

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.19.051

原发性中枢神经系统淋巴瘤治疗方案的探讨*

毕中秋 陈亚凤 田焱焱 翟晓菲 王树叶[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院 血液内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:原发性中枢神经系统淋巴瘤(Primary central nervous system lymphoma,PCNSL)是仅累及中枢神经系统而全身其他部位未发现的结外非霍奇金淋巴瘤,发病率较低,进展快,死亡率高,其主要原因是中枢神经系统是淋巴瘤细胞抵抗化疗药物的一个避难所,血脑屏障通透性升高为淋巴瘤发生转移的重要机制之一^[1],但其通透性升高机制尚不明确。其治疗和预后的观念不断发生变化,因此探讨最佳的治疗方案是本文的重点。

关键词:原发性中枢神经系统淋巴瘤;治疗方案

中图分类号:R739.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)19-3786-03

Discuss of Treatment in Primary Central Nervous System Lymphoma*

BI Zhong-qiu, CHEN Ya-feng, TIAN Yao-yao, ZHAI Xiao-fei, WANG Shu-ye[△]

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: The primary central nervous system lymphoma (Primary central nervous system lymphoma, PCNSL) is only involved in other parts of the central nervous system and the body is not found in extranodal non-Hodgkin's lymphoma. It is low incidence, rapid progression and high death rate. Because of the central nervous system lymphoma cells resistant to chemotherapy drugs a refuge, BBB permeability increases as one of the important mechanisms for the transfer of lymphoma, but the mechanism is still unclear. The treatment and prognosis of the concept is changing, so explore the best treatment is the focus of this article.

Key words: PCNSL; Treatment programs

Chinese Library Classification(CLC): R739.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)19-3786-03

前言

原发性中枢神经系统淋巴瘤 (Primary central nervous system lymphoma,PCNSL) 是主要来源于 B 淋巴细胞的非霍奇金淋巴瘤,临床上少见,常发生在大脑、眼睛、软脑膜和脊髓等部位,恶性度高,约占所有非霍奇金淋巴瘤的 1%~2%^[2]。该病预后很差,自然病程 3~5 个月。手术一般仅限于对本病的诊断。其发病机制尚不清楚,且缺乏大规模系统的随机临床研究,加之血脑屏障问题使得 PCNSL 的治疗效果不佳。本文对比临床资料及现有文献阐述其最佳治疗方案。

1 PCNSL 的放疗

PCNSL 对放射治疗敏感,目前推荐的全脑放疗(whole brain Radiotherapy, WBRT)总剂量是 24~36Gy,每次剂量是 1.8-2.0Gy,不需要加强放疗。WBRT 后的神经毒性是公认的不良反应,如出现治疗相关的痴呆、步态不稳和尿失禁等,尤其对于大于 60 岁的老年患者。^[3]鉴于此,局灶性放疗被大家所重视。但是这方面的随机对照性研究尚没有相关文献进行报道。效果不得而知。大剂量甲氨蝶呤化疗后的患者 WBRT 后并不能改

善生存,但可增加局部控制^[4-6]。因此,60 岁以上的患者,许多医师倾向于推迟使用 WBRT,但还应个体化对待,在不影响疗效的情况下尽可能的使放疗的毒副作用最小化,如通过改变放疗分割、分次降低放疗毒性。有研究表明在甲氨蝶呤为基础的化疗完全缓解后,采用低剂量全脑照射(2340cGy)取得了较好的疾病控制,且无明显的神经毒性^[7]。有眼内淋巴瘤的患者,放疗可以作为一种治疗的选择。眼内化疗也非常有效。然而多数患者足量放疗后毒副作用还是不可以接受的,尤其是老年患者。然而,这些研究在入组患者、预后因素、治疗方式的差异,及短期的随访,加之研究方法的差异,使得所提供的治疗选择是低证据等级的。在唯一的随机三期试验 551 例初诊 PCNSL, HD-MTX 化疗后,随机的进行 WBRT 和未进行 WBRT(45 Gy)结果^[8]:OS:WBRT32.4 个月,未进行 WBRT 的 37.1 个月($P=0.7$)。然而,PFS 的益处被发现(18.3 对 11.9 个月, $P=0.13$),表明 WBRT 的重要的局部控制作用。值得一提的是,当 WBRT 被用来作为抢救治疗时,其总反应率 60-79%和 10.9-16 个月的总生存期^[9,10],且在难治性和复发患者 WBRT 获得了相似的反应率和总生存期^[9]。现在学者们正在探索化疗联合 WBRT 的最优治疗方案。并试图通过采用较低的放疗总剂量及改变放疗的次

* 基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究项目(12521179)

作者简介:毕中秋(1987-),女,硕士研究生,主要研究方向:为淋巴瘤发病机制研究

[△] 通讯作者:王树叶,女,主任医师,医学博士,硕士研究生导师,主要研究方向:从事淋巴瘤发病机制及分子生物学研究,

E-mail: wsywangshuye@126.com

(收稿日期:2014-10-24 接受日期:2014-11-20)

数,以达到维持较高的肿瘤控制率而使毒性控制到最小化。

2 PCNSL 的化疗

大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX,1~8g/m²)的能较好的透过血脑屏障。为了更好的使药物进入脑实质和脑脊液,使用MTX的总量和输液速度是关键。当 $\leq 3\text{g/m}^2$ MTX治疗PCNSL时,药物在患者脑脊液中达不到有效杀伤浓度,当以三小时快速输入3g/m²时,在脑脊液可以达到有效的杀伤效果。而24小时连续输入8g/m²时,其效果也并不可靠^[61-13]。为了延长疾病缓解时间,临床上试图采用以甲氨蝶呤为基础的多种联合方案,为避免耐药和增加疗效,减少毒副作用。应尽量选择作用机制不同的药物。有学者^[14]应用5个周期以甲氨蝶呤为基础的化疗方案,然后给予WBRT以观察PCNSL患者的疾病治疗情况,诱导化疗后有效率达90%,5年的中位生存期。这三种药物具有不同的作用机制和毒副作用。长春新碱不能透过血脑屏障,但当肿瘤破坏血脑屏障时就能进入瘤体部位。甲基苄肼亲脂性高,能透过血脑屏障。提示多药联合以及MTX有望改善患者生存质量和治疗效果。为了达到更好的治疗效果,且该疾病的特殊性,不仅要透过血脑屏障,且在脑脊液中维持一定血药浓度达一天以上,需要MTX的剂量强度达3.5g/m²^[14]。接受5个周期MTX、长春新碱、甲基苄肼化疗,全脑放疗,大剂量的阿糖胞苷巩固治疗的93-10试验^[15],结果有效率94%,中位PFS2年,中位生存期36.9个月,疗效较好。一些学者对化疗方案、剂量以及放疗方式进行了探讨。以应对60岁以上老人经常出现的迟发性神经毒性。应用全量MTX+ADM+VCR+CTX+Ara-C和WBRT的LNHCP93前瞻性多中心II期研究^[16];结果表明方案对<60岁的PCNSL患者是可行的,但对>60岁的老年患者仍是令人失望的。Fritsch K等^[17]针对28例老年(≥ 65 岁)的患者,以美罗华,甲氨蝶呤,甲基苄肼,洛莫司汀德联合化疗,64%获得CR,三年PFS和OS达31%,在初诊的PCNSL老年患者显示出良好的耐受性。故以HD-MTX为基础的综合治疗应考虑老年患者的特殊性。但MTX的最佳的剂量和最佳的联合模式目前仍不清楚。

3 靶向药物的应用

美罗华能够透过血脑屏障进入脑积液^[18]。一项应用^[19]HD-MTX+美罗华治疗的PCNSL患者,延迟的放疗作为疾病进展的治疗手段,显示HD-MTX+美罗华缩短了患者达完全缓解的时间,改善了无病生存期。Shah GD^[7]等采用七个周期美罗华联合MPV方案,可使78%的患者获得完全缓解。Batchelor TT等^[20]应用美罗华单药治疗复发的PCNSL,总反应率36%平均无病生存期延长57天,中位生存期为20.9个月。来自德国的单中心回顾性分析^[21]利妥昔单抗显着提高PCNSL患者的完全缓解率。以上这些证据表明美罗华可以提高患者多的完全缓解率,改善PFS,对复发难治的患者有一定疗效。近临床前期实验表明,美罗华鞘内注射是安全的^[22],但是临床治疗报道的病例数很少,随访时间有限,远期效果有待评价。美罗华鞘内注射具有神经毒性、化学性脑膜炎和Ommaya储液囊感染等并发症,因此目前认为鞘内化疗仅用于CSF细胞学检查阳性的PCNSL患者。虽然,现在的数据时非常有限的,但一些研究正在观察美罗华治疗PCNSL的疗效。新的手段不断在尝试中。

4 鞘内注射

目前还没有鞘内注射治疗PCNSL的共识。PCNSL的脑膜受累情况是难以确定的:方法估计各不相同,根据MRI诊断8%和脑脊液细胞PCR分析占17%^[24,26]。由于全身应用HD-MTX(1-8g)在CSF中达到治疗浓度,由此影响到局部药物的治疗。因此,多中心临床试验评估鞘内注射是否作为加强化疗的一部分^[27],65例新诊断PCNSL应用HD-MTX(5g/m²),HD-Aac-C(3g/m²),长春新碱,烷化剂和地塞米松治疗。联合MTX、类固醇激素、阿糖胞苷鞘内注射。中位无事件生存率为21个月,OS为50个月,平均随访26个月。在这项试验中的总反应率为71%(CR61%,部分缓解(PR)10%),19%的患者疾病进展和8%治疗相关的死亡率。<60岁的患者有更好的OS。最近的随访表明,中位随访100个月,57%的<60岁患者还活着的^[28]。这一分析也证明在长期随访的幸存者21人中19人未发生化疗相关神经毒性。然而,这项试验感染发生率在19%的患者。因此,在随后一项研究中鞘内注射被省去了。18例<60岁患者未进行鞘内注射,应用相同的化疗^[29],结果:与最初的试验相比中位随访23个月获得了相似的反应率。然而,未进行鞘内注射患者PFS明显缩短。超过一半的随访患者在第一年复发,这个试验被提前终止。这些结果表明,鞘内注射有益于初治的PCNSL患者,并支持脑脊液的持续缓解,这些数据可能也表明脑脊液中幸存的肿瘤细胞导致复发。

5 大剂量化疗后自体干细胞移植

复发仍是PCNSL的主要问题,借鉴自体干细胞移植在全身非霍奇金淋巴瘤治疗模式。许多临床医师探索适合PCNSL的移植模式。考虑到联合化放疗迟发神经毒性或单一疗法的高复发率,有学者报道自体造血干细胞支持下大剂量化疗可用于PCNSL补救或用于一线治疗。Soussain等^[30]报道以大剂量化疗加ASCT治疗22例难治或复发性PCNSL,3年的DFS和OS为53%和63.7%,然而毒性反应明显,7例出现严重的神经功能障碍,其中2例致死,7例>60岁患者中5例治疗相关致死,II期临床研究中自体造血干细胞移植的疗效优于历史对照,可以进行下一步研究,但因其相关毒性,故在老年患者中的应用造成限制。Illerhaus等^[23-25]应用高剂量化疗+自体干细胞移植,作者认为HDT+ASCT后达CR的PCNSL患者全脑巩固放疗不是必需的。最近的一项多中心II期临床试验^[24]长期随访116个月,表明HD-MTX后未WBRT行外周血自体干细胞移植取得了良好地生存质量,未观察到神经毒性,故现在认为HD-MTX后行WBRT是不必要的。目前研究情况表明,无论大剂量化疗后自体干细胞移植是作为PCNSL的一线治疗还是解救化疗,其临床意义都需要进一步的临床试验来评价。

6 小结与展望

淋巴瘤种类繁多多样,不同病理类型淋巴瘤有各自生物学特性,一些文献报道了部分亚型与Wnt通路的关系,PCNSL生长迅速,病程短,预后差,自然病程通常为数月,且具有弥漫性浸润的特点,单纯手术切除治疗效果不佳,术后很快复发进展。因此对于PCNSL,明确诊断后多采用放疗和化疗,对于PCNSL的治疗,放疗曾经被认为是其主要的治疗方式,PCNSL对放疗高度敏感,但单纯的放疗对于PCNSL治愈率较低,且易复发,放疗的治疗效果与剂量并不存在明确的剂量效应关系。以HD-MTX为基础的化疗联合放疗等综合治疗从根本上改善了治疗模式。联合应用阿糖胞苷效果优于单用大剂量的甲氨蝶呤

或联用烷化剂。甘露醇渗透疗法可能增加药物透过血脑屏障的浓度,如甘露醇加大剂量的 MTX 在初治和复发 PCNSL 中都有较好的效果。而综合化疗后的巩固放疗倾向于全脑放疗,且放疗后的神经毒性问题仍是影响疗效的主要关键点。鞘内注射的方法因容易引起化学性脑膜炎,现临床上已很少采用。自体干细胞移植,加之靶向药物的应用,对一部分患者的预后发挥了重要作用。对于复发的患者,目前治疗方案尚未统一,需进一步研究。对于老年患者,应该权衡其生存获益及神经毒性的利弊,慎重选择放疗时机,可以选择推迟放疗,将放疗作为复发时的挽救治疗方法。总之,对于 PCNSL 治疗,现今有以上多种不同治疗方案,治疗方式也尚未得到统一,但改善治疗方案不增加显著(神经)的毒性仍然是目前和今后研究的重点。

参考文献(References)

- [1] Wei-Ye, Liu Zhi-Bin, Wang Li-Chao et al. Tight junction in blood-brain barrier: an overview of structure, regulation, and regulator substances [J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2012, 8 (18): 609-615
- [2] Sierra dRM, Rousseau A, Soussain C, et al. Primary CNS lymphoma in immunocompetent patients[J]. *Oncologist*, 2009, 14(5): 526-539
- [3] Herrlinger U, Schabet M, Brugger W, et al. Primary central nervous system lymphoma 1991-1997: outcome and late adverse effects after combined modality treatment[J]. *Cancer*, 2001, 91(1): 130-135
- [4] Shibamoto Y, Ogino H, Hasegawa M, et al. Results of radiation monotherapy for primary central nervous system lymphoma in the 1990s[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(3): 809-813
- [5] Schultz CJ, Bovi J. Current management of primary central nervous system lymphoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3): 666-678
- [6] Ekenel M, Iwamoto FM, Ben-Porat LS, et al. Primary central nervous system lymphoma: the role of consolidation treatment after a complete response to high-dose methotrexate-based chemotherapy[J]. *Cancer*, 2008, 113(5): 1025-1031
- [7] Shah GD, Yahalom J, Correa DD, et al. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (30): 4730-4735
- [8] 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
- [9] 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
- [10] 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
- [11] Carrabba MG, Reni M, Foppoli M, et al. Treatment approaches for primary CNS lymphomas[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(8): 1263-1276
- [12] Soussain C, Hoang-Xuan K. Primary central nervous system lymphoma: an update[J]. *Curr Opin Oncol*, 2009, 21(6): 550-558
- [13] Tetef ML, Margolin KA, Doroshow JH, et al. Pharmacokinetics and toxicity of high-dose intravenous methotrexate in the treatment of leptomeningeal carcinomatosis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2000, 46(1): 19-26
- [14] Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(17): 3144-3150
- [15] DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10 [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(24): 4643-4648
- [16] Ghesquieres H, Ferlay C, Sebban C, et al. Long-term follow-up of an age-adapted C5R protocol followed by radiotherapy in 99 newly diagnosed primary CNS lymphomas: a prospective multicentric phase II study of the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(4): 842-850
- [17] Fritsch K, Kasenda B, Hader C, et al. Immunochemotherapy with rituximab, methotrexate, procarbazine, and lomustine for primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(9): 2080-2085
- [18] Stewart PA. Endothelial vesicles in the blood-brain barrier: are they related to permeability[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2000, 20(2): 149-163
- [19] Pels H, Juergens A, Schirgens I, et al. Early complete response during chemotherapy predicts favorable outcome in patients with primary CNS lymphoma[J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12(7): 720-724
- [20] Batchelor TT, Grossman SA, Mikkelsen T, et al. Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma[J]. *Neurology*, 2011, 76(10): 929-930
- [21] Birnbaum T, Stadler EA, von BL, et al. Rituximab significantly improves complete response rate in patients with primary CNS lymphoma[J]. *J Neurooncol*, 2012, 109(2): 285-291
- [22] Rubenstein JL, Combs D, Rosenberg J, et al. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment [J]. *Blood*, 2003, 101(2): 466-468
- [23] Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(24): 3865-3870
- [24] Kuker W, Nagele T, Korfel A, et al. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients[J]. *J Neurooncol*, 2005, 72(2): 169-177
- [25] Kiefer T, Hirt C, Spath C, et al. Long-term follow-up of high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hamatologie and Onkologie OSHO-53 phase II study [J]. *Ann Oncol*, 2011, 60(2): 346-349
- [26] Fischer L, Martus P, Weller M, et al. Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: prospective evaluation of 282 patients[J]. *Neurology*, 2008, 71(14): 1102-1108
- [27] Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, et al. Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(24): 4489-4495
- [28] Juergens A, Pels H, Rogowski S, et al. Long-term survival with favorable cognitive outcome after chemotherapy in primary central nervous system lymphoma[J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(2): 182-189
- [29] Chamberlain MC, Johnston SK. High-dose methotrexate and rituximab with deferred radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell CNS lymphoma[J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12(7): 736-744
- [30] Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K, et al. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma or intraocular lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 742-749