

原发中枢神经系统淋巴瘤诊治进展

陈弘韵¹ 张薇¹

专家介绍:张薇,北京协和医院血液内科主任医师,从事血液病专业近三十年。担任中国老年淋巴瘤学会青年委员,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员,中国免疫学会血液免疫分会委员,中国抗淋巴瘤联盟常委,中国抗癌协会淋巴瘤整合康复专业副主委,北京医学奖励基金会血液疾病专家委员会秘书。

[摘要] 原发中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)是一类罕见的侵袭性结外非霍奇金淋巴瘤,具有独特的临床表现和生物学特征。基于大剂量甲氨蝶呤的系统化疗极大改善了该病的临床结局。然而,仍有部分患者对化疗耐药或最终出现复发。这些复发/难治性 PCNSL 患者对传统治疗反应欠佳,临床预后极差。因此,探寻新型疗法尤为重要。随着靶向药物、免疫治疗和细胞治疗的进展,如来那度胺、BTK 酪氨酸激酶抑制剂、嵌合抗原受体 T 细胞治疗越来越多地应用于 PCNSL 患者的治疗。

[关键词] 原发中枢神经系统淋巴瘤;如来那度胺;BTK 抑制剂;CAR-T 细胞治疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.09.005

[中图分类号] R733.4 **[文献标志码]** A

Advances in diagnosis, molecular pathogenesis and treatment of primary central nervous system lymphoma

CHEN Hongyun ZHANG Wei

(Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, 100730, China)

Corresponding author: ZHANG Wei, E-mail: vv1223@vip.sina.com

Abstract Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a rare, aggressive extra-nodal non-Hodgkin's lymphoma with unique clinical and biologic characteristics. The application of systemic chemotherapy based on high-dose methotrexate improves the clinical outcome. Nevertheless, a considerable fraction of patients are refractory to chemotherapies or undergo relapses eventually. The outcomes of these patients are dismal. Moreover, the effect of traditional treatment for recurrent/refractory PCNSL patients is not satisfactory. Therefore, it is significant to explore new therapies. With the development of targeted agents, immunotherapies and cell therapy, novel treatments including lenalidomide, Bruton's tyrosine kinase inhibitors, chimeric antigen receptor T-cell therapy are being attempted in PCNSL patients.

Key words primary central nervous system lymphoma; lenalidomide; BTK inhibitors; CAR-T therapy

原发中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)是一类罕见的侵袭性结外非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)亚型,具有独特的临床表现和分子生物学特征。2022 年 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分

类将该亚型归入免疫豁免区淋巴瘤。该病主要累及脑实质、颅神经、软脑膜、玻璃体视网膜或脊髓,而无其他部位受累。国外报道 PCNSL 发病率为(0.4~0.5)/10 万,占有 NHL 的 4%~6%^[1]。免疫缺陷人群如获得性免疫缺陷综合征患者及接受长期免疫抑制治疗的患者更容易罹患此病^[2-3]。免疫正常人群的中位患病年龄为 60~65 岁,男性

¹ 中国医学科学院北京协和医院血液科(北京,100730)

通信作者:张薇, E-mail: vv1223@vip.sina.com

更为常见^[4]。病理亚型方面,90%为弥漫大B细胞淋巴瘤,仅有不足5%为惰性B细胞淋巴瘤或T细胞淋巴瘤^[5]。目前PCNSL的治疗分为诱导缓解、巩固治疗和维持治疗三个阶段。随着大剂量甲氨蝶呤化疗的应用,PCNSL的缓解率显著提高,但仍有近50%的患者治疗后出现复发,此类患者的预后较差^[6]。优化巩固治疗方案降低复发率以及如何有效挽救治疗成为近年来研究的热点。并且,随着对PCNSL发病机制的深入了解,新型药物如来那度胺、酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂、程序性死亡受体-1(programmed death receptor-1, PD-1)抑制剂也广泛应用于PCNSL的治疗。新型细胞疗法如嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)治疗也被尝试应用于PCNSL的治疗。

1 临床表现及诊断

PCNSL的临床表现多样,与累及部位相关,系统性症状如发热、盗汗、体重减轻罕见。最常见的受累部位为脑实质,其次为软脑膜受累和眼内受累。脑实质受累患者通常表现为言语障碍、运动障碍、头痛、精神状态异常。软脑膜型患者通常无症状,也可出现颅神经病、脑病;脊神经根受累引起的根性症状。眼内受累的患者通常表现为视物模糊、飞蚊症等。

磁共振成像是辅助诊断PCNSL最敏感的影像学检查。在增强核磁上,颅内占位性病变通常表现为T1加权像、T2加权像上低信号或等信号,肿块可表现为均匀增强,病灶周围可见中度水肿。同时病灶在核磁上可有特征性扩散受限表现,体现为扩散加权成像高信号,伴表现扩散系数减低,这是由于肿瘤细胞的高核浆比所致^[7]。氟代脱氧葡萄糖标记的正电子发射计算机断层显像/计算机断层显像由于颅内本底代谢高不适合用于PCNSL的诊断和评估,但近年来新示踪剂Ga标记的CXCR4明显提高了PCNSL影像学评估的准确性^[8]。

通过立体定向活检获得组织活检标本为确诊PCNSL的首选方法。因PCNSL对糖皮质激素敏感,应尽量避免活检前使用激素^[9]。在组织活检不可行的情况下,可以尝试其他方法确诊,包括眼部玻璃体活检或切除,或通过脑脊液细胞学或流式细胞术检测淋巴瘤细胞。若无法获得病理学证据,其他生物学标记物也可辅助诊断。其中脑脊液细胞因子检测至关重要。研究发现脑脊液中细胞因子如IL-10、CXCL13升高对中枢神经系统淋巴瘤的诊断具有重要意义,两者联合诊断的特异性高达93%^[10]。本中心数据表明IL-10/IL-6>0.72诊断PCNSL的敏感性和特异性分别可达95.5%和100%^[11]。脑脊液游离免疫球蛋白轻链限制性也可作为诊断标记物。有研究表明脑脊液游离轻链

比值>3通常高度提示中枢神经系统内存在单克隆性B细胞^[12]。针对PCNSL的特殊亚型原发眼内淋巴瘤(primary intraocular lymphoma, PIOL),本中心提出新的确诊标准:①临床表现:明显玻璃体混浊和(或)视网膜病灶;②细胞病理学:玻璃体细胞学检查可见小细胞恶性肿瘤或异型淋巴细胞;③免疫组织化学检查:B细胞标记阳性;④房水或玻璃体细胞因子:IL-10/IL-6>1;⑤玻璃体细胞基因重排:IgH/Igκ/Igλ(+);⑥玻璃体流式细胞学:免疫分型(+)。以上6条标准,除符合1+2+3可诊断PIOL外,符合1,且符合4~6中至少2项且无颅内或其他器官受累证据时可诊断PIOL。本中心诊断标准相较于日本学者提出的通过异常细胞病理学结合IL-10/IL-6>1诊断PIOL^[13]的诊断效能更高,我院患者通过此标准的诊断率为97.5%(39/40),验证病例的诊断率为100%。此外,基因检测也在PCNSL诊断中发挥了重要作用。对于组织学疑诊PCNSL患者,靶向二代测序可协助确诊^[14]。近年来兴起的液体活检检测技术,即通过取样脑脊液、唾液、胸水、血液、腹水、尿液等体液并检测其中循环肿瘤DNA,可以较好地辅助诊断肿瘤,同时具备标本易获取、特异性好等优点。循环肿瘤DNA也被应用于检测PCNSL中常见的基因突变,以协助诊断^[15]。MYD88、CD79b、CARD11突变在PCNSL中最常见,其他常见的突变基因包括CDKN2A、ETV6、PIM1、PRDM1和TOX^[16]。本中心数据显示,初治PCNSL患者基线脑脊液循环游离DNA个体间差异较大。7例患者中6例基线存在≥1种突变,1例为全阴。MYD88 L265P阳性率为42.8%(3/7),突变频率为3.4%~71.5%;其中1例患者为少见的MYD88突变类型(P258L)。仅1例患者CD79B Y196突变阳性,该患者同时伴有MYD88 L265P突变。另一项研究设计了一种针对MYD88、TERT启动子、IDH1/2、H3F3A和BRAF突变的快速多路基因分型方法,有效提高了通过脑脊液检测诊断PCNSL的准确性,敏感性和特异性分别为57.6%和100%^[17]。

2 预后因素

目前最广泛应用的预后评分系统为国际结外淋巴瘤研究组(International extranodal lymphoma study group, IELSG)制定的,评分项包括年龄、体能状况评分、血清乳酸脱氢酶升高、脑脊液蛋白水平升高、脑深部结构受累(脑室旁、基底节、脑干、小脑)。有0~1个危险因素为低危,2~3个危险因素为中危,4~5个危险因素为高危,2年生存率分别为80%、48%、15%^[18]。近年来关于PCNSL肿瘤微环境的研究发现,微环境免疫细胞中PD-L1⁺细胞百分比与预后相关。一项连续纳入37例PCNSL患者的研究发现,按照PD-L1⁺细胞<

5%、5%~40%和 $\geq 40\%$ 对患者进行分组,3年总生存(OS)率分别为21%、63%和100%($P=0.009$)^[19]。转录组学研究发现,免疫富集亚型相较于免疫贫瘠型和中间型具有更好的预后^[20]。一项研究根据多组学结果将PCNSL分为4个聚类(CS1-4)。CS1和CS2具有高甲基化特征,为免疫“冷”肿瘤,但两者在临床行为上不同,CS1多梳蛋白抑制复合物活性较高且存在CDKN2A缺失。CS4则表现出免疫“热”肿瘤特征,存在激活JAK-STAT和NF- κ B的突变,并与良好的临床预后相关。CS3同时具有生发中心和成熟B细胞的特征,富含H1-4突变,与脑膜浸润相关,临床预后最差^[21]。治疗后脑脊液IL-10水平也是反映预后的良好指标,本中心数据发现2个疗程后IL-10不转阴与不良预后相关^[11]。

3 治疗

3.1 诱导治疗

目前PCNSL的一线诱导治疗为基于高剂量甲氨蝶呤(high-dose methotrexate, HD-MTX)的联合化疗。MTX的治疗剂量一般为3.5~8 g/m²,每2~3周1次。随着MTX剂量增加,肾小管损伤的风险明显增加,用药期间需要予以充分水化,根据患者个体情况酌情调整剂量。联合治疗方面,IELSG20研究证实MA组(MTX联合阿糖胞苷2 g/m²,2次/d,2~3 d)较单独使用MTX组完全缓解(complete response, CR)率更高(46% vs 18%, $P=0.006$),但MA组3~4级血液学毒性较MTX组更高(36% vs 15%)^[22]。其他联合方案包括联合利妥昔单抗和替莫唑胺(R-MT);利妥昔单抗、甲基苄肼和长春新碱(R-MPV);利妥昔单抗、卡莫司汀、替尼泊苷和泼尼松(R-MBPV),但最佳的联合方案尚未达成共识。其中MPV方案联合或不联合利妥昔单抗的CR率最高,分别为63%和

58%,MTR方案的CR率为60%^[23]。基于IELSG-32试验结果,HD-MTX联合利妥昔单抗、阿糖胞苷、噻替派(MATRix)作为PCNSL一线治疗相较于MTX联合阿糖胞苷(MA)及MTX联合利妥昔单抗、阿糖胞苷(R-MA)可获得更好的疗效^[24]。接受MATRix联合治疗并且序贯巩固治疗患者的7年OS率达70%^[25]。但老年患者对该方案耐受欠佳,更适用于年轻、体能状态好的患者。对于老年患者,研究证实MTX联合口服烷化剂的疗效不劣于MTX联合强化疗,且治疗相关并发症更少^[26]。利妥昔单抗在PCNSL中的应用价值一直存在争议。由于PCNSL淋巴瘤细胞表达CD20,使用利妥昔单抗有望改善患者预后,但因其分子量为143 857 Da,难以穿过血脑屏障,也有研究认为浸润的淋巴瘤细胞可以破坏血脑屏障,从而增加利妥昔单抗的透过率。HOVON 105/ALLG NHL 24将200例PCNSL患者随机分为2组,一组接受R-MBVP,一组仅接受MBVP治疗,2组患者间无进展生存期(progression free survival, PFS)和OS比较差异无统计学意义^[27]。但IELSG-32研究证实了利妥昔单抗能为患者生存带来获益。另一项研究也证实了HD-MTX联合利妥昔单抗有效延长了患者的PFS和OS^[28]。但以HD-MTX为基石的免疫化疗疗效仍有提升空间,一项荟萃分析显示所有基于HD-MTX的治疗组整体CR率仅为41%^[23]。且部分患者因高龄、肾功能损伤、体能状态弱无法耐受足疗程化疗,这部分患者生存结局更差。随着新型药物的出现,PCNSL一线治疗开始尝试HD-MTX联合新型药物治疗基础上酌情减低化疗强度。尝试联合应用的新型药物包括来那度胺、BTK抑制剂等。目前开展的相关临床研究见表1。

表1 初治PCNSL一线治疗相关临床研究

研究编号	分期	治疗方案	例数	初步结果
NCT04514393	2期	甲氨蝶呤、伊布替尼、替莫唑胺(MIT)	33	—
ChiCTR1900027811	1期	伊布替尼、利妥昔单抗、甲氨蝶呤(I-MR)	16	总有效率(ORR)为94% 中位PFS、OS未达到 预估3年PFS率、OS率分别为88.9%、86.5%
NCT05549284	2期	利妥昔单抗、甲氨蝶呤、奥布替尼(RMO)	36	ORR为100%,CR率为61.8% 完成6个疗程治疗的18例患者ORR为94.4%, CR率为89.89%
NCT04934579	2期	来那度胺、利妥昔单抗、甲氨蝶呤(R2-MTX)	17	ORR为88.2%,CR率为76.5%

3.2 巩固治疗

接受HD-MTX诱导治疗的PCNSL患者,若

不及时进行巩固治疗,1年内复发率可达70%,大多数患者在5年内复发,因此巩固治疗是PCNSL

治疗的重要环节。目前常用的巩固治疗方案包括全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)、自体干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT)、非清髓性化疗和使用可以透过血脑屏障的新型药物。

一项纳入了 551 例 PCNSL 患者的研究(G-PCNSL-SG-1)证实,HD-MTX 诱导化疗获得 CR 后序贯 WBRT(45 Gy)可延长 PFS,但不能改善 OS(37.1 个月 vs 32.4 个月, $P=0.71$),且接受 WBRT 组患者发生严重神经毒性的比例明显增高^[29]。另一项 3 期随机对照试验也得出了类似结论^[30]。

PCNSL 患者巩固治疗的另一种选择为 ASCT,该方案不仅可以提高缓解深度,而且相较于 WBRT 对患者认知功能的影响更小。目前常用的预处理方案包括 TBC 方案(噻替派、白消安、环磷酰胺)、BCNU-TT 方案(噻替派、卡莫司汀)、BEAM 方案(卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、马法兰)等,以 TT 为主的预处理方案长期生存优于 BEAM。诱导治疗后达 CR 的患者接受 TBC 方案预处理后行 ASCT 可获得相当长的生存期,2 年 OS 率和 PFS 率分别为 95% 和 92%^[31]。一项荟萃分析发现,接受 TBC 预处理患者的 OS、PFS 优于接受 BCNU-TT 预处理的患者,但是后者移植相关死亡率更低^[32]。关于 WBRT 或 ASCT 作为巩固治疗的比较,PRECISE 2 期随机对照研究发现,强化疗后接受 TBC 方案预处理桥接 ASCT 患者和接受 WBRT 患者的 2 年 PFS 率分别为 87% 和 63%,在 WBRT 组观察到了认知功能受损,而 ASCT 组患者的认知功能与基线相当甚至改善^[33]。IELSG-32 研究发现,接受 WBRT 和 ASCT 巩固治疗的患者间 2 年 PFS 率差异无统计学意义,分别为 69% 和 80%,但接受 WBRT 治疗的患者出现医源性认知减低的风险可能被低估^[34]。

对于无法耐受或不适合接受 WBRT 或 ASCT 的患者,也可尝试将非清髓性化疗或口服新型药物作为巩固治疗。巩固化疗方案可选用依托泊苷和阿糖胞苷(EA),2 年 PFS 率为 57%,2 年 OS 率为 70%,但具有较高的 4 级中性粒细胞减少与血小板减少的发生率(80.8%)^[35]。此外,2023 年 ASH 会议中提及的梅奥诊所开展的一项研究发现,接受 HD-MTX 基础诱导后行每个月 1 次 HD-MTX 维持 11 个月的患者,PFS、OS 与 ASCT 巩固患者无明显差异,为不适合 ASCT 的患者提供了新选择^[36]。对于体能状态差、无法接受化疗或 ASCT 的患者,使用安全性较好的单药维持治疗十分重要。目前来那度胺作为维持治疗的疗效有待评估。本中心开展的一项回顾性研究纳入了 69 例接受诱导治疗获得缓解的 PCNSL 患者,其中 35 例接受来

那度胺维持治疗,其余未接受维持治疗,研究发现 2 组 PFS、OS 无明显差异,但在诱导治疗仅获得部分缓解的患者中,接受来那度胺维持治疗患者的 PFS、OS 明显优于未接受维持治疗的患者^[37]。因 PCNSL 常为活化 B 细胞起源亚型,大多存在 MYD88 突变,提示 BCR 信号传导通路活化在疾病发生、发展中发挥了重要作用。因此具备透过血脑屏障能力的 BTK 抑制剂也被尝试应用于 PCNSL 的维持治疗。一项 2 期临床研究纳入了 20 例中位年龄为 72 岁的老年 PCNSL 患者,这些患者在应用 HD-MTX 后达到缓解,并口服伊布替尼(560 mg/d)维持治疗,中位维持治疗时间为 12.5 个月,7 例患者出现了 2 级不良反应,总体 1 年和 2 年 PFS 率分别为 90% 和 72.6%;2 年 OS 率为 89%^[38]。

3.3 复发/难治性 PCNSL 治疗进展

尽管 HD-MTX 的应用极大改善了 PCNSL 患者的预后,仍有 10%~15% 的患者出现原发耐药,而近半数的患者最终出现复发,中位复发时间为 10~18 个月,绝大多数患者在 2 年内出现复发^[39]。复发/难治性 PCNSL 的预后极差,若未予以有效治疗,中位生存期不足 2 个月^[40]。复发/难治性 PCNSL 的治疗选择应根据患者年龄、体能状态、既往治疗等因素综合考虑。

一线 HD-MTX 有效的患者在复发后可再次尝试 MTX 治疗,尤其 1 年后复发者,总体有效率为 85%~91%^[41-42]。而对于一线 MTX 耐药患者,应换用二线化疗。对于 ASCT 候选者,应考虑在挽救化疗后序贯 ASCT。一项多中心、前瞻性研究发现,予以大剂量依托泊苷联合阿糖胞苷后序贯 ASCT 的复发/难治性患者中位 PFS 为 11.6 个月,2 年 OS 率达 45%^[43]。TIER 研究评估了噻替派联合异环磷酰胺、依托泊苷、利妥昔单抗的挽救免疫化疗在复发/难治性患者中的疗效,患者整体耐受良好,获得 CR 患者的中位 PFS 为 6 个月,OS 为 11 个月。亚组分析发现,该方案在既往未接受噻替派治疗的患者中 ORR 显著高于既往接受噻替派治疗的患者,分别为 63% 和 36%^[44]。对于未曾接受 WBRT 的患者,也可尝试将 WBRT 作为挽救治疗,但仍需谨慎评估该治疗潜在的认知功能损害。

随着对 PCNSL 生物学特征的深入了解,新型药物如来那度胺、BTK 抑制剂、免疫检查点抑制剂等也更加广泛地应用于复发/难治性患者的挽救治疗中。一项 1 期研究评估了来那度胺在 14 例复发 PCNSL 患者中的疗效,发现来那度胺单药有效率为 64.3%(9/14),其中 6 例患者获得持续缓解,缓解时间 ≥ 9 个月,其中 4 例超过 18 个月^[45]。另一项研究则评估了第一代 BTK 抑制剂伊布替尼在复发/难治性 PCNSL 患者中的疗效,患者中位 OS 和 PFS 分别为 20(7~29)个月和 4.8(3~13)个月。

其中眼内淋巴瘤患者的中位 OS 和 PFS 显著延长 (69 个月 vs 8 个月, $P < 0.001$; 24 个月 vs 3 个月, $P = 0.0003$)。原发眼内淋巴瘤组 1 年、2 年和 5 年 PFS 率分别为 71%、50% 和 36%, 而在存在脑实质受累的患者中分别为 20%、10% 和 3%^[46]。另一项 1/2 期研究发现, 新一代 BTK 抑制剂替拉鲁替尼单药治疗在复发/难治性 PCNSL 患者中 ORR 高达 63.6%, 且整体安全性较好^[47]。相较于单药使用, 多药联合方案更为推荐。一项研究表明, 来那度胺联合利妥昔单抗 (R2 方案) 治疗的 ORR 为 35.6%, 中位随访 19.2 个月, 中位 PFS 和 OS 分别为 7.8 个月和 17.7 个月^[48]。2020 年 ASH 年会报道了艾沙康唑联合 TEDDI-R 方案 (利妥昔单抗联合替莫唑胺、依托泊苷、多柔比星、地塞米松、伊布替尼) 治疗复发/难治性 PCNSL 的最新研究结果, ORR 为 92%, 且未发生曲霉菌感染^[49]。PD-1 抑制剂单药治疗在复发/难治性 PCNSL 患者中的意义有限, 但一项前瞻性 2 期临床研究发现 PD-1 抑制剂联合奥布替尼的 ORR 为 61.5%, CR 率为 38.5%, 1 年 PFS 率和 OS 率分别为 67.7% 和 92.3%。

CAR-T 细胞治疗是 B 细胞淋巴瘤治疗领域的新星, 尤其为复发/难治性 B 细胞淋巴瘤患者带来治愈希望。初期, 对 CAR-T 相关神经毒性的担忧限制了其在 PCNSL 中的应用。但近年来研究数据显示, CAR-T 也是复发/难治性 PCNSL 可行的挽救治疗方案。法国淋巴瘤工作组开展的一项临床研究在 25 例复发/难治性 PCNSL 患者中应用 CAR-T 细胞治疗, CR 率高达 64%, 获部分缓解及以上疗效的患者 1 年 PFS 率达 79%, 患者中位 OS 为 21.2 个月。23 例患者治疗期间出现细胞因子释放综合征; 17 例患者出现免疫效应细胞相关神经毒性综合征, 其中 5 例为 III ~ IV 级^[50]。一项荟萃研究表明, CAR-T 细胞治疗中枢系统淋巴瘤的 ORR 和 CR 率分别为 79% 和 56%, 无治疗相关死亡, 且治疗相关神经损害为一过性的^[51]。近期, 双特异性抗体格非妥单抗 (Glofitamab) 的小样本临床研究发现, 格非妥单抗可部分穿透血脑屏障 (穿透率为 0.1% ~ 0.4%), 并安全诱导中枢神经系统淋巴瘤患者的临床和影像学缓解^[52]。

4 结语

PCNSL 是一类罕见且侵袭性极强的 NHL。HD-MTX 诱导治疗虽然可以获得较满意的缓解率, 但仍有部分患者出现原发耐药, 且常见复发, 近期生物学特征的研究有望揭示这类患者特殊的基因和微环境特点。这部分患者对传统治疗反应欠佳, 长期预后较差, 亟待生物学特征指导的新的治疗方法。随着对 PCNSL 发病机制的深入研究及新型靶向药物的研发, PCNSL 患者拥有了更多的

治疗选择。CAR-T 细胞治疗也在 PCNSL 治疗中大放异彩。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mendez JS, Ostrom QT, Gittleman H, et al. The elderly left behind-changes in survival trends of primary central nervous system lymphoma over the past 4 decades[J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(5):687-694.
- [2] Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002[J]. *AIDS (London, England)*, 2006, 20(12):1645-1654.
- [3] Mahale P, Shiels MS, Lynch CF, et al. Incidence and outcomes of primary central nervous system lymphoma in solid organ transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(2):453-461.
- [4] 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.
- [5] Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling [J]. *Nature*, 2000, 403(6769):503-511.
- [6] Ambady P, Fu R, Netto JP, et al. Patterns of relapse in primary central nervous system lymphoma; inferences regarding the role of the neuro-vascular unit and monoclonal antibodies in treating occult CNS disease [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2017, 14(1):16.
- [7] Nabavizadeh SA, Vossough A, Hajmomenian M, et al. Neuroimaging in Central Nervous System Lymphoma[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2016, 30(4):799-821.
- [8] Chen Z, Yang A, Zhang J, et al. CXCR4-Directed PET/CT with [⁶⁸Ga]Pentixafor in Central Nervous System Lymphoma: A Comparison with [¹⁸F]FDG PET/CT[J]. *Mol Imaging Biol*, 2022, 24(3):416-424.
- [9] Scott BJ, Douglas VC, Tihan T, et al. A systematic approach to the diagnosis of suspected central nervous system lymphoma[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(3):311-319.
- [10] Rubenstein JL, Wong VS, Kadoch C, et al. CXCL13 plus interleukin 10 is highly specific for the diagnosis of CNS lymphoma [J]. *Blood*, 2013, 121(23):4740-4748.
- [11] Song Y, Zhang W, Zhang L, et al. Cerebrospinal Fluid IL-10 and IL-10/IL-6 as Accurate Diagnostic Biomarkers for Primary Central Nervous System Large B-cell Lymphoma[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:38671.
- [12] Schroers R, Baraniskin A, Heute C, et al. Detection of free immunoglobulin light chains in cerebrospinal fluids of patients with central nervous system lymphomas[J]. *Eur J Haematol*, 2010, 85(3):236-242.
- [13] Tanaka R, Kaburaki T, Taoka K, et al. More Accurate

- Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma Using a Combination of Diagnostic Test Results: A Prospective Observational Study[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022, 30(6):1354-1360.
- [14] Bommier C, Mauduit C, Fontaine J, et al. Real-life targeted next-generation sequencing for lymphoma diagnosis over 1 year from the French Lymphoma Network[J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(6):1110-1122.
- [15] Lv L, Liu Y. Clinical Application of Liquid Biopsy in Non-Hodgkin Lymphoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 658234.
- [16] Hiemcke-Jiwa LS, Leguit RJ, Snijders TJ, et al. Molecular analysis in liquid biopsies for diagnostics of primary central nervous system lymphoma: Review of literature and future opportunities[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 127:56-65.
- [17] Gupta M, Burns EJ, Georgantas NZ, et al. A rapid genotyping panel for detection of primary central nervous system lymphoma[J]. *Blood*, 2021, 138(5): 382-386.
- [18] Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(2):266-272.
- [19] Tsuyuki Y, Ishikawa E, Kohno K, et al. Expression of programmed cell death ligand-1 by immune cells in the microenvironment is a favorable prognostic factor for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system [J]. *Neuropathology*, 2021, 41(2):99-108.
- [20] Alame M, Cornillot E, Cacheux V, et al. The immune contexture of primary central nervous system diffuse large B cell lymphoma associates with patient survival and specific cell signaling[J]. *Theranostics*, 2021, 11(8):3565-3579.
- [21] Hernández-Verdín I, Kirasic E, Wienand K, et al. Molecular and clinical diversity in primary central nervous system lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(2): 186-199.
- [22] Ferreri AJ, 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*, 2009, 374(9700):1512-1520.
- [23] 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.
- [24] Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy 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-e227.
- [25] Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7):1870-1878.
- [26] Kasenda B, Ferreri AJ, 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):1305-1313.
- [27] 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.
- [28] Holdhoff M, Ambady P, Abdelaziz A, et al. High-dose methotrexate with or without rituximab in newly diagnosed primary CNS lymphoma [J]. *Neurology*, 2014, 83(3):235-239.
- [29] Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11):1036-1047.
- [30] Korfel A, Thiel E, Martus P, et al. Randomized phase III study of whole-brain radiotherapy for primary CNS lymphoma[J]. *Neurology*, 2015, 84(12):1242-1248.
- [31] DeFilipp Z, Li S, El-Jawahri A, et al. High-dose chemotherapy with thiopeta, busulfan, and cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation for patients with primary central nervous system lymphoma in first complete remission [J]. *Cancer*, 2017, 123(16):3073-3079.
- [32] Alnahhas I, Jawish M, Alsawas M, et al. Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary Central Nervous System Lymphoma: Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Clinical Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019, 19(3):e129-e141.
- [33] 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.
- [34] Ferreri AJM, Cwynarski 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]. *Lancet Haematol*, 2017, 4(11):e510-e523.

- [35] Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202(Alliance 50202)[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(25):3061-3068.
- [36] Hwang SR, Johnston PB, Godby RC, et al. Comparison of Methotrexate Maintenance Versus Autologous Stem Cell Transplant Consolidation after High-Dose Methotrexate-Based Induction Therapy in Primary Central Nervous System Lymphoma[J]. *Blood*, 2023, 142(Supplement 1):989-989.
- [37] Zhang Y, Wang W, Zhao D, et al. The role of upfront lenalidomide maintenance for primary central nervous system lymphoma following first-line methotrexate treatment: A retrospective study[J]. *Cancer Med*, 2024, 13(9):e7193.
- [38] Bairey O, Taliansky A, Glik A, et al. A phase 2 study of ibrutinib maintenance following first-line high-dose methotrexate-based chemotherapy for elderly patients with primary central nervous system lymphoma[J]. *Cancer*, 2023, 129(24):3905-3914.
- [39] Jahnke K, Thiel E, Martus P, et al. Relapse of primary central nervous system lymphoma: clinical features, outcome and prognostic factors[J]. *J Neurooncol*, 2006, 80(2):159-165.
- [40] Langner-Lemercier S, Houillier C, Soussain C, et al. Primary CNS lymphoma at first relapse/progression: characteristics, management, and outcome of 256 patients from the French LOC network[J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(9):1297-1303.
- [41] Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(17):5643-5646.
- [42] Pentsova E, Deangelis LM, Omuro A. Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma[J]. *J Neurooncol*, 2014, 117(1):161-165.
- [43] Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15):2512-2518.
- [44] Fox CP, Ali AS, McIlroy G, et al. A phase 1/2 study of thiotepa-based immunochemotherapy in relapsed/refractory primary CNS lymphoma: the TIER trial[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(20):4073-4082.
- [45] Rubenstein JL, Geng H, Fraser EJ, et al. Phase 1 investigation of lenalidomide/rituximab plus outcomes of lenalidomide maintenance in relapsed CNS lymphoma[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(13):1595-1607.
- [46] Soussain C, Malaise D, Choquet S, et al. Long-lasting CRs after ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma(PCNSL) and primary vitreoretinal lymphoma(PVRL): Long-term results of the iLOC study by the Lymphoma Study Association (LYSA) and the French Oculo-Cerebral Lymphoma (LOC) Network(clinical trial number: NCT02542514)[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 189:112909.
- [47] Narita Y, Nagane M, Mishima K, et al. Phase I/II study of tirabrutinib, a second-generation Bruton's tyrosine kinase inhibitor, in relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(1):122-133.
- [48] 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 multi-center 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):621-628.
- [49] Roschewski M, Melani C, Lakhota R, et al. Phase 1 Study of Escalating Doses of Ibrutinib and Temozolomide, Etoposide, Liposomal Doxorubicin, Dexamethasone, Rituximab (TEDDI-R) with Isavuconazole for Relapsed and Refractory Primary CNS Lymphoma[J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1):12-13.
- [50] Choquet S, Soussain C, Azar N, et al. CAR T-cell therapy induces a high rate of prolonged remission in relapsed primary CNS lymphoma: Real-life results of the LOC network[J]. *Am J Hematol*, 2024, 99(7):1240-1249.
- [51] Lv L, Wu Y, Shi H, et al. Efficacy and safety of chimeric antigen receptor T-cells treatment in central nervous system lymphoma: a PRISMA-compliant single-arm meta-analysis[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(1):211-221.
- [52] Godfrey JK, Gao L, Shouse G, et al. Glofitamab stimulates immune cell infiltration of CNS tumors and induces clinical responses in secondary CNS lymphoma[J]. *Blood*, 2024 Mar 14; blood. 2024024168. doi: 10.1182/blood.2024024168. Epub ahead of print.

(收稿日期:2024-05-28)