台灣原發性中樞神經系統淋巴瘤

Consensus of
Primary Central Nervous System Lymphoma
in Taiwan

治療共識

目錄

01 導言 2

02 方法 3

03 新診斷之原發性中樞神經系統淋巴瘤一線治療、鞏固治療與維持治療 5

04 復發及頑固型原發性中樞神經系統淋巴瘤救援治療 14

05 參考資料 23

1 導言

原發性中樞神經系統淋巴瘤 (Primary Central Nervous System Lymphoma, PCNSL) 約佔淋巴結外非何杰金氏淋巴瘤 (Extranodal Non-Hodgkin Lymphoma) 之 2%，發生率每年每百萬人約 4-5 人；近年來衛福部癌症登記報告顯示國內 PCNSL 病例有增加趨勢，且陸續有新型治療藥物在此一疾病領域取得重要進展；因此，中華民國血液病學會淋巴瘤工作組在 2024 年制定瀰漫性大 B 淋巴瘤共識時，即將原發性中樞神經系統淋巴瘤之治療共識指引列入議題排程，並於 2025 年制定本共識，以利國內血液腫瘤科專家與年輕醫師臨床執業時的參考。

2 方法

為制訂台灣原發性中樞神經系統淋巴瘤治療共識，由中華民國血液病學會淋巴瘤工作組邀集全台共 11 位在原發性中樞神經系統淋巴瘤上治療經驗豐富的臨床醫師出席在台北舉辦的台灣原發性中樞神經系統淋巴瘤共識會議。共識內容參酌世界各主要臨床治療指引之建議，並針對個別治療在台灣的臨床可近性進行修訂。委員會針對各項關鍵議題分別討論其支持性科學實證的品質，內容包含新診斷之原發性中樞神經系統淋巴瘤一線治療、鞏固治療與維持治療，復發及頑固型原發性中樞神經系統淋巴瘤救援治療等重要主題。共識內容資訊經由出席 2025 年 6 月 7 日所舉辦之台灣原發性中樞神經系統淋巴瘤治療共識會議的本國專家討論同意，且內文所有特定面向依照共識程度分為：

高度共識：大於等於 80% 與會專家同意
達成共識：大於等於 50% 但不超過 80% 同意
專家建議但未達共識：小於 50% 專家同意
原發性中樞神經系統淋巴瘤治療共識聲明統整如表一所示。

表一、原發性中樞神經系統淋巴瘤治療共識聲明表

	共識聲明內容	同意百分比
新診斷之原發性中樞神經系統淋巴瘤起始治療、鞏固治療與維持治療		
1	HD-MTX 作為 induction therapy 應該使用劑量≥ 3 g/m^2，並依腎功能及年紀調整劑量與給藥間隔。	100
2	Rituximab 應該被納入 PCNSL (CD20+) 患者的 induction regimen。	100
3	無 leptomeningeal involvement 計劃接受 HD-MTX 的患者不需要常規接受 intrathecal chemotherapy。	90.9
4	若患者治療反應達到 PR 以上，建議進行 consolidation therapy。	100
5	Consolidation therapy 包括 ASCT、WBRT 或非骨髓摧毀式之高劑量化療。治療方式由臨床醫師依患者情況評估進行。	90.9
6	對於高齡或 unfit PCNSL 患者，一線治療可以考慮減量 MTX-based regimen 或替代 regimen，例如 MTX+TMZ、MTX+RT、RT 或其他藥物組合。	100
7	在 PCNSL 患者完成第一線治療後，可考慮進行 maintenance therapy。	63.6
復發及頑固型原發性中樞神經系統淋巴瘤救援治療		
8	若 PCNSL 患者從未接受過 HD-MTX 或距離最近一次 HD-MTX 治療超過 1 年才復發，medical fit 且無明顯肝腎功能異常，可以考慮使用或再次使用 HD-MTX 為基礎的 salvage therapy。	100
9	復發或頑固型 PCNSL 患者大部分治療效果皆不理想，可考慮 BTKi - Tirabrutinib BTKi – Ibrutinib、Zanubrutinib Lenalidomide-based CAR-T BiTE Immune Checkpoint Inhibitors 化療 移植 作為 salvage therapy。	 100 63.6 100 63.6 36.4 45.5 100 100
10	在復發或頑固型 PCNSL 患者，為緩解症狀或局部控制可以考慮 salvage WBRT	100
	專家對議題共識度的定義 高度共識：≥ 80% 專家同意 達成共識：≥ 50% 但不超過 80% 專家同意 專家建議但未達共識：<50% 專家同意	

3 新診斷之原發性中樞神經系統淋巴瘤一線治療、鞏固治療與維持治療

原發性中樞神經系統淋巴瘤是罕見的淋巴瘤，患者年齡中位數為 67 歲，其治療有若干特殊考量，首先，藥物必須能通過血腦屏障 (blood brain barrier, BBB)，此外，由於淋巴瘤周邊的腦部組織易受損傷，不論病灶大小，都應被視為整體腦部的疾病。根據台北榮總的統計資料，PCNSL 患者的長期預後並不理想，治癒率僅約兩成 [1]，臨床經驗顯示患者預後與年齡及日常體能狀態最為相關 [2,3]，值得注意的是，這類患者有長期復健需求，經濟條件與家庭支持功能也相當關鍵。

PCNSL 的現行主流治療以併用多種藥物為主，包含誘導 (induction)、鞏固 (consolidation) 治療兩大部分，某些情況還可以考慮施予維持 (maintenance) 治療或使用新型藥物。

起始（誘導）治療

針對誘導治療的藥物選擇，歐洲的 IELSG-20 試驗證實除了高劑量 (high-dose, HD) methotrexate (MTX) 之外，合併高劑量 cytarabine (Ara-C) 可顯著延長患者的無事件存活期 (failure free survival, FFS)[4]，IELSG-32 又進一步發現若於誘導治療時再加上 rituximab 與 thiotepa (MTX + Ara-C + rituximab + thiotepa, MATRix)，療效更勝於 MTX + Ara-C + rituximab (MAR) 或 MTX + Ara-C (MA)，患者於誘導治療後達到完全緩解 (complete remission, CR) 的比例可達 49%(95% CI 38-60) [5]。美國 MSKCC 發表的研究則提出以 R-MPV (rituximab + MTX + procarbazine + vincristine) 作為誘導治療，在完成 5 個治療週期後 CR 率可達 44% [6]。表二呈現了三種誘導治療藥物組合的用法與療效，三者 CR 率相當近似，目前臨床實務上最常採用的療法為 MAR，若患者經濟能力許可，就再自費加上 thiotepa，至於 R-MVP，因 procarbazine 在台灣的供應不穩定，故臨床上較少使用。

表二、誘導治療藥物組合用法與療效

	MTX/AraC (Q3W)	MATRix (Q3W)	R-MPV (Q2W)
Rituximab		375mg x2 (C1)	500mg
MTX	3.5g	2g Q12Hx2	3.5g
Ara-C	2g Q12Hx2	30mg/m^2 x1	
Thiotepa		3.5g	
Vincristine			1.4mg
Procarbazine			100mg QDx7 (Odd)
CR/CRu	**46%**	**49%**	**44%**
PR	**26%**	**47%**	**50%**
ORR	**72%**	**87%**	**94%**

與會專家們常用於 PCNSL 誘導治療的 HD-MTX 劑量會因患者的年齡、腎功能、體能狀態等條件進行調整，搭配的藥物也有所差異，多數醫師表示常用的劑量為 3 或 3.5 g/m^2，較少用到 8 g/m^2，針對共識聲明 1，全體專家皆同意 MTX 大致的劑量標準可訂為≥ 3 g/m^2。

過去學界對於 rituximab 藥物分子能否穿透 BBB 抱持懷疑，因此「PCNSL 的誘導治療是否需使用 rituximab」一直存在爭議，歐洲腫瘤學學會 (European Society For Medical Oncology, ESMO) 指引認為無一定必要，而美國國家綜合癌症網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 則建議使用，但與會專家們表示有研究發現併用 rituximab 進行誘導治療的效果確實較佳，臨床實務上都會使用，在修改用字強調「CD20+」後，對聲明 2 之共識度為 100%。

對於 PCNSL 患者接受常規椎內化學治療 (intrathecal chemotherapy, IT) 之必要性，專家們參考 NCCN 指引的精神，認為「有 leptomeningeal involvement」的患者有需要接受常規的 IT，反之「無 leptomeningeal involvement 證據（包含但不限於腦脊髓膜液細胞學診斷、核磁共振造影影像學診斷）」且

已計畫接受 HD-MTX 的患者的患者，基於目前實證仍無定論，應該可以不用常規接受 IT，換言之，此類患者只會在脊椎穿刺檢查的同時接受 1 次 IT。

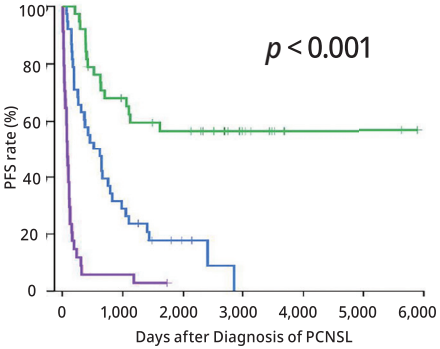
鞏固治療

鞏固治療之療效與必要性

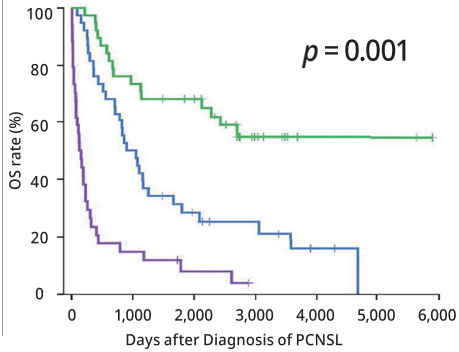
雖然許多臨床醫師認同「PCNSL 患者無法單靠誘導治療，後續還須接受鞏固治療才可治癒」的觀念，但目前仍缺乏品質佳的第三期臨床試驗可佐證。台北榮總分析了 2003 至 2016 年間 120 位新診斷 PCNSL 的患者的患者，並比較完成誘導治療、至少達到部分緩解 (partial remission, PR) 的 76 位患者後續有 / 無施用鞏固治療之預後，38 位無接受鞏固治療的患者接受誘導治療後達 CR 的比例為 95%，至於接受鞏固治療組的患者在誘導治療後達 CR 的比例只有 44%、接受鞏固治療後的最佳反應率則為 84%，但長時間追蹤發現未接受鞏固治療者，即使在誘導治療時使用過高強度的 MA，存活表現仍顯著不及接受鞏固治療的患者（圖一）[1]，印證鞏固治療具有一定的效果。

圖一、台北榮總 2003—2016 年新診斷 PCNSL 患者存活情況比較

Patient Group	n	event	mPFS(Day)
Completed induction with frontline intensification	38	16 (42%)	NR
Completed induction without frontline intensification	38	33 (87%)	522 (191-853)
Palliative care or failed induction	34	33 (97%)	85 (65-105)



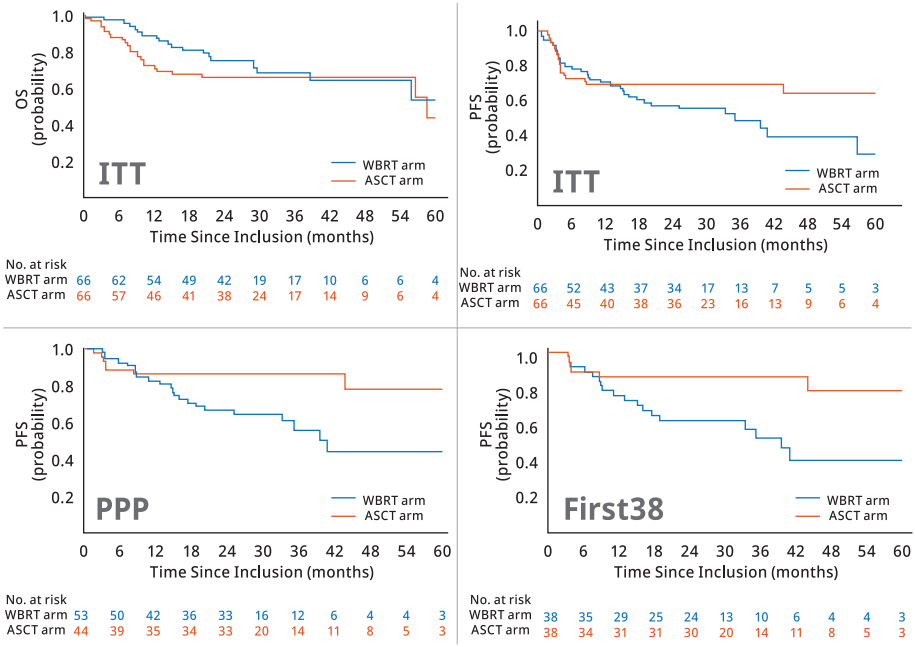
Patient Group	n	event	mPFS(Day)
Completed induction with frontline intensification	38	16 (42%)	NR
Completed induction without frontline intensification	38	31 (82%)	899 (534-1,264)
Palliative care or failed induction	34	32 (94%)	128 (51-205)



鞏固治療選項：全腦放射治療或自體造血幹細胞移植

全腦放射治療 (whole brain radiotherapy, WBRT) 是傳統上公認有效的鞏固治療方法，但會引起遲發神經毒性，包含失智、運動失調和失禁與認知功能障礙，且發生率隨患者接受治療的年齡而增加，為了減少全腦放射治療所造成的後遺症，MSKCC 建議達到完全緩解的病人，全腦放射治療減為半量，而部分緩解的病人維持全量 45 Gy 的全腦放射治療 [7-11]，因此有許多研究積極探討能否以自體造血幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT) 達成同等療效。IELSG-32 試驗發現符合計畫書分析 (per-protocol, PP) 族群接受 WBRT 或 ASCT 的存活表現不相上下 [12]，法國 PRECIS 試驗則顯示意向分析 (intention-to-treat, ITT) 族群接受 WBRT 或 ASCT 兩種鞏固療法的患者整體存活 (overall survival, OS) 率相仿，但 ITT、PP 與前 38 名受試族群的無惡化存活 (progression free survival, PFS) 率則出現 ASCT 略佔優勢之趨勢（圖二）[13]。

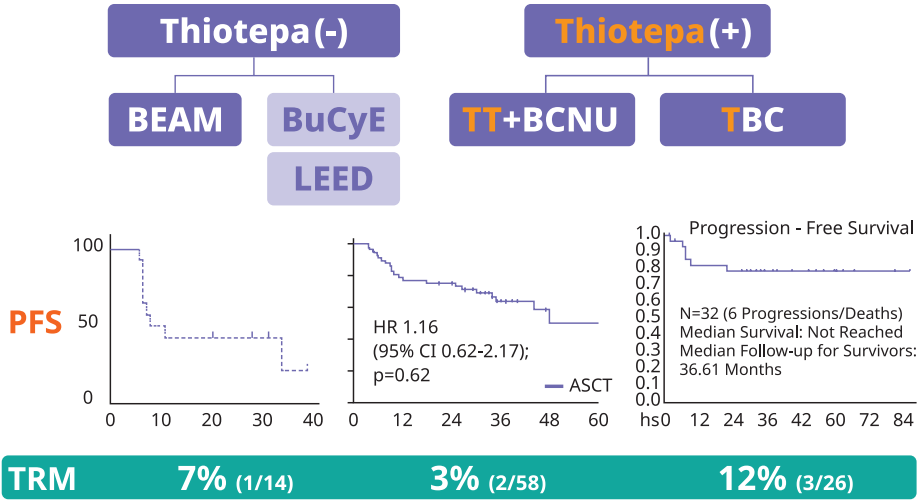
圖二、PRECIS 試驗結果



自體造血幹細胞移植前置化療之選擇

既然證實 ASCT 作為鞏固治療的效果不亞於 WBRT，下一個問題則是前置化療 (conditioning chemotherapy) 藥物的選擇，可區分為不含 thiotepa 的 BEAM (carmustine [BCNU] + etoposide + cytarabine + melphalan) 與含 thiotepa 的 TT-BCNU (thiotepa + carmustine) 和 TBC (thiotepa + busulfan +cyclophosphamide)。這三項前置化療在臨床試驗中的 PFS 與移植相關死亡率 (transplant-related mortality, TRM) 呈現於圖三，療效最佳的是 TBC，TT-BCNU 其次，BEAM 最差，不過 TBC 的 TRM 也最高 [6,12,14]。值得留意的是 PCNSL 患者因高齡及腦部功能受損，比較容易嗆到，因而 TRM 高於其他淋巴瘤，另一方面，雖然 TT-BCNU 的數據看似較安全，但實務上醫師可能還是會依個別患者的情況，略微減低 thiotepa 的用量。

圖三、ASCT 前置化療之 PFS 與 TRM

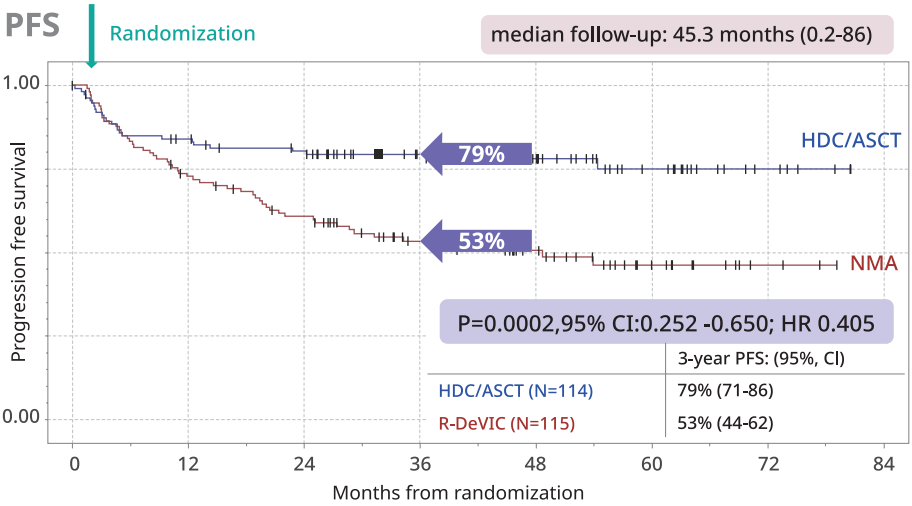


2021 年發表的大型回溯性觀察研究分析了美國 CIBMTR 登錄資料共 603 位接受 ASCT 的 PCNSL 患者，比較不同前置化療對預後的影響，結果顯示 TBC 的無復發死亡率最高、復發率以 BEAM 明顯高出許多，但在 PFS 與 OS 方面，TBC 與 TT-BCNU 的表現不相上下，都顯著優於 BEAM（圖四）[15]。根據以上的臨床試驗與真實世界研究資料，目前在臨床上為 PCNSL 患者選擇患者選擇 ASCT 的前置化療時，針對年紀較輕、體力夠好者優先推薦 TBC，年紀較大、體力稍差的患者則可考慮 TT-BCNU，另因健保尚不給付 thiotepa，若患者無法負擔，還是可以用 BEAM，再依情況調整藥物用法用量。

單用非骨髓摧毀式高劑量化療取代自體造血幹細胞移植

IELSG-43 試驗企圖探討僅用非骨髓摧毀式 (non-myeloablative, NMA) HDC 能否取代 ASCT 作為鞏固治療的效果，受試者使用 4 週期 MATRix 後，分組接受 TT-BCNU 接續 ASCT，或是 2 週期的 R-DeVIC (ifosfamide + carboplatin + etoposide + rituximab)，結果發現雖然在完成鞏固治療後兩組的 CR 率都接近三分之二，但長時間的 PFS 與 OS 成績仍以 ASCT 組顯著勝出（圖四）[16]。

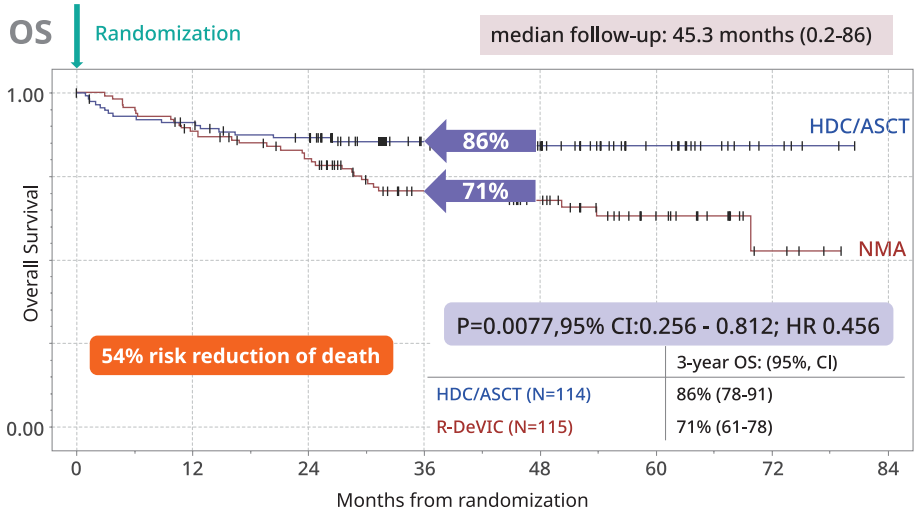
圖四、IELSG-43 受試者存活結果



與會專家皆認同鞏固治療的重要性，只要患者在完成誘導治療後有反應（即至少達到 PR），就應接續鞏固治療，對聲明 4 達到 100% 之共識；經反覆討論和修正用詞後，與會專家於聲明 5 所列的鞏固治療選項為 WBRT、ASCT 與 NMA HDC（專家補充支持證據為 2024 年發表之 Alliance 51101 試驗結果）並達到高度共識，專家群說明因目前尚無證據顯示三者孰優孰劣，應由臨床醫師評估副作用及各項條件後，選擇最適合患者的治療方式，若患者不適用積極鞏固治療，臨床醫師亦可自行決策其他療法，不逐一詳列於共識聲明中。

維持治療

由於 PCNSL 的復發率偏高，有些許相關研究提出施予維持治療之可能性。適用藥物之一的 temozolomide (TMZ) 在其他研究中也有被作為誘導治療藥物，用於患者體能狀態較差或無法取得 thiotepa 的情境 [17,18]，至於其維持治療的角色，最初是由北歐 Nordic Lymphoma Group 的臨床試驗提出，該試驗發現年輕（< 66 歲）患者的存活情況與年長患者的存活情況與年長患者（66—75 歲）差異不大，分析兩組用藥後推測主因是年長患者組有維持吃 TMX [19]，啟發以



TMX 作為維持治療的觀念。JCOG1114C 試驗就嘗試以 MTX 誘導治療、WBRT 鞏固治療的同時加上 TMZ，後續再維持使用 TMZ 的方式治療 PCNSL 患者患者，對比不使用 TMZ 的療效，然而不知何故，兩組受試者於誘導治療結束時的 CR 率差異就略嫌懸殊（治療組 18.4% 相比對照組 27.9%），可能是導致最終兩組 PFS 及 OS 結果無顯著差異的原因[20]。

除了 TMZ 之外，lenalidomide 也是可以考慮的維持治療選項，其他新藥的相關實證則更為稀缺。

高齡 PCNSL 患者之治療患者之治療

PCNSL 患者年齡層偏高，80 歲以上者所佔比例恐怕超過三分之一，實務上易遇到診斷延誤、體能狀態差或併發症較多而侷限可用藥物選項，以及需要更多專科團隊輔助等情況。台北榮總的統計資料顯示 75 歲以上的 PCNSL 患者能完成鞏固治療的比例僅 15%，且幾乎都是接受 WBRT[1]。英國針對超過 60 歲 PCNSL 患者的真實世界世代研究觀察到能接受積極治療（可使用 MATRix 或 MA 之誘導治療，鞏固治療可接受 ASCT）的患者預後較佳，且患者所接受之 MTX 劑量越接近預定劑量者，預後越好[21]，不過臨床經驗發現 MTX 的劑量不必太高，大於 3 g/m^2 即可。美國的真實世界資料的結果顯示：年齡越大的患者預後越差，誘導治療使用 R-MTX + TMZ 者的預後最佳、R-MVP 次之、只用 R-MTX 最差，可做 ASCT 鞏固治療者的預後較好，有接受維持治療的患者預後也顯著較佳（圖五）[22]，由此看來對於高齡患者而言，使用維持治療是不錯的選項。

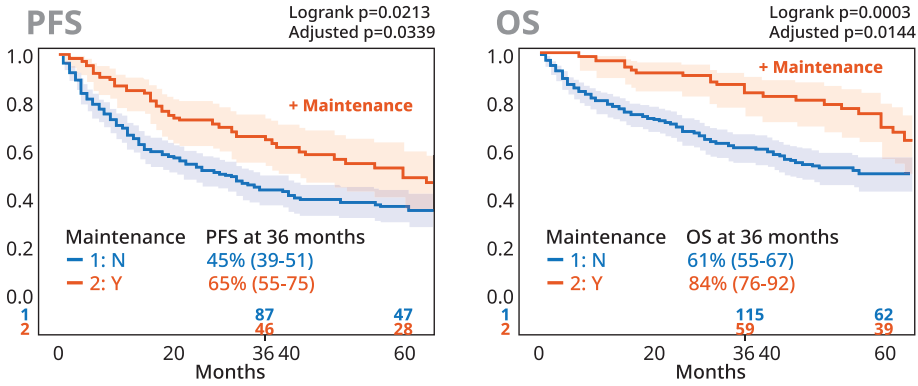
針對高齡或不適用化療之 PCNSL 患者，與會專家一致認同在第一線治療可考慮以減量 MTX 為基礎的治療或其他藥物組合，如 MTX + TMZ，除此之外，專家群提出 JCOG 試驗中的對照組治療 MTX + 放射治療 (radiotherapy, RT) 亦可作為選項之一，RT 與其他替代藥物（例如 lenalidomide 與布魯頓酪氨酸激酶抑制劑 [Bruton's tyrosine kinase inhibitor, BTKi]）則是無法進行化療之患者的可能替代治療方案。專家們在討論與修改用字後，將上述內容全部納入共識聲明 6。

關於共識聲明 7，許多專家認為維持治療的療效缺乏足夠的實證支持，對於

PCNSL 患者接受一線治療後須達到何種程度的治療反應才須給予維持治療，亦無明確定義，故經討論後，全數刪除涉及「第一線治療反應、患者年齡、口服藥物、延緩疾病惡化之效果」等字眼，僅保留相對保守之敘述，然而最後對此聲明仍未達成高度共識。

圖五、美國真實世界研究有 / 無接受維持治療之患者存活結果

Maintenance: 24% of 539 patients	
Temozolomide	31%
Lenalidomide	23%
MTX	17%



4 復發及頑固型原發性中樞神經系統淋巴瘤救援治療

復發 / 頑固型 (relapse/refractory, r/r) PCNSL 患者的存活情況相當不理想，國外的統計數據指出 PFS 中位數約為 2.2 年，台北榮總的 PFS 中位數約 1.4 年、林口長庚只有 0.8 年 [23,24]，都顯示出 r/r PCNSL 治療不易。相對於新診斷 PCNSL 的治療有一定的標準可遵循，r/r PCNSL 的救援治療 (salvage therapy) 其實沒有標準做法 [25]，只有零星的研究可供參考。早期 r/r PCNSL 的治療多為外科醫師主導，重點放在化療和 RT，然而這群患者的狀態多半不佳，因此近年來有越來越多新藥投入該領域的研究，希望滿足此臨床需求。

化學治療

化療對於 r/r PCNSL 還是具有一定功效，若疾病緩解時間超過 1 年，重複使用 HD-MTX 為基礎的化療仍有望發揮不錯的功效 [26]，緩解時間低於 1 年者可考慮的其他化療組合，相關研究呈現於表三 [27-36]，值得注意的是其中兩篇採取施予 HD Ara-C 骨幹化療接續 ASCT [30,31]，恐不適用於臨床上絕大多數的患者，另外一篇以天冬酰胺 - 甘氨酸 - 精氨酸 - 人類腫瘤壞死因子 (asparagine–glycine–arginine–human tumor necrosis factor, NGR-hTNF) 增加 BBB 通透性，搭配使 用 R-CHOP (rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisone) 雖然可達到很好的治療反應率，卻沒有相對應的優異存活表現 [35]。

分析化療對於 r/r PCNSL 的治療效果，可以看出加上鞏固治療的預後最好，不過臨床上能接受相對高強度化療以及鞏固治療的復發患者可謂是鳳毛麟角，多數患者僅能打化療，或甚至只能接受緩和治療 (palliative therapy)，才導致整體 PFS 只有 2.2 年（圖六）[37]。

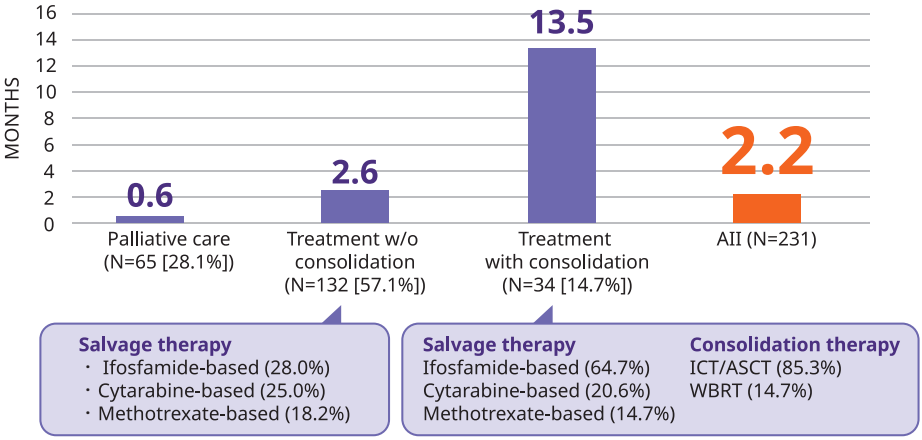
表三、r/r PCNSL 化療相關研究

Study	Treatment	N	ORR	mPFS (mo)	1yOS / 2yOS	mOS (mo)
Fischer et. al Voloschin A.D.	Topotecan	27	33–40%	2	39% / NA	8.4 / 32.7
Reni	TMZ	23	31%	2.8	31%	3.9
Soussain et al.	**Ara-C + VP16 → HDCT / ASCT**	**43**	**47%**	**11.6**	*****	**18.3**
Kasenda et al.	**R+Ara-C+TT → HDCT / ASCT**	**39**	**56%**	**12.4**	**56.4% (2y)**	**NR**
Batchelor	Rituximab	12	36%	1.9	NA	20.9
Raizer J.J.	Pemetrexed	11	55%	5.7	45% (2y)	10.1
Nayak L.	R-TMZ	16	14%	1.7	71%	NR
Ferreri et al.	**NGR-hTNF / RCHOP**	**28**	**75%**	**6****	**NA**	**NA**
Fox et al.	TIER*	27	52%	3	NA	5

*Thiotepa (50 mg/m^2), Rituximab, ifosphamide, Etoposide

圖六、初次復發之 r/r PCNSL 患者接受療法與 PFS

The median PFS of r/r PCNSL from their date of 1st relapse/progression to next relapse or death



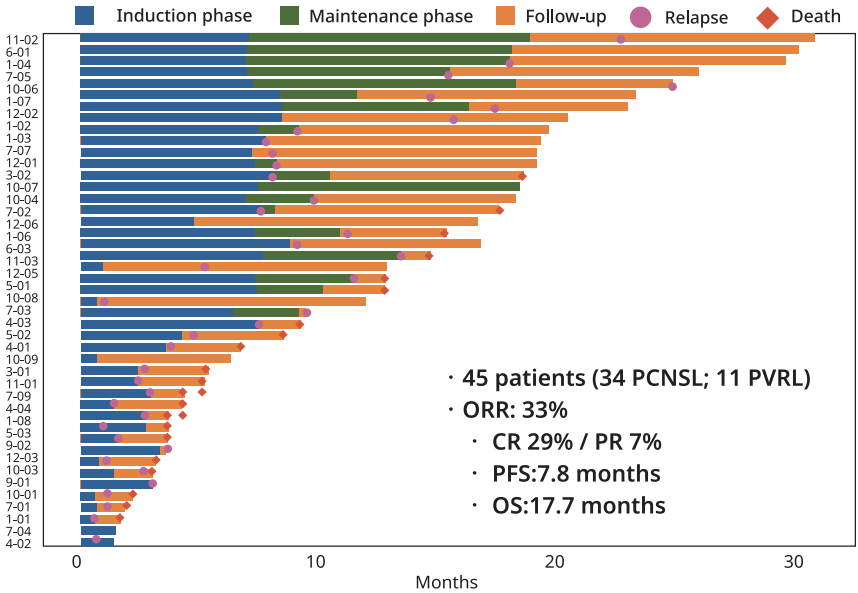
與會專家對於 r/r PCNSL 患者再次接受 HD-MTX 治療的想法相當正向，在討論後針對聲明 8 的內容，修改適用此治療的患者條件，強調距離「最近一次 HD-MTX 治療」超過 1 年才復發者，以及基於臨床上偶爾會遇見第一線未曾接受過 HD-MTX 的患者，新增「從未接受過 HD-MTX 者」，均可考慮使用或再次使用 HD-MTX 為基礎之救援治療。專家群對此共識聲明達到 100% 高度共識。

新藥物

免疫檢查點抑制劑

相較於其他瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphomas, DLBCL)，PCNSL 細胞的程序性死亡配體 -1/-2 (programmed death-ligand 1/2, PD-L1/2) 表現高出許多[38,39]，推測免疫檢查點抑制劑 (checkpoint inhibitor, ICI) 有機會產生療效，然而研究發現使用 nivolumab 或 pembrolizumab 治療 PCNSL 的反應率看似不錯，但 PFS 並不理想，都低於 3 個月[40,41]，整合分析也發現單用 nivolumab 或 pembrolizumab 治療 r/r PCNSL 的各項試驗結果異質性非常高，故無法確立 ICI 在 r/r PCNSL 治療中能扮演什麼樣的角色。

圖七、以 R^2 治療 r/r PCNSL 之法國臨床試驗結果



免疫調節劑

由於 PCNSL 的致病機轉相當仰賴核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB) 路徑，預期免疫調節劑 (immunomodulatory drug, IMiD) 應可發揮治療作用，另一方面，ImiD 也能增加抗體依賴性細胞毒殺作用 (antibody-dependent cell cytotoxicity, ADCC) [38,42]，因此有研究嘗試併用 ImiD 與 CD38 或 CD20 自體免疫抗體藥物，如 R^2 (lenalidomide + rituximab) 進行治療 [4]，可惜因證據效力不夠強 [43-45]，目前尚未列入治療指引中。最早將 lenalidomide 單獨用於治療 PCNSL 的研究發現使用劑量須達每天 15 mg，才達到有效治療濃度，可看出患者T細胞的活化 [46]；法國進行的臨床試驗以 R^2 治療 34 名 r/r PCNSL 患者，整體治療反應率高於三成，PFS 雖然只有 7 個多月，卻已是現有最佳成績（圖七）[47]。

整體而言，R^2 的效果不差、毒性尚可接受，很適合因肝功能不佳、感染或其他因素而無法承受高強度救援治療者，或已經歷過多線治療失敗、沒有太多選項的患者，是許多台灣醫師愛用的治療選項，不過不論從台灣的治療經驗或其他國家的研究資料看來，R^2 療法最大的問題就是即便反應率佳，PFS 仍舊不理想（表四）[47-49]，很快就得進入下一線治療。

表四、台灣醫師使用 R^2 治療 r/r PCNSL 之經驗與國外研究結果

	Our cohort	LYSA	Caroline H., et al
Regiment	R^2 for 8 cycles	R2 induction for 8 cycles, Lena 10 mg maintenance	Lenalidomide 15mg Monotherapy
Age	64 (41-75)	69 (46-86)	73.5(64-79)
Location (intracranial %)	6 (100%)	34 (75.6%)	3 (60%)
ECOG > 1	50%	22.2%	20%
> 3 line	1 (16%)	22 (31%)	2(33%)
Treatment response			
ORR (%)	83.33%	67% (35.6%)	50%
CR/uCR(%)	66.67%	40% (29%)	33%
PR (%)	16.67%	27% (7%)	17%
PFS (months)	5.25 (2.57-NE)	7.8 (95% CI 3.9–11.3)	NA
OS (months)	17.32 (2.6-NE)	17.7 (95% CI 12.9 to NE)	4 (2-24)

布魯頓酪氨酸激酶抑制劑 (BTKi)

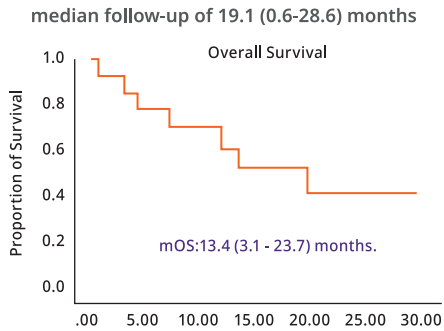
PCNSL 的致病機轉與 BTK 作用高度相關，故應用 BTKi 進行治療的研究也相當豐富，而在一系列的 BTKis 當中，對中樞神經系統穿透力最強的是 tirabrutinib，也是唯一在台灣取得 r/r PCNSL 適應症的 BTKi，穿透力其次的是 zanubrutinib，最差的則是 ibrutinib [50-57]。Ibrutinib 曾在臨床試驗中與其他化療藥物合併用於治療 r/r PCNSL，雖然治療反應不差，但因毒性過強 [50,51,58,59]，而沒有下一步的進展。PRiZM 是包含單用 zanubrutinib 以及合併 lenalidomide 治療 r/r PCNSL 的第二期臨床試驗，從現況公布的資訊看來，單用 zanubrutinib 的治療反應率不錯，但療效持續時間等其他指標的結果，仍待更進一步的觀察 [60]。

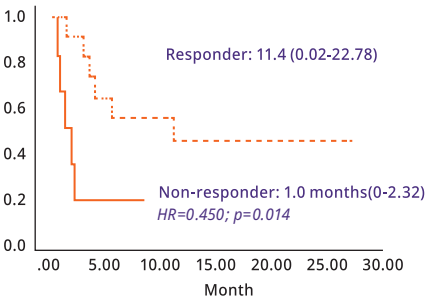
Tirabrutinib 在日本進行的第 I/II 期臨床試驗確立其安全有效劑量為每日空腹服用 480 mg，單藥治療 PCNSL 之整體治療反應率約為五成，1 年 PFS 率約為三成，3 年則將近兩成 [61]。台灣也統計分析了之前接受 tirabrutinib 恩慈療法的患者資料，值得留意的是這群患者之前都接受過 BTKi、iMiD 甚至是 ICI，亦即都在很後線的情境下使用 tirabrutinib，但整體治療成果還不錯，若患者對 tirabrutinib 有治療反應，PFS 甚至可長達 11.4 個月 [62]。台灣與日本的第一 / 二期臨床試驗、日本真實世界研究 ROSETTA 以及正在進行中的美國第三期 PROSPECT 試驗結果相比，治療成效差距不大（表五）[52,62,63]，但台灣患者平均是到第四線才使用 tirabrutinib，未來應考慮在更前線使用，除了避免對療效的影響外，也能減少感染副作用的發生。

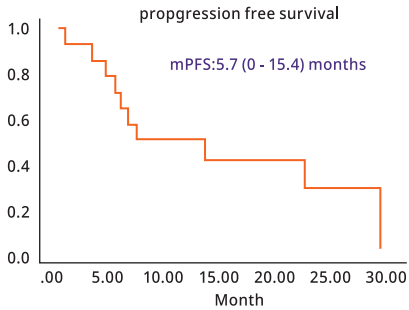
合併 BTKi 與其他機轉藥物的幾項相關研究結果如表六所列，可以看出併用 ibrutinib + nivolumab 雖然可以達到很好的治療反應率，卻沒有反映在 PFS 的表現上，而中國的 orelabrutinib + sintilimab 雖締造優異的 1 年 PFS 成績，卻遲遲沒有發表最終結果，整體上 BTKi 合併 iMiD 的療效其實不遜於合併 ICI [57,64,65]。

圖八、台灣 Tirabrutinib 單用治療 r/r PCNSL 恩慈療法研究結果

Safety Analysis Set (n=14)		N (%)
Best overall response	CR+CRu	7 (41%)
	PR	4 (23%)
	SD	4 (23%)
	PD	4 (23%)
ORR (CR + CRu + PR)	11 (64%)	







表五、台灣、日本、美國 Tirabrutinib 單用治療 r/r PCNSL 研究結果

		Taiwan cohort[1] (N=14)	Rosetta[2] (N=161)	Phase I/II study[3](N = 17)	Phase II PROSPECT(N=48)
Median lines of prior therapies		3 (1-5)	1 (1-5)	2 (1-5)	2
Response	CR+CRu	7 (50%)	76 (55.5%)	6 (35.3%)	21(44%)
	PR	4 (29%)	30 (21.9%)	2 (11.8%)	11(23%)
	SD	1 (7%)	17 (12.4%)	5 (29.4%)	9 (19%)
	PD	2 (14%)	12 (8.8%)	4 (23.5%)	6 (13%)
	ORR	**11 (79%)**	**106 (77.4%)**	**9 (52.9%)**	**32 (67%)**
PFS (months)		5.7 (0 – 15.4) Responder: 11.4 (0.02-22.78)	11.8 [8.4-18.2)	5.8 (1.0–NE)	6 (5.3-11.1)
OS (months)		13.4 (3.1 – 23.7)	Not reached [27.6-N.A.] 12 month OS: 76.9 % (68.7-83.3)	Not reached (5.5-NE)	Not reach (12.5-NE)

表六、BTKi 合併其他機轉藥物治療 r/r PCNSL 相關研究

Study	Acalabrutinib + Durvalumab + Rituximab (RAD)	Ibrutinib + Nivolumab[1]	Orelabrutinib + Sintilimab[2]	Zanubrutinib +Lenalidomide[3]	Ibrutinib +R[2]
Phase	Phase Ib	Phase II	Phase II	Phase I	Phase I/II
Patients (n)	17	18	13	66	25
Prior Therapies	2 (0-7)	2 (range 1–4)	2 (range 1–4)	2 (range 1–4)	
ORR	62.5%	78%	61.5%	50%	80%
CR Rate	2 CR + 1 CRu (18.8%)	50%	4 CR + 1 CRu (38%)	34%	36%
mPFS(months)	4.6 (5.4 in responders)	6.5	1-year PFS: 67.7%	1 5 . 7 (5.6-NE)	4.3(1-yr PFS:37%)
mOS(months)	15.7 (17.9 in responders)	21.0	Not reported	NE(12M OS rate : 69%(56.2-78.8%)	
Key Toxicities	Neutropenia, rash,liver toxicity	Fatigue	1 G3 PCP pneumonitis	Neutropenia, thrombocytopenia	

● 嵌合抗原受體 T 細胞免疫療法 (CAR-T)

嵌合抗原受體 T 細胞免疫療法 (chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T) 當初在治療 DLBCL 的臨床試驗中排除了 PCNSL，但有少數患者誤接受 CAR-T 的結果相當不錯，因而開啟了相關研究。在一項納入 12 名 PCNSL 患者的試驗中，以 tisagenlecleucel 進行治療，整體治療反應率介於六至七成，其中 3 位達到 CR 的患者可維持長時間疾病緩解狀態，且神經毒性症候群 (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) 及細胞激素釋放症候群 (cytokine release syndrome, CRS) 都只有 1—2 級，屬於可接受範圍 [66]。2024 年於美國臨床腫瘤學會 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 年會發表的一項研究以 axicabtagene ciloleucel 治療 PCNSL，截至去年為止的結果呈現出優異的治療反應率，ICANS 與 CRS 也同樣在可接受的程度 [67]。目前 CAR-T 中的 Axi-cel (axicabtagene ciloleucel) 已經在 2026 年 2 月獲得美國 FDA 核准取得治療 PCNSL 的適應症。

由於實證資料尚不充分，與會專家們對上述新藥物的看法相對分歧，但基於 r/r PCNSL 患者的治療效果大部分都不理想，專家群認同可考慮使用包含 BTKis、lenalidomide、CAR-T、雙特異性抗體藥物 (bispecific T-cell engager antibody, BiTE)、免疫檢查點抑制劑、化療、移植等選項作為救援治療，以此

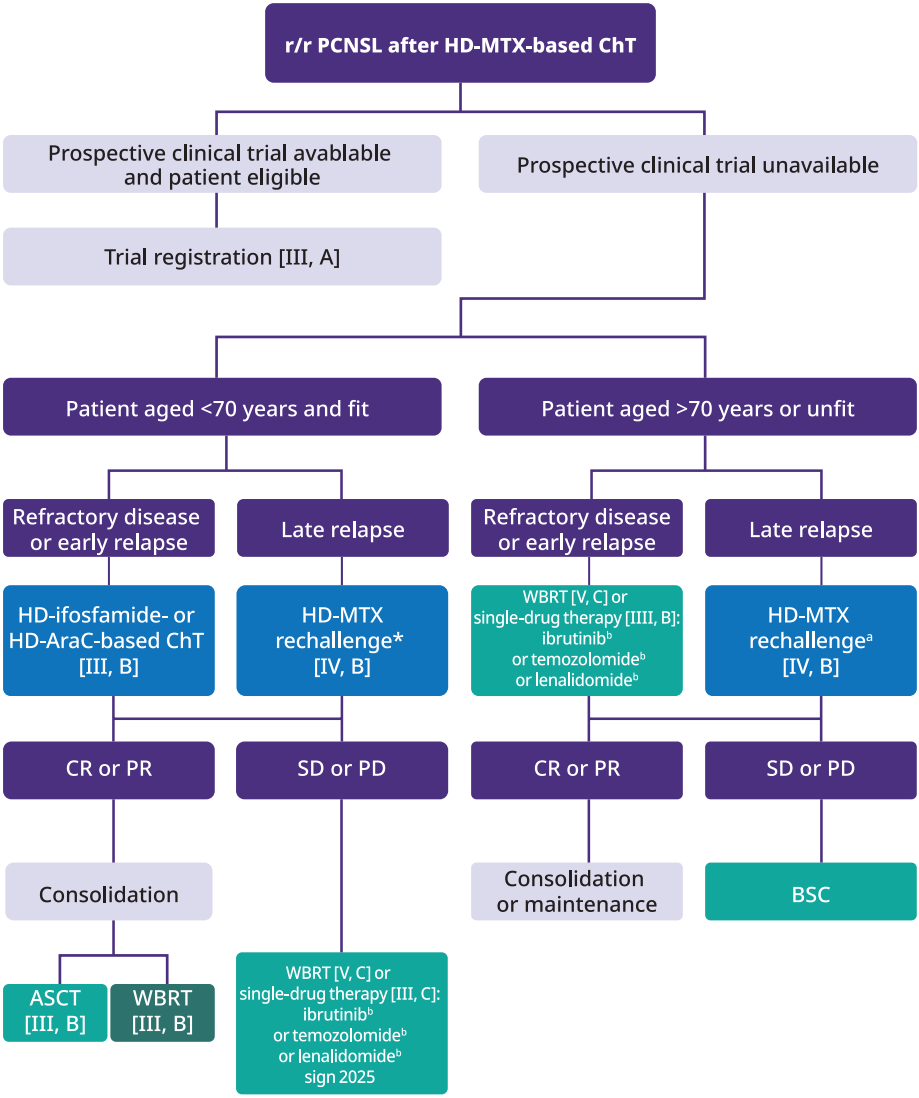
作為共識聲明 9 的主要架構；為避免用字或編排順序引發「特定藥物的建議位階高於其他同類型藥物或不同類型治療」之誤會，專家們最後決定詳細列出討論度較高的治療選項於共識聲明 9 之下，逐項表決，完整呈現大家對個別選項的共識度，請留意其中有幾項共識度低於 50%，為「未達共識」。

臨床治療指引

NCCN 指引對 r/r PCNSL 的首選治療為「無」，上述所有療法都僅列於「其他建議治療」，中國 2024 年版指引則與 NCCN 的內容大致相同；日本神經外科對於 r/r PCNSL 的指引相當簡單，只有 3 項建議，第一是曾接受 HD-MTX 且有長期反應的患者，可再次使用 HD-MTX 為基礎的治療，第二是「低度」建議可單用 tirabrutinib，第三則是「低度」建議無法接受任何其他全身性治療的患者，可採用 WBRT。歐洲神經腫瘤學會的指引與日本一樣採取條列式寫法，內容也十分相近，不過對於 BTKi 的建議較保守，並未直接點出藥物名稱 [68]。EHA-ESMO 指引如圖九所示，內容相對完整，首先評估患者能否加入臨床試驗，以加入臨床試驗為優先，無法加入者再評估是否適合接受 HDC，比較特別的是此指引不以之前疾病緩解時間判定是否再次使用 HD-MTX，且即便是不適合 HDC 的患者，依舊可以評估有無機會使用 HD-MTX，若無法採用這個選項，再考慮其他藥物治療 [69]；此外，若患者使用 HD-MTX 或其他化療後可達到 CR 或 PR，還是建議加上鞏固治療，如未達到 CR 或 PR，則可以考慮 WBRT，或選擇其他藥物治療 [69]。

與會專家對於 RT 的適用時機和患者條件進行討論之後，最終都認同如果為了緩解症狀或局部控制疾病，可採用 RT，對共識聲明 10 達到 100% 高度共識，但專家們特別強調將 RT 與其他所有藥物分列成前後兩項聲明，不代表 RT 的建議位階低於藥物或治療時機應安排於藥物之後，且共識聲明僅指出 RT 是可考慮的選項之一，臨床上仍應由醫師根據患者先前是否曾接受過 WBRT 以及累積劑量等問題，評估是否適合使用。

圖九、EHA-ESMO r/r PCNSL 治療指引



參考資料

1. Wang HY, et al. Cancer Med. 2023;12(7):8089-8101.
2. Ferreri AJ, et al. J Clin Oncol. 2003;21(2):266-72.
3. Abrey LE, et al. J Clin Oncol. 2006;24(36):5711-5.
4. Ferreri AJ, et al. Lancet. 2009;374(9700):1512-20.
5. Ferreri AJ, et al. Lancet Haematol. 2016;3(5):e217-27.
6. Omuro A, et al. Blood. 2015;125(9):1403-10.
7. Blay JY, et al. J Clin Oncol. 1998;16(3):864-71.
8. Harder H, et al. Neurology. 2004;62(4):544-7.
9. Correa DD, et al. Neuro Oncol. 2012 Jan;14(1):101-8.
10. Qian L, et al. Blood Res. 2017;52(3):159-166.
11. Citterio G, et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2017:113:97-110.
12. Ferreri AJM, et al. Lancet Haematol. 2017;4(11):e510-e523.
13. Houillier C, et al. J Clin Oncol. 2019;37(10):823-833.
14. Abrey LE, et al. J Clin Oncol. 2003;21(22):4151-6.
15. Scordo M, et al. JAMA Oncol. 2021;7(7):993-1003.
16. Illerhaus G, et al. Late-Breaking Abstract 3, ASH 64th Annual Meeting, 10–13 December 2022, New Orleans, LA, USA.
17. Omuro A, et al. Lancet Haematol. 2015;2(6):e251-9.
18. Rubenstein JL, et al. J Clin Oncol. 2013;31(25):3061-8.
19. Pulczynski EJ, et al. Haematologica. 2015;100(4):534-40.
20. Mishima K, et al. Neuro Oncol. 2023;25(4):687-698.
21. Martinez-Calle N, et al. Br J Haematol. 2020;190(3):394-404.
22. David KA, et al. Am J Hematol. 2023;98(6):900-912.
23. Liu CJ, et al. Cancer Med. 2020;9(6):2134-2145.
24. Tao K, et al. Front Oncol. 2021;11:649789.
25. Schaff LR, Grommes C. Blood. 2022;140(9):971-979.
26. Pentsova E, et al, J Neurooncol. 2014;117(1):161-5.
27. Fischer L, et al. Ann Oncol. 2006;17(7):1141-5.
28. Voloschin AD, et al. J Neurooncol. 2008;86(2):211-5.
29. Reni M, et al. Eur J Cancer. 2004;40(11):1682-8.
30. Soussain C, et al. J Clin Oncol. 2008;26(15):2512-8.

31. Kasenda B, et al. Leukemia. 2017;31(12):2623-2629.
32. Batchelor TT, et al. Neurology. 2011;76(10):929-30.
33. Raizer JJ, et al. Cancer. 2012;118(15):3743-8.
34. Nayak L, et al. Leuk Lymphoma. 2013;54(1):58-61.
35. Ferreri AJM, et al. Blood Adv. 2020;4(15):3648-3658.
36. Fox CP, et al. Blood Adv. 2021;5(20):4073-4082.
37. Langner-Lemercier S, et al. Neuro Oncol. 2016;18(9):1297-303. Supplementary Table 2.
38. Cai Q, et al. Transl Oncol 2019;12:523-538.
39. Nayyar N, et al. Blood Adv. 2019;3(3):375-383.
40. Yi JH, et al. Cancer Res Treat. 2025;57(2):590-596.
41. Alcantara M, et al. Cancers (Basel). 2021;13(20):5061.
42. Stevenson FK, et al. Blood 2011;118(16):4313-20.
43. Ghesquieres H, et al. Ann Oncol. 2019;30(4):621-628.
44. Tun HW, et al. Blood. 2018;132(21):2240-2248.
45. Yuan X, et al. Haematologica. 2024;109(6):2005-2009.
46. Rubenstein JL, et al. Blood Adv. 2018;2(13):1595-1607.
47. Ghesquieres H, et al. Ann Oncol. 2019;30(4):621-628.
48. Liao CK. Unpublished data.
49. Houillier C, et al. Neurology. 2015;84(3):325-6.
50. Grommes C, et al. Cancer Discov. 2017;7(9):1018-1029.
51. Soussain C, et al. Eur J Cancer. 2019;117:121-130.
52. Narita Y, et al. Neuro Oncol. 2021;23(1):122-133.
53. Nayak L, et al. Blood. 2017;129(23):3071-3073.
54. Khe HX, et al. Blood. 138 (Supplement 1), 3018 (2021).
55. Wang Y, et al. Leuk Lymphoma. 2025;66(5):869-878.
56. Zhang Y, et al. Front Oncol. 2021;11:760405.
57. Chihara D, et al. Blood Adv. 2025;9(7):1485-1491.
58. Lionakis MS, et al. Cancer Cell. 2017;31(6):833-843.e5.
59. Grommes C, et al. Blood. 2019;133(5):436-445.
60. Fox CP, et al. Poster Presentations Abstract: P1206. EHA 2024, 13–16 June 2024, Madrid, Spain.

61. Asai K, et al. J Clin Oncol. 2023;41:7548-7548.
62. Liao CK, et al, Blood. 2024;144 (Supplement 1): 5137.
63. Kawasaki A, et al. Future Oncol. 2025;21(15):1837-1847.
64. Zhang Y, et al, Oral presentation Abstract: S224. EHA 2022, 9-17 June 2022, Hybrid Vienna, Austria.
65. Song Z, et al, Blood. 2024;144 (Supplement 1): 986.
66. Frigault MJ, et al. Blood. 2022;139:2306-2315.
67. Nayak L, et al. J Clin Oncol.2024;42:2006.
68. Hoang-Xuan K, et al. Neuro Oncol. 2023;25(1):37-53.
69. Ferreri AJM, et al. Ann Oncol. 2024;35(6):491-507.

台灣原發性中樞神經系統淋巴瘤治療共識

Consensus of Primary Central Nervous System Lymphoma in Taiwan

發行單位｜中華民國血液病學會
地址｜ 100 台北市中正區常德街一號台大景福館二樓 203D 室
電話｜ 02-2375-1091
傳真｜ 02-2375-1092
網址｜ www.hematology.org.tw

發行人｜柯博升
總編輯｜王銘崇、譚傳德
編輯委員｜王浩元、李欣學、林建嶔、林棟樑、廖浚凱、黃泰中、葉士芃、劉益昌、劉嘉仁 (依姓氏筆畫排列)

出版社｜臻呈文化行銷有限公司
地址｜ 106082 台北市大安區忠孝東路三段 249 號之一 10 樓
電話｜ 02-2778-7711
傳真｜ 02-2778-7755
網址｜ www.crossroad.com.tw
出版日期｜西元 2025 年 11 月 初版
ISBN 978-626-92619-1-8

發行 中華民國血液病學會
The Hematology Society of Taiwan

出版 CROSSROAD
臻呈文化行銷有限公司

ISBN:978-626-92619-1-8
9 786269 261918