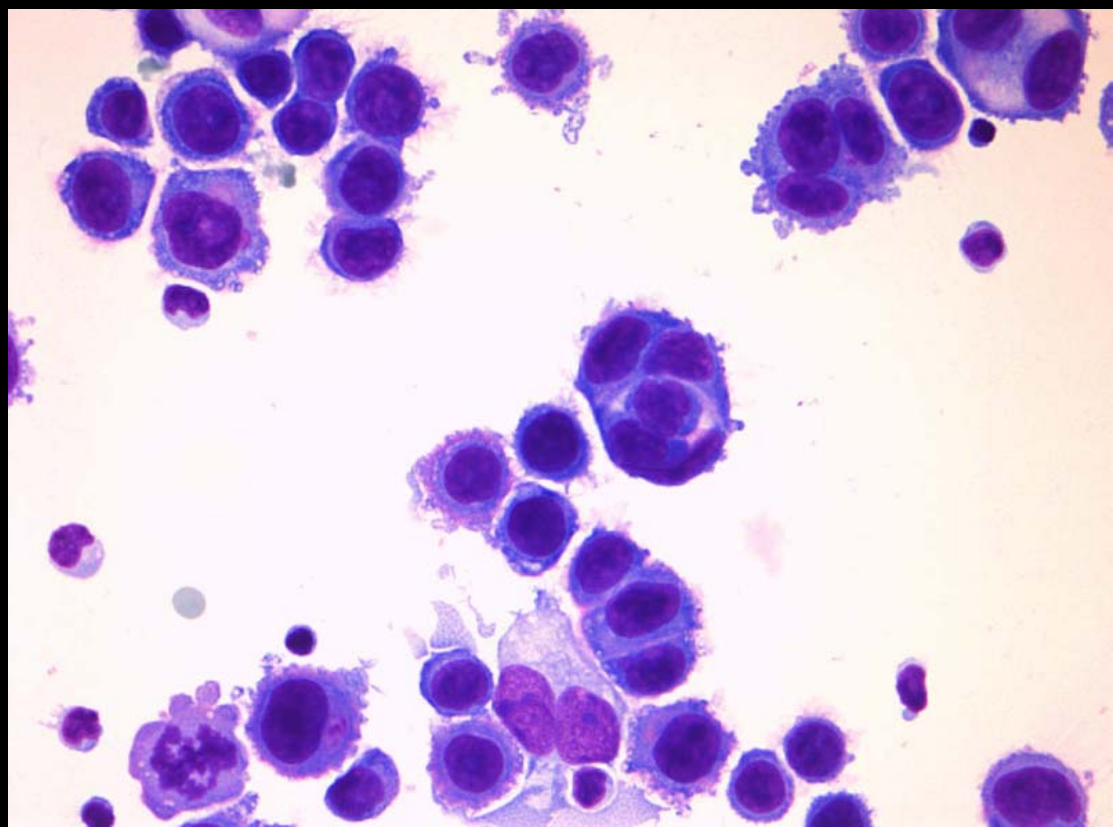


Behandlung der Meningeosis carcinomatosa

Leitlinien, Stellenwert der neuen Substanzen



Herwig Strik
Neurologie Uni Marburg

Interessenskonflikte

Beratertätigkeit:

Mundipharma, Medac, Micromet/ Amgen

Vortragshonorare:

Mundipharma

Wissenschaftliche Unterstützung:

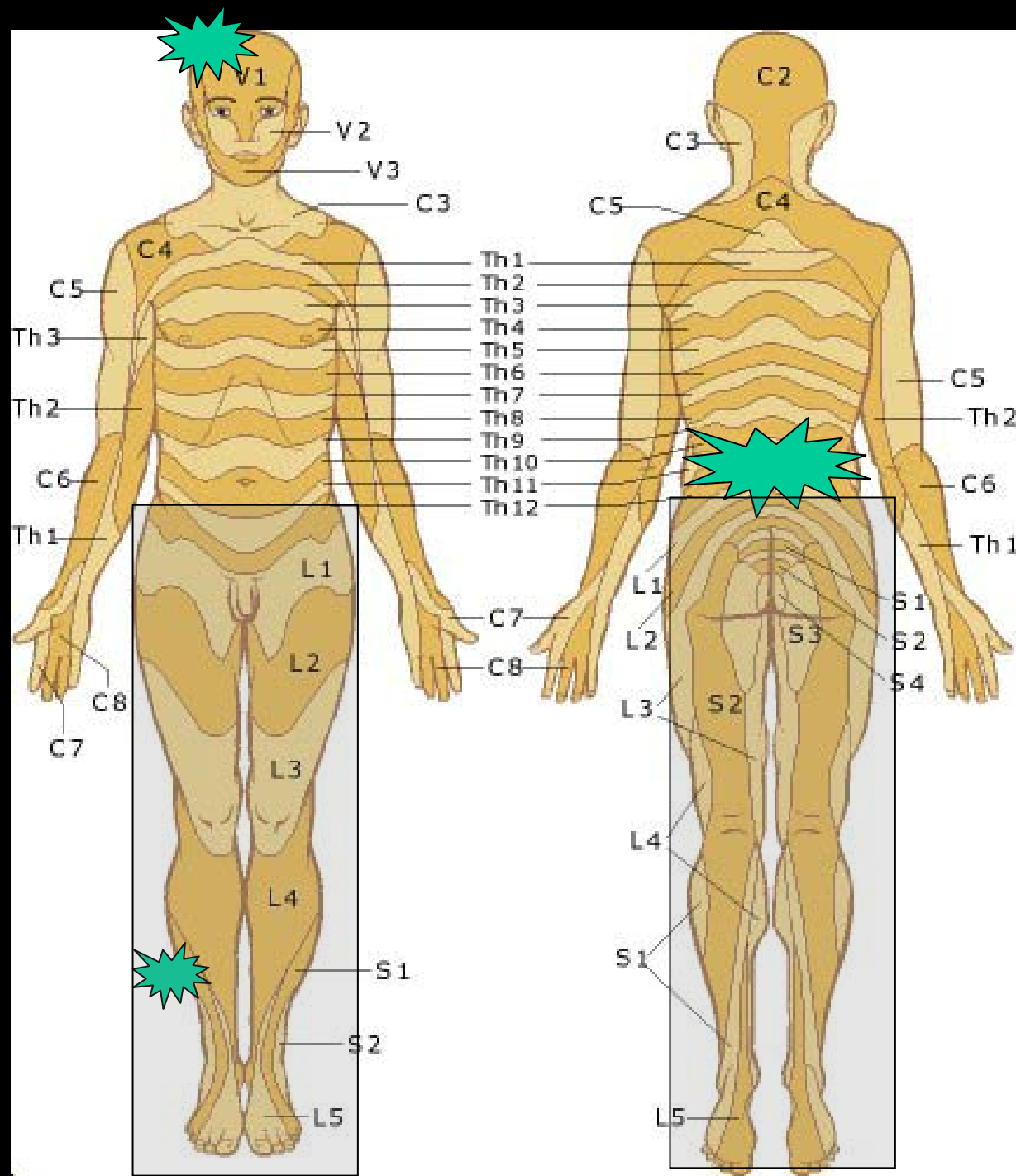
Medac, Mundipharma, Riemser

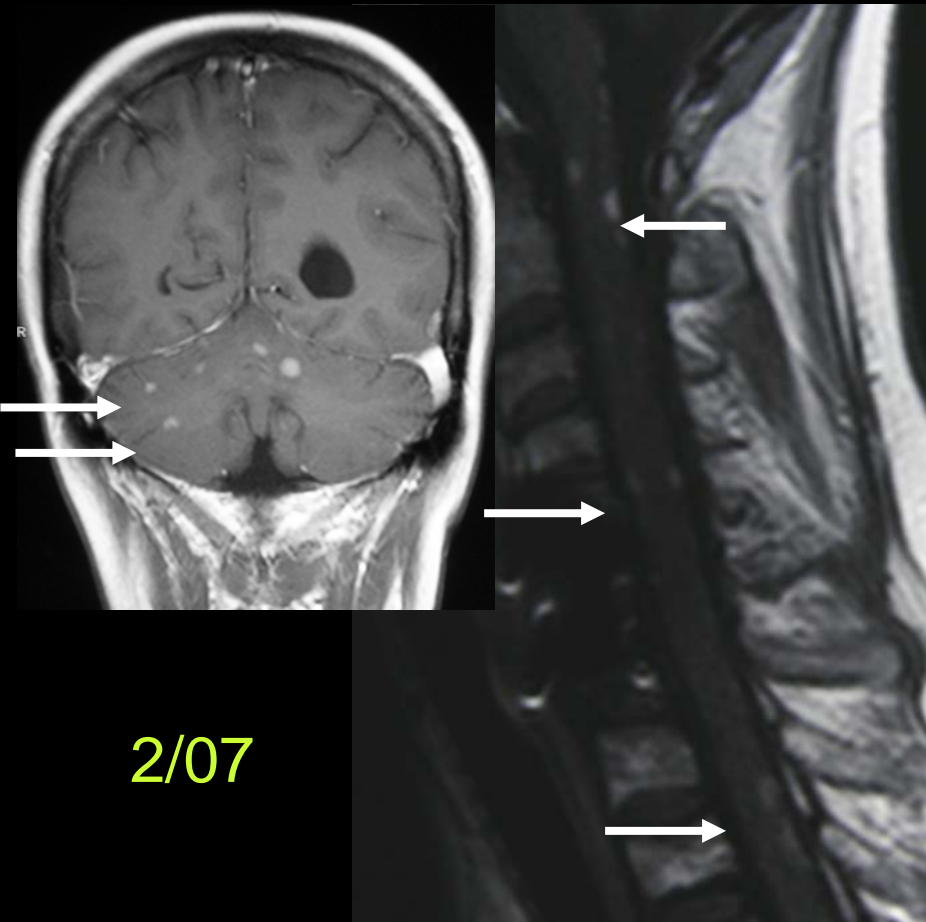
43 Jahre
Mamma-Ca seit 11/99
Her2³⁺
Z.n. CMF + Taxan

Unter Herceptin
systemisch stabil, aber

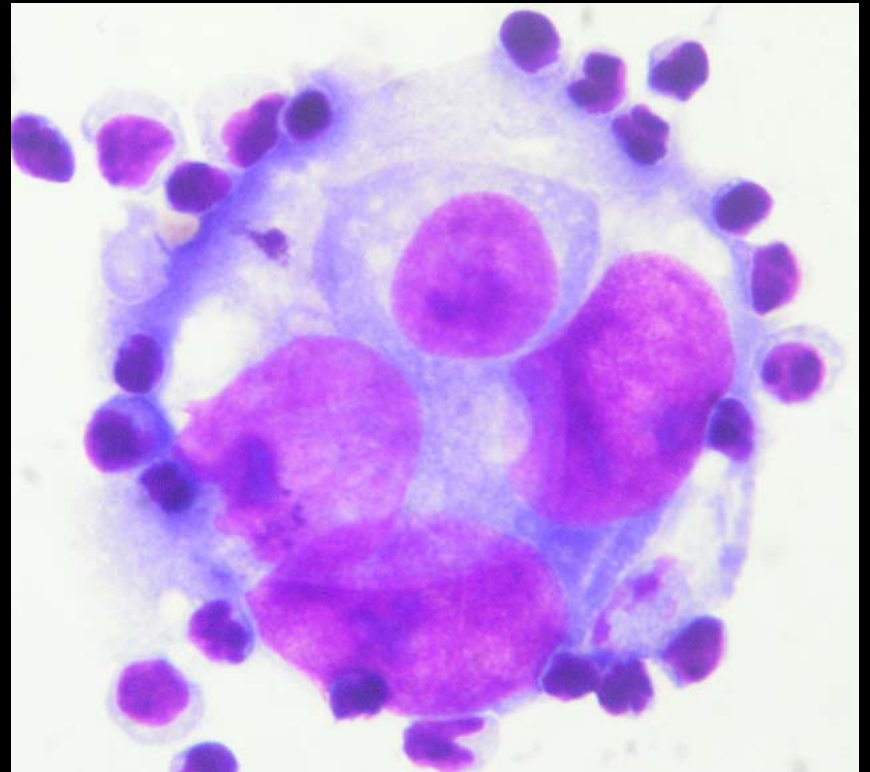
4/05 Filia HWS: OP

11/06:
Kopfschmerz,
Lumboischialgie
Paraparese rechts
betont

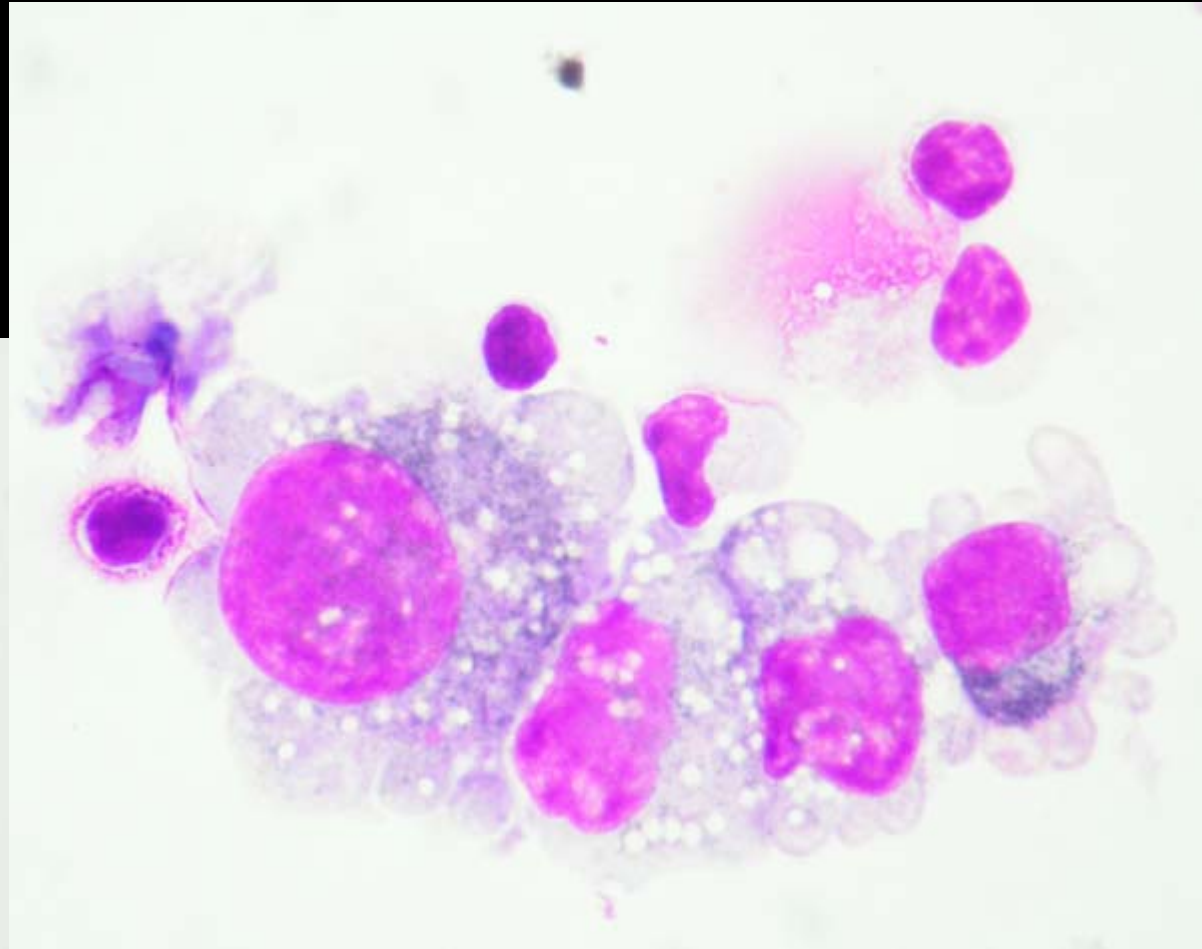
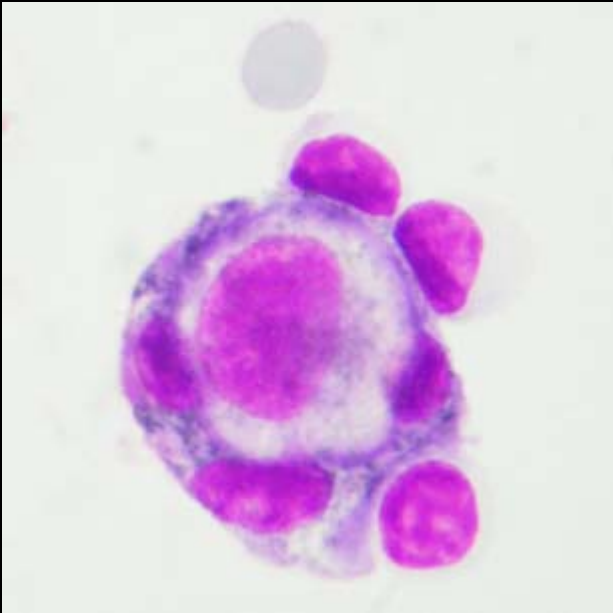




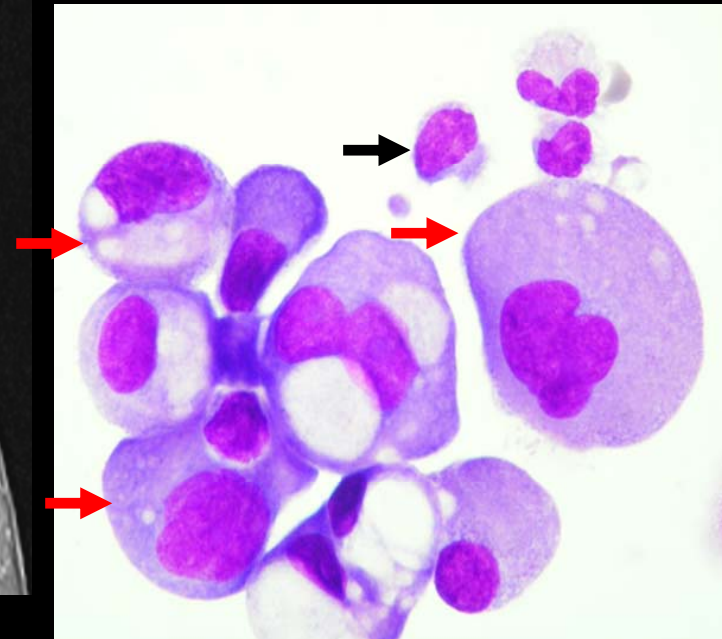
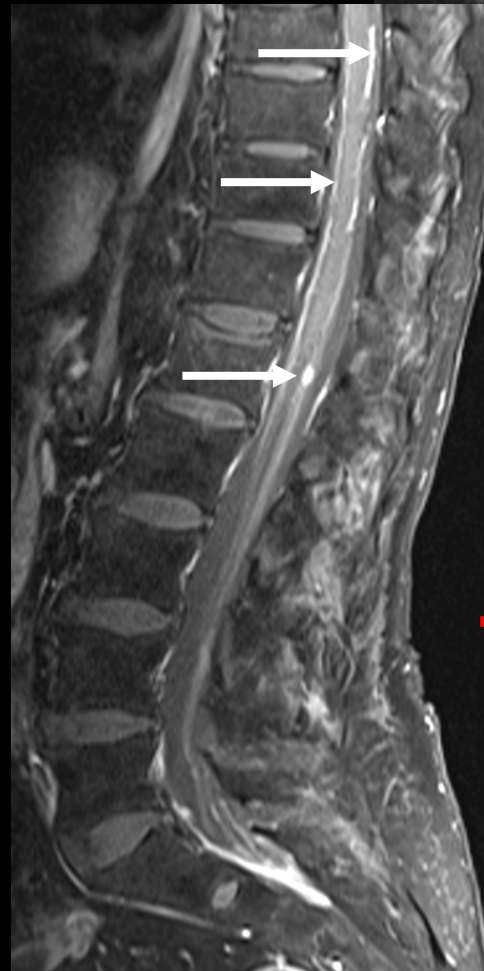
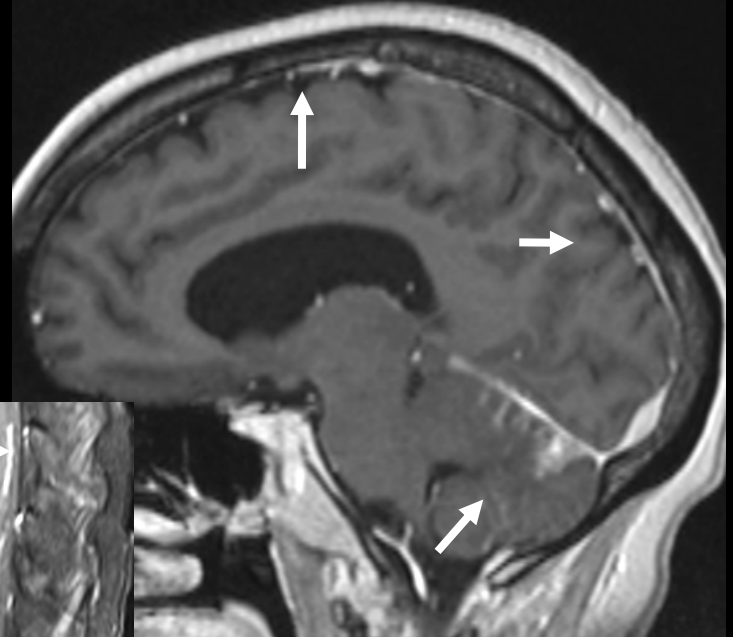
2/07



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

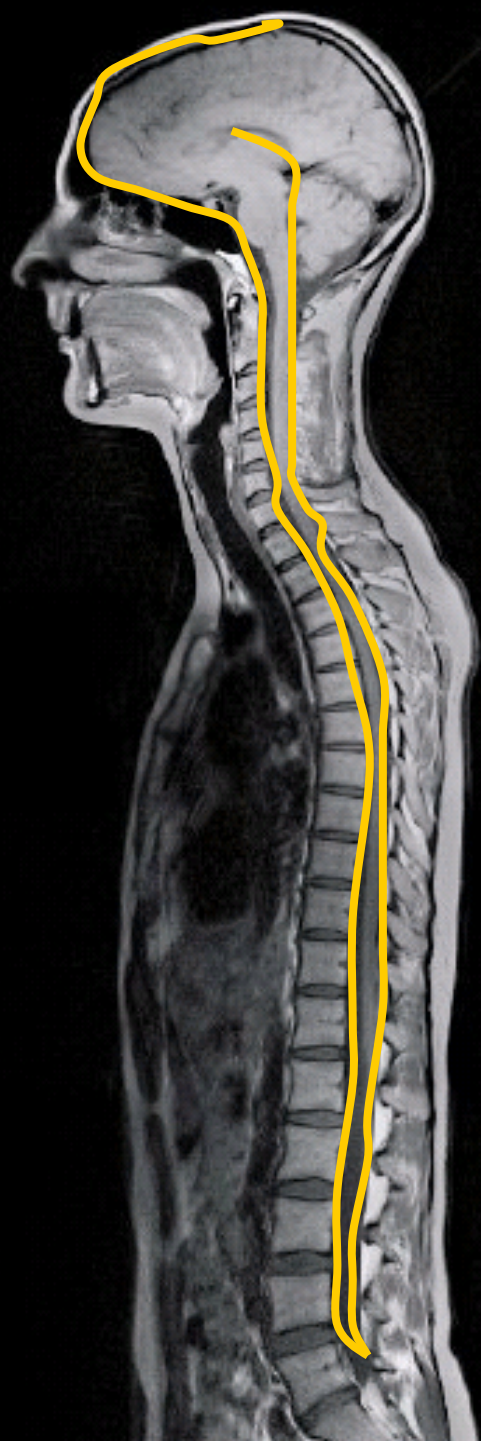


Mittlere Überlebenszeiten bei Meningeosen

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

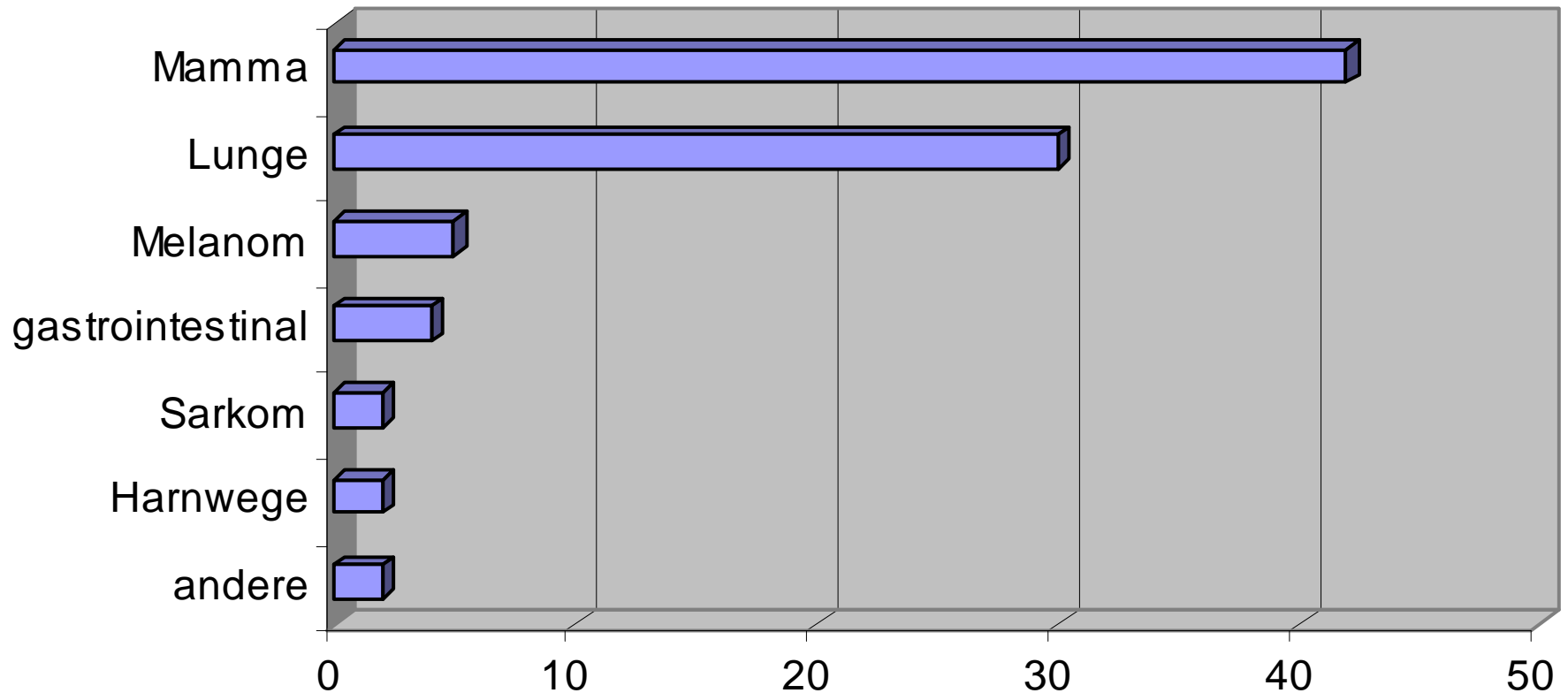


Adhärent



solide

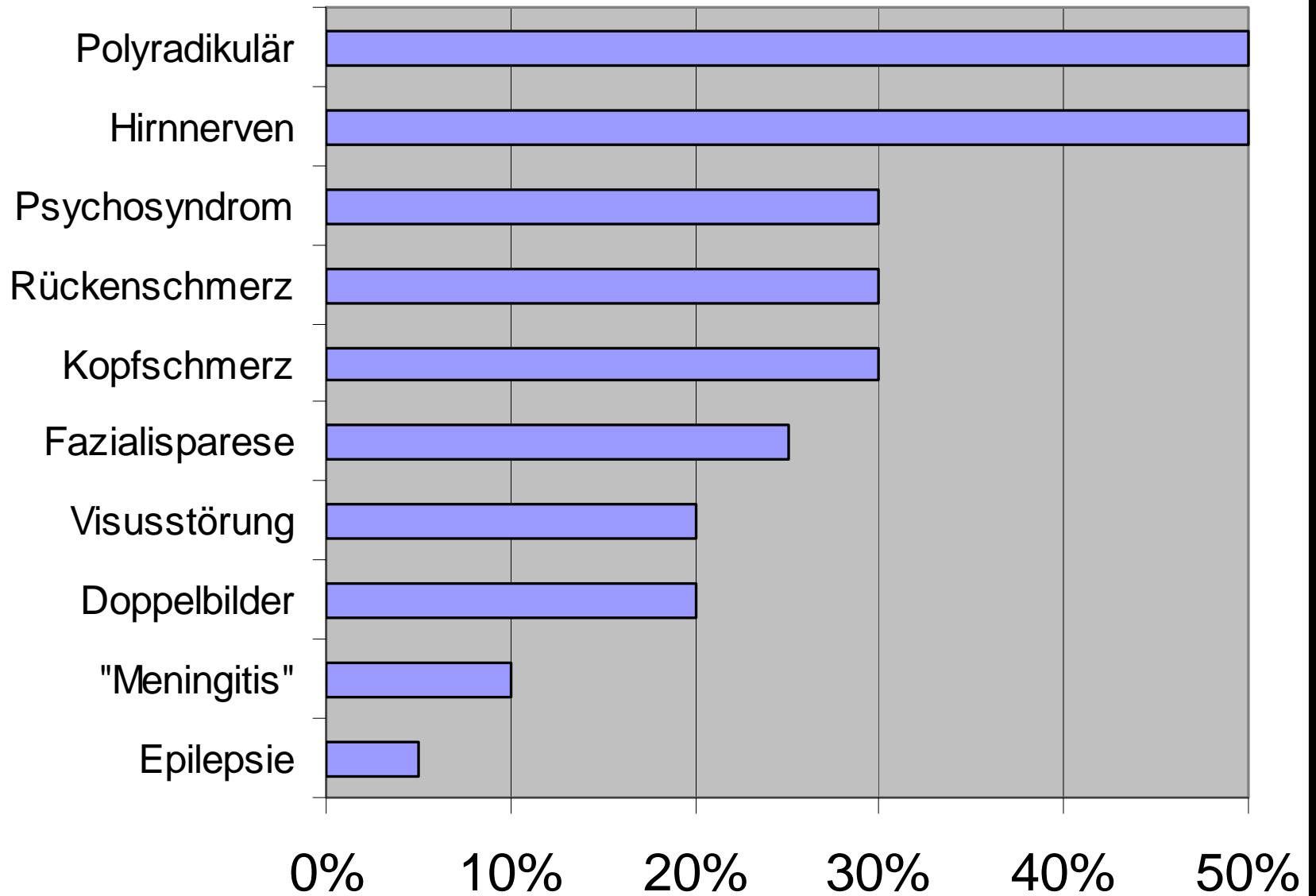
Meningeosis neoplastica Häufigkeit bei soliden Tumoren



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

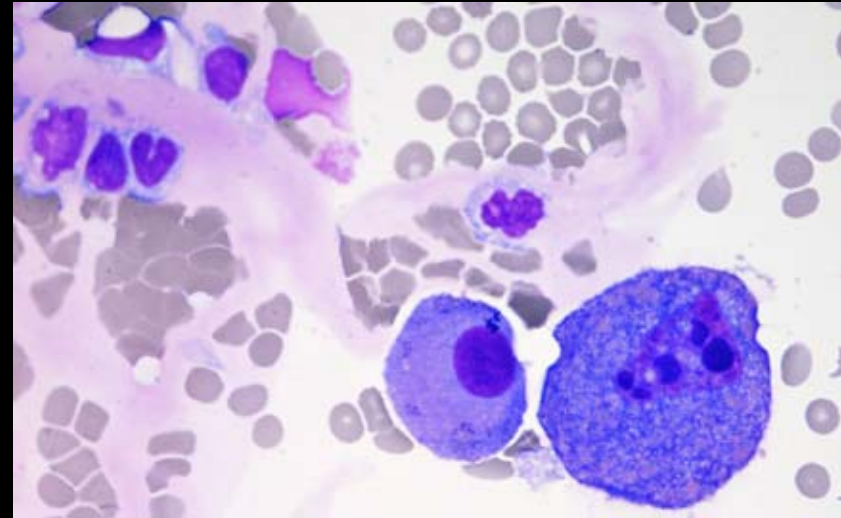
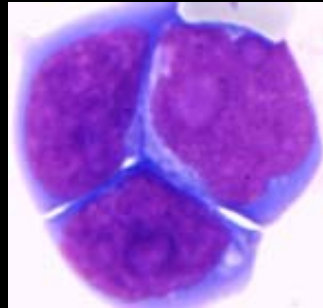
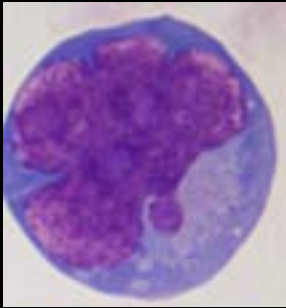
Wichtig für optimale Präparate:

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

sonst.....



5. Malignitätskriterien



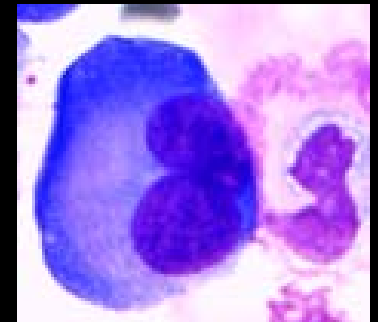
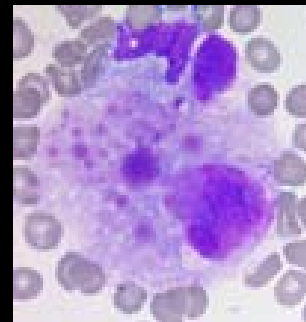
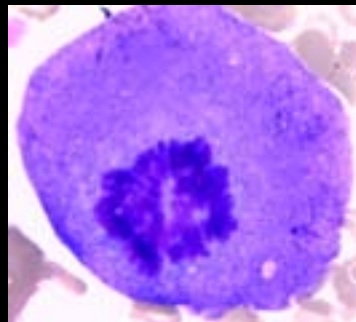
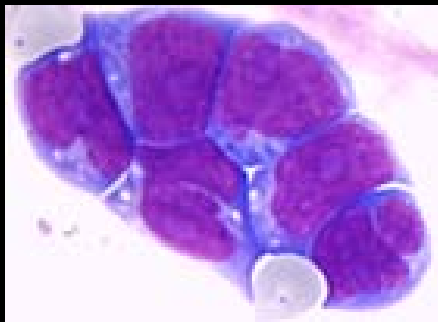
Kernatypien

Nukleoli

Zellgröße ↑

Kern-Zytoplasma

Relation ↑



Zellverbände

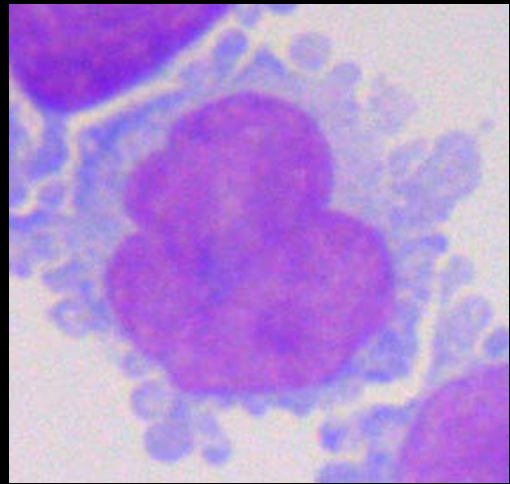
Mitosen

Zelluntergänge

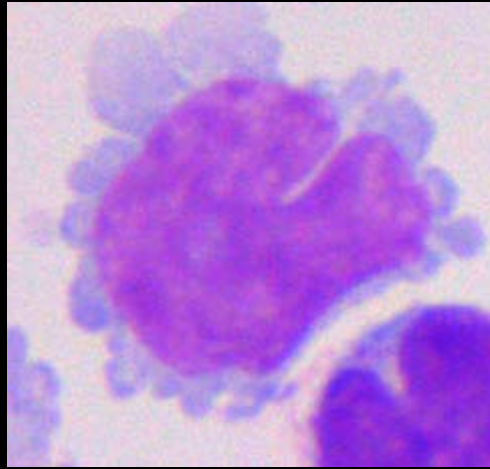
Zytoplasma
basophil

Abgrenzung neoplastischer gegen entzündliche Lymphozyten

Zellen

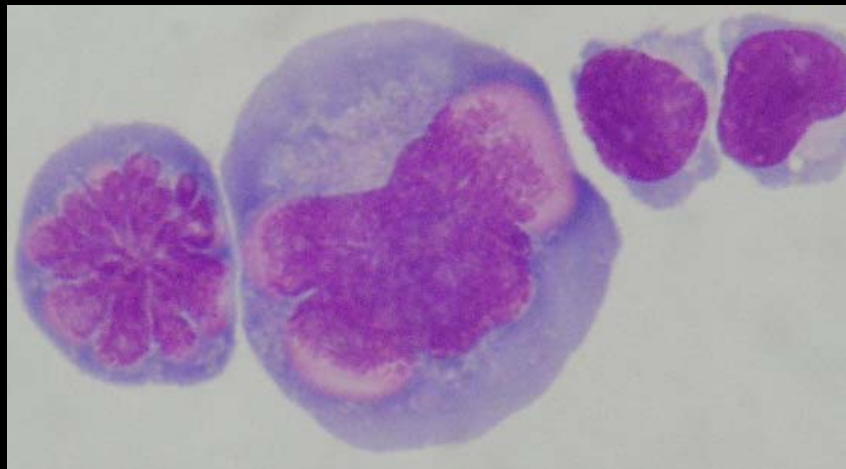


Form



Zytoplasmaausziehung

Kerne



relative Größe



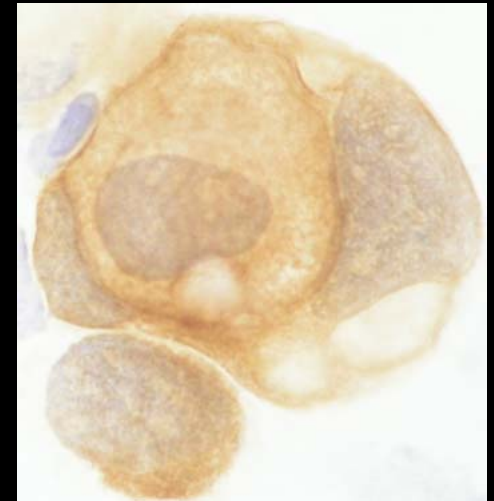
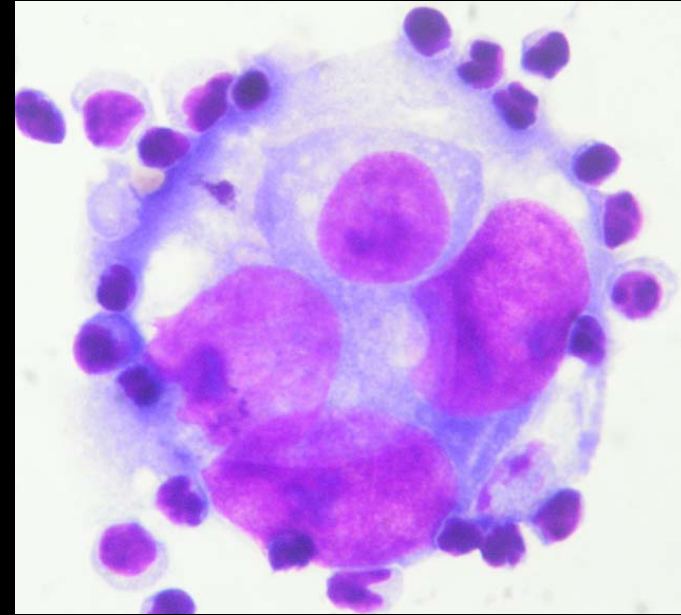
Kerbungen

MRT Diagnostik



T2

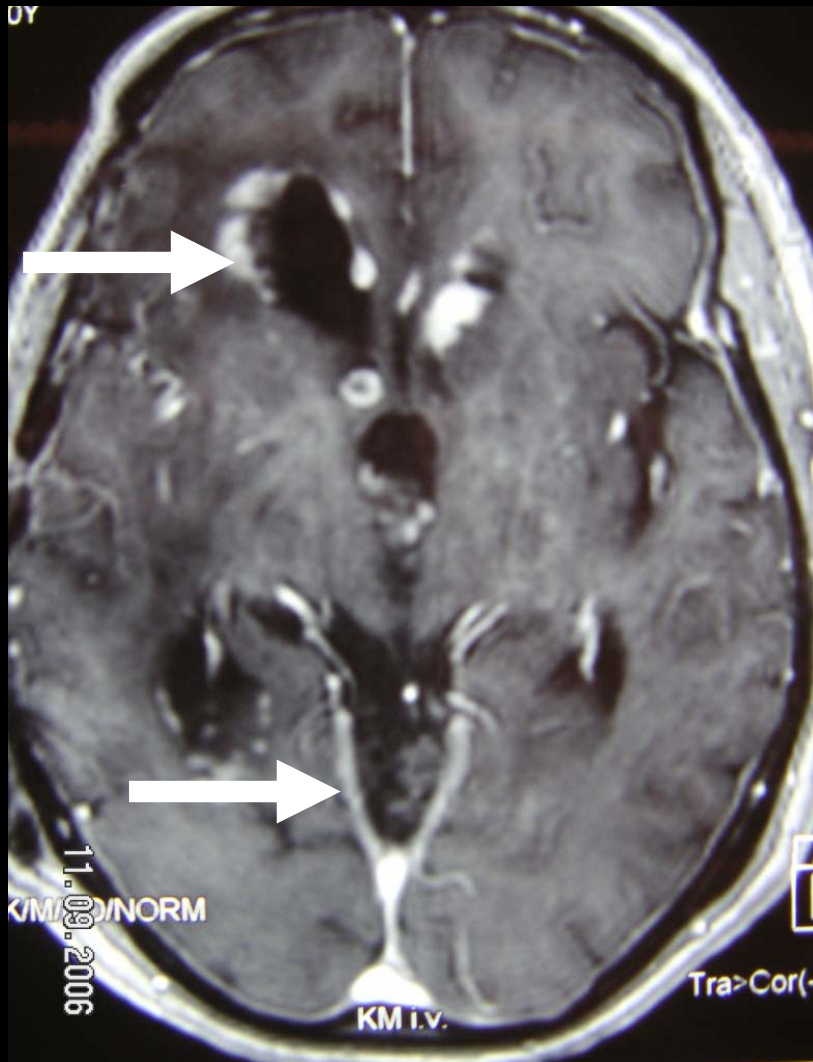
T1 + Gd



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

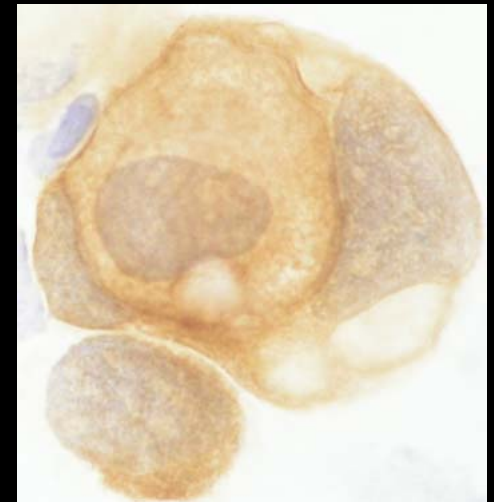
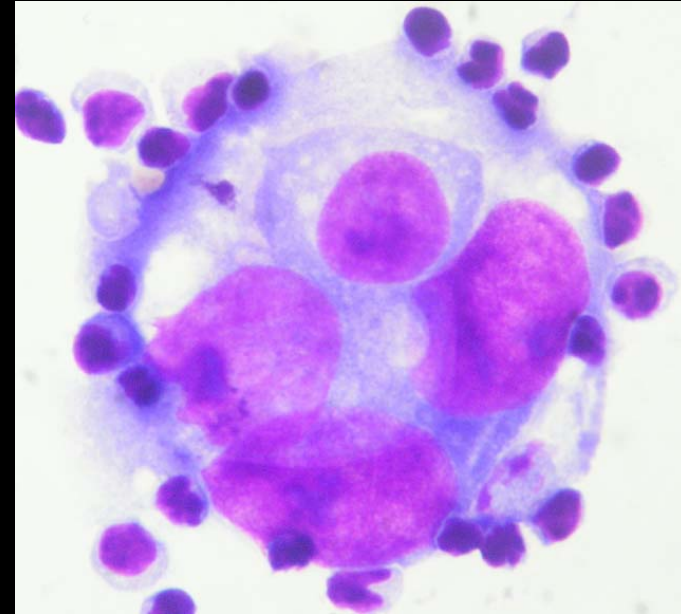
Chemo systemisch

Chemo intrathekal



T2

T1 + Gd



Liquor

Stellenwert der Bestrahlung

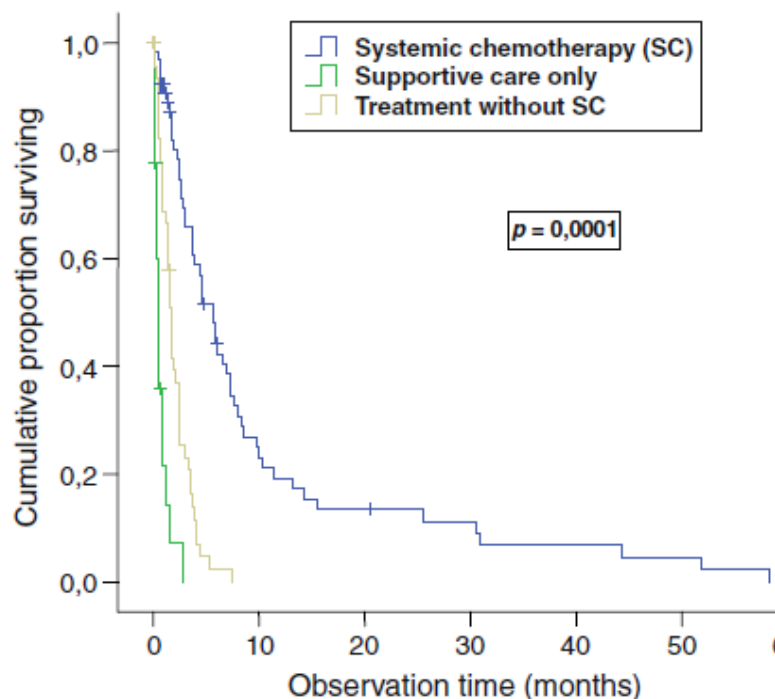
- Durch Ganzhirnbestrahlung Behandlung eines Großteils des Liquorraums
- Rascher Therapieeffekt!
- Zusätzliche Bestrahlung der gesamten Neuroaxe nebenwirkungsreich (Knochenmark!)
- Spinal deshalb nur Schwerpunktbestrahlung

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 ^{*a}, Mafalda Oliveira ^{*a}, Javier Cortes ^a, Gessami

Sanchez-Olle ^a, Patricia Gó

Saura ^a, Jose Pérez-García

Serena Di Cosimo ^a

	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

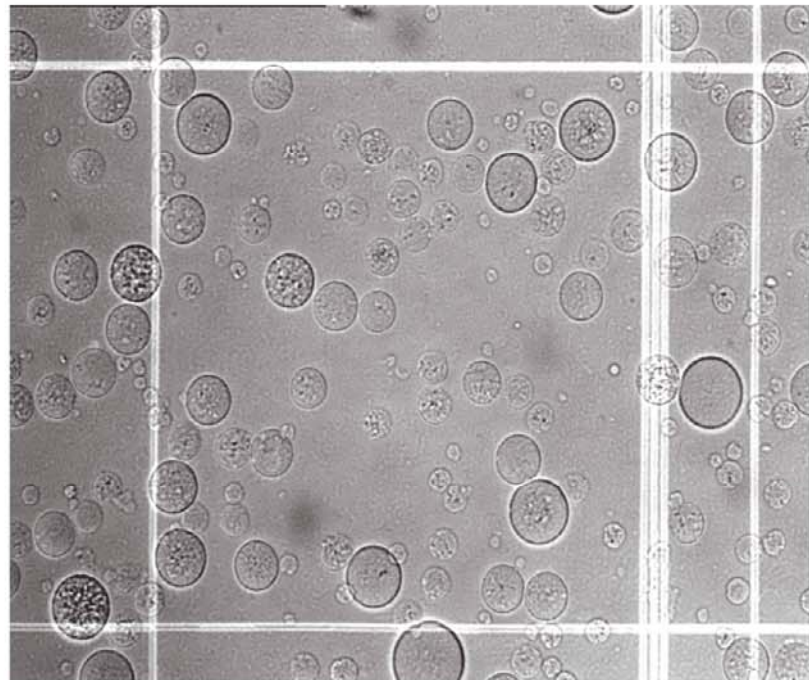
Meningeose bei Mamma-Ca;
Chemotherapie intraventrikulär (ivt)
vs. keine Liquortherapie (Ø ivt)

DepoCyte[®] – Partikel unter dem Lichtmikroskop

Suspension

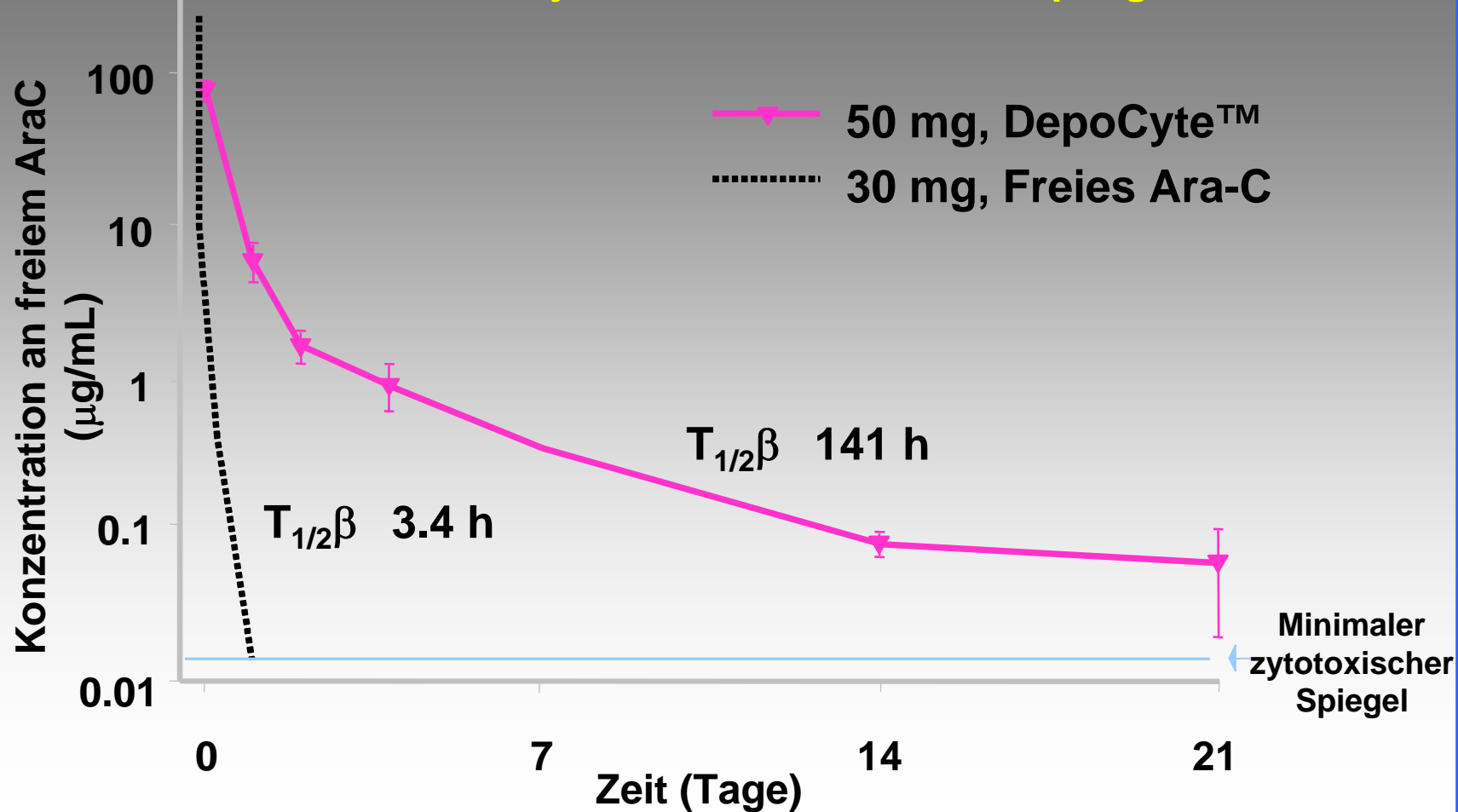


Mikroskop



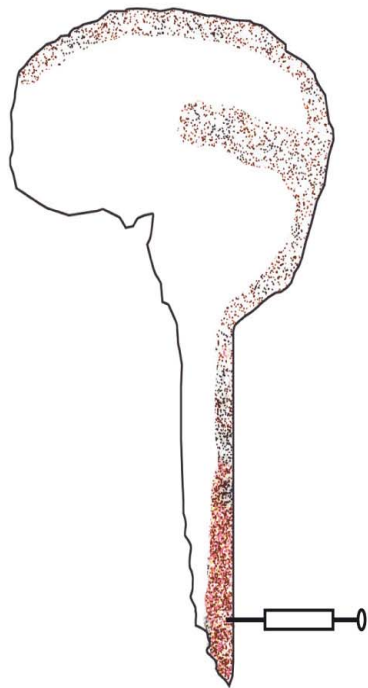
Pharmakokinetik von liposomalem AraC im Liquor - Konzentration an freiem Ara-C (Phase I Studie)

Ventrikuläre Injektion/Ventrikuläres Sampling

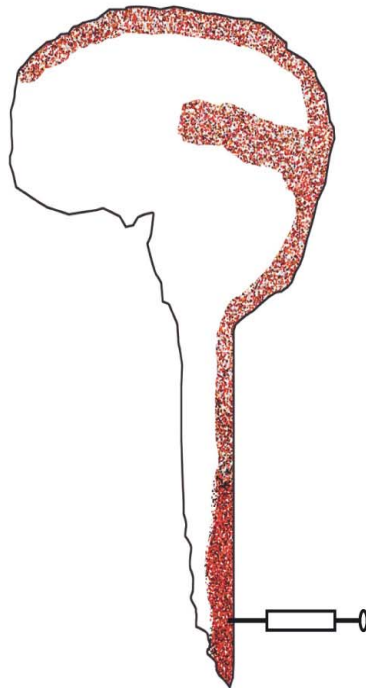


Gleichmäßige Verteilung im Liquorraum

Intralumbale Injektion

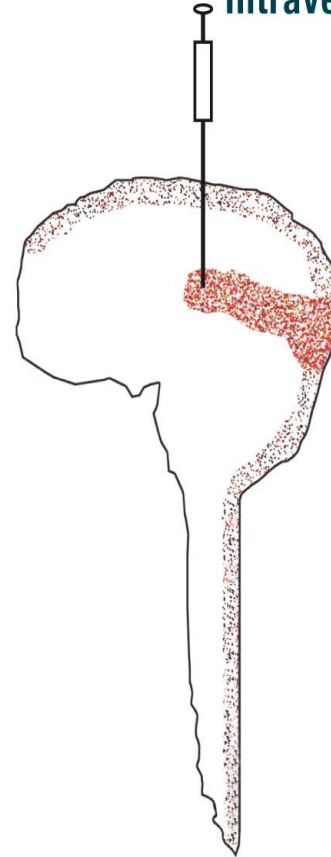


freies Cytarabin

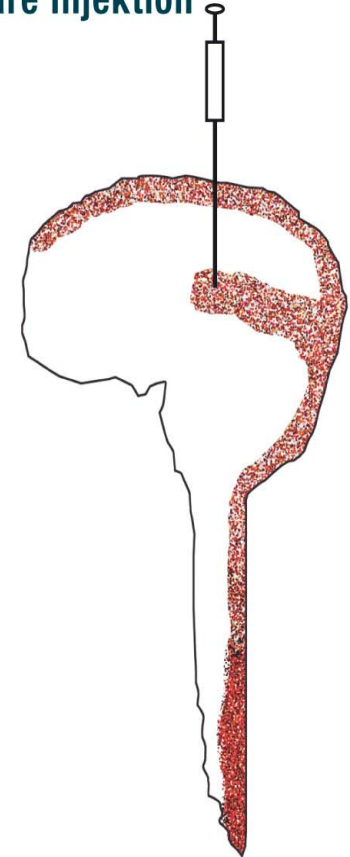


DepoCyte®

Intraventriculäre Injektion

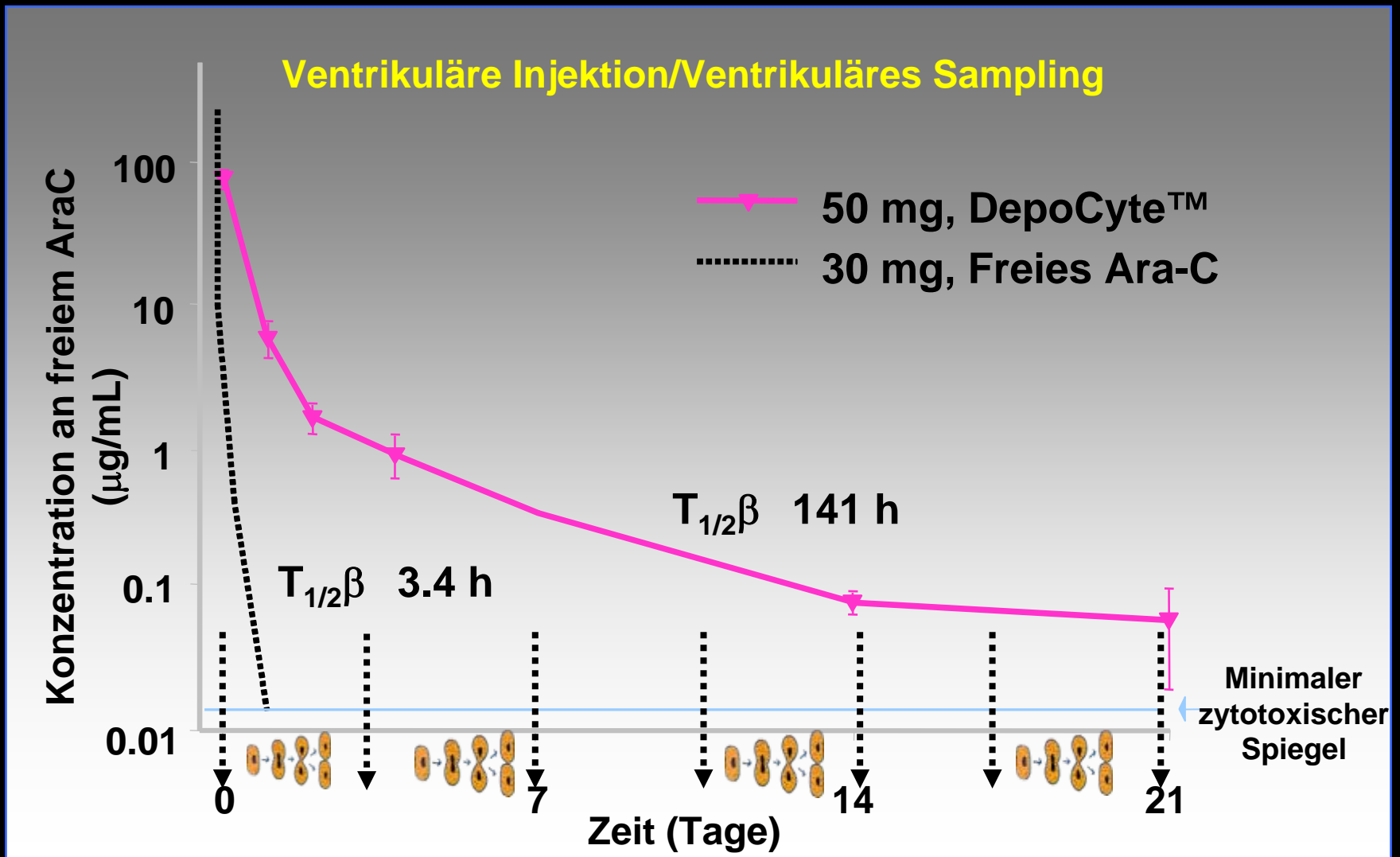


freies Cytarabin



DepoCyte®

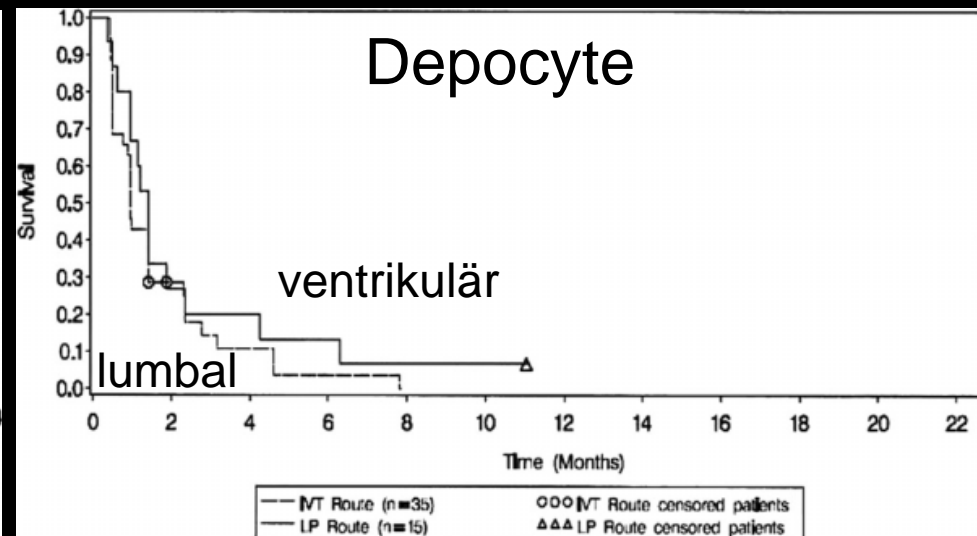
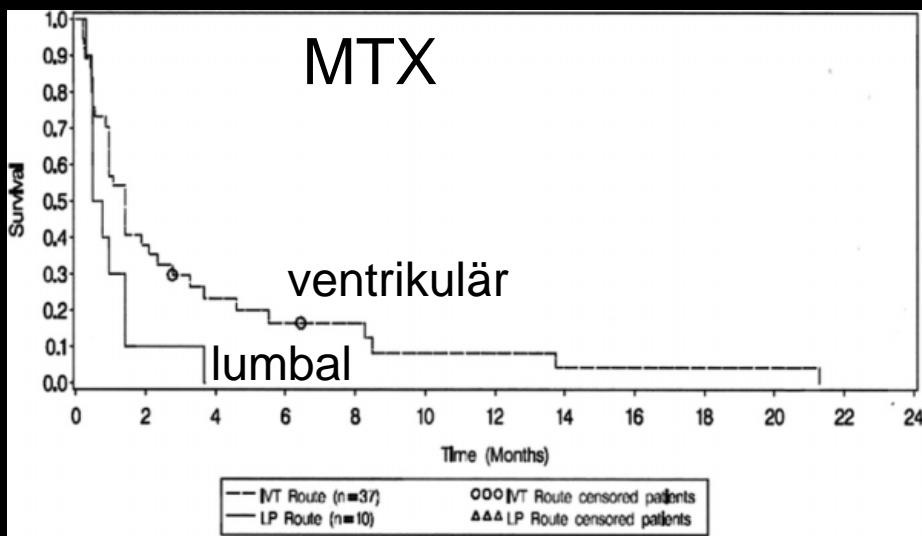
Warum soll Ara-C liposomal besser wirken als ungebunden?



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^{1,2}; Alixis Van Horn, RN³; Rebecca Fisher, MD⁴; and Marc C. Chamberlain, MD^{5,6}



DepoCyte[®] - Nebenwirkungen

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

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

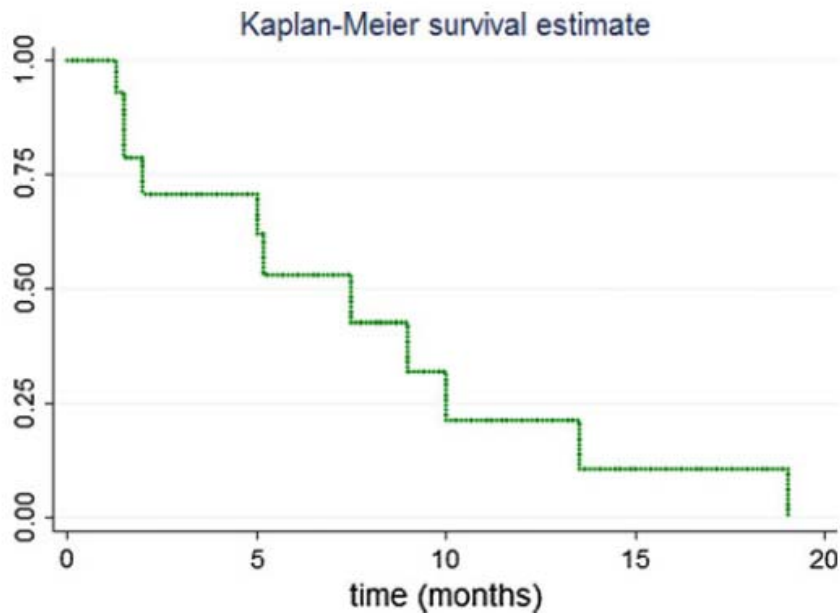


Fig. 3 Kaplan–Meier survival estimates for CNS progression-free survival

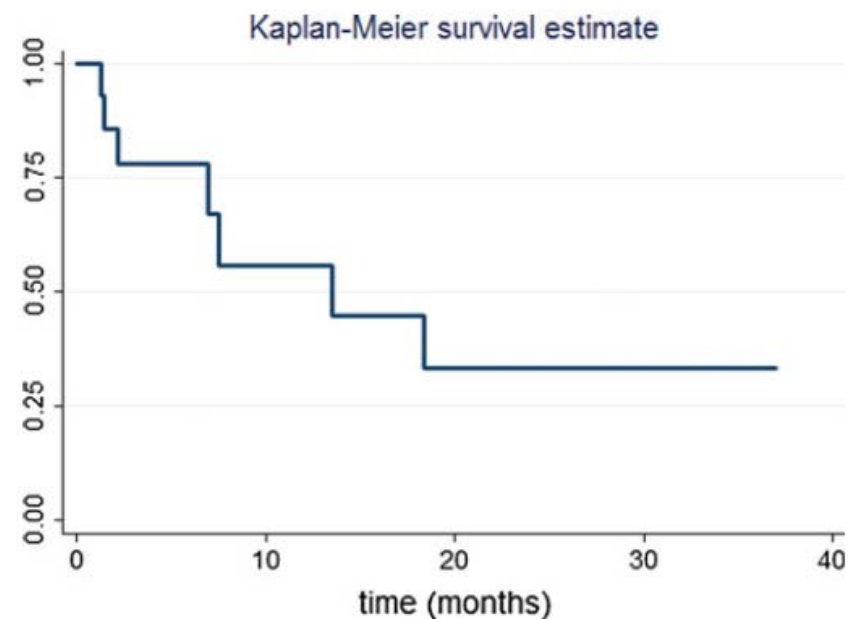


Fig. 2 Kaplan–Meier survival estimates for overall survival

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⁺⁺⁺

Temozolomid 100mg/m² Tag 1-5/7

Ara-C liposomal alle 2-4 Wochen

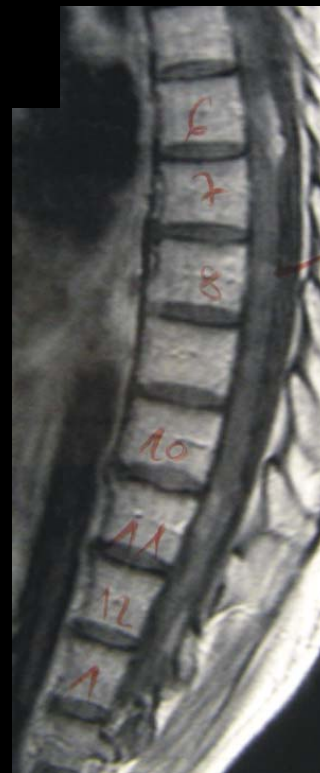
Gesamtüberleben 18 Monate



3/07



6/07



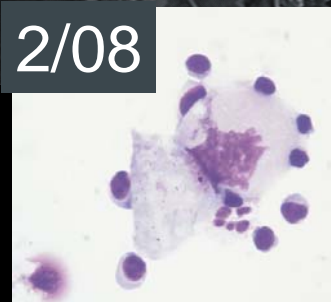
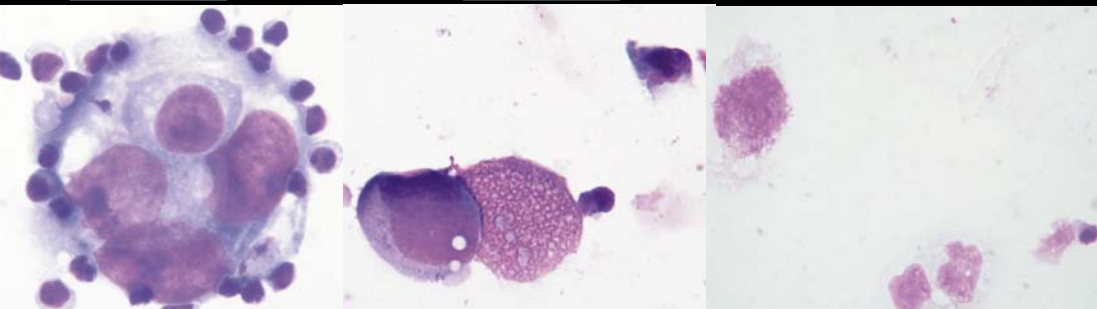
8/07



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

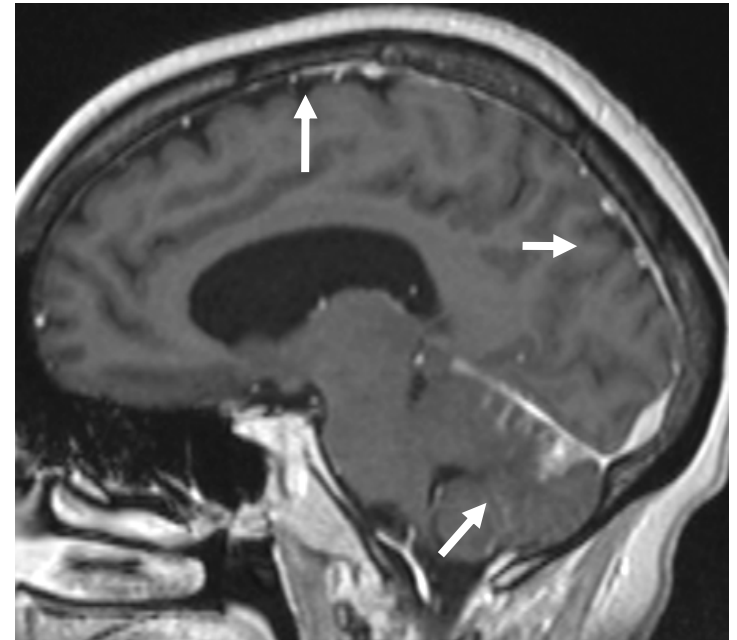
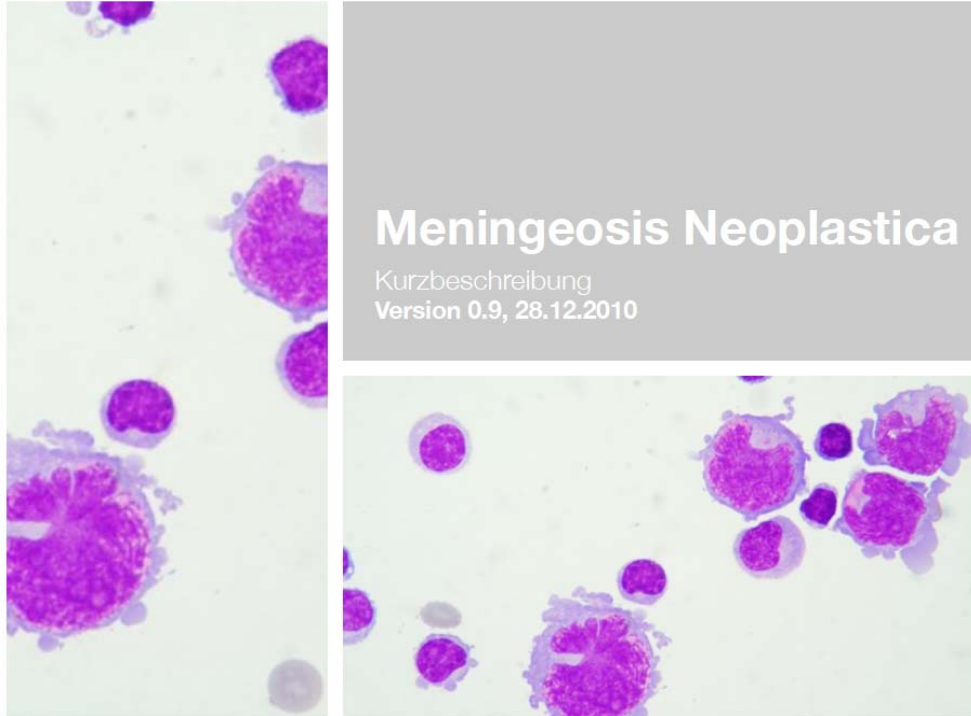
- Ist intrathekale Chemotherapie wirksam?
- Ist DepoCyt besser als freie Substanzen (Ara-C, MTX)?
- Ist Ansprechen gleich Überlebensvorteil?
- Stellenwert der systemischen Therapie?

Meningeose solider Tumoren

Studienlage schwierig

- Mamma-Ca HER2neu⁺:
DepoCyt® + Lapatinib einarmig
Lacacyt, geschlossen, mangelnde Rekrutierung
- Mamma-Ca HER2neu⁻:
Methotrexat (4g/m²), Ifosfamid (2 g/m²)
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

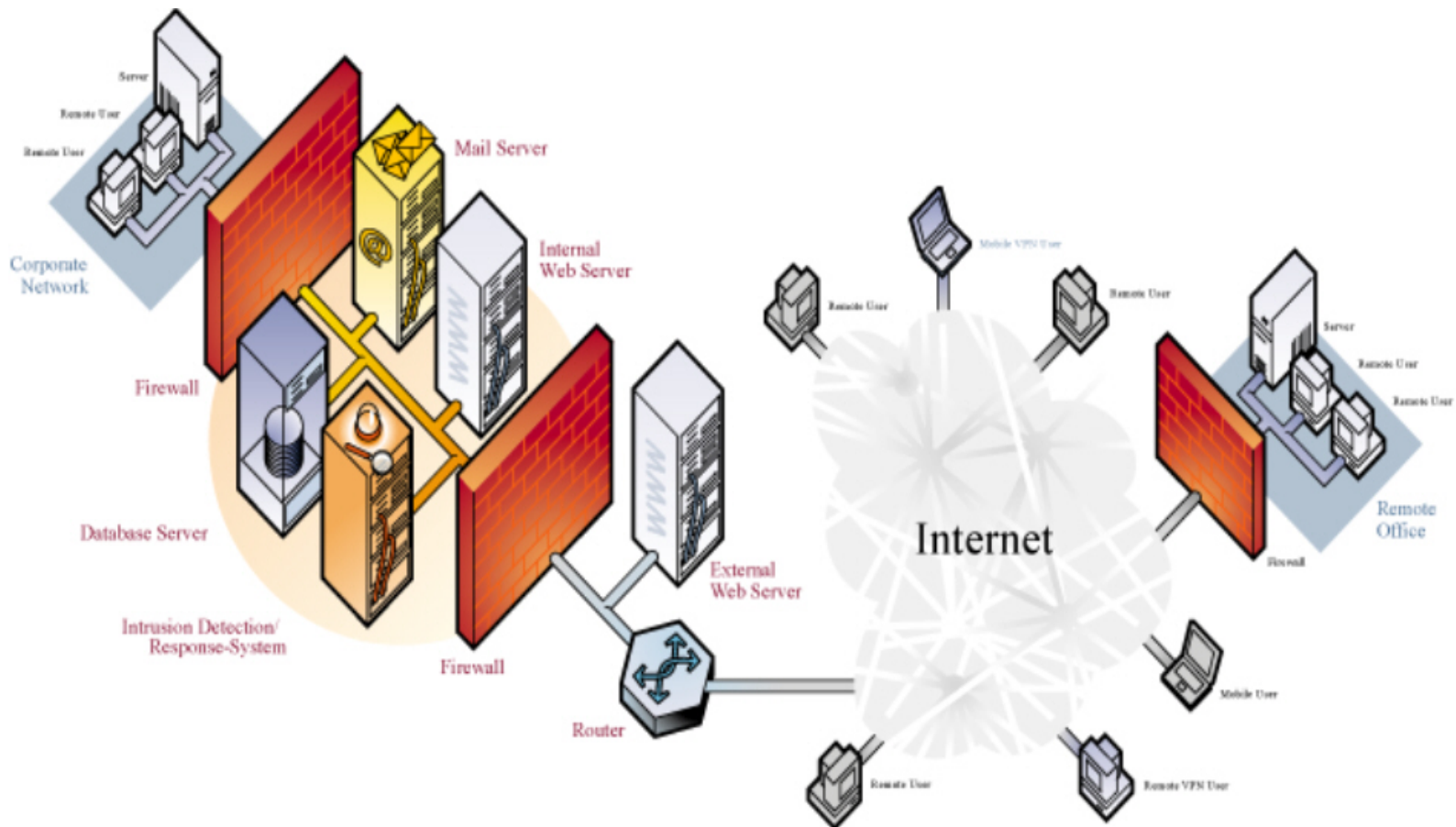


Anforderungen 1

- 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	Baseline visit	Baseline visit	Final documentation 1	Click to create new visit
Planned visits	01.07.13 "01.07.2013"	01.07.13 "Primary tumor"	01.07.13 "Systemic metastases"	01.07.13	
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

- DataCapture - 4.6.0.18 Catalogue (Meningeosis Register) - Mozilla Firefox

https://knp.interactive-systems.de/cgi-bin/WebObjects/KNPN-setup-DataCapture.woa/1/wo/iz2mbVYkeXozcth8It6btM_0MN/7.8.0#

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	
▶					Glioblastoma, GBM
▶		C71, C72			
▶			C71, C72		
▶				9442/3	
▶					Gliosarcoma, GSK
▶	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 >
- 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?

 T

TNM-Status:

Affix?

 N

 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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Systemische Metastasen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ZNS-Metastase	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Meningeose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<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 specify:	<input type="text"/>		

Dose reduction

Dose reduction by Reason:



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)

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