



[haematologica reports]
2006;2(1):8-11

Trattamento dei linfomi primitivi e secondari del sistema nervoso centrale nei pazienti immunocompetenti

ANDRÉS J.M. FERRERI

Unità di Oncologia Medica,
Dipartimento di Oncologia,
Istituto Scientifico San Raffaele,
Milano

Linfomi primitivi del sistema nervoso centrale

Il trattamento dei linfomi primitivi del sistema nervoso centrale (primary central nervous system lymphomas, PCNSL) prevede programmi combinati chemio-radioterapici, che si sono dimostrati superiori alla sola radioterapia.¹ Queste strategie sono in accordo con le raccomandazioni terapeutiche utilizzate per la maggior parte dei linfomi aggressivi localizzati. Il methotrexate ad alte dosi (HD-MTX; dose 1 g/m²) è il farmaco più efficace per il trattamento dei PCNSL,^{1,2} in grado di determinare tassi di risposta tra il 52 e l'88% in monochemioterapia e tra il 70 e il 94% quando usato in combinazione. Allo stato attuale, non è stato dimostrato che un farmaco addizionale aggiunga beneficio all'HD-MTX usato in monochemioterapia. I farmaci utilizzati nelle combinazioni testate, nella maggior parte dei casi, non sono stati scelti per la loro provata efficacia sul linfoma cerebrale, quanto per la loro capacità di attraversare la barriera emato-encefalica (BEE) e per la loro efficacia sui linfomi sistemici. Esistono pochi farmaci in grado di attraversare la BEE integra, e le cellule tumorali crescono frequentemente in aree con peculiarità caratteristiche, quali il liquor cefalorachidiano (cerebro-spinal fluid, CSF) o gli occhi, comunemente chiamate *santuario*, dove la biodisponibilità dei farmaci è scarsa, con una conseguente riduzione dell'efficacia terapeutica. Nella pratica clinica, il HD-MTX, da solo o in combinazione, dovrebbe essere il trattamento di prima scelta nei pazienti affetti da PCNSL.³

Nonostante il suo ruolo centrale nel trattamento dei PCNSL, la schedula ottimale di somministrazione dell'HD-MTX non è ancora stata stabilita. La scelta del dosaggio è un punto fondamentale, se si tiene conto che solo il 3% del MTX somministrato raggiungerà il tessuto nervoso. Infatti, solo dosaggi compresi tra 1 e 3 g/m² consentono di raggiungere concentrazioni tumoricide a livello del parenchima cerebrale, mentre dosi ≥ 3 g/m² permettono concentrazioni

tumoricide anche nel CSF. La durata dell'infusione è fortemente condizionata dalla dose somministrata. La schedula più razionale risulta essere un'iniziale infusione rapida del farmaco in modo da saturare la fase di distribuzione del MTX, seguita da un'infusione di 3 ore.⁴

Tutti i regimi che non comprendono il MTX fanno registrare risultati simili alla sola radioterapia. A causa della loro scarsa penetrazione attraverso la BEE, i due farmaci più attivi nel trattamento dei linfomi non Hodgkin, la doxorubicina e la ciclofosfamide, sono associati a risultati non soddisfacenti nel trattamento dei PCNSL.⁵ Anche se inizialmente vengono registrate delle buone risposte, la maggior parte dei pazienti trattati con lo schema CHOP o MACOP-B sperimenta una progressione tumorale durante il trattamento chemioterapico. Infatti, la normalizzazione precoce della BEE alterata ha come conseguenza una regressione della massa tumorale non protetta dalla BEE, mentre i foci microscopici di tumore, non essendo trattati adeguatamente, progrediscono.⁶

Dati preliminari suggeriscono che dosi di MTX ≥ 3 g/m² siano associati a concentrazioni terapeutiche nel CSF (10 μ M) e all'eradicazione della malattia meningea.⁷ La somministrazione intratecale assicura livelli di farmaco 10 volte superiori rispetto a quelli ottenuti con la chemioterapia sistemica, con una distribuzione più omogenea qualora venga utilizzato un reservoir di Ommaya posizionato in uno dei ventricoli laterali.⁸ Tuttavia, l'aggiunta della chemioterapia intratecale non sembra migliorare i risultati della HD-MTX;^{9,10} inoltre, è associata ad un rischio aumentato di neurotossicità e meningiti chimiche, così come ad un elevato rischio di complicanze infettive, fondamentalmente quando viene utilizzato un reservoir di Ommaya.^{1,11}

La ricaduta meningea è solitamente associata a quella parenchimale, che costituisce il principale evento prognostico nei PCNSL, facendo passare in secondo piano l'effetto delle recidive meningee sulla sopravvivenza

za e, conseguentemente, il potenziale beneficio della chemioterapia intratecale.³

Gli occhi costituiscono un altro *santuario* per la chemioterapia. Le cellule di linfoma coinvolgono il vitreo, la retina e/o il nervo ottico, costituendo un linfoma isolato (linfoma intraoculare primario - *primary intraocular lymphoma* - PIOL) o una sede di localizzazione di un più esteso PCNSL. Non c'è evidenza che il PIOL vada trattato in modo diverso rispetto ai PCNSL. Negli IOL l'efficacia della chemioterapia dipende dalla farmacocinetica intraoculare, che non è ben conosciuta. Studi *pilota* indicano come la concentrazione di MTX dopo somministrazione endovenosa sia 100 volte più bassa che nel siero.¹² Inoltre, la concentrazione intra-oculare del farmaco è variabile, non è predittiva della risposta ed è inferiore nell'umor vitreo (dove le cellule linfomatose normalmente crescono) rispetto all'umor acqueo.¹² Come conseguenza, e nonostante il ruolo positivo della radioterapia,¹³ spesso le localizzazioni oculari non rispondono ai trattamenti, cosa che ha indotto i ricercatori a trovare nuove strategie terapeutiche. Risultati incoraggianti sono stati riportati utilizzando la chemioterapia ad alte dosi con supporto del trapianto di cellule staminali autologhe (autologous stem cell transplantation - ASCT) e la chemioterapia intravitreale.^{14,15}

Il ruolo della radioterapia nei PCNSL è quello di consolidare la risposta dopo chemioterapia. Il PCNSL è un tumore radiosensibile e l'irradiazione panencefalica ha costituito il trattamento standard per molti anni; tuttavia, la sola radioterapia raramente ha un ruolo curativo in questi pazienti, con sopravvivenze che variano dai 10 ai 18 mesi.¹ Il campo di radioterapia dovrebbe includere l'intero encefalo poiché il PCNSL è diffusamente infiltrativo e l'uso di campi ridotti si associa ad elevati tassi di recidive, dentro e fuori dal campo di radioterapia.

Un interesse crescente è stato registrato nell'utilizzo della chemioterapia primaria senza radioterapia di consolidamento allo scopo di ridurre la neurotossicità osservata da alcuni autori impiegando una terapia combinata. La sopravvivenza dei pazienti anziani trattati con chemioterapia a dosi standard è risultata sovrapponibile alla combinazione di chemioterapia contenente MTX e radioterapia. Tuttavia, i pazienti trattati con la sola chemioterapia recidivano più frequentemente, mentre quelli trattati con radioterapia vanno spesso incontro a neurotossicità ritardata.¹⁶ Nel tentativo di evitare la neurotossicità associata al trattamento, sono in corso di valutazione strategie che prevedono l'intensificazione della chemioterapia e la sostituzione della radioterapia con tecniche quali l'interruzione osmotica reversibile della BEE attraverso l'infusione intrarteriosa di mannitolo e la chemioterapia

ad alte dosi con ASCT. L'interruzione della BEE seguita dalla somministrazione intrarteriosa di citostatici è associata sia a una morbilità accettabile e ad una buona tollerabilità da parte del tessuto nervoso, che ad un'elevata percentuale di risposte e di sopravvivenza,¹⁷ anche se i dati di efficacia sono controversi a causa delle diverse combinazioni di induzione e condizionamento utilizzate. La valutazione di tali strategie necessita di ulteriori studi in considerazione del fatto che le esperienze sono ancora limitate.

Il numero ridotto di farmaci efficaci attualmente disponibili limita un ulteriore miglioramento dell'efficacia della chemioterapia. Ogni paziente con PCNSL recidivato o refrattario ai trattamenti dovrebbe essere arruolato in studi di fase I/II con nuovi farmaci o combinazioni. Farmaci attivi recentemente emersi da esperienze prospettiche o retrospettive sono stati inseriti in trials di fase II in corso di esecuzione che valutano nuove combinazioni contenenti HD-MTX.

La temozolomide, un alchilante somministrato per via orale che si converte spontaneamente a MTIC, determina una deplezione dell'O-6 MGMT. Questo farmaco, caratterizzato da un'eccellente tollerabilità, ha ottenuto il 26% di risposte obiettive, la maggior parte delle quali complete, in pazienti con PCNSL recidivato o refrattario all'HD-MTX.¹⁸ La temozolomide oltrepassa la BEE, è ben tollerata anche dai pazienti anziani e mostra maggior effetto citotossico se associato alla radioterapia; pertanto, può essere utilizzata durante il trattamento di induzione, di mantenimento o come radiosensibilizzante. Risultati preliminari hanno dimostrato una buona tollerabilità ed efficacia dell'associazione rituximab-temozolomide.¹⁹ Il rituximab, un anticorpo monoclonale chimerico diretto contro l'antigene CD20, specifico dei linfociti B, è un farmaco interessante, attualmente molto studiato. Allo scopo di ottenere maggiori concentrazioni liquorali, questo farmaco può essere somministrato ad alte dosi, senza particolari effetti collaterali. Esperienze aneddottiche con rituximab in monoterapia somministrato per via endovenosa si sono rivelate deludenti,²⁰ mentre risultati promettenti sono stati ottenuti in alcuni casi di linfoma a localizzazione leptomeningea trattati con rituximab per via intraventricolare.²¹

Il topotecan, un derivato della camptotecina che inibisce l'enzima topoisomerasi I, determina risposte obiettive in un terzo dei pazienti con PCNSL refrattario o recidivato, con un PFS a un anno del 13%.²² Alcuni studi retrospettivi evidenziano un effetto sinergico aggiungendo citarabina ad alte dosi (HD-ara-C) all'HD-MTX.^{1,23} Questa osservazione costituisce l'obiettivo primario di uno degli unici due studi clinici randomizzati in corso nei PCNSL.²⁴

Linfomi secondari del sistema nervoso centrale

In una larga percentuale di casi, la recidiva al SNC è accompagnata o segue precocemente la recidiva sistemica, e la sopravvivenza dei pazienti è determinata in egual misura dal controllo della malattia sistemica e di quella localizzata al SNC, anche in caso di secondarismi isolati del SNC. In alcuni casi, il trattamento viene effettuato a carico di tutto l'asse cranio-spinale in modo da controllare anche la malattia sistemica. La chemioterapia sistemica ad alte dosi è la strategia più efficace sia sulla malattia sistemica che su quella encefalica e meningea. In modo analogo ai PCNSL, la scelta terapeutica si basa sulla capacità di passare la BEE e sull'attività nei confronti delle cellule linfomatose. La maggior parte delle combinazioni di prima linea verso il linfoma secondario del SNC (*secondary CNS lymphoma* – SCNSL) comprendono HD-MTX oppure HD-ara-C.

Dal momento che la maggior parte dei pazienti con un aumentato rischio di recidiva a carico del SNC vengono trattati in prima linea con questi farmaci, la chemioterapia sistemica di salvataggio può risultare problematica a causa dello scarso numero di farmaci in grado di oltrepassare la BEE. In letteratura è stata riportata anche un'esperienza con un regime contenente cisplatino.²⁵

I pazienti che presentano coinvolgimento leptomeningeo senza deficit neurologici focali, vengono normalmente trattati mediante chemioterapia intratecale, due volte a settimana, utilizzando un reservoir di Ommaya.²⁵ Nonostante questa strategia determini una riduzione del numero di cellule linfomatose nel liquor, in circa il 20% dei casi si verifica una progressione clinica.²⁵

La formulazione di citarabina a lento rilascio, somministrata una volta ogni 2 settimane, determina una più elevata percentuale di risposte e una migliore qualità di vita rispetto alla citarabina libera.²⁶

I pazienti con deficit neurologici focali o lesioni intraparenchimali vengono normalmente trattati con radioterapia, che determina un miglioramento della sintomatologia in più del 65% dei casi. Tuttavia, la risposta risulta temporalmente limitata, con una progressione locale o sistemica a breve termine.²⁵

Il trapianto allogenico o autologo può determinare un beneficio in pazienti con SCNSL selezionati.²⁷ La chemioterapia ad alte dosi con ASCT può ottenere una remissione duratura nel 20–40% degli adulti, soprattutto se affetti da linfomi altamente aggressivi, con prima localizzazione al SNC e in remissione sistemica al momento del trapianto.^{27,28} I tentativi di trapiantare adulti con tumori ematologici e malattia attiva al SNC sono stati deludenti.

I regimi di condizionamento non sono disegnati spe-

cificamente per pazienti con malattia al SNC. L'irradiazione corporea totale (total body irradiation – TBI), pur essendo altamente immunosoppressiva, ha una buona attività antitumorale e non viene inficiata dalla presenza della BEE. Tuttavia, questa strategia è associata ad un rischio aumentato di neurotossicità severa, specialmente se associata a chemioterapia intratecale o HD-MTX o HD-ara-C.²⁹ L'associazione con busulfan e ciclofosfamide è una buona alternativa alla TBI,^{27,30} nonostante i dati riguardanti la penetrazione della ciclofosfamide nel SNC siano controversi.³¹ Alcuni pazienti con SCNSL sono stati trattati con regimi di condizionamento contenenti nitrosuree, ottenendo un PFS a 5 anni simile ai regimi comprendenti TBI. Nuove combinazioni di condizionamento andrebbero indagate, alla luce dei risultati deludenti ottenuti con questa strategia.

Alcune evidenze suggeriscono che il trapianto allogenico sia superiore a quello autologo per la prevenzione o il trattamento delle recidive al SNC nei linfomi altamente aggressivi, sia negli adulti che nei bambini.³¹ Nei bambini con recidiva precoce al SNC da leucemia linfoblastica acuta il consolidamento con allopatrianto è associato ad un outcome significativamente migliore.³² È ipotizzabile che l'effetto graft versus linfoma si possa estendere al SNC e contribuire all'eradicazione della malattia al SNC.³³ Tuttavia, il beneficio sulla sopravvivenza dell'allopatrianto è inficiato da un'aumentata mortalità correlata al trapianto, ed è difficile definire il reale impatto di questa strategia nella recidiva al SNC, considerando il bias di interpretazione che deriva dall'effetto della terapia immunosoppressiva utilizzata per la prevenzione della graft versus host disease.

References

1. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002;58:1513-20.
2. Reni M, Ferreri AJ, Garancini MP, Villa E. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: results of a critical review of the literature. *Ann Oncol* 1997;8:227-34.
3. 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;21:2407-14.
4. Hiraga S, Arita N, Ohnishi T, et al. Rapid infusion of high-dose methotrexate resulting in enhanced penetration into cerebrospinal fluid and intensified tumor response in primary central nervous system lymphomas. *J Neurosurg* 1999;91:221-30.
5. Mead GM, Bleeher 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;89:1359-70.
6. Ott RJ, Brada M, Flower MA, Babich JW, Cherry SR, Deehan BJ. Measurements of blood-brain barrier permeability in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy for primary cereballymphoma. *Eur J Cancer* 1991;27:1356-61.
7. Ferreri AJ, Reni M, Dell'Oro S, et al. Combined treatment with high-dose methotrexate, vincristine and procarbazine, without

- intrathecal chemotherapy, followed by consolidation radiotherapy for primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Oncology* 2001;60:134-40.
8. Slevin ML, Piali EM, Aherne GW, Harvey VJ, Johnston A, Lister TA. Effect of dose and schedule on pharmacokinetics of high-dose cytosine arabinoside in plasma and cerebrospinal fluid. *J Clin Oncol* 1983;1:546-51.
 9. Khan RB, Shi W, Thaler HT, Deangelis LM, Abrey LE. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol* 2002;58:175-8.
 10. Glass J, Gruber ML, Cher L, Hochberg FH. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *J Neurosurg* 1994;81:188-95.
 11. 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;21:4489-95.
 12. Batchelor T, Kolak G, Ciordia R, Foster S, Henson JW. High dose methotrexate for intraocular lymphoma. *Clin Cancer Res* 2003;9:711-5.
 13. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Relevance of intraocular involvement in the management of primary central nervous system lymphomas. *Ann Oncol* 2002;13:531-8.
 14. Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K, et al. Results of Intensive Chemotherapy Followed by Hematopoietic Stem-Cell Rescue in 22 Patients With Refractory or Recurrent Primary CNS Lymphoma or Intraocular Lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:742-9.
 15. Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ, et al. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology* 2002;109:1709-16.
 16. Abrey LE, Yahalom J, Deangelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 2000;18:3144-50.
 17. Doolittle ND, Miner ME, Hall WA, et al. Safety and efficacy of a multicenter study using intraarterial chemotherapy in conjunction with osmotic opening of the blood-brain barrier for the treatment of patients with malignant brain tumors. *Cancer* 2000;88:637-47.
 18. Reni M, Mason W, Zaja F, et al. Salvage chemotherapy with temozolomide in primary CNS lymphomas: preliminary results of a phase II trial. *Eur J Cancer* 2004;40:1682-8.
 19. Wong ET, Tishler R, Barron L, Wu JK. Immunotherapy with rituximab and temozolomide for central nervous system lymphomas. *Cancer* 2004;101:139-45.
 20. Pels H, Schulz H, Manzke O, Hom E, Thall A, Engert A. Intraventricular and intravenous treatment of a patient with refractory primary CNS lymphoma using rituximab. *J Neurooncol* 2002;59:213-6.
 21. Schulz H, Pels H, Schmidt-Wolf I, Zeelen U, Germing U, Engert A. Intraventricular treatment of relapsed central nervous system lymphoma with the anti-CD20 antibody rituximab. *Haematologica* 2004;89:753-4.
 22. Fischer L, Thiel E, Klasen HA, et al. Salvage therapy with topotecan in relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma (PCNSL): long-term results. *Ann Oncol* 2005;16:v125 [abstract].
 23. Reni M, Ferreri AJ, Guha-Thakurta N, et al. Clinical relevance of consolidation radiotherapy and other main therapeutic issues in primary central nervous system lymphomas treated with upfront high-dose methotrexate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 419-25.
 24. www.ielsg.org/trialsonfr.html; IELSG #20 trial 2004.
 25. van Besien K, Ha CS, Murphy S, et al: Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 1998;91: 1178-84.
 26. Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, Shapiro W, Swinnen L, Rozenta JR, et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999;17:3110-6.
 27. van Besien K, Przepiora D, Mehra R, et al: Impact of preexisting CNS involvement on the outcome of bone marrow transplantation in adult hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1996;14:3036-42.
 28. Thompson CB, Sanders JE, Flournoy N, et al: The risks of central nervous system relapse and leukoencephalopathy in patients receiving marrow transplants for acute leukemia. *Blood* 1986; 67: 195-9.
 29. Andrykowski MA, Altmaier EM, Barnett RL, et al. Cognitive dysfunction in adult survivors of allogeneic marrow transplantation: relationship to dose of total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* 1990;6:269-76.
 30. Loiseau HA, Hartmann O, Valteau D, et al: High-dose chemotherapy containing busulfan followed by bone marrow transplantation in 24 children with refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1991;8:465-72.
 31. Blaney SM, Balis FM, Poplack DG: Pharmacologic approaches to the treatment of meningeal malignancy. *Oncology (Huntingt)* 1991;5:107-16.
 32. Moussalem M, Esperou BH, Devergie A, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission: factors predictive of survival, relapse and graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:943-7.
 33. Fabry Z, Raine CS, Hart MN: Nervous tissue as an immune compartment: the dialect of the immune response in the CNS. *Immunol Today* 1994;15:218-24.