



医药学院 610212047637

神经系统恶性肿瘤规范化、标准化诊治丛书

原发性中枢神经系统 淋巴瘤分册

Primary central nervous system lymphoma

主编 林 松



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



医药学院 610212047637

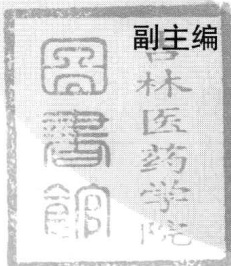
神经系统恶性肿瘤规范化、标准化诊治丛书

原发性中枢神经系统 淋巴瘤分册

Primary central nervous system lymphoma

主 编 林 松

副主编 崔向丽 孙 波
贾文清 邱晓光
王亚明



人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

神经系统恶性肿瘤规范化、标准化诊治丛书. 原发性中枢神经系统淋巴瘤分册 / 林松主编. —北京: 人民卫生出版社, 2012.6

ISBN 978-7-117-15598-4

I. ①神… II. ①林… III. ①淋巴瘤—诊疗—规范
IV. ①R73-65

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第038461号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

神经系统恶性肿瘤规范化、标准化诊治丛书 原发性中枢神经系统淋巴瘤分册

主 编: 林 松

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 9.5

字 数: 191 千字

版 次: 2012 年 6 月第 1 版 2012 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-15598-4/R·15599

定 价: 45.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

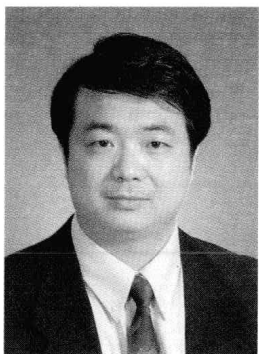
(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

编 者

(以姓氏笔画为序)

- | | |
|-----|----------------------|
| 王 亮 | 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科 |
| 王亚明 | 中国人民解放军海军总医院神经外科 |
| 王光华 | 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科 |
| 王军梅 | 首都医科大学附属北京天坛医院病理科 |
| 叶建伟 | 吴阶平医学中心-北京融恒环球生物技术公司 |
| 毕智勇 | 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科 |
| 江 滨 | 首都医科大学附属北京市神经外科研究所 |
| 许菲璠 | 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科 |
| 孙 波 | 首都医科大学附属北京天坛医院影像诊断科 |
| 邱晓光 | 首都医科大学附属北京天坛医院放疗科 |
| 闵思明 | 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科 |
| 初君盛 | 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科 |
| 林 松 | 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科 |
| 贾文清 | 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科 |
| 崔向丽 | 首都医科大学附属北京天坛医院药剂科 |
| 蒋海辉 | 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科 |
| 曾 春 | 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科 |

主编简介



林松，博士、主任医师、教授、研究生导师。师从国际著名神经外科专家王忠诚院士，现任首都医科大学附属北京天坛医院神经外科四病区主任（幕上脑肿瘤专业组）。

从事神经外科医疗、教学和科研工作二十余年。

在显微神经外科手术方面技术精湛，擅长胶质瘤、脑膜瘤、垂体瘤、颅咽管瘤和侧脑室、三脑室、松果体区（三脑室后部）等高难度脑肿瘤手术；善于利用微创神经外科技术和导航技术，最大限度地切除肿瘤和保护脑组织和神经血管，应用术中电生理监测和超声波监测切除功能区肿瘤，使肿瘤切除更彻底，最大程度保留神经功能。在脑胶质瘤和中枢神经系统淋巴瘤综合治疗方面造诣颇深。病区每年累计胶质瘤、脑膜瘤等幕上脑肿瘤手术 900 余台，胶质瘤、淋巴瘤化疗 600 余例，并取得了良好疗效。

承担国家“863”项目“反转录病毒胸苷激酶基因治疗恶性胶质瘤临床研究”、国家“973”计划专项课题分课题“共享性脑瘤样本库建立及 VHL 基因在脑瘤发病中的作用研究”。近些年先后获

得北京市科技进步奖和北京市卫生局科技进步奖,2011年“恶性胶质瘤治疗新方法探讨”获北京市科技进步三等奖,先后获得北京市自然科学基金多项。目前是《中国临床药理学》、《国际外科学杂志》、《中国神经肿瘤》等杂志编委,《中华外科学杂志》和《中华医学杂志》的审稿委员。发表SCI论文7篇,国内核心期刊论文30余篇,参编专著多部。

《神经系统恶性肿瘤规范化、标准化诊治丛书》

总前言

神经系统恶性肿瘤是中枢神经系统常见疾病,一般分为原发性和继发性两大类。原发性脑肿瘤的来源是中枢神经系统实质性细胞,在全身肿瘤中约占 5%,发病率约为(7~19.1)/10 万,但主要危害青壮年人群;原发成人颅内肿瘤中超过 50% 为恶性肿瘤,呈侵袭性生长,手术难度甚大,术后严重的神经功能障碍发生率很高,且死亡率和致残率甚高,对社会生产力破坏较大,在美国居 35 岁以下人群肿瘤死因的首位。继发性肿瘤指身体其他部位的恶性肿瘤转移或侵入颅内形成的转移瘤,全身肿瘤整体治疗水平的提高使得患者生存期延长,但也使脑部转移瘤的发生率不断升高,目前全身恶性肿瘤患者中 20%~40% 最终会发生脑转移,其中 60%~70% 会出现神经系统症状。

由于国内神经外科发展的不平衡性,导致对脑肿瘤的认识有巨大偏差,也造成了治疗的不规范。近年来随着经济的发展,影像学技术的不断普及,脑肿瘤的诊出率越来越高,早期良好的规范化治疗,会给患者带来更大的神经功能的保留,我们也希望能够编写出实用性很强的神经系统恶性肿瘤治疗的规范用书以满足临床的需求。我们邀请有多年脑肿瘤诊治经验的神经外科、神经影像、神经病理、神经放射及神经化疗医生共

同编写了《神经系统恶性肿瘤规范化、标准化诊治丛书》。在肿瘤治疗的今天,个体化分子靶向治疗已成为治疗的一种趋势,因此更应该强调规范化和标准化,这是脑肿瘤靶向治疗的前提。本丛书面向广大治疗脑肿瘤的专科医师,使他们治疗脑肿瘤时有依据、有规范。

本书特点是在遵循规范化治疗的原则上又体现出个体化治疗的理念,简明实用,以成熟和公认的技术为标准,不涉及探索性和有争议的治疗方法,既有理论阐述,又有典型病例提供,二者结合容易理解,本书编写也强调科学性、可操作性及针对性。

由于认识上和水平上尚有不足之处,在编写的过程中可能会出现一些纰漏,恳请斧正。



神经外科教授

首都医科大学附属北京天坛医院副院长

2012年5月

前 言

近 20 年来,国内外原发性中枢神经系统淋巴瘤的发生率逐年增高。无免疫缺陷的中枢神经系统淋巴瘤平均发病年龄为 55 岁,合并免疫缺陷的中枢神经系统淋巴瘤平均发病年龄为 31 岁。对于无免疫缺陷的中枢神经系统淋巴瘤外科处理策略早已有很大变化。由原来的外科切除为主,放化疗为辅的治疗,转变为外科处理的唯一目的就是取得病理标本以明确诊断,确诊后采取以化疗为主的综合治疗策略。外科治疗在现代治疗中已变为诊断手段而非治疗手段,遗憾的是近年国内文献关于中枢神经系统淋巴瘤手术切除的文章屡见不鲜。这样的治疗常给患者带来没有必要的损伤和经济负担。鉴于国内中枢神经系统淋巴瘤治疗现状,我们认为有必要强调这一问题。

原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)的发病率近 20 年迅猛增长,而根据美国国立癌症研究所 1973—2006 年 SEER 监测到的 3525 例 PCNSL 患者数据,PCNSL 的发病率以平均每年接近 3% 的速度升高。英国 PCNSL 发病率也逐年增加,占颅内肿瘤的比例已上升至胶质瘤的 1/10。我国目前尚无明确统计数据,根据北京天坛医院 1996—2006 年的统计数据,共收治 125 例 PCNSL 患者,PCNSL 占颅内肿瘤的 0.93%,平均每年收治 12 例左右。90% 的患者经全切、近全切或大部切除,

10%进行了立体定向活检。随访 89 例患者, 62 例死亡。术后行放疗、化疗者平均生存期为 26.4 个月。术后单纯放疗者平均生存期为 20.5 个月。术后单纯化疗者平均生存期为 25.3 个月。术后未行放疗、化疗者平均生存期仅 2 个月。2007—2012 年共收治 100 余例 PCNSL 患者, 平均每年 30 余例。从北京天坛医院统计数字上看, 国内 PCNSL 近年发病率同样有增加趋势。尽管中枢神经系统肿瘤治疗指南(NCCN)已经明确 PCNSL 活检病理确诊后的首选治疗方案是大剂量甲氨蝶呤化疗。但是目前国内各医院对 PCNSL 治疗方案不一, 有的手术全切后放疗, 有的选用 γ 刀, 还有相当多的医师选用非霍奇金淋巴瘤(NHL)的标准化疗 CHOP 方案鞘内注射甲氨蝶呤, 但对 PCNSL 基本无效。还有的首选利妥昔单抗静脉注射或鞘内注射, 此药价格昂贵, 可作为 CD20 高表达的复发患者的治疗手段, 能够规范化大剂量甲氨蝶呤化疗的报道比较少。手术全切 1 个月内复发的病例并不少见, 仅接受放疗的患者中位生存期约 12 个月, 而联合化疗后中位生存期可延长至 30~55 个月。本书中, 作者参考国际近 5 年的 PCNSL 文献、英国血液病学会(BCSH)和美国国家癌症综合网络(NCCN)的 PCNSL 最新诊疗指南, 同时向广大读者介绍了北京天坛医院 PCNSL 的诊疗体会和经验, 希望通过此书可以为广大神经外科、肿瘤科医师提供 PCNSL 的标准化诊治思路, 并对大家的工作有所借鉴和帮助, 减少患者的不正规治疗发生率, 减轻医疗负担, 从而为广大 PCNSL 患者带来福音。

本书的影像学图片由北京天坛医院孙波教授

提供，病理图片由王军梅医师提供，立体定向活检图片由北京海军总医院王亚明医师提供。在此一并表示感谢。感谢所有参与本书编写的所有医师和临床药师。

由于本书编写时间紧迫，加之作者学识有限，错误和遗漏之处在所难免，恳请广大读者提出宝贵意见，以改进我们的工作。



2012年3月6日于北京

目 录

第1章	中枢神经系统淋巴瘤流行病学	1
第2章	中枢神经系统淋巴瘤病因学	16
第3章	中枢神经系统淋巴瘤病理学	18
第4章	中枢神经系统淋巴瘤分子遗传学	32
第5章	中枢神经系统淋巴瘤的临床表现 和分型	41
第1节	临床表现	41
第2节	临床分型	43
第6章	中枢神经系统淋巴瘤影像学	48
第1节	常用影像学检查方法	49
第2节	中枢神经系统淋巴瘤影像学表现	58
第3节	中枢神经系统淋巴瘤影像学鉴别 诊断	64
第4节	中枢神经系统淋巴瘤影像学诊断 注意要点	66
第7章	中枢神经系统淋巴瘤实验室检查	84
第8章	中枢神经系统淋巴瘤的诊断和鉴别 诊断	99
第1节	诊断	99

第2节	鉴别诊断	103
第3节	诊断步骤	105
第9章	中枢神经系统淋巴瘤的化学治疗 ..	108
第1节	激素治疗	108
第2节	系统淋巴瘤治疗方案	109
第3节	大剂量甲氨蝶呤	110
第4节	解毒药物亚叶酸钙的合理适时 使用	113
第5节	鞘内化疗	115
第6节	对症治疗	116
第7节	复发难治性 PCNSL 的治疗	116
第8节	治疗相关的神经毒性	118
第10章	中枢神经系统淋巴瘤新治疗策略 ..	130
第1节	密集化疗和自体干细胞移植	130
第2节	单克隆抗体——利妥昔单抗	133
第3节	破坏血脑屏障	136
第11章	中枢神经系统淋巴瘤的放射治疗 ..	142
第12章	特殊类型颅内淋巴瘤	150
第1节	颅骨(底盖)原发性淋巴瘤	150
第2节	眼内淋巴瘤	163
第3节	AIDS 相关颅内原发淋巴瘤	180
第4节	脑膜淋巴瘤	186
第5节	脊髓淋巴瘤	193

第 13 章	原发性中枢神经系统淋巴瘤的 疗效评价	195
第 1 节	疗效评价标准	195
第 2 节	各方案比较	199
第 14 章	中枢神经系统淋巴瘤预后和影响 预后因素	206
第 15 章	随诊	212
第 16 章	典型病例分析	216
第 17 章	中枢神经系统淋巴瘤的外科处理 策略	230
第 1 节	立体定向脑组织活检术	232
第 2 节	立体定向活检在中枢神经系统 原发性淋巴瘤诊断中的应用	255
附录 1	颅内淋巴瘤诊疗流程示意图	280
附录 2	淋巴瘤常用缩略语英中文对照	283

第 1 章 中枢神经系统 淋巴瘤流行病学

一、中枢神经系统淋巴瘤概述

按最初肿瘤起源部位,中枢神经系统淋巴瘤可分为原发性中枢神经系统淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤继发性中枢神经系统受累(或继发性中枢神经系统淋巴瘤)。

(一) 原发性中枢神经系统淋巴瘤

原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)有很多别名,包括网状细胞肉瘤(reticulum cell sarcoma)、弥漫性组织细胞性淋巴瘤(diffuse histiocytic lymphoma)和小神经胶质细胞瘤(microglioma)。多个名称反映最初对该病细胞起源的不确定性。由 Bailey 首次按外膜细胞肉瘤(perithelial sarcoma)对其进行描述。随着组织病理学和免疫组织化学技术的发展,最终将这类疾病定性为淋巴性的。PCNSL 目前被认为淋巴结外高组织化程度的非 Hodgkin B 细胞肿瘤(extranodal high-grade non-Hodgkin B-cell neoplasm),通常为大细胞或成免疫细胞亚型。它起源于脑、软脑膜、脊髓及神经根和眼部玻璃体,通常局限于中枢神经系统和眼睛,很少播散到神经系统以外。根据美国国立癌症研究所监测、流行病和终

末结果(the National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Result, SEER)覆盖 26% 人群的 1973—2005 年监测到 1967 例 PCNSL 患者数据,病灶部位 74% 发生在脑,5% 发生在脑膜,9% 发生在脊髓,其余的为未特指发生部位。

作为一种罕见的发生在颅脊柱这根中间轴的淋巴结外非霍奇金淋巴瘤(extranodal non-Hodgkin's lymphomas, NHL),PCNSL 占整个中枢神经系统肿瘤的 0.5%~6.5%,占全身淋巴瘤的 2/10 万~2/100。据挪威、丹麦和印度报道,PCNSL 占整个中枢神经系统肿瘤的 1%~2%,日本与荷兰的报道达到 3% 以上,美国报道最高占到 6.5%。大约 90%PCNSL 是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL);其余 10% 则是低组织分化淋巴瘤、伯基特(Burkitt)淋巴瘤和 T 细胞淋巴瘤。

(二) 非霍奇金淋巴瘤继发性中枢神经系统受累

淋巴瘤继发性中枢神经系统受累早在 19 世纪就被认识,Murchison 首次尸检描述肿瘤经枕骨大孔侵入而浸润硬脑(脊)膜。在 1947 年,Sparling 等对 118 例淋巴瘤患者进行尸检发现 1 例继发性中枢神经系统受累病例。早期的报道更接近淋巴瘤的自然病史。在 20 世纪 60 年代晚期到 70 年代早期,由于对全身其他部位的淋巴瘤控制不好,依据病史、组织学(脑脊液细胞离心涂片发现异常细胞)和疾病程度进行诊断,淋巴瘤继发性症状性中枢神经系统受累率为 4%~29%。最常见的临床特征为头痛、脑神经麻痹、脊髓压迫及精神状态改变和受累。

在所有全身性的恶性非霍奇金淋巴瘤患者中,有 2%~10% 的患者发生继发性 CNS 受累。许多因素与淋巴瘤继发性中枢神经系统受累发生有关,包括年龄、乳酸脱氢酶(LDH)、白蛋白、腹膜后的淋巴结受累、淋巴结外受累部位的数目。上述危险因素越多的患者,发生继发性 CNS 受累的比例越高。继发性 CNS 受累与否还与淋巴瘤原发部位、组织学亚型和病变范围有关。与淋巴瘤继发性中枢神经系统受累相关的部位为骨髓、睾丸和鼻窦受累,而与淋巴瘤继发性中枢神经系统受累相关的亚型为淋巴母细胞性淋巴瘤、Burkitt 淋巴瘤和 Burkitt 样淋巴瘤。继发性 CNS 受累分为软脑膜、大脑或脊髓实质受累。最常见的 CNS 受累部位是软脑膜,达到继发性 CNS 受累的 90%。大多数继发性 CNS 淋巴瘤患者的预后特别差,主要是因为对这类患者尚无有效的治疗。其治疗多采取 PCNSL 的治疗策略。

二、原发性中枢神经系统淋巴瘤的流行病学

现有的文献缺乏对非霍奇金淋巴瘤继发性中枢神经系统受累的流行病学特征的描述,下文仅概述原发性中枢神经系统淋巴瘤的流行病学特征。

临床上,PCNSL 最初的诊断依据为 MRI 检查,确诊需要立体定向活组织病理检查结果。因此,对 PCNSL 的人群流行病学调查,首先定义某一区域人群,以覆盖这一区域的医院肿瘤登记或监测为基础,收集这一区域内的 PCNSL 患者发病数据。回顾现有的文献,对 PCNSL 的流行病学调查仅限于发病流行规律的描述,尚无死亡