

原发性中枢神经系统淋巴瘤伴骨髓克隆性B细胞 16例并文献复习

凌玉楠 马晶晶 林之光 马燕 李情 康惠 张梦雪 陈波斌[△]

(复旦大学附属华山医院血液科 上海 200040)

【摘要】 目的 总结原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)伴骨髓克隆性B细胞患者的临床特征、诊疗经过及预后,探究其对临床诊治产生的影响。**方法** 纳入2020年1月至2023年7月复旦大学附属华山医院经骨髓流式判定骨髓存在克隆性B细胞的PCNSL患者。收集这些患者的辅助检查资料,包括血常规、生化常规、骨髓穿刺及活检、头颅MR增强、全身PET-CT等检查结果,随访患者生存情况,采用Kaplan-Meier绘制生存曲线,并复习相关文献。**结果** 共纳入223名初诊PCNSL患者,有187例完成骨髓穿刺及活检评估,通过流式细胞术发现有16例(8.56%)患者骨髓存在克隆性B细胞;2例骨髓活检示B淋巴瘤累及骨髓;所有患者均接受大剂量甲氨蝶呤为基础的化疗方案。16位骨髓存在克隆性B细胞的患者组的中位无进展生存期(progression free survival, PFS)为11.1个月;171位骨髓正常患者组的中位PFS为12.6个月。两组中位PFS差异无统计学意义。**结论** PCNSL伴骨髓克隆性B细胞患者临床特征无特异性,骨髓流式细胞术显示克隆性B细胞。大剂量甲氨蝶呤治疗方案对其有效。骨髓克隆性B细胞的存在对于PCNSL患者PFS无影响。PCNSL患者骨髓中克隆性B细胞的出现可能由于单克隆B淋巴细胞增多症、淋巴瘤累及骨髓及存在共同前体细胞等。疑诊PCNSL患者的初始评估中应进行骨髓检查。

【关键词】 原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL); 骨髓克隆性B细胞; 共同前体细胞; 预后

【中图分类号】 R733, R45 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2025.01.012

Primary central nervous system lymphoma with clonal bone marrow B cells: 16 cases and literature review

LING Yu-nan, MA Jing-jing, LIN Zhi-guang, MA Yan, LI Qing,
KANG Hui, ZHANG Meng-xue, CHEN Bo-bin[△]

(Department of Hematology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

【Abstract】 **Objective** To summarize the clinical features, treatment and prognosis of patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL) with clonal bone marrow B cells, and to explore the influence on clinical diagnosis and treatment. **Methods** PCNSL patients with clonal bone marrow B cells diagnosed by flow cytometry between Jan 2020 and Jul 2023 at Huashan Hospital of Fudan University were enrolled. The auxiliary examination data of these patients were collected, including complete blood count, routine biochemistry, bone marrow aspiration and biopsy, contrast-enhanced brain MRI, and whole-body PET-CT. Kaplan-Meier was used to draw the survival curve, and relevant literature was reviewed. **Results** A total of 223 newly diagnosed PCNSL patients were included, 187 of whom completed bone marrow puncture and biopsy evaluation. We found clonal bone marrow B cells in 16 of 187 cases (8.56%)

上海申康医院发展中心第十二批新兴前沿项目(SHDC120020112)

[△]Corresponding author E-mail: bbchen@fudan.edu.cn

网络首发时间:2024-12-23 17:14:11 网络首发地址:https://link.cnki.net/urlid/31.1885.R.20241222.1905.006

by flow cytometry. 2 patients showed B lymphoma involving the bone marrow. All patients received a high-dose methotrexate based chemotherapy. The median progression free survival (PFS) of 16 patients with clonal bone marrow B cells was 11.1 months, and the median PFS of 171 patients with normal bone marrow was 12.6 months. There was no significant difference in the PFS between the two groups.

Conclusion PCNSL with clonal bone marrow B cells had no specific clinical features, but bone marrow flow cytometry showed clonal B cells. High-dose methotrexate treatment regimen is effective. There was no significant difference in PFS for PCNSL patients with clonal B cells and normal findings in bone marrow. Clonal B cells in bone marrow may be caused by monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL), lymphoma involves the bone marrow and the presence of common precursor cells. Bone marrow examination should be performed in the initial evaluation of suspected PCNSL.

【Key words】 primary central nervous system lymphoma (PCNSL); clonal bone marrow B cells; common precursor cells; prognosis

* This work was supported by the 12th Batch of Emerging Frontier Projects of Shanghai Hospital Development Center (SHDC120020112).

原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)是一种罕见的结外非霍奇金淋巴瘤,具有高度侵袭性,约占中枢神经系统肿瘤的4%,占结外淋巴瘤的4%~6%^[1]。95%以上的PCNSL病理类型为弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)^[2]。PCNSL总发病率为0.47/10万,70~79岁患者的发病率最高,年发病率为4.3/10万。PCNSL起病时病变仅累及脑实质、软脑膜、眼或脊髓,与系统性淋巴瘤累及中枢神经系统所致的继发性中枢神经系统淋巴瘤(secondary central nervous system lymphoma, SCNSL)不同。诊断PCNSL时需要进行包括影像检查、骨髓穿刺及活检(bone marrow biopsy, BMB)等在内的全面评估检查,以排除系统性淋巴瘤累及中枢^[4,5]。国外有研究^[6-8]报道PCNSL患者中约有7.1%~15.7%骨髓中存在异常B淋巴细胞,表现为骨髓低级别淋巴瘤累及、单克隆B细胞、慢性骨髓增殖性肿瘤等。目前在初始诊断的基线评估中,骨髓存在异常B细胞的PCNSL患者较为少见,国内尚无相关报道。现回顾性分析我们收治的16例PCNSL伴骨髓克隆性B细胞患者的诊疗经过并进行文献复习。

资料和方法

病例来源 回顾性收集和分析2020年1月至2023年7月在复旦大学附属华山医院血液科收治的223名PCNSL患者,有187例完成骨髓穿刺及活检

评估,经骨髓流式细胞学证实其中16例存在骨髓克隆性B细胞,收集这些患者的辅助检查资料,包括血常规、生化常规、骨髓穿刺及活检、头颅MR增强、全身PET-CT等检查。临床资料均由医院电子病历资料库取得,本研究获得复旦大学附属华山医院伦理委员会批准(批准号:2022-008)。

骨髓检查 16位患者均接受了骨髓穿刺检查,完善骨髓涂片、骨髓活检、骨髓流式细胞免疫分析及骨髓染色体核型分析检查。

治疗方案及疗效评价 16位PCNSL伴骨髓克隆性B细胞的患者治疗上采用大剂量甲氨蝶呤(high-dose methotrexate, HD-MTX)为基础的化疗方案,联合利妥昔单抗/阿糖胞苷。疗效评估参照2014年国际原发性中枢神经系统淋巴瘤协作组提出的指南^[4],包括完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)。

随访 整理患者的住院病历资料,对所有患者通过电话、门诊、微信等方式随访,确认患者的疾病及生存状态,随访时间截止到2023年10月31日。总生存期(overall survival, OS)指患者自确诊到死亡或末次随访的时间,无进展生存期(progression free survival, PFS)指患者自确诊到疾病进展、复发、死亡或末次随访的时间。

统计学处理 计数资料以 $n(\%)$ 表示,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用Kaplan-Meier方法绘制生存曲线;采用单因素COX回归分析。采用GraphPad

Prism 8.0 和 SPSS 22.0 进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

临床特征 本研究共纳入 16 例 PCNSL 伴骨髓克隆性 B 细胞的患者, 发生率为 8.56% (16/187)。16 位患者的中位诊断年龄为 66 岁。男性患者占 62.5% (10/16), 女性患者占 47.5% (6/16) 例。87.5% (14/16) 的患者通过颅内病灶穿刺活检诊断。11 例患者的颅内病灶病理类型为弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 3 例患者颅内病灶病理表现为 B 细胞淋巴瘤, 1 例

患者经玻璃体活检诊断, 1 例 PCNSL 患者未行组织学确诊, 其脑脊液免疫表型示轻链限制性 B 细胞, 头颅 MRI 示颅内病灶具有淋巴瘤特征性表现。ECOG 体力状态评分 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG-PS) 2 分以上患者占 87.5% (14/16)。10 名患者以运动障碍症状起病, 其余症状包括记忆力减退、视物模糊、癫痫、头晕头疼、恶心呕吐。病灶分布于大脑、脊髓、眼, 其中颅内病变多发生于额叶、胼胝体。16 位患者均采用 HD-MTX (3.5~8 g/m²) 为基础的化疗, 联合利妥昔单抗/阿糖胞苷, 其中 2 位患者接受自体造血干细胞移植作为巩固方案。16 例患者基本临床特征见表 1。

表 1 16 位患者基本临床特征

Tab 1 Clinical characteristics of 16 PCNSL patients with clonal bone marrow B cells

No.	Gender	Age(y)	ECOG PS	Diagnostic method	Location of lesion	ALC (×10 ⁹ /L)	Serum LDH (μ/L)	Serum β2-MG (mg/L)
1	Male	34	4	Biopsy	Multiple lesions	0.44	272	2.67
2	Male	52	3	CSF cytology	Spinal cord	1.65	143	2.74
3	Male	54	3	Biopsy	Callosum	1.36	130	1.16
4	Female	59	3	Biopsy	Ventricle	0.83	151	1.78
5	Male	62	3	Biopsy	Cerebellum	3.69	308	1.73
6	Male	64	3	Biopsy	Frontal lobe	2.32	245	1.77
7	Male	65	3	Biopsy	Callosum	3.02	208	1.47
8	Female	66	3	Biopsy	Basal ganglia	1.42	175	1.61
9	Male	66	4	Biopsy	Multiple lesions	0.41	315	1.12
10	Male	67	2	Biopsy	Frontal lobe	2.00	149	1.37
11	Female	68	3	Vitreous biopsy	Vitreous body	2.03	177	2.24
12	Female	69	4	Biopsy	Multiple lesions	1.42	193	0.91
13	Male	71	4	Biopsy	Temporal lobe	0.79	187	1.03
14	Female	72	3	Biopsy	Ventricle	1.23	204	0.75
15	Male	75	2	Biopsy	Callosum	0.35	170	1.65
16	Female	75	3	Biopsy	Frontal lobe	1.63	139	2.16

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ALC: Absolute lymphocyte count; LDH: Lactate dehydrogenase; β2-MG: β2 microglobulin; CSF: Cerebrospinal fluid.

骨髓检查结果 经骨髓流式细胞学证实, 16 例患者骨髓存在克隆性 B 细胞。12 例患者的骨髓细胞学检查显示存在异常小 B 细胞或幼稚淋巴细胞; 2 例 (例 1、例 7) 患者表现为浆细胞样淋巴细胞, 并伴有华氏巨球蛋白血症; 2 例的骨髓细胞学检查未见异常。16 例患者骨髓流式细胞学均表现为克隆性 B 细胞, 其中 2 例 (例 2、例 8) 免疫表型为 CD19+ CD20+ dim CD23+ CD10-, 符合慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL)。骨髓活

检组织学显示有 2 例患者 (例 1、例 7) B 细胞淋巴瘤累及骨髓。1 例患者 (例 5) 显示淋巴瘤累及骨髓的证据不足, 其余 13 例患者可能由于克隆性 B 细胞的浸润率较低, 以及流式细胞术灵敏性较高, 未发现组织学异常。例 11 的骨髓涂片及流式细胞术检查结果见图 1, 图片为骨髓抽吸液涂片结果, 片上可见 2.0% 异常小淋巴细胞。该患者骨髓中小 B 淋巴细胞占淋巴细胞的 23.65%, 占有核细胞的 3.09%, 免疫表型为 CD45+ CD19+ CD22+ dim CD20+ CD79b+ sIgM+ CD10- CD5- CD23- CD103-, 限

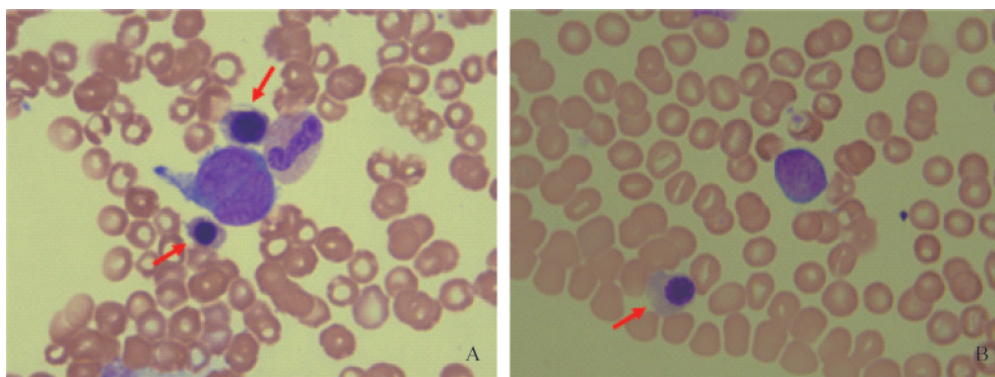
制性表达λ链(表3)。骨髓活检组织学检查未见异常。骨髓染色体核型分析46,XY[20]未发现与肿瘤克隆相关染色体数目或结构异常。

表2 16位患者的骨髓检查结果

Tab 2 Bone marrow examination results of 16 PCNSL patients with clonal bone marrow B cells

No.	Bone Marrow Biopsy			CNS Histology
	Cytology	Immunophenotype of clonal B-cells bone marrow aspirate (% of total cells)	Histology	
1	Plasmacytoid lymphocyte	CD19+ CD20- CD23+ CD10- CD5-λ+(1.64)	Infiltration by B-cell lymphoma	B-cell lymphoma ^a
2	Normal	CD19+ CD20+dim CD23+ CD10- CD5+partκ+(4.2)	Normal	/ ^b
3	Abnormal small lymphocytes	CD19+ CD20+CD10-CD5-κ+(1.23)	Normal	DLBCL ^c
4	Abnormal small lymphocytes	CD19+dim CD20+ CD10-CD5-κ+(0.77)	Normal	DLBCL
5	Abnormal small lymphocytes with abnormal microvilli	CD19+ CD20+ CD23- CD5+ CD10-λ+(2.4)	B-cell infiltrates	B-cell lymphoma
6	Naive lymphocyte	CD19+dim CD20+ CD23- CD5- CD10-κ+(1.07)	Normal	DLBCL
7	Plasmacytoid lymphocyte	CD19+ CD20+, κ/λ=4(5.6)	Infiltration by B-cell lymphoma	DLBCL
8	Naive lymphocyte	CD19+ CD20+dim CD23+ CD5+ CD10-λ+dim(0.6)	Normal	DLBCL
9	Abnormal small lymphocytes	CD19+ CD20+ CD23+part CD5+part CD10-κ+dim(0.28)	Normal	DLBCL
10	Abnormal small lymphocytes with abnormal microvilli	CD19+ CD20+ CD23+part CD5+part CD10-κ+(9.9)	Normal	DLBCL
11	Abnormal small lymphocytes	CD19+ CD20+ CD23- CD5- CD10-λ+(3.09)	Normal	/ ^d
12	Naive lymphocyte	CD19+ CD20+ CD23+ CD5- CD10+dimκ+(5.83)	Normal	DLBCL
13	Normal	CD19+ CD20+ CD23- CD5+ CD10-λ+(0.33)	Normal	DLBCL
14	Naive lymphocyte	CD19+ CD20+ CD23+part CD5+part CD10-κ+dim(2.3)	Normal	DLBCL
15	Abnormal small lymphocytes	CD19+ CD20+ CD23+part CD5- CD10-κ+(2.1)	Normal	DLBCL
16	Naive lymphocyte	CD19+ CD20+ CD23- CD5- CD10-κ+(1.87)	Normal	B-cell lymphoma

^aB-cell lymphoma: unclassified; ^bTypical brain lesions, CSF immunophenotype showed light chain restricted B cells; ^cDiffuse large B-cell lymphoma; ^dTypical brain lesions, malignant large B cells in vitreous aspiration.



Bone marrow with 1 000×light, Wright staining. The red arrow shows abnormal small lymphocyte.

图1 PCNSL伴骨髓异常克隆性B细胞患者的骨髓细胞学结果

Fig 1 Cytological results of bone marrow result of PCNSL patients with clone B cell

治疗方案及疗效评价 回顾性分析16位PCNSL伴骨髓克隆性B细胞的患者治疗:HD-MTX化疗为基础,联合利妥昔单抗/阿糖胞苷(表3)。3位患者对于一线化疗方案敏感,3疗程后

达到CR,其中2位患者3~6疗程PET-CT评估CR后,行自体造血干细胞移植。25%(4/16)的患者3~6疗程复查骨穿,异常B细胞较前减少或消失。2名患者初诊时伴严重感染,初次化疗后死亡。1名患

者对于大剂量甲氨蝶呤方案不敏感,1次化疗后病情进展,后续调整化疗方案为阿糖胞苷+泽布替尼、来那度胺+培美曲塞均无法控制颅内病灶,病情迅速进展致死亡。本团队对可能影响187位PCNSL患者预后的临床特征分别进行单因素COX回归分析(表4),结果表明年龄大于60岁、ECOG-PS \geq 2分、血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)升高、 β 2微球蛋白升高、深部累及骨髓存在单克隆B细胞对于患者PFS的影响均无统计学意义。16位骨髓单克隆B细胞患者的中位PFS为11.1(95%CI:0~23.7)个月,171位骨髓正常患者的中位PFS为12.6(95%CI:9.7~15.5)个月,两组间中位PFS的差异无统计学意义(图2)。

表3 16位患者治疗方案及预后

Tab 3 Treatment and prognosis of 16 PCNSL Patients with clonal bone marrow B cells

No.	Chemotherapy regimen	Response evaluation	OS (mo)	Prognosis
1	MTX+RTX+BTK	PD	3.1	Survival
2	MTX+RTX+Ara-C	PR	18.5	Survival
3	MTX+RTX	PR	7.4	Survival
4	MTX+RTX	PR	7.7	Survival
5	MTX+RTX	CR	33.6	Survival
6	MTX+RTX	PR	4.6	Survival
7	MTX+RTX	PR	24.2	Survival
8	MTX+RTX	PD	2.0	Survival
9	MTX+RTX	PD	0.8	Death
10	MTX+RTX	CR	25.8	Survival
11	MTX+RTX	PR	8.6	Survival
12	MTX+RTX	PD	1.1	Survival
13	MTX+RTX	PD	4.2	Death
14	MTX+RTX	CR	3.6	Survival
15	MTX+RTX	PD	1.0	Death
16	MTX+RTX+BTK	PD	1.9	Survival

OS: Overall survival; MTX: Methotrexate; RTX: Rituximab; BTK: Zanubrutinib; Ara-C: Cytarabine; PD: Progressive disease; PR: Partial remission; CR: Complete remission.

讨 论

PCNSL伴骨髓克隆性B细胞少见,对于发生此种现象的克隆起源解释和治疗方案的选择尚无定论,结合本文资料并复习既往文献,本文归纳分析PCNSL伴骨髓克隆性B细胞可能的原因及其对于诊

表4 单因素COX回归分析PCNSL预后影响因素
Tab 4 Prognostic factors for PFS in PCNSL by univariate Cox's regression analysis

Factors	HR (95%CI)	P
Age > 60 y	1.072 (0.736-1.560)	0.718
ECOG-PS \geq 2	3.778 (0.932-15.317)	0.063
Elevated LDH	1.343 (0.81-2.228)	0.253
Elevated β 2MG	0.855 (0.271-2.694)	0.789
Involvement of deep brain structures ^a	0.824 (0.566-1.201)	0.315
Clonal bone marrow B cells	1.522 (0.725-3.196)	0.180

HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ^aInvolvement of deep brain structures: Tumor affecting in deep brain tissues included the basal ganglia, corpus callosum, brainstem, periventricular regions and cerebellum.

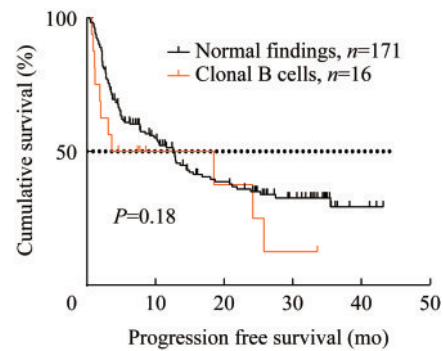


图2 PCNSL伴骨髓克隆性B细胞患者与骨髓检查正常患者的Kaplan-Meier曲线

Fig 2 Kaplan-Meier curves of PCNSL patients with clonal bone marrow B cells and normal findings

断、治疗及预后的意义。

原因假说

单克隆B淋巴细胞增多症 骨髓中的克隆性B细胞群体可表现为单克隆B淋巴细胞增多症(monoclonal B-cell lymphocytosis, MBL), 45岁或以上人群患病率为6.0%~8.3%^[9]。国外研究^[10]利用梅奥诊所生物库筛选了MBL,并评估了它与未来血液恶性肿瘤和总生存率的关系。结果显示与对照组相比,MBL群体罹患血液系统肿瘤风险增加3.6倍(95%CI: 1.7~7.7, $P < 0.001$),淋巴系统恶性肿瘤风险增加7.7倍(95%CI: 3.1~19.2, $P < 0.001$)。因此推测这群患者在起病前已经存在MBL。在没有中枢神经系统外受累的影响学证据的PCNSL患者中,流式细胞术检测到骨髓中的克隆B细胞群可能代表患者有良性MBL或伴有高级别淋巴瘤的受累,对诊断构成挑战。

存在共同前体细胞 在PCNSL伴骨髓克隆性B细胞的人群中,探讨中枢神经系统内的病灶与骨髓异常B细胞克隆相关性及其共同前体细胞的存在引起了关注。有研究显示在系统性DLBCL伴骨髓异常小B细胞浸润的患者中存在共同的克隆起源(检测到相同的克隆性IgH)^[11]。既往研究^[8]通过免疫球蛋白重链可变区(immunoglobulin heavy chain variable region, IGHV)测序在2例PCNSL中的1例中证实了脑内DLBCL与骨髓中单克隆B细胞的克隆起源相同,这2例患者骨髓均表现出低级别淋巴瘤的组织病理学表现。McCann等^[12]用同样的方法使用IGHV基因分析12例PCNSL患者,发现3个骨髓累及,2/3的患者克隆内变异分析揭露了和颅内肿瘤克隆的一致性。早在2006年就有研究^[13]表明2/24的PCNSL患者的骨髓液、血液样本和肿瘤活检标本中发现相同的显性PCR产物,表明在中枢神经系统和中枢神经系统外部位存在相同的肿瘤细胞群。淋巴瘤共同前体细胞(common precursor cells, CPC)可能在中枢神经系统外发育,并通过颅内微环境恶性转化产生PCNSL。

为了进一步描述先于CPC出现的PCNSL的起源,最近的外显子组测序研究显示^[14], JAK-STAT、NFκB和B细胞受体信号通路在PCNSL中出现重现性突变,包括MYD88 L265P(67%)和CD79B(63%)的标志性突变,以及CDKN2A缺失(83%)。一项研究^[15]在24例PCNSL患者的肿瘤中检测到MYD88 L265P突变,这些患者的骨髓中均未发现淋巴瘤浸润的临床证据。随后,通过微滴式数字PCR(droplet digital PCR, ddPCR),在10/24例患者中检测到MYD88 L265P突变,其中1例来源于外周血单个核细胞,9例来源于骨髓单个核细胞。骨髓中易于检测到MYD88 L265P突变,提示在PCNSL患者中这种突变可能发生在B细胞分化过程之前或期间,然后细胞离开骨髓环境迁移到外周淋巴器官。目前尚未有研究探究PCNSL伴骨髓克隆性B细胞的患者骨髓中单个核细胞的MYD88 L265P突变情况。综上所述,部分PCNSL患者骨髓克隆性B细胞与颅内病灶的IGHV基因测序存在重合,表明其克隆起源可能相同;但是存在部分患者其颅内病灶与骨髓单克隆B细胞克隆起源不同。因此PCNSL患者是一群异质性很强的群体,需要继续扩大样本,完善基因检测,探究中国PCNSL患者颅

内病灶与骨髓克隆性B细胞的克隆起源。

诊断、治疗及预后意义

诊断检出率 PCNSL患者的骨髓检查多无异常发现。在系统性淋巴瘤中,将淋巴结和骨髓中肿瘤细胞形态学的不一致性,称为不一致性骨髓侵犯,最常见的是淋巴结表现为侵袭性淋巴瘤,骨髓表现为单克隆小B细胞侵犯。系统性淋巴瘤中不一致性(惰性)骨髓侵犯的检出率为5%~24%^[16]。这一特点在PCNSL中也逐渐被发现。德国一项大型回顾性分析^[7]纳入了多中心登记的320例PCNSL和有记录的骨髓活检患者,其中7.1%(23/320)的患者骨髓有病理发现。Brandt等^[8]报告了15.7%(8/51)的PCNSL患者中骨髓中有单克隆B细胞,其中4例有低级别淋巴瘤。本文为回顾性研究,存在一定的数据丢失,PCNSL患者伴骨髓单克隆B的检出率约在8.56%(16/187),其中2例骨髓有B淋巴瘤浸润骨髓的表现。

骨髓活检在基线评估中的必要性 近年来骨髓活检在疑似PCNSL患者基线评估中的作用具有争议。完善影像学检查无系统性累及后,骨髓检查推翻PCNSL诊断的概率极小^[7]。PET-CT作为一种无创检查,灵敏度高,在疑诊PCNSL患者的初始评估中至关重要。疑诊PCNSL患者初始评估系统累及时,单纯PET-CT的效能高于颈部、胸部、腹部、骨盆CT^[17]。PET-CT结果呈阴性的患者,进行骨髓检查可能存在异常发现。对于系统性淋巴瘤,PET/CT在淋巴瘤中检测骨髓累及具有良好的敏感性和阴性预测值^[18],在PCNSL中也报道了类似结果^[19]。本中心分析的16例骨髓检查存在单克隆B细胞的患者其FDG-PET/CT均未显示骨髓异常信号。因此,在疑诊PCNSL患者的基线评估中,骨髓活检作为一种补充手段,仍然具有其不可替代的价值。

治疗方案的选择和疗效 由于PCNSL位置的特殊性,血脑屏障的存在使得部分化疗药物在肿瘤组织内的药物浓度较低,无法起到治疗作用。目前公认的PCNSL诱导治疗是以大剂量甲氨蝶呤为基础的化疗方案。本文纳入的患者均采用甲氨蝶呤为基础,联合利妥昔单抗/阿糖胞苷的治疗方案。利妥昔单抗用于治疗系统性弥漫大B细胞淋巴瘤具有很强的循证医学证据,而用于PCNSL的治疗仍有争议。针对骨髓中存在克隆性B细胞的患者,联

合应用利妥昔单抗可以兼顾中枢神经系统以外的病变。国际结外淋巴瘤研究组-32(International Extranodal Lymphoma Study Group-32 IELSG32)2期试验结果显示^[20]:甲氨蝶呤+阿糖胞苷基础上联合使用利妥昔单抗和噻替派(MATRix方案)治疗的患者完全缓解率为49%(95%CI:38%~60%)。经过7年的随访,MATRix方案治疗可显著改善患者预后^[21],联合全脑放疗(whole-brain irradiation, WBRT)和自体造血干细胞移植(autologous transplantation, ASCT)的效果相似。采用MATRix方案和巩固治疗的患者7年OS约为70%。未来MATRix方案联合自体造血干细胞移植可能为PCNSL患者带来更大获益。由于PCNSL的罕见性,尚未有研究探索PCNSL伴骨髓异常B细胞浸润患者的最佳治疗方案,推测MATRix方案可能对此类群体也具有良好获益。

预后意义 在PCNSL患者中,骨髓克隆性B细胞浸润与预后的关系尚无定论。在系统性弥漫大B细胞淋巴瘤中,病理类型一致的肿瘤细胞累及骨髓与不良预后相关,病理类型不一致的淋巴瘤细胞侵犯骨髓与预后无关。有研究^[7]对比了PCNSL患者骨髓检查正常组与异常组的生存情况,两组患者OS的差异无统计学意义。本研究队列中仅纳入16例骨髓异常患者,部分患者随访时间短,仅对PFS进行分析,PCNSL伴骨髓克隆性B细胞与骨髓正常患者的PFS差异无统计学意义。既往研究^[8]表明,在接受全身化疗后再次进行骨髓评估时,异常单克隆B淋巴细胞的数量有所减少。本研究的16例患者在接受3~6个周期化疗后,再次行骨髓检查表现为克隆性B细胞较前减少或消失。因此骨髓克隆性B细胞的变化在评估治疗反应性时可能具有指导作用。

本研究存在一定局限性:(1)仅对单中心的187例完成骨髓检查的PCNSL患者进行了回顾性分析,存在选择性偏倚;(2)由于骨髓存在克隆性B细胞的患者仅16例,样本量有限,部分患者随访时间短,无法对PCNSL伴骨髓克隆性B细胞与骨髓正常患者的OS进行比较;(3)由于部分患者的骨髓活检标本及颅内病灶活检标本体积小等原因,16位骨髓存在克隆性B细胞的患者均未完善全基因组测序检测,尚不能评估这些克隆的起源。

综上所述,PCNSL伴骨髓克隆性B细胞患者的

临床特征无特异性,影像学检查常为阴性,表现为骨髓流式细胞术的异常。采用常规针对PCNSL的治疗方案,亦可以使骨髓存在异常的PCNSL患者获得完全缓解,骨髓异常细胞消失。PCNSL患者骨髓中克隆性B细胞的出现可能与以下因素有关:单克隆B淋巴细胞增多症、淋巴瘤累及骨髓或共同前体细胞的存在。骨髓存在克隆性B细胞对于PCNSL患者的PFS无影响。疑诊PCNSL患者的初始评估中应进行骨髓检查。

作者贡献声明 凌玉楠 数据收集和分析,论文构思、撰写和修订。马晶晶,林之光 数据分析,论文修订。马燕 论文修订。李情,康惠,张梦雪 文献调研和整理。陈波斌 研究指导,论文修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

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] CITTERIO G, RENI M, GATTA G, *et al.* Primary central nervous system lymphoma [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 113:97-110.
- [3] 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.
- [4] ABREY LE, BATCHELOR TT, FERRERI AJM, *et al.* Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(22):5034-5043.
- [5] 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-e332.
- [6] JELICIC J, LUND-HANSEN D, SAND-CARLSEN S, *et al.* Is it possible to omit bone marrow biopsy in diagnostic workup in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma? a retrospective analysis in the PET/CT era [J]. *Blood*, 2022, 140(Supp1):1334-1335.
- [7] MARGOLD M, SEIDEL S, KOWALSKI T, *et al.* The value of bone marrow biopsy for staging of patients with

- primary CNS lymphoma[J].*Neuro Oncol*, 2021, 23(12): 2076-2084.
- [8] BRANDT A, MATSCHKE J, FEHRLE W, *et al.* A significant proportion of patients with primary central nervous system lymphoma harbor clonal bone marrow B-cells[J].*Leuk Lymphoma*, 2019, 60(2): 334-340.
- [9] SHIM YK, RACHEL JM, GHIA P, *et al.* Monoclonal B-cell lymphocytosis in healthy blood donors: an unexpectedly common finding[J].*Blood*, 2014, 123(9): 1319-1326.
- [10] SLAGER SL, PARIKH SA, ACHENBACH SJ, *et al.* Progression and survival of MBL: a screening study of 10139 individuals[J].*Blood*, 2022, 140(15): 1702-1709.
- [11] MALECKA A, TIERENS A, ØSTLIE I, *et al.* Primary diffuse large B-cell lymphoma associated with clonally-related monoclonal B lymphocytosis indicates a common precursor cell[J].*Haematologica*, 2015, 100(10): e415-e418.
- [12] MCCANN KJ, ASHTON-KEY M, SMITH K, *et al.* Primary central nervous system lymphoma: tumor-related clones exist in the blood and bone marrow with evidence for separate development[J].*Blood*, 2009, 113(19): 4677-4680.
- [13] JAHNKE K, HUMMEL M, KORFEL A, *et al.* Detection of subclinical systemic disease in primary CNS lymphoma by polymerase chain reaction of the rearranged immunoglobulin heavy-chain genes[J].*J Clin Oncol*, 2006, 24(29): 4754-4757.
- [14] RADKE J, ISHAQUE N, KOLL R, *et al.* The genomic and transcriptional landscape of primary central nervous system lymphoma[J].*Nat Commun*, 2022, 13(1): 2558.
- [15] HATTORI K, SAKATA-YANAGIMOTO M, KUSAKABE M, *et al.* Genetic evidence implies that primary and relapsed tumors arise from common precursor cells in primary central nervous system lymphoma[J].*Cancer Sci*, 2019, 110(1): 401-407.
- [16] BRUDNO J, TADMOR T, PITTALUGA S, *et al.* Discordant bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma[J].*Blood*, 2016, 127(8): 965-970.
- [17] PARK HY, SUH CH, HUANG RY, *et al.* Diagnostic yield of body CT and whole-body FDG PET/CT for initial systemic staging in patients with suspected primary CNS lymphoma: a systematic review and meta-analysis[J].*AJR Am J Roentgenol*, 2021, 216(5): 1172-1182.
- [18] JITANI AK, DUTTA S, MANDAL PK, *et al.* Utility of 18F-fluorodeoxyglucose PET-CT scan in detecting bone marrow involvement in lymphoma[J].*Indian J Med Res*, 2021, 154(5): 691-698.
- [19] BERTAUX M, HOUILLIER C, EDELINE V, *et al.* Use of FDG-PET/CT for systemic assessment of suspected primary central nervous system lymphoma: a LOC study[J].*J Neurooncol*, 2020, 148(2): 343-352.
- [20] FERRERI AJM, CWYNARSKI K, PULCZYNSKI E, *et al.* Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepe, 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.
- [21] FERRERI AJM, CWYNARSKI K, PULCZYNSKI E, *et al.* Long-term efficacy, safety and neurotoxicity 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.

(收稿日期:2024-03-08; 编辑:岳頔)