



Hirnmetastasen und systemische Therapie, Meningeosis carcinomatosa

Authors: Lisa Isbell
Submitted: 4. April 2015
Published: 4. April 2015
Keywords: brain metastasis, tyrosine kinase inhibitors, meningeosis carcinomatosa

JOSHA

josha.org

**Journal of Science,
Humanities and Arts**

JOSHA is a service that helps scholars, researchers, and students discover, use, and build upon a wide range of content



**KLINIK FÜR
— INNERE MEDIZIN I —**
Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation

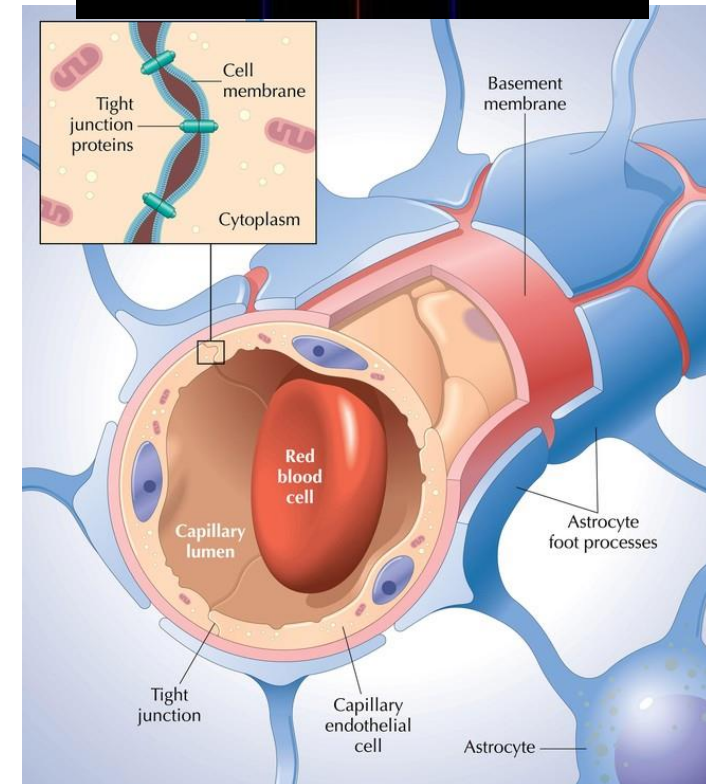
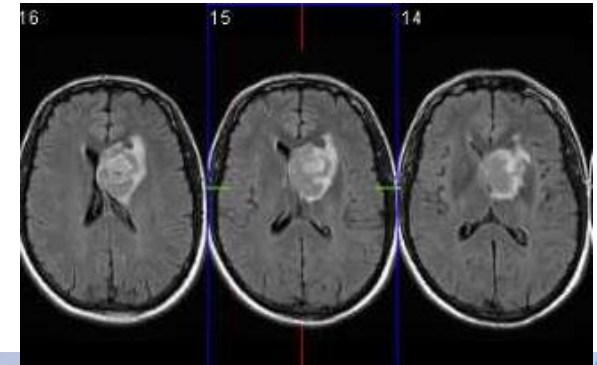
Hirnmetastasen und systemische Therapie Meningeosis Carcinomatosa

Dr. Lisa Isbell

Interdisziplinäres Tumorkolloquium 25.2.2015
Uniklinik Freiburg

Hirnmetastasen

- Metastasen > 50% aller intrakraniellen Tumoren bei Erwachsenen
 - Erhöhte Inzidenz aufgrund sensibler diagnostischer Techniken und verbesserter systemischer Therapie
- Primäres Therapievorgehen bei ZNS-Metastasen
Chirurgie, Strahlentherapie (WBRT, stereotaktische Strahlentherapie)
- Rolle der systemischen Therapie
Nicht klar definiert. Wenige prospektive Phase II,III Studien, heterogene Patientengruppe, verschiedene Tumorentitäten.
- ZNS-Erreichbarkeit der Chemotherapeutika
BBB durchlässig im Bereich der Metastasen?
Einige Substanzen mit besserer ZNS-Penetration



Blood-Brain-Barrier
Netter's Atlas of Human Physiology, modified by
Jim Perkins, RIT

Hirnmetastasen solider Tumore/systemische Therapie

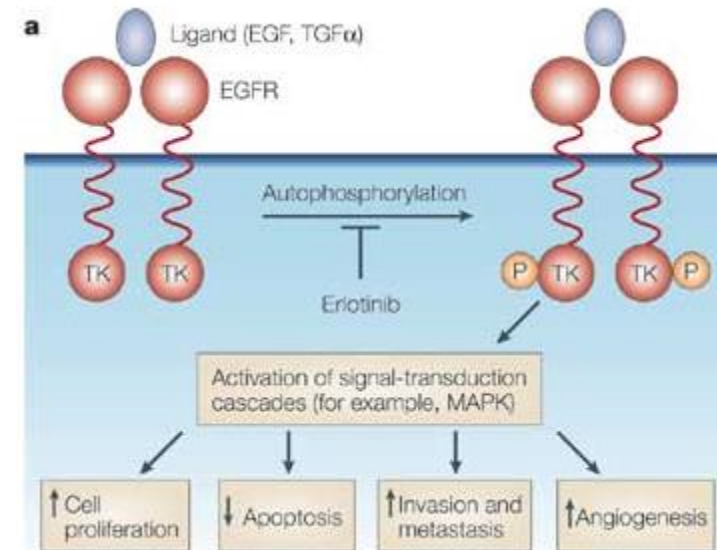
- Ebenso wichtig wie das Überwinden der Blut-Hirn-Schranke ist die Sensitivität des Tumors gegenüber der Chemotherapie
 - in chemosensiblen Tumoren (z.B. SCLC) vergleichbare Ansprechraten von ZNS-Metastasen und systemischer Manifestationen
 - in weniger chemosensiblen Tumoren (z.B. NSCLC) und bei Chemotherapie vorbehandelten Patienten nehmen Ansprechraten ab
- Interdisziplinäres Vorgehen über die Reihenfolge der Therapie: Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen und hoher systemischer Tumorlast können zunächst mit Chemotherapie behandelt werden
- Simultane Chemotherapie und Radiotherapie: keine Evidenz einer Verbesserung der Ansprechraten oder Überleben, erhöhte Toxizität
- Neue zielgerichtete Therapien mit erhöhter Aktivität im ZNS
 - EGFR-mutiertes und ALK-mutiertes NSCLC, HER2 positives Mammaca, BRAF-mutiertes Melanom
 - Wie ist hier die Kombination mit RT zu sehen?

Zielgerichtete Therapie: EGFR Inhibitoren

Wirksam im Management von ZNS-Metastasen von EGFR-mutierten NSCLC (Erlotinib, Gefitinib, Afatinib)

Fragen: Überwinden TKIs die Blut-Hirn-Schranke/ ausreichende Konzentration im ZNS?

- Dosis Eskalation¹
 - **Gefitinib** 250mg/d 500mg/d, 750mg/d, 1000mg/d, 1250mg/d (Leber tox, Somnolenz, EGFR Resistenz Mutation)
- Pulsatile Dosierung²
 - **Erlotinib (Tarceva)** 150mg oral daily, Pulse dose: 1500mg once weekly
- Umstellen von Gefitinib auf Erlotinib³
- Kombination mit RT⁴



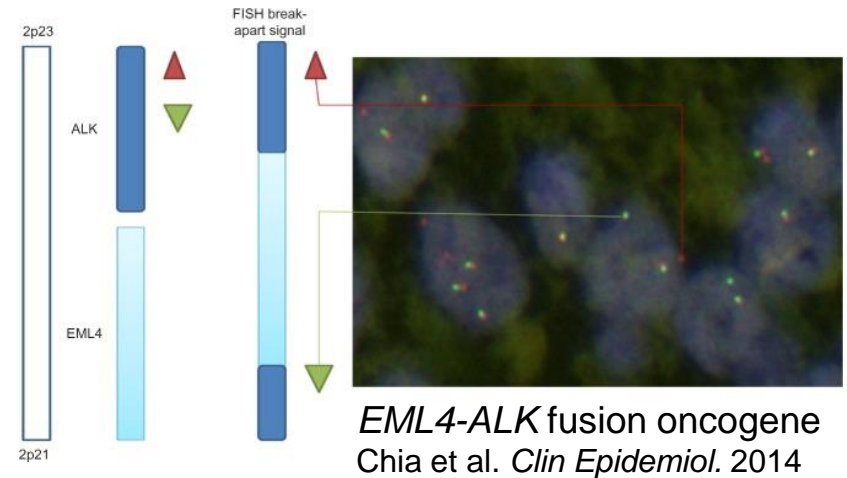
1. Jackmann et al. *J. Clin. Oncology* 2009
2. Grommes et al. *Neuro-Oncology* 2011
3. Katayama et al. *J Thorac Oncol* 2009
4. Welsh et al. *J. Clin. Oncol* 2013
5. Hoffknecht et al. *J Thorac Oncol* 2014

EGFR Inhibitoren: Studien

Studie	Design	Ansprechraten	Toxizität
Welsh et al. J. Clin. Oncol 2013 (prospektiv)	EGFR mutiert/nicht mutiert o. nicht bekannt NSCLC n = 40 n= 17 (9 mutiert/8 WT) Erlotinib plus concurrent WBRT	RR: 89% vs 63% DCR 93% OS: 19,1 vs 9,3 Monate	Rash 67%, Diarrhea 60%, Nausea 62%
Porta et al Eur. Respir. J. 2011 (retrospektiv)	EGFR mutiert/nicht mutiert o. nicht bekannt NSCLC n=69 n = 17 mutiert/52 unbekannt Erlotinib	RR 82,4% vs 0% (DCR 77%) PFS: 11,7 vs 5,8 Monate OS: 12,9 vs 3,1 Monate	Rash 53%, Diarrhea 25%
Park et al. Lung Cancer 2012 (prospektiv)	EGFR mutierte NSCLC N=28 Erlotinib or Gefitinb	RR: 83% PFS: 6,6 Monate OS: 15,9 Monate	Rash 43%, Diarrhea 14%. Nausea 3%
Grommes et al. Neuro-Oncology 2011 (retrospektiv)	EGFR mutierte NSCLC mit PD unter TKI Therapie n = 9 'Pulsatile' Erlotinib	RR: 67% DCR: 78% PFS: 2.7 Monate OS: 12 Monate	Rash, Diarrhea, Nausea

Crizotinib

- ALK-rearranged NSCLC (ca. 5% der NSCLC)

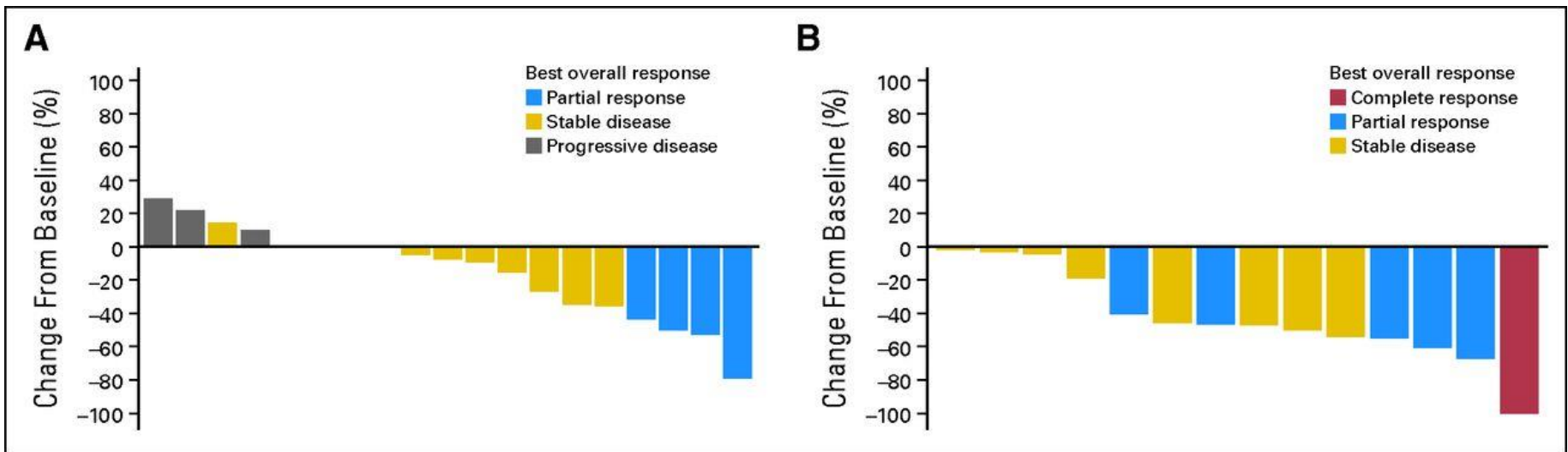


- Retrospektive Analyse von 888 ALK-rearranged NSCLC Patienten (behandelt mit Crizotinib in PROFILE 1005, 1007 Studie)
- Einschluss von Patienten mit asymptomatischen ZNS-Metastasen (mit RT vorbehandelt (19%) oder nicht behandelt (12%), insg. 31%) und Patienten ohne ZNS Metastasen (69%)
- Analyse von Disease Control Rate (DCR), median Time to Progression (TTP), Overall Response Rate (ORR)

Crizotinib

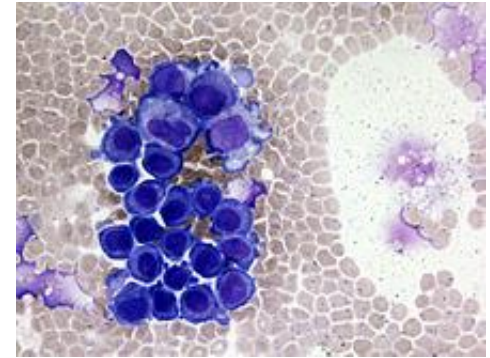
- Gute Kontrolle der ZNS-Metastasen in den ersten 12 Wochen der Therapie (65 % systemisch vs. 62% intrakraniell)
- Korrelation zwischen systemischen und intrakraniellem Ansprechen
- Neue ZNS-Metastasen und Progress der Hirnmetastasen unter Crizotinib Therapie (20% neue ZNS-Metastasen, 40% PD, hiervon 70% im ZNS)

Waterfall plots of best percentage change in intracranial target lesions for patients with \geq one intracranial target lesion at baseline with previously (A) untreated or (B) treated (RT) brain metastases.



Meningeosis Neoplastica

- Ausbreitung von Tumorzellen in den Meningen und Liquor
- Schlechte Prognose mit mittlerem Überleben 3-4 Monate
- **3 - 5 % aller soliden Tumoren**
 - Bronchialkarzinom (10-26%) > Mammakarzinom (12-15%) > Melanom (5-25%) > GI Tumoren (4% -14%) > CUP (1-7%)
 - 5-15% aller Lymphome und Leukämien
- **In Autopsieberichten:**
 - 4-25% aller soliden Tumoren
- Multimodales Therapievorgehen (systemische/i.th. Chemotherapie, RT, targeted therapy)



Ausstrich Liquor Zytospin:
BC-Zellen im Liquor

Risikofaktoren für ZNS-Befall

Lymphome/Leukämien	Solide Tumore
lymphoblastisches Lymphom/ALL Burkitt Lymphom (ZNS Prophylaxe etabliert)	Mamma-Ca: Lungenmetastasen, neg. Hormon-R Status, infiltratives duktales Ca, prä-Menopause HER-2 Überexpression ?
Aggressive Lymphome: LDH ↑, Albumin ↓, Alter < 60	NSCLC: Alter < 60J, Nicht-Plattenepithel Ca, Erhöhte Tumormarker
Befall: Hoden, Mamma, Knochenmark, > 2 Extranodal	Melanom: Befall Kopfhaut, Primärtumordicke, Ulzeration, Stadium
Stadium III/IV	

Chamberlain MC. *J Clin Oncol*. 2005
 Gleissner B, Chamberlain M. *J Neurooncol*. 2007
 Cheung CW, *Br.J.Haematol*. 2005
 Holte H (Nordic Lymphoma Group) *Ann Oncol* 2013

Slimane K, et al. *Ann Oncol* 2004
 Cori S, *Oncologist* 2007
 Ji Z, et al. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2014

Systemische/intrathekale Therapie

Grundsätzliche Fragen:

- Therapieziel kurativ vs. palliativ?
=> Lymphom / Leukämie vs. Solider Tumor
- Ist die Tumorspezifische Therapie grundsätzlich sinnvoll?
- Systemisch vs. lokal (i.th., intraventrikulär)

Good-Risk:

Guter AZ (Karnofsky-Index > 70)
Keine schweren neurologischen Defizite
Geringe systemische Tumorlast
Systemische Therapieoptionen
Kein Liquoraufstau

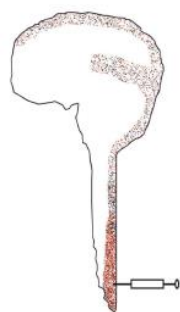
Bad-Risk:

Schlechter AZ (Karnofsky <70)
Schwere / multiple neurologische Defizite
Hohe systemische Tumorlast mit eingeschränkten Therapieoptionen
Liquoraufstau

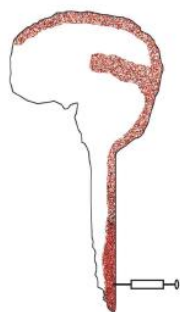
Meningeosis carcinomatosa: Intrathekale Therapieoptionen

	INDUKTION	KONSOLIDIERUNG	ERHALTUNG
Methotrexat	10-15 mg 2 x /w x 4w	10-15mg 1 x/w x 4w	10-15mg 1x/Monat
Liposomales AraC (DepoCyte)	50mg 2x /w x 8w	50mg 1x/Monat x 24 w	
Cytarabin	25-100mg 2 or 3 x/w x 4w	25-100mg 1 x/w x 4w	25-100mg 1x/Monat
Thiotepa	10mg 2 or 3 x/w x 4w	10mg 1 x/w x 4w	10mg 1x/Monat

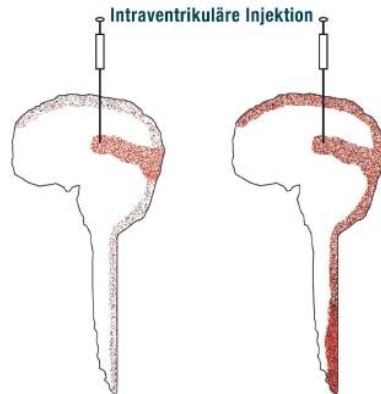
Intralumbale Injektion



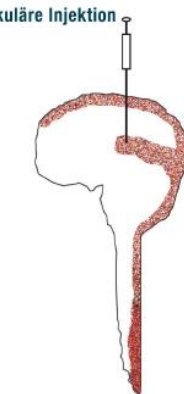
freies Cytarabin



Liposomales Cytarabin



freies Cytarabin



Liposomales Cytarabin

Randomisierte Studien:

- Vergleich MTX vs DepoCyte, kein signifikanter Unterschied in RR (26%) und OS (100 d)
- Überlebensvorteil i.th vs keine i.th. Therapie kontrovers

Bruno et al. Leptomeningeal Metastases. *Neuro-Oncology* 2012.
 Glantz MJ et al. *Clin Cancer Res* November 1999
 Shapiro et al. *J Clin Oncol.* 2006
 Boogerd et al. *Eur J Cancer.* 2004

Meningeosis carcinomatosa: Experimentelle i.th. Therapien

	INDUKTION	KONSOLIDIERUNG	MAINTENANCE
Topotecan	0,4 mg 2 x wk x 6 wk	0,4 mg 1 x wk x 6wk	0,4 mg twice monthly X 4 wk
Mafosfamide	20 mg 1-2 x wk until CSF remission	20 mg 1 x wk	20 mg Every 2-6 wk
Etoposide	0,5 mg/d for 5d every other week x 8 wk	0,5 mg/d for 5d Every other week X 4 wk	0,5 mg/d for 5d One monthly
Floxuridine	1mg/d continued for as long as possible		
Busulfan (Spartaject)	5-17 mg 2x wk X 2wk		

• Phase I/II Studien: Ansprechraten 26-40%
mit tolerierbarer Toxizität

1. Chamberlain MC, et al. Cancer 2006
2. Blaney SM, et al. J Clin Oncol. 2003
3. Groves MD, et al. Neuro Oncology 2008
4. Slavic I, et al. J Neurooncol. 2003
5. Nakagawa H, et al. Neurosurgery 2005
6. Gururangan S, et al. Clin.Canc Res. 2005

Experimentelle i.th. Therapien

Alpha-interferon

- RR 45% (10/22), reversible Arachnoiditis (16/22), chronic fatigue (20/22) (Phase II) ¹

Interleukin 2 in Melanom Patienten

- case reports²

Rituximab in Patienten mit B-NHL und PCNSL

- Maximal tolerierte Dosis 25mg 2x/Woche appliziert durch Ommaya-Reservoir bei einer Maximalzahl von 9 Dosen in Patienten mit NHL RR 60% (6/10) (Phase I)³.

Trastuzumab in Patienten mit Mammakarzinom

- case reports und kleine Studien zeigen geringe Tox und Ansprechen, laufende Phase 2 Studien ^{4,5}

1. Chamberlain MC, et al. Cancer 2002

2. Shonka NA, et al, J Clin Oncol 2014

3. Rubenstein JL, et al. J Clin Oncol. 2007

4. Laufman LR, Foprsthofer KF, Clin Breast Cancer. 2002

5. Mego M, et al. Elsevier The Breast. 2011 (case report)

Zusammenfassung

• Multidisziplinäres Therapievorgehen

- Individualisierter und Tumor-adaptierter Einsatz der systemischen Chemotherapie
- Systemische/intrathekale Chemotherapie = Therapie der Wahl bei Meningeosis leukaemica und Therapieoption bei Meningeosis neoplastica solider Tumoren
 - Kontroverse Datenlage zu *signifikantem* Überlebensvorteil durch intrathekale Chemotherapie, aber möglicherweise Symptomkontrolle
- Strahlentherapie möglicherweise strahlensensibilisierende Wirkung in Kombination mit TKIs bei ZNS-Metastasen (BBB?)
- Zur Verbesserung der systemischen/intrathekalen Therapieoptionen sind weitere Studien notwendig