

## INTRATEKALINĖS CHEMOTERAPIJOS PRINCIPAI: INDIKACIJOS, MEDIKAMENTAI, PROCEDŪRA, KOMPLIKACIJOS

Paulius Bašinskas<sup>1</sup>, Austėja Gerulytė<sup>1</sup>, Milda Rudžianskienė<sup>3</sup>, Andrius Macas<sup>2</sup>,  
Darius Trepenaitis<sup>2</sup>, Rolandas Gerbutavičius<sup>3</sup>, Viktoras Rudžianskas<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas,

<sup>2</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas,  
Anesteziologijos klinika, <sup>3</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos  
Medicinos fakultetas, Onkologijos ir hematologijos klinika

**Raktažodžiai:** intratekalinė chemoterapija, juosmeninė punkcija.

### Santrauka

Intratekalinė chemoterapija – chemoterapijos vaistų suleidimas į stuburo smegenų kanalą, siekiant išgydyti onkologinę ligą arba išvengti jos recidyvo centrinėje nervų sistemoje. Dažniausiai šiam tikslui naudojami vaistai yra metotreksatas, citarabinas ir gliukokortikoidai. Jie gali būti naudojami atskirai arba kartu, t.y. taikoma triguba intratekalinė chemoterapija. Vaistai suleidžiami į subarahnoidinį tarpą atlikus juosmeninę punkciją. Po procedūros pacientų svarbu stebėti dėl nepageidaujamų chemoterapijos preparatų reiškinių (aseptinio meningito, cheminio arahnoidito, encefalopatijos, traukulių ir kt.) ir juosmeninės punkcijos komplikacijų (galvos ar nugaros skausmo, kraujavimo, infekcijos ir kt.).

### Įvadas

Pirmą sėkmingą juosmeninę punkciją 19-ojo amžiaus pabaigoje atliko Heinrich Iraneus Quincke – komoje esantis pacientas su įtariamu tuberkulioziniu meningitu išgyveno. Panašiu laiku tą pačią procedūrą 4 pacientams (vienas sirgo bakteriniu meningitu, kiti trys – tuberkulioziniu) atliko ir Walter Essex Wynter, bet visi pacientai mirė (1). Tobulėjant juosmeninės punkcijos technikai bei mažėjant komplikacijų skaičiui, ėmė didėti procedūros atlikimo mastai. 1970 metais vaikams į stuburo smegenų kanalą pradėti leisti chemoterapijos vaistai ūminės limfoblastinės leukemijos recidyvo profilaktikai. Tai žymiai pagerino ligos prognozę – 5 metų išgyvenamumas padidėjo apie 80 proc. (2).

Chemoterapijos vaistų suleidimas į stuburo smegenų kanalą, siekiant išgydyti onkologinę ligą arba išvengti jos

recidyvo centrinėje nervų sistemoje (CNS), vadinama intratekaline chemoterapija (3). Kraujo-smegenų barjeras riboja įvairių molekulių pernašą, todėl įprastomis dozėmis sistemškai skiriami chemoterapijos vaistai smegenų skystyje terapinės koncentracijos nepasiekia. Sisteminės chemoterapijos dozės didinimas lemtų dažnesnius ir stipresnius nepageidaujamus reiškinius, bet to galima išvengti vaistus tiesiogiai leidžiant į stuburo smegenų kanalą. Kraujo-smegenų barjero apėjimas ir nedidelis smegenų skysčio pasiskirstymo tūris leidžia intratekalinei chemoterapijai naudoti mažas vaistų dozes, kurios užtikrina efektyvų onkologinių ligų gydymą ar profilaktiką (4).

Nors nepageidaujamų sisteminės chemoterapijos reiškinių pavyksta išvengti, vis dėlto gali atsirasti vietinių komplikacijų dėl suleisto vaisto poveikio ar pačios juosmeninės punkcijos atlikimo, pavyzdžiui, galvos skausmas, infekcija, kraujavimas ir kt. (5) Dėl šios priežasties anesteziologams svarbu gerai išmanyti teorinius ir praktinius chemoterapijos vaistų suleidimo į stuburo smegenų kanalą ypatumus.

**Darbo tikslas** – apžvelgti intratekalinės chemoterapijos indikacijas, kontraindikacijas, naudojamus medikamentus, atlikimo procedūrą, komplikacijas ir jų valdymą.

### Tyrimo metodika

Atlikta mokslinių straipsnių paieška elektroninėse duomenų bazėse PubMed (Medline), ScienceDirect ir Wiley Online Library, naudojant raktinius žodžius chemotherapy AND intrathecal. Atrinkti ir išnagrinėti naujausi temą atitinkantys tyrimai. Apibendrinta informacija pateikiama šiame straipsnyje.

### Rezultatai ir jų aptarimas

**Intratekalinės chemoterapijos indikacijos.** Chemoterapijos vaistų suleidimas į stuburo smegenų kanalą turi du

tikslus – gydyti onkologinę ligą arba išvengti jos recidyvo CNS.

**Indikacijos gydymui.** Ne Hodžkino limfoma. Pirminė CNS limfoma yra retas ne Hodžkino limfomos variantas – sergamumas yra 0,47 atvejų 100 000 gyventojų per metus (6). Limfomos recidyvas CNS, kitaip nei pirminė CNS limfoma, yra dažnas ir priklauso nuo ne Hodžkino limfomos tipo (7). Limfoblastinės limfomos atveju piktybinės ląstelės smegenų skystyje aptinkamos 2-26 proc. sergančiųjų (8); Burkitt limfomos – 13-17 proc. (9), difuzinės didelių B ląstelių limfomos – 5 proc. (10), mantijos ląstelių limfomos – 4,1-5,6 proc. (11,12). Limfomos recidyvo CNS rizika didėja, jeigu diagnozuojama III ar IV stadijos liga, nustatomas išplitimas retroperitoniniuose limfiniuose mazguose arba kaulų čiulpuose, sėklidėse, krūtyje, sinusuose, ryklėje, tonzilėse, paravertebraliai, inkstuose, antinksčiuose, išmatuojama padidėjusi LDH koncentracija arba sumažėjęs albumino kiekis kraujo plazmoje (13). Pirminė limfoma ir limfomos recidyvas CNS pasireiškia įvairiais neurologiniais simptomais ir lemia blogą ligos prognozę (14).

Ūminė limfoblastinė leukemija. 5-10 proc. pacientų, sergančių ūmine limfoblastine leukemija, nustatomos navikinės ląstelės (blastai) CNS (15). Rizikos veiksniai neuroleukemijai išsivystyti yra didelis leukocitų skaičius, tarpuplaučio infiltracija ir T ląstelių imunofenotipas (16). CNS pažeidimas ūminės limfoblastinės leukemijos atveju dažniausiai būna besimptomis, bet retais atvejais gali pasireikšti galvinių nervų pažeidimu ar meningizmu (17).

Ūminė mieloidinė leukemija. Neuroleukemija ūminės

mieloidinės leukemijos atveju pasireiškia retai – 0,6 proc. sergančiųjų pirmą kartą diagnozavus ligą, 2,9 proc. nustačius recidyvą (18).

Ne hematologinių vėžinių ligų metastazės CNS. Sergant krūties vėžiu piktybinės ląstelės smegenų skystyje aptinkamos 5-8 proc. atvejų, nesmulkių ląstelių plaučių karcinoma – 9-25 proc., melanoma – 6-18 proc., kitų vėžinių ligų atveju – rečiau (19). Vėžio invazyvumą į CNS lemia tam tikri genetiniai pokyčiai, pavyzdžiui, apie 50 proc. nesmulkių ląstelių plaučių karcinomos atveju aptinkama endotelio augimo faktoriaus receptoriaus (EGRF) mutacija (20). CNS infiltracija pasireiškia galvos skausmu, dezorientacija, diplopija, klausos sutrikimu, radikulopatijomis, mielopatijomis, šakneliniais simptomais (21). Metastazių aptikimas CNS yra blogos prognozės ženklas – neskiriant gydymo išgyvenamumas siekia 4-6 sav., gydant – 3-6 mėn. (19). Svarbu paminėti, kad intratekalinė chemoterapija naikina nedideles pavienes smegenų skystyje aptinkamas ar ant smegenų dangalų prisitvirtinusias navikines ląsteles, bet neveikia solidinių masių, nes negali į jas įsiskverbti (7).

**Indikacijos profilaktikai.** Onkohematologinės ligos recidyvo CNS profilaktika turėtų būti taikoma didelės rizikos ne Hodžkino limfomų (limfoblastinės, Burkitt, difuzinės didelių B ląstelių, mantijos ląstelių ir kt.) ir ūminės limfoblastinės leukemijos atveju (8,22,23).

Onkohematologinės ligos recidyvas CNS ženkliai trumpina pacientų išgyvenamumą, todėl siekiant jo išvengti yra taikoma CNS profilaktika. Sistemiskai skiriama didelių dozių chemoterapija, intratekalinė chemoterapija, kraujodaros ka-

**1 lentelė.** CNS įtraukimo esant hematoonkologinei ligai dažnis skirtingų limfomų ir leukemijų atveju (8-12,15,24-26).

Hematoonkologinė liga	Navikinių ląstelių nustatymas CNS pirmą kartą diagnozavus ligą	Limfomos/ leukemijos recidyvo CNS dažnis be profilaktikos	Limfomos/ leukemijos recidyvo CNS dažnis su profilaktika
Limfoblastinė limfoma	2-26 proc.	30-50 proc.	1,2-3 proc.
Burkitt limfoma	13-17 proc.	30-50 proc.	2-3 proc.
Ūminė limfoblastinė leukemija	5-10 proc.	30-50 proc.	3-6 proc.
Difuzinė didelių B ląstelių limfoma	5 proc.	2-27 proc.	0-13 proc.
Mantijos ląstelių limfoma	4,1-5,6 proc.	4-23 proc.	4-7,8 proc.

**2 lentelė.** Intratekalinei chemoterapijai dažniausiai naudojamų vaistų savybės.

Vaistas	Cheminė struktūra	Dozės skaičiavimas	Dozė	Dažniausi nepageidaujami reiškiniai
Metotreksatas	folinės rūgšties antagonistas	pagal amžių	10-15 mg	aseptinis meningitas, cheminis arachnoiditas
Citarabinas	pirimidinų analogas	pagal amžių	30-100 mg	skersinė mielopatija, aseptinis meningitas, encefalopatija, traukuliai
Glukokortikoidai	steroidiniai hormonai	pagal amžių	10-40 mg	galvos skausmas, pykinimas, dezorientacija, depresija, psichoze

mieniųjų ląstelių transplantacija ir CNS radioterapija ilgina pacientų išgyvenamumą. Intratekalinė chemoterapija dėl savo efektyvumo ir retesnių šalutinių reiškinių pakeitė CNS radioterapiją recidyvo profilaktikos tikslu (8). Kartu su sistetine chemoterapija pradėjus skirti monokloninį antikūnų rituksimabą, 5 – 6 proc. sumažėjo hematologinės ligos CNS recidyvo dažnis, tačiau esant didelės rizikos limfomai recidyvų dažnis išlieka didelis (1 lentelė) (24). Recidyvo rizika didėja, jeigu onkologinis procesas išplinta į retroperitoninius limfmazgius, daugiau nei vieną ekstranodalinį organą (ypač sėklides, akiduobę ar kaulų čiulpus), nustatoma padidėjusi LDH koncentracija arba sumažėjęs albumino kiekis kraujo plazmoje, paciento amžius < 60 m. (13).

**Intratekalinės chemoterapijos kontraindikacijos.** Pacientui kontraindikuotina atlikti juosmeninę punkciją, jeigu nustatomas padidėjęs intrakranijinis spaudimas, sepsis, infekcija punkcijos vietoje, alergija skiriamiems vaistams, trombocitų skaičius <  $50 \times 10^9/l$  (pagal Amerikos regioninės anestezijos draugijos gaires trombocitų skaičius <  $75 \times 10^9/l$ ), sutrikęs kraujo krešėjimas arba antikoagulantų vartojimas (27,28).

**Intratekalinei chemoterapijai naudojami vaistai.** Dažniausiai naudojami vaistai yra metotreksatas, citarabinas ir gliukokortikoidai (2 lentelė). Jie gali būti naudojami atskirai arba kartu – triguba intratekalinė chemoterapija (2).

Metotreksatas yra folinės rūgšties antagonistas, kuris inhibuodamas dihidrofolatų reduktazę stabdo purinų ir DNR sintezę (19). Smegenų skystyje metotreksato pusinis skilimo periodas yra bifazis 4,5 val. ir 14 val., todėl vaisto koncentracija nukrenta žemiau terapinės per 4 dienas (21). Vaisto dozė yra 10-15 mg – ji apskaičiuojama pagal amžių, bet ne pagal kūno paviršiaus plotą ar svorį (2). Smegenų skystyje metotreksatas geriau veikia hematologines ar krūties vėžio ląsteles nei nesmulkių ląstelių plaučių karcinomą (21). Dažniausi nepageidaujami intratekaliai naudojami metotreksato reiškiniai yra aseptinis meningitas ir cheminis arachnoiditas, kuriam būdingas galvos skausmas, karščiavimas, pykinimas, vėmimas, sprando raumenų rigidiškumas ir pleocitozė smegenų skystyje. Jie pasireiškia apie 10 proc. pacientų. Rečiau stebimas galvos svaigimas, galūnių silpnumas, regos sutrikimai, traukuliai, poūmė encefalopatija ar leukoencefalopatija, kuri gali pasireikšti praėjus mėnesiams ar metams po vaisto suleidimo. Nepageidaujamų reiškinių riziką sumažina kartu skiriami gliukokortikoidai (2).

Citarabinas yra pirimidinų analogas, kuris inhibuoja DNR sintezę (19). Intraveniškai skiriamo citarabino pusinis eliminacijos laikas trumpas (mažiau nei 20 min.), nes jį skaido kepenų citidino deaminazė, intratekaliai – ilgesnis (2-6 val.), nes smegenų skystyje nėra jį skaidančių fermentų. Terapinė vaisto koncentracija išsilaiko iki 24 val. (4). Vaisto dozė yra

30-100 mg – ji apskaičiuojama pagal amžių. Nepageidaujami citarabino reiškiniai yra reti – skersinė mielopatija, aseptinis meningitas, encefalopatija ir traukuliai. Nepageidaujamų reiškinių riziką sumažina kartu skiriami gliukokortikoidai (2).

Norint pailginti citarabino veikimą smegenų skystyje, buvo sukurtas liposominis citarabinas. Jo pusinis eliminacijos laikas yra 100-263 val., terapinė vaisto koncentracija smegenų skystyje išsilaiko iki 28 d. (2). Liposominio citarabino dozė yra 50 mg (19). Nepageidaujami reiškiniai vartojant liposominį citarabinį pasireiškia dažniau nei įprastą citarabiną, ypač kartu vartojant dideles intravenines metotreksato ir citarabino dozes. Dažniausiai stebimas aseptinis encefalitas, traukuliai, regimojo nervo disko edema ir *cauda equina* sindromas (15).

Gliukokortikoidai yra steroidiniai hormonai, kurie intratekaliai vartojami kartu su metotreksatu ir citarabinu, kad sumažintų nepageidaujamų reiškinių dažnį, ypač cheminio arachnoidito, ir didintų chemoterapijos preparatų efektyvumą (4). Vaisto dozė yra 10-40 mg – ji apskaičiuojama pagal amžių. Intratekaliai leidžiant gliukokortikoidus gali išsivystyti galvos skausmas, pykinimas, dezorientacija, depresija ar psichozė, bet šie nepageidaujami reiškiniai yra reti (2).

**Triguba intratekalinė chemoterapija.** Į stuburo smegenų kanalą kartu leidžiant metotreksatą, citarabiną ir gliukokortikoidus tikimasi jų sinergistinio poveikio ir retesnių nepageidaujamų reiškinių (29). Triguba intratekalinė chemoterapija yra veiksmingesnė onkologinėms ligoms gydyti ir recidyvo profilaktikai CNS nei atskirai skiriamas metotreksatas ar citarabinas (25). Nepageidaujamų reiškinių dažnis mažas dėl kartu vartojamų gliukokortikoidų, tačiau kartais stebimas galvos skausmas, pykinimas, vėmimas ir karščiavimas (30).

Kiti vaistai. Intratekalinei chemoterapijai taip pat gali būti naudojami monokloniniai antikūnai (rituksimabas, trans-tuzumabas), thiotepa ir kt. (2)

Verta prisiminti, kad vinca alkaloidai (vinkristinas, vinblastinas, vindesinas ir kt.) bei proteosomų inhibitoriai intratekalinei chemoterapijai nenaudojami dėl neurotoksinio poveikio (31).

**Chemoterapijos medikamentų sušvirkštimas.** Prieš procedūrą gydytojas atlieka higieninį rankų paruošimą. Pacientas guldomas paprastai ant kairiojo šono (ant dešiniojo, jeigu gydytojas kairiarankis), galva ir kojos yra prilenkiamos prie krūtinės (27). Brėžiama menamoji linija, jungianti dubenkaulių klubines skiautes, kuri įprastai kerta stuburą taške, atitinkantį tarpą tarp L3 ir L4 slankstelių keturiųjų ataugų. Dažniausiai punkcija atliekama L3-L4, bet galima ir L4-L5 ar L2-L3 tarpuose. Išrinkta punkcijos vieta pažymima. Gydytojas pasikeičia pirštines į sterilias, prieš tai atlikdamas antiseptinį rankų paruošimą. Atliekamas punkcijos vietos

antiseptinis paruošimas. Vėliau į odą ir poodį sušvirksčiama vietinio anestetiko, pavyzdžiui, 2 proc. lidokaino. Punkcijai rekomenduojama naudoti 22G pieštukines (pencil – point) adatas, kurios mažina popunkcinių galvos skausmų tikimybę. Kai kuriuose centruose įprasta naudoti Quincke tipo adatas. Adata yra praduriama oda, poodis, supraspinalinis ir interspinalinis raištis, geltonasis raištis, kietasis dangalas ir voratinklinis dangalas (5).

Patekus į subarachnoidinį tarpą pirma yra paimamas smegenų skystis ištyrimui. Pašalinama dalis smegenų skysčio – apie 5-15 ml. Vaistai švirksčiami paciliui su 1-2 min. intervalu – pirmas sušvirksčiamas metotreksatas, antras – citarabinas, trečias – pasirinktas gliukokortikoidas (2).

**Paciento stebėjimas po procedūros.** Po intratekalinio chemopreparato sušvirksčimo pacientas turi likti gulimoje padėtyje 30-60 min. Kai kurie autoriai gulimą režimą rekomenduoja tęsti iki 12 val. (2,32). Po juosmeninės punkcijos patariama vartoti daugiau skysčių. Svarbu stebėti pacientą dėl galvos skausmo, kojų silpnumo, pykinimo, vėmimo, karščiavimo, lokalių reakcijų, traukulių, sąmonės sutrikimo ir kt. (5).

**Juosmeninės punkcijos komplikacijos.** Galvos skausmas yra viena dažniausių juosmeninės punkcijos komplikacijų, kurią patiria iki 11 proc. pacientų (33). Jis lokalizuojasi kaktoje arba pakaušyje ir gali trukti iki 2 sav. Skausmą sukelia smegenų skysčio tekėjimas per kietąjį smegenų dangalą ir skausmui jautrių smegenų struktūrų tempimas, todėl skausmas intensyvėja vertikaloje pozicijoje, mažėja – horizontalioje. Rizikos veiksniai skausmui po juosmeninės punkcijos išsivystyti yra moteriška lytis, amžius tarp 31 ir 50 m., anksčiau patirtas skausmas po juosmeninės punkcijos ir stuburui statmena nuožulnaus adatos galo pozicija (34).

Kraujavimas yra retas pacientams, kurie nevarato antikoagulantų ir kurių krešėjimo sistema nesutrikusi. Deja, hematologinės ligos ar jų gydymas chemoterapijos vaistais gali lemti mielosupresiją ir didinti kraujavimo tikimybę. Riziką taip pat didina komplikuota juosmeninės punkcijos procedūra, kurios nepavyko atlikti iš pirmo karto. Svarbu prisiminti, kad nerekomenduojama atlikti juosmeninės punkcijos, jeigu paciento trombocitų skaičius  $< 50 \times 10^9/l$  (pagal Amerikos regioninės anestezijos draugijos gaires  $< 75 \times 10^9/l$ ), o INR  $< 1,4$  (35).

Nugaros skausmu po juosmeninės punkcijos skundžiasi trečdalis pacientų. Jis dažniausiai tęsiasi kelias dienas ir praeina savaime (33).

Infekcija po juosmeninės punkcijos yra reta komplikacija, nes procedūros metu yra laikomasi griežtų antiseptikos taisyklių (36).

Labai sunkios juosmeninės punkcijos komplikacijos (smegenų edema ir strigimas, traukuliai, koma) pasitaiko retai, tačiau reikalauja skubios diagnostikos ir gydymo (36).

## Išvados

Intratekalinė chemoterapija yra efektyvus onkologinių ligų gydymo ir onkologinės ligos recidyvo CNS metodas, dažniausiai naudojamas ūmių leukemijų ir didelės rizikos ne Hodžkino limfomos atveju. Triguba intratekalinė chemoterapija yra veiksmingesnė ir saugesnė nei atskirai vartojamas metotreksatas ar citarabinas. Po juosmeninės punkcijos atlikimo ir chemoterapijos preparatų suleidimo į subarachnoidinį tarpą svarbu stebėti pacientą dėl galvos skausmo, kojų silpnumo, pykinimo, vėmimo, karščiavimo ir kt. Pasireiškus sunkioms komplikacijoms (smegenų edemai ir strigimui, traukuliams, komai) svarbu skubi diagnostika ir atitinkamas gydymas.

## Literatūra

- Pearce JM, Walter essex wynter, quincke, and lumbar puncture. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(2):179. <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.2.179>
- Olmos-Jiménez R, Espuny-Miró A, Cárceles-Rodríguez C, Díaz-Carrasco MS. Practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy. *Farm Hosp* 2017;41(1):105–29.
- Lee YC, Hsieh CC, Chuang JP, Li CY. The necessity of intrathecal chemotherapy for the treatment of breast cancer patients with leptomeningeal metastasis: a systematic review and pooled analysis. *Curr Probl Cancer* 2017;41(5):355–70. <https://doi.org/10.1016/j.crrprobcancer.2017.07.001>
- Kwong YL, Yeung DYM, Chan JCW. Intrathecal chemotherapy for hematologic malignancies: drugs and toxicities. *Ann Hematol* 2009;88(3):193–201. <https://doi.org/10.1007/s00277-008-0645-y>
- Doherty CM, Forbes RB. Diagnostic lumbar puncture. *Ulster Med J* 2014;83(2):93–102.
- Villano JL, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA, McCarthy BJ. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer* 2011;105(9):1414–8. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.357>
- Dara A, Mook BB, Doordijn JK, van den Bent MJ, Dinmohamed AG, Bromberg JEC. Efficacy of intrathecal chemotherapy in patients with central nervous system involvement of hematological malignancies: a retrospective analysis. *J Neurooncol* 2018;139(1):117–23. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2849-x>
- Bassan R, Maino E, Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment. *Eur J Haematol* 2016;96(5):447–60. <https://doi.org/10.1111/ejh.12722>
- Jiang M, Zhu J, Guan YS, Zou LQ. Primary central nervous system Burkitt lymphoma with non-immunoglobulin heavy chain translocation in right ventricle: case report. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28(5):454–8. <https://doi.org/10.3109/08880018.2011.566599>

10. Pe-alver FJ, Sancho JM, de la Fuente A, Olave MT, Martín A, Panizo C, Pérez E, Salar A, Orfao A. Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO). *Haematologica* 2017;102(2):235–45.  
<https://doi.org/10.3324/haematol.2016.149120>
11. González-Bonet LG, García-Boyeró R, Gaona-Morales J. Mantle cell lymphoma with central nervous system involvement simulating bilateral subdural hematomas. *World Neurosurg* 2017;99:808–808.  
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.12.122>
12. Chihara D, Asano N, Ohmachi K, Nishikori M, Okamoto M, Sawa M, Sakai R, Okoshi Y, Tsukamoto N, Yakushijin Y, Nakamura S, Kinoshita T, Ogura M, Suzuki R. Ki-67 is a strong predictor of central nervous system relapse in patients with mantle cell lymphoma (MCL). *Ann Oncol* 2015;26(5):966–73.  
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv074>
13. Lim HY, Thiel E, Glantz MJ. To protect and defend: central nervous system prophylaxis in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2008;20(5):495–501.  
<https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32830b829e>
14. Qian L, Zhou C, Shen J, Cen J, Yin W. Treatment of newly diagnosed B-cell origin primary CNS lymphoma with systemic R-IDARAM chemotherapy and intrathecal immunochemotherapy. *Oncotarget* 2016;7(18):25783–90.  
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.8370>
15. Larson RA. Managing CNS disease in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2018;59(1):3–13.  
<https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1326597>
16. Alsadeq A, Schewe DM. Acute lymphoblastic leukemia of the central nervous system: on the role of PBX1. *Haematologica* 2017;102(4):611–3.  
<https://doi.org/10.3324/haematol.2017.165142>
17. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* 2017;7(6):577.  
<https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>
18. Alakel N, Stölzel F, Mohr B, Kramer M, Oelschlägel U, Röllig C, Bornhäuser M, Ehninger G, Schaich M. Symptomatic central nervous system involvement in adult patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Manag Res* 2017;9:97–102.  
<https://doi.org/10.2147/CMAR.S125259>
19. Mack F, Baumert BG, Schäfer N, Hattingen E, Scheffler B, Herrlinger U, Glas M. Therapy of leptomeningeal metastasis in solid tumors. *Cancer Treat Rev* 2016;43:83–91.  
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.12.004>
20. Wang Y, Liu S, Wei X, Yan B, Li J, Su Z, Liu A, Zhang Y. Non-small cell lung cancer leptomeningeal metastases treated with intrathecal therapy plus osimertinib and temozolomide and whole-brain radiation therapy: a case report. *Oncol Targets Ther* 2018;11:4733–8.  
<https://doi.org/10.2147/OTT.S164968>
21. Beauchesne P. Intrathecal chemotherapy for treatment of leptomeningeal dissemination of metastatic tumours. *Lancet Oncol* 2010;11(9):871–9.  
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70034-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70034-6)
22. Hall KH, Valla K, Flowers CR, Cohen JB. Intrathecal central nervous system prophylaxis in patients with diffuse large b-cell lymphoma at an academic healthcare system. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2018;89–94.
23. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clin Proc* 2016;91(11):1645–66.  
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.010>
24. Gleeson M, Counsell N, Cunningham D, Chadwick N, Lawrie A, Hawkes EA, McMillan A, Ardeshtna KM, Jack A, Smith P, Mouncey P, Pocock C, Radford JA, Davies J, Turner D, Kruger A, Johnson P, Gambell J, Linch D. Central nervous system relapse of diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: results of the UK NCRI R-CHOP-14 versus 21 trial. *Ann Oncol* 2017;28(10):2511–6.  
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdx353>
25. Pui CH, Thiel E. Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications. *Semin Oncol* 2009;36:2–16.  
<https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2009.05.002>
26. Conconi A, Franceschetti S, Lobetti-Bodoni C, Stathis A, Margiotta-Casaluci G, Ramponi A, Mazzucchelli L, Bertoni F, Ghielmini M, Gaidano G, Cavalli F, Zucca E. Risk factors of central nervous system relapse in mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013;54(9):1908–14.  
<https://doi.org/10.3109/10428194.2013.767454>
27. Perry S, Barnes J, Allan A. Performing and interpreting a lumbar puncture. *Br J Hosp Med* 2018;79(12):183–7.  
<https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.12.C183>
28. Narouze S, Benzon HT, Provenzano D, Buvanendran A, De Andres J, Deer T, Rauck R, Huntoon MA. Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications (second edition): guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Thera. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43(3):225–62.
29. Shapiro WR, Johanson CE, Boogerd W. Treatment modalities for leptomeningeal metastases. *Semin Oncol* 2009; 36:46–54.  
<https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2009.05.006>
30. Olmos-Jiménez R, Díaz-Carrasco MS, Caba-as-Perianes V, Valderrey-Pulido M, Espuny-Miró A. Evaluation of standardized triple intrathecal therapy toxicity in oncohematological adult patients. *Farm Hosp* 2017;41(5):611–7.
31. Liu H, Tariq R, Liu GL, Yan H, Kaye AD. Inadvertent intrathecal injections and best practice management. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61(1):11–22.  
<https://doi.org/10.1111/aas.12821>
32. Li J, Li X, Tong X, Liu J, Huang B, Chen M, Kuang L, Zhou Z,

- Xu D. Investigation of the optimal duration of bed rest in the supine position to reduce complications after lumbar puncture combined with intrathecal chemotherapy: a multicenter prospective randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2018;26(9):2995–3002.  
<https://doi.org/10.1007/s00520-018-4142-0>
33. Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, Alhazzani W, Jaeschke R, Sharma S, Banfield L, Shoamanesh A, Singh S, Nassiri F, Oczkowski W, Belley-Côté E, Truant R, Reddy K, Meade MO, Farrokhyar F, Bala MM, Alshamsi F, Krag M, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and metaanalysis. *Lancet* 2018;391(10126):1197–204.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32451-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32451-0)
34. (IHS) HCC of the IHS. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1–211.  
<https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
35. Sawaya C, Sawaya R. Central nervous system bleeding after a lumbar puncture: still an ongoing complication. *Am J Case Rep* 2018;19:1103–7.  
<https://doi.org/10.12659/AJCR.910912>
36. Pitkänen MT, Aromaa U, Cozanitis DA, Förster JG. Serious complications associated with spinal and epidural anaesthesia in Finland from 2000 to 2009. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57(5):553–64.  
<https://doi.org/10.1111/aas.12064>

---

## THE PRINCIPLES OF INTRATHECAL CHEMOTHERAPY: INDICATIONS, DRUGS, PROCEDURE, COMPLICATIONS

**P.Bašinskas, A.Gerulytė, M.Rudžianskienė, A.Macas, D.Trepėnaitis, R.Gerbutavičius, V.Rudžianskas**

Key words: intrathecal chemotherapy, lumbar puncture.  
Summary

Intrathecal chemotherapy is the injection of chemotherapeutic drugs into the subarachnoid space in order to treat an oncologic disease or avoid its relapse in the central nervous system. The most commonly used drugs are methotrexate, cytarabine and glucocorticoids. They can be used separately or in a combination, in the called triple intrathecal chemotherapy. Drugs are administered into the subarachnoid space via a lumbar puncture. It's important to monitor the patient for adverse effects of injected drugs (aseptic meningitis, chemical arachnoiditis, etc.) and complications of the lumbar puncture (headache, lumbar pain, bleeding, infection, etc.).

Correspondence to: paulius.basinsk@gmail.com

Gauta 2019-03-22

---