

大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)联合利妥昔单抗治疗初发原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)的疗效

迪娜·索力提肯 许小平[△] 陈波斌 陈彤 李佩 丁天凌 马燕 袁燕 林之光 王倩

(复旦大学附属华山医院血液科 上海 200040)

【摘要】 目的 大剂量甲氨蝶呤(high-dose methotrexate, HD-MTX)联合利妥昔单抗(rituximab, R)与单用 HD-MTX 治疗初发的原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)效果的评价。**方法** 收集 2012 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日在复旦大学附属华山医院就诊的初发 PCNSL 患者的临床资料,采用回顾性的队列研究,对于接受 HD-MTX 联合 R 及单用 HD-MTX 治疗的患者进行疗效和预后的生存分析。**结果** 共有 73 例患者纳入研究,HD-MTX + R 组 38 例,HD-MTX 组 35 例。HD-MTX + R 组患者的完全缓解(complete response, CR)率为 84%,HD-MTX 组患者的 CR 率为 83% ($P = 0.878$)。HD-MTX + R 组患者的中位生存时间(overall survival, OS)为 53 个月,HD-MTX 组患者的中位生存时间为 27 个月($P = 0.047$)。HD-MTX + R 组患者的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 44 个月,HD-MTX 组患者的中位无进展生存期为 17 个月($P = 0.02$)。两组患者两组的不良反应发生率差异无统计学意义。**结论** HD-MTX + R 组与 HD-MTX 组相比 CR 率相似,但是加用 R 有利于延长 PCNSL 患者的 OS 和 PFS,且加用 R 不会增加不良反应。

【关键词】 原发中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL); 利妥昔单抗; 疗效; 预后

【中图分类号】 R551.2 **【文献标识码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.01.003

The therapeutic effect of high-dose methotrexate (HD-MTX) with rituximab in newly diagnosed primary central nervous system lymphoma (PCNSL)

Dina Suolitiken, XU Xiao-ping[△], CHEN Bo-bin, CHEN Tong, LI Pei, DING Tian-lin,
MA Yan, YUAN Yan, LIN Zhi-guang, WANG Qian

(Department of Hematology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

【Abstract】 Objective To evaluate therapeutic effect of high-dose methotrexate(HD-MTX)combined with rituximab (R) compared with HD-MTX in patients with newly diagnosed primary central nervous system lymphomas(PCNSLs). **Methods** With a retrospective cohort, we collected the clinical data of patients with newly diagnosed PCNSL at Huashan Hospital of Fudan University since 2012 January 1 to 2015 December 31. We analyzed the therapeutic effect and prognosis of the patients received HD-MTX combined with R and HD-MTX. **Results** A total of 73 patients were identified, 38 received HD-MTX + R, 35 received HD - MTX. Complete response (CR) rates was 84% in the HD-MTX + R

group and 83% in the HD-MTX group ($P = 0.878$). Median overall survival (OS) was 53 months in the HD-MTX + R group and 27 months in the HD-MTX group ($P = 0.047$). Median progression-free survival (PFS) was 44 months in the HD-MTX + R group and 17 months in the HD-MTX group ($P = 0.020$). The differences of incidence of adverse between the two groups had no statistical significance.

Conclusions CR rate of HD-MTX + R and HD-MTX cohorts is similar, meanwhile addition of rituximab to HD-MTX appears to improve OS and PFS without increasing adverse reactions in patients with newly diagnosed PCNSL.

【Key words】 primary central nervous system lymphoma (PCNSL); rituximab; therapeutic effect; prognosis

* This work was supported by the State Key Clinical Department Construction Project for Oncology of China (2013) and the Chinese Medicine Scientific Research Foundation of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (2014JP003A).

原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)是一种罕见的结外非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL),不足全部 NHL 的 1%。2008 年 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类标准将 PCNSL 定义为病变局限于中枢神经系统的淋巴瘤,其发生部位包括脑实质、脊髓、眼和颅神经^[1]。90%以上 PCNSL 的病理类型为弥漫大 B 细胞性淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)^[2]。与系统性 DLBCL 相比,其临床表现、治疗有较大差异,预后普遍较差。过去使用全颅放疗治疗 PCNSL 时,患者的总生存期(overall survival, OS)为 12~18 个月,但是随着对 PCNSL 的认识逐渐发展,着重使用可以透过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的药物后,目前一般认为其 OS 可以达到 3~4 年^[3]。现在公认的治疗初发 PCNSL 患者的首选方案是以大剂量甲氨蝶呤(high-dose methotrexate, HD-MTX)为基础的方案,可分别联合其他靶向药物及化疗药物,包括利妥昔单抗(rituximab, R)、阿糖胞苷、替莫唑胺等^[4]。PCNSL 治疗时 MTX 联合药物的选择常参照以下两点:对 BBB 的渗透力和对系统性淋巴瘤的疗效。一般认为 R 作为 CD20 的单克隆抗体,由于其为相对分子质量较大,其透过 BBB 到达脑脊液浓度很低,但 PCNSL 患者早期可能 BBB 的完整性受到破坏,而 R 在系统性 DLBCL 中可以有效改善患者的预后^[5-8]。但迄今为止,HD-MTX 联合 R 治疗 PCNSL 疗效的研究尚未达成一致结论。

资 料 和 方 法

患者资料 收集 2012 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日期间于复旦大学附属华山医院诊治的初发 PCNSL 患者资料,其中初发时单独使用 HD-MTX 和 HD-MTX 联合 R 进行治疗的患者共 73 例符合本研究的入组标准。患者入组标准为:上述期间初次确诊为 PCNSL;HIV 阴性,且明确无其他免疫功能缺陷疾病;有明确的组织学、细胞学病理和免疫酶标证据;免疫酶标 CD20 表达阳性;其所用化疗方案符合研究的目标方案,且至少完成 3 个以上疗程。病理标本均由手术或多模态影像导航定向穿刺活检术获取。所有患者在确诊前及化疗后,均有影像学检查随访颅内病灶变化,包括 PET-CT、增强 MRI 和/或 CT。所有患者均依据 2008 年 WHO 血液和淋巴组织肿瘤分类标准进行诊断^[1]。综合参考文献中对于 NHL 中使用 R 的指导意见,在 HD-MTX + R 组的患者化疗前均进行乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)标志物的检测,若乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阴性,则在使用 R 治疗期间严密监测乙肝病毒标志物;若 HBsAg 和/或核心抗体(HBc antibody, HBcAb)阳性,则检测 HBV-DNA 的滴度,若滴度 $\geq 10^3$,使用拉米夫定或恩替卡韦治疗直至滴度降至 $< 10^3$,再开始使用 R;若 HBV-DNA 的滴度 $< 10^3$,则在使用 R 治疗期间严密观察 HBV-DNA 的滴度及乙肝标志物^[9-11]。

分组和化疗方案 本研究经过我院伦理委员会批准,进行回顾性队列研究。73例患者根据所采用的化疗方案分成2组。HD-MTX+R组38例患者,接受HD-MTX联合R化疗(经静脉给药剂量:MTX 3 g/m²,R 375 mg/m²);HD-MTX组35例患者,接受HD-MTX化疗方案(经静脉给药剂量:MTX 3 g/m²)。MTX在3 h内输注完毕。给予MTX治疗前先予患者水化(2 000~3 000 mL/d)和尿液碱化。四氢叶酸钙解救总量必须大于MTX量的1%,一般可采用6~12 mg,q6h,肌肉注射。化疗结束后,继续给予水化、碱化3天。在大剂量MTX结束即刻、24 h、48 h和72 h抽取静脉血,进行血药浓度测定。化疗间隔时为3周,如患者出现不能接受的毒性反应则予以更改治疗方案。

疗效评估 疗效评价参考国际原发中枢神经系统淋巴瘤合作组(International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group,IPCG)的PCNSL治疗反应评价共识标准^[12],包括完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、病情进展(progressive disease,PD)和病情稳定(stable disease,SD)。所有患者至少完成3个以上化疗疗程。3次化疗后,达到CR的患者继续原方案巩固治疗3~5个疗程,PR患者继续原方案化疗或更换化疗方案,SD或PD患者则接受放疗。6个疗程未获得CR患者亦接受放疗。

不良反应评估 治疗过程中的不良反应根据美国国家癌症研究所通用不良事件术语标准4.0版(Common Terminology Criteria Adverse Events Version 4.0,CTCAE v4.0)进行评估,对入组患者每次化疗单独进行不良反应的评估。

统计学方法 根据随访资料,计算两组的缓解率及生存率等。OS定义为从患者确诊到死亡或最后一次随访时间。PFS定义为从患者确诊到疾病复发/进展或最后一次随访的时间。无复发生存率(recurrence free survival rate,RFSR)定义为相应时间内缓解的患者出现复发的比例。使用Log-Rank检验进行单因素分析,使用Kaplan-Meier曲线进行生存分析,使用Cox回归进行多因素分析。双侧检验 $P<0.05$ 为差异有统计学意义,将单因素分析中对OS或PFS的影响因素中差异达到 $P<0.1$ 的因素纳入多因素分析。使用Mann-Whitney

U检验比较两组间定量检测因子水平的表达差异,使用 χ^2 检验行定性数据比较。State(12.0版本)和GraphPad Prism(6.0版本)进行数据分析。

结 果

患者特征 73例患者随访截止日期为2015年12月31日,中位随访时间为47个月。有4例患者由于联系方式变更而失访,其中HD-MTX组1例,HD-MTX+R组3例。

73例患者的中位年龄为56岁(36~75岁)。分别利用KPS和ECOG评分对其功能状态进行评估。对患者进行KPS评分后,结果如下:≥80分36例(占49.3%);50~79分19例(占26%);<50分18例(占24.6%),无0分和100分的患者。对患者进行ECOG评分后,结果如下:>1分35例(占47.9%);≤1分38例(占52.1%)。所有患者均接受血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)检测,27例(36%)患者的血清LDH水平升高。在50例接受了腰椎穿刺术的患者中,29例患者(58%)脑脊液中蛋白(cerebrospinal fluid protein,CSF protein)含量升高。44例(60.2%)患者有脑深部区域受累(即包括基底节、胼胝体、侧脑室旁、脑干和/或小脑)。18例(24.7%)例患者术前接受了全颅脑放射治疗(whole brain radiotherapy,WBRT),而14例(19.2%)例患者术后接受了WBRT。对于病理检验方法,36例(49.3%)患者采取手术切除的方式,37例(50.7%)患者采取多模态影像导航定向穿刺活检术的方式。表1提示两组患者的临床特征之间无明显差异。

两组的治疗结果(表2)中,HD-MTX+R组共38例患者,3次化疗后,27例CR,1例PR,1例SD,9例PD;完成6次化疗后,32例CR,6例PD。HD-MTX组共35例患者,3次化疗后,25例CR,4例PR,3例SD,3例PD;完成6次化疗后,29例CR,6例PD(3周期后,9例PD患者行放疗,其中有3例患者经放疗后获得CR)。两组的缓解率差异无统计学意义。

治疗结果 73例患者(除4名失访患者外)中位OS为47个月,生存曲线如图1所示。

表 1 PCNSL 患者的临床特征
Tab 1 Characteristics of patients with PCNSL

Characteristics	All (n = 73)	HD-MTX + R (n = 38)	HD-MTX (n = 35)	t	P
Median age (range)	56 (36 - 75)	56 (36 - 75)	56 (42 - 71)		
≤60 (y)	52	28	23	0.479	0.63
>60 (y)	21	10	12		
Sex					
Male	46	23	23	0.456	0.65
Female	27	15	12		
LDH					
Normal	46	25	21	0.508	0.61
Elevated	27	13	14		
ECOG					
≤1	38	21	17	0.568	0.57
>1	35	17	18		
KPS					
≥80	36	20	16	-0.72	0.47
50 - 79	19	10	9		
<50	18	8	10		
Deep brain lesions					
Present	44	22	22	0.43	0.67
Absent	29	16	13		
CSF Protein					
Normal	21	11	10	-0.678	0.50
Elevated	29	18	11		
WBRT					
Present	32	23	9	-0.3381	0.74
Absent	41	28	27		
Surgical resection					
Surgery	36	17	16	-0.81	0.42
Biopsy	37	21	19		

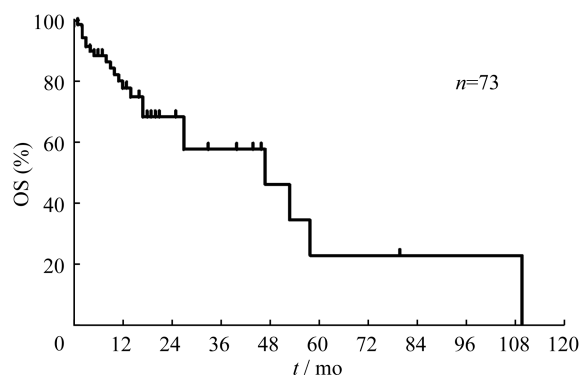


图 1 PCNSL 患者的生存曲线

Fig 1 Overall survival in patients with PCNSL

分别分析两组 OS 和 PFS,HD-MTX + R 组和 HD-MTX 组中位 OS 分别为 53 和 27 个月($\chi^2 =$

3.95, $P = 0.046$);中位 PFS 分别为 44 和 17 个月($\chi^2 = 5.42$, $P = 0.02$)。考虑到两组缓解率之间无明显差异,而 OS 和 PFS 之间差异明显,因此我们进一步分析缓解率、无复发生存率(recurrence free survival rate,RFSR)之间的差异,结果见表 2、表 3。

根据国际结外淋巴瘤研究组(International Extra nodal Lymphoma Study Group,ISLSG)的研究,目前对于 PCNSL 的预后判断主要包括 5 个独立的影响因子:年龄、ECOG 评分、血清 LDH 水平、脑脊液蛋白含量、脑深部区域累及^[13]。但是否行全颅放疗以及对手术方式的选择,这两个影响治疗方案的因素对于预后的影响一直存在争议^[14-16]。因此我们对这些预后因素进行分析,得到了中位 OS 和 PFS 的结果(表 4)。

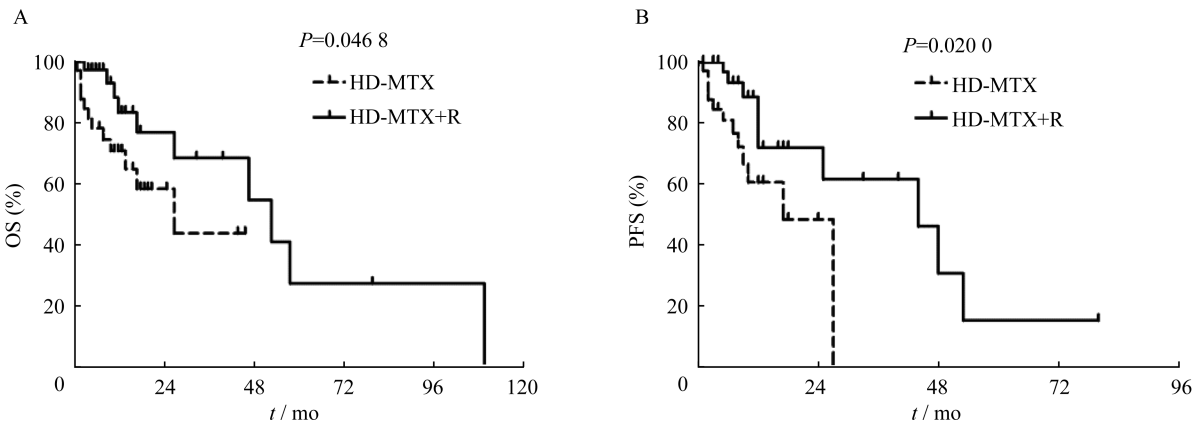
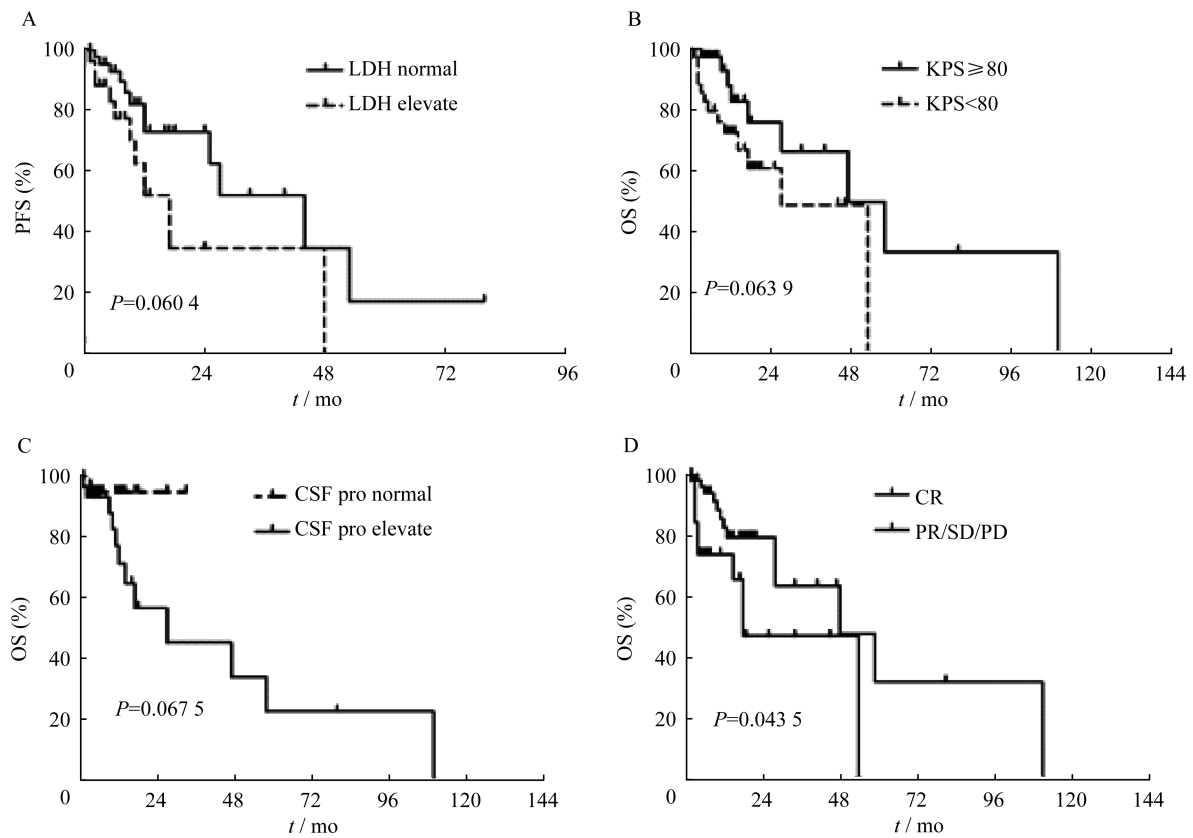


图 2 HD-MTX +R 和 HD-MTX 治疗组患者的 OS 和 PFS 生存曲线

Fig 2 Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients treated with HD-MTX+R and HD-MTX



A;PFS stratified by elevated LDH levels or not;B;OS between KPS≥80 and KPS<80;C;OS stratified by elevated CSF protein levels or not;D;OS stratified by achieving completed response (CR) or not.

图 3 各组生存曲线比较

Fig 3 Comparison of survival curves of each group

可见血清 LDH 水平、KPS 评分、脑脊液蛋白水平、3 个疗程后对化疗的反应对预后的影响有统计学意义。而年龄、ECOG 评分、脑深部累及对于 PCNSL 患者的预后的统计学差异不明显。化疗是否联合全

颅放疗及手术方式(全部切除 vs. 活检)的选择对患者的 OS 和 PFS 的影响差异也无明显统计学意义。

根据以上结果,对于可能对预后有影响的因素: HD-MTX 是否联合 R、血清 LDH 水平、KPS 评分、

CSF 蛋白水平、3 个疗程的评估中治疗方案的作用 MTX 是否联合 R、R 血清 LDH 水平升高是其独立
再进行多因素分析,Cox 回归分析的结果显示,HD- 危险因素(表 5)。

表 2 HD-MTX+R 和 HD-MTX 组患者的缓解率比较
Tab 2 Comparison of remission rate in patients treated with HD-MTX+R and HD-MTX

Response	All (n = 73)	HD-MTX + R (n = 38)	HD-MTX (n = 35)	z	P
After 3 cycles					
CR	52	27	25	- 0. 91	0. 37
PR	5	1	4		
SD	4	1	3		
PD	12	9	3		
After 6 cycles				0. 15	0. 88
CR	61	32	29		
PD	12	6	6		

表 3 HD-MTX+R 和 HD-MTX 组患者的 1~3 年 RFSR 比较
Tab 3 Comparison of 1-to 3-year recurrence free survival rate (RFSR) in patients treated with HD-MTX+R and HD-MTX

Response	All (n = 73)	HD-MTX + R (n = 38)	HD-MTX (n = 35)	Z	P
1-year RFSR	61	32 (84. 2%)	29 (82. 8%)	2. 74	0. 1
2-year RFSR	56	31 (81. 6%)	25 (71. 4%)		
3-year RFSR	40	25 (65. 8%)	20 (57. 1%)		

表 4 PCNSL 患者临床预后的单因素分析
Tab 4 Univariate analysis of the prognostic factors for PCNSL patients

Items	PFS			OS		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Age>60 y	0. 54	0. 18 - 1. 67	0. 29	0. 57	0. 19 - 1. 74	0. 32
Elevated LDH	0. 40	0. 15 - 1. 04	0. 06	0. 48	0. 19 - 1. 21	0. 12
ECOG	0. 55	0. 23 - 1. 33	0. 19	0. 76	0. 32 - 1. 80	0. 53
KPS	0. 60	0. 25 - 1. 44	0. 25	0. 43	0. 17 - 1. 05	0. 06
Deep brain lesions	0. 99	0. 41 - 2. 39	0. 98	1. 15	0. 47 - 2. 78	0. 76
CSF protein	0. 33	0. 08 - 1. 32	0. 12	0. 30	0. 08 - 1. 09	0. 07
Response	0. 47	0. 18 - 1. 24	0. 13	0. 35	0. 13 - 0. 97	0. 04
WBRT	0. 60	0. 24 - 1. 48	0. 26	2. 10	0. 81 - 5. 49	0. 13
Surgery	2. 03	0. 81 - 5. 12	0. 13	0. 57	0. 22 - 1. 49	0. 25

表 5 PCNSL 患者临床预后的多因素分析
Tab 5 Multivariate analysis of the prognostic factors for PCNSL patients

Characteristic (n = 73)	PFS			OS		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
HD-MTX + R vs HD-MTX	0. 29	1. 00 - 10. 75	0. 042	0. 29	0. 087 - 0. 97	0. 045
Elevated LDH	3. 29	0. 14 - 0. 96	0. 049	3. 57	1. 07 - 11. 94	0. 039
KPS	0. 40	0. 12 - 1. 36	0. 144	0. 36	0. 11 - 1. 23	0. 102
CSF protein	2. 39	0. 66 - 8. 65	0. 186	0. 28	0. 62 - 8. 03	0. 220
Response	1. 00	0. 30 - 3. 35	0. 996	1. 10	0. 33 - 3. 66	0. 880

根据 CTCAE v4. 0 分级标准,对入组患者每 板减少、病毒感染(带状疱疹、口唇疱疹等)、乙型
次化疗单独进行不良反应的评估。考虑加用 R 是 肝炎、免疫球蛋白下降、肝功能损害、肾功能损害、
是否增加治疗的不良反应,我们重点关注以下几个 消化道反应、黏膜炎、过敏。结果发现主要以
方面:贫血、白细胞减少、粒细胞减少伴感染、血小 MTX 常见的不良反应如肝功能损害、肾功能损

害、血小板减少发生率较高,加用 R 可能引起的病毒感染、乙型肝炎、黏膜炎、过敏等不良反应的发生率并不高,且两组之间不良反应发生率的差异不具有统计学意义(表 6)。

表 6 HD-MTX+R 和 HD-MTX 组患者不良反应的比较
Tab 6 Comparison of chemotherapy toxicity in patients treated with HD-MTX+R and HD-MTX [n (%)]

Adverse reactions	All (n = 73)	HD-MTX + R (n = 38)	HD-MTX (n = 35)	P
Anemia	7 (9.6)	3 (7.9)	4 (11.4)	0.61
Leukopenia	13 (17.8)	8 (21.1)	5 (14.3)	0.46
Agranulocytosis and infection	3 (4.0)	2 (5.3)	1 (2.9)	0.61
Thrombocytopenia	5 (6.8)	3 (7.9)	2 (5.7)	0.71
Viral infection	2 (2.7)	1 (2.6)	1 (2.9)	0.95
Hepatitis B	1 (1.4)	0 (0)	1 (2.9)	0.30
Immunoglobulin decrease	4 (5.5)	2 (5.3)	2 (5.7)	0.93
Liver disorders	15 (20.5)	7 (18.4)	8 (22.9)	0.64
Renal disorders	10 (13.7)	6 (15.8)	4 (11.4)	0.59
Gastrointestinal disorders	3 (4.1)	2 (5.3)	1 (2.9)	0.61
Mucositis	6 (8.2)	3 (7.9)	3 (8.6)	0.92
Allergy	2 (2.7)	2 (5.3)	0 (0)	0.17

讨 论

最新的报告提示,PCNSL 约占所有中枢神经系统肿瘤的 2.2%^[1,17]。1980—1990 年,PCNSL 的发病率(尤其年轻的艾滋病患者)在持续上升^[18-19]。在老年患者中 PCNSL 的发病率继续上升,这意味着目前大部分患者来自免疫正常的人群^[20-21]。目前大部分研究都认为治疗 PCNSL 首选方案为全身化疗,一线化疗方案是以可透过 BBB 的 MTX 为主的方案^[8,22]。回顾文献发现,虽然不同的研究中分别提出 KPS 和 PS 可以作为判断 PCNSL 患者预后的因素,但 KPS 评分较 PS 评分更具有判断预后的价值^[13,23]。相比其他研究,本研究中血清 LDH 水平和脑脊液蛋白水平显示了较好的预后提示价值。既往研究中,关于何时评估化疗疗效的研究较少,而适时地评估疗效对于后续化疗的意义重大,本研究提出以 3 次化疗后对患者进行化疗效果的评估,而评估结果对于预后判断是有意义的。

在 DLBCL 的推荐治疗方案中,认为 R-CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) 方案是一线化疗方案。考虑到 PCNSL 的大部分病理类型为 DLBCL,因此曾经有研究拟使用 CHOP 方案联合放疗的治疗 PCNSL,但结果发现 CHOP 联合放疗不能提高患者生存率。原因可能是药物的代谢产物不能透过 BBB,无法在肿瘤组织达到有效的血药浓度^[24-25]。因此普遍认

为治疗 PCNSL 需要采用能透过 BBB 的药物。而 MTX 浓度达到 1.5 g/m²时可以相对安全地通过静脉透过 BBB 在脑脊液内达到治疗浓度。基于回顾性或前瞻性的研究结果,MTX 被认为是目前 PCNSL 治疗中最有效最重要的药物。不同的研究中静脉使用 MTX 的剂量为 1~8 g/m²,目前没有明确证据提示有剂量-效应关系。按照文献推荐,MTX 需要在 3 h 内静脉快速滴注,且剂量超过 3 g/m²,才能在脑脊液中达到治疗浓度^[26]。一个多中心 II 期临床研究中 25 例患者使用 HD-MTX 单药治疗,通过每 14 天 1 次注射诱导缓解后每月 1 次注射维持治疗 12 个月,得到的完全缓解率(CRR)为 52%,总体响应率(ORR)为 74%,PFS 中位数为 12.8 个月,中位 OS 55.4 个月^[27]。在另一个多中心试验中,37 位患者接受最多 6 个周期的 HD-MTX 的治疗,结果较其他研究差,显示 CRR 为 30%,中位 PFS 是 10 个月,中位 OS 为 25 个月,也低于其他研究为^[25-28]。相似的 HD-MTX 单药治疗的研究得出的结果介于这两个结果之间。但化疗的不良反应也随着 MTX 剂量的增加而增加,尤其是神经系统毒性最为显著(最常见的是脑白质病变)^[29-30]。

一般认为,对于 PCNSL 患者采取联合化疗可能可以取得更高的缓解率和更长的生存期。而选择联合使用的药物一般也选择可以透过 BBB 的药物,如 NCCN 推荐的替莫唑胺(temozolomide),阿糖胞苷(cytarabine, Ara-C),伊达比星(idarubicin, IDA)、替尼泊苷(teniposide, Vm26)等。

利妥昔单抗是抗 CD20 嵌合抗体,应用于 DLBCL 中,认为可以改善预后,延长 PFS 和 OS。2006 年被美国 FDA 批准应用于 DLBCL。而对于使用 R 是否可以改善 PCNSL 患者的预后,不同研究的结果并不一致(表 7)。最大的争议来自于 R 是否可以透过 BBB,2003 年的一项研究对 4 例患者行静脉注射 R,检测静脉中 R 和脑脊液中 R 的浓度,发现脑脊液中 R 的浓度大约是静脉中的 0.1%,虽然这提示有少量的 R 可以透过 BBB,但效果如何仍未知^[31]。有小样本的回顾性研究认为加用 R 不能改变患者 OS 和 PFS,或者结果有差异,但不能达到统计学意义。Birnbbaum 等^[7]的数据均认为加用 R 可以提高 CR,但是 OS 和 PFS 的差异无统计学意义。2014 年 Johns Hopkins 大学的研究人员对于 1995—2012 年接受 HD-MTX 的 54 例患者和 2008—2012 年接受 HD-MTX + R 的 27 例患者进行比较,发现 HD-MTX 组的 CR 率是 36%,而 HD-MTX + R 组的 CR 率是 73%;HD-MTX 组的中位 PFS 和中位 OS 是 4.5 个月和 16.3 个月,而 HD-MTX + R 组的中位 PFS 是 26.7 个月,患者获得

CR 后持续 1 年每月使用 R 可以减少患者的复发^[32]。Madle 等^[33]的研究认为加用 R 的效果是更和缓的,没有明显延长 PCNSL 患者的 PFS,但是可以延长 OS。Kansara 等^[34]对 86 例患者进行回顾性研究时发现,HD-MTX 组和 HD-MTX + R 组相比 OR 率和 CR 率没有明显差异,而中位 OS 和中位 PFS 之间虽然有差异,但是无统计学意义。Rubenstein 等^[35]对 PCNSL 患者行 HD-MTX 化疗后使用鞘内注射 R 维持治疗,认为可以明显延长缓解期。但是鞘内注射 R 会有寒战、四肢麻木等不良反应。Chamberlain 等^[36-37]的研究认为鞘内注射 R 可以提高其在颅内的药物浓度,对治疗复发难治的 PCNSL 患者有效。目前以 HD-MTX 为基础联合 R 的化疗方案中,R-MVP [rituximab, methotrexate (3.5 g/m²), procarbazine, and vincristine]显示了最好的疗效,CR 率最高可以达到 79%,而中位 OS 可以达到 79.2 个月,中位 PFS 可以达到 39.6 个月。而且认为更高剂量的 R (500 mg/m²)的效果更优^[22]。其他联合 R 的化疗方案也显示出较好的疗效^[38]。

表 7 近期联合 R 治疗 PCNSL 的研究

Tab 7 Recent studies of treatments combined with R for PCNSL

Refs.	Patients (n)	Median age (y, range)	Treatment	OR% (CR%)	Median OS (mo)	Median PFS (mo)
Holdhoff M, <i>et al.</i> ^[32] (2014)	81	66 (32-85)	M + R	73	26.7	-
Kansara R, <i>et al.</i> ^[34] (2015)	74	61 (18-80)	M + R	50 (37)	-	-
Morris PG, <i>et al.</i> ^[22] (2013)	52	60 (30-79)	R-MPV	95 (79)	79.2	39.6
Liu J, <i>et al.</i> ^[38] (2015)	18	51 (34-83)	R + M + A + D	94.5 (55.6)	22	-

我们的研究结果显示,HD-MTX + R 组与 HD-MTX 组的 CR 率的差异无统计学意义。而两组的 OS 和 PFS 的差异具有统计学意义。在纳入了 5 个对于预后有影响的因素进行多因素 Cox 回归分析后,发现 HD-MTX + R 组与 HD-MTX 组患者的 OS 和 PFS 差异具有统计学差异。由于患者 PFS 延长可能与是否复发有关,对两组的 1 年、2 年、3 年 RFSR 进行分析,发现也有差异,尤其是 2 年和 3 年的差异比较明显,但是无统计学意义,可能与样本量较小及观察时间较短有关。

随着临床上使用 R 的研究增多,许多研究也注意到 R 可能引起的不良反应,如过敏、病毒感染、免疫球蛋白下降等,但本文中两组间不良反应的发生率无明显差异^[39]。PCNSL 患者的治疗中加用 R 后不良反应的发生率也在可控范围内。

根据以上研究结果,我们认为 MTX 联合利妥

昔单抗可以有效延长 PCNSL 患者的生存期。但是药物的最适剂量等还有待于更大样本量的前瞻性临床试验来进一步研究确定。

参 考 文 献

- [1] SWERDLOW SH. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues[C]. 2008.
- [2] RUBENSTEIN J, FERRERI AJM, PITTALUGA S. Primary lymphoma of the central nervous system: epidemiology, pathology and current approaches to diagnosis, prognosis and treatment [J]. *Leukemia Lymphoma*, 2015, 49(suppl 1): 43-51.
- [3] SCHÄFER N, GLAS M, HERRLINGER U. Primary CNS lymphoma: a clinician's guide [J]. *Expert Review Neurotherapeutics*, 2012, 12(10): 1197-1206.
- [4] HOANG-XUAN K, BESSELL E, BROMBERG J, *et al.* Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in

- immunocompetent patients; guidelines from the European Association for Neuro-Oncology[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(7):e322 - e332.
- [5] MURAKAMI M, FUJIMAKI T, ASANO S, *et al*. Combination therapy with rituximab and temozolomide for recurrent and refractory primary central nervous system lymphoma[J]. *Yonsei Med J*, 2011, 52(6):1031.
- [6] FRITSCH K, KASENDA B, HADER C, *et al*. Immunochemotherapy with rituximab, methotrexate, procarbazine, and lomustine for primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly[J]. *Annals Oncol*, 2011, 22(9):2080 - 2085.
- [7] BIRNBAUM T, STADLER EA, VON BAUMGARTEN L, *et al*. Rituximab significantly improves complete response rate in patients with primary CNS lymphoma [J]. *J Neuro-Oncol*, 2012, 109(2):285 - 291.
- [8] ZHANG J, CHEN B, XU X. Impact of rituximab on incidence of and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Leukemia Lymphoma*, 2015, 55(3):509 - 514.
- [9] 孙步彤, 赵亚男, 卢振霞. 淋巴瘤合并 HBV 感染的临床研究[C]. 第十四届全国临床肿瘤学大会暨 2011 年 CSCO 学术年会, 厦门, 2011.
- [10] SANCHEZ MJ, BUTI M, HOMS M, *et al*. Successful use of entecavir for a severe case of reactivation of hepatitis B virus following polychemotherapy containing rituximab [J]. *J Hepatol*, 2009, 51(6):1091 - 1096.
- [11] MARTYAK LA, TAQAVI E, SAAB S. Lamivudine prophylaxis is effective in reducing hepatitis B reactivation and reactivation-related mortality in chemotherapy patients: a meta-analysis[J]. *Liver Int*, 2008, 28(1):28 - 38.
- [12] ABREY LE, BATCHELOR TT, FERRERI AJ, *et al*. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(22):5034 - 5043.
- [13] GHESQUIERES H, DROUET Y, SUNYACH MP, *et al*. Evidence of time-dependent prognostic factors predicting early death but not long-term outcome in primary CNS lymphoma: a study of 91 patients[J]. *Hematol Oncol*, 2013, 31(2):57 - 64.
- [14] FERRERI AJM, VERONA C, POLITI LS, *et al*. Consolidation radiotherapy in primary central nervous system lymphomas: impact on outcome of different fields and doses in patients in complete remission after upfront chemotherapy [J]. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2011, 80(1):169 - 175.
- [15] THIEL E, KORFEL A, MARTUS P, *et al*. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11):1036 - 1047.
- [16] KUMAR R, LAACK N, POLLOCK BE, *et al*. Stereotactic Radiosurgery in the treatment of recurrent CNS lymphoma [J]. *World Neurosurg*, 2015, 84(2):390 - 397.
- [17] DOLECEK TA, PROPP JM, STROUP NE, *et al*. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005 - 2009[J]. *Neuro-Oncol*, 2012, 14(suppl 5):v1 - v49.
- [18] KADAN-LOTTICK NS, SKLUZACEK MC, GURNEY JG. Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma[J]. *Cancer*, 2002, 95(1):193 - 202.
- [19] VILLANO JL, KOSHY M, SHAIKH H, *et al*. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(9):1414 - 1418.
- [20] BESSELL EM, DICKINSON P, DICKINSON S, *et al*. Increasing age at diagnosis and worsening renal function in patients with primary central nervous system lymphoma[J]. *J Neuro-Oncol*, 2011, 104(1):191 - 193.
- [21] O'NEILL BP, DECKER PA, TIEU C, *et al*. The changing incidence of primary central nervous system lymphoma is driven primarily by the changing incidence in young and middle-aged men and differs from time trends in systemic diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Amer J Hematol*, 2013, 88(12):997 - 1000.
- [22] MORRIS PG, CORREA DD, 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]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(31):3971 - 3979.
- [23] ABREY LE, BEN-PORAT L, PANAGEAS KS, *et al*. Primary central nervous system lymphoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(36):5711 - 5715.
- [24] SCHULTZ C, SCOTT C, SHERMAN W, *et al*. Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas: Initial report of Radiation Therapy Oncology Group protocol 88 - 06[J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(2):556 - 564.
- [25] MEAD GM, BLEEHEN 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[J]. *Cancer*, 2000, 89(6):1359 - 1370.
- [26] 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]. *J Neurosurg*, 1999, 91(2):221 - 230.
- [27] GERSTNER ER, CARSON KA, GROSSMAN SA, *et al*. Long-term outcome in PCNSL patients treated with high-dose methotrexate and deferred radiation [J]. *Neurology*, 2008, 70(5):401 - 402.
- [28] HERRLINGER U, KUKER W, UHL M, *et al*. NOA-03 trial of high-dose methotrexate in primary central nervous system lymphoma: final report[J]. *Ann Neurol*, 2005, 57(6):843 - 847.
- [29] TAOKA K, OKOSHI Y, SAKAMOTO N, *et al*. A nonradiation-containing, intermediate-dose methotrexate regimen for elderly patients with primary central nervous system lymphoma[J]. *Int J Hematol*, 2010, 92(4):617 - 623.