

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.15.017

利妥昔单抗治疗新诊断原发性中枢神经系统淋巴瘤的系统回顾和荟萃分析

郭怀鹏¹, 秦炜炜¹, 郭欢绪¹, 范 丹¹, 张启科^{2△}

1. 中国人民解放军空军军医大学血液内科, 陕西西安 710083; 2. 甘肃省人民医院血液内科, 甘肃兰州 730013

摘要:目的 系统评价利妥昔单抗治疗新诊断原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)的疗效和安全性, 为新诊断 PCNSL 探索新的治疗方案。方法 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、OVID、Web of Science、CNKI、Wanfang 等电子数据库, 检索时限为从建库至 2021 年 8 月。收集利妥昔单抗对比其他疗法治疗新诊断 PCNSL 的随机对照试验。由两名研究者按照 Cochrane 手册推荐的系统评价方法, 分别进行资料提取、质量评价, 并交叉核对, 使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 6 项研究, 均为随机对照试验, 中文文献 5 篇, 英文文献 1 篇, 共 666 例新诊断 PCNSL 患者。Meta 分析结果显示, 利妥昔单抗组较非利妥昔单抗组治疗新诊断 PCNSL, 完全缓解率、部分缓解率、2 年生存率、3 年生存率均明显提高($P < 0.05$), 胃肠道反应、神经毒性、口腔炎发生率较低($P < 0.05$), 血液毒性发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 对于新诊断 PCNSL, 利妥昔单抗的加入可提高 PCNSL 患者的缓解率、生存率, 不良反应发生率较低, 值得临床推广。

关键词:原发性中枢神经系统淋巴瘤; CD20 单克隆抗体; 利妥昔单抗

中图法分类号: R739.4

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)15-2086-05

Systematic review and meta-analysis of rituximab in the treatment of primary central nervous system lymphoma

GUO Huai peng¹, QIN Weiwei¹, GUO Huanxu¹, FAN Dan¹, ZHANG Qi ke^{2△}

1. Department of Hematology, Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710083, China; 2. Department of Hematology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou, Gansu 730013, China

Abstract: Objective To systematically review the efficacy and safety of rituximab in the treatment of newly diagnosed primary central nervous system lymphoma (PCNSL), and explore a new treatment scheme for newly diagnosed PCNSL. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, OVID, Web of Science, CNKI, Wanfang and other electronic databases were searched by computer. The retrieval time limit was from the establishment of the database to August 2021. Randomized controlled trials of rituximab versus other therapies in the treatment of newly diagnosed PCNSL were collected. According to the systematic evaluation method recommended by Cochrane manual, two researchers conducted data extraction, quality evaluation, cross check, and meta-analysis using Revman 5.3 software. **Results** A total of 6 studies were included, and all of these were randomized controlled trials, including 5 literatures in Chinese and 1 literature in English, involving 666 patients with PCNSL. The results of meta-analysis showed that, compared with non rituximab group, the complete remission rate, partial remission rate, 2-year survival rate and 3-year survival rate of newly diagnosed PCNSL in rituximab group were significantly improved ($P < 0.05$), the incidence rates of gastrointestinal reaction, neurotoxicity and stomatitis were lower ($P < 0.05$), while there was no significant difference in the incidence rate hematotoxicity ($P > 0.05$). **Conclusion** For newly diagnosed PCNSL, the addition of rituximab could improve the remission rate and survival rate of PCNSL patients and the incidence rate of adverse reactions is relatively low, which is worthy of clinical promotion.

Key words: primary central nervous system lymphoma; monoclonal anti-CD20 antibody; rituximab

原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)是局限于脑、软脑膜、眼、脊髓、神经根的侵袭性非霍奇金淋巴瘤。PCNSL 最常见的类型为弥漫大 B 细胞淋巴瘤, T 细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤和伯

基特淋巴瘤等少见。PCNSL 恶性程度高、进展快, 不推荐手术切除, 对放疗化疗敏感, 远期疗效差, 大多数患者最终死于肿瘤进展。PCNSL 无标准的治疗方案, 以大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)为基础的化疗被认为

是新诊断 PCNSL 患者的标准诱导治疗方案。利妥昔单抗是一种以 CD20 细胞表面蛋白为靶点的嵌合性单克隆抗体,作用于 B 细胞表面抗原 CD20,用于系统性弥漫大 B 细胞淋巴瘤治疗。PCNSL 最常见的病理类型为弥漫大 B 细胞淋巴瘤,理论上利妥昔单抗在 PCNSL 治疗中也可发挥作用。笔者进行了系统地回顾和荟萃分析,以评价利妥昔单抗在新诊断 PCNSL 患者的疗效,以期为临床应用和研究提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、OVID、Web of Science、CNKI、Wanfang 等电子数据库。中文检索词为(“利妥昔单抗”或“美罗华”或“CD20 单克隆抗体”和“原发性中枢神经系统淋巴瘤”。英文检索词为(“rituximab”OR“monoclonalanti-CD20 antibody”OR“Mabthera”)AND (“primary central nervous system lymphoma, PCNSL”)。检索时限为建立数据库至 2021 年 8 月。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)研究对象:国内外公开发表的新诊断 PCNSL。(2)文献类型:临床随机对照试验。(3)干预措施:试验组采用利妥昔单抗组成的治疗方案,对照组采用非利妥昔单抗组成的治疗方案。

1.2.2 排除标准 (1)重复发表文献。(2)无法获得全文或研究数据不能利用。(3)个案、综述、回顾性分析等。

1.3 文献筛选及资料提取 由两名研究者独立筛选文献,提取数据并交叉核对,如有异议,由第 3 名研究者协助解决。提取内容包括:(1)纳入研究的基本信息(如作者、发表期刊、发表年份等);(2)纳入研究的干预措施(如治疗方案);(3)纳入研究的偏倚风险评价要素;(4)结局指标。

1.4 文献质量评价 由 2 名研究者独立评价纳入研究的偏倚风险,采用 Cochrane 手册所推荐的随机对照试验偏倚风险评价工具。

1.5 统计学处理 采用 RevMan 5.3 软件行 Meta 分析,二分类变量采用比值比(OR)为分析统计量,效应量采用 95%可信区间(95%CI)。研究结果间的异质性采用 χ^2 检验评价,通过 I^2 判定异质性大小,若 $I^2 < 50\%$,研究间无统计学异质性,采用固定效应模型 Meta 分析;若 $I^2 \geq 50\%$,各研究之间存在统计学异质性,则需进一步分析异质性来源,在排除临床异质性的影响后,采用随机效应模型 Meta 分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果 初检共获得相关文献 524 篇,经筛选,纳入 6 篇文献^[1-6]。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 文献特征 本 Meta 分析纳入 6 项研究,均为随机对照试验,中文文献 5 篇,英文文献 1 篇,共 666 例 PCNSL 患者。纳入研究基本信息见表 1。

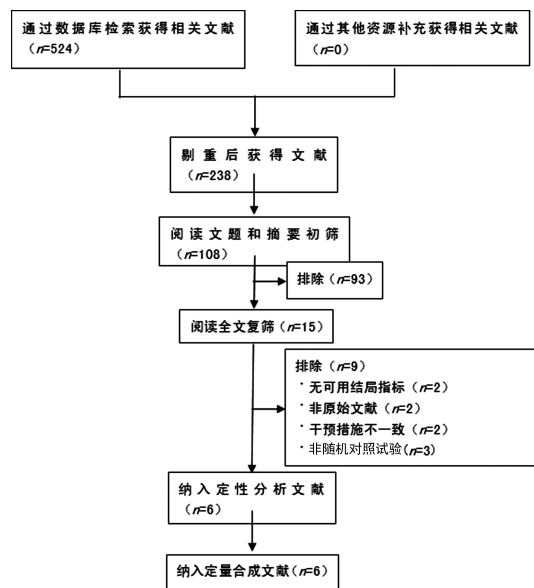


图 1 文献筛选流程及结果

2.3 利妥昔单抗治疗 PCNSL 疗效的 Meta 分析结果 6 项研究报告了完全缓解(CR),研究间无统计学异质性($I^2=0\%$),采用固定效应模型,结果显示利妥昔单抗组较非利妥昔单抗组治疗新诊断 PCNSL,CR 提高($OR=2.40, 95\%CI:1.67 \sim 3.45, P<0.001$)。4 项研究报告了部分缓解(PR),研究间无统计学异质性($I^2=0\%$),采用固定效应模型,结果显示利妥昔单抗组较非利妥昔单抗组治疗新诊断 PCNSL,PR 提高($OR=1.58, 95\%CI:1.09 \sim 2.31, P=0.020$)。2 项研究报告了 2 年生存率,研究间无统计学异质性($I^2=0\%$),采用固定效应模型,结果显示利妥昔单抗组较非利妥昔单抗组治疗新诊断 PCNSL,2 年生存率提高($OR=4.04, 95\%CI:1.70 \sim 9.57, P=0.002$)。2 项研究报告了 3 年生存率,研究间无统计学异质性($I^2=0\%$),采用固定效应模型,结果显示利妥昔单抗组较非利妥昔单抗组治疗新诊断 PCNSL,3 年生存率提高($OR=4.87, 95\%CI:2.07 \sim 11.45, P<0.001$)。见表 2。

2.4 利妥昔单抗治疗新诊断 PCNSL 安全性的 Meta 分析结果 2 项研究报告了血液毒性,研究间无统计学异质性($I^2=0\%$),采用固定效应模型,结果显示利妥昔单抗组较非利妥昔单抗组治疗 PCNSL,血液毒性发生率比较差异无统计学意义($OR=0.60, 95\%CI:0.28 \sim 1.27, P=0.180$)。4 项研究报告了胃肠道反应,研究间无统计学异质性($I^2=0\%$),采用固定效应模型,结果显示利妥昔单抗组较非利妥昔单抗组治疗 PCNSL,胃肠道反应发生率比较差异有统计学意义($OR=0.16, 95\%CI:0.10 \sim 0.27, P<0.001$)。3 项研究报告了神经毒性,研究间无统计学异质性($I^2=0\%$),采用固定效应模型,结果显示利妥昔单抗组较非利妥昔单抗组治疗新诊断 PCNSL,神经毒性发生率比较差异有统计学意义($OR=0.20, 95\%CI:$

0.07~0.55, $P=0.002$)。3 项研究报告了口腔炎,研究间无统计学异质性($I^2=0\%$),采用固定效应模型,结果显示利妥昔单抗组较非利妥昔单抗组治疗新诊

断 PCNSL,口腔炎发生率比较差异有统计学意义($OR=0.14, 95\%CI:0.07\sim0.31, P<0.001$)。见表 3。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	纳入患者(<i>n</i>) T/C*	年龄(岁) T/C	治疗方案		结果指标
			T	C	
罗伟等 ^[1]	29/29	51~79/53~78	MTX 3 g/m ² + 利妥昔单抗 375 mg/m ² 每 28 天 1 次,2~6 周期	MTX 3 g/m ² + WBRT(每次 1.8~2.0 Gy,5 次/周)每 28 天 1 次,2~6 周期	(1)(3)(4)(6)(8)
孙浩等 ^[2]	26/26	28~69/28~69	MTX 3 g/m ² + 利妥昔单抗 375 mg/m ² + Ara-C 0.5~1.0 g/m ² 每 21 天 1 次,2 周期+鞘注	MTX 3 g/m ² + WBRT(每次 1.8~2.0 Gy,总剂量 40~45 Gy) + 3DCRT(每次 4 Gy,总剂量 8~16 Gy)每 28 天 1 次,2 周期	(1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)(8)
单欣 ^[3]	60/60	27~68/25~67	MTX 3 g/m ² + 利妥昔单抗 375 mg/m ² 每 28 天 1 次,4~6 周期	MTX 3 g/m ² + WBRT(每次 1.8~2.0 Gy,5 次/周)每 28 天 1 次,4~6 周期	(1)(6)(7)
李俊 ^[4]	29/29	27~70/27~70	MTX 3 g/m ² + 利妥昔单抗 375 mg/m ² + Ara-C 0.5~1.0 g/m ² 每 21 天 1 次,2 周期+鞘注	MTX 3 g/m ² + WBRT(每次 1.8~2.0 Gy,总剂量 40~45 Gy) + 3DCRT(每次 4 Gy,总剂量 8~16 Gy)每 28 天 1 次,2 周期	(1)(2)(5)(6)(7)(8)
FERRERI 等 ^[5] B 组	69/75	55~63/50~64	利妥昔单抗 375 mg/m ² (利妥昔单抗于 MTX 提前 5 d 开始使用)+ MTX 3~5 g/m ² (第 1 天)+ Ara-C 2 g/m ² 2 次/天(第 1~2 天)每 28 天 1 次,4 周期	MTX 3~5 g/m ² (第 1 天)+ Ara-C 2 g/m ² 2 次/天(第 1~2 天)每 21 天 1 次,4 周期	(1)(2)
FERRERI 等 ^[5] A 组	75/75	55~62/50~64	利妥昔单抗 375 mg/m ² d-5-0 + MTX 3~5 g/m ² (第 1 天)+ Ara-C 2 g/m ² 2 次/天(第 1~2 天)+噻替哌 30 mg/m ² 每 28 天 1 次,4 周期	MTX 3~5 g/m ² (第 1 天)+ Ara-C 2 g/m ² 2 次/天(第 1~2 天)每 21 天 1 次,4 周期	(1)(2)
刘登辉等 ^[6]	42/42	30~73/32~75	MTX 3 g/m ² + 利妥昔单抗 375 mg/m ² 每 28 天 1 次,4 周期	MTX 3 g/m ² 每 28 天 1 次,4 周期	(1)(2)

注:WBRT 为全脑放疗;T 为试验组;C 为对照组;Ara-C 为阿糖胞苷;3DCRT 为三维适形放射治疗;(1)为 CR;(2)为 PR;(3)为 2 年生存率;(4)为 3 年生存率;(5)为血液毒性;(6)为胃肠道反应;(7)为神经毒性;(8)为口腔炎。

表 2 利妥昔单抗治疗 PCNSL 疗效的 Meta 分析结果

结局指标	纳入研究 (<i>n</i>)	异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果	
		<i>P</i>	<i>I</i> ²		效应量(95% <i>CI</i>)	<i>OR</i>
CR	6	<0.001	0%	固定	1.67~3.45	2.40
PR	4	0.020	0%	固定	1.09~2.31	1.58
2 年生存率	2	0.002	0%	固定	1.70~9.57	4.04
3 年生存率	2	<0.001	0%	固定	2.07~11.45	4.87

表 3 利妥昔单抗治疗 PCNSL 安全性的 Meta 分析结果

结局指标	纳入研究 (<i>n</i>)	异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果	
		<i>P</i>	<i>I</i> ²		效应量(95% <i>CI</i>)	<i>OR</i>
血液毒性	2	0.180	0%	固定	0.28~1.27	0.60
胃肠道反应	4	<0.001	0%	固定	0.10~0.27	0.16
神经毒性	3	0.002	0%	固定	0.07~0.55	0.20
口腔炎	3	<0.001	0%	固定	0.07~0.31	0.14

3 讨 论

PCNSL 是一种局限于脑、软脑膜、眼、脊髓、神经根的侵袭性非霍奇金淋巴瘤。患者常因头痛、恶心呕吐、意识行为改变、抽搐等症状就诊,病程多为数月。增强脑磁共振成像(MRI)是 PCNSL 诊断和评估的理想影像学检查。脑部病灶立体定向活检术是推荐的检查方法^[7]。脑脊液(CSF)细胞学和流式细胞术(FCM)可用于无法活检或软脑膜受累的患者,但灵敏度较低^[8]。新诊断 PCNSL 患者 CSF 细胞学阳性约占 7.1%,CSF 细胞学联合 FCM 可以提高诊断准确率^[9-10]。聚合酶链反应(PCR)免疫球蛋白重链(IgH)基因重排可提高诊断率^[11]。约 20% 的 PCNSL 患者有眼内受累,可类似慢性葡萄膜炎^[12],建议此类患者行裂隙灯检查和眼底镜检查,如有必要,行玻璃体活检。玻璃体活检应与视网膜下抽吸或脉络膜活检相结合,特别是对于有视网膜下沉积物的患者^[13]。活检前应避免使用糖皮质激素,以防影响诊断。如果活检术前已使用糖皮质激素,但仍存在强化病灶,则应在紧急活检术前停止使用糖皮质激素。如果怀疑 PCNSL 病灶在使用激素治疗后消失,应在停止使用激素 2~4 周后重新行 MRI 检查。随后进行密切的临床随访和连续的影像学检查,并在病灶再生时行活检术。

国际结外淋巴瘤研究组(IELSG)确认 5 个变量作为预后不良的独立预测因素:年龄>60 岁,ECOG>1 分、CSF 蛋白水平升高、血清乳酸脱氢酶(LDH)水平升高和颅内深部病变(侧脑室旁、基底节、脑干、小脑等),各变量为 1 分值,将该预后评分模型分为低风险组(0~1 分)、中风险组(2~3 分)、高风险组(4~5 分),患者 2 年总生存期(OS)分别为 80%、48% 和 15%^[14]。

PCNSL 一经确诊应尽早治疗。但除非危及生命,手术切除病灶不作为常规推荐。WBRT 治疗曾是 PCNSL 的标准治疗,但多数患者复发迅速,且有严重的神经毒性,现已不作为一线治疗选择。目前,WBRT 可用于诱导化疗后的巩固治疗,也可用于化疗禁忌、难治或复发患者的挽救治疗^[15-16]。

以 HD-MTX 为基础的联合化疗被认为是新诊断 PCNSL 的标准治疗方案,可以联合的药物包括利妥昔单抗、阿糖胞苷、丙卡巴肼、替莫唑胺(TMZ)、长春新碱等。MTX 对中枢神经系统的渗透受输注总剂量和速率的影响。尽管最佳剂量尚未确定,但大多数研究使用 3~8 g/m² 的剂量^[6]。MTX 应以至少 3 g/m² 的剂量快速输注(2~4 h),以达到治疗性的 CSF 药物浓度最大化,治疗间隔为 10~21 d,推荐 4~8 个疗程的 HD-MTX 为基础的治疗^[7]。时杰等^[17]报道,以“中剂量(MD)-AraC+HD-MTX”方案化疗后,可达 44% 的 CR 率。TMZ 是咪唑并四嗪类烷化剂,通过消耗 DNA 修复蛋白酶,导致甲基化、干扰 DNA 复制。TMZ 口服生物利用度高、能迅速通过血脑屏障,且不

良反应较轻。RENI 等^[18]研究报道,TMZ 单药用于利妥昔单抗化疗后复发的 PCNSL 治疗,其治疗有效率为 26%。噻替哌具有良好的中枢神经系统生物利用度,成为中枢神经系统肿瘤的一种辅助用药。本研究结果显示,纳入 FERRERI 等^[5]A 组研究,试验组研究方案为“利妥昔单抗+Ara-C+MTX+噻替哌”,CR 率为 49.3%,高于其他研究组。

诱导治疗后获得 CR 或未确认的完全缓解(CRu)者,可通过自体造血干细胞移植术(ASCT)、WBRT 等方式巩固治疗。因血脑屏障的存在,白消安、阿糖胞苷、马法兰、依托泊苷等对移植患者的预处理方案并不理想,目前,含噻替哌的预处理方案已经成为 PCNSL 患者 ASCT 的标准方案。SCHROERS 等^[8]研究结果显示,PRECIS 试验的中期结果,WBRT 作为巩固治疗的 2 年无进展生存时间(PFS)为 63.2% (95%CI:49.5~80.5),而 ASCT 的 2 年 PFS 为 86.8% (95%CI:76.6~98.3),2 年 OS 无差别。

B 细胞受体(BCR)是一种位于 B 细胞表面的跨膜受体,它在 B 细胞发育和适应性免疫反应中起着关键作用。布鲁顿型酪氨酸激酶(BTK)是一类非受体酪氨酸激酶,是 B 细胞肿瘤增殖过程中的关键因子。BTK 抑制剂可通过抑制 BTK 活化、阻断 B 细胞肿瘤的一系列恶性转化实现抗肿瘤作用,其已被广泛应用于惰性 B 细胞恶性肿瘤的治疗中。GROMMES 等^[19]研究报告了一项剂量递增的一期试验,13 例复发/难治性中枢神经系统淋巴瘤患者用单一药物依鲁替尼治疗,其中有 10 例(77%)出现了临床缓解,包括 5 例 CR(39%),平均 PFS 和 OS 分别为 4.6、15.0 个月。

本 Meta 分析研究了利妥昔单抗在新诊断 PCNSL 患者中的应用,共纳入 6 项研究,均为随机对照试验,中文文献 5 篇,英文文献 1 篇(分为 A、B 组),共 666 例新诊断 PCNSL 患者。其中罗伟等^[1]、孙浩等^[2]、单欣^[3]、李俊^[4]研究对照组均包含 WBRT 治疗。本 Meta 分析结果显示,利妥昔单抗组较非利妥昔单抗组治疗新诊断 PCNSL,CR、PR、2 年生存率、3 年生存率均明显提高,胃肠道反应、神经毒性、口腔炎发生率更低,血液毒性发生率无明显差异。

对于新诊断 PCNSL,利妥昔单抗的加入可提高 PCNSL 患者的缓解率、生存率,不良反应发生率较低;多药联合应用,可提高缓解率、总生存率等;诱导治疗后获得 CR 或 CRu,可通过 ASCT、WBRT 等方式巩固治疗。

参考文献

- [1] 罗伟,冀林华,耿惠,等.利妥昔单抗联合加甲氨蝶呤对原发中枢神经系统淋巴瘤的临床治疗效果分析[J].中国实验血液学杂志,2016,24(2):444-447.
- [2] 孙浩,刘海龙,严家芹.利妥昔单抗联合化疗方案治疗原

发性中枢神经系统淋巴瘤疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(9): 914-916.

[3] 单欣. 大剂量甲氨喋呤与利妥昔单抗联合治疗 PCNSL 患者的临床疗效[J]. 黑龙江医药, 2019, 48(6): 1364-1366.

[4] 李俊. 利妥昔单抗联合化疗方案治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤临床疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(23): 3823-3824.

[5] FERRERI A J, 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): e217-227.

[6] 刘登辉, 孙莹, 邱立丹, 等. 利妥昔单抗联合大剂量甲氨喋呤在原发性中枢神经系统淋巴瘤患者中的应用效果[J]. 癌症进展, 2021, 19(1): 65-67.

[7] ABREY L E, BATCHELOR T T, FERRERI A J, 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.

[8] SCHROERS R, BARANISKIN A, HEUTE C, et al. Diagnosis of leptomeningeal disease in diffuse large B-cell lymphomas of the central nervous system by flow cytometry and cytopathology[J]. Eur J Haematol, 2010, 85(6): 520-528.

[9] MORELL A A, SHAH A H, CAVALLO C, et al. Diagnosis of primary central nervous system lymphoma: a systematic review of the utility of CSF screening and the role of early brain biopsy[J]. Neurooncol Pract, 2019, 6(6): 415-423.

[10] KORIYAMA S, NITTA M, SHIOYAMA T, et al. Intraoperative flow cytometry enables the differentiation of primary central nervous system lymphoma from Glioblastoma[J]. World Neurosurg, 2018, 112: e261-e268.

[11] LANGERAK A W, GROENEN P J, BRÜGGEMANN M, et al. EuroClonality/BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of Ig/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations[J]. Leukemia, 2012, 26(10): 2159-2171.

[12] CHAN C C, SEN H N. Current concepts in diagnosing and managing primary vitreoretinal (intraocular) lymphoma[J]. Discov Med, 2013, 15(81): 93-100.

[13] COUPLAND S E, HEIMANN H, BECHRAKIS N E. Primary intraocular lymphoma: a review of the clinical, histopathological and molecular biological features[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2004, 242(11): 901-13.

[14] MOHILE N A, DEANGELIS L M, ABREY L E. The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma[J]. Neuro Oncol, 2008, 10(2): 223-228.

[15] BATCHELOR T T. Primary central nervous system lymphoma: a curable disease[J]. Hematol Oncol, 2019, 37(S1): 15-18.

[16] HOTTINGER A F, DEANGELIS L M, YAHALOM J, et al. Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma[J]. Neurology, 2007, 69(11): 1178-1182.

[17] 时杰, 代荣钦, 臧玉柱, 等. 中剂量阿糖胞苷联合甲氨喋呤方案治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤的临床观察[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(5): 848.

[18] 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.

[19] GROMMES C, YOUNES A. Ibrutinib in PCNSL: the curious cases of clinical responses and aspergillosis[J]. Cancer Cell, 2017, 31(6): 731-733.

(收稿日期: 2021-11-19 修回日期: 2022-03-25)

(上接第 2085 页)

[11] LEON E, ZOU Y S, MILUNSKY J M. Mosaic down syndrome in a patient with low-level mosaicism detected by microarray[J]. Am J Med Genet A, 2010, 152(12): 3154-3156.

[12] 汪菁, 徐晶晶, 陈玲, 等. CNV-seq 在高龄孕妇产前诊断中的应用[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(10): 1659-1662.

[13] 曾书红, 江橘颖, 王元白, 等. SNP array 技术与染色体核型分析在高危孕妇产前诊断的应用[J]. 国际生殖健康计划生育杂志, 2019, 38(6): 445-449.

[14] 吴远桥, 蒋群芳, 金克勤. 孕中期产前新生儿出生缺陷筛查的效果评价[J]. 浙江预防医学, 2016, 28(1): 79-81.

[15] 杨岚, 赵丽, 江静颖, 等. 孕中期血清学筛查在产前诊断及妊娠结局预测中的应用[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(7): 1059-1062.

[16] 王莉芬, 张建宏. 32 097 例孕中期血清学筛查胎儿先天异常结果分析[J]. 中国优生与遗传, 2016, 24(11): 46-48.

[17] 叶盛, 张华. 中孕期产前血清学筛查在产前诊断及指导妊娠结局中的应用效果观察[J]. 中国实用医药, 2020, 15(14): 68-70.

[18] 陈益明, 褚雪莲, 卢莎, 等. 早孕期母血清 PAPP-A 联合中孕期二连产前筛查唐氏综合征和开放性神经管缺陷效率[J]. 中国公共卫生, 2018, 34(7): 33-36.

(收稿日期: 2021-11-19 修回日期: 2022-03-21)