, DEL !



Kombination der Therapieformen?

# Leitlinien NOA + DEGRO

- Solide Metastasen
  - Radiatio  
Zerebral: Helmfeld  
spinal: fokal
- Systemische Metastasen
  - Systemische Chemo
- Non-adhärenente Meningeose
  - Intrathekale Chemo

# Mögliche Therapiekonzepte



Mamma-Ca, Her2<sup>+++</sup>  
Temozolomid 100mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5/7  
Ara-C liposomal alle 2-4 Wochen  
Gesamtüberleben 18 Monate



3/07



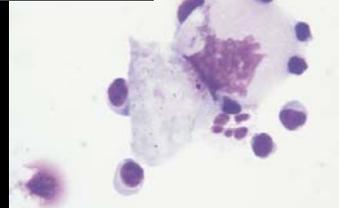
6/07



11/07



2/08



# Mögliche Therapiekonzepte

- Zerebral solide Absiedelungen, neurologische Ausfälle, rasch fortschreitende Hirnnervenpareesen:  
Radiatio
- Diffus fluide Meningeose:  
intrathekale Chemotherapie
- Systemische Metastasen, Steigerung ith. Effekt  
systemische Chemotherapie  
ggf. kontinuierlich oral  
(z.B. Capecitabine, Temozolomid)

# Zusammenfassung Therapie

- Therapeutischer Nihilismus nicht angebracht, Therapie an Gesamtsituation anpassen
- Liposomales Ara-C bei Leukosen überlegen, bei Karzinomen möglicherweise auch
- Intrathekale Chemo nicht für solide Herde geeignet
- Möglicherweise beste Ergebnisse durch Chemotherapie intrathekal plus systemisch
- Radiatio bei soliden Herden oder raschem Progreß
- Zunehmend ermutigende Berichte zu molekular gezielten Therapien: HER2, EGF, BRAF

# Offene Fragen: Meningeose bei soliden Tumoren

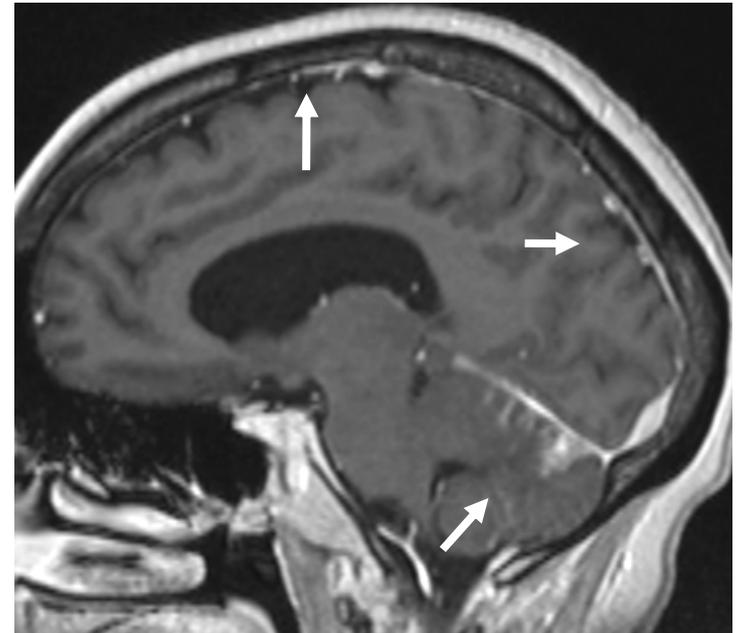
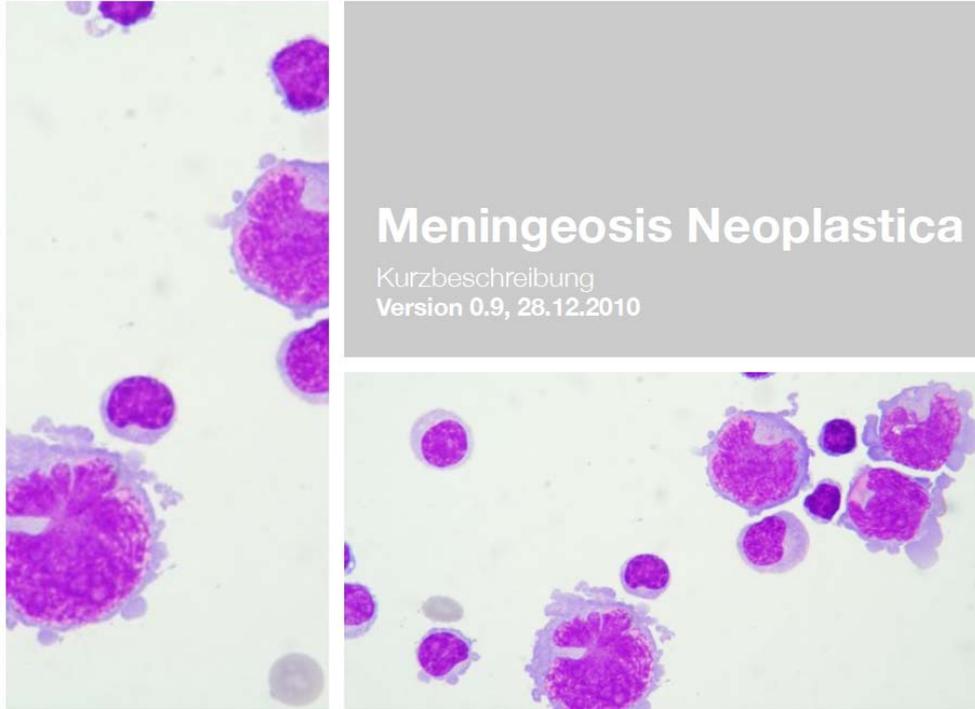
- Ist intrathekale Chemotherapie wirksam?
- Ist DepoCyt besser als freie Substanzen (Ara-C, MTX)?
- Ist Ansprechen gleich Überlebensvorteil?
- Stellenwert der systemischen Therapie?

# Meningeose solider Tumoren

## Studienlage schwierig

- Mamma-Ca HER2neu<sup>+</sup>:  
**DepoCyt® + Lapatinib einarmig**  
Lacacyt, geschlossen, mangelnde Rekrutierung
- Mamma-Ca HER2neu<sup>-</sup>:  
**Methotrexat (4g/m<sup>2</sup>), Ifosfamid (2 g/m<sup>2</sup>)**  
**Depocyt®, Dexamethason; einarmig**  
Berlin, geschlossen, mangelnde Rekrutierung
- Melanom:  
**DepoRace®: DepoCyt + CCNU, einarmig**  
Bonn, nicht gestartet

# Ein Weg aus der Datenarmut: Internet-basiertes Register Meningeosis neoplastica

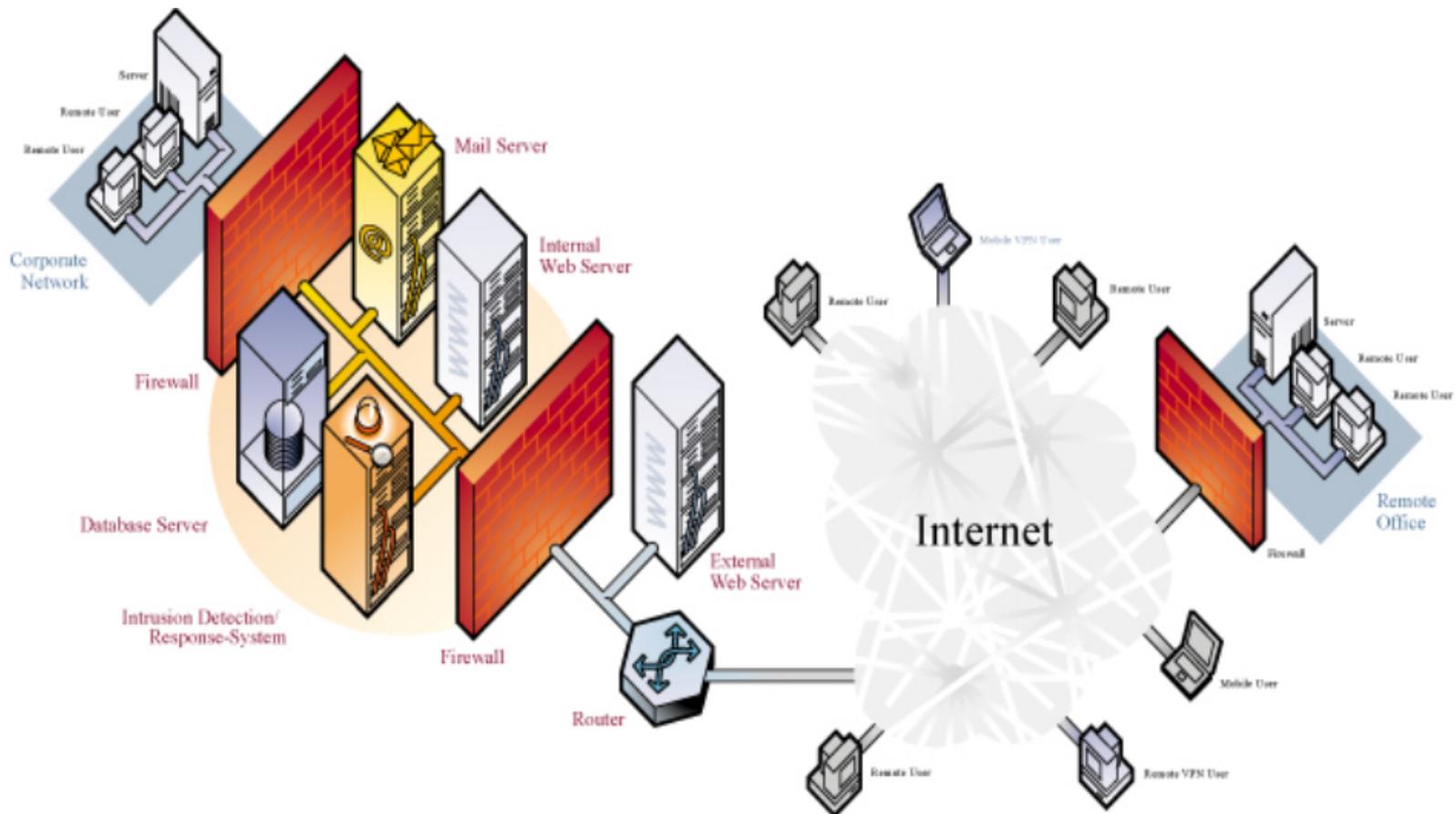


# Anforderungen 1

- Einfach anzuwenden
- Einfacher Zugang
- Abbildung aller Krankheitsaspekte
  - Primärtumor
  - Systemische Metastasierung
  - Solide ZNS-Metastasierung
  - Meningeose

# Datensicherheit I - „Trusted Site“

internetbasierte zentrale Datenbank – Software Secutrial



# Meningeosis.net

Date 15.05.2014 - 23:38 (MESZ) Centre Londontown, Guestcentre (COHMN)  
 Clinical Investigator MR Prof. Strik Herwig Country UK  
 Project 01 Cohort Meningeosis (27.02.2014 - 11:47:57 (MEZ)) Patient Pat-ID aaa017 Add-ID UK-LONDON-00005

> Welcome > Patient aaa017 [Completeness overview](#) [Patient login](#)

- Visit plan**
- Adverse Events
- Symptoms / undesired events / complications
- Imaging
- Laboratory / Findings
- Operation
- Chemotherapy
- Radiotherapy

	Inclusion 01.07.13 "01.07.2013"	Baseline visit 01.07.13 "Primary tumor"	Baseline visit 01.07.13 "Systemic metastases"	Final documentation 1 01.07.13	<a href="#">Click to create new visit</a>
Planned visits					
Basic data (Admission, Demographics, Examination)					
History (Diseases)					
General condition					
Staging					
Diagnosis					
Visit Commentary					
Psychooncology					

# Meningeosis.net

Date  
Clinical In  
Project  
Centre

Welcome > Patient aaa017 > Diagnos

unknown

Catalog Diagnosis primary tumor (Catalo

To receive more items for sele

Region / entity

Main group

ICD-10

ICD-0 site

ICD-0

Exact diagnosis

Print Close

## Selection Primary Tumors

Search for:  Search Reset

- Search in:
- Region/ Entity
  - Main group
  - ICD-10
  - ICD-O site
  - ICD-O
  - exact diagnosis

Display

Region/ Entity	Main group	ICD-10	ICD-O site	ICD-O	exact diagnosis
▶ CNS					
▶	CNS, astrocytic				
▶		C71, C72			
▶			C71, C72		
▶				9440/3	
▶					<b>Glioblastoma, GBM</b>
▶		C71, C72			
▶			C71, C72		
▶				9442/3	
▶					<b>Gliosarcoma, GSK</b>
▶	CNS, oligodendroglial				
▶		C71, C72			

## Dokumentationsanlass

Hier wird die im Untersuchungsformular in dieser Visite spezifizierte Untersuchungsdatum und Dokumentationsanlass angezeigt.

Untersuchungsdatum:

 -  -  dd.mm.yyyy \*

Dokumentationsanlass?

< Please choose > \*

- < Please choose >
- Primärtumor
- systemische Metastasen (Lunge, Leber, Knochen)
- ZNS-Metastase
- Meningeose
- Sekundärtumor
- andere

▶ Score

## Tumor-Grading

Tumor-Grading?

not applicable
  G1
  G2
  G3
  G4

## Klinischer bzw. pathologischer TNM-Status

TNM-Status\* + Präfix\*\* + Affix\*\*\*:

Präfix?

< Please choose > T

TNM-Status:

Affix?

< Please choose > N

< Please choose > M

ADR

BRA

CSF

HEP

LYM

MAR

OSS

OTH

PER

PLE

PU

## Verlauf

Verlauf bekannt?

nein
  ja \*

Falls Verlauf bekannt, Ergebnis der Therapie?

	keine Angabe	CR	PR	SD	PD	nicht eindeutig beurteilbar
Primärtumor	<input type="radio"/>					
Systemische Metastasen	<input type="radio"/>					
ZNS-Metastase	<input type="radio"/>					
Meningeose	<input type="radio"/>					

Beurteilungszeitraum seit:

Date 15.05.2014 - 23:44 (MESZ) Patient Pat-ID aaa017 Add-ID UK-LONDON-00005  
 Clinical Investigator MR Prof. Strik Herwig Form family Chemotherapy  
 Project 01 Cohort Meningeosis (27.02.2014 - 11:47:57 (MEZ)) Form Chemotherapy intrathecal  
 Centre Londontown, Guestcentre (COHMN), UK



**Intrathecal chemotherapy intrathecal**

**Intrathecal chemotherapy (also prophylactic)?**

lumbar  ventricular

**c** If you selected ventricular, please fill out the following block below v

	Single dose:	No. of applications:	Cumulative dose (calculated)
Ara-C?	<input type="checkbox"/> [ ] [ ] mg	<input type="text"/>	<input type="button" value="Score"/> mg
Ara-C liposomal / DepoCyte®?	<input type="checkbox"/> 50 [ ] 0 mg	<input type="text" value="6"/>	<input type="button" value="Score"/> 300 mg
MTX	<input type="checkbox"/> [ ] [ ] mg	<input type="text"/>	<input type="button" value="Score"/> mg
Thiotepa?	<input type="checkbox"/> [ ] [ ] mg	<input type="text"/>	<input type="button" value="Score"/> mg
Trastuzumab / Herceptin®?	<input type="checkbox"/> [ ] [ ] mg	<input type="text"/>	<input type="button" value="Score"/> mg
Triple therapy (Ara-C + MTX + Steroid)?	<input type="checkbox"/> please document single doses in the respective fields on medication above)	<input type="text"/>	
DTIC / Dacarbazin?	<input type="checkbox"/> [ ] [ ] mg	<input type="text"/>	<input type="button" value="Score"/> mg
Rituximab?	<input type="checkbox"/> [ ] [ ] mg	<input type="text"/>	<input type="button" value="Score"/> mg
other substance?	<input type="checkbox"/> [ ] [ ] mg	<input type="text"/>	<input type="button" value="Score"/> mg
if other substance, please spacyfy:	<input type="text"/>		

**Dose reduction**

Dose reduction by Reason:

# Meningeosis.net

Date	15.05.2014 - 23:45 (MESZ)	Patient	Pat-ID aaa017 Add-ID UK-LONDON-00
Clinical Investigator MR	Prof. Strik Herwig	Baseline visit	01.07.2013 (MESZ) "Primary tumor"
Project	01 Cohort Meningeosis (27.02.2014 - 11:47:57 (MEZ))	Form family	General condition
Centre	Londontown, Guestcentre (COHMN), UK	Form	Vital state *

## Vital state Document-No. 2932 - 3

### Vital state

#### Patient alive?

yes  no \*

#### If patient died... (block opens when selected no)

C

#### Date:

-  -  dd.mm.yyyy (\*)

#### Reason for death?

- Tumor-related (\*)
- Treatment-associated - tumor therapy
- Treatment-associated - other
- Tumor-independent
- Unknown / unclear

#### If reason for death tumor-related, please specify

Neoplastic meningitis ▾

#### Other tumor-related reason for death

#### Autopsy performed?

- no information
- yes
- no
- unknown

*www.meningeosis.net*  
*strik@med.uni-marburg.de*