

Intratekalna aplikacija trastuzumaba in rituksimaba

S. Rožman, S. Borštnar in B. Jezeršek Novaković

POVZETEK

Neoplastični meningitis je resen zaplet maligne bolezni. Kljub majhni incidenci njegova pogostost narašča, domnevno zaradi daljšega preživetja bolnikov in izboljšane diagnostike. Neoplastični meningitis se zdravi s sistemsko in intratekalno kemoterapijo ter z obsevanjem osrednjega živčevja. Trastuzumab in rituksimab sta monoklonski protitelesi, ki sta ob intravenskih aplikacijah pomembno izboljšali preživetje bolnikov z rakom dojke in Nehodgkinovim limfomom. Manj sta učinkoviti pri zdravljenju neoplastičnega meningitisa, saj zaradi velikosti ne prehajata krvno-možganske pregrade. Novejše raziskave preučujejo tudi možnost intratekalne aplikacije monoklonskih protiteles.

UVOD

Neoplastični meningitis (NM) nastane z invazijo in proliferacijo malignih celic na ovojnica osrednjega živčevja (OŽ), kjer povzročajo multifokalne in diseminirane infiltracije (1). Gre za resen zaplet, ki se najpogosteje pojavi ob že razširjeni maligni bolezni, lahko pa tudi kot edina lokalizacija zasevkov. Kadar infiltracijo povzročijo maligne celice solidnega tumorja, zaplet imenujemo leptomeningealna karcinomatosa (LK), kadar je vzrok hematološki rak, pa limfomatozni oz. levkemični meningitis.

LK je najpogostejša pri raku dojke, drobnoceličnem pljučnem raku in malignem melanomu. Incidenca je majhna, saj se pojavi pri približno 5 % bolnikov z rakom (2). Limfomatozni meningitis (LM) je najpogostejši pri agresivnih podvrstah limfomov (3). Pri najpogostejši obliki agresivnega limfoma, difuznem velikoceličnem limfomu B, je incidenca približno 5-odstotna. Predpostavlja se, da incidenca NM narašča zaradi boljšega sistema nadzora bolezni, daljšega preživetja bolnikov in napredka v slikovni in citopatološki diagnostiki (2, 3).

Preživetje pri NM je po navadi nekaj tednov brez zdravljenja in 3 do 6 mesecev s standardnim zdravljenjem (1, 3). To vključuje sistemsko zdravljenje, intratekalno (IT) kemoterapijo, v nekaterih primerih tudi obsevanje.

Takšen pristop daje slabe odgovore na zdravljenje. Prva ovira je krvno-možganska pregrada (KMP), ki je za večino zdravilnih učinkovin zaradi njihove velikosti ali premajhne lipofilnosti slabo prepustna (4). Druga ovira so neželeni učinki, povezani z velikimi odmerki intravensko apliciranih protitumorskih zdravil, ki so potrebni za zagotovitev terapevtsko učinkovite koncentracije v OŽ. Obe težavi rešujemo z IT-aplikacijo protitumorskih zdravil. Novejše raziskave pa preučujejo tudi možnost IT-aplikacije monoklonskih protiteles (MAB).

MAB so protitumorska zdravila, razvita s tehnologijo rekombinantne DNA (5). Imajo strukturo imunoglobulinov G1, prek variabilnega dela ciljajo tarče, ki so izražene na površini celic. Zaradi njihove velikosti (~ 150 kDa), polarnosti in gastrointestinalne razgradnje jih ne moremo aplicirati peroralno. Od registriranih MAB v letu 2010 se večina aplicira intravensko, sedem subkutano in eno intramuskularno (6). Razvijajo MAB za pulmonalno aplikacijo pri tarčnem zdravljenju raka pljuča.

V nadaljevanju sledi predstavitev raziskav na področju IT-aplikacij dveh MAB, trastuzumaba in rituksimaba.

TRASTUZUMAB

Trastuzumab je humanizirano MAB, ki je usmerjeno proti receptorjem humanega epidermalnega rastnega dejavnika 2 (HER2). Uporablja se za zdravljenje bolnikov s čezmerno izraženim receptorjem in/ali pomnoženim genom HER2 na rakavi celici, in sicer v dopolnilnem zdravljenju raka dojke in v zdravljenju metastatskega raka dojke in želodca (7). Učinkovit je pri sistemskem nadzoru bolezni, manj pa pri preprečevanju in zdravljenju možganskih zasevkov. Incidenca simptomatskih možganskih zasevkov pri vseh bolnicah z metastatskim rakom dojke je 10- do 16-odstotna (8). LK je manj pogosta, zanjo zboli okoli 5 % vseh bolnic z rakom dojke (9). Incidenca možganskih zasevkov, vključno z LK, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke HER2+, ki so se zdravile s trastuzumabom, je večja, in sicer 25- do 50-odstotna (10). Tudi metaanaliza raziskav dopolnilnega zdravljenja raka dojke HER2+ samo s kemoterapijo ali v kombinaciji s trastuzumabom je pokazala večjo incidenco zasevkov v OŽ pri bolnicah, ki so prejemale trastuzumab (11). Ta razlika verjetno ni le posledica drugačne, agresivnejše biološke narave rakavih celic HER2+, ampak tudi dobrega učinka trastuzumaba na zasevke zunaj OŽ (kar podaljša življenje bolnikom, ki bi sicer umrli pred razvojem možganskih zasevkov) in minimalnega prehajanja trastuzumaba skozi KMP. Koncentracija trastuzumaba v cerebrospinalni tekočini (CST) po sistemski aplikaciji je približno 300-krat manjša kot serumska koncentracija (12). Dejstvo je, da je pri bolnicah z metastatskim rakom dojke HER2+ večje tveganje, da se bodo pojavili možganski zasevki, vključno z LK, kot pri bolnicah z rakom HER2-. Preživetje bolnic z zasevki v OŽ je kratko. Pri nezdravljenih bolnicah je srednje preživetje 1 mesec, pri zdravljenih s kortikosteroidi 2 meseca, z obsevanjem pa 4 do 6 mesecev (11).

V tabeli 1 so povzetki poročil, ki so preizkušala IT-aplikacijo trastuzumaba pri zdravljenju HER2+ LK pri 9 bolnicah in v 1 prospektivni klinični raziskavi. Za bolnike je bila IT-aplikacija trastuzumaba rešilno zdravljenje po neuspehu nevrokirurgije, radioterapije ter IT-kemoterapije in/ali sistemske kemoterapije. Večina bolnikov je bila sočasno zdravljena s sistemsko kemoterapijo, 4 bolniki so prejeli tudi IT-kemoterapijo.

IT-aplikacije trastuzumaba						
Referenca	Število bolnikov	Odmerek (v mg)	Število aplikacij	Druga IT-zdravila	Sistem-ska kemo-terapija	Preži-vetje po prvi IT-aplika-ciji
Stemmler in sod. (2008) (13)	1	20	4	meto-treksat	da	39 dni
Laufman in sod. (2001) (14)	1	5–20	4	meto-treksat, tiotepa	da	66 dni
Colozza in sod. (2009) (15)	1	12,5	23	/	da	> 72 mese- cev
Stemmler in sod. (2006) (16)	1	5–20	4	/	da	> 11 mese- cev
Ferrario in sod. (2009) (17)	1	20–50	29	meto-treksat, tiotepa	da	> 2 leti
Mir in sod. (2008) (18)	1	20–100	6	/	ne	5 mese- cev
Platini in sod. (2006) (19)	1	20–25	46	predni-zon, tiotepa	da	> 21 mese- cev
Shojima in sod. (2008) (20)	1	25	6	/	ne	> 6 tednov
Oliviera in sod. (2001) (21)	1	25	67	predni-zolon	da	27 mese- cev
Allison in sod. (2009) (22)	16	20–60	4	/	ne	4 tedne do več kot 14 tednov

Tabela 1. Primeri IT-aplikacij trastuzumaba.

Odmerki IT-apliciranega trastuzumaba so bili 5 do 100 mg, aplikacija se je ponovila na 3 dni do 3 tedne. Najpogosteje uporabljeni protokol je bil 20 do 30 mg trastuzumaba enkrat na teden. Vse odmerke, vključno z največjim, so bolniki dobro prenašali.

Klinično izboljšanje simptomov je bilo ugotovljeno pri 8 izmed 9 bolnikov. Pokazalo se je kot ublažitev parapareze, glavobola, ataksije, inkontinence in motenj vida (13, 15–21). Pri 2 bolnikih je bila odsotnost zasevkov potrjena z magne-tono resonančnim slikanjem (17, 20). Preživetje bolnikov je bilo od 39 dni do več kot 72 mesecev, 6 bolnikov pa je po prvi IT-aplikaciji trastuzumaba preživel najmanj 5 mesecev. Vzrok smrti 1 bolnika po 39 dneh je bilo sistemsko napredovanje bolezni, pri enem pa meningitis, povzročen z listerijo (13, 21). V 2 primerih je bila učinkovitost povezana z odmerkom,

saj so večji odmerki dajali boljši odgovor na zdravljenje (17, 18).

Pri 2 bolnikih so določali koncentracije trastuzumaba v CST (13, 16). Serumske koncentracije trastuzumaba (34274 in 82303 ng/mL) so bile približno 10-krat večje kot koncentracije trastuzumaba v CST (3460 in 6425 ng/mL). Največja odmerka IT-trastuzumaba sta bila pri obeh bolnikih 20 mg, tako da bi bilo smiselno razmisliti o farmakokinetični študiji z večjimi odmerki.

Učinkovitost IT-trastuzumaba so dokazali tudi Allison in sodelavci. Od 16 vključenih bolnikov so imeli 4 bolniki metastatskega raka dojke, drugi pa glioblastom in meduloblastom (22). Na zdravljenje LK je odgovorilo 10 bolnikov (60 %), tudi dva z rakom dojke. Preživetje je bilo od 4 do več kot 14 tednov.

RITUKSIMAB

Rituksimab je himerno MAB, ki se uporablja za sistemsko zdravljenje CD20-pozitivnih (CD20+) Nehodgkinovih limfomov (NHL) – predvsem difuznega velikoceličnega limfoma B in folikularnega limfoma – pa tudi za zdravljenje kronične limfatične levkemije in revmatoidnega artritisa (23). Enako kot druga MAB zaradi svoje velikosti ne prehaja prek KMP. Zato so koncentracije rituksimaba v CST po sistemski aplikaciji približno tisočkrat manjše od serumskih (24).

Limfomatozni meningitis se pogosteje pojavlja pri nekaterih agresivnih tipih limfomov, in sicer pri Burkittovem limfomu, z virusom HIV povezanim limfomom in limfoblastnem limfomu (3). Bolniki, katerih zmogljivost je slaba (stanje zmogljivosti po Karnovskem < 60 %), in tisti, pri katerih predvidenega zdravljenja zaradi spremljajočih bolezni ali zapletov ne končamo, so še posebno ogroženi za pojav LM. Večino NHL v OŽ (na možganskih ovojnica in v parenhimu) predstavljajo B-celične neoplazme CD20+ (24).

V tabeli 2 so povzetki raziskav, v katerih so preizkušali IT-aplikacijo rituksimaba za zdravljenje CD20+ LM pri 8 bolnikih, v skupini 6 bolnikov ter v 2 propektivnih kliničnih raziskavah. Bolniki so imeli heterogene oblike limfoidnih neoplazem B, kot so difuzni velikocelični limfom B, limfom plaščnih celic, primarni limfom OŽ in akutna limfoblastna levkemija B. Odmerki IT-apliciranega rituksimaba so bili 10- do 50 mg. Zdravljenje se je navadno začelo z 10 mg, nato pa so odmerek povečevali do kliničnega odgovora ali resnih neželenih učinkov. Največ bolnikov je prejelo IT-rituksimab enkrat ali dvakrat na teden. Neželeni učinki, povezani z IT-aplikacijo, so se navadno pojavili pri 40 mg ali večjih odmerkih. Bili so prehodne narave in so ob podpornem zdravljenju izzveneli.

Pri vseh 8 bolnikih so izginotje tumorskih celic iz CST po zdravljenju z IT-rituksimabom potrdili s citološkimi metodami (25–32). Pri 5 bolnikih je sledilo še klinično izboljšanje simptomatike. Preživetje bolnikov je bilo od 4 mesecev do več kot 3,5 leta. Pri 1 bolniku je ob zdravljenju prišlo do napredovanja limfoma v OŽ (27). Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem, so bili nevrološka bolečina, glavobol, krči in bolečine v križu, z IT-aplikacijo povezane reakcije pa so bile slabost, hipotenzija in dezorientiranost.

Schulz in sodelavci so izginotje malignih celic iz CST histološko potrdili pri 3 bolnikih, pri enem je bila dokazana popolna remisija leptomeningealne bolezni (33). En bolnik je imel

IT-aplikacije rituksimaba						
Referenca	Število bolnikov	Odmerek (v mg)	Število aplikacij	Druga IT-zdravila	Sistemsko zdravljenje	Preživetje po prvi IT-aplikaciji
Villela in sod. (2008) (25)	1	25	5	/	da	> 25 mesecev
Antonini in sod. (2007) (26)	1	10–40	8	/	da	> 7 mesecev
Van de Glind in sod. (2007) (27)	1	40	12	metotreksat, citarabin, prednizon	da	> 16 mesecev
Pels in sod. (2002) (28)	1	10–40	4	/	ne	4 mesece
Liu in sod. (2008) (29)	1	20–30	6	/	ne	> 3,5 leta
Akyuz in sod. (2007) (30)	1	10–35	4	/	ne	> 15 mesecev
Hong in sod. (2009) (31)	1	20	4	/	da	> 28 mesecev
Takami in sod. (2006) (32)	1	10–50	4	/	ne	> 5 mesecev
Schulz in sod. (2004) (33)	6	10–40	4–10	/	da	2–14 mesecev
Jaime-Perez in sod. (2008) (34)	7	10	4	/	da	7 do več kot 24 mesecev
Rubenstein in sod. (2007) (35)	10	10–50	1–9	/	ne	1,1 tedna do več kot 134 tednov

Tabela 2. Primeri IT-aplikacij rituksimaba.

krajši odgovor na zdravljenje, pri dveh je bolezen napredovala. Celokupno preživetje je bilo od 2 do 14 mesecev. Jaime-Perez in sodelavci so v raziskavo vključili 7 pediatričnih bolnikov z akutno limfoblastno levkemijo B (34). Od tega je 5 bolnikov ostalo v popolni remisiji 24 mesecev po prvi IT-aplikaciji rituksimaba. Od 13 bolnikov v omenjenih raziskavah je pri enem prišlo do nevroloških zapletov (parapareza in napad panike), ki so jih povezovali z velikim bremenom limfoma in hitrim razpadom tumorja. Pri enem pa je prišlo do mrzlice in

navzeje ob IT-aplikaciji 40 mg rituksimaba.

Rubenstein in sodelavci so v raziskavi faze I ugotavljali varnost, farmakokinetiko in klinično učinkovitost IT-rituksimaba (35). Vključenih je bilo 10 bolnikov s primarnim ali sekundarnim limfomom OŽ. Pri 4 bolnikih je bil dokazan popoln odgovor na zdravljenje, pri 6 bolnikih pa citološki odgovor. Ta je trajal največ 9 mesecev, preživetje pa je bilo od 1,1 tedna do več kot 134 tednov. Dva bolnika, ki sta prejela 50 mg odmerke, sta imela neželene učinke, kot so hipertenzija, navzeja, bruhanje, dvojni vid, bolečina v prsih in tahipneja. Farmakokinetična analiza je pokazala, da je bila koncentracija rituksimaba v CST po IT-aplikaciji primerljiva s serumsko koncentracijo po intravenski aplikaciji standardnih odmerkov rituksimaba. Precej krajši pa je bil razpolovni čas zdravila: 35 ur pri 25 mg IT-odmerku v primerjavi z 22 dnevi pri intravenskem odmerjanju 375 mg/m².

Pri 2 bolnikih in v raziskavi Rubensteina in sodelavcev so ugotovili, da se na zdravljenje z IT-rituksimabom dobro odzivajo maligne celice v CST, manj pa je učinkovito zdravljenje neoplastičnih sprememb v možganovini (31, 32, 35). V zadnjem primeru bi lahko rezultate zdravljenja izboljšali s sočasno IT-aplikacijo rituksimaba z avtolognim serumom. Ta naj bi bil potreben za indukcijo mehanizmov od komplementa odvisne citotoksičnosti in od protiteles odvisne celične citotoksičnosti, medtem ko je za protitumorsko delovanje rituksimaba na celice v CST dovolj indukcija apoptoze, ki jo povzroči MAB.

SKLEP

Uvedba sistemskega zdravljenja s trastuzumabom in rituksimabom je izboljšala prognozo bolnikov z rakom dojke in NHL. Objavljena literatura kaže tudi na ugodne učinke IT-aplikacije omenjenih MAB pri zdravljenju bolezni, ki se je razširila na možganske ovojnice. Potrebne so dodatne raziskave, ki bodo pripomogle k dokončni oceni primernosti takšnega zdravljenja.

Literatura

- Sewell RA, Recht LD. Leptomeningeal carcinomatosis. *Medscape Neuro-onology*, dostop 1. 3. 2011.
- Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat. Rev.* 1999; 25: 103–119.
- Hatton C. Lymphomatous meningitis. *Hematologica reports* 2005; 1: 108–109.
- Boaziz C, Breau JL, Morere JF, et al. The blood-brain barrier: implications for chemotherapy in brain tumours. *Pathol. Biol.* 1991; 39 (8): 789–795.
- Štrukelj B, Kos J. Biološka zdravila: od gena do učinkovine. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2007.
- Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, et al. Clinical Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Clin Pharmacokin* 2010; 49 (8): 493–507.
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila Herceptin (trastuzumab), Evropska baza zdravil, dostop 3. 3. 2011.
- Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL, et al. Breast Cancer Metastasis to Central Nervous System. *Am J Pathol* 2005; 167: 913–920.
- De Angelis LM, Rogers LR, Foley KM. Leptomeningeal metastasis. In Haris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds): *Diseases of the breast*, 2nd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2000.
- Gori S, Rimondini S, De Angelis V, et al. Central Nervous System

- Metastases in HER-2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients Treated with Trastuzumab: Incidence, Survival, and Risk Factors. *The Oncologist* 2007; 12: 766–773.
11. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Oncologist* 2008; 13 (6): 620–30.
 12. Pestalozzi BC, Brignoli S. Trastuzumab in CSF. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2349–2351.
 13. Stemmler HJ, Mengele K, Schmitt M, et al. Intrathecal trastuzumab (Herceptin) and methotrexate for meningeal carcinomatosis in HER2-overexpressing metastatic breast cancer: a case report. *Anticancer Drugs* 2008; 19: 832–836.
 14. Laufman LR, Forsthoefel KF. Use of intrathecal trastuzumab in a patient with carcinomatous meningitis (letter). *Clin Breast Cancer* 2001; 2: 235.
 15. Colozza M, Minenza E, Gori S, et al. Extended survival of a HER-2-positive metastatic breast cancer patient with brain metastases also treated with intrathecal trastuzumab. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63: 1157–1159.
 16. Stemmler HJ, Schmitt M, Harbeck N, et al. Application of intrathecal trastuzumab (Herceptin) for treatment of meningeal carcinomatosis in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Oncol. Rep* 2006; 15: 1373–1377.
 17. Ferrario C, Davidson A, Bouganim N, et al. Intrathecal trastuzumab and thiotepa for leptomeningeal spread of breast cancer (letter). *Ann Oncol* 2009; 20: 792–795.
 18. Mir O, Ropert S, Alexandre J, Lemare F. High-dose intrathecal trastuzumab for leptomeningeal metastases secondary to HER-2 overexpressing breast cancer (letter). *Ann Oncol* 2008; 19: 1978–1980.
 19. Platini C, Long J, Walter S. Meningeal carcinomatosis from breast cancer treated with intrathecal trastuzumab. *Lancet Oncol* 2006; 7: 778–780.
 20. Shojima K, Suzuki E, Saito K, et al. Application of intrathecal trastuzumab for treatment of meningeal carcinomatosis in HER2-overexpressing metastatic breast cancer (abstract 1138). *J Clin Oncol* 2008; 26: 75S.
 21. Oliveira M, Braga S, Passos-Coelho JL, Fonesco R, Oliveira J. Complete response in HER2+ leptomeningeal carcinomatosis from breast cancer with intrathecal trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat* 2011 (Epub ahead of print).
 22. Allison DL, Glantz M, Werner TL, et al. Intra-CSF trastuzumab in patients with neoplastic meningitis from breast cancer or primary brain tumors (abstract 2066). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S.
 23. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Mabthera (rituksimab), Evropska baza zdravil, dostop 3. 3. 2011.
 24. Rubenstein JL, Combs D, Rosenberg J. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment. *Blood* 2003; 101: 466–468.
 25. Vilella L, Garcia M, Caballero R, et al. Rapid complete response using intrathecal rituximab in a patient with leptomeningeal lymphomatosis due to mantle cell lymphoma. *Anticancer Drugs* 2008; 19: 917–920.
 26. Antonini G, Cox MC, Montefuco E, et al. Intrathecal anti-CD20 antibody: an effective and safe treatment for leptomeningeal lymphoma. *J Neurooncol* 2007; 81: 197–199.
 27. Van de Glind G, De Graaf S, Klein C, et al. Intrathecal rituximab treatment for pediatric post-transplant lymphoproliferative disorder of the central nervous. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 886–888.
 28. Pels H, Schulz H, Mancke O. Intraventricular and intravenous treatment of a patient with refractory primary CNS lymphoma using rituximab. *J Neurooncol* 2002; 59: 213–216.
 29. Liu CY, Teng HW, Lirng JF. Sustained remission and long-term survival of secondary central nervous system involvement by aggressive B-cell lymphoma after combination treatment of systemic high-dose chemotherapy and intrathecal rituximab (letter). *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 2018–2021.
 30. Akyuz C, Burca Aydin G, Cila A, et al. Successful use of intraventricular and intravenous rituximab therapy for refractory primary CNS lymphoma in a child (letter). *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 1253–1255.
 31. Hong SJ, Kim JS, Chang JH, et al. A successful treatment of relapsed primary CNS lymphoma patient with intraventricular rituximab followed by high dose chemotherapy with autologous stem cell rescue. *Yonsei Med J* 2009; 50: 280–283.
 32. Takami A, Hayashi T, Kita D, et al. Treatment of primary central nervous system lymphoma with induction of complement-dependent cytotoxicity by intraventricular administration of autologous-serum-supplemented rituximab. *Cancer Sci* 2006; 97: 80–83.
 33. Schulz H, Pels H, Schmidt-Wolf I, et al. Intraventricular treatment of relapsed central nervous system lymphoma with anti-CD20 antibody rituximab (letter). *Haematologica* 2004; 89: 753–754.
 34. Jaime-Perez JC, Rodriguez-Romo LN, Gonzales-Llano O, et al. Effectiveness of intrathecal rituximab in patients with acute lymphoblastic leukemia relapsed to the CNS and resistant to conventional therapy (letter). *Br J Haematol* 2008; 144: 794–805.
 35. Rubenstein JL, Fridlyand J, Abrey L, et al. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1350–1356.