



[haematologica reports]
2006;2(1):14-16

DepoCyte: applicazioni cliniche attuali e future prospettive in campo oncoematologico

UMBERTO VITOLO
ANNALISA CHIAPPELLA
CAROLA BOCCOMINI

UOA Ematologia
Az. Ospedaliera
S. Giovanni Battista, Torino

L'interessamento secondario del sistema nervoso centrale (SNC) da parte del linfoma o di altri tumori è una complicanza non comune, ma estremamente grave. Lo sviluppo della meningite linfomatosa è caratterizzato da un progressivo deterioramento neurologico ed è in genere associato a progressione della malattia linfomatosa in modo disseminato. È possibile, anche se raramente, una recidiva isolata a livello SNC. Un efficace trattamento di tale complicanza è indispensabile per migliorare la prognosi di questi pazienti. La prognosi dal momento della recidiva a livello del SNC è estremamente infausta con sopravvivenza mediana di pochi mesi. La terapia della meningite linfomatosa o la profilassi di tale complicanza può comprendere sia terapie dirette al SNC sia una terapia sistemica. La terapia sistemica include methotrexate o Ara-C ad alte dosi e la terapia diretta al SNC può comprendere una radioterapia mirata ai siti di malattia radiologicamente visibili o la somministrazione intratecale di methotrexate ed Ara-C. Il trattamento radioterapico determina un elevato rischio di sequele tossiche a lungo termine con progressivo deterioramento cognitivo; la terapia intratecale, che necessita di frequenti somministrazioni, si associa a complicanze acute quali cefalea, vertigini e aracnoidite chimica oltre al rischio infettivo; tale terapia è pertanto spesso mal tollerata e poco accettata dal paziente, in particolare con età >60 anni.

Dopo che le cellule linfomatose hanno contaminato il liquido cefalorachidiano, l'intero nevrasso è a rischio ed è quindi opportuno che una corretta strategia terapeutica preveda il raggiungimento di adeguate concentrazioni di chemioterapico nel liquido cerebro-spinale. La citotossicità della citarabina dipende sia dalla concentrazione del farmaco che dalla durata dell'esposizione e pertanto la massima attività anti-tumorale si ottiene quando concentrazioni tumoricide sono mantenute nel microambiente delle cellule neoplastiche per un periodo di tempo prolungato. Tutta-

via, data la breve emivita della citarabina di sole 3,4 ore, quando il farmaco è iniettato libero nel liquor cerebro-spinale la concentrazione citotossica è mantenuta per meno di 24 ore. Inoltre, essendo il chemioterapico rapidamente eliminato, questo non raggiunge adeguate concentrazioni ai due estremi del nevrasso. La citarabina liposomiale (DepoCyte) è una particolare formulazione di Citarabina in cui il farmaco è incapsulato in un liposoma che ne determina un rilascio prolungato. Lo sviluppo clinico del DepoCyte è iniziato nel 1993 con studi di fase I-II nella meningosi da tumori solidi ed ematologici sia nell'adulto che nei bambini. Al fine di dimostrare l'efficacia della citarabina liposomiale nella meningosi linfomatosa sono stati condotti due studi randomizzati di confronto tra citarabina liposomiale e citarabina libera in pazienti con linfoma non-Hodgkin con localizzazione SNC.^{1,2} (Figure 1, 2, 3). I pazienti inseriti in entrambi gli studi dovevano avere un interessamento linfomatoso del liquor citologicamente documentato e non dovevano essere stati precedentemente trattati con Ara-C o MTX. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere DepoCyte 50 mg IT ogni 2 settimane per 1 mese o citarabina convenzionale 50 mg IT due volte alla settimana per 1 mese; i pazienti responsivi dopo il primo mese di terapia sono stati ulteriormente trattati per tre mesi come terapia di consolidamento con due somministrazioni di DepoCyte ogni due settimane e poi mensili per due mesi o di citarabina convenzionale settimanale per un mese e ogni due settimane per due mesi. In seguito i pazienti hanno ricevuto una terapia di mantenimento con somministrazioni mensili di citarabina liposomiale o convenzionale per 4 mesi. I due studi hanno incluso 35¹ e 28² pazienti. In entrambi gli studi i pazienti trattati con DepoCyte hanno ottenuto una risposta significativamente più elevata (71-72%) in confronto ai pazienti trattati con citarabina convenzionale (15-18%). DepoCyte si è inoltre dimostrato in grado di prolungare il

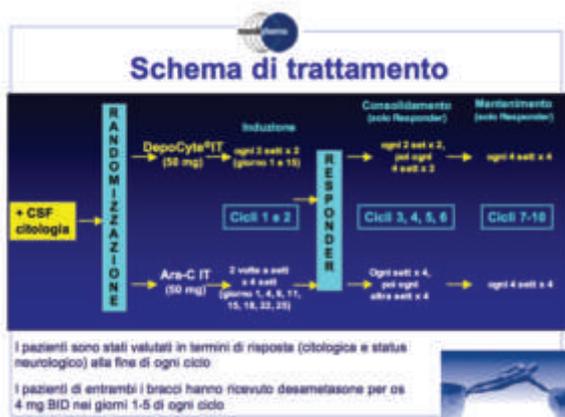


Figure 1.

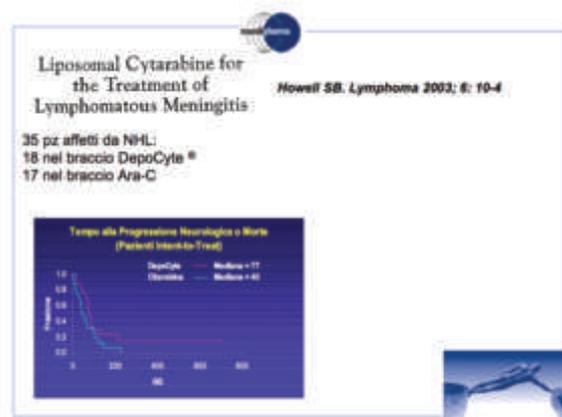


Figure 2.

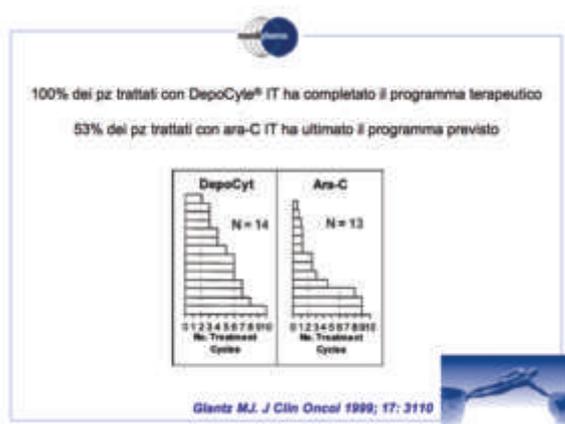


Figure 3.

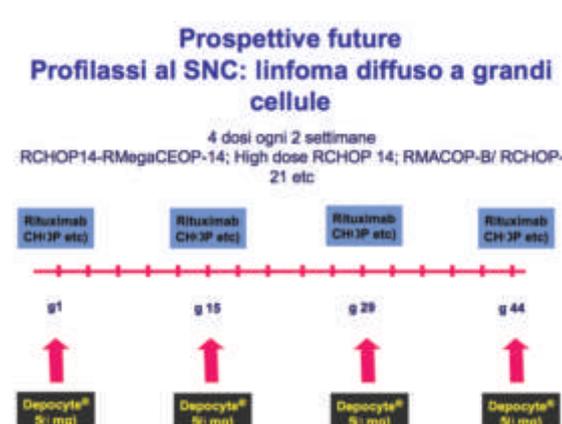


Figure 4.

tempo mediano alla progressione neurologica: 77 giorni in confronto a 48 giorni. Inoltre il 100% dei pazienti trattati con DepoCyt ha potuto terminare il programma terapeutico in confronto a circa il 50% dei pazienti trattati con citarabina convenzionale.

La tossicità del trattamento con DepoCyt è stata contenuta e sostanzialmente sovrapponibile a quella di citarabina convenzionale, per quanto riguarda la nausea o il vomito (<20%); una incidenza leggermente superiore di cefalea (25% vs 12%) è stata riscontrata nei pazienti trattati con DepoCyt. La cefalea era di grado lieve o moderato, ben controllata con FANS o paracetamolo. È stata inoltre dimostrata l'assenza di tossicità cumulativa per la formulazione liposomiale. Tuttavia, se si escludono i pazienti trattati per via intraventricolare, la cefalea si riduceva al 15% dei pazienti trattati con DepoCyt per via intratecale. Inoltre l'efficacia di DepoCyt è analoga sia se somministrato per via intraventricolare che per via intratecale. Questa ultima, quindi, data la ridotta tossicità e la maggior facilità di somministrazione è senz'al-

tro preferibile. Un'analisi che tiene in considerazione sia l'efficacia (durata della risposta e della sopravvivenza) che la qualità della risposta e della vita (effetti collaterali della terapia, tempo senza sintomi neurologici etc) (analisi TwiST) ha dimostrato un significativo vantaggio di DepoCyt rispetto alla citarabina convenzionale. I risultati di questi studi indicano con chiarezza che i vantaggi farmacocinetici offerti dalla citarabina a lento rilascio si convertono in un significativo vantaggio terapeutico con una maggiore percentuale di pazienti responsivi ed un ritardo della progressione neurologica. Il farmaco si è inoltre dimostrato maneggevole con una tossicità caratterizzata specialmente da cefalea secondaria ad aracnoidite in percentuale analoga a quella che si osserva con la citarabina convenzionale. Infine, ma non ultimo, il vantaggio considerevole di tale formulazione è la minore frequenza delle somministrazioni intratecali, ridotte a meno di un quarto: tale dato non è di secondaria importanza potendo migliorare la qualità di vita di pazienti già di per sé provati da una complicanza

invalidante quale la meningosi linfomatosa. La maggior compliance del paziente al trattamento, si traduce in ultima analisi in una possibilità di trattare un numero sempre maggiore di pazienti con meningite linfomatosa.

Il favorevole rapporto efficacia/tollerabilità potrebbe suggerirne l'uso anche nella profilassi della localizzazione al SNC (Figura 4). Primi esempi di questa applicazione sono l'inserimento di DepoCyte in schemi terapeutici quali il CODOX-M/IVAC per il linfoma di Burkitt. La particolare farmacocinetica della citarabina liposomiale determina una concentrazione citotossica del farmaco per più di 14 giorni e ben si

adatta ad una profilassi dei pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule con fattori di rischio per localizzazione al SNC che sempre più spesso sono ora trattati con schemi di chemioterapia dosedense (CHOP14, ACVBP, MegaCHOP) ogni 14 giorni.

References

1. 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.
2. Howell SB. Liposomal cytarabine for the treatment of lymphomatous meningitis. *Lymphoma* 2003; 6:10-4.