

## · 中枢神经系统肿瘤学研究进展 ·

## 原发性中枢神经系统淋巴瘤诊断与治疗新认识

杨学军 张斌 于圣平

【关键词】 淋巴瘤； 中枢神经系统； 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2010.05.003

原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCHSL)是一种临床少见的结外非霍奇金淋巴瘤(NHL),主要侵犯脑实质,亦有少数累及脑脊膜、脊髓和眼,占非霍奇金淋巴瘤的1%~2%和原发性中枢神经系统肿瘤的3.10%<sup>[1,2]</sup>。我们已经知道:(1)免疫缺陷是原发性中枢神经系统淋巴瘤肯定的危险因素,其在获得性免疫缺陷综合征(AIDS)人群中的发病率是普通人群的数千倍<sup>[3]</sup>,在其他类型免疫缺陷患者和长期服用免疫抑制剂患者中亦高发<sup>[4]</sup>。(2)免疫功能正常的原发性中枢神经系统淋巴瘤患者颅内多表现为单发病灶,而获得性免疫缺陷综合征患者几乎全部为多发病灶。(3)在免疫功能正常的原发性中枢神经系统淋巴瘤患者中,弥漫性大B细胞表型占有组织学类型的90%,其余为其他B细胞或T细胞表型。(4)在组织学相同的情况下,原发性中枢神经系统淋巴瘤患者的总体预后差于全身性淋巴瘤;而有些用于全身性淋巴瘤的主要化疗药物,例如阿霉素和环磷酰胺(CTX)对原发性中枢神经系统淋巴瘤无效。原发性中枢神经系统淋巴瘤作为中枢神经系统的高度恶性肿瘤,神经外科手术往往只是诊断步骤,其治疗主要为细胞毒性药物、放射治疗及免疫治疗的综合方案。

目前,我国对原发性中枢神经系统淋巴瘤的诊断与治疗模式为:以神经外科为主导,多学科参与的综合治疗。因此,神经外科医师对疾病的发病、诊断、治疗及转归的认识,无疑会直接影响到原发性中枢神经系统淋巴瘤的诊断和治疗水平。尽管原发性中枢神经系统淋巴瘤在专业书刊中不乏讲述,但临床医师可能在如下方面仍存困惑:(1)原发性中枢神经系统淋巴瘤与全身性淋巴瘤有何不

同?究竟发生于何处?又如何进入到中枢神经系统?(2)原发性中枢神经系统淋巴瘤是否必须经组织活检术方能明确诊断?有无特异性的生物学标志物?(3)fMRI对鉴别诊断和疗效判定有何帮助?(4)如何选择放射治疗、药物化疗及其新疗法并对它们进行组合?难治性和复发性中枢神经系统淋巴瘤如何进行治疗补救?本文将试图引用最新的基础和临床研究进展,围绕上述问题展开综述。

一、原发性中枢神经系统淋巴瘤与全身性淋巴瘤在细胞和分子水平上的区别

尽管原发性中枢神经系统淋巴瘤具有颇外淋巴瘤的某些特性,但其本身具有自身独特的基因和蛋白质表达模式,从细胞和分子水平来说,原发性中枢神经系统淋巴瘤与全身性淋巴瘤是不同的。

1. 中枢神经系统大B细胞淋巴瘤与全身性大B细胞淋巴瘤具有一些共同的免疫分子表型标志,但它们的生物学特点不同。全身性大B细胞淋巴瘤(SLBCL)有两种亚型:生发中心来源的B细胞型和激活的外周B细胞型<sup>[5]</sup>。生发中心来源的B细胞型淋巴瘤表达免疫标志分子Bcl-6(B-cell lymphoma 6),患者临床预后明显优于激活的外周B细胞型淋巴瘤。中枢神经系统大B细胞淋巴瘤(CNSLBCL)也有表达Bcl-6的倾向,但患者临床预后却远比生发中心来源的B细胞型淋巴瘤患者差。DNA测序研究发现,在中枢神经系统大B细胞淋巴瘤细胞中免疫球蛋白可变区存在体细胞常见突变形式,提示肿瘤细胞虽然表达生发中心来源的B细胞型淋巴瘤的特异性分子标志物Bcl-6,但它们却是来源于成熟的B细胞,已在生发中心的微环境中经历过T细胞依赖的亲和力成熟<sup>[6]</sup>。中枢神经系统大B细胞淋巴瘤还常表达激活的外周B细胞型淋巴瘤的免疫分子表型标志物MUM1(mutated melanoma-associated antigen 1),而MUM1从不在生发中心来源的B细胞

型淋巴瘤中表达<sup>[7]</sup>。

2. 中枢神经系统大B细胞淋巴瘤与全身性大B细胞淋巴瘤具有不同的基因表达模式。微列阵研究发现,与全身性大B细胞淋巴瘤相比,中枢神经系统大B细胞淋巴瘤至少有100种基因表达上调,包括*Myc*和*PIMI*,以及在原发性中枢神经系统淋巴瘤中发生突变的一些原癌基因<sup>[8]</sup>。IL-4在原发性中枢神经系统淋巴瘤细胞和肿瘤血管内皮细胞中均有表达,而一般认为IL-4信号可能与肿瘤进展有关。信号转导和转录活化因子6(STAT6)在原发性中枢神经系统淋巴瘤细胞和血管内皮细胞中的表达也增加,而STAT6恰是IL-4信号的下游介导分子。在接受高剂量甲氨蝶呤(MTX)治疗的原发性中枢神经系统淋巴瘤患者中,STAT6的表达预示着肿瘤会发生早期进展及患者生存期缩短。有些原发性中枢神经系统淋巴瘤和全身性淋巴瘤差异表达的基因产物是脑组织中细胞外基质(EM)的构成成分,而非淋巴结微环境所必需,如骨桥蛋白(OPN)、几丁质酶3样1(chitinase-3-like 1)、VI型胶原蛋白 $\alpha$ 1(collagen, type VI,  $\alpha$  1)、层黏连蛋白 $\alpha$ 4(laminin,  $\alpha$  4)。在原发性中枢神经系统淋巴瘤中差异上调的RGS13也值得注意,因为这种蛋白质在对化学趋化因子的反应中起调节作用。原发性中枢神经系统淋巴瘤中还存在一些特殊的基因学改变,例如:40%的原发性中枢神经系统淋巴瘤存在*CDKN2A*基因的缺失,而*CDKN2A*基因编码抑癌蛋白p14<sup>ARF14</sup><sup>[9]</sup>。p14<sup>ARF14</sup>的作用是促进*TP53*基因的稳定和灭活某些细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)来抑制细胞周期循环。在20%~40%原发性中枢神经系统淋巴瘤患者中,*TP53*基因发生失活,而*TP53*基因突变却很少见。说明p14<sup>ARF14</sup>在原发性中枢神经系统淋巴瘤发病中的重要作用<sup>[10]</sup>。在原发性中枢神经系统淋巴瘤患者中还观察到染色体12q的改变,而细胞周期基因如鼠双微体2(*MDM2*)和细胞周期蛋白依赖性激酶4(*CDK4*)及癌基因*GLI1*均定位于此<sup>[11]</sup>。66%原发性中枢神经系统淋巴瘤存在染色体6q缺失,这同受体型蛋白酪氨酸磷酸酶K(PTPRK)(一种候选抑癌蛋白)的表达减少有关。杂合性缺失分析,6q缺失预示着原发性中枢神经系统淋巴瘤患者生存期较短<sup>[12]</sup>。

3. 恶性淋巴细胞与B细胞具有中枢神经系统的趋向性。原发性和继发性中枢神经系统淋巴瘤在

发生上不同。比较合理的推测是,全身性淋巴瘤在中枢神经系统形成继发性病灶,是恶性淋巴瘤归巢侵犯了中枢神经系统的结果;而原发性中枢神经系统淋巴瘤,是进入到中枢神经系统的B细胞受到增殖刺激发生转化,并由于在中枢神经系统中缺乏T细胞的抑制作用,从而引起单克隆淋巴瘤的发生。

B细胞趋化因子-1(BCA-1)(*CXCL13*基因编码)的作用是促使B细胞归巢到次级淋巴器官,包括脑和脊髓。近来已经证实趋化因子BCA-1在原发性中枢神经系统淋巴瘤中广泛表达<sup>[13]</sup>,而且也发现BCA-1的受体基因*CXCR5*在肿瘤细胞共表达,表明中枢神经系统淋巴瘤细胞对BCA-1信号具有反应能力<sup>[14]</sup>。此外,中枢神经系统淋巴瘤还高水平表达另一种趋化因子,基质细胞衍生因子-1(SDF-1)(*CXCL12*基因编码)及其受体<sup>[10]</sup>。据推测,除趋化因子外,全身性B细胞可能还表达特异性黏附分子,促进归巢入中枢神经系统,但迄今还没有发现原发性中枢神经系统淋巴瘤中任何特异性黏附分子。原发性中枢神经淋巴瘤的发生与EB病毒的密切联系,主要体现在获得性免疫缺陷综合征患者和长期使用免疫抑制剂的患者<sup>[15]</sup>。在获得性免疫缺陷综合征中,被感染了EB病毒的B细胞,由于失去了正常T细胞的抑制,出现增殖失控并发生恶性转化。在获得性免疫缺陷综合征状况下,EB病毒不仅在促进B细胞进入中枢神经系统和原发性中枢神经系统淋巴瘤发生方面具有作用,而且EB病毒检测阳性的全身性非霍奇金淋巴瘤患者,相对于EB病毒阴性者,也更倾向出现中枢神经系统受累。在免疫功能正常的患者中,原发性中枢神经系统淋巴瘤与EB病毒感染无关。

## 二、中枢神经系统淋巴瘤诊断中的关键程序

中枢神经系统淋巴瘤缺乏特征性的临床表现,影像学检查也常需进行鉴别诊断。明确诊断的方法包括高分辨力的颅脑成像和旨在除外全身性淋巴瘤的附加影像学检查,对立体定向脑组织活检术获得的肿瘤组织标本进行病理分析,以及脑脊液流式细胞学或细胞学分析。玻璃体活检有助于明确诊断眼内淋巴瘤。

### 1. 原发性中枢神经系统淋巴瘤的影像学诊断

原发性中枢神经系统淋巴瘤的影像学表现具有其病理学基础。原发性中枢神经系统淋巴瘤内分布有丰富的网状纤维,瘤体富于细胞成分,胞核大

并富含染色质,胞质少且细胞器缺乏,核糖体丰富,故细胞含水量较少;原发性中枢神经系统淋巴瘤细胞虽围绕血管呈“袖套”样浸润,但瘤体中新生血管数目较少,属乏血管肿瘤,血管周围的“袖套”样肿瘤细胞浸润可导致血管内皮受损及血-脑屏障破坏。(1)常规 MRI 检查:原发性中枢神经系统淋巴瘤在 MRI 影像中的典型表现为 T<sub>1</sub>WI 呈等或稍低信号, T<sub>2</sub>WI 呈稍低、等或高信号。FLAIR 成像均为稍高或高信号,且比相应的 T<sub>2</sub>WI 信号高。对比增强检查常表现为明显的均一对比增强,为血-脑屏障破坏使对比剂渗透到细胞外间隙的结果。值得注意的是,中枢神经系统淋巴瘤是浸润性肿瘤,病灶的强化部分只是瘤体中有血-脑屏障破坏的部分,而已发生肿瘤细胞浸润但未引起血-脑屏障破坏的部分则不出现强化,甚至 T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI 信号亦无异常。原发性中枢神经系统淋巴瘤出血少见,在使用皮质类固醇激素后会出现特征性的中心坏死。T<sub>2</sub>WI 和 FLAIR 成像可以显示非强化的肿瘤区域和血管源性脑水肿。(2)功能影像学检查:功能影像学检查在中枢神经系统肿瘤的鉴别诊断、疗效观察和预后判定方面已经发挥越来越重要的作用,也逐渐得到临床的认可。①磁共振扩散加权成像(DWI)。DWI 表现为稍高或高信号,亦可为等信号,以前者更多见;在表现扩散系数(ADC)图上为等或低信号。DWI 和 ADC 图上的表现与原发中枢神经系统淋巴瘤内网状纤维含量丰富、核质比大,以及肿瘤细胞密集、细胞外间隙小等水分子的扩散运动受限有关。由于恶性淋巴瘤细胞排列紧密,未经皮质类固醇激素治疗的病灶很少发生囊变和坏死,因此其 ADC 值一般低于高级别神经上皮肿瘤,虽然目前仍没有公认的 ADC 阈值来区分二者,但 ADC 值较低的病灶趋向于中枢神经系统恶性淋巴瘤的诊断。在非霍奇金淋巴瘤小鼠模型中,ADC 值与肿瘤细胞的增殖有关,还与治疗中引起的肿瘤细胞密度的变化及治疗反应相关<sup>[16]</sup>。ADC 值低,表明肿瘤细胞密度高,原发性中枢神经系统淋巴瘤患者生存期短<sup>[17]</sup>;ADC 值还可以用于预测原发性中枢神经系统淋巴瘤患者的药物化疗效果。②灌注成像。CT 灌注成像(CTPI)和磁共振灌注成像(PWI)均可以反映肿瘤所引起的血流动力学改变,常用指标包括脑血容量(CBV)和表面通透性(PS)。脑血容量主要反映肿瘤血管生成所引起的微血管密度的改变,而表面通透性主要

反映肿瘤血管通透性的改变。CT 灌注成像的定量精确性高于 PWI,但是中枢神经系统肿瘤手术前行 MRI 检查,故 PWI 的使用更加广泛。组织学上,原发性中枢神经系统淋巴瘤表现为一种血管中心性肿瘤细胞浸润,肿瘤不仅乏血管还常合并小血管的闭塞、血管内皮细胞损伤而出现血-脑屏障的破坏, PWI 上恰可以反映这种独特的生长模式,特征性的表现为肿瘤虽然对比增强明显而血流灌注量却不明显增加,但通透性明显增加,可据此与高级别的神经上皮组织肿瘤相鉴别。③磁共振波谱(MRS)。原发性中枢神经系统淋巴瘤在 MRS 上表现为 N-乙酰天冬氨酸(NAA)下降,脂质、乳酸和胆碱峰增高,但不具特异性,因此单独依靠 MRS 很难与其他恶性肿瘤鉴别。考虑到大脑的高代谢背景, PET 对原发性中枢神经系统淋巴瘤的诊断作用有限。MRS 和 PET 可以在肿瘤残留或病情再度恶化时作为解剖成像的补充。原发性中枢神经系统淋巴瘤经治疗,由于水分子扩散限制而造成的 DWI 增高在几天内就可能消除, MRI 对比增强的强度和范围也减低,然后消失或小片残留, FLAIR 成像虽然范围减小,但即使在肿瘤治愈后的几年内仍然存在 FLAIR 成像上的患病证据。因此,残留小片强化和 FLAIR 成像的情况,为作出对治疗“完全反应”的结论带来困难。

2. 组织活检术及细胞学诊断的把握 组织活检术是原发性中枢神经系统淋巴瘤诊断的必要手段。但立体定向脑组织活检术有 4% 的颅内出血危险<sup>[18]</sup>,而且仍有 8%~9% 的脑内病变患者活检也不能明确诊断<sup>[19]</sup>。此外,由于皮质类固醇激素治疗会引起原发性中枢神经系统淋巴瘤短暂的有效反应,从而降低立体定向脑组织活检术的诊断能力,因此在组织活检术前尽量避免使用,或延迟活检术至停药 2 周后进行<sup>[20]</sup>。有些特殊情况下,也可以依靠影像学检查和脑血容量检查作出诊断,而不必进行组织活检术。原发性中枢神经系统淋巴瘤如具有向脑室和邻近脑膜发生的倾向,提示肿瘤容易通过脑脊液发生播散;约 10%~20% 的原发性中枢神经系统淋巴瘤患者发生脑膜淋巴瘤。因此,除了颅内压升高者禁忌,所有患者均须进行腰椎穿刺。重复多次的脑血容量细胞学检查也有利于原发性中枢神经系统淋巴瘤的诊断,但仅有 15%~31% 患者能通过这种方法明确诊断<sup>[21]</sup>。脑脊液蛋白质组学研究

发现,原发性中枢神经系统淋巴瘤患者脑脊液中约有 80 种蛋白定量增高,其中抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)表达水平与再度恶化患者的总生存期降低有关,是原发性中枢神经系统淋巴瘤的潜在生物学标志蛋白,可作为非侵袭性诊断的指标<sup>[22]</sup>。获得性免疫缺陷综合征患者发生原发性中枢神经系统淋巴瘤与 EB 病毒感染有密切关系,EB 病毒的聚合酶链反应(PCR)对原发性中枢神经系统淋巴瘤具有高阳性预测价值<sup>[23]</sup>。如果获得性免疫缺陷综合征患者 PCR 检测 EB 病毒阳性,同时 PET 或 SPECT 的结果与原发性中枢神经系统淋巴瘤患者表现一致且可排除脑弓形虫病之类的感染,就不必进行组织活检术而直接明确诊断原发性中枢神经系统淋巴瘤<sup>[24]</sup>。

3. 全身性淋巴瘤的排除诊断 90%的中枢神经系统淋巴瘤患者不同时并发全身性淋巴瘤,但由于是否存在全身性淋巴瘤对诊断和治疗选择非常关键,所以进行全身性评估仍是至关重要的。如果原发性中枢神经系统淋巴瘤患者被发现存在同时罹患全身性恶性淋巴瘤的证据,应诊断为非霍奇金淋巴瘤Ⅳ期伴中枢神经系统受累。美国国立综合癌症网(NCCN)临床指南推荐进行胸、腹、盆腔 CT 检查,必要时可以考虑行 PET 成像。全身性淋巴瘤的检查还包括骨髓活检,晚近证据表明,免疫球蛋白重链(IgH)基因的克隆性重排提示有亚临床骨髓受累<sup>[25]</sup>。睾丸超声检查提示约 30%的睾丸淋巴瘤转移至颅内。还应进行血常规和肝功能检查。由于原发性中枢神经系统淋巴瘤与免疫缺陷病毒(HIV)有关,对免疫缺陷病毒的筛查也十分重要,可为共患原发性中枢神经系统淋巴瘤及获得性免疫缺陷综合征患者的治疗提供参考。血清乳酸脱氢酶(LDH)水平升高预示患者预后不良<sup>[26]</sup>。美国东部肿瘤协作组指出,行为状态评分(ECOG-PSR) > 1 分和年龄 > 60 岁,是临床预后不良的主要影响因素。

### 三、中枢神经系统淋巴瘤的治疗原则

中枢神经系统淋巴瘤病程短,进展快,预后差,具有高度致死性。新诊断的原发性中枢神经系统淋巴瘤患者,如未经治疗,中位生存期仅为 3 个月。该病具有弥漫性浸润性之特点,单纯手术效果欠佳,术后很快复发进展。但已经肯定,有些治疗干预对原发性中枢神经系统淋巴瘤有效,如皮质类固醇激素治疗、外放射治疗、药物化疗、免疫治疗等。据文献报道,由于新的综合疗法实施,原发性中枢

神经系统淋巴瘤患者的 5 年生存率上升至 30% ~ 40%<sup>[27]</sup>。但总的来说,原发性中枢神经系统淋巴瘤的治疗目前尚无最佳方案。

1. 稳定临床状态的医学处理 脑和脊髓的占位性肿瘤会引起临床危象,造成灾难性的后果。因此,根据临床病情的严重性,原发性中枢神经系统淋巴瘤患者可能需要及时进行药物干预或手术减压而挽救生命,为进一步诊断和治疗赢得时间。原发性中枢神经系统淋巴瘤对皮质类固醇激素敏感,不仅可以杀死肿瘤细胞,还可以减轻肿瘤引起的水肿,反应率可达 70%<sup>[20]</sup>。但肿瘤细胞对皮质类固醇激素只能维持暂时的反应,而且类固醇激素还会因肿瘤细胞的崩解而降低手术活检的诊断效能,反而可能拖延明确诊断和采取有效治疗的时间。因此,对拟诊为恶性淋巴瘤的患者,如果病情许可,应在组织活检术完成之后再给予类固醇激素治疗。手术活检只能解决诊断问题,但当原发性中枢神经系统淋巴瘤具有突出的占位效应,导致颅内压升高、急性脑疝形成或其他神经外科危象时,也可采取直接手术干预。但必须明确的是,手术治疗无论完全切除还是部分切除,均不能使患者总体生存获益,单纯手术治疗患者的中位生存期与未经治疗患者的中位生存期相似<sup>[28]</sup>。

2. 一线治疗措施 (1)放射治疗:单纯全脑放射治疗(WBRT)曾经是原发性中枢神经系统淋巴瘤的基本治疗手段。一项回顾性研究的结果显示,放射治疗的总反应率为 90%,其中完全反应率为 60%。单纯接受全脑放射治疗的原发性中枢神经系统淋巴瘤患者的中位生存期为 12 ~ 18 个月<sup>[29]</sup>。由于原发性中枢神经系统淋巴瘤病灶呈浸润性并可多灶性的特点,全脑放射治疗为一项倾向性的治疗措施。对未发现病灶的患者实施脊髓照射,尚无临床证据支持对总体治疗有益;多数病灶的复发是在经照射过的区域,提示治疗的失败是源于放射治疗本身的局限,而不是照射野不够<sup>[30]</sup>。全脑放射治疗剂量降低也会减低抗肿瘤效能,当剂量从 45 Gy 降至 30.60 Gy 时,无进展生存期和总生存期均降低。全脑放射治疗常见不良反应为神经认知功能障碍,约有 2/3 接受过全脑放射治疗的患者会出现迟发性神经毒性,导致脑功能失调、进展性痴呆和尿失禁。(2)放射治疗联合药物化疗:全脑放射治疗和全身化疗联合,可以提高原发性中枢神经系统淋巴瘤对

治疗的反应率和患者生存率,但治疗相关的神经毒性发生率也很高。在一项对非获得性免疫缺陷综合征的原发性中枢神经系统淋巴瘤患者实施的联合治疗方案中,首先采用甲氨蝶呤全身及鞘内注射,然后于全脑放射治疗后给予两个疗程的阿糖胞苷全身化疗,结果显示,中位总生存期为 42.50 个月,远远长于单纯放射治疗的患者<sup>[27]</sup>;随访过程中,24%的患者出现神经毒性,并逐年增加。欧洲的一项甲氨蝶呤和全脑放射联合治疗的临床报告显示,尽管患者对治疗具有完全反应,但是 63%的患者出现认知损害<sup>[31]</sup>。放射治疗肿瘤学组(RTOG)所进行的一项原发性中枢神经系统淋巴瘤联合放射治疗和药物化疗研究,在实施总剂量为 45 Gy 的全脑放射治疗前,首先予患者 5 个疗程的药物化疗,方案为高剂量甲氨蝶呤、长春新碱和丙卡巴肼全身给药,以及甲氨蝶呤鞘内给药<sup>[32]</sup>。试验结果显示:患者对药物化疗的完全反应率为 36%,对整个联合方案的反应率为 94%,中位生存期为 24 个月,总生存期为 36.90 个月,以 60 岁以下患者的总生存期提高更为显著(中位生存期为 50.40 个月);迟发性神经毒性发生率为 15%,且常为致死原因。随后该组织进行了另一项临床研究,旨在通过诱导化疗降低全脑放射治疗剂量以减少神经毒性,延长患者生存期<sup>[33]</sup>。患者首先接受 5~7 个疗程的利妥昔单抗、甲氨蝶呤、丙卡巴肼和长春新碱(R-MPV)联合化疗,对药物化疗完全反应的患者随后的全脑放射治疗剂量降至 23.40 Gy,而其他患者全脑放射治疗仍为 45 Gy 的标准剂量;放射治疗后,患者再接受两个疗程的高剂量阿糖胞苷化疗。患者对此联合化疗方案的总反应率为 93%,对药物化疗的完全反应率为 78%;放射治疗前对诱导化疗的完全反应和非完全反应患者的两年生存率分别是 67%和 57%。其他放射治疗前诱导化疗方案还有替尼泊苷、卡莫司汀、甲泼尼龙及阿糖胞苷全身化疗,同时甲氨蝶呤鞘内注射,随后再给予 45 Gy 的全脑放射治疗;患者对该治疗方案的总反应率为 81%,中位总生存期为 46 个月,但治疗相关性病死率较高,约 10%<sup>[34]</sup>。在放射治疗和药物化疗联合方案中,究竟是先放射治疗还是先药物化疗? 药物化疗在放射治疗前实施是倾向性的方案,原因为:药物化疗在前的联合方案较放射治疗在前的联合方案神经毒性更低;原发性中枢神经系统淋巴瘤的血-脑屏障破坏利于药物分布,

而放射治疗在先所导致的肿瘤缩小和血-脑屏障关闭会降低药物在脑组织中分布;药物化疗在先有利于在无放射治疗变量共存的情况下,判断药物化疗的有效性。(3)单纯药物化疗:尽管原发性中枢神经系统淋巴瘤具有全身性淋巴瘤的许多病理学特点,但它对已知化疗药物的反应性却与全身性淋巴瘤具有明显不同。例如,环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、皮质类固醇激素的全身联合化疗对全身性大 B 细胞淋巴瘤非常有效,但对原发性中枢神经系统淋巴瘤却无效,即使联合全脑放射治疗亦无法增加原发性中枢神经系统淋巴瘤患者的生存获益<sup>[35]</sup>。尽管有研究提示,原发性中枢神经系统淋巴瘤和全身性淋巴瘤具有明显的分子差异,但二者治疗反应的不同主要归咎于化疗药物对血-脑屏障的低通透性。药物分布与药代动力学对原发性中枢神经系统淋巴瘤疗效至关重要。甲氨蝶呤作为原发性中枢神经系统淋巴瘤细胞毒性治疗的主要药物,在脑膜白血病或脑膜癌患者中,中枢神经系统甲氨蝶呤水平仅是全身的 1/30。克服血-脑屏障阻碍药物进入中枢神经系统的方法,包括鞘内注射甲氨蝶呤、高剂量的甲氨蝶呤全身给药、渗透性药物开放血-脑屏障。临床和药代动力学数据显示,高剂量的甲氨蝶呤全身给药对维持脑脊液中细胞毒性药物浓度更佳<sup>[36]</sup>。回顾性研究同时还发现,已经接受全身性高剂量甲氨蝶呤治疗的原发性中枢神经系统淋巴瘤患者,甲氨蝶呤的鞘内给药并无额外的生存获益。对以甲氨蝶呤为基础的单纯药物化疗方案所进行的评价认为,单纯药物化疗方案同样有效,并且可以降低与全脑放射联合治疗的不良作用。在美国纽约纪念 Sloan-Kettering 癌症中心(MSKCC)的一项研究中,13 例接受甲氨蝶呤为基础药物的药物化疗方案的老年患者(中位年龄为 74 岁),12 例对治疗具有反应,11 例行为状态改善;9 例治疗前即存在认知功能障碍的患者中 8 例认知功能有所改善,仅 1 例在疾病进展状态下出现新的认知损害,可能发生甲氨蝶呤诱导的白质脑病<sup>[37]</sup>。美国麻省总医院 1999 年对高剂量甲氨蝶呤单药治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤的效果、毒性和患者治疗后生存质量进行评价,31 例免疫功能正常的原发性中枢神经系统淋巴瘤患者接受高剂量甲氨蝶呤( $8 \text{ g/m}^2$ )单药治疗,每 2 周为 1 个疗程,肾功能欠佳者减小药物剂量<sup>[38]</sup>。其结果显示,所有患者对治疗均有反应,

65%的患者具有完全反应;患者的行为状态明显改善,中位Karnofsky活动状况(KPS)评分从40分增至90分;中位总生存期>30个月;90%对治疗具有完全反应的患者,治疗两年时仍然生存。甲氨蝶呤的药物毒性包括白细胞减少、非少尿型急性肾功能衰竭和黏膜炎,但并不常见。对一组化疗药物有完全反应的11例患者生存质量和认知功能所进行的为期2年观察显示,全部患者的认知和记忆功能保存。既然以高剂量甲氨蝶呤为基础的药物治疗方案,比放射治疗及放射治疗和药物化疗联合方案的毒性更低,则高剂量甲氨蝶呤和其他药物的组合方案再度被提出,如高剂量甲氨蝶呤、替莫唑胺(TMZ)、利妥昔单抗联合化疗(MTR),随后继续行阿糖胞苷、依托泊苷的联合化疗;其他方案还有,高剂量的全身性甲氨蝶呤及鞘内甲氨蝶呤、异环磷酰胺、环磷酰胺、阿糖胞苷、泼尼松、长春花生物碱。

3. 眼内淋巴瘤治疗 适用于眼内淋巴瘤的治疗方案基本上与原发性中枢神经系统淋巴瘤的治疗方案相似。24 h持续静脉滴注高剂量甲氨蝶呤可在7 h内使前房内药物浓度达到细胞毒性水平。甲氨蝶呤和阿糖胞苷对眼内淋巴瘤均有效<sup>[39]</sup>。一项全身应用甲氨蝶呤治疗眼内淋巴瘤的临床研究表明,9例患者中7例具有客观反应性,4例在8~36个月的随访中一直维持药物反应性。眼部放射治疗也同样有效<sup>[40]</sup>,但与原发性中枢神经系统淋巴瘤的放射治疗一样,放射治疗引起的病残反应也十分常见,例如白内障、视网膜损伤、视力下降。采用多次玻璃体内注射甲氨蝶呤的临床资料显示,36例眼内淋巴瘤患者几乎全部获得临床症状缓解,而且均未复发。应用玻璃体内注射利妥昔单抗治疗眼内淋巴瘤,在72 d内药物浓度维持在>10 ng/ml。对2例不能耐受玻璃体内注射甲氨蝶呤的眼内淋巴瘤患者,应用利妥昔单抗治疗也显示客观有效<sup>[41]</sup>。

4. 补救治疗 对于难治性或复发性病变患者,可采取的补救措施,包括以高剂量甲氨蝶呤再次治疗、替莫唑胺治疗或联合化疗方案;全脑放射补救治疗;免疫治疗;强化补救化疗联合自体干细胞移植等。美国麻省总医院使用高剂量甲氨蝶呤对此类患者进行再治疗,患者均可达到较高的治疗反应性,病情持续缓解,且能够耐受药物毒性反应<sup>[42]</sup>。22例患者(中位年龄为58岁)均于病灶首次复发后接受高剂量甲氨蝶呤治疗,其中20例达到完全缓解,中位总生存期为61.90个月。在一项研究中,给

予7例复发患者包括丙卡巴肼、洛莫司汀和长春新碱联合化疗方案,治疗总反应率为86%,4例于复发后1年仍保持无进展生存。一项观察替莫唑胺补救化疗效果的临床试验结果显示,36例患者对治疗的总反应率为31%、一年生存率为31%<sup>[43]</sup>。对高剂量甲氨蝶呤诱导治疗失败的患者,给予36 Gy的全脑放射补救治疗,总反应率可达74%,中位总生存期为10.90个月。在9例接受立体定向放射外科手术补救治疗的患者中,5例照射远隔部位出现复发病灶,4例生存一年<sup>[44]</sup>。免疫疗法是难治性和复发性中枢神经系统淋巴瘤的一种有前途的治疗方法。利妥昔单抗是针对CD20的单克隆抗体,CD20是一种仅表达于成熟B细胞的细胞表面蛋白,在神经元或神经胶质细胞不表达。临床试验已经完全证实,利妥昔单抗治疗全身性大B细胞淋巴瘤有效,联合利妥昔单抗的综合方案已经成为标准的治疗措施。采用利妥昔单抗治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤的主要问题是其在中枢神经系统中的生物利用度低,脑脊液中的药物浓度仅是血清浓度的0.10%<sup>[45]</sup>,但已发现,利妥昔单抗可在脑膜淋巴瘤患者的脑脊液中维持较高的药物浓度。一项采用鞘内注射利妥昔单抗治疗9例复发性中枢神经系统淋巴瘤患者的I期临床试验结果显示,4例获得完全反应,2例呈现部分反应;其中,2例接受50 mg利妥昔单抗治疗后诱发剂量限制性毒性反应,出现Ⅲ级高血压<sup>[46]</sup>。然而,对14例淋巴瘤性脑膜炎患者进行鞘内注射利妥昔单抗和脂质体介导的阿糖胞苷联合治疗,并未发现这种联合治疗存在附加毒性,具有中等程度的疗效。利妥昔单抗和替莫唑胺联合也为补救治疗措施之一。自体干细胞移植是一种新的治疗模式,其治疗复发性和高危性全身性淋巴瘤患者的效果已经得到临床认可,并已应用于原发性中枢神经系统淋巴瘤的治疗,对年轻的复发患者尤其有效,但治疗较年长的患者可引发较高的治疗相关性死亡率。在一项旨在观察增强补救药物治疗后自体干细胞移植手术治疗难治性和恶化的原发性中枢神经系统淋巴瘤患者疗效的临床研究中,先采用两个疗程的高剂量依托泊苷和阿糖胞苷,然后对药物化疗敏感的患者给予白消安、塞替派和环磷酰胺预处理,最后进行自体干细胞移植。43例纳入者中27例接受了预处理和自体干细胞移植手术,26例病情完全缓解;所有患者的中位总生存期为18.30个月,而接受增强化疗和干细胞解救的患者

中位生存期为 58.60 个月;其中 3 例在补救治疗后死于治疗相关毒性反应,2 例死于败血症,1 例死于神经毒性反应,1 例死于补救治疗后脑组织活检术导致的出血。该项临床试验结果表明,年龄 > 60 岁的患者不宜采用此种补救措施。早先研究显示,7 例接受这种治疗的老年患者,其中 5 例死于治疗相关原因。另一项研究对 28 例原发性中枢神经系统淋巴瘤患者进行为期 2 d 的甲氨蝶呤(3.50 g/m<sup>2</sup>)和阿糖胞苷(3 g/m<sup>2</sup>)的联合诱导化疗,然后进行卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷和美法仑(melphalan)预处理,最后施行自体干细胞移植进行解救。结果显示,客观反应率为 57%,中位无进展生存期仅为 9.30 个月,1 例治疗相关性死亡<sup>[47]</sup>。2008 年的一项临床研究,对一线治疗不完全反应而需全脑放射治疗患者给予补救治疗和干细胞移植,其联合化疗方案为:先行高剂量甲氨蝶呤诱导化疗,而后白消安和塞替派预处理和自体干细胞移植治疗<sup>[48]</sup>。对诱导化疗无反应或干细胞移植后症状未完全缓解者继续实施全脑放射治疗,23 例患者中 3 例治疗期间死亡,均死于全脑放射治疗后的迟发性神经毒性反应;两年总生存率为 48%,而接受自体干细胞移植者两年生存率为 61%。

目前用于治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤的细胞毒性药物和放射治疗均具有神经毒性,尤以全脑放射治疗为甚,因此研究更加有效和低毒的新疗法及治疗策略非常有意义。正在评估的新治疗方案包括应用培美曲塞螯合剂(一种新获批准使用的叶酸拮抗剂)、联合使用甲氨蝶呤、丙卡巴肼、长春新碱之前应用利妥昔单抗、开放血-脑屏障等。

#### 参 考 文 献

- [1] Hochberg FH, Baehring JM, Hochberg EP. Primary CNS lymphoma. *Nat Clin Pract Neurol*, 2007, 3:24-35.
- [2] Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med*, 1993, 119:1093-1104.
- [3] Coté TR, Manns A, Hardy CR, et al. Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. AIDS/Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88:675-679.
- [4] Schabet M. Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol*, 1999, 43:199-201.
- [5] Kadoch C, Treseler P, Rubenstein JL. Molecular pathogenesis of primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg Focus*, 2006, 21:E1.
- [6] Montesinos-Rongen M, Küppers R, Schlüter D, et al. Primary central nervous system lymphomas are derived from germinal-center B cells and show a preferential usage of the V4-34 gene segment. *Am J Pathol*, 1999, 155:2077-2086.

- [7] Camilleri - Broët S, Crinière E, Broët P, et al. A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood*, 2006, 107:190-196.
- [8] Montesinos-Rongen M, Van Roost D, Schaller C, et al. Primary diffuse large B-cell lymphomas of the central nervous system are targeted by aberrant somatic hypermutation. *Blood*, 2004, 103:1869-1875.
- [9] Cobbers JM, Wolter M, Reifemberger J, et al. Frequent inactivation of CDKN2A and rare mutation of TP53 in PCNSL. *Brain Pathol*, 1998, 8:263-276.
- [10] Rubenstein JL, Treseler P, O'Brien JM. Pathology and genetics of primary central nervous system and intraocular lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2005, 19:705-717.
- [11] Harada K, Nishizaki T, Kubota H, et al. Distinct primary central nervous system lymphoma defined by comparative genomic hybridization and laser scanning cytometry. *Cancer Genet Cytogenet*, 2001, 125:147-150.
- [12] Nakamura M, Kishi M, Sakaki T, et al. Novel tumor suppressor loci on 6q22-23 in primary central nervous system lymphomas. *Cancer Res*, 2003, 63:737-741.
- [13] Mazzucchelli L, Blaser A, Kappeler A, et al. *BCA-1* is highly expressed in *Helicobacter pylori*-induced mucosa-associated lymphoid tissue and gastric lymphoma. *J Clin Invest*. 1999, 104:R49-54.
- [14] Smith JR, Brazier RM, Paoletti S, et al. Expression of B-cell-attracting chemokine 1 (CXCL13) by malignant lymphocytes and vascular endothelium in primary central nervous system lymphoma. *Blood*, 2003, 101:815-821.
- [15] Bossolasco S, Cinque P, Ponzoni M, et al. Epstein-Barr virus DNA load in cerebrospinal fluid and plasma of patients with AIDS-related lymphoma. *J Neurovirol*, 2002, 8:432-438.
- [16] Huang MQ, Pickup S, Nelson DS, et al. Monitoring response to chemotherapy of non-Hodgkin's lymphoma xenografts by T(2)-weighted and diffusion-weighted MRI. *NMR Biomed*, 2008, 21:1021-1029.
- [17] Rubenstein JL, Fridlyand J, Shen A, et al. Gene expression and angiotropism in primary CNS lymphoma. *Blood*, 2006, 107:3716-3723.
- [18] Kulkarni AV, Guha A, Lozano A, et al. Incidence of silent hemorrhage and delayed deterioration after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg*, 1998, 89:31-35.
- [19] Boviatis EJ, Kouyialis AT, Stranjalis G, et al. CT-guided stereotactic biopsies of brain stem lesions: personal experience and literature review. *Neuro Sci*, 2003, 24:97-102.
- [20] Weller M. Glucocorticoid treatment of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol*, 1999, 43:237-239.
- [21] Balmaceda C, Gaynor JJ, Sun M, et al. Leptomeningeal tumor in primary central nervous system lymphoma: recognition, significance, and implications. *Ann Neurol*, 1995, 38:202-209.
- [22] Roy S, Josephson SA, Fridlyand J, et al. Protein biomarker identification in the CSF of patients with CNS lymphoma. *J Clin Oncol*, 2008, 26:96-105.
- [23] Antinori A, De Rossi G, Ammassari A, et al. Value of combined approach with thallium-201 single-photon emission computed tomography and Epstein-Barr virus DNA polymerase chain reaction in CSF for the diagnosis of AIDS-related primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*, 1999, 17:554-560.
- [24] Pierce MA, Johnson MD, Maciunas RJ, et al. Evaluating contrast-enhancing brain lesions in patients with AIDS by using positron emission tomography. *Ann Intern Med*, 1995, 123:594-598.
- [25] Jahnke K, Hummel M, Korfel A, et al. Detection of subclinical systemic disease in primary CNS lymphoma by polymerase

- chain reaction of the rearranged immunoglobulin heavy-chain genes. *J Clin Oncol*, 2006, 24:4754-4757.
- [26] Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol*, 2003, 21:266-272.
- [27] DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT, et al. Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*, 1992, 10:635-643.
- [28] Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*, 2006, 24:1281-1288.
- [29] Deangelis LM. Current management of primary central nervous system lymphoma. *Oncology (Williston Park)*, 1995, 9:63-71.
- [30] Nelson DF, Martz KL, Bonner H, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 23:9-17.
- [31] Harder H, Holtel H, Bromberg JE, et al. Cognitive status and quality of life after treatment for primary CNS lymphoma. *Neurology*, 2004, 62:544-547.
- [32] DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol*, 2002, 20:4643-4648.
- [33] Correa DD, Rocco - Donovan M, DeAngelis LM, et al. Prospective cognitive follow-up in primary CNS lymphoma patients treated with chemotherapy and reduced-dose radiotherapy. *J Neurooncol*, 2009, 91:315-321.
- [34] Poortmans PM, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H, et al. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. *J Clin Oncol*, 2003, 21:4483-4488.
- [35] O'Neill BP, O'Fallon JR, Earle JD, et al. Primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma: survival advantages with combined initial therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 33:663-673.
- [36] Glantz MJ, Cole BF, Recht L, et al. High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? *J Clin Oncol*, 1998, 16:1561-1567.
- [37] Cher L, Glass J, Harsh GR, et al. Therapy of primary CNS lymphoma with methotrexate-based chemotherapy and deferred radiotherapy: preliminary results. *Neurology*, 1996, 46:1757-1759.
- [38] Guha-Thakurta N, Damek D, Pollack C, et al. Intravenous methotrexate as initial treatment for primary central nervous system lymphoma: response to therapy and quality of life of patients. *J Neurooncol*, 1999, 43:259-268.
- [39] Batchelor TT, Kolak G, Ciordia R, et al. High-dose methotrexate for intraocular lymphoma. *Clin Cancer Res*, 2003, 9:711-715.
- [40] Hormigo A, Abrey L, Heinemann MH, et al. Ocular presentation of primary central nervous system lymphoma: diagnosis and treatment. *Br J Haematol*, 2004, 126:202-208.
- [41] Ohguro N, Hashida N, Tano Y. Effect of intravitreal rituximab injections in patients with recurrent ocular lesions associated with central nervous system lymphoma. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126:1002-1003.
- [42] Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res*, 2004, 10:5643-5646.
- [43] Reni M, Mason W, Zaja F, et al. Salvage chemotherapy with temozolomide in primary CNS lymphomas: preliminary results of a phase II trial. *Eur J Cancer*, 2004, 40:1682-1688.
- [44] Sakamoto M, Oya N, Mizowaki T, et al. Initial experiences of palliative stereotactic radiosurgery for recurrent brain lymphomas. *J Neurooncol*, 2006, 77:53-58.
- [45] Rubenstein JL, Combs D, Rosenberg J, et al. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment. *Blood*, 2003, 101:466-468.
- [46] 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 Clin Oncol*, 2007, 25:1350-1356.
- [47] Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP, et al. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis. *J Clin Oncol*, 2003, 21:4151-4156.
- [48] Montemurro M, Kiefer T, Schüler F, et al. Primary central nervous system lymphoma treated with high-dose methotrexate, high-dose busulfan/thiotepa, autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy: results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hamato-Onkologie OSHO-53 phase II study. *Ann Oncol*, 2007, 18:665-671.

(收稿日期:2010-08-29)

## 欢迎订阅2011年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生部主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、综述、短篇论著、临床医学图像、学术争鸣、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法、技术改进、临床药学查房、药物与临床、会议纪要以及国外研究动态等。

《中国现代神经疾病杂志》为国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行人。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大16开型,彩色插图,72页,双月刊,逢双月16日出版。每期定价8元,全年6册48元。2011年仍由邮电局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮电局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免费邮寄)。

编辑部地址:天津市河西区气象台路122号天津市环湖医院内,邮政编码:300060。

联系电话:(022)60367623;传真:(022)60367927。