

# Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego u dorosłych chorych w przebiegu ostrej białaczki szpikowej

## Involvement of the central nervous system in adult patients with acute myeloid leukemia

Elżbieta Patkowska<sup>1, 2</sup>, Ewa Lech-Marańda<sup>1, 2</sup>, Krzysztof Warzocha<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

<sup>2</sup>Klinika Hematologii i Transfuzjologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

### Streszczenie

Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML) zdarza się rzadko w momencie rozpoznania; częściej towarzyszy nawrotowi choroby, także po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Manifestuje się objawami podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego, uszkodzeniem nerwów czaszkowych, upośledzeniem stanu świadomości, zaburzeniami funkcji poznawczych. Często obserwuje się bóle głowy, nudności, wymioty, zaburzenia widzenia, napady padaczkowe czy deficyty neurologiczne. Po przeprowadzeniu badań podmiotowego i przedmiotowego, w tym neurologicznego, a przed wykonaniem badań inwazyjnych w rozpoznaniu różnicowym należy wykluczyć krwawienie wewnątrzczaszkowe i obecność zmiany litej powodującej efekt masy w badaniach tomografii komputerowej i/lub rezonansu magnetycznego mózgu i rdzenia kręgowego. Następnie zaleca się badania inwazyjne — nakłucie lędźwiowe (LP) lub biopsję stereotaktyczną zmiany litej. Po wykonaniu nieinwazyjnych i inwazyjnych badań diagnostycznych i wykluczeniu neuroinfekcji podstawą rozpoznania zajęcia OUN jest wykazanie obecności komórek białaczkowych w rozmazie osadu płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) uzyskanego po LP lub badaniu histopatologicznym wycinków pobranych w trakcie biopsji stereotaktycznej mózgu. W leczeniu zajęcia OUN stosuje się dokanałową oraz systemową chemioterapię z wykorzystaniem arabinozydu cytozyny, uzupełnianych radioterapią OUN. Efekt leczenia jest oceniany na podstawie badania cytologicznego i/lub immunofenotypowego CSF po kolejnych LP oraz badań obrazowych. Zajęcie OUN pogarsza rokowanie chorych oraz skraca całkowity czas ich przeżycia, w związku z tym jest wskazaniem do procedury allo-HSCT, bez względu na ryzyko cytogenetyczne białaczki.

**Słowa kluczowe:** zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, ostra białaczka szpikowa, nakłucie lędźwiowe, chemioterapia dokanałowa, chemioterapia systemowa, radioterapia

*Hematologia 2013; 4, 3: 218–226*

### Abstract

*Involvement of the central nervous system (CNS) arising in patients with acute myeloid leukaemia (AML) are rare at the time of diagnosis, but more often occur during relapse or after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Clinical manifestations include symptoms of increased intracranial pressure, cranial nerve palsies and altered mental status. Furthermore,*

**Adres do korespondencji:** Elżbieta Patkowska, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel.: 22 34 96 322, faks: 22 34 96 335, e-mail: [epatkowska@ihit.waw.pl](mailto:epatkowska@ihit.waw.pl)

*headache, nausea, vomiting, visual changes, seizure and neurological deficits are often present. After reviewing the medical history, performing a physical examination, (including neurological examination), and before undertaking any invasive diagnostic procedures, it is necessary to rule out intracranial haemorrhage or the presence of brain mass or lesion using computed tomography, and/or magnetic resonance imaging. It is recommended that only then, can invasive diagnostic procedures be performed such as lumbar puncture, (LP) or stereotactic biopsy. Once this is done and after neuro-infection being ruled out, the diagnosis of CNS disorders are based on either identifying the presence of pathological cells, depending on AML subtype, in cerebrospinal fluid, (CSF) or histopathological findings after stereotactic brain biopsy. For treatment, systemic and intrathecal chemotherapy with arabinoside cytosine and subsequent cranial radiotherapy are used. The response evaluation is performed by CSF cytology and/or flow cytometry at the time of subsequent LP and also by neuro-imaging studies. CNS involvement in AML is linked to an unfavourable prognosis and shorter overall survival and therefore these disorders are indications for carrying out the allo-HSCT procedure, irrespective of the cytogenetic risk of leukemia.*

**Key words:** central nervous system involvement, acute myeloid leukaemia, lumbar puncture, intrathecal chemotherapy, systemic chemotherapy, radiotherapy

*Hematologia 2013; 4, 3: 218–226*

## Wprowadzenie

Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) stanowi swoisty rezerwar dla komórek nowotworowych, w którym są one chronione przed cytostatykami dzięki barierze krew–mózg, czyli ściśle przylegającym do siebie komórkom śródbłonna i błony podstawnej naczyń mózgu oraz komórek glejowych. Komórki nowotworowe przetrwale w OUN po chemioterapii systemowej mogą być źródłem nawrotu choroby i wtórnie zasiedlać szpik kostny. Zajęcie OUN u chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*) — pierwotne lub związane z nawrotem po okresie remisji choroby — zdarza się rzadko. Jest to stan bezpośredniego zagrożenia życia wymagający pilnej diagnostyki i szybkiego wdrożenia odpowiedniej terapii. Jako zły czynnik rokowniczy stanowi wskazanie do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) bez względu na ryzyko cyto-genetyczne białaczki [1–3].

## Epidemiologia opisowa i czynniki ryzyka

Na podstawie danych z dużych ośrodków, jak również z badań klinicznych obecną częstość zajęcia OUN u chorych na AML szacuje się na mniej niż 5% [4–9]. Shihadeh i wsp. [7] na podstawie retrospektywnej analizy 1354 chorych na AML oszacowali częstość występowania zajęcia OUN na 3%. W momencie rozpoznania AML częstość zajęcia OUN wynosiła około 0,3%, z kolei w izolo-

wanym w OUN lub systemowym nawrocie AML — około 2,7% [7]. Castagnola i wsp. [8], na podstawie analizy 410 chorych na AML, wykazali, że częstość zajęcia OUN wynosi 2,2%, a wszystkie przypadki odnotowano w nawrocie choroby. Z kolei częstość zajęcia OUN w nawrocie AML po allo-HSCT Oshima i wsp. [10] oszacowali na 1,6%.

Porównując częstość zajęcia OUN w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) u dzieci i dorosłych, można stwierdzić, że w AML występuje ono znacznie rzadziej [1, 11].

Po wprowadzeniu do leczenia chorych na AML schematów z dużymi dawkami arabinozydu cytozyniny (HD-Ara-C, *high-dose arabinoside cytosine*) penetrującymi do OUN znacznie zmniejszyła się częstość zajęcia OUN. W przeszłości, przed wprowadzeniem HD-Ara-C w chemioterapii indukującej i konsolidującej remisję, zajęcie OUN opisywano u około 20% dzieci i 16% dorosłych chorych na AML [1, 11].

Abbott i wsp. [12], analizując zajęcie OUN w przebiegu AML u dzieci, wskazują także na korzystny wpływ kładrybiny stosowanej w schematach indukujących remisję [13]. Kładrybina, przenikając do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, *cerebrospinal fluid*), osiąga w nim stężenie równe około 25% stężenia w surowicy [14]. Hołowiecki i wsp. [15] wykazali większy odsetek całkowitych remisji (CR) u dorosłych chorych na AML po chemioterapii indukującej remisję z zastosowaniem kładrybiny (DAC, daunorubicyna, Ara-C, kładrybina) w porównaniu z klasycznym schematem DA (67,5%

v. 56%; p = 0,01), co wiązano ze zmniejszeniem częstości odpornej AML (21% v. 34%; p = 0,004). Nie dowiedziono istotnych statystycznie różnic w odsetku CR po chemioterapii indukującej między grupami leczonymi DA oraz DAF (daunorubicyna, Ara-C, fludarabina). Wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (OS, *overall survival*) wykazano w wybranych grupach chorych leczonych DAC, zwłaszcza u chorych w wieku 50 lat i więcej, z leukocytozą powyżej 50 G/l w momencie rozpoznania i z niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi [15]. W dotychczasowych publikacjach brakuje jednak danych dotyczących częstości nawrotów pozaszpikowych, w tym zajęcia OUN w poszczególnych grupach chorych leczonych analogami puryn lub bez ich zastosowania, w tym kładrybiny.

Shihadeh i wsp. [7] przeprowadzili retrospektywną analizę 1354 chorych na AML pod kątem cytogenetycznych czynników ryzyka zajęcia OUN. Wykazano większą częstość choroby w przypadku obecności inv(16), aberracji chromosomu 11, trisomii chromosomu 8 oraz złożonego kariotypu [7, 8, 18, 19]. Ponadto młodszy wiek, wyższy odsetek blastów we krwi obwodowej, a w szczególności większa liczba krwinek białych (WBC, *white blood cells*) i podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w momencie rozpoznania AML korelowały z zajęciem OUN w przebiegu AML [7, 18].

W przypadku nawrotu AML średni czas od osiągnięcia CR do wystąpienia zajęcia OUN wynosił 14 miesięcy (zakres 2–72 miesięcy) [7], w badaniu Holmes i wsp. [20] — około 19 miesięcy, a w pracy Castagnola i wsp. [8] — około 12 miesięcy. Najsilniejszym czynnikiem ryzyka nawrotu w OUN po allo-HSCT jest uprzednie — przed przeprowadzeniem procedury allo-HSCT — zajęcie OUN, a w dalszej kolejności przeprowadzanie allo-HSCT przy aktywnej chorobie (NR, *non remission*) [10]. Znane czynniki ryzyka zajęcia OUN w przebiegu AML przedstawiono w tabeli 1.

### Patomechanizm

Mechanizm infiltracji OUN przez komórki nowotworowe nie jest do końca poznany. Wydaje się, że obecność tych komórek we krwi obwodowej oraz sąsiedztwo szpiku kostnego odgrywają kluczową rolę. Hipotetyczne mechanizmy obejmują: rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych do kości czaszki przez zatoki żyłne oraz drogą CSF, rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych w przestrzeni podpajęczynówkowej wzdłuż opon miękkich i wnikanie do okołonaczyniowych prze-

**Tabela 1.** Czynniki ryzyka zajęcia ośrodkowego układu nerwowego u chorych na ostrą białaczkę szpikową

**Table 1.** Risk factors of the central nervous system involvement in patients with acute myeloid leukemia

Podtyp AML wg klasyfikacji FAB: M4 (mielomonocytowa), M5 (monocytowa)
Systemowy nawrót APL z hiperleukocytozą
Markery cytogenetyczne:
• inv (16)(p13q22)
• aberracje dotyczące chromosomu 11, szczególnie rearanżacja 11q23
• trisomia chromosomu 8
• złożony kariotyp
Hiperleukocytoza (liczba WBC > 100 G/l)
Podwyższona aktywność LDH
Wiek pacjenta < 2 rż.
Antygeny powierzchniowe — obecność antygeny CD 56 (NCAM) na powierzchni mieloblastów
Traumatyczne nakłucie lędźwiowe — wynacznienie krwi do kanału kręgowego i przedostanie się komórek białaczkowych z krwi do płynu mózgowo-rdzeniowego w trakcie nakłucia lędźwiowego

AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa; FAB (*French-American-British classification*) — klasyfikacja Francusko-Amerykańsko-Brytyjska; APL (*acute promyelocytic leukemia*) — ostra białaczka promielocytowa; inv 16 (*Inversion of chromosome 16*) — inwersja chromosomu 16; WBC (*white blood cells*) — krwinki białe; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; CD 56 (*cluster of differentiation*) — antygen powierzchniowy 56; NCAM (*neural cell adhesion molecule*) — cząsteczki adhezyjne neuronów

strzeni Virchova-Robina oraz dalej przez oponę miękką naciekanie mózgu, nerwów czaszkowych i rdzenia kręgowego, rozsiew krwiopochodny, przedostanie się komórek nowotworowych wzdłuż korzeni nerwów czaszkowych przez otwory nerwów czaszkowych do przestrzeni podpajęczynówkowej, krwawienie do OUN krwią zawierającą komórki nowotworowe, jatrogenne wprowadzenie komórek nowotworowych w trakcie nakłucia lędźwiowego [13, 16, 17].

Zajęcie OUN w AML może dotyczyć opon mózgowo-rdzeniowych. Najczęściej występują ogniska w oponach miękkich; do rzadkości należą nacieki w przestrzeni nadtwardówkowej, oponie twardej i przestrzeni podtwardówkowej [3, 16]. Płyn mózgowo-rdzeniowy wraz z naczyniami znajduje się między oponą miękką a pajęczą. Zajęcie opon może skutkować rozsiewem nowotworu w obrębie całego OUN z wieloogniskowymi objawami neurologicznymi [16]. Wyjątkowo rzadko w AML obserwuje się nacieki okołonaczyniowe czy śródmózgowe oraz zmiany w korzeniach rdzeniowych. Guz lity, zwany mięsakiem szpikowym (*myeloblastoma, sarcoma granulocyticum, chloroma*), najczęściej

umiejszcawia się w kanale kręgowym, sporadycznie śródczaszkowo [3].

### Objawy kliniczne

Zależnie od postaci i lokalizacji różne mogą być objawy neurologiczne. Podejrzanie zajęcia OUN nasuwają szybko narastające patologiczne objawy neurologiczne. Typowe są bóle głowy (40% chorych), zmiany stanu psychicznego (50% chorych), trudności w chodzeniu (45% chorych), nudności i wymioty (12% chorych), napady drgawkowe (15% chorych). Porażenia nerwów czaszkowych, w szczególności II, III, V, VI i VII, objawiają się podwójnym widzeniem (30% chorych), osłabieniem mięśni twarzy (25% chorych), utratą słuchu (20% chorych), neuropatią nerwu trójdzielnego (12% chorych) i wzrokowego (2% chorych) [1, 16]. Dość często obserwuje się objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego z uporczywymi bólami głowy, zaburzeniami świadomości, zmianami w zachowaniu. W następstwie krwawienia do OUN mogą wystąpić napady drgawkowe, zaburzenia świadomości, bóle głowy czy deficyty neurologiczne. Z kolei w przypadku zajęcia struktur rdzenia kręgowego typowe są rozlane bóle pleców, osłabienie kończyn dolnych, parestezje oraz zaburzenia czucia, zaburzenia zwieraczy, asymetria odruchów [16]. Zwykle w badaniu przedmiotowym nie stwierdza się objawów oponowych. W przypadku mięsaka szpikowego, zlokalizowanego w mózgu, objawy sugerują guz lity, z efektem masy i deficytami neurologicznymi, natomiast lokalizacja w kanale kręgowym wykazuje objawy sugerujące guz zewnątrzrdzeniowy [16].

Utajone zajęcia OUN, bez patologicznych objawów neurologicznych, zdarza się niezmiernie rzadko.

### Rozpoznanie

U chorych na AML z objawami neurologicznymi w celu oceny OUN należy przeprowadzić badania podmiotowe oraz przedmiotowe, w tym neurologiczne. Następnie rekomenduje się wykonanie tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) lub rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) mózgu i/lub rdzenia kręgowego, by wykluczyć krwawienie śródczaszkowe lub zmianę litą powodującą efek masy [3, 5, 6, 16, 21–23]. Badanie MRI osi mózgowo-rdzeniowej z podaniem gadolinu jest badaniem z wyboru w przypadku podejrzenia wieloogniskowej choroby nowotworowej. Pozwala dokładnie ocenić nerwy czaszkowe, zmiany zlokalizowane w tylnym dole

czaszki, zmiany niskozróżnicowane (w CT mogą być mylone z powikłaniami udarowymi), wykryć zmiany poniżej 1 cm oraz określić stosunki anatomiczne [16].

O zajęciu opon mózgowo-rdzeniowych świadczą: stwierdzenie guza o lokalizacji podpajęczynówkowej, guzków w obrębie ogona końskiego, wzmocnienie kontrastowe nerwów czaszkowych, wzmocnienie kontrastowe guza w zakrętach kory, wzmocnienie kontrastowe wyściółki, a także wodogłowie komunikujące, obecność mnogich przerzutów na powierzchni mózgu lub w rowkach kory, guzków wewnątrzkomorowych [16]. W rozpoznaniu różnicowym bierze się pod uwagę procesy infekcyjne w OUN, w tym ropnie mózgu, a także wchłaniające się krwiaki czy ziarniniaki. Za ropniem mózgu przemawia obszar otoczony wzmocnieniem obrazu o kształcie obrączkowatym, z obecnością gazu wewnątrz zmiany, otoczony obrzękiem naczyniopochodnym, jak również wzmożenie rysunku wyściółki komór. Rezonans magnetyczny z opcją obrazowania dyfuzji (DWI, *diffusion weighted imaging*) i obliczaniem widocznego współczynnika dyfuzji (ADC, *apparent diffusion coefficient*) pozwala na różnicowanie procesu nowotworowego z ropniami, a także odróżnienie ropni bakteryjnych od grzybiczych. Dla ropni grzybiczych charakterystyczne są wyższe wartości ADC, zwielokrotnienie i niejednorodność sygnału w obrazach T2-zależnych i DWI, w porównaniu z ropniami bakteryjnymi.

W przypadku braku szybkiej dostępności do MRI lub przeciwwskazań do jego wykonania (np. obecność stymulatora serca) większość guzów wewnątrzczaszkowych, krwawień śródczaszkowych i udarów można wykluczyć za pomocą CT [16]. Coraz częściej wykonywanym badaniem jest spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS, *magnetic resonance spectroscopy*), za pomocą której identyfikuje się wewnątrzkomórkowe metabolity charakterystyczne dla nowotworów. Za procesem nowotworowym przemawiają zwiększone stężenie choliny, zmniejszone stężenie kwasu N-acetyloasparaginowego oraz zwiększone stężenia lipidów i mleczanów [16]. Z kolei ropnie mózgu mają odmienną charakterystykę metaboliczną. Spektroskopia rezonansu magnetycznego pozwala również na różnicowanie etiologii ropni.

Po wykluczeniu krwawienia śródczaszkowego lub zmiany litej z efektem masy, w dalszym toku diagnostyki wykonuje się badania inwazyjne — nakłucie lędźwiowe (LP, *lumbar puncture*), a w przypadku wykrycia zmiany litej/guza — biopsję stereotaktyczną. Nakłucie lędźwiowe, choć jest zabiegiem stosunkowo prostym, powinien wykonać

doświadczony personel z zachowaniem szczególnej staranności. Przed zabiegiem LP istotne jest wyrównanie zaburzeń krzepnięcia i małopłytkowości przez przetoczenie świeżo mrożonego osocza i/lub koncentratu krwinek płytkowych. Nie zaleca się LP u chorych z aktywnym krwawieniem, cechami masywnej skazy krwotocznej, ciężką małopłytkowością. Względny przeciwwskazaniem do LP są: liczba płytek (PLT, *platelets*) poniżej 50 G/l, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *international normalization ratio*) przekraczający 1,5 oraz 2-krotne lub powyżej wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) [24]. Kontrowersje budzi minimalna PLT konieczna do przeprowadzenia LP. Zależy ona od oceny indywidualnej sytuacji klinicznej pacjenta, w tym jego wieku, obecności chorób współistniejących, krwawień oraz nasilenia skazy krwotocznej obecnie i w przeszłości. W piśmiennictwie część badaczy, na podstawie danych dotyczących przeprowadzania LP u dorosłych z nowotworami układu krwiotwórczego oraz u dzieci z ALL, sugeruje, że liczba PLT powyżej 40 G/l, bez zaburzeń krzepnięcia i objawów skazy krwotocznej, umożliwia bezpieczne przeprowadzenie LP u pacjentów z AML [25, 26]. Jednak w zaleceniach dotyczących izolowanej małopłytkowości — pierwotnej małopłytkowości immunologicznej rekomenduje się liczbę PLT równą lub większą niż 75 G/l jako konieczną do zastosowania znieczulenia podpajęczynówkowego czy zewnątrzoponowego [27]. W przebiegu AML mogą występować dodatkowe zaburzenia hemostazy czy też zaburzenia hemostazy współistniejące z AML. Dlatego w przypadku tendencji do krwawień i obecnej skazy krwotocznej należy wykonać badania przesiewowe układu krzepnięcia: rozmaz krwi obwodowej, oznaczenie liczby PLT, objętości płytek (MPV, *mean platelet volume*), czasu krwawienia (PFA-100), APTT, czasu protrombinowego (PT, *prothrombin time*), czasu trombinowego. Trzeba również wyjaśnić przyczynę ewentualnego wydłużenia czasów krzepnięcia i wykonać dalsze wysokospecjalistyczne badania układu krzepnięcia. Podsumowując, sytuacja każdego pacjenta powinna być rozpatrywana indywidualnie, a parametry układu krzepnięcia należy oceniać kompleksowo łącznie z wywiadem i badaniem przedmiotowym przed wykonaniem LP.

Nie zaleca się wykonywania LP w przypadku braku objawów neurologicznych, ponieważ utajone zajęcie OUN zdarza się niezmiernie rzadko. Diagnostyczną LP należy jednak rozważyć u chorych z ostrą białaczką mielomonocytową, monocytową

lub dwufenotypową, ale dopiero w okresie pierwszej remisji, jeśli występowała hiperleukocytoza (liczba WBC > 100 G/l) w momencie rozpoznania [5, 6, 21].

Bezwzględny przeciwwskazaniem do wykonania LP są obrzęk mózgu i guzy tylnego dołu czaszki.

W trakcie LP wystarczy pobrać od 3 do 5 ml, a w razie konieczności od 8 do 15 ml CSF, aby wykonać badanie ogólne, cytologiczne oraz badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływową, jak również posiew czy badania specyficznych antygenów bakteryjnych i grzybiczych oraz badania metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, *polimerase chain reaction*) przy podejrzeniu neuroinfekcji. Typowe zmiany w CSF w nowotworowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, w odróżnieniu do neuroinfekcji, przedstawiono w tabeli 2 [26]. W rozpoznaniu różnicowym, by móc zastosować chemioterapię, istotne jest wykluczenie neuroinfekcji. Neuroinfekcję należy podejrzewać u chorych gorączkujących, ze sztywnością karku, obecnymi objawami oponowymi, infekcją w obrębie zatok obocznych nosa, ucha, wyrostka sutkowatego czy też charakterystycznym obrazem w badaniach obrazowych.

W pierwszym LP komórki nowotworowe wykrywa się u około 50% chorych, ponowne LP zwiększają szanse ich wykrycia i w trzecim LP stwierdza się je u około 90% chorych [16].

Najczęstszym powikłaniem LP jest zespół popunkcyjny z bólami głowy, nudnościami, wymiotami, zawrotami głowy, czasami obecnymi objawami oponowymi. Jest spowodowany wyciekaniem CSF przez uszkodzoną oponę twardą i drażnieniem jej zakończeń bólowych. Natomiast najgroźniejsze powikłanie LP to wgłobienie migdałków mózdzku do otworu potylicznego mogące doprowadzić do zgonu.

Liczba komórek nowotworowych w CSF może się mieścić w szerokim przedziale wartości od 1 do ponad 1000 komórek w 1  $\mu$ l. Najczęstsze odchylenia w badaniu ogólnym CSF przy zajęciu OUN przedstawiono w tabeli 3 [26]. Zdarzają się prawidłowe wyniki badań ogólnych CSF, a obecność komórek nowotworowych stwierdza się jedynie w rozmazie osadu krwinek i/lub immunofenotypowym. Stwierdzenie obecności więcej niż 10 erytrocytów w 1  $\mu$ l w badaniu ogólnym CSF wskazuje na możliwość jatrogennego zanieczyszczenia CSF przez komórki nowotworowe z krwi obwodowej.

## Leczenie

Celem leczenia zajęcia OUN w AML jest poprawa funkcji neurologicznych, wydłużenie OS,

**Tabela 2.** Zmiany stwierdzone w badaniu ogólnym i rozmazie osadu płynu mózgowo-rdzeniowego w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych  
**Table 2.** Changes in cerebrospinal fluid detected in meningitis

Parametr	Ostre bakteryjne	Gruźlicze	Kryptokokowe	Wirusowe	Kifowe	Wągrzycowe	Sarkoidoza	Nowotworowe
Ciśnienie CSF (norma 6–20 cm H <sub>2</sub> O)	Zwykle ↑	Zwykle ↑	Zazwyczaj ↑	Norma lub umiarkowanie ↑	Zwykle ↑	Często ↑	Norma lub ↑	Norma lub ↑
Liczba krwinek białych w 1 μl (norma ≤ 5/μl)	Kilkaset do > 60 000 (rzadko < 100)	↑ Zwykle 25–100	0–800; średnio 50	Od 5 do kilkuset	Średnio 500	↑	Od 0 do < 100 komórek	Od 0 do kilkuset komórek
Rozmaz osadu CSF	Przeważają neutrofile	Wczesne stadia: neutrofile do 80%, potem dominują limfocyty	Dominują limfocyty	Dominują limfocyty	Dominują limfocyty	Komórki jedno- i wielojądrazte z eozynofilią	Komórki jednojądrzaste	Komórki jednojądrzaste i komórki nowotworowe
Stężenie białka całkowitego (norma 15–50 mg/dl)	↑ Zwykle 100–500 Rzadko > 1000	Zwykle ↑ Zwykle 100–200	Zwykle ↑ 20–500; średnio 100	Norma lub nieznacznie ↑	Zwykle ↑ Średnio 100	Zwykle ↑ Zwykle 50–200	Nieznacznie do umiarkowanie ↑	↑
Stężenie glukozy (norma 60–80% stężenia we krwi; 45–80 mg/dl)	Zwykle 5–40	Zwykle ↓	Zwykle ↓	Norma (25% przypadków świniki i opryszczki: ↓)	Norma	↓ w 20% przypadków	↓ w 50% przypadków	Norma lub ↓

CSF (cerebrospinal fluid) — płyn mózgowo-rdzeniowy; ↑ — wartości podwyższone; ↓ — wartości obniżone

**Tabela 3.** Zmiany stwierdzone w badaniu ogólnym płynu mózgowo-rdzeniowego przy zajęciu ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu ostrej białaczki szpikowej  
**Table 3.** Changes in cerebrospinal fluid detected in central nervous system involvement in patients with acute myeloid leukemia

Parametr	Wartości
Ciśnienie CSF	Prawidłowe lub podwyższone (> 20 cm H <sub>2</sub> O)
Pleocytoza	> 5 komórek/μl
Stężenie białka całkowitego	Umiarkowanie podwyższone (> 50 mg/dl)
Stężenie glukozy	Prawidłowe lub obniżone (< 40 mg/dl)

CSF (cerebrospinal fluid) — płyn mózgowo-rdzeniowy

a w razie niemożności ich osiągnięcia — postępowanie paliatywne [16]. Wybór optymalnej terapii zajęcia OUN u chorych na AML zależy od postaci zajęcia OUN, wieku pacjenta, stanu jego sprawności, postaci AML, chorób współistniejących. Ze względu na brak prospektywnych randomizowanych badań klinicznych, w których porównano by różne metody terapii, w tym chemioterapii dokonałowej (*i.t.*, *intrathecal*), poszczególnymi cytostatykami w mono- i polichemioterapii, chemioterapii systemowej czy radioterapii (RT, *radiotherapy*), większość zaleceń pochodzi z analiz retrospektywnych, doświadczeń klinicznych ekspertów oraz ekstrapolowania danych z leczenia zajęcia OUN w innych nowotworach. W chemioterapii *i.t.* stosuje się konwencjonalne i liposomalne formy leków. W chemioterapii systemowej wykorzystuje się cytostatyki penetrujące do OUN; preferuje się chemioterapię HD-Ara-C, który wykazuje większą skuteczność w leczeniu zajęcia OUN u chorych na AML niż duże dawki metotreksatu (HD-Mtx, *high-dose methotrexate*) powszechnie stosowanego w zajęciu OUN w nowotworach układu chłonnego [13]. Wpływ na przenikanie cytostatyku przez barierę krew-mózg ma rozpuszczalność leku w lipidach, rozpuszczalność w wodzie, wielkość cząsteczki oraz czas utrzymywania się stężenia terapeutycznego leku w surowicy.

Chorzy, u których jednocześnie występuje zajęcie OUN i nawrót systemowy AML, wymagają skojarzenia chemioterapii *i.t.* z chemioterapią systemową [5, 6]. Izolowany nawrót w OUN w większości przypadków wyprzedza nawrót systemowy AML i wymaga takiego samego leczenia. Trudną sytuacją terapeutyczną, po uzyskaniu remisji w OUN, jest kolejny nawrót w OUN. Wykazano

skuteczność powtórnej radioterapii z chemioterapią *i.t.* lub bez niej, jednak wiąże się ona z ryzykiem odległej toksyczności [28].

Chemioterapia *i.t.* polega na podawaniu cytostatyków bezpośrednio do CSF w trakcie LP lub dokomorowo przez zbiornik Ommaya. Cytostatyki, krążąc w CSF z głównym prądem płynu, docierają do wszystkich miejsc przestrzeni podpajęczynówkowej. Zbiornik Ommaya, który jest połączony z układem komorowym za pomocą cewnika, zapewnia bardziej równomierną niż w trakcie LP dystrybucję leków. Objętość CSF nie zależy od powierzchni ani masy ciała chorego, dlatego dawki cytostatyków podawanych *i.t.* są stałe.

Brakuje prospektywnych randomizowanych badań, w których porównano by wyniki leczenia poszczególnymi cytostatykami w mono- i polichemioterapii. Według zaleceń ELN (*European LeukemiaNet*) rekomenduje się podawanie konwencjonalnej lub liposomalnej postaci Ara-C *i.t.* [5, 21]. Z kolei w zaleceniach NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) poza Ara-C rekomenduje się również stosowanie Mtx *i.t.* łącznie z chemioterapią systemową [6].

Konwencjonalna postać Ara-C jest stosowana w dawkach 40 do 50 mg *i.t.*, w dwóch lub trzech iniekcjach w tygodniu, do czasu całkowitego ustąpienia zmian, a następnie w leczeniu konsolidującym *i.t.* podaje się trzy kolejne iniekcje [5, 21]. Dłuższe leczenie konsolidujące *i.t.*, podawanie Ara-C *i.t.* co tydzień, przez 4–6 tygodni, rekomendują towarzystwa amerykańskie [6]. Okres półtrwania Ara-C w CSF wynosi mniej niż 4 godziny, a całkowita eliminacja leku następuje po 1–2 dniach [29]. Po podaniu Ara-C mogą wystąpić stany gorączkowe, rzadziej drgawki czy zaburzenia świadomości.

Liposomalną formę Ara-C stosuje się w standardowej dawce 50 mg co 2 tygodnie, do sześciu dawek [5, 21]. Biorąc pod uwagę możliwość skumulowania toksyczności w przypadku jednoczesowego zastosowania liposomalnej Ara-C *i.t.* z chemioterapią systemową HD-Ara-C, należy zachować odstęp co najmniej 48 godzin po HD-Ara-C oraz 14 dni przed HD-Ara-C, podając liposomalną Ara-C *i.t.* Okres półtrwania liposomalnej Ara-C wynosi około 140 godzin, a stężenie terapeutyczne w CSF utrzymuje się do 28 dni. Równomierne uwalnianie cytostatyku, lepsza penetracja do tkanek, wyższe stężenie leku w CSF w komorach, a także znacznie mniejsza liczba zabiegów LP stanowią wyraźną przewagę formy liposomalnej nad konwencjonalnym Ara-C. Natomiast wadą jest brak możliwości kojarzenia liposomalnej formy Ara-C z innymi cytostatykami. Często obserwowanym

działaniem niepożądanym po liposomalnej Ara-C jest chemiczne zapalenie pajęczynówki. W celu zminimalizowania ryzyka tego powikłania zaleca się podawanie deksametazonu w dawce 2 razy 4 mg/dobę doustnie (*p.o.*, *per os*) lub dożylnie (*i.v.*, *intravenous*) przez 5 dni.

Metotreksat podaje się *i.t.* w dawkach 12–15 mg u dorosłych, bez względu na powierzchnię ciała, dwa lub trzy razy w tygodniu. W skojarzeniach MTx jest podawany z Ara-C w dawce 40 mg i deksametazonem w dawce 4 mg *i.t.* Okres półtrwania Mtx w CSF wynosi około 4,5 godzin i może ulec wydłużeniu przy nowotworowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych. Metotreksat nie jest metabolizowany w CSF; przedostaje się do krążenia systemowego i jest wydalany przez nerki. W związku z tym zarówno stała ekspozycja na małe dawki Mtx, jak i leczenie masywnego zajęcia OUN może skutkować mielosupresją. Drugim istotnym działaniem niepożądanym Mtx podawanego *i.t.* jest neurotoksyczność. Neurotoksyczność ostra, pod postacią chemicznego zapalenia pajęczynówki, objawia się bólami głowy, nudnościami, wymiotami, gorączką, sztywnością karku. W późniejszym okresie może wystąpić mielopatia jako poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego. Neurotoksyczność przewlekła, pod postacią encefalopatii demielinizacyjnej, objawia się demencją, wzmożonym napięciem mięśni kończyn i śpiączką; występuje częściej przy skojarzeniu z radioterapią. W celu zminimalizowania toksyczności Mtx zaleca się podawanie leukoworyny 2 razy 10 mg/dobę *i.v.* przez 3 dni. U chorych z zajęciem OUN w przebiegu AML zastosowanie może znaleźć także tiotepa. Lek ten ma najkrótszy okres półtrwania *i.t.* (< 1 h w CSF); stosuje się dawkę 10 mg, 2–3 razy w tygodniu. Niestety, tiotepa może powodować mielosupresję.

Niepowodzenie chemioterapii *i.t.* definiuje się jako obecność lub zwiększającą się liczbę komórek nowotworowych w CSF z/lub bez pogorszenia stanu neurologicznego po wykonaniu czterech do pięciu LP co 2–3 dni. Ze względu na niebezpieczeństwo leukoencefalopatii przedłużanie czasu stosowania chemioterapii *i.t.* nie jest uzasadnione [5]. Chemioterapię systemową za pomocą cytostatyków penetrujących do OUN, czyli HD Ara-C, kojarzy się z chemioterapią *i.t.* Arabinozyd cytozyny stosuje się *i.v.* w dawce 3 g/m<sup>2</sup> w dwóch dawkach na dobę (co 12 h), przez 3 dni co drugi dzień; łącznie chory powinien otrzymać 6 dawek leku [5, 6, 21].

Radioterapia mózgowia jako pierwsza linia leczenia jest wskazana u chorych ze zmianą litą uciskającą na ważne dla życia struktury OUN czy też z kompresją rdzenia kręgowego. W dalszym

etapie leczenia RT powinna być uzupełniona chemioterapią *i.t.* [5, 6, 16]. U pozostałych chorych, u których nie ma wskazań do pilnej RT, po zakończeniu chemioterapii *i.t.*, zaleca się uzupełniającą RT [5, 6, 21]. Zarówno dawki frakcyjne, jak i sumaryczne są dobierane indywidualnie w zależności od określonej sytuacji klinicznej. U chorych z zajęciem OUN, u których planuje się allo-HSCT, korzystne jest odstąpienie od RT mózgowia, a zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, *total body irradiation*) — w ramach kondycjonowania.

Radioterapia wiąże się z ryzykiem ostrych powikłań, w tym: mielosupresji, zapalenia śluzówek jamy ustnej, zapalenia przełyku, jak i odległych powikłań, takich jak: zaburzenia funkcji poznawczych, neurotoksyczność, wtórne nowotwory, zaburzenia endokrynologiczne [30].

W leczeniu objawowym podstawowe znaczenie mają glikokortykosteroidy, w tym deksametazon. Ograniczają one obrzęk okołonowotworowy oraz obniżają ciśnienie śródczaszkowe. Standardowo stosuje się 16 mg deksametazonu na dobę w dawkach podzielonych; dopuszczalne są dawki do 100 mg/dobę. Leki przeciwdrgawkowe wskazane są u chorych po napadach drgawkowych. Zaleca się kwas walproinowy, lamotryginę, topiramát, gabapentynę, lewetiracetam [16].

Neuman i wsp. [31] u 2 chorych na AML i u jednego chorego na przewlekłą białaczką szpikową, z izolowanym nawrotem w OUN po allo-HSCT, eksperymentalnie wykorzystali skojarzenie chemioterapii systemowej HD-Ara-C z infuzją limfocytów dawcy *i.t.* (DLI, *donor lymphocytes infusion*) oraz chemioterapią *i.t.* Podania limfocytów dawcy *i.t.* stosowano w dawkach eskalowanych od  $1 \times 10^6$  do maksymalnie  $10 \times 10^6$  limfocytów T, w liczbie 2–8 podań, po chemioterapii systemowej. Terapię DLI *i.t.* prowadzono ambulatoryjnie, nie obserwując objawów ostrej toksyczności ani neuroinfekcji, a CR w OUN udało się utrzymać w okresie od około 3 do 17 miesięcy. Niestety, obserwowano kolejne nawroty AML zarówno w szpiku kostnym, jak i pozaszpikowo, w tym w OUN, co doprowadziło do zgonu chorych. Okres przeżycia chorych od momentu izolowanego nawrotu w OUN wyniósł 6–18 miesięcy. Konieczne są dalsze wieloośrodkowe badania kliniczne w celu ustalenia skuteczności oraz bezpieczeństwa DLI *i.t.* u chorych z zajęciem OUN w przebiegu nowotworów hematologicznych.

W przeciwieństwie do chłoniaków agresywnych i ALL nie zaleca się przeprowadzania profilaktyki pierwotnej *i.t.* u pacjentów z AML bez objawów neurologicznych. Można ją jednak rozważyć w pew-

nych sytuacjach klinicznych, w przypadku obecności czynników wysokiego ryzyka zajęcia OUN, tj. hiperleukocytozy, szczególnie w nawrocie ostrej białaczki promielocytowej (APL, *acute promyelocytic leukemia*), w AML mielomonocytovej, monocytovej i dwufenotypowej [5, 6]. Obecnie nie ma protokołów definiujących wskazania, schemat i ocenę skuteczności profilaktyki pierwotnej zajęcia OUN w AML. W przypadku wykonywania LP w momencie rozpoznania AML u chorych bez objawów neurologicznych zaleca się chemioterapię *i.t.*, by zminimalizować ryzyko zanieczyszczenia CSF komórkami nowotworowymi obecnymi we krwi obwodowej.

## Rokowanie

Rokowanie u chorych z zajęciem OUN w przebiegu AML jest niekorzystne. Shihadeh i wsp. [7] zaobserwowali, że średnie OS wyniosło około 3,17 miesiąca (zakres 0,06–108 miesięcy). Około 12,5% chorych przeżyło dłużej niż 18 miesięcy od momentu rozpoznania zajęcia OUN [7]. Żadna aberracja cytogenetyczna nie stanowiła czynnika predykcyjnego czasu trwania OS [7]. W przypadku nieleczzonego zajęcia OUN maksymalne OS szacuje się na około miesiąc [32]. Bardzo niekorzystne rokowanie obserwuje się u chorych z zajęciem OUN po allo-HSCT [10, 31].

## Podsumowanie

Zajęcie OUN w przebiegu AML, choć zdarza się rzadko, to stanowi ogromne wyzwanie terapeutyczne. Jest także przyczyną lęku i niepokoju chorych oraz ich rodzin z powodu występowania porażań, niedowładów, zaburzeń poznawczych, zmian osobowości, które prowadzą do ograniczenia niezależności oraz samostanowienia chorych. Trudności w leczeniu zajęcia OUN w AML wynikają w pierwszej kolejności z lokalizacji, ale również z ograniczonej puli cytostatyków przenikających barierę krew–mózg, a tym samym skuteczności leczenia. Toksyczność, a szczególnie neurotoksyczność, cytostatyków i RT ograniczają możliwości terapeutyczne. Brakuje prospektywnych randomizowanych badań klinicznych, w których porównano by różne metody terapii w dobie medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*), co sprawia, że większość zaleceń pochodzi z analiz retrospektywnych, doświadczeń klinicznych ekspertów i ekstrapolowania danych z leczenia zajęcia OUN w przebiegu innych nowotworów.



## Piśmiennictwo

1. Stewart D.J., Keating M.J., Mccredie K.B. i wsp. Natural history of central nervous system acute leukemia in adults. *Cancer* 1981; 47: 184–196.
2. Brinch L., Evensen S.A., Stavem P. Leukemia in the central nervous system. *Acta Med. Scand.* 1988; 224: 173–178.
3. Nowacki P., Zdziarska B. Nacieki białaczkowe i chłoniakowe w ośrodkowym układzie nerwowym. *Pol. Przegl. Neurol.* 2007; 3: 145–154.
4. Rees J.K., Gray R.G., Swirsky D., Hayhoe F.G. Principal results of the Medical Research Council's 8<sup>th</sup> acute myeloid leukemia trial. *Lancet* 1986; 2: 1236–1241.
5. Döhmer H., Estey E.H., Amadori S. i wsp. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2010; 115: 453–474.
6. O'Donnei M.R., Abboud C.N., Altman J.K. i wsp. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Acute Myeloid Leukemia. Version 2.2013 [online]. Protokół dostępu: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf) [2013, July, 13].
7. Shihadeh F., Reed V., Faderl S. i wsp. Cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia and central nervous system disease. *Cancer* 2012; 118: 112–117.
8. Castagnola C., Nozza A., Corso A., Bernasconi C. The value of combination therapy in adult acute leukemia with central nervous system involvement. *Hematologica* 1997; 82: 577–580.
9. Bakst R.L., Tallman M.S., Douer D., Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118: 3785–3793.
10. Oshima K., Kanda Y., Yamashita T. i wsp. Central nervous system relapse of leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 1100–1107.
11. Volk R.W., Masse S.R., Conklin R., Freireich E.J. The incidence of central nervous system leukemia in adults with acute leukemia. *Cancer* 1974; 33: 863–869.
12. Abbott B.L., Rubnitz J.E., Tong X. i wsp. Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia* 2003; 17: 2090–2096.
13. Pui C.-H., Howard S. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukemia. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 257–268.
14. Liliemark J. The clinical pharmacokinetics of cladribine. *Clin. Pharmacokinet.* 1997; 32: 120–131.
15. Hołowiecki J., Grosicki S., Giebel S. i wsp. Cladribine, but not fludarabine, addend to daunorubicin and cytarabine Turing induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2441–2448.
16. Deangelis L.M., Rosenfeld S.S. Nowotwory. W: Rowland L.P., Pedley T.A. (red.). *Neurologia Merritta*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2012: 411–527.
17. Nowacki P., Zdziarska B. Routes of penetration and spreading of leukemic and lymphomatous cells within the OUN. *Acta Hematol. Pol.* 2003; 31: 33–39.
18. Cassileth P.A., Sylvester L.S., Bennett J.M., Begg C.B. High peripheral blast count in adult acute myelogenous leukemia is a primary risk factor for CNS leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1988; 6: 495–498.
19. Marlton P., Keating M., Kantarjian H. i wsp. Cytogenetic and clinical correlates in AML patients with abnormalities of chromosome 16. *Leukemia* 1995; 9: 965–971.
20. Holmes R., Keating M.J., Cork A. i wsp. A unique pattern of central nervous system leukemia in acute myelomonocytic leukemia associated with inv(16)(p13q22). *Blood* 1985; 65: 1071–1078.
21. Wierzbowska A., Robak T. Ostra białaczka szpikowa. W: Dmoszyńska A. (red.). *Wielka interna*. Hematologia. Medical Tribune Polska, Warszawa 2011: 440–444.
22. Delapaz R. Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny. W: Rowland L.P., Pedley T.A. (red.). *Neurologia Merritta*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2012: 65–77.
23. Plecka P. Nowoczesna diagnostyka i leczenie dokanałowe nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w guzach litych u dorosłych. *Onkol. Prakt. Klin.* 2010; 6: 97–103.
24. Przyjałkowski W. Zakażenia ośrodkowego układu nerwowego. W: Szczeklik A. (red.). *Interna Szczeklika*. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013: 2325–2343.
25. Howard S.C., Gajjar A.J., Cheng C. i wsp. Risk factors for traumatic and bloody lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2002; 288: 2001–2007.
26. Lee K., Fishman R.A. Nakłucie lędźwiowe i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Rowland L.P., Pedley T.A. (red.). *Neurologia Merritta*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2012: 119–122.
27. Zawilska K., Podolak-Dawidziak M., Chojnowski K. i wsp. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2010; 120: 5–28.
28. Sanders K.E., Chul S.H., Cortes-Franco J.E. i wsp. The role of craniospinal irradiation in adults with a central nervous system recurrence of leukemia. *Cancer* 2004; 100: 2176–2180.
29. Esteva F.J., Soh L.T., Holmes F.A. i wsp. Phase II trial and pharmacokinetic evaluation of cytosine arabinoside for leptomeningeal metastases from breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2000; 46: 382–386.
30. Isaacson S.R., Daras M.D. Uszkodzenia popromienne. W: Rowland L.P., Pedley T.A. (red.). *Neurologia Merritta*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2012: 579–585.
31. Neuman M., Blau I.W., Burmeister T. i wsp. Intrathecal application of donor lymphocytes in leukemic meningeosis after allogeneic stem cell transplantation. *Ann. Hematol.* 2011; 90: 911–916.
32. Chamberlain M.C. Leptomeningeal metastases: a review of evaluation and treatment. *J. Neurooncol.* 1998; 37: 271–284.