

30例原发性中枢神经系统淋巴瘤患者的临床特征及预后分析

余春华 谈丽彩 李鹏 马莉 李文良

【摘要】 **目的** 探讨原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)的临床特征、治疗及预后相关因素。**方法** 回顾性分析2006年2月至2014年3月天津医科大学肿瘤医院收治的30例PCNSL患者的临床资料,采用Kaplan-Meier法及Log-rank检验进行生存分析。**结果** 30例患者中男14例,女16例,平均年龄57.4(23~81)岁。单发肿瘤18例,多发肿瘤12例。17例主要表现高颅压症状,13例表现为不同程度的局灶性神经系统损害。弥漫大B细胞淋巴瘤13例。60%以上患者接受手术、放疗及化疗联合治疗。所有患者治疗后评价CR率63.3%,中位生存期为24个月,2年生存率为46.7%,5年生存率为13.3%,6个月无进展生存率60.0%,1年无进展生存率为43.3%。其中11例患者接受全脑放疗联合化疗,中位生存期为48个月,7例患者接受立体定向放射外科联合化疗,中位生存期与前者比较差异无统计学意义($P=0.233$)。单因素生存分析提示年龄与生存期相关($P=0.030$)。**结论** PCNSL以弥漫大B细胞淋巴瘤多见,可表现为单发或多发,临床表现为颅内高压或局部神经系统损害。年龄是生存期的重要相关因素。手术治疗适用于幕上、位置表浅肿瘤及急性高颅压患者。立体定向放射外科治疗可迅速缓解症状,神经毒性小,是可行的局部治疗手段。多模式治疗的结合更能使患者获益。

【关键词】 淋巴瘤,中枢神经系统,原发性; 甲氨蝶呤; 手术; 立体定向放射外科治疗; 治疗结果

Clinical and prognostic analysis of 30 cases of primary central nervous system lymphoma *She Chunhua, Tan Licai, Li Peng, Ma Li, Li Wenliang. Department of Neuro-oncology and Neurosurgery, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China*
Corresponding author: Li Wenliang, Email: nanse2013@outlook.com

【Abstract】 **Objective** To explore clinical characteristics, treatment and prognosis of primary central nervous system lymphoma(PCNSL). **Methods** Retrospective analysis, Kaplan-Meier analysis and Log-rank test were conducted on 30 PCNSL patients from 2006 to 2014 in our hospital. **Results** The median age of this cohort (14 males and 16 females) was 57.4 years old. 18 cases had single tumor, 12 cases multiple. 17 cases presentd with intracranial hypertension and 13 cases focal neurological deficits. 13 cases (62%) were diffuse large B cell lymphoma. About 60% patients received combination therapy including surgery, radiotherapy or chemotherapy. 63.3% complete remission rate (CR) was achieved for all patients. Kaplan-Meier analysis and Log-rank test showed the median overall survival (OS) was 24 months, the rates of 2-year survival, 5-year survival, 6-month progression-free survival (PFS) and 1-year free-progressed survival (PFS) were as of 46.7%, 13.3%, 60.0% and 43.3% respectively. The median OS of 11 patients received whole brain radiotherapy (WBRT) combined with chemotherapy was 48 months. The median OS of 7 patients treated with stereotactic radiosurgery(SRS) combined with chemotherapy had no significant difference when compared to the former ($P=0.233$). Survive analysis showed that age was prognostic factor for PCNSL patients ($P=0.030$). **Conclusions** Diffuse large B cell lymphoma was the main type of PCNSL, single or multiple location, presented with increased intracranial hypertension or focal neurological deficits. Age was the key prognostic factor for patients. Surgery was suitable for patients with supertentorial and superficial tumor or with acute intracranial hypertension syndrome. SRS was a feasible local therapy which alleviated the symptoms and led to less toxicity. PCNSL patients might

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.04.004

基金项目:天津医科大学肿瘤医院引进人才与博士启动基金(B1318)

作者单位:300060 天津医科大学肿瘤医院神经外科/神经肿瘤科;国家肿瘤临床医学研究中心;天津市“肿瘤防治”重点实验室

通信作者:李文良, Email: nanse2013@outlook.com

benefit from multimode therapy.

【Key words】 Lymphoma, central nervous system, primitive; Methotrexate; Surgery; Stereotactic radiosurgery; Treatment outcome

原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)是一类罕见的局限于中枢神经系统的恶性肿瘤。天津医科大学肿瘤医院神经肿瘤科自2006年2月至2014年3月共收治PCNSL患者30例,现对病例资料进行回顾性分析,并结合近期文献对该类患者的临床特征、诊断及多模式治疗进行探讨。

病例和方法

1. 病例:收集2006年2月至2014年3月天津医科大学肿瘤医院30例诊断为PCNSL患者的临床资料,并按照2008年WHO血液与淋巴系统肿瘤分类标准分类。经病理及免疫组化确诊21例,其中不能明确分类者1例,9例无病理依据但同时满足以下条件:①脑脊液细胞学可找到瘤细胞;②头MRI平扫+强化发现颅内占位性病变;③PET-CT或胸、腹部、盆腔CT未发现颅外存在可疑征象;④对放疗、激素非常敏感。疗效按WHO标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。

2. 随访:所有患者均在我院住院治疗。对患者进行信件及电话随访,以确诊时间为随访开始时间,以最后一次与患者或家属取得联系时间为随访截止时间。同时,对终止随访的患者记录终止原因,最终获得完整随访资料30例。本组患者随访截至2014年7月28日,共死亡15例,13例死于肿瘤进展或复发,1例死于肺感染,1例死于术后并发症,生存14例,1例失访。中位随访时间29(1~101)个月。

3. 统计学处理:应用SPSS20统计学软件对数据进行分析,以Kaplan-Meier法及Log-rank检验进行生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

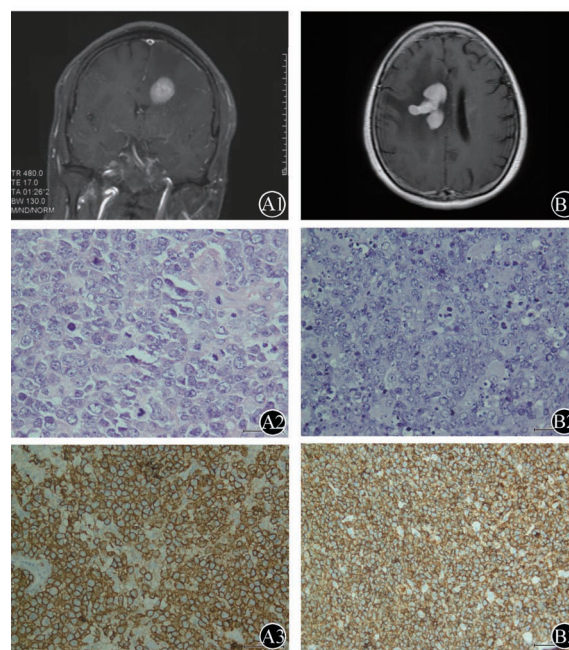
1. 一般资料:PCNSL患者30例,男14例,女16例,平均年龄57.4(23~81)岁。所有患者HIV抗体阴性,既往无恶性肿瘤、自身免疫性疾病或器官移植史。就诊时间为1周至4个月。单发肿瘤18例,其中位于左侧大脑半球6例,右侧大脑半球6例,小脑半球1例,胼胝体1例,基底节区2例,椎管内髓外2例;多发肿瘤12例,其中多侵犯丘脑、基底节、胼胝体。所有患者中接受PET-CT检查4例,其他均接受胸、腹部及盆腔CT检查,均排除中枢神经系统以外

疾病。26例患者接受脑脊液细胞学检查,均行2次以上,10例可找到瘤细胞。

2. 临床表现:30例患者中13例以不同程度局灶性神经系统损害为主要表现,如偏侧肢体乏力、偏瘫、面瘫、眼睑下垂、走路不稳等;17例以高颅压症状为主要表现,如头痛、恶心或呕吐等,伴其他症状如抽搐、嗜睡、记忆力减退、言语不清等。本组患者均无发热、盗汗、消瘦。

3. 影像学表现:所有患者均接受头MRI平扫+强化检查,影像学多表现为单发或多发的类圆形异常信号影,T1相呈低信号或等信号,T2相呈等信号或高信号,明显均匀强化,坏死灶少见,周围可见指状水肿带(图1),DWI序列常表现为高信号。

4. 病理特征:21例经病理及免疫组织化学检测明确诊断,其中1例病理无法明确分类。其中弥漫大B细胞淋巴瘤13例(62%)(图1),B大细胞型淋巴瘤1例,B小细胞淋巴瘤2例,富含T细胞性的B细胞淋巴瘤2例,前B淋巴母细胞瘤性淋巴瘤1例,结节硬化型霍奇金淋巴瘤1例。



A: 57岁男性患者,癫痫起病,A1:头MRI冠状位增强扫描示单发病灶,类圆形,均匀强化;A2:HE染色($\times 400$);A3:免疫组织化学染色(CD20)($\times 200$)。B: 59岁女性患者,头痛、恶心、呕吐起病,B1:头MRI轴位增强扫描示分叶状,均匀强化,周围可见指状水肿带;B2:HE染色($\times 400$);B3:免疫组织化学染色(CD20)($\times 200$)

图1 2例原发性中枢神经系统淋巴瘤患者头MRI影像及病理特征

5. 治疗及生存分析:13例患者接受手术,其中8例部分切除,5例完全切除。8例患者接受立体定向活检术。19例患者在临床确诊后接受放疗,其中行全脑放疗联合化疗者11例,立体定向放射外科联合化疗7例,局部放疗联合化疗1例。单纯化疗者5例,其中接受大剂量甲氨蝶呤(HDMTX)治疗4例(CR 1例,PR 2例,PD 1例),替莫唑胺治疗1例。单纯放疗者3例,单纯手术者3例。化疗方案主要是HDMTX为基础的方案(3.5~4.0 g/m²)或替莫唑胺方案(200 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~5天),其他有亚硝酸胺类、替尼泊苷等药物。中位化疗6(2~10)个周期。

所有患者CR率63.3%,中位生存期为24个月,2年生存率为46.7%,5年生存率为13.3%,6个月无进展生存(PFS)率为60.0%,1年PFS率为43.3%。11例患者接受全脑放疗联合化疗中位生存期为48个月,2年生存率为36.3%。单一治疗患者分别在1~6个月内复发,接受两种及以上方式治疗的患者PFS期为12个月。

本组患者以年龄、性别、KPS评分、肿瘤数目、病理分型、是否手术及不同放疗方式6个因素分组,进行生存期分析,并行Log-rank检验,结果表明仅年龄与生存期相关(P=0.030),其余各因素与生存时间无关(表1)。

讨 论

PCNSL为局限于脑、脊髓、软脑膜及眼部,不伴有全身其他部位受累的淋巴瘤,发病率约占颅脑肿瘤的2.2%^[1],占非霍奇金淋巴瘤不到1%,近年来发病率逐渐上升。本组患者发病年龄大多在中年,平均发病年龄为57(23~81)岁,男女比例14:16,无明显性别差异。PCNSL的病理类型以弥漫大B细胞淋巴瘤最常见,本组患者中病理明确为弥漫大B细胞淋巴瘤约为62%,其他类型少见。临床症状主要以局灶性神经系统损害及高颅压症多见,起病急,进展快,预后差,中位生存期约3年^[2]。

PCNSL目前的治疗方式有手术、放疗及化疗,但最佳治疗选择仍然是个难题。本组60%以上患者接受了手术、放疗及化疗多方式联合治疗,中位无进展生存期为12个月,而单纯手术、化疗或单纯放疗的患者均在1~6个月内复发。由此推断,多模式联合治疗更有利于PCNSL患者获益。关于手术,以往临床数据表明手术并不能改善患者的预后,可导致不同程度的神经功能障碍^[3]。尽管如此,2010

表1 30例原发性中枢神经系统淋巴瘤患者不同临床特征与生存期的相关性

临床特征	例数	中位生存期(月)	χ ² 值	P值
年龄			4.724	0.030
≤60岁	19	48		
>60岁	11	19		
性别			1.182	0.277
男	14	24		
女	16	24		
KPS评分				0.922
<70分	10	24	0.01	
≥70分	20	24		
肿瘤数目			0.448	0.503
单发	18	24		
多发	12	24		
病理类型			0.905	0.341
弥漫大B细胞淋巴瘤	13	48		
其他亚型	8	36		
治疗方式			0.335	0.562
手术+放疗+化疗	6	48		
活检+放疗+化疗	8	48		
不同放疗方式			1.425	0.233
WBRT+化疗	11	48		
SRS+化疗	7	24		

注:WBRT:全脑放疗;SRS:立体定向放射外科治疗

年G-PCNSL-SG1试验结果表明针对幕上、单发的、边界清楚的病灶,全切除或部分切除肿瘤可延长无进展生存期及总生存期^[4]。本组病例中虽然提示手术与非手术患者的中位生存期差异无统计学意义(P=0.562),但其中8例以急性高颅压表现的患者接受手术治疗后,症状得到了迅速改善,并顺利进行了后期治疗。因此,个体化选择手术治疗对于PCNSL是有效的治疗手段,不可武断弃除。

传统的CHOP方案是颅外弥漫大B细胞淋巴瘤的经典治疗方案,但由于药物的血脑屏障通透性等原因的影响,在颅内不能达到有效治疗浓度,对于PCNSL疗效较差。HDMTX对PCNSL更为有效。研究表明当MTX给药剂量大于3 g/m²时,脑脊液中的药物浓度可达到持续的抗肿瘤效果^[5-6]。以往文献报道给药时间有3、6、12 h等多种形式。单纯HDMTX化疗CR率可达到34%~74%,中位PFS期为12.1~13.7个月^[7-8]。近几年陆续有研究进行了HDMTX单药及联合用药的疗效比较,认为HDMTX为基础的多药联合治疗优于单药,缓解率

达42%,病情进展率由最初26%下降至15%^[9]。尽管如此,Ferreri等^[10]进行的随机对照研究中,79例初诊PCNSL患者随机接受HDMTX联合及单药治疗,虽然联合组CR率明显高于单药组(46%对18%),但3年总生存率差异无统计学意义(46%对32%, $P=0.07$)。可能多药联合在提高疗效的同时带来了更严重的不良反应,其治疗相关死亡率可达到16%^[11]。本组病例中主要采用HDMTX单药治疗,剂量均维持在3.5~4.0 g/m²,持续给药6 h,缓解率达75%,而且患者耐受性好,中位化疗达6个周期,仅3例高龄患者(年龄>65岁)出现I级胃肠道反应或乏力症状。

近几年来,全脑放疗在PCNSL中的治疗作用备受争议,其远期神经系统毒性一直未得到解决,尤其60岁以上患者出现严重的认知障碍,甚至痴呆、共济障碍等。有学者提出局部放疗、降低放疗剂量或推迟放疗可减轻不良反应。立体定向放射外科是近十年来兴起的新的放射治疗手段,靶区更为精确,对肿瘤周围脑组织结构损伤小。Dong等^[12]回顾性分析44例接受伽马刀治疗的PCNSL患者资料,CR 38例(86.36%),PR 6例(13.63%),局部控制率达100%,中位生存期26.5个月,可迅速改善患者症状,提高生活质量评分。Kenai等^[13]对22例接受伽马刀治疗的PCNSL患者随访结果显示,伽马刀治疗可控制局部病灶,局部无进展期平均为19.4个月。本组病例中有7例患者接受立体定向放射外科治疗联合HDMTX治疗,CR 5例,PR 2例,局部有效率100%,与文献报道一致。同时这组患者年龄均>65岁,中位生存期达到24个月,与全脑放疗联合化疗组相比差异无统计学意义($P=0.233$)。因此,立体定向放射外科治疗可能为60岁以上患者提供了治疗选择,降低了神经毒性反应的发生,但只能作为一种局部治疗手段。

年龄和体力状况评分是重要的预后影响因素^[2]。本组60岁以下患者中位生存期为48个月,而60岁以上者仅19个月,差异具有统计学意义($P=0.030$)。随着年龄增大,患者治疗获益减小。但本组患者中KPS评分与生存期无明显相关性,可能由于病例数量少,后期治疗方式多样化造成了偏倚。

总之,PCNSL是一种相对少见的原发性脑肿瘤,其分子生物学机制尚需深入研究,治疗策略需

要进一步分层优化,从而获得更好的疗效。

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] Korfel A, Schlegel U. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma [J]. Nat Rev Neurol, 2013, 9(6): 317-327.
- [3] Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(8):1281-1288.
- [4] Weller M, Martus P, Roth P, et al. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm [J]. Neuro Oncol, 2012, 14(12):1481-1484.
- [5] Borsi JD, Moe PJ. A comparative study on the pharmacokinetics of methotrexate in a dose range of 0.5 g to 33.6 g/m² in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancer, 1987, 60(1): 5-13.
- [6] Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate: distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections [J]. N Engl J Med, 1975, 293(4):161-166.
- [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] Heiringer U, Küker 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.
- [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] Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. 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.
- [11] Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. MATILDE regimen followed by radiotherapy is an active strategy against primary CNS lymphomas [J]. Neurology, 2006, 66(9): 1435-1438.
- [12] Dong Y, Pan L, Wang B, et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of primary central nervous system lymphoma [J]. Chin Med J (Engl), 2003, 116(8):1166-1170.
- [13] Kenai H, Yamashita M, Nakamura T, et al. Gamma Knife surgery for primary central nervous system lymphoma: usefulness as palliative local tumor control [J]. J Neurosurg, 2006, 105 Suppl:133-138.

(收稿日期:2014-09-12)

(本文编辑:董文革)