

# 来那度胺、利妥昔单抗联合地塞米松治疗复发/难治或老年初治原发中枢神经系统弥漫性大 B 细胞淋巴瘤五例报告及文献复习

白洁菲 冯茹 韩惠秀 王婷 李江涛 张春丽 刘辉

北京医院血液科, 国家老年医学中心 100730

通信作者: 冯茹, Email: frbld@sina.com

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81600132); 首都临床特色应用研究与成果推广(Z171100001017200、Z181100001718162)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.016

## Lenalidomide, rituximab and dexamethasone for the treatment of recurrent/ refractory or elderly newly diagnosed patients with primary central nervous system lymphoma: 5 cases report and literature review

Bai Jiefei, Feng Ru, Han Huixiu, Wang Ting, Li Jiangtao, Zhang Chunli, Liu Hui

Department of Hematology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: Feng Ru, Email: frbld@sina.com

原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)主要累及大脑、软脑膜、脊髓和眼球,约占颅内原发肿瘤的3%、淋巴结外淋巴瘤的4%~6%<sup>[1-2]</sup>,其中原发中枢神经系统弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(PCNS DLBCL)占 PCNSL 的 90% 以上,PCNSL 具有高度侵袭性,预后较差<sup>[3]</sup>,目前年轻患者最常用的治疗方案是以大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)为基础的化疗联合自体造血干细胞移植(auto-HSCT)。研究显示,10%~15%的患者对诱导化疗原发耐药,即使治疗有效,仍有 50% 的患者复发<sup>[4]</sup>。老年患者合并症多,对治疗耐受性差,部分老年患者不能耐受 HD-MTX 和 auto-HSCT<sup>[5]</sup>。目前复发/难治或老年初诊 PCNSL 患者治疗方案尚无共识,急需寻找高效低不良反应的新药及其联合治疗以改善患者的预后。目前国外已有研究表明来那度胺单药或联合利妥昔单抗应用于复发/难治 PCNSL 患者疗效佳,耐受性好<sup>[6-8]</sup>,但迄今为止国内尚无相关临床报道。地塞米松可稳定细胞膜,稳定毛细血管通透性,减轻和预防脑水肿,其对淋巴瘤具有抗增殖、促凋亡、减轻化疗不良反应的作用。本研究纳入使用来那度胺、利妥昔单抗联合地塞米松(De-R<sup>2</sup>)方案治疗的复发/难治或老年初诊 PCNS DLBCL 患者,为 PCNSL 患者寻找高效低不良反应的治疗方案。

### 病例与方法

1. 病例:收集 2013 年 1 月至 2017 年 1 月在北京医院接受 De-R<sup>2</sup> 方案治疗的 5 例 PCNS DLBCL 患者的临床资料,并对其疗效及安全性进行总结。所有患者经病理、影像、骨髓检

查,结合 2008 年世界卫生组织(WHO)血液与淋巴系统肿瘤分类标准,诊断为 PCNS DLBCL。既往无免疫缺陷病毒感染,无器官移植及自身免疫疾病史。5 例患者临床资料见表 1。

2. 治疗方案:De-R<sup>2</sup> 方案治疗 2~5 个疗程或至疾病进展,具体方案为:口服来那度胺 25 mg/d,第 1~21 天,根据用药期间中性粒细胞、血小板水平及其他耐受情况调整用药剂量及时间;静脉滴注利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天;静脉滴注地塞米松磷酸钠注射液 10~20 mg,第 1、2、8、9、15、16 天;21 d 为 1 个疗程。

3. 疗效及不良反应:首次治疗前均进行头部 CT 和(或)MRI 和(或)全身 PET-CT 扫描,治疗开始后每 2 个疗程进行 1 次影像学及血液学评估,患者症状加重时行头部 CT 或 MRI。采用 2005 年国际淋巴瘤协作组制定的 PCNSL 治疗评价标准,达完全缓解(CR)或部分缓解(PR)者继续原治疗方案;若病情进展(PD)则停药,换用其他方案。药物不良反应按照美国国立癌症研究所 NCI-CTC3.0 标准进行分级,出现 III 级及以上不良反应时药物减量或停用。一般认为,Karnofsky 功能状态(KPS)评分 80 分以上为生活自理,50~70 分为生活半自理,50 分以下为生活需要他人帮助。

4. 随访:末次随访时间为 2019 年 3 月 18 日。随访方式包括电话随访、门诊复查、查阅病历。无进展生存(PFS)时间定义为自患者开始接受 De-R<sup>2</sup> 方案治疗到疾病进展或死亡时间。总生存(OS)时间定义为自患者接受 De-R<sup>2</sup> 方案治疗至死亡或末次随访时间。随访时间为 8~34 个月。

结 果

1. 患者一般临床特征:5例患者中,男性2例,女性3例,中位年龄62(52~78)岁,复发/难治患者3例,老年初治患者2例。例1为78岁女性初诊患者,合并重度骨质疏松伴腰椎压缩性骨折,KPS评分为30分;例2为71岁男性初诊患者,合并不稳定型心绞痛、肝功能异常、高血压、高脂血症,KPS评分为50分。上述两例患者均不能耐受以HD-MTX为基础的化疗,选用De-R<sup>2</sup>为初始治疗方案。例3为62岁女性复发患者,予8个疗程利妥昔单抗+HD-MTX+地塞米松(R-HD-MTX-D)方案化疗,在化疗结束后1个月复发,患者拒绝放疗。再次予6个疗程HD-MTX-D方案化疗,化疗结束后2个月PD;例4为52岁女性复发患者,予6个疗程R-HD-MTX-D方案续贯auto-HSCT,结束治疗后4个月复发;例5为62岁男性复发/难治患者,予2个疗程HD-MTX方案化疗后PD,予放疗后CR,继续予7个疗程HD-MTX方案联合阿糖胞苷化疗巩固,在化疗结束后10个月复发。

2. 疗效评价:5例患者均完成疗效评价所需的2个周期化疗,结果显示,2例老年初治患者中,例1在接受2个疗程De-R<sup>2</sup>方案治疗后PR,在第3个疗程De-R<sup>2</sup>方案治疗后PD,继续予2个疗程放疗,1年后患者因PD死亡,PFS时间为3个月,OS时间为15个月。例2予5个疗程De-R<sup>2</sup>方案及3次甲氨蝶呤+地塞米松(MTX-D)鞘注后达CR,且维持缓解状态,PFS及OS时间大于27个月。在3例复发难治患者中,例3行14个疗程化疗后2个月PD,将治疗方案更换为De-R<sup>2</sup>方案,予2个疗程De-R<sup>2</sup>方案后PR,后予来那度胺维持治疗至今,PFS及OS时间大于34个月。例4予HD-MTX化疗联合auto-HSCT后4个月复发,予2个疗程De-R<sup>2</sup>方案及MTX-D鞘注后疾病稳定(SD),第3个疗程De-R<sup>2</sup>方案后PD,随访至8个月时失访,PFS时间为3个月,OS时间大于8个月;例5在放化疗后10个月复发,接受4个疗程De-R<sup>2</sup>方案治疗,疗效评价为CR,续贯auto-HSCT,PFS时间达20个月,后因重症肺炎死亡,死亡前患者仍保持疾病缓解状态。

3. KPS评分:本研究还显示De-R<sup>2</sup>方案治疗可以提高部分患者的KPS评分值,提高患者生活质量。

4. 不良反应:本组病例共发生I~IV度不良反应共14例次,最常见的是血液学不良反应,包括血小板减少3例次,中性粒细胞减少8例次,最常见的非血液学不良反应是便秘,有3例次。所有不良反应中III~IV度者4例次,发生率为22%,其中1例次为IV度中性粒细胞减少,患者停药后恢复,无治疗相关死亡。

讨论及文献复习

SEER数据研究显示65岁以上人群PCNSL发病率呈上升趋势<sup>[9]</sup>。老年患者体能状态差,合并症多,无法耐受HD-MTX为基础的化疗联合auto-HSCT。另外,约50%的PCNSL患者治疗后复发,复发后缺乏有效的治疗方法。本研究纳入复发/难治或初诊老年PCNSL患者,目前无标准治疗方案,本研究探讨了De-R<sup>2</sup>方案在上述患者中的疗效及安全性,可为患者的治疗选择提供新依据。

来那度胺是新型免疫调节剂,能够刺激T细胞增殖、抑制TNF-α、减少T调节细胞诱导的细胞凋亡和免疫调节<sup>[10]</sup>,还可阻断血管内皮生长因子诱导的PI3K-AKT通路信号传导、抑制IL-6和内皮细胞功能而抑制血管生成<sup>[11]</sup>。来那度胺联合利妥昔单抗可增强抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(ADCC),减少利妥昔单抗耐药,两者具有协同作用,避免了单一疗法的局限性<sup>[12]</sup>。目前国外已有研究表明来那度胺单药或联合利妥昔单抗应用于复发难治PCNSL患者可有效提高疗效,耐受性好<sup>[6-8]</sup>。Ghesquieres等<sup>[6]</sup>以50例复发/难治PCNSL患者为研究对象,采用来那度胺联合利妥昔单抗诱导缓解,此后来那度胺维持治疗。诱导期结束后,总有效率为39%,其中CR率为30%,中位OS时间为15.3个月,中位PFS时间为8.1个月。Houillier等<sup>[7]</sup>将来那度胺单药应用于6例复发/难治PCNS DLBCL患者,2例患者达到CR,其中1例患者持续缓解时间超过2年。但迄今为止国内尚无相关临床研究报道。地塞米松可使PCNSL患者神经系统症状迅速缓解,降低并发症。

本研究纳入2例初诊老年患者,年龄均大于70岁,有严重合并症,KPS评分均<50分,不能耐受HD-MTX治疗,予

表1 5例原发性中枢神经系统淋巴瘤患者基本临床特征、治疗及预后

例号	性别	年龄(岁)	初始症状	治疗前KPS评分	治疗前疾病状态	前期治疗方案及疗程	De-R <sup>2</sup> 最佳治疗反应	PFS(月)	OS(月)	治疗后KPS评分
1	女	78	言语不清、运动失调	30	初治	无	PR	3	15	40
2	男	71	右侧肢体无力、麻木	50	初治	无	CR	27+	27+	70
3	女	62	双眼视物模糊,头晕、头痛,下肢无力	50	复发	R-HD-MTX-D×8;HD-MTX-D×6	CR	34+	34+	70
4	女	52	跛行,视力下降,耳鸣	40	复发	R-HD-MTX-D×6;MTX-D×7鞘注;ASCT	SD	3	8+	40
5	男	62	突发眩晕	90	复发	HD-MTX×2;放疗;HD-MTX+Ara-C×7	CR	20	20	90

注:KPS:Karnofsky功能状态;De-R<sup>2</sup>:来那度胺+利妥昔单抗+地塞米松;PFS:无进展生存;OS:总生存;PR:部分缓解;CR:完全缓解;R-HD-MTX-D:利妥昔单抗+大剂量阿糖胞苷+地塞米松;HSCT:造血干细胞移植;Ara-C:阿糖胞苷;SD:疾病稳定

De-R<sup>2</sup>方案治疗。1例患者2个疗程后达PR, OS时间为15个月,另1例患者4个疗程De-R<sup>2</sup>方案治疗后获得CR且维持缓解状态, PFS及OS时间超过27个月。初诊老年患者应用De-R<sup>2</sup>方案疗效佳, 耐受性可。目前De-R<sup>2</sup>用于老年初治PCNSL DLBCL患者尚无报道, 本研究探索性地将该方案用于老年初治患者, 为此类患者的治疗提供了一种新的选择。

3例复发/难治患者纳入本研究, 初始化疗方案中均包含了HD-MTX, 其中1例曾接受auto-HSCT, 1例患者曾接受放疗, 复发时间是停止化疗后2~10个月。复发时间距末次治疗时间小于1年, 年龄52~62岁, 可选择能通过血脑屏障的药物。给予De-R<sup>2</sup>方案治疗后, 有2例患者达到CR, 1例患者SD。达到CR患者的PFS时间分别为20、34个月。故De-R<sup>2</sup>方案可作为复发/难治PCNSL患者的治疗选择。

De-R<sup>2</sup>方案最常见的不良反应为骨髓抑制, 仅有1例次出现IV度骨髓抑制, 停药后恢复。非血液学不良反应中主要是中度便秘, 无治疗相关死亡。其中III-IV度不良反应发生4例次, 发生率为22%, Ghesquieres等<sup>[6]</sup>的研究显示III~IV度不良反应发生率为24.4%, 与本研究结果类似。

本研究中采用De-R<sup>2</sup>方案治疗3例复发难治PCNSL DLBCL患者的初步结果显示了该方案的良好疗效及安全性, 并且来那度胺口服方便, 依从性好。本研究中还将De-R<sup>2</sup>方案应用于不能耐受化疗的老年初治PCNSL患者, 这是国内外的首次报道。但本研究病例数少, 需要更多临床证据。未来需探索De-R<sup>2</sup>与其他化疗药物联合诱导缓解、单药维持治疗不能耐受高强度化疗患者的去化疗方案。

#### 参考文献

- [1] Kalus S, Di Muzio B, Gaillard F. Demyelination preceding a diagnosis of central nervous system lymphoma [J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 24:146-148. DOI:10.1016/j.jocn.2015.07.013.
- [2] 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- e332. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00076-5.
- [3] Deckert M, Engert A, Bruck W, et al. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma [J]. *Leukemia*, 2011, 25(12):1797-1807. DOI: 10.1038/leu.2011.169.
- [4] Grommes C, DeAngelis LM. Primary CNS Lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(21):2410-2418. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.7602.
- [5] 朱军. 我如何治疗原发中枢神经系统淋巴瘤 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (5): 372- 375. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.005.
- [6] Ghesquieres H, Houillier C, Chinot O, et al. Rituximab-Lenalidomide (REVRI) in Relapse or Refractory Primary Central Nervous System (PCNSL) or Vitreo Retinal Lymphoma (PVRL): Results of a "Proof of Concept" Phase II Study of the French LOC Network [J]. *Blood*, 2016, 128(22):785.
- [7] Houillier C, Choquet S, Touitou V, et al. Lenalidomide monotherapy as salvage treatment for recurrent primary CNS lymphoma [J]. *Neurology*, 2015, 84(3): 325-326. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001158.
- [8] Rubenstein JL, Formaker P, Wang XM, et al. Interim Results of Phase I investigation Study of Lenalidomide (CC-5013) Plus Intraventricular/Intravenous Rituximab for Recurrent/Refractory CNS and Intraocular Lymphoma [J]. *Blood*, 2014, 124 (21): 4470.
- [9] 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. DOI: 10.1038/bjc.2011.357.
- [10] Lu L, Payvandi F, Wu L, et al. The anti-cancer drug lenalidomide inhibits angiogenesis and metastasis via multiple inhibitory effects on endothelial cell function in normoxic and hypoxic conditions [J]. *Microvascular Research*, 2009, 77 (2):78- 86. DOI: 10.1016/j.mvr.2008.08.003.
- [11] Zhu D, Corral LG, Fleming YW, et al. Immunomodulatory drugs Revlimid (lenalidomide) and CC-4047 induce apoptosis of both hematological and solid tumor cells through NK cell activation [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57 (12):1849-1859. DOI: 10.1007/s00262-008-0512-7.
- [12] Chong EA, Ahmadi T, Aquil NA, et al. Combination of Lenalidomide and Rituximab Overcomes Rituximab Resistance in Patients with Indolent B-cell and Mantle Cell Lymphomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21 (8):1835-1842. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2221.

(收稿日期:2019-06-09)

(本文编辑:律琦)