

Znaczenie dokomorowych iniekcji w leczeniu pierwotnego chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego

The efficacy of intraventricular treatment in therapy of primary central nervous system lymphomas

Dariusz Szczepanek¹, Ewa Wąsik-Szczepanek²

Acta
Haematologica
Polonica;
43 (2b): 192–195

STRESZCZENIE

Systemowe leczenie pierwotnych chłoniaków ośrodkowego układu nerwowego (OUN) z zastosowaniem wysokich dawek metotreksatu (MTX) oraz arabinozydu cytozyny (Ara-C) w chwili obecnej uznawane jest za najbardziej efektywny zestaw leków cytostatycznych. Aktualnie badana jest możliwość poprawy efektywności terapii poprzez dodatkowe iniekcje dokomorowe leków cytostatycznych.

Słowa kluczowe: pierwotne chłoniaki ośrodkowego układu nerwowego, leczenie, rezerwuuar Ommaya

SUMMARY

Therapy of primary central nervous system lymphomas (PCNSL) by systemic high-dose methotrexate (MTX) and cytarabine (Ara-C) is the most effective chemotherapeutic protocol. The efficacy of intraventricular treatment is actually evaluated.

Key words: Primary central nervous lymphoma, PCNSL, Treatment, Reservoir Ommaya.

© by Polskie Towarzystwo Hematologów
i Transfuzjologów
i Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Otrzymano: 6.04.2012
Zaakceptowano: 25.04.2012

¹ Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: prof. zw. dr hab. n. med.
Tomasz Trojanowski

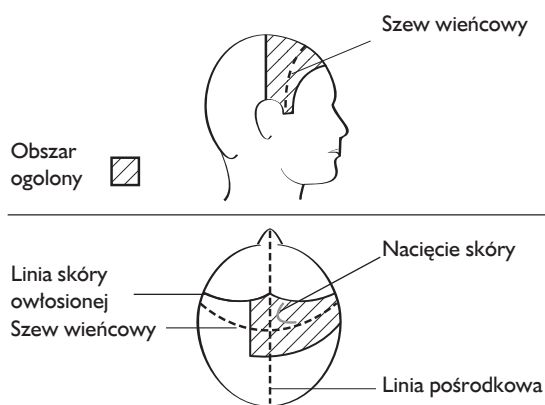
² Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: prof. zw. dr hab. Anna Dmoszyńska

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesu

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Dariusz Szczepanek.
Katedra i Klinika Neurochirurgii
i Neurochirurgii Dziecięcej UM w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin,
tel. 081 724-41-76
fax. 081 747 59 04

Pierwotne chłoniaki mózgu (PCNSL) stanowią agresywną postać chłoniaków nieziarniczych występujących w izolowanej postaci w mózgowiu, oponach, rdzeniu kręgowym i oczodole [1]. Leczenie PCNSL pomimo wieloletnich dyskusji stanowi w dalszym ciągu otwarty temat, budzący wiele kontrowersji. Ze względu na fakt, iż często w badaniach autopsyjnych stwierdza się infiltrację przez komórki chłoniakowe prawidłowej tkanki mózgowej, celem leczenia PCNSL powinno być usunięcie zarówno wyraźnie odgraniczonych mas guza, jak i niewidocznych makroskopowo zmian naciekowych. Leczenie chirurgiczne w chwili obecnej nie jest w stanie, nawet przy najbardziej radykalnym usunięciu guza chłoniakowego, wpłynąć znacząco na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia. Jego rola polega przede wszystkim na pobraniu podczas biopsji stereotaktycznej materiału do badania histopatologicznego. Na przebieg kliniczny PCNSL wpływa szereg elementów, które starano się uporządkować. Ferreri i wsp. opisali system czynników rokowniczych (*International Extranodal Lymphoma Study Group prognostic index*) obejmujący wiek, stan kliniczny, poziom LDH w surowicy krwi, poziom białka w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz zajęcie głębokich struktur mózgu. Ocena tych pięciu parametrów pozwoliła na wyodrębnienie trzech różnych grup ryzyka (0–1, 2–3, 4–5 w zależności

od liczby stwierdzonych niekorzystnych czynników) w aspekcie odpowiedzi na zastosowane leczenie oraz czas całkowitego przeżycia [2]. System *Nottingham/Barcelona score* wskazywał na znaczenie trzech niezależnych parametrów, takich jak wiek, stan kliniczny oraz stopień rozprzestrzenienia się choroby w obrębie mózgu [3]. Natomiast *Memorial Sloan Kettering Cancer Center prognostic score* (MSKCC) uwzględnił jedynie wiek oraz stan chorego określane wg skali Karnowskiego [4]. Standardowe układy chemioterapeutyczne nie mają zastosowania w terapii PCNSL. Wynika to z braku możliwości penetracji leków wchodzących w ich skład bariery krew–mózg [5–8]. Lekiem z wyboru stosowanym w leczeniu PCNSL jest metotrexat (MTX). Minimalna dawka leku osiagająca poziom terapeutyczny w mózgu wynosi co najmniej 1 g/m², a w przypadku płynu mózgowo-rdzeniowego co najmniej 3,5 g/m² [9–13]. Chłoniaki mózgu stanowią grupę nowotworów o bardzo dużej wrażliwości na radioterapię, w związku z czym była ona standardem w ich leczeniu przez wiele lat. Często jednak po jej stosowaniu obserwowane są objawy neurotoksyczności, które pojawiają się zwykle u chorych żyjących dłużej niż jeden rok [13]. Ostatecznie wielu autorów sugeruje stosowanie chemioterapii jako samodzielnego leczenia pierwszej linii, natomiast radioterapia stanowiłaby wskazanie jedynie dla cho-



Ryc. 1. Miejsce implantacji zbiornika Ommaya

Fig. 1. Implantation place of Ommaya reservoir

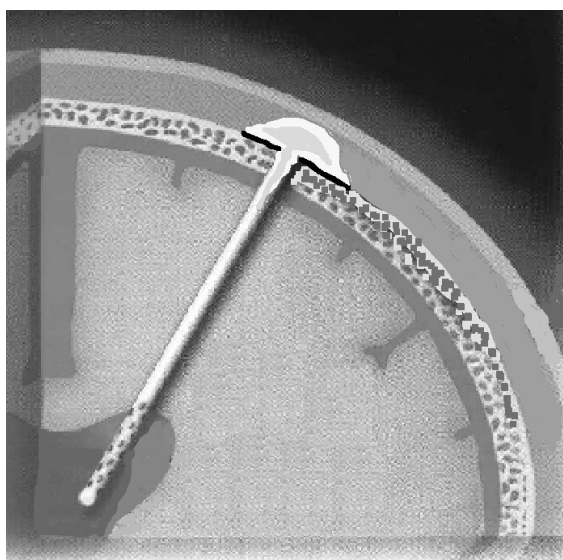
rych, którzy nie uzyskali remisji całkowitej, lub chorych z objawami nawrotu [14,15].

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o możliwości stosowania złożonej chemioterapii podawanej zarówno drogą dożylną, jak i dokomorowo, poprzez zakładany często już podczas biopsji lub resekcji guza rezerwuaru Ommaya. System został wynaleziony i opracowany w 1963 roku przez Ayub K. Ommaya, neurochirurga z Pakistanu i nazywany jest też rezerwuarem Rickhamma. Jest to dokomorowy system cewnika i zbiornika, który może być stosowany do aspiracji płynu mózgowo-rdzeniowego lub podawania leków do układu komorowego. Rezerwuara składa się z cewnika umieszczonego w komorze bocznej dołączonego do zbiornika wszczepianego pod skórę głowy. W opiece paliatywnej zbiornik Ommaya wykorzystuje się do podawania morfiny (Ryc. 1).

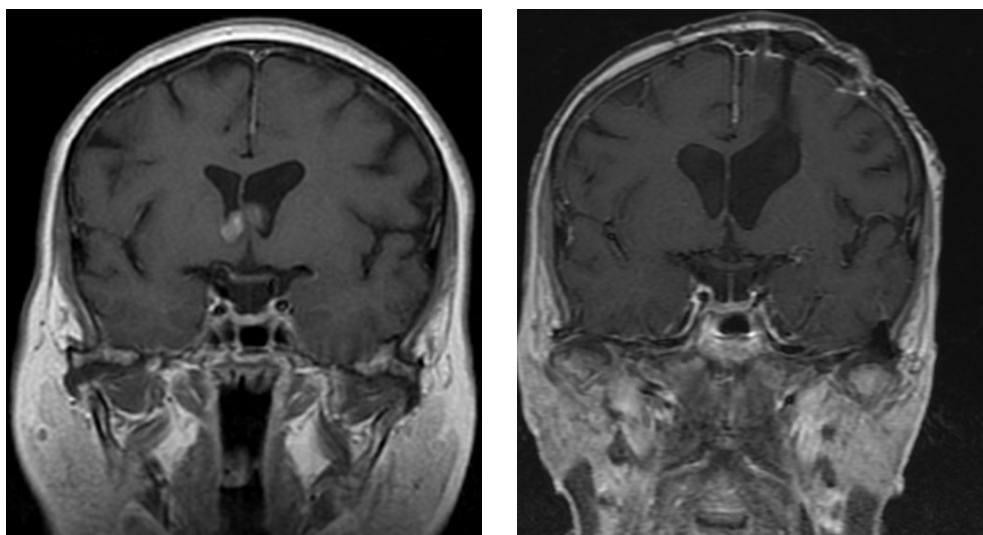
Płyn mózgowo-rdzeniowy w przebiegu PCNSL może stanowić swoisty rezerwuara komórek nowotworowych zwiększający ryzyko niepowodzenia stosowanego leczenia. W związku z tym sugeruje się konieczność łączenia leczenia systemowego z dokomorowym podawaniem leków. Taką możliwość zakłada układ wielolekowy Boston, który Pels i wsp. zastosowali u 65 chorych z PCNSL. Zawierał on przede wszystkim wysokie dawki MTX i Ara-C oraz winkrystynę, ifosfamid (lub cyklofosfamid), deksametazon podawane dożylnie, a także dokomorowe iniekcje prednizolonu, metotreksatu i Ara-C. Uwzględnienie w schemacie leków, które nie mają, racjonalnie rzecz biorąc, szansy na przełamanie bariery krew-mózg opierało się na założeniu, iż prawdopodobnie wiele komórek chłoniakowych w przebiegu PCNSL może przechodzić poza tę granicę i stwarzać tym samym ryzyko uogólnienia się procesu nowotworowego. W badaniu tym uzyskano wysoki – 71% odsetek odpowiedzi (61% CR i 10% PR). Czas całkowitego przeżycia (OS) różnił się w zależności od wieku chorych. W grupie powyżej

60. r. ż. mediana OS wynosiła 34 miesiące, natomiast w przypadku chorych młodszych nie została osiągnięta w czasie trwania obserwacji. Autorzy pracy nie zaobserwowali u badanych chorych zwiększonej neurotoksyczności będącej konsekwencją stosowanego leczenia. Natomiast jednym z sygnalizowanych problemów były powikłania infekcyjne związane z założeniem rezerwuaru Ommaya, dotyczące 19% badanych. Ich występowanie tłumaczy się wieloma czynnikami. Brane są pod uwagę zaburzenia odporności wynikającej, przynajmniej częściowo, ze wcześniejszej sterydoterapii, mielosupresyjne działanie leków stosowanych w iniekcjach dożylnych oraz zakładane przez schemat leczniczy częste podawanie dokomorowe leków [16].

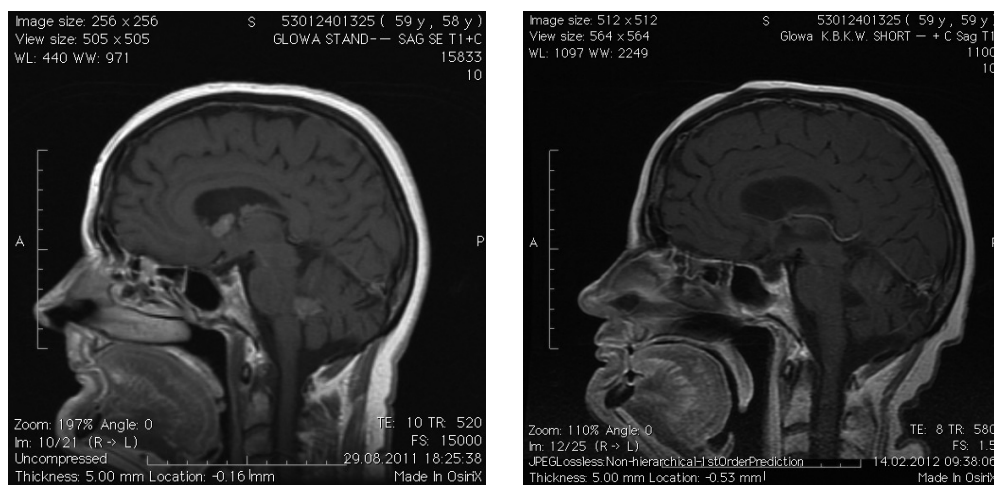
W Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie leczono wg tego schematu chorą z PCNSL zlokalizowanym pierwotnie w III i IV komórce. Po wykonanej biopsji stereotaktycznej, na podstawie której ustalono ostateczne rozpoznanie (*diffuse B-cell large lymphoma*), i założeniu rezerwuaru Ommaya rozpoczęto terapię. Oceniając przebieg leczenia, w trakcie którego uzyskano całkowitą regresję zmian chłoniakowych, można przypuszczać, iż na jej osiągnięcie miały wpływ przede wszystkim dokomorowe iniekcje leków cytostatycznych oraz sterydów, powtarzane kilkakrotnie zgodnie ze schematem. Były one bowiem kontynuowane nawet wówczas, gdy ze względu na toksyczne uszkodzenie wątroby zrezygnowano z dalszej chemioterapii podawanej dożylnie (chora otrzymała łącznie zaledwie dwa niepełne cykle przewidywane przez protokół). Kolejna dawka metotreksatu, pomimo jej znacznej redukcji, wywołała poważne powikłanie, które w konsekwen-



Ryc. 2. Optymalne położenie cewnika dokomorowego
Fig. 2. Optimum location of intraventricular catheter



Ryc. 3. Guz wewnątrzkomorowy przed i po leczeniu (widoczny implantowany cewnik dokomorowy i zbiornik podskórny)
Fig. 3. Intraventricular tumor before and after treatment (intraventricular catheter and subcutaneous reservoir)



Ryc. 4. Guzy w otworze Monroe i komorze IV przed i po leczeniu
Fig. 4. Tumors in Monroe foramen and IV ventricle before and after treatment

cji spowodowało śmierć chorej, przy jednoczesnej remisji zmian w OUN.

Kilka lat później, Pels i wsp. porównywali skuteczność systemowego podawania układu cytotatycznego zawierającego wysokie dawki metotreksatu i cytozaru, deksametazon, winkrystynę, cyklofosfamid z jednoczesnymi iniekcjami i bez iniekcji dokomorowych. Próbnę rezygnacji z dokomorowego podawania cytostatyków podjęto z obawy przed wystąpieniem powikłań infekcyjnych. Badanie obejmujące 18 chorych poniżej 60. r. ż. przerwano przed planowanym terminem. Wcześniejsze zakończenie badania spowodowane było znaczącą liczbą wczesnych nawrotów choroby w ramieniu bez leczenia dokomorowego, co wymusiło rezygnację z tej formy leczenia. Badania MRI chorych z nawrotem wykazały bardzo częste zajęcie opon mózgowych. Sugerowano tym samym, iż płyn mózgowo-rdzeniowy może stanowić swoiste „sanktuarium”

dla komórek chłoniakowych. Ze względu na fakt, iż zwłaszcza w przypadku młodszych chorych z PCNSL celem leczenia jest uzyskanie trwałej, całkowitej remisji, można sądzić, iż terapia dokomorowa może być niezbędnym elementem protokołów leczniczych [17]. Rubenstein i wsp. oceniali z kolei skuteczność monoterapii rytuksymabem podawanym dokomorowo przez rezerwuar Ommaya chorym z nawrotowymi, pierwotnymi lub wtórnymi chłoniakami mózgu. Lek stosowano początkowo raz (pierwszy tydzień), a następnie dwa razy w tygodniu (przez kolejne cztery tygodnie). Z podawanych dawek (10 mg, 25 mg i 50 mg), po przeprowadzonej ponownej ocenie stanu chorych, najbardziej skuteczną i jednocześnie bezpieczną okazały się dawki 10 i 25 mg. W dużej grupie uprzednio przeleczonych chorych udało się uzyskać regresję zmian chłoniakowych w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych, oczodołu oraz w jednym przypadku

także półkul mózgu, co w konsekwencji doprowadziło również do poprawy ich stanu neurologicznego [18]. Schulz i wsp. przedstawili swoje doświadczenia z bezpośrednim podawaniem rytuksymabu dokomorowo lub dokanałowo, w dawce 10–40 mg, grupie 6 chorych z PCNSL. Jedynymi objawami toksycznymi, jakie wówczas obserwowano, była przemijająca parapareza związana z gwałtownym rozpadem komórek chłoniakowych w płynie mózgowo-rdzeniowym. Pozytywne rezultaty tego leczenia obserwowano głównie w przypadku chorych z chłoniakową infiltracją opon, podczas gdy zmiany o zlokalizowanym charakterze nie wykazywały zadawalającej reakcji [19].

Doniesienia dotyczące dokomorowego leczenia PCNSL nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy w każdym przypadku jest to konieczna i skuteczna forma terapii. Pojedyncze wyniki pochodzące z retrospektywnych analiz chorych z PCNSL nie zawsze wykazywały korzystny wpływ leczenia dokomorowego na dalszy przebieg choroby [20]. Wątpliwości wynikają z braku prospektywnych badań dotyczących tego problemu, a informacje, jakimi dysponujemy, często opierają się na retrospektywnych ocenach bardzo różnorodnych grup chorych. Wydaje się jednak, że jest to propozycja zasługująca na większą uwagę i stwarzająca szansę na poprawę wyników leczenia.

Piśmiennictwo

- Ferreri AJ, Abrey LE, Blay JY, et al. Summary statement on primary central nervous system lymphomas from the eighth international conference on malignant lymphoma, Lugano, Switzerland, June 12 to 15, 2002. *J Clin Oncol*, 2003; 21: 2407–2414.
- Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol*, 2003; 21: 266–272.
- Bessell EM, Graus F, Lopez-Guillermo A et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the CNS treated with CHOD/BVAM or BVAM chemotherapy before radiotherapy: Long-term survival and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004; 59: 501–508.
- Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS et al. Primary central nervous system lymphoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 5711–5715.
- Ott RJ, Brada M, Flower MA, et al. Measurements of blood-brain barrier permeability in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy for primary cerebral lymphoma. *Eur J Cancer*, 1991; 27(11): 1356–1361.
- O'Neill BP, Wang CH, O'Fallon JR, et al. Primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma (PCNSL): survival advantages with combined initial therapy? A final report of the North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) Study 86-72-52. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999; 43(3): 559–563.
- Schultz C, Scott C, Sherman W, et al. Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas: initial report of radiation therapy oncology group protocol 88-06. *J Clin Oncol*, 1996; 14(2): 556–564.
- Mead GM, Bleehen NM, Gregor A, et al. A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. *Cancer*, 2000; 89(6): 1359–1370.
- Glass J, Gruber ML, Cher L et al. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *J Neurosurg*, 1994; 81: 188–195.
- Gabbai AA, Hochberg FH, Linggood RM et al. High-dose methotrexate for non-AIDS primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg*, 1989; 70: 190–194.
- Littman P, Wang CC. Reticulum cell sarcoma of the brain. *Cancer*, 1975; 35: 1412–1420.
- Dahlborg SA, Brazier R, Crossen JR et al. Non-AIDS primary CNS lymphoma: first example of a durable response in a primary brain tumor using enhanced chemotherapy delivery without cognitive loss and without radiotherapy. *Cancer J Sci Am*, 1996; 2: 166–174.
- Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary central nervous system lymphoma (PCNSL): the next step. *J Clin Oncol*, 2000; 18: 3144–3150.
- Cher L, Glass J, Harsh GR, et al. Therapy of primary CNS lymphoma with methotrexate-based chemotherapy and deferred radiotherapy: Preliminary results. *Neurology*, 1996; 46: 1757–1759.
- Freilich RJ, Delattre J-Y, Monjour A, et al. Chemotherapy without radiation therapy as initial treatment for primary CNS lymphoma in older patients. *Neurology* 1996; 46:435–439.
- Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, et al. Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2003;:4489–4495.
- Pels H, Juergens A, Glasmacher A, et al. Early relapses in primary CNS lymphoma after response to polychemotherapy without intraventricular treatment: results of a phase II study. *J Neurooncol*, 2009; 91: 299–305.
- 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.
- Schulz H, Pels H, Schmidt-Wolf I et al. Intraventricular treatment of relapsed central nervous system lymphoma with the anti-CD20 antibody rituximab. *Haematologica*, 2004; 89: 753–754
- Khan RB, Shi W, Thaler HT, DeAngelis LM, Abrey LE. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol*, 2002; 58: 175–178.