



Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem



Praca oryginalna/Original research article

Skuteczność liposomalnej cytarabiny w leczeniu pierwotnego i wtórnego zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu chłoniaków nieziarniczych – ocena retrospektywna pacjentów leczonych w Klinice Hematologii UJ CM



Efficiency of liposomal cytarabine in the treatment of primary and secondary central nervous system involvement in non-Hodgkin lymphoma – a retrospective case series from Department of Haematology, Jagiellonian University

Monika Długosz-Danecka, Wojciech Jurczak*, Katarzyna Krawczyk, Agnieszka Giza, Aleksander B. Skotnicki

Katedra i Klinika Hematologii UJ CM w Krakowie, Kierownik: prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki, Kraków, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 27.07.2013

Zaakceptowano: 11.09.2013

Dostępne online: 20.09.2013

Słowa kluczowe:

- liposomalna cytarabina
- leczenie dokanałowe
- chłoniak centralnego układu nerwowego

Keywords:

- Liposomal cytarabine
- Intrathecal treatment
- Central nervous system lymphoma

ABSTRACT

Intrathecaly-administered liposomal cytarabine (DepoCyte – slow release formula) is an efficient way of treatment in primary and secondary central nervous system (CNS) involvement in patients with non-Hodgkin lymphoma. Thirty-six patients with CNS lymphoma were analyzed. Median age was 48 years (18–73). There were 18 males and 18 females.

In patients with lymphoma infiltrations circumscribed to cerebro-spinal fluid, intrathecal liposomal cytarabine alone allowed for 100% responses, with concomitant improvement of performance status (as assessed by Karnofsky score). None of the patients relapsed in CNS within an average observation time of 28 months.

Intrathecal liposomal cytarabine combined with whole brain radiotherapy or/and CNS-penetrating chemotherapy allowed to obtain 85.7% cytological responses (90.9% in patients with primary CNS lymphoma): 50% CR and 28.6% PR. Patient's general status improved in 50% of patients.

The treatment was well tolerated. Most of the associated adverse events (AE) were mild and moderate (grade 1–2 according to CTCAE); only 5.6% of AE were considered as severe. Headache was the most common complication; whereas cauda equina syndrome was considered as potentially the most dangerous condition. Transient cauda equina syndrome was observed in 1 patient (2.8% of all AEs).

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematologii UJ CM, ul. Kopernika 17, 30-054 Krakow, Polska. Tel.: +48 602 338 290.

Adres email: Wojciech.Jurczak@lymphoma.pl (W. Jurczak).

Wstęp

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) są zróżnicowaną grupą nowotworów układu limfatycznego, których rokowanie zależy od stadium zaawansowania, dynamiki procesu, oporności na leczenie i innych czynników ryzyka. Zajęcie układu nerwowego jest jednak zawsze poważną komplikacją, zagrażającą zdrowiu i życiu chorych. Może ono mieć charakter pierwotny (pierwotny chłoniak centralnego systemu nerwowego, *primary central nervous system lymphoma*; PCNSL) lub wtórny (*secondary central nervous system lymphoma*; SCNSL), jako naciek towarzyszący chorobie systemowej, najczęściej w przebiegu chłoniaków nieziarniczych o wyższym stopniu złośliwości.

Wtórne zajęcie CNS, rozpoznawane częściej we wznowie procesu, wiąże się ze złym rokowaniem – średnia przeżycia 2–6 miesięcy, jedynie 2–25% chorych żyje w rok po potwierdzeniu rozpoznania [1–3]. PCNSL jest rzadkim wariantem lokalizacji pozawęzłowej, histopatologicznie odpowiadającym w 95% przypadków chłoniakowi rozlanemu z dużych komórek B [4]. U większości chorych można stwierdzić dobrze ograniczony naciek mózgu, najczęściej zlokalizowany w ciele modzelowatym i zwojach podstawnych, choć w części przypadków naciek ma charakter rozlany, niewidoczny w badaniach obrazowych. Co trzeci przypadek przebiega z równoczesnym naciekiem opon mózgowo-rdzeniowych [5]. Rokowanie PCNSL jest jedynie nieznacznie lepsze od wtórnego zajęcia układu nerwowego. Ryzyko nacieku CNS związane jest głównie z typem histologicznym chłoniaka: waha się w granicach od mniej niż 3% w formach indolentnych, przez 2–10% w podtypach agresywnych jak DLBCL (chłoniak rozlany z dużych komórek B), do około 30% w chłoniaku Burkitta [6] i chłoniakach limfoblastycznych [6]. Wykazano większą częstość występowania SCNSL u chorych z nowotworowym zajęciem jąder [7–9], oczodołów, zatok przynosowych, szpiku, kręgosłupa [8, 10, 11] oraz węzłów chłonnych zaotrzewnowych, o dużym prawdopodobieństwie nacieków parawertebralnych [10, 12]. Do pozostałych czynników ryzyka zajęcia CNS w przebiegu chłoniaków nieziarniczych zaliczamy także: wysoki stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji z Ann Arbor, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i wysoki IPI (Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny, *International Prognostic Score*). Ryzyko zajęcia CNS u pacjentów z DLBCL wysokiego ryzyka (IPI > 2) oceniano w niektórych pracach nawet na 26% [13].

Zajęcie CNS może w początkowej fazie przebiegać bezobjawowo lub z objawami neurologicznymi. Symptomatologia obejmuje najczęściej ból głowy, zaburzenia zachowania, objawy porażenia nerwów czaszkowych, objawy obwodowej neuropatii czuciowej lub ruchowej, zaburzenia równowagi, drgawki i śpiączkę. Kluczowym badaniem w ustaleniu rozpoznania jest ocena cytomorfologiczna PMR. Wykazanie w nim obecności komórek nowotworowych świadczy o zajęciu CNS. W przypadku obecności wyłącznie zmian miąższowych wynik badania PMR może być negatywny. W takiej sytuacji należy wykonać badania obrazowe. Niezależnie od podtypu choroby obecność typowych objawów neurologicznych w skojarzeniu z obrazem CT lub MRI niektórzy autorzy uznają za wystarczającą [14].

Leczenie zajęcia CNS w przebiegu chłoniaków nieziarniczych powinno opierać się na wysokich, penetrujących przez barierę krew-mózg dawkach cytostatyków [15].

Alternatywą u starszych pacjentów może być radioterapia mózgu (WBRT) [1, 15] i/lub podawanie dokanałowe metotreksatu-antymetabolitu, antywitaminy kwasu foliowego (MTX) lub arabinozydu cytozyny – modyfikowanego nukleozydu, antymetabolitu cytozyny (cytarabina, Ara-C).

Liposomalna postać cytarabiny (DepoCyte, Mundipharma International Limited), przeznaczona do bezpośredniego podawania do płynu mózgowo-rdzeniowego, pozwala na długotrwałe uwalnianie cytarabiny. W przypadku leków z grupy antymetabolitów, działających specyficznie na cykl komórkowy, długość ekspozycji komórek nowotworowych na stężenia cytotoksyczne leku warunkuje jego skuteczność.

Liposomalna postać – formuła o powolnym uwalnianiu, zapewnia optymalne stężenie terapeutyczne w płynie mózgowo-rdzeniowym przez przynajmniej 14 dni po jednorazowym podaniu [16–18].

Material i metody

W ciągu ostatnich 7 lat (2006–2013) w Klinice Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie leczono 36 chorych z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego, z zajęciem CNS, stosując liposomalną postać cytarabiny (DepoCyte). We wszystkich przypadkach rozpoznanie chłoniaka zostało postawione na podstawie badania histopatologicznego, zgodnie z klasyfikacją chłoniaków wg WHO z 2008 roku. Pierwotne lub wtórne zajęcie CNS zdiagnozowano w oparciu o ocenę cytomorfologiczną PMR i wykazanie obecności w nim komórek nowotworowych (n = 8) lub potwierdzenie nacieku chłoniaka w CNS poprzez badanie neurologiczne i badania obrazowe (CT, MRI) i/lub pleocytozę w PMR (n = 28).

Dla celów analizy, pacjentów podzielono w dwie podgrupy:

- A. (n = 8) z potwierdzoną chorobą systemową oraz istotną pleocytozą w płynie mózgowo-rdzeniowym definiowaną jako >15 komórek/ μ l, bez objawów neurologicznych, nieprawidłowości w badaniu neurologicznym czy jakichkolwiek zmian w wykonanych badaniach obrazowych mózgu (wartość cytozo > 15 komórek/ μ l przyjęto ze względu na ograniczoną czułość badania cytologicznego PMR, aby wykluczyć w analizie przypadki z wartościami fałszywie dodatnimi),
 - B. (n = 28) z pierwotnym lub wtórnym zajęciem CNS, rozpoznany u wszystkich chorych na podstawie nieprawidłowości w badaniu neurologicznym, potwierdzonym zmianami patologicznymi w badaniach obrazowych i/lub istotną pleocytozą w płynie mózgowo-rdzeniowym, ocenianą w momencie diagnostyki zmian w CNS. W tej podgrupie, oprócz badania neurologicznego, u 5 chorych podstawą rozpoznania nacieku CNS było badanie cytomorfologiczne osadu PMR, u 4 – badania obrazowe, u kolejnych 19 – badania obrazowe i badanie osadu PMR łącznie. Nie rozpoznawano zajęcia CNS wyłącznie na podstawie odchyień w badaniu neurologicznym.
- Liposomalną cytarabinę stosowano dokanałowo w dawce 50 mg co 2 lub 3 tygodnie. Średnia liczba wykonanych

u jednego pacjenta iniekcji dokanałowych wyniosła 4,6 (zakres 2-8). W celu poprawy tolerancji i zmniejszenia liczby efektów działań niepożądanych lek był podawany po adekwatnym nawodnieniu, wraz z doustnym lub dożylnym zastosowaniem kortykosteroidów, z zachowaniem przynajmniej 6 godzinnego okresu leżenia po wykonanej punkcji lędźwiowej, bez unoszenia głowy. Chorzy, u których stosowano schematy chemioterapii R-CHOP14, R-CHOP21 lub ESHAP, otrzymywali dawki sterydów zgodnie z protokołem. Pozostali leczeni byli przez 5 dni deksametazonem w łącznej dobowej dawce 12-24 mg. Pobrany każdorazowo do badania płyn mózgowo-rdzeniowy poddawano analizie cytologicznej i biochemicznej. Jeśli pleocytoza była istotna klinicznie, tj. ≥ 15 komórek/ μl PMR, dodatkowo weryfikowano obraz cytologiczny dla potwierdzenia, że są to komórki chłoniakowe, a nie krwinki czerwone, artefakty czy cząsteczki liposomalnej cytarabiny (błędnie uznawane za komórki przez automatyczne analizatory). W latach 2006-2012 nie wykonywano rutynowo badania cytometrycznego płynu mózgowo-rdzeniowego, obecnie uważanego za metodę referencyjną.

Oprócz podawanej dokanałowo liposomalnej postaci cytarabiny, chorzy poddawani byli systemowej chemioterapii. W podgrupie A stosowano cytotatyki w dawkach niepenetrujących do CNS (R-CHOP, R-FC) (Tab. I). W podgrupie B chorzy otrzymali cykle chemioterapii niskodawkowanej lub wysokodawkowanej z zastosowaniem dawek cytotatyków penetrujących do CNS - R-CODOX-M/R-IVAC, ESHAP, RHAD (Tab. I).

Pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej remisji pomimo stosowania leczenia cytotatycznego, poddano radioterapii mózgowia w dawce 30-40 Gy (WBRT). W przypadkach opornych na leczenie podejmowano próbę jego dalszej intensyfikacji ze wsparciem ASCT (autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych). W 4 przypadkach stan chorych lub ich przedwczesny zgon uniemożliwił poddanie ich WBRT - stosowano u nich jedynie niskodawkowaną chemioterapię systemową i dokanałowo liposomalną cytarabinę.

Do rutynowej oceny pacjentów należały: badanie fizykalne z uwzględnieniem badania neurologicznego, morfologia krwi obwodowej, badania biochemiczne z oceną aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz badania obrazowe (tomografia komputerowa - CT lub rezonans magnetyczny - MRI), które wykonywane były w celu potwierdzenia rozległości zajęcia tkanki mózgowej i opon u pacjentów z klinicznie istotną pleocytozą w płynie mózgowo-rdzeniowym lub objawami neurologicznymi.

Dla potwierdzenia odpowiedzi na leczenie wykorzystywano: ocenę odpowiedzi cytologicznej, definiowanej poprzez uzyskanie dwukrotnie z rzędu ujemnych wyników badania cytomorfologicznego osadu PMR, badanie neurologiczne (ustąpienie objawów świadczących o ogniskowym uszkodzeniu CNS i objawów oponowych) oraz badania obrazowe (regresja zmian w badaniu CT lub MRI) [19]. Ponadto oceniano PFS (czas od pierwszego dokanałowego podania liposomalnej cytarabiny do zgonu, progresji choroby lub nawrotu choroby) i OS (czas od pierwszego dokanałowego podania liposomalnej postaci cytarabiny do śmierci lub ostatniej obserwacji). Stan czynnościowy chorych opisano za pomocą skali Karnofsky'ego.

Tabela I – Schematy chemioterapii systemowej
Table I – Courses of systemic chemotherapy

Nazwa cyklu	Dawki cytotatyków
Schematy chemioterapii – z zastosowaniem cytotatyków, w dawkach niepenetrujących do CNS	
R-CHOP 21	rituksimab 375 mg/m ² i.v. d 0 cyklofosfamid 750 mg/m ² i.v. d 1. doksorubicyna 50 mg/m ² i.v. d 1. winkrystyna 1,4 mg/m ² (max. 2 mg) i.v. d 1. prednizon 100 mg/m ² p.o. d 1.-5. co 21 dni (6-8 cykli)
R-CHOP 14	rituksimab 375 mg/m ² i.v. d 0 cyklofosfamid 750 mg/m ² i.v. d 1. doksorubicyna 50 mg/m ² i.v. d 1. winkrystyna 1,4 mg/m ² (max. 2 mg) i.v. d 1. prednizon 100 mg/m ² p.o. d 1.-5. co 14 dni (6-8 cykli)
R-CVP	rituksimab 375 mg/m ² i.v. d 0 cyklofosfamid 750 mg/m ² i.v. d 1. winkrystyna 1,4 mg/m ² (max. 2 mg) i.v. d 1. prednizon 100 mg/m ² p.o. d 1.-5. co 21 dni (8 cykli)
R-FC	rituksimab 375 mg i.v. d 0 fludarabina 25 mg/m ² i.v. d 1.-3. cyklofosfamid 250 mg/m ² i.v. d 1.-3. co 28 dni (6 cykli)
Schematy chemioterapii – z zastosowaniem cytotatyków, w dawkach penetrujących do CNS	
ESHAP	etopozyd 60 mg/m ² i.v. d 1.-4. cisplatyna 25 mg/m ² d 1.-4. metyloprednizolon 500 mg/m ² i.v. d 1.-4. cytarabina 2000 mg/m ² i.v. d 5.
RHAD	rituksimab 375 mg/m ² i.v. d 1. cytarabina 2 x 3000 mg/m ² i.v. d 2.-3.
R-IVAC	rituksimab 375 mg/m ² i.v. d 0 ifosfamid 1500 mg/m ² i.v. d 1.-5. mesna 360 mg/m ² i.v. d 1.-5. etopozyd 60 mg/m ² i.v. d 1.-5. cytarabina 2 x 2000 mg/m ² i.v. d 1.-2.
R-CODOX M	rituksimab 375 mg/m ² i.v. d 0 cyklofosfamid 800 mg/m ² i.v. d 1. cyklofosfamid 200 mg/m ² i.v. d 2.-5. winkrystyna 1,6 mg/m ² i.v. (max. 2 mg) d 1., 8. doksorubicyna 40 mg/m ² i.v. d 1. cytarabina 70 mg/m ² i.v. d 1., 3. metotreksat 6720 mg/m ² i.v. d 10.
Protokół Nordycki	R-CHOP/R-HAD/R-CHOP/R-HAD co 21 dni
R-CHOP/RHAD	

W trakcie dokanałowej terapii liposomalną postacią cytarabiny oceniano częstość, rodzaj oraz stopień ciężkości zdarzeń niepożądanych (AE; *adverse event*), wg 5-stopniowej skali, zgodnie z wersją 4.0 CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events of the National Cancer Institute*), gdzie definiowano je jako: 1 - łagodne, 2 - umiarkowane, 3 - ciężkie, 4 - zagrażające życiu, 5 - śmierć wskutek zdarzenia niepożądanego. Analizowano objawy mogące świadczyć o podrażnieniu opon mózgowo-rdzeniowych, takie jak: ból głowy, zawroty głowy, nudności, wymioty, gorączkę, deficyty neurologiczne. Gorączkę definiowano jako podwyższenie temperatury ciała, mierzonej pod pachą, większe bądź równe 38°C. Ból głowy oceniano pod kątem związku z wykonanym zabiegiem punkcji lędźwiowej (zespół popunkcyjny), jak i z podaniem leku.

Tabela II – Charakterystyka chorych z uwzględnieniem histopatologii oraz zajęcia CNS
Table II – Characteristics of patients with consideration of histopathology and CNS involvement

	Wszyscy pacjenci (n = 36)	Podgrupa A (n = 8)	Podgrupa B (n = 28)
Płeć			
mężczyźni, n (%)	18 (50)	5 (62,5)	13 (44,8)
kobiety, n (%)	18 (50)	3 (37,5)	15 (55,2)
Wiek – średnia (zakres)	48 (18–73)	48 (18–71)	49 (18–73)
Typ histopatologiczny			
chłoniak rozlany z dużych komórek B	18 (50)	6 (75)	12 (42,9)
chłoniak pierwotny śródpiersia	3 (8,3)	1 (12,5)	2 (7,1)
chłoniak limfoblastyczny	1 (2,8)	–	1 (3,6)
pierwotny chłoniak CNS	8 (22,2)	–	8 (28,6)
chłoniak z obwodowych komórek T	–	–	–
chłoniak Burkitta	1 (2,8)	–	1 (3,6)
chłoniak z komórek płaszczka	3 (8,3)	–	3 (10,6)
chłoniaki indolentne	2 (5,6)	1 (12,5)	1 (3,6)
Rozległość proces rozrostowego			
Choroba systemowa + potwierdzone zajęcie CNS	17 (47,2)	–	17 (60,7)
Choroba systemowa + pleocytoza w PMR	8 (22,2)	8 (100)	–
Izolowane zajęcie CNS	11 (30,6)	–	11 (39,3)
Lokalizacja w CNS zdiagnozowana przy rozpoznaniu, n (%)	28 (77,8)	7 (87,5)	21 (75)
Wznowa w CSN n (%)	8 (22,2)	1 (12,5)	7 (25)

Zespół popunkcyjny (ZP) to częste powikłanie diagnostycznego nakłucia lędźwiowego, a jego główną przyczyną jest mechaniczne uszkodzenie opony twardej w miejscu nakłucia, co powoduje wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego i w konsekwencji obniżenie ciśnienia śródczaszkowego, skutkującego bólami głowy. Wykonując punkcję lędźwiową, zwracano uwagę na: adekwatne nawodnienie chorego zmniejszające ryzyko niepowodzenia procedury, stosowanie atraumatycznych igieł punkcyjnych o małej średnicy, ustawionych przy wkluciu skosem w kierunku równoległym do długiej osi kręgosłupa, długi okres poziomego ułożenia chorego po podaniu leku (obligatoryjnie 4–8 godzin, wobec wykonywania zabiegów w godzinach popołudniowych, wydłużony *de facto* o okres snu w nocy) czy wreszcie stosowanie w kolejnych dniach sterydów zmniejszające prawdopodobieństwo aseptycznego podrażnienia opon. Analizowano objawy sugerujące zapalenie pajęczynówki (ból głowy, nudności, wymioty, gorączka, sztywność karku, ból pleców, odczyn oponowy, drgawki, zaburzenia świadomości, wodogłowie), mielopatię rdzeniową oraz neuropatię obwodowego układu nerwowego (ból w okolicy odcinka L-S kręgosłupa promieniujący do pośladka, tylnej powierzchni uda i/lub łydki, drętwienie i przeczulica pośladków oraz kończyn dolnych, trudności z utrzymaniem moczu i kału) określane jako zespół ogona końskiego [21].

Obliczenia statystyczne (statystyka opisowa, krzywe przeżycia metodą Kaplana-Meiera) wykonano, stosując program Statistica 10.0.

W podgrupie A analizowano 8 pacjentów z potwierdzoną chorobą systemową oraz klinicznie istotną pleocytozą PMR (średnia liczba limfocytów 38/ μ l, zakres 15–164/ μ l), bez towarzyszących objawów neurologicznych oraz zmian w centralnym układzie nerwowym uwidocznionych w badaniach obrazowych. Podgrupa B liczyła 28 chorych z pierwotnym lub wtórnym zajęciem centralnego układu nerwowego, z czego u 11 z nich (39,3%) stwierdzono izolowane pierwotne zajęcie CNS, a u kolejnych 17 (47,2%) systemową chorobę z wtórnym naciekaniem CNS. Zajęcie CNS stwierdzono

u 28 (77,8%) pacjentów przy rozpoznaniu (87,5% w podgrupie A, 75% w podgrupie B), u 8 we wznowie procesu (12,5% w podgrupie A, 25% w podgrupie B). Dane demograficzne i charakterystykę grup podsumowano w tabeli II. Połowę badanej populacji stanowili mężczyźni, połowę kobiety, średnia wieku wynosiła 48 lat (18–73). Najczęstszym podtypem histopatologicznym był chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) stanowiący 50% rozpoznań (75% w podgrupie A oraz 42,9% w podgrupie B).

Wyniki

Ocena skuteczności leczenia

W podgrupie A (n = 8), pleocytozę – przy braku objawów neurologicznych i zmian patologicznych w badaniach obrazowych – traktowano jako pierwsze stadium zajęcia CNS. Pacjentów tych leczono immunochemioterapią systemową (7/8 chorych wg schematu R-CHOP, w 1 przypadku R-FC), stosując cytostatyki w dawkach niepenetrujących przez barierę krew-mózg. Liposomalna cytarabina, stosowana co 2–3 tygodni w dawce 50 mg w drugim dniu cyklu systemowej immunochemioterapii, była u tych chorych jedynym lekiem działającym na komórki nowotworowe w płynie mózgowo-rdzeniowym. U wszystkich pacjentów uzyskano normalizację wartości cytozy w PMR (100% odpowiedzi na leczenie). Nie oceniano mediany OS czy PFS, ponieważ po średnim okresie obserwacji 22 miesięcy (zakres 6–32) nie obserwowano w tej podgrupie progresji choroby podstawowej ani zgonów. U wszystkich chorych stopień sprawności oceniany wg skali Karnofsky'ego uległ poprawie.

Chorem z podgrupy B (n = 28) liposomalną postacią cytarabiny podawano dokanałowo, w dawce 50 mg co 2 tygodnie. Równocześnie z liposomalną cytarabiną stosowano chemioterapię nisko lub wysokodawkowaną. 12 pacjentów leczonych cytostatykami w dawkach niepenetrujących przez BBB oraz 5 leczonych schematami chemioterapii zapewniającymi

Tabela III – Rodzaje terapii chorych z zajęciem CNS (podgrupa B)
Table III – Treatment for patients with CNS involvement (subtype B)

Schemat systemowej chemioterapii	Podgrupa B	Liposomalna cytarabina	WBRT	ASCT
W dawkach niepenetrujących przez BBB	18 (64,2)	18 (64,2)	12 (42,8)	–
R CHOP	14 (50)	14 (50)	9 (32,1)	–
R CVP	2 (7,1)	2 (7,1)	2 (7,1)	–
inna	2 (7,1)	2 (7,1)	1 (3,6)	–
W dawkach penetrujących przez BBB	10 (35,8)	10 (35,8)	5 (17,9)	3 (10,7)
R-CODOXM/R-IVAC	1 (3,6)	1 (3,6)	–	–
MA/IVAC	2 (7,1)	2 (7,1)	1 (3,6)	–
MA	1 (3,6)	1 (3,6)	1 (3,6)	–
ESHAP	2 (7,1)	2 (7,1)	–	2 (7,1)
IVAC	1 (3,6)	1 (3,6)	–	–
RHAD	1 (3,6)	1 (3,6)	1 (3,6)	–
R-CHOP/MTX/TIOTEPA	1 (3,6)	1 (3,6)	1 (3,6)	1 (3,6)
Protokół Nordycki (R-CHOP/RHAD)	1 (3,6)	1 (3,6)	1 (3,6)	–

terapeutyczne stężenie cytostatyków w CNS poddano WBRT (n = 17; 60,7%) Radioterapia mózgowia była stosowana w łącznej dawce 30 Gy w 10 frakcjach (3 Gy) [20]. Trzech chorych (10,7%) zostało poddanych procedurze przeszczepienia autologicznego, w dwóch przypadkach kondycjonowanemu chemioterapią BEAM, w jednym – z zastosowaniem metotreksatu z tiotepą. Szczegóły leczenia pacjentów przedstawiono w tabeli III. W tej podgrupie odpowiedź cytologiczną uzyskano u 24 (85,7%) osób, u 4 (14,3%) cytoza w PMR pozostawała podwyższona (>15 komórek/ μ l). Uwzględniając badania neurologiczne i obrazowe (odpowiedź neurologiczna), całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 78,6% (22 chorych), z czego całkowitą remisję (CR) uzyskano u 14 (50%) chorych, a częściową odpowiedź (PR) u 8 (28,6%) chorych. W pozostałych przypadkach obserwowano jedynie stabilizację (n = 3; 10,7%) lub progresję (n = 3; 10,7%). Wyniki leczenia były nieco lepsze w grupie 11 pacjentów z pierwotnym chłoniakiem CNS (PCNSL): u 10/11 (90,9%) osób uzyskano odpowiedź cytologiczną, u 9/11

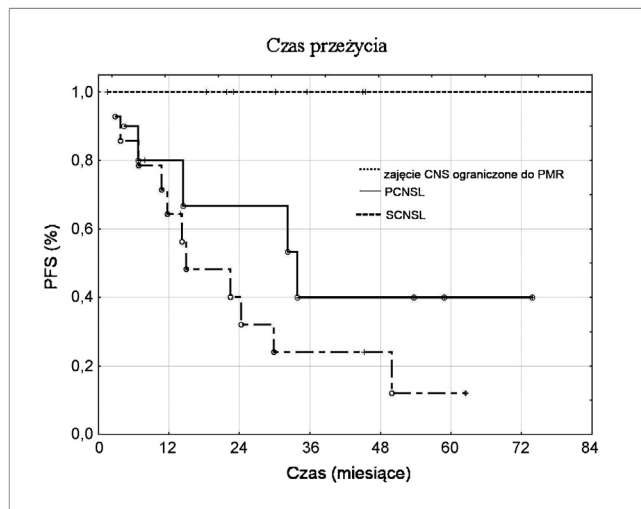
(81,7%) chorych odpowiedź neurologiczną (ORR) z czego CR u 6 (54,5%) chorych, PR u 3 (27,3%) chorych. Nie odpowiedziało na leczenie 2 pacjentów: SD stwierdzono u 1 chorego (9,1%), progresję także u 1 osoby (9,1%). Stopień sprawności oceniany wg skali Karnofsky'ego uległ poprawie u 15 chorych w całej podgrupie B (53,6%). Po średnim okresie obserwacji wynoszącym 28 miesięcy zmarło 12 osób z podgrupy B (42,9%). Mediana PFS wynosiła 10 miesięcy, a OS 4,8 roku (Ryc. 1).

Efekty działań niepożądanych

Wśród wszystkich pacjentów częstość występowania zdarzeń niepożądanych oszacowano na 77,8% (87,5% w podgrupie A i 75% w podgrupie B). Większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny i umiarkowany (CTCAE 1–2). Ciężkie zdarzenia niepożądane stanowiły 5,6% zdarzeń i obserwowano je wyłącznie w podgrupie B.

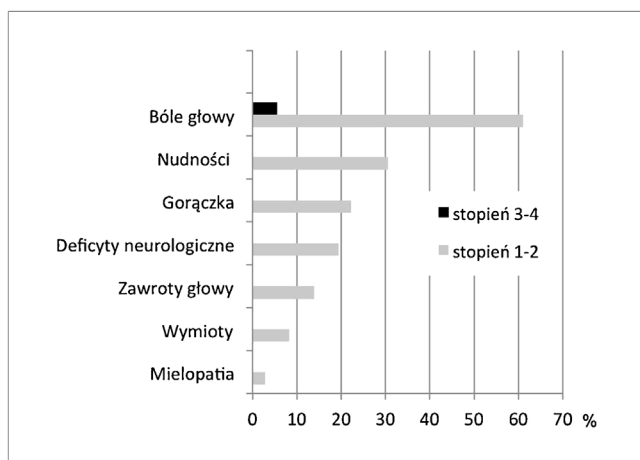
Najczęstszym zarejestrowanym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy (61,1% wszystkich zdarzeń w tym 5,6% o przebiegu ciężkim), w blisko połowie przypadków przebiegający wraz z nudnościami (30,6% wszystkich zdarzeń), wymiotami (8,3%), gorączką (22,2%) czy zawrotami głowy (13,9%) (Ryc. 2). Ból głowy, jako izolowane zdarzenie niepożądane, ustępował w ciągu 24 godzin po zastosowaniu nieopiodowych analgetyków. Nie stosowano opiatów. W przypadku obserwowanych nudności i wymiotów włączano do terapii odpowiednie parenteralne nawodnienie oraz leki przeciwwymiotne, łagodzące objawy w ciągu 4–5 dni. Przy wystąpieniu gorączki podawano leki przeciwgorączkowe (paracetamol, metamizol), wykonywano posiewy krwi, antybiotykoterapię systemową stosowano przy nawrocie objawów (antybiotykoterapia empiryczna) lub mikrobiologicznym potwierdzeniu patogenu (antybiotykoterapia celowana). W większości przypadków objawy ustępowały bez leczenia antybiotykami.

Obserwowane deficyty neurologiczne miały również charakter przemijający, występowały u 7 chorych (19,5%), wyłącznie w 1.–2. stopnia wg CTCAE. Związane były głównie z zapaleniem pajęczynówki, objawiającym się przede wszystkim bólami głowy, nudnościami, wymiotami, gorączką, sztywnością karku, bólami pleców oraz odczynem oponowym, bez zaburzeń świadomości i wodogłowia. U 6 chorych



Ryc. 1 – Prawdopodobieństwo przeżycia Kaplana-Meiera w zależności od rodzaju choroby

Fig. 1 – Survival probability according to Kaplan–Meier method depending on kind of disease



Ryc. 2 – Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii liposomalną cytarabiną

Fig. 2 – Adverse event frequency during liposomal cytarabine therapy

(86%) leczenie z zastosowaniem systemowej sterydoterapii okazało się skuteczne i pozwoliło na kontynuację terapii dokanałowej. U 1 chorego (14%) odstąpiono od dalszego podawania liposomalnej cytarabiny, ze względu na brak dalszej zgody na leczenie dokanałowe.

Za potencjalnie najcięższe zdarzenie niepożądane uznano tzw. zespół ogona końskiego, który w naszej grupie obserwowaliśmy u 1/36 przypadków (2,8%). Objawy cofnęły się już w 5. dniu obserwacji, po systemowym zastosowaniu kortykosteroidów oraz leków przeciwzapalnych.

Omówienie

W przeprowadzonej retrospektywnej analizie wykazano wysoką skuteczność podawanej dokanałowo liposomalnej cytarabiny w leczeniu pierwotnego i wtórnego zajęcia centralnego układu nerwowego u pacjentów z agresywnymi postaciami chłoniaków nieziarniczych.

Liposomalna postać cytarabiny, jako jedyny lek penetrujący do CNS, ze 100-procentową skutecznością zapobiegała wznowie choroby podstawowej w centralnym układzie nerwowym u wszystkich 8 pacjentów w podgrupie A, z rozpoznaniem agresywnego chłoniaka nieziarniczego, o wysokim ryzyku zajęcia CNS. U żadnego z powyższych pacjentów, przez cały okres obserwacji, nie potwierdzono klinicznie i obrazowo zmian w układzie nerwowym, ponadto u wszystkich chorych stopień sprawności oceniany wg skali Karnofsky'ego uległ poprawie. Powyższe wyniki są lepsze niż uzyskane w badaniu rejestracyjnym, gdzie odpowiedź cytologiczną na leczenie obserwowano u 13/18 (72%) pacjentów przyjmujących DepoCyte wobec 3/17 (18%) w skrzydle badania z cytarabiną konwencjonalną. Wczesne rozpoznanie procesu rozrostowego mogło mieć wpływ na poprawę wyników w przeprowadzonej przez nas analizie retrospektywnej, choć – co należy podkreślić – w obu badaniach oceniano niewielkie grupy, co nie pozwala na wiarygodną statystykę [21]. W grupie 28 chorych z objawami neurologicznymi

i zajęciem CNS potwierdzonym w badaniach obrazowych i/lub badaniu cytomorfologicznym osadu PMR, uzyskanie odpowiedzi cytologicznej i neurologicznej uzależnione było od towarzyszącej terapii systemowej: wśród 4 chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi cytologicznej, 3 (75%) leczonych było schematami niskodawkowanej chemioterapii (R-CHOP lub R-CVP) z WBRT i dokanałowym podaniem liposomalnej postaci cytarabiny. Dla porównania, odpowiedź cytologiczną i neurologiczną uzyskano u 90% pacjentów leczonych wysokodawkowaną chemioterapią penetrującą przez barierę krew-mózg, z dodatkowym dokanałowym podaniem liposomalnej postaci cytarabiny (8/10 CR, 1/10 PR), a jedynie u 1 pacjenta choroba miała postać stabilną (SD 10%). Dodatkowe poddanie tych chorych WBRT wydawało się być bez znaczenia klinicznego, choć mała liczba pacjentów nie pozwala na jakkolwiek wiarygodną analizę statystyczną.

Jedynie 12/18 chorych leczonych niskodawkowaną chemioterapią, z podawaną dokanałowo liposomalną postacią cytarabiny, poddano konsolidującej radioterapii mózgowia (WBRT), uzyskując odpowiedź neurologiczną u 9/12 (75%), w tym w 2 przypadkach 16,7% CR. Wśród pozostałych 6 chorych uzyskano 100% odpowiedzi cytologicznej i neurologicznej z 83,3% CR (5 osób) i 16,7% PR (1 osoba).

Odsetek odpowiedzi neurologicznych uzyskanych w oparciu o terapię z zastosowaniem liposomalnej postaci cytarabiny był podobny do wyników 55 pacjentów z zajęciem CNS w przebiegu chłoniaków nieziarniczych, leczonych, zgodnie z uznanym standardem, wysokimi dawkami metotreksatu/cytarabiny i/lub WBRT, jednak czas trwania odpowiedzi był niemal 2-krotnie dłuższy [15]. Podobnie wypadło porównanie z 23 chorymi z chorobą systemową leczonymi wysokimi dawkami metotreksatu oraz cytarabiną podawaną dokanałowo, gdzie mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 3 i 6 miesięcy, a odsetek 2-letnich przeżyć – 15% [2]. Dla porównania, w naszej analizie z zastosowaniem liposomalnej cytarabiny mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 10 miesięcy i 4,8 roku. Znamiennie krótsze mediany OS (7 miesięcy) obserwowano również u 23 chorych leczonych wg protokołu stworzonego przez grupę niemiecką (z Bonn), opartego na podawanych systemowo wysokich dawkach cytarabiny i metotreksatu [2].

Z naszych obserwacji wynika, że samo dokanałowe podawanie liposomalnej cytarabiny jest niewystarczające u chorych z zajęciem CNS potwierdzonym badaniem neurologicznym i badaniami obrazowymi lub cytomorfologicznymi osadu PMR. Intensywność leczenia (wysokodawkowana chemioterapia w dawkach penetrujących przez barierę krew-mózg) ma podstawowe znaczenie dla cytoredukcji masy guza i odsetka uzyskanych odpowiedzi na leczenie. Autorzy zdecydowali się jednak przedstawić dane wspólnie, gdyż liposomalna cytarabina może poprawiać jakość otrzymanej odpowiedzi, przez co w znamienny sposób wydłużać medianę PFS i OS.

Liposomalna postać cytarabiny była przez chorych dobrze tolerowana, większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny i umiarkowany. Najczęstszym objawem niepożądany był ból głowy, w niewielkim tylko odsetku (5,6%) o charakterze ciężkim. Z naszego doświadczenia, u większości chorych, bóle głowy związane były z samym zabiegiem punkcji lędźwiowej, a nie podaniem

leku w postaci depo. U wszystkich chorych izolowane bóle głowy ustępowały w ciągu 24 godzin po wykonaniu punkcji lędźwiowej oraz w ciągu 5 dni, jeżeli towarzyszyły im zawroty głowy, nudności lub wymioty. W naszej opinii, biorąc pod uwagę farmakokinetykę leku, objawy związane z działaniem samego leku powinny utrzymywać się dłużej.

Opisywane przez część chorych deficyty neurologiczne miały charakter przejściowy, częściej pojawiały się na początku leczenia, praktycznie nie występowały u chorych, którym lek podawano jedynie profilaktycznie [23], stąd można je wiązać z samym działaniem leku na komórki nowotworowe. Deficyty neurologiczne pod postacią objawów zapalenia pajęczynówki miały charakter łagodny lub umiarkowany oraz przemijający. Objawy najpoważniejszego z opisywanych powikłań – zespołu ogona końskiego – obserwowane tylko u jednego chorego (2,8%), ustąpiły po 5 dniach leczenia przeciwzapalnego i przeciwobrzękowego. Ryzyko – określone w literaturze na 2–4% – powinno być jednak brane pod uwagę. O możliwości jego wystąpienia należy informować chorych przed procedurą.

W literaturze istnieją doniesienia o przypadkach ciężkiego uszkodzenia CNS, w tym utrzymującej się skrajnej senności, dezorientacji, porażenia połowiczego, zaburzeń widzenia ze ślepotą włącznie, głuchoty i porażenia nerwów czaszkowych, po dokanałowym podaniu liposomalnej cytarabiny [21]. W retrospektywnej analizie 120 dorosłych chorych z nowotworowym zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych, leczonych dokomorowo lub dokanałowo liposomalną cytarabiną, podczas terapii dokanałowej nie stwierdzono przypadków bakteryjnego zapalenia mózgu, aseptyczne zapalenie mózgu wystąpiło u 5,5% chorych, zapalenie pajęczynówki u 15% chorych, zespół ogona końskiego, a także wodogłowie u 5% chorych. Objawy niepożądane w 57% przypadków były przemijające, a w 43% przewlekłe; u 23,3% pacjentów o charakterze ciężkim. Nie obserwowano zgonów związanych z toksycznością terapii. Równoległe z leczeniem dokanałowym pacjenci otrzymywali doustnie deksametazon w dawce 4 mg przez 5 dni [24]. W naszej analizie objawy były wyłącznie przemijające, w większości miały charakter łagodny i umiarkowany, nie obserwowano przypadków aseptycznego zapalenia mózgu i wodogłowia, rzadziej obserwowano zapalenie pajęczynówki oraz zespół ogona końskiego. Sądźmy, że może być to wynikiem odpowiedniego nawodnienia chorych przed punkcją lędźwiową oraz równoległego stosowania sterydoterapii w dawkach znacznie większych niż w cytowanej powyżej pracy retrospektywnej i wymaga z pewnością dalszej wnikliwej analizy.

Stosowanie leku w postaci depo pozwoliło na zmniejszenie liczby iniekcji, co nie tylko zredukowało ryzyko wystąpienia powikłań związanych z procedurą, ale również istotnie poprawiło jakość i komfort życia chorych. Krótki okres półtrwania konwencjonalnych cytostatyków w płynie mózgowo-rdzeniowym (MTX 3,4 godziny, Ara-C 4,5 godziny) wiązał się z koniecznością ich podawania dokanałowo 2–3 razy w tygodniu [22]. Wykorzystanie liposomów wpłynęło na stałe i równomierne uwalnianie substancji aktywnej, co ułatwiło penetrację, zwiększyło stężenie w PMR w komorach mózgu oraz wydłużyło okres półtrwania, dzięki czemu lek może być podawany w trakcie cykli chemioterapii i nie ma konieczności dodatkowych hospitalizacji.

Uzyskane przez nas wyniki należy traktować jako wstępne, wymagające potwierdzenia w prospektywnych badaniach wieloośrodkowych. Sugerują jednak dobitnie wyższą skuteczność liposomalnej postaci cytarabiny, której farmakokinetyka pozwala na uzyskanie optymalnych efektów leczniczych, przy małej toksyczności i dobrej tolerancji.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Abramson JS, Hellman M, Barnes JA, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2010;116:4283–4290.
- [2] Patrij K, Reiser M, Watzel L, et al. Isolated central nervous system relapse of systemic lymphoma (SCNSL): clinical features and outcome of a retrospective analysis. *Ger Med Sci* 2011;9. Doc11. doi:10.3205/000134.
- [3] Pui CH, Thiel E. Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications. *Semin Oncol* 2009;36:S2–S16.
- [4] Itoyama T, Sadamori N, Tsutsumi K, et al. Primary central nervous system lymphomas. Immunophenotypic, virologic, and cytogenetic findings of three patients without immune defects. *Cancer* 1994;73:455–463.
- [5] Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002;58:1513–1520.
- [6] Hollender A, Kvaloy S, Nome O, et al. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann Oncol* 2002;13:1099–1107.
- [7] Bjorkholm M, Hagberg H, Holte H. Central nervous system occurrence in elderly patients with aggressive lymphoma and a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2007;18:1085–1089.
- [8] Boehme V, Zevalova S, Kloess M, et al. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma—a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol* 2007;18:149–157.

- [9] Fonseca R, Habermann TM, Colgan JP, et al. Testicular lymphoma is associated with a high incidence of extranodal recurrence. *Cancer* 2000;88:154-161.
- [10] Liang R, Chiu E, Loke SL, et al. Secondary central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the risk factors. *Hematol Oncol* 1990;8:141-145.
- [11] MacKintosh FR, Colby TV, Podolsky WJ, et al. Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 105 cases. *Cancer* 1982;49:586-595.
- [12] McMillan A. Central nervous system-directed preventative therapy in adults with lymphoma. *Br J Haematol* 2005;131:13-21.
- [13] Chihara D, Oki Y, Matsuo K, et al. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: analyses with competing risk regression model. *Leuk Lymphoma* 2011;52: 2270-2275.
- [14] Giebel S, Walewski J, Krawczyk-Kuliś M, et al. Profilaktyka I leczenie zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w nowotworach układu chłonnego. *Hematologia* 2010;1:352-358.
- [15] Ferreri AJ, Licata G, Foppoli M, et al. Clinical relevance of the dose of cytarabine in the upfront treatment of primary CNS lymphomas with methotrexate-cytarabine combination. *Oncologist* 2011;16:336-341.
- [16] Bomgaars L, Geyer JR, Franklin J, et al. Phase I trial of intrathecal liposomal cytarabine in children with neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 2004;22:3916-3921.
- [17] Chamberlain MC, Kormanik P, Howell SB, Kim S. Pharmacokinetics of intralumbar DTC-101 for the treatment of leptomeningeal metastases. *Arch Neurol* 1995;52:912-917.
- [18] Kim S, Chatelut E, Kim JC, et al. Extended CSF cytarabine exposure following intrathecal administration of DTC 101. *J Clin Oncol* 1993;11:2186-2193.
- [19] Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5034-5043.
- [20] Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM, Hochberg FH, Batchelor TT, Loeffler JS. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:1507-1513.
- [21] Europejska Agencja Leków; Charakterystyka produktu Leczniczego – DepoCyt (Mundipharma).
- [22] Gokbuget N, Hartog CM, Bassan R, et al. Liposomal cytarabine is effective and tolerable in the treatment of central nervous system relapse of acute lymphoblastic leukemia and very aggressive lymphoma. *Haematologica* 2011;96:238-244.
- [23] Spina M, Chimienti E, Martellotta F, et al. Phase 2 study of intrathecal, long-acting liposomal cytarabine in the prophylaxis of lymphomatous meningitis in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2010;116:1495-1501.
- [24] Chamberlain MC. Neurotoxicity of intra-CSF liposomal cytarabine (DepoCyt) administered for the treatment of leptomeningeal metastases: a retrospective case series. *J Neurooncol* 2012;109:143-148.