

MOŽE LI SMANJENA DOZA CITARABINA BITI JEDNAKO UČINKOVITA KAO I PUNA DOZA U LIJEČENJU PRIMARNOG LIMFOMA MOZGA MATRIX PROTOKOLOM?

KLARA BRČIĆ¹, GORAN RINČIĆ¹, SABINA NOVAKOVIĆ COHA¹, HANA MATIJACA^{1,2},
TOMISLAV BRBLIĆ¹, DAJANA DEAK¹, DARIO JOSIP ŽIVKOVIĆ¹, PETAR GAČINA^{1,3}

¹Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb; ²Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb;
³Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Klinika za internu medicinu, Zagreb, Hrvatska

Primarni limfom središnjeg živčanog sustava rijetki je agresivan non-Hodgkinov limfom. Suvremeni pristup liječenju bolesnika podobnih za intenzivnu imuno-kemoterapiju uključuje faze indukcije i konsolidacije. IELSG32, randomizirano ispitivanje Međunarodne grupe za istraživanje ekstrapnodalnih limfoma (engl. *International Extranodal Lymphoma Study Group*) pokazalo je kako u indukcijskoj fazi kombinacija visokih doza metotreksata, citarabina, tiotepe i rituksimaba praćena konsolidacijom autolognom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica znatno poboljšava ishode tih bolesnika. Retrospektivno je analizirano sedmero bolesnika s novo dijagnosticiranim primarnim limfomom mozga liječenih od listopada 2018. do veljače 2022. godine koji su primili MATRix protokol kemoterapije s reduciranom dozom citarabina. Primijenjena doza iznosila je 2000 mg/m² svakih 12 sati trećeg dana ciklusa. Četvrtog dana ciklusa citarabin je izostavljen kod svih bolesnika. Pet bolesnika postiglo je kompletnu remisiju, a jedan parcijalnu remisiju. Kod većine bolesnika na indukcijsku fazu nastavljena je konsolidacija transplantacijom krvotvornih matičnih stanica. Kod jednog bolesnika zabilježena je progresija bolesti tri mjeseca nakon autologne transplantacije krvotvornim matičnim stanicama. Terapijske nuspojave su usporedive i slične s rezultatima IELSG32, s naglaskom da su se hematološke toksičnosti gradusa 4 javljale u malim brojevima. S obzirom na prikazane kliničke slučajeve postavlja se pitanje bi li niža doza citarabina u MATRix protokolu mogla biti jednako učinkovita kao i puna doza u postizanju remisije bolesti primarnog B-velikostaničnog limfoma mozga.

Ključne riječi: difuzni B-velikostanični limfom – liječenje, tumori mozga, citarabin -terapijska primjena, indukcija remisije, ishod liječenja

Adresa za dopisivanje: Klara Brčić, dr. med.
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
Vinogradska cesta 29
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: klarazalac@gmail.com

UVOD

Primarni limfom središnjeg živčanog - PCNSL (od engl. *Primary Central Nervous System Lymphoma*) rijetki je agresivni ekstrapnodalni non-Hodgkinov limfom te čini 2-4 % svih primarnih neoplazmi središnjeg živčanog sustava. Većina PCNSL histološki je podtipa difuznog B-velikostaničnog limfoma (1). Stopa incidencije PCNSL-a je 0,47 na 100 000 osobe-godina, a s češćom pojavom kod muškog spola te je u zadnja dva desetljeća uočeno povećanje incidencije (1,2). PCNSL se može prezentirati kao multifokalna lezija (45-50 %) ili se pojavljuje kao solitarna lezija. Simptomi su varijabilni i povezani s lokalizacijom procesa,

a najčešće su to fokalni neurološki deficiti, promjene osobnosti te povećan intrakranijski tlak (1). Pristup liječenju ovisi o dobi i općem stanju bolesnika. Kod vrlo starih bolesnika, onih s oštećenom bubrežnom ili jetrenom funkcijom, liječenje se zasniva na palijativnom pristupu i/ili radioterapiji (3). Bolesnici između 60 i 75 godina dobivaju personalizirani tretman zbog velike varijabilnosti u komorbiditetima te se u većini slučajeva liječe samo visokim dozama metotreksata (3,4). Suvremeni pristup liječenju bolesnika podobnih za intenzivnu imuno-kemoterapiju uključuje faze indukcije i konsolidacije. Konsolidacija se preporuča za sve bolesnike s neprogresivnom bolešću nakon indukcijske terapije. Bolesnici koji postignu barem stabilnu

bolest konsolidiraju se autolognom transplantacijom matičnih stanica, a kod onih s rezidualnom bolesti nakon indukcijske terapije ili nakon transplantacije matičnih stanica indicira se konsolidacija radioterapijom cijelog mozga (4,5). Krvno-moždana barijera velika je prepreka uspješnosti kemoterapije što je jedan od uzroka lošijih ishoda kod PCNSL nego kod limfoma drugih lokalizacija. Iako se optimalni pristup liječenju tek treba uspostaviti, kemoterapija na bazi visokih doza metotreksata (doza metotreksata 3–8 g/m²) trenutno se smatra standardiziranom indukcijskom terapijom za novodijagnosticirane primarne limfome mozga (4-9), iako bez konsenzusa o optimalnoj dozi, rasporedu i kemoterapijskoj kombinaciji. IELSG32, multicentrično internacionalno randomizirano ispitivanje faze 2 Međunarodne grupe za istraživanje ekstranodalnih limfoma iz 2016. godine (10), nasumično je raspodijelilo bolesnike (u omjeru 1:1:1) u tri skupine koje su primale tri različita kemoterapijska protokola. Istraživanje je uključivalo 219 bolesnika. Ispitani bolesnici imali su između 18 - 70 godina, patohistološki potvrđenu dijagnozu B-NHL-a s limfomom lokaliziranim u CNS-u, kranijalnim živcima i/ili očima, bez prethodnog liječenja i ECOG-a od 3 na niže. Bolesnici su primili 4 ciklusa kombinirane kemoterapije na sljedeći način: prva skupina (skupina A) primila je kombinaciju metotreksata 3,5g/m² prvog dana ciklusa i citarabin 2g/m² dva puta/dan 2. i 3. dana, druga skupina (skupina B) primila je ranije navedenu kombinaciju uz rituksimab 375 mg/m², a treća skupina (skupina C) kombinaciju ranije navedenih lijekova (metotreksat uz citarabin uz rituksimab) uz tiotepu 30 mg/m². Na završetku indukcijskog liječenja 23 % bolesnika iz skupine A, 30 % bolesnika iz skupine B i 49 % bolesnika iz skupine C postiglo je potpuni odgovor. S medijanom praćenja od 30 mjeseci 44 % bolesnika (96 od 219) bilo je bez progresije bolesti: 29 n% u skupini A, 43 n% u skupini B te 59 % u skupini C. IELSG32 istraživanje pokazalo je da u indukcijskoj fazi kombinacija visokih doza metotreksata, citarabina, tiotepe te rituksimaba praćena konsolidacijom autolognom transplantacijom matičnih stanica znatno poboljšava ishod kod bolesnika s primarnim limfomom mozga. Hematološka toksičnost stupnja 4 prema *National Cancer Institute-National Cancer Institute of Canada Common Toxicity Criteria* bila je veća kod skupine C nego u druge dvije skupine, a infektivne komplikacije bile su slične u sve tri skupine. MATRix protokol sadrži citarabin, pirimidinski antimetabolit koji zaustavlja sintezu DNA i RNA s posljedičnom blokadom staničnog ciklusa od G1 do S-faze te time izaziva staničnu smrt neoplastičnih stanica (11). Citarabin ima srednju sposobnost prelaska krvno-moždane barijere te se primjenjuje u visokim dozama u svrhu poboljšanja bioraspodivnosti u CNS-u (7,11). S obzirom na rijetkost ove vrste tumora mozga, vrlo je malo randomiziranih istraživanja, no

ipak je gotovo sigurno da dodavanje citarabina u terapijski režim poboljšava ishode tih bolesnika (7,12). Ključno randomizirano ispitivanje faze 2 (7) koje je dokazalo bolji ishod kod kombinacije metotreksata i citarabina u bolesnika s primarnim limfomom mozga primjenjivalo je visoke doze citarabina (2g/m² 2. i 3. dana ciklusa), a posljedično se visoke doze citarabina naširoko koriste u liječenju primarnog limfoma mozga. Nuspojave citarabina uvelike ovise o dozi i rasporedu primjene. Najčešće nuspojave kod visokih doza citarabina (2-3g/m²) uključuju kožne promjene često praćene febrilitetom, supresiju koštane srži odnosno bifazičnu pancitopeniju, teške nuspojave živčanog sustava (somnialencija, akutni cerebelarni sindrom) i hiperbilirubinemiju, a infekcije u zabilježene kod dvije trećine bolesnika nakon primjene visokih doza citarabina (11,12). Najčešće zabilježene nuspojave gradusa 3-4 bile su neutropenija, trombocitopenija i anemija (7,11,12). U indukcijskoj fazi liječenja prema MATRix protokolu citarabin se primjenjuje u dozi od 2000 mg/m² svakih 12 sati 3. i 4. dana ciklusa. Prema našim saznanjima još nije objavljena studija koja je analizirala izolirano smanjene doze (manje od ukupno 8000 mg/m² po ciklusu) citarabina, a u sklopu MATRix protokola, pri indukcijskoj fazi liječenja primarnog B-velikostaničnog limfoma mozga.

ISPITANICI I METODE

Retrospektivno je analizirano sedmero bolesnika u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti u razdoblju od studenog 2018. do srpnja 2022. s novodijagnosticiranim PCNSL koji su primili MATRix protokol kemoterapije s dozom citarabina od 2000 mg/m² svakih 12 sati 3. dana ciklusa. Sustav bodovanja prema IELSG kao ni *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* indeks (13) nisu se primjenjivali zbog nedostatka podataka. Nuspojave liječenja gradirane su prema *National Cancer Institute-National Cancer Institute of Canada Common Toxicity Criteria* verzija 5.0 (14). Pri procjeni nuspojava uzimala se u obzir najveća zabilježena toksičnost po organu za svakog pojedinog pacijenta. Učinci liječenja na kognitivne funkcije nisu analizirani zbog manjkavih podataka o kognitivnim funkcijama. Ovu analizu odobrilo je Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice.

REZULTATI

Protokol liječenja sastojao se od 4 ciklusa u razmaku od 21 dan. Farmakoterapija se ordinirala na sljedeći način:

0. i 1. dan: rituksimab u dozi od 375 mg/m²

2. dan: metotreksat 3500 mg/m² uz leukovorin 30 mg svakih 3 sata počevši 24 sata nakon početka primjene metotreksata sve dok doze metotreksata nisu bile ispod 0,2 mmol/L
3. dan: citarabin 2000 mg/m² svakih 12 sati
5. dan: tiotepa 30 mg/m²
7. dan: profilaksa neutropenije dugodjelujućim faktorom stimulacije granulopoeze pegfilgrastimom

Muških bolesnika bilo je četvero, a medijan godina na dan dijagnoze bio je 55 (53-65). Svi sudionici imali su ECOG status 0-1. Niti jedan pacijent nije bio HIV pozitivan. Maksimalni promjer tumora veći od 5 cm nađen je kod jednog bolesnika. Multiple lezije nađene su kod dvojice bolesnika, a kod troje proces je uključivao duboke strukture CNS-a (tablica 1). Magnetska rezonancija mozga s kontrastom koristila se kod 100 % pacijenata za procjenu lokalizacije tumora i za procjenu odgovora na indukcijsko liječenje. Kod većine bolesnika radilo se o difuznom B-velikostaničnom limfomu. Uzorak za patohistološku dijagnostiku kod četvero bolesnika dobiven je putem stereotaksijske biopsije, kod dvoje bolesnika učinjena je ekstrakcija PCNSL-a, a kod jednog ispitanika zbog nepogodne lokalizacije tumorskog procesa u lijevoj hemisferi cerebeluma nije se učinilo uzorkovanje za patohistološku analizu. Uzimanje uzoraka za patohistološku dijagnostiku provodilo se na Klinici za neurokirurgiju, KBC Sestre milosrdnice. Dijagnoza je određena prema drugom Hrvatskom konsenzusu za dijagnostiku i liječenje limfoma (3) te su uzorci za patohistološku analizu poslani u Referentni centar za patohistološku dijagnostiku limfoma. Proširenost bolesti kod trojice bolesnika isključena je putem slikovne pretrage PET-CT, a kod ostalih četvero bolesnika korišten je CT.

Tablica 1. *Temeljne značajke bolesnika*

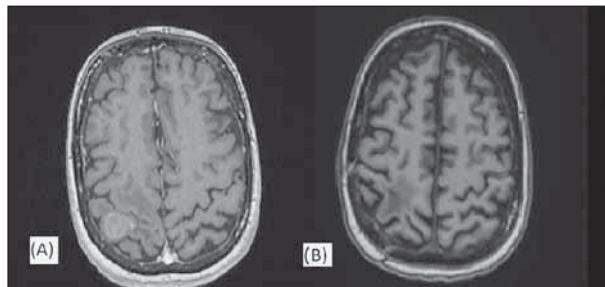
Značajke bolesnika	Ispitanici
Medijan dobi pri dijagnozi (god.)	55 (53-65)
Spol muški	4
Spol ženski	3
ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) status >1	0
HIV status +	0
Povišene serumske vrijednosti laktat dehidrogenaze	2
Zahvaćene duboke strukture (bazalni gangliji, korpus kalosum, mali mozak i moždano deblo)	3
Maksimalni promjer tumora (<i>maximum tumor diameter</i> (MTD)) >5 cm	1
Multiple lezije (≥ 2 lezije u jednoj ili više regija CNS-a)	2
Histološki tip (DLBCL)	6
Pridružene ostale lokalizacije NHL-a	0

Tablica 2. *Nuspojave i toksični učinci liječenja*

Nuspojave	Bolesnici			
	stadij 1-2	stadij 3	stadij 4	stadij 5
Neutropenija	1	0	3	0
Trombocitopenija	0	4	2	0
Anemija	3	3	0	0
Febrilna neutropenija	-	3	1	0
Infekcije	2	2	0	1
Gastrointestinalna toksičnost	0	0	1	0
Akutna neurotoksičnost	0	0	0	1

Svi su pacijenti primali reduciranu dozu citarabina u odnosu na originalni MATRix protokol. Doza je iznosila 2000 mg/m² svakih 12 h trećeg dana ciklusa. Četvrti dan ciklusa potpuno je izostavljen citarabin kod svih pacijenata. Osim navedenog, kod dvoje bolesnika učinila se i dodatna korekcija protokola. Prvom bolesniku reducirana je doza citarabina za još dodatnih 20 % (ukupno 60 %) zbog febrilne neutropenije, dok je drugom bolesniku izostavljen rituksimab iz protokola zbog teške sistemske alergijske reakcije. Samo je jedan bolesnik primio kortikosteroidnu terapiju prije početka indukcijske terapije. Pet bolesnika primilo je sva 4 ciklusa, a vremenski interval između ciklusa produljivao se kod troje s medijanom od 22 dana (19-53). Uzrok odgodi terapije kod svih je bila febrilna neutropenija/infekcije. Svi pacijenti primili su profilaksu neutropenije. Najčešće nuspojave (tablica 2) bile su hematološke te infekcije. Nuspojave gradusa 4 u prvom su redu bile neutropenija i trombocitopenija. Dva su pacijenta umrla prije završenih 4 ciklusa terapije, odnosno za vrijeme liječenja prilagođenim MATRix protokolom, a ti smrtni ishodi spadaju u smrti povezanom s liječenjem (engl. TRM - *Treatment related mortality*). Jedna smrt je nastupila zbog infekcije u obliku bronhopneumonije kod bolesnika koji je primio ukupno 3 ciklusa terapije te je imao najveći zabilježeni ukupni broj dana odgode terapije u dva navrata, a kontrolni MR mozga nije učinjen zbog lošeg općeg stanja i smrtnog ishoda. Druga zabilježena smrt dogodila se u sklopu akutne neurotoksičnosti kod bolesnika koji je primio ukupno 2 ciklusa terapije, a prema kontrolnoj MR snimci imao je parcijalnu remisiju bolesti. Većina, odnosno 6 od 7 bolesnika postiglo je kompletnu ili parcijalnu remisiju prema kontrolnoj snimci mozga magnetskom rezonancijom (sl. 1) nakon indukcijske faze liječenja. Petero bolesnika je postiglo kompletnu remisiju, jedan bolesnik parcijalnu, a kod jednog nije učinjen kontrolni MR mozga zbog smrti bolesnika. Na indukcijsku fazu nastavljena je konsolidacija autolognom transplantacijom matič-

nih stanica kod 6 bolesnika. Bolesnici su upućivani u nadležne transplantacijske centre u RH. Kod jednog bolesnika zabilježena je progresija bolesti tri mjeseca nakon autologne transplantacije krvotvornim matičnim stanicama te je u trenutnu pisanja ove analize pod terapijom bendamustinom i venetoklaxsom. Ostalih četvero živućih bolesnika je pod redovnim kontrolama i bez znakova relapsa. Medijan praćenja za živuće bolesnike iznosio je 23 mjeseca (12-31).



Sl. 1. MR snimka mozga kod jednog bolesnika (A) MR mozga prije početka liječenja -vidljiv je limfom na području desnog postcentralnog girusa (B) MR mozga nakon induksijske terapije

RASPRAVA

Studija IESLG pokazala je učinkovitost MATRix protokola, međutim, do danas nisu dovoljno procijenjene podnošljivosti i učinkovitosti različitih doza kemoterapeutika sadržanih u MATRix protokolu. Ovom retrospektivnom analizom niza kliničkih slučajeva postavlja se pitanje o utjecaju reducirane doze citarabina na ishod liječenja. Internacionalna retrospektivna studija iz 2020. [Schorb E i sur. (15)], pokazala je kako redukcija doze kemoterapeutika u MATRix protokolu nije utjecala na preživljenje bez progresije bolesti i ukupno preživljenje. Redukcija doze bila je definirana kao smanjenje od najmanje 25 % najmanje jedne komponente MATRix protokola. Tijekom prvog ciklusa 93 od 156 bolesnika primilo je pune doze svih komponenti MATRix protokola. Prema rezultatima, smanjenje doze tijekom prvog ciklusa nije utjecalo na stope preživljenja. U navedenom istraživanju nisu navedeni detaljniji podaci o smanjenim komponentama ni pojedinačni utjecaj na ishod liječenja. Ipak, sve navedeno ukazuje na mogućnost da pažljive prilagodbe doze ne ugrožavaju učinkovitost farmakoterapije. U ovdje prikazanim slučajevima, 6 od 7 bolesnika koji su primili reduciranu dozu citarabina postiglo je kompletnu ili parcijalnu remisiju bolesti nakon završetka induksijske faze. Za usporedbu, u grupi C (metotreksat, citarabin, rituksimab, tiotepa) IESLG32 87 % bolesnika postiglo je kompletnu ili parcijalnu remisiju nakon završetka induksijske faze liječenja.

Gotovo svi bolesnici su nastavili liječenje autolognom transplantacijom matičnih stanica. Ipak, prikazani bolesnici bili su mlađe životne dobi i bez većih komorbiditeta s većom vjerojatnosti da će dobro podnositi kemoterapijsko liječenje, stoga nije neočekivano da će imati bolji odgovor. Kod jednog bolesnika zabilježena je progresija bolesti.

U odnosu na druge induksijske protokole PCNSL-a primjena citarabina povezana je s većom učestalošću nuspojava. Poznato je da su nuspojave citarabina izravno vezane za primijenjenu dozu (11).

U 2009. godini ispitivanje IESLG-a (7) izvijestilo je o većoj stopi preživljenja bez progresije bolesti kod pacijenata kod kojih je kombinirana visoka doza citarabina uz visoku dozu metotreksata. Prospektivno randomizirano istraživanje [Omuro i sur. (16)], koje je uspoređivalo metotreksat i temozolomid u usporedbi s metotreksatom, prokarbazinom, vinkristinom i konsolidacijom citarabinom kod starijih bolesnika, također je izvijestilo o boljem ukupnom preživljenju kod skupine koja je primala citarabin. S druge strane, u nekim istraživanjima poput onog od Wu i sur. (17) sigurniji i učinkovitiji bili su kemoterapijski protokoli koji nisu uključivali citarabin, a s gotovo jednakim ukupnim preživljenjem i preživljenjem bez progresije bolesti. U sva tri istraživanja doza citarabina bila je različita ($1-3\text{g/m}^2$), citarabin su bolesnici primali u različitim fazama liječenja te u kombinaciji s različitim antineoplasticima, stoga je teško donositi zaključke, no nuspojave gradusa 3-4 bile su češće u skupina koje su primile citarabin (12). Terapijske toksičnosti kod prikazanih bolesnika slične su rezultatima IESLG32 s naglaskom da su se hematološke toksičnosti gradusa 4 javljale u malim brojevima. Zabilježena je jedna akutna neurotoksičnost sa smrtnim ishodom, no s obzirom na manjkavu dokumentaciju obdukcijskog nalaza uz nedostatak podataka o neurotoksičnosti kod drugih ispitanika ne možemo donositi daljnje zaključke. MATRix protokol nije jedini izbor u induksijskoj fazi liječenja primarnog limfoma mozga i trenutno nema konsenzusa o optimalnoj terapiji za primarne limfome središnjeg živčanog sustava. Postoje mnogi različiti protokoli, većinom s okosnicom visokih doza metotreksata, koji su se pokazali učinkoviti. Provedeno je veoma malo prospektivnih randomiziranih studija, a jedan od razloga je i rijetkost ove vrste limfoma. Neki od mogućih kemoterapijskih protokola, u induksijskoj fazi za mlađe bolesnike, uključuju kombinacije visokih doza metotreksata s prokarbazinom, vinkristinom i rituksimabom (R-MPV) (8,18) praćenu konsolidacijom autolognom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica (18) ili radioterapijom cijelog mozga uz dodatak citarabina (8).

Primjena rituksimaba je kontrovezna s obzirom na njegovu slabu penetraciju u CNS i zabilježene rezultate koji ne podržavaju njegovu primjenu (19), no za-

bilježeni su i dobri odgovori pa neke studije uključuju rituksimab u svoje protokole (8,10,18,20-22). Visoke doze metotreksata u kombinaciji s radioterapijom cijelog mozga u nekim ispitivanjima pokazale su dobre rezultate, ali uz značajnu neurološku toksičnost (23). Konsolidacija autolognom transplantacijom matičnih stanica istraživana je u mnogo studija (21,24), a najprikladnija je za mlađe bolesnike, bez značajnijih komorbiditeta. R-MBVP indukcijski kemoterapijski protokol (rituksimab, metotreksat, karmustin, prednizolon, etopozid) prećen konsolidacijom ili radioterapijom ili autolognom transplantacijom matičnih stanica ispitivan je u istraživanju PRECIS (25). U navedenom istraživanju konsolidacija autolognom transplantacijom matičnim stanicama pokazala se učinkovitijom sa zabilježenim dvogodišnjim ukupnim preživljenjem od 87 % i očuvanih kognitivnih sposobnosti bolesnika. Naši bolesnici primali su rituksimab u sklopu MATRix protokola i većinom su konsolidirani autolognom transplantacijom krvotvornim matičnim stanicama, a radioterapija cijelog mozga nije bila prvi izbor. Koristeći ovaj način liječenja kod većine prikazanih bolesnika postignut je dobar rezultat, iako su potrebni daljnji kontrolni pregledi.

ZAKLJUČAK

S obzirom na prikazane kliničke slučajeve postavlja se pitanje bi li niža doza citarabina u MATRix protokolu mogla biti jednako učinkovita kao i puna doza u postizanju remisije bolesti primarnog B-velikostaničnog limfoma mozga. Može li i reducirana doza rezultirati i manjom učestalosti nuspojava kod tih bolesnika? U svrhu provjere naših zapažanja i određivanja prikladne doze citarabina u indukcijskoj fazi liječenja primarnog limfoma mozga potrebna su nova, prospektivna randomizirana istraživanja.

L I T E R A T U R A

1. Song K, Issa S, Batchelor T. Primary central nervous system lymphoma: epidemiology and clinical presentation. *Ann Lymphoma* 2021; 5: 16.
2. Villano J, Koshy M, Shaikh H, Dolecek T, McCarthy B. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer* 2011; 105(9): 1414-18.
3. Aurer I, Gašparov S, Kralik M *et al.* Dijagnostika i liječenje limfoma-Drugi Hrvatski konsenzus. *Lijec Vjesn* 2013; 135: 63-76.
4. Calimeri T, Steffanoni S, Gagliardi F, Chiara A, Ferreri A. How we treat primary central nervous system lymphoma. *ESMO Open* 2021; 6(4): 100213.
5. Fox C, Phillips E, Smith J *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2018; 184(3): 348-63.
6. Yu J, Du H, Ye X, Zhang L, Xiao H. High-dose methotrexate-based regimens and post-remission consolidation for treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma: meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep [Internet]*. 2021 [cited 22 July 2022];11(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-80724-0>
7. Ferreri A, Reni M, Foppoli M *et al.* High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009; 374(9700): 1512-20.
8. Morris P, Correa D, Yahalom J *et al.* Rituximab, Methotrexate, Procarbazine, and Vincristine Followed by Consolidation Reduced-Dose Whole-Brain Radiotherapy and Cytarabine in Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma: Final Results and Long-Term Outcome. *J Clin Oncol* 2013; 31(31): 3971-79.
9. Ferreri AJM. Therapy of primary CNS lymphoma: role of intensity, radiation, and novel agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017(1): 565-77.
10. Ferreri A, Cwynarski K, Pulczynski E *et al.* Chemotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2016; 3(5): 217-27.
11. Di Francia R, Crisci S, De Monaco A *et al.* Response and Toxicity to Cytarabine Therapy in Leukemia and Lymphoma: From Dose Puzzle to Pharmacogenomic Biomarkers. *Cancers (Basel)* 2021; 13(5): 966.
12. Zheng X, Yang S, Chen F, Wu S, Li W. The Efficacy and Safety of Cytarabine on Newly Diagnosed Primary Central Nervous System Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol [Internet]*. 2020 [cited 18 July 2022];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2020.01213>
13. 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(36): 5711-15.
14. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. Published: November 27. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute.
15. Schorb E, Fox C, Kasenda B *et al.* Induction therapy with the MATRix regimen in patients with newly diagnosed primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system – an international study of feasibility and efficacy in routine clinical practice. *Br J Haematol* 2020; 189(5): 879-87.
16. Omuro A, Chinot O, Taillandier L *et al.* Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2015; 2(6): 251-59.

17. Wu J, Duan L, Zhang L *et al.* Fotemustine, teniposide and dexamethasone versus high-dose methotrexate plus cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *J Neurooncol* 2018; 140(2): 427-34.

18. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM *et al.* R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood* 2015; 125(9): 1403-10.

19. Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K *et al.* Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2019; 20(2): 216-28.

20. Birnbaum T, Stadler EA, von Baumgarten L, Straube A. Rituximab significantly improves complete response rate in patients with primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 2012; 109(2): 285-91.

21. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL *et al.* Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol* 2013; 31(25): 3061-68.

22. Glass J, Won M, Schultz CJ *et al.* Phase I and II study of induction chemotherapy with methotrexate, rituximab, and temozolomide, followed by whole-brain radiotherapy and postirradiation temozolomide for primary CNS lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227. *J Clin Oncol* 2016; 34(14): 1620-25.

23. Fisher B, Seiferheld W, Schultz C *et al.* Secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group study (RTOG) 9310: an intergroup phase II combined modality treatment of primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol.* 2005; 74(2): 201-5.

24. Houillier C, Taillandier L, Dureau S *et al.* Radiotherapy or autologous stem-cell transplantation for primary CNS lymphoma in patients 60 years of age and younger: Results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study. *J Clin Oncol* 2019; 37(10): 823-33.

SUMMARY

CAN A REDUCED DOSE OF CYTARABINE BE AS EFFECTIVE AS FULL DOSE IN THE TREATMENT OF PRIMARY DIFFUSE B-CELL LYMPHOMA IN MATRix PROTOCOL?

K. BRČIĆ¹, G. RINČIĆ¹, S. NOVAKOVIĆ COHA¹, H. MATIJACA^{1,2}, T. BRBLIĆ¹, D. DEAK¹,
D. J. ŽIVKOVIĆ¹, P. GAĆINA^{1,3}

¹*Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb;* ²*University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb;*

³*University of Zagreb, School of Dental Medicine, Department of Internal Medicine, Zagreb, Croatia*

Primary diffuse B-cell brain lymphoma is a rare, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The modern approach to treatment involves two phases, induction and consolidation. IELSG32, a randomized trial by the International Extranodal Lymphoma Study Group, showed that in the induction phase, the combination of high doses of methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab followed by consolidation therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation significantly improved outcomes in these patients. We aim here to present characteristics and outcomes of seven patients with newly diagnosed primary central nervous system lymphoma who were treated between November 2018 and February 2022. All of them received the MATRix reduced-dose cytarabine chemotherapy protocol. The dose of cytarabine was 2000 mg/m² every 12 hours on the third day of the cycle. On the fourth day of the cycle, cytarabine was completely omitted in all patients. Five patients achieved complete remission and one patient achieved partial remission after completion of the induction therapy at a reduced dose, followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in most patients. One patient had progression of the disease three months after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Therapeutic toxicities were similar to IELSG32 results with emphasis on the fact that hematologic toxicities of grade 4 occurred in a low percentage. The above raises a question whether a reduced dose of cytarabine in MATRix protocol be as effective as full dose in achieving disease remission.

Key words: lymphoma, large B-cell, diffuse; therapy; brain neoplasms, cytarabine, therapeutic use; remission induction; treatment outcome