

# 《2022年原发性中枢神经系统淋巴瘤 治疗中国专家循证共识》解读

赵煜微,刘清云,贾友超\*

(河北大学附属医院肿瘤内科,河北省肿瘤放化疗机制与规程研究重点实验室,河北保定 071000)

**[摘要]** 原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary CNS lymphoma, PCNSL)是一种结外非霍奇金淋巴瘤,占新诊断的中枢神经系统肿瘤的3%~4%。针对PCNSL的诊断及治疗,中华医学会神经外科分会和中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会组成多学科专家组,在循证医学的指导下达成共识。本共识在诊断方面主要涉及影像学检查、术前皮质类固醇应用、病理活组织检查、认知功能评估等;在治疗方面,对诱导治疗、巩固治疗及复发/难治患者治疗等提出了建议,推动更加规范、有效、安全的诊疗的发展。

**[关键词]** 神经淋巴瘤;诊断;治疗 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2023.12.001

**[中图分类号]** R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2023)12-1365-05

原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary CNS lymphoma, PCNSL)是一种罕见的结外非霍奇金淋巴瘤,常累及中枢神经的各个方面,包括大脑、脊髓、脑脊液、颅神经和脊神经,以及眼睛<sup>[1]</sup>。由于95% PCNSL的病理类型为弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL),故本共识仅侧重于PCNSL-DLBCLs。本共识阐述的PCNSL中还包含原发性眼内淋巴瘤(primary vitreoretinal lymphoma, PVRL)<sup>[2]</sup>。与《中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)淋巴瘤诊疗指南2022》不同<sup>[3]</sup>,本专家共识更加强影像学检查、术前皮质类固醇应用、病理活组织检查(活检)、认知功能评估等几个方面,对诱导治疗、巩固治疗及难治/复发患者治疗等进行了完善和补充<sup>[2]</sup>。

## 1 诊 断

根据中枢神经系统相关临床表现结合头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)[增强及弥散加权技术(diffusion weighted imaging, DWI)],来诊断和评估是否为PCNSL。对于疑似PCNSL患者,病理组织可通过多模态断层扫描引导

活检或微创手术的方式来获取(2C)<sup>[2]</sup>。由于病理活检为肿瘤诊断的“金标准”,为保证诊断的准确性,如果患者身体状况允许,尽可能在活检前停用或不使用皮质类固醇药物(1C)<sup>[2]</sup>。对于疑似PVRL患者,病理组织可通过玻璃体活检来获取(2D)<sup>[2]</sup>,如果患者身体状况允许,建议至少在活检前2周停用皮质类固醇药物(2D)<sup>[2]</sup>。病理诊断为淋巴瘤的患者需要进行进一步全面评估,包括一般情况评估[病史采集、查体、体力状况评分、认知功能评估(2B)、器官功能评价、活动性感染筛查等]和肿瘤相关评估[头颅增强MRI、正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)/计算机断层显像(computed tomography, CT)、脑脊液检查、骨髓活检,脊髓MRI等],如果肿瘤侵犯眼部还需对眼部情况进行评估(裂隙灯、眼底镜、眼超声、光学相干断层扫描等)<sup>[2]</sup>。

在影像学方面,对治疗前的患者优先选择头颅增强MRI来明确病变所在的位置、大小和形状;对无法应用造影剂患者可选用常规核磁;对系统分期及疑似复发患者可选用全身PET-CT来进行评估<sup>[3]</sup>。虽然PET-CT与颅脑增强MRI都能够区分大多数胶质母细胞瘤、转移性脑肿瘤与PCNSL,但对于<sup>18</sup>氟-氟代脱氧葡萄糖及L-<sup>11</sup>碳-甲基-蛋氨酸摄取的视觉分析却无助于发现非典型PCNSL病灶<sup>[4]</sup>。所以本共识推荐使用MRI(增强和DWI)来诊断和评估PCNSL患者(1B)<sup>[2]</sup>。脑部恶性肿瘤在MRI上常表现为DWI高信号,表观弥散系数低信号;但当部分肿瘤病灶形态学特点不典型时, MRI

[收稿日期] 2023-03-10

[作者简介] 河北省卫生健康委指导性计划(ZD20140222)

[作者简介] 赵煜微(1998-),女,新疆乌鲁木齐人,河北大学附属医院医学硕士研究生,从事淋巴瘤疾病诊治研究。

\* 通信作者。E-mail: youchaojia1@163.com

无法作出诊断<sup>[4-5]</sup>。PET-CT 中传统参数及代谢参数可为鉴别诊断提供信息,这有助于提高诊断的准确性<sup>[5]</sup>。在治疗后的随访中,PET-CT 能较早发现肿瘤的复发及转移<sup>[6]</sup>。综上,本共识推荐在特定时间点,如初诊或复发时使用全身 PET-CT 进行评估(2B)<sup>[2]</sup>。

由于 PCNSL 肿瘤为多灶性、浸润性生长,肿瘤范围可能超出影像学可见区域,故进行活检或微创手术的目的是为了获取病理样本、作出诊断,而非减少肿瘤细胞数量<sup>[7]</sup>。尽管开颅手术较细针穿刺活检能获得更大的组织样本,增加诊断的准确性,但由于肿瘤为多发病变(65%~70%)且多分布于脑室周围或脑深部白质区域,这会增加手术难度且容易影响患者神经功能<sup>[8-9]</sup>。故本共识建议通过多模态断层扫描引导活检或微创手术的方式获取病理样本(2C)<sup>[2]</sup>。对浅表单发病变且术后神经系统功能维持较好(风险等级评估为低风险)的患者,可行全切除手术来获取样本<sup>[7,9]</sup>。对大面积占位性病变且伴有急性脑疝症状的患者可通过手术切除的方式来获取肿瘤样本,这种方式不但可以获取足量样本,也可迅速改善患者症状,增加药物治疗时间窗<sup>[7,9]</sup>。其余患者特别是深部病变或多发病变的患者则更建议采用多模态断层扫描引导活检或微创手术来获取样本。与其他中枢神经系统肿瘤相似,PCNSL 患者在进行手术治疗前也需要充分的术前评估,了解患者身体状况,减少不良事件的发生率<sup>[7]</sup>。

本共识进一步规范了术前皮质类固醇药物的使用。因为肿瘤诊断出现假阴性的概率会随着皮质类固醇的应用时长的增加而增加,且肿瘤本身对于皮质类固醇药物敏感,在术前应用皮质类固醇会增加手术结果的不确定性<sup>[8-10]</sup>。有研究结果显示,在术前应用及不应用皮质类固醇药物的患者中,术后不能明确诊断的例数分别占总例数的 10.3% 和 3.4%<sup>[9]</sup>。所以对于 PCNSL 患者,如果患者身体状况允许活检前推荐不使用或停用皮质类固醇药物(1C)<sup>[2]</sup>。对于 PVRL 患者,则推荐至少停药 2 周(2D)<sup>[2]</sup>。

在本共识中特别强调了认知功能评估在治疗全程中的作用。肿瘤的治疗不仅需要关注肿瘤本身,还需要关注患者的身体、心理及社会功能。由于肿瘤位置的特殊性,肿瘤的进展、治疗等过程都会影响患者的认知功能和生活质量,故需在治疗全程对患者的认知功能和生活质量进行评价<sup>[10]</sup>。利用认知功能评价工具将患者的认知状态及生活质量以数字形式展现出来,更直观地显示各治疗方式对于患者

的影响。简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)操作简单、内容全面,是目前最广泛使用的认知筛查测试工具。但因其天花板效应和有限的动态表现范围,在轻度认知障碍鉴别等方面并不如蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)准确<sup>[11]</sup>。欧洲癌症研究与治疗组织(The European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)生活质量问卷包括癌症患者生活、情感、社会健康问题,对癌症患者生活质量的评估既具有普遍性,又具有特异性<sup>[12]</sup>。本共识推荐利用 MMSE 和 MoCA 来评估患者认知功能;利用 EORTC 生活质量问卷来评估患者的生活质量(2B)<sup>[2]</sup>。

## 2 治 疗

中枢神经系统(central nervous system, CNS)的血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)通过调节神经血管单元来维持 CNS 稳态,保障大脑功能的正常运转,然而这种功能也阻碍了全身化疗药物向中枢的输送<sup>[13]</sup>。因此,对于 PCNSL 的治疗药物的选择需要考虑 BBB 的影响。对于新诊断 PCNSL 的患者首先通过诱导治疗降低肿瘤负荷,进一步进行巩固治疗来消灭诱导治疗后残留的肿瘤细胞。

2.1 诱导治疗 根据目前的研究结果显示大剂量甲氨蝶呤(high-dose methotrexate, HD-MTX)对于治疗 PCNSL 有效,故优先推荐以 HD-MTX 为基础,联合应用利妥昔单抗(2C)、阿糖胞苷(2B)、替莫唑胺(2C)或其他可以穿过血脑屏障的药物(2C)的方案进行治疗(1B)<sup>[2]</sup>。而对于对化疗药物耐受性较差的患者,推荐采用 WBRT 或减量 MTX + WBRT;对于肿瘤侵犯眼部的患者推荐局部(眼部)放疗联合全身治疗(2C)<sup>[2]</sup>。

中枢神经系统中的 MTX 药物浓度受到静脉输注的药物剂量及输注速率的影响<sup>[14]</sup>。当 MTX 剂量达到 1~8 g/m<sup>2</sup> 时,药物可以进入中枢神经系统;当 MTX ≥ 3 g/m<sup>2</sup> 且超过 3 h 时,药物在中枢神经系统中可以达到细胞毒性水平<sup>[15]</sup>。欧洲神经肿瘤学会最新推荐:MTX 输注时间为 2~3 h,且在治疗前后需通过充分补液、尿液碱化、亚叶酸钙解救及 MTX 浓度监测等方式来保证患者用药安全,避免粒细胞减少、肝肾功能损伤等不良反应的发生<sup>[14-15]</sup>。在诱导治疗阶段,患者需要接受 4~6 个周期的治疗,为保证疗效,每周时间间隔不应超过 2~3 周<sup>[15]</sup>。MTX 主要通过肾脏排泄(70%~90%),长期持续暴露于低浓度 MTX 下可引起骨髓

抑制及其他严重的毒性反应<sup>[16]</sup>。故当患者肌酐清除率 $<30$  mL/min时,不建议使用 HD-MTX 方案进行治疗<sup>[15]</sup>。在肾功能正常的患者中,MTX 的清除速率也存在很大的个体差异,主要取决于剂量、年龄和输注时间<sup>[16]</sup>。故在临床实践中,当患者年龄 $\geq 60$ 岁时,不考虑应用 HD-MTX 进行治疗,但这一临界值是根据经验判断形成的,没有明确的证据支持<sup>[2,17]</sup>。PCNSL 的发病率随年龄的增加而增加,近一半的患者年龄 $\geq 60$ 岁,英国专家建议对于老年患者治疗方案的选择需要对患者总体状况进行评估,特别是心脏和肾功能<sup>[17]</sup>。在 31 例(100%)年龄 $\geq 70$ 岁的患者中,应用 HD-MTX,总缓解率为 96.7%,其中完全缓解(complete response, CR)率为 60%,部分缓解(partial response, PR)率为 36.7%;无进展生存期(progress free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)分别为 7.1 个月和 37 个月<sup>[18]</sup>;其中 27 例患者(87%)观察到了 MTX 相关毒性(74.1%为 I/II 级,9.7%为 III/IV 级),仅 4 例(12.9%)因毒性终止治疗<sup>[16]</sup>。综上所述,HD-MTX 在治疗老年 PCNSL 患者中显示出良好的疗效,并且耐受良好<sup>[16]</sup>。故对于老年 PCNSL 患者的治疗应充分评估患者总体状况,制定个体化的治疗方案。

增加利妥昔单抗对于 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的治疗具有较好的疗效及安全性。但因利妥昔单抗分子量较大,通过血脑屏障受阻,导致其在脑脊液药物浓度仅为血清药物浓度的 0.1%<sup>[19-20]</sup>。较低浓度的利妥昔单抗似乎无法达到治疗的目的,但在新诊断的 PCNSL-DLBCL 患者中使用却显示出一定的疗效。一项随机 II 期试验(IELSG32)中显示对于新诊断的 PCNSL-DLBCL 患者加用利妥昔单抗,客观缓解率(objective response rate, ORR)、PFS、OS 都有明显改善<sup>[21]</sup>。另一项研究数据表明加用利妥昔单抗可以增加 CR 率<sup>[22]</sup>。这些结果产生可能是由于肿瘤的生长压迫及相关细胞因子的释放,改变了 BBB 的通透性<sup>[13]</sup>。Iwamoto 等<sup>[20]</sup>利用放射性物质破坏 BBB,在复发/难治患者的治疗中,加用 CD20 单抗中位 PFS 为 6.8 周,OS 为 14.3 周。加用利妥昔单抗不仅可以改善预后,而且其本身不良反应少,联合用药并没有增加严重并发症的发生率<sup>[19,21]</sup>。在 PCNSL 治疗中加用利妥昔单抗有一定的安全性及疗效,但 BBB 的存在限制了利妥昔单抗发挥作用。本共识推荐对新诊断的 PCNSL-DLBCL 患者可以在诱导治疗中使用包含利妥昔单抗的方案进行治疗(2C)<sup>[2]</sup>。

一项对 31 项研究进行荟萃分析的研究<sup>[22]</sup>显示

HD-MTX 与其他化疗药物联用可提高肿瘤对 HD-MTX 的敏感度,增加 CR 率,且对于联合化疗药物的选择有如下建议:①推荐选择有高质量临床研究作为依据的药物(保证药物的安全性及可行性)。②推荐选择能够穿透 BBB 的药物(避免 BBB 削减药物疗效)。故本共识推荐联合阿糖胞苷(2B)、替莫唑胺(2C),或其他可以穿透 BBB(2C)的药物<sup>[2]</sup>。

2.2 巩固治疗 在一项 II 临床试验中显示在 18~60 岁的 PCNSL 患者中分别应用自体干细胞移植(autologous stem-cell transplantation, ASCT)和非减低剂量全脑放疗(whole brain radiation therapy, WBRT),8 年 PFS 分别为 67%和 39%<sup>[23]</sup>。应用 WBRT 治疗的患者在治疗后出现明显的平衡及认知功能的下降,且与 ASCT 相比容易复发,应避免在一线治疗中使用;而应用 ASCT 的患者不但记忆力及生活质量得到明显改善,而且在预防复发方面似乎有效<sup>[23]</sup>。尽管 ASCT 可以改善患者症状及提高生活质量,但其在治疗过程中存在的血液毒性是导致 ASCT 患者死亡的重要因素之一<sup>[23]</sup>。巩固治疗的选择不但需要考虑疾病复发,还需考虑患者治疗后的生存质量,相较于 WBRT,本共识推荐使用 ASCT 作为巩固治疗(2C)<sup>[2]</sup>。

对于不适合预处理化疗的患者似乎非清髓巩固化疗也是一个不错的选择。根据一项 II 期临床试验(CALGB 51101)显示 ASCT 组与非清髓巩固化疗[依托泊苷加大剂量阿糖胞苷(HD-Arac)]相比,3 年 OS 相近,分别为 83%和 72%,差异无统计学意义<sup>[24]</sup>。但是非清髓巩固化疗可行性、耐受性等相关结论尚未公布,还需等待进一步的数据来明确治疗效果。

2.3 复发/难治的患者治疗 可根据患者体能状态、合并症、缓解持续时间及既往治疗方案来选择治疗方法。对于伴有重度合并症和化疗禁忌证的患者一般推荐采用姑息治疗或临床试验<sup>[15]</sup>。对于既往使用 HD-MTX 有效且使用 WBRT/ASCT 进行巩固的患者,根据最后一次应用 MTX 的时间来选择治疗方案。如果时间间隔 $\geq 1$ 年,建议使用 HD-MTX 联合治疗;如果时间间隔 $< 1$ 年,本共识建议使用伊布替尼(ibrutinib)联合或不联合大剂量化疗作为再诱导治疗的方法(2C)<sup>[2,15]</sup>。既往只应用 HD-MTX 治疗且有效的患者,年龄 $< 65$ 岁且体能状态良好,推荐选择 ASCT 进行治疗<sup>[2,15]</sup>。对于复发病变有限且化疗无效的患者建议采用立体定向放射外科治疗(2D)<sup>[2]</sup>。

既往 MTX 敏感的患者,当疾病复发时,应用

MTX 依旧敏感且能产生新的客观缓解率<sup>[25]</sup>。根据 Cao 等<sup>[25]</sup>的研究结果显示对于既往使用 MTX 化疗有效的患者,当疾病复发后,再次接受 MTX 化疗,ORR 为 85%(75%患者 CR,10%患者 PR,15%患者疾病进展)。并且对于可耐受 MTX 化疗的患者,再次应用 MTX 安全性也能得到一定的保证<sup>[25]</sup>。

布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂不但可以抑制 B 细胞恶性肿瘤的发生发展,还可以快速穿透 BBB<sup>[26]</sup>。在一项前瞻性多中心 II 期复发或难治性(R/R)PCNSL 研究中显示:应用伊布替尼(560 mg/d)两个月后患者的疾病控制率为 70%,其中 CR 占 19%,PR 占 33%,疾病稳定占 10%;中位 PFS 为 4.8 个月(95%CI: 2.8~12.7),OS 为 19.2 个月(95%CI: 7.2~NR)<sup>[27]</sup>。

目前在 PCNSL 的治疗上,还存在一些新药的研究,例如 CAR-T、PI3K/mTOR 抑制剂、免疫检查点抑制剂等。这些药物的使用都显示出了一定的疗效,但在剂量、应用人群、作用机制及不良反应等方面还需要进一步观察。

综上所述,PCNSL 的治疗方案还在不断创新和优化,本共识在循证医学的指导下,强调需根据个体化原则选择治疗方案,进一步规范了诊断及治疗,进而保障患者疗效及生活质量。

#### [参考文献]

- [1] Schaff LR, Grommes C. Primary central nervous system lymphoma[J]. *Blood*, 2022, 140(9): 971-979.
- [2] Chen T, Liu Y, Wang Y, et al. Evidence-based expert consensus on the management of primary central nervous system lymphoma in China[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 136.
- [3] 中国临床肿瘤学会(CSCO). 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南 2022[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 87-104.
- [4] Kawai N, Okubo S, Miyake K, et al. Use of PET in the diagnosis of primary CNS lymphoma in patients with atypical MR findings[J]. *Ann Nucl Med*, 2010, 24(5): 335-343.
- [5] 靳飞, 房娜, 刘震, 等. 18F-FDG PET/CT 在胶质瘤分级及其与原发性中枢神经系统淋巴瘤鉴别诊断中的价值[J]. *临床放射学杂志*, 2021, 40(4): 669-673.
- [6] Dufour J, Choquet S, Hoang-Xuan K, et al. Systemic relapses of primary CNS lymphomas(PCNSL): a LOC network study[J]. *Ann Hematol*, 2023, 102(5): 1159-1169.
- [7] Rae AI, Mehta A, Cloney M, et al. Craniotomy and survival for primary central nervous system lymphoma [J]. *Neurosurgery*, 2019, 84(4): 935-944.
- [8] Scheichel F, Marhold F, Pinggera D, et al. Influence of preoperative corticosteroid treatment on rate of diagnostic surgeries in primary central nervous system lymphoma: a multicenter retrospective study[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 754.
- [9] Cheng L, Zhu H, Wang J, et al. Clinical features, diagnosis, and treatment of primary intraventricular lymphoma: insights from a monocentric case series[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 920505.
- [10] van der Meulen M, Dirven L, Habets EJJ, et al. Cognitive functioning and health-related quality of life in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: a systematic review[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(8): e407-e418.
- [11] Jia X, Wang Z, Huang F, et al. A comparison of the mini-mental state examination (MMSE) with the montreal cognitive assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study[J]. *BMC Psychiatry*, 2021, 21(1): 485.
- [12] Cocks K, Wells JR, Johnson C, et al. Content validity of the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30 for use in cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 178: 128-138.
- [13] Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(1): 26-41.
- [14] Hiraga S, Arita N, Ohnishi T, et al. Rapid infusion of high-dose methotrexate resulting in enhanced penetration into cerebrospinal fluid and intensified tumor response in primary central nervous system lymphomas[J]. *J Neurosurg*, 1999, 91(2): 221-230.
- [15] Hoang-Xuan K, Deckert M, Ferreri AJM, et al. European association of neuro-oncology (EANO) guidelines for treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL)[J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(1): 37-53.
- [16] Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, et al. Consensus guideline for use of glucarpidase in patients with high-dose methotrexate induced acute kidney injury and delayed methotrexate clearance[J]. *Oncologist*, 2018, 23(1): 52-61.
- [17] Fox CP, Phillips EH, Smith J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2019, 184(3): 348-363.
- [18] Zhu JJ, Gerstner ER, Engler DA, et al. High-dose methotrexate for elderly patients with primary CNS lymphoma[J]. *Neuro Oncol*, 2009, 11(2): 211-215.
- [19] Rubenstein JL, Combs D, Rosenberg J, et al. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment[J]. *Blood*, 2003, 101(2): 466-468.
- [20] Iwamoto FM, Schwartz J, Pandit-Taskar N, et al. Study of radiolabeled indium-111 and yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in primary central nervous system lymphoma[J]. *Cancer*, 2007, 110(11): 2528-2534.
- [21] Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Chemotherapy 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—227.
- [22] Yu J, Du H, Ye X, et al. High-dose methotrexate-based regimens and post-remission consolidation for treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma: meta-analysis of clinical trials[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):2125.
- [23] Houillier C, Dureau S, Taillandier L, et al. LOC network for CNS lymphoma. Radiotherapy or autologous stem-cell transplantation for primary CNS lymphoma in patients age 60 years and younger: long-term results of the randomized phase II PRECIS Study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(32): 3692—3698.
- [24] Batchelor T, Giri S, Ruppert A S, et al. Myeloablative versus non-myeloablative consolidative chemotherapy for newly diagnosed primary central nervous system lymphoma: Results of induction therapy in Alliance 51101[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15\_suppl): 8042—8042.
- [25] Pentsova E, Deangelis LM, Omuro A. Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma[J]. *J Neurooncol*, 2014, 117(1): 161—165.
- [26] Cao T, Wang Z, Zhu X. The immunomodulatory functions of BTK inhibition in the central nervous system[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 6427—6438.
- [27] Soussain C, Choquet S, Blonski M, et al. Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: Final analysis of the phase II 'proof-of-concept' iLOC study by the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 117: 121—130.

(本文编辑:杜媛鲲)