

原发中枢神经系统淋巴瘤行自体造血干细胞移植 1 例并文献复习

A Case of Primary Central Nervous System Lymphoma with Autologous Stem Cell Transplantation // JIAO Xue-li, DONG Xiu-juan, LIU Yang, et al.

焦雪丽,董秀娟,刘 阳,朱玉楠,王娴静 赵晓武
(郑州市第三人民医院,河南 郑州 450000)

主题词:原发中枢神经系统淋巴瘤;自体造血干细胞移植
中图分类号:R733.4 文献标识码:B
文章编号:1671-170X(2017)11-1043-04
doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2017.11.B023

原发中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)是一种侵袭性非常高的淋巴瘤,原发于大脑、脊髓、眼及附属器(眼眶内)、脑脊膜、颅神经,占有淋巴瘤的 1%,结外淋巴瘤的 4%~6%,中枢神经系统肿瘤的 3%。病理类型 95%以上是弥漫大 B 细胞淋巴瘤,近年来在免疫功能正常的人群中发病率有增加趋势^[1]。原发中枢神经系统淋巴瘤预后较差,自然病程仅数月。我们用自体造血干细胞移植联合美罗华鞘注成功治疗了 1 例大剂量甲氨喋呤(high-dose methotrexate, HD-MTX)及培美曲塞化疗不敏感的 PCNSL,结合文献复习,探讨 PCNSL 的治疗进展。

1 临床资料

患者,男性,15 岁,因头晕、视物不清、走路不稳于 2015 年 12 月 20 日查头颅核磁平扫示颅内多发占位性病变(Figure 1)。至北京某医院就诊,2015 年 12 月 28 日行“右额开颅鞍区肿瘤活检术”,病理示:(鞍上、脑室、侧脑室、四脑室)非霍奇金淋巴瘤,WHO:弥漫大 B 淋巴瘤。免疫组化:LCA(+);CD20(+);CD45RO(+);CD79a(+);CD38(+);BCL-2(部分+);BCL-6(+);CD10(+);MUM-1(+);GCET1(+);FOXP1(+);

Ki-67(+80%);p53(++);Pax-5(+);VS38c(+);CD3(-);CD138(-);(-);CyclinD1(-);CD5(-);CD8(-);CD4(-);(-);CD34(-);CD23(-);CD56(-);Syn(-);CgA(-);CK(-);CD30(-);ALK(-);EMA(-);TIA(-);MPO(-);Lys(-);Oct3/4(-);CD117(-);D2-40(-);PLAP(-);HCG(-);AFP(-);Hpl(-)。考虑肿瘤细胞起源于非生发中心 B 细胞。2016 年 1 月 6 日出现头痛、呕吐、双眼水平震颤+、闭目站立征+,2016 年 1 月 8 日开始给予 MTX 6g,替莫唑胺 250mg(d₁,d₁₋₅),化疗后复查头颅 MRI 示病灶较前缩小。2016 年 1 月 26 日第 2 次化疗,予 MTX 7g,化疗后出现尿崩症,治疗后好转。2016 年 2 月 14 日复查头颅 MRI 后疗效评估为部分缓解(PR)。2016 年 2 月 18 日予 MTX 7g+替莫唑胺 250mg(d₁₋₅)。2016 年 3 月 1 日予 MTX 6g。2016 年 3 月 15 日予 MTX 6g+替莫唑胺 250mg(d₁₋₅)。2016 年 3 月 29 日予 MTX 6g。2016 年 4 月 11 日复查头颅 MRI 示:与 3 月 16 日相比,右侧侧脑室病灶增大。2016 年 4 月 15 日给予培美曲塞 1.6g。2016 年 5 月 5 日再次予培美曲塞 1.1g。2016 年 5 月 26 日复查头颅 MRI 提示病灶增大。2016 年 5 月 27 日全脊髓 MRI 示:无异常改变。2016 年 5 月 27 日开始给予阿糖胞苷 1.2g(d₁₋₃)+VP-16 100mg(d₁₋₃)。之后患者转入我院。

查体:ECOG 评分 1 分,消瘦体型,全身皮肤黏膜无黄染、皮疹及出血点。浅表淋巴结未触及。心肺听诊无异常。腹软,无压痛。肝脾肋缘下未触及。移动性浊音阴性。肠鸣音 4 次/分。双下肢无水肿。巴氏征阴性。双眼水平震颤阴性,闭目站立征阴性。

入院诊断:原发中枢神经系统淋巴瘤。

辅助检查:血常规:HGB 99g/L, WBC 5.38×10⁹/L,

通讯作者:董秀娟,科主任,主任医师,本科;郑州市第三人民医院血液科,郑州市南顺城街 136 号(450000);E-mail: wudongxiujuan@163.com
收稿日期:2017-01-05;修回日期:2017-02-04

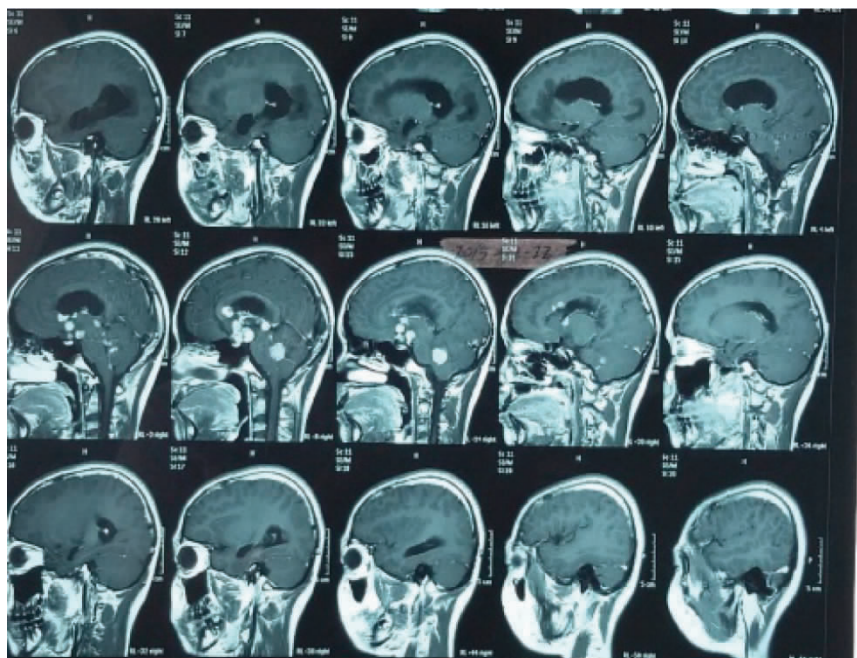


Figure 1 Cranial MRI on December 20,2015

PLT $473 \times 10^9/L$ 。LDH 329U/L。脑脊液常规:无色清晰,细胞计数 $5 \times 10^6/L$,潘氏试验阴性。脑脊液生化:蛋白 887.6mg/L,葡萄糖、氯在正常范围内。脑脊液找幼稚细胞阴性。骨髓形态:增生明显活跃,未见异常细胞。骨髓流式细胞学免疫分型:未检测到免疫表型异常的原始/幼稚细胞。

治疗:患者身高 170cm,体重 45kg,体表面积, $1.53m^2$,2016 年 6 月 20 日开始给予地塞米松 $12.5mg(q12h, d_{1-6})$ +阿糖胞苷 $2g(q12h, d_{1-3})$ +VP-16 $100mg(q12h, d_{4-6})$ 化疗。化疗后复查头颅 MRI 示:与 5 月 26 日相比,胼胝体压部病灶明显缩小,右侧桥臂病灶无明显变化。2016 年 7 月 19 日开始接受全脑放疗 $1.5Gy/d$,共 16 次。2016 年 8 月 25 日开始动员性化疗,方案为:阿糖胞苷 $3g(q12h, d_{1-3})$ 。粒缺期开始应用粒细胞刺激因子。2016 年 9 月 18 日采集外周血造血干细胞,MNC 计数 $7.05 \times 10^8/kg$, $CD34^+$ 细胞 $2 \times 10^6/kg$ 。之后接受局部强化放疗 $1.5Gy$,共 10 次。复查头颅 MRI 示病灶大小无变化。常规应用黄连素、肠虫清肠道消毒,2016 年 10 月 18 日入住层流病房,予 BEAM 方案开始预处理,具体如下:ACNU $250mg/m^2(-7d)$;VP-16 $200mg/m^2(-6d, -5d, -4d, -3d)$;Ara-C $200mg/m^2(q12h, -6d, -5d, -4d, -3d)$;Mel $140mg/m^2$

(-2d)。2016 年 10 月 25 日回输自体造血干细胞。+1d 应用美罗华 $375mg/m^2$ 。移植后造血恢复顺利,无严重感染、出血等并发症发生。+15d 粒系重建,+22d 血小板脱离输注。在我院住院期间,共行腰穿鞘注化疗 11 次,其中 4 次为鞘注美罗华,剂量从 10mg 增至 40mg;7 次为鞘注甲氨喋呤及阿糖胞苷,脑脊液均无异常发现。2016 年 12 月 20 日复查 PET-CT 示:胼胝体压部低密度结节影代谢未见异常,与 2016 年 7 月 16 日 PET-CT 相比,原病灶消失(Figure 2)。目前移植后 3 月余,一般情况好,无不适,生活质量好。

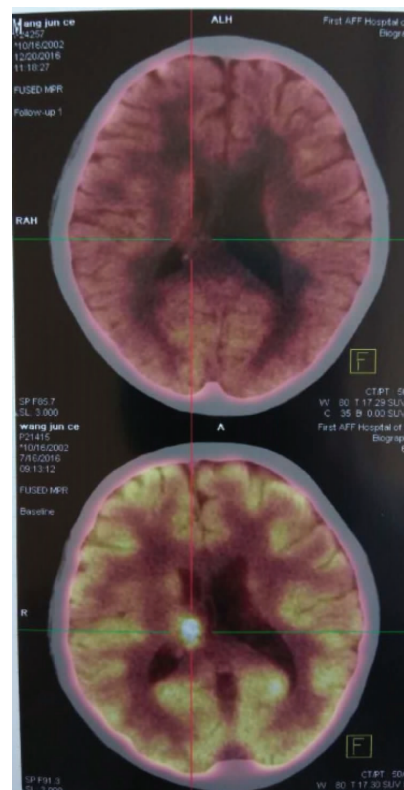


Figure 2 PET-CT on December 20,2016 (above) and on July 16,2016(below)

2 讨论

原发中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)的临床表现及影像学表现缺乏特异性,病理为诊断的金标准。由于外科手术并不能完整的切除病灶,且遗留神经功能损害,所以,立体定向脑活检在诊断上要优于外科手术。20%~30%的患者有脑脊膜的受累^[2],可行诊断性腰椎穿刺术,脑脊液的流式细胞学检查有助于区分异常的淋巴细胞,有助于明确诊断。

目前认为,HD-MTX 联合全脑放疗为治疗 PCNSL 的一线治疗方案。HD-MTX 治疗 PCNSL 的历史已超过 40 年。3.5g/m²MTX 能够取得较好的疗效,增加剂量并不能增加完全缓解(complete remission,CR)率及无进展生存(progression-free survival,PFS),毒性增加明显^[3]。Shah 等^[4]联合应用 HD-MTX 和美罗华,CR 率 78%,2 年的总体生存(overall survival,OS)率和 PFS 率分别为 67%和 57%。Holdhoff 等^[5]报道的一项研究,纳入 81 例 PCNSL 患者,27 例 HD-MTX+美罗华组,54 例 HD-MTX 单药治疗组,CR 率分别为 73%和 36%,两组差异有统计学意义,进一步证实了美罗华在 PCNSL 治疗中的疗效。2016 年欧洲 5 个国家 53 个中心进行了一项 II 期临床试验,纳入 219 例患者,随机分为 HD-MTX+阿糖胞苷组、HD-MTX+阿糖胞苷+美罗华组、HD-MTX+阿糖胞苷+美罗华+噻替派组,结果显示:三组的 CR 率分别为 23%、30%、49%,HD-MTX+阿糖胞苷+美罗华+噻替派组的 4 级血液学毒性明显高于其余两组^[6]。Fallah^[7]在 2016 年美国 ASCO 会议上发表了一项初步结果,统计分析美国 9165 例 HIV 阴性的 PCNSL 患者,单药化疗组 3 年 OS 为 37.7%,单纯放疗组 3 年 OS 为 14.1%,接受多种治疗的患者 3 年 OS 为 51.8%。

关于 PCNSL 获得 CR 后的巩固治疗方案,2013 年报道的一项多中心研究,纳入 44 例新诊断的 PCNSL 患者,给予 4 个周期的 MT-R (包括 HD-MTX 8g/m²+替莫唑胺+美罗华)诱导化疗,获得 CR 的患者给予 EA(VP-16 40mg/kg+阿糖胞苷 2g/m²,q12h×8 次)巩固化疗。结果显示:CR 率为 66%,2 年 PFS 率为 57%^[8]。Glass 等^[9]的一项 II 期临床研究中,纳入 53 例 PCNSL 患者,以 MT-R 方案(MTX 3.5g/m²,第 1、3、5、7、9 周+替莫唑胺 100mg/m²×5d,第 4、8 周+美罗华每个循环前 3d)化疗。第 11~13 周,进行全脑照

射,总剂量 36Gy。第 14~50 周予替莫唑胺 200mg/m²×5d,每 28d 一次。MT-R 方案诱导化疗的 CR 率为 51%,2 年 PFS 率为 63.6%,2 年 OS 率为 80.8%。我们中心的病例对 HD-MTX 及培美曲塞均不敏感,初始,HD-MTX 治疗有效,之后,在治疗过程中出现了病灶增大,推测有可能发生了恶性克隆的耐药。

对于复发难治性 PCNSL 患者,目前缺乏统一的治疗方案。大剂量化疗联合自体造血干细胞移植(high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation,HDC-ASCT)是一种疗效比较肯定的方案。2015 年报道的一项回顾性研究,纳入了 17 例复发的 PCNSL 患者,诱导化疗方案采用噻替派+白消安+环磷酰胺,患者全部达到 CR。之后,其中 15 例患者接受了自体造血干细胞移植,3 年 OS 和 PFS 均为 93%^[10]。2016 年,关于 HDC-ASCT 治疗 PCNSL 有进一步的研究。Erkurt 等^[11]的研究回顾性分析了 54 例 PCNSL,10 例复发的患者接受 HDC-ASCT,治疗相关死亡率(treatment-related mortality,TRM)为 20%,移植后的 CR 率为 40%,预测的 2 年无复发生存(relapse-free survival,RFS)和 OS 分别为 37%、40%。德国的一项研究^[12]纳入了 15 所医院 81 例初治 PCNSL 患者,年龄 18~65 岁,化疗方案:美罗华 375mg/m²(每 10d 1 次,共 5 次),美罗华 7d 后给予 MTX 8g/m²(每 10d 1 次,共 4 次)。之后,美罗华 375mg/m²(d₁);阿糖胞苷 3g/m²(d₂₋₃);噻替派 40mg/m²(d₃,共 2 个疗程)。之后给予预处理:美罗华 375mg/m²(-6d),卡莫司汀 400mg/m²(-5d),噻替派 5mg/kg/d(-4d,-3d)。0 天回输自体造血干细胞。其中 73 例患者接受 ASCT,61 例达到完全缓解,CR 率达 77.2%,治疗相关死亡共 4 例,诱导治疗中 3 例,ASCT4 周后 1 例。

综上所述,大剂量化疗联合自体造血干细胞移植对于 HD-MTX 化疗不敏感的 PCNSL 患者是一种比较好的治疗选择。PCNSL 发病率相对较低,预后差,需要提高对于该病的认识,多学科协作,以取得更高的疗效及更好的生存期。

参考文献:

- [1] Rubenstein J, Ferreri AJ, Pittaluga S. Primary lymphoma of the central nervous system: epidemiology, pathology and current approaches to diagnosis, prognosis and treatment

- [J]. Leuk Lymphoma, 2008, 49 Suppl(s1): 43–51.
- [2] Küker W, Nägele W, Korfel A, et al. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients[J]. J Neuro-oncol, 2005, 72(2): 169–177.
- [3] Carrabba MG, Reni M, Foppoli M, et al. Treatment approaches for primary CNS lymphomas[J]. Expert Opin Pharmacother, 2010, 11(8): 1263–1276.
- [4] Shah GD, Yahalom J, Correa DD, et al. Combined immunotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(30): 4730–4735.
- [5] Holdhoff M, Ambady P, Abdelaziz A, et al. High-dose methotrexate with or without rituximab in newly diagnosed primary CNS lymphoma[J]. Neurology, 2014, 83(3): 235–239.
- [6] Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiopeta, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomization of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial [J]. Lancet Haematol, 2016, 3(5): e217–e227.
- [7] Fallah J, Qunaj L, Olszewski A. Therapy and outcomes of primary central nervous system lymphoma in the United States: analysis of the National Cancer Data base[EB/OL]. <https://www.researchgate.net/publication/311245028>.
- [8] Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202)[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(25): 3061–3068.
- [9] Glass J, Won M, Schultz CJ, et al. Phase I and II Study of induction chemotherapy with methotrexate, rituximab, and temozolomide, followed by whole-brain radiotherapy and postirradiation temozolomide for primary CNS lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227 [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(14): 1620–1625.
- [10] Welch MR, Sauter CS, Matasar MJ, et al. Autologous stem cell transplant in recurrent or refractory primary or secondary central nervous system lymphoma using thiopeta, busulfan and cyclophosphamide [J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(2): 361–367.
- [11] Erkurt MA, Berber I, Tekgündüz E, et al. Primary central nervous system lymphoma in daily practice and the role of autologous stem cell transplantation in relapsed disease: A retrospective multicenter study[J]. Transfusion Apher Sci, 2016, 54(1): 80–84.
- [12] Illerhaus G, Kasenda B, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial [J]. Lancet Haematol, 2016, 3(8): 388–397.

作者/通讯作者校对文稿须知

作者/通讯作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通讯作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。
2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。
3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通讯作者等信息,务必确认无误。
4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。
5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。
6. 校对完毕请作者/通讯作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。
7. 由于出版周期的限制,如作者/通讯作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。