



[haematologica reports]
2006;2(1):12-13

DepoCyte nelle carcinomatosi meningee: farmacocinetica

AMERIGO BOIARDI

Istituto Neurologico "C. Besta"
Milano

La carcinomatosi meningea è un evento certamente sottostimato la cui prognosi è estremamente sfavorevole a breve scadenza dalla diagnosi.

La diffusione di cellule tumorali sulle leptomeningi può essere trattata con chemioterapici in rachide ma con risultati generalmente modesti.

Il limite principale di tale trattamento è legato alla cinetica dei farmaci sino ad ora utilizzabili: il methotrexate, la citarabina ed il thiotepa tutti con un'emivita di poche ore. Questi farmaci quando iniettati in rachide si diffondono nel liquor in modo teoricamente omogeneo ma non sono in grado di entrare nei ventricoli, di fare cioè un percorso contro corrente che richiederebbe un tempo maggiore della emivita di ciascuno dei farmaci considerati. Per ovviare a tale importante limitazione è quindi necessaria la loro somministrazione per via ventricolare, tramite posizionamento, con atto chirurgico, di un serbatoio di Ommaya la cui estremità aggettava in un ventricolo. Solo in questo caso il chemioterapico inoculato ha la possibilità di diffondersi e permeare le leptomeningi in toto.

La preparazione di citarabina inglobata in una struttura lipidica multivescicolare che ne permetta il graduale ed armonico rilascio (DepoCyte), risolve molti dei problemi che si incontrano con l'utilizzo dei farmaci tradizionali.

Le vescicole che racchiudono la citarabina sono costituite da lipidi naturali biodegradabili ed ogni vescicola contiene il 95% di acqua e citarabina e solo il 5% è costituito da involucro lipidico. Le vescicole sono tra loro adese in sferule che si frantumano nel tempo rilasciando gradualmente la citarabina. Contrariamente ai liposomi che sono caricati al 30-40% in vescicole lipidiche mono o plurilamellari (Figura 1), necessariamente di piccole dimensioni perchè debbono sfuggire al reticolo endotelio e che si degradano quasi contemporaneamente in tempi prestabiliti, il DepoCyte è formato da sferule di grandi dimensioni che non

necessitano di evitare il reticolo endotelio perchè iniettate direttamente in rachide e si degradano sfaldandosi gradualmente dagli strati più esterni, con liberazione quindi graduale del chemioterapico.

Le analisi di farmacocinetica dimostrano che la citarabina rilasciata dalla fiala di 50 mg di DepoCyte ha un'emivita nel liquor di 141 h, mantenendo l'attività citotossica ad un livello nettamente superiore al valore di minima citotossicità. La citarabina iniettata libera alla dose di 30 mg in rachide ha un'emivita di sole 3,4 h raggiungendo rapidamente il livello di minima attività citotossica (Figura 2).²

Un altro vantaggio importante del DepoCyte è relativo alla sua via di somministrazione che non richiede l'inoculo per via ventricolare.

La lunga emivita delle vescicole di citarabina ne permette la risalita nei ventricoli anche se il farmaco è iniettato a livello lombare. La dimostrazione della concentrazione del prodotto anche nei ventricoli con diffusione contro corrente è evidente utilizzando il farmaco marcato con radioisotopo.

La citarabina risulta chiaramente presente ed armonicamente distribuita, dopo qualche ora, sia negli spazi subaracnoidei che nei ventricoli, indipendentemente dalla via di somministrazione, sia questa ventricolare o spinale. Un'ulteriore dimostrazione proviene dal conteggio diretto delle particelle di DepoCyte nel liquor spinale o ventricolare. Dopo 15 giorni dalla somministrazione di DepoCyte, il numero delle particelle per mL liberate nel tempo si esprime con due curve esattamente sovrapponibili di concentrazione liquor, sia a livello spinale che ventricolare (Figura 3). Le due curve sono uguali anche nei valori di citarabina libera dosata sia a livello spinale che ventricolare.² Per 15 giorni le due curve sono identiche e questo è indicato come intervallo ottimale ritenuto utile per rinnovare la somministrazione in rachide di DepoCyte.



Figura 1.

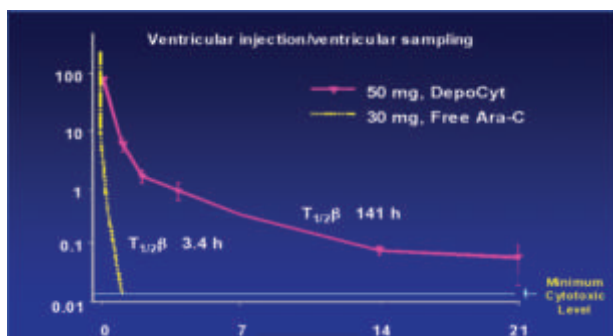


Figura 2. DepoCyt ventricular CSF pharmacokinetics in man - Free ara-C concentration (Phase I trial).

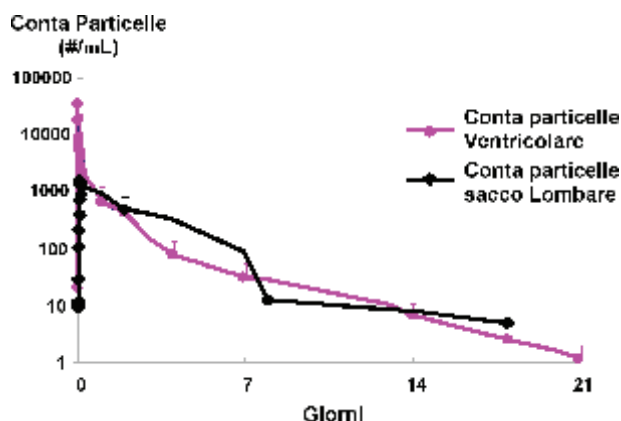


Figura 3. Conta delle particelle nel CSF ventricolare e lombare dopo iniezione ventricolare di 75 mg di DepoCyt® (trial di fase I).

Conclusione

DepoCyt offre un importante miglioramento del trattamento delle carcinomatosi meningee, *in primis* perchè è possibile evitare le somministrazioni bi-settimanali necessarie con gli altri farmaci tradizionali. Si riduce quindi il disagio del paziente, il rischio di infezioni e l'insorgenza di aracnoiditi locali a seguito delle ripetute somministrazioni intratecali. Altro vantaggio, di non secondaria importanza, è che si evita il posizionamento del serbatoio di Ommaya per la somministrazione endoventricolare necessaria con i farmaci tradizionali, perchè si possano diffondere in tutti gli spazi liquorali.

DepoCyt non modifica però significativamente la prognosi di questi pazienti e soprattutto non vede indicazione per il trattamento di lesioni leptomeningee se documentate come massa nodulari, il farmaco infatti non penetra nello spessore della lesione se non per pochi mm. In questi casi il trattamento di elezione è sempre costituito dalla radioterapia mirata associata a chemioterapia per via sistemica.

References

1. Balis FM, Poplack DG. Central nervous system pharmacology of antileukemic drugs. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989;11:74-86.
2. Chamberlain MC, Khatibi S, Kim JC, Howell SB, Chatelut E, Kim S. Treatment of leptomeningeal metastasis with intraventricular administration of depot cytarabine (DTC 101). A phase I study. *Arch Neurol* 1993;50:261-4.