



[DOI]10.3969/j.issn.1005-6483.2024.01.003

<http://www.lcwzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.2024.01.003>

Journal of Clinical Surgery 2024 32(1):010-013

• 专家笔谈 •

2023 欧洲神经肿瘤协会原发性中枢神经系统淋巴瘤治疗指南解读

江涛 张伟 邱晓光 王政 张忠 陈宝师 刘彦伟 刘帅

[关键词] 原发性中枢神经系统淋巴瘤; 化疗; 放疗; 免疫治疗

原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)是淋巴瘤的一个类型,约占所有淋巴瘤的1%,约占所有中枢神经系统肿瘤的3%^[1]。与其他组织学类型相似的淋巴瘤相比,PCNSL具有独特的发生部位和侵袭性特点,疗效不佳。患病率随年龄逐渐增长,男性病人偏多^[2]。鉴于近年来的研究进展,2021年欧洲神经肿瘤学协会(EANO)建立了一个涵盖多学科专业人员的工作组,更新了此前发表的成人PCNSL指南。新版指南提供了PCNSL的最新治疗建议,增加了免疫抑制病人、眼部淋巴瘤病人和老年病人的推荐治疗方案^[3]。由于PCNSL的诊疗涉及多个学科,作为神经外科医疗团队,我们结合PCNSL的外科临床特点,对该指南进行解读。工作组对文献中的科学证据进行了评估和分级,并根据表1给出推荐建议。

表1 证据和推荐级别

证据级别	
I类证据	III期前瞻性随机对照研究
IIa类证据	II期前瞻性随机对照研究
IIb类证据	I期和II期研究
IIIa类证据	特定前瞻性研究,包括观察性研究、队列研究和病例对照研究
IIIb类证据	回顾性研究
IV类证据	非控制性病例研究、个案报道和专家建议
推荐级别	
A级	至少一项I类研究或两项一致的IIa类研究
B级	至少有一项IIa类研究或强力的IIb和III类证据
C级	至少两项一致的III类研究
共识建议	证据级别达不到A-C级,但为工作组共识

一、常规推荐

在上一版指南的基础上,新版指南对PCNSL的病理和遗传学、临床表现、整合诊断、预后因素和治疗反

应进行了重新总结,并更新了治疗建议,参考表2。

1.手术:手术切除历来不作为PCNSL的标准治疗方案^[4]。因为:(1)PCNSL浸润性和侵袭性强,边界不清;(2)病变位置往往较深,手术切除困难;(3)既往数据显示,相较于支持性治疗(IIIb级)和活检联合放疗(IIIb级),单纯手术切除并不能给病人带来更多获益^[5-6]。不过,近年来有些研究显示,在部分病人中,手术切除也具有一定优势^[7]。

德国一项回顾性分析,纳入526例PCNSL病人,其中67例接受大体全切手术,手术切除组病人无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)明显长于单纯活检组^[8]。一项小型单中心回顾性研究显示,对于手术风险较低(基础状态良好、病变表浅且单发)的病人,手术切除至少是安全的,但临床获益尚不明确(IVb级)^[9]。美国一项132例PCNSL的研究显示,对于手术风险较低的病人,相较于组织活检,手术切除可给病人带来约8.5个月的生存获益(IIIb级)^[10]。目前还没有针对低风险PCNSL病人手术治疗的前瞻性研究。

综合上述研究,手术治疗尽管不作为PCNSL治疗的主流治疗方法,但越来越多的数据提示手术切除也带来一定优势。在临床工作中,症状较重危及生命的情况下可考虑手术切除以及时挽救生命。

2.全身化疗:既往大量研究均表明,大剂量静脉应用甲氨蝶呤(HD-MTX)诱导化疗是治疗PCNSL最有效的方案。HD-MTX在中枢神经系统的浓度主要取决于给药总量和给药速度。HD-MTX的静脉给药剂量应在1~8 g/m²之间,可在中枢神经系统内达到有效浓度。大多数方案至少进行4~6次HD-MTX静脉治疗,特别是在缺少巩固治疗的情况下。目前,多数治疗方案将HD-MTX与多种化疗药物联用,以提高有效率^[11]。也有研究者尝试对新诊断的PCNSL动脉内灌注高渗甘露醇破坏血脑屏障,然后动脉内应用

表 2 治疗建议

手术治疗	推荐级别
对于病变较大且伴有急性脑疝风险的病人 ,可考虑手术切除 ,以迅速降低颅内压	共识建议
对于手术切除疑似 PCNSL 的单灶性病变 ,证据仅为少量回顾性数据。小组没有就该项达成共识	
诱导性化疗 ,免疫化学疗法	
HD-MTX 是治疗 PCNSL 的首选药物 ,MTX 剂量应≥3 g/m ² ,以利药物透过血脑屏障并在脑脊液中达到有效浓度。应静脉滴注 2~3 小时 ,至少注射 4~6 次 ,间隔不应超过 2~3 周	B 级
与单独应用 HD-MTX 相比 ,HD-MTX 联合他化疗药物可提高疗效和无进展生存期	B 级
联合应用 HD-MTX 与其他药物时 ,应选择易透过血脑屏障的药物 ,如大剂量阿糖胞苷 ,和在大型和/或随机前瞻性试验中使用的药物组合	B 级
以 HD-MTX 为基础的化疗策略适用于基础状态和肾功能良好的老年病人	B 级
多数大型临床试验联合应用 HD-MTX 与烷基化剂	B 级
如果证实脑膜受累 ,且静脉注射 HD-MTX 化疗反应不佳 ,可考虑鞘内化疗	共识建议
关于静脉注射利妥昔单抗联合化疗治疗方案治疗 PCNSL 相关证据存在矛盾。小组未达成共识	
巩固治疗	
放疗	
WBRT 会增加病人神经毒性损伤的风险	A 级
在以 HD-MTX 为基础的化疗后 ,巩固性 WBRT 的作用仍存在争议。选择 WBRT、ASCT 或者不进行巩固治疗 ,应根据个体情况权衡	B 级
对于完全缓解(CR) 病人 ,低剂量 WBRT(分割剂量 1.8~2.0 Gy ,总剂量 23.4~30 Gy) 可作为一种巩固治疗方案 ,目前正在随机试验中进行研究	共识建议
初次化疗后再次进展或有明显残留的病人中 ,WBRT 方案(分割剂量 1.8~2.0 Gy ,总剂量 36~40 Gy) 有一定可行性 ,没有证据表明该剂量可以增加病灶强化范围	共识建议
在年龄>60 岁的病人中 ,WBRT 后发生迟发性神经损伤的风险极高 ,因此应尽量避免 WBRT	B 级
大剂量化疗联合自体干细胞移植 (HDC/ASCT)	
HDC/ASCT 是相对年轻(65~70 岁) 新诊断 PCNSL 病人的有效治疗方法 ,其疗效至少与 WBRT 相当 ,但应考虑急性毒性风险	B 级
高剂量硫替帕化疗优于 BEAM 方案	B 级
非清髓性化疗	
非清髓性巩固化疗和维持性化疗的价值目前正在临床试验中进行研究	共识建议
原发性玻璃体视网膜膜淋巴瘤(PVRL)	
以 HD-MTX 为基础的化疗或可改善 PVRL 病人总生存期 ,但局部复发率高。局部治疗是否能减少局部复发尚不确定	C 级
对于有全身化疗禁忌证的病人或有复发性眼内疾病的老年病人 ,可考虑采用局部治疗	共识建议
PCNSL 并发 PVRL 的病人 ,其治疗方式与 PCNSL 相同 ,如果应用巩固性 WBRT ,则应包含双眼	共识建议
难治性和复发性 PVRL 应参考病人特点和既往治疗进行治疗。治疗方式包括玻璃体内注射 MTX、局部放疗、全身化疗、WBRT、靶向治疗和 HDC/ASCT 等	共识建议
补救治疗	
复发/难治性 PCNSL 病人应纳入临床试验	共识建议
对于年龄<70 岁的化疗敏感的复发 PCNSL 病人 ,首推 HDC/ASCT ,尤其是未经 ASCT 的病人	B 级
补救性 WBRT 可用于未行放疗的病人	共识建议
补救性化疗可作为复发后的单独治疗 ,也可作为 WBRT 或 HDC/ASCT 前的诱导治疗	共识建议
对于先前 HD-MTX 有效的复发性 PCNSL 病人 ,应考虑 MTX 再治疗	C 级
孤立的中枢神经系统外复发应采用蒽环类为基础的化疗方案 ,随后行或不进行 HDC/ASCT	共识建议
Bruton 酪氨酸激酶抑制剂、酰亚胺、免疫检查点抑制剂和 CAR-T 等方法在治疗复发性 PCNSL 时展现出一定的临床疗效 ,可考虑用于挽救性治疗	共识建议
HIV 相关病人	
如需抗逆转录病毒治疗 ,应联合传染病专家共同治疗	共识建议
身体基础状态(KPS≥60) 且耐受性良好的病人应给予以 HD-MTX 为基础的联合化疗	共识建议
在 HIV 相关的 PCNSL 病人中 ,WBRT 迟发性神经损伤的风险很高 ,因此应避免放疗	共识建议
如果不能考虑以 HD-MTX 为基础的方案 ,ART 与其他化疗药物或姑息性 WBRT 联合也是一种治疗选择	共识建议
化疗联合 EBV 抗病毒治疗、利妥昔单抗、免疫检查点抑制剂或靶向治疗需要进一步评估	共识建议
移植后淋巴增殖性疾病(PTLTD) 病人	
免疫抑制应尽可能降低到最低水平 ,并与移植专家密切合作。进一步的抗肿瘤治疗需要根据病人的年龄和身体状况以及移植器官的功能进行调整	共识建议
从全身性 PTLTD 的使用推断 ,应该考虑全身性化疗 ,包括以 HD-MTX 为基础的方案 ,以提高反应率并降低复发风险	共识建议
基于其对全身性 PTLTD 的疗效 ,在可能的情况下 ,也可以考虑使用利妥昔单抗治疗 ,特别是对于那些有潜在肾功能衰竭而不能使用 HD-MTX 的病人	共识建议
缺乏支持抗病毒药物治疗的证据 ,其他治疗策略需要在这人群中进一步评估	共识建议

HD-MTX 安全性和神经认知耐受性良好,其疗效与以 HD-MTX 为基础的静脉给药方案相当(Ⅲb 级)^[12]。

总而言之,HD-MTX 是 PCNSL 的首选方案。Ⅱ期和Ⅲ期大型前瞻性多药联用方案的临床试验也应该将其作为主药应用(B 级)。尽管过去几年中 PCNSL 的诱导化疗取得了一定进展,但与全身性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的诱导化疗相比,CR 率仍较低。

3.免疫疗法:CD20 抗体利妥昔单抗是治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的有效药物,包括中枢神经系统外弥漫大 B 细胞淋巴瘤。然而,利妥昔单抗分子量高,血脑屏障透过率低。系列临床研究表明,关于利妥昔单抗在 PCNSL 中的疗效仍然不明确^[13]。

4.鞘内化疗:鞘内化疗的作用尚不明确,目前还没有鞘内化疗相关的前瞻性临床试验。鉴于证据水平低,目前不建议对无脑脊液播散的 PCNSL 病人进行鞘内化疗。淋巴瘤性脑膜炎在全身化疗有效情况下,可谨慎考虑鞘内化疗。

5.放射治疗:放疗是一种积极的治疗方式,但神经毒性较大,尤其对于 60 岁以上的病人。尽管初始有效率高,但单独放疗提供的生存获益十分有限,中位生存期仅为 10~18 个月,5 年生存率为 5% (Ⅱb 级)^[14]。HD-MTX 诱导治疗后再行放疗,病人的生存期增加了 2~4 倍(中位生存期:30~72 个月),长期生存率也有提高(5 年生存率 20%~50%) (Ⅱb、Ⅲa、Ⅲb 级)^[15]。Ⅲ期 G-PCNSL-SG 1 试验研究表明,是否接受巩固性全脑放疗(WBRT)对 CR 病人的生存期无显著影响(I 级)^[16]。一些回顾性研究同样表明,在一线治疗中不使用放疗导致 PFS 缩短,但不影响 OS (Ⅲb 级)^[17]。然而,由于上述研究的局限性和对 PFS 的潜在影响,巩固性全脑放疗(WBRT)的作用仍然有待确定。总之,WBRT 在 PCNSL 治疗中的疗效尚不明确,但因迟发性神经损伤风险过高,老年病人应慎重选择。

6.大剂量化疗序贯自体造血干细胞移植(HDC/ASCT):巩固性 HDC/ASCT 建议采用以噻替派为基础的方案,尽管急性毒性增加,但疗效至少与 WBRT 相当,而且长期认知功能损伤较小^[7]。

7.无自体干细胞移植的巩固化疗:一项单臂Ⅱ期试验表明,在新诊断的 PCNSL 病人中采用基于 HD-MTX 的诱导治疗后,使用非清髓性巩固治疗并逐步降低治疗强度的方案有一定效果(Ⅱb 级)^[18]。正在进行的两项针对 HDC/ASCT 的随机试验中(NCT02531841, NCT01511562),以非清髓性巩固治疗作为对照组,初步数据显示,两组病人 OS 无显著差异。

8.挽救性治疗:难治性或复发性 PCNSL 的治疗仍

然是一个巨大的挑战。尽管初始治疗的应答率很高,但约三分之一的 PCNSL 病人对一线治疗无效,半数应答者会复发^[19]。对于复发或进展的病人,尤其是有严重合并症或化疗禁忌证的病人,可考虑姑息性治疗。对于 HD-MTX 治疗后持续缓解数月后复发的,再次给予 MTX 治疗,可能会再次缓解(Ⅲ类)^[20]。其他方案例如 ICE/D 方案、R-IE 方案和 ESHAP/DHAP 方案也显示出一定效果。对于基于 HD-MTX 诱导化疗后未接受任何巩固治疗的病人,应考虑 WBRT 或 HDC/ASCT 以降低复发风险。对于基础健康状态良好的病人,挽救性诱导化疗后的巩固性 HDC/ASCT 可能延长病人的缓解时间,尤其对于年龄<65 岁的病人(Ⅰb 类)^[21]。

二、新药物

对复发或难治性 PCNSL 病人应接受评估,以参与针对新药物、多药联合或新策略的前瞻性临床试验。酪氨酸激酶抑制剂、免疫调节剂、PI3K/mTOR 抑制剂、免疫检查点抑制剂、CAR-T 等新兴治疗方案正在进行相关的临床试验,尚无确定性疗效^[22-26]。

三、特定情况

1.老年病人:迟发性白质脑病在 60 岁以上接受放疗的病人中发生率非常高,应避免传统 WBRT。老年病人应该接受基于 HD-MTX 的化疗;如果基础健康状况良好,可考虑采用更加积极的治疗方法。与其他老年癌症病人一样,未来应开发适用于老年或高龄 PCNSL 病人的评估体系,以优化该人群的治疗方案选择。

2.PVRL:玻璃体视网膜淋巴瘤的最佳治疗方法仍有争议。90%以上的 PVRL 病人在发展过程中累及脑部,并且成为导致病人死亡的主要原因。鉴于中枢神经系统复发的高风险,大多数专家认为,PVRL 的初始治疗应与 PCNSL 相同,即以基于 MTX 的高剂量综合化疗,后续可不进行巩固治疗,而以局部治疗可作为局限于眼球的难治性或复发性疾病以及年老体弱病人的治疗方案。

3.与免疫缺陷相关的 PCNSL:人类免疫缺陷病毒感染病人、器官移植后接受免疫抑制剂的病人、慢性自身免疫疾病病人,这些与免疫缺陷相关 PCNSL 没有明确的标准治疗方案。总的治疗策略为减少免疫抑制,并基于现有证据对免疫功能正常的病人进行抗肿瘤治疗。

四、结论

新版指南提供了 PCNSL 的最新治疗建议,增加了免疫抑制病人、眼部淋巴瘤病人和老年 PCNSL 病人的推荐治疗方案。希望通过对该指南的介绍和解读,对临床医生的日常实践和决策提供一定的参考和指导。

参考文献

- [1] Pons-Escoda A ,Naval-Baudin P ,Velasco R ,et al.Imaging of Lymphomas Involving the CNS: An Update-Review of the Full Spectrum of Disease with an Emphasis on the World Health Organization Classifications of CNS Tumors 2021 and Hematolymphoid Tumors 2022 [J]. AJNR Am J Neuroradiol 2023 44(4) : 358-366.
- [2] 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.
- [3] Hoang-Xuan K ,Deckert M ,Ferrerri AJM ,et al.European Association of Neuro-Oncology (EANO) guidelines for treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL) [J].Neuro Oncol 2023 25(1) : 37-53.
- [4] Abrey LE ,Batchelor TT ,Ferrerri AJ ,et al.Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma [J].J Clin Oncol 2005 23(22) : 5034-5043.
- [5] Henry JM ,Heffner RR Jr. ,Dillard SH ,et al.Primary malignant lymphomas of the central nervous system [J]. Cancer ,1974 ,34(4) : 1293-1302.
- [6] Bataille B ,Delwail V ,Menet E ,et al.Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases [J]. J Neurosurg ,2000 ,92(2) : 261-266.
- [7] Wu S ,Wang J ,Liu W ,et al.The role of surgical resection in primary central nervous system lymphoma: a single-center retrospective analysis of 70 patients [J].BMC Neurol 2021 21(1) : 190.
- [8] Weller M ,Martus P ,Roth P ,et al.Surgery for primary CNS lymphoma Challenging a paradigm [J].Neuro Oncol 2012 ,14(12) : 1481-1484.
- [9] Jahr G ,Da Broi M ,Holte H ,Jr. ,et al.The role of surgery in intracranial PCNSL [J].Neurosurg Rev 2018 41(4) : 1037-1044.
- [10] Yu J ,Du H ,Ye X ,et al.High-dose methotrexate-based regimens and post-remission consolidation for treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma: meta-analysis of clinical trials [J].Sci Rep 2021 ,11(1) : 2125.
- [11] Ferreri AJ ,Cwynarski K ,Pulczynski E ,et al.Chemoimmunotherapy with methotrexate ,cytarabine ,thiotepa ,and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial [J]. Lancet Haematol ,2016 ,3(5) : e217-e227.
- [12] Seidel S ,Pels H ,Schlomer S ,et al.Twenty-year follow-up of a pilot/phase II trial on the Bonn protocol for primary CNS lymphoma [J]. Neurology 2020 95(23) : e3138-e3144.
- [13] 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.
- [14] 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 [J].Int J Radiat Oncol Biol Phys ,1992 23(1) : 9-17.
- [15] Ghesquieres H ,Ferlay C ,Sebban C ,et al.Long-term follow-up of an age-adapted C5R protocol followed by radiotherapy in 99 newly diagnosed primary CNS lymphomas: a prospective multicentric phase II study of the Groupe d' Etude des Lymphomes de l' Adulte (GELA) [J].Ann Oncol 2010 21(4) : 842-850.
- [16] Thiel E ,Korfel A ,Martus P ,et al.High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1) : a phase 3 randomised ,non-inferiority trial [J].Lancet Oncol ,2010 ,11(11) : 1036-1047.
- [17] Omuro A ,Taillandier L ,Chinot O ,et al.Primary CNS lymphoma in patients younger than 60: can whole-brain radiotherapy be deferred [J].J Neurooncol 2011 ,104(1) : 323-330.
- [18] Birsner R ,Willems L ,Pallud J ,et al.Efficacy and safety of high-dose etoposide cytarabine as consolidation following rituximab methotrexate temozolomide induction in newly diagnosed primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients [J].Haematologica ,2018 ,103(7) : e296-e299.
- [19] Langner-Lemercier S ,Houillier C ,Soussain C ,et al.Primary CNS lymphoma at first relapse/progression: characteristics ,management ,and outcome of 256 patients from the French LOC network [J].Neuro Oncol 2016 ,18(9) : 1297-1303.
- [20] Tao K ,Wang X ,Tian X .Relapsed Primary Central Nervous System Lymphoma: Current Advances [J].Front Oncol 2021 ,11: 649789.
- [21] Soussain C ,Hoang-Xuan K ,Taillandier L ,et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Societe Francaise de Greffe de Moelle Osseuse-Therapie Cellulaire [J].J Clin Oncol 2008 26(15) : 2512-2518.
- [22] Hendriks RW ,Yuvaraj S ,Kil LP.Targeting Bruton' s tyrosine kinase in B cell malignancies [J].Nat Rev Cancer 2014 ,14(4) : 219-232.
- [23] Jan M ,Sperling AS ,Ebert BL.Cancer therapies based on targeted protein degradation -lessons learned with lenalidomide [J].Nat Rev Clin Oncol 2021 ,18(7) : 401-417.
- [24] Korfel A ,Schlegel U ,Herrlinger U ,et al. Phase II Trial of Temsirolimus for Relapsed/Refractory Primary CNS Lymphoma [J].J Clin Oncol 2016 34(15) : 1757-1763.
- [25] Graber JJ ,Plato B ,Mawad R ,Moore DJ. Pembrolizumab immunotherapy for relapsed CNS Lymphoma [J].Leuk Lymphoma ,2020 61(7) : 1766-1768.
- [26] Siddiqi T ,Wang X ,Blanchard MS ,et al.CD19-directed CAR T-cell therapy for treatment of primary CNS lymphoma [J]. Blood Adv ,2021 5(20) : 4059-4063.

(收稿日期: 2023-11-19)

(本文编辑: 孙清源 杨泽平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《临床外科杂志》对“通信作者”有关事宜的声明

《临床外科杂志》从 2023 年第 1 期起 ,凡文章内注明通信作者的稿件 ,有关稿件相关的一切事宜(包括邮寄稿件收稿单、退稿、退修稿件、校样、版面费等) 均与通信作者联系。如文内未注明通信作者的文章 ,按国际惯例 ,有关稿件的一切事宜均与第 1 作者联系 ,特此声明。

《临床外科杂志》编辑部