

# 新药在原发中枢神经系统淋巴瘤诱导和维持治疗的诊疗体会\*

周沙<sup>1</sup> 曾榘璟<sup>1</sup> 刘红云<sup>1</sup> 向茜茜<sup>1</sup> 李佳丽<sup>1</sup> 李甫<sup>1</sup> 饶军<sup>1</sup> 董松<sup>1</sup>  
蔺诗佳<sup>1</sup> 王向军<sup>2</sup> 张曦<sup>1</sup> 高力<sup>1</sup>

**[摘要]** 原发中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)是一种罕见的结外非霍奇金淋巴瘤,其发病率低、恶性程度高、预后差,目前仍无标准治疗方案。早期的手术治疗并没有改善患者预后,联合化疗一定程度提高了疗效但血液学毒性较大,自体造血干细胞移植巩固治疗可进一步提高疗效。近年来随着对 PCNSL 分子生物信息学的研究进展,新型靶向药物在 PCNSL 应用中显示出了良好的前景。本文介绍了我中心接受新型靶向药物治疗的 5 例 PCNSL 的诊治经过,并对新药在 PCNSL 中的应用进行综述。

**[关键词]** 原发中枢神经系统淋巴瘤;新药

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2022.09.015

**[中图分类号]** R733.4 **[文献标志码]** B

## Experience in induction and maintenance treatment of new drugs in primary central nervous system lymphoma

ZHOU Sha<sup>1</sup> ZENG Yunjing<sup>1</sup> LIU Hongyun<sup>1</sup> XIANG Xixi<sup>1</sup> LI Jiali<sup>1</sup> LI Fu<sup>1</sup>  
RAO Jun<sup>1</sup> DONG Song<sup>1</sup> LIN Shijia<sup>1</sup> WANG Xiangjun<sup>2</sup> ZHANG Xi<sup>1</sup> GAO Li<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Hematology Medical Center, Second Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing, 400037, China; <sup>2</sup>Department of Stomatology, Army Hospital of 948)

Corresponding author: GAO Li, E-mail: 1575423600@qq.com

**Summary** Primary central nervous system lymphoma(PCNSL) is a rare extranodal non-Hodgkin lymphoma with low incidence, high malignancy, and poor prognosis. Currently, there is no standard treatment. Early surgical treatment did not improve its prognosis, combined chemotherapy improved its efficacy to a certain extent, but had high hematological toxicity. Consolidation therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation could further improve its efficacy. In recent years, with the progress of molecular bioinformatics research on PCNSL, the application of new targeted drugs in PCNSL has shown a good prospect. This article introduces the diagnosis and treatment of 5 cases of PCNSL treated with new targeted drugs in our center, and reviews the application of new drugs in PCNSL.

**Key words** primary central nervous system lymphoma; new drug

原发中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)是指原发于脑、脊髓、眼或软脑膜且无系统累及证据的侵袭性非霍奇金淋巴瘤,常发病于 50~70 岁,病理类型以弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)为主,约占 90%。PCNSL 的临床表现主要取决于病灶部位,缺乏特异性,60% 的患者有认知障碍、运动障碍或全身症状,30% 的患者有

视觉异常,20% 的患者有癫痫<sup>[1-2]</sup>。颅骨切开术/立体定向脑活检取病理是诊断 PCNSL 的金标准。增强 MRI 是首选的影像学检查,也是随访的金标准, MRI 上最常受累的部位有脑室周围脑白质、基底节和胼胝体,小脑、脑干和脊髓受累较少。70% 的患者为单一病灶,多发病灶多发生在免疫功能低下的患者中<sup>[3]</sup>。PET/CT 可用于排除中枢以外系统是否受累。PCNSL 的发病率低,约占所有颅内肿瘤的 1%~6%,占结外淋巴瘤的 4%~6%,近 10 年发病率逐渐上升<sup>[1]</sup>。PCNSL 的预后差,目前国际上通用的 PCNSL 危险度分层有 IELSG 五项评分法和 MSKCC 三项评分法, IELSG 五项评分低危组 2 年总生存(OS)率约 80%,中危组 2 年 OS 率约 48%,高危组 2 年 OS 率约 15%<sup>[4]</sup>, MSKCC

\*基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目重点项目(No: 2022ZDXM025);重庆市技术创新与应用示范(社会民生类)一般项目(No: cstc2018jsex-msybX0045)

<sup>1</sup>陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心(重庆, 400037)

<sup>2</sup>陆军第九四八医院口腔科

通信作者:高力, E-mail: 1575423600@qq.com

三项评分法低危、中危、高危组的中位 OS 分别约 8.5 年、3.2 年及 1.1 年<sup>[5]</sup>。

由于 PCNSL 发病率低、预后差,目前仍无标准治疗方案,近年来随着对 PCNSL 分子生物信息学的研究,新型靶向药物在 PCNSL 中逐渐被应用。本文就我中心 5 例接受新药治疗的 PCNSL 患者的临床效果进行初步探讨。

## 1 病例资料

病例 1,男,49 岁,2017 年 12 月出现行走不稳伴记忆力减退,头颅 MRI 示左侧额颞叶占位,行脑肿瘤切除术,术后病理:DLBCL, GCB 型, Ki-67 80%, MYC(-)、BCL-2(+)、BCL-6(+), FISH: 未检测。治疗行 MTX+CTOD 方案(环磷酰胺 0.6 g d1~2,多柔比星脂质体 20 mg d1、40 mg d2,长春地辛 4 mg d1,地塞米松 20 mg d1~5,甲氨蝶呤 3.5 g/m<sup>2</sup> d3,28 d 为 1 个周期)与 MTX+Ara-C 方案(阿糖胞苷 1 g/m<sup>2</sup> q12 h d1~2,甲氨蝶呤 3.5 g/m<sup>2</sup> d3,28 d 为 1 个周期)交替,4 个周期后疗效评估为完全缓解(CR),随后行自体造血干细胞移植(ASCT),预处理方案为 CEAC+克拉屈滨方案(司莫司汀 200 mg/m<sup>2</sup> d1,依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup> d2~5,阿糖胞苷 1 g/m<sup>2</sup> d2~5,环磷酰胺 1 g/m<sup>2</sup> d2~5)。移植后 3 个月患者血常规稳定后开始口服来那度胺 25 mg 21 d/28 d 维持治疗 2 年,现患者已无病生存近 4 年,生活质量良好。

病例 2,男,32 岁,2018 年 8 月出现头晕黑蒙,头颅 MRI 示左侧颞叶团块异常信号影,行“幕上深部肿瘤切除术”,术后病理:DLBCL, non-GCB 型, Ki-67 70%~80%, MYC(+), BCL-2(+), BCL-6(+), FISH: BCL-6(+), MYC(-), BCL-2(-)。治疗行 MTX+RDD 方案(利妥昔单抗 375 mg d0,甲氨蝶呤 3.5 g/m<sup>2</sup> d1,多柔比星脂质体 20 mg d2~4,地塞米松 20 mg d2~6,28 d 为 1 个周期)与 MTX+Ara-C 方案(阿糖胞苷 1 g/m<sup>2</sup> q12 h d1~2,甲氨蝶呤 3.5 g/m<sup>2</sup> d3,28 d 为 1 个周期)交替,4 个周期后疗效评估为 CR,患者自体外周血干细胞采集失败,再次行 4 个疗程上述方案化疗后开始口服来那度胺 25 mg 21 d/28 d 维持治疗 2 年,现患者已无病生存 3 年余,生活质量良好。

病例 3,男,62 岁,2019 年 10 月出现言语不清伴右侧上肢无力,头颅 MRI 示左侧颞叶病变,淋巴瘤可能?行“左脑肿瘤切除术”,术后病理:DLBCL, non-GCB 型, Ki-67 80%(+), MYC(-), BCL-2(+), BCL-6(+), FISH: 未检测。治疗行 R+MTX 方案(利妥昔单抗 375 mg d0,甲氨蝶呤 3.5 g/m<sup>2</sup> d1,28 d 为 1 个周期),4 个周期后疗效评估为 CR,患者自体外周血干细胞采集失败,后续 4 个疗程化疗在原化疗方案中加入替莫唑胺以提高疗效。末次化疗结束评估疾病持续 CR。为防止

疾病复发,予以 BTK 抑制剂奥布替尼 150 mg/d 维持治疗,用药 3 个月后疾病持续 CR。6 个月后复发,予以二线治疗 PD-1 抑制剂 200 mg+来那度胺 20 mg 再诱导治疗 2 个疗程后疾病未控制死亡。

病例 4,男,52 岁,2021 年 2 月出现头痛伴左侧肢体乏力,头颅 MRI 示左侧额叶占位,行“左侧额叶肿瘤切除术”,术后病理:DLBCL, non-GCB 型, Ki-67 90%, MYC(+)(15%), BCL-2(+), BCL-6(+), FISH: 未检测。治疗行 R+MTX+奥布替尼案(利妥昔单抗 375 mg d0,甲氨蝶呤 3.5 g/m<sup>2</sup> d1,奥布替尼 150 mg 持续口服,28 d 为 1 个周期),4 个周期后疗效评估为 CR,随后行 ASCT,预处理方案为司莫司汀 200 mg d1+塞替派 10 mg/kg d2~3+依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup> d4~5。移植后 3 个月开始继续口服奥布替尼 150 mg,拟维持治疗 2 年。

病例 5,女,43 岁,2021 年 5 月出现头痛,头颅 MRI 示胼胝体膝部、双侧额叶皮层下、左侧基底节区、左侧脑室旁、左侧顶叶皮层下异常信号影,行“左侧额叶占位性病变切除术”,术后病理:DLBCL, non-GCB 型, Ki-67 80%, MYC 未测, BCL-2(-), BCL-6(-), FISH: 未检测。治疗行 R+MTX+奥布替尼方案(利妥昔单抗 375 mg d0,甲氨蝶呤 3.5 g/m<sup>2</sup> d1,奥布替尼 150 mg 持续口服,28 d 为 1 个周期),4 个周期后疗效评估为 CR,后续拟行 ASCT,移植后 3 个月开始继续口服奥布替尼 150 mg 维持治疗 2 年。

## 2 讨论

### 2.1 PCNSL 患者的传统治疗方案

2.1.1 诱导治疗 PCNSL 的治疗经历了早期的手术治疗、放疗、化疗及后续的 ASCT。早期的手术治疗并没有改善 PCNSL 的 OS 及无进展生存(PFS),目前一致认为外科手术仅限于 PCNSL 患者的活检或紧急减压。全颅脑放疗(whole brain radiation, WBRT)一定程度上改善了 PCNSL 的预后,中位生存期 11.6 个月,1 年 OS 率为 48%,但有报道复发率高达 61%<sup>[6]</sup>,目前 WBRT 多用于诱导化疗后的巩固治疗。90 年代开始以大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX, >3.5 g/m<sup>2</sup>)为基础的化疗是目前使用最多的化疗方案,HD-MTX 单药疗效欠佳,平均生存期仍小于 2 年。HD-MTX 为基础的联合化疗是目前 PCNSL 的一线治疗选择,可以和阿糖胞苷、替莫唑胺、塞替派等联合化疗<sup>[1]</sup>。CD20 靶向药物利妥昔单抗在 DLBCL 中明显提高了疗效,但由于血脑屏障的作用,其在 PCNSL 中的使用是否获益目前仍有争议,有 meta 分析显示含利妥昔单抗的化疗在 CR、5 年 OS 及 5 年 PFS 上均无明显差异<sup>[7]</sup>,但近期的一篇综述显示含利妥昔单抗的化疗方案部分研究提高了 CR,部分研究

提高了 PFS,部分研究提高了 OS,但也有研究表明无明显差异<sup>[8]</sup>。本文中病例 1、2 采用 HD-MTX 联合其他化疗药物的诱导治疗,病例 3 采用 R+HD-MTX 单药诱导治疗,病例 4、5 采用 R+HD-MTX+奥布替尼诱导治疗,4 个疗程后均获得 CR,但病例 3 在治疗结束后 6 个月内复发,可能提示 HD-MTX 单药诱导在远期疗效上欠佳,与上述文献综述相符。

**2.1.2 巩固治疗** 虽然联合化疗一定程度上提高了疗效,但 PCNSL 的平均生存期仍小于 2 年,5 年 OS 率为 22%~40%,约 25% 的患者复发。诱导化疗后的巩固治疗可进一步提高近期及远期生存, WBRT 及 ASCT 是目前主要的巩固治疗方式,但哪种更获益目前尚无定论。一项来自国际淋巴瘤协助组(IELSG-32)的 2 期临床研究比较了 WBRT 或 ASCT 作为 PCNSL 巩固治疗的效果,分别入组 59 例患者,2 组 2 年 PFS 率分别为 80% 和 69% ( $P=0.17$ ),2 组在非血液学毒性方面无明显差异,但 ASCT 组血液学毒性更明显,2 例患者死于感染<sup>[9]</sup>。另一项来自法国 23 个中心的意向性分析,分别纳入 38 例 PCNSL 患者, WBRT 或 ASCT 巩固治疗的 2 年 PFS 率分别为 63% (49%~81%)、87% (77%~98%),2 组治疗相关死亡分别为 1 例、5 例,但 WBCR 组观察到认知障碍,治疗后无改善,认为 ASCT 巩固治疗可能优于 WBRT<sup>[10]</sup>。本文中病例 1、4 行 ASCT 巩固治疗,移植过程顺利,移植后予以来那度胺/奥布替尼维持治疗,现均生存良好。病例 2、3 因干细胞采集失败未行 ASCT,予以 4 个疗程 HD-MTX 为基础方案巩固治疗后予以来那度胺/奥布替尼维持治疗,病例 2 现生存良好,病例 3 在 6 个月内复发。虽然为小样本数据,我们认为 ASCT 巩固治疗可以进一步提高 PCNSL 的长期预后,对于不能行 ASCT 的患者维持治疗也可能会获得长期生存获益。

## 2.2 新药在 PCNSL 中的应用进展

**2.2.1 BTK 抑制剂** 2017 年 Grommes 等<sup>[11]</sup> 的一项 I 期临床研究探讨了伊布替尼 560~840 mg 单药在复发/难治原发或继发中枢神经系统淋巴瘤(r/r PCNSL/SCNSL)中的疗效,13 例患者中 12 例可评估疗效,1 例治疗 14 天后自行停止,10 例达临床缓解,客观缓解率(ORR)为 77%,未观察到剂量限制性毒性。2019 年 Grommes 等<sup>[12]</sup> 报道的 Ib 期临床研究探讨了伊布替尼 560~840 mg 联合 HD-MTX(3.5 g/m<sup>2</sup>,1 次/2 周,8 次)+联合利妥昔单抗(500 mg/m<sup>2</sup>,1 次/2 周,8 次)的方案治疗 15 例 r/r PCNSL/SCNSL(其中 9 例 r/r PCNSL,6 例 r/r SCNSL),中位随访 19.7 个月,12 例达临床缓解,ORR 为 80%,中位 PFS 为 9.2 个月,中位 OS 未达到,1 年 OS 率为 71.1%,未观察到≥3 级

不良反应,也未观察到剂量限制性毒性,其中 9 例 r/r PCNSL 患者中 8 例达临床缓解,ORR 为 89%,中位 PFS 未达到。2020 年一项 I/II 期临床研究探讨了 r/r PCNSL 接受 tirabrutinib 320 mg(20 例)、480 mg(7 例)、480 mg+禁食(17 例)的疗效<sup>[13]</sup>,ORR 为 64%,3 组分别为 60%、100%、53%;中位 PFS 为 2.9 个月,3 组分别为 2.1、11.1 和 5.8 个月;中位 OS 未达到;未观察到剂量限制性毒性,最大耐受剂量未达到 480 mg,这个研究也让 tirabrutinib 成为第一个被批准用于 r/r PCNSL 的 BTK 抑制剂。一项依布替尼联合 MTX 诱导治疗 11 例初诊 PCNSL 的真实研究中,9 例患者诱导治疗结束后接受依布替尼维持治疗,ORR 为 82% (9/11),中位 PFS 为 7.4 个月,中位 OS 未达到<sup>[14]</sup>。奥布替尼是二代 BTK 抑制剂,相较于伊布替尼,奥布替尼 150 mg 剂量下的脑脊液浓度显著高于伊布替尼 560、700 和 840 mg(脑脊液浓度分别为 20.10 vs 1.40 vs 1.98 vs 1.33 ng/mL)<sup>[15-16]</sup>,奥布替尼在 PCNSL 中或许更加获益。在用量上依布替尼 560 mg/d、tirabrutinib 480 mg/d、奥布替尼 150 mg/d,上述的研究中尚未观察到 BTK 抑制剂明显的不良反应,但血液学毒性、感染及潜在的心脏毒性是用药过程中需要监测的。

**2.2.2 PI3K/mTOR 通路抑制剂** Grommes 等<sup>[17]</sup>报道了 buparlisib(布帕尼西)治疗 r/r PCNSL 和 SCNSL 的 I/II 期临床研究结果。2 例 PCNSL、2 例 SCNSL 患者接受了 buparlisib 100 mg/d 单药治疗,只有 1 例达 PR,但 8 周后出现精神症状并停药,其余 3 例患者在开始试验药物治疗后的中位时间 37 天疾病进展。观察到 2 种 4 级毒性(淋巴细胞减少症和中性粒细胞减少症),均在停药后消退。最常见的毒性是高血糖、血小板减少和淋巴细胞减少。监测脑脊液中 buparlisib 显示低于其体外诱导淋巴瘤细胞死亡浓度。由于有限的临床反应,该试验提前结束。Korfel 等<sup>[18]</sup>报道了 37 例中位年龄 70 岁的 r/r PCNSL 患者接受 PI3K/mTOR 通路抑制剂替西罗莫司单药 25 mg/周(6 例)、75 mg/周(31 例),5 例(13.5%)达 CR,ORR 达 54%,但中位 PFS 仅 2.1 个月,中位 OS 为 3.7 个月。最常见的 3 级以上不良反应为高血糖(29.7%)、血小板减少(21.6%)、感染(19.0%)和贫血(10.8%)。替西罗莫司 75 mg/周对 r/r PCNSL 是有活性的,但反应通常是短暂的。

**2.2.3 免疫调节剂** Ghesquieres 等<sup>[19]</sup>的一项 II 期临床研究探讨利妥昔单抗+来那度胺(诱导治疗:20 mg/d,d1~21/28 d 在第 1 个周期、25 mg/d 后续 7 个周期;维持治疗:来那度胺单药 10 mg/d,d1~21/28 d,共 12 个周期)治疗 r/r PCNSL 或复发/难治视网膜淋巴瘤(r/r PVRL),共入组 50 例

患者,45例(PCNSL 34例、PVRL 11例)可评估治疗反应,诱导治疗结束后 ORR 为 35.6%,中位随访时间 19.2个月,中位 PFS、OS 分别为 7.8个月、17.7个月,未观察到相关毒性。Tun 等<sup>[20]</sup> I 期临床研究评估了泊马度胺+地塞米松治疗 r/r PCNSL 和 PVRL 的疗效,泊马度胺剂量递增(3、5、7 或 10 mg)21/28 d、地塞米松 40 mg/周,2 个疗程后泊马度胺单药口服直至疾病进展、不能耐受或出组。共入组 29 例患者,25 例患者可评估反应,泊马度胺最大耐受剂量为 5 mg,ORR 为 48%,最大耐受剂量组 ORR 为 50%。整体中位 PFS 为 5.3 个月,有治疗反应者中位 PFS 为 9 个月。一项 I 期临床研究探讨了 r/r PCNSL 使用来那度胺维持治疗的疗效及剂量探讨,结果显示 2~5 次 CR 后来那度胺维持治疗患者的缓解持续时间显著长于首次缓解后未维持治疗者( $P = 0.008$ )。来那度胺在 15 mg 和 20 mg 剂量水平下脑脊液/血浆分配系数大于 20%<sup>[21]</sup>。来那度胺 15~25 mg/d、泊马度胺最大耐受剂量 5 mg/d 21/28 d 对 PCNSL 有一定效果,常见的不良反应为血液学毒性,需定期监测血常规,若出现 3 级毒性剂量递减。

**2.2.4 PD-1 抑制剂** PCNSL 具有常见的 9p24.1 基因改变和罕见的 9p24.1 易位,导致 PD-1 配体 PD-L1 和 PD-L2 的高表达。PD-1 抑制剂在 9p24.1 改变的其他淋巴瘤类型有一定疗效。Nayak 等<sup>[22]</sup> 评估 PD-1 抑制剂纳武单抗(3 mg/kg q2w)在 4 例 PCNSL 和 1 例中枢受累的外周 T 细胞淋巴瘤中的疗效,5 例患者均具有临床症状和影像学上的改变,其中 3 例患者分别随访 13 个月、14 个月和 17 个月疾病持续缓解。1 例患者 3 次给药后出现肾功能不全恶化,需透析治疗,1 例患者出现 2 级瘙痒,1 例患者出现 2 级疲劳。纳武单抗 3 mg/kg q2w 给药在 PCNSL 中显示出较好疗效,不良反应方面基线肾功能不全患者有肾功能恶化风险,需定期监测肾功能,还需监测甲状腺功能等免疫相关指标。

**2.2.5 CAR-T 细胞免疫治疗** CD19 CAR-T 细胞治疗已成功应用于多种 B 细胞系恶性肿瘤,包括 B 细胞非霍奇金淋巴瘤。考虑到免疫细胞相关神经毒性,PCNSL 患者几乎被所有的 CAR-T 研究排除。CD19 CAR-T 细胞静脉注射给药在脑脊液中可检测到,表明 CAR-T 细胞可以从外周迁移到中枢神经系统,可能会介导抗淋巴瘤活性。Siddiqi 等<sup>[23]</sup> 回顾性分析了一项 I 期临床试验(NCT02153580)亚组中接受 CD19 CAR-T 细胞治疗的复发、进展、难治性 PCNSL 患者的结果。5 例患者中 3 例达 CR,2 例疾病稳定。所有患者在 CAR-T 细胞输注后均出现 1 级细胞因子释放综合

征(CRS)和神经毒性(ICANS),但毒性是可逆和可耐受的,并且未发生治疗相关死亡。Frigault 等<sup>[24]</sup> 对高度难治性 PCNSL 患者开展了 tisagenlecleucel(一种已被 FDA 批准用于治疗全身性大 B 细胞淋巴瘤的 CAR-T 细胞)治疗的 I/II 期临床试验(NCT02445248)。12 例复发 PCNSL 患者接受 tisagenlecleucel 治疗,中位时间 12.2(范围 3.6~23.5)个月。7 例(58.3%)治疗有反应,其中 6 例(50.0%)达 CR,3 例在数据截止时持续 CR。7 例(58.3%)观察到 1 级 CRS,5 例观察到低级别 ICANS,只有 1 例经历了 3 级 ICANS,未发生治疗相关死亡。表明 CAR-T 细胞免疫治疗对 PCNSL 是安全和有效的。但需警惕 CRS 和 ICANS 的发生,可预防使用抗癫痫药物,治疗过程中监测注意 CRS 及其他毒性事件,2 级及以上 CRS 和 ICANS 可以接受托珠单抗或地塞米松治疗。

目前新药多先尝试用于复发 PCNSL,PI3K/mTOR 通路抑制剂替西罗莫司单药治疗的 ORR 达 54%,但不能持续缓解;NF- $\kappa$ B 通路抑制剂联合利妥昔单抗的 ORR 为 35.6%~48.0%,效果仍不太理想。CAR-T 细胞治疗显示出较好疗效,但仍需大样本来进一步评估,且需警惕 CRS 和 ICANS 的发生。PD-1 抑制剂在 r/r PCNSL 中也有小样本研究显示出良好疗效,期待大样本研究来进一步评估。BTK 通路抑制剂单药治疗 r/r PCNSL 的 ORR 为 64%~77%,伊布替尼+HD-MTX+利妥昔单抗的 ORR 为 80%,中位 PFS 为 9.2 个月,中位 OS 未达到,1 年 OS 率为 71.1%,显示出了良好疗效,值得进一步探讨。

我中心 5 例患者接受新药治疗,其中 2 例来那度胺维持治,目前仍长期存活,取得了良好的效果;1 例使用 BTK 抑制剂奥布替尼维持治疗 6 个月后疾病复发,予以 PD-1 抑制剂联合来那度胺再诱导治疗效果欠佳,可能与前期诱导治疗中单用 MTX 相关;2 例在诱导治疗中加用 BTK 抑制剂奥布替尼,目前获得 CR,未观察到不良反应。新药在 PCNSL 中有望进一步提高疗效,但需积累数据来进一步证实。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Yang H, Xun Y, Yang A, et al. Advances and challenges in the treatment of primary central nervous system lymphoma[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(12): 9143-9165.
- [2] Bataille B, Delwail V, Menet E, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases[J]. *J Neurosurg*, 2000, 92(2): 261-266.
- [3] Chiavazza C, Pellerino A, Ferrio F, et al. Primary CNS Lymphomas: Challenges in Diagnosis and Monitoring[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 3606970.

- [4] Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(2): 266-272.
- [5] Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, et al. Primary Central Nervous System Lymphoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Prognostic Model[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(36): 5711-5715.
- [6] 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.
- [7] Song Y, Wen Y, Xue W, et al. Effect of rituximab on primary central nervous system lymphoma: a meta-analysis[J]. *Int J Hematol*, 2017, 106(5): 612-621.
- [8] Bromberg JEC, van der Meulen M, Doorduijn JK. The Role of Rituximab in Primary Central Nervous System Lymphoma[J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(8): 78.
- [9] Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4(11): 510-523.
- [10] Houillier C, Taillandier L, Dureau S, et al. Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients 60 Years of Age and Younger: Results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(10): 823-833.
- [11] Grommes C, Pastore A, Palaskas N, et al. Ibrutinib Unmasks Critical Role of Bruton Tyrosine Kinase in Primary CNS Lymphoma[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(9): 1018-1029.
- [12] Grommes C, Tang SS, Wolfe J, et al. Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma[J]. *Blood*, 2019, 133(5): 436-445.
- [13] Narita Y, Nagane M, Mishima K, et al. Phase I/II study of tirabrutinib, a second-generation Bruton's tyrosine kinase inhibitor, in relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(1): 122-133.
- [14] Chen F, Pang D, Guo H, et al. Clinical outcomes of newly diagnosed primary CNS lymphoma treated with ibrutinib-based combination therapy: A real-world experience of off-label ibrutinib use[J]. *Cancer Medicine*, 2020, 9(22): 8676-8684.
- [15] 宋玉琴, 邓丽娟, 张斌, 等. 奥布替尼在复发/难治原发或继发中枢神经系统淋巴瘤患者的外周血和脑脊液中药物浓度的初步结果[C]. CSCO 学术年会论文汇编, 2021: 548-549.
- [16] Lionakis MS, Dunleavy K, Roschewski M, et al. Inhibition of B Cell Receptor Signaling by Ibrutinib in Primary Central Nervous System Lymphoma[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(6): 833-843.
- [17] Grommes C, Pentsova E, Nolan C, et al. Phase II study of single agent buparlisib in recurrent / refractory primary(PCNSL)and secondary CNS lymphoma(SCNSL)[Abstract]. *Neuro-Oncology*, 2016, 15(6): 3.
- [18] 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.
- [19] Ghesquieres H, Chevrier M, Laadhari M, et al. Lenalidomide in combination with intravenous rituximab (REVRI) in relapsed/refractory primary CNS lymphoma or primary intraocular lymphoma: a multi-center prospective 'proof of concept' phase II study of the French Oculo-Cerebral lymphoma (LOC) Network and the Lymphoma Study Association (LYSA) [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(4): 621-628.
- [20] Tun HW, Johnston PB, DeAngelis LM, et al. Phase 1 study of pomalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory primary CNS or vitreoretinal lymphoma[J]. *Blood*, 2018, 132(21): 2240-2248.
- [21] Rubenstein JL, Geng H, Fraser EJ, et al. Phase 1 investigation of lenalidomide/rituximab plus outcomes of lenalidomide maintenance in relapsed CNS lymphoma[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(13): 1595-1607.
- [22] Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma[J]. *Blood*, 2017, 129(23): 3071-3073.
- [23] 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.
- [24] Frigault MJ, Dietrich J, Gallagher K, et al. Safety and efficacy of tisagenlecleucel in primary CNS lymphoma: a phase 1/2 clinical trial [J]. *Blood*, 139(15): 2306-2315.

(收稿日期: 2021-12-15)

(本文编辑: 师菲)