

复发/难治性原发性中枢神经系统淋巴瘤挽救性全颅放疗和化疗的疗效比较及预后因素分析

杨宇 林之光 马晶晶 康惠 李倩 张梦雪 马燕[△] 陈波斌

(复旦大学附属华山医院血液科 上海 200040)

【摘要】 目的 比较全颅放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)与其他挽救性治疗方案在复发/难治性原发性中枢神经系统淋巴瘤(relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma, R/R PCNSL)中的疗效,并进行预后因素分析。**方法** 采用回顾性队列研究,统计2016年1月至2020年12月复旦大学附属华山医院收治的初次R/R PCNSL患者相关资料,对接受含或不含WBRT挽救治疗的患者进行生存与预后相关因素的统计学分析。**结果** 共纳入104例患者,37例接受WBRT治疗(WBRT组),67例仅接受单纯化疗(非WBRT组)。WBRT组与非WBRT组的客观反应率(objective response rate, ORR)分别为70.6%和29.2%,差异有统计学意义($P < 0.01$)。WBRT组中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)6.1个月,非WBRT组中位PFS 2.0个月,差异有统计学意义($P < 0.01$)。WBRT组中位总生存期(overall survival, OS)28.8个月,非WBRT组中位OS 30.2个月,差异无统计学意义($P > 0.05$)。预后单因素与多因素分析显示,脑脊液(cerebral spinal fluid, CSF)蛋白水平和挽救治疗反应与PFS有关,KPS评分和挽救治疗反应与OS有关。**结论** 可以推荐WBRT作为初次R/R PCNSL的早期挽救治疗方法,相比化疗能获得更佳的PFS和应答率,但未见OS的明显获益。脑脊液蛋白 > 0.45 g/L、挽救治疗3个疗程内未达到部分缓解(partial remission, PR)是对预后不利的独立危险因素。

【关键词】 复发/难治性原发性中枢神经系统淋巴瘤(R/R PCNSL); 全颅放疗(WBRT); 化疗; 疗效; 预后

【中图分类号】 R733, R45 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2023.02.002

Efficacy and prognostic analyses of salvage WBRT and chemotherapy in relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma

YANG Yu, LIN Zhi-guang, MA Jing-jing, KANG Hui, LI Qing,
ZHANG Meng-xue, MA Yan[△], CHEN Bo-bin

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

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of salvage therapeutic strategy with or without whole brain radiotherapy (WBRT) and analyze potential factors involving with prognosis in relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma (R/R PCNSL). **Methods** Data from patients with the first time R/R PCNSL diagnosed at our institution between Jan 2016 to Dec 2020 were retrospectively analyzed. Patients receiving salvage treatment with or without WBRT were analyzed for survival and prognostic factors. **Results** A total of 104 patients were recruited including 37 patients treated with WBRT (WBRT group) and 67 patients with chemotherapy only (non-WBRT, nWBRT group). Objective response rate (ORR) was 70.6% in WBRT group and 29.2% in nWBRT group ($P < 0.01$). In WBRT group and nWBRT group, median progression-free survival (PFS) was 6.1 months and 2.0 months ($P <$

上海申康医院发展中心临床三年行动计划(SHDC2020CR6005-002)

[△]Corresponding author E-mail: yan_ma@fudan.edu.cn

网络首发时间:2023-03-17 10:09:32 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20230316.1013.002.html>

0.01), and median overall survival (OS) was 28.8 months and 30.2 months ($P>0.05$), respectively. Univariate and multivariate analysis showed that higher level of cerebral spinal fluid (CSF) protein and response to salvage therapy were related to PFS, while KPS score and response to salvage therapy were related to OS. **Conclusion** WBRT may be recommended as salvage treatment for the first time R/R PCNSL patients, which brought longer PFS and higher response rate but no benefit on OS compared with chemotherapy. CSF protein >0.45 g/L and failed to achieve PR within 3 courses of salvage therapy were independent unfavorable prognostic factors of R/R PCNSL.

【Key words】 relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma (R/R PCNSL); whole brain radiotherapy (WBRT); chemotherapy; efficacy; prognosis

* This work was supported by Clinical Research Plan of Shengkang Hospital Development Center (SHDC2020CR6005-002).

原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)属于淋巴造血系统恶性肿瘤,是一种极其罕见的结外非霍奇金淋巴瘤,发病率仅0.5/10万人年^[1]。病变原发于中枢神经系统,可累及脑、脊髓、软脑膜和眼内^[2]。目前一线的治疗方案是以大剂量甲氨蝶呤(high-dose methotrexate, HD-MTX)(>3 g/m²)为基础的化疗,使PCNSL患者5年生存率提高至30%~40%,但在确诊2年内仍有30%以上的患者复发,15%以上的患者为难治性PCNSL,病情反复、进展^[3-4]。复发/难治性PCNSL(relapse/refractory PCNSL, R/R PCNSL)患者接受挽救治疗能够使生存期得到一定改善,但是很快会发生再次进展^[5]。目前最佳挽救治疗方案尚不明确,对R/R PCNSL患者进行挽救性全颅放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)的价值存在争议。本研究将对R/R PCNSL接受WBRT或单纯接受化疗的疗效进行比较,并分析影响预后的相关因素。

资料和方法

患者来源 收集2016年1月—2020年12月期间复旦大学附属华山医院收治的R/R PCNSL患者共104例,随访截止时间为2021年5月31日。所有患者均经颅内病灶活检或切除病理学诊断和影像学检查而确诊。入组标准:(1)经活检组织病理或细胞病理学检查确诊为非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL);(2)初次复发或难治性PCNSL;(3)既往及随访过程中不伴随其他恶性肿瘤或免疫缺陷疾病;(4)能至少完成1个疗程的挽救放/化疗。其中复发性PCNSL指经第一阶段治疗

达到完全缓解(complete remission, CR)后再次出现新发病灶。难治性PCNSL指接受以HD-MTX为基础的诱导化疗,3个疗程后未达到部分缓解(partial remission, PR)的标准[包括病情稳定(stable disease, SD)]或2个疗程出现疾病进展(progressive disease, PD)。

研究方法 本研究采用回顾性队列研究方法,已通过复旦大学附属华山医院临床研究伦理委员会批准(伦理号:KY2017-014)。根据既往文献报道,R/R PCNSL患者接受放疗与化疗的中位PFS分别为10个月^[6]和3.2个月^[7],进一步基于Lakatos正态近似算法^[8]计算得总样本量(N)至少为30例,每组各需至少15例。公式中检验水准 $\alpha=0.05$,检验效能 $1-\beta=0.80$ 。

根据复发/进展后接受的挽救方案,将104例患者分为含WBRT组(下称WBRT组,包括单纯放疗、放化疗联合)和不含WBRT的单纯化疗组(下称非WBRT组)。其中放化疗联合的治疗方案以WBRT为主,联合口服药物辅助化疗。非WBRT组进一步分为HD-MTX组和非HD-MTX组,HD-MTX组治疗方案包括MTX单药和MTX联合伊达比星、利妥昔单抗、伊布替尼、来那度胺等药物,非HD-MTX组治疗方案包括阿糖胞苷联合替莫唑胺或泽布替尼、培美曲塞联合来那度胺或依托泊苷、利妥昔单抗联合来那度胺、阿糖胞苷等方案。通过病历资料采集、门诊及电话随访等方法,收集各组患者的临床资料,包括性别、初次复发/进展年龄、确诊时间、确诊方式(切除或活检)、病灶位置及数量、初次治疗方案、对初次治疗的反应、初次治疗持续时间即初次无进展生存期(progression-free survival 1, PFS1)、初次复发/进展时间、复发/进展

时 KPS 评分、有无眼内累及、血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平、血清 β_2 微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)水平、CSF 细胞计数及蛋白水平、第二次复发/进展时间和死亡时间。

疗效评估 所有患者在接受挽救治疗前后均接受影像学检查评估颅内病灶变化,挽救治疗期间每个疗程结束后均行头颅增强磁共振,并定期行全身 PET-CT、脑脊液检查、眼科检查等评估。WBRT 组在放疗结束 1 个月后进行评估,非 WBRT 组在 3 个疗程后进行评估。采用 2014 年 Lugano 恶性淋巴瘤评价标准^[9],疗效评价包括 CR、PR、SD 和 PD。以 CR 与 PR 总人数计算客观反应率(objective response rate, ORR)。

本研究主要随访终点为无进展生存期(progression-free survival, PFS),次要研究终点为复发/进展后总生存期(overall survival, OS)。根据随访资料计算患者生存期。各生存时间定义:(1)PFS1:复发性 PCNSL 从确诊至初次复发的时间,难治性 PCNSL 从确诊至初次难治性进展并进行挽救治疗方案的时间;(2)PFS:从初次复发/进展至第二次复发/进展的时间或随访截止时间;(3)OS:从初次复发/进展至最后随访截止时间。

统计学分析 所有数据统计与分析通过 SPSS.26 软件完成。组间计数资料的差异选择 χ^2 检验或 Fisher 检验,有序分类资料采用曼-惠特尼检验。采用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-rank 检验进行生存分析和单因素分析,将 PFS 与 OS 单因素分析中 $P<0.1$ 的变量纳入 Cox 回归模型进行多因素分析,认为双侧检验 $P<0.05$ 时差异存在统计学意义, $P<0.01$ 表示差异有显著统计学意义。

结 果

患者基本特征 共纳入 R/R PCNSL 患者 104 例,其中复发性 PCNSL 患者 41 例,难治性 PCNSL 患者 63 例,男女比 1.54:1。104 例患者的中位确诊年龄为 56.5 岁,中位初次复发/进展年龄 58 岁,其中有 47 例患者复发/进展时年龄 ≥ 60 岁,有 72 例患者在确诊的 1 年内出现初次复发/进展(PFS1 ≤ 12 mo)。随访过程中有 6 例患者主要结局(PFS)失访,10 例患者次要结局(OS)失访,至随访截止时间有 40 例(38.5%)患者死亡。

70 例(67.3%)患者病灶侵犯脑深部结构(侧脑室周围、胼胝体、基底节、脑干、小脑、丘脑、三角区),其中最常累及的部位是基底节(27.9%)和胼胝体(25.0%)。41 例(39.4%)患者仅有单个病灶占位,62 例(59.6%)患者有 2 个以上的病灶,有 1 例患者仅有软脑膜累及。93 例(89.4%)患者的病理类型为弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL),其余 11 例患者中 9 例为 B 细胞淋巴瘤,2 例为未明确分型的 NHL。

对患者初次复发/进展时的体力状态进行评估,KPS 评分平均值为 63.08 分,中位数为 70 分,KPS 评分 ≥ 70 分共 58 例(55.8%),KPS 评分 < 70 分共 46 例(44.2%)。复发/进展时伴有眼内累及的患者共 14 例(13.5%),有 5 例患者因自身原因未行眼科检查。实验室检查方面,有 14 例(13.5%)患者复发/进展时血清乳酸脱氢酶(LDH)水平升高,6 例(5.8%)患者血清 β_2 -MG 升高,在复发/进展时接受腰椎穿刺并进行脑脊液检查的患者中,70.0%的患者脑脊液蛋白升高(> 0.45 g/L),20.8%的患者脑脊液有核细胞计数升高($> 8 \times 10^6$ /L)。两组患者基本特征无明显差异(表 1)。

治疗疗效 104 例 R/R PCNSL 患者中,共有 67 例(64.4%)患者接受不含 WBRT 的挽救化疗,37 例(35.6%)患者接受挽救性 WBRT 治疗(其中单纯放疗 31 例,放疗联合口服辅助化疗 6 例)。在 99 例进行了近期疗效评估的患者中,非 WBRT 组中有 8 例在 3 个疗程内达到 CR,11 例达到 PR,ORR 为 29.2%;WBRT 组中有 17 例在放疗疗程结束后达到 CR,7 例达到 PR,ORR 为 70.6%,两组间差异有统计学意义($P<0.01$,表 2)。

生存分析 所有入组患者的中位 PFS 为 2.6 个月,中位复发/进展后 OS 为 28.8 个月。

继续对两组患者的生存时间进行分析,结果显示 WBRT 组患者中位 PFS 为 6.1 个月,非 WBRT 组中位 PFS 为 2.0 个月(HD-MTX 组和非 HD-MTX 组分别为 2.0 个月和 1.9 个月, $P=0.580$),两组之间存在显著差异($P<0.01$)。WBRT 组患者中位复发/进展后 OS 为 28.8 个月,非 WBRT 组中位复发/进展后 OS 为 30.2 个月(HD-MTX 组和非 HD-MTX 组分别为 30.2 个月和 21.3 个月, $P=0.632$),差异无统计学意义($P>0.05$,图 1)。

进一步在各治疗组内分析复发性与难治性

表1 R/R PCNSL患者临床特征

Tab 1 Characteristic of patients with R/R PCNSL

Characteristics	All (n)	WBRT (n)	nWBRT (n)	χ^2	P
Gender					
Male	62	26	36	2.708	0.144
Female	42	11	31		
Median age					
≥60 y	44	11	33	3.723	0.064
<60 y	60	26	34		
Initial response					
Relapsed	41	15	26	0.030	0.862
Refractory	63	22	41		
Pathology					
DLBCL	93	31	62	1.953	0.377
B-cell lymphoma	9	5	4		
NHL	2	1	1		
KPS					
≥70	58	19	39	0.454	0.541
<70	46	18	28		
LDH					
>250 U/L	14	5	9	0.000	1.000
≤250 U/L	90	32	58		
β ₂ -MG					
>3 mg/L	6	2	4	0.014	1.000
≤3 mg/L	98	35	63		
CSF protein					
>0.45 mg/L	35	11	24	0.018	1.000
≤0.45 mg/L	15	5	10		
CSF cell count					
>8×10 ⁶ /L	10	1	9	2.655	0.140
≤8×10 ⁶ /L	38	14	24		
Deep lesions					
Present	70	27	43	0.838	0.391
Absent	34	10	24		
Lesion numbers					
1	41	11	30	2.447	0.118
≥2	62	26	36		
Ocular lymphoma					
Present	14	5	9	0.003	1.000
Absent	85	31	54		
Survival status					
Alive	54	18	36	0.442	0.523
Dead	40	16	24		

表2 WBRT组与非WBRT组患者疗效评价

Tab 2 Evaluation of efficacy in patients with WBRT and nWBRT

Efficacy	All (n)	WBRT (n)	nWBRT (n)	Z	P
CR	25	17	8	-4.774	<0.01
PR	18	7	11		
SD	7	4	3		
PD	49	6	43		

WBRT: Whole brain radiotherapy; CR: Complete remission; PR: Partial remission; SD: Stable disease; PD: Progressive disease.

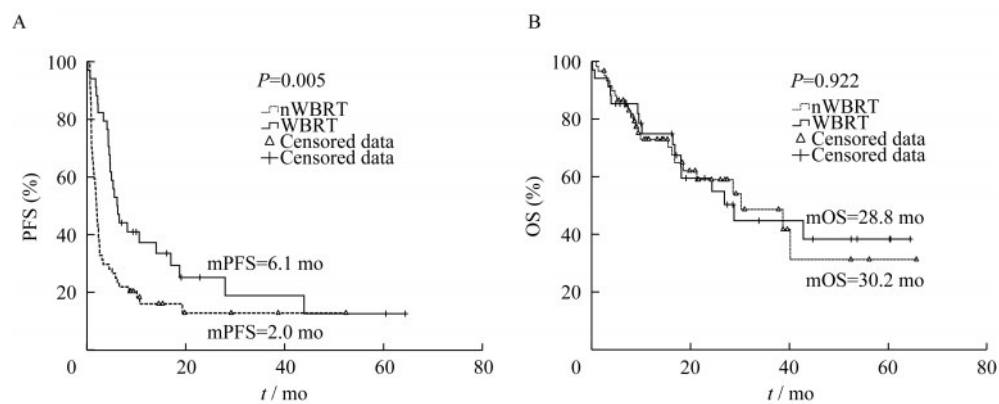
PCNSL的差异。在接受WBRT的R/R PCNSL患者中,复发性与难治性PCNSL的PFS与OS均未见明显差异($P>0.05$)。在接受非WBRT治疗的R/R PCNSL患者中,复发性PCNSL与难治性PCNSL的OS分别为40.2个月和18.5个月,但差异无统计学意义,两组PFS未见明显差异(表3)。

预后因素分析 我们将性别、年龄、病灶位置、病灶数量、KPS评分、血LDH、血清β₂-MG、CSF蛋白水平及细胞计数、PFS1等可能影响PFS、OS的因素进行单因素分析(表4)。结果显示病变位置、脑脊液蛋白、脑脊液细胞数、挽救治疗的反应与PFS有关(图2),确诊年龄、KPS评分、血清β₂-MG和挽救治疗的反应与OS有关(图3)。

将单因素分析中有统计学意义的因素纳入多因素分析,结果显示对挽救治疗无反应、脑脊液蛋白升高是PFS的独立危险因素,挽救治疗无反应、KPS评分<70分是OS的独立危险因素(表5)。

讨 论

PCNSL是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)中占比不足3%的罕见结外亚型^[10]。据统计,近年来该疾病的发病率呈上升趋势,尤其好发于60岁以上的老年人^[11]。PCNSL病理类型95%以上为DLBCL^[12],具有浸润广泛、侵袭性高、预后差的特点。PCNSL对放疗与化疗均敏感,在接受初次诱导治疗时,WBRT与HD-MTX为基础的化疗均能使病情获得明显缓解,甚至达到CR^[13]。然而,从长期获益的角度考虑,WBRT单独使用后的高复发率表明其并不适合单独作为一线诱导治疗,即使增加放疗剂量,对患者的生存期也没有明显改善,甚至会增加神经毒性^[14]。因此初治



A: Survival curves of PFS; B: Survival curves of OS. mPFS: Median PFS; mOS: Median OS.

图1 WBRT组与非WBRT组患者的PFS及OS生存曲线

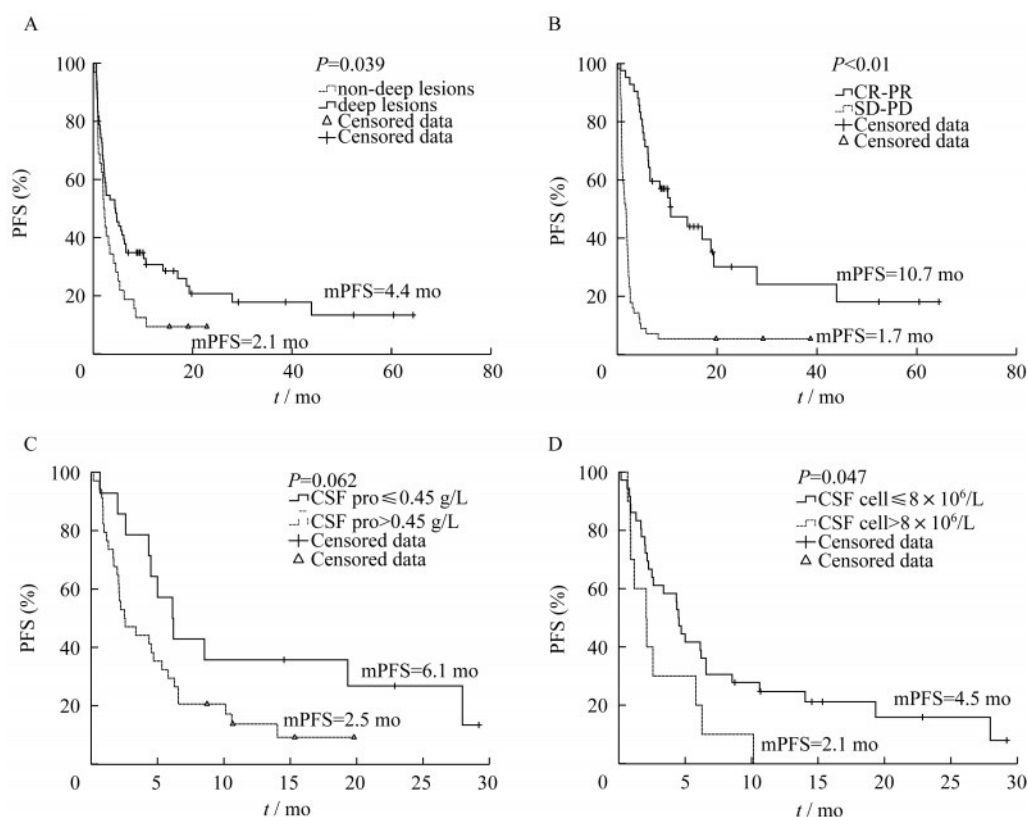
Fig 1 Survival curves of PFS and OS in patients with WBRT and nWBRT

表3 复发性与难治性PCNSL患者接受挽救治疗的疗效比较

Tab 3 Comparison of salvage therapeutic efficacy in patients with relapsed PCNSL and refractory PCNSL

Group	Median PFS (mo)				Median OS (mo)			
	Relapsed PCNSL	Refractory PCNSL	χ^2	P	Relapsed PCNSL	Refractory PCNSL	χ^2	P
WBRT	6.6	4.7	0.033	0.855	26.9	NR	0.214	0.644
nWBRT	2.4	1.5	3.398	0.065	40.2	18.5	3.199	0.074

NR: Not reached.



A: PFS curves according to position of brain lesions; B: PFS curves according to response to salvage therapy. C: PFS curves according to CSF protein level at the first relapse or progression; D: PFS curves according to CSF cells count at the first relapse or progression. mPFS: Median PFS.

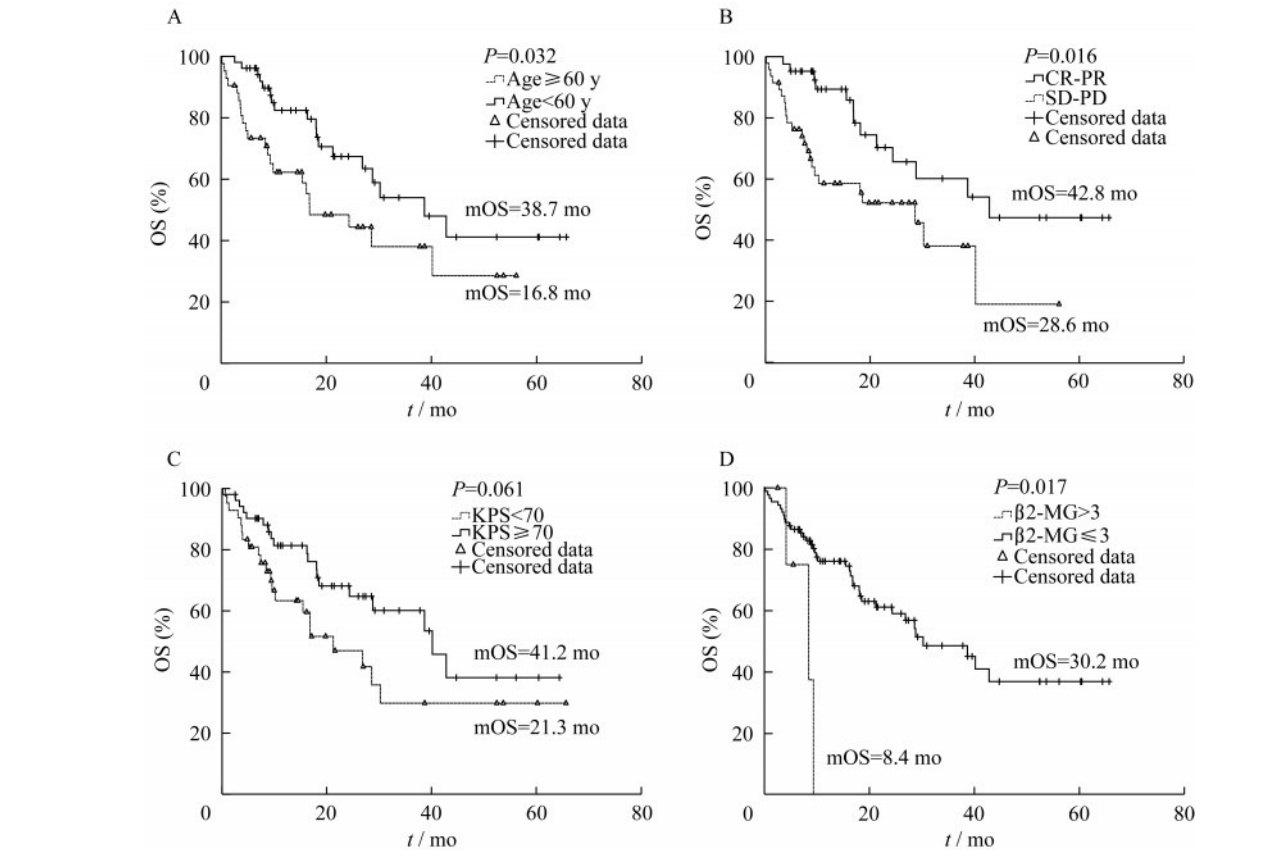
图2 PFS单因素分析生存曲线

Fig 2 Survival curves of univariate analyses of PFS

表 4 R/R PCNSL 预后单因素分析

Tab 4 Univariate prognostic analyses of R/R PCNSL

Factors	PFS			OS		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Male	1.115	0.708–1.754	0.639	0.919	0.482–1.753	0.798
Age>60 y	1.179	0.755–1.843	0.468	1.980	1.060–3.697	0.032
Deep lesions	0.614	0.386–0.976	0.039	1.029	0.521–2.031	0.935
Multiple leisons	1.000	0.632–1.584	0.999	1.118	0.586–2.134	0.735
Ocular lymphoma	0.640	0.307–1.335	0.234	1.314	0.577–2.994	0.516
KPS<70	0.990	0.635–1.544	0.965	1.817	0.973–3.391	0.061
β ₂ -MG>3 mg/L	1.497	0.602–3.723	0.385	4.557	1.316–15.782	0.017
LDH>250 U/L	0.755	0.377–1.513	0.429	1.627	0.631–4.198	0.314
CSF cells count>8×10 ⁶ /L	2.112	1.011–4.413	0.047	1.153	0.324–4.101	0.826
CSF protein>0.45 g/L	2.004	0.966–4.158	0.062	2.576	0.717–9.261	0.147
PFS1<12 mo	1.200	0.746–1.930	0.452	1.036	0.538–1.995	0.916
CR+PR	0.199	0.121–0.329	<0.001	0.424	0.211–0.850	0.016



A: OS curves according to median age at diagnosis; B: OS curves according to response to salvage therapy; C: OS curves according to KPS score at the first relapse or progression; D: OS curves according to β₂-MG level at the first relapse or progression. mOS: Median OS.

图 3 OS 单因素分析生存曲线

Fig 3 Survival curves of univariate analyses of OS

时如果不存在相关禁忌,首选HD-MTX为基础的化疗进行诱导治疗,而WBRT多用于化疗后残余病灶的补充治疗。研究表明HD-MTX为基础的化疗方案能够显著改善PCNSL患者的中位OS,2年生存率超过75%^[15-16],预后明显优于单独接受放疗的患者^[17]。

表 5 R/R PCNSL 预后多因素分析
Tab 5 Multivariate prognostic analyses of R/R PCNSL

Factors	PFS			Factors	OS		
	HR	95% CI	P		HR	95% CI	P
Deep lesions	0.564	0.281–1.133	0.108	Age>60 y	1.582	0.797–3.139	0.189
CSF cells count>8×10 ⁶ /L	1.163	0.502–2.695	0.726	KPS<70	2.019	1.021–3.990	0.043
CSF protein>0.45 g/L	2.259	1.003–5.090	0.049	β ₂ -MG>3 mg/L	2.614	0.739–9.251	0.136
CR+PR	0.239	0.113–0.506	<0.001	CR+PR	0.462	0.226–0.944	0.034

然而 R/R PCNSL 患者的治疗策略有所不同, 多项临床研究均提示其相比于新诊断的 PCNSL 患者有着更短的生存期和更差的治疗反应^[18-19]。初次诱导及巩固治疗的目的主要在于尽可能久地维持获得 CR 的时间, 而对于 R/R PCNSL, 则更侧重于能否缓解症状、控制疾病进展并延长 PFS。对于这部分患者, 需要考虑年龄、体能状况、诱导治疗方案和对诱导治疗的反应情况等多方面因素, 如何制定有效的挽救治疗方案仍存在较多争议。初次 HD-MTX 治疗失败的 R/R PCNSL 患者, 可以考虑选择 WBRT 作为挽救治疗, 研究显示挽救放疗的治疗反应率超过 80%, 预后获益并不逊色甚至优于挽救化疗^[6,20]。

Hottinger 等^[6]发现, 48 例接受挽救性 WBRT 的 R/R PCNSL 患者中, 有 15 例(31%) 患者获得了长期稳定的疾病缓解, 所有患者放疗后的中位 OS 为 16 个月。尽管 WBRT 的治疗效果相当显著, 但放疗带来的神经毒性反应同样不可忽视, 尤其容易发生于 60 岁以上的老年患者, 长期可能导致认知功能障碍^[6,21]。近期有研究发现, 接受 36 Gy 和 45 Gy 剂量的 PCNSL 患者生存期并未出现显著差异, 3 年 OS 率分别为 100% 和 83.3%^[22], 也有文章提出 WBRT 剂量在 36 Gy 以下时神经毒性发生率明显降低^[23]。因此临床上发展出了低剂量 WBRT 联合肿瘤病灶局部强化的方案, 即局部调强放疗, 该疗法能够在保证病灶放射剂量的同时减轻对正常脑组织的损伤, 并在接受过 MTX 治疗的 PCNSL 患者中获得了 85.9% 的 CR 率, 中位 OS 达 63 个月^[24]。本研究中患者均在外院接受挽救放疗, 大部分患者后续仅至门诊随访, 未能定期行认知功能评估, 故本文未对全颅放疗的神经毒性作相关分析, 认知功能的评估将有待于后续前瞻性临床研究来进一步完善。

目前 NCCN 指南建议的 WBRT 剂量为

23.4 Gy, 但是也有研究提出, 减量 WBRT 同样会增加患者复发的风险, 甚至导致生存期缩短。一项小样本临床研究中, 9 例接受 HD-MTX 并获得 CR 的 PCNSL 患者继续接受了减量 WBRT(23.4 Gy), 有 2 例出现复发, 而另外 9 例接受 45 Gy 剂量 WBRT 的患者复发率为 0^[25]。为了减轻不良反应而削弱治疗效果有悖治疗的初衷, 因此, WBRT 最适宜的剂量和靶区划定的方法仍待进一步探索。

本研究中 WBRT 总剂量均不超过 36 Gy, 统计结果显示, 含 WBRT 的治疗方案 PFS 明显优于不含 WBRT 的治疗方案, 但是 OS 无显著差异。由于本研究中单纯 WBRT 与 WBRT 联合辅助化疗两组样本量较少(31 例 *vs.* 6 例), 因此并未对放疗与放化疗联合的疗效作比较。进一步分析后发现, WBRT 在复发性 PCNSL 与难治性 PCNSL 中的疗效相当; 相比于难治性患者, 复发性 PCNSL 患者接受化疗后获得较长的 OS, 但差异无统计学意义。上述结果提示难治性 PCNSL 存在化疗耐药, 但是对放疗的敏感性与复发性 PCNSL 并无显著差别, 因此 WBRT 可以作为短期内延缓 R/R PCNSL 病情进展的挽救治疗。

除生存时间外, 患者对挽救治疗的反应也可以作为预后评价的重要指标。既往建立的预后预测模型一般把年龄、KPS 评分、深部病变、脑脊液蛋白水平等作为重要预后因素^[26-27]。本研究结果显示诊断为复发/难治时的年龄和脑脊液蛋白水平具有独立的预后意义, 接受挽救治疗后的病情缓解程度对 PFS 和 OS 都具备较好的预后判断价值。而含 WBRT 的方案相比不含 WBRT 的方案能获得更高的 ORR, 这进一步支持了 WBRT 作为 R/R PCNSL 有效挽救方案的结论。但由于本研究为回顾性队列研究, 部分患者接受挽救治疗后仅在门诊随访, 或因其他各种原因未在我院进行复发/进展后脑脊液检查和认知功能评估, 因此可评估的脑脊液检查

样本量较少,结果可能存在误差,放疗的神经毒性也未能进行分析。

综上,本研究发现含 WBRT 相比不含 WBRT 的挽救治疗方案可以在初次 R/R PCNSL 患者中获得更高的反应率和更长的 PFS,但未见 OS 的明显获益。这提示在挽救治疗启动的早期可以考虑采用含 WBRT 的方案延缓疾病进展,争取治疗时间。此外,如何确定最适宜的 WBRT 剂量,以及制定更合理的挽救治疗策略使总生存期获益,尚需进一步研究。

作者贡献声明 杨宇 论文构思、撰写和修改,数据采集、整理和分析。林之光,马晶晶 研究设计,数据分析指导。康惠,李倩,张梦雪 研究设计,数据采集和整理。马燕,陈波斌 研究设计和指导,数据分析指导,论文修改。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] PUHAKKA I, KUITUNEN H, JÄKÄLÄ P, *et al.* Primary central nervous system lymphoma high incidence and poor survival in Finnish population-based analysis [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 236.
- [2] SCHAFF LR, GROMMES C. Primary central nervous system lymphoma [J]. *Blood*, 2022, 140(9): 971-979.
- [3] DAHIYA S, MURPHY ES, CHAO ST, *et al.* Recurrent or refractory primary central nervous lymphoma: therapeutic considerations [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013, 13(9): 1109-1119.
- [4] YAMANAKA R, MORII K, SHINBO Y, *et al.* Late relapse of primary central nervous system lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(2): 475-477.
- [5] LANGNER-LEMERCIER S, HOUILLIER C, SOUSSAIN C, *et al.* Primary CNS lymphoma at first relapse/progression: characteristics, management, and outcome of 256 patients from the French LOC network [J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(9): 1297-1303.
- [6] HOTTINGER AF, DEANGELIS LM, YAHALOM J, *et al.* Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma [J]. *Neurology*, 2007, 69(11): 1178-1182.
- [7] COLLIGNON A, HOUILLIER C, AHLE G, *et al.* (R)-GEMOX chemotherapy for unfit patients with refractory or recurrent primary central nervous system lymphoma: a LOC study [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(4): 915-922.
- [8] LAKATOS E. Sample sizes based on the log-rank statistic in complex clinical trials [J]. *Biometrics*, 1988, 44(1): 229-241.
- [9] CHESON BD, FISHER RI, BARRINGTON SF, *et al.* Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27): 3059-3068.
- [10] BATCHELOR TT. Primary central nervous system lymphoma: a curable disease [J]. *Hematol Oncol*, 2019, 37(Suppl 1): 15-18.
- [11] ENBLAD G, MARTINSSON G, BAECKLUND E, *et al.* Population-based experience on primary central nervous system lymphoma 2000-2012: the incidence is increasing [J]. *Acta Oncol*, 2017, 56(4): 599-607.
- [12] BALL MK, MORRIS JM, WOOD AJ, *et al.* Ventricle-predominant primary CNS lymphomas: clinical, radiological and pathological evaluation of five cases and review of the literature [J]. *Brain Tumor Pathol*, 2020, 37(1): 22-30.
- [13] YU J, DU H, YE X, *et al.* High-dose methotrexate-based regimens and post-remission consolidation for treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma: meta-analysis of clinical trials [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2125.
- [14] DEANGELIS LM, YAHALOM J, THALER HT, *et al.* Combined modality therapy for primary CNS lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 1992, 10(4): 635-643.
- [15] CHEN C, SUN P, CUI J, *et al.* High-dose methotrexate plus temozolomide with or without rituximab in patients with untreated primary central nervous system lymphoma: a retrospective study from China [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(4): 1359-1367.
- [16] PENTSOVA E, DEANGELIS LM, OMURO A. Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma [J]. *J Neurooncol*, 2014, 117(1): 161-165.
- [17] BURTON EC, UGILIWENEZA B, KOLIKONDA MK, *et al.* A regional multicenter retrospective analysis of patients with primary central nervous system lymphoma diagnosed from 2000-2012: treatment patterns and clinical outcomes [J]. *Cureus*, 2017, 9(7): e1512.
- [18] GHESQUIERES H, CHEVRIER M, LAADHARI M, *et al.* Lenalidomide in combination with intravenous rituximab (REVRI) in relapsed/refractory primary CNS lymphoma or primary intraocular lymphoma: a multicenter prospective 'proof of concept' phase II study of the French Oculo-Cerebral lymphoma (LOC) Network and the

- Lymphoma Study Association (LYSA) [J]. *Ann Oncol*, 2019,30(4):621-628.
- [19] SOUSSAIN C, CHOQUET S, BLONSKI M, *et al*. Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: final analysis of the phase II 'proof-of-concept' iLOC study by the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network [J]. *Eur J Cancer*, 2019,117:121-130.
- [20] KIM N, LIM DH, YOON SE, *et al*. Selective salvage radiotherapy could provide favorable outcomes in patients with refractory or relapsed primary central nervous system lymphoma[J]. *J Neurooncol*, 2022,156(2):307-316.
- [21] 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]. *J Clin Oncol*, 2019,37(10):823-833.
- [22] PARK JS, LIM DH, AHN YC, *et al*. Whole brain radiation dose reduction for primary central nervous system lymphoma patients who achieved partial response after high-dose methotrexate based chemotherapy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2017,47(11):995-1001.
- [23] NGUYEN PL, CHAKRAVARTI A, FINKELSTEIN DM, *et al*. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (7) : 1507-1513.
- [24] KIM BH, KIM IH, PARK SH, *et al*. Low-dose whole brain radiotherapy with tumor bed boost after methotrexate-based chemotherapy for primary central nervous system lymphoma [J]. *Cancer Res Treat*, 2014,46(3):261-269.
- [25] ADHIKARI N, BISWAS A, GOGIA A, *et al*. A prospective phase II trial of response adapted whole brain radiotherapy after high dose methotrexate based chemotherapy in patients with newly diagnosed primary central nervous system lymphoma-analysis of acute toxicity profile and early clinical outcome [J]. *J Neurooncol*, 2018, 139(1):153-166.
- [26] FERRERI AJ, BLAY JY, RENI M, *et al*. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience [J]. *J Clin Oncol*, 2003,21(2):266-272.
- [27] LIU CJ, LIN SY, YANG CF, *et al*. A new prognostic score for disease progression and mortality in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma [J]. *Cancer Med*, 2020,9(6):2134-2145.

(收稿日期:2022-03-30; 编辑:王蔚)