

原发性中枢神经系统淋巴瘤

名誉主编

樊代明

主 编

陈忠平 朴浩哲

副主编

卞修武 赵世光 马 军 夏云飞 张俊平

编 委 (姓氏笔画排序)

马 军 卞修武 王玉林 王重韧 车少敏

司马秀田 刘凤强 孙文洲 朴月善

朴浩哲 邢晓静 吴 晖 宋 嘉 张俊平

张 烨 李志铭 李 娟 李 祥 杨学军

汪 洋 邱晓光 陈 一 陈 宏 陈忠平

陈徐贤 陈谦学 郑海鹰 姜 新 贺建霞

赵世光 钟 喆 闻淑娟 倪 炜 夏云飞

漆楚波

执笔人

朴浩哲 王玉林 司马秀田 李志铭 陈 宏

郑海鹰 姜 新

原发性中枢神经系统淋巴瘤（primary central nervous system lymphoma, PCNSL）通常局限于脑、眼球、软脑膜及脊髓，不累及全身其他器官。年发病率为（0.4~0.5）/100000，占新诊断脑肿瘤的3%~4%、结外淋巴瘤的4%~6%。多数是一种侵袭性非霍奇金淋巴瘤，其中B细胞起源约占98%，T细胞起源约2%。PCNSL可发生于免疫抑制的人群（获得性免疫缺陷综合征、先天性免疫缺陷、移植后免疫抑制），也可发生于免疫功能正常人群。PCNSL可能发生在任何年龄段，中位年龄65岁，男性多于女性。

第二章

预防

移植后淋巴增殖性疾病（post-transplant lymphoproliferative disorders, PTLTD）和 HIV 感染容易并发 PCNSL，这类患者通常比非免疫缺陷 PCNSL 病人更年轻，治疗效果更差。EBV（+）PCNSL 可有肿瘤微环境耐受的巨噬细胞和免疫检查点基因表达升高；而 AIDS 相关的 PCNSL 有较低的 CD4 基因拷贝数。EB 病毒在 PCNSL 的免疫损害中起重要的作用。胶原血管性疾病亦是 PCNSL 的高危因素，如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等。

因此，应贯彻“三级预防”理念，预防和积极治疗病毒感染，提高机体免疫力与抗病能力；定期体检，做到早发现、早诊断和早治疗。

早诊筛查

PCNSL发病以中枢神经系统症状为主，很少出现发热、盗汗、体重减轻等全身症状。所以大部分患者都是在出现中枢神经系统症状后进行检查。

第四章

诊断

第一节 临床表现

PCNSL病程短，大多在半年内，主要症状与体征由其占位效应或弥散性脑水肿所致。临床表现可分成4组。

1 脑部受累症状（占30%~50%）

主要表现为头痛、视力模糊、性格改变，另外根据病变部位会出现相应临床表现。

2 软脑膜受累症状（10%~25%）

此类病人在脑脊液检查时蛋白和淋巴细胞计数明显增高。

3 眼受累症状（10%~20%）

约20%的PCNSL有眼受累，怀疑PCNSL的病人，应行眼裂隙灯检查。

4 脊髓受累症状不足1%

PCNSL无特殊临床表现，如无细胞学和组织学资料，术前诊断十分困难。

第二节 影像学表现

PCNSL可发生在中枢神经系统的任何部位，但多数发生在幕上，约50%发生在大脑半球，后颅窝占10%~30%，幕上、下同时受累约占18%，病变好发于基底神经节、胼胝体、脑室周围白质和小脑蚓部，软脑膜、脉络丛和透明隔也常受累。

1 CT表现

稍高密度肿块，形态不规则，呈团块状，或呈类圆形，增强检查呈团块状或“握拳”样均匀性强化。

2 PET-CT表现

^{18}F -FDG-PET扫描，病灶呈明显高摄取；有研究发现SUV_{max}值大于15时，有助于PCNSL诊断。

3 MRI平扫表现

T1WI多表现为等或稍低信号，T2WI多表现为等或稍高信号，内部有坏死T2WI可为高信号，瘤周水肿呈T1低T2高信号，水肿范围与肿瘤大小不成比例，有占位效应。

4 MRI增强表现

肿瘤破坏血脑屏障，导致增强时多呈明显均匀强化，肿瘤坏死时可强化不均。无包膜和浸润性生长特点产生一些典型的征象，如“握拳征”“棘征”“脐凹征”“裂隙征”等；病灶沿胼胝体跨大脑半球侵犯可表现为“蝴蝶征”，沿室管膜生长可表现为“线样征”。但大脑淋巴瘤病MRI多表现为弥漫性白质改变，一般无强化，仅有少数病例报道有针尖样强化。

5 功能MRI表现

5.1 DWI

瘤细胞致密，核浆比大，间质较少的特点使其在DWI及ADC图上呈弥散受限改变，即DWI稍高信号、ADC值降低。

5.2 PWI

肿瘤新生血管少，PCNSL灌注相对低于其他颅脑恶性肿瘤。

5.3 MRS

瘤细胞致密导致Cho峰升高；部分淋巴瘤可出现具有特征性的Lip峰，可能与肿瘤内凝固性坏死、细胞膜破坏有关。

第三节 鉴别诊断

1 高级别脑胶质瘤

MRI信号明显不均匀，呈混杂T1/T2信号影，周边明显指状水肿影；占位征象明显，邻近脑室受压变形，中线结构移位，脑沟、脑池受压；增强扫描呈明显花环状及结节样异常强化影。

2 颅内转移瘤

转移瘤多位于灰白质交界处，常多发，少数单发，MRI多呈长T1长T2信号，增强检查呈环形强化或结节样强化，肿瘤中心可有坏死；常表现为“小病灶大水肿”；转移瘤患者一般有原发恶性病史。

3 颅内脱髓鞘样病变

与淋巴瘤易发生混淆的是肿瘤样脱髓鞘病变，增强扫描可见环形强化影，“开环征”为其较特异性征象，诊断性治疗后复查，病变缩小明显，易复发，实验室检查有助于鉴别诊断。

4 脑膜瘤

脑膜瘤多呈圆形或类圆形肿块，形态规则，瘤内囊变坏死少见，脑膜瘤内可见钙化灶；CT表现为稍高或高密度；MRI表现多为等T1等T2信号，增强检查时呈均匀强化，邻近脑膜可出现“脑膜尾征”。

第四节 病理学检查

80%~90%的PCNSL为弥漫大B细胞淋巴瘤，少数为免疫缺陷相关淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤以及CNS内各种少见淋巴瘤。少见淋巴瘤包括硬膜的黏膜相关淋巴组织淋巴瘤（MALT），低级别B细胞和T细胞淋巴瘤，Burkitt淋巴瘤，高级别T细胞和NK/T细胞淋巴瘤。

1 弥漫大B细胞淋巴瘤（diffuse large B cell lymphoma，DLBCL）

大体：可单发或多发，常位于大脑半球，深部组织，靠近脑室系统。脑膜受累可表现像脑膜炎或脑膜瘤。

镜下：细胞密度高，弥漫分布。瘤中心常见大片地图状坏死，瘤细胞团状分布。

肿瘤周边常见瘤细胞以血管为中心的生长方式，血管周围网状纤维增生明显。伴明显的星形胶质细胞和小胶质细胞增生，反应性成熟T和B细胞的炎症浸润。瘤细胞大，核大而不规则、具有异型性，核仁明显。有些病例可混杂巨噬细胞。

免疫表型：B细胞显示PAX5，CD19，CD20，CD22阳性及CD79a阳性。大部分病例表达BCL6和MUM1，浆细胞标记（CD38和CD138）常阴性。不同于系统性弥漫大B细胞淋巴瘤，中枢神经系统DLBCL表达CD10的病例不到10%。BCL2表达较常见，82%的病例有BCL2和MYC的高表型。核分裂象易见，ki67增殖指数可达70%、甚至90%，凋亡常见。EBV阳性病例罕见，如阳性应检查评估患者是否免疫缺陷。

基因改变：DLBCL存在多种遗传学异常，比如18q21扩增、BCL-6异位、6p21缺失等；近期发现多种基因突变，常见包括：MYD88、CD79b、CDKN2A、ETV6、PIM1等，其中MYD88L265P是最为常见的突变位点，促进增生，防止凋亡。表观基因改变，DAPK1，CDKN2A，MGMT和RFC的改变都可能有潜在的治疗相关性。MYD88突变与PFS和OS有相关性，是DLBCL免疫治疗独立的不良预后因素。

分型：Hans等根据组织病理切片免疫组化中CD10、BCL-6，MUM-1的表达，将DLBCL分为生发中心B细胞样（GCB）亚型和非生发中心B细胞样（non-GCB）亚型。non-GCB亚型的预后明显差于GCB亚型，PCNSL大部分属于non-GCB。

新近发展的Nano String数字基因定量技术，将DLBCL分为GCB，激活B细胞样（ABC）亚型及不能分类亚型三种亚型。

为提高DLBCL分型的预后判断价值，选择更合适的治疗，学者在免疫组化分型基础上加入细胞遗传学改变。有MYC和BCL-2基因重排或BCL-6基因重排，称为双打击淋巴瘤（DHL）。患者若同时伴MYC，BCL-2，BCL-6基因重排，称为三打击淋巴瘤（THL）。目前已将这两种类型归为高级别B细胞淋巴瘤。

大规模二代基因测序结果表明，GCB亚型与ABC亚型DLBCL有不同突变基因谱。新分型较传统分型对预后判断更为准确和具体化，有利于临床筛选化疗不敏感的高危患者，并根据具体基因学改变选择靶向药物尽早干预，从而改善预后。

糖皮质激素敏感的淋巴瘤：瘤细胞对糖皮质激素敏感，后者会诱导其凋亡。用药后，MRI检查和活检组织中的DLBCL迅速消亡。镜下观察显示非特异性炎症反应和/或坏死，常见泡沫样巨噬细胞浸润，而瘤性B细胞少量或未见。某些病例中，B细胞重排可能会显示单克隆B细胞群。但因细胞数量少很难有确切结果。

大脑淋巴瘤病：是弥漫大B细胞淋巴瘤一种特殊生长方式，虽然罕见，但在日常诊疗中可遇到。临床上主要为快速进展的认知功能障碍。组织学上淋巴瘤细胞主要在白质沿纤维弥漫分布，而不是融合性肿块。诊断需整合影像学表现。

前哨病变：少见病例，DLBCL被报道前期（约2年）的脱髓鞘或炎性病变，症状类似多发性硬化。

2 免疫缺陷相关淋巴瘤

遗传或获得性的免疫缺陷者倾向患 PCNSL。通常与 EBV 感染相关。

AIDS-相关的弥漫大 B 细胞淋巴瘤：在其分类中，包括 AIDS-相关 DLBCL；EBV-阳性 DLBC，NOS（Not Otherwise Specified 非特指）；淋巴瘤样肉芽肿，以及单形性或多形性移植后淋巴细胞增生性疾病，都是首发症状在 CNS。

AIDS-相关 DLBCL 在颅内的图像与免疫正常的病人相似，可能更多灶性或片状坏死。EBV 阳性 DLBCL，NOS，在老年人更多见。

3 淋巴瘤样肉芽肿

以血管中心性或破坏性生长方式为常见的淋巴增生性疾病，主要成分是 EBV 阳性大 B 细胞，大多 CD20 阳性，CD30 阳或阴性，CD15 阴性。常伴反应性 CD4 和 CD8 阳性 T 淋巴细胞。浸润的血管壁常坏死，导致肿瘤或脑组织的梗死样改变。

移植后的淋巴增生性病变，CNS 累及不常见，但也可能成为唯一累及的部位。

4 血管内大 B 细胞淋巴瘤

只在血管内生长的淋巴瘤。除了仅在皮肤病变，75%~85% 的病变可累及 CNS。脑内发生常见，也可见于脊髓。特征性血管内生长模式，导致临床症状类似脑梗死或亚急性白质脑病。大体可见新鲜或陈旧梗塞，坏死，和/或出血。镜下，大而异型的 B 细胞聚集在血管内，缺乏 CD29 和 ICAM1（CD54）的表达，可能与细胞不能跨血管迁移相关。

5 CNS 内各种少见淋巴瘤

除外弥漫大 B 细胞淋巴瘤，其他类型淋巴瘤罕见。包括：低级别 B 细胞和 T 细胞淋巴瘤，Burkitt 淋巴瘤，高级别 T 细胞和 NK/T 细胞淋巴瘤。低级别淋巴瘤主要是 B 细胞来源。几乎没有确切的原发 CNS 的 Hodgkin 淋巴瘤。

5.1 低级别 B 细胞淋巴瘤

常见于成年人。镜下见小淋巴细胞密集，或血管周围浸润，其间可混杂浆细胞。CD20 阳性表达，而 CD5 和 CD10 是阴性，增殖指数不高。

5.2 T 细胞和 NK/T 细胞淋巴瘤

原发 T 细胞淋巴瘤在 CNS 中非常罕见。亚洲人群常见，主要是青年及成年人。镜下恶性 T 细胞表达 CD45 和 T 细胞抗原（CD2，CD3，CD4 或 CD8，CD5，和 CD7）。T 细胞重排单克隆阳性有助于鉴别诊断。低级别相对常见，预后较 DLBCL 好。原发 CNS 的 EBV 阳性的鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤，常见于年轻至中年人。病理特征与身

体其他部位病变相似，预后较差。

5.3 间变大细胞淋巴瘤

(1) 原发 CNS 间变大细胞淋巴瘤，ALK 阳性：非常罕见。以儿童、青年常见，男性多见。常以感染起病，脑内可单发或多发肿块，常累及软脑膜，硬膜或颅骨。疾病进展快，但如诊断和化疗选择正确，可长期生存。瘤细胞常 CD30，ALK，EMA 阳性，并有各种 T 细胞系抗原不同程度表达。

(2) 原发 CNS 间变大细胞淋巴瘤，ALK 阴性：罕见肿瘤，常见于成年人，性别无差异。病变多位于幕上，可单发或多发。除 ALK 无表达，病理组织学与 ALK 阳性间变大细胞淋巴瘤一致，预后较 ALK 阳性的更差。

5.4 硬膜的黏膜相关淋巴组织淋巴瘤（MALT 淋巴瘤）

主要位于硬膜的淋巴瘤，比原发于脑内的更少见。最常见的硬膜淋巴瘤是 MALT 淋巴瘤。硬膜 MALT 淋巴瘤多见于成年女性，颅内多见，椎管少见。影像学常见硬膜斑块状增厚，似脑膜瘤。一般手术可全切，预后较好。组织学和免疫表型都类似于身体其他部位的 MALT 淋巴瘤。肿瘤由小淋巴细胞组成。胞核略异型，胞浆透亮。可侵犯邻近脑组织，累及 VR 间隙。瘤细胞为 CD5 阴性，CD10 阴性 B 细胞，可伴浆细胞分化。

第五节 小结

影像学检查仅能够提示 PCNSL，可靠诊断需组织病理依据。多数患者需行脑组织活检并组织病理学确诊。

如临床怀疑原发眼淋巴瘤，诊断性玻璃体切除术或抽吸术是临床的首选检查，若不能确诊，可考虑视网膜或脉络膜活检或可疑病变抽吸，或重复玻璃体切除术。眼内液分析包括白介素（IL-10）升高且 IL-10：IL-6 比值 >1.0 、MYD88 L265P 突变有助于诊断，但目前仍不能作为确诊依据。

脑脊液发现淋巴瘤细胞者无需脑组织活检来确诊。脑脊液 sCD19、s 抗凝血酶 III（sATIII）、sCD27、b2 微球蛋白、IL-6、IL-10、CXCL13、骨桥蛋白和几种 miRNA（miRNA19b、miRNA21 和 miRNA92a）具潜在诊断价值。基于脑脊液的 $\beta 2$ -微球蛋白（ $\beta 2$ -MG）、可溶性 IL-2 受体（sIL-2R）、白细胞介素-10（IL-10）和趋化因子配体 13（CXCL13）建立的多标志物诊断模型，由于具有高敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值（分别为 97%、97%、94% 和 99%），是原发中枢神经系统淋巴瘤潜在辅助诊断工具，但目前仍不能作为确诊依据。

临床上在可能情况下，在活检前应避免使用类固醇激素，因为类固醇激素会影响组织病理学诊断。对已经接受类固醇激素治疗的患者，如活检组织呈现“阴性”

或非特异性炎症，定期进行 MRI 检查密切和仔细随访，发现肿瘤增长时进行再次活检。

第五章

治疗

第一节 治疗前评估

确诊PCNSL，治疗前需行全面评估，包括临床评估、实验室评估、影像学评估和脑脊液分析。由于多数患者疾病进展迅速，病情严重者治疗和分期检查可同时进行。

1 临床评估

完整病史（包括既往移植史）和用药史（包括使用皮质类固醇激素）；体检包括全面眼科检查（以排除眼内受累）和神经系统评估（如SSME量表）；体能状态评估。

详细眼科检查包括散瞳眼底检查，以排除玻璃体、视网膜或视神经受累。荧光素血管造影可能有助于确认视网膜的淋巴瘤受累。对眼部受累，应获取眼后极的彩色照片，以跟踪和记录对治疗的反应。

2 实验室评估

实验室评估应包括血清乳酸脱氢酶（异常升高已确定为独立的预后因素）和肌酐清除率（低肌酐清除率不适合大剂量MTX治疗）。

3 影像学评估

颅脑影像学检查优先考虑增强MRI，因其有较高敏感性和特异性，对无法进行增强MRI或存在MRI检查禁忌证者，颅脑增强CT可作为替代检查，最好在治疗前完成；脊髓MRI，尤其对有症状或脑脊液检查异常者；全身断层影像检查排除系统性淋巴瘤继发中枢侵犯（PET-CT首选，但颈部到骨盆的增强CT可接受）；≥60岁男性患者睾丸超声检查，排除原发睾丸淋巴瘤继发中枢侵犯（如PET-CT阴性无需检查）；老年或有基础心脏病者行心脏彩超以评估心功能。

4 脑脊液分析

如无禁忌，应行腰穿脑脊液检查（包括常规、生化、细胞学评估和流式细胞分析）。腰穿建议在手术活检前或手术后1周采集脑脊液样本，以免出现假阳性结果。脑脊液总蛋白已被确定为重要预后因素，所有患者均应进行分析。流式细胞分析比常规细胞学检测对隐匿性软脑膜淋巴瘤更敏感，有条件单位推荐应用。正进行抗凝治疗、存在血小板减少或颅内肿块较大患者需谨慎腰穿检查。

5 所有确诊者建议多学科整合诊治（MDT to HIM）讨论，14天内接受治疗

PCNSL是要多学科整合治疗的疾病，MDT to HIM应贯穿其规范化整合诊疗全过程，MDT是整合神经外科、医学影像、神经病理和分子病理、放射肿瘤学、神经肿瘤、血液内科等相关学科优势，HIM是以患者为中心，制定个体化整合诊治方案，实现最大化整合诊治效果。

第二节 外科治疗

英国血液学标准委员会（BCSH）发表《成人原发性中枢神经系统淋巴瘤和原发性眼内淋巴瘤诊断及治疗指南2008》认为“一旦怀疑PCNSL，立体定向活检优于外科手术，手术切除治疗没有意义”；十年后英国血液学会（BSH）《原发性中枢神经系统弥漫大B淋巴瘤诊治指南2019》虽未排除某些情景下手术的积极作用，但总体上仍认为手术干预在PCNSL治疗中的作用非常有限，立体定向活检作为获得组织学诊断的“首选”未曾改变。

立体定向活检治疗步骤

适应证选择：根据病史及MRI影像学特征，怀疑PCNSL时即可考虑立体定向活检。近期用过糖皮质激素患者，至少需停药一周或影像学随访提示肿瘤有进展时再考虑活检。禁忌证：严重凝血功能障碍或其他不适合手术的情况。

器械选择：有框架立体定向仍是同类设备中的“金标准”；受目前配准技术限制，无框架立体定向（神经导航、机器人）在定位精度和可靠性方面，与之仍有差距。长径在10mm以下的病灶，推荐有框架立体定向活检；较大病灶则二者均可。

影像准备：采用有框架立体定向活检，需提前行MRI T1增强导航序列（连续薄层层厚<3mm）扫描，准备术中与CT图像融合或手术当日安装框架后行MRI T1增强定位扫描；采用无框架立体定向（导航、机器人）活检，可直接用MRI T1增强的导航序列或CT增强导航序列。

术中注意事项：应用立体定向手术计划系统或神经导航软件行多模态图像融合

和三维重建，可视化条件下选择靶点和设计穿刺路径。在路径剖视图模式下进行靶点坐标微调，使路径符合病灶长轴并避开功能区及脑沟内的血管。以靶点为参照在手术路径上设置取材作业点。推荐用外径2.5mm侧方开口长度为10mm的立体定向活检针。第一作业点距离病灶表面7mm深处，穿刺到位后，将侧方开口转向四个不同方向分别取材，并根据需要向更深处按每10mm设置一个取材作业点以减少遗漏和足够标本量。术前状况较差的病人，在完成标本取材后，可术中给予激素治疗。

术中出血的处理：取材完成后，旋开侧方开口，留针15分钟压迫止血并观察出血情况。遇有活动性出血，可耐心压迫，及时清除内芯溢出的积血，必要时予0.2~0.4ml去甲肾上腺素/生理盐水反复冲洗或换用2.0穿刺针，向取材处填塞明胶海绵细条。

近年来，多项研究表明在心脏、骨科、妇产科及神经外科等手术中，使用抗纤溶药氨甲环酸（tranexamic acid, TXA）可减少围术期出血。2015年Mebel等报告529例复杂颅底手术患者的回顾性研究，发现TXA是围术期出血的独立保护性因素，且无明显增加癫痫或血栓并发症的风险。常见给药方式包括：静注、口服及局部使用。一项Meta分析提示：急性出血后3小时内，越早给予TXA，越有助于提高生存率，且每延误15分钟，生存率递减10%。预防性使用氨甲环酸并适度控制性降压可能有助于控制活检术中的活动性出血。

PCNSL起病后进展较快，常有占位效应。肿瘤切除程度是否为改善患者预后的独立相关因素，缺乏足够的证据。2019年Collin M等回顾了过去50年1291篇相关文献，纳入数据分析的24篇文章中，未能显示肿瘤减灭比活检更有益的15篇多为小样本的较早期研究；显示获益的9篇多为较大的近期研究。虽然PCNSL为弥漫性病变，但手术切除可有效减少肿瘤负荷（耐药肿瘤细胞群），减少糖皮质激素用量，而技术提升减少了手术并发症对预后统计的不利影响。受限于病例选择和技术差异，不同研究对手术切除能否改善PFS和OS的结论常不一致。相信随手术技术和设备进步，肿瘤切除对PCNSL预后影响的争议仍将持续。对有占位效应的肿瘤，如位置表浅并位于非功能区，开颅手术既可明确病理诊断，又缓解颅内高压、为后续治疗争取时间，有其充分的合理性，但需强调最大限度安全切除原则。若肿瘤占位效应明显，甚至出现急性脑疝进行减压手术是有必要的。

总之，在严格控制手术创伤对神经功能影响前提下，无论开颅或基于穿刺的局部治疗均需拓展思路，进一步开展前瞻性研究以阐明手术治疗在现代PCNSL治疗中的作用。

第三节 内科治疗

1 类固醇激素治疗

PCNSL对类固醇激素非常敏感，可在应用激素后数小时至数天内导致细胞溶解和肿瘤缩小，这种效果与地塞米松减轻肿瘤相关的血管源性水肿不同。但瘤体减少是暂时的，在几个月后或停药后很快复发。至少60% PCNSL病人对地塞米松部分或完全有效。需要注意的是，为避免类固醇激素导致淋巴瘤凋亡影响活检结果，在活检前尽量避免使用激素；活检病理确诊后，为减轻神经系统症状，可使用激素。

2 化学治疗

2.1 初治患者

2.1.1 诱导治疗

(1) 可耐受强化疗的患者，大剂量甲氨蝶呤（HD-MTX）是治疗基石，通常甲氨蝶呤剂量应 $\geq 3.5\text{g/m}^2$ 。在此基础上与其他化疗药物整合应用可进一步提高疗效，包括阿糖胞苷、甲基苄肼、塞替派等。IELSG20研究证实在小于75岁的PCNSL患者中，HD-MTX与阿糖胞苷整合比HD-MTX单药可显著提高PCNSL的治疗有效率及总生存。随后IELSG32研究结果显示MATRix（大剂量甲氨蝶呤、阿糖胞苷、利妥昔单抗、塞替派相整合）较MA可进一步提高疗效。关于是否与利妥昔单抗整合存在争议，原因在于理论上利妥昔单抗是大分子药物，不能透过血脑屏障。虽然多数回顾性研究显示加入利妥昔单抗可进一步提高疗效，但两项随机对照研究并未显示加入利妥昔单抗在生存上获益。不适合或不耐受大剂量甲氨蝶呤的患者可选择其他系统性化疗方案。

(2) 无法耐受全身化疗的患者，可选择全脑放疗（WBRT）。脑脊液腰穿检查或脊髓MRI检查阳性的患者可鞘注化疗药物或脊髓局部放疗。

2.1.2 巩固治疗

诱导后根据治疗反应及对不同治疗方式的耐受情况选择后续巩固治疗。巩固治疗方式包括自体造血干细胞移植支持的大剂量化疗（ASCT）、全脑放疗（WBRT）、大剂量阿糖胞苷±依托泊苷方案化疗、大剂量甲氨蝶呤为基础的整合化疗。由于缺乏高质量证据，上述四类巩固治疗方法哪一种疗效更优尚不清楚。评估患者对不同巩固治疗方式的耐受性是治疗决策重要依据之一。

(1) 诱导治疗获得CR或CRu的患者巩固治疗可选择以下方案。

I和II：大剂量化疗（卡莫司汀/塞替派或塞替派/白舒非/环磷酰胺）整合自体造

血干细胞移植（ASCT）或低剂量全脑放疗（WBRT）。

IELSG32研究入组18~70岁新诊断PCNSL，诱导化疗后CR/PR/SD的患者二次随机分配至ASCT组和WBRT组，两组均表现出良好的疾病控制，ASCT组血液学毒性显著，4级中性粒细胞减少达88%，4级血小板减少达90%，因感染导致的死亡率为3%，而WBRT组的远期神经毒性更明显。法国ANOCEF-GOELAMS II期研究入组的是18~60岁的PCNSL患者随机分为WBRT（40Gy）组和ASCT组，结果也显示WBRT作为巩固治疗比ASCT出现明显的认知功能障碍，接受WBRT的患者一半以上认知功能下降，而ASCT组所有患者均出现4级血细胞减少，ASCT组治疗毒性相关死亡率为11%，死亡的主要原因为感染。其他常见ASCT相关3级及以上非血液学毒性包括口腔或胃肠道黏膜炎（77%）、电解质紊乱（16%）和神经精神紊乱（16%）。体部淋巴瘤ASCT常用的预处理BEAM方案在PCNSL中疗效并不理想。Abrey LE等对诱导治疗缓解的患者进行BEAM序贯自体造血干细胞移植，移植患者EFS仅9.3月。因塞替派良好的血脑屏障穿透能力，含塞替派的预处理方案显示更好疗效。一项单中心、II期研究，采用含塞替派方案作为预处理序贯ASCT，移植患者2年PFS和OS达到81%。另一项来自德国多中心单臂研究，MATRix方案诱导治疗后，利妥昔单抗、卡莫司汀及塞替派组成的预处理方案序贯ASCT，3年PFS和OS分别达到67%和81%。

值得注意的是，由于上述ASCT作为PCNSL巩固治疗即使在小于60/70岁的非老年人，治疗毒性相关死亡率也达3%~11%，非血液学毒性如严重口腔或胃肠道黏膜炎常见，因此，即使一般状况好的非老年PCNSL新诊断患者也需谨慎选择ASCT治疗，需严格评估患者对治疗毒性的耐受性。而WBRT作为巩固治疗由于上述明显的神经毒性，导致患者认知功能下降，尤其在大于60岁的老年患者，全剂量放疗（40~45Gy/1.8~2Gy）可导致迟发性进行性认知功能障碍、共济失调和尿失禁，发生率可高达80%，且老年人比年轻成人发生更早和更严重，最终卧床不起或发展为严重痴呆，因此，WBRT在60岁以上者应尽量避免或推迟应用。

Ⅲ：大剂量阿糖胞苷联合或不联合依托泊苷。

该方案尤其适用于诱导治疗后有残留的患者。Alliance 50202研究在HD-MTX+利妥昔单抗+替莫唑胺诱导治疗缓解后，序贯阿糖胞苷整合依托泊苷及ASCT，4年总生存率达65%。

Ⅳ：每月一次大剂量甲氨蝶呤为基础的方案巩固治疗1年。

前期以大剂量甲氨蝶呤为基础的方案诱导治疗达CR或CRu后，转为每月一次大剂量甲氨蝶呤为基础的方案巩固治疗。该方案对70岁以上老年患者也有效。

（2）诱导治疗后仍有残留病灶的患者巩固治疗有：

Ⅰ：WBRT，由于前述WBRT的神经毒性，建议用于无法耐受化疗的患者。

Ⅱ：大剂量阿糖胞苷联合或不联合依托泊苷。

Ⅲ：最佳支持治疗，仅适用于无法进行化疗和放疗的患者。

2.1.3 维持治疗

诱导治疗后是否需要维持治疗，缺乏随机对照研究。在不能耐受 WBRT 或 ASCT 进行巩固治疗的老年人中开展包括替莫唑胺、来那度胺等药物维持治疗值得进一步探索。

2.2 复发/难治患者

复发难治患者根据初始治疗方案及复发时间决定治疗选择，目前尚无标准治疗，推荐患者参加合适的新药临床试验。初始 WBRT 治疗后复发的患者，考虑化疗、局部放疗或姑息/最佳支持治疗。初始治疗为大剂量 MTX 且未接受 WBRT，1 年后复发的患者，仍可选择大剂量 MTX 化疗；如 1 年内复发或对初始治疗反应不佳应转换 WBRT 或其他二线方案。初始治疗采用大剂量化疗序贯造血干细胞移植，1 年后复发患者可选择二线方案；1 年内复发可选择 WBRT 或姑息/支持治疗。ASCT 适用于复发/难治患者再诱导化疗复发肿瘤全消（CR）者，但在 WBRT 治疗后复发的患者，接受 ASCT 治疗时应充分考虑神经毒性高风险。如初治时进行了 ASCT 治疗，肿瘤反应不佳或疗效持续期小于 1 年，则复发时不建议再次 ASCT。

3 靶向治疗

目前，使用于 PCNSL 的靶向药物包括：利妥昔单抗、布鲁顿酪氨酸激酶（BTK）抑制剂及免疫调节剂（iMID），常用方案如下：

初治：利妥昔单抗联合化疗（HD-MTX/HD-Ara-c、替莫唑胺等）

复发难治：利妥昔单抗联合化疗（HD-MTX/HD-Ara-c、TMZ、TEDDi 等）

利妥昔单抗联合 HD-MTX 及 BTKi（伊布替尼/泽布替尼/奥布替尼）

利妥昔单抗联合 TEDDi 及伊布替尼

利妥昔单抗联合 BTKi（伊布替尼/泽布替尼/奥布替尼）

BTKi 单药（伊布替尼/泽布替尼/奥布替尼）

来那度胺联合利妥昔单抗

泊马度胺

利妥昔单抗的中枢神经系统渗透很低，仅达到血清水平的 0.1%~4.4%，但单组试验已证明了 375~500mg/m² 作为诱导或挽救性化疗的有效性。利妥昔单抗单药治疗复发的 PCNSL 患者中可观察到影像学缓解。在 HD-MTX/HD-Ara-c 中加入利妥昔单抗可改善 PCNSL 患者 ORR（73% vs. 53%）和中位无进展生存期（20 个月 vs. 6 个月）。HD-MTX 联合利妥昔单抗、替莫唑胺的前瞻性研究中，同样显示较好的疗效。但由于针对利妥昔单抗的前瞻性随机对照研究的结果均为阴性，故是否将利妥昔单抗常规纳入 PCNSL 标准治疗方案中，仍有争议。临床队列研究证实，在复发/难治 PCNSL

中，BCR 信号轴的 MYD88、CD79B 为高频突变，BCR 信号通路的激活与 MYD88、CD79B 突变相关。伊布替尼是一种布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine kinase, BTK）抑制剂，作为单一疗法，在复发 PCNSL 中具有活性，ORR 为 59%，中位 PFS 为 3.3~4.8 个月，中位 OS 19.2 个月。伊布替尼与大剂量甲氨蝶呤及利妥昔单抗联合能够提高 CR 率，伊布替尼联合剂量调整的 TEDDi-R（替莫唑胺、依托泊苷、脂质体阿霉素、地塞米松和利妥昔单抗）也已被证明具有良好的活性（ORR 达 93%），但要注意的是患者脑和/或肺内侵袭性曲霉菌病发生率明显升高。此外，我国自主研发的泽布替尼及奥布替尼在 PCNSL 中也有临床研究正在进行。免疫调节剂不仅抑制 NF- κ B 通路活性，且能抑制 PI3K/AKT 通路活性。由于来那度胺可穿透脑脊液，几项研究数据显示来那度胺 $\pm$ 利妥昔单抗治疗复发 PCNSL ORR 57%~68%，中位 PFS 3.9~6.0 个月。来那度胺单药维持治疗（5~10mg）在 70 岁以上老年新诊断 PCNSL 的小样本研究中也初步显示疗效。单药泊马度胺治疗复发/难治性 PCNSL 的 I / II 期试验显示，在最大耐受剂量时其 ORR 为 50%。

4 免疫治疗

4.1 免疫检查点抑制剂

PD1/PDL1 抑制剂用于 PCNSL 目前尚无前瞻性研究证据，仅限于一些小系列临床研究及案例报道。

近几年发现 PCNSL 的瘤细胞中 9p24.1/PD-L1/PD-L2 基因存在高频突变导致 PD-L1 表达明显增高，为 PD1/PDL1 抑制剂用于 PCNSL 提供理论依据。最早 2017 年 Nayak L 等回顾性地报道了 5 例 r/r PCNSL 患者应用纳武单抗后 4 例获得 CR，1 例获得 PR。由此启动了纳武单抗用于 r/r PCNSL 的 II 期临床研究（NCT02857426），计划招募 65 例患者。另外一项 II 期临床研究是关于帕博利珠单抗单药治疗（NCT02779101），计划招募 21 例 r/r PCNSL 患者。目前以上两项临床研究尚未获得结果。

4.2 嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法（CAR-T）

FDA 目前批准 CD19 靶向的 CAR-T 细胞治疗用于系统性 DLBCL 伴有中枢侵犯，但不能用于 PCNSL。CAR-T 治疗用于初治或难治复发的 PCNSL 目前无明确证据，仅限个案报道。在有关 CAR-T 治疗 B 细胞淋巴瘤的临床试验中，伴有中枢神经系统侵犯或 PCNSL 患者常被排除在外不能入组。

有明确证据表明 CAR-T 细胞可穿透血脑屏障在脑脊液中被检测到，并且产生抗肿瘤作用。目前正在进行的 CD19 靶向的 CAR-T 细胞治疗 PCNSL 或 SCNSL 共有三项临床试验，均尚未结束。①NCT02631044 I 期临床试验针对继发中枢侵犯的 DLBCL 患者，从已入组的病例看并未出现明显的中枢神经系统毒性或细胞因子综合征。②NCT04134117 回顾性研究，入组 8 例 SCNSL。无患者出现需要治疗的毒性。CAR-T 输

注后 28 天评价 2 例 CR, 2 例 PR, 4 例 PD。90 天评价仍有 3 名患者疗效维持。③ NCT02153580 I 期临床, 入组 3 例 PCNSL 及 4 例 SCNSL。无危及生命的毒性反应。由于轻度的神经毒性, 2 名患者使用了托珠单抗, 3 名患者使用了糖皮质激素。4 名患者治疗有效 (1CR, 3PR)。另有一项来自中国的报道, 1 名 PCNSL 和 4 名 SCNSL 患者接受靶向 CD22 的 CAR-T 细胞治疗, 60 天评价全部有效 (2CR), 中位 PFS 3 个月, 中度和重度神经毒性各一例, 使用了糖皮质激素和血浆置换治疗。

5 常用内科治疗方案

5.1 初治方案

(1) 大剂量甲氨蝶呤±利妥昔单抗

甲氨蝶呤 $3.0\sim 8.0\text{g}/\text{m}^2$, d1 $\text{civ}4\text{h}$;

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d0;

每 14 天重复。

(2) MA±R

甲氨蝶呤 $3.5\text{g}/\text{m}^2$, d1;

阿糖胞苷 $2.0\text{g}/\text{m}^2$, q12h, d2, d3;

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d0;

每 21 天重复。

(3) MATRix 方案

R-MA 基础上增加塞替派 $30\text{mg}/\text{m}^2$, d4;

每 21 天重复。

(4) R-MPV 方案

利妥昔单抗 $500\text{mg}/\text{m}^2$, d1;

甲氨蝶呤 $3.5\text{g}/\text{m}^2$, d2;

长春新碱 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ d2;

丙卡巴肼 $100\text{mg}/\text{m}^2$, d2~8, 奇数疗程给药;

每 14 天重复。

(5) MT±R

甲氨蝶呤 $3.5\text{g}/\text{m}^2$, d1;

替莫唑胺 $150\text{mg}/\text{m}^2$ d1~5;

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d0;

每 21 天重复。

(6) EA 方案

依托泊苷 $40\text{mg}/\text{kg}$ 连续输注 96h;

阿糖胞苷 $2.0\text{g}/\text{m}^2$ q12h, 大于2小时输注, d1~4;

序贯自体造血干细胞移植支持;

每28天重复。

(7) 含塞替派的预处理方案

BCNU+TT方案: 卡莫司汀 $400\text{mg}/\text{m}^2$ d6; 塞替派 $5\text{mg}/\text{kg}$ q12h d5, d4

TBC方案: 塞替派 $250\text{mg}/\text{m}^2$ d9, d8, d7; 白消安 $3.2\text{mg}/\text{kg}$ d6, d5, d4; 环磷酰胺 $60\text{mg}/\text{kg}$ d3, d2

(8) 维持治疗方案

替莫唑胺 $150\text{mg}/\text{m}^2$ d1~5, 每28天重复;

或来那度胺 $5\sim 10\text{mg}$ d1~14, 每21天重复。

5.2 复发难治方案

(1) 来那度胺+利妥昔单抗方案

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d1;

来那度胺 第1周期 20mg , d1~21, 后续 25mg d1~21;

每28天重复。

(2) 伊布替尼: 560mg qd po。

(3) TEDDi-R方案

替莫唑胺 $100\text{mg}/\text{m}^2$, d2~4;

依托泊苷 $50\text{mg}/\text{m}^2$, d2~5;

脂质体多柔比星 $50\text{mg}/\text{m}^2$, d2;

地塞米松 $10\text{mg}/\text{m}^2$, d1~5;

伊布替尼 $560\text{mg}/\text{d}$;

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d1~2;

每21天为1疗程。

(4) 阿糖胞苷+依托泊苷

阿糖胞苷 $2\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 3小时输注, d2~5;

阿糖胞苷 $50\text{mg}/\text{m}^2$, 12小时输注, d1~5;

依托泊苷 $200\text{mg}/\text{m}^2$, 2小时输注, d2~5;

每28天重复。

(5) 阿糖胞苷+塞替派

阿糖胞苷 $3\text{g}/\text{m}^2$, d1~2;

塞替派 $40\text{mg}/\text{m}^2$, d2;

每21天重复。

第四节 放疗

1 单纯放疗

放疗是 PCNSL 的有效治疗手段，单纯放疗和单纯手术比较，改善了生存率。PCNSL 对放疗高度敏感，近期有效率超过 90%，但中位生存期仅 12~18 个月，5 年生存率仅 18%~35%。虽然大部分 PCNSL 患者接受放疗后能取得完全或部分缓解，但主要复发部位仍为颅内。单纯放疗后 80% 的患者在 10~14 个月内复发，复发后预后差。PCNSL 往往呈弥漫浸润性生长，在远离影像学显示病灶的部位也可出现明显颅内受侵，放疗的标准方案是全脑放疗加局部补量，但最佳全脑放疗和局部补量的剂量尚不明确。如果放疗作为单一治疗方案，需要剂量更高。对不适合化疗的患者，放疗方案是全脑放疗 24~36Gy 后，局部补量至 45~50Gy；多推荐常规分割照射，每次剂量 1.5~2Gy。如 CSF 检查发现肿瘤细胞、MRI 显示椎管内播散或脑脊膜有明确受侵，全脑全脊髓照射也是一种治疗选择，若 CSF 未发现肿瘤细胞、MRI 未见椎管内播散和脑脊膜受侵时，不做全脊髓预防照射，后者未提高 PCNSL 的生存率。

2 巩固放疗

放疗与大剂量 MTX 的整合治疗模式仍不明确，既往观点认为全脑放疗 45Gy 能降低化疗后复发或进展的风险，但会产生严重的神经不良反应，尤其 60 岁以上患者显著。根据目前整合治疗趋势，化疗后 CR 者可以选择观察，推迟放疗，也可以采用减低剂量的全脑放疗 23.4Gy，既提高疗效，又减少严重迟发型神经毒性反应的发生；化疗后未达 CR 者：全脑放疗 30~36Gy，局部推量至 45~50Gy。但最佳全脑放疗和局部补量的剂量尚不明确。

3 放疗范围及剂量

3.1 放疗范围

PCNSL 多为弥漫性病变，常侵犯脑、脊髓、颅神经、脑脊膜及眼内。PCNSL 复发时常远离原发肿瘤部位，故多数学者主张全脑照射。视神经和视网膜被视为中枢神经系统的一部分，所以即使没有眼眶受累证据，建议治疗前完善眼科检查（包括裂隙灯检查），由于眼部常常单独出现复发灶，患者未来可能需要接受眼眶照射，因此推荐将全脑放疗照射野的中心点前置。如果化疗前眼部已受累，全脑放疗可包括整个眼眶，放疗剂量 30~36Gy。治疗前，建议腰穿脑脊液检查有无肿瘤脱落细胞和做全脊髓增强 MRI，帮助明确肿瘤是否沿脑脊液播散，如果存在脑脊液播散，应进行

系统治疗±椎管内化疗，全脊柱轴照射是治疗选择之一。

3.2 放疗射野

CTV：全脑包括第一或第二颈椎和眼后壁，应前置中心点使其将骨眦等分，也可按照中心点在晶体后 5mm 的标准设置 PTV 前界；如果眼部最初即受累，全脑照射可包括受累眼眶。PTV：CTV 外扩 0.3~0.5cm。

3.3 放疗剂量

化疗后 MRI 显示 CR 的巩固性全脑放疗剂量：23.4Gy，单次 1.8Gy

化疗后 MRI 未达 CR 的治疗性全脑放疗剂量：30~36Gy，局部补量至 45~50Gy，单次 1.5~2.0Gy

无法接受化疗患者，先以全脑放疗，剂量：24~36Gy，局部补量至 45~50Gy，单次 1.5~2.0Gy

姑息性全脑放疗剂量：30~36Gy，分 10~15 次照射。

第五节 中医治疗

1 病因病机

中医学认为“PCNSL”的病因尚未完全明确，但可将其与六淫毒邪、七情内伤、饮食失调、宿有旧疾、年老体衰等因素密切相关。其病理属性多为本虚标实，因虚而致实，素体全身属性总属于虚，局部瘤体相关部位总属于实，在疾病初期多以气滞、血瘀、痰湿、热毒等实证为主，而素体正虚不显，在疾病中后期，由于实质的瘤体存在日久，耗伤机体的气血津液，导致素体出现气血亏虚、阴阳两虚之表现，病情由邪盛向正虚之转变，错综复杂，病势日渐深重。

2 辨证分型

2.1 证候要素

2.2.1 血瘀证

主症：头部刺痛固定，肌肤甲错。

兼症：痛有定处拒按，肢体麻木，络脉瘀血，皮下瘀斑，局部感觉异常。

主舌：舌紫暗有瘀斑或瘀点。

主脉：脉涩。

2.2.2 痰湿证

主症：头部胀痛如裹，恶心呕吐。

兼症：胀闷疼痛，健忘纳呆，体胖便溏，痰多白黏，面色少华。

主舌：舌淡苔白腻。

主脉：脉滑或濡。

2.2.3 风毒证

主症：头部疼痛眩晕，视物不清。

兼症：耳鸣目眩，面红目赤，抽搐震颤，口苦咽干，大便干结。

主舌：舌红或红降，苔黄。

主脉：脉弦。

2.2.4 气虚证

主症：头部空痛，神疲乏力。

兼症：心悸气短，自汗，语音低微，失眠多梦，手足颤动无力。

主舌：舌淡胖。

主脉：脉虚。

2.2.5 血虚证

主症：头部空痛眩晕，面色无华。

兼症：心悸怔忡，爪甲色淡，失眠健忘，小便短少，手足蠕动。

主舌：舌淡。

主脉：脉细。

2.2.6 阴虚证

主症：头部眩晕疼痛，五心烦热。

兼症：心烦易怒，午后颧红，低热盗汗，腰膝酸软，手足震颤。

主舌：舌红少苔。

主脉：脉细数。

2.2 辨证分型方法

(1) 符合2个主症，及主舌与主脉者，可辨为本证。

(2) 符合2个主症，符合主舌或主脉，亦可见任何1个兼症者，可辨为本证。

(3) 符合1个主症，符合主舌和（或）主脉，亦可见任何2个及2个以上兼症者，可辨为本证。

3 治疗

3.1 辨证汤药

3.3.1 内科治疗阶段

(1) 痰瘀阻窍

证机概要：痰瘀互结，蔽阻清窍。

治法：燥湿化痰，祛瘀通窍。

代表方：通窍活血汤（出自《医林改错》）合半夏厚朴汤（出自《金匱要略》）加减。

（2）风毒上扰

证机概要：阳亢化风，热度内炽，上扰清窍。

治法：平肝潜阳，清热解毒。

代表方：黄连解毒汤（出自《肘后备急方》）合天麻钩藤饮（出自《中医内科杂病证治新义》）加减。

（3）阴虚风动

证机概要：肝肾阴亏，虚风内动。

治法：滋阴潜阳息风。

代表方：大定风珠（出自《温病条辨》）加减。

（4）气血亏虚

证机概要：病邪日久，耗伤气血。

治法：补气养血。

代表方：十全大补汤（出自《太平惠民和剂局方》）加减，或当归补血汤（出自《内外伤辨惑论》）加减。

（5）脾胃不和

证机概要：久病体虚，脾胃虚弱。

治法：健脾和胃，降逆止呕。

代表方：旋覆代赭汤（出自《伤寒论》）加减，或橘皮竹茹汤（出自《金匱要略》）加减。

（6）肝肾阴虚

证机概要：热邪耗伤，损及肝肾。

治法：滋补肝肾。

代表方：六味地黄丸（出自《小儿药证直诀》）加减。

（7）阴虚火旺

证机概要：热病日久，耗伤阴液。

治法：滋阴降火。

代表方：知柏地黄丸（出自《医宗金鉴》）加减。

（8）脾胃不和（具体如上）。

（9）气血亏虚（具体如上）。

3.3.2 放疗阶段

（1）热毒内蕴

证机概要：热盛动血，热瘀互结，神明错乱。

治法：清热解毒，凉血醒神。

代表方：五味消毒饮（出自《医宗金鉴》）合桃红四物汤（出自《医宗金鉴》）加减。

（2）痰瘀互结

证机概要：气机不畅，脾失健运，痰瘀交阻。

治法：活血化瘀，健脾化痰。

代表方：血府逐瘀汤（出自《医林改错》）合瓜蒌薤白半夏汤（出自《金匮要略》）加减。

（3）气阴亏耗

证机概要：热毒日久，伤阴耗气。

治法：益气养阴。

代表方：保真汤（出自《劳证十药神书》）加减。

3.3.3 中医治疗阶段

（1）髓海不足

证机概要：肾精亏虚，髓海失养。

治法：补肾益精，填髓养神。

代表方：七福饮（出自《景岳全书》）加减。

（2）痰瘀互结（具体如上）。

（3）气血亏虚（具体如上）。

3.2 中医外治法

3.2.1 中药外敷疗法

组成：生大黄、厚朴、冰片等。

将上述中药打粉，加入温水调和成糊状，贴敷于神阙穴，每日贴敷1次，每次持续时间8小时。

3.2.2 针刺疗法

采用平补平泻手法，留针30分钟，每间隔10分钟行针1次，日1次，每个疗程为7天。

3.3.3 灸法（升白灸）

组成：干姜、附子、当归、锁阳、老鹳草、三七粉、炙甘草等。

患者取俯卧位，以2号罐为标准，进行快速走罐，以督脉与双侧膀胱经为主，将配置好的外敷药均匀置于其上，将艾灸柱点燃后至于“督脉灸盒”内，其温度以病人自觉有温热感为宜，操作时间在30分钟左右，隔日1次，共需进行5~7次治疗。

3.3.4 推拿

以神阙穴为中心原点，由上至下依次按照顺时针方向推拿上述诸穴，推拿手法

首先以掌根揉法进行3周的治疗，再以拇指点揉法进行上述诸穴的重点揉按，最后以摸法进行3周的整复治疗，每次治疗时间为20分钟左右，日1次，每个疗程为7天。

3.3.5 中药保留灌肠法

处方：大承气汤加减。若腹痛重者，加乌药；若腹胀重者，加莱菔子；若呕吐重者，加芦根。

将上述中药加水煎煮去渣取液150mL，温度维持在39~41℃，保留灌肠维持时间为30~60分钟，日1次，每个疗程为7天。

3.3.6 中药熏洗治疗

- (1) 风热型 薄荷、荆芥、防风、金银花、黄芩等。
- (2) 湿热型 龙胆、黄芩、栀子、泽泻、木通、车前子等。
- (3) 阴虚型 水牛角、生地、白芍等。
- (4) 血虚型 生地、熟地、当归、黄芪等。

将上述中药加水煎煮去渣取液500mL，温度维持在35~38℃，将患处局部浸泡于煎煮药液之中，或将纱布完全浸润药液后贴敷于皮疹局部，中药熏洗维持时间为30分钟，日1次，每个疗程为7天。

3.3.7 刮痧疗法

先以轻、慢手法为主，待患者适应后，手法逐渐加重、加快，以患者能耐受为度。宜单向、循经络刮拭，遇痛点、穴位时重点刮拭，以出痧为度，刮痧后嘱患者饮用温开水，每周1次，共需进行3~5次治疗。

3.3.8 放血疗法

以三棱针点刺上述诸穴，通过挤压是其出血，出血量因人而异，一般维持在每个穴位0.5mL左右，每周1次，每个疗程为3~5次。

4 中医养生及调护

中医养生是指通过各种方法颐养生命、增强体质、预防疾病，从而达到延年益寿的一种医事活动。主要有预防观（未病先防、未老先养）、整体观（天人相应、形神兼具）、平衡观（调整阴阳、补偏救弊）、辩证观（动静有常、和谐适度）。

第六节 PCNSL 治疗反应评估

国际PCNSL协作组2005年结合MRI、眼科检查、脑脊液分析和类固醇剂量制定治疗反应评估。

表 5-5-1 PCNSL 治疗反应评估

疗效	脑影像检查	类固醇剂量	眼科检查	脑脊液细胞学
完全缓解	增强检查无病灶	无	正常	阴性
未确认完全缓解	增强检查无病灶	任何	正常	阴性
	轻微异常	任何	轻微 RPE（视网膜色素上皮）异常	阴性
部分缓解	增强检查显示肿瘤减少 50%	无关	轻微 PRE 异常或正常	阴性
	增强检查无病灶	无关	玻璃体细胞或视网膜浸润减少	持续或可疑
疾病进展	病灶增加超过 25%	无关	复发或新发眼部疾病	复发或阳性
	出现 CNS 或全身任何新病灶			
疾病稳定	介于部分缓解和疾病进展之间			

无证据表明 FDG-PET 可用于评估原发 CNS 淋巴瘤的治疗效果。

1 完全缓解（CR）

需要符合以下所有内容。

（1）脑影像检查，所有增强异常病灶完全消失。

（2）无活动性眼部淋巴瘤证据。定义为玻璃体内无细胞且任何先前记录的视网膜或视神经浸润消退。在先前的视网膜或视神经浸润的情况下，视网膜色素上皮的慢性变化并不排除 CR 的定义。所有在基线评估时眼睛受累的患者都应进行详细的随访评估，包括散瞳眼底检查和眼睛后极的彩色照片。对基线时无眼部淋巴瘤证据且治疗期间未发生眼部症状患者，不需重复眼科评估。

（3）脑脊液细胞学阴性。鉴于从脑室系统获得的细胞学标本与腰椎穿刺所获得的细胞学标本之间报告的差异，建议在有 Ommaya 管患者，Ommaya 管和腰穿获得的脑脊液均确认细胞学阴性。基线时无 CSF 异常的患者，不需重复进行 CSF 评估，前提是未出现软脑膜播散症状。尽管基线 CSF 总蛋白可能具有重要预后作用，但治疗后 CSF 总蛋白的价值尚不清楚。

（4）在确定 CR 时，患者应停止使用所有皮质类固醇至少 2 周。对因其他诊断（例如，全垂体功能减退症）而接受皮质类固醇治疗的患者例外。

2 未确认 CR（CRu）

除了以下特征/限制外，其他均符合 CR 标准。

（1）继续需要任何剂量的皮质类固醇治疗的患者都应视为未确认的 CR。这至关重要，因为皮质类固醇在治疗隐匿性肿瘤时可能具有溶瘤作用。此外，皮质类固醇可能会降低 MRI 上的钆增强。

（2）部分患者在 MRI 上会出现与活检或局灶性出血相关的小而持续的增强异常。

通常很难确定这是否代表肿瘤或疤痕组织的残留病灶。辅助放射学研究，如PET/CT扫描可能会有所帮助，但这些异常的性质通常只能通过连续扫描观察来确定。如异常的类型在未治疗和皮质类固醇的情况下随时间的推移无改变或消退缓慢，则将其归类为CR是合理的。

(3) 在后续眼科检查中存在持续性轻微异常（玻璃体内持续存在非恶性细胞，与肿瘤浸润不一致的视网膜/视神经改变）的患者，如这些异常不太可能代表眼部淋巴瘤，则可考虑为CRu。

3 部分缓解（PR）

要求满足以下所有条件。

(1) 脑影像检查，与基线影像相比，增强病变减少 $\geq 50\%$ 。

(2) 皮质类固醇剂量与PR的确定无关。

(3) 眼科检查应显示玻璃体细胞计数或视网膜/视神经细胞浸润减少，但显示仍有恶性或可疑细胞。应获得眼睛后极的彩色照片，以记录视网膜/视神经浸润的改善。

(4) 原发脑病灶减少 $\geq 50\%$ 的患者，CSF细胞学检查可能为阴性或显示仍有恶性或可疑细胞。在原发性软脑膜淋巴瘤中，PR无法识别，因此所有患者都应归类为CR、CRu、疾病稳定或疾病进展。

(5) 无新病灶。

4 疾病稳定（SD）

被定义为小于PR但不是疾病进展。

5 疾病进展（PD）

需要以下条件。

(1) 脑影像检查，与基线或最佳反应相比，增强病灶增加25%以上。

(2) 眼部疾病进展，表现为玻璃体细胞计数增加或视网膜或视神经浸润进展。

(3) 在治疗期间或治疗结束时出现任何新的病变或疾病部位（眼部、软脑膜或全身）。

6 复发性疾病（仅适用于先前获得CR、CRu的患者）

需要满足条件：任何新病灶的出现。

第六章

康复预后

第一节 预后

恶性淋巴瘤的各个病理亚型间存在广泛异质性，在临床表现，分子生物学改变和临床治疗结果等多方面存在显著差异。PCNSL是一种特殊的恶性淋巴瘤，预后较全身性NHL差。中位PFS：12个月，5年生存率：29.9%，10年生存率：22.2%。

1 全身恶性淋巴瘤的 IPI（国际预后指数）和 Ann Arbor 分期不适合 PCNSL 的评估

国际结外淋巴瘤研究组通过大样本 PCNSL 回顾性分析，提出了5个预后不良指标，得到广泛认可。

表 5-6-1 全身恶性淋巴瘤预后不良指标

项目		得分
1.年龄	>60岁	1
2.PS 状态（ECOG 评分）	>1分	1
3.乳酸脱氢酶（LDH 水平）	升高	1
4.CSF 蛋白浓度	升高	1
5.颅脑深部病变（脑室，周围基底节，脑干，小脑）	存在	1

0-1分、2-3分、4-5分2年总生存率：80%；48%；15%。

美国 Memorial Sloan-liettering 癌症中心提出了根据患者年龄和 KPS 评分预测预后。该模型已被放疗研究组的前瞻性研究证实。

表 5-6-2 美国 Memorial Sloan-liettering 癌症中心预后预测模型

	年龄	KPS 评分	中位生存期
1组：低危组	<50岁	≥70	8.5年
2组：中危组	≥50岁	≥70	3.2年
3组：高危组	≥50岁	<70	1.1年

对不同病人，疗法的不同预示预后存在差异。近年来随着 HIV 的流行和免疫抑制剂的应用，免疫功能不全的人群发生 PCNSL 增多，临床治疗策略上分为：免疫功能正常人群的 PCNSL 和免疫功能低下人群（HIV 感染者）的 PCNSL，治疗进行分层，免疫功能正常的 PCNSL 预后明显优于免疫功能低下的患者。前者中位 OS：17~45 个月，后者中位 OS：13.5 个月。

对年龄小，KPS 评分高，状态佳，能顺利完成整合治疗模式的患者预后佳，对年龄大，KPS 评分低，状态差的不适合高强度整合治疗的患者预后差。对预后良好的指标包括：①无免疫功能受损；②非脑膜或室周病变；③年龄<60 岁；④单发的局限性病变。

对复发和难治病人，新药物、新治疗手段不断探索对改善 PCNSL 的预后带来曙光，但理想与现实总有差距。

2 整合治疗后引起的神经毒性会影响患者的预后和生活质量

大剂量的甲氨蝶呤（MTX）整合 WBRT 的主要并发症为神经毒性。一年累积发生率为 5%~10%，5 年为 25%~35%。临床表现为：定向力、行为、记忆及精神性运动速度异常。相关发病因素有老年高龄；神经系统自身异常；遗传易感性及治疗本身的影响。神经毒性发生影响患者的生存质量，是一种重要的预后因素。

第二节 康复治疗

1 康复的定义

康复是指患者生理功能的恢复，心理状态的调整及社会活动能力的恢复。正确的诊断和规范的治疗是 PCNSL 患者康复的基础和保证，PCNSL 患者与其他颅内肿瘤患者不同，大多未行开颅手术切除，并且在给予系统治疗后，神经认知功能障碍，言语、肢体功能障碍多有所缓解，如恢复效果不佳或因放化整合治疗引起神经毒性反应导致认知功能障碍的患者均可参考脑卒中、创伤性脑损伤的康复治疗策略进行康复治疗。但在迈向健康的过程中心理、饮食和运动这三个方面不容忽视，共同协调、促进患者的康复。

2 康复的内容

2.1 调整心态，配合医生

在 PCNSL 治疗过程中，心理因素有不可取代作用。患者可能存在焦虑、抑郁。医生应指导患者合理应用暗示宣泄等应对技巧，以增加其对困扰的忍耐力，强调保

持常态的重要性，帮助患者理性接受患病事实，减少错误想法。帮助其建立信心，意识自身价值，对家庭成员的重要性，以增强其抗病的信心。医护人员可以根据患者的需要，积极整合社会资源，给予患者专业和家庭支持，提供帮助，鼓励患者最大限度恢复社会活动能力。这样才能回归社会，达到心理康复。良好情绪可平衡和提高机体的免疫功能，教育患者保持良好的情绪状态，努力配合治疗，才会改善病情，提高治愈率和生活质量。

2.2 合理饮食

选择化疗的患者要根据不同副反应来确定饮食特点：有胃肠道反应者，饮食应清淡、易消化；发生便秘的患者宜选用含纤维素多的蔬菜、水果，如香蕉、芹菜等。在逐渐恢复消化功能后，应给予高蛋白、富含维生素、矿物质的营养饮食。良好生活习惯和环境、更换食谱、改变烹调方法，都可增进患者食欲。忌烟酒、少食兴奋性饮料、辛辣刺激和腌制食物，如咖啡、麻辣火锅、泡菜等。

2.3 积极锻炼

患者运动三原则：①根据患者年龄、病情和体质选择适宜的运动项目、运动强度和运动时间；②运动从小幅度、小运动量开始，循序渐进；③关键要持之以恒。选择适合的运动，如：散步、太极拳、跳舞、骑自行车等各种有氧运动为佳。健康生活方式是身体康复的基础，健康心态、规律作息、均衡营养、合理运动、戒烟戒酒才能保证全面康复。

第七章

随访

第一节 随访意义

治疗后的患者应定期随访，以了解患者生存状况，评估疾病状态，及早发现复发和转移；同时放化疗等治疗手段对身体的损伤能及时处理，把伤害降到最低点。

第二节 随访时间

①每三个月复查至两年；②每六个月复查至五年；③五年后每年1~2次随访；④每年的不确定性。

第三节 随访项目

- (1) 颅脑增强MRI；对增强MRI有禁忌者行颅脑增强CT，MRI平扫或颅脑PET-CT。
- (2) 若既往伴有脊柱病变，同时要查脊柱/脊椎影像学，及CSF标本检查（若临床症状提示）。
- (3) 若既往有眼部病变涉及，同时行眼科学检查，包括裂隙灯检查。
- (4) 若怀疑有全身症状，可行颈、胸、全腹及盆腔增强CT检查或PET-CT检查，也可包括：体检，超声及血常规，血生化检查。
- (5) 若伴有神经毒性表现，可行智能评估，如MMSE（mini-mental state examination），对老年人经治疗后出现认识障碍，反应迟钝，可考虑此评估。

表 5-7-1 PCNSL 诊疗流程

结合临床表现并完善影像学检查	
推荐	建议
颅脑增强 MRI	DWI MRS PWI 颅脑 CT PET-CT



组织学诊断及外科治疗	
推荐	建议
以最小的创伤方式进行活检 玻璃体切除或抽吸活检（如果怀疑眼淋巴瘤） 安全前提下腰穿脑脊液检查（常规、生化、细胞学检查） 肿瘤占位效应明显，甚至出现急性脑疝进行减压手术 *未明确诊断之前尽量避免激素的应用	有占位效应的肿瘤，如位置表浅并位于非功能区，考虑手术切除



病理诊断		
	推荐	建议
免疫组织化学染色	CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5, CD10, MUM1, BCL6	
FISH 方法		BCL2, BCL6, MYC
基因检测		MYD88, CD79B, ETV6, PIM1, CDKN2
原位杂交	EBER	



疾病评估	
推荐	建议
全面的眼科检查，包括眼底检查和裂隙灯检查	骨髓活检和抽吸
实验室评估 血常规、血生化（包括 LDH 和肌酐清除率） 相关病毒感染检查（HIV/HCV/HBV/EBV）	睾丸彩超（60 岁以上）
全身 PET/CT 颈胸腹盆腔 CT（平扫+增强）	颈胸腹盆腔 CT（平扫+增强）
脊髓 MRI（尤其有症状或脑脊液异常）	心电图、心脏彩超（老年患者或有基础心脏病患者）
根据临床情况开始使用类固醇激素	
进行 MDT 讨论	



续表

一线治疗			
分层	治疗阶段	推荐	建议
身体一般状态良好，能够耐受全身治疗	诱导缓解	含大剂量 MTX 的全身化疗	对于存在脊髓病变或脑脊液阳性发现的患者，可在系统治疗基础上联合鞘内注射 中医辅助治疗 参加临床研究
	巩固治疗	获得缓解患者 含塞替派预处理方案，自体造血干细胞移植 减低剂量全脑放疗 大剂量阿糖胞苷±依托泊苷，序贯自体造血干细胞移植 继续以大剂量甲氨蝶呤为基础的方案治疗	中医辅助治疗
	维持治疗		低剂量来那度胺 替莫唑胺 中医辅助治疗
身体状态差，无法耐受全身化疗	诱导缓解	全脑放疗	中医辅助治疗
	维持治疗		来那度胺，替莫唑胺 中医辅助治疗



随访观察	
推荐	建议
颅脑增强 MRI： ①每三个月复查至两年；②每六个月复查至五年；③五年后每年 1-2 次随访；④每年的不确定性	对增强 MRI 有禁忌者：颅脑增强 CT，MRI 平扫或颅脑 PET-CT
若既往伴有脊柱病变，同时要查脊柱/脊椎影像学，及 CSF 标本检查（若临床症状提示）	若怀疑有全身症状，可行颈、胸、全腹及盆腔增强 CT 检查或 PET-CT 检查
若既往有眼部病变涉及，同时行眼科学检查，包括裂隙灯检查	若伴有神经毒性表现，可行智能评估。如 MMSE (mimi-mentul state examination)，对于老年人经过治疗后出现认识障碍，反应迟钝，可考虑此评估



挽救治疗			
分层 1	分层 2	推荐	建议
既往接受全脑放疗		临床试验 全身化疗±自体造血干细胞移植 姑息治疗	BTK 抑制剂±化疗 局部放疗 中医辅助治疗
既往接受大剂量 MTX 全身化疗，无放疗史	缓解时间 ≥12 个月	临床试验 其他方案化疗±自体造血干细胞移植 重复大剂量 MTX 方案化疗 姑息治疗	BTK 抑制剂±化疗 全脑放疗 中医辅助治疗
	缓解时间 <12 个月	临床试验 全脑或局部放疗±其他方案化疗 其他方案化疗±自体造血干细胞移植 姑息治疗	BTK 抑制剂±化疗 中医辅助治疗

参考文献

- [1] FARRALL A L, SMITH J R. Changing Incidence and Survival of Primary Central Nervous System Lymphoma in Australia: A 33-Year National Population-Based Study [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (3): 403.
- [2] ZHANG Y, ZHOU D B. Primary central nervous system lymphoma: status and advances in diagnosis, molecular pathogenesis, and treatment [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133 (12): 1462-9.
- [3] HOANG-XUAN K, BESSELL E, BROMBERG J, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (7): e322-32.
- [4] GROMMES C, DEANGELIS L M. Primary CNS Lymphoma [J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2017, 35 (21): 2410-8.
- [5] PENN I. Development of cancer as a complication of clinical transplantation [J]. *Transplantation proceedings*, 1977, 9 (1): 1121-7.
- [6] GANDHI M K, HOANG T, LAW S C, et al. EBV-associated primary CNS lymphoma occurring after immunosuppression is a distinct immunobiological entity [J]. *Blood*, 2021, 137 (11): 1468-77.
- [7] YOU H, WEI L, KAMINSKA B. Emerging insights into origin and pathobiology of primary central nervous system lymphoma [J]. *Cancer letters*, 2021, 509: 121-9.
- [8] PORTEGIES P, CORSSMIT N. Epstein-Barr virus and the nervous system [J]. *Current Opinion in Neurology*, 2000, 13 (3): 301-4.
- [9] HIRONO S, IWADATE Y, HIGUCHI Y, et al. Stereotactic radiosurgery in combination with up-front high-dose methotrexate as a first-line treatment for newly diagnosed primary central nervous system lymphoma [J]. *Journal of neuro-oncology*, 2015, 123 (2): 237-44.
- [10] LU J Q, O'KELLY C, GIRGIS S, et al. Neuroinflammation Preceding and Accompanying Primary Central Nervous System Lymphoma: Case Study and Literature Review [J]. *World neurosurgery*, 2016, 88: 692.e1-692.e8.
- [11] RUBENSTEIN J L, GENG H, FRASER E J, et al. Phase 1 investigation of lenalidomide/rituximab plus outcomes of lenalidomide maintenance in relapsed CNS lymphoma [J]. *Blood advances*, 2018, 2 (13): 1595-607.
- [12] SVOLOS P, KOUSI E, KAPSALAKI E, et al. The role of diffusion and perfusion weighted imaging in the differential diagnosis of cerebral tumors: a review and future perspectives [J]. *Cancer imaging: the official publication of the International Cancer Imaging Society*, 2014, 14 (1): 20.
- [13] LESCHZINER G, RUDGE P, LUCAS S, et al. Lymphomatosis cerebri presenting as a rapidly progressive dementia with a high methylmalonic acid [J]. *J Neurol*, 2011, 258 (8): 1489-93.
- [14] CHAPUY B, ROEMER M G, STEWART C, et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas [J]. *Blood*, 2016, 127 (7): 869-81.
- [15] HORGER M, FENCHEL M, NÄGELE T, et al. Water diffusivity: comparison of primary CNS lymphoma and astrocytic tumor infiltrating the corpus callosum [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193 (5): 1384-7.
- [16] BARAJAS R F, JR., RUBENSTEIN J L, CHANG J S, et al. Diffusion-weighted MR imaging derived apparent diffusion coefficient is predictive of clinical outcome in primary central nervous system lymphoma [J]. *AJNR American journal of neuroradiology*, 2010, 31 (1): 60-6.
- [17] SERVER A, KULLE B, MAEHLEN J, et al. Quantitative apparent diffusion coefficients in the characterization of brain tumors and associated peritumoral edema [J]. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden: 1987)*, 2009, 50 (6): 682-9.

- [18] KAYED M, SALEH T, REDA I, et al. The added value of advanced neuro-imaging (MR diffusion, perfusion and proton spectroscopy) in diagnosis of primary CNS lymphoma. *Alexandria Journal of Medicine*, 2014, 50, 303-310.
- [19] KICKINGEREDER P, WIESTLER B, SAHM F, et al. Primary central nervous system lymphoma and atypical glioblastoma: multiparametric differentiation by using diffusion-, perfusion-, and susceptibility-weighted MR imaging [J]. *Radiology*, 2014, 272 (3): 843-50.
- [20] LEE B, PARK J E, BJØRNERUD A, et al. Clinical Value of Vascular Permeability Estimates Using Dynamic Susceptibility Contrast MRI: Improved Diagnostic Performance in Distinguishing Hypervascular Primary CNS Lymphoma from Glioblastoma [J]. *AJNR American journal of neuroradiology*, 2018, 39 (8): 1415-22.
- [21] LEE I H, KIM S T, KIM H J, et al. Analysis of perfusion weighted image of CNS lymphoma [J]. *Eur J Radiol*, 2010, 76 (1): 48-51.
- [22] PARTOVI S, KARIMI S, LYO J K, et al. Multimodality imaging of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients [J]. *The British journal of radiology*, 2014, 87 (1036): 20130684.
- [23] CHIAVAZZA C, PELLERINO A, FERRIO F, et al. Primary CNS Lymphomas: Challenges in Diagnosis and Monitoring [J]. *BioMed research international*, 2018, 2018: 3606970.
- [24] TAILLIBERT S, GUILLEVIN R, MENUUEL C, et al. Brain lymphoma: usefulness of the magnetic resonance spectroscopy [J]. *Journal of neuro-oncology*, 2008, 86 (2): 225-9.
- [25] 贡金英, 张翼鹭, 张敬东, 等. 伴有 MYC、bcl-2 和 bcl-6 基因重排的高级别 B 细胞淋巴瘤的临床病理特征 [J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47 (01): 14-8.
- [26] PHAM L V, LU G, TAMAYO A T, et al. Establishment and characterization of a novel MYC/BCL2 "double-hit" diffuse large B cell lymphoma cell line, RC [J]. *Journal of hematology & oncology*, 2015, 8: 121.
- [27] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127 (20): 2375-90.
- [28] 樊代明. 整合肿瘤学, 临床卷, 血液骨科及其他肿瘤分册[M]. 北京: 科学出版社, 2021. 159-160.
- [29] CHIHARA D, FOWLER N H, OKI Y, et al. Impact of histologic subtypes and treatment modality among patients with primary central nervous system lymphoma: a SEER database analysis [J]. *Oncotarget*, 2018, 9 (48): 28897-902.
- [30] KERBAUY M N, MORAES F Y, LOK B H, et al. Challenges and opportunities in primary CNS lymphoma: A systematic review [J]. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 2017, 122 (3): 352-61.
- [31] RAE A I, IWAMOTO F M, SONABEND A M. In Reply: Craniotomy and Survival for Primary Central Nervous System Lymphoma [J]. *Neurosurgery*, 2018, 83 (4): E192.
- [32] CARBONELL D, MAHAJAN S, CHEE S P, et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma [J]. *Ocular immunology and inflammation*, 2021, 29 (3): 507-20.
- [33] TANG L J, GU C L, ZHANG P. Intraocular lymphoma [J]. *International journal of ophthalmology*, 2017, 10 (8): 1301-7.
- [34] GHESQUIERES H, CHEVRIER M, LAADHARI M, et al. Lenalidomide in combination with intravenous rituximab (REVRI) in relapsed/refractory primary CNS lymphoma or primary intraocular lymphoma: a multicenter prospective 'proof of concept' phase II study of the French Oculo-Cerebral lymphoma (LOC) Network and the Lymphoma Study Association (LYSA) † [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (4): 621-8.
- [35] DE HOOG J, DIK W A, LU L, et al. Combined cellular and soluble mediator analysis for improved diagnosis of vitreoretinal lymphoma [J]. *Acta ophthalmologica*, 2019, 97 (6): 626-32.

- [36] PEÑALVER F J, SANCHEZ J M, DE LA FUENTE A, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) [J]. *Haematologica*, 2017, 102 (2): 235–45.
- [37] FOX C P, PHILLIPS E H, SMITH J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma [J]. *British journal of haematology*, 2019, 184 (3): 348–63.
- [38] NABORS L B, PORTNOW J, AHLUWALIA M, et al. Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 2020, 18 (11): 1537–70.
- [39] 樊代明. 整合肿瘤学, 临床卷, 头胸部肿瘤分册[M]. 北京: 科学出版社, 2021. 23–26.
- [40] R M, D H, S C, et al. 成人原发性中枢神经系统淋巴瘤和原发性眼内淋巴瘤诊断及治疗指南 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2008, 06: 570–5.
- [41] MEBEL D, AKAGAMI R, FLEXMAN A M. Use of Tranexamic Acid Is Associated with Reduced Blood Product Transfusion in Complex Skull Base Neurosurgical Procedures: A Retrospective Cohort Study [J]. *Anesthesia and analgesia*, 2016, 122 (2): 503–8.
- [42] 马婷婷, 董佳, 曾敏, 等. 氨甲环酸在神经外科手术中的应用进展 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2021, 42 (05): 544–8.
- [43] GAYET-AGERON A, PRIETO-MERINO D, KER K, et al. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients [J]. *Lancet (London, England)*, 2018, 391 (10116): 125–32.
- [44] LABAK C M, HOLDHOFF M, BETTEGOWDA C, et al. Surgical Resection for Primary Central Nervous System Lymphoma: A Systematic Review [J]. *World neurosurgery*, 2019, 126: e1436–e48.
- [45] CLONEY M B, SONABEND A M, YUN J, et al. The safety of resection for primary central nervous system lymphoma: a single institution retrospective analysis [J]. *Journal of neuro-oncology*, 2017, 132 (1): 189–97.
- [46] BIERMAN P J. Surgery for primary central nervous system lymphoma: is it time for reevaluation? [J]. *Oncology (Williston Park, NY)*, 2014, 28 (7): 632–7.
- [47] 杨传维, 任晓辉, 蒋海辉, 等. 基于SEER数据库的原发性中枢神经系统淋巴瘤不同治疗方法的疗效分析 [J]. *中华外科杂志*, 2021, 59 (01): E009–E.
- [48] BATCHELOR T, CARSON K, O'NEILL A, et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96–07 [J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2003, 21 (6): 1044–9.
- [49] BLAY J Y, CONROY T, CHEVREAU C, et al. High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series [J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 1998, 16 (3): 864–71.
- [50] HERRLINGER U, SCHABET M, BRUGGER W, et al. German Cancer Society Neuro-Oncology Working Group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma [J]. *Ann Neurol*, 2002, 51 (2): 247–52.
- [51] FERRERI A J, Cwynarski K, PULCZYNSKI E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, 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]. *The Lancet Haematology*, 2016, 3 (5): e217–27.
- [52] FERRERI A J, RENI M, FOPPOLI M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial

- [J]. Lancet (London, England), 2009, 374 (9700): 1512-20.
- [53] KASENDA B, FERRERI A J, MARTURANO E, et al. First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL) --a systematic review and individual patient data meta-analysis [J]. Ann Oncol, 2015, 26 (7): 1305-13.
- [54] CHAMBERLAIN M C, JOHNSTON S K. High-dose methotrexate and rituximab with deferred radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell CNS lymphoma [J]. Neuro-oncology, 2010, 12 (7): 736-44.
- [55] SONG Y, WEN Y, XUE W, et al. Effect of rituximab on primary central nervous system lymphoma: a meta-analysis [J]. International journal of hematology, 2017, 106 (5): 612-21.
- [56] BROMBERG J E C, 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): 216-28.
- [57] GLASS J, WON M, SCHULTZ C J, et al. Phase I and II Study of Induction Chemotherapy With Methotrexate, Rituximab, and Temozolomide, Followed By Whole-Brain Radiotherapy and Postirradiation Temozolomide for Primary CNS Lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227 [J]. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2016, 34 (14): 1620-5.
- [58] ILLERHAUS G, MARKS R, MÜLLER F, et al. High-dose methotrexate combined with procarbazine and CCNU for primary CNS lymphoma in the elderly: results of a prospective pilot and phase II study [J]. Ann Oncol, 2009, 20 (2): 319-25.
- [59] FERRERI A J M, CWCYNARSKI K, PULCZYNSKI E, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial [J]. The Lancet Haematology, 2017, 4 (11): e510-e23.
- [60] 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]. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2019, 37 (10): 823-33.
- [61] ABREY L E, BATCHELOR T T, FERRERI A J, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma [J]. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2005, 23 (22): 5034-43.
- [62] OMURO A, CORREA D D, DEANGELIS L M, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma [J]. Blood, 2015, 125 (9): 1403-10.
- [63] ILLERHAUS G, KASENDA B, IHORST G, et al. High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial [J]. The Lancet Haematology, 2016, 3 (8): e388-97.
- [64] RUBENSTEIN J L, HSI E D, JOHNSON J L, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202) [J]. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2013, 31 (25): 3061-8.
- [65] PULCZYNSKI E J, KUITTINEN O, ERLANSON M, et al. Successful change of treatment strategy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma by de-escalating induction and introducing temozolomide maintenance: results from a phase II study by the Nordic Lymphoma Group [J]. Haematologica, 2015, 100 (4): 534-40.
- [66] SHAH G D, YAHALOM J, CORREA D D, et al. Combined immunochemotherapy with reduced

- whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma [J]. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2007, 25 (30): 4730-5.
- [67] ABREY L E, MOSKOWITZ C H, MASON W P, et al. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis [J]. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2003, 21 (22): 4151-6.
- [68] BATCHELOR T T, GROSSMAN S A, MIKKELSEN T, et al. Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma [J]. Neurology, 2011, 76 (10): 929-30.
- [69] 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: 121-30.
- [70] GROMMES C, PASTORE A, PALASKAS N, et al. Ibrutinib Unmasks Critical Role of Bruton Tyrosine Kinase in Primary CNS Lymphoma [J]. Cancer discovery, 2017, 7 (9): 1018-29.
- [71] WILSON W H, YOUNG R M, SCHMITZ R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma [J]. Nature medicine, 2015, 21 (8): 922-6.
- [72] GROMMES C, TANG S S, WOLFE J, et al. Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma [J]. Blood, 2019, 133 (5): 436-45.
- [73] LIONAKIS M S, DUNLEAVY K, ROSCHEWSKI M, et al. Inhibition of B Cell Receptor Signaling by Ibrutinib in Primary CNS Lymphoma [J]. Cancer cell, 2017, 31 (6): 833-43.e5.
- [74] VU K, MANNIS G, HWANG J, et al. Low-dose lenalidomide maintenance after induction therapy in older patients with primary central nervous system lymphoma [J]. British journal of haematology, 2019, 186 (1): 180-3.
- [75] TUN H W, JOHNSTON P B, DEANGELIS L M, et al. Phase 1 study of pomalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory primary CNS or vitreoretinal lymphoma [J]. Blood, 2018, 132 (21): 2240-8.
- [76] FRIGAULT M J, DIETRICH J, MARTINEZ-LAGE M, et al. Tisagenlecleucel CAR T-cell therapy in secondary CNS lymphoma [J]. Blood, 2019, 134 (11): 860-6.
- [77] NAYAK L, IWAMOTO F M, LACASCE A, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma [J]. Blood, 2017, 129 (23): 3071-3.
- [78] MAUDE S L, LAETSCH T W, BUECHNER J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia [J]. N Engl J Med, 2018, 378 (5): 439-48.
- [79] SCHUSTER S J, BISHOP M R, TAM C S, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. N Engl J Med, 2019, 380 (1): 45-56.
- [80] GRUPP S A, KALOS M, BARRETT D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia [J]. N Engl J Med, 2013, 368 (16): 1509-18.
- [81] KOCHENDERFER J N, DUDLEY M E, KASSIM S H, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor [J]. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2015, 33 (6): 540-9.
- [82] ABRAMSON J S, CHEN Y B. More on Anti-CD19 CAR T Cells in CNS Diffuse Large-B-Cell Lymphoma [J]. N Engl J Med, 2017, 377 (21): 2102.
- [83] SHENKIER T N, VOSS N, CHHANABHAI M, et al. The treatment of primary central nervous system lymphoma in 122 immunocompetent patients: a population-based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency [J]. Cancer, 2005, 103 (5): 1008-17.
- [84] RAOUX D, DUBAND S, FOREST F, et al. Primary central nervous system lymphoma: immunohis-

- tochemical profile and prognostic significance [J]. Neuropathology: official journal of the Japanese Society of Neuropathology, 2010, 30 (3): 232-40.
- [85] LI T, ZHAO L, ZHANG Y, et al. CAR T-Cell Therapy Is Effective but Not Long-Lasting in B-Cell Lymphoma of the Brain [J]. Frontiers in oncology, 2020, 10: 1306.
- [86] DEANGELIS L M, SEIFERHELD W, SCHOLD S C, et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10 [J]. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2002, 20 (24): 4643-8.
- [87] BRADA M, HJIIYIANNAKIS D, HINES F, et al. Short intensive primary chemotherapy and radiotherapy in sporadic primary CNS lymphoma (PCL) [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 40 (5): 1157-62.
- [88] NELSON D F, MARTZ K L, BONNER H, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315 [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992, 23 (1): 9-17.
- [89] BLAY J Y, ONGOLO-ZOGO P, SEBBAN C, et al. Primary cerebral lymphomas: unsolved issues regarding first-line treatment, follow-up, late neurological toxicity and treatment of relapses. The FN-CLCC. French Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer [J]. Ann Oncol, 2000, 11 Suppl 1: 39-44.
- [90] CAMILLERI-BROËT S, CRINIÈRE E, BROËT P, et al. A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases [J]. Blood, 2006, 107 (1): 190-6.
- [91] CORN B W, DOLINSKAS C, SCOTT C, et al. Strong correlation between imaging response and survival among patients with primary central nervous system lymphoma: a secondary analysis of RTOG studies 83-15 and 88-06 [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 47 (2): 299-303.
- [92] FERRERI A J, RENI M, PASINI F, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma [J]. Neurology, 2002, 58 (10): 1513-20.
- [93] PELS H, SCHMIDT-WOLF I G, GLASMACHER A, et al. Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy [J]. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2003, 21 (24): 4489-95.
- [94] QIN D X, ZHENG R, TANG J, et al. Influence of radiation on the blood-brain barrier and optimum time of chemotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990, 19 (6): 1507-10.
- [95] SHENKIER T N, BLAY J Y, O'NEILL B P, et al. Primary CNS lymphoma of T-cell origin: a descriptive analysis from the international primary CNS lymphoma collaborative group [J]. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2005, 23 (10): 2233-9.
- [96] 林洪生. 恶性肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014. 540-559.
- [97] 陈元, 何清湖, 朱珊莹. 中医养生观之维和 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34 (10): 4914-6.
- [98] ABREY L E, BEN-PORAT L, PANAGEAS K S, et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model [J]. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2006, 24 (36): 5711-5.
- [99] WIEDUWILT M J, VALLES F, ISSA S, et al. Immunotherapy with intensive consolidation for primary CNS lymphoma: a pilot study and prognostic assessment by diffusion-weighted MRI [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18 (4): 1146-55.

