

37 例原发中枢神经系统淋巴瘤患者的临床特征及预后分析

朱铁楠 王书杰 张薇 李剑 韩冰 段明辉 庄俊玲 蔡华聪 曹欣欣 周道斌

【摘要】 目的 探讨原发中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)的临床特征、治疗方案以及预后相关因素。方法 回顾性总结北京协和医院自 1999 年 6 月至 2012 年 6 月收治的 37 例 PCNSL 患者临床资料,对患者临床特征、治疗以及预后相关因素进行分析。结果 全部 37 例 PCNSL 患者中位发病年龄 57 (17~78)岁,男女比为 2.7:1。以颅内高压和智能障碍为最常见临床表现,起病至诊断中位时间 1.5(1~24)个月。肿瘤累及部位以大脑半球为主,且多灶病变更为常见。36 例经治患者无进展生存(PFS)时间为 18.0(95%CI 9.1~26.9)个月,总生存(OS)时间为 36.0(95%CI 21.7~50.3)个月,3 年累计 OS 率为 46.9%。放化疗联合治疗与单纯化疗组 PFS 时间[16.0(95%CI 8.9~23.1)个月对 26.0(95%CI 2.9~49.1)个月]及 OS 时间[36.0(95%CI 2.3~69.7)个月对 29.0(95%CI 23.4~34.6)个月]比较,差异均无统计学意义($P=0.401, 0.866$)。结论 PCNSL 预后不佳,放化疗联合并不能显著改善患者生存,其最佳治疗方案应需进一步探索。

【关键词】 淋巴瘤,中枢神经系统肿瘤,原发性; 预后

Clinical characteristics and outcome of patients with primary central nervous system lymphoma

Zhu Tienan, Wang Shujie, Zhang Wei, Li Jian, Han Bing, Duan Minghui, Zhuang Junling, Cai Huacong, Cao Xinxin, Zhou Daobin. Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China

Corresponding author: Wang Shujie, Email: wsj0630@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the characteristics, treatment and outcome of patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL). **Methods** A total of 37 patients with PCNSL treated in Peking Union Medical College Hospital from June 1999 to June 2012 were enrolled into this retrospective study. The clinical characteristics, results of treatment and prognostic factors were analyzed. **Results** The median age of 37 patients with PCNSL at diagnosis was 57 years (range 17 to 78 years) with a male to female ratio of 2.7:1. The symptoms or signs of elevated intracranial pressure and cognitive dysfunction were the most common initial manifestations. The median time period between onset of symptoms and diagnosis was 1.5 months. The majority of lesions were located in the cerebral hemisphere. At a median follow-up of 50 months, the median overall survival for all treated patients was 36.0 months (95% CI 21.7–50.3 months), with a progression-free survival of 18.0 months (95% CI 9.1–26.9 months). The 3-year cumulative survival rate was 46.9%. Compared to chemotherapy alone, combined-modality regimens which did not improve outcome were associated with a greater risk of neurotoxicity. **Conclusion** The prognosis of PCNSL was still poor, and the optimal treatment strategy for these patients should be explored in the future clinical trials.

【Key words】 Lymphoma, central nervous system primitive; Prognosis

原发中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)是指原发于中枢神经系统(包括脑、脊髓、脑脊膜等)而无其他部位受累的一类罕见淋巴瘤,约占所有颅内肿瘤

的 3%, 占有非霍奇金淋巴瘤(NHL)的 2%~3%, 近年来其发病率呈逐渐增高趋势^[1]。本研究中,我们总结了 37 例 PCNSL 患者临床及预后特征,现报告如下。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.10.009

作者单位: 100730 北京, 中国医学科学院、北京协和医学院北

京协和医院血液内科

通信作者: 王书杰, Email: wsj0630@sina.com

病例和方法

1. 病例: 回顾性分析我院 1999 年 6 月至 2012 年

6月收治的PCNSL患者共37例,其中男27例,女10例,诊断时中位年龄57(17~78)岁。所有患者均无HIV感染或合并其他原因导致的免疫缺陷。起病至确诊的中位时间为1.5(1~24)个月。诊断经由开颅手术切除活检或立体定向穿刺活检后病理检查证实,同时查体及相关辅助检查提示患者无中枢神经系统以外受累的证据。对于仅有脑脊膜或神经根受累而无脑实质占位的患者,其淋巴瘤诊断可由脑脊液细胞学和流式细胞术检查证实。剔除以中枢神经系统复发为表现的全身性NHL患者。

2. 治疗方案:初始诱导化疗方案采用联合化疗方案A(大剂量甲氨蝶呤 $3\sim 5\text{ g/m}^2$ 于4 h内输注,第1天;异环磷酰胺 $800\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第2~4天;地塞米松 $10\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第2~4天)和方案B(卡莫司汀 125 mg/d ,第1天;替尼泊苷 50 mg/d ,第1~3天;地塞米松 $10\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第2~4天)交替进行;两种联合化疗方案间隔17 d,4~6周为1个疗程。部分患者在初始诱导化疗期间接受利妥昔单抗静脉注射治疗。如一线化疗方案治疗3~4个疗程患者未达到部分缓解(PR)及以上,则采用包括二线化疗方案或放疗在内的挽救性治疗方案。常用的二线化疗方案包括MA(大剂量甲氨蝶呤+阿糖胞苷)或EA(依托泊苷+阿糖胞苷)方案。部分患者先期行全颅脑照射,随后再予上述化疗方案巩固治疗。放疗方案为全颅脑照射(40~50 Gy)加局部增强照射(8~16 Gy)。所有患者均进行脑脊液检查以明确有无脑膜受累并鞘内注射阿糖胞苷和甲氨蝶呤。部分患者同时接受利妥昔单抗每次30~50 mg脑室内注射治疗。

3. 疗效判定及随访:疗效判定参照文献[2]标准。中位随访50(1~183)个月,随访截至2015年2月28日,共有8例患者失访。通过查阅门诊、住院病历及电话进行随访,主要观察患者生存时间。总生存(OS)期定义为确诊至患者死亡(完全数据)或未次随访的时间(截断数据);无进展生存(PFS)期定义为确诊至疾病复发、进展、患者死亡或未次随访的时间。

4. 统计学处理:采用SPSS 19.0统计软件进行统计分析。生存分析采用Kaplan-Meier法,使用Log-rank检验分析不同治疗方法对患者生存的影响,预后因素分析采用Cox比例风险模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 首发症状:37例PCNSL患者中16例(43.2%)

以颅内高压症状(头痛、恶心和呕吐)起病;其次为包括定向力、认知力和记忆力等受损在内的高级智能障碍,占40.5%(15例);肢体感觉或运动障碍13例(35.1%);意识障碍7例(18.9%);视力障碍或视野缺损7例(18.9%);颅神经损害和共济失调者各5例(13.5%);2例(5.4%)患者出现精神症状,其他包括听力障碍、构音障碍和癫痫者各有1例(2.7%)。

2. 病变特征:在37例患者中,33例为脑实质侵犯,余4例仅有脑膜或神经根侵犯而缺乏颅内占位性病变。在33例脑实质侵犯的患者中,单灶病变13例,多灶病变20例。病变部位以大脑半球最为常见,共30例患者,主要受累部位依次为额叶、顶叶、枕叶和颞叶;其余常见的受累部位依次为胼胝体、脑室、基底节、小脑、丘脑和脑干。所有患者均为B细胞型淋巴瘤,其中弥漫大B细胞淋巴瘤31例,套细胞淋巴瘤1例,其他5例未能具体分型。脑脊液检查中蛋白升高27例(73.0%),WBC增多8例(21.6%),7例(18.9%)患者镜检可见淋巴瘤细胞。

3. 治疗及转归:37例患者中22例采用了单纯化疗作为一线治疗方案;13例患者采用了化疗联合放疗,其中5例患者为先期行放疗而后采用全身化疗巩固,1例患者先期放疗而后采用了化疗及自体造血干细胞移植术的巩固治疗,6例患者为一线诱导化疗后未达PR而进行了挽救性放疗,1例患者为化疗达完全缓解(CR)后采用放疗作为巩固治疗;1例患者采用了单纯放疗诱导方案;另有1例患者放弃治疗。35例接受诱导或巩固化疗的患者,中位疗程数为6(1~14)个,11例患者在全身化疗同时静脉注射利妥昔单抗。共27例患者在初治诱导期间放置了Ommaya囊,其中12例患者在鞘内化疗的同时脑室内注射利妥昔单抗。在接受治疗的36例患者中,诱导治疗后19例达CR,4例达PR,6例在治疗期间出现了疾病进展(PD),7例无法判定疗效。治疗相关近期并发症方面,1例套细胞淋巴瘤患者(病变累及丘脑、中脑及桥脑)在第1个诱导化疗期间因急性脑水肿并发脑疝而死亡,4例出现严重感染,4例发生Ommaya囊相关感染。远期并发症方面,4例患者出现脑白质病的影像学改变以及痴呆、共济失调等临床症状(均发生于放疗化疗联合治疗组),1例患者股骨头坏死。

随访期内,共有18例患者死亡,其中11例死于病情复发或进展,5例死于感染并发症,1例于诱导化疗期脑疝死亡,1例患者死因不详。36例患者中位PFS时间为18.0(95%CI 9.1~26.9)个月,中位OS

时间为 36.0(95%CI 21.7~50.3)个月。1 年累计 OS 率为 81.7%,3 年累计 OS 率为 46.9%。其中化放疗联合治疗组患者中位 PFS 和中位 OS 时间分别为 16.0(95%CI 8.9~23.1)个月和 36.0(95%CI 2.3~69.7)个月,而单纯化疗组中位 PFS 和中位 OS 时间分别为 26.0(95%CI 2.9~49.1)个月和 29.0(95%CI 23.4~34.6)个月,差异均无统计学意义($P=0.401, 0.866$)。仅采用放疗作为诱导治疗的 1 例患者,虽然达 PR,但 2 个月内即出现疾病进展。而放弃治疗的 1 例患者其 OS 时间仅 1 个月。

4. 预后因素分析:Cox 比例风险模型见表 1,结果显示体能状况评分为预后影响因素($P=0.023$)。

表 1 原发中枢神经系统淋巴瘤预后因素 Cox 回归分析

预后相关因素	P 值	RR	95%CI
年龄	0.562	1.334	0.504~3.525
性别	0.642	1.282	0.450~3.654
脑脊液蛋白	0.619	1.468	0.324~6.655
LDH	0.992	0.994	0.266~3.711
体能状况评分	0.023	3.804	1.199~12.063
深部病变	0.088	2.325	0.883~6.119
多灶病变	0.932	0.958	0.356~2.579

讨 论

PCNSL 是一种较为罕见的结外淋巴瘤类型,常见于免疫缺陷特别是 HIV 感染患者。近年来在免疫功能正常个体中发病率明显增加,老年人群尤为显著。国外研究显示,PCNSL 主要发生于中老年患者,中位发病年龄为 56~65 岁,且男性患者较为多见(男女比为 1.2~1.7:1)。其临床表现缺乏特异性,主要与其受累部位相关,以认知功能障碍、意识状态改变和颅内高压等最为常见^[3-4]。本组 PCNSL 病例资料亦显示了相似的临床特点。

文献报道显示 PCNSL 以脑实质侵犯为主,约占 90%;其主要受累部位依次为大脑半球、基底节/丘脑、胼胝体、脑室区和小脑。其中,单灶病变约占 65%,多灶病变约占 35%。近 30%患者可有脑脊膜受累^[5]。本组 PCNSL 患者亦主要表现为脑实质受累,且以大脑半球受累最为多见。与文献报道不同的是,本组患者中多灶病变更为常见。由于 PCNSL 患者的临床表现及影像学检查缺乏特异性,因此诊断困难,绝大多数患者需要经手术切除或立体定向活检才能最终确定诊断。由于 PCNSL 呈浸润性生长,手术并不能够完整切除病灶,且可能遗留永久

性功能损害,因此目前更多提倡采用立体定向活检来确定该病的诊断,特别是在患者影像学检查具有淋巴瘤相对特征性的改变(如脑室周围分布、多灶病变、无出血坏死、占位效应轻等)时。此外,由于部分患者可伴脑脊膜受累,因此对疑诊 PCNSL 患者进行诊断性腰椎穿刺,并完善脑脊液细胞学及流式细胞术检查,可能有助于患者的早期诊断。本组仅有脑脊膜和神经根受累的 4 例 PCNSL 患者,均经细胞学及流式细胞术检查找到克隆性 B 淋巴细胞侵犯的证据而最终确定诊断。

PCNSL 病情进展迅速、预后不佳,如不治疗其自然生存期仅为数月。早期全颅脑照射曾广泛用于 PCNSL 的一线治疗,虽然具有较高的有效率,但复发率亦高,目前已不推荐用于一线治疗。NHL 的传统化疗方案(如 CHOP 方案)中多数药物不能透过血脑屏障,因此疗效欠佳。由于大剂量甲氨蝶呤($>3 \text{ g/m}^2$)静脉输注可在脑组织及脑脊液中达到有效的杀灭肿瘤细胞的药物浓度,其单药或联合化疗方案成为目前推荐的一线诱导化疗方案,但对于甲氨蝶呤最佳的给药剂量、疗程仍存有争议。国外两项采用大剂量甲氨蝶呤单药诱导化疗方案的研究显示,其 CR 率分别为 35%和 74%,其中位 PFS 时间分别为 10 个月和 12.8 个月,而中位 OS 时间分别为 25 个月和 > 23 个月^[6-7]。甲氨蝶呤与其他可能穿透血脑屏障的药物联合化疗可进一步提高治疗的有效率以及疗效持续时间。一项 II 期随机对照临床研究的结果显示,大剂量甲氨蝶呤与阿糖胞苷联合诱导化疗 CR 率显著高于甲氨蝶呤单药治疗组,分别为 46%和 18%。联合治疗组 3 年无失败生存率和 OS 率分别为 38%和 46%,而单药治疗组分别为 21%和 32%^[8]。化疗与放疗联合治疗是否可进一步改善 PCNSL 患者的预后,目前不同研究的结果并不一致。在德国进行的迄今为止最大宗的 III 期临床试验(G-PCNSL-SG-1)显示,虽然化疗后的放射治疗可改善患者 PFS 率,但并不能提高 OS 率。这可能与化放疗联合治疗导致神经毒性显著增加相关^[9]。本组患者采用了以大剂量甲氨蝶呤为主的联合治疗方案(配伍卡莫司汀、异环磷酰胺以及替尼泊苷等可能透过血脑屏障的药物),部分患者在化疗前后加用了全颅脑照射治疗。除 1 例脑干受累患者在诱导化疗期间因脑疝而死亡外,多数患者对该联合化疗方案耐受性良好,治疗有效率可达 63.9%。本组人群中位 PFS 时间和中位 OS 时间分别达到了 18 个月和 36 个月。化放疗联合治疗组与单独化疗组相

比,无论是PFS时间还是OS时间均无显著改善,且有4例患者出现了严重的远期神经毒性(脑白质病),而单独化疗组患者无一例脑白质病的发生。由于约半数的化放疗联合治疗组患者其放疗为挽救性治疗,即这部分患者可能为化疗耐药人群,因此导致了整体治疗效果不佳。虽然化放疗联合治疗可能带来近期疗效的改善,但由于其远期神经系统毒性显著增加,并不一定延长OS时间。近期研究显示,包括自体造血干细胞移植在内的强化疗巩固治疗方案有助于延长PCNSL患者的PFS时间并进一步改善患者的预后。CALGB50202研究在44例PCNSL患者采用甲氨蝶呤、利妥昔单抗以及替莫唑胺的联合诱导方案化疗后,给予依托泊苷和阿糖胞苷的强化疗巩固治疗。该组人群中位随访4.9年,其中位PFS时间为4年,而中位OS尚未达到^[10]。这一令人鼓舞的结果提示,采用大剂量的巩固化疗可取得至少不弱于化放疗联合治疗的疗效,并可避免放疗可能带来的远期毒性。

虽然利妥昔单抗已成为NHL标准治疗方案的重要组成部分,但由于其分子量大而难以透过血脑屏障,关于其在PCNSL治疗中的疗效尚存有争议。近期不同的研究显示了利妥昔单抗脑室内给药在PCNSL患者的疗效以及安全性^[11-14]。我们早期即尝试了在部分PCNSL患者通过Ommaya囊于脑室内注射利妥昔单抗的局部治疗方案(每次30~50 mg),结果显示安全性良好,除少部分患者在给药后早期出现恶心、呕吐等胃肠道反应外,未观察到全身过敏反应或蛛网膜炎等严重药物相关不良反应的发生。由于本研究为回顾性分析,病例数有限,且患者均同时给予了全身化疗以及脑室内化疗,故难以单独总结利妥昔单抗脑室内给药的疗效。

综上所述,PCNSL恶性度高且进展迅速,其临床表现和影像学检查缺乏足够的特异性而造成诊断困难。虽然以大剂量甲氨蝶呤为主的化疗方案使得PCNSL患者的预后在近年来得到了一定的改观,但许多患者在病程中仍然出现疾病的复发和进展。今后,仍需要更多的前瞻性研究探索该病最佳的联合诱导化疗方案以及优化的巩固治疗方案,在降低治疗相关毒性的同时进一步提高疗效并最终改善患者的预后。

参考文献

[1] 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.
- [2] Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJM, 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.
- [3] Josephson SA, Papanastassiou AM, Berger MS, et al. The diagnostic utility of brain biopsy procedures in patients with rapidly deteriorating neurological conditions or dementia[J]. *J Neurosurg*, 2007, 106(1):72-75.
- [4] Bataille B, Delwail V, Menet E, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases [J]. *J Neurosurg*, 2000, 92(2):261-266.
- [5] Küker W, Nägele 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.
- [6] Herrlinger U, Küker W, Uhl M, et al. Neuro-Oncology Working Group of the German Society. NOA03 trial of high-dose methotrexate in primary central nervous system lymphoma: final report[J]. *Ann Neurol*, 2005, 57(6): 843-847.
- [7] Batchelor T, Carson K, O'Neill A, et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07 [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(6):1044-1049.
- [8] Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9700):1512-1520.
- [9] 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.
- [10] Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202) [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(25):3061-3068.
- [11] Rubenstein JL, Li J, Chen L, et al. Multicenter phase 1 trial of intraventricular immunochemotherapy in recurrent CNS lymphoma[J]. *Blood*, 2013, 121(5):745-751.
- [12] Rubenstein JL, Fridlyand J, Abrey L, et al. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(11):1350-1356.
- [13] Schulz H, Pels H, Schmidt-Wolf I, et al. Intraventricular treatment of relapsed central nervous system lymphoma with the anti-CD20 antibody rituximab[J]. *Haematologica*, 2004, 89(6): 753-754.
- [14] Jaime-Pérez JC, Rodriguez-Romo LN, Gonzalez-Llano O, et al. Effectiveness of intrathecal rituximab in patients with acute lymphoblastic leukaemia relapsed to the CNS and resistant to conventional therapy[J]. *Br J Haematol*, 2009, 144(5):794-795.

(收稿日期:2015-05-18)

(本文编辑:刘爽)