

- radiation therapy[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(31): e1253.
- [19] CHOI E S, HAN I, CHO H S, et al. Intramedullary nailing for pathological fractures of the proximal humerus[J]. Clin Orthop Surg, 2016, 8(4): 458-464.
- [20] OFLUOGLU O, EROL B, OZGEN Z, et al. Minimally invasive treatment of pathological fractures of the humeral shaft[J]. Int Orthop, 2009, 33(3): 707-712.
- [21] CHEN J, YE H T, PAN R. Ante-grade intramedullary nailing for the treatment of humeral shaft metastatic bone tumor[J]. J Med Sci, 2014, 34(6): 247.
- [22] SCHMOLDERS J, KOOB S, SCHEPERS P, et al. Silver-coated endoprosthetic replacement of the proximal humerus in case of tumour-is there an increased risk of periprosthetic infection by using a trevira tube? [J]. Int Orthop, 2017, 41(2): 423-428.
- [23] TOEPFER A, LENZE U, POHLIG F, et al. Pathological fractures of the humerus: experience with 76 cases in a musculoskeletal oncology centre [J]. Z Orthop Unfall, 2016, 154(4): 364-369.
- [24] WENG X J, LIAO Q D, LI X S, et al. Clinical analysis of
- prosthesis replacement for proximal humerus tumors[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2016, 41(1): 83-87.
- [25] CASADEI R, DE PAOLIS M, DRAGO G, et al. Total elbow arthroplasty for primary and metastatic tumor[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2016, 102(4): 459-465.
- [26] LAZERGES C, DAGNEAUX L, DEGEORGE B, et al. Composite reverse shoulder arthroplasty can provide good function and quality of life in cases of malignant tumour of the proximal humerus[J]. Int Orthop, 2017, 56(34): 1288-1291.
- [27] STREITBUERGER A, HENRICHS M, GOSHEGER G, et al. Improvement of the shoulder function after large segment resection of the proximal humerus with the use of an inverse tumour prosthesis[J]. Int Orthop, 2015, 39(2): 355-361.
- [28] JANSSEN S J, VAN DIJKE M, LOZANO-CALDERN S A, et al. Complications after surgery for metastatic humeral lesions[J]. J Shoul Elb Surg, 2016, 25(2): 207-215.
- (收稿日期: 2018-04-06 修回日期: 2018-06-22)
- 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 17. 047

原发性中枢神经系统淋巴瘤相关分子标志物的研究进展*

董智慧 综述, 关 明[△] 审校

(复旦大学附属华山医院检验科, 上海 200040)

关键词: 中枢神经系统; 淋巴瘤; 诊断

中图分类号: R739.4

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)17-2663-04

原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)是一种少见的原发于中枢神经系统的非霍奇金淋巴瘤,约占颅内肿瘤的 2%~4%,结外淋巴瘤的 4%~6%^[1]。PCNSL 通常在免疫功能低下者呈高发病率,如 AIDS、器官移植后、先天性免疫缺陷、其他获得性免疫缺陷患者等。但近几十年内,该病在免疫功能正常者的发病率逐渐上升,尤其是 65 岁以上的老年人^[2]。

95% 的 PCNSL 在病理分型上多数可归类为 ABC 样(activated B-cell-like)弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL),即 ABC-DLBCL,其确诊依靠病理活检,目前最安全和简便的方法为立体定向性活检^[3-4]。PCNSL 生长迅速,病程短,预后较差,早期活检检出率低,常难以与其他神经疾病进行鉴别。此外,与许多其他脑部恶性肿瘤不同,PCNSL 因其弥漫浸润性生长的特点而不适合手术切除治疗,目前多主张放化疗和综合治疗,所以准确诊断对治疗决策的制定相当重要^[5]。目前对 PCNSL 致病机制的认识仍然不清楚,对相关分子标志物的研究也较少,因此急需寻找针对

该病的敏感和特异的标志物。

1 PCNSL 相关蛋白质标志物

1.1 白细胞介素-10(IL-10) JAK(Janus Kinase, Janus 激酶)-STAT(signal transducer and activator of transcription, 信号转导子和转录激活子)信号通路是与细胞生长、增殖和分化关系十分密切的一条细胞信号通路。IL-10 是 STAT3 的重要激活剂,PCNSL 中 STAT3 活性与脑脊液(CSF)IL-10 水平呈正相关,IL-10/JAK2/STAT3 通路在 PCNSL 的致病中发挥重要作用^[6]。经 NGUYEN-THEM 等^[7] 确认,CSF 中 IL-10 水平在 CNS 淋巴瘤患者中明显升高,曲线下面积(AUC)高达 0.974,且在 3 pg/mL 的临界值上诊断敏感度和特异度可分别达 94.7% 和 100.0%。随后,陈锐等^[8] 扩大了样本量,对 79 例 PCNSL 患者进行研究,发现 CSF IL-10 水平在 4 pg/mL 的临界值时鉴别诊断的敏感度和特异度分别为 88.6% 和 88.9%。当 CSF IL-10 水平达 19.62 pg/mL 时,诊断 PCNSL 的敏感度为 77.5%,特异度为 70.1%^[9]。以上研究

* 基金项目:上海申康医院发展中心市级医院临床辅助科室能力建设项目(SHDC22014001)。

[△] 通信作者, E-mail: guanming88@yahoo.com。

提示 CSF IL-10 可作为 PCNSL 初始筛查和鉴别诊断的标志物,近年来其诊断价值已被逐渐肯定。

此外,分泌 IL-10 的调节性 B 细胞表面有大量 Tim-1 表达。FOUR 等^[10]对比了 PCNSL 和系统性 DLBCL(sDLBCL),发现 Tim-1 在 PCNSL 的表达远高于 sDLBCL,分别是 54.2% 和 19.1%。可溶性 Tim-1 可在 CSF 中检测到,且与疾病进程平行,因此 CSF 中 Tim-1 也有望成为鉴别诊断 PCNSL 的肿瘤标志物之一。

1.2 程序性死亡因子 1 及其配体(PD1/PD-L1)

PD1 和 PD-L1 作为 T 细胞免疫反应的协同刺激信号通路,在机体的免疫调控和肿瘤的免疫逃避中发挥重要作用,是近年来肿瘤免疫的研究热点之一。CHAPUY 等^[11]发现相对于 sDLBCL,PCNSL 中肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)上 PD1 的表达率和肿瘤细胞上 PDL1 的表达率均较高,分别为 58% 和 37%,两者之间互有联系,且 PD1+ 的 TILs 与患者的低生存期有关。CHO 等^[12]检测了 42 例 EBV 阴性的 PCNSL 标本,发现高达 67% 出现 9p24.1/PD-L1/PD-L2 的拷贝数增加。此外,PCNSLs 中 PD-1 高表达与总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)的减少密切相关^[13]。提示 PD1/PD-L1 在 PCNSL 致病中具有重要地位,在成为 PCNSL 诊疗标志物方面有着巨大潜力。

1.3 其他蛋白标志物 除 IL-10 外,包括趋化因子和生长因子在内的其他细胞因子也与 PCNSL 的诊断及预后有关。趋化因子 CXCL12(SDF-1)和 CXCL13(BCA-1)均可调节 B 细胞在淋巴组织中的迁移,在 B 细胞淋巴瘤中发挥重要作用,其受体分别为 CXCR4 和 CXCR5。有研究报道,PCNSL 患者 CNS 内 CXCL13 的含量增加,引起患者对化疗的反应性降低^[14]。STREHLOW 等^[15]对淋巴瘤患者的趋化因子受体表达进行研究,发现细胞浆内 CXCR5 的高表达可能提示高度 CNS 趋向性,而细胞核 CXCR4 的高表达则与 sDLBCL 相联系,这一发现或可辅助 PCNSL 的鉴别诊断。肝癌衍生生长因子(HDGF)与包括肝癌、胃癌在内的多种肿瘤的癌细胞增殖和血管生成相关,研究显示 HDGF 在 PCNSL 肿瘤组织中高表达,且与预后相关^[16]。此外,细胞周期蛋白 Cyclin E 阳性也可作为 PCNSL 预后评估的影响因素^[17]。

有望辅助诊断 PCNSL 的蛋白标志物正不断被发现,其中新喋呤和骨桥蛋白(OPN)较为热门。新喋呤一般由单核巨噬细胞在活化 T 细胞所产生的 γ -干扰素(γ -IFN)刺激下分泌产生,是细胞介导免疫激活的象征。FRASER 等^[18]发现 PCNSL 患者 CSF 新喋呤水平显著高于其他脑肿瘤及脑炎患者(均 $P < 0.001$)。在 95 例有脑部占位性病灶的患者中,检测发现在 CSF 新喋呤的临界值为 10 nmol/L 时,诊断 PCNSL 的敏感度高达 96%,特异度达 93%。OPN 是一种多功能的胞外基质蛋白,OPN 在 PCNSL 中基因表达明

显上调^[19]。PCNSLs CSF 中 OPN 含量相对其他神经系统疾病显著升高,且和患者的 PFS 和 OS 呈负相关^[20]。

一些阴性研究结果也有参考价值,如可用于 sDLBCL 预后判断的 MYC 蛋白却无法有效地辅助 PCNSL 预后判断^[21];之前认为可单独用于诊断 PCNSL 的 CSF 抗凝血酶Ⅲ(AT Ⅲ)其实只能代表患者血-脑屏障有损伤,并不适合作为特异性标志物^[22]。

2 PSNSL 相关的基因变异

2.1 核转录因子(NF- κ B)通路的相关标志物 已有多项研究证实 NF- κ B 信号通路的组成性激活在 PCNSL 发生、发展中占重要地位^[23]。在 B 淋巴细胞中,B 细胞受体(BCR)和 Toll 样受体(TLR)激活严重导致 NF- κ B 通路活化,研究热点集中在 B 细胞信号转导分子 CD79B 和 TLR 通路中的髓样分化蛋白 88(MYD88)。TAKANO 等^[24]验证了 71 例 PCNSL 标本的 21 个 NF- κ B 通路相关基因,发现其中 68 例存在相关基因突变,主要是 CD79B Y196(83%)和 MYD88 L265(76%),恶性胶质瘤对照组并未检测到这 2 个突变热点。HATTORI 等^[25]团队设计了一种针对 586 个肿瘤相关基因编码区序列的基因 panel,并用其检测了 177 例 PCNSL DNA 标本,发现突变率较高的基因主要为 MYD88 (58%)、PIM1 (56%)、CD79B (41%)、BTG2(36%),其中 MYD88 和 CD79B 是 PCNSL 相对 sDLBCL 所特有的突变。得到类似结果的研究还相当多^[26-28]。MYD88 L265P 突变还显示与 PCNSL 病情进展和预后的相关,尤其是在大于 65 岁的老年人群,该突变预示生存期缩短^[29-30]。

近年来,肿瘤“液体活检”发展迅速,已有多项研究探索微滴式数字 PCR(ddPCR)检测 MYD88 突变对诊断 PCNSL 的意义。BRAGGIO 等^[31]采用 ddPCR 方法检测 PCNSL 患者循环肿瘤 DNA(ctDNA)MYD88 L265P 的突变情况,检测率达 57.1%(8/14)。TOFFOLATTI 等^[32]也证实应用 ddPCR 检测 CSF 中 MYD88 突变时,方法灵敏,结果可靠。ROTH 等^[33]还使用 ddPCR 检测到 PCNSL 患者外周血单核细胞中 MYD88 L265P 突变,在一定程度上揭示了肿瘤的形成机制。

2.2 TP53 基因 TP53 基因是最重要的抑癌基因之一,与细胞周期、细胞凋亡和修复损伤相关。陈亚凤等^[34]应用第 2 代测序的方法针对 48 个基因检测 19 例 PCNSL 标本,发现 TP53 是唯一所有标本都发生突变的基因,且 TP53 的突变与患者发生其他基因突变的频率/突变负荷相关。TP53 的检测潜能还体现在预后判断方面。YU 等^[35]发现对联合化疗(CCT)的 PCNSL 患者,存在 TP53 基因热点突变的患者 OS 和 PFS 都显著减少,尤其是联合 miRNA-34A 启动子甲基化(即引起 miRNA-34A 表观沉默)的患者 PFS 减少尤为明显。因此认为,在选择治疗方案时,可对

患者进行 TP53 基因突变联合 miRNA34A 甲基化分析,帮助判断预后。

2.3 其他 DNA 诊断标志物 由于 PCNSL 被认为是一种特殊的 DLBCL,所以许多研究都通过两者的对比来探讨 PCNSL 的基因改变。两者之间会有一些相同的基因改变,如与 sDLBCL 致病、预后相关的基因 LMO2 和 BCL6,经鉴定也在 PCNSL 高表达,且与生存期相关^[36]。那些 PCNSL 独有的基因改变则体现鉴别诊断的潜能,如 TOX 基因和 PRKCD 基因的双等位基因失活仅存在 PCNSL 中,有望成为辅助鉴别诊断。

肿瘤的发生、发展离不开癌基因的变异。近年来,出现了许多与 PCNSL 预后相关的抑癌基因,如 O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)基因的启动子甲基化被证实与 PCNSL 致病和预后相关。有学者利用比较基因组杂交(aCGH)的方法,比较了 PCNSL 和正常淋巴组织,发现 9p21.3(CDKN2A)的缺失存在 66.7%的 PCNSL 患者中,C4orf7 基因的 mRNA 表达量与患者的生存期呈正相关。有学者鉴定了 23 个与预后相关的基因,其中 BRCA1 的表达与 PCNSL 患者生存期密切相关,有潜能成为生存期的有效预测指标,利用这 23 个基因建立一种生存分析的模型,并得到较为理想的分析结果。

3 RNA 标志物

微小 RNA(microRNA,miRNA)是一类长度约为 21~25 个核苷酸的真核生物内源性小分子非编码单链 RNA,多在转录后水平起调控作用。近年来有许多关于 miRNA 的研究,其中 miR-21 是研究较多、较早的相关 miRNA 之一,在多种肿瘤的发生、发展中发挥重要作用。有学者证实 PCNSL 患者血清 miR-21 含量显著增高,相对健康者及其他脑肿瘤患者的 AUC 达 0.930,相对恶性胶质瘤患者的 AUC 达 0.883,且 miR-21 对患者 OS 也有较好的预测效果。除 miR-21 外,外周血 miR-151a-5p 和 miR-151b 也有望辅助 PCNSL 的预后判断。其他相关 miRNA 主要有 miR-155 和 miR-17-92 簇,miR-106a-363 和 miR-106b-25 簇在 HIV 相关 PCNSL 患者中表达。多种 miRNA 联合分析在肿瘤的早期诊断中具有重要价值,有学者联合分析 CSF 中 miR-21、miR-19b、miR-92,发现其对 PCNSL 鉴别诊断、随访(复发)、疗效监测都有良好的效果。

除上述 miRNA 外,有研究发现 CSF 中 U2 snRNA 鉴别诊断 PCNSL 的 AUC 为 0.909,敏感度为 68.1%,特异度为 91.4%,若与 miR-21 联合检测 AUC 可达 0.987,敏感度 91.7%,特异度 95.7%,提示 U2 snRNA 或可成为 PCNSL 的鉴别诊断分子指标,且有监测疗效的潜能。

4 小 结

因 PCNSL 的确诊依靠活检、鉴别诊断的准确性

不高、诊断常有延迟、病情进展快且预后差等特点,开发该疾病相关分子标志物的必要性不言而喻。然而目前对 PCNSL 分子标志物研究仍然较少,进展较为缓慢,国内的相关研究更是寥寥无几,这与 PCNSL 发病率低、标本量少的原因相关。

研究新的肿瘤标志物对指导临床早期诊断、监测病情、判断预后、寻找潜在靶向治疗均具有重要意义。未来应当在探索新标志物的同时,更深入研究、证实这些目前已经显示出良好的敏感度和特异度的标志物,以期待在 PCNSL 分子标志物方面取得新突破。液体活检由于其非侵袭性的特征而便于疾病监测,检测 CSF 和血浆中 PCNSL 的特征性分子改变,尤其是一些热点突变,在临床诊断方面有着巨大的潜力。

参考文献

- [1] PATRICK L B,MOHILE N A. Advances in primary central nervous system lymphoma[J]. Curr Oncol Rep,2015,17(12):60.
- [2] VILLANO J L,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.
- [3] HAN C H,BATCHELOR T T. Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma[J]. Cancer,2017,123(22):4314-4324.
- [4] CARNEVALE J,RUBENSTEIN J L. The challenge of primary central nervous system lymphoma[J]. Hematol Oncol Clin North Am,2016,30(6):1293-1316.
- [5] MIZOWAKI T,SASAYAMA TAKASHI,TANAKA K,et al. STAT3 activation is associated with cerebrospinal fluid interleukin-10 (IL-10) in primary central nervous system diffuse large B cell lymphoma[J]. J Neurooncol,2015,124(2):165-174.
- [6] SASAGAWA YASUO,AKAI TAKUYA,TACHIBANA OSAMU,et al. Diagnostic value of interleukin-10 in cerebrospinal fluid for diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system[J]. J Neurooncol,2015,121(1):177-183.
- [7] NGUYEN-THEM L,COSTOPOULOS M,TANGUY M L,et al. The CSF IL-10 concentration is an effective diagnostic marker in immunocompetent primary CNS lymphoma and a potential prognostic biomarker in treatment-responsive patients[J]. Eur J Cancer,2016,61(16):69-76.
- [8] 陈锐,樊妮,关明. 脑脊液细胞因子 IL-6 和 IL-10 表达水平在原发中枢神经系统淋巴瘤中的诊断价值[J]. 中华检验医学杂志,2016,39(8):585-588.
- [9] KISHIMOTO W,NISHIKORI M,ARIMA H,et al. Expression of Tim-1 in primary CNS lymphoma[J]. Cancer Med,2016,5(11):3235-3245.
- [10] FOUR M,CACHEUX V,TEMPIER A,et al. PD1 and PDL1 expression in primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma are frequent and expression of PD1 predicts poor survival[J]. Hematol Oncol,2017,35

- (4);487-496.
- [11] CHAPUY B, ROEMER M G, STEWART C, et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas[J]. *Blood*, 2016, 127(7):869-881.
 - [12] CHO H, KIM S H, KIM S J, et al. Programmed cell death 1 expression is associated with inferior survival in patients with primary central nervous system lymphoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 88(50):87317-87328.
 - [13] LEMMA S A, PASANEN A K, HAAPASAARI K M, et al. Similar chemokine receptor profiles in lymphomas with central nervous system involvement-possible biomarkers for patient selection for central nervous system prophylaxis, a retrospective study[J]. *Eur J Haematol*, 2016, 96(5):492-501.
 - [14] VIACCOZ A, DUCRAY F, THOLANCE Y, et al. CSF neopterin level as a diagnostic marker in primary central nervous system lymphoma[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(11):1497-1503.
 - [15] STREHLOW F, BAUER S, MARTUS P, et al. Osteopontin in cerebrospinal fluid as diagnostic biomarker for central nervous system lymphoma[J]. *J Neurooncol*, 2016, 129(1):165-171.
 - [16] GILL K Z, IWAMOTO F, ALLEN A, et al. MYC protein expression in primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e114398.
 - [17] KUUSISTO M E, HAAPASAARI K M, REMES A M, et al. Antithrombin III is probably not a suitable biomarker for diagnosis of primary central nervous system lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(7):1167-1174.
 - [18] FRASER E, GRUENBERG K, RUBENSTEIN J L. New approaches in primary central nervous system lymphoma[J]. *Chin Clin Oncol*, 2015, 4(1):11.
 - [19] NAKAMURA T, TATEISHI K, NIWA T, et al. Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2016, 42(3):279-290.
 - [20] GROMMES C, PASTORE A, PALASKAS N, et al. Ibrutinib unmasks critical role of bruton tyrosine kinase in primary CNS lymphoma[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(9):1018-1029.
 - [21] YAMADA S, ISHIDA Y, MATSUNO A, et al. Primary diffuse large B-cell lymphomas of central nervous system exhibit remarkably high prevalence of oncogenic MYD88 and CD79B mutations[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(7):2141-2145.
 - [22] POULAIN S, BOYLE E M, TRICOT S, et al. Absence of CXCR4 mutations but high incidence of double mutant in CD79A/B and MYD88 in primary central nervous system lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(2):285-287.
 - [23] HATTORI K, SAKATA-YANAGIMOTO M, OKOSHI Y, et al. MYD88 (L265P) mutation is associated with an unfavourable outcome of primary central nervous system lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2017, 177(3):492-494.
 - [24] TAKANO S, HATTORI K, ISHIKAWA E, et al. MYD88 mutation in the elderly predicts a poor prognosis in primary CNS lymphoma: multi-institutional analysis[J]. *World Neurosurg*, 2017, 54(34):1028-1031.
 - [25] HATTORI K, SAKATA-YANAGIMOTO M, SUEHARA Y, et al. Clinical significance of disease-specific MYD88 mutations in circulating DNA in primary central nervous system lymphoma[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(1):225-230.
 - [26] HIEMCKE-JIWA L S, MINNEMA M C, RADERSMA-VAN LOON J H, et al. The use of droplet digital PCR in liquid biopsies: A highly sensitive technique for MYD88 p. (L265P) detection in cerebrospinal fluid[J]. *Hematol Oncol*, 2017, 76(41):2489-2492.
 - [27] FUKUMURA K, KAWAZU M, KOJIMA S, et al. Genomic characterization of primary central nervous system lymphoma[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6):865-875.
 - [28] TODOROVIC BALINT M, JELICIC J, MIHALJEVIC B, et al. Gene mutation profiles in primary diffuse large B cell lymphoma of central nervous system; next Generation sequencing analyses[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5):683.
 - [29] MUNCH-PETERSEN H D, ASMAR F, DIMOPOULOS K, et al. TP53 hotspot mutations are predictive of survival in primary central nervous system lymphoma patients treated with combination chemotherapy[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4(3):40-43.
 - [30] 陈湘磊, 李晓云, 王伟, 等. B 细胞分化标志对原发中枢神经系统淋巴瘤预后的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(5):1410-1414.
 - [31] BRAGGIO E, VAN WIER S, OJHA J, et al. Genome-Wide analysis uncovers novel recurrent alterations in primary central nervous system lymphomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(17):3986-3994.
 - [32] TOFFOLATTI L, SCQUIZZATO E, CAVALLIN S, et al. MGMT promoter methylation and correlation with protein expression in primary central nervous system lymphoma[J]. *Virchows Arch*, 2014, 465(5):579-586.
 - [33] ROTH P, KELLER A, HOHEISEL J D, et al. Differentially regulated miRNAs as prognostic biomarkers in the blood of primary CNS lymphoma patients[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(3):382-390.
 - [34] 陈亚凤, 毕中秋, 翟晓菲, 等. 中枢神经系统弥漫大 B 细胞淋巴瘤相关 microRNAs 的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(2):390-392.
 - [35] YU X, LI Z, SHEN J X, et al. Role of microRNAs in primary central nervous system lymphomas[J]. *Cell Prolif*, 2016, 49(2):147-153.
 - [36] BARANISKIN A, ZASLAVSKA E, NPEL-DNNEBACKE S, et al. Circulating U2 small nuclear RNA fragments as a novel diagnostic biomarker for primary central nervous system lymphoma[J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(3):361-367.