

获得性免疫缺陷综合征相关原发性中枢神经系统淋巴瘤的预后研究

李玉静¹ 陈七一² 谢汝明² 陈步东²

【摘要】目的 构建获得性免疫缺陷综合征(AIDS)相关原发性中枢神经系统淋巴瘤(AR-PCNSL)的短期预后生存分析模型并进行内部验证。**方法** 由首都医科大学附属北京地坛医院电子病例系统中收集2013年1月至2022年3月经病理确诊的42例AR-PCNSL患者组成1个回顾性队列,死亡为终点事件,主要评价指标为总体生存率(OS),通过单因素Cox回归分析筛选与OS相关因素,构建多因素Cox生存分析模型并绘制列线图,模型区分度和准确度分别用C指数和校准曲线评价(采用bootstrap重抽样1 000次的方法绘制)。生存资料采用Kaplan-Meier法进行生存分析和log-rank检验。**结果** 42例患者年龄为[34(28, 51)]岁,其中男性39例(93%)。17例(40.5%)患者出现死亡终点,中位生存时间未达到,中位随访时间为945(230, 1518)d。Karnofsky功能状况评分(KPS)($HR = 0.27$ 、95%CI: 0.073~1.0、 $P = 0.012$)和深部脑结构受累($HR = 2.42$ 、95%CI: 1.747~7.8、 $P = 0.040$)两个变量纳入多因素Cox回归分析构建预后模型,C指数为0.72,预测校准曲线与理想曲线接近。根据列线图得分的三分位数进行危险分层,低、中风险组生存曲线交叉,与高风险组生存曲线无交叉($P = 0.0023$)。**结论** KPS低于70分、深部脑结构受累是影响AR-PCNSL预后的危险因素,基于二者Cox回归分析模型区分度一般但预测准确性高,仍需要进一步优化。

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征;原发性中枢神经系统淋巴瘤;Cox生存分析;预后

Prognostic study of acquired immune deficiency syndrome-related primary central nervous system lymphoma Li Yujing¹, Chen Qiye², Xie Ruming², Chen Budong². ¹The 7th Geriatrics Department, Beijing Renhe Hospital, Beijing 102600, China; ²Radiology Department, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Chen Qiye, Email: 13488725189@139.com

【Abstract】Objective To develop and validate a short-term prognostic model of acquired immune deficiency syndrome (AIDS)-related primary central nervous system lymphoma (AR-PCNSL). **Methods** Total of 42 patients confirmed AR-PCNSL pathologically were enrolled retrospectively from January, 2013 to March, 2022 in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University. The primary endpoint was overall survival (OS). Clinical variables associated with survival were assessed based on clinical importance scientific knowledge, and predictors identified in previously published article. The prognostic factors included in multivariate Cox regression analysis were used to develop a predicted model and a nomogram was established accordingly. The discrimination of the model were evaluated by C index and 1 000 bootstrapped resampling to qualify any overfitting. Survival data were analyzed by Kaplan-Meier survival analysis and log-rank test. **Results** The age of 42 patients was [34 (28, 51)] years old; 93% (39/42) patients were male; 40.5% (17/42) patients died due to AR-PCNSL terminal period, and the median survival time was not available. The median follow-up time were [945 (230, 1518)] days. Karnofsky Performance Status (KPS) score ($HR = 0.27$, 95%CI: 0.073-1.0, $P = 0.012$) and deep brain structure ($HR = 2.42$, 95%CI: 1.747-7.8, $P = 0.040$) were included in multivariate Cox regression analysis to fit a prognostic model with C index 0.72, and the predicted calibration curve was close to the ideal curve. Risk was stratified according to the tertiles of the nomogram scores. The Kaplan-Meier curves of the low and medium risk groups crossed partially, but paralleled with the high risk group ($P = 0.0023$). **Conclusions**

KPS lower than 70, deep brain structure involvement are two risk factors for AR-PCNSL patients to effectively predict the individual short-term mortality risk. The Cox regression model with moderate discrimination and accurate prediction needs to be optimized further.

【Key words】 Acquired immune deficiency syndrome; Primary central nervous system lymphoma; Cox regression analysis; Prognosis

原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)是指局限于大脑、眼睛、颅神经、软脑膜或脊髓的原发性弥漫性大B细胞淋巴瘤,是一种高侵袭性肿瘤,无中枢神经系统外受累表现;免疫功能缺陷是众所周知的重要危险因素,在20世纪80年代末随着获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)流行,中枢神经系统淋巴瘤的发病率也远高于非AIDS人群^[1],被归为AIDS定义疾病之一。虽然高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)和新治疗手段的应用降低了PCNSL发病率,但由于疾病本身和免疫功能缺陷患者的一些特点^[2],PCNSL在AIDS患者和非AIDS患者中的病因、诊断和预后等方面表现不同^[3-4]。

AIDS相关原发性中枢神经系统淋巴瘤(acquired immune deficiency syndrome related primary central nervous system lymphoma, AR-PCNSL)常发生于重度免疫抑制患者,几乎均与EB病毒感染有关,主要是缺乏T细胞对于EB病毒感染的免疫调控,而非B细胞刺激因子的过表达驱动B细胞的缓慢过度活化^[5]。AR-PCNSL病灶活检并发症较非AIDS患者高^[6],糖皮质激素的应用可降低活检诊断的准确性^[7]。高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)仍然是AR-PCNSL患者重建免疫系统的主要措施,早期免疫重建可以提高患者生存率;基于大剂量甲氨蝶呤的全身化疗也是免疫功能缺陷和非AIDS患者共同的治疗方案^[8-9],但总体生存率差异很大^[10-11]。AR-PCNSL患者预后较非AIDS患者差,且缺乏规范的治疗方案,不同患者临床获益差异明显^[3],对患者分层管理是亟需解决的问题。

目前对于PCNSL预后评分系统如凯特林癌症中心(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC)预后模型、国际结外淋巴瘤研究组(The International Extranodal lymphoma study Group, IELSG)预后指数是主要针对非AIDS患者开发的^[12-13],研究对象往往排除免疫功能缺陷

患者,因此理论上讲这些预后预测工具并不适合免疫功能缺陷患者。AIDS患者是由于人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染继发的免疫功能缺陷,PCNSL发病率较一般人群高数千倍,且AR-PCNSL预后较非AIDS患者更差^[2-3, 14],况且这些预后评分系统在AIDS患者的有效性评价也缺乏相关证据,例如认为年龄>60岁是一个重要的独立危险因素,而AR-PCNSL患者大多为年轻人^[3, 15],老年人相对较少,再者CD4⁺T淋巴细胞/HIV载量^[3, 15]、免疫重建^[16-17]和HAART^[17]影响等一些特殊临床因素在这些模型中也无法评价。本研究旨在通过一项回顾性队列研究寻找影响AR-PCNSL预后的危险因素并构建预后预测模型,现报道如下。

资料与方法

一、AR-PCNSL患者的筛选

1. 本研究为回顾性队列研究,由首都医科大学附属北京地坛医院电子病例系统中查找2013年1月至2022年3月病理诊断AR-PCNSL患者42例,通过电话访谈对患者生存状况进行确认(详细筛选流程见图1)。该研究已通过本院伦理委员会审查和知情同意豁免(伦理批号:京2020-024)。

2. 纳入与排除标准:①根据2017年WHO淋巴瘤诊断标准,穿刺或手术切除组织病理证实,胸腹盆腔CT及骨髓穿刺排除其他部位受累;②确诊前未使用激素缓解脑水肿。

二、评价指标

总体生存率(overall survival, OS)定义为从病理确诊日期至因PCNSL死亡或研究结束的时间。根据既往文献报道^[12-13, 18]、临床实践收集待筛选指标包括年龄、性别、主诉时间、Karnofsky功能状态评分(Karnofsky Performance Status, KPS)、既往启动抗病毒治疗、确诊时血清CD4⁺T淋巴细胞水平及HIV载量、血清乳酸脱氢酶水平、脑脊液蛋白水平、深部脑结构受累情况(MRI评价)、脑内病灶数(MRI评价)和病理类型。

根据本研究多因素回归分析结果和文献报

道^[12-13, 17, 23-24], 选择KPS评分和深部脑结构受累两个因素用于Cox回归建模并以列线图形式展示。在列线图中, 根据回归系数以百分制赋予相应得分, 通过这两项评分计算总分, 从总分向1年生存概率线做垂线即可得到该患者的1年生存概率。例如某患者KPS评分(100分), 深部结构受累(40分), 总分 $100 + 40 = 140$ 分, 1年生存概率 $< 30\%$ 。

三、统计学处理

统计软件采用R 3.6.1版本和Rstudio 1.1版本(于Anaconda Navigator 2.1.2中安装)。对于分类变量用实际例数及构成百分比(%)表示; 连续性变量采用中位数(四分位数)[M(P25, P75)]表示。采用单因素Cox回归分析进行变量筛选, 最终根据临床实际、相关文献及是否有统计学意义综合考虑; 通过多因素Cox回归分析构建模型, 构建模型准确性和一致性分别通过C指数和bootstrap重抽样1 000次的方法绘制校准曲线进行评价, 并以列线图(Nomogram)形式展示。根据列线图模型得分的中位数和MSKCC评分系统进行危险分层并绘制Kaplan-Meier生存曲线并进行log-rank检验。假设检验为双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、AR-PCNSL患者的临床与影像学特征

42例AR-PCNSL患者年龄为[34(28, 51)]岁, 男性39例、女性3例。17例(40.5%)患者出现死亡终点, 中位随访时间为[945(230, 1 518)]d, 未达到中位生存时间。42例AR-PCNSL患者临床特征见表1。

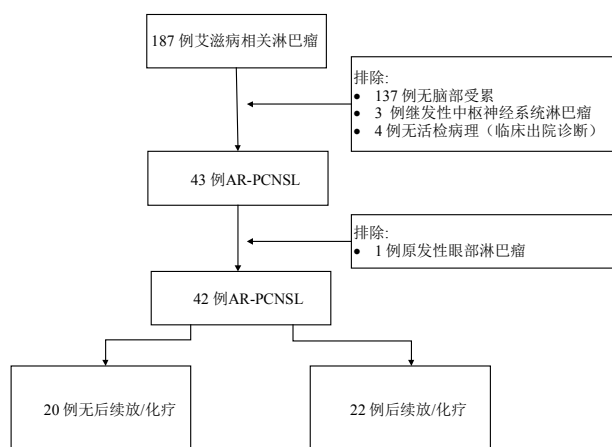


图1 AR-PCNSL患者的筛选流程图

二、AR-PCNSL患者预后的单因素和多因素Cox回归分析

单因素分析显示在调整确诊后放化疗因素的影响后, 仅 $KPS \geq 70$ 为有统计学意义的保护因素($HR = 0.23$ 、 $95\%CI: 0.06 \sim 0.80$ 、 $P = 0.021$) (表2)。依据既往文献^[12-13, 18]和临床经验, 在多因素分析时把深部脑结构受累这一因素纳入模型中, 用于后续Cox回归建模。多因素Cox回归分析显示, KPS为影响患者生存的保护因素, 而深部脑结构受累则是独立的危险因素, 见表3。

三、Cox回归模型和列线图

选择KPS评分和深部脑结构受累两个因素用于Cox回归建模并以列线图形式展示(图2)。例如1例患者 $KPS < 70$ 分(对应100分), 深部脑结构受累(对应37.5分), 该患者总分137.5分, 对应1年生存概率低于30%。

四、Cox回归模型的评价

模型区分度的评价指标C指数为0.72, 例如该模型预测1例患者1年生存概率为45%, 即该患者1年后的生存概率为45%, 那么通过该列线图对此结果的区分能力为72%。通过bootstrap的方法重抽样1 000次绘制校正曲线评价模型预测生存概率与实际生存概率的一致性, 见图3。校准曲线则是实际生存概率和预测生存概率的散点图。

五、MSKCC评分、列线图危险分层的生存分析

根据患者列线图总分的三分位数把病例分为3组: 低风险组(14例)、中风险组(11例)和高风险组(17例)(图4A), 显示低、中风险组生存曲线交叉, 但与高风险组无交叉, 差异有统计

表1 AR-PCNSL 患者的临床与影像学特征

临床与影像学特征	数值
主诉时间 [M (P25, P75), d]	30 (10, 60)
KPS评分 ≥ 70 [例 (%)]	19 (45.2)
CD4 ⁺ T淋巴细胞计数 [M (P25, P75), 个/ml]	37 (7, 149)
HIV载量 [M (P25, P75), log拷贝/μl]	9.8 (4.7, 11.7)
既往HARRT治疗 [例 (%)]	25 (59.5)
血清LDH水平升高 [例 (%)]	15 (35.7)
脑脊液蛋白含量升高 [例 (%)]	32 (76.2)
DLBCL [例 (%)]	29 (69.0)
深部脑结构受累 [例 (%)]	22 (52.4)
颅内多发灶 [例 (%)]	26 (61.9)
确诊后放化疗 [例 (%)]	22 (52.4)

注: KPS: Karnofsky 功能状况评分, HARRT: 高效抗逆转录病毒治疗, LDH: 乳酸脱氢酶, DLBCL: 弥漫大B细胞淋巴瘤

表 2 AR-PCNSL 患者预后的单因素 Cox 回归分析

因素	β 值	危险比 (HR)	95%CI	Wald χ^2 值	P值
年龄	-0.005	0.99	0.96~1.03	0.11	0.745
性别	0.418	1.52	0.20~11.61	0.16	0.687
主诉时间	-0.006	0.99	0.99~1.00	1.68	0.195
KPS评分 ≥ 70	-1.479	0.23	0.06~0.80	5.32	0.021
既往HARRT治疗	-0.592	0.55	0.21~1.45	1.46	0.227
CD4 ⁺ T淋巴细胞计数 ^a	1.238	3.45	0.18~66.00	0.68	0.411
HIV病毒载量 ^b	0.083	1.09	0.95~1.25	1.68	0.238
LDH含量升高	0.418	1.52	0.58~3.97	0.73	0.394
脑脊液蛋白含量升高	1.663	5.27	0.70~39.92	2.59	0.107
多发病灶	0.674	1.96	0.63~6.10	1.36	0.243
深部脑结构受累	1.067	2.91	0.92~9.17	3.31	0.069
DLBCL	-0.426	0.65	0.24~1.79	0.69	0.407

注：^a：取倒数，^b：取 10 的对数（log）；KPS：Karnofsky 功能状况评分，HARRT：高效抗逆转录病毒治疗，LDH：乳酸脱氢酶，DLBCL：弥漫大 B 细胞淋巴瘤

表 3 AR-PCNSL 患者预后的多因素 Cox 回归分析

因素	β 值	危险比 (HR)	95%CI	Wald Z值	P值
KPS评分 ≥ 70	-1.2518	0.27	0.073~1.000	-1.74	0.012
深部脑结构受累	0.4681	2.42	1.747~7.800	0.68	0.040

注：KPS：Karnofsky 功能状况评分

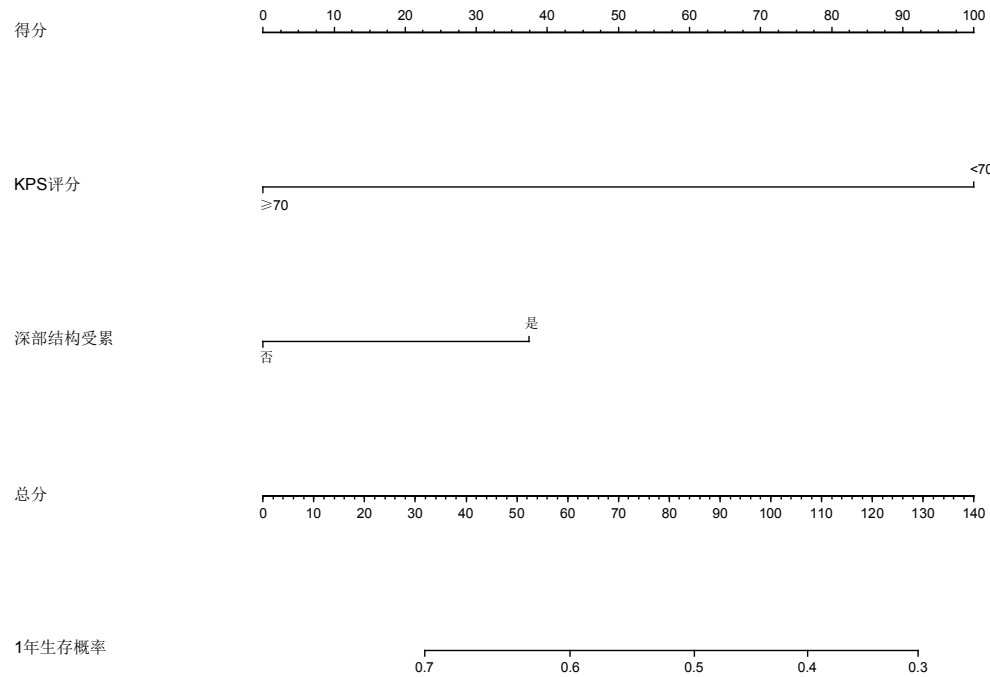


图2 预后模型的列线图

学意义 ($\chi^2 = 12.1$ 、 $P = 0.0023$)；KPS评分和深部脑结构受累生存曲线也存在统计学意义 ($\chi^2 = 8.1$ 、 $P = 0.0045$ ， $\chi^2 = 6.1$ 、 $P = 0.0013$) (图4C和4D)。同样，根据MSKCC评分系统将患者分为低 (0分

30例)、中 (1分0例)、高 (2分12例) 风险组，低、高风险组曲线交叉，差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.4$ 、 $P = 0.51$) (图4B)；年龄生存曲线未见统计学差异 ($\chi^2 = 0.4$ 、 $P = 0.51$) (图4E)。

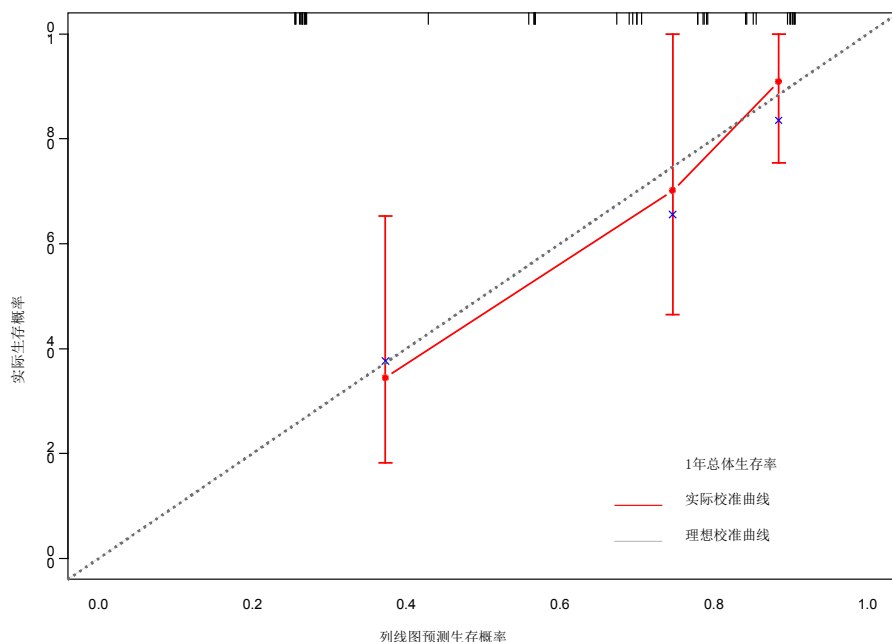


图3 患者Cox回归模型一年总体生存率的校准曲线

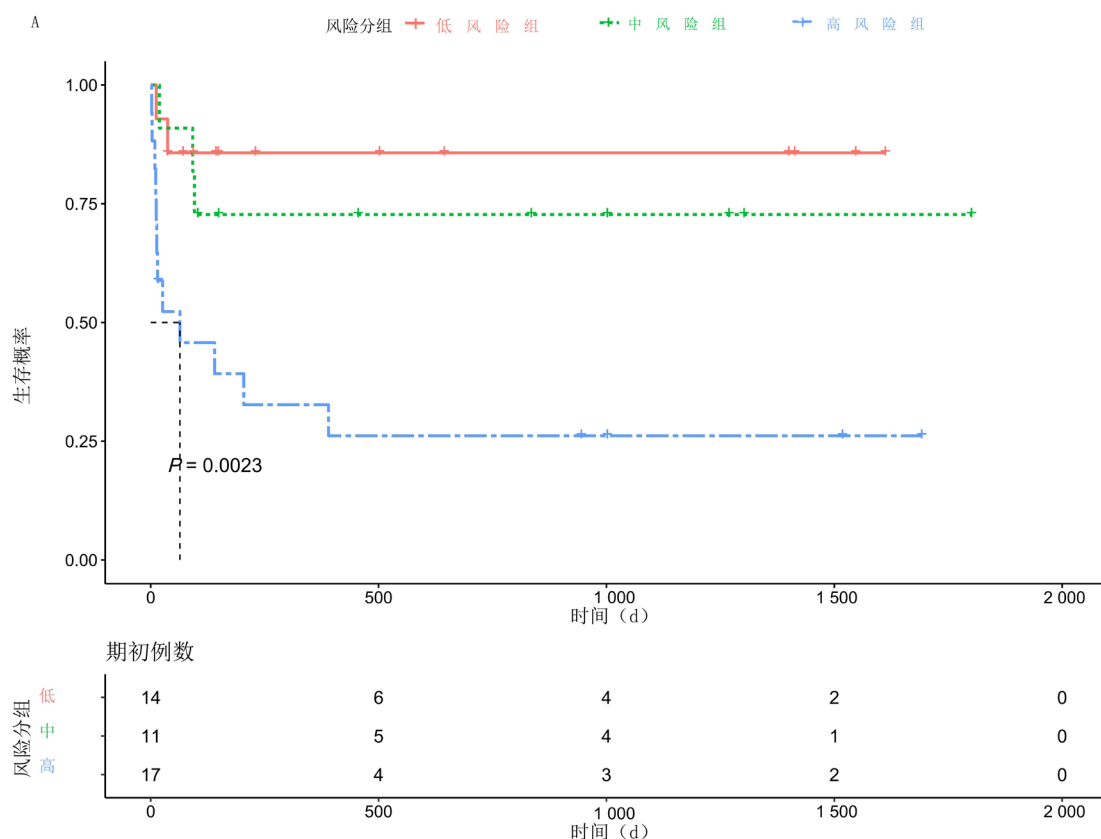
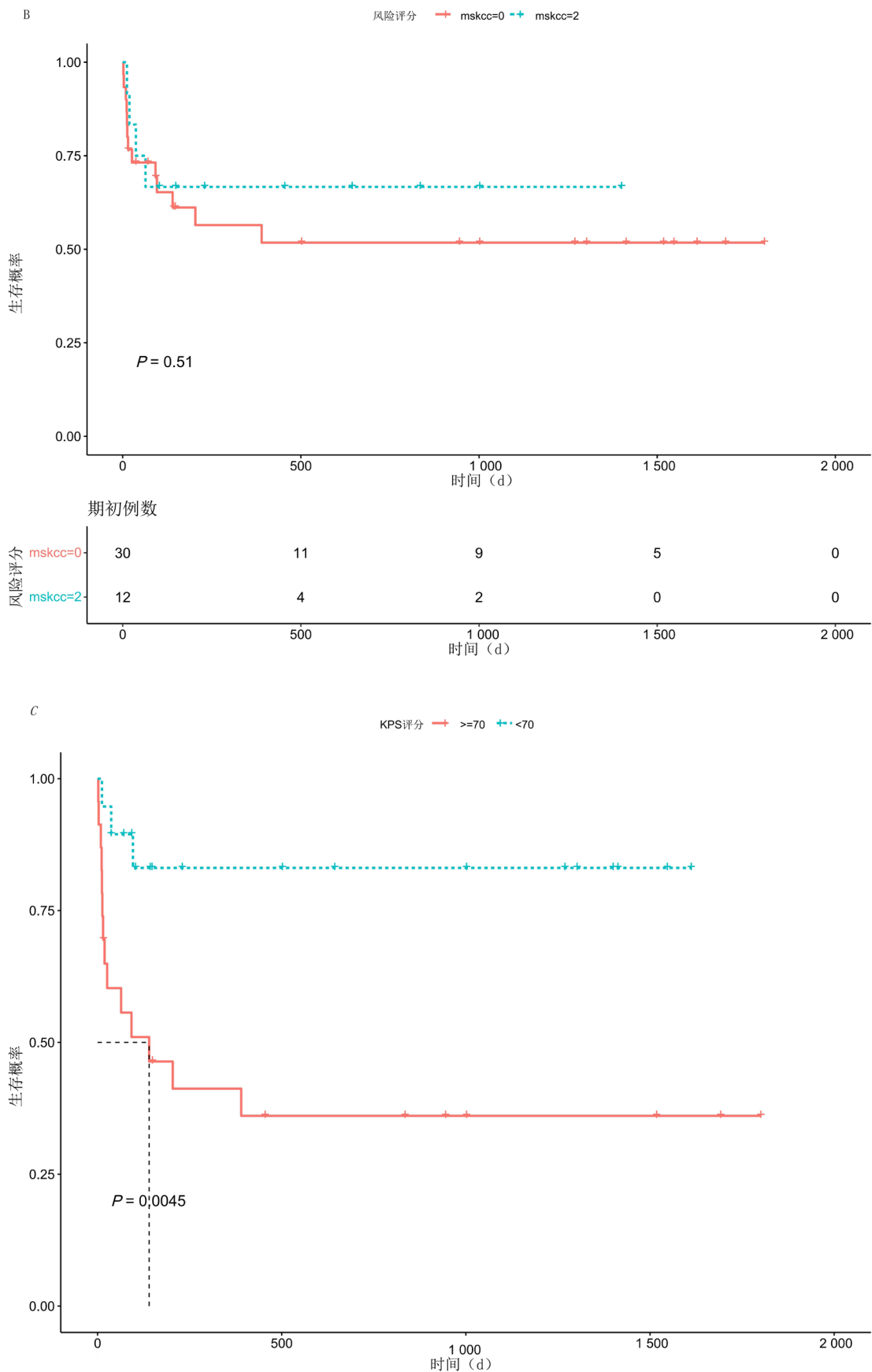
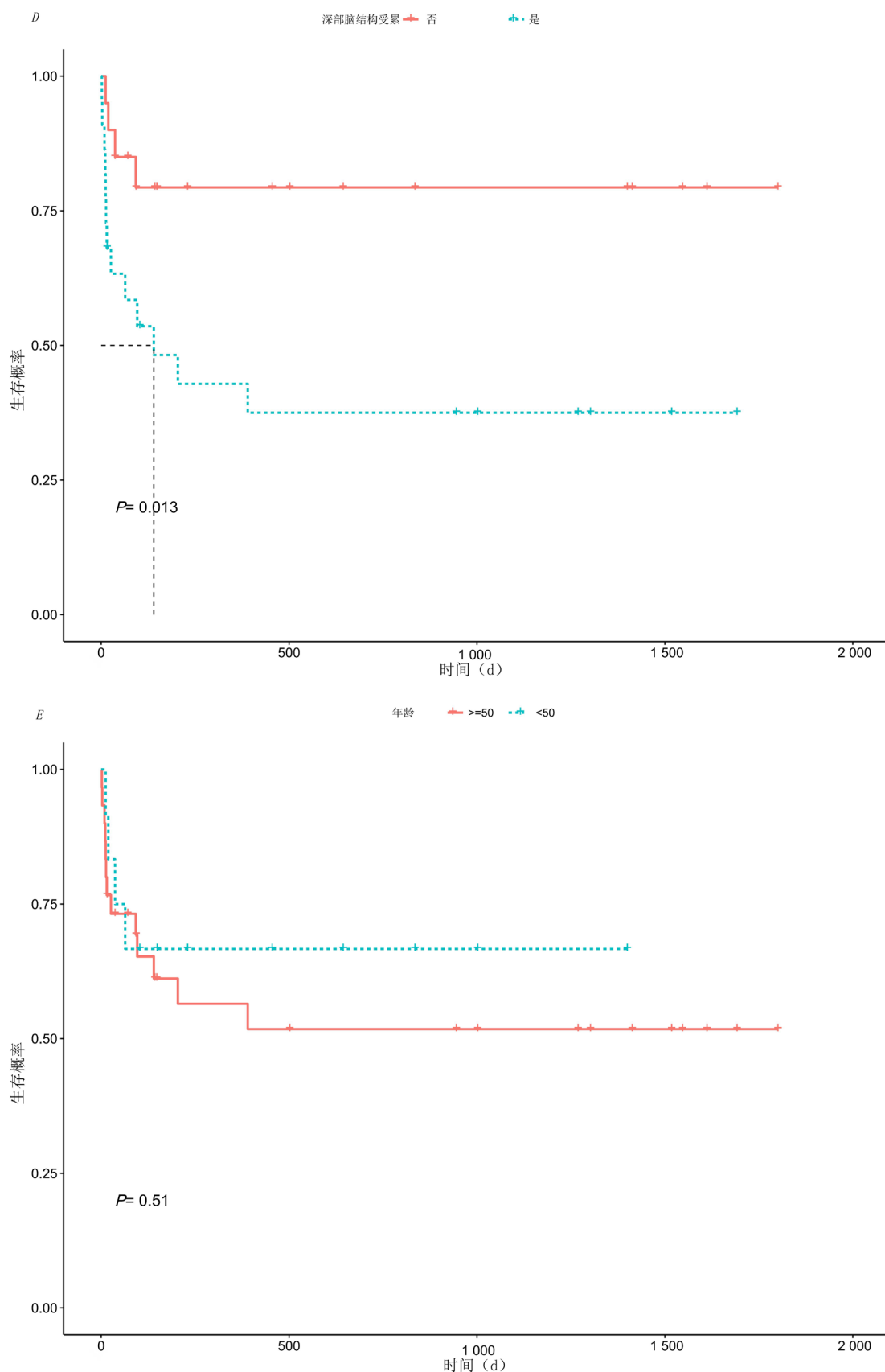


图4 列线图预后模型、MSKCC评分系统不同危险分层及单因素分析的生存曲线



续图4 列线图预后模型、MSKCC评分系统不同危险分层及单因素分析的生存曲线



续图4 列线图预后模型、MSKCC评分系统不同危险分层及单因素分析的生存曲线

讨 论

AR-PCNSL常见于免疫功能重度抑制患者, $CD4^+$ T淋巴细胞中位值为30个/ μl , 临床以20~60岁患者多见^[3, 19], 病理类型以弥漫大B细胞淋巴瘤为主, 以恶变的B淋巴细胞沿血管聚集为主要特征, MRI表现为环形强化, 而且以侧脑室周围深部白质分布为著, 常呈多发^[20-21]。与非AIDS患者不同, 肿瘤呈明显异质性^[22]。

临床经验和文献报道^[12-13, 17, 23-24]表明非AIDS患者PCNSL的KPS评分和深部脑结构受累为影响预后的两个重要因素, 本研究多因素回归分析显示, 患者KPS评分 ≥ 70 分为短期发生死亡风险的独立保护因素, 这也证实无论免疫功能正常还是免疫功能缺陷患者的健康状况可能为影响治疗策略以及对治疗反应的重要因素。另外, 生存分析显示深部脑结构受累是影响患者生存时间的重要因素, 但在多因素Cox回归分析中差异无统计学意义, 这可能受样本量和有效结局事件比例影响。尽管如此, 鉴于该因素在临床实践中具有重要意义, 仍纳入构建的AR-PCNSL预后生存分析模型中进行建模。年龄对于AR-PCNSL来说可能并非影响患者短期死亡的主要因素, 因HIV感染者普遍年轻^[15], 该队列患者中位年龄为30岁, 这也是与非AIDS患者主要区别之一。

众多研究证实EB病毒为AR-PCNSL发生的诱因, 这主要与HIV感染者无法正常调控B淋巴细胞的正常凋亡有关^[3]。EB病毒潜伏膜蛋白(LMP-1和LMP-2)、EB病毒核抗原、EB病毒编码的小RNA可挽救程序性凋亡的B淋巴细胞并诱导其增殖, 非AIDS状态下, 细胞毒性T淋巴细胞可以调节B淋巴细胞增殖使其处于可控状态。但HIV感染者缺乏T淋巴细胞的有效调节, 最终导致B淋巴细胞恶变并在中枢神经系统沿血管呈同心圆样聚集。有研究发现, 即使经过抗病毒免疫重建, 仍然缺乏针对EB病毒特异的T淋巴细胞, 这也提示针对EB病毒的某些特异性B淋巴细胞缺失的不可逆性^[3]。不仅AR-PCNSL的发生与EB病毒感染与免疫功能缺陷有关, 文献报道称在 $CD4^+$ T淋巴细胞计数低于100个/ μl 在HARRT治疗后成功 $CD4^+$ T淋巴细胞的免疫重建与大剂量甲氨蝶呤为主化疗长期预后相关^[16], 但治疗开始前 $CD4^+$ T淋巴细胞计数和HIV载量与AR-PCNSL的大剂量甲氨蝶呤为主的化疗患者长期生存时间(OS)无关^[17], 这也说明HIV感染者免疫

重建成功对于改善其预后具有重要的临床意义。本研究在调整放化疗对AIDS患者生存时间的影响后, 未发现AR-PCNSL患者短期死亡风险与基线 $CD4^+$ T淋巴细胞及HIV载量有关联, 考虑部分患者为复诊入组时受HARRT治疗影响, 这两个指标仅能反映疾病进程的1个阶段。另外, 因本研究是回顾性研究及部分患者HIV感染史较长, 对于免疫重建的评价受到很大限制, 本研究只对既往是否启动过HARRT治疗进行了评价, 但仍未显示与患者短期生存期存在相关性。近些年, 获益于HARRT治疗和多种新治疗方式的出现, 需关注AR-PCNSL这一群体并进行更长期随访。

列线图即Nomogram图能通过各个评价指标根据回归系数赋予分值以简洁的方式展示患者个体化预测值^[25], 本研究期望通过寻找影响AR-PCNSL生存的危险因素, 比如采用KPS和深部脑结构受累构建生存预后的预测模型, 以简洁而直观的列线图形式展示。该模型具有中等区分能力(C指数为72%), 通过自身多次抽样方法绘制校正曲线可看出模型预测准确度较高。MSKCC预后预测模型是基于非AIDS PCNSL患者的, 该系统纳入年龄和KPS两个危险因素, 其中年龄以50岁、KPS以70分为临界值, 通过MSKCC评分系统得分绘制的Kaplan-Meier生存曲线显示, 对于AIDS患者无法区分高低风险组, 这也提示MSKCC评分系统不适用于AR-PCNSL患者的预后评价。临床数据采用KPS评分法而无体力状况评分(ZPS评分法), 故无法对国际结外淋巴瘤研究组(The International Extranodal lymphoma study Group, IELSG)模型进行验证^[12-13]。这两个模型均是对于非AIDS PCNSL患者开发的, 在HIV感染者中适用性缺少验证, 而因AR-PCNSL患者自身的特殊性, 最近临床实践指南中也对此群体的特点进行了独立阐述^[10], 主要强调了抗病毒治疗对于免疫重建的重要性, 同时指出因研究数据较少且PCNSL治疗方式的多样性, 仍需前瞻性研究证据的支持。这是目前针对HIV感染者生存预后预测的探索性研究, 期望找到影响其生存的危险因素, 为后续研究提供参考。

本研究尚存在一定局限性: 首先, 回顾性队列研究的设计不可避免的出现回忆偏倚, 通过电话随访对于死亡结局的准确时间可能存在偏差。其次, 研究样本量较少, 无外部数据验证。最后, 本研究同时纳入初诊和复诊患者, 对于治疗前免疫功

能缺陷程度、HARRT治疗对于免疫重建的评价不充分,这可能也是导致一些反映HIV感染者特殊状态指标无法参与模型构建的原因,希望后续研究能综合考量以上问题,并能纳入更客观的评价指标。

综上, KPS评分< 70分、脑深部结构受累均为影响AR-PCNSL预后的危险因素, 基于二者Cox回归分析模型区分度一般, 但预测准确度高, 仍需要进一步优化。

参 考 文 献

- [1] Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002[J]. AIDS,2006,20(12):1645-1654.
- [2] Dandachi D, Ostrom QT, Chong I, et al. Primary central nervous system lymphoma in patients with and without HIV infection: a multicenter study and comparison with U.S national data[J]. Cancer Causes Control,2019,30(5):477-488.
- [3] Brandsma D, Bromberg J. Primary CNS lymphoma in HIV infection[J]. Handb Clin Neurol,2018,152:177-186.
- [4] Fox CP, Phillips EH, Smith J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma[J]. Br J Haematol,2019,184(3):348-363.
- [5] You H, Wei L, Kaminska B. Emerging insights into origin and pathobiology of primary central nervous system lymphoma[J]. Cancer Lett,2021,509:121-129.
- [6] Skolasky RL, Dal Pan GJ, Olivi A, et al. HIV-associated primary CNS lymphoma: morbidity and utility of brain biopsy[J]. J Neurol Sci,1999,163(1):32-38.
- [7] Binnahil M, Au K, Lu J Q, et al. The influence of corticosteroids on diagnostic accuracy of biopsy for primary central nervous system lymphoma[J]. Can J Neurol Sci,2016,43(5):721-725.
- [8] Gijs PJ, Clerc O. Long-term remission of AIDS-related primary central nervous system lymphoma in a patient under antiretroviral therapy: a case report and review of the literature[J]. AIDS Res Ther,2021,18(1):76.
- [9] Anna C, Valeria B, Silvia G, et al. A case of primary central nervous system lymphoma in advanced naive HIV-infected patient: the role of antiviral agents[J]. AIDS(London, England),2022,36(13):1895-1896.
- [10] Hoang-Xuan K, Deckert M, Ferreri A, et al. European association of neuro-oncology (EANO) guidelines for treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL)[J]. Neuro Oncol,2023,25(1):37-53.
- [11] Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, et al. Central nervous system lymphoma, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw,2020,18(11):1537-1570.
- [12] 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.
- [13] Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model[J]. J Clin Oncol,2006,24(36):5711-5715.
- [14] Bayraktar S, Bayraktar UD, Ramos JC, et al. Primary CNS lymphoma in HIV positive and negative patients: comparison of clinical characteristics, outcome and prognostic factors[J]. J Neurooncol,2011,101(2):257-265.
- [15] Lukas RV, Stupp R, Gondi V, et al. Primary central nervous system lymphoma-PART 1: epidemiology, diagnosis, staging, and prognosis[J]. Oncology (Williston Park),2018,32(1):17-22.
- [16] Gupta NK, Nolan A, Omuro A, et al. Long-term survival in AIDS-related primary central nervous system lymphoma[J]. Neuro Oncol,2017,19(1):99-108.
- [17] Moulignier A, Lamirel C, Picard H, et al. Long-term AIDS-related PCNSL outcomes with HD-MTX and combined antiretroviral therapy[J]. Neurology,2017,89(8):796-804.
- [18] International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. N Engl J Med,1993,329(14):987-994.
- [19] 吕亮, 宋玉燕, 张英. HIV感染者原发性中枢神经系统弥漫大B细胞淋巴瘤1例[J]. 皮肤性病诊疗学杂志,2021,28(4):298-301.
- [20] Sakai M, Higashi M, Fujiwara T, et al. MRI imaging features of HIV-related central nervous system diseases: diagnosis by pattern recognition in daily practice[J]. Jpn J Radiol,2021,39(12):1-16.
- [21] 秦亚辉, 陈忱, 谭蕾蕾, 等. 原发性中枢神经系统淋巴瘤的临床特点及影像学特征[J]. 中国实用神经疾病杂志,2022,25(1):12-17.
- [22] 刘丽欣, 刘景华, 周凡. 原发中枢神经系统淋巴瘤与继发中枢神经系统淋巴瘤的临床特征比较[J]. 解放军医学院学报,2022,43(1):11-14, 19.
- [23] Meling TR, Latysheva A, Da B M, et al. Is deep brain involvement in intracranial primary central nervous system lymphoma of importance for penetration of chemotherapeutic agents?[J]. Neuroradiology, 2018,60(7):703-713.
- [24] Yang C, Ren X, Cui Y, et al. Nomograms for predicting cancer-specific survival in patients with primary central nervous system lymphoma: a population-based analysis[J]. Ann Transl Med,2021,9(13):1055.
- [25] Park SY. Nomogram: An analogue tool to deliver digital knowledge[J]. J Thorac Cardiovasc Surg,2018,155(4):1793.

(收稿日期: 2023-01-05)

(本文编辑: 孙荣华)

李玉静, 陈七一, 谢汝明, 等. 获得性免疫缺陷综合征相关原发性中枢神经系统淋巴瘤的预后研究 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2023,17(3):200-208.