

关于比较静脉用 $1\text{g}/\text{m}^2$ 甲氨蝶呤和鞘内注射预防弥漫大 B
细胞淋巴瘤患者中枢神经系统复发的有效性和安全性的
前瞻性随机对照研究

A prospective, randomized controlled study to compare efficacy and safety of intravenous $1\text{g}/\text{m}^2$ methotrexate versus intrathecal injection for prevention of central nervous system relapse in patients with diffuse large B cell lymphoma

研究方案

主要研究单位：中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院

负责人：北京协和医院血液内科 ***教授

研究协调员：北京协和医院血液内科 **

版本号：1.0

版本日期：2016-1-1

目录

1.研究背景.....	3
1.研究背景.....	3
2.研究目的.....	5
3.研究方法.....	5
3.1 主要研究终点.....	5
3.2 次要研究终点:	5
3.3 终点指标的定义.....	5
4.统计方法及样本量.....	5
4.1 样本量计算.....	6
4.2 分组方法:	6
4.3 统计学方法:	6
5.患者入组和排除标准.....	6
5.1 入组标准:	6
5.2 排除标准:	7
6.研究流程.....	7
6.1 病人基线评估:	7
6.2 分组:	7
6.3 CNS 预防治疗:	8
6.4 安全性监测:	8
6.5 研究流程图.....	8
7.研究的质量控制.....	9
8.随访.....	9
9.参考文献.....	10

1.研究背景

非霍奇金淋巴瘤（NHL）是一种较为常见的成人恶性肿瘤，其发病率逐年上升，以北京地区为例，2010年的发病率为5.93/10万人，与1998年相比上升105%[1]。弥漫大B细胞淋巴瘤（DLBCL）是最常见的NHL病理类型，发病率约占NHL的30%~40%[2]。随着新药（例如利妥昔单抗等）和自体造血干细胞移植的临床应用，近60%的DLBCL患者可获长生存[3]。但是，中枢神经系统（CNS）复发仍是DLBCL治疗失败的主要原因和治疗难点。DLBCL患者一旦出现CNS复发，预后极差，中数生存期仅约2~5个月[4-7]。给予DLBCL患者积极有效的预防CNS复发的治疗是降低患者的CNS复发率并提高其生存率的关键，但是目前临床上缺乏标准的预防CNS复发的方案。因此，探讨预防DLBCL患者CNS复发的最佳治疗方案具有重要的临床实用价值。

DLBCL患者中CNS复发的常见部位包括外周神经、脊髓神经根、脊髓、软脑膜和脑实质，其中以软脑膜及脑实质部位最为常见。其总体的CNS复发率约为5%-10.4%[8、9]，一些特殊的DLBCL人群有着更高的CNS复发风险，例如伴有大于1个结外部位受累、乳酸脱氢酶升高、以及B组症状的DLBCL患者的CNS复发率达23.8%[10]；若患者再具有血浆白蛋白降低，且年龄小于60岁时，其CNS复发率更可高达32.7%[11]。同样，某些特殊部位的原发性结外DLBCL患者有着比一般人群更高的CNS复发率：例如原发睾丸DLBCL患者的CNS复发率约为15%[12]，乳腺约为11%-21.4%[13、14]，而硬膜外约为20%[15]；有鼻窦、骨骼、骨髓、脊椎组织旁、肝脏、肾脏、肾上腺、或女性生殖道等部位受累的DLBCL患者的CNS复发率也明显升高。此外，DLBCL的CNS复发还与肿瘤的生物学特征相关，例如存在myc和bcl-2基因突变的double-hit DLBCL患者的CNS复发率也达9%-50%[16]。因此，NCCN(National Cancer Comprehensive Network)和国内指南都明确推荐，对于具有上述高危因素的DLBCL患者应将CNS预防治疗作为初期治疗的一部分[17-18]。

目前预防DLBCL患者CNS复发的最佳治疗方案尚不明确。鞘内注射甲氨蝶呤是目前临床上最为常用的预防方案。但是，近年来的多个研究都发现，单纯鞘内注射用于预防CNS复发的疗效欠佳。Tai [19]等一项纳入了499例DLBCL患者的回顾性研究发现，接受鞘内注射预防治疗患者的CNS复发率仍高达11%，甚至高于未接受任何CNS预防的患者(5%)。Boehme[7]等进行的一项包含1222例DLBCL患者CNS复发的回顾性研究发现，鞘内注射预防组的CNS复发率为2.5%，而未预防组为4.4%，两者无统计学显著差异。值得注意的是，约2/3患者为脑实质复发，而单纯脑膜复发患者仅占26%。另一项日本的回顾性研究也发现，接受鞘内注射的DLBCL患者的CNS复发率为8%，而未接受者仅为3%，同样10/11例复发也均为脑实质复发[20]。同样，另一

项研究也证实, 337 例 CD5+DLBCL 患者的 2 年累计 CNS 复发率为 12.7%, 其中 75% 为脑实质复发, 鞘内注射预防并不能降低复发率[21]。这些结果都表明, 单纯鞘内注射化疗药物可能不足以预防 DLBCL 的 CNS 复发, 其原因在于 DLBCL 患者的 CNS 复发以脑实质复发多见, 而单纯脑膜型受累较为少见[9]; 单纯鞘内注射预防治疗对脑实质病变的疗效是非常有限。因此, 临床上需要一种比单纯鞘内注射更为有效的预防 DLBCL 患者 CNS 复发的治疗方案。

近年来, 国际上开始尝试采用静脉用大剂量甲氨蝶呤 (HD-MTX) (单次剂量为 3-5 g/m²) 来预防 DLBCL 患者的 CNS 复发。Tilly[22]等首先报导了在鞘内注射预防的基础上加 2 程 HD-MTX 可显著降低侵袭性 NHL 病人的 CNS 复发率。Ferreri 等[23]采用 HD-MTX+/-鞘内注射作为 40 例高危 DLBCL 患者的 CNS 预防治疗, 其中 7 例患者仅采用单独鞘内注射治疗; 而其他 67 例患者未接受任何预防治疗。在中位随访 60 个月后, 静脉 HD-MTX 预防治疗组 CNS 复发率为 0%, 而未预防或仅采用鞘内注射预防患者的 CNS 复发率高达 12% (P = 0.03)。在另一项关于高危 DLBCL 患者 CNS 复发预防的回顾性研究中, 217 例患者被随机分为 3 组: 单纯鞘内注射预防组、鞘内注射+2 程 HD-MTX 预防组、和 HD-MTX 预防组。在中位随访 3.4 年后, 三组的 CNS 复发率分别为 18.4%、6.8%、和 2.3%。但是, 约 70% 接受 HD-MTX 治疗的患者都出现了不同程度的急性肾功能损伤, 其中 2 级以上肾功能损伤占 15%[24]。因此, 静脉用 HD-MTX 可以使得患者的脑实质和脑脊液中均获得较高的药物浓度, 能更好地预防 DLBCL 患者的 CNS 复发; 但由于大剂量 MTX 潜在的毒副作用, 患者的耐受性较差。临床上因此需要一种更为安全和有效的静脉用 MTX 预防方案。

申请人及其团队长期致力于淋巴瘤的基础和临床研究。我们医院是国内最早开展应用静脉用 HD-MTX (3-5g/m²) 及 MTX 浓度检测治疗各位血液肿瘤的单位之一。我们有着近 20 多年的 HD-MTX 临床应用和 MTX 浓度检测的丰富经验。最近几年, 我们在临床上聚焦于 DLBCL 患者的中枢复发问题[25]。在高危因素识别方面, 我们在国际上率先报道了原发女性生殖道淋巴瘤的 CNS 复发的高危险, 发现 66.7% 的女性生殖道 DLBCL 患者在未经有效预防时出现 CNS 复发[26]。另外, 我们还发现原发乳腺 DLBCL 患者的 CNS 复发率高达 21.4%[14]。在预防治疗方面, 我科自 2012 年底开始探索在联合化疗基础上, 利用静脉用 1g/m²MTX 来预防 DLBCL 患者 CNS 复发的安全性及有效性。目前已经纳入 DLBCL 患者共 72 例, 截止目前随访为止, 仅有 1 例患者出现 CNS 复发, 复发率不足 1%, 疗效良好。不良反应方面: 仅有 3 例病人出现 1 级肾功能损害, 水化治疗后肾功恢均复正常; 患者耐受性好、无治疗相关死亡。此外, 我们还进行了脑脊液 MTX 浓度监测, 发现在给予 1g/m²MTX 快速输注 4h, 并停药 20h 后, 脑脊液中的 MTX 浓度平均值约为 0.55 μmol/L; 该浓度在杀瘤浓度之上。

由于目前国内外都缺乏比较静脉用 MTX 和鞘内注射预防 DLBCL 患者的 CNS 复发的

前瞻性随机对照研究，本申请拟开展一项单中心的、前瞻性的、随机对照研究，以比较静脉用 1g/m² 甲氨蝶呤和鞘内注射方案在预防 DLBCL 患者中枢神经系统复发方面的有效性和安全性。本研究设计为优效性研究。拟主要比较两种预防治疗方案的中枢神经系统复发率；次要终点为安全性、无进展生存率和总生存率。本申请项目的实施开展将为 DLBCL 患者的中枢神经系统预防治疗提供具有较高循证医学证据的、高效和安全的预防方案，具有较好的临床应用前景。

2.研究目的

明确接受静脉用 1g/m² 甲氨蝶呤预防治疗的 DLBCL 患者有着比接受鞘内注射治疗的患者有着更低的 CNS 复发率。

3.研究方法

单中心，前瞻性，随机对照研究

3.1 主要研究终点：中枢高危 DLBCL 患者的 CNS 复发率。

3.2 次要研究终点：静脉 MTX 联合标准化疗治疗中枢高危 DLBCL 患者的安全性、无进展生存率和总生存时间

3.3 终点指标的定义

(1) CNS 复发定义：1) 中枢神经系统症状、体征：高颅内压症状及体征、颅神经麻痹、偏瘫、截瘫、神智和/或精神异常、抽搐等；2) 影像学检查：头颅 CT、MRI、PET、CT 发现脑膜或脑实质病变；3) 腰椎穿刺时颅内压>200mmH₂O；4) 脑脊液中有核细胞>0.01×10⁹/L；5) 脑脊液蛋白定性阳性，定量>45mg/dl，或糖降低(且同时测定血糖值的一半)；6) 脑脊液找到淋巴瘤细胞，病理活检证实为淋巴瘤。出现上述第 1-5 项任何一项,而又能排除其他中枢神经系统疾病者，可拟诊为 CNS 复发。单独出现上述第 6 项，确诊为 CNS 复发。拟诊 CNS 复发和确诊 CNS 复发均定义为 CNS 复发。复发率=复发患者数目除以患者总数。

(2) 无进展生存时间(PFS)定义：诊断至复发或死亡时间。

(3) 总生存时间(OS)定义：诊断至死亡或末次随访时间。

4.统计方法及样本量

4.1 样本量计算

4.1.1 研究类型：前瞻性随机对照研究

4.1.2 主要终点事件:DLBCL 患者的 CNS 复发率

4.1.3 无效假设：静脉用 MTX 患者 CNS 复发风险大于或等于 IT 患者 CNS 复发风险

4.1.4 备择假设：静脉用 MTX 患者 CNS 复发风险小于 IT 患者 CNS 复发风险

4.1.5 统计方法：Z 检验

P_1 （鞘内注射患者 CNS 复发率）= 0.1

P_2 （静脉 MTX 患者 CNS 复发率）= 0.02

按照单侧 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$ 计算需要样本量为 131, 按照 10%脱落率计算样本量为 146。

4.2 分组方法:

采取随机化分组方法, 将 146 例病人随机为分 2 组, 每组 73 例病人。入选患者按住院时间的先后顺序进行编号, 采用随机数字表法, 从表中第一行, 第 3 列开始抽取, 抽样顺序从左向右, 如遇号码不在总体编号范围内则予以删除, 顺序补充, 并规定随机数为奇数者分到实验组, 随机数为偶数者分到对照组。本研究分组由第三人（未参加研究者）控制随机分配, 采用密封的, 不透光的, 按序列编号的信封法对试验进行随机隐藏。

4.3 统计学方法:

采用 Z 检验对两组之间复发率进行比较, 应用描述性统计方法对两组患者生存过程进行描述, 组间未复发间期应用 Kaplan-Meier 对两组患者 Overall survival (OS)、CNS-relapse-free survival (RFS)、Progression-free survival (PFS)进行生存曲线统计学差异检验, 并绘制生存曲线。

5.患者入组和排除标准

研究对象:

我院新诊断的需接受 CNS 预防性治疗的中枢高危 DLBCL 患者。

5.1 入组标准:

(1) 年龄 \geq 18 岁

(2) 经 2 位病理科医师独立诊断后的初治 DLBCL 患者(诊断标准参照 2008 年 WHO 血液淋巴瘤分类标准); 和

(3) 累及睾丸、硬膜外、脊椎旁、眼眶、鼻窦、乳腺、肝脏、肾、肾上腺、骨、骨髓、或女性生殖道等结外器官; 或结外病变数目 \geq 2 个,且伴 LDH 升高; 或 aaIPI \geq 2 分; 或病理示 myc 和 bcl-2 基因突变双阳性;

(4) 能独立签署知情同意书

5.2 排除标准:

(1) 原发中枢神经系统淋巴瘤

(2) 确诊时已存在 CNS 受累

(3) 肾功能不全 (eGFR $<$ 60ml/min)

(4) 肝酶或胆红素超过正常值 3 倍

(5) 预期生存期不超过 3 个月

(6) 既往有甲氨蝶呤过敏史

6.研究流程

6.1 病人基线评估:

(1) 完善常规检查和血液生化检查

(2) 复核病理类型和免疫组化检测: 区分生发中心型和非生发中心型 DLBCL; 区分 double-hit DLBCL;

(3) 通过 PET/CT 或胸腹盆增强 CT 和骨髓活检/涂片进行 AnnArbor 分期

(4) 计算出 IPI 和 aaIPI 评分

(5)基线 CNS 病变评估: 行头颅 PET-CT 或头颅 MRI 以及腰穿脑脊液检查(包括常规、生化、细胞学以及流式细胞检测)。

6.2 分组:

采用随机化分组方法将患者分为二组。A 组 (n=73 例) 方案为“1g/m² 甲氨蝶呤以及联合化疗*”; B 组 (n=73 例) 方案为“鞘内注射+联合化疗”。*联合化疗: A、B 组均采用《NCCN 指南》推荐的 DLBCL 治疗的标准联合化疗方案 (R-CHOP 或 CHOP 方案)。

6.3 CNS 预防治疗: A、B 组均拟完成 4 程 CNS 预防治疗。

(1) A 组 (实验组): 于第 1-4 程联合化疗的第 1 天, 给予中剂量 MTX: 1g/m² 持续 4 小时静脉输注。MTX 给药前一日、当日及次日, 予水化及碱化治疗, 维持 24h 尿量至少 3000ml/m², 在给药(MTX)结束后第 20h 行 MTX 血药监测及解救治疗。同时于给药(MTX)结束后第 20h 行腰穿检查, 测 CSF 中 MTX 药物浓度。

1) MTX 化疗血药浓度监测及解救原则:

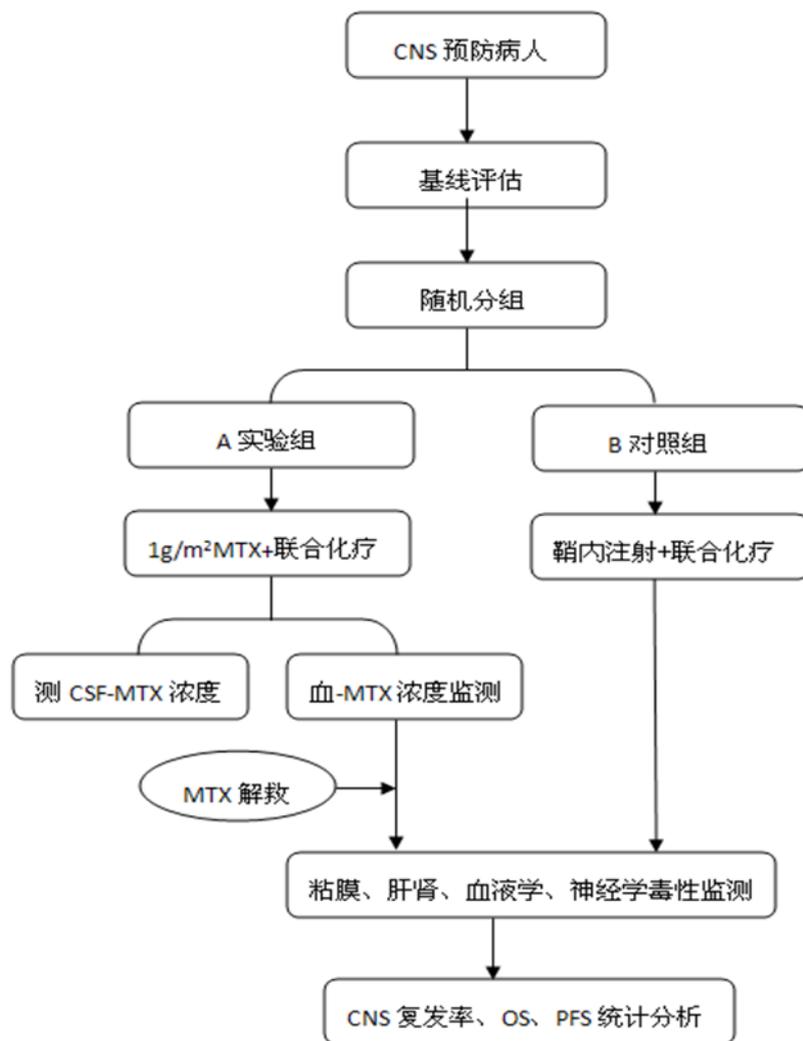
2) MTX 血药浓度监测时限: ①MTX 给药结束 20h 测血药浓度一次 (CMTX/24h), 并依此浓度高低决定进行四氢叶酸钙 (FH4) 解救剂量与时限; ②若 CMTX/24h < 5 μmol/L, 则此后每 24h 测血药浓度一次; 若 CMTX/24h ≥ 5 μmol/L, 则此后每 12h 测血药浓度一次, 直至 CMTX < 0.1 μmol/L。

3) FH4 解救原则: ①若 CMTX/24h < 1 μmol/L, 所需 FH4 剂量: FH4=15mg/m²/次, 肌肉注射, q6h × 8 次; ②若 CMTX/24h ≥ 5 μmol/L, 所需 FH4 剂量: FH4=CMTX/24h × 体重, 静脉输液 st, 此后每 12h 测血药浓度, 并根据各点血药浓度调整 FH4 剂量, 解救至 CMTX < 0.1 μmol/L; ③若 1 ≤ CMTX/24h < 5 μmol/L, 所需 FH4 剂量: FH4=(CMTX/44h × 15)mg/m²/次, 肌肉注射, q6h, 每 24h 测血药浓度并调整 FH4 剂量, 解救至 CMTX < 0.1 μmol/L;

(2) B 组 (对照组): 于第 1-4 程联合化疗的第 1 天, 给予腰穿鞘注射治疗 (MTX10mg + 地塞米松 5mg)

6.4 安全性监测: 记录治疗相关的不良事件, 特别是粘膜损伤、肝肾功异常、血液系统毒性、神经系统毒性, 以及继发感染等不良事件。

6.5 研究流程图



7.研究的质量控制

入组患者均为 CNS 复发高危的 DLBCL 初诊患者，通过随机化分组方法可以较好控制诊断性和选择性偏倚。严格按照研究设计要求进行病例选择、分组、治疗和随访。实行文件化管理的方法，使用科研记录本详细、准确、客观记录研究数据，保证数据真实性、完整性、可靠性和可比性。临床研究中实行严格的实验室质控和实验药物管理，对不良事件记录和严重不良事件的报告。实验数据统计科学，研究报告撰写真实严谨，研究资料最后妥善归档保存。

8.随访

自 CNS 预防结束 120 天到治疗开始满 2 年期间，每 3 个月随访 1 次，2 年后每半年随访一次。

9.参考文献

1. 袁延楠,杨雷,孙婷婷等.1998-2010 年北京市户籍居民恶性淋巴瘤发病情况.中华预防医学杂志.2014;8:669-73.
2. Boyle J, Beaven AW, Diehl LF, et al. improving outcomes in advanced DLBCL: systemic approaches and radiotherapy.Oncology.2014;28:1074-81.
3. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 2005;23:4117-26.
4. Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, et al. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma: a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group(DSHNHL). Ann Oncol. 2007;18:149-57.
5. Bjorkholm M, Hagberg H, Holte H, et al. Central nervous system occurrence in elderly patients with aggressive lymphoma and a long-term follow-up.AnnOncol.2007;18:1085-9.
6. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, et al.CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Blood.2009;113:3896-902.
7. Bernstein SH, Unger JM, Leblanc M, et al. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a 20 year follow-up analysis of SWOG-8516 the Southwest Oncology Group. Clin Oncol.2009;27:114-9.
8. Hill QA, Owen RG. CNS prophylaxis in lymphoma: who to target and what therapy to use. Blood Rev. 2006;20:319-32.
9. Siegal T, Goldschmidt N. CNS prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma: if, when, how and for whom? Blood Rev.2012;26:97-106.
10. Pfreundschuh M, Schubert J,Ziepert M, et al.Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol.2008;9:105-16.

11. Hollender A, Kvaloy S, Nome O, et al. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann Oncol.* 2002;13:1099-107.
12. Zucca E, Conconi A, Mughal T, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.*2003;21:20-7.
13. Fruchart C, Denoux Y, Chasle J, et al. High Grade Primary Breast Lymphoma: Is it a Different Clinical Entity. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;93:91-8.
14. 段明辉,曹欣欣,蔡华聪等.14 例原发乳腺淋巴瘤患者临床分析.中华血液学杂志 .2014;35:918-921.
15. Epelbaum R, Haim N, Ben Shahar M, et al. Non-Hodgkin's lymphoma presenting with spinal epidural involvement.*Cancer.*1986;58:2120-4.
16. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood.* 2011; 117: 2319-31.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's lymphoma practice guidelines (2015.V2)
18. 中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南（2013 年版）.中华血液学杂志.2013;34:816-9.
19. Tai WM, Chung J, Tang PL, et al. Central nervous system (CNS) relapse in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): pre- and post-rituximab. *Ann Hematol.* 2011; 90:809-18.
20. Tomita N, Takasaki H, Ishiyama Y, et al. Intrathecal methotrexate prophylaxis and central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma following rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone. *Leuk Lymphoma.* 2014; 6:1-5.
21. Miyazaki K, Yamaguchi M, Suzuki R,et al.CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab. *Ann Oncol.* 2011; 22:1601-7.
22. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (2003a) Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 102: 4284-9.

23. Ferreri AJ, Bruno Ventre M, Donadoni G, et al. Risk-tailored CNS prophylaxis in a mono-institutional series of 200 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2015;168:654-62.
24. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K, et al. A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Bri J Cancer.* 2014;111:1072-9.
25. 周道斌, 张薇. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤中枢神经系统侵犯的预防和治疗. *中华血液学杂志.* 2014;35:284-285.
26. Cao XX, Li J, Zhang W, et al. Patients with primary diffuse large B-cell lymphoma of Female genital tract have high risk of central nervous system relapse. *Ann Hematol.* 2014;93:1001-1005.