

原发性中枢神经系统淋巴瘤的诊断、治疗及预后分析

刘运培 综述 潘先文 审校

皖南医学院第一附属医院弋矶山医院神经外科,安徽 芜湖 241000

摘要:原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)的发病机制主要存在四种学说,临床症状与发病部位密切相关,主要表现为颅内压增高。影像学检查对临床术前诊断有重要的意义,影像学多表现为单发或多发的位于深部脑实质或血管周围的病变,其中多模态 MRI 可提高诊断准确率。病理上以大 B 细胞淋巴瘤最为常见,分型主要依靠免疫组化。明确 PCNSL 后,对于无明显颅内高压、脑疝表现的患者,其治疗方案多为化疗联合放疗,可提高有效率,该病的预后受多种因素影响。

关键词:中枢神经系统肿瘤;淋巴瘤;影像学;治疗方法

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.06.025

原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL),是起源并局限于脑实质(脊髓鲜见)、脑脊液、脑膜、颅神经和眼睛颅内部分的结外非霍奇金淋巴瘤,绝大多数为弥漫大 B 细胞淋巴瘤^[1]。近年来随着 AIDS 患者的增多以及免疫抑制剂和化疗药物应用的增多,其发病率也逐年增加^[2]。由于淋巴瘤的术前诊断存在一定困难,且具有起病急、进展快、预后差等临床特点,因此给临床医师制定良好治疗方案提出了较高的要求。

1 发病机制及临床特点

由于中枢神经系统缺乏淋巴组织,PCNSL 的发病机制仍存在很多争议,目前以下四种学说:(1)EB 病毒感染可使免疫缺陷患者的 B 细胞逃离 T 细胞监视而过度增殖,进入神经系统导致 PCNSL^[3]。(2)淋巴细胞激变后发生间变,最终发展成为肿瘤细胞,而肿瘤细胞可随血液循环进入中枢神经系统,最终形成 PCNSL;(3)部分学者认为,脑血管中部分未分化的多潜能干细胞具有分化为肿瘤细胞的潜能;(4)部分学者认为,凋亡基因表达程度和 PCNSL 呈明显的相关性,而抑制凋亡基因 Bcl-2 高表达的患者发生淋巴瘤风险较大。

PCNSL 好发于 50~70 岁人群,儿童少见,以男性多见,中位生存期约 3 年,起病急,进展快,预后差^[4]。PCNSL 的临床表现多与肿瘤位置有关。主要表现为局灶性神经功能受损,如认知能力下降、

偏瘫、共济失调或神经精神症状如:抑郁、癫痫或颅内压增高症状^[5]。部分患者可出现眼部受累,表现为视物模糊、视力下降、飞蚊症等非特异性症状^[6,7]。

2 病理特征

PCNSL 以大 B 细胞淋巴瘤最为常见。而淋巴瘤的分型主要依靠免疫组化明确。PCNSL 在组织学上与其他部位淋巴瘤相似。其特点包括以下几个方面:(1)肿瘤细胞常呈弥漫性分布;(2)“满天星”图像—弥漫分布的瘤细胞与散在分布的吞噬细胞交错形成;(3)部分肿瘤细胞可沿血管周围生长,一般无组织结构破坏^[8];(4)瘤组织坏死常呈斑片状;(5)坏死灶内可见残存血管及星形胶质瘢痕。

3 影像学特点

PCNSL 影像学表现具有一定特点,对临床术前诊断具有重要意义。CT 常表现为等、稍高密度,这与淋巴瘤瘤细胞成分多、排列密集、间质成分少等病理特点有关,肿瘤边缘光滑,密度均匀,增强扫描常呈明显均匀强化,这是由于肿瘤在生长过程中破坏血脑屏障所造成的;MRI 增强扫描时病灶明显强化,多为均匀团块状强化,呈“握拳征”,中心伴坏死时则呈不均匀环形强化,可出现“脐凹征”及“尖角征”,这可能与肿瘤生长过快、血供不足或肿瘤生长过程中遇到较大血管阻拦有关^[9,10];当病灶累及胼胝体时则出现“蝶翼征”;但有时脑内其它

收稿日期:;修回日期:

作者简介:刘运培(1989-),男,在读硕士,研究方向:颅内肿瘤的治疗)

通讯作者:潘先文(1962-),本科,主任医师、副教授。研究方向:颅内肿瘤的治疗。

恶性肿瘤也可以出现上述类似征象,因此临床上单纯依靠常规 MRI 表现通常容易造成误诊。研究表明,利用常规 MRI 结合 DWI、PWI、1H-MRS 等一种或多种功能成像的 MRI 多模态技术可以提高 PCNSL 的诊断准确率,为临床治疗方案的制定和疗效评价提供可靠和客观的信息^[11]。

4 治疗和预后

PCNSL 发病急骤、病情变化快、死亡率较高,目前尚无标准治疗方案,总体预后欠佳,其治疗方法多样,包括手术、放疗、化疗及造血干细胞移植等,但至今仍无统一治疗标准。对于手术治疗,多数研究认为,除获取足够组织进行病理检查,手术在治疗 PCNSL 中疗效甚微,但也有文章报道全切肿瘤后可获得较高的 5 年生存率^[12],现在诊断 PCNSL 多采用立体定位活检术,因为立体定位活检术较常规开颅术损伤小,且可以取得足够组织进行活检,故被认为是 PCNSL 最有价值的诊断方法^[13]。Nayak 和 Batehelor 的临床研究表明,由于肿瘤呈浸润性生长,单纯手术治疗只能在短期内缓解病情,常在术后短期内原位复发或在远隔部位出现新病灶,患者最终死于肿瘤进展,严重威胁患者的生命^[14]。但当肿瘤体积较大造成脑室系统积水、颅内压升高、脑疝形成,常可通过手术治疗缓解颅内压,为术后进一步放化疗创造条件。

PCNSL 对放疗敏感,有效率高达 90%,过去数十年放疗一直是 PCNSL 的主要治疗方法,由于淋巴瘤呈浸润性生长的特点,多数学者认为放疗范围应选择包括眼睛在内的全脑放疗,而全脑放疗及瘤床的照射剂量常取决于放疗作为单一治疗还是补充治疗。关于剂量,文献指出^[15],在 <60 岁的患者中,使用 30 Gy 比 45 Gy 的疗效差。剂量的高低并不和疗效呈正相关,当剂量 40 Gy 行全脑放疗 + 20 Gy 局部照射时,可获得较好疗效,且不良反应小,如神经损伤。全脑放疗,对 PCNSL 的局部控制率可达 90% 以上,然而中位生存期仅为 12 ~ 18 个月,主要不良反应为迟发性神经毒性,如尿失禁、步态不稳、记忆力减退等,60 岁以上患者尤为显著^[16]。PCNSL 一般不主张全脊髓预防性照射,因大范围照射可抑制骨髓功能,增加复发的可能^[17]。

化疗是治疗 PCNSL 的重要方法,而化疗药物根据药物通过血脑屏障的程度,可分为三类:第一类,通透性差,对 PCNSL 几乎没有活性的药物如环磷酰胺、长春新碱;第二类,中度通透性,药物剂量

大的时候才可以在中枢神经系统达到足够的血药浓度,如甲氨蝶呤;第三类,高度通透性,常规剂量即可在中枢神经系统达到有效血药浓度,如糖皮质激素。通常化疗方案选用第二类或第三类药物进行组合。甲氨蝶呤是治疗 PCNSL 最有效的药物,通常给药剂量为 1 ~ 8 g/cm²,其中 3.5 g/cm² 的疗效和安全性较好,常推荐作为安全剂量^[18]。单纯大剂量甲氨蝶呤化疗对患者总生存期的延长并无多大帮助。因此多数学者主张大剂量甲氨蝶呤联合其他药物作为化疗方案,其中阿糖胞苷为最常联合的药物。大剂量甲氨蝶呤联合阿糖胞苷 CR 率明显高于单纯甲氨蝶呤,3 年 OS 率也高于单纯甲氨蝶呤放疗,非血液性毒性少见。目前,该化疗方案已成为治疗 PCNSL 的一线方案。糖皮质激素对 PCNSL 敏感,由于激素对淋巴细胞的毒性作用,可导致肿瘤在短时间内缩小甚至消失,导致病理资料难以获得,在未获得病理资料之前应避免使用^[19]。

大剂量甲氨蝶呤为基础的化疗联合放疗是 PCNSL 的传统治疗策略。然而放、化疗的先后顺序对 PCNSL 患者生存期的影响仍存在争议,多数学者主张先化疗再放疗,因为若先行放疗,放疗通常会破坏大脑血脑屏障,导致更多细胞毒性药物进入脑组织,对中枢神经系统造成损害。DeAngelis 等研究表明,采用“甲氨蝶呤 + 甲基苄肼 + 长春新碱”联合化疗,序贯放疗,与单纯放疗比较,PCNSL 患者 OS 率明显延长,复发率降低,但部分老年患者出现迟发性神经损害。为了降低神经毒性症状的发生率,可减低放疗剂量,部分学者认为,对于神经毒性症状严重的患者,可省去放疗,进行单纯化疗^[20]。

PCNSL 患者预后情况常与多种因素相关,年龄小于 60 岁、体力较好均属于良性预后因素^[21],而发生于脑干、脊髓及脑脊液中蛋白含量较高属于不良预后因素。对于 PCNSL 患者,早期做出正确诊断、及时制定有效的治疗方案对患者的预后起着积极的作用。

5 结论

PCNSL 是颅内恶性肿瘤,发病机制尚未明确,临床表现主要与肿瘤的发生部位有关,临床治疗方案的选择多与病人的年龄、自身情况以及肿瘤的部位、大小有关,对于年轻患者,常可选择强化疗方案,而放疗多在肿瘤复发时选择,对于老年患者,可省去放疗进行单纯化疗,并可加用减少化疗毒副作用的药物;当肿瘤体积较大且位于非功能区,并

造成颅内压增高、脑疝形成时,常行手术治疗以缓解颅内压,以便后续治疗。PCNSL 患者预后情况与多方面因素相关,年龄、肿瘤的部位等均会对预后造成影响。

参 考 文 献

- [1] Deckert M, Montesinos-Rongen M, Brunn A, et al. Systems biology of primary CNS lymphoma: from genetic aberrations to modeling in mice. *Acta Neuropathologica*, 2014, 127(2): 175-88.
- [2] 胡军,李培岭,胡凯,等.原发性中枢神经系统淋巴瘤的磁共振成像表现. *实用医学影像杂志*, 2013, 14(6): 428-430.
- [3] Wang Y, Zhu GH. The diagnosis, treatment and prognosis of primary central nervous system lymphoma. *Medical Recapitulate*, 2014, 20(15): 2731-2733.
- [4] Korfel A, Schlegel U. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(6): 317-327.
- [5] Fraser E, Gruenberg K, Rubenstein J L. New approaches in primary central nervous system lymphoma. *Chin Clin Oncol*, 2015, 4(1): 341-343.
- [6] Citterio G, Reni M, Ferreri AJ. Present and future treatment options for primary CNS lymphoma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2015, 16(17): 1-11.
- [7] Chia-Ching Wang, Julia Carnevale, Rubenstein J L. Progress in central nervous system lymphomas. *Bri J Haematol*, 2014, 166(3): 311-25.
- [8] Pandit L, Chickabasaviah Y, Raghothaman A, et al. Lymphomatosis cerebri- a rare cause of leukoencephalopathy. *Neurol Sci*, 2010, 293(1-2): 122-124.
- [9] 胡裕效,朱虹,卢光明.原发性中枢神经系统淋巴瘤影像学诊断进展. *医学研究生学报*, 2013, 26(6): 629-633.
- [10] 李锋,刘克.原发性中枢神经系统淋巴瘤的 MRI 与 1H-MRS 研究. *医学影像学杂志*, 2010, 20(9): 1274-1277.
- [11] 王亮亮,王敏,王德航.多模态 MRI 对原发性中枢神经系统淋巴瘤的诊断价值. *医学影像学杂志*, 2016, 26(8): 1379-1382.
- [12] 刘宁,闫长祥,于春江,等.原发性中枢神经系统淋巴瘤的治疗. *中国临床神经外科杂志*, 2013(5): 261-263.
- [13] 金洁,曹利红,韦菊英,等.原发性中枢神经系统淋巴瘤的治疗进展. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(19): 1217-1220.
- [14] Nayak L, Batchelor TT. Recent Advances in Treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma. *Current Treat Options Oncol*, 2013, 14(4): 539-552.
- [15] 许士明,吴昆鹏,张伟,等.原发性中枢神经系统淋巴瘤的 DWI、1H-MRS 表现与病理对照分析. *医学影像学杂志*, 2013, 23(12): 1882-1886.
- [16] Hottinger AF, Alentorn A, Hoang-Xuan K. Recent developments and controversies in primary central nervous system lymphoma. *Curr Opin Oncol*, 2015, 27(6): 496-501.
- [17] Korfel A, Schlegel U. Diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(6): 317-327.
- [18] Abrey LE. Primary central nervous system lymphoma: update and current approach. *memo-Magazine of European Medical Oncology*, 2012, 5(3): 193-196.
- [19] Partovi S, Karimi S, Lyo JK, et al. Multimodality imaging of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Bri J Radiol*, 2014, 87(1036): 20130684.
- [20] Daras M, De Angelis LM. Management of elderly patients with primary central nervous system lymphoma. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013, 13(5): 344.
- [21] Korfel A, Schlegel U. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(6): 317-327.