

Primary Central Nervous System Lymphoma

Depei Huang, Yunhong Huang*

Guizhou Cancer Hospital, Guiyang Guizhou
Email: 463872417@qq.com

Received: Jun. 23rd, 2015; accepted: Jul. 13th, 2015; published: Jul. 16th, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Purpose: Study of clinical features and prognosis of 11 CNS (central nervous system) lymphoma cases. **Methods:** Discuss on the clinical features and prognosis of the CNS lymphoma by analyzing clinical files of the primary CNS lymphoma patients in our hospital from 2007 to 2013 with recent domestic and international studies for reference. **Results:** 11 patients temporarily show no relapse of CNS lymphoma after radiotherapies, chemotherapies and follow-up clinic visits. 3 patients relapse after radical and chemical therapies but recover well after follow-up visits in hospital. The general OS survival rate of the 11 cases is 50%. **Conclusion:** It is difficult to diagnose clinically of the primary CNS lymphoma at its early stage. Large dose of using methotrexate is the main treating method after diagnosis of its pathological mechanism. With synchronous radiotherapy and chemotherapy, the living quality and life span of patients would be enhanced accordingly.

Keywords

Central Nervous System Lymphoma, Clinical Features, Prognosis, Treatment, High-Dose Methotrexate Chemotherapy

原发中枢神经系统淋巴瘤

黄德沛, 黄韵红*

贵州省肿瘤医院, 贵州 贵阳
Email: 463872417@qq.com

*通讯作者。

收稿日期: 2015年6月23日; 录用日期: 2015年7月13日; 发布日期: 2015年7月16日

摘要

目的: 分析11例中枢淋巴瘤的临床特点及预后。**方法:** 收集我院2007年至2013年11例原发性中枢神经系统淋巴瘤患者的临床资料进行回顾性分析, 并参考近年来国内外文献, 对原发中枢神经系统淋巴瘤的临床特征及其疗效预后进行探讨。**结果:** 11例患者经放化疗结合治疗后并随访暂无复发, 3例患者术后放化疗治疗后复发在化疗并随访中, 患者恢复良好。11例患者5年总生存率“OS”为50%。**结论:** 原发中枢神经系统淋巴瘤早期临床诊断困难, 明确病理类型后, 大剂量甲氨蝶呤化疗是其主要治疗方法, 并同步放化疗的综合治疗措施, 能提高患者生存质量, 延长生存期。

关键词

中枢神经系统淋巴瘤, 临床特征, 预后, 治疗, 大剂量甲氨蝶呤化疗

1. 引言

原发中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, 简称 PCNSL), 是病变局限于脑、脊髓、脑脊膜, 不伴有其他部位受累的结外淋巴瘤。PCNSL 的发病率 1/10 万, 约占淋巴瘤 1% 左右, 脑肿瘤 0.3%~1.5% [1]。PCNSL 发病较急, 潜伏期短, 临床上非创性诊断比较困难, 治疗起来比较棘手, 而且该病的缓解期短, 容易复发, 预后较差。近几十年来其发病率呈上升趋势[2]。免疫功能正常的人群中位发病年龄约 60 岁, 免疫功能异常的人群发病年龄约 30 岁, 然而近年来有相关文献报道, 免疫功能正常的人群, 其发病率也呈上升趋势。本文收集我院 2007 年至 2013 年 11 例患者的临床资料, 分析 PCNSL 的临床特征及预后。

2. 临床资料

收集我院 2007 年至 2013 年收治的 11 例 PCNSL 患者, 均无免疫系统相关病史, 其中 8 例男性, 3 例女性。以男性居多, 均为术后病理确诊。B 细胞性来源的淋巴瘤有 10 例, 1 例为裸细胞淋巴瘤。其中弥漫大 B 细胞性淋巴瘤 8 例, 见表 1。

3. 治疗方法

本组病例无单纯手术切除患者, 以大剂量甲氨蝶呤(MTX) + 甲酰四氢叶酸钙(CF) + 阿糖胞苷(Ara-C)/替莫唑胺(TMZ)联合全身化疗为主拟行六周期, 结合鞘内注射, 并行全脑全脊髓放疗。

4. 结果

2 例患者经大剂量甲氨蝶呤(MTX) + 阿糖胞苷(Ara-C)联合全身化疗结合鞘内注射, 三周期后复查增强 CT 评价疗效: PR, 六周期化疗结束后复查增强 CT 评价疗效 1 例达 CR。5 例患者行大剂量甲氨蝶呤(MTX) + 甲酰四氢叶酸钙(CF) + 阿糖胞苷(Ara-C)联合全身化疗未加鞘内注射, 治疗三周期后复查增强 CT 评价疗效 PR, 六周期治疗结束后复查增强 CT 评价疗效 PR, 1 例患者以 HyperCAVD-B 方案化疗三周期后复查增强 CT 评价疗效 PR, 以替莫唑胺 + 大剂量甲氨蝶呤方案化疗两周期后复查增强 CT 评价疗效 CR, 以单药替莫唑胺方案化疗 + 颅内病灶放疗两周期后复查增强 CT 评价疗效 CR, 1 例患者单用大剂量甲氨蝶呤(MTX) + 甲酰四氢叶酸钙(CF)方案化疗三周期后复查增强 CT 评价疗效 PR, 1 例患者以

Table 1. Evaluation and treatment, pathological type
表 1. 病理类型、治疗方法及疗效评价

性别	年龄	病理	首发症状	原发部位	KPS	治疗方法	疗效评价	LDH	脑脊液蛋白	诊断方法
男	59	弥漫大 B 细胞	眩晕	基底节	90	大剂量甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷化疗四周, 鞘内注射甲氨蝶呤六次	PR	正常	增高	细针活检穿刺
男	78	弥漫大 B 细胞	眩晕、行为异常	顶叶	80	CHOP 方案化疗四周, 鞘内注射甲氨蝶呤六次	未复查	增高	增高	细针活检穿刺
男	50	弥漫大 B 细胞	头痛、失语、眩晕	胼胝体	80	Hypercavd 方案化疗三周期, 替莫唑胺+甲氨蝶呤四周期+全脑全脊髓放疗未行鞘内注射	CR	增高	正常	细针活检穿刺
男	59	弥漫大 B 细胞	头痛、视力障碍行走不稳	右侧颞额交界区	80	大剂量甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷化疗六周期, 未行鞘注	未复查	增高	增高	细针活检穿刺
女	58	弥漫大 B 细胞	头痛、恶心、视力障碍	胼胝体	90	大剂量甲氨蝶呤 + 替莫唑胺, 化疗, 单药替莫唑胺化疗, 鞘内注射六次	CR	正常	正常	细针活检穿刺
男	55	弥漫大 B 细胞	头痛、呕吐、失语、眩晕	额叶	90	大剂量甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷化疗六次, 鞘内注射六次	PR	正常	增高	细针活检穿刺
女	39	裸细胞	头痛、眩晕	左小脑半球	90	大剂量甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷+替莫唑胺, 局部放疗	CR	增高	正常	细针活检穿刺
男	57	弥漫大 B 细胞	肢体无力	左顶叶	80	大剂量甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷化疗四次, 颅内放疗	PR	增高	正常	细针活检穿刺
男	58	弥漫大 B 细胞	头痛、肢体无力、眩晕	右侧侧脑室	80	甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷化疗两周期, 甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷+地塞米松鞘注两周期	PR	正常	增高	细针活检穿刺
女	62	弥漫大 B 细胞	头痛、眩晕	右枕后	80	CHOP 方案化疗两周期, 未行鞘注	CR	增高	增高	细针活检穿刺
男	35	弥漫大 B 细胞	头痛、眩晕	左枕部	80	术后未行化疗, 放疗	PR	增高	增高	手术切除活检

CHOP 方案化疗几周期后复查 CT 增强结果评价疗效不明显。3 例患者以大剂量甲氨蝶呤(MTX) + 甲酰四氢叶酸钙(CF) + 阿糖胞苷(Ara-C)/替莫唑胺(TMZ)联合全身化疗三周期后复查增强 CT 评价疗效 PR, 六周期后复查增强 CT 评价疗效 PR。11 例患者其中 2 例在院死亡, 死亡原因为 IV°骨髓抑制引起感染。总体治疗效果 1 年生存期达 80%, 三年生存期达 60%, 5 年生存期达 40%。把造血干细胞移植治疗(BSCT)在其他恶性淋巴瘤上取得的显著成就和经验, 应用到治疗 PCNSL 上来, 也取得了相当成绩, 有相关文献报道, PCNSL 在放化疗结束后进行干细胞移植可提高生存时间[3]-[5]。原发中枢神经系统淋巴瘤是一种少见但有治愈可能的肿瘤[6], 目前病因和发病机制尚不明确, 好发于老年人和免疫功能缺陷的患者, 但原

发部位在颅内。免疫系统缺陷患者的 EB 病毒学说, 受到了较多的肯定[7]发病率为 1/10 万, 约占所有淋巴瘤发病率的 1% 左右, 脑部肿瘤的 0.3%~1.5%。所有患者颈部增强 CT 均有多发小淋巴结, 1 例患者胸腔浸润。相关文献报道 PCNSL 的首发症状与本组研究一致[8]。因此早期发现 PCNSL 对治疗及预后有重要的意义。以中枢神经系统为首发症状的淋巴瘤应行早期、规律的治疗, 提高患者的生活质量、治疗效果、预后及延长生存期。11 例患者通过对不同化疗方案的比较研究发现, 甲氨蝶呤对于改善预后, 提高生活质量, 延长生存时间有着重要作用, 而且患者预后的改善与甲氨蝶呤的剂量呈正相关, 因为研究证明, 大剂量甲氨蝶呤可穿透血脑屏障, 对肿瘤细胞有较强的杀伤作用。尽管 CHOP 方案对 PCNSL 有一定效果, 虽然能延长生存期, 但并不持久且易于复发[9], Schulz 等报道鞘内注射对脑实质瘤无变化, 仅对脑膜病变有效[10]。而经替莫唑胺+大剂量甲氨蝶呤方案化疗结合颅内病灶放疗的患者疗效明显好于其他方案治疗的患者[11]-[13]。对于初次治疗以大剂量甲氨蝶呤(MTX) + 甲酰四氢叶酸钙(CF) + 阿糖胞苷(Ara-C)方案后复发的患者, 在原方案上加用替莫唑胺交替化疗六周期并行同期放疗后复查增强 CT 评价疗效可达 CR。也有相关文献报道单用大剂量甲氨蝶呤的化疗对 PCNSL 患者进行不同周期的治疗, 同样能达到 CR 的效果[14]。当今世界对中枢神经系统淋巴瘤, 没有规范的治疗方案, 多以手术 + 化疗 + 放疗或治疗后行干细胞移植等方法进行治疗, 效果都比较明显, 然而以大剂量甲氨蝶呤(MTX)+甲酰四氢叶酸钙(CF) + 替莫唑胺(TMZ)为基础联合其他化疗药物 + 放疗, 对不同年龄、分期、部位的患者个体化用药达到最大程度杀伤肿瘤细胞, 同时最低限度减小副损伤, 这是对 PCNSL 患者提高生活质量, 延长生存期起到至关重要的作用。

5. 讨论

总之, 原发中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL), 是一种较为罕见的非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL), 目前病因和发病机制尚不明确, 好发于老年人和免疫功能缺陷的患者, 多见于 HIV 病毒携带者, 但近年来在正常免疫功能人群的发病率亦呈增加态势[15]。由于该病常原发于神经系统, 以神经精神症状为主, 故较易误诊为神经系统肿瘤, 从而贻误治疗时机。术中活检是确诊本病的金标准, 病理分型主要属于弥漫大 B 细胞性淋巴瘤, 同时可结合影像学检查予以确认[16]。该病尚无有效治疗手段, 目前认为大剂量甲氨蝶呤是治疗本病的最重要手段, 甲氨蝶呤联合化疗并结合鞘内注射可有效提高患者短期生存率, 化疗与放疗结合同样可改善患者预后, 有助于提高生活质量[17]。有诸多指标可评价患者预后, 这些指标包括发病年龄、体能状况、血清乳酸脱氢酶水平、脑脊液蛋白浓度以及原发病灶情况等。总的说来, 原发中枢神经系统淋巴瘤的预后较差, 虽然随着治疗手段的进步, 近年来原发中枢神经系统淋巴瘤的短期生存率明显提高, 但远期治疗效果仍不太明显。据国际权威文献报道, 在非干预情况下, 原发中枢神经系统淋巴瘤患者自然病程极短, 往往在 1~2 个月间发展至死亡。通过对比各种治疗方法的预后发现, 单纯手术治疗患者仅可延长生存时间 1~6 个月, 而接受全脑放疗患者, 生存期可达 1 年左右[18]。通过对不同化疗方案的比较研究发现, 甲氨蝶呤对于改善预后, 提高生活质量, 延长生存时间有着重要作用, 而且患者预后的改善与甲氨蝶呤的剂量呈正相关, 因为研究证明, 大剂量甲氨蝶呤可穿透血脑屏障, 对肿瘤细胞有较强的杀伤作用。同时发现甲氨蝶呤血药浓度计算药时曲线下面积(AUC)与预后明显相关, 面积越大, 预后越优。目前, 使用甲氨蝶呤联合化疗结合鞘内注射, 可使患者 5 年生存率得到显著提高。因此, 甲氨蝶呤在对原发中枢神经系统淋巴瘤的治疗中起着至关重要的作用。

参考文献 (References)

- [1] Clarke, J.L. and Deangelis, L.M. (2012) Primary central nervous system lymphoma. *Handbook of Clinical Neurology*, 105, 517-527.

- [2] Read, T.E. (2007) Laparoscopic proctectomy for rectal adenocarcinoma. *Journal of Surgical Oncology*, **96**, 660-664.
- [3] Campen, C.J., Tombleson, R.L. and Green, M.R. *The Journal of Neuro-Oncology*.
- [4] Kasenda, B., Schorb, E., Fritsch, K., Finke, J. and Illerhaus, G. (2012) Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in primary CNS lymphoma—A long-term follow-up study. *Annals of Oncology*, **23**, 2670-2675.
- [5] Kiefer, T., et al. (2011) Long-term follow-up of high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: Results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie OSHO-53 phase II study. *Annals of Oncology*.
- [6] (2010) 中枢淋巴瘤的诊断. *中国临床神经外科杂志*, **12**.
- [7] Kleinschmidt-Demasters, B.K., Damek, D.M., Lil-Lehei, K.O., et al. (2008) Epstein-Barr virus-associated primary CNS lymphomas in elderly patients on immunosuppressive medications. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **67**, 103.
- [8] 关建明 (2009) 原发中枢神经系统淋巴瘤 17 例. **2**.
- [9] Coiffier, B., Lepage, E., Briere, J., et al. (2002) CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*, **346**, 235.
- [10] Schulz, H., Pels, H., Schmidt-Wolf, L., et al. (2004) Intraventricular treatment of relapsed central nervous system lymphoma with the anti-CD20 antibody rituximab. *Haemato Logica*, **89**, 753-754.
- [11] (2010) 临床肿瘤学杂志, **4**.
- [12] 王勇, 岳晓, 朱玉方, 陶荣杰, 徐军 (2012) 替莫唑胺为主的化疗联合放疗治疗原发中枢神经系统淋巴瘤的临床观察. *中国临床肿瘤学*, **23**, 1930-1933.
- [13] Thiel, E., Korfel, A., Martus, P., Kanz, L., Griesinger, F., Rauch, M., et al. (2010) High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): A phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncology*, **11**, 1036-1047.
- [14] Cobert, J., Hochberg, E., Woldenberg, N. and Hochberg, F. (2010) Monotherapy with methotrexate for primary central nervous system lymphoma has single agent activity in the absence of radiotherapy: A single institution cohort. *The Journal of Neuro-Oncology*, **98**, 385-393.
- [15] Liu, B.L., Cheng, J.X., Zhang, X., Zhang, W. and Cheng, H. (2009) Limited role of surgery in the management of primary central nervous system lymphoma (review). *Oncology Reports*, **22**, 439-449.
- [16] 易基群, 林桐榆, 何友兼, 黄慧强, 夏忠军, 夏云飞, 等 (2006) 32 例原发性中枢神经系统恶性淋巴瘤临床分析及文献复习. *癌症*, **4**, 476-480.
- [17] Rossi, D., Rasi, S., Di Rocco, A., Fabbri, A., Forconi, F., Ghoghini, A., et al. (2011) The host genetic background of DNA repair mechanisms is an independent predictor of survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, **117**, 2405-2413.
- [18] Ghesquieres, H., Ferlay, C., Richioud, B., Isnardi, V., Nicolas-Virlizier, E., Domnisoru, I.I., et al. (2011) Usefulness of positron emission tomography using 18F-FDG performed at diagnosis and during initial chemotherapy for imaging primary central nervous system lymphoma: A 24 immunocompetent patient's study. *Blood*, **118**, 694.