



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.12

文章编号: 2095-1264(2025)04-0517-13

初治弥漫大 B 细胞淋巴瘤中枢神经系统预防疗效的真实世界回顾性研究[★]

梁亮¹, 曾若兰², 苏畅³, 卢桂阁³, 王彩琴², 贺怡子², 李亚军², 肖玲^{3*}, 周辉^{2*}

(¹南华大学衡阳医学院, 湖南省肿瘤医院研究生协作培养基地, 湖南衡阳, 421001; ²湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院淋巴瘤血液内科, 湖南长沙, 410013; ³中南大学湘雅基础医学院, 湖南长沙, 410013)

摘要: **目的** 比较不同的中枢神经系统(CNS)预防方案及预防时机对初治弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者疗效的影响。**方法** 收集湖南省肿瘤医院 2009 年 11 月至 2022 年 2 月的初治 DLBCL 患者资料。将患者分为 CNS 预防组与未预防组,依据预防方案将 CNS 预防组分为 3 组:IT-MTX 组、IV HD-MTX 组及 IT-MTX 联合 IV HD-MTX 组。评估预防组与未预防组的无中枢复发生存期(CRFS),以及不同预防方案对总生存(OS)率和无进展生存(PFS)率的影响,比较 IV HD-MTX 不同注射时机对患者 OS 及 PFS 的影响,同时分析中高危(依据 CNS-IPI 评分)CNS 复发风险患者的 OS、PFS 及 CRFS。**结果** 初治 DLBCL 患者共 301 例,其中 152 例(50.50%)进行了 CNS 预防,149 例(49.50%)未进行 CNS 预防。中位随访时间为 66.90 个月(1.40~166.73 个月)。整体患者 5 年 OS 率为 39.87%,5 年 PFS 率为 31.89%。CNS 预防组 5 年 OS 率、PFS 率分别为 59.50% 和 61.98%,未预防组 5 年 OS 率、PFS 率分别为 63.05% 和 67.08%,两组之间的总 OS 及总 PFS 无统计学差异($P=0.615$, $P=0.821$)。两组之间的 CRFS 差异显著($HR=0.205$, 95% $CI:0.099\sim0.425$, $P<0.0001$)。CNS 预防组中,IT-MTX 组、IV HD-MTX 组及 IT-MTX 联合 IV HD-MTX 组患者分别为 83 例、46 例及 23 例,3 组患者的 OS($P=0.557$)及 PFS($P=0.455$)均无统计学差异。化疗间歇期给药组患者的 5 年 OS 率及 PFS 率分别为 74.54%、79.39%,化疗后给药组患者的分别为 55.05%、46.63%,化疗间歇期给药组的 OS($P=0.012$)及 PFS($P=0.006$)较化疗后给药组更佳。根据 CNS-IPI 评分,中高危患者共 136 例,其中进行 CNS 预防的有 76 例(55.88%),未进行 CNS 预防的有 60 例(44.12%),前者中位 OS 为 71.33 个月,5 年 OS 率为 53.95%,后者的中位 OS 及 5 年 OS 率分别为 52.73 个月、46.46%,组间 OS 差异无统计学意义($P=0.851$)。两组 5 年 PFS 率分别为 60.25%、44.79%,差异具有统计学意义($P=0.015$)。CNS 预防组有 15 例出现 CNS 复发,而未预防组无复发,组间 CRFS 差异显著($P<0.0001$)。**结论** 3 种 CNS 预防策略对 DLBCL 患者的生存影响无明显区别,但 IV HD-MTX 化疗间歇期给药对比化疗后给药,可延长患者 PFS,同时有一定生存获益。中高危 CNS 复发风险的 DLBCL 患者采用 IV HD-MTX 进行 CNS 预防可明显降低 CNS 复发风险,延长患者的 PFS。

关键词: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 中枢神经系统预防; HD-MTX; 化疗间歇期给药

中图分类号: R733 **文献标识码:** A

A real-world retrospective study of the efficacy of CNS prophylaxis in treatment-naïve diffuse large B-cell lymphoma[★]

LIANG Liang¹, ZENG Ruolan², SU Chang³, LU Guige³, WANG Caiqin², HE Yizi², LI Yajun², XIAO Ling^{3*}, ZHOU Hui^{2*}

(¹Graduate Collaborative Training Base of Hunan Cancer Hospital, Hengyang Medical School, University of South China,

[★]基金项目:湖南省自然科学基金(2022JJ30026、2022JJ30789);湖南省卫生健康委科研计划项目(202203045455);湖南省中医药管理局项目(B2022074);湖南省淋巴瘤临床医学研究中心(2021SK4015);淋巴瘤精准诊疗湖南省工程研究中心(湘发改委[2021]1073 号);长沙市血液肿瘤精准诊疗技术创新中心([2024]196 号)。

作者简介:梁亮,女,硕士研究生,研究方向为淋巴瘤临床规范化诊治与研究。

*通信作者:周辉,男,博士,教授,研究方向为淋巴瘤的精准化诊断与个体化治疗策略优化;肖玲,女,博士,副教授,研究方向为血液系统肿瘤的发生发展与耐药机制研究。

Hengyang, 421001, Hunan, China; ²Department of Lymphoma and Hematology, Hunan Cancer Hospital / The Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, 410013, Hunan, China; ³Department of Histology and Embryology, Xiangya School of Basic Medical Sciences, Central South University, Changsha, 410013, Hunan, China)

Abstract: Objective To compare the impact of different central nervous system (CNS) prophylaxis regimens and the timing of prophylaxis on the outcome of patients with first-treatment for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** A retrospective case series was conducted on patients diagnosed with primary DLBCL at the Hunan Cancer Hospital between November 2009 and February 2022. The patients were divided into two groups: a CNS prophylaxis group and a non-prophylaxis group. The CNS prophylaxis group was then divided into three groups according to their prophylaxis regimens: IT-MTX, IV HD-MTX and IT-MTX plus IV HD-MTX. The CNS relapse-free survival (CRFS) of the prophylaxis group and the non-prophylaxis group was evaluated. Furthermore, the impact of varying prophylaxis regimens on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) rates was analysed, and the influence of different injection timing of HD-MTX on OS and PFS rates of patients was compared. Additionally, the effect of different injection timing of MTX on patients' OS and PFS rates was investigated. OS, PFS and CRFS in the population of patients rated at intermediate to high risk of CNS relapse based on the CNS-IPI score were also analyzed. **Results** A total of 301 patients diagnosed with primary DLBCL were treated in the study. Among these patients, 152 (50.50%) underwent CNS prophylaxis, while 149 (49.50%) did not. The median follow-up duration was 66.90 (1.40~166.73) months, with an overall patient 5-year OS rate of 39.87% and a 5-year PFS rate of 31.89%. The 5-year OS and PFS rates were 59.50% and 61.89% respectively in the CNS prevention group, and 63.05% and 67.08% respectively in the non-prevention group. There was no statistically significant difference in total OS and total PFS between the two groups ($P=0.615$, $P=0.821$). However, a significant difference was found in CRFS between the two groups ($HR=0.205$, 95% $CI: 0.099\sim 0.425$, $P<0.0001$). In the CNS prophylaxis group, the number of patients was recorded as follows: 83 in the IT-MTX group, 46 in the IV HD-MTX group and 23 in the IT-MTX combined with IV HD-MTX group. No statistically significant difference was observed in either OS ($P=0.557$) or PFS ($P=0.455$) between the three groups. The analysis of the timing of HD-MTX injection revealed that the 5-year OS and PFS rates were 74.54% and 79.39% for patients in the chemo-interval administration group, and 55.05% and 46.63% for patients in the post-chemo administration group. The OS ($P=0.012$) and PFS ($P=0.006$) in the chemo-interval administration group were superior to those in the post-chemo administration group. According to the CNS-IPI score, there were 136 cases of intermediate-high risk patients, of which 76 cases (55.88%) had CNS prophylaxis and 60 cases (44.12%) did not have CNS prophylaxis. The median OS for the former group was 71.33 months, with a 5-year OS rate of 53.95%, while the latter group exhibited a median OS of 52.73 months and a 5-year OS rate of 46.46%. A statistical analysis revealed no significant differences between the two groups ($P=0.851$). The 5-year PFS rates of the two groups were 60.25% and 44.79%, respectively, and there was a significant difference ($P=0.015$). There were 15 cases of CNS relapse in the group without CNS prophylaxis but no CNS recurrence in the group with CNS prophylaxis, and there was a significant difference in CRFS between the two groups ($P<0.0001$). **Conclusion** There was no significant difference in the survival impact of the three prophylactic strategies examined in patients with DLBCL, but HD-MTX administered between chemotherapy cycles prolonged the PFS of patients along with a modest survival benefit compared with post-chemotherapy administration, although no significant increase in survival was observed. CNS prophylaxis with HD-MTX in DLBCL patients at intermediate to high risk of CNS relapse has been shown to significantly reduce the risk of CNS relapse and prolong the PFS of patients.

Keywords: Diffuse large B-cell lymphoma; CNS prophylaxis; HD-MTX; Chemotherapy interval administration

0 前言

弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)中常见的类型之一, 占有 NHL 病例的 30%~40%。尽管利妥昔单抗的临床应用显著改善了 DLBCL 患者的整体预后, 但仍有 30%~40% 的患者在接受一线方案[利妥昔单抗+环磷酰胺+多

柔比星+长春新碱+泼尼松(rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisone, R-CHOP)]治疗后出现疾病进展或复发^[1]。中枢神经系统(central nervous system, CNS)复发与 DLBCL 较差的预后密切相关, 虽其总体发生率仅为 2%~10%^[2], 但存在特定高危因素的 DLBCL 患者 CNS 复发风险可升至 15%~20%^[3]。值得注意的是, CNS 复发的 DLBCL 患者中位生存期通常不足 6 个月^[4], 这

使得预防干预成为改善预后的关键环节。目前,国际上常见的预防策略主要包括鞘内注射甲氨蝶呤(intrathecal methotrexate, IT-MTX)和静脉注射大剂量甲氨蝶呤(intravenous high-dose methotrexate, IV HD-MTX),但两者在预防 CNS 复发方面的有效性仍存在争议^[5-6]。此外,针对不同预防方式的选择及其干预时机对 CNS 复发的预防效果,目前尚未达成共识^[6-7]。为明确真实世界中 CNS 预防策略的有效性,本研究回顾性分析湖南省肿瘤医院 301 例初治 DLBCL 患者的临床数据,重点探讨不同预防方案及干预时机对 CNS 复发的影响。

1 资料及方法

1.1 病例资料

收集湖南省肿瘤医院 2009 年 11 月至 2022 年 2 月确诊的初治 DLBCL 患者,排除伯基特淋巴瘤、低级别淋巴瘤转化、HIV 阳性或原发 CNS 的 DLBCL 患者。纳入患者年龄均 >18 岁且均接受规范的一线诱导化疗方案治疗。依据有无采用 CNS 预防策略将患者分为预防组与未预防组。CNS 预防组依据预防方式不同进一步分为 3 组:IT-MTX 组、IV HD-MTX 组及 IT-MTX 联合 IV HD-MTX 组。采用广泛应用的国际预后指数(international prognostic index, IPI)外加肾脏和/或肾上腺受累构成的 CNS-IPI(the CNS international prognostic index)预后模型对患者进行风险分层^[8]。此外,睾丸、乳腺、骨髓亦被纳入 DLBCL 患者 CNS 复发的高危部位^[9],其他部位如头颈部区域(鼻旁窦、硬腭)、解剖学上靠近 CNS 的区域(硬膜外、硬脑膜、椎旁、眼眶等)也被认定为具有较高 CNS 复发风险的部位^[10]。本研究依据 CNS-IPI 评分将 0~1 分患者纳入低危组,2~3 分患者纳入中危组,4~6 分患者纳入高危组。本研究已获得湖南省肿瘤医院伦理委员会批准。

1.2 用药方案

所有入组患者均接受了一线诱导化疗,化疗方案为 R-CHOP 方案或有调整/未调整剂量的依托泊苷+泼尼松+长春新碱+环磷酰胺+多柔比星方案(R-DA-EPOCH/R-EPOCH 方案)。R-CHOP 方案:利妥昔单抗 375 mg·m⁻²,d0;环磷酰胺 750 mg·m⁻²,d1;多柔比星 40~50 mg·m⁻²或表柔比星 50~70 mg·m⁻²,d1;长春地辛 4 mg·m⁻²或长春新碱 2 mg·m⁻²,d1;泼尼松 100 mg,d1~5,21 d 为 1 个疗程。R-EPOCH 方案:利妥昔单抗 375 mg·m⁻²,d0;依托泊苷 50 mg·m⁻²,d1~4;长春地辛 0.8 mg·m⁻²或长春新碱 0.4 mg·m⁻²,d1~

4;多柔比星 10 mg·m⁻²或表柔比星 15 mg·m⁻²,d1~4,以上 3 种化疗药物持续静脉滴注 96 h;环磷酰胺 750 mg·m⁻²,d5;泼尼松 60 mg·m⁻²,d1~5,21 d 为 1 个疗程。2 个疗程后复查 CT 评估疗效,4 个疗程后复查 PET-CT 进行中期疗效评估。中期疗效评估达到完全缓解(complete response, CR)的患者再巩固治疗 2 个疗程,中期疗效评估达到部分缓解(partial response, PR)的患者再巩固治疗 4 个疗程。一般进行 6~8 个疗程的诱导化疗。

接受 IT-MTX 的患者在化疗后经腰椎穿刺缓慢注射 10~15 mg MTX,接受 IV HD-MTX 的患者在化疗间歇期或化疗后接受至少 1 个疗程的全身 HD-MTX 治疗,给药剂量为 3.0~3.5 g·m⁻²,静脉输注 3~5 h,同时监测 24、48、72 h 的 MTX 血药浓度并调整亚叶酸钙解救剂量。年龄 ≥75 岁且基础情况一般的老年患者,一线诱导化疗方案调整为效果较为温和的 R-mini-CHOP 方案,且 HD-MTX 用药剂量改为 2.0~2.5 g·m⁻²。

1.3 随访

所有入组患者通过电话或依据门诊及相关住院资料等方式开展随访,随访截止日期为 2025 年 2 月 28 日。长期未至医院复查且电话联系不通的患者被列为失访患者,其数据归为删失数据。无中枢复发生存期(CNS relapse-free survival, CRFS)定义为从患者初次诊断日期至首次发生 CNS 复发、因任何原因导致死亡的日期或末次随访日期。总生存期(overall survival, OS)定义为从患者初次诊断日期至因任何原因导致死亡的日期或末次随访日期。无进展生存期(progression-free survival, PFS)定义为从患者初次诊断日期至首次出现疾病进展、复发或因任何原因导致死亡的日期或末次随访日期。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 26.0 及 Graphpad Prism 8.4.3 软件进行统计学分析。计数资料采用例数(*n*)或百分率(%)表示,计量资料以“均数±标准差”表示。所有入组患者使用 Wilcoxon 秩和检验或 Fisher 精确检验,比较接受或未接受 CNS 预防患者的临床特征,并分析预防与 CNS 复发之间的关系。符合正态分布的计量资料根据数据需求选择 *t* 检验或方差分析;计数资料采用卡方检验,采用 Cox 回归进行单因素和多因素分析,单因素生存分析采用 Log-rank 检验,且将单因素生存分析中 *P*<0.1 的因素纳入 Cox 多因素分析模型。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 整体临床基线特征、生存情况及 CNS 复发分析

本研究共入组初治 DLBCL 患者 301 例, 其中男 159 例, 女 142 例, 中位年龄为 56 岁, 152 例(50.50%) 患者接受 CNS 预防, 149 例(49.50%) 未接受 CNS 预防。全队列中, 生发中心来源型(germinal center B-cell like, GCB) 患者 77 例(25.58%), non-GCB 患者 172 例(57.14%), Ann Arbor 分期 III ~ IV 期 182 例(60.47%), 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH) 水平升高患者 156 例(51.83%), IPI 评分为中高危的患者 182 例(60.47%), CNS-IPI 评分为中高危的患者 136 例(45.18%), 135 例(44.85%) 患者累及 2 个以上结外部位, 222 例(73.75%) 患者采用 R-CHOP 方案作为一线化疗方案, 79 例(26.25%) 患者采用

R-EPOCH/R-DA-EPOCH 方案作为一线化疗方案。此外, 本研究队列中, 累及的 CNS 复发高风险部位主要为肾及肾上腺(12.29%)、睾丸(10.63%)、肝脏(8.64%)、乳腺(6.64%)。如表 1 所示, 年龄、性别、细胞来源分型、LDH 水平、IPI 评分、CNS-IPI 评分、结外累及部位数量在 CNS 预防组与未预防组间的差异均无统计学意义($P>0.05$)。全队列中位随访时间为 66.90 个月(范围: 1.40~166.73 个月), 全队列 5 年 OS 率为 39.87%, 5 年 PFS 率为 31.89%。CNS 预防组 5 年 OS 率(59.50% vs. 63.05%) 和 PFS 率(61.98% vs. 67.08%) 与未预防组相比, 差异均无统计学意义($HR=1.096$, 95% CI : 0.745~1.612, $P=0.615$; $HR=1.048$, 95% CI : 0.696~1.580, $P=0.821$) (图 1A-B)。

此外, 本研究队列中共有 29 例患者发生 CNS 复发, 其中 3 例为接受 CNS 预防的患者, 26 例为未接受

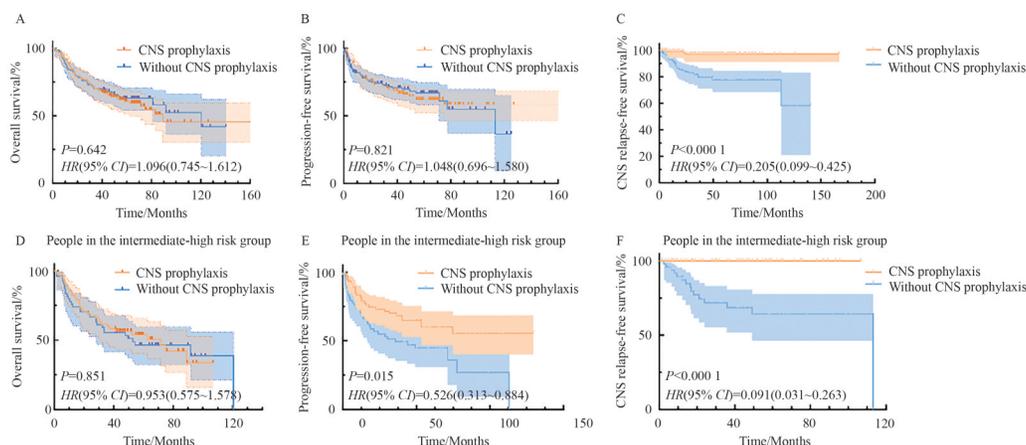
表 1 整体研究人群的基线特征 [例(%)]

Tab. 1 Baseline characteristics of the whole study population [n (%)]

| 特征 | 例数 ($n=301$) | 预防组 ($n=152$) | 未预防组 ($n=149$) | P |
|--------------|----------------|-----------------|------------------|-------|
| 年龄 | | | | >0.05 |
| ≤60 岁 | 199(66.11) | 107(70.39) | 92(61.74) | |
| >60 岁 | 102(33.89) | 45(29.61) | 57(38.26) | |
| 性别 | | | | >0.05 |
| 男 | 159(52.82) | 83(54.61) | 76(51.01) | |
| 女 | 142(47.18) | 69(45.39) | 73(48.99) | |
| 细胞来源分型 | | | | >0.05 |
| GCB | 77(25.58) | 41(26.97) | 36(24.16) | |
| non-GCB | 172(57.14) | 86(56.58) | 86(57.72) | |
| 删失 | 52(17.28) | 25(16.45) | 27(18.12) | |
| Ann Arbor 分期 | | | | <0.05 |
| I ~ II 期 | 117(38.87) | 49(32.24) | 68(45.64) | |
| III ~ IV 期 | 182(60.47) | 103(67.76) | 79(53.02) | |
| 删失 | 2(0.66) | 0(0.00) | 2(1.34) | |
| LDH 水平 | | | | >0.05 |
| 正常或偏低 | 144(47.84) | 71(46.71) | 73(48.99) | |
| 升高 | 156(51.83) | 81(53.29) | 75(50.34) | |
| 删失 | 1(0.33) | 0(0.00) | 1(0.67) | |
| IPI 评分 | | | | >0.05 |
| 低危(0~1 分) | 112(37.21) | 54(35.53) | 58(38.93) | |
| 中危(2~3 分) | 128(42.52) | 69(45.39) | 59(39.60) | |
| 高危(4~5 分) | 54(17.94) | 28(18.42) | 26(17.45) | |
| 删失 | 7(2.33) | 1(0.66) | 6(4.03) | |
| CNS-IPI 评分 | | | | >0.05 |
| 低危(0~1 分) | 152(50.50) | 72(47.37) | 80(53.69) | |
| 中危(2~3 分) | 111(36.88) | 62(40.79) | 49(32.89) | |
| 高危(4~6 分) | 25(8.31) | 14(9.21) | 11(7.38) | |
| 删失 | 13(4.32) | 4(2.63) | 9(6.04) | |

续表 1

| 特征 | 例数 (n=301) | 预防组(n=152) | 未预防组(n=149) | P |
|--------------------|------------|------------|-------------|--------|
| 结外部位累及数量 | | | | <0.01 |
| 0~1 | 156(51.83) | 69(45.39) | 87(58.39) | |
| >1 | 135(44.85) | 81(53.29) | 54(36.24) | |
| 删失 | 10(3.32) | 2(1.32) | 8(5.37) | |
| 一线诱导化疗方案 | | | | <0.001 |
| R-CHOP | 222(73.75) | 92(60.53) | 130(87.25) | |
| R-EPOCH/R-DA-EPOCH | 79(26.25) | 60(39.47) | 19(12.75) | |
| 结外累及部位 | | | | >0.05 |
| 骨 | 59(19.60) | 31(20.39) | 28(18.79) | |
| 骨髓 | 18(5.98) | 12(7.89) | 6(4.03) | |
| 肾/肾上腺 | 37(12.29) | 19(12.50) | 18(12.08) | |
| 睾丸 | 32(10.63) | 21(13.82) | 11(7.38) | |
| 乳腺 | 20(6.64) | 14(9.21) | 6(4.03) | |
| 鼻窦/副鼻窦 | 3(1.00) | 3(1.97) | 0(0.00) | |
| 肝脏 | 26(8.64) | 14(9.21) | 12(8.05) | |
| 肺 | 17(5.65) | 7(4.61) | 10(6.71) | |
| 眼眶 | 7(2.33) | 4(2.63) | 3(2.01) | |



注：(A) CNS 预防组与未预防组 OS 比较；(B) CNS 预防组与未预防组 PFS 比较；(C) CNS 预防组与未预防组 CRFS 比较；(D) CNS 复发中高危患者 CNS 预防组与未预防组 OS 比较；(E) CNS 复发中高危患者 CNS 预防组与未预防组 PFS 比较；(F) CNS 复发中高危患者 CNS 预防组与未预防组 CRFS 比较。

Note: (A) Comparison of OS between CNS prophylaxis and non-prophylaxis groups; (B) Comparison of PFS between CNS prophylaxis and non-prophylaxis groups; (C) Comparison of CRFS between CNS prophylaxis and non-prophylaxis groups; (D) Comparison of OS between CNS prophylaxis and non-prophylaxis groups in the patients with intermediate-high risk of CNS relapse; (E) Comparison of PFS between CNS prophylaxis and non-prophylaxis groups in the patients with intermediate-high risk of CNS relapse; (F) Comparison of CRFS between CNS prophylaxis and non-prophylaxis groups in the patients with intermediate-high risk of CNS relapse.

图 1 整体研究人群及 CNS 复发中高危 DLBCL 人群 CNS 预防组与未预防组的 OS、PFS、CRFS 比较

Fig. 1 Comparison of OS, PFS and CRFS between CNS prophylaxis and non-prophylaxis groups in the whole study population and the group with intermediate-high risk of CNS relapse

CNS 预防的患者；在发生 CNS 复发的患者中，21 例 (72.41%) 为孤立性 CNS 复发，8 例 (27.59%) 为伴有 CNS 累及的全身系统性复发，且复发部位中 17 例 (58.62%) 发生于脑实质，12 例 (41.38%) 同时侵犯脑实质及脑膜，未发现单独侵犯脑膜的患者。CRFS

分析结果显示，CNS 预防组与未预防组之间的 CRFS 存在显著差异 ($HR=0.205$, $95\% CI: 0.099\sim 0.425$, $P<0.0001$) (图 1C)。上述结果提示，CNS 预防可明显降低 CNS 复发的风险，但对 OS 及 PFS 无明显影响。

2.2 CNS 复发中高危风险患者临床特征、生存情况及 CNS 复发分析

根据 CNS-IPI 评分对 DLBCL 患者进行风险分层, 共纳入 CNS 复发中高危组患者 136 例, 其中 76 例

(55.88%) 接受 CNS 预防, 60 例 (44.12%) 未接受 CNS 预防 (表 2)。中高危组患者中男性 69 例, 女性 67 例, 中年年龄为 59 岁, 细胞来源分型方面 non-GCB 型 84 例 (61.76%)、GCB 型 31 例 (22.79%), Ann Ar-

表 2 CNS 复发中高危 DLBCL 人群的基线特征 [例(%)]

Tab. 2 Baseline characteristics of the DLBCL population with intermediate-high risk of CNS relapse [n(%)]

| 特征 | 例数 (n=136) | 预防组 (n=76) | 未预防组 (n=60) | P |
|--------------------|------------|------------|-------------|--------|
| 年龄 | | | | >0.05 |
| ≤60 岁 | 73(53.68) | 45(59.21) | 28(46.67) | |
| >60 岁 | 63(46.32) | 31(40.79) | 32(53.33) | |
| 性别 | | | | >0.05 |
| 男 | 69(50.74) | 38(50.00) | 31(51.67) | |
| 女 | 67(49.26) | 38(50.00) | 29(48.33) | |
| 细胞来源分型 | | | | >0.05 |
| GCB | 31(22.79) | 18(23.68) | 13(21.67) | |
| non-GCB | 84(61.76) | 47(61.84) | 37(61.67) | |
| 删失 | 21(15.44) | 11(14.47) | 10(16.67) | |
| Ann Arbor 分期 | | | | >0.05 |
| I~II 期 | 3(2.21) | 2(2.63) | 1(1.67) | |
| III~IV 期 | 133(97.79) | 74(97.37) | 59(98.33) | |
| LDH 水平 | | | | >0.05 |
| 正常或偏低 | 18(13.24) | 11(14.47) | 7(11.67) | |
| 升高 | 118(86.76) | 65(85.53) | 53(88.33) | |
| IPI 评分 | | | | >0.05 |
| 低危(0~1 分) | 0(0.00) | 0(0.00) | 0(0.00) | |
| 中危(2~3 分) | 82(60.29) | 48(63.16) | 34(56.67) | |
| 高危(4~5 分) | 54(39.71) | 28(36.84) | 26(43.33) | |
| 删失 | 0(0.00) | 0(0.00) | 0(0.00) | |
| CNS-IPI 评分 | | | | >0.05 |
| 中危(2~3 分) | 111(81.62) | 62(81.58) | 49(81.67) | |
| 高危(4~6 分) | 25(18.38) | 14(18.42) | 11(18.33) | |
| 删失 | 0(0.00) | 0(0.00) | 0(0.00) | |
| 结外部位累及数量 | | | | <0.05 |
| 0~1 | 25(18.38) | 9(11.84) | 16(26.67) | |
| >1 | 109(80.15) | 67(88.16) | 42(70.00) | |
| 删失 | 2(1.47) | 0(0.00) | 2(3.33) | |
| 一线诱导化疗方案 | | | | <0.001 |
| R-CHOP | 95(69.85) | 44(57.89) | 51(85.00) | |
| R-EPOCH/R-DA-EPOCH | 41(30.15) | 32(42.11) | 9(15.00) | |
| 预防方式 | | | | <0.001 |
| 无 | 55(40.44) | 0(0.00) | 55(91.67) | |
| 鞘内注射 | 36(26.47) | 36(47.37) | 0(0.00) | |
| 静脉注射 | 30(22.06) | 28(36.84) | 2(3.33) | |
| 两者皆有 | 12(8.82) | 12(15.79) | 0(0.00) | |
| 删失 | 3(2.21) | 0(0.00) | 3(5.00) | |
| 注射时机 | | | | <0.001 |
| 无 | 57(41.91) | 0(0.00) | 57(95.00) | |
| i-HD-MTX | 36(26.47) | 36(47.37) | 0(0.00) | |
| EOT HD-MTX | 40(29.41) | 40(52.63) | 0(0.00) | |
| 删失 | 3(2.21) | 0(0.00) | 3(5.00) | |

bor 分期 III~IV 期 133 例(97.79%)、I~II 期 3 例(2.21%), LDH 水平升高者 118 例(86.76%), 累及 2 个及以上结外部位者 109 例(80.15%), 一线化疗方案采用 R-CHOP 者 95 例(69.85%)、采用 R-EPOCH/R-DA-EPOCH 者 41 例(30.15%), 且 CNS 预防组与未预防组患者在年龄、性别、细胞来源分型、Ann Arbor 分期、LDH 水平、IPI 评分、CNS-IPI 评分等临床基本特征方面差异均无统计学意义($P>0.05$)(表 2)。

在 CNS 复发中高危风险人群中, CNS 预防组中位 OS 和 5 年 OS 率分别为 71.33 个月、53.95%; 未预防组分别为 52.73 个月、46.46%。两组 OS 比较, 差异无统计学意义($P=0.851$)(图 1D)。CNS 预防组的 5 年 PFS 率显著高于未预防组(60.25% vs. 44.79%), 差异有统计学意义($HR=0.526, 95\% CI: 0.313\sim 0.884, P=0.015$)(图 1E)。未预防组有 15 例患者出现 CNS 复

发, 预防组无 CNS 复发, 两组间 CRFS 差异显著($HR=0.091, 95\% CI: 0.031\sim 0.263, P<0.0001$)(图 1F)。以上结果提示, 对 CNS 复发中高危患者实施 CNS 预防可明显延长患者的 PFS, 降低其 CNS 复发风险。

2.3 不同 CNS 预防策略对 DLBCL 患者生存情况的影响

依据不同 CNS 预防方式将接受 CNS 预防的患者($n=152$)分为 IT-MTX 组($n=46$)、IV HD-MTX 组($n=83$)及 IT-MTX 联合 IV HD-MTX 组($n=23$)。三组患者在年龄、性别、细胞来源分型、Ann Arbor 分期、LDH 水平、IPI 评分、CNS-IPI 评分、结外部位累及数量、一线治疗方案等临床特征方面的差异均无统计学意义($P>0.05$)(表 3)。三组患者的 OS($P=0.557$)及 PFS($P=0.455$)均无明显差异(图 2)。以上结果表明, 三种 CNS 预防策略对 DLBCL 患者生存情况的影响无明显区别。

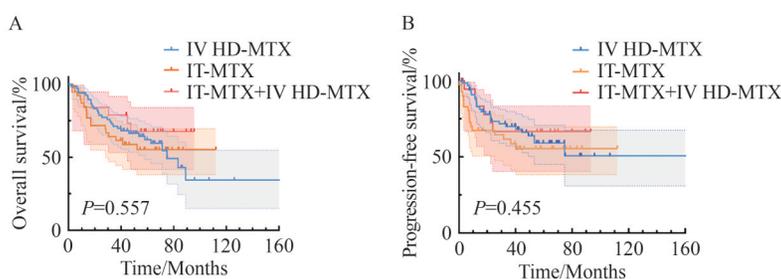
表 3 CNS 预防人群的基线特征 [例(%)]

Tab. 3 Baseline characteristics of the CNS prophylaxis population [n(%)]

| 特征 | 总例数($n=152$) | IV HD-MTX($n=83$) | IT-MTX($n=46$) | IT-MTX 联合 IV HD-MTX 组($n=23$) | P |
|--------------|----------------|---------------------|------------------|---------------------------------|-------|
| 年龄 | | | | | >0.05 |
| ≤60 岁 | 107(70.39) | 57(68.67) | 34(73.91) | 16(69.57) | |
| >60 岁 | 45(29.61) | 26(31.33) | 12(26.09) | 7(30.43) | |
| 性别 | | | | | >0.05 |
| 男 | 83(54.61) | 50(60.24) | 20(43.48) | 13(56.52) | |
| 女 | 69(45.39) | 33(39.76) | 26(56.52) | 10(43.48) | |
| 细胞来源 | | | | | >0.05 |
| GCB | 41(26.97) | 23(27.71) | 11(23.91) | 7(30.43) | |
| non-GCB | 86(56.58) | 47(56.63) | 26(56.52) | 13(56.52) | |
| 删失 | 25(16.45) | 13(15.66) | 9(19.57) | 3(13.04) | |
| Ann Arbor 分期 | | | | | >0.05 |
| I~II 期 | 49(32.24) | 33(39.76) | 10(21.74) | 6(26.09) | |
| III~IV 期 | 103(67.76) | 50(60.24) | 36(78.26) | 17(73.91) | |
| LDH 水平 | | | | | >0.05 |
| 正常或偏低 | 71(46.71) | 44(53.01) | 16(34.78) | 11(47.83) | |
| 升高 | 81(53.29) | 39(46.99) | 30(65.22) | 12(52.17) | |
| IPI 评分 | | | | | >0.05 |
| 低危(0~1 分) | 54(35.53) | 36(43.37) | 11(23.91) | 7(30.43) | |
| 中危(2~3 分) | 69(45.39) | 35(42.17) | 22(47.83) | 12(52.17) | |
| 高危(4~5 分) | 28(18.42) | 11(13.25) | 13(28.26) | 4(17.39) | |
| 删失 | 1(0.66) | 1(1.20) | 0(0.00) | 0(0.00) | |
| CNS-IPI 评分 | | | | | >0.05 |
| 低危(0~1 分) | 72(47.37) | 45(54.22) | 17(36.96) | 10(43.48) | |
| 中危(2~3 分) | 62(40.79) | 30(36.14) | 21(45.65) | 11(47.83) | |

续表 3

| 特征 | 总例数($n=152$) | IV HD-MTX($n=83$) | IT-MTX($n=46$) | IT-MTX联合IV HD-MTX组($n=23$) | <i>P</i> |
|--------------------|----------------|---------------------|------------------|------------------------------|----------|
| 高危(4-6分) | 14(9.21) | 6(7.23) | 7(15.22) | 1(4.35) | |
| 删失 | 4(2.63) | 2(2.41) | 1(2.17) | 1(4.35) | |
| 结外部位累及数量 | | | | | >0.05 |
| 0~1 | 69(45.39) | 44(53.01) | 16(34.78) | 9(39.13) | |
| >1 | 81(53.29) | 38(45.78) | 29(63.04) | 14(60.87) | |
| 删失 | 3(1.97) | 1(1.20) | 1(2.17) | 1(4.35) | |
| 一线诱导化疗方案 | | | | | >0.05 |
| R-CHOP | 92(60.53) | 52(62.65) | 27(58.70) | 13(56.52) | |
| R-EPOCH/R-DA-EPOCH | 60(39.47) | 31(37.35) | 19(41.30) | 10(43.48) | |



注:(A)三种 CNS 预防方式 OS 比较;(B)三种 CNS 预防方式 PFS 比较。

Note: (A) Comparison of the OS between the three CNS prophylaxis methods; (B) Comparison of the PFS between the three CNS prophylaxis methods.

图 2 三种 CNS 预防方式的 OS、PFS 比较

Fig. 2 Comparison of OS and PFS between the three CNS prophylaxis methods

2.4 HD-MTX 介入时机对 DLBCL 患者生存的影响

根据 HD-MTX 的介入时机,本研究将接受 IV HD-MTX 治疗的 106 例患者分为化疗间歇期给药组(i-HD-MTX 组)及化疗后给药组(EOT HD-MTX 组),其中 i-HD-MTX 组 48 例(45.28%),EOT HD-MTX 组 58 例(54.72%),两组基线临床特征具有可比性(均 $P>0.05$)(表 4)。生存分析显示,i-HD-MTX

组患者的 5 年 OS 率及 PFS 率显著优于 EOT HD-MTX 组(OS: 74.54% vs. 55.05%, $HR=0.423$, 95% CI : 0.217~0.824, $P=0.012$; PFS: 79.39% vs. 46.63%, $HR=0.369$, 95% CI : 0.182~0.752, $P=0.006$)(图 3)。上述结果表明,在 R-CHOP 化疗周期期间采用 HD-MTX 进行 CNS 预防,可显著改善 DLBCL 患者的长期生存结局,降低疾病进展或复发风险。

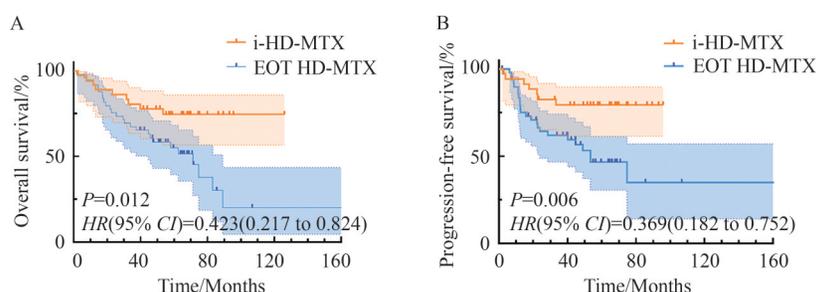
表 4 静脉输注 HD-MTX 人群的基线特征 [例(%)]

Tab. 4 Baseline characteristics of the group with IV HD-MTX [n (%)]

| 特征 | 例数 ($n=106$) | i-HD-MTX ($n=48$) | EOT HD-MTX ($n=58$) | <i>P</i> |
|---------|----------------|---------------------|-----------------------|----------|
| 年龄 | | | | >0.05 |
| ≤60 岁 | 73(68.87) | 36(75.00) | 37(63.79) | |
| >60 岁 | 33(31.13) | 12(25.00) | 21(36.21) | |
| 性别 | | | | >0.05 |
| 男 | 63(59.43) | 29(60.42) | 34(58.62) | |
| 女 | 43(40.57) | 19(39.58) | 24(41.38) | |
| 细胞来源 | | | | >0.05 |
| GCB | 30(28.30) | 13(27.08) | 17(29.31) | |
| non-GCB | 60(56.60) | 24(50.00) | 36(62.07) | |
| 删失 | 16(15.09) | 11(22.92) | 5(8.62) | |

续表 4

| 特征 | 例数 (n=106) | i-HD-MTX (n=48) | EOT HD-MTX (n=58) | P |
|--------------------|------------|-----------------|-------------------|-------|
| Ann Arbor 分期 | | | | >0.05 |
| I ~ II 期 | 39 (36.79) | 16 (33.33) | 23 (39.66) | |
| III ~ IV 期 | 67 (63.21) | 32 (66.67) | 35 (60.34) | |
| LDH 水平 | | | | >0.05 |
| 正常或偏低 | 55 (51.89) | 23 (47.92) | 32 (55.17) | |
| 升高 | 51 (48.11) | 25 (52.08) | 26 (44.83) | |
| IPI 评分 | | | | >0.05 |
| 低危(0~1分) | 43 (40.57) | 18 (37.50) | 25 (43.10) | |
| 中危(2~3分) | 47 (44.34) | 23 (47.92) | 24 (41.38) | |
| 高危(4~5分) | 15 (14.15) | 6 (12.50) | 9 (15.52) | |
| 删失 | 1 (0.94) | 1 (2.08) | 0 (0.00) | |
| CNS-IPI 评分 | | | | >0.05 |
| 低危(0~1分) | 55 (51.89) | 25 (52.08) | 30 (51.72) | |
| 中危(2~3分) | 41 (38.68) | 19 (39.58) | 22 (37.93) | |
| 高危(4~6分) | 7 (6.60) | 1 (2.08) | 6 (10.34) | |
| 删失 | 3 (2.83) | 3 (6.25) | 0 (0.00) | |
| 结外部位累及数量 | | | | >0.05 |
| 0~1 | 53 (50.00) | 25 (52.08) | 28 (48.28) | |
| >1 | 52 (49.06) | 22 (45.83) | 30 (51.72) | |
| 删失 | 1 (0.94) | 1 (2.08) | 0 (0.00) | |
| 一线诱导化疗方案 | | | | >0.05 |
| R-CHOP | 65 (61.32) | 28 (58.33) | 37 (63.79) | |
| R-EPOCH/R-DA-EPOCH | 41 (38.68) | 20 (41.67) | 21 (36.21) | |



注: (A) HD-MTX 不同注射时机患者的 OS 比较; (B) HD-MTX 不同注射时机患者的 PFS 比较。

Note: (A) Comparison of the OS of patients with different injection timing of HD-MTX; (B) Comparison of the PFS of patients with different injection timing of HD-MTX.

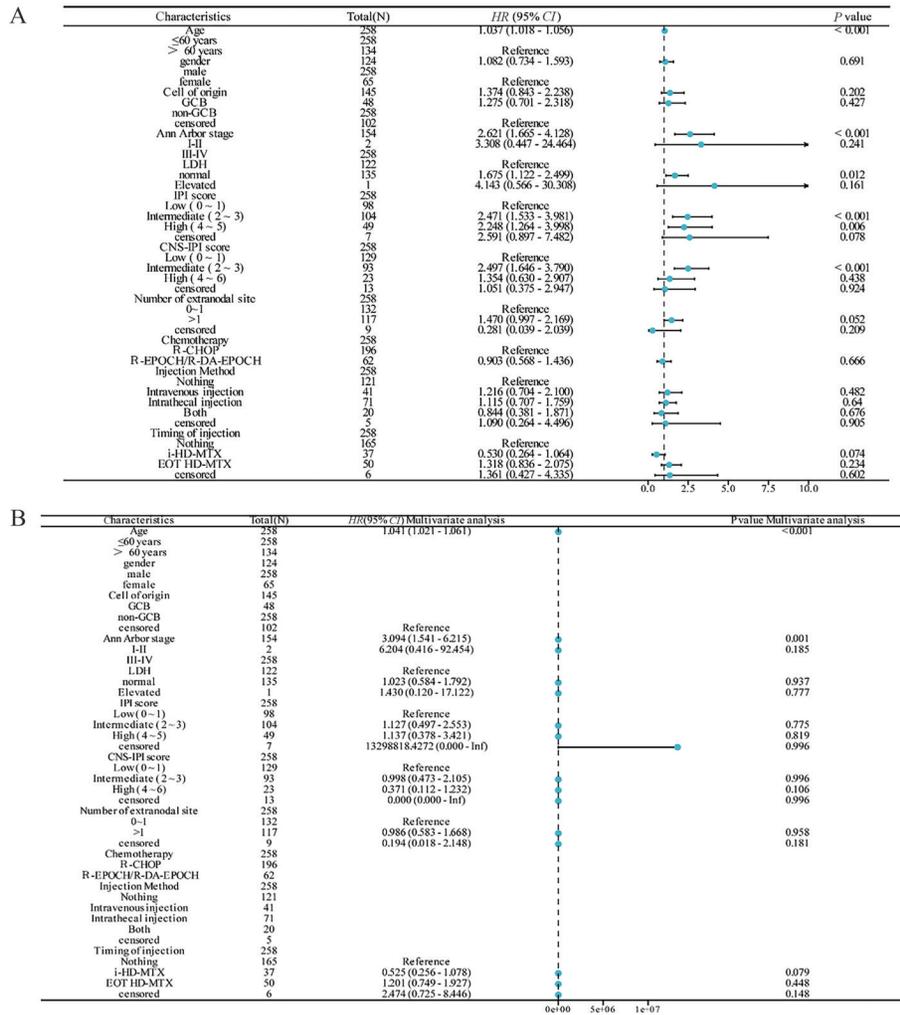
图 3 HD-MTX 不同注射时机患者的 OS、PFS 比较

Fig. 3 Comparison of the OS and PFS of patients with different injection timing of HD-MTX

2.5 预后影响因素分析

Cox 回归模型单因素预后分析结果显示, 年龄、Ann Arbor 分期、LDH 水平、IPI 评分、CNS-IPI 评分、结外部位累及、HD-MTX 介入时机均为影响患者 OS 的危险因素 (均 $P < 0.1$) (图 4A)。进一步 Cox 多因素分析结果显示, 年龄及 Ann Arbor 分期是影响患者 OS 的

独立预后因素 ($HR=1.041$, 95% CI : 1.021~1.061, $P < 0.001$; $HR=33.094$, 95% CI : 1.541~6.215, $P=0.001$) (图 4B)。此外, 对中高危 CNS 复发风险人群进行单因素预后分析, 仅发现结外部位累及数量为影响患者 OS 的危险因素 ($P < 0.1$) (图 5), 而患者 HD-MTX 介入时机因与其他因素存在共线性, 未纳入回归模型中。



注：(A) CNS 预防在整体研究人群中的单因素回归分析；(B) CNS 预防在整体研究人群中的多因素回归分析。

Note: (A) Univariate analysis of the CNS prophylaxis in the whole study population; (B) Multivariable analysis of the CNS prophylaxis in the whole study population.

图 4 CNS 预防在整体研究人群的单因素及多因素回归分析

Fig. 4 Univariate and multivariable analysis of the CNS prophylaxis in the whole study population

3 讨论

目前, 尽管 50%~60% 的 DLBCL 患者可通过一线化学免疫疗法实现治愈, 且 30%~40% 复发/难治性 DLBCL 患者的治疗在近年来亦取得重大进展^[11-12]。然而, CNS 复发的 DLBCL 患者常被排除在新型药物和细胞疗法试验之外, 尤其是高危 DLBCL 患者, 其 CNS 复发率甚至可达 28%^[3]。目前 CNS 复发的 DLBCL 患者中位 OS 仍不足 6 个月^[4]。文献报道显示, 具有中高危 CNS 复发风险的 DLBCL 患者, 尤其是高危患者, 应开展中枢预防^[13]。因而, 高危 DLBCL 患者的 CNS 预防十分必要。本研究回顾性分析了本院 2009 年 11 月至 2022 年 2 月收治的 301 例 DLBCL 患者资料, 结果显示 CNS 预防组与未预防组

患者的临床特征基本一致, 两组间总 OS 及总 PFS 虽未呈现统计学差异 ($P=0.615$ 、 $P=0.821$), 但两组间 CRFS 存在显著差异 ($P<0.0001$)。在中位随访 66.9 个月期间, 未预防组有 26 例发生 CNS 复发, 而预防组仅 3 例发生 CNS 复发。此外, 在中高危 CNS 复发 DLBCL 人群中, 预防组与未预防组患者的 PFS 及 CRFS 差异显著, 进一步佐证了 CNS 预防的必要性。结合国内外相关文献^[14]可知, 对于 CNS 复发中高危 DLBCL 患者, 一线诱导化疗联合 CNS 预防可降低 CNS 复发风险, 但可能无法带来明显生存获益, 因此尚需开展多中心、新方案的研究, 以从中探寻 CNS 复发中高危 DLBCL 患者获得生存获益的可能性。

关于如何更有效地降低 CNS 复发的风险, 国内外学者至今尚未达成广泛共识^[15]。在利妥昔单抗

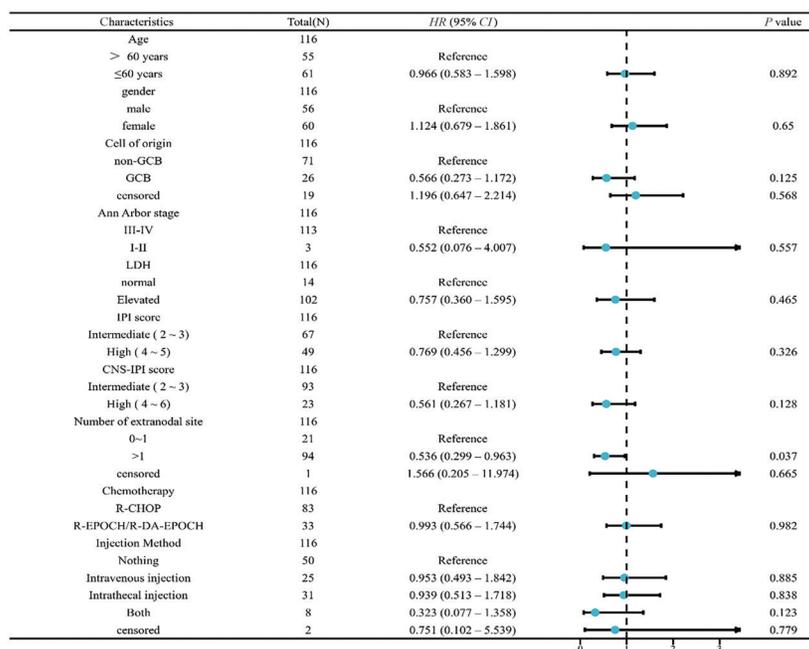


图5 CNS 预防在 CNS 复发中高危 DLBCL 患者中的单因素回归分析

Fig. 5 Univariate analysis of the CNS prophylaxis in the DLBCL patients with intermediate-high risk of CNS relapse

治疗时代前, CNS 复发多发生在软脑膜^[16], 常用的预防策略是一线治疗期间鞘内注射甲氨蝶呤^[17]。但随着利妥昔单抗治疗时代的到来, 患者 CNS 复发部位转向脑实质^[6], IT-MTX 作为 CNS 预防手段的效用受到质疑。尽管 HD-MTX 已被广泛用于 DLBCL 患者的 CNS 预防, 但 IT-MTX 与 HD-MTX 在 DLBCL 患者 CNS 预防中的疗效优劣仍存在争议。在利妥昔单抗治疗时代, 针对存在 IV HD-MTX 禁忌证的患者群体, IT-MTX 是否可作为 CNS 预防的替代策略, 目前仍存在学术争议^[18]。一项纳入美国 21 个中心 1 162 例 DLBCL 患者的回顾性研究^[19]显示, IT-MTX 与 HD-MTX 在 CNS 预防效果上未呈现统计学差异。本研究验证了该结论, 且与该研究不同的是, 本研究不仅对比了 IT-MTX 及 IV HD-MTX 治疗对 DLBCL 患者 CNS 预防的疗效, 还纳入了 IT-MTX 联合 IV HD-MTX 治疗的患者。对比三种预防方式的疗效发现, 三组患者间的 OS 及 PFS 未呈现出明显差异, 提示不同 CNS 预防策略对 DLBCL 患者生存结局的影响具有等效性, 这与一项来自 SKMCH 癌症数据库的回顾性研究结果相一致^[20]。由于组间样本量的差异及 CNS 复发样本数有限, 当前数据尚不足以评估不同预防方案对 CNS 复发的特异性保护作用。未来需进一步扩大样本量、延长随访周期及建立标准化评估体系, 以进一步阐明三种 CNS 预防策略的临床获益差异。

多项研究表明^[21-22], 无论是在化疗间歇期给药还是化疗结束后给药, HD-MTX 对高危 DLBCL 患者的 CNS 预防均有益处。但近年来有大型回顾性研究表明, HD-MTX 在降低 CNS 复发风险方面无明显益处^[19]。作为中高危 DLBCL 患者 CNS 预防的方式之一, HD-MTX 的给药时机仍存争议。有研究支持在 R-CHOP 化疗周期内进行 HD-MTX 治疗以实现早期 CNS 预防^[9], 但亦有研究显示化疗间歇期与化疗结束后给药两种方式的 CNS 复发率无统计学差异^[23]。值得注意的是, CNS 高复发风险常提示全身疾病控制困难, 因此在 R-CHOP 治疗中确定 HD-MTX 的最佳介入时机——既要预防早期 CNS 进展, 又要避免因治疗中断导致的全身控制失败——仍是临床实践中需要权衡的关键问题^[23]。本研究发现, 与 EOT HD-MTX 组相比, i-HD-MTX 组患者 OS 及 PFS 更长, 且两者间差异有统计学意义 ($P=0.012$, $P=0.006$), 据此推测, 针对 CNS 复发高风险的 DLBCL 患者, 尽早采用 HD-MTX 进行 CNS 预防可能更有利于延长 DLBCL 患者的生存期, 延缓疾病进展或复发。然而, 一项针对 1 384 例患者的大型回顾性研究结果显示, i-HD-MTX 与 EOT HD-MTX 组的 PFS 及 OS 并无统计学差异, 相反, i-HD-MTX 方式易引起后续免疫化疗的延迟, 因此 EOT HD-MTX 可能为 DLBCL 患者 CNS 预防的更佳选择^[23]。其研究结论与本研究结果存在差异, 这可能是由于两者间可能受种族

差异、治疗方案差异、选择偏倚等多种因素影响。这表明 HD-MTX 不同给药时机对 DLBCL 患者 CNS 预防的效果仍需进一步探讨,需更多真实世界研究数据为后续规范化诊疗方案的制定提供指导。

本研究同时分析了不同 CNS 预防策略及 HD-MTX 注射时机对 DLBCL 患者生存的影响,为 CNS 预防在 DLBCL 中的作用提供真实世界数据支持。本研究为回顾性研究,受样本量及 CNS 复发数量的局限性影响,目前暂未获得 CNS 复发高风险 DLBCL 患者 CNS 复发率的相关分析结果。

进入靶向治疗时代后,靶向高危患者遗传畸变的新药不断涌现,DLBCL 患者 CNS 预防的重心也由 HD-MTX 干预转向新型药物的前瞻性使用,其中候选药物包括来那度胺与布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂^[24]。来那度胺作为免疫调节剂,具有穿透血脑屏障的特性,在复发/难治性 DLBCL 中不仅表现出单药抗肿瘤活性及良好耐受性,更凭借其 CNS 渗透能力,成为兼具全身治疗与 CNS 预防潜力的方案。另一具有前景的 BTK 抑制剂泽布替尼,基于 R-CHOP 方案或单药治疗 DLBCL 的临床研究结果显示,该药抗肿瘤活性尚可,且安全性和治疗持续性较好^[25]。尤其是该药通过蛋白结合作用实现的血脑屏障渗透效率良好,脑脊液/血浆浓度比可达 94.0%^[26],提示其潜在的 CNS 病灶控制价值。

总之,本研究通过对 301 例 DLBCL 患者 CNS 预防及复发特征的回顾性分析发现,对 CNS 复发中高危 DLBCL 患者采用 HD-MTX 进行 CNS 预防,可显著降低 CNS 复发风险,并延长患者的 PFS,但未显著改善总 OS。化疗间歇期给药相比化疗后给药,在延长患者 PFS 的同时具有一定生存获益,但三种 CNS 预防策略(IT-MTX、IV HD-MTX 及联合方案)对 DLBCL 患者生存的影响无明显区别。当下 IV HD-MTX 仍是 DLBCL 患者 CNS 预防的有效方案,但高危亚组患者 CNS 复发率仍较高,提示需通过前瞻性多中心研究进一步验证来那度胺、BTK 抑制剂等新型靶向药物在 CNS 防治中的临床价值。

参考文献

[1] COIFFIER B, THIEBLEMONT C, VAN DEN NESTE E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte [J]. *Blood*, 2010, 116(12): 2040-2045. DOI:10.1182/blood-2010-03-276246.

[2] GLEESON M, COUNSELL N, CUNNINGHAM D, et al. Central nervous system relapse of diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: results of the UK NCRI R-CHOP-14 versus 21 trial [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2511-2516. DOI: 10.1093/annonc/mdx353.

[3] FRONTZEK F, ZIEPERT M, NICKELSEN M, et al. Rituximab plus high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) or conventional chemotherapy (CHOEP-14) in young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: 10-year follow-up of a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8(4): e267-e277. DOI:10.1016/S2352-3026(21)00022-3.

[4] LIN Z J, CHEN X, LIU L, et al. The role of central nervous system (CNS) prophylaxis in preventing DLBCL patients from CNS relapse: a network meta-analysis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022, 176: 103756. DOI:10.1016/j.critrevonc.2022.103756.

[5] SHIEH K, BREM E. CNS prophylaxis is (mostly) futile in DLBCL [J]. *BJC Rep*, 2024, 2: 74. DOI:10.1038/s44276-024-00087-1.

[6] EYRE T A, DJEBBARI F, KIRKWOOD A A, et al. Efficacy of central nervous system prophylaxis with stand-alone intrathecal chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy in the rituximab era: a systematic review [J]. *Haematologica*, 2020, 105(7): 1914-1924. DOI:10.3324/haematol.2019.229948.

[7] ABRAMSON J S, HELLMANN M, BARNES J A, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Cancer*, 2010, 116(18): 4283-4290. DOI:10.1002/cncr.25278.

[8] SCHMITZ N, ZEYNALOVA S, NICKELSEN M, et al. CNS international prognostic index: a risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(26): 3150-3156. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.6520.

[9] CHUA B J G, LOW C E, YAU C E, et al. Recent updates on central nervous system prophylaxis in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2024, 13(1): 1. DOI:10.1186/s40164-023-00467-2.

[10] ZAHID M F, KHAN N, HASHMI S K, et al. Central nervous system prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Eur J Haematol*, 2016, 97(2): 108-120. DOI:10.1111/ejh.12763.

[11] SCHUSTER S J, TAM C S, BORCHMANN P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(10): 1403-1415. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00375-2.

[12] SAILLES G, DUELL J, GONZÁLEZ BARCA E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(7): 978-988. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30225-4.

[13] BOBILLO S, WILSON M R, CWFYNSKI K. Controversies in central nervous system prophylaxis of high-risk diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Curr Opin Oncol*, 2023, 35(5): 382-388. DOI:10.1097/CCO.0000000000000973.

[14] TOLLEY E R, LEWINTER C, PEDERSEN L M, et al. Efficacy of intravenous high-dose methotrexate in preventing relapse

- to the central nervous system in R-CHOP (-like)-treated, high-risk, diffuse large B-cell lymphoma patients and its effect on mortality: a systematic review and meta-analysis [J]. *Haematologica*, 2024, 109(10): 3327–3337. DOI:10.3324/haematol.2023.284281.
- [15] MARTINEZ-CALLE N, WILSON M R, EYRE T A, et al. Interpretation of retrospective data evaluating high-dose methotrexate as central nervous system prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma; caution required [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(9): E338–E339. DOI:10.1002/ajh.26257.
- [16] KRIDEL R, DIETRICH P Y. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(13): 1258–1266. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70140-1.
- [17] ARKENAU H T, CHONG G, CUNNINGHAM D, et al. The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(3): 541–545. DOI:10.1093/annonc/mdl434.
- [18] MCKAY P, WILSON M R, CHAGANTI S, et al. The prevention of central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma: a British Society for Haematology good practice paper [J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(5): 708–714. DOI:10.1111/bjh.16866.
- [19] ORELLANA-NOIA V M, REED D R, MCCOOK A A, et al. Single-route CNS prophylaxis for aggressive non-Hodgkin lymphomas: real-world outcomes from 21 US academic institutions [J]. *Blood*, 2022, 139(3): 413–423. DOI: 10.1182/blood.2021012888.
- [20] FAQAH A, ASIF S, GOKSU S Y, et al. Real-world data (RWD) on the 3-year follow-up outcomes of different CNS prophylaxis strategies across CNS-IPI risk groups in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *JCO Glob Oncol*, 2021, 7: 486–494. DOI:10.1200/GO.20.00422.
- [21] FANG Y, SU N, MA S Y, et al. Optimization of high-dose methotrexate prophylaxis for central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter analysis [J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(3): 595–605. DOI:10.1007/s00277-021-04739-x.
- [22] ONG S Y, DE MEL S, GRIGOROPOULOS N F, et al. High-dose methotrexate is effective for prevention of isolated CNS relapse in diffuse large B cell lymphoma [J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(8): 143. DOI:10.1038/s41408-021-00535-y.
- [23] WILSON M R, EYRE T A, KIRKWOOD A A, et al. Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: a multicenter international analysis of 1384 patients [J]. *Blood*, 2022, 139(16): 2499–2511. DOI: 10.1182/blood.2021014506.
- [24] 曲双, 廖丽昇, 郑艳彬, 等. 不同预防策略对弥漫大B细胞淋巴瘤中枢复发的疗效分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2024, 32(5): 1401–1406. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2024.05.015.
- [25] YANG H Y, XIANG B, SONG Y Q, et al. Zanubrutinib monotherapy for relapsed or refractory non-germinal center diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(6): 1629–1636. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003698.
- [26] ZHANG Y, LI Y N, ZHUANG Z, et al. Preliminary evaluation of zanubrutinib-containing regimens in DLBCL and the cerebrospinal fluid distribution of zanubrutinib: a 13-case series [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 760405. DOI: 10.3389/fonc.2021.760405.

校稿: 王娟 刘颖

本文引用格式: 梁亮, 曾若兰, 苏畅, 等. 初治弥漫大B细胞淋巴瘤中枢神经系统预防疗效的真实世界回顾性研究[J]. *肿瘤药学*, 2025, 15(4): 517–529. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.12.

Cite this article as: LIANG Liang, ZENG Ruolan, SU Chang, et al. A real-world retrospective study of the efficacy of CNS prophylaxis in treatment-naive diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(4): 517–529. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.12.