

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 06. 010

利妥昔单抗克隆抗体加甲氨蝶呤对原发性中枢神经系统淋巴瘤的临床效果

张 宁

(复旦大学附属肿瘤医院闵行分院肿瘤内科, 上海 200240)

摘 要:目的 探讨利妥昔单抗克隆抗体加甲氨蝶呤对原发性中枢神经系统淋巴瘤的治疗效果。方法 选择 2014 年 1 月至 2016 年 2 月在该院进行治疗的原发性中枢神经系统淋巴瘤患者 54 例,按照随机数字法分为对照组和观察组,每组 27 例。对照组患者采用大剂量甲氨蝶呤联合全脑放疗的方案,观察组患者在对照组治疗方案基础上使用利妥昔单抗克隆抗体,对治疗效果进行比较。结果 观察组患者的治疗有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=6.033, P<0.05$)。两组患者的各项不良反应比较,只有呼吸道感染一项为观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),其余不良反应差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者生活质量优于对照组,差异有统计学意义($Z=2.895, P<0.05$)。观察组患者的 1 年生存率、3 年生存率和生存时间均优于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 采用利妥昔单抗克隆抗体与大剂量甲氨蝶呤对原发性中枢神经系统淋巴瘤患者进行治疗,可以提高治疗有效率,提高患者生活质量和生存率,值得在临床范围内进行推广。

关键词:利妥昔单抗克隆抗体; 甲氨蝶呤; 淋巴瘤; 中枢神经系统
中图法分类号:R733.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2018)06-0768-04

Clinical effect of rituximab monoclonal antibody plus methotrexate on primary central nervous system lymphoma

ZHANG Ning

(Department of Oncology, Minhang Branch Hospital, Affiliated Tumor Hospital, Fudan University, Shanghai 200240, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of rituximab monoclonal antibody plus methotrexate on primary central nervous system lymphoma. **Methods** Fifty-four cases of primary central nervous system lymphoma in this hospital from January 2014 to February 2016 were selected and divided into the control group and observation group according to the random number method, 27 cases in each group. The control group adopted the scheme of high-dose methotrexate combined with whole brain radiotherapy, while on this basis the observation group used rituximab monoclonal antibody. Then the curative effects were compared. **Results** The effective rate of the observation group was higher than that of the control group, the difference was statistically significant ($\chi^2=6.033, P<0.05$). In the comparison of the adverse reactions between the two groups, only one item of respiratory tract infection in the observation group was higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$), the difference of other adverse reactions had no statistical significance ($P>0.05$). The quality of life in the observation group was better than that in the control group, the difference was statistically significant ($Z=2.895, P<0.05$). The 1-year survival rate, 3-year survival rate and survival time of the observation group were better than those of the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Adopting rituximab monoclonal antibody and high-dose methotrexate for treating primary central nervous system lymphoma can improve the treatment effective rate, improves the patient's living quality and survival rate, and is worth promotion within the clinical scope.

Key words: rituximab monoclonal antibody; methotrexate; lymphoma; central nervous system

原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)是原发于中枢神经系统的恶性化程度较高的非霍奇金淋巴瘤。该病的高发部位在人体的脑部、脑膜、脊髓或者眼部,属于在人群中比较罕见的一种恶性肿瘤。数据显示,该病占据了原发性颅内肿瘤的 3%^[1]。PCNSL 具有较高的致残率与病死率,近年在我国人群中的发病情况呈现逐渐上升的趋势。有报告指出,PCNSL 发生率的增长速度居所有颅内肿瘤的第一位,并且发病人群逐渐年轻化,引起了医学界的高度关注^[2]。长期以来针对 PCNSL 的治疗方法与其他恶性肿瘤并无太

大差别,主要以化疗为主,但是常规化疗药物如阿霉素、环磷酰胺等,均难以透过血脑屏障,所以治疗效果欠佳。随着对 PCNSL 研究的不断深入,临床上对于该病的认识 and 治疗方法也有了进步,大剂量的甲氨蝶呤成为了近些年针对 PCNSL 的主要化疗药物^[3],但是在该药的使用过程中,出现了较高的不良反应发生率、患者远期效果不理想等结果,有相当比例的患者死于该病的肿瘤进展期。本院联合使用利妥昔单抗克隆抗体与甲氨蝶呤,对 2014 年 1 月至 2016 年 2 月在本院进行治疗的 PCNSL 患者进行干预,取得较好的近期效果与远期效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 1 月至 2016 年 2 月在本院进行治疗的 PCNSL 患者 54 例进行分析,患者年龄 53~77 岁,平均(65.00±10.20)岁。按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 27 例。两组患者的年龄、性别、体质量指数(BMI)等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。纳入标准:(1)经过临床诊断、实验室检查、影像学检查确诊为 PCNSL;(2)可以完成本研究的随访者;(3)能够在本科室完成至少 4 个化疗周期者;(4)神志清晰,可以进行正确的自我信息表达者。排除标准:(1)病灶没有经过病理学或者组织学诊断者;(2)拒绝接受治疗者;(3)合并有消化系统、神经系统、免疫系统、血液系统等疾病,可能对研究的结果造成影响者;(4)预期寿命低于 4 个月者;(5)对研究中所使用的药物和器材有过敏现象者。本研究经过本院医学伦理委员会的批准,所有患者和家属都签署了知情同意书。

表 1 两组患者的一般资料比较

项目	对照组($n=27$)	观察组($n=27$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	65.01±10.21	64.91±10.13	0.036	0.971
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.51±2.81	24.01±3.02	0.630	0.532
性别(n)			0.078	0.780
男	17	16		
女	10	11		

1.2 方法 对照组患者采用大剂量甲氨蝶呤(四川汇宇制药有限公司,国药准字 H20043647,每支 5 mg)联合全脑放疗的传统治疗方案,具体如下:以 3 g/m²的剂量对患者进行甲氨蝶呤静脉注射,并进行序贯全脑放疗,总剂量不高于 36 Gy,每周进行 5 次,每次剂量为 2.0 Gy,如果病灶有残留,增加局部放射 10.0 Gy,1 个月为 1 个治疗周期。观察组患者在对照组治疗方案基础上使用利妥昔单抗克隆抗体(上海罗氏制药有限公司,国药准字 J20080053,500 mg/50 mL)进行治疗,每周期的剂量为 375 mg/m²,每次完成治疗后 12 h,利用四氢叶酸钙进行解毒,1 个月为 1 个治疗周期。所有患者均完成 4 个周期的治疗,并在开始进行

化疗前给予相应的对症支持治疗,如果在化疗过程中出现白细胞和血小板减少等情况,则给予细胞集落刺激因子或者促血小板治疗。

1.3 观察指标 对两组患者完成 4 个治疗周期后的治疗效果、不良反应的发生情况和生活质量进行对比。其中治疗效果参照世界卫生组织所颁布的《实体瘤近期疗效评定标准》^[4],分为完全缓解、部分缓解、稳定和进展 4 个级别:完全缓解为所有目标病灶消失;部分缓解为基线病灶长径综合缩小幅度高于 30%;稳定为基线病灶长径综合缩小但是未达到部分缓解的水平,也未到达进展的水平;进展为基线病灶长径总和增加或者出现新发病灶。治疗有效率=(完全缓解人数+部分缓解人数)/治疗人数×100%。生活质量评定按照 Karnofsky 评分进行比较,其中评分增加超过 10 分为改善,低于 10 分为稳定,减少幅度超过 10 分为降低^[5]。所有患者需要进行为期 3 年的随访,随访时间从完成 4 个周期的化疗开始,对两组患者的 1 年生存率、3 年生存率和生存曲线进行比较。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率或例数表示,组间比较用 χ^2 检验;两组等级资料比较采用秩和检验中的 Wilcoxon 检验;生存分析采用 Kaplan-Meier 法进行计算,并使用 Log-rank 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的治疗效果比较 观察组患者的治疗有效率为 70.37%,高于对照组的 37.04%,差异有统计学意义($\chi^2=6.033,P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者的治疗效果比较[$n(\%)$]

组别	n	完全缓解	部分缓解	稳定	进展
对照组	27	0(0.00)	10(37.04)	12(44.44)	5(18.52)
观察组	27	4(14.81)	15(55.56)	8(29.63)	0(0.00)

2.2 两组患者不良反应发生情况比较 两组患者在治疗过程中均出现了不同程度的不良反应,经过对症处理后均消失,未出现因不良反应而致死的情况。两组患者的各种不良反应比较,只有呼吸道感染一项为观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),其余不良反应差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者生活质量比较 观察组患者生活质量优于对照组,差异有统计学意义($Z=2.895,P<0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者的 1 年生存率、3 年生存率比较 观察组患者的 1 年生存率、3 年生存率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

2.5 两组患者的生存时间比较 对照组患者的生存时间中位数为 17.541 个月,95% CI 为 12.621~

22.461个月;观察组患者的无进展生存时间中位数为29.600个月,95%CI为25.758~33.441个月,差异有统计学意义($\chi^2=8.928,P<0.05$)。见图1。

表 3 两组患者不良反应发生情况比较[n(%)]				
项目	对照组(n=27)	观察组(n=27)	χ^2	P
中性粒细胞减少	7(25.93)	5(18.52)	0.429	0.513
白细胞计数减少	10(37.04)	8(29.63)	0.333	0.564
血小板减少	7(25.93)	4(14.81)	1.027	0.311
呼吸道感染	8(29.63)	16(59.26)	4.800	0.028
恶心、呕吐	15(55.56)	13(48.15)	0.297	0.586
肝损伤	12(44.44)	11(40.74)	0.076	0.783
肾损伤	8(29.63)	9(33.33)	0.086	0.770

表 4 两组患者生活质量比较[n(%)]				
组别	n	改善	稳定	降低
对照组	27	3(11.11)	12(44.44)	12(44.44)
观察组	27	12(44.44)	11(40.74)	4(14.81)

表 5 两组患者手术完成后生存率比较[n(%)]			
组别	n	第 1 年	第 3 年
对照组	27	15(55.56)	8(29.63)
观察组	27	24(88.89)	17(62.96)
χ^2		7.477	6.033
P		0.006	0.014

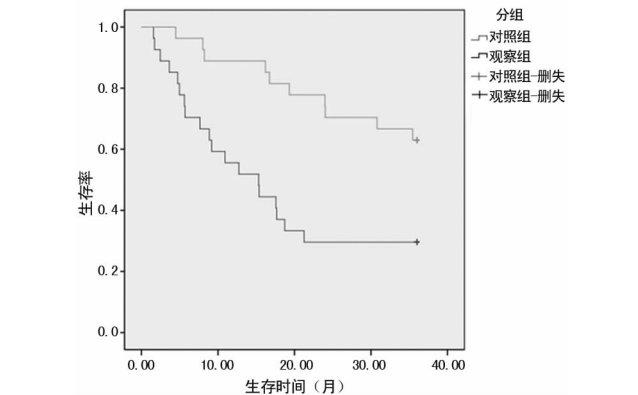


图 1 两组患者生存曲线

3 讨 论

目前对于 PCNSL 的致病原因尚没有定论,主要有 4 种假说,即嗜中枢新淋巴细胞学说、原位淋巴细胞恶性增生学说、病毒感染和中枢系统庇护所效应^[6-7]。该病的临床症状主要表现为 4 个方面,包括颅内高压、智力降低、行为异常与神经系统反应,患者可出现呕吐、头痛、步态不稳、视力障碍、眩晕、四肢无力、失语及癫痫等症状^[8]。研究结果表明,PCNSL 的 5 年生存率比较低。在临床上对于该病的治疗大多采用颅脑外科手术后进行放疗、化疗的综合治疗方案,其中包块型肿瘤可以实施手术切除后再进行放疗和

化疗,如果肿瘤沿着硬脑膜下与脑室壁下生长,可以在确诊后直接施行放疗与化疗,而多发结节型患者可以采用立体定向活检,然后进行放疗或者化疗^[9-10]。在化疗方案的选择中,以经典的 CHOP 方案为主,但是在实际应用中发现,尽管这种方法可以取得一定的疗效,但是患者 5 年生存率依旧很低,其原因为阿霉素、环磷酰胺、长春新碱等药物不易通过血脑屏障,所以制约了治疗效果。经过大量研究结果证实,利用 CHOP 方案在化疗初期效果较好,其原因为在化疗初期,药物通过血脑屏障的效率相对较高,对肿瘤细胞的抑制功能显著,但是随着肿瘤的逐渐缩小和血脑屏障的修复会降低化疗药物的通透性,对治疗效果造成了严重的影响^[11]。

随着对 PCNSL 研究的深入,各类化疗方案被逐渐研究出来,目前针对 PCNSL 的常用化疗方案以大剂量的甲氨蝶呤为主^[12]。甲氨蝶呤可以通过人体的血脑屏障,并且对二氢叶酸还原酶起到抑制作用,有阻碍肿瘤细胞合成的作用,从而抑制肿瘤细胞的生长与繁殖,是一种在近年开发出的抗叶酸类抗肿瘤药物。有研究者利用大剂量的甲氨蝶呤与全脑放疗对 PCNSL 患者进行联合治疗,结果显示在患者年龄大于 70 岁的情况下,无进展生存期为 15 个月左右,而患者年龄小于或等于 70 岁,无进展生存期可以达到 35 个月^[13]。此结果说明,随着年龄的增长,大剂量的甲氨蝶呤和全脑放疗的治疗效果较差,而且不良反应较多。另有研究结果表明,全脑放疗与大剂量甲氨蝶呤联合应用下,患者的平均生存期超过 2 年,但是在治疗过程中发生不良反应和神经毒性反应的概率较高,如消化道与骨髓的抑制、肝损伤、认知功能障碍、痴呆等。所以,部分学者认为单纯利用大剂量的甲氨蝶呤对 PCNSL 患者进行化疗是不合适的。在最新的研究进展中,有研究者将利妥昔单抗克隆抗体加入到 PCNSL 患者的化疗过程中。利妥昔单抗是一种人-鼠嵌合单克隆抗体,具有抗 CD20 的作用,其作用效果为诱导 B 细胞凋亡,提高肿瘤细胞对化疗的敏感性,发挥抗 B 细胞淋巴瘤作用。有研究结果显示,使用囊内注射利妥昔单抗克隆抗体的方法对原发中枢神经系统淋巴瘤患者进行治疗,所有软脑膜受到侵袭的患者病情均得到了缓解;并且有研究表明,利用利妥昔单抗克隆抗体对 PCNSL 的治疗过程中并未出现严重不良反应,对患者造成的伤害显著小于化疗药物^[14]。

在本研究中,对照组患者使用了传统的大剂量甲氨蝶呤与全脑放疗联合的方法,而观察组患者在对照组治疗方案的基础上再加用利妥昔单抗克隆抗体,观察组患者治疗有效率显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组的治療有效率为 37.04%,与文献^[12]报道结果相比偏低,而观察组治疗有效率为 70.37%,又高于文献^[13]报道结果。利用利妥昔单抗克隆抗体实现靶向治疗,可以使人体血脑屏障的阻碍

作用减弱,虽然具体的机制尚不明确,但是从文献报道结果中看,其可在一定程度上增加中枢神经系统药物的治疗浓度,提高药物对肿瘤细胞的抑制作用,增强治疗效果。利妥昔单抗属于大蛋白质,有1 328个氨基酸,在早期的研究中认为该物质是不能突破血脑屏障的,从间接的研究结果表明,利妥昔单抗进入中枢神经系统的水平不超过 0.1%。但是在近年的国外研究指出,利妥昔单抗可以对血脑屏障产生一定的损伤效应,从而使化疗药物和利妥昔单抗自身更易达到病灶对肿瘤细胞进行杀伤。有临床研究表明,患者的利妥昔单抗水平在脑脊髓液中的水平可以达到 4%左右。本研究结果发现,两组患者大部分不良反应的差异均无统计学意义($P>0.05$),这说明了利妥昔单抗克隆抗体治疗的整体安全性,但是在呼吸道感染方面,观察组的不良反应发生率高于对照组。有报道指出,在长期利用利妥昔单抗进行治疗的情况下,可以导致患者免疫球蛋白水平下降,利妥昔单抗通过补体介导的抗体依赖的细胞毒性反应使 B 淋巴细胞溶解,导致患者体内前 B 淋巴细胞和成熟 B 淋巴细胞数量下降,抗体产生细胞水平也明显降低,抗原刺激后初始抗体的产生与特异性记忆抗体的产生均下降,而免疫球蛋白水平的降低可以导致患者感染的可能性上升^[15]。在本研究中使用利妥昔单抗的时间为 4 个月,尽管尚不能认为此为“长期”,但是免疫球蛋白水平的降低也是一个无法避免的情况,只是降低的幅度较低而已;而在人体的器官中,呼吸道因与外界接触,所以出现感染的概率最高。因此,在本研究中,观察组患者发生呼吸道感染的发生率高于对照组。由于观察组患者的治疗有效率高于对照组,而大部分不良反应发生率又没有差别,所以患者的生活质量得到了相应提高,这也使得患者治疗的积极性与依从性均出现了上升,其结果就是获得更好的远期治疗效果:观察组患者的 1 年生存率、3 年生存率、生存曲线均优于对照组。

综上所述,利用利妥昔单抗克隆抗体与大剂量甲氨蝶呤对 PCNSL 患者进行治疗,可以有效改善疗效,提高患者生活质量和生存率,值得在临床进行推广。

参考文献

[1] LI X W, HE X J, XU X Y, et al. The potential role of Ku80 in primary central nervous system lymphoma as a prognostic factor [J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2013, 17 (1):58-63.

[2] BIRNBAUM T, BOCHMANN K, VON B L, et al. Early

relapses in patients with primary CNS lymphoma treated with methotrexate-based chemotherapy without consolidating whole brain irradiation[J]. *J Neurooncol*, 2013, 112 (2):233-239.

[3] TAGUCHI S, HAMAMOTO Y, FUJII T, et al. Prognosis of primary central nervous system lymphoma treated with radiotherapy alone[J]. *Jpn J Radiol*, 2012, 30 (10): 806-810.

[4] 柳宝, 陈公琰, 替吉奥与多西他赛分别联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2013, 20(7):734-736.

[5] 姚威, 林羽赫, 吴鑫, 等. 乳腺癌化疗相关性恶心呕吐危险因素的临床研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(12):1911-1914.

[6] 陈宝师, 毕智勇, 张忠, 等. 靶向联合化疗治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤的研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2014, 13 (1):83-85.

[7] 郭韬, 梁传栋, 陈尧, 等. 放射治疗联合替莫唑胺治疗原发性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.

[8] 朱铁楠, 王书杰, 张薇, 等. 37 例原发中枢神经系统淋巴瘤患者的临床特征及预后分析[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(10):849-852.

[9] 周敏, 黄俊玲. HD-MTX 治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤毒副反应的观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19 (5):132-133.

[10] 王勇, 王秀华, 赵玉娥, 等. 培美曲塞治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤复发患者的疗效观察[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(1):46-49.

[11] DECKERT M, MONTESINOS-RONGEN M, BRUNN A, et al. Systems biology of primary CNS lymphoma: from genetic aberrations to modeling in mice[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 127(2):175-188.

[12] 李小优, 冯继锋. 原发性中枢神经系统淋巴瘤的诊断和治疗[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2013, 40(8):621-624.

[13] 江锦红, 方炳木, 徐叶惠, 等. 大剂量甲氨蝶呤加造血干细胞移植辅以利妥昔单抗鞘内注射治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤二例附文献复习[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34 (2):162-163.

[14] 许国发, 张连生, 李莉娟, 等. 利妥昔单抗对原发免疫性血小板减少症患者树突细胞功能的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(3):207-210.

[15] FUKUSHIMA N, MIZUTA T, TANAKA M, et al. Retrospective and prospective studies of hepatitis B virus reactivation in malignant lymphoma with occult HBV carrier[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(12):2013-2017.