

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.001

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.001>

· 论著 ·

原发性中枢神经系统淋巴瘤 26 例的临床病理分析

沈娟¹, 杨道华¹, 林军¹, 童茵², 许程¹

(1. 上海市第一人民医院病理科, 上海 200080; 2. 上海市第一人民医院血液科, 上海 200080)

[摘要] 目的: 探讨原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphomas, PCNSL)的临床病理特征、诊断与鉴别诊断及预后。方法: 收集2013至2020年上海市第一人民医院诊断的26例PCNSL的临床病理资料, 结合光镜、免疫组织化学及原位杂交进行分析。结果: 全部病例均经活检或切除术后病理确诊, 临床以肢体运动障碍为最常见症状, 大脑半球最常受累; 24例为弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), 免疫组织化学表达B细胞标记, 其余2例分别为淋巴瘤样肉芽肿(lymphomatoid granulomatosis, LYG), 伴EBER阴性和非特指型外周T细胞淋巴瘤(non-specific peripheral T-cell lymphoma, PTCL-NOS), 伴EBER阳性。17例患者获得随访资料, 随访1~8年, 其中6例至今存活, 11例死亡, 生存期为1~30个月。结论: PCNSL较少见, 临床特征缺乏特异性, 诊断需与胶质瘤、转移癌、感染等鉴别。非生发中心细胞样(germinal centre B-cell-like, GCB)型DLBCL相对多见, 预后更差, 需在明确病理分型的情况下进一步优化治疗方案。

[关键词] 中枢神经系统; 淋巴瘤; 病理; 预后

Clinicopathological analysis of 26 patients with primary lymphoma of central nervous system

SHEN Juan¹, YANG Daohua¹, LIN Jun¹, TONG Yin², XU Cheng¹

(1. Department of Pathology, Shanghai General Hospital, Shanghai 200080; 2. Department of Hematology, Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China)

Abstract **Objective:** To investigate the clinicopathological characteristics of primary central nervous system lymphomas (PCNSL). **Methods:** The clinicopathological data of 26 patients with PCNSL diagnosed in Shanghai General Hospital from 2013 to 2020 were collected and analyzed by light microscopy, immunohistochemistry and in situ hybridization. **Results:** All patients were pathologically confirmed by biopsy or resection. Limb movement disorder was the most common symptom, and cerebral hemisphere was most frequently involved. Twenty-four patients had diffuse large B-cell lymphoma with B cell markers expressed by immunohistochemistry, and the remaining 2 patients had lymphomatoid granulomatosis (LYG), with EBEB negative, and non-specific peripheral T-cell lymphoma (PTCL-NOS) with EBEB positive. Seventeen patients were followed up for 1–8 years, of which 6 survived and 11 died, with survival ranging from 1 to 30 months. **Conclusion:** PCNSL is rare and lacks

收稿日期 (Date of reception): 2021-12-05

通信作者 (Corresponding author): 林军, Email: forestsoldier@sohu.com

specificity in clinical features. Diagnosis depends on pathology to distinguish it from glioma, metastasis, and infection. Non-GCB type DLBCL is relatively common and has a worse prognosis, which requires further optimization of the treatment plan under the condition of clear pathological classification.

Keywords central nervous system; lymphoma; pathology; prognosis

原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphomas, PCNSL)是一种罕见的结外非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL), 局限于脑、软脑膜、脑脊液、眼或脊髓, 诊断时没有全身淋巴瘤的证据。据统计, 西方国家的PCNSL占有原发性脑肿瘤的2%^[1]。弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是PCNSL最常见的亚型(约95%), 其余为低级别B细胞淋巴瘤、罕见的T细胞淋巴瘤或Burkitt淋巴瘤^[2-3]。现对上海市第一人民医院收治的26例PCNSL进行临床病理特征分析, 旨在提高临床及病理医生对该类肿瘤的认识。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究经上海市第一人民医院医学伦理委员会批准, 收集2013年至2020年上海市第一人民医院收治的26例PCNSL病例, 每例均由2位资深病理医师确认并达成一致诊断。为排除系统性或复发性淋巴瘤, 患者均接受骨髓抽吸活检、全身CT扫描或正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)。PCNSL的诊断和分类标准根据2016年WHO淋巴瘤造血系统肿瘤分类标准进行组织学分类与分型。

1.2 方法

1.2.1 术中快速诊断与常规石蜡切片诊断

术中快速诊断采用了冰冻切片检查或联合组织印片法, 术后常规标本经10%中性甲醛固定, 肉眼检查、组织学取材、脱水、石蜡包埋与切片、苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色、封片、镜检诊断。

1.2.2 免疫组织化学

免疫组织化学染色采用EnVision两步法, 经柠檬酸修复。所用抗体CD3、CD5、CD7、CD10、CD20、CD79a、Ki-67、Mum-1、BCL6、BCL2、GFAP等均购自基因科技(上海)股份有限公司, 由德国Leica Biosystems公司的仪器(LEICAR

BOND-MAX)操作。CD3、BCL2、GFAP在细胞质中呈棕黄色为阳性; CD5、CD10、CD20在细胞膜中呈棕黄色为阳性; BCL6、Mum-1、CyclinD1在细胞核中呈棕黄色为阳性; BCL2阳性标准为阳性细胞占比 $\geq 50\%$, CD10、BCL6和Mum-1阳性标准为阳性细胞占比 $\geq 30\%$ 。

1.2.3 原位杂交

EBER原位杂交试剂盒(泰普生物科学有限公司)具体操作步骤参照说明书进行, 以PBS缓冲液替代一抗作为阴性对照, 以鼻咽癌的组织作为阳性对照。阳性反应评估以肿瘤细胞核呈棕黄色(DAB显色系统)为阳性。

1.2.4 FISH 检测

C-MYC及BCL6基因断裂重组检测试剂盒、IGH/BCL2融合基因检测试剂盒(北京金菩嘉公司)具体步骤参照说明书进行。判读标准: 每个标本中计数200个分散的肿瘤细胞: 1)C-MYC、BCL6的判读方法类似, 正常细胞为2个融合信号(黄色), 典型异常细胞为1个融合信号(黄色)和1个红色信号、1个绿色信号; 或者1个融合信号(黄色)和1个红色/绿色信号; 2)IGH/BCL2的判读, 正常细胞为2个红色和2个绿色信号, 典型异常细胞为2个融合信号(黄色)和1个红色信号、1个绿色信号。阳性判读标准为异常细胞占比 $\geq 10\%$ 。

2 结果

2.1 临床特点

在26例PCNSL病例中, 9例为立体定向穿刺活检或部分切除活检, 其余17例为全部切除。其中男14例, 女12例, 男女比例为1.17:1。诊断时年龄43~82(中位数61)岁, 60岁以上者15例, 60岁以下者11例。所有患者的症状因病变部位的不同而不同, 具体见表1。肢体运动障碍($n=13$, 50.0%)、头晕($n=12$, 46.2%)是最常见的症状, 其余还包括恶心、呕吐、头痛、视力障碍、意识下降、言语障碍、记忆障碍以及行为异常, 未出现B症状。26例患者中有8例患高血压, 5例患糖尿病。25例患者进行了乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)检测, 其中HBsAg(+), HBcAb(+), 1例, 提

示急性HBV感染或慢性HBsAg携带者; HBcAb(+) 3例, 提示既往感染HBV或无症状乙肝病毒携带者; HBsAb(+), HBcAb(+) 10例, 提示HBV感染恢复期; HBsAb(+) 4例; 阴性7例。综上, 25例中HBV感染者共14例(56%)。

表1 PCNSL的临床特征

Table 1 Clinical features of PCNSL

临床病理参数	例数	占比/%
性别		
男	14	53.8
女	12	46.2
年龄/岁		
≤60	11	42.3
>60	15	57.7
症状		
肢体运动障碍	13	50.0
头晕	12	46.2
恶心/呕吐	10	38.5
头痛	8	30.8
视力障碍	6	23.1
意识下降	4	15.4
言语障碍	3	11.5
记忆障碍	2	7.7
行为异常	1	3.8
基础疾病		
伴高血压	8	30.8
不伴高血压	18	69.2
伴糖尿病	5	19.2
不伴糖尿病	21	80.8

2.2 神经影像学

肿瘤的位置、数目、大小均由影像学检查(CT或MRI)确定, 具体见表2。病例均显示占位性病变, 增强后有明显强化, 且瘤周伴大片水肿。大脑半球($n=19$, 73.1%)是最常见的受累部位, 其中颞叶最好发($n=7$, 26.9%), 其次是胼胝体($n=5$, 19.2%)、小脑($n=4$, 15.4%)和脑干($n=4$, 15.4%), 只有1例见于鞍区(3.8%)。26例PCNSL患者中, 病变仅位于脑深部(深部定义为脑室旁区域、胼胝

体、基底节、脑干和小脑)的有14例(53.8%), 仅位于浅部的有9例(34.6%), 同时累及深部和浅部的有3例(11.5%)。影像学资料显示单发病灶有14例(53.8%), 多发病灶有12例(46.2%), 其中单个病灶的最大径范围为15~90 mm。

表2 肿瘤影像学参数

Table 2 Imaging parameters of tumors

病灶参数	例数	占比/%
准确定位		
大脑半球	19	73.1
颞叶	7	26.9
顶叶	5	19.2
枕叶	4	15.4
额叶	3	11.5
胼胝体	5	19.2
小脑	4	15.4
脑干	4	15.4
丘脑	3	11.5
桥小脑臂	3	11.5
基底节区	2	7.7
海马区	2	7.7
脑室系统	2	7.7
鞍区	1	3.8
病灶位置(按深浅分类)		
深部	14	53.8
浅部	9	34.6
深、浅部均累及	3	11.5
病灶数目		
单灶	14	53.8
多灶	12	46.2

2.3 病理学

2.3.1 肉眼观察

送检组织均为灰白或灰红色, 鱼肉样, 质嫩, 肿瘤多与正常脑组织界限不清, 血供可丰富或不丰富。

2.3.2 术中组织印片法快速诊断对比冰冻组织切片快速诊断

对于中枢神经系统淋巴瘤, 2种方法均能作为

术中快速诊断的有效方法, 组织印片法显示出更清晰的细胞学形态(图1、2)。

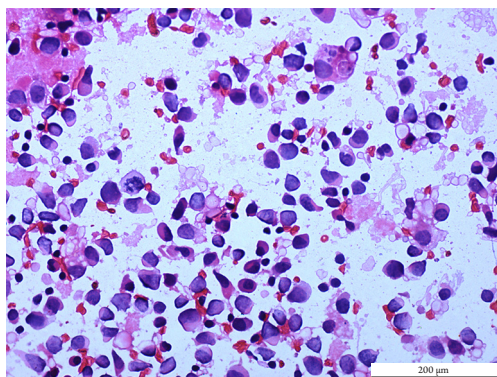


图1 DLBCL组织印片(HE, × 400)

Figure 1 Tissue printing of DLBCL (HE, × 400)

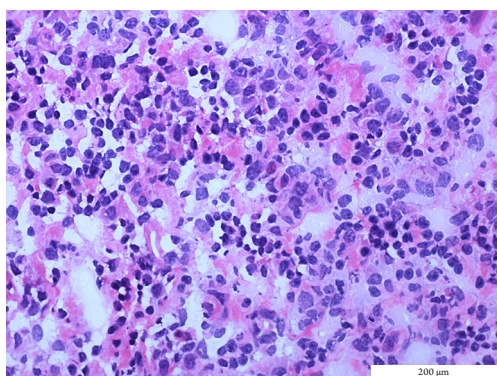


图2 DLBCL冰冻切片(HE, × 400)

Figure 2 Frozen section of DLBCL (HE, × 400)

2.3.3 病理学分类及镜下特征

根据淋巴造血组织肿瘤WHO(2016版)新分类, 26例PCNSL均为NHL, 25例为B细胞来源, 其中24例为DLBCL, 1例为淋巴瘤样肉芽肿(lymphomatoid granulomatosis, LYG), 3级; 另1例T细胞来源为非特指型外周T细胞淋巴瘤(non-specific peripheral T-cell lymphoma, PTCL-NOS), 伴EBV阳性。

DLBCL: 肿瘤细胞弥漫浸润性生长, 分布不均, 与周围正常脑组织分界不清。肿瘤细胞中等至大, 形态单一, 核圆形、卵圆形或不规则, 部分核仁明显, 核分裂象多见, 部分病例中“星空”现象明显, 但不形成淋巴滤泡, 常常可见肿瘤细胞呈袖套状浸润血管壁(图3)。周围脑组织内可见出血、坏死、反应性小胶质细胞增生以及泡状样组织细胞聚集。

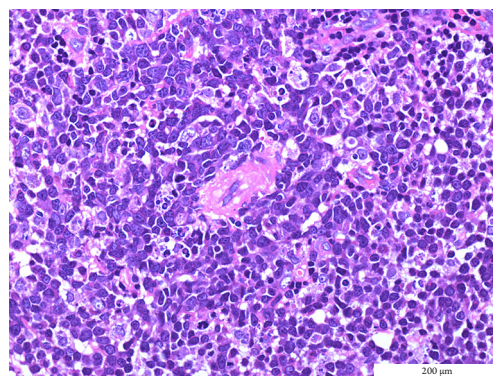


图3 DLBCL(HE, × 400): 肿瘤细胞中等至大, 圆形或卵圆形, 可见核仁, 围绕血管弥漫浸润性生长

Figure 3 DLBCL (HE, × 400): Tumor cells are medium to large, round and ovoid, with visible nucleoli, diffuse infiltrating growth around blood vessels

LYG: 淋巴样细胞围绕血管生长并浸润破坏血管壁, 以小淋巴细胞为主, 散在有异型的大细胞, 局灶聚集成片, 部分累及脑实质, 背景中可见较多浆细胞(图4)。

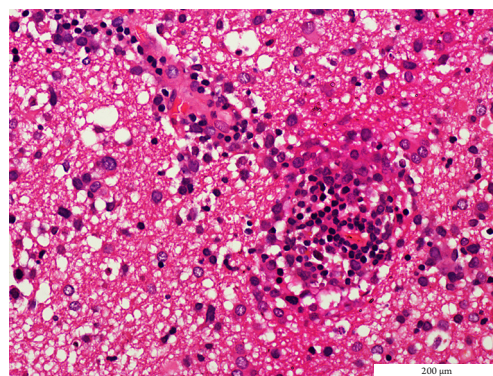


图4 LYG(HE, × 400): 异型淋巴样细胞浸润破坏血管壁, 周围脑组织内亦可见肿瘤细胞散在分布

Figure 4 LYG (HE, × 400): Atypical lymphoid cells infiltrate the vascular wall, and tumor cells are scattered in the surrounding brain tissue

PTCL-NOS: 肿瘤细胞中等大, 部分细胞质透亮, 细胞核型不规则, 可见肾形核, 核仁明显, 核分裂象易见。背景中可见反应的炎细胞及多灶坏死(图5)。

2.3.4 免疫组织化学

本组病例中, 24例PCNS-DLBCL均表达CD20(图6), 其中17例完整检测了CD10、BCL6、Mum-1的表达情况, 根据Hans分型, 生发中心细

胞样(germinal centre B-cell-like, GCB)型共6例, 非GCB型共11例。CD10阳性率为29.4%, BCL6阳性率为58.8%, Mum-1阳性率为70.6%。1例LYG中大细胞表达B细胞标志物(图7)及Mum-1, 不表达CD10及T细胞标志物(CD3、CD5), 而背景中小淋巴细胞表达CD5、CD8。1例PTCL-NOS表达CD3, 少数表达T细胞标志物(CD2、CD5、CD7、CD8)及细胞毒标志物(TIA-1), 不表达CD4、CD56及细胞毒标志物(Perforin、GranzymeB), 无B细胞标志物(CD20、PAX-5)的异常表达, Ki-67阳性率约为85%。

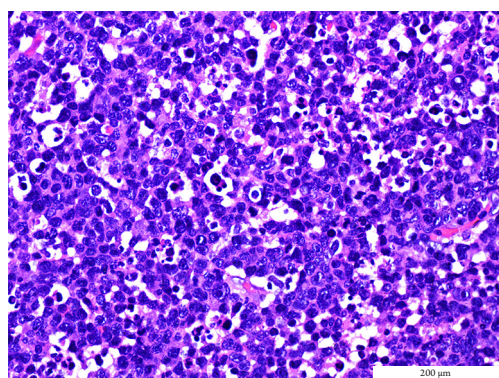


图5 PTCL-NOS(HE, $\times 400$): 细胞中等大, 部分细胞质透亮, 细胞核型不规则, 可见肾形核, 核仁明显

Figure 5 PTCL-NOS (HE, $\times 400$): The cell is medium large, some cytoplasm is clear, with irregular cell karyotype, visible renal nucleus, and obvious nucleoli

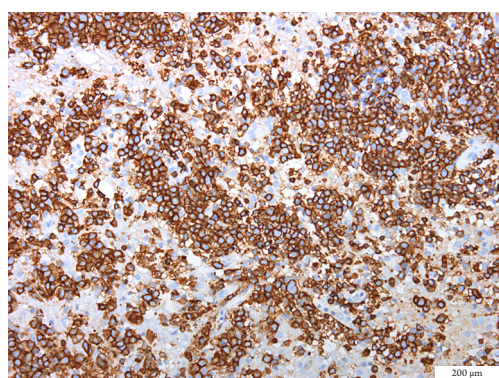


图6 PCNS-DLBCL: 肿瘤细胞CD20阳性($\times 200$)

Figure 6 PCNS-DLBCL: CD20 expression in tumor cells positive ($\times 200$)

2.3.5 EBER 原位杂交结果

在26例PCNSL中, 仅8例患者进行了EBER原位杂交检测, 6例为PCNS-DLBCL中仅1例EBER阳

性, 1例PTCL-NOS的EBER阳性(图8), 1例LYG的EBER阴性。

2.3.6 FISH 检测结果

在26例PCNSL中, 共4例进行了FISH检测, 其中1例单独检测了C-MYC基因, 2例同时检测了C-MYC和BCL2基因, 还有1例同时检测了C-MYC、BCL2和BCL6基因, 所有结果均为阴性, 排除了双打击淋巴瘤。

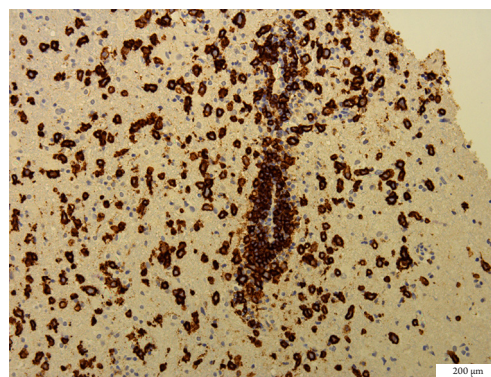


图7 LYG: 异型淋巴细胞表达CD20($\times 200$)

Figure 7 LYG: Atypical lymphocytes express CD20 ($\times 200$)

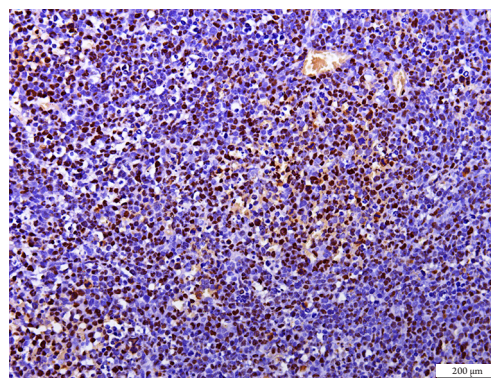


图8 PTCL-NOS: EBER阳性($\times 200$)

Figure 8 PTCL-NOS: EBER positive expression ($\times 200$)

2.4 治疗及随访

本研究随访至2021年8月, 26例中共17例获得随访资料, 16例为DLBCL, 1例为LYG, 9例失访。患者采用活检确诊后化疗、放疗, 或手术切除后联合化疗、放疗、自体造血干细胞移植等方式治疗, 化疗药物以高剂量氨甲蝶呤为主。其中1例患者联合应用了利妥昔单抗(美罗华)靶向治疗。17例患者中, 至今存活的有6例, 11例死亡患者生存期为1~30个月, 而1年内死亡者有7例, 且

其中4例进行了Hans分型, 均为非GCB型(表3)。17例患者中, 病灶仅位于脑深部者10例, 3例存活, 中位生存期11个月; 仅位于脑浅部者7例,

3例存活, 中位生存期7.5个月; 多灶性6例, 1例存活, 中位生存期8个月; 单灶性11例, 5例存活, 中位生存期14.5个月。

表3 26例原发性中枢神经系统淋巴瘤治疗方式与预后

Table 3 Treatment and prognosis of 26 cases of primary CNS lymphoma

序列	病理诊断	性别	年龄/岁	治疗方式	随访/月
1	DLBCL, GCB	男	61	HD-MTX联合化疗(鞘注)	—
2	DLBCL	女	52	—	—
3	DLBCL	男	61	HD-MTX化疗	8
4	DLBCL, 非GCB	女	72	手术	1
5	DLBCL	男	60	手术+HD-MTX化疗+放疗	18
6	DLBCL, 非GCB	女	71	手术+放疗	24
7	DLBCL, 非GCB	男	71	—	—
8	DLBCL	男	59	泰道化疗	11
9	DLBCL, 非GCB	男	64	HD-MTX化疗+放疗	24
10	DLBCL, GCB	女	61	手术+MTX化疗	40~
11	DLBCL, GCB	男	55	HD-MTX化疗+自体造血干细胞移植	30
12	DLBCL, 非GCB	女	82	手术+放疗	6
13	DLBCL, GCB	女	47	手术+泰道化疗	—
14	DLBCL, GCB	男	63	手术+HD-MTX放疗	—
15	DLBCL, 非GCB	女	68	—	—
16	DLBCL	女	66	HD-MTX化疗+放疗	3
17	DLBCL, 非GCB	男	58	—	—
18	DLBCL	男	61	手术+HD-MTX化疗+放疗	24~
19	PTCL-NOS	男	51	—	—
20	DLBCL, GCB	女	50	放疗+HD-MTX联合化疗(鞘注)+美罗华靶向治疗	16~
21	DLBCL, 非GCB	男	52	手术+放疗+HD-MTX化疗	12
22	DLBCL, 非GCB	女	72	手术+HD-MTX化疗	—
23	DLBCL, GCB	男	43	手术+HD-MTX化疗+自体造血干细胞移植	50~
24	DLBCL, 非GCB	男	63	手术	1
25	DLBCL	女	58	手术+HD-MTX化疗	41~
26	LYG	女	71	手术+HD-MTX化疗	40~

“~” 示患者健在。

“~” indicates that the patient is alive.

3 讨论

PCNSL是一类相对罕见的高度侵袭性颅内恶性肿瘤。DLBCL是中枢神经系统淋巴瘤中最常见

的类型, LYG和PTCL-NOS则罕见。在中国一项大宗PCNSL报道^[4]中, PTCL-NOS占比为1.2%, 而在本研究中, 其占比为3.8%, 其差异可能源于我们的病例总数较少。有报道^[5-6]显示PCNSL好发年龄为

45~70岁, 中位年龄50岁。本组研究结果显示其发病年龄范围更广, 中位年龄为61岁。本组26例患者的临床症状以肢体运动障碍和头晕为主, 病变主要发生在大脑半球, 亦可见于小脑、胼胝体、脑干、丘脑、桥小脑臂、基底节区、海马区、脑室系统及鞍区。病变可仅位于脑深部或浅部或同时累及, 而单发病灶(14例)与多发病灶(12例)数量相当。影像学均显示增强后有明显强化, 瘤周伴有水肿的占位性病变, 缺乏特异性。HBV感染可能是非霍奇金淋巴瘤发生的一个危险因素^[7]。研究^[8]显示原发性甲状腺淋巴瘤的HBV感染率高达66.7%。本研究中, HBV感染率为56%, 提示与原发性中枢神经系统淋巴瘤的发生、发展存在一定相关性。

术中快速病理诊断常规采用的是冰冻组织切片法, 而对于中枢神经系统淋巴瘤, 组织印片法显示出以下优势: 1)操作简便, 易掌握; 2)省时; 3)对淋巴瘤细胞的形态、内部结构显示更清晰; 4)组织过少时不影响制片。因此, 在临床怀疑中枢神经系统淋巴瘤时, 我们可以同时采用组织印片法和冰冻组织切片法相互佐证, 增加术中快速诊断的准确率。

在本研究的26例PCNSL中, 24例为DLBCL。根据Hans分型, 其中11例为非生发中心型, 6例为生发中心型。PCNS-DLBCL在病理形态学上具有相对独特的特征: 可见明显的肿瘤细胞围血管现象, 浸润和破坏血管壁, 呈袖套状。本组病例形态学观察发现, 肿瘤细胞一致, 中等至大, 弥漫浸润周围脑组织, 常呈袖套状浸润血管壁, 而周围脑组织内出现出血、坏死、反应性小胶质细胞或组织细胞增生等现象。其鉴别诊断包括: 1)胶质瘤。大脑最好发的肿瘤, 肿瘤弥漫性生长, 高级别时有微血管增生及坏死, 表达GFAP; 2)转移性肿瘤。颅内转移性肿瘤最常见的来源于肺, 特别是腺癌和小细胞癌, 其次是乳腺癌、恶性黑色素细胞瘤、肾细胞癌、肠癌。详细了解病史对于诊断转移性肿瘤至关重要。巢状、片状、腺样、乳头状等生长方式结合CK、TTF-1、GATA3、PAX-8、SATB2等标志物的表达有助于转移癌的诊断。恶性黑色素细胞瘤则表现出大而红的核仁, 可见怪异的细胞核, 呈豆瓣样, 核分裂象多见, 细胞上皮样或梭形, 排列成巢状、片状, 表达Melan-A、HMB45、S-100; 3)T细胞淋巴瘤。需结合T细胞标志物, 如CD3、CD4、CD7、CD8等诊断; 4)非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤。典型病例具有横纹肌样细胞特征, 核偏于一侧, 染色质空泡状, 细胞质嗜酸性, 但多数肿瘤含有向上皮、间质、神经胶

质多向分化, 肿瘤表达Vim、EMA, 但是INI1核失表达。

LYG是由Liebow等^[9]于1972年首先报道的淋巴组织增殖性病变, 它以血管为中心, 伴有血管壁的破坏、反应性T细胞浸润, 与EB病毒感染有关, 可累及全身多个系统。而单独原发于中枢神经系统的LYG非常罕见。在组织病理学中, LYG可根据异形淋巴细胞的数量及坏死程度分为1~3级。级别低时, 需要与血管炎鉴别。与血管炎相比, 血管中心型浸润、无嗜酸性粒细胞和巨细胞提示LYG。级别高时, 需要与大细胞淋巴瘤鉴别, 这有时比较困难, 可以通过免疫组织化学和EBER原位杂交的方法辅助鉴别诊断。虽然EB病毒阳性是在诊断LYG时被特别强调的, 特别是在系统性LYG中, 但部分研究^[10-11]显示存在EB病毒阴性的病例, 特别是原发于中枢神经系统的LYG, 如本文1例LYG的EBER是阴性。当然, 也有案例报道^[12]原发性中枢神经系统LYG呈EBER阳性。因此, 对于EB病毒与原发性中枢神经系统LYG的关系还不明确, 仍有待进一步研究。

PTCL-NOS的诊断具有挑战性, 因为它属于排除性诊断, 目前尚不能明确分类。PTCL-NOS形态谱系广泛, 大多数由小到中等大的细胞组成, 伴有炎性背景。瘤细胞核型不规则, 染色质粗, 有时呈泡状核伴嗜碱性核仁, 核分裂象多见。但是, 明显的血管周围浸润是原发性中枢神经系统B细胞和T细胞淋巴瘤的共同特征。此外, 还可以看到坏死、胶质增生、组织细胞浸润。相反, 没有大量的浆细胞、中性粒细胞或嗜酸性粒细胞。PTCL-NOS表达多个T细胞标志物, 但最常出现CD5和CD7的完全或部分丢失, 而CD3缺失非常少见。大多数病例还可通过粒酶B、perforin和TIA1染色确定其细胞毒性。既往研究^[13]显示结外T细胞淋巴瘤的细胞毒性表型发生率很高。本例表达CD3, CD2、CD4、CD5、CD7、CD8均有不同程度的丢失, 少数细胞表达TIA-1, 部分表达CD30, Ki-67指数高达85%。据报道^[14], 超过一半的PTCL-NOS病例可少量表达EBER。PTCL-NOS的鉴别诊断包括结外NK/T细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、胶质母细胞瘤、LYG等。当肿瘤细胞异型性较小时还需要与反应性T细胞浸润、感染或自身免疫性疾病所致的脑炎鉴别, 除免疫组织化学外, 可借助克隆性T细胞受体重排辅助诊断。当B细胞标志物阳性时, 还需要与富于T/组织细胞的弥漫大B细胞淋巴瘤鉴别。

PCNSL病情进展迅速, 易复发, 预后差, 目

前尚无认可的最佳治疗方案。弥漫大B细胞淋巴瘤是主要类型, 治疗方案围绕DLBCL展开。手术切除仅推荐用于立体定向活检无法确诊或解除颅内高压并发脑疝时。大剂量氨甲蝶呤(HD-MTX)为主的化疗联合其他化疗药物或全脑放疗成为治疗PCNSL的主要方法。与MTX联合的有传统化疗药物和特异性靶向CD20的利妥昔单抗, 它在系统性淋巴瘤中已广泛应用。利妥昔单抗结合HD-MTX治疗中枢神经系统弥漫大B细胞淋巴瘤有较好的完全反应率(complete response rate, CR)^[15-16]。不同的组合、不同的剂量可以不同程度地提高患者生存率。但是Bromberg等^[17]开展的多中心III期临床实验结果却显示: 联合使用利妥昔单抗并不能改善生存期, 不推荐该药作为一线方案。本研究中只有1例患者在部分切除肿瘤后进行了放疗、HD-MTX联合化疗以及利妥昔单抗治疗, 至随访日已无瘤生存16个月。关于利妥昔单抗的疗效, 还需要大数据的研究分析。另外, 相关研究^[18]也显示自体造血干细胞移植与全脑放疗是60岁及以下PCNSL患者的有效巩固治疗方法, 且疗效终点倾向于自体造血干细胞移植组。对于复发/难治性病例, 研发新药成了热点。来那度胺(lenalidomide)是一种免疫调节药物, 具有直接或间接的通过不同免疫调节特性介导的抗肿瘤活性^[19], 它与利妥昔单抗联合可取得较好疗效, 但持久缓解的效果有限。一类新药BTK抑制剂依鲁替尼已被证实在多种B细胞淋巴瘤治疗中有明显效果^[20]。依鲁替尼联合HD-MTX在复发/难治性PCNSL的治疗中疗效显著, 耐药患者若存在CD79B突变, 可联合PI3K/mTOR抑制剂治疗, 代表药物为西罗莫司。PD-1是1992年发现的具有T细胞“刹车”功能的免疫抑制性跨膜蛋白, 肿瘤细胞能够表达PD-1配体(PD-L1/L2)。纳武单抗(nivolumab)是一种PD-1的靶向性单抗, 近年来在多种不同肿瘤中表现出色, 在治疗复发/难治性PCNSL时, 有比较好的临床效果, 有望指导用于临床治疗。

综上所述, PCNSL好发于中老年人, 无明显性别倾向, 症状以肢体运动障碍和头晕为主, 无B症状(发热、盗汗、体重减轻等)。HBV感染率高提示其可能与PCNSL存在一定相关性。病变主要位于大脑半球, 单发或多发, 影像学均显示增强后有明显强化的占位性病变。术中冰冻切片采用细胞印片的方法更显优势。最终诊断需结合免疫组织化学、EBER原位杂交等方法与胶质瘤、转移癌、恶性黑色素细胞瘤、血管炎等进行鉴别。PCNSL少见、预后差, 非GCB型弥漫大B细胞淋巴

瘤相对多见但预后更差, 一线治疗方案有待进一步优化。

参考文献

- Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(suppl_5): v1-v88.
- Raoux D, Duband S, Forest F, et al. Primary central nervous system lymphoma: immunohistochemical profile and prognostic significance[J]. *Neuropathology*, 2010, 30(3): 232-240.
- Sierra del Rio M, Rousseau A, Soussain C, et al. Primary CNS lymphoma in immunocompetent patients[J]. *Oncologist*, 2009, 14(5): 526-539.
- 李丽, 谢建兰, 张燕林, 等. 原发性中枢神经系统淋巴瘤167例临床特征及病理类型构成分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(11): 1189-1193.
LI Li, XIE Jianlan, ZHANG Yanlin, et al. Analysis of clinical features, pathological types and composition of primary central nervous system lymphoma: a report of 167 cases[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2018, 34(11): 1189-1193.
- 周志毅, 程静, 石群立, 等. 原发性中枢神经系统淋巴瘤临床病理及病因学分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2008, 24(2): 211-214, 218.
ZHOU Zhiyi, CHEN Jing, SHI Qunli, et al. Clinical pathology and aetiology of primary central nervous system lymphoma[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2008, 24(2): 211-214, 218.
- Villano JL, Koshy M, Shaikh H, et al. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(9): 1414-1418.
- Engels EA, Cho ER, Jee SH. Hepatitis B virus infection and risk of non-Hodgkin lymphoma in South Korea: a cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(9): 827-834.
- 李国莉, 杨道华, 臧丽娟, 等. 25例原发性甲状腺淋巴瘤临床病理特点[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(5): 998-1005.
LI Guoli, YANG Daohua, ZANG Lijuan, et al. Clinicopathological features of 25 cases of primary thyroid lymphoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(5): 998-1005.
- Liebow AA, Carrington CR, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis[J]. *Hum Pathol*, 1972, 3(4): 457-558.
- Lucantoni C, De Bonis P, Doglietto F, et al. Primary cerebral lymphomatoid granulomatosis: report of four cases and literature review[J]. *J Neurooncol*, 2009, 94(2): 235-242.

11. Nishihara H, Tateishi U, Itoh T, et al. Immunohistochemical and gene rearrangement studies of central nervous system lymphomatoid granulomatosis[J]. *Neuropathology*, 2007, 27(5): 413-418.
12. 宋捷, 林洁, 周磊, 等. 原发性中枢神经系统淋巴瘤样肉芽肿一例[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(3): 249-251.
SONG Jie, LIN Jie, ZHOU Lei, et al. Primary lymphomatoid granuloma of central nervous system: a case report[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2016, 49(3): 249-251.
13. Swerdlow SH, Jaffe ES, Brousset P, et al. Cytotoxic T-cell and NK-cell lymphomas: current questions and controversies[J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(10): e60-e71.
14. Dupuis J, Emile JF, Mounier N, et al. Prognostic significance of Epstein-Barr virus in nodal peripheral T-cell lymphoma, unspecified: A Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) study[J]. *Blood*, 2006, 108(13): 4163-4169.
15. Herrlinger U, Küker W, Uhl M, et al. NOA-03 trial of high-dose methotrexate in primary central nervous system lymphoma: final report[J]. *Ann Neurol*, 2005, 57(6): 843-847.
16. Cencini E, Fabbri A, Schiattone L, et al. Primary CNS lymphoma: latest updates and a 10-year monocenter experience[J]. *Blood Res*, 2018, 53(2): 174-177.
17. Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2): 216-228.
18. Houillier C, Taillandier L, Dureau S, et al. Radiotherapy or autologous stem-cell transplantation for primary CNS lymphoma in patients 60 years of age and younger: results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(10): 823-833.
19. Mondello P, Mian M, Bertoni F. Primary central nervous system lymphoma: Novel precision therapies[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 141: 139-145.
20. Lionakis MS, Dunleavy K, Roschewski M, et al. Inhibition of B cell receptor signaling by ibrutinib in primary CNS lymphoma[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(6): 833-843.e5.

本文引用: 沈娟, 杨道华, 林军, 童茵, 许程. 原发性中枢神经系统淋巴瘤26例的临床病理分析[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(8): 1775-1783. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.001

Cite this article as: SHEN Juan, YANG Daohua, LIN Jun, TONG Yin, XU Cheng. Clinicopathological analysis of 26 patients with primary lymphoma of central nervous system[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(8): 1775-1783. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.001