

## · 论 著 ·

## 利妥昔单抗治疗原发中枢神经系统淋巴瘤的Meta分析

俞珺瑶 姜浩 杜华平

**[摘要]** 目的 通过系统性分析来评价利妥昔单抗治疗初发原发中枢系统淋巴瘤(PCNSL)的缓解情况与生存预后。方法 通过检索数据库查找文献,利用RevMan 5.3软件对含或不含利妥昔单抗治疗方案的疾病缓解情况和生存结局进行分析。结果 含利妥昔单抗组较不含利妥昔单抗组的完全缓解率( $OR=1.82, 95\% CI 1.40 \sim 2.37$ )、2年无进展生存率( $OR=2.21, 95\% CI 1.29 \sim 3.77$ )及总体生存率( $OR=1.75, 95\% CI 1.33 \sim 2.30$ )、5年无进展生存率( $OR=1.98, 95\% CI 1.43 \sim 2.74$ )及总体生存率( $OR=2.07, 95\% CI 1.52 \sim 2.82$ )有优势。同时两组之间血液毒性、感染风险、神经系统毒性、肝肾功能损害等方面的不良反应,差异均无统计学意义( $OR$ 分别=1.35、0.89、1.41、0.85、0.89、0.80、1.14,  $P$ 均 $> 0.05$ )。结论 利妥昔单抗能提高PCNSL的疾病缓解率,改善PCNSL患者的生存预后,同时不会增加不良反应的发生率。

**[关键词]** 利妥昔单抗; 中枢神经系统淋巴瘤; Meta分析; 疾病缓解; 总体生存; 无疾病进展生存

**Rituximab in treatment of primary central nervous system lymphoma: A meta analysis** YU Junyao, JIANG Hao, DU Huaping. Department of Hematology, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China.

**[Abstract]** **Objective** To analyze the remission and survival prognosis of rituximab in the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL) by systematic analysis. **Method** Such databases as CNKI, WanFang, PubMed, Medline, Embase, Cochrane library, CBM and VIP were searched to collect the literature. Meta-analysis was performed using RevMan5.3 to analyze the remission and survival prognosis of rituximab in the treatment of PCNSL. **Results** The rituximab group is significantly better than non-rituximab group in complete remission ( $OR=1.82, 95\% CI 1.40 \sim 2.37$ ), 2-year progression-free survival ( $OR=2.21, 95\% CI 1.29 \sim 3.77$ ) and overall survival ( $OR=1.75, 95\% CI 1.33 \sim 2.30$ ), and 5-year progression-free survival ( $OR=1.98, 95\% CI 1.43 \sim 2.74$ ) and overall survival ( $OR=2.07, 95\% CI 1.52 \sim 2.82$ ). There was no significant differences in the adverse effects of hematological toxicity, infection, neurotoxicity, hepatic toxicity and nephrotoxicity between the two groups ( $OR=1.35, 0.89, 1.41, 0.85, 0.89, 0.80, 1.14, P>0.05$ ). **Conclusion** Therapeutic strategies including rituximab can improve remission rate and survival prognosis of PCNSL patients, without increasing the incidence of adverse reactions.

**[Key words]** rituximab; primary central nervous system lymphoma; meta-analysis; disease remission; overall survival; progression-free survival

原发中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)是一类原发于中枢神经系统(如脑、脑膜、脊髓或眼等部位)的较少见的结外非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma,

NHL)<sup>[1,2]</sup>,在免疫系统正常的人群中,PCNSL约占原发性颅内肿瘤的4%,占结外NHL的4%~6%<sup>[1]</sup>。PCNSL最常见的组织病理类型是CD<sup>20</sup>阳性的弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphomas, DLBCL),同时表达BCL-6(阳性率,后同,61%)、MUM1(84%)和BCL-2(49%)、CD<sup>10</sup>(18%),不表达CD<sup>138</sup>。

PCNSL的总体治疗效果不佳,能选择的药物不多。利妥昔单抗是靶向CD<sup>20</sup>的一种单克隆抗体,其

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.011.004

作者单位:310016 浙江杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院血液内科

通讯作者:杜华平,Email:duhuaping@zju.edu.cn

作为一种靶向治疗药物在B细胞淋巴瘤的治疗中有着重要地位。利妥昔单抗作为大分子物质,虽然目前对其能否透过血脑屏障有诸多疑问<sup>[3,4]</sup>。一些临床回顾性研究及近期的随机对照研究表明,将利妥昔单抗加入到PCNSL的一线诱导治疗中可以改善患者的预后<sup>[5,6]</sup>。本次研究对相关研究进行系统性分析,从疾病缓解率及生存率等方面总结利妥昔单抗在治疗初发PCNSL中的作用。

## 1 资料与方法

1.1 文献检索 优化检索方式,中文检索方式为:1#: 利妥昔单抗 OR 利妥昔单抗 OR CD<sup>20</sup>单克隆抗体;2#: 中枢神经系统淋巴瘤;3#: 1# and 2#,检索中国知网、万方医学数据库。英文检索方式为:1#: Rituximab; 2#: Primary central nervous system lymphoma OR Primary CNS lymphoma OR PCNSL; 3#: 1# and 2#, 搜索 PubMed、Medline、Embase、Cochrane library、CBM、VIP数据库,检索时间限定为自建库至2019年3月,中英文数据库共搜索到227篇文献。

1.2 排除及纳入标准 排除标准:①综述、病例报道、动物研究等;②其他中枢神经系统肿瘤或系统肿瘤中枢神经系统复发;③无对照组的单臂研究;④数据不完整,与作者沟通后仍未得到完整数据的研究。纳入标准:①设计方案均为对照研究;②研究对象年龄>18岁,无年龄分层;③文献中有明确

的结局指标,且数据完整可提取。④研究中每组样本量≥10例。由2名作者独立地对数据库进行搜索并确定最后用于Meta分析的12篇文献。

1.3 文献的质量评价 对随机对照研究利用Cochrane系统评价手册5.0的质量评价标准来评价纳入研究的质量,总分0~5分,得分≥3分被认为该研究质量高<sup>[7]</sup>。对非随机对照的回顾性研究采用Newcastle-Ottawa量表来评价其研究质量,总分0~9分,评估≥5分以上为高质量的研究<sup>[8]</sup>。评分由2名作者独立进行,评分不一致时与第三人商讨后决定。

1.4 数据提取及分析 从原文中获取原始数据,若原文只提供Kaplan-Meier生存曲线而无原始数据,则通过Engauge Digitizer version 4.1软件提取相关数据。然后利用Review Manager 5.3统计软件进行异质性和总体效应分析。通过 $\chi^2$ 检验来分析纳入研究之间的异质性:如果 $P \geq 0.10$ 和或 $I^2 \leq 50\%$ ,说明研究之间无明显异质性,选择固定效应模型模型来分析;如果异质性检验 $P < 0.10$ 且 $I^2 > 50\%$ ,说明研究之间存在一定的异质性,则选用随机效应模型进行分析;并通过逐一剔除法分析异质性来源,总体效应采用比值比(odds ratio, OR)及95%可信区间(confidence interval, CI)表示。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究的基本信息见表1

表1 纳入研究的基本信息

研究	类型	研究时间	地区	样本大小	诱导方案	结局指标
Ferreri等 <sup>[6]</sup>	随机对照	2010~2014	欧洲	69: 75	(RTX+)HD-MTX+Ara-C	CR, PFS, OS
Holdhoff等 <sup>[9]</sup>	回顾性	1995~2012	美国	27: 54	(RTX+)HD-MTX	CR, PFS, OS
Birbaum等 <sup>[5]</sup>	回顾性	2017~2010	德国	17: 19	(RTX+)HD-MTX+IFO	CR, PFS, OS
Sun等 <sup>[10]</sup>	回顾性	2010~2016	中国	36: 24	(RTX+)HD-MTX+Dexa	CR, PFS, OS
Kansara等 <sup>[11]</sup>	回顾性	2000~2013	加拿大	25: 49	(RTX+)HD-MTX	CR, PFS, OS
罗伟等 <sup>[12]</sup>	随机对照	2008~2011	中国	29: 29	(RTX+)HD-MTX	CR, OS
牟坤等 <sup>[13]</sup>	回顾性	2013~2015	中国	50: 50	(RTX+)HD-MTX	CR, PFS
Mocikova等 <sup>[14]</sup>	回顾性	2002~2012	捷克	49: 115	(RTX+)MPV	CR, PFS, OS
Patekar等 <sup>[15]</sup>	回顾性	2001~2017	印度	27: 46	(RTX+)MPV	CR, EFS, OS
Bromberg等 <sup>[16]</sup>	随机对照	2010~2016	荷兰, 澳大利亚, 新西兰	99: 100	(RTX+)MBVP	CR, PFS, OS
Chen等 <sup>[17]</sup>	回顾性	2005~2015	中国	32: 30	(RTX+)MT	CR, PFS, OS
Miyakita等 <sup>[18]</sup>	回顾性	2004~2009	日本	15: 15	(RTX+)HD-MTX	CR, OS

注:样本大小为含利妥昔单抗组的样本量 vs 对照组的样本量;诱导方案中RTX为利妥昔单抗;HD-MTX为大剂量甲氨蝶呤;Ara-C为阿糖胞苷;IFO为异环磷酰胺;Dexa为地塞米松;MPV为甲氨蝶呤+丙卡巴肼+长春新碱;MBVP为甲氨蝶呤+卡莫司汀+替尼泊苷+泼尼松;MT为甲氨蝶呤+替莫唑胺。CR为完全缓解;PFS为无疾病进展生存期;OS为总体生存期。

由表1可见,共12篇文献纳入本次研究,包括3项随机对照研究和9项回顾性队列研究,地区涵盖中国、欧洲、北美等不同国家,样本量均>10个病例数,治疗方法为基于大剂量甲氨蝶呤的诱导方案,

试验组化疗方案含利妥昔单抗,对照组化疗方案不含利妥昔单抗。

2.2 回顾性队列研究和随机对照研究的文献质量评价见表2-1和表2-2。

表2-1 纳入研究的回顾性队列研究的文献质量评价(Newcastle-Ottawa量表)

评估内容	Holdhoff等 <sup>[9]</sup>	Birnbaum等 <sup>[5]</sup>	Sun等 <sup>[10]</sup>	Kansara等 <sup>[11]</sup>	牟坤等 <sup>[13]</sup>	Mocikova等 <sup>[14]</sup>	Patekar等 <sup>[15]</sup>	Chen等 <sup>[11]</sup>	Miyakita等 <sup>[18]</sup>
暴露组(试验组)的代表性	★	★	★	★	★	★	★	★	★
对照组的选择	★	★	★	★	★	★	★	★	★
暴露的确定	★	★	★	★	★	★	★	★	★
研究前没有对象发生事件结局	-	-	-	-	-	-	-	-	-
控制了年龄和性别	★	★	★	★	★	★	★	★	★
控制了其他混杂因素	★	★	★	★	★	★	★	★	★
结局的评估	★	★	★	★	★	★	★	★	★
随访充分	★	★	★	★	★	★	★	★	★
随访的完整性	★	★	★	★	★	★	★	★	★
总得分	8	8	8	8	8	8	8	8	8

注:“-”代表没有或未提及。

表2-2 随机对照研究的文献质量评价(Cochrane系统评价标准)/分

研究	A	B	C	D	E	F	合计
Ferreri等 <sup>[6]</sup>	1	0	0	1	1	1	4
Bromberg等 <sup>[16]</sup>	1	0	0	1	1	1	4
罗伟等 <sup>[12]</sup>	1	0	0	1	1	0	3

注:A随机分配方法,B分配方案隐藏,C参与者及研究人员的盲法,D缺失数据所致偏倚,E选择性报道所致偏倚,F其他类型的偏倚;1分表示低风险,0分表示高风险。

由表2可见,评分结果显示纳入的几项研究均

为高质量的研究,可用于系统性Meta分析。

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 含利妥昔单抗和不含利妥昔单抗方案的完全缓解率比较见图1

由图1可见,含利妥昔单抗方案的疾病完全缓解率要优于不含利妥昔单抗方案( $OR=1.82, 95\% CI: 1.40 \sim 2.37, P<0.05$ )。

2.3.2 含利妥昔单抗和不含利妥昔单抗组的无疾病进展生存(progression-free survival, PFS)和总体生存率(overall survival, OS)比较见图2

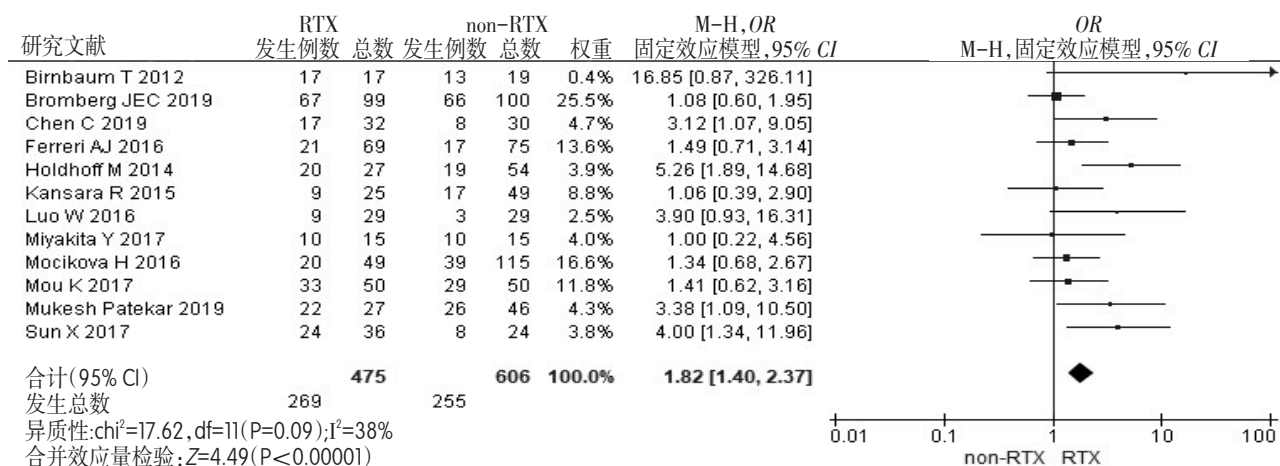
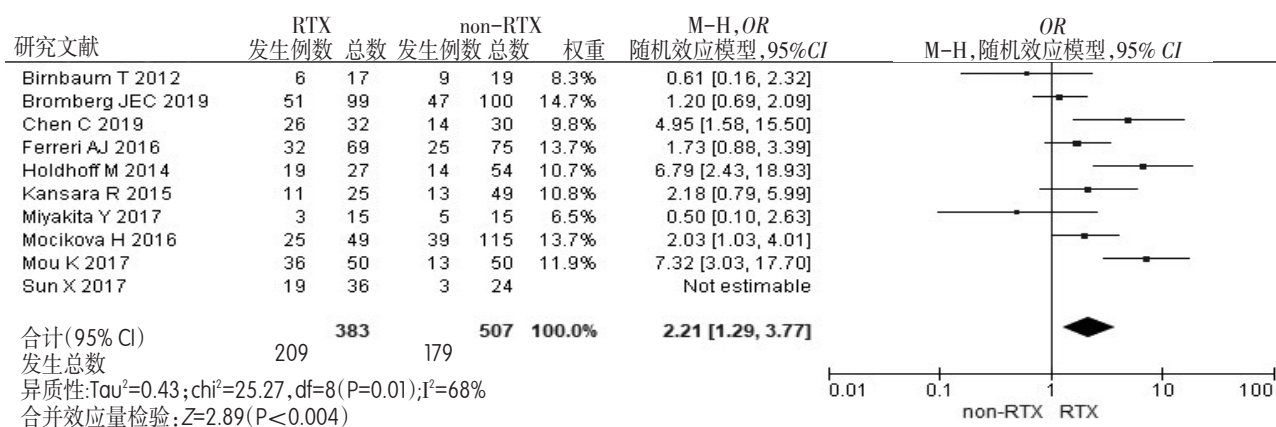
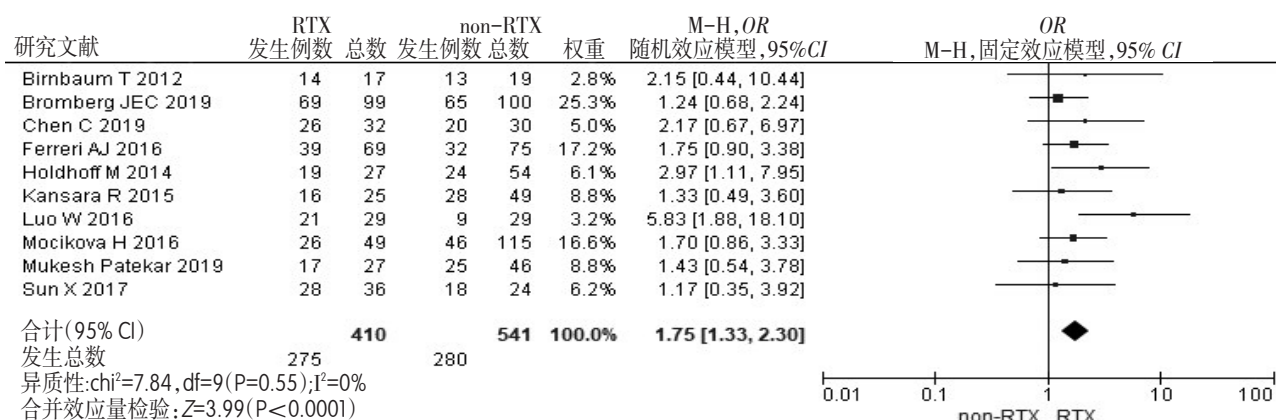


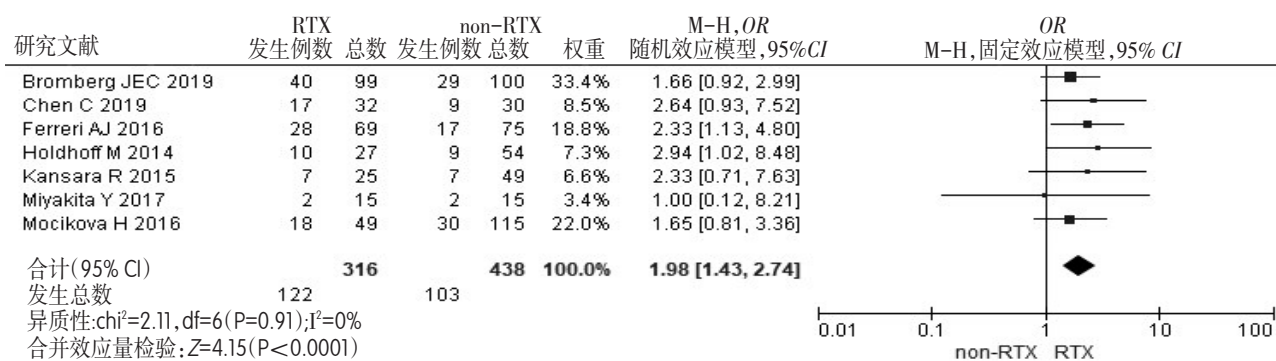
图1 含利妥昔单抗和不含利妥昔单抗方案的完全缓解率比较



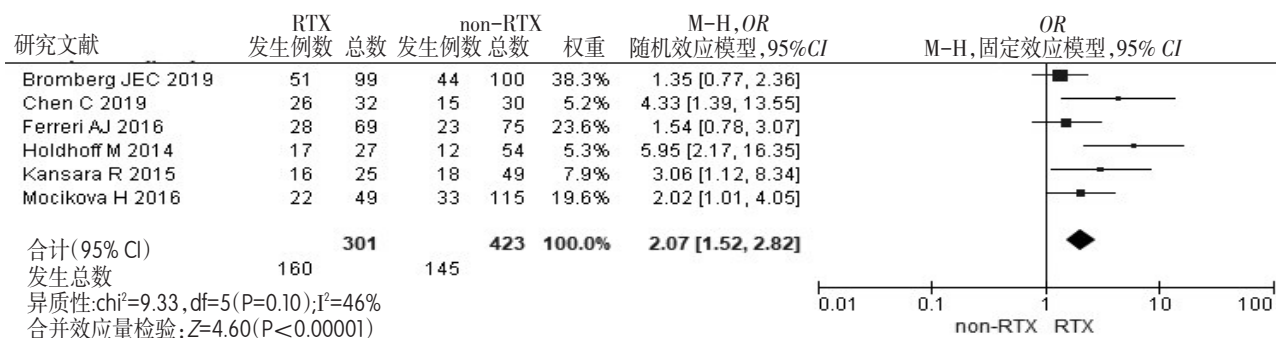
a



b



c



d

注: a为2年PFS; b为2年OS; c为5年PFS; d为5年OS。

图2 含利妥昔单抗和不含利妥昔单抗组的PFS和OS比较

由图2 a、图2 b可见,含利妥昔单抗组较不含利妥昔单抗组的2年PFS( $OR = 2.21, 95\%CI: 1.29 \sim 3.77, P < 0.05$ )及2年OS( $OR = 1.75, 95\%CI: 1.33 \sim 2.30, P < 0.05$ )均有优势。图2 c、图2 d结果显示含利妥昔单抗组的5年PFS( $OR = 1.98, 95\% CI 1.43 \sim 2.74, P < 0.05$ )及5年OS( $OR = 2.07, 95\% CI 1.52 \sim 2.82, P < 0.05$ )均优于不含利妥昔单抗组。

2.4 不良反应 含利妥昔单抗组和不含利妥昔单抗组如下不良反应的发生率:①血液毒性,包括中性粒细胞减少、贫血、血小板减少;②感染或粒细胞缺乏伴发热;③神经系统毒性;④肝功能损害;⑤肾功能损害,结果差异均无统计学意义( $OR$ 分别=1.35、0.89、1.41、0.85、0.89、0.80、1.14,  $P$ 均 $>0.05$ )。

2.5 敏感性分析及发表偏倚 敏感性分析结果显示,2年PFS的异质性不能通过排除单项研究而得到改善。同时纳入的研究中有一项涉及复发PCNSL,其余均为初发PCNSL,分析发现,是否纳入这一项有关复发PCNSL的研究并不会对最终结果造成影响。

### 3 讨论

既往研究认为利妥昔单抗作为大分子物质,它穿透血脑屏障的能力有限,存在中枢低摄取问题,但临床研究的数据仍显示其在治疗PCNSL中有疗效。除了利妥昔单抗之外,其他新型靶向药物如来那度胺、伊布替尼等也在逐渐被用于PCNSL的治疗。一项临床试验联合利妥昔单抗和来那度胺( $R_2$ )用于治疗复发难治PCNSL,结果显示疾病的总体缓解率达36%,中位PFS及OS分别为7.8个月和17.7个月。另一项单中心研究则使用伊布替尼单药治疗复发难治PCNSL,13例患者中5例达到完全缓解,中位PFS及OS分别为4.6个月和15个月。上述研究结果均显示口服靶向药物在治疗复发难治PCNSL中有较好的疗效,在治疗初发PCNSL时能否达到与化疗相当的疗效还有待于进一步研究。

本次研究系统评价了利妥昔单抗在治疗PCNSL中的有效性。结果发现,含利妥昔单抗的治疗方案与不含利妥昔单抗的方案相比,前者能提高PCNSL患者的疾病完全缓解率,以及2年和5年的PFS和OS,同时利妥昔单抗的使用并不会增加治疗的不良反应。由于两组的治疗方案均包含大剂量甲氨蝶呤,认为利妥昔单抗联合大剂量甲氨蝶呤是治疗PCNSL的有效方案,为临床应用提供一定的理论基础。

综上所述,利妥昔单抗能提高PCNSL的疾病缓解率,改善PCNSL患者的生存预后,同时不会增加

不良反应的发生率。本次研究也存在自身的局限性。首先,由于PCNSL的发病率在人群中的发病率并不高,有关PCNSL应用利妥昔单抗治疗的研究更少,搜索多个数据库,最终筛选出能用于系统性分析的研究只有12篇,其中随机对照研究共3篇,其余均为回顾性研究,研究数量的限制会对系统性分析的结果造成影响。另外,2年PFS的异质性分析结果提示纳入的几项研究之间存在异质性,这种异质性也会对分析结果造成一定的影响。

### 参考文献

- Grommes C, De Angelis LM. Primary CNS Lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(21): 2410-2418.
- Phillips EH, Fox CP, Cwynarski K. Primary CNS lymphoma[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2014, 9(3): 243-253.
- Rubenstein JL, Combs D, Rosenberg J, et al. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment[J]. Blood, 2003, 101(2): 466-468.
- Chamberlain MC, Johnston SK. High-dose methotrexate and rituximab with deferred radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell CNS lymphoma[J]. Neuro Oncol, 2010, 12(7): 736-744.
- Birnbaum T, Stadler EA, von Baumgarten L, Straube A. Rituximab significantly improves complete response rate in patients with primary CNS lymphoma[J]. J Neurooncol, 2012, 109(2): 285-291.
- Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiopeta, 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.
- Parent N, Hanley JA. Assessing quality of reports on randomized clinical trials in nursing journals[J]. Can J Cardiovasc Nurs, 2009, 19(2): 25-39.
- Zeng X, Zhang Y, Kwong JS, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review[J]. J Evid Based Med, 2015, 8(1): 2-10.
- Holdhoff M, Ambady P, Abdelaziz A, et al. High-dose methotrexate with or without rituximab in newly diagnosed primary CNS lymphoma[J]. Neurology, 2014, 83(3): 235-239.

(下转第987页)