

# 大剂量培美曲塞联合替莫唑胺一线治疗九例原发中枢神经系统淋巴瘤的临床观察

王勇 陶荣杰 贺峭伟 孙祎 周士振 孟祥继 朱玉方 徐军

**High-dose pemetrexed in combination with temozolomide for the treatment of newly diagnosed primary central nervous system lymphoma** Wang Yong, Tao Rongjie, He Qiaowei, Sun Yi, Zhou Shizhen, Meng Xiangji, Zhu Yufang, Xu Jun

Corresponding author: Xu Jun, Department of Neurosurgery, Shandong Cancer Hospital & Institute, Ji'nan 250117, China. Email: xujunmail@163.com

原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)是一种主要累及大脑、软脑膜、脊髓和眼球的罕见淋巴结外非霍奇金淋巴瘤(NHL),具有高度侵袭性,极少向中枢神经系统(CNS)以外播散转移<sup>[1]</sup>。目前治疗PCNSL最有效的药物仍然是大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX),中位生存期约为2年,而且需要进行水化、碱化、叶酸解毒和血液药物浓度监测,治疗相关死亡率达10%<sup>[1-3]</sup>。我们前期应用新一代叶酸拮抗剂培美曲塞治疗7例复发性PCNSL患者,取得较好的结果<sup>[4]</sup>。在本研究中,我们采用大剂量培美曲塞联合替莫唑胺一线治疗9例初诊PCNSL患者,报告如下。

## 病例与方法

1. 病例:2012年9月至2015年3月期间收治的9例初诊PCNSL患者纳入本研究,其中男4例,女5例,中位年龄63(19~74)岁,病理类型均为弥漫大B细胞型淋巴瘤;确诊时Karnofsky(KPS)评分>70分者6例,≤70分者3例,血清乳酸脱氢酶(LDH)正常6例,增高3例;5例患者颅内病灶为单发,4例为多发。9例患者中眼部受累1例。所有患者均无免疫系统相关病史并排除免疫系统功能缺陷;HIV检测均阴性。9例患者的一般资料见表1。

2. 化疗方案:培美曲塞(齐鲁制药有限公司产品)900 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注,第1天;替莫唑胺200 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>睡前空腹口服,第1~5天。培美曲塞给药前1周至末次给药后21 d口服叶酸400 μg/d;培美曲塞给药前1周给予维生素B<sub>12</sub>

1 000 μg肌肉注射,以后每9周追加1次;地塞米松10 mg/d,培美曲塞给药前1天、当天和给药后1天口服或静脉滴注给药。化疗前后给予20%甘露醇多次快速静脉滴注。化疗期间常规给予5-羟色胺3(5-HT<sub>3</sub>)受体拮抗剂静脉滴注。化疗后骨髓抑制期给予相应的促血细胞生成药物。根据患者颅内压情况适当调整甘露醇及地塞米松用量。

此方案每个周期为3周。每3个周期进行1次全面复查及病情评估。

3. 观察指标及疗效评价:化疗期间每周复查1次血常规及生化(包括LDH);首次治疗前行眼底检查、睾丸超声波扫描、胸腹部和盆腔CT扫描、颅脑磁共振成像(MRI)、颅脑磁共振波谱分析(MRS)和全脊髓MRI。治疗开始后2年内每3个月复查1次颅脑MRI,2年后每半年复查1次,患者症状加重时随时复查MRI。疗效评价采用2005年国际淋巴瘤协作组制定的PCNSL治疗评价标准<sup>[5]</sup>,根据MRI、眼部检查、脑脊液检查结果和糖皮质激素的使用剂量来评估治疗效果。不良反应根据美国国立癌症研究所常见毒性反应(NCI-CTCAE)标准判定。

4. 随访:所有患者全部采用电话随访,无失访病例。随访终点为肿瘤复发和(或)转移,末次随访时间为2015年7月31日。9例患者的中位随访时间为12.5(3.0~31.8)个月。无进展生存期:从第1次化疗首日至第1次复发或转移时间或末次随访时间。

## 结 果

1. 近期疗效:所有9例患者均完成评价疗效所需的3个周期化疗,中位数为6(3~14)周期。联合化疗后6例达到完全缓解(CR),3例达到部分缓解(PR)。3例PR患者在接受全脑放疗后2例达到CR,1例(例9)仍未缓解(疾病进展),总有效率为88.9%(8/9)。全脑放疗采用6 MV X线直线加速器外照射(病灶处方剂量为40 Gy),然后行颅脑MRI检查,根据肿瘤病灶消退情况局部推量6~10 Gy,放疗期间给予替莫唑胺75 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>口服化疗。截至随访结束,9例患者均存活,其中1例(例9)复发。9例初诊PCNSL患者治疗及转归见表1。

2. 不良反应:本组病例共发生I~III度不良反应29例次:疲劳6例次,白细胞减少5例次,肝功能异常4例次,便秘4例次,贫血3例次,血小板减少3例次,恶心3例次,周围神经功能异常1例次。未出现IV度不良反应,未出现不耐受而退出治疗者。血液学不良反应主要是白细胞减少,多为I、

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.03.014

作者单位:250117 济南,山东省肿瘤防治研究院(山东省肿瘤医院)神经外科(王勇、陶荣杰、周士振、孟祥继、朱玉方、徐军);烟台毓璜顶医院(贺峭伟);济南市第六人民医院(孙祎)

通信作者:徐军,Email:xujunmail@163.com

表 1 9 例初治原发性中枢神经系统淋巴瘤患者一般资料、临床特征、治疗及转归

| 例号 | 性别 | 年龄(岁) | 病灶数 | LDH | KPS 评分 | 化疗周期 | 治疗反应  | 放疗   | 复发/转移 | PFS(月) |
|----|----|-------|-----|-----|--------|------|-------|------|-------|--------|
| 1  | 男  | 63    | 2   | 正常  | 70     | 14   | CR    | 无    | 无     | 31.8   |
| 2  | 女  | 53    | 1   | 升高  | 90     | 7    | CR    | 无    | 无     | 30.9   |
| 3  | 女  | 67    | 1   | 正常  | 80     | 8    | PR    | WBRT | 无     | 18.8   |
| 4  | 男  | 67    | 1   | 正常  | 80     | 6    | CR    | 无    | 无     | 14.7   |
| 5  | 男  | 19    | 2   | 升高  | 60     | 8    | CR    | 无    | 无     | 10.2   |
| 6  | 男  | 74    | 2   | 正常  | 70     | 3    | PR    | WBRT | 无     | 12.0   |
| 7  | 女  | 74    | 1   | 升高  | 80     | 6    | CR    | 无    | 无     | 12.5   |
| 8  | 女  | 63    | 1   | 正常  | 90     | 3    | CR    | 无    | 无     | 3.0    |
| 9  | 女  | 54    | 3   | 正常  | 90     | 3    | PR-PD | WBRT | 复发    | 4.0    |

注:WBRT:全脑放疗;CR:完全缓解;PR:部分缓解;PD:疾病进展;PFS:无进展生存期。例 6 伴眼部受累

II 度,停药或给予重组人粒细胞集落刺激因子处理后均恢复。详见表 2。

表 2 大剂量培美曲塞联合替莫唑胺一线治疗 9 例原发中枢神经系统淋巴瘤患者的不良反应(例次)

| 不良反应     | I 度 | II 度 | III 度 |
|----------|-----|------|-------|
| 贫血       | 2   | 1    | 0     |
| 白细胞减少    | 3   | 1    | 1     |
| 血小板减少    | 2   | 1    | 0     |
| 疲劳       | 4   | 2    | 0     |
| 恶心       | 2   | 1    | 0     |
| 肝功能异常    | 2   | 1    | 1     |
| 周围神经功能异常 | 1   | 0    | 0     |
| 便秘       | 4   | 0    | 0     |

## 讨 论

PCNSL 侵袭性强,进展迅速,治疗效果差,易复发,占恶性淋巴瘤的 0.2%~2.0%, 占所有颅内原发肿瘤的 0.85%~2.00%<sup>[6]</sup>。相对于其他肿瘤而言,PCNSL 的发病率正在升高,可能超过低级别星形细胞瘤,达到脑膜瘤的水平,部分是因为艾滋病和移植患者的 PCNSL 发病率升高,但过去 20 年中总体发病率已升高<sup>[6-8]</sup>。非免疫抑制患者的平均诊断年龄是 55 岁,在艾滋病患者中平均诊断年龄为 31 岁。大多数(>90%)PCNSL 组织学与弥漫大 B 细胞淋巴瘤相同。肿瘤好发于幕上、脑室旁,小脑和脑干也可见到,软脑膜和脊髓较少发生。超过 50% 的患者表现为局部神经系统功能障碍(如轻偏瘫、言语困难),33% 的患者出现智力下降(记忆力下降或紊乱)及颅内高压症状(头痛、呕吐),癫痫发作较少见(约 10%),眼部受侵可出现视物模糊或视物呈漂浮状,脊髓受累患者常有颈部或肩背部疼痛。PCNSL 由于其复杂性和治疗手段的局限性,成为颅内恶性肿瘤中最具争议的话题<sup>[9-10]</sup>。

MRI 是诊断 PCNSL 最好的影像学指标,氢质子 MRS (<sup>1</sup>H-MRS)对于肿瘤浸润及多发病灶的诊断优于传统 MRI 检查<sup>[11]</sup>。肿瘤实质区明显升高的 Lip 峰对于诊断 PCNSL 具有

高度的特异性<sup>[12]</sup>。Mora 等<sup>[12]</sup>总结了 546 例 PCNSL 患者的 MRS 表现,统计显示 MRS 诊断准确率高达 70% 以上。质子能光谱 MRI 和 PET 可用于鉴别诊断,但是特异性不足<sup>[11]</sup>。

立体定向或导航引导下活检是明确诊断的最佳选择。此病以多灶性为特点,广泛切除不但不能提高生存率,且有增加术后神经功能障碍的风险。虽然糖皮质激素可迅速缩小肿块和改善症状,但可掩盖病理学特征而影响诊断<sup>[13]</sup>,不建议在活检前使用。

手术切除仅限于颅内大肿块和出现脑疝急性症状的患者为迅速降低颅内压时采用<sup>[14]</sup>。PCNSL 对化疗和放疗都很敏感,但缓解的持续时间通常较短,而血脑屏障又使很多化疗药物不能进入 CNS。此外,老年患者有可能出现严重的治疗相关神经系统不良反应,这就给治疗带来了挑战性<sup>[14]</sup>。

HD-MTX 治疗 PCNSL 已经超过 40 年,但目前仍没有统一的标准治疗方案。HD-MTX 单药治疗的效果并不尽如人意,中位生存期大约为 2 年<sup>[15]</sup>。HD-MTX 联合阿糖胞苷等能够穿过血-脑屏障的化疗药物可提高缓解率。近年来有许多临床中心已开展应用替莫唑胺及利妥昔单抗治疗 PCNSL,结果仍不能令人满意<sup>[16-18]</sup>。

作为新一代叶酸拮抗药,培美曲塞不仅能够作用于二氢叶酸还原酶而且能够阻断胸苷嘧啶核苷酸合成酶(TS)、甘氨酸酰胺核苷酸转甲酰酶(GARFT)、5-氨基咪唑-4-氨基核苷酸转甲酰酶(AICARFT)等多条细胞复制所必须的代谢途径。Raizer 等<sup>[19]</sup>以及 Stapleton 等<sup>[20]</sup>的研究结果表明,培美曲塞在脑脊液中的浓度仅为血浆浓度的 1%~3%,但对癌细胞仍有杀伤力,而且增加剂量可进一步提高其血脑屏障透过率。

在我们以往的研究中,大剂量培美曲塞治疗复发 PCNSL 患者的总有效率为 71.4%,无 IV 级不良反应<sup>[4]</sup>。早在 2005 年 11 月美国国家癌症研究所和美国西北大学即已开展大剂量培美曲塞治疗复发性 PCNSL 的临床研究:6 个月无进展生存率达 45%,有效率为 55%,疾病控制率达到 91%<sup>[19]</sup>。Zhang 等<sup>[21]</sup>治疗复发性 PCNSL 的研究显示无进展生存期为 5.8 个月,总有效率为 64.7%,其中有效患者全部达到 CR。

本研究结果显示,大剂量培美曲塞联合替莫唑胺一线治

疗初诊PCNSL近期疗效优异,不良反应可耐受。但本研究病例较少,随访时间较短,大剂量培美曲塞联合替莫唑胺一线治疗初诊PCNSL的远期疗效还需要大规模临床试验加以验证。

### 参考文献

- [1] Korfel A, Schlegel U. Primary CNS lymphoma. Progress in the diagnostics and therapy [J]. *Nervenarzt*, 2015, 86(6):710-712. doi: 10.1007/s00115-014-4227-z.
- [2] 潘隆盛, 许百男, 周定标, 等. 原发性中枢神经系统淋巴瘤的诊治 [J]. *中华神经外科杂志*, 2008, 24(11): 648-652. doi: 10.3321/j.issn:1001-2346.2008.11.004.
- [3] Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB50202 (Alliance 50202) [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(25): 3061-3068. doi: 10.1200/JCO.2012.46.9957.
- [4] 王勇, 王秀华, 赵玉娥, 等. 培美曲塞治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤复发患者的疗效观察 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(1):46-49. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.01.012.
- [5] 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(1): 5034-5043. doi: 10.1200/JCO.2005.13.524.
- [6] Touitou V, LeHoang P, Bodaghi B. Primary CNS lymphoma [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2015, 26(6):526-533. doi: 10.1097/ICU.0000000000000213.
- [7] Hottinger AF, Alentorn A, Hoang-Xuan K. Recent developments and controversies in primary central nervous system lymphoma [J]. *Curr Opin Oncol*, 2015, 27(6):496-501. doi: 10.1097/CCO.0000000000000233.
- [8] Wang CC, Carnevale J, Rubenstein JL. Progress in central nervous system lymphomas [J]. *Br J Haematol*, 2014, 166(3): 311-325. doi: 10.1111/bjh.12938.
- [9] Bilgrami M, O'Keefe P. Neurologic diseases in HIV-infected patients [J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 121:1321-1344. doi: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00090-0.
- [10] Ponzoni M, Issa S, Batchelor TT, et al. Beyond high-dose methotrexate and brain radiotherapy: novel targets and agents for primary CNS lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(2):316-322. doi: 10.1093/annonc/mdt385.
- [11] Tang YZ, Booth TC, Bhogal P, et al. Imaging of primary central nervous system lymphoma [J]. *Clin Radiol*, 2011, 66(8):768-777. doi: 10.1016/j.crad.2011.03.006.
- [12] Mora P, Majós C, Castañer S, et al. H-MRS is useful to reinforce the suspicion of primary central nervous system lymphoma prior to surgery [J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(11): 2895-2905. doi: 10.1007/s00330-014-3308-5.
- [13] Weller M, Martus P, Roth P, et al. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm [J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(12):1481-1484. doi: 10.1093/neuonc/nos159.
- [14] Deckert M, Brunn A, Montesinos-Rongen M, et al. Primary lymphoma of the central nervous system—a diagnostic challenge [J]. *Hematol Oncol*, 2014, 32(2):57-67. doi: 10.1002/hon.2087.
- [15] 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):e322-332. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00076-5.
- [16] Fraser E, Gruenberg K, Rubenstein JL. New approaches in primary central nervous system lymphoma [J]. *Chin Clin Oncol*, 2015, 4(1):11. doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2015.02.01.
- [17] Wang Y, Liu B, Xu D, et al. Phase II trial of temozolomide plus concurrent whole-brain radiation followed by TNV regimen as adjuvant therapy for patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma [J]. *Neurol India*, 2013, 61(3):260-264. doi: 10.4103/0028-3886.115065.
- [18] Holdhoff M, Ambady P, Abdelaziz A, et al. High-dose methotrexate with or without rituximab in newly diagnosed primary CNS lymphoma [J]. *Neurology*, 2014, 83(3):235-239. doi:10.1212/WNL.0000000000000593.
- [19] Raizer JJ, Rademaker A, Evens AM, et al. Pemetrexed in the treatment of relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma [J]. *Cancer*, 2012, 118(15):3743-3748. doi:10.1002/cncr.26709.
- [20] Stapleton SL, Reid JM, Thompson PA, et al. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of pemetrexed after intravenous administration in non-human primates [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007, 59(4):461-466. doi: 10.1007/s00280-006-0285-7.
- [21] Zhang JP, Lee EQ, Nayak L, et al. Retrospective study of pemetrexed as salvage therapy for central nervous system lymphoma [J]. *J Neurooncol*, 2013, 115(1):71-77. doi: 10.1007/s11060-013-1196-1.

(收稿日期:2015-09-23)

(本文编辑:徐茂强)