



**Linfomi primitivi del Sistema Nervoso Centrale: epidemiologia,
aspetti istopatologici e clinici ed il work-up diagnostico**

Dr. Piero Maria Stefani Dr.ssa Elena Trincia

Struttura Complessa di Ematologia Struttura Complessa di Neuroradiologia

Presidio Ospedaliero di Treviso

HIGHLIGHTS IN EMATOLOGIA

TREVISO, 18-19 NOVEMBRE 2022

Disclosures of Dr. PIERO MARIA STEFANI

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
ROCHE			X			X	X
JANSSEN			X			X	X
KIOWA							X
GENTILI							X
TAKEDA						X	X
ALEXION							X
EUSAPHARMA							X

EPIDEMIOLOGIA

3-4% delle neoplasie cerebrali

III neoplasia cerebrale per frequenza dopo glioblastoma e astrocitoma diffuso

<1% dei NHL, 4-6% di eNHL

Incidenza 0,4-0,5/100,000/anno

♂ > ♀

Ruolo di EBV, HHV6, HHV8

Compartimento sovratentoriale: emisferi (38%), gangli della base e talamo (16%), corpo calloso (14%)

Rara la malattia confinata al leptomeningi, vitreo-retina, midollo spinale.

Lesione singola nel 70% dei casi

Picco di incidenza 70-79 aa,

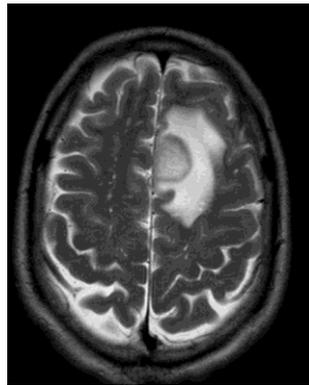
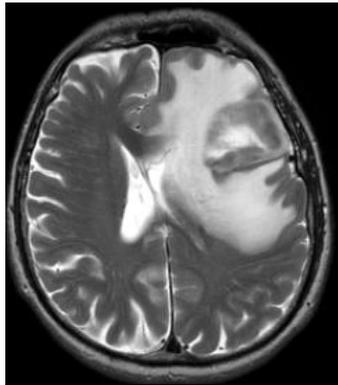
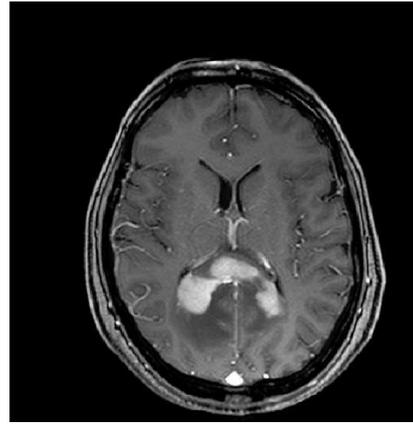
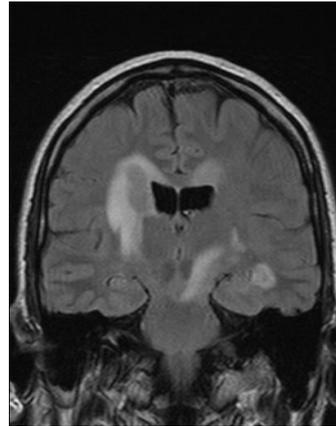
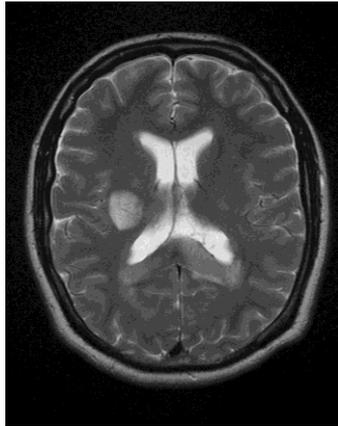
Picco di incidenza 37-40 aa nei pazienti immunodepressi (HIV)

Rari i casi pediatrici

MANIFESTAZIONI CLINICHE

- Deficit focale
- Sintomi psichiatrici, episodi critici
- Cefalea, nausea, vomito
- Ipostenia agli arti, deficit sensitivi asimmetrici, mononeuropatia periferica, alterazioni della motilità viscerale, deficit visivo (scotomi, visione offuscata)

IL RUOLO DELL'IMAGING



IL RUOLO DELL'IMAGING

Le caratteristiche anatomo- patologiche → Guida del [Neuroimaging](#) (TC ed RM)

- ✓ Alto rapporto N/C
 - ✓ Elevato stipamento cellulare
 - ✓ Invasione dello spazio perivascolare ed intravasale
 - ✓ Ridotta proliferazione microvascolare
 - ✓ Alterazione della BEE e Permeabilità vascolare →
- Relativa iperdensità in TC
Basso Segnale in T2
- Importante Enhancement
Scarsa neoangiogenesi in PWI- MRI
- Edema vasogenico (T2 e DWI mappe ADC)

G.Cheng, Neurological Sciences 2019

R.F.Barajas, Neuro-Oncology 2021

C. H.Hane, Cancer 2017

C. Chiavazza, BioMed Res International 2018

IL RUOLO DELL'IMAGING

Physiologic MRI Features

Le caratteristiche

- ✓ Alto r
- ✓ Eleva

- ✓ Invasi
- ✓ Ridott

- ✓ Altera

T2W	Vasogenic Edema	T1+C	BBB disruption
DFC MRI (rCBV)	Vascular proliferation	DCE MRI (ktrans)	Permeability
Diffusion (MD)	Cellular vs. Edema	DTI (FA)	White Matter

(RM)

ment
- MRI

(T2
C)

ciences 2019
cology 2021

C. H.Hane, Cancer 2017

C. Chiavazza, Biomed Res International 2018

IL RUOLO DELL'IMAGING

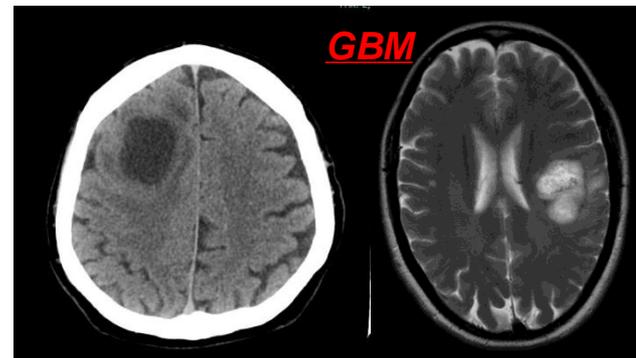
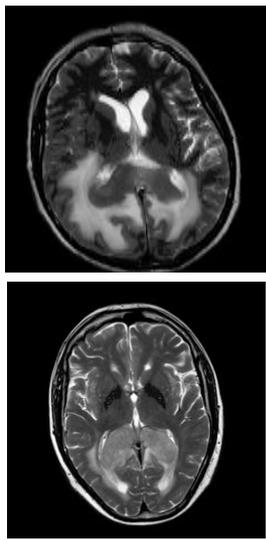
Le caratteristiche anatomo- patologiche → Guida del [Neuroimaging](#) (TC ed RM)

- ✓ Alto rapporto N/C
- ✓ Elevato stipamento cellulare

Relativa iperdensità in TC
Basso Segnale in T2



[PCNSL](#)



G.Cheng, Neurological Sciences 2019

R.F.Barajas, Neuro-Oncology 2021

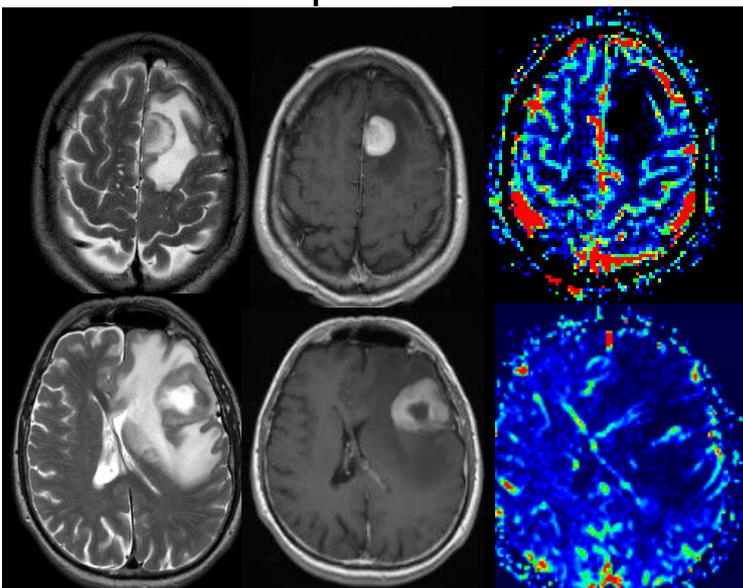
C. H.Hane, Cancer 2017

C. Chiavazza, BioMed Res International 2018

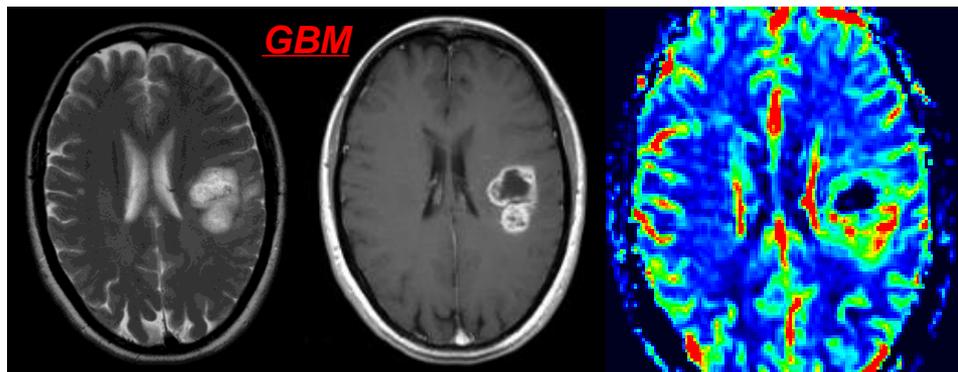
IL RUOLO DELL'IMAGING

Le caratteristiche anatomo- patologiche → Guida del Neuroimaging (TC ed RM)

- ✓ Invasione dello spazio perivascolare ed intravascolare **Importante Enhancement**
- ✓ Ridotta proliferazione microvascolare **Scarsa neoangiogenesi in PWI- MRI**



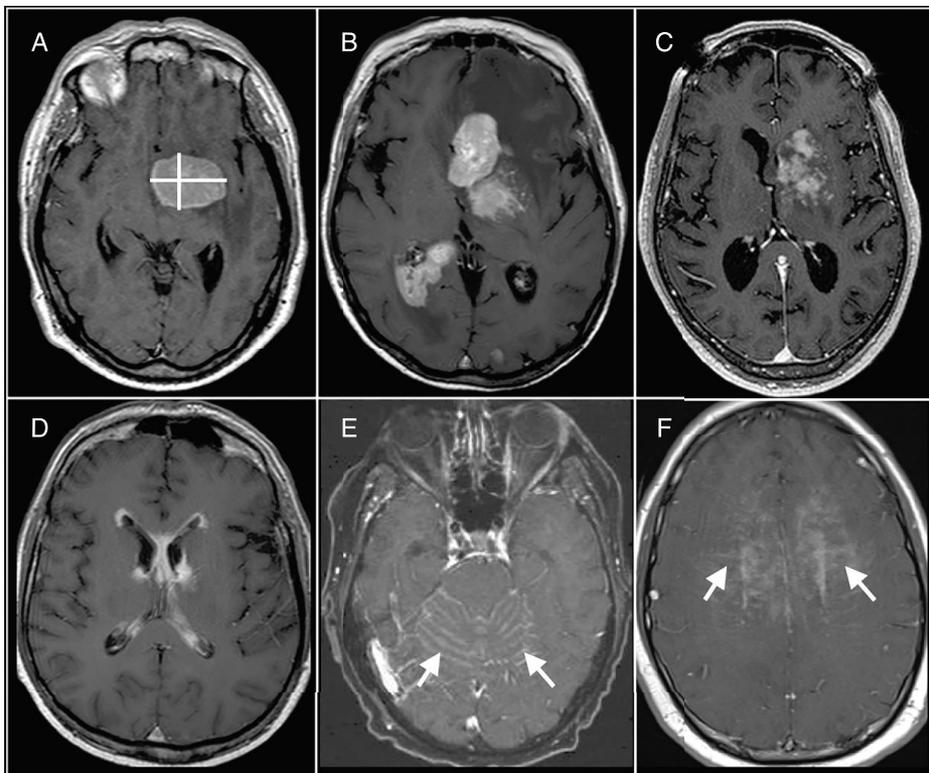
PCNSL



GBM

G.Cheng, Neurological Sciences 2019
R.F.Barajas, Neuro-Oncology 2021
C. H.Hane, Cancer 2017
C. Chiavazza, BioMed Res International 2018

IL RUOLO DELL'IMAGING



→ Guida del [Neuroimaging](#) (TC ed RM)

d intravasale **Importante Enhancement**
Scarsa neoangiogenesi in PWI- MRI

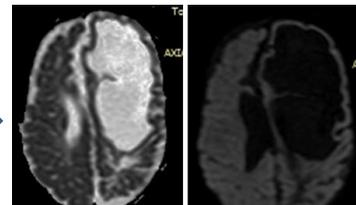
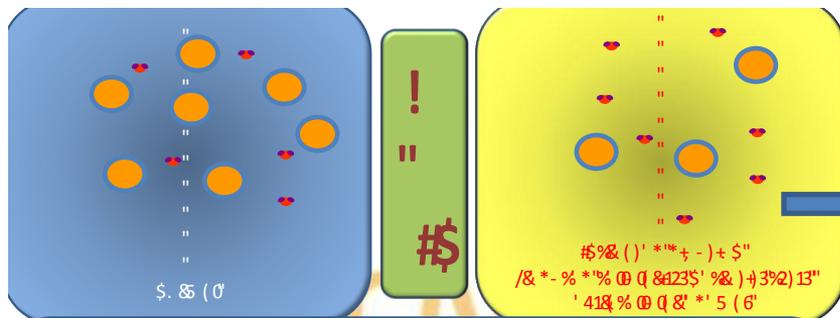
- ✓ *Singola o Multiple Masse di Omogeneo Enh. (A B)*
- ✓ *Disomogeneo- Cotonoso (C)*
- ✓ *Lineare- Ependimale (D)*
- ✓ *Leptomeningeo (E)*
- ✓ *Perivascolare (F)*

IL RUOLO DELL'IMAGING

Le caratteristiche anatomo- patologiche → Guida del Neuroimaging (TC ed RM)

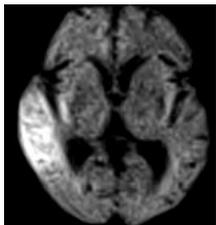
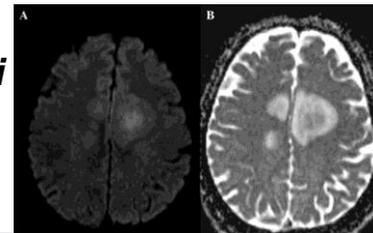
✓ Alterazione della BEE e Permeabilità vascolare →

Edema vasogenico (T2 e DWI mappe ADC)

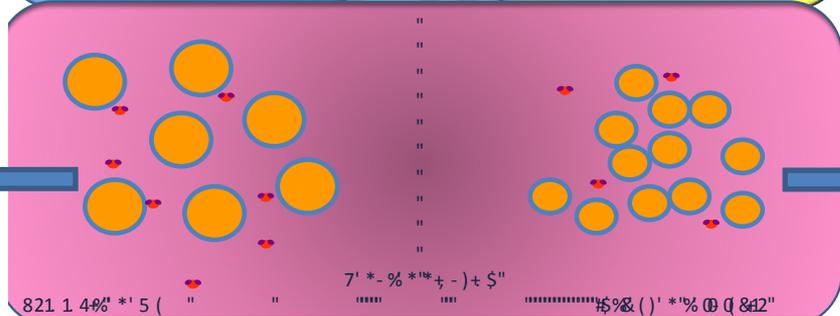


Esito poromalacico -cistico

Lesioni a fitta cellularità -Linfomi -Meningiomi



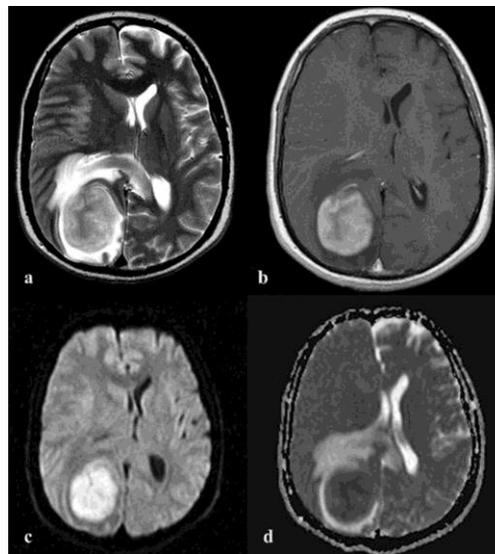
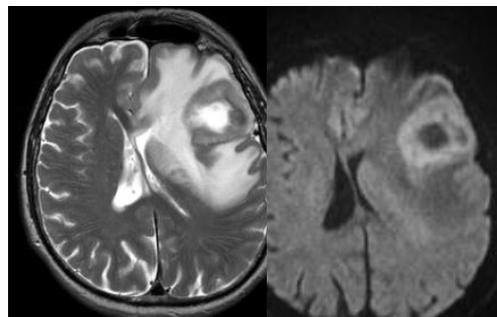
ICTUS



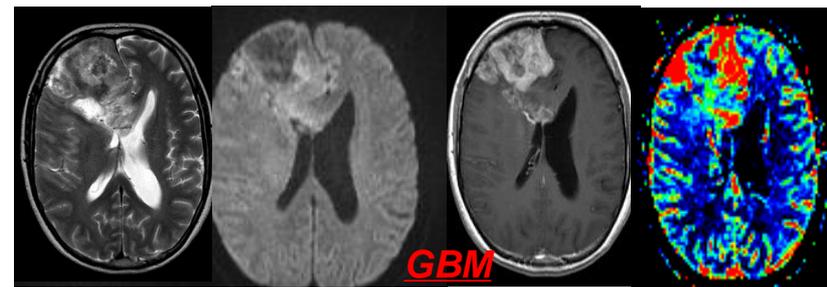
IL RUOLO DELL'IMAGING

Le caratteristiche anatomo- patologiche → Guida del [Neuroimaging](#) (TC ed RM)

✓ Alterazione della BEE e Permeabilità vascolare → Edema vasogenico (T2 e DWI mappe ADC)



[PCNSL](#)



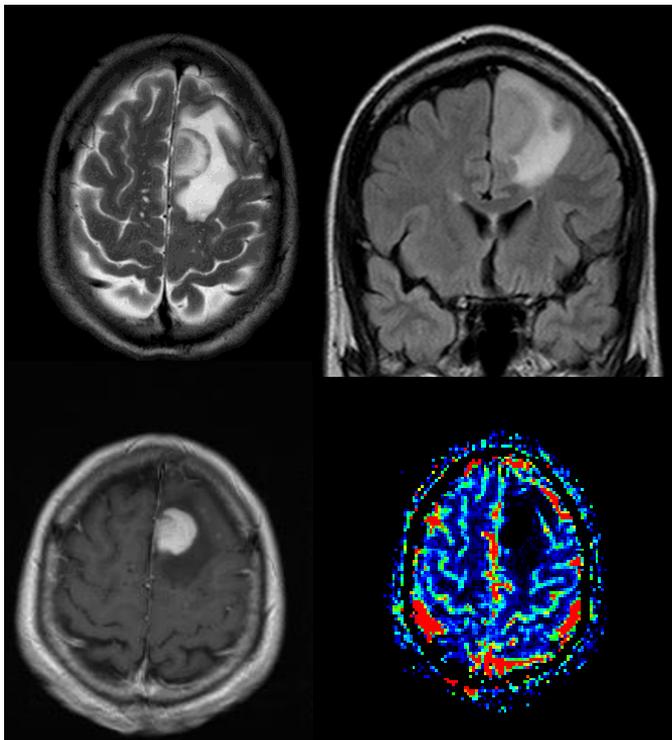
G.Cheng, *Neurological Sciences* 2019

R.F.Barajas, *Neuro-Oncology* 2021

C. H.Hane, *Cancer* 2017

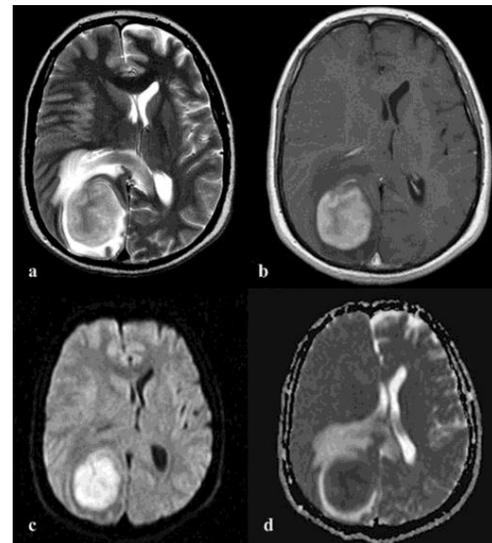
C. Chiavazza, *BioMed Res International* 2018

IL RUOLO DELL'IMAGING



*STUDIO MULTIMODALE
TC ed RM*

*T2- Flair, DWI, MDC,
PERFUSIONE*



Spettroscopia

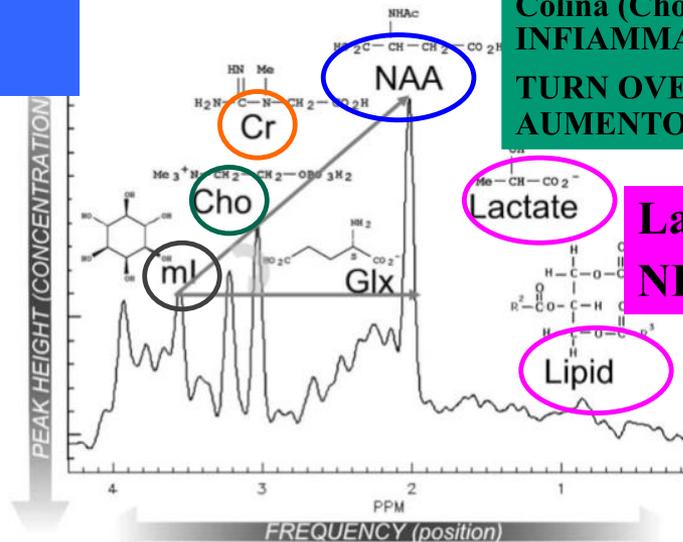
Permette di valutare i fisiologici metaboliti e quelli patologici di un tessuto.

N-Acetyl-l-Aspartate(NAA):
INTEGRITA' NEURONALE

Creatina:
ENERGIA

Mioinositolo:
MARKER GLIALE

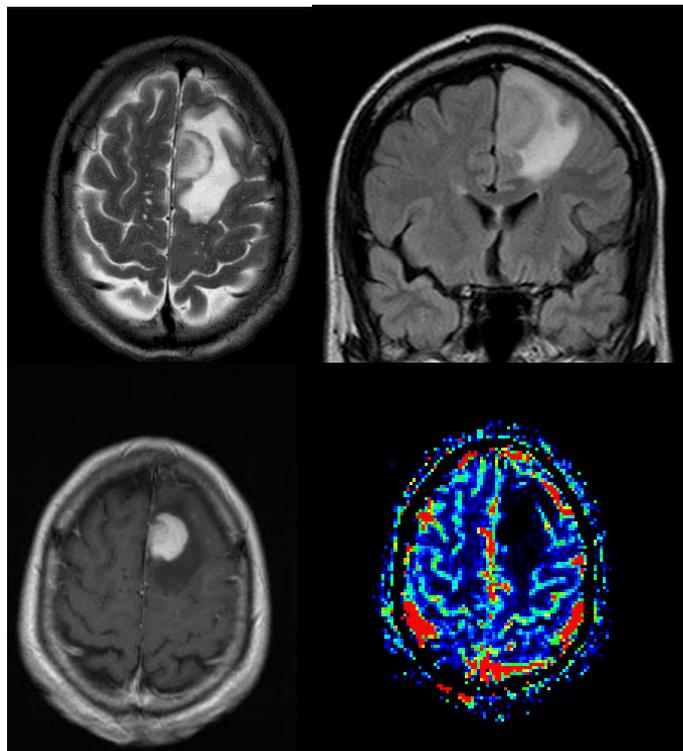
CEREBRAL METABOLITES



Colina (Cho):
INFIAMMAZIONE,
TURN OVER CELLULARE,
AUMENTO CELLULARITA'

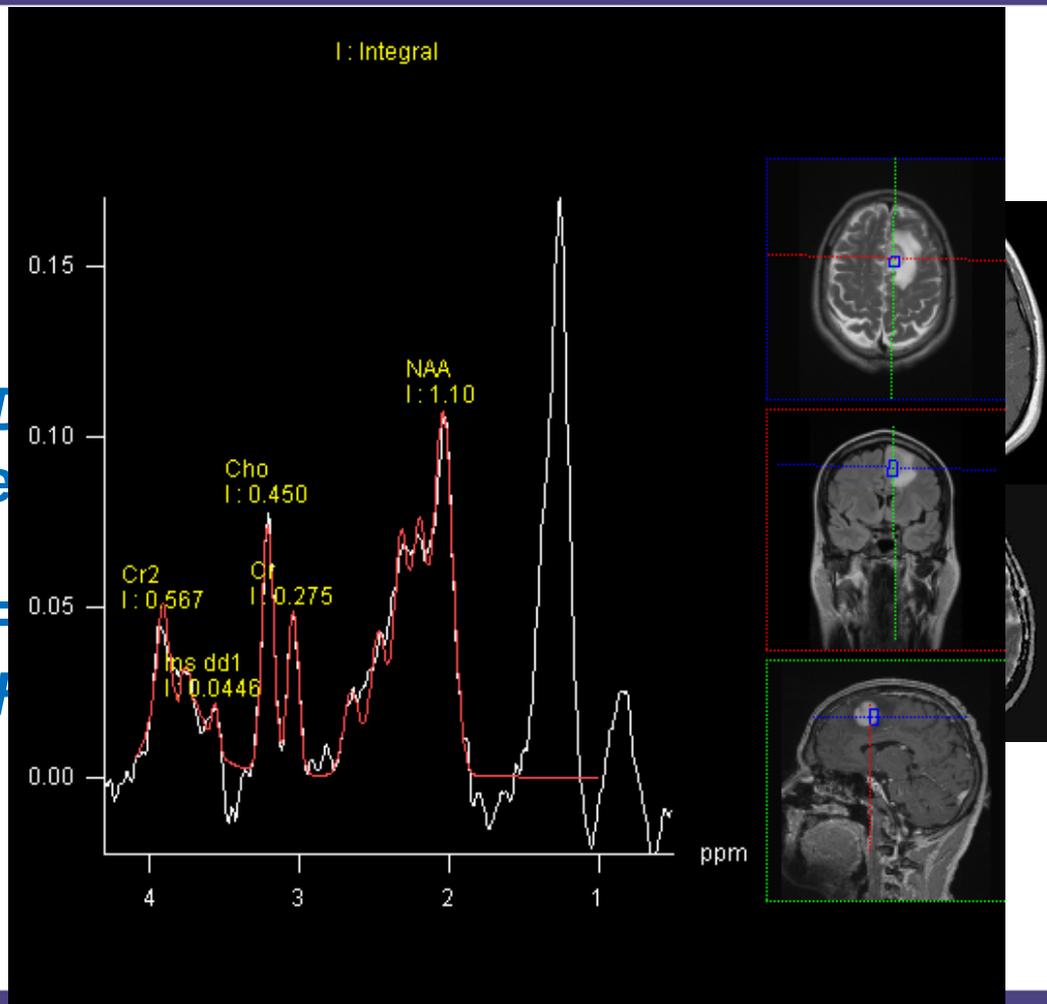
Lattato e lipidi:
NECROSI

IL RUOLO



STUD
TC e

T2- F
PERM



Role of Positron Emission Tomography in Primary Central Nervous System Lymphoma. Rozenblum L et al. Cancers 2022, 14, 4071

Table 1. MRI and PET characteristics of PCNSL and its main differential diagnoses [16,49–53].

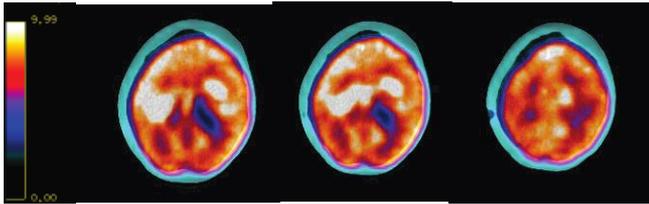
		MRI							PET		
		T1	T1+Gd	T2W/FLAIR	DWI	SWI	ADC	Spectroscopy	rCBV	¹⁸ F-FDG	¹¹ C-MET
Biophysical Features		Morphological Features	BBB Disruption	Vasogenic Edema	Cellular Density	Detection of Hemosiderin, Ferritin and Calcium	Cellular Restriction	Detection of Brain Metabolites	Microvascular Blood Volume	Glucidic metabolism	Amino-Acid Analog
IC patients	PCNSL IC	Iso or hypointense Uni or multifocal Profound or periventricular	Homogeneously enhancing parenchymal mass	Tumor is in hyposignal compared to the hypersignal of the adjacent edema FLAIR	Hyperintense	Rare microhemorrhage and calcification	Very low (lower than GBM)	Cho/Cr ↗ Lipid ↗ NAA ↘ (less marked than in glioblastoma)	Low Typical perfusion curve returning above the baseline	High uptake	High uptake
	Glioblastoma	Hypo to isointense Central hemispheric white matter	Heterogeneous enhancement with central necrosis	Hyperintense surrounded by vasogenic edema	Hyperintense in the solid portion	Frequent small hemorrhages	Low	Cho/Cr ↗ Lactate ↗ Lipids ↗ NAA ↘	High	High uptake (but less pronounced than in PSCNSL)	High uptake
	PCNCL ID	Iso or hypointense or Multifocal lesions Basal ganglia and corpus callosum	Nodular, or ringlike patterns	Hypointense to slightly hyperintense Small amount of edema and mass effect	Variable	Spontaneous hemorrhage more frequent than for PCNSL IC	Usually rADC <1.6 but overlapping ratio with toxoplasma lesions	Choline ↗ NAA ↘	Low	High uptake	High uptake
IS patients	Toxoplasmosis	Iso to hypointense Multifocal Basal ganglia, corticomedullary junction of the cerebral hemispheres	Ringlike or nodular enhancement patterns	Low hypointense to hyperintense Large edema and mass effect	Variable	Occasional hemorrhages	Usually rADC >1.6 but overlapping ratio with PCNSL	Choline mild ↗ NAA ↘ Lactate ↗ Lipids ↗	Low	Hypometabolic	Low to high uptake
	Progressive Multifocal Leukoencephalopathy	Hypointense Multifocal and asymmetric involvement Subcortical white matter and centrum semi ovale	Non enhancing or, rarely, mildly enhancing.	Hyperintense Multiple small punctate lesions outside the main PML lesions	Central core with low signal surrounded by a rim of high signal intensity	Typical leukocortical band/rim	Variable/Low ADC reflects active lesions	Choline ↗ NAA ↘ Lactate ↗ Lipids ↗	Low	Low uptake	Low to high uptake

Gd: gadolinium, FLAIR: Fluid-attenuated inversion recovery, DWI: diffusion-weighted images, SWI: susceptibility-weighted images, ADC: apparent diffusion coefficient, rCBV: relative cerebral blood volume, For spectroscopy: choline (Cho): marker of cell membrane synthesis. lactate: anaerobic glycolysis. N-acetylaspartate (NAA): neuronal viability. Creatinine (Cr): cell density. Lipids: cell necrosis. PML: progressive multifocal leukoencephalopathy.

PET/CT

18F-FDG PET in DD of PCNSL

- Mean standardized uptake value (SUVmax) : 22.6
- Mean tumor to contralateral cortex activity (T/N ratio) :2.79
- Differentiation from other malignant brain tumours
 - accuracy of 94.7 % with T/N ratio with a cut-off point of 2.0
 - corticosteroids before PET scan decrease T/N ratio



Yamaguchi et. al. Ann Nucl Med 2014

PCNSL è solitamente omogeneo in contrasto con il disomogeneo assorbimento di GBM e metastasi.

SUVmax (cutoff di 15) parametro più importante per distinguere linfomi per la differenziazione di PCNSL vs. GBM e metastasi

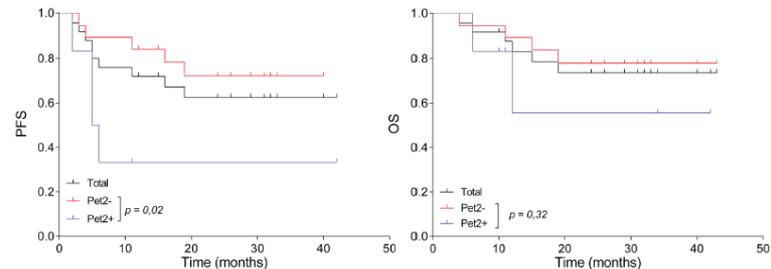
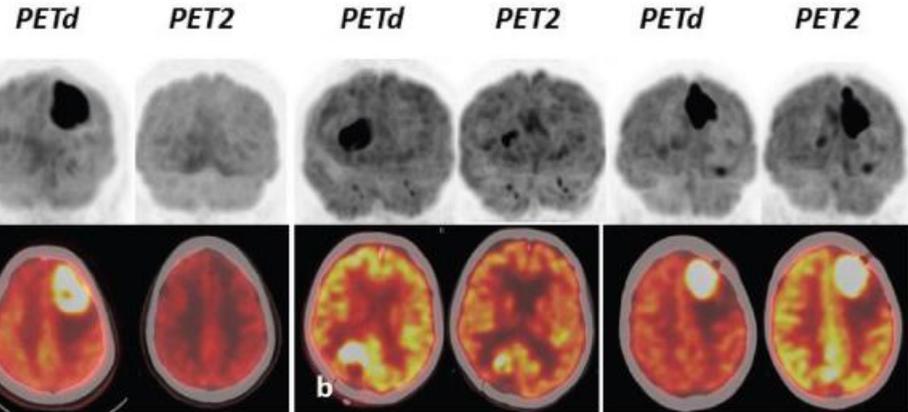
www.oncotarget.com

Oncotarget, 2018, Vol. 9, (No. 24), pp: 16822-16831

Research Paper

Prognostic value of early 18F-FDG PET scanning evaluation in immunocompetent primary CNS lymphoma patients

Rudy Birsen^{1,2}, Estelle Blanc³, Lise Willems^{1,2}, Barbara Burrone^{1,4}, Marielle Legoff^{1,2},



1056

Neuro-Oncology

23(7), 1056–1071, 2021 | doi:10.1093/neuonc/noab020 | Advance Access date 9 February 2021

Consensus recommendations for MRI and PET imaging of primary central nervous system lymphoma: guideline statement from the International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG)

Ramon F. Barajas Jr,^{†o} Letterio S. Politi,^o Nicoletta Anzalone,^o Heiko Schöder,^o Christopher P. Fox, Jerrold L. Boxerman, Timothy J. Kaufmann, C. Chad Quarles, Benjamin M. Ellingson,^o Dorothee Auer, Ovidiu C. Andronesi, Andres J. M. Ferreri, Maciej M. Mrugala, Christian Grommes, Edward A. Neuwelt, Prakash Ambady, James L. Rubenstein, Gerald Illerhaus, Motoo Nagane,^o Tracy T. Batchelor, and Leland S. Hu[†]

Original Article [Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2017;36\(5\):298–303](#)

Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in primary brain lymphoma[☆]

Á. de-Bonilla-Damiá^{a,*}, R. Fernández-López^a, F.J. Capote-Huelva^b, F. de la Cruz-Vicente^c, J.J. Egea-Guerrero^d, I. Borrego-Dorado^a

Conclusions: MRI appears to be the method of choice for detecting brain disease in patients with primary brain lymphoma, whereas ¹⁸F-FDG PET/CT seems to play a relevant role in the assessment of extra-cerebral disease.



ISTOTIPI

- DLBCL: include localizzazioni primitive ad encefalo (sostanza bianca periventricolare) midollo spinale, leptomeningi e vitreoretina.
Non include localizzazioni alla dura, annessi oculari, localizzazioni secondarie e la forma intravascolare
- Linfoma linfoplasmocitico, Linfoma follicolare (G1), Linfoma Linfocitico
- Linfoma marginale a localizzazione durale
- Peripheral T cell Lymphoma NOS and Anaplastic Large Cell (ALCL)
- DLBCL with chronic inflammation
- Fibrin-associated DLBCL
- CNS-PTLD

Il ruolo dei biomarkers

• Su CSF livelli di CXCL13 > 116 pg/ml e di IL10 > 23 pg/ml: se valutati entrambi hanno specificità 99%. Ma livelli elevati possono essere riscontrati anche in corso di ripetizioni cerebrali da neoplasia mammaria, patologie neuroinfiammatorie e infettive.

Livelli di «soluble transmembrane activator and CAML interactor» (sTACI) > 68.4 pg/ml e di «soluble B-cell maturation antigen» (sBCMA) > 460 pg/ml hanno sensibilità e specificità pari a 88%/88% e 73%/72% rispettivamente.

• Livelli di «proliferation-inducing ligand» (APRIL) > 6,59 pg/ml ha sensibilità e specificità pari a 62% e 94%.

• Presenza di mutazione di MYD88 ed associazione di elevati livelli di IL10 hanno sensibilità e specificità pari a 94% e 98%.

DLBCL: citochine e sviluppo della malattia

- IL4 è espresso dalle cellule tumorali, è un fattore di crescita e favorisce la sopravvivenza, induce l'espressione di XBP-1 che protegge la cellula tumorale in condizioni di stress ipossico e deprivazione di glucosio, è un attivatore di STAT6.
- CCL19 contrasta l'azione del CXCL12 endoteliale a livello cerebrale, inducendo l'espressione di CCR7 e comportando la permanenza di cellule linfomatose a livello cerebrale.

DLBCL: aspetti istopatologici

- proliferazione di elementi medio grandi, pleomorfi, con nuclei vescicolari e prominenti nucleoli (centroblasti/immunoblasti), presentano **disposizione perivascolare** (angiocentrismo), spesso aree di **necrosi**, manca la proliferazione microvascolare (più frequente nei gliomi).
- Il background di astrogliosi e di cellule infiammatorie (linfociti T, istiociti schiumosi) può mascherare gli elementi linfomatosi.
- L'elemento neoplastico deriva da una cellula B matura che in seguito al contatto con Ag è entrata in un processo di maturazione di T cell dependent a livello del microambiente del centro germinativo di organi linfoidi secondari.

DLBCL: immunoistochimica e citogenetica

- Positività per CD19, CD20, PAX5, CD79a, Ki67 > 80-90%
- BCL6+, MUM1/IRF4+
- **Negativo CD10**
- Espressione di PDL1/PDL2 (background vs. tumor cells)
- COO: ABC (67-96%) vs. GCB
- IGH e BCL6 riarrangiati in FISH rispettivamente nel 13% e 17-26% dei casi
- cMYC+/BCL2+: 70-90%
- Riarrangiamento di cMYC: 3-8%
- Incerto il significato di DE e DH/TH

DLBCL: la genetica

- Delezione di CDKN2A e/o FHIT più spesso che nei DLBCL, amplificazione di NFKBIZ, sovraespressione di BCL2
- Delezione di 6p21 (HLA B e C), 6q21 (TNFAIP3, PTPRK e PRDMI), gain di 12 q (STAT6, MDM2, CDK4 e 9p24 (JAK2, PD-L1 e PD-L2))

DLBCL: il ruolo del BCR

- L'attivazione aberrante e costitutiva di NFκB è l'elemento caratteristico dei PCNSL
- È mediata da gain 18q21 che comporta una mutazione attivante di CARD11 (43% di PCNSL)
- La deregolazione della via di TLR è comunemente secondaria a mutazione di MYD88 (50% dei casi di PCNSL) in posizione L265P
- comporta la formazione di un complesso IRAK1/IRAK4 e, a valle, la secrezione di IL6/IL10/IFNβ, l'attivazione di NFκB e di JAK/STAT3.
- IL10 svolge anche un ruolo principale nel sopprimere la reazione immune promuovendone la sopravvivenza.
- Mutazione di CD79b (ITAM) 40% dei casi di PCNSL: favorisce la stimolazione cronica di BCR

Intravascular Large B-cell lymphoma

- **Variante classica:** sintomi B, interessamento extranodale (polmone, gh. Endocrine), possibile localizzazione isolata a CNS (ruolo della stadiazione)
- **Variante localizzata a cute** (prevalente nel genere femminile andamento più indolente)
- **Variante associata a sdr. Emofagocitica**
 - Decorso rapidamente progressivo caratterizzato da decadimento cognitivo
 - Localizzato alla sostanza bianca periventricolare
 - Coinvolgimento vascolare, cellule CD45+, CD20+, PAX5+, CD79a+, **MUM1+**, CD29-, **talvolta CD5+ e CD10+**, **MYD88/CD79b mutati**
- **Prognosi sfavorevole**

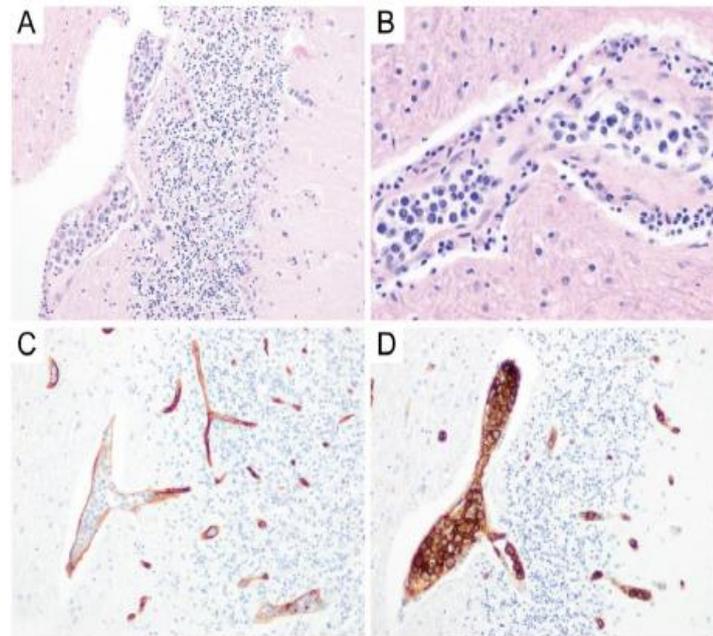


Figure 6. Intravascular large B-cell lymphoma. Intravascular large B-cell lymphoma demonstrates a proliferation of tumor cells confined to the lumina of blood vessels (A, original magnification $\times 200$). Tumor cells have large round nuclei with prominent nucleoli and scant cytoplasm (B, original magnification $\times 400$). Immunohistochemically, the endothelial cells of blood vessels can be highlighted using antibodies against CD34 (C, original magnification $\times 200$). The neoplastic lymphocytes within vessels express CD20, confirming B-cell lineage (D, original magnification $\times 200$).

Low grade Lymphoma

- Include: Linfoma linfoplasmocitico, Linfoma follicolare G1, Linfoma Linfocitico.
- Interessa: emisferi cerebrali (93%), leptomeningi 10%, raro lesione midollare.
- Lesione singola 65%:
- RMN: iperintensità in T2 pesate, contrast enhancement non omogeneo quando presente, assenti localizzazioni periventricolari.
- Diagnosi più complessa, necessita di un più ampio pannello di ICH
- Spesso infiltrati perivascolari

Linfoma Linfoplasmocitico

- Linfoma linfoplasmocitico: **MYD88+**, **mutazione inattivante di TNFAIP3/A20 (NFkB pathway)**: induce risposte inappropriate e prolungate di NF-kB. L'attività è a valle dell'attivazione di BCR, per cui pazienti con tale mutazione **non rispondono a BTK**.

Linfoma della zona marginale a localizzazione durale

- Linfoma marginale a localizzazione durale
- Prevalente nel genere femminile
- Rare le localizzazioni extraassiali e intradurali senza estensione diretta al parenchima cerebrale
- Fenotipo: Bcl2+, CD43+, Ki67 <5-10%
- Trisomia 3
- Talvolta IgG4+ in assenza di IgG4 related disorder.
- Mutazione attivante di NOTCH2 e TBL1XR1 (alterata differenziazione plasmacellulare, rientro nella reazione del CG)
- episodi critici, cefalea, deficit sensitivi e/o motori. Decorso indolente, approccio chirurgico. In alternativa RDT.

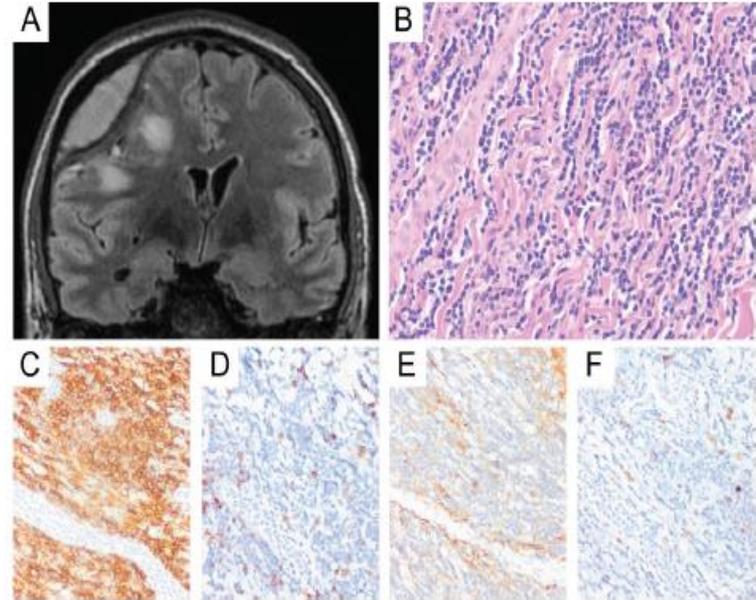


Figure 7. MALT lymphoma of the dura. This lymphoma typically presents as an enhancing dural-based mass (so-called “dural tail”), often mistaken for meningioma (A, coronal section, magnetic resonance imaging FLAIR sequence). The tumor cells are small-to-medium-sized with irregular nuclei and abundant cytoplasm and are embedded within a background of fibrous dura (B, original magnification $\times 400$). The tumor cells are often positive for CD20 (C) and negative for CD5 (D), CD10 (E), and CD23 (F) (B–F, original magnification $\times 200$).

Primary central nervous system lymphomas associated with chronic inflammation: CI-DLBCL

- Secondo l'OMS classificazione, CI-DLBCL è un linfoma che si verifica in il contesto di infiammazione cronica di lunga data, con immunofenotipo non-GCB EBV correlato
- Localizzato in cavità chiuse: piotorace linfoma (PAL) e anamnesi di pneumotorace artificiale
- infiammazione cronica non autoimmune.
- Circa la metà dei pazienti con PAL ha un grande massa che coinvolge la pleura e la parete toracica.
- Prognosi infausta
- Correlazione con citochine infiammatorie e danno genetico indotto da radicali.

Primary central nervous system lymphomas associated with chronic inflammation: Fibrin-associated-DLBCL

- Lesione non formante massa e non sintomatica, di riscontro occasionale in corso di campionamenti chirurgici per motivi diversi, Si tratta di singole piccole lesioni costituite da elementi di grandi dimensioni nell'ambito di una raccolta di fibrina. DLBCL-CI e F-DLBCL condividono lo stesso immunofenotipo, ma nel II caso senza lesione che forma massa nella maggior parte dei casi.
- La patogenesi di F-DLBCL non è nota. F-DLBCL è EBV+.
- F-DLBCL è stato documentato in concomitanza del riscontro di patologia cistica splenica o renale, pseudocisti in teratomi ovarici, idroceli, mixomi cardiaci, protesi cardiache, trombi di fibrina a livello cardiaco e impianti vascolari.
- Andamento indolente con il potenziale di cura mediante la sola resezione

Primary central nervous system lymphomas associated with chronic inflammation: Fibrin-associated-DLBCL

A livello cerebrale la cisti epidermoide (le sostanze di natura cheratinica prodotte per desquamazione costituiscono uno stimolo infiammatorio) e l'ematoma subdurale cronico (sbilanciamento tra fibrinolisi e coagulazione in corso di meccanismi di angiogenesi di tipo infiammatorio da parte di capillari immaturi.

Talvolta TP53 mutati, cMYC amplificato, cariotipo complesso.

Primary central nervous system lymphomas associated with chronic inflammation

Table 1 Clinical summary of cases

Cases	Age/gender	Period to onset	Location of the tumor	The coexistence of PCNSLs and cranial inflammatory mass lesion	Chemotherapy/ radiotherapy	Outcome of the patient
Case 1	57/F	More than 2 years	The posterior and lt. middle cranial fossa	DLBCL, EBV positive and epidermoid cyst	None	ANED 4 years
Case 2	66/F	20 years	The posterior fossa	DLBCL, EBV positive and epidermoid cyst	Radiotherapy: 46 Gy	DOD 3 months
Case 3	77/M	20 years	Rt. frontal–temporal subdural space	DLBCL, EBV positive and CSH	None	ANED 2 years
Case 4	96/M	7 months	Lt. frontal lobe and subdural space	DLBCL, EBV positive and CSH	2 courses of intrathecal injection of MTX and CYT	DOD 3 months

ANED alive with no evidence of disease, *DOD* died of disease, *MTX* methotrexate, *CYT* cytarabine, *CSH* chronic subdural hematoma

Primary central nervous system post-transplant lymphomas

- 5-30% dei PTLD
- Prognosi più sfavorevole
- EBV+
- Sintomi aspecifici (cefalea, deficit focali, lacune mnesiche)
- DLBCL non GCB, raramente fenotipo T

Table 1 MR imaging features CNS PTLD vs AIDS CNS Lymphoma and PCNS lymphoma

	CNS PTLD	AIDS CNS Lymphoma	PCNS lymphoma
Clinical	Status post-transplant of solid organ, stem cell, or bone marrow	HIV positive patient	Elderly patient, Wiskott-Aldrich syndrome, ataxia-telangiectasia, severe-combined or common-variable immunodeficiency, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus
Lesion number	Multifocal more common than unifocal	Multifocal	Unifocal more common than multifocal
Lesion location	Lobar predominantly, numerous basal ganglia and thalamic lesions, less commonly abuts CSF surface	Basal ganglia and corpus callosum	Periventricular, abutting CSF surface
Enhancement pattern	Ring	Ring	Solid
Enhancement	Heterogeneous	Heterogeneous	Homogeneous
Margin of enhancement	Irregular/ill-defined	Irregular	Well-defined
ADC	Elevated compared to lymphoma, will still have focal areas of restricted diffusion	Slightly elevated compared to normal white matter but lower than in toxoplasmosis	Lower and more homogeneous
Perfusion	Limited data, likely overall low (Fig. 2)	Not reported	Low to mildly elevated, leakage pattern very suggestive
Spectroscopy	Increased choline, lipid and lactate Decreased NAA	Increased choline Decreased NAA, Cr	Increased choline, lipid and lactate Decreased NAA, Cr
Intratumoral susceptibility signal	Peripheral pattern of punctate hypointensities, tendency to bleed	Not reported, there is a tendency to bleed more than PCNS lymphoma	Minimal signal changes

Primary central nervous peripheral T-cell lymphomas

- Più frequenti est asiatico: 7,4%-8,5% vs. 3,5%
- Età media 60 aa.
- Genere maschile
- Più frequenti i sintomi sistemici**
- Minore incidenza di interessamento oculare**
- Lesioni multiple 29-56%.**
- Encefalo 93% (emisferi, gangli della base, corpo calloso, tronco encefalico, cervelletto), midollo spinale 4 %, meningi 2%.
- Cefalea, afasia, paralisi faciale, disestesie facciali, atassia, ipostenia AAll, lacune mnesiche nel breve termine.

Primary central nervous peripheral T-cell lymphomas

- PTCL NOS 83%
- Il caratteristico infiltrato T predominante può essere riscontrato anche in situazioni non neoplastiche: → TCR rearrangement
- Caratteristico l'infiltrato di tipo angiocentrico
- Fenotipo citotossico: positività per CD8, TIA1, granzyme B, perforina, CD30 variabile, Ki67 circa 50%, perdita di CD2, CD5 e di CD7, recettore α/β .

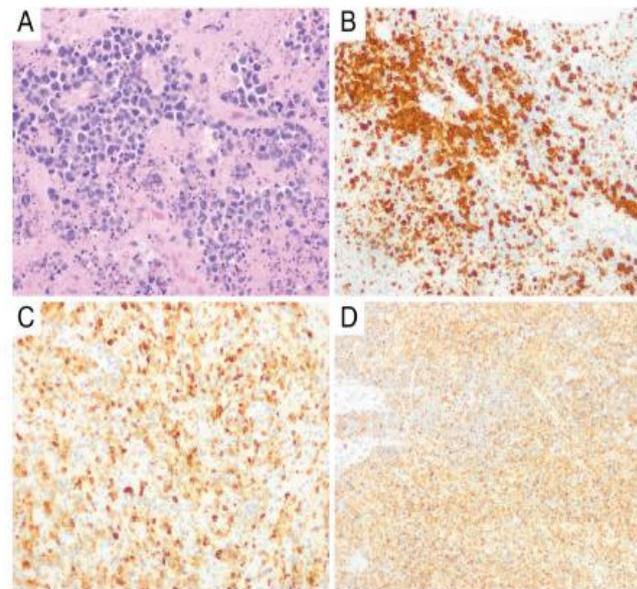


Figure 8. Primary CNS peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL, NOS). This example shows enlarged lymphoid cells with convoluted nuclei with scant to moderate cytoplasm embedded within swaths of associated necrosis (A, original magnification $\times 400$). Tumor cells were immunoreactive for CD3 (B) along with other cytotoxic T-cell markers such as CD8 (C) and TIA1 (D) (B,C, original magnification $\times 200$). They were negative for NK-cell markers and EBV ISH, arguing against an NK/T-cell lymphoma. These tumor cells also showed no expression of B-cell markers, arguing against a B-cell neoplasm. This example had T-cell receptor (TCR) beta and gamma gene rearrangements. The majority of the neoplastic cells showed weak cytoplasmic CD30 immunostaining, arguing against ALCL.

Primary central nervous Anaplastic large T-cell lymphomas

- Pazienti di età 18-20
- Genere maschile
- Sintomi: Cefalea, epilessia, iperemesi, deficit motori, febbre, stato confusionale, atassia, deficit visivi o sensitivi
- Lesione singola 75%
- Interessamento sovratentoriale, più raramente leptomeningeo
- CD30+
- Frequente riarrangiamento di ALK
- 34 casi pubblicati

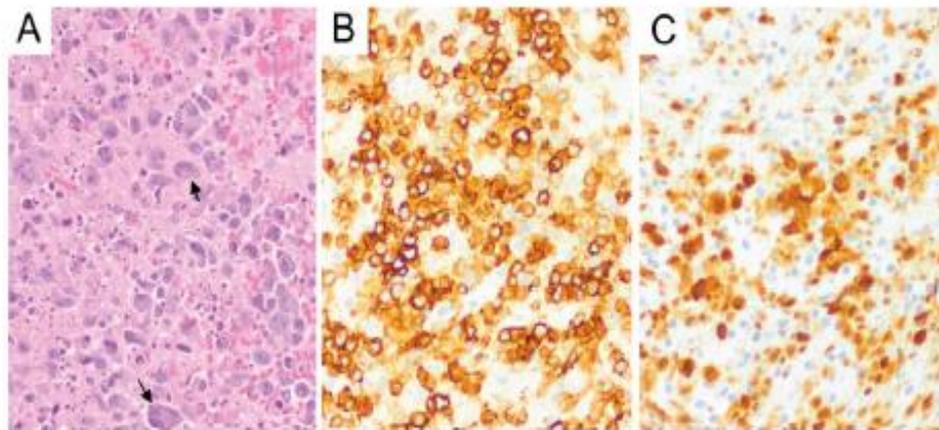


Figure 9. Anaplastic large cell lymphoma. Anaplastic large cell lymphoma is composed of large lymphocytes with frequent "hallmark" cells (arrows), which appear as multinucleated giant cells and Reed-Sternberg-like cells (A, original magnification $\times 400$). This tumor is immunoreactive for CD30 (B), showing membranous and Golgi/perinuclear dot-like staining patterns, and can further be stratified by ALK status (C) (B,C, original magnification $\times 400$).

Primary central nervous Anaplastic large T-cell lymphomas

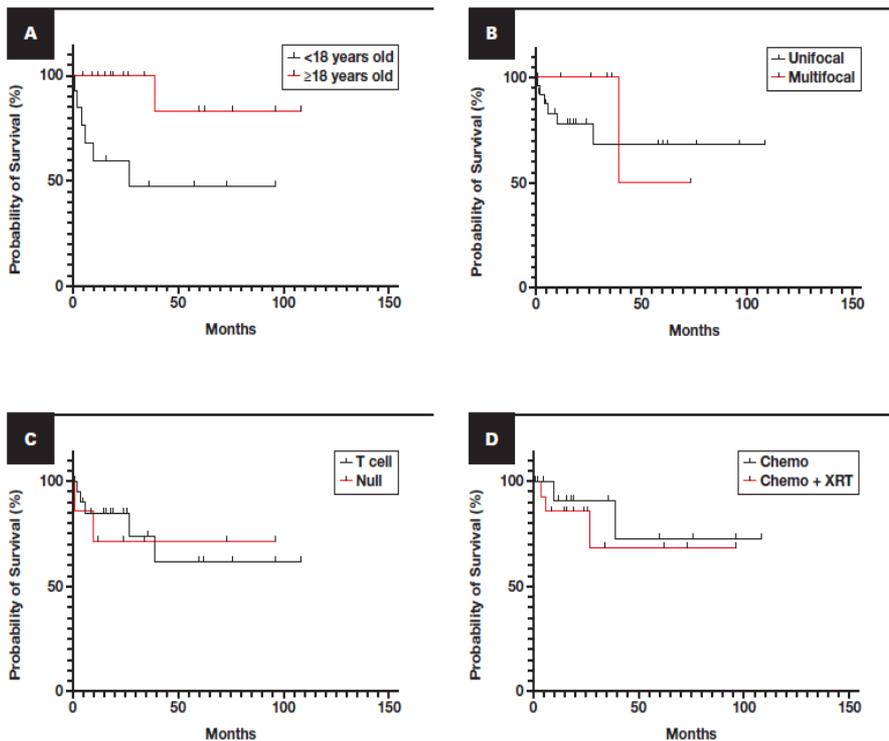


FIGURE 2 Survival analysis of primary central nervous system anaplastic large cell lymphoma, anaplastic lymphoma kinase positive. Kaplan-Meier analysis to assess overall survival based on age ($P = .0048$) (A), tumor focality ($P = .5298$) (B), immunophenotype ($P = .8556$) (C), and treatment ($P = .5944$) (D). Log-rank test for significance.

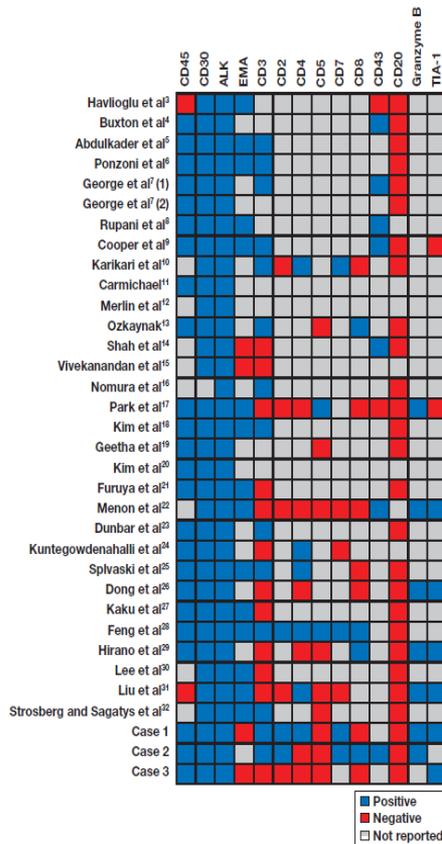


FIGURE 3 Immunohistochemical profile of primary central nervous system anaplastic large cell lymphoma, anaplastic lymphoma kinase positive. The immunohistochemical staining profile for prior reported cases and the current cases is summarized.

conclusioni

- L'invasività della diagnostica potrebbe avere dei margini di miglioramento nell'ambito di un team dedicato (Neurologo, Neurochirurgo, Ematologo?)
- I tempi sono maturi per una diagnostica citofluorimetrica su liquor in particolare per le sedi non biopsiabili?
- Che ruolo possono avere i biomarkers?
- Come declinare i target biologici di terapia nella localizzazione al SNC?