



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.05

文章编号: 2095-1264(2024)01-0030-06

奥布替尼联合利妥昔单抗及大剂量甲氨蝶呤治疗 初治原发中枢神经系统淋巴瘤的疗效分析^{*}

闻淑娟, 朱琳, 吴梅, 李珊^{*}

(新疆医科大学附属肿瘤医院淋巴瘤内科, 新疆乌鲁木齐, 830000)

摘要: **目的** 通过回顾性研究分析奥布替尼联合利妥昔单抗及大剂量甲氨蝶呤(RMO方案)治疗新诊断原发中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)患者的临床疗效和安全性。**方法** 收集2021年1月—2023年1月在我院治疗的初治PCNSL患者资料。所有患者均接受RMO方案治疗:奥布替尼片 150 mg 口服, 1次/d, d1~21;利妥昔单抗 375 mg·m⁻²静脉滴注, d1;甲氨蝶呤注射液 3.5 g·m⁻²静脉滴注 3 h, d2; 21 d 为 1 个治疗周期。所有患者均治疗 6 个周期, 每 2 个周期后进行疗效评估, 6 个周期治疗结束后行 PET-CT 及脑核磁评估疗效。治疗结束后, 符合移植条件者行自体造血干细胞移植巩固治疗, 有条件者进行奥布替尼维持治疗。观察患者的临床疗效及不良反应。**结果** 共纳入 12 例患者, 中位年龄 58(45~74)岁, 病理类型均为 CD20 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤。治疗 4 个周期后疗效评估为完全缓解(CR)4 例、部分缓解(PR)7 例、疾病进展(PD)1 例, CR 率为 33.3%, 客观缓解率(ORR)为 91.7%。治疗 6 个周期后疗效评估为 CR 8 例、PR 2 例、PD 2 例, CR 率为 66.6%, ORR 为 83.3%。中位无进展生存期(mPFS)未达到, 中位总生存期(mOS)未达到, 6 个月 PFS 率为 83.3%, 6 个月 OS 率为 100%, 12 个月 PFS 率为 64.8%, 12 个月 OS 率为 80.8%。有 8 例患者接受基因突变检测, 其中 MCD 型 7 例、A53 型 1 例。7 例 MCD 型患者接受治疗后 ORR 为 100%, CRR 为 85.7%。主要不良反应为疲劳(25.0%), 仅有 1 例不良反应 ≥ 3 级, 最常见的血液学毒性为白细胞减少(16.7%), 所有患者均未发生房颤及肾功能衰竭。**结论** RMO 方案对于初治 PCNSL 患者是安全、有效的治疗方案。

关键词: 奥布替尼; 原发中枢神经系统淋巴瘤; 疗效; 安全性

中图分类号: R733 **文献标识码:** A

Orelabrutinib, rituximab and high-dose methotrexate for newly diagnosed primary central nervous system lymphoma: a retrospective analysis on efficacy and safety^{*}

WEN Shujuan, ZHU Lin, WU Mei, LI Shan^{*}

(Department of Lymphoma, Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, 830000, Xinjiang, China)

Abstract: Objective To retrospectively analyze the clinical efficacy and safety of the combination of orelabrutinib, rituximab and high-dose methotrexate (RMO) regimen in the treatment of newly diagnosed primary central nervous system lymphoma (PCNSL) patients. **Methods** The data of PCNSL patients treated in our hospital between January 2021 and January 2023 were analyzed retrospectively. All patients received 6 cycles of RMO regimen (rituximab 375 mg·m⁻², iv, d1; orelabrutinib 150 mg, qd, po, d1~21; methotrexate 3.5 g·m⁻², iv, d2; 3 weeks per cycle) as the induction therapy. Efficacy was assessed by MRI/PET every 2 cycles. After 6 cycles of RMO induction therapy, patients who achieved CR/CRu/PR by

^{*}基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01C414);新疆维吾尔自治区科技支疆项目(2022E02053)。

作者简介:闻淑娟,女,博士,主任医师,研究方向:淋巴瘤的临床及基础研究。

^{*}通信作者:李珊,女,硕士,主治医师,研究方向:淋巴瘤的临床及基础研究。

MRI and PET received autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation as consolidation therapy. Orelabrutinib monotherapy was prescribed as maintenance therapy until the disease progresses. The primary endpoint was the safety and efficacy of this regimen in newly diagnosed PCNSL patients. **Results** A total of 12 patients were enrolled in this study. The median age of the 12 patients was 58 (45~74) years old. All the patients were pathologically diagnosed as CD20-positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). After 4 cycles of RMO therapy, the efficacy was evaluated as complete response (CR) in 4 cases, partial response (PR) in 7 cases, and progressive disease (PD) in 1 case. The objective response rate (ORR) was 91.7%, and the CR rate was 33.3%. After 6 cycles of treatment, the efficacy was evaluated as 8 cases of CR, 2 cases of PR, and 2 cases of PD. The ORR was 83.3%, and the CR rate was 66.6%. The median progression-free survival (mPFS) and the median overall survival (mOS) were not achieved. The 6-month PFS rate was 83.3%, the 6-month OS rate was 100%, the 12-month PFS rate was 64.8%, and the 12-month OS rate was 80.8%. Eight patients underwent gene mutation testing, including 7 cases of MCD type and 1 case of A53 type. After receiving this regimen, the ORR and CR rate of 7 patients with MCD type were 100% and 85.7%, respectively. The main adverse events of RMO regimen was fatigue (25%), and only one patient had ≥ 3 grade adverse reaction. The most common hematologic toxicity was leukopenia (16.7%), and none of the patients experienced atrial fibrillation and renal failure. **Conclusion** The RMO regimen is a safe and effective treatment option for newly diagnosed PCNSL patients.

Keywords: Orelabrutinib; Primary central nervous system lymphoma; Efficacy; Safety

前言

原发中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)是一种罕见且具有侵袭性的淋巴结外非霍奇金淋巴瘤。约95%的PCNSL病理类型为弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL),常表达CD20、CD19、CD22、CD79a等标志物^[1],仅发生于中枢神经系统(central nervous system, CNS),常累及脑、脊髓、眼或软脑膜。PCNSL约占中枢神经系统肿瘤的3%,占淋巴结外淋巴瘤的4%~6%,发病率呈逐年上升趋势^[2]。新诊断的PCNSL患者如未经治疗,中位总生存期(median overall survival, mOS)仅1.5~3.3个月^[3]。以大剂量甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)为基础的联合治疗是目前公认的诱导治疗方案。近年来有研究报道,PCNSL中B细胞受体(B-cell receptor, BCR)信号通路更易发生突变,最常见的改变包括MYD88和CD79B的功能获得突变^[4-5]。布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase, BTK)是BCR信号通路非常关键的部分,BTK抑制剂已被批准用于治疗慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)和套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)。奥布替尼(orelabrutinib)是一种具有高度选择性的新型BTK抑制剂,可透过血脑屏障,在脑脊液中达到较高的药物浓度。最近的一些研究表明,奥布替尼能有效治疗PCNSL且安全可靠^[6]。因此,本研究采用奥布替尼联合利妥昔单抗(rituximab)及大剂量MTX(RMO方案)治疗初治原发中枢神经系统弥漫大B细胞淋巴瘤,取得了一定的临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料

回顾性分析2021年1月—2023年1月新疆医科大学附属肿瘤医院确诊的初治PCNSL患者资料,所有患者经全身计算机断层成像(computed tomography, CT)/正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)、脑磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、立体定向活检或开颅手术病理组织学检查确诊为原发中枢神经系统弥漫大B细胞淋巴瘤,均表达CD20,符合中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)恶性淋巴瘤诊疗指南2021诊断标准^[7],均接受RMO方案治疗,未进行放射治疗。排除标准:继发中枢神经系统淋巴瘤;合并其他恶性肿瘤;已知原发免疫缺陷病史;既往接受过器官移植;有未控制的乙肝病毒、丙肝病毒、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染或其他严重感染性疾病;重要脏器功能障碍或衰竭;有严重的神经或精神病史,无法配合治疗。最终纳入12例患者,临床表现主要为头晕、头痛、恶心、呕吐、走路不稳、肢体活动障碍、性格改变、记忆力减退等。

1.2 方法

所有患者给予奥布替尼片150 mg口服,1次/d, d1~21;利妥昔单抗375 mg·m⁻²静脉滴注,d1;甲氨蝶呤注射液3.5 g·m⁻²静脉滴注3 h, d2;21 d为1个治疗周期。使用MTX前进行充分水化和碱化尿液预处理,MTX维持输注3 h,24 h后给予亚叶酸钙解救,并

根据 24、48、72 h 的 MTX 浓度调整解救剂量及持续时间。所有患者均治疗 6 个周期,每 2 个周期进行一次疗效评估。治疗结束后,符合移植条件者行自体造血干细胞移植巩固治疗,部分患者自愿接受奥布替尼维持治疗,治疗后每 3 个月复查并随访 2 年。根据患者意愿行基因检测,提取肿瘤组织中的 gDNA,通过探针捕获建库技术一次性抓取所有待检测基因,并将构建好的文库用 Illumina NextSeq 550 测序仪进行检测。

1.3 疗效评价

根据国际原发中枢神经系统淋巴瘤协作组反应标准^[8],通过脑 MRI/CT/PET-CT、腰椎穿刺和眼科检查评估疗效,分为完全缓解(complete response, CR)/未证实的完全缓解(unconfirmed complete response, CRu)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。客观缓解率(objective response rate, ORR)定义为 PR、CR 和 CRu 患者比例。反应持续时间(duration of response, DOR)定义为从第一次观察到反应至疾病进展或任何原因导致的死亡。

1.4 不良反应

根据体格检查、生命体征、实验室检查和不良反应评估治疗方案的安全性。采用不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)5.0 版对不良反应进行评分。

1.5 随访

通过电话进行定期随访,并记录随访结果,以死亡或者失访为终点事件,随访截止日期为 2023 年 7 月 10 日。总生存期(overall survival, OS)为患者从确诊至因任何原因死亡的时间或末次随访时间,无进展生存期(progression-free survival, PFS)为患者从确诊至疾病进展、死亡或新治疗开始的时间。

1.6 统计学方法

研究数据使用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。连续资料根据数据分布用均数±标准差或中位数和四分位距(interquartile range, IQR)表示,分类资料用率(%)表示。采用 Kaplan-Meier 法估计 PFS 和 OS,置信区间为 95%。

2 结果

2.1 临床特征

本研究纳入的 12 例患者,男女比例为 1:1;中位年龄为 58(45~74)岁,<70 岁 9 例(75%),≥70 岁 3 例

(25%);ECOG 评分≥2 分 6 例(50%),其中 2 分 4 例、3 分 2 例,≤1 分 6 例(50%)。所有患者病理类型均为 CD20 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤,其中生发中心来源(germinal center B-cell like, GCB)1 例,其他均为非生发中心来源(non-GCB)。血清 LDH 升高患者 2 例(16.7%)。所有患者均接受腰椎穿刺检查,其中 5 例(41.7%)患者脑脊液蛋白含量升高。12 例患者均为脑实质侵犯,其中单灶病变 2 例,多灶病变 10 例。深部脑组织(包括基底核、胼胝体、脑室周围区、脑干和/或小脑)受累患者 5 例(41.7%)。IELSG 预后指数 0~1 分(低危)7 例(58.3%),2~3 分(中危)3 例(25.0%),4~5 分(高危)2 例(16.7%)(表 1)。有 8 例患者接受了基因突变检测,其中 MCD 型 7 例,A53 型 1 例(图 1)。

2.2 疗效

12 例患者均接受至少 4 个周期的 RMO 方案治疗。4 个周期治疗后,CR 4 例、PR 7 例、PD 1 例,CR 率为 33.3%,ORR 为 91.7%。6 个周期治疗后,CR 8 例、PR 2 例、PD 2 例,CR 率为 66.6%,ORR 为 83.3%。基因突变为 MCD 型的 7 例患者 CR 率为 85.7%,ORR 为 100%;A53 型患者病情进展,最终死亡(图 2)。5 例患者在 6 个周期治疗结束后进行自体造血干细胞移植巩固治疗;8 例患者进行奥布替尼片维持治疗(其中 7 例患者在诱导治疗或巩固治疗达到 CR 后进入维持治疗,1 例患者诱导治疗达到 PR 后要求进入维持治疗),中位维持治疗时间为 6 个月,最后一次随访时,维持治疗前 CR 患者仍保持 CR 状态。维持治疗前 PR 患者出现 PD;1 例患者选择来那度胺胶囊维持治疗。截至最后一次随访时间,中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)未达到,中位总生存期(median OS, mOS)未达到,6 个月 PFS 率为 83.3%,6 个月 OS 率为 100%,12 个月 PFS 率为 64.8%,12 个月 OS 率为 80.8%(图 3)。

2.3 不良反应

RMO 方案诱导治疗期间,有 33.3% 的患者出现不同程度的不良反应,最常见的血液学毒性为白细胞减少(16.7%),其他血液学毒性为中性粒细胞减少(8.3%)及贫血(8.3%)。最常见的不良反应为疲劳(25.0%),仅有 1 例患者不良反应≥3 级,其他非血液学毒性为恶心(16.7%)、转氨酶升高(8.3%)、肌酐增高(8.3%)、紫癜(8.3%)(表 2)。维持治疗期间主要不良反应为白细胞减少(12.5%)、紫癜(12.5%),均为 1 级。所有患者均未发生房颤及感染,未见治疗相关死亡。

表 1 患者临床特征及疗效情况

Tab. 1 Clinical characteristics and efficacy of the patients

临床特征		例数(占比/%)
性别	男	6(50.0)
	女	6(50.0)
年龄/岁	≥70	3(25.0)
	<70	9(75.0)
ECOG 评分	0~1	6(50.0)
	≥2	6(50.0)
细胞起源	GCB	1(8.3)
	non-GCB	11(91.7)
LDH	正常	10(83.3)
	升高	2(16.7)
脑脊液蛋白	正常	7(58.3)
	升高	5(41.7)
深部病变	是	5(41.7)
	否	7(58.3)
IELSG 预后指数	低危 0~1	7(58.3)
	中危 2~3	3(25.0)
	高危 4~5	2(16.7)
4 周期后疗效	CR	4(33.3)
	PR	7(58.3)
	PD	1(8.3)
6 周期后疗效	CR	8(66.6)
	PR	2(16.7)
	PD	2(16.7)
是否进展	是	2(16.7)
	否	10(83.3)
是否死亡	是	2(16.7)
	否	10(83.3)
是否移植	是	5(41.7)
	否	7(58.3)
是否维持	是	8(66.7)
	否	4(33.3)
基因分型	MCD 型	7(58.3)
	A53 型	1(8.3)
	未检测	4(33.3)

3 讨论

目前,PCNSL 尚无标准一线诱导治疗方案,其治疗方案的选择包括以大剂量 MTX 为基础的联合化疗序贯自体造血干细胞移植(high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplant, HDC+AH SCT)或全脑照射(whole brain radiotherapy, WBRT)。一项随机对照研究显示,在大剂

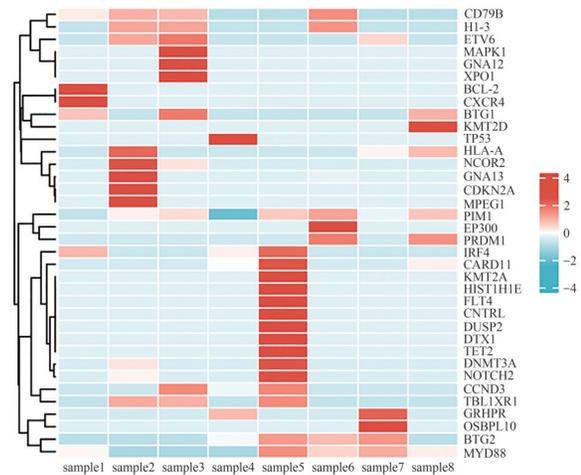


图 1 基因突变热图

Fig. 1 Heat map of gene mutation

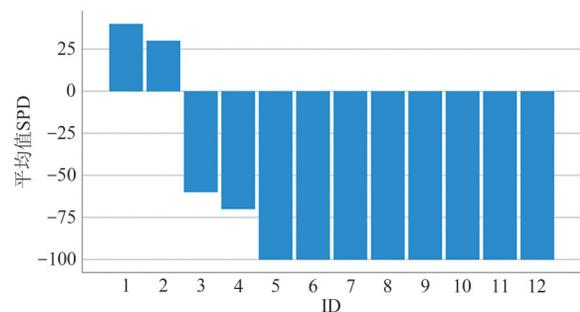
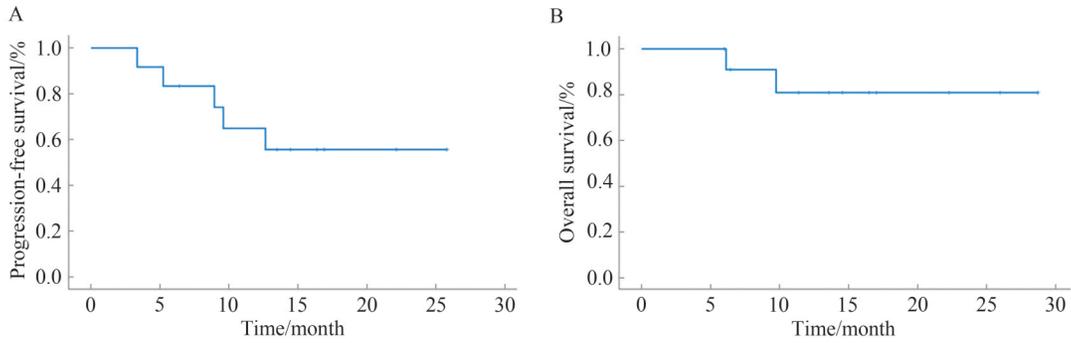


图 2 RMO 方案疗效瀑布图

Fig. 2 Waterfall plot of therapeutic effect of RMO regimen

量 MTX 的基础上联合大剂量阿糖胞苷,能明显延长初治 PCNSL 患者的 PFS 和 OS^[9]。在诱导治疗方案中加入依托泊苷、替莫唑胺、脂质体阿霉素、噻替哌等的联合方案也明显提高了初治 PCNSL 患者的疗效^[9-10],但不良反应明显增加。大多数 PCNSL 患者在诊断时年龄>60 岁,上述治疗方案在提升疗效的同时带来的毒性也不容忽视。因此,非常有必要探索高效、低毒的诱导治疗方案。

随着 PCNSL 发病机制研究的深入,针对 BCR 信号通路的分子靶向药物已经应用于临床,为 PCNSL 患者带来新的选择,并可显著提高其疗效。BTK 是一种链接 BCR 信号通路和 NF- κ B 信号通路的激酶,BTK 抑制剂可直接作用于 MYD88 和 CD79B 介导的 BCR 信号通路,而中枢神经系统淋巴瘤中 BCR 信号通路突变常以 MYD88 和 CD79B 为主^[11]。Grommes 等^[12]的 I 期临床研究结果显示,伊布替尼单药治疗 13 例复发/难治 PCNSL 患者,总有效率为 77%,中位 PFS、OS 分别为 4.6 个月、15 个月,但腹泻、出血和心房颤动等不良事件频繁发生。奥布替尼是第二代不



注：(A) PFS 曲线；(B) OS 曲线。

Note: (A) Progression-free survival of patients with RMO regimen; (B) Overall survival of patients with RMO regimen.

图 3 Kaplan-Meier 生存曲线
 Fig. 3 Kaplan-Meier survival curves

表 2 RMO 方案治疗期间不良反应发生情况
 Tab. 2 Summary of adverse events during the treatment of RMO regimen

不良反应	1 级	2 级	3 级	总发生例数 (率/%)
血液学毒性				
白细胞减少	1	1		2(16.7)
中性粒细胞减少	1			1(8.3)
贫血	1			1(8.3)
非血液学毒性				
疲劳	1	1	1	3(25.0)
恶心	2			2(16.7)
转氨酶升高	1			1(8.3)
肌酐增高		1		1(8.3)
紫癜	1			1(8.3)

可逆 BTK 抑制剂,与其他激酶(包括 Tec 和 EGFR 家族成员)相比,对 BTK 具有高选择性和高脑脊液/血浆比率^[13-14]。一项前瞻性研究结果显示,给药后 2 h,脑脊液中奥布替尼平均浓度为(20.10±14.70) ng·mL⁻¹^[13],明显高于伊布替尼的 0.77 ng·mL⁻¹^[15]。本研究结果显示,PCNSL 患者经过 4 个周期 RMO 方案治疗后,4 例 CR、7 例 PR、1 例 PD;随着治疗的深入,在诱导治疗结束时,有 8 例 CR、2 例 PR、2 例 PD,CR 率为 66.6%,ORR 为 83.3%,6 个月 PFS 率为 83.3%,6 个月 OS 率为 100%,疗效明显高于既往报道的应用甲氨蝶呤、阿糖胞苷及利妥昔单抗联合治疗的患者(CR 率 30%,ORR 74%)^[16]。另一项以奥布替尼为基础的联合方案治疗初治 PCNSL 患者的回顾性研究亦得出相似结果,ORR 为 100%,6 个月 PFS 率为 100%,6 个月 OS 率为 100%^[17]。本研究结果显示,RMO 方案治疗 PCNSL 患者疗效确切,不良

反应轻,多为 1~2 级,所有患者均未发生房颤、发热性中性粒细胞减少症及感染,未见治疗相关死亡,这可归因于奥布替尼的低脱靶效应。

利妥昔单抗作为一种靶向 B 细胞表面抗原 CD20 的单克隆抗体,因在脑组织中的渗透性低,在 PCNSL 中的应用仍存在争议。但近期研究表明,在体外研究中,奥布替尼可以保留利妥昔单抗诱导的抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC),并促进肿瘤细胞凋亡,体内研究也验证了在利妥昔单抗的基础上加用奥布替尼对 B 细胞淋巴瘤具有一定的协同抗肿瘤作用^[18]。本研究中,奥布替尼与利妥昔单抗、大剂量 MTX 的联合应用也显示出了良好的疗效,治疗 6 个周期后,CR 率为 66.6%,ORR 为 83.3%,12 个月 PFS 率为 64.8%,12 个月 OS 率为 80.8%。

PCNSL 具有独特的基因组特征,MYD88 L265P 和 CD79B Y196 是 PCNSL 中最常见的两个功能获得突变,它们分别是 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)和 BCR 信号通路的一部分^[19-20]。MYD88 和 CD79B 突变也被用于将 DLBCL 分类为预后不良的 MCD 亚型^[21]。本研究中,8 例患者接受了基因突变检测,其中 MCD 型 7 例、A53 型 1 例。7 例 MCD 型患者接受 RMO 方案诱导治疗后,CR 率为 85.7%,ORR 为 100%;1 例 A53 型患者出现 PD,最终死亡。以上结果表明,MCD 亚型患者对奥布替尼高度敏感。

诱导治疗的近期疗效并不能完全转化为长期生存获益,因此,经诱导治疗获得缓解的患者仍然需要通过自体造血干细胞移植巩固治疗。本研究中,有 5 例患者在 6 个周期治疗结束后进行自体造血干细胞移植巩固治疗,8 例患者进行奥布替尼片维持治疗,行自体造血干细胞移植巩固治疗的患者

均进行了维持治疗,中位维持时间为6个月,这些患者在最后一次随访时仍保持CR状态。还有3例患者未进行自体造血干细胞移植巩固治疗,在诱导治疗结束后进入奥布替尼维持治疗,仅有1例出现了疾病复发。因病例数较少,且维持治疗证据有限,奥布替尼在中枢神经系统淋巴瘤维持治疗的价值仍需前瞻性临床研究进一步验证。

RMO方案治疗初治PCNSL患者显示出良好的疗效,且不良反应可耐受,但本研究为单中心回顾性研究,样本量小,患者群体及治疗方案有一定差异性,随访时间较短,未来仍需多中心、大样本、随机前瞻性临床试验来验证该结果。

参考文献

[1] FERRERI A J M, CALIMERI T, CWYNARSKI K, et al. Primary central nervous system lymphoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9: 29. DOI: 10.1038/s41572-023-00439-0.

[2] SCHAFF L R, GROMMES C. Primary central nervous system lymphoma [J]. *Blood*, 2022, 140(9): 971-979. DOI: 10.1182/blood.2020008377.

[3] CORREIA C E, SCHAFF L R, GROMMES C. Central nervous system lymphoma [J]. *Cancer J*, 2020, 26(3): 241-252. DOI: 10.1097/ppo.0000000000000449.

[4] HERNÁNDEZ-VERDÍN I, MORALES-MARTÍNEZ A, HOANG-XUAN K, et al. Primary central nervous system lymphoma: advances in its pathogenesis, molecular markers and targeted therapies [J]. *Curr Opin Neurol*, 2022, 35(6): 779-786. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001115.

[5] LV L W, SUN X F, WU Y C, et al. Efficacy and safety of ibrutinib in central nervous system lymphoma: a PRISMA-compliant single-arm meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 707285. DOI: 10.3389/fonc.2021.707285.

[6] SHEN J, LIU J. Bruton's tyrosine kinase inhibitors in the treatment of primary central nervous system lymphoma: A mini-review [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1034668. DOI: 10.3389/fonc.2022.1034668.

[7] ZHU J, MA J, UNION FOR CHINA LYMPHOMA INVESTIGATORS OF CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for malignant lymphoma 2021 (English version) [J]. *Chin J Cancer Res*, 2021, 33(3): 289-301. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2021.03.01.

[8] BARAJAS R F, POLITI L S, ANZALONE N, et al. Consensus recommendations for MRI and PET imaging of primary central nervous system lymphoma: guideline statement from the International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG) [J]. *Neuro-oncology*, 2021, 23(7): 1056-1071. DOI: 10.1093/neuro/onab020.

[9] FERRERI A J, RENI M, FOPPOLI M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2009, 374(9700): 1512-1520. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61416-1.

[10] CHUKWUEKE U, GROMMES C, NAYAK L. Primary central nervous system lymphomas [J]. *Oncol Clin N Am*, 2022, 36(1):

147-159. DOI: 10.1016/j.hoc.2021.09.004.

[11] DUNLEAVY K, ERDMANN T, LENZ G. Targeting the B-cell receptor pathway in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 65: 41-46. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.01.002.

[12] 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. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0613.

[13] SONG Y Q, SONG Y P, LIU L H, et al. Safety and efficacy of orelabrutinib monotherapy in Chinese patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a multicenter, open-label, phase II study [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement_1): 755. DOI: 10.1182/blood-2019-126305.

[14] QIAO L J, LIU Q X, HUANG C Z. Orelabrutinib versus ibrutinib for patients with refractory/relapsed primary central nervous system lymphoma: an efficacy and safety analysis [J]. *Medicine*, 2023, 102(27): e33880. DOI: 10.1097/MD.00000000000033880.

[15] OSNAT, BAIREY O, SIEGAL T. The possible role of maintenance treatment for primary central nervous system lymphoma [J]. *Blood Rev*, 2018, 32(5): 378-386. DOI: 10.1016/j.blre.2018.03.003.

[16] FERRERI A J M, 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-e227. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)00036-3.

[17] WU J J, WANG W H, DONG M, et al. Orelabrutinib-bruton tyrosine kinase inhibitor-based regimens in the treatment of central nervous system lymphoma: a retrospective study [J]. *Invest New Drugs*, 2022, 40(3): 650-659. DOI: 10.1007/s10637-022-01219-5.

[18] YU H, WANG X, LI J, et al. Addition of BTK inhibitor orelabrutinib to rituximab improved anti-tumor effects in B cell lymphoma [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 21: 158-170. DOI: 10.1016/j.omto.2021.03.015.

[19] RADKE J, ISHAQUE N, KOLL R, et al. The genomic and transcriptional landscape of primary central nervous system lymphoma [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2558. DOI: 10.1038/s41467-022-30050-y.

[20] JIN Q Q, JIANG H Y, HAN Y, et al. Frequent gene mutations and their possible roles in the pathogenesis, treatment and prognosis of primary central nervous system lymphoma [J]. *World Neurosurg*, 2023, 170: 99-106. DOI: 10.1016/j.wneu.2022.11.056.

[21] SCHMITZ R, WRIGHT G W, HUANG DA WEI, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(15): 1396-1407. DOI: 10.1056/nejmoa1801445.

校稿:刘颖 李征

本文引用格式: 闻淑娟, 朱琳, 吴梅, 等. 奥布替尼联合利妥昔单抗及大剂量甲氨蝶呤治疗初治原发中枢神经系统淋巴瘤的疗效分析[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(1): 30-35. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.05.

Cite this article as: WEN Shujuan, ZHU Lin, WU Mei, et al. Orelabrutinib, rituximab and high-dose methotrexate for newly diagnosed primary central nervous system lymphoma: a retrospective analysis on efficacy and safety[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(1): 30-35. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.05.