

· 临床研究 ·

替莫唑胺治疗复发性原发中枢神经系统淋巴瘤的临床效果

王 帅*,赵晓丽,朱 晗

南京医科大学第一附属医院血液科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:回顾性分析替莫唑胺辅助治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤的临床效果。方法:确诊复发的原发性中枢神经系统淋巴瘤46例,根据治疗方式分为非替莫唑胺组(26例)和替莫唑胺组(20例),非替莫唑胺组予以大剂量甲氨蝶呤联合利妥昔单抗化疗,替莫唑胺组予以增加同步替莫唑胺化疗,统计不良反应、缓解效果,随访生存期。结果:替莫唑胺组治疗有效率85%,显著高于非替莫唑胺组的有效率50%($P < 0.05$),替莫唑胺组患者复发后生存期中位数高于非替莫唑胺组($P < 0.05$),且替莫唑胺组Kaplan-Meier生存期曲线较非替莫唑胺组也显著延长。结论:替莫唑胺对治疗复发性原发中枢神经系统淋巴瘤有一定疗效,可改善预后。

[关键词] 原发中枢神经系统淋巴瘤;替莫唑胺;化疗

[中图分类号] R733.1

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2019)04-563-03

doi:10.7655/NYDXBNS20190418

原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)是特殊类型的非霍奇金淋巴瘤,病变局限于中枢神经系统或眼,不伴有其他部位浸润,占非霍奇金淋巴瘤2%~3%,占中枢神经系统肿瘤1%~4%^[1-2],90%以上的PCNSL病理类型为弥漫性大B细胞淋巴瘤。PCNSL侵袭性高,进展快,生存期短,预后差。PCNSL在确诊后接受综合手术、放疗、化疗等初步治疗,35%~60%患者在2年内复发,尽管经过积极补救治疗,预后仍较差,生存期约8~12个月^[3-4]。替莫唑胺(temozolomide, TMZ)是烷化剂类化疗药物,可较好地通过血脑屏障,在颅内达到有效浓度,为治疗PCNSL的二线药物^[5]。本次研究旨在探讨替莫唑胺辅助治疗复发原发性中枢神经系统淋巴瘤的临床应用价值。

1 对象和方法

1.1 对象

选取本院2010年1月—2015年6月收治的46例PCNSL复发患者,病理检查均确诊为弥漫性大B细胞淋巴瘤,确诊后经初次治疗均达到完全缓解或

部分缓解,入院前MR增强检查提示PCNSL复发。其中,男25例,女21例,年龄范围24~72岁,平均年龄(48 ± 15)岁,依据治疗方法不同将患者分为替莫唑胺组20例与非替莫唑胺组26例。两组在性别、年龄、PCNSL预后相关的独立影响因子[体力状况(ECOG)评分、血清乳酸脱氢酸(LDH)水平、脑脊液(CSF)蛋白含量、脑深部区域受累]等一般资料无明显差异($P > 0.05$,表1)。

表1 46例复发PCNSL患者部分资料

临床资料	替莫唑胺组($n=20$)	非替莫唑胺组($n=26$)	P 值
平均年龄(岁)	47 ± 15	50 ± 14	0.499
ECOG评分 > 1 (例)	11	10	0.372
血清LDH升高(例)	13	15	0.763
CSF蛋白含量升高(例)	20	26	—
存在脑深部病灶(例)	11	11	0.552

排除标准:①存在自身免疫系统疾病史;②人类免疫缺陷病毒(HIV)检测阳性;③存在心、肺、肝、肾等其他系统严重功能障碍。

1.2 方法

非替莫唑胺组:28 d为1个周期,4个周期为1个疗程,利妥昔单抗(rituximab, RTX):每个周期375 mg/m²,甲氨蝶呤(methotrexate, MTX):每个周期剂量3 g/m²,化疗前后充分水化、碱化尿液,用药后

[基金项目] 国家自然科学基金(81670153)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wangooshuai@126.com

12 h用亚叶酸钙进行解救治疗,6 h解救1次,共8次。化疗期间同时监测出入量和肝、肾功能等。替莫唑胺组:28 d为1个周期,4个周期为1个疗程,替莫唑胺:每个周期剂量:150 mg/(m²·d),第7~11天口服,利妥昔单抗、甲氨蝶呤用法用量同非替莫唑胺组。两组患者1个疗程后每3个月复查、共复查2次,追踪随访3年。

依据国际原发中枢神经系统淋巴瘤合作组(International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group, IPCG)的PCNSL治疗反应评价共识标准,包括:完全缓解(complete response, CR):MRI增强示病灶完全消失或病灶直径<5 mm,维持4周以上;部分缓解(partial response, PR):MR增强示病灶较治疗前缩小50%以上,维持4周以上,未达到CR标准;病情稳定(stable disease, SD):MR增强示病灶较治疗前缩小25%~49%;病情进展(progressive disease, PD):病灶较治疗前缩小低于25%,或者出现新病灶。总体反应(overall response, OR)包含完全缓解和部分缓解。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计分析处理,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验;计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;生存分析采用Kaplan-Meier分析,行log-rank检验; $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗反应、生存期曲线比较

替莫唑胺组治疗有效率85%,高于非替莫唑胺组(50%)(表2);替莫唑胺组复发后生存期中位数(16.04 ± 4.63)个月,高于非替莫唑胺组的(13.37 ± 2.88)个月,差异具有统计学意义($P=0.021$)。2组Kaplan-Meier生存期曲线比较见图1。

表2 2组患者治疗反应比较

组别	例数	CR	PR	SD	PD	治疗有效率(%)
替莫唑胺组	20	4	12	1	2	85
非替莫唑胺组	26	4	9	3	10	50
P 值						0.031

替莫唑胺组随访丢失1例。

2.2 不良反应比较

2组在治疗过程中均出现不同程度不良反应,经对症处理后症状缓解至消失,无因治疗相关不良反应而致死情况。比较2组不良反应发生情况,差

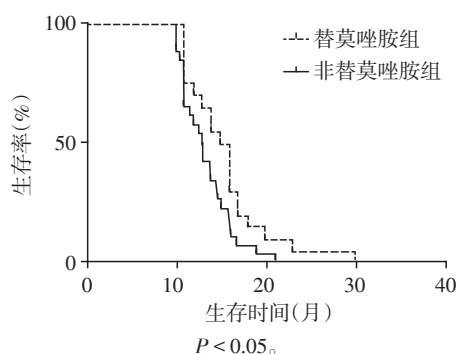


图1 2组Kaplan-Meier生存曲线比较

表3 2组患者不良反应发生情况对比 [n(%)]

不良反应	非替莫唑胺组(n=26)	替莫唑胺组(n=220)	χ^2 值	P 值
白细胞数减少	12(46.2)	11(5.0)	0.354	0.767
中性粒细胞减少	8(30.8)	7(3.0)	0.092	1.000
血小板减少	7(26.9)	7(3.0)	0.348	0.748
恶心、呕吐	16(61.5)	13(6.0)	0.058	1.000
呼吸道感染	11(42.3)	13(6.0)	2.333	0.149
肝功能损伤	13(50.0)	12(5.5)	0.456	0.561
肾功能损伤	6(23.1)	7(3.0)	0.793	0.511

异均无统计学意义(表3)。

3 讨论

原发性中枢神经系统淋巴瘤是一种特殊类型的结外非霍奇金淋巴瘤,发生于脑、脊髓、眼球等,因治疗后易复发、侵袭性强,总体预后差。PCNSL复发提示预后不佳,经以甲氨蝶呤为主联合利妥昔单抗、托泊替康、培美曲塞等药物的补救治疗,患者生存期约8~12个月。但目前临床上尚未有关于PCNSL复发后相关的标准治疗方案。

TMZ是烷化剂类抗肿瘤药物,属于咪唑四嗪衍生物,通过耗竭DNA修复蛋白O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT),导致甲基化、干扰DNA复制,起到抗肿瘤作用,临床上主要作为多形性胶质母细胞瘤、黑色素瘤等恶性肿瘤的口服化疗药物,有较好疗效^[6]。TMZ口服生物利用度高、易通过血脑屏障,在颅内达到较高药物浓度,且骨髓抑制等不良反应较轻,患者易接受。国外已有多个II期临床实验及个案报道TMZ用于PCNSL复发补救方案。Reni等^[7]报道的23例接受II期临床实验的患者,TMZ单药用于大剂量利妥昔单抗(HD-RTX)化疗后复发的补救治疗,26%研究对象治疗有效;在后续报道中,TMZ单药用于36例患者的补救治疗,治疗有效率达到86%

(CR 25例;PR 6例),平均中位生存期4个月,1年总生存率31%。Murakami等^[8]在2011年报道TMZ联合RTX治疗2例复发、难治性PCNSL,均取得了12个月的完全缓解期。TMZ治疗复发性或难治性PCNSL已为美国国立癌症综合网络指南推荐。

目前国内关于TMZ用于治疗复发PCNSL的研究较少,仅有个案报道^[9-11]。本研究中,替莫唑胺组患者用TMZ辅助MTX及HD-RTX治疗,结果提示,替莫唑胺组治疗有效率、治疗后生存期均优于非替莫唑胺组,并且未见治疗相关不良反应增加。提示TMZ联合治疗可较好改善PCNSL复发患者的预后,具有临床使用价值。

Adachi等^[12]在有关PCNSL患者MGMT的启动子甲基化与TMZ治疗反应的相关报道中,MGMT启动子甲基化高的患者才表现出较好的治疗效果,提示病理分型的细化对PCNSL的综合治疗有重要作用,可实现个体化治疗。

综上所述,替莫唑胺辅助治疗复发性原发中枢神经系统淋巴瘤有一定疗效,可延长复发患者生存时间、改善预后,具有进一步临床使用价值。

[参考文献]

[1] Bruno A, Alentorn A, Daniau M, et al. TERT promoter mutations in primary central nervous system lymphoma are associated with spatial distribution in the splenium [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130(3):439-440

[2] Ponzoni M, Issa S, Batchelor TT, et al. Beyond high-dose methotrexate and brain radiotherapy: novel targets and agents for primary CNS lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(2):316-322

[3] Carnevale J, Rubenstein JL. The challenge of primary central nervous system lymphoma [J]. *Hematol Oncol Clin*

North Am, 2016, 30(6):1293-1316

[4] Wang CC, Carnevale J, Rubenstein JL. Progress in central nervous system lymphomas [J]. *Br J Haematol*, 2014, 166(3):311-325

[5] Fang C, Wang K, Stephen ZR, et al. Temozolomide nanoparticles for targeted glioblastoma therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(12):6674-6682

[6] 胡大玲,张 寅. FoxO3在复发胶质母细胞瘤中的表达及其对替莫唑胺耐药性的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(11):1389-1394

[7] Reni M, Mason W, Zaja F, et al. Salvage chemotherapy with temozolomide in primary CNS lymphomas: preliminary results of a phase II trial [J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(11):1682-1688

[8] Murakami M, Fujimaki T, Asano S, et al. Combination therapy with rituximab and temozolomide for recurrent and refractory primary central nervous system lymphoma [J]. *Yonsei Med J*, 2011, 52(6):1031-1034

[9] 赵 克,赵 明,徐 欣,等.替莫唑胺联合放疗治疗原发中枢神经系统淋巴瘤的临床效果[J]. *慢性病学杂志*, 2016, 17(7):816-818

[10] 居倩倩,龚 明,马一盖.替莫唑胺成功治疗复发难治性原发性中枢神经系统淋巴瘤1例[J]. *中日友好医院学报*, 2016, 30(4):255-256

[11] 郭 韬,梁传栋,陈 尧,等.放射治疗联合替莫唑胺治疗原发中枢神经系统淋巴瘤的研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2015, 14(2):185-186

[12] Adachi J, Mishima K, Wakiya K, et al. O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in 45 primary central nervous system lymphomas: quantitative assessment of methylation and response to temozolomide treatment [J]. *J Neurooncol*, 2012, 107(1):147-153

[收稿日期] 2018-09-09