



[haematologica reports]  
2006;2(1):2-4

## Come identificare i pazienti a rischio di sviluppare meningite linfomatosa

**MAURIZIO MARTELLI**  
**ERICA FINOLEZZI**  
**FIAMMETTA NATALINO**

*Dipartimento di Biotecnologie  
Cellulari ed Ematologia,  
Università La Sapienza, Roma*

L'insorgenza di meningite linfomatosa (ML) nel linfoma non-Hodgkin (LNH) è una evenienza non rara ed è strettamente correlata al tipo istologico, alla risposta alla terapia ed alla introduzione nel programma terapeutico di una adeguata profilassi.

Nella maggior parte dei casi la diagnosi di ML si basa sulla presenza di cellule neoplastiche all'esame citologico del liquido cefalo-rachidiano o più raramente sotto forma di localizzazione isolata a livello dei nervi cranici con o senza evidenza radiologica a livello cerebrale.

La profilassi del sistema nervoso centrale (SNC) è allo stato attuale prassi consolidata in alcune forme istologiche di linfoma come il tipo Burkitt/Burkitt-like, linfoblastico a cellule T/B ed è fortemente consigliata nel linfoma a grandi cellule del bambino, del paziente HIV positivo ed nella variante istologica blastoide del linfoma mantellare.

L'insorgenza di ML in corso di LNH a grandi cellule risulta essere pari al 4-5% dei casi e quindi non risulta così sufficientemente elevata da consigliare una profilassi per il SNC in tutti i pazienti. Tuttavia c'è da considerare che la comparsa di malattia al SNC in corso o al termine di un trattamento di prima linea rappresenta un evento a prognosi comunque infausta. Infatti la maggior parte dei pazienti, nonostante il trattamento specifico va incontro a progressione di malattia con un decorso rapidamente fatale. Pertanto risulta molto importante identificare quali sottogruppi di pazienti con linfoma a grandi cellule presentino un aumentato rischio e quindi potrebbero giovare di una profilassi del SNC da aggiungere al trattamento di prima linea.

Un rischio aumentato di ML nei linfomi a grandi cellule è attualmente correlato e ben definito nei pazienti che presentano all'esordio un coinvolgimento del midollo osseo o di tessuti extranodali quali testicolo, seni paranasali, palato duro, orbite e tessuto peridurale.<sup>1-5</sup>

In tre ampi studi retrospettivi in pazienti affetti da linfoma a grandi cellule trattati con chemioterapia convenzionale l'incidenza di progressione/recidiva al SNC risulta essere compresa tra il 4 e il 5%<sup>6-7</sup> (Tabella 1). In questi studi l'analisi univariata dei fattori prognostici dimostrava come un'età <60 anni, LDH aumentato, albumina ridotta, la presenza di più di un sito extranodale e la presenza di linfonodi retroperitoneali, correlavano con un maggior rischio di malattia al SNC. L'analisi multivariata dimostrava come l'aumento dell'LDH e la presenza di più di una localizzazione extranodale rappresentassero i soli fattori prognostici sfavorevoli indipendenti e la contemporanea presenza di entrambi aumentava significativamente il rischio di progressione al SNC entro un anno dalla diagnosi dal 2,8% al 17,4% ( $p < 0.0001$ ).

Altri studi retrospettivi condotti sempre in pazienti con linfoma a grandi cellule documentavano un rischio di progressione al SNC significativamente superiore anche in pazienti considerati a prognosi sfavorevole (intermedio-alto/alto rischio) secondo l'Indice Prognostico Internazionale (IPI) rispetto ai pazienti a basso rischio. In particolare nello studio prospettico condotto dal GELA in 974 pazienti trattati con chemioterapia convenzionale ACVBP e con profilassi intratecale l'incidenza di ML o di recidiva al SNC si riduceva al 1,6%. L'aumento dell'LDH e il coinvolgimento di più di una sede extranodale, in analisi univariata e l'indice prognostico IPI in multivariata correlavano con un maggior rischio di recidiva.<sup>8</sup> Anche in un successivo studio prospettico randomizzato condotto sempre dal GELA, in pazienti a prognosi sfavorevole secondo l'indice IPI, veniva dimostrata una riduzione significativa dell'incidenza di malattia al SNC (9 vs 26 casi  $p = 0.005$ ) nel gruppo trattato con chemioterapia ACVBP e profilassi con methotrexate intratecale e ad alte dosi rispetto al gruppo trattato con sola chemioterapia CHOP.<sup>9</sup> Nessuna differenza nel numero di

**Tabella 1. Incidenza di compromissione del SNC in pazienti con linfoma a grandi cellule.**

Autori/anno	Pazienti	Tipo di terapia	Profilassi SNC	n° Rec. SNC
Hollender 2002	1220	CHOP like	MTX i.t. <sup>1</sup>	52 (4,3%)
Van Besien 1998	605	CHOP like	no	25 (4,5%)
Bos 1998	192	CHOP +/- ASCT	no	10 (5%)
Haïoun 2000	974	ACVBP	MTX i.t, HD MTX	16 (1,6%)
Tilly 2003	635	ACVBP/CHOP	MTX i.t, HD MTX <sup>2</sup>	35 (5,5%)
Feugier 2004	399	R-CHOP/CHOP	no	20 (7,2%)
Osby 2005	428	CHOP/CNOP	MTX i.t. <sup>3</sup>	31 (7,2%)

<sup>1</sup>In 141 (11,6%) pazienti; <sup>2</sup>nei pazienti trattati con ACVBP; <sup>3</sup>nei pazienti con interessamento del midollo osseo, testicolare, orbite, seni paranasali e aree peridurali.

**Tabella 2. Indicazioni alla profilassi del SNC nei linfomi diffusi a grandi cellule.**

- Coinvolgimento di sedi extranodali quali: testicolo, seni paranasali, palato duro, orbite, aree peridurali e midollo osseo.
- Presenza di elevato IPI score all'esordio di malattia che comprenda il coinvolgimento contemporaneo di più di un sito extranodale e valori di LDH aumentato.

recidive al SNC veniva invece evidenziata nello studio di confronto tra CHOP + Rituximab (R-CHOP) e CHOP standard (11 vs 9 casi  $p=ns$ ) in 399 pazienti anziani con linfoma diffuso a grandi cellule. Tali risultati dimostrano quindi la non efficacia del Rituximab somministrato per via sistemica nel prevenire o ridurre la percentuale di recidiva/progressione del SNC.<sup>10</sup>

Questi studi confermano come una adeguata profilassi intratecale o sistemica del SNC aggiunta al trattamento chemioterapico convenzionale è in grado di ridurre l'incidenza di malattia del SNC in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule. Pertanto diviene necessario identificare il più precocemente possibile le categorie di pazienti a maggior rischio di compromissione per l'inizio di una adeguata profilassi.

Recentemente, uno studio condotto dal National Cancer Institute ha dimostrato come una valutazione del liquor mediante citometria a flusso rispetto all'impiego della citologia classica sia significativamente più efficace nell'identificare cellule neoplastiche in pazienti con linfoma a grandi cellule ad alto rischio di compromissione del SNC.<sup>11</sup> L'impiego di questa metodica può contribuire a identificare più precocemente una percentuale maggiore di pazienti con malattia occulta del SNC.

In conclusione l'interessamento secondario del SNC in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule è poco frequente, ma non raro, e quando si verifica condiziona pesantemente la prognosi e la qualità di vita del paziente. La maggior parte delle recidive/progressione si verificano precocemente durante il trattamento di prima linea e pertanto è necessario identificare *pre terapia* i pazienti ad alto rischio da sottoporre ad una

adeguata profilassi. Nei pazienti considerati ad elevato rischio è necessaria una diagnosi più precoce possibile impiegando nuove metodiche come la citometria a flusso. A nostro parere una profilassi con terapia intratecale, in pazienti con linfoma a grandi cellule, deve essere attuata oltre che nelle categorie già note anche nei pazienti con indice prognostico IPI sfavorevole che rifletta il coinvolgimento contemporaneo di più di un sito extranodale e l'aumento dei valori dell'LDH sierico (Tabella 2). Infine la profilassi dei pazienti ad alto rischio potrebbe essere migliorata mediante l'utilizzo di nuovi farmaci a rilascio prolungato per via intratecale<sup>12</sup> e/o l'aggiunta di farmaci specifici come il methotrexate o la citarabina ad alte dosi nel trattamento di prima linea.

## References

1. Young RC, Howser JM, Fisher RI, Jaffe E, De Vita VT. Central nervous system complications of non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1979;68:435-43.
2. Litam JP, Cabanillas F, Smith TL, Bodey GP, Freireich EJ. Central nervous system relapse in malignant lymphomas: risk factors and implications for prophylaxis. *Blood* 1979;54:1249-57.
3. Liang R, Chiu E, Loke SL. Secondary central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the risk factors. *Hematol Oncol* 1990;8:141-5.
4. Lister A, Abrey LE, Sandlund JT. Central nervous system lymphoma. *Hematology* 2002;283-96.
5. van Beisen K, Ha CS, Murphy S, Mc Laughlin P, Rodriguez A. et al. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adult with intermediate grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 1998; 91:1178-84.
6. Hollender A, Kvaloy S, Nome O, Skovlund E, Lote K et al. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin lymphoma: a risk model. *Ann Oncol* 2002 13:1099-107.
7. Bos GMJ, van Putten WLJ, van der Holt B, van den Bent M, Verdonk LF. et al. For which patients with aggressive non-Hodgkin's

- lymphoma is prophylaxis for central nervous system disease mandatory? *Ann Oncol* 1998; 9:191-4.
8. Haioun C, Besson C, Lepage E, Thieblemont C, Simon D, et al. Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: a GELA study on 974 patients. *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Ann Oncol* 2000 ; 11: 685-90.
  9. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, Blanc M, Herbrecht R, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 102:4284-9.
  10. Feugier P, Virion JM, Tilly H, Haioun C, Marit G, et al. Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of rituximab. *Ann Oncol* 2004;15:129-33.
  11. Hegde U, Filie A, Little RF, Janik JE, Grant N, et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphoma at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood* 2005; 105:496-502.
  12. Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, Shapiro W, Swinnen L, Rozenta JR, et al. Randomized trial of a slow-release versus standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999; 17:3110-6.