



·综述·

原发性中枢神经系统淋巴瘤诊疗进展

田东亮¹, 刘海英², 张学新^{1,2}

1. 河北医科大学研究生院, 河北 石家庄 050000

2. 河北医科大学第四医院神经外科, 河北 石家庄 050000

摘要:原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)是一种罕见的结外非霍奇金淋巴瘤,可累及脑、眼、软脑膜以及脊髓,具有高度侵袭性。PCNSL对放化疗及免疫治疗敏感,但单方案常短期内复发。目前公认的治疗包括诱导治疗和巩固治疗。本文就原发性中枢神经系统淋巴瘤的发病、进展以及治疗的研究进展做一综述。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(6): 567-570.]

关键词:原发性中枢神经系统淋巴瘤;免疫治疗;靶向治疗

中图分类号:R739.41

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.06.016

Advances in the diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma

TIAN Dong-Liang¹, LIU Hai-Ying², ZHANG Xue-Xin^{1,2}

1. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

2. Department of Neurosurgery The fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Corresponding author: Zhang Xue-Xin (1964—), male, chief physician, professor, master supervisor, mainly engaged in various neurological tumor research. Email: xxxz0619@126.com

Abstract: As a rare extranodal non-Hodgkin's lymphoma, primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is highly invasive and can involve the brain, eyes, leptomeninges, and spinal cord. PCNSL has a high response rate to chemoradiotherapy and immunotherapy, but short-term recurrence is often observed in patients receiving a single regimen. Currently accepted treatment methods include induction therapy and consolidation therapy. This article reviews the research advances in the pathogenesis, progression, and treatment of PCNSL.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(6): 567-570.]

Keywords: primary central nervous system lymphoma; immunotherapy; targeted therapy

原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)是一种罕见结外非霍奇金淋巴瘤,其具有高度侵袭性,仅累及中枢神经系统(脑、脊髓、眼、脑膜)。PCNSL约占所有颅内恶性肿瘤4%,发病率约为5/100万。在1973—1997年的30年中,免疫功能正常人群发病率一直在稳定增长^[1]。原发性中枢神经系统淋巴瘤临床表现多变,进展快,常于数周出现神经受累症状,导致早期诊断难度较大,治疗不及时。据统计,未经

治疗总生存期为1.5个月。但目前对于PCNSL患者的最佳治疗方案依然存在争议。

1 PCNSL发病机制

关于本病的发病机制尚不明确,有学说认为PCNSL是起源于脑实质内的多潜能干细胞,由于炎症、病毒感染等原因导致干细胞向恶性分化。也有学说认为CNS中的恶性细胞是来自外周的淋巴瘤细胞,该种细胞通过表达特殊的表面黏附分子而进入CNS,并发生异常增殖,导致

基金项目:河北省科技厅课题(162777103D)

收稿日期:2021-01-31;修回日期:2021-11-22

作者简介:田东亮(1994—),男,硕士在读,住院医师,主要从事各类神经系统肿瘤研究。

通信作者:张学新(1964—),男,主任医师,教授,硕士生导师,主要从事各类神经系统肿瘤研究。Email: xxxz0619@126.com。

肿瘤发生^[2]。

髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MYD88) 是一个位于 3 号染色体编码胞质衔接蛋白的基因, 它主要通过核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和 JAK-STAT 信号通路 (JAK-STAT signaling pathway, JAK-STAT) 两种通路促进肿瘤的发病和进展^[3-4]。NF- κ B 信号通路: Toll 样受体 (toll-like receptor, TLRs) 是一个模式识别受体家族, 主要表达于抗原呈递细胞及一些上皮细胞, 与机体免疫应答密切相关。MYD88 可以通过与 Toll/IL-1 受体 (TIR) 结合诱导 I κ B 激酶 (I κ B kinase, IKK) 复合物激活, 随后使 NF- κ B 抑制剂蛋白 (inhibitor- κ binding protein, I κ B) 磷酸化, 并激活经典 NF- κ B 信号通路。JAK/STAT 信号通路: JAK/STAT 信号通路主要由 3 个成分组成, 即酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶 JAK 和转录因子 STAT。MYD88 会通过激活 JAK/STAT 信号传导促进白细胞介素 4、白细胞介素 10 表达增加, 这会导致肿瘤的进展^[5]。

2 影像学表现

2.1 CT

CT 呈等密度或稍高密度, PCNSL 病变可为多发, 边界多数较清楚, 应用增强剂之后明显强化, 在肿瘤与正常脑组织之间有明显水肿带。

2.2 MRI

PCNSL 常位于大脑半球、基底节、胼胝体、脑室旁和小脑等位置, 病灶在 MRI 平扫 T1WI 呈低信号, T2WI 与周围水肿相比呈相对低信号, 增强后呈明显均匀强化, 边界清楚, 少见坏死、囊变及钙化, ADC 呈低信号, 弥散加权像上弥散受限, 呈高信号, 这也反应 PCNSL 肿瘤细胞密度大、核浆比例高的特点^[6], 典型 MRS 可见 lip 峰。

2.3 PET/CT

PCNSL 由于细胞增殖快在 PET 上常呈现葡萄糖高摄取率。Gupta^[7]的研究结果表明 PCNSL 中的极高 FDG 的摄取率可以作为其特征性表现。Zou 等^[8]通过一项包含 129 例 PCNSL 患者的荟萃分析得出 PET/CT 诊断 PCNSL 的敏感性可以达到 88%。目前在 PCNSL 的诊断中 PET/CT 的重要性逐渐增加。Yamaguchi 等^[9]认为在皮质类固醇给药 1 周后, 通过 PET/CT 的 FDG 高摄取结合肿瘤消退可以诊断深层脑病变中的 PCNSL, 而无需组织学确认。

3 治疗

3.1 手术

目前大部分学者认为单纯手术切除并不能改善患者预后及生存期, 反而会增加神经功能缺损的可能, 只有一项大型回顾性研究^[10]显示手术切除的患者具有较好的预后。

3.2 腰椎穿刺术

腰椎穿刺术既可明确诊断也可以作为治疗手段。MIZUTANI 等^[11]发现, 脑脊液中的跨膜激活物 (transmem-

brane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor, TACI) 和肿瘤坏死因子家族的 B 细胞激活因子 (B-cell-activating factor of the tumour-necrosis-factor family, BAFF) 水平升高, 通过统计学分析, 当脑脊液 TACI > 12.65 pg/mL, BAFF > 0.12 g/mL 时即可诊断, 两者结合可作为 PCNSL 新生物标记。

3.3 激素治疗

皮质类固醇可减少与肿瘤相关的水肿, 并因其淋巴毒性作用而导致影像学部分缓解 (partial response, PR), 但大多数患者会短期内复发, 对皮质类固醇的敏感可以预示其预后良好。所以在获取病理结果前应避免使用皮质类固醇^[12]。

3.4 诱导治疗

3.4.1 PCV 方案 在一项评估丙卡巴肼、洛莫司汀和长春新碱联合用药方案效果的回顾性研究^[13]中, 在 8 例复发的 PCNSL 中, 有 3 例 (37.5%) 影像学完全缓解 (complete response, CR), 1 例 (12.5%) 表现出疾病进展 (progressive disease, PD)。中位无进展生存期 (progression free survival, PFS) 为 7 个月 (5~32 个月), 中位总生存期 (overall survival, OS) 为 8 个月 (2~41 个月)。

3.4.2 大剂量甲氨蝶呤 (HD MTX) 方案 甲氨蝶呤通过快速静脉输注 (2~3 h 内) 给予的高剂量 (≥ 3.5 g/m²) 的 HD-MTX 可以在中枢系统达到有效浓度, 被认为是治疗 PCNSL 最有效的药物。关于最佳“高剂量” (1~8 g/m²) 存在着相当大的争议。先前的研究证实, 当剂量大于或等于 3 g/m² 时, 中枢神经系统可达到满意的药物浓度。但大于 8 g/m² 单一方案时与 3.5 g/m² 方案并没有统计学上的差异, 反而会导致肾功能的损害。

3.4.3 大剂量阿糖胞苷 (HD Ara C) 联合 HD MTX (MA 方案) 在 PCNSL 患者的一项随机多中心的 II 期临床试验中, 接受 HD-MTX 加阿糖胞苷治疗的患者中有 46% 达到了 CR, 而 HD-MTX 组 CR 率为 18%。此外, 接受联合用药治疗的患者具有较好的 3 年 OS^[14]。

3.4.4 利妥昔单抗 利妥昔单抗是靶向 CD20 抗原的嵌合单克隆抗体, 在非霍奇金淋巴瘤中效果良好, 但 Bromberg 等^[15]一项随机对照 III 期临床研究, 比较 MBVP (甲氨蝶呤、卡莫司汀、替尼泊苷、泼尼松) 联合或不联合利妥昔单抗作为诱导治疗的疗效。结果显示 1 年无进展生存率分别为 52% 与 49%。两组间的安全性和有效性基本一致, 添加利妥昔单抗并没有增加缓解率和无进展生存率。可能是由于利妥昔单抗分子量较大, 不能透过血脑屏障的原因。Lionakis 等^[16]一项对 PCNSL 的临床实验中应用替莫唑胺、依托泊苷、多西尔、地塞米松、依鲁替尼和利妥昔单抗 (DA-TEDDi-R) 方案 CR 率达到 86%。一项多中心 II 期试验^[17]评估了在诱导化疗后获得 CR 的患者中, 由 HD-MTX, 丙卡巴肼, 长春新碱和利妥昔单抗 (R-

MPV)合并减量WBRT和阿糖胞苷联合治疗的方案。获得CR并接受所有计划治疗的患者的中位PFS为7.7年,3年OS率为87%。

3.5 巩固治疗

3.5.1 放射治疗 许多理论依据强调放疗前预化疗与放疗后化疗疗效是显著不同的。当联用WBRT时可以增强PCNSL的反应,延长了生存时间,但后期接受放疗的患者表现出神经毒性。临床表现为精神运动迟缓、执行和记忆功能障碍、行为改变、步态失调和尿失禁。这些变化主要归因于HD-MTX和WBRT对中枢神经系统的协同毒性。目前全脑放射治疗通常作为巩固治疗在化疗之后进行。

3.5.2 自体干细胞移植(ASCT) 通常可以作为WBRT的替代疗法用于巩固治疗中,目前,关于最佳方案尚无共识。在一项多中心2期研究^[18]中,患者接受了包括HD-MTX,阿糖胞苷,塞替帕和利妥昔单抗的诱导方案,然后进行大剂量卡莫司汀、塞替帕联合ASCT,客观缓解率(objective response rate, ORR)为91%,2年OS率为87%,与治疗有关的死亡率<10%。在另一项2期研究^[19]中,对诱导R-MPV方案有反应的患者接受了由大剂量联合化疗(包括塞替帕,白消安和环磷酰胺组成)联合ASCT治疗。达到2年的PFS和OS患者所占比率几乎相同,分别为79%和81%,这表明治疗后2年存活的几乎所有患者都没有疾病进展。

在一项II期随机实验^[20],评估WBRT和ASCT巩固治疗方案的效果和治疗相关毒性,ASCT的2年PFS较WBRT有优势,而4年的OS比较,两者差异没有统计学意义。这表明,两者均是有效巩固治疗方案,但WBRT的神经毒性限制了其应用。

在PCNSL中,对于诱导化疗实现CR的患者,是否应继续行巩固治疗尚有争议。通常,这些患者中将有近一半会短期复发,从这个角度来看,后续巩固治疗至关重要。但是,既没有确凿的数据显示额外巩固治疗是否能整体获益,也没有明确的数据表明已经获得CR的患者需要行多大强度的巩固治疗,应根据患者一般情况及对之前治疗方案的敏感性制定个性化方案。

3.6 其他化疗

3.6.1 纳武单抗 淋巴瘤中有程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)阻断细胞凋亡过程,所以用抗PD-1抗体纳武单抗治疗了4例复发/难治性PCNSL患者^[21]。3例达到完全缓解,1例部分缓解,PFS为14~17个月。

3.6.2 来那度胺 来那度胺是一种具有抗增殖活性的免疫调节剂。来那度胺是第二代免疫调节剂,具有多效抗肿瘤作用。在一项1期临床试验(NCT01542918)^[22]中,8例来那度胺联合利妥昔单抗治疗PCNSL患者进行了中

期分析,4例CR维持9个月以上,2例CR维持21个月以上。在同一研究的一个独立队列中,在挽救后接受来那度胺维持治疗的12名患者中有5名维持缓解2年以上。

3.6.3 依鲁替尼 依鲁替尼是一种布鲁顿酪氨酸激酶(bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂,最近根据其在全身性DLBCL中的活性评估了复发/难治性PCNSL。在一项单中心I期试验^[23]中,对20例复发或难治的中枢神经系统淋巴瘤患者(13例PCNSL和7例继发中枢神经系统淋巴瘤)进行了单药依鲁替尼治疗。在77%的PCNSL患者中观察到临床反应,其中包括5例CR患者。该组患者的中位PFS和OS分别为4.6个月和15个月。在另一项I期试验^[16]中,将依鲁替尼纳入一种新的治疗方案,该方案由剂量调整的替莫唑胺,依托泊苷,阿霉素脂质体,地塞米松,依鲁替尼和利妥昔单抗(DA-TEDDI-R)组成。在依鲁替尼单药治疗期间(第14天至第1天),在18例患者中有94%(13例复发/难治性PCNSL和5例未经治疗的PCNSL)的影像学表现为肿瘤缩小。在14位可评估的患者中,有86%的患者接受了DA-TEDDI-R的CR。对于13例复发/难治性疾病患者,中位PFS为15.3个月,在1年存活的51.3%患者中,未达到中位OS。在这项研究中,有2例患者在依鲁替尼单药治疗期间因浸润性曲霉病死亡。随后使用Btk基因敲除和野生型小鼠进行的研究表明,BTK抑制剂同样可以使机体失去对曲霉菌感染的先天免疫。

3.6.4 西罗莫司 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是细胞生长和增值的重要调节因子。西罗莫司是雷帕霉素抑制剂的代表药物,在一个复发/难治性PCNSL患者的2期试验^[24]中PFS仅为2.1个月,但表现出了较高的反应率(ORR为54%)。或许可以考虑与其他药物联合进行进一步评估其效果。

免疫治疗由于其良好的反应率以及较长的PFS,在PCNSL治疗中前景良好。

4 展望

对于这种中枢神经系统罕见和侵袭性淋巴瘤,PCNSL的治疗已取得显著进展,并提高了生存率。但是,复发很常见,患者的长期生存仍然很差。尽管尚未确定最佳治疗方法,但基于HD-MTX的化疗目前被认为是新诊断PCNSL的标准诱导治疗。目前正在进行的随机试验正在研究采用大剂量化疗加ASCT,减量WBRT或化疗的不同合并方法。对PCNSL的分子特征有了更好的了解后,结合靶向药物的个体化治疗可能不仅是改善PCNSL患者生存率,而且是改善其生活质量的未来方向。

参考文献

- [1] OLSON JE, JANNEY CA, RAO RD, et al. The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-

- Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis[J]. *Cancer*, 2002, 95(7): 1504-1510.
- [2] THURNER L, PREUSS KD, BEWARDER M, et al. Hyper-N-glycosylated SAMD14 and neurabin-I as driver autoantigens of primary central nervous system lymphoma[J]. *Blood*, 2018, 132(26): 2744-2753.
 - [3] HATTORI K, SAKATA-YANAGIMOTO M, OKOSHI Y, et al. MYD88 (L265P) mutation is associated with an unfavourable outcome of primary central nervous system lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2017, 177(3): 492-494.
 - [4] RIMELEN V, AHLE G, PENCREACH E, et al. Tumor cell-free DNA detection in CSF for primary CNS lymphoma diagnosis[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2019, 7(1): 43.
 - [5] ROY S, JOSEPHSON SA, FRIDLYAND J, et al. Protein biomarker identification in the CSF of patients with CNS lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(1): 96-105.
 - [6] NABAVIZADEH SA, VOSSOUGH A, HAJMOMENIAN M, et al. Neuroimaging in central nervous system lymphoma[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2016, 30(4): 799-821.
 - [7] GUPTA M, GUPTA T, PURANDARE N, et al. Utility of flouro-deoxy-glucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnostic and staging evaluation of patients with primary CNS lymphoma[J]. *CNS Oncol*, 2019, 8(4): CNS46.
 - [8] ZOU YR, TONG JJ, LENG HY, et al. Diagnostic value of using ¹⁸F-FDG PET and PET/CT in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25): 41518-41528.
 - [9] YAMAGUCHI S, HIRATA K, KANEKO S, et al. Combined use of ¹⁸F-FDG PET and corticosteroid for diagnosis of deep-seated primary central nervous system lymphoma without histopathological confirmation[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015, 157(2): 187-194.
 - [10] WELLER M, MARTUS P, ROTH P, et al. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm[J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(12): 1481-1484.
 - [11] MIZUTANI H, NAKANE S, IKEDA T, et al. CSF TACI and BAFF levels in patients with primary CNS lymphoma as novel diagnostic biomarkers[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5(12): 1611-1616.
 - [12] PAYDAS S. Primary central nervous system lymphoma: essential points in diagnosis and management[J]. *Med Oncol*, 2017, 34(4): 61.
 - [13] KIM YJ, CHOE JH, PARK JH, et al. Efficacy of procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for recurrent primary central nervous system lymphomas[J]. *Brain Tumor Res Treat*, 2015, 3(2): 75-80.
 - [14] FERRERI AJM, 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.
 - [15] BROMBERG JEC, ISSA S, BAKUNINA K, et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2): 216-228.
 - [16] LIONAKIS MS, DUNLEAVY K, ROSCHEWSKI M, et al. Inhibition of B cell receptor signaling by ibrutinib in primary CNS lymphoma[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(6): 833-843.e5.
 - [17] MORRIS PG, CORREA DD, YAHALOM J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(31): 3971-3979.
 - [18] ILLERHAUS G, FRITSCH K, EGERER G, et al. Sequential high dose immuno-chemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients with untreated primary central nervous system lymphoma - a multicentre study by the collaborative PCNSL study group Freiburg[J]. *Blood*, 2012, 120(21): 302.
 - [19] OMURO A, CORREA DD, DEANGELIS LM, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma [J]. *Blood*, 2015, 125(9): 1403-1410.
 - [20] HOULLIER C, TAILLANDIER L, DUREAU S, et al. Radiotherapy or autologous stem-cell transplantation for primary CNS lymphoma in patients 60 years of age and younger: results of the intergroup ANOCEF-GOELAMS randomized phase II PRECIS study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(10): 823-833.
 - [21] NAYAK L, IWAMOTO FM, LACASCE A, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma[J]. *Blood*, 2017, 129(23): 3071-3073.
 - [22] RUBENSTEIN J, FRASER E, FORMAKER P, et al. Phase I investigation of lenalidomide plus rituximab and outcomes of lenalidomide maintenance in recurrent CNS lymphoma [abstract 7502][J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(suppl): 7502.
 - [23] GROMMES C, PASTORE A, PALASKAS N, et al. Ibrutinib un-masks critical role of Bruton tyrosine kinase in primary CNS lymphoma[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(9): 1018-1029.
 - [24] KORFEL A, SCHLEGEL U, HERRLINGER U, et al. Phase II trial of Temozolimus for relapsed/refractory primary CNS lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15): 1757-1763.

责任编辑:王荣兵