

非霍奇金淋巴瘤中枢神经系统侵犯 5 例观察及文献复习

吴红阳, 张逸寅, 赵陈琛, 李笑秋, 熊福星, 顾康生

安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科, 安徽 合肥 230022

摘要: **目的** 提高对非霍奇金淋巴瘤(NHL)中枢神经系统侵犯(SCNSL)的认识。**方法** 收集 2010 年 6 月至 2018 年 5 月共 5 例 NHL 发生 SCNSL 患者的病理类型、治疗经过及影像报告检查结果,并复习相关文献。**结果** 5 例患者发生 SCNSL 可分两种类型:3 例复发难治患者中枢侵犯,2 例初次诊断时合并中枢侵犯。所有患者病理类型均为中高度恶性,其中 B 细胞性 4 例,T 细胞性 1 例。4 例出现脑实质侵犯,1 例出现脑膜侵犯。治疗结果:2 例病情完全缓解,1 例患者部分缓解持续治疗中,1 例死亡,1 例失访。**结论** 对具有中枢侵犯高危因素的 NHL,需早期进行脑脊液、影像学等检查,早期预防。治疗上建议大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)、全身治疗联合鞘注化疗或放疗。

关键词: 非霍奇金淋巴瘤; 中枢神经系统侵犯; 继发性中枢神经系统淋巴瘤; 大剂量甲氨蝶呤; 鞘内化疗

中图分类号: R 733.4 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)02-0244-06

Central nervous system involvement of non-Hodgkin's lymphoma: a report of 5 cases and literature review

WU Hong-yang, ZHANG Yi-yin, ZHAO Chen-chen, LI Xiao-qiu, XIONG Fu-xing, GU Kang-sheng

Department of Medical Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China

Abstract: Objective To improve the understanding of the secondary central nervous system lymphoma (SCNSL), namely, central nervous system involvement in non-Hodgkin lymphoma (NHL). **Methods** From June 2010 to May 2018, 5 NHL patients with SCNSL were collected, whose pathological types, treatment, imaging findings were retrospectively studied, and the related literature were reviewed. **Results** There were two types of SCNSL in 5 patients: central invasion in 3 patients with retreatment and central invasion in 2 patients with initial diagnosis. Pathological types were moderately and poorly differentiated tumor, including 4 cases of B-cell type and 1 case of T-cell type. There were 4 cases of brain parenchymal invasion and 1 case of meningeal invasion. After treatment, there were 2 cases of complete remission, 1 case of partial remission, 1 case of death and 1 case of being lost to follow-up. **Conclusions** For NHL as a high risk factor of central invasion, early examination of cerebrospinal fluid, imaging and early prevention are needed. In the treatment, high-dose methotrexate (HD-MTX) and systemic therapy combined with intrathecal chemotherapy or radiotherapy are recommended.

Key words: Non-Hodgkin lymphoma; Central nervous system involvement; Secondary central nervous system lymphoma; High-dose methotrexate; Intrathecal chemotherapy

Fund program: Anhui Provincial Health and Family Planning Commission Project Fund (09B114)

中枢神经系统淋巴瘤预后较差。根据有无中枢外病变可分为原发性及继发性。原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)系原发于中枢神经系统,包括脑、脊髓、眼、脑脊膜等,其他部位无受累,约占所有颅内肿瘤的 3%, 占有非霍奇金淋巴瘤 2%~3%^[1-2]。鉴于常见病理亚型为弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL),WHO 淋

瘤分类中将此类型肿瘤分列于 DLBCL 下的一种特殊亚型^[3],临床上受到关注较多。继发性中枢神经系统淋巴瘤(secondary central nervous system lymphoma, SCNSL)又称为淋巴瘤中枢神经系统侵犯(central nervous system involvement in non-Hodgkin lymphoma),系淋巴瘤晚期发展至侵犯颅脑及眼、脊髓或颅脑等部位的淋巴瘤,并伴有颅外其他部位受累^[4]。

SCNSL 在系统性淋巴瘤罕见,WHO 淋巴瘤分类篇章中较少涉及,临床报道较少,但几乎是中枢外系统性淋巴瘤的致死性并发症^[4]。文献表明,SCNSL 可发生于 1% 的惰性淋巴瘤,侵袭性淋巴瘤即使给予中枢神经系统预防时,仍有 5% 的发生率^[5-6]。Burkitt 淋巴瘤、淋巴母细胞性淋巴瘤或与艾滋病有关的高度侵袭性淋巴瘤患者中 SCNSL 可以有 50% 的发生率^[7]。本科自 2010 年 6 月至 2018 年 5 月共收治 5 例 NHL 发生 SCNSL 患者,治疗及预后不一。现将结果报告如下。

1 病例资料

患者 1 男性,53 岁,系 2009 年 5 月 7 日因渐进性呼吸困难 3 d,行 CT 检查发现前纵隔不规则软组织块影,向后纵隔及左侧胸壁延伸。5 月 19 日行“纵隔肿瘤切除 + 左下肺叶切除 + 部分心包切除术”,术中见肿瘤位于左前上纵隔,肿瘤大小 20 cm × 15 cm × 15 cm,与心包、左下肺界限不清。6 月 10 日病理经复旦大学附属肿瘤医院病理科会诊结果:(左前上纵隔)T 淋巴母细胞性淋巴瘤,侵犯肺组织。免疫组化:CD45(+),CD20(-),CD19(-),CD79α(-),CD2(+)(弱),CD3(+),CD4(欠满意),CD8(+)(弱),CD10(-),CD43(+)(弱),CD99(+),TdT(+),MPO(-),Ki-67(+)(约 90%),AE1/AE3(-),CAM5.2(-),CK7(-)。术后身体其他部位未见肿瘤。后于 2009 年 6 月 30 日至 9 月 24 日行 Gem + COP 化疗 5 周期。其后行干扰素维持治疗并定期随访。2010 年 10 月患者出现左眼复视入住本科。多次头颅 MRI 检查未见异常,血乳酸脱氢酶(LDH)升高达 2 235 U/L。脑脊液检查未见肿瘤细胞。临床考虑淋巴瘤累及中枢,予以激素等治疗,症状好转,LDH 恢复正常。2010 年 11 月 3 日至 23 日每周行鞘内注射阿糖胞苷(Ara-C)25 mg + 甲氨蝶呤(MTX)10 mg + 地塞米松(DXM)5 mg 化疗,共 4 次,症状恢复正常。2011 年 1 月 13 日患者因白细胞计数(WBC)升高达 $58.07 \times 10^9/L$,血小板(PLT)下降至 $45 \times 10^9/L$,血涂片见大量幼稚细胞,血 LDH 1 667 U/L,肌酐 218 μmol/L,尿酸 883 μmol/L,β₂-微球蛋白 > 10 mg/L 再次入院。骨穿检查未见异常。给予甘露醇脱水及 DXM、沙利度胺等治疗,异常指标渐恢复正常出院。2011 年 2 月 8 日因左眼睑下垂、头昏 3 d 再次入院(图 1a),检查 WBC $82.32 \times 10^9/L$,PLT $40 \times 10^9/L$ 。MRI 示诸椎体信号普遍减低,淋巴瘤浸润待排;头颅 MRI 检查仍未见异常(图 1b)。再次给予甘露醇脱水及 DXM、沙利度胺等治疗后症状

及上述指标恢复正常。后予 FMD 方案化疗,但患者出现 IV 度骨髓抑制,改单药沙利度胺 150 mg 每晚一次口服治疗。5 月 13 日患者自行停药 3 周后再次出现左眼睑下垂、头昏入院。MRI 提示脑内仍未见异常信号;经眼科、神经内科会诊考虑淋巴瘤累及中枢。继续给予沙利度胺 150 mg 每晚一次治疗,5 月 21 日加用柔红霉素 80 mg d1 ~ d3 + Ara-C 0.1 g d1 ~ d7 化疗,左眼睑下垂症状完全缓解。但患者再次出现 IV 度骨髓抑制,给予对症处理后好转。8 月 19 日患者头颅症状再次加重,MRI 仍示脑内未见异常信号,给予激素、司莫司汀 + 替尼泊苷等化疗,症状略改善。2012 年 2 月 22 日因头颅症状加重,面部皱纹消失、双眼复视、渐失明、失语、昏迷合并感染死亡。

患者 2 男性,60 岁。系 2012 年 9 月因右上腹不适就诊他院,肠镜检查发现回肠末端 5 cm × 4 cm 息肉,病理提示淋巴细胞浸润,未做免疫组化,患者未予重视。2013 年 11 月 8 日出现耳鸣、鼻塞,再次就诊该院,鼻腔镜见新生物,活检病理送复旦大学肿瘤医院会诊示鼻咽小 B 细胞淋巴瘤,倾向 MALT 淋巴瘤。11 月 13 日行 PET/CT 提示鼻咽部团块脱氧葡萄糖(FDG)代谢增高,结合病理考虑符合小 B 细胞淋巴瘤代谢改变,双侧颈部多发小淋巴结伴 FDG 代谢增高。于 2013 年 12 月在该院行鼻咽部放疗,病灶消失。2014 年 2 月因右上腹不适在该院肠镜检查见回盲部巨大息肉 5 cm × 4.5 cm,活检病理提示小 B 细胞淋巴瘤,倾向套细胞淋巴瘤,随后行根治性右半结肠切除术,术后病理提示套细胞淋巴瘤,再次经复旦大学肿瘤医院会诊意见为套细胞淋巴瘤侵及黏膜下层,切缘(-),周围淋巴结 10/10 枚见淋巴瘤累及。免疫组化:CD20(+),BCL-6(-),cyclinD1(+),CD23(-),CD3(-),Ki-67(+)(约 20%)。复查鼻咽部病理形态学符合套细胞淋巴瘤累及。2014 年 3 月在本科行 R-CHOP 化疗 6 个疗程至 2014 年 7 月,复查 CT 未见肿瘤复发征象,后行每 3 个月利妥昔单抗注射液(美罗华)维持治疗 1 年。2017 年 11 月患者出现左眼球肿物,渐睫毛倒翻(图 2),眼科活检病理提示套细胞淋巴瘤复发。给予美罗华 600 mg 联合伊布替尼 560 mg 每天一次治疗至今,症状缓解。2018 年 1 月行 PET/CT 检查示完全缓解,随访至今未见肿瘤复发。

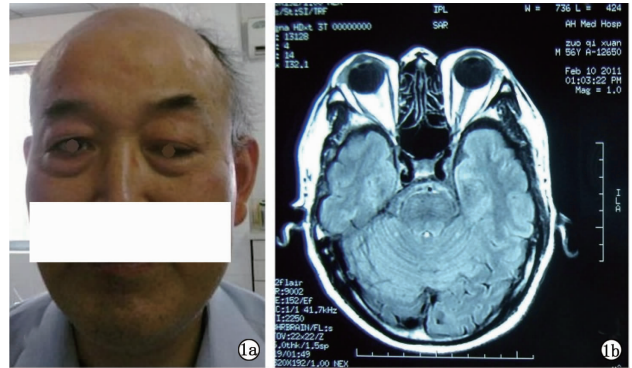
患者 3 男性,66 岁。系 2003 年无意中发右睾丸硬结,在当地医院行右侧睾丸切除术,术后病理经本院会诊示右侧睾丸弥漫大 B 细胞性淋巴瘤。术后曾行 6 个疗程 CHOP 方案化疗,此后定期复查。2013 年 4 月患者出现右侧肢体乏力、麻木,伴右侧面

部麻木渐加重。2013 年 4 月 30 日在他院神经内科行头颅 MRI 示脑干内偏左侧、左丘脑区、左侧脑室及基底节区异常强化灶,考虑淋巴瘤侵犯,后在放疗科行头颅放疗及脱水降颅压治疗。症状一度控制稳定,5 月 12 日症状再次加重,复查头颅 MRI 示病灶区较前明显增大,5 月 19 日入本院进一步治疗。相关检查示患者颅外未见肿瘤,考虑睾丸淋巴瘤术后中枢神经系统侵犯,于 5 月 25 日行大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)5 g + 亚叶酸钙(CF)50 mg 每 6 小时一次解救治疗,患者症状明显控制,6 月份重复化疗,2013 年 12 月失访。

患者 4 女性,64 岁,系 2016 年 6 月因一过性晕厥在当地医院检查左丘脑占位,后至复旦大学附属某医院就诊,6 月 22 日行开颅肿瘤活检术,术后病理示左丘脑弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤。免疫组化:CD20(+),CD79a(+),BCL-2(散在+),MUM-1(部分+),Ki-67(+,约 70%),BCL-6(+). 2016 年 7 月 18 日复查 PET/CT 示左丘脑未见异常 FDG 代谢增高灶,回盲部及右侧盆腔软组织影 FDG 增高,均考虑肿瘤浸润所致(图 3)。且脑脊液检查找到淋巴瘤细胞。诊断为 DLBCL 合并中枢侵犯。2016 年 7 月 22 日行 R-CHOP 联合 HD-MTX 3 g 及 CF 50 mg 每 6 小时一次解救治疗,继以鞘注化疗 Ara-C 25 mg + DXM 5 mg。9 月 3 日本科复查脑脊液偶见幼稚淋巴样细胞。9 月 4 日继行 R-CHOP、9 月 6 日行 HD-MTX 3 g 及 CF 50 mg 每 6 小时一次解救治疗、9 月 12 日鞘注 Ara-C 25 mg + DXM 5 mg。10 月 13 日再次复查 PET/CT 示全身(包括脑)未见 FDG 代谢异常增高病灶,脑脊液未见肿瘤细胞,临床评价完全缓解。后分别于 2016 年 10 月 14 日、2016 年 11 月 14 日重复上述治疗方案治疗,未见明显毒副反应。此后定期随访至今,一直呈完全缓解状态。

患者 5 男性,52 岁。系 2018 年 1 月底无明显诱因出现头晕伴视物模糊 20 余天就诊本院神经内科,2 月 15 日 MRI 示双侧基底节及丘脑、三脑室底部异常信号,考虑淋巴瘤,2 月 20 日 CT 示右肾周围、右侧腹腔、腹膜后多发异常密度,一并考虑淋巴瘤,病变累及右肾盂可能。2 月 23 日转入本科。查乙肝 DNA 定量示异常升高,血常规、肝肾功能基本正常,肿瘤十二项未见异常。经抗病毒处理后乙肝滴度降至正常。给予 CT 引导下右肾周病灶穿刺术(图 4),穿刺顺利。术后病理示弥漫大 B 细胞性淋巴瘤,结合影像学检查考虑 DLBCL 合并中枢侵犯。住院期间患者病情加重,很快出现昏迷。知情同意下于 2018 年 3 月 9 日立即行 HD-MTX 6.0 g 及 CF 50 mg 每 6 小时一次解

救治疗,化疗后第 2 天患者神志转清,第 4 天能正常下床行走。3 月 13 日继行 R-CHOP 化疗,3 月 15 日再行 MTX 10 mg + Ara-C 25 mg + DXM 5 mg 鞘内注射化疗,过程顺利,症状完全恢复后出院。1 周后检查发现 II 度骨髓抑制,经对症处理后恢复正常。3 周后重复上述方案第二疗程化疗。5 月 10 日评价疗效示明显缓解。目前患者仍在继续治疗中。



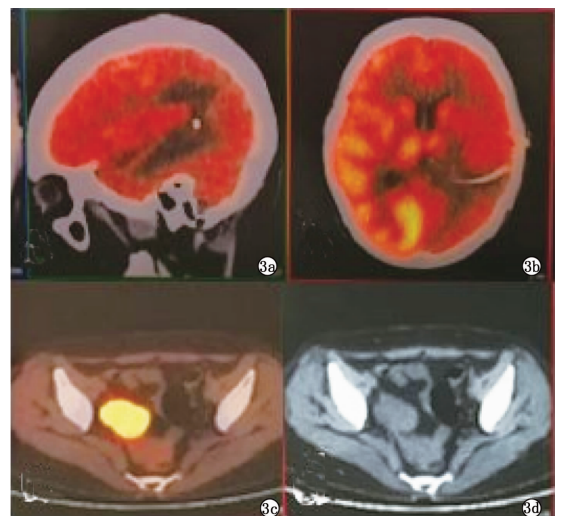
注:1a:患者左眼下垂;1b: MRI 检查未见明显异常。

图 1 患者 1 面部征象及头颅 MRI



注:左眼球肿物明显。

图 2 患者 2 头颅 MRI



注:3a、3b:左丘脑呈术后改变,未见异常 FDG 代谢增高灶;3c、3d:回盲部及右侧盆腔软组织影 FDG 增高,均考虑肿瘤浸润所致。

图 3 患者 4 PET/CT 影像

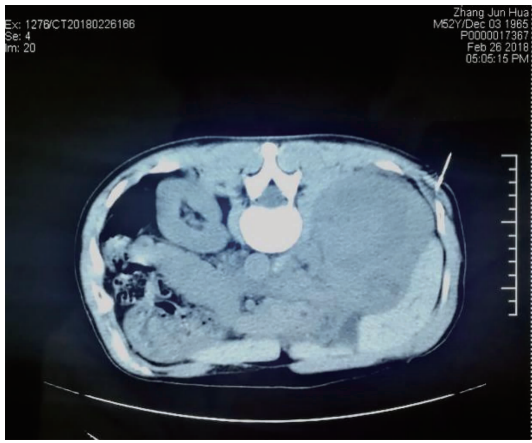


图 4 患者 5 CT 引导下右肾周病灶穿刺术

2 讨论

淋巴瘤的中枢神经系统侵犯的文献最早为 1962 年 Kakulas 等^[8]正式报道,1982 年 MacKintosh 等^[9]分析了 105 例淋巴瘤中枢神经系统侵犯资料发现,对 30 岁以上的患者来说即使行全脑照射加鞘内注射化疗,生存率也最差,中位生存时间仅 10 周。2009 年 Bernstein 等^[7]对 899 例侵袭性淋巴瘤患者 20 年随访发现,中枢神经系统侵犯不常见(899 例患者中有 25 例),累计发病率为 2.8%。中枢神经系统侵犯早的患者可能在初次诊断时即有亚临床病灶发生。PET/CT 是早期、敏感性诊断 SCNSL 的很好方法^[10]。

本文报告的这 5 例患者发生 SCNSL 可分二种类型:一种系由原发中枢外的淋巴瘤经过治疗、病情进展后向中枢侵犯,即复发难治患者中枢侵犯,共 3 例;另一种系初次诊断时即合并中枢侵犯,共 2 例。从治疗疗效上看,前者已经过多种方案、多次治疗,大多已发展为难治性淋巴瘤,疗效往往较差,无进展生存期短,患者预后差。后者在诊断时尽管已属于 IV 期,但经过合适的方案治疗,常有较好的肿瘤缓解,无进展生存期较长,预后较好。笔者认为在讨论淋巴瘤中枢侵犯时要区分对待。

淋巴瘤中枢侵犯以 B 细胞性淋巴瘤多见^[11],DLBCL 占很大比例。T 细胞少见,发生率不足 5%^[12]。霍奇金淋巴瘤发生中枢神经系统侵犯更罕见^[13],发生率为 0.07%。尽管如此,大约 1/4 的 HL 患者仍能长期无病生存。笔者报道的关于淋巴瘤中枢神经系统侵犯病例占本科同期新发患者约 1%。在病理类型上,均属于侵袭性和高度侵袭性病理亚型,以 B 细胞性居多,3 例弥漫大 B 细胞性淋巴瘤,1 例套细胞性淋巴瘤,另 1 例为 T 淋巴母性淋巴瘤。所有病例均为中老年患者。我科报道的患者相关特征均与文献报道相似。

研究表明,高侵袭性淋巴瘤、IV 期、合并 B 症状、累及眼眶、睾丸、外周血、骨、有鼻部/偏头痛症状以及 BCL-2 与 MYC 双扩增的患者发生中枢神经系统侵犯的比率要高^[14-16]。德国高级别非霍奇金淋巴瘤研究组(DSHNHL)^[17]2013 年分析了 2 164 例侵袭性淋巴瘤患者提出一种预后模型进行中枢侵犯风险预测,根据 2 年来中枢神经系统侵犯的发病率,选择 5 个临床因素(年龄 > 60 岁、LDH 高于正常水平、III 期或 IV 期、ECOG PS > 1 以及肾或肾上腺受累),将患者分为三个风险类别:低危组(0 或 1 个危险因素;中枢神经系统发病率 ≤ 0.6%) 占 51%,无须进行中枢侵犯诊断或预防程序;中危组(2 或 3 个因素;中枢神经系统发病率 4.1%) 占 44%,需建立必要的中枢侵犯诊断程序,如头颅 MR、CSF 检查;高危组(4 或 5 个因素;中枢神经系统发病率 17.0%) 占 5.2%,须进行中枢侵犯相关诊断及预防程序。随后 2014 年 Savage 等^[18]在不列颠哥伦比亚癌症机构(BCCA)用 R-CHOP 化疗治疗的 1 597 例 DLBCL 中进一步验证这一模型。患者的独立队列得到验证,提出患者出现 ≥ 2 个结外病变、LDH 水平升高、睾丸受累、HIV 相关淋巴瘤或双重打击淋巴瘤的患者应考虑腰椎穿刺,对脑脊液进行流式细胞术分析,能够提高 SCNSL 诊断率。西班牙淋巴瘤组(GELTAMO)^[19]在对 DLBCL 判断中枢神经系统侵犯提出以下风险因素:(1) LDH 升高 + 大于 1 个结外病灶;(2) 含下列部位如睾丸、乳腺、肾脏、肾上腺、硬膜外腔;(3) 高淋巴瘤中枢侵袭的危险因素(CNS-IPI 评分);(4) MYC + BCL2/BCL6 基因重排;如有上述因素再联合 CSF 检测阳性即可诊断 SCNSL。

目前预防 SCNSL 方案推荐^[20-24]:(1) 鞘内注射 MTX 和 Ara-C, 隔周 1 次, 共 4 ~ 8 次;(2) HD-MTX、Ara-C、卡莫司汀(BCNU)、足叶乙甙(VP-16)、替尼泊昔(VM-26)等能透过血脑屏障的药物,或联合其他化疗药物及全脑放疗;(3) Ara-C 皮下注射每 6 小时 1 次,共 5 d。(4) 对晚期、进展期或复发性 NHL,除行鞘注外,应酌情加头颅放疗。针对 B 细胞性淋巴瘤患者,化疗加用利妥昔单抗可显著降低中枢复发风险。但也有观点认为 T 细胞性淋巴瘤中枢侵犯一旦发生,与此前是否接受中枢预防性治疗无差异^[12]。T 细胞性淋巴瘤的预防中枢侵犯方案尚待继续研究。

GELTAMO 曾针对 30% 骨髓浸润、睾丸浸润、腹膜后大肿块 ≥ 10 cm、咽淋巴环部位的 DLBCL 高危患者在常规给予 R-CHOP 14 化疗的基础上,第 1、2、6 周期的第 1 天分别加鞘注化疗(IT) 50 mg Ara-C 脂质体用于积极预防中枢神经侵犯的风险^[25]。经

40. 1 个月的中位随访,所有患者均未观察到 DLBCL 对中枢神经系统的侵犯。在 70 次 IT 中,3~4 级不良事件报告为头痛(1 例)和恶心、呕吐(1 例)。因此认为 Ara-C 脂质体是一种安全、可行、有效的中枢预防药物。

本文中复发难治患者中枢侵犯病例 1、病例 2、病例 3 中,患者分期均较晚,发生中枢侵犯前有 LDH 升高、血常规明显异常、肿瘤发生于异常部位(如睾丸、鼻部、纵隔),淋巴瘤细胞性等,均符合属于文献报道中的高风险人群。对这部分患者全身治疗后若积极行中枢预防可能会延缓病情发展、降低中枢侵犯风险,值得临床医师警惕。而初次诊断时即合并中枢侵犯淋巴瘤患者,则需积极寻求有效治疗方案迅速控制病情发展。

鉴于淋巴瘤中枢侵犯的危害很大,预后及 5 年生存率较低,治疗上需要更加有效的方案。NCCN 指南仅建议参考原发性中枢神经系统淋巴瘤的治疗方案^[26]。目前首选的化疗方案为含高剂量(3 g/m² 或更高剂量)MTX 的方案。针对软脑膜侵犯患者 IT-MTX/Ara-C,或考虑植入脑部注射留置装置和/或全身应用 MTX(3~3.5 g/m²)。其他备选的化疗药物包括高剂量 Ara-C、亚硝脲类、甲基苄肼、拓扑替康和替莫唑胺等。传统化疗药物大剂量噻替派(Thiotepa)、白消安(Busulfan)、环磷酰胺(CTX)、自体干细胞移植仍然具有较好的治疗作用^[27]。全脑放疗可有效缩小肿瘤,缓解症状,与单纯支持治疗比较,可延长患者的生存时间^[28]。张明智教授曾于 2009 年 10 月至 2010 年 2 月全身应用 6 周期 FTD 方案(福莫司汀 100 mg/m²d1 + VM-26 60 mg/m²d2~d4 + DXM 18 mg/m²d1~d5),联合 12 mg MTX + 50 mg 阿糖胞苷 + 5 mg DXM d2~d7 IT 共计 4 个月治疗了 1 例皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤伴有中枢神经系统侵犯患者,获得了大于 78 个月的无病长期缓解^[29]。本科在 2013 年与药剂科合作开展药物 MTX 药物浓度检测,针对高度侵袭性淋巴瘤及中枢淋巴瘤患者成功开展 HD-MTX 及联合 IT,患者生存获得明显改善,上述报告、病例 4 和病例 5 患者均得到较好的肿瘤缓解甚至完全缓解。

近年来,针对淋巴瘤中枢侵犯治疗的新方法不断涌现,如白消安 + 噻替派 + CTX 以及联合自体干细胞移植、R-IDARAM 等方案^[30-31],针对 B 细胞来源尤其是套细胞淋巴瘤的 SCNSL、伊布替尼具有较好的中枢渗透作用^[32];甚至有作者尝试利妥昔单抗 10~25 mg 联合 MTX 脑室内注射均获得很好疗效^[33]。针对 T 细胞来源的 SCNSL、Selinexor、罗米地辛(Ro-

midepsin)及来那度胺等药物给患者带来了新的治疗希望^[34-36]。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Norden AD, Drappatz J, Wen PY, et al. Survival among patients with primary central nervous system lymphoma, 1973-2004[J]. J Neurooncol, 2011, 101(3): 487-493.
- [3] Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications[J]. Blood, 2011, 117(19): 5019-5032.
- [4] Montoto S, Lister TA. Secondary central nervous system lymphoma: risk factors and prophylaxis[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2005, 19(4): 751-763.
- [5] Jahnke K, Thiel E, Martus P, et al. Retrospective study of prognostic factors in non-Hodgkin lymphoma secondarily involving the central nervous system[J]. Ann Hematol, 2006, 85(1): 45-50.
- [6] Haioun C, Besson C, Lepage E, et al. Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: a GELA study on 974 patients. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte[J]. Ann Oncol, 2000, 11(6): 685-690.
- [7] Bernstein SH, Unger JM, Leblanc M, et al. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year follow-up analysis of SWOG 8516--the Southwest Oncology Group[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(1): 114-119.
- [8] Kakulas BA, Finlay-Jones LR. A lymphoma with central nervous system involvement. Case report[J]. Neurology, 1962, 12: 495-500.
- [9] MacKintosh FR, Colby TV, Podolsky WJ, et al. Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 105 cases[J]. Cancer, 1982, 49(3): 586-595.
- [10] Akkas BE, Vural GU. The incidence of secondary central nervous system involvement in patients with non-Hodgkin's lymphoma as detected by 18F-FDG PET/CT[J]. Nucl Med Commun, 2013, 34(1): 50-56.
- [11] Fletcher CD, Kahl BS. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of risks and prevention strategies in the post-rituximab era[J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(10): 2228-2240.
- [12] Gurion R, Mehta N, Migliacci JC, et al. Central nervous system involvement in T-cell lymphoma: A single center experience[J]. Acta Oncol, 2016, 55(5): 561-566.
- [13] Cheah CY, Brückelmann PJ, Chihara D, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with Hodgkin lymphoma with central nervous system involvement: an international multicenter collaboration[J]. Am J Hematol, 2016, 91(9): 894-899.
- [14] Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group[J]. J Clin

- Oncol, 2003, 21(1): 20-27.
- [15] Laskin JJ, Savage KJ, Voss N, et al. Primary paranasal sinus lymphoma; natural history and improved outcome with central nervous system chemoprophylaxis [J]. *Leuk Lymphoma*, 2005, 46(12): 1721-1727.
- [16] Zou D, Yi S, Cui R, et al. BCL-2 and MYC gain/amplification is correlated with central nervous system involvement in diffuse large B cell lymphoma at leukemic phase [J]. *BMC Med Genet*, 2017, 18(1): 16.
- [17] Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS international prognostic index: a risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(26): 3150-3156.
- [18] Savage KJ, Zeynalova S, Kansara RR, et al. Validation of a prognostic model to assess the risk of CNS disease in patients with aggressive B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2014, 124: 394.
- [19] Peñalver FJ, Sancho JM, 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): 235-245.
- [20] McMillan A, Ardeshtna KM, Cwynarski K, et al. Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: british committee for standards in haematology [J]. *Br J Haematol*, 2013, 163(2): 168-181.
- [21] Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Cancer*, 2010, 116(18): 4283-4290.
- [22] Nijland M, Jansen A, Doorduijn JK, et al. Treatment of initial parenchymal central nervous system involvement in systemic aggressive B-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(9): 1-6.
- [23] Villa D, Connors JM, Shenkier TN, et al. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma; the impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(5): 1046-1052.
- [24] Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German high-grade non-hodgkin lymphoma study group (DSHNHL) [J]. *Blood*, 2009, 113(17): 3896-3902.
- [25] González-Barca E, Canales M, Salar A, et al. Central nervous system prophylaxis with intrathecal liposomal cytarabine in a subset of high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving first line systemic therapy in a prospective trial [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(6): 893-899.
- [26] NCCN.org. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ?): Central Nervous System Cancers. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.
- [27] Qualls D, Sullivan A, Li S, et al. High-dose thiotepa, busulfan, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation as upfront consolidation for systemic non-hodgkin lymphoma with synchronous central nervous system involvement [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(12): 884-888.
- [28] Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PC-NSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11): 1036-1047.
- [29] Qiu Y, Zhang D, Zhang M. Long-term remission of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with central nervous system involvement: a case report [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(1): 611-614.
- [30] Chen YB, Batchelor T, Li S, et al. Phase 2 trial of high-dose rituximab with high-dose cytarabine mobilization therapy and high-dose thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide autologous stem cell transplantation in patients with central nervous system involvement by non-Hodgkin lymphoma [J]. *Cancer*, 2015, 121(2): 226-233.
- [31] Maciocia P, Badat M, Cheesman S, et al. Treatment of diffuse large B-cell lymphoma with secondary central nervous system involvement: encouraging efficacy using CNS-penetrating R-IDARAM chemotherapy [J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(4): 545-553.
- [32] Tucker DL, Naylor G, Kruger A, et al. Ibrutinib is a safe and effective therapy for systemic mantle cell lymphoma with central nervous system involvement—a multi-centre case series from the United Kingdom [J]. *Br J Haematol*, 2017, 178(2): 327-329.
- [33] Rubenstein JL, Li J, Chen L, et al. Multicenter phase 1 trial of intraventricular immunochemotherapy in recurrent CNS lymphoma [J]. *Blood*, 2012, 121(5): 745-751.
- [34] Bobillo S, Abrisqueta P, Carpio C, et al. Promising activity of selinexor in the treatment of a patient with refractory diffuse large B-cell lymphoma and central nervous system involvement [J]. *Haematologica*, 2018, 103(2): e92-e93.
- [35] Chan KL, van der Weyden C, Khoo C, et al. Durable clinical remission induced by romidepsin for chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphoma with central nervous system involvement [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(4): 996-998.
- [36] Salati M, Tarantino V, Maiorana A, et al. Durable remission in a patient with leptomeningeal relapse of a MYC/BCL6-positive double-hit DLBCL treated with lenalidomide monotherapy [J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35(4): 861-863.