

LINFOMAS PRIMÁRIOS DO CÉREBRO NÃO LIGADOS À IMUNODEFICIÊNCIA

HERLANDER MARQUES, EDGAR FERREIRA, ANGELO OLIVEIRA, GRAÇA PROENÇA, MARGARIDA MARQUES, PEDRO TEIXEIRA, ÉLIO VIEIRA, FERNANDO VISEU

Clinica Oncológica V. Instituto Português de Oncologia. Porto.

RESUMO

O linfoma primário do cérebro (LPC) é uma doença rara e pouco conhecida, sendo o seu estudo feito com base em publicações de casos clínicos e de pequenas séries. Os autores fizeram uma revisão dos casos de LPC não ligados à imunodeficiência, registados no IPO do Porto desde 1975: Foram encontrados 5 doentes, todos do sexo masculino, com linfoma localizado no cérebro, de histologia agressiva, em estadios IE, detectados por TAC, RMN ou cintigrafia cerebral e cujo material para diagnóstico histológico foi obtido por biópsia estereotáxica (3 casos) ou craneotomia (2 casos). Três doentes encontram-se em remissão completa (há 25, 5 e 1 anos) e dois faleceram 12 e 17 meses após o diagnóstico. Os autores discutem os seus achados e fazem uma revisão da literatura.

SUMMARY

Extra-nodal Lymphoma, Primary Central Nervous System Lymphoma

Primary brain lymphoma (PBL) is a rare disease, the study of which is based on small series and case reports. The AA review new cases of PBL not associated to immunodeficiency at the Portuguese Institute of Oncology of Porto since 1978. Five male patients were found with lymphoma primarily located in the brain, with aggressive histology, IE staging, detected by CAT, NMR or brain cintigraphy and with histologic material collected by stereotaxic biopsy (3 cases) or by craneotomy (2 cases). Three patients were in complet remission (25,5 and 1 year) and 2 were dead with a survival of 12 and 17 months. The cases and literature are discussed.

INTRODUÇÃO

O linfoma primário do cérebro (LPC) é um linfoma não-Hodgkin (LNH) extra-ganglionar primariamente localizado no cérebro e no cerebelo, de incidência crescente devido à sua associação às imunodeficiências (transplantação de órgãos e, sobretudo, SIDA), histologicamente de grau intermédio e alto grau de malignidade, atinge sobretudo os indivíduos entre a 5ª e a 7ª década de vida, apresenta-se clinicamente como um tumor cerebral, detectado pela TAC e RMN e diagnosticado, actualmente, quase sempre pela biópsia estereotáxica. Habitualmente considerado pejorativo a curto prazo, o prognóstico tem vindo a melhorar com o recurso a técnicas que possibilitam de diagnóstico mais precoce e a formas terapêuticas mais modernas, nomeadamente a radioterapia de todo o cérebro e a regimes de poliquimioterapia mais agressivos. São revistos os novos conceitos referentes a este tipo de tumor e revistos cinco doentes com LNH primário do cérebro registados no

nosso Serviço, que apresentam a particularidade notável de não estarem ligados a alterações imunológicas.

DOENTES E MÉTODOS

Os autores fazem o estudo retrospectivo e descritivo dos cinco casos de Linfoma Primário do Cérebro (LPC) inscritos no IPO do Porto desde 1975, nenhum deles ligados à imunodeficiência. São referidos os aspectos clínicos, imagiológicos, anatomopatológicos, do tratamento e da evolução clínica.

É feita, a propósito, uma revisão da literatura e discutido um protocolo de tratamento.

RESULTADOS

Resumimos as características dos doentes no *Quadro 1*. Todos os doentes são do sexo masculino, com a idade média de 43 anos, variando dos 20 aos 55.

Quadro 1

id	1ª queixa	Outros sinais	Meio aux.	Local	Diag	Hist	Imn*	RT	QT	Evol
20	diplopia	sindr. HT craneana	cintilgrf cerebral	front esq pariet esq	biópsia estereot	Histiocitico (Rap.)	—	60 Gy	—	RC - 25 anos
55	cefaleias	apraxia hempr-e	TAC	fronto-temp esq	craneotm p/ biópsia	Imunoblástico.	—	30 Gy 10 Gy	Mtx-It	RC - 5 anos
55	amnésia	paraparas	TAC	fronto-parietal	ressecção tumoral	Grandes Células alto G	N	50 Gy	Mtx-It	Falec. - 17
41	diplopia	diminui sensibíl-ms	RMN	mesen-céfalo	biópsia estereotá	Grand células G int.	N	60 Gy	Mtx-It Mtx-AD Ara-C	Falec. 12 m
41	hemi-paresia	—	RMN	parietal esq.	biópsia estereotá	Grand células B	N	50 Gy	Mtx-AD Ciclof. + Adr.	Em evolução-10m

Todos os doentes são do sexo masculino; Todos os linfomas se encontravam no estadio IE; * Estudo laboratorial da imunidade

As queixas iniciais dos doentes resultaram possivelmente da existência de uma massa expansiva intracraniana. Surgiu diplopia em 2 doentes, e cada um dos restantes apresentou-se respectivamente com cefaleia, amnésia e hemiparesia direita. As queixas mais tardias foram cefaleias, hemiparesia, apraxia, défices motores e sensitivos dos membros superiores ou inferiores e estrabismo.

Nenhum doente apresentava sintomas gerais anormais.

Nenhum doente apresentava na anamnese alterações que levantasse a suspeita de alterações da imunidade.

Os meios auxiliares que se mostraram úteis para o diagnóstico, ao definirem uma massa cerebral (e que levantaram a suspeita de LPC) foram em dois casos a RMN, nos outros dois a TAC e, no caso mais antigo, a cintilografia cerebral.

O diagnóstico histológico foi conseguido por biópsia estereotáxica em três casos e por craniotomia em dois. Não podemos deixar de frisar que nenhuma destas intervenções para diagnóstico foram feitas em Portugal (3 em França, 1 na Alemanha e 1 em Inglaterra), pelo que não foi possível rever as lâminas pelos anatomopatologistas da nossa Instituição. A classificação histológica, proveniente dos diferentes Centros foi de *Linfoma não Hodgkin (LNH) histiocítico*, *LNH imunoblástico*, *LNH de alto grau de células B* e nos dois restantes doentes o LNH foi designado de *grandes células de grau intermediário (Working Formulation)*.

Os tumores foram localizados na região frontal esquerda e parietal esquerda (dois focos no mesmo doente), fronto-temporal esquerda, fronto-parietal, mesencéfalo e parietal esquerda.

Os doentes foram sujeitos a exames de estadiamento, que não detectaram doença extra-craneana em qualquer caso, pelo que foram todos classificados no estadio IE.

Em 3 doentes foi feito estudo laboratorial da imunidade humoral, com doseamento das imunoglobulinas, e da imunidade celular com contagem dos leucócitos e das subpopulações linfocitárias no sangue periférico, que se

revelaram normais. A serologia para despiste de infecção por HIV, feita nestes três doentes também foi negativa.

O tratamento incluiu em todos os doentes a radioterapia (RT) cerebral e, em 4 doentes, também a QT intratecal (IT).

O primeiro doente foi tratado apenas com RT cerebral com 6000 rads sobre a área tumoral e encontra-se em remissão completa (RC) há 25 anos.

O segundo doente recebeu RT com 3000 rads a todo o crânio com reforço de 1000 rads na área do tumor, MTX-IT (6 aplicações) e está em RC há 5 anos.

O terceiro doente fez craniotomia com ressecção tumoral incompleta, seguido de RT com 5000 rads e MTX-IT (7 aplicações), mas recidivou 13 meses após a cirurgia. A recidiva foi tratada com MTX-AD (3 g/m²) e dexametasona durante 2 ciclos, mas a doença progrediu e o doente morreu quatro meses após a recidiva.

O quarto doente foi tratado com RT craneana com 6000 rads sobre o tumor, MTX-IT (6 aplicações) e MTX-altas doses (AD) (1 g/m² d1 e d8), e passadas 3 semanas AraC-AD (3 g/m² x 2 dias), segundo o protocolo de De Angelis. Ao fazer o 2º ciclo de AraC-AD, três semanas após o primeiro, o doente faleceu, não tendo sido realizada autópsia. A sobrevivência foi de 12 meses após os primeiros sintomas.

O quinto doente recebeu RT craneana com 5000 rads e encontra-se em tratamento no Hospital Royal Marsden com poliquimioterapia. Foi utilizado o MTX-AD, a ciclofosfamida e a adriamicina tendo completado 4 ciclos. A doença regrediu com o tratamento e tem 14 meses de evolução. Os TAC de controle mostram estabilidade da lesão (residual) há 9 meses.

DISCUSSÃO

Consideramos Linfoma Primário do Cérebro (LPC) a existência de Linfoma localizado ao SNC após completo

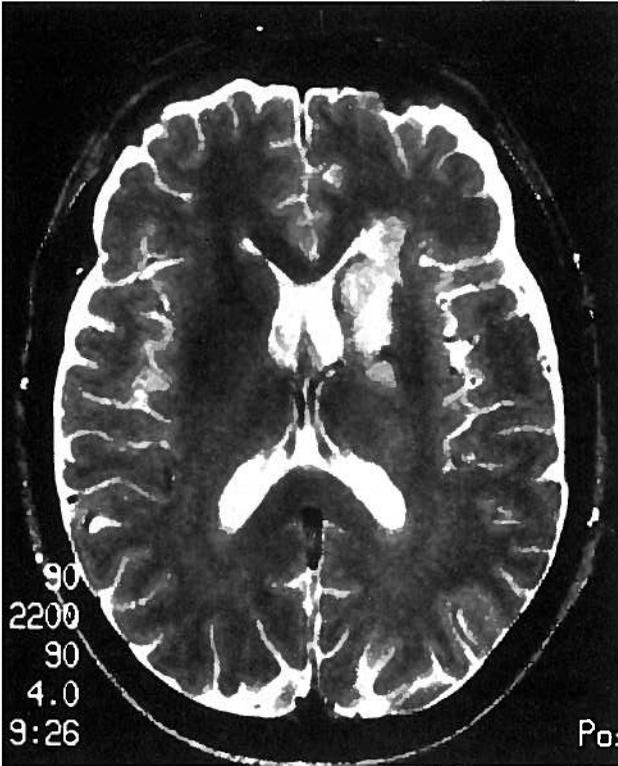


Fig. 1 - RMN do 4º doente, em plano axial, que mostra lesão do hemisfério cerebral esquerdo peri-ventricular anterior, sem desvio da linha média nem significativo efeito de massa.

estadiamento para Linfomas não-Hodgkin (LNH), que neste tipo de linfomas inclui exame ORL e oftalmológico^{1,2}. No presente trabalho só são apresentados LPC não ligados a imunodeficiências.

Descrito pela primeira vez por Bailey em 1929 como um sarcoma³, foi considerado um tumor da microglia⁴, até a sua linhagem linfóide ser formalmente aceite.

Incidência

O LPC é uma doença rara, que constituía, até ao aparecimento da SIDA, somente cerca de, 1% de todas as neoplasias do SNC, 1% de todos os LNH e 2% dos linfomas extraganglionares.

Nos últimos quinze anos a sua incidência aumentou quase três vezes^{1,5}; por um lado porque surgiram técnicas mais fiáveis e rigorosas de visualização (TAC e RMN) e de colheitas das células tumorais do cérebro (biópsia estereotáxica guiada por TAC) e por outro lado, o aparecimento da imunocitoquímica possibilitou um diagnóstico histológico mais rigoroso⁵. Todavia, foi nos doentes com imunodepressão adquirida (póstransplantação de órgão e, sobretudo, SIDA) que se registaram os maiores acréscimos de incidência. Aproximadamente 2% dos doentes com a síndrome da imunodeficiência adquirida desenvolvem LPC.

Numa revisão de várias séries de doentes com LPC realizada por Helle, o autor constatou que o sexo masculino era mais afectado que o feminino (1,5:1) e que o pico de incidência se situava na 5ª 7ª década⁶. Estes dados epidemiológicos são bastante diferentes dos casos

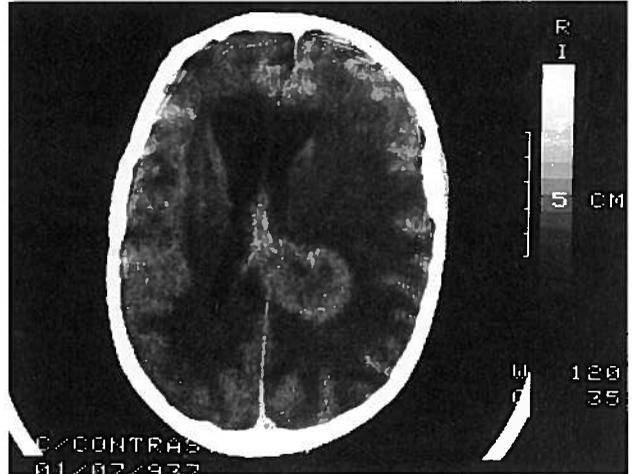


Fig. 2 - TAC com injeção de contraste, na altura da recidiva do 3º doente, que mostra múltiplas massas tumorais localizadas em ambos os hemisférios cerebrais, e periventriculares, com desvio da linha média e acentuado edema bilateral.

associados à SIDA, onde a idade de incidência é menor e o predomínio do sexo masculino maior.

O intervalo entre as primeiras queixas e a primeira consulta médica é de cerca de 1 - 2 meses⁷.

Patologia

Todos os LPC são de morfologia difusa (até à data não se encontraram linfomas foliculares), quase todos de células B (96%) e a grande maioria de grandes células; têm geralmente comportamento agressivo e são de grau intermédio ou de alto grau de malignidade da *Working Formulation*^{6,7}, embora também tenham sido descritos linfomas de baixo grau (linfoplasmocitoide, imunocitoma)^{8,9}. Nos nossos doentes, classificados em diferentes centros europeus, confirmou-se a histologia agressiva destes linfomas.

A doença estava localizada no cérebro, o que está de acordo com as publicações sobre o assunto, onde o cérebro é 3 a 4 vezes mais atingido do que o cerebelo. Tipicamente as lesões estão situadas na profundidade da massa cerebral, na vizinhança das estruturas periventriculares, com tendência para envolver o corpo caloso, a ganglia basal e o tálamo, apresentando os doentes um ou vários tumores intracranianos. Lesões múltiplas estão presentes num 1/4 a 1/2 dos doentes.

Cerca de 60 % dos linfomas ocorrem no espaço supratentorial (hemisférios e periventricular) e 12 % na fossa posterior; na parte sub-tentorial é o cerebelo a localização mais frequente⁶.

A invasão meníngea e a do globo ocular ocorrem em cerca de um quarto dos doentes cada uma³.

Etiologia

Sabe-se agora que o vírus de Epstein-Barr (EBV) está na origem de diversos linfomas. Estudos imunocitoquímicos e de genética molecular vieram sugerir um papel importante do vírus de Epstein-Barr na etiopatogenia dos LPC^{10,11}. O vírus é sobretudo frequente nos doentes imunodeprimidos embora possa existir também nos LPC não ligados à imunodeficiência^{11,12}. Tirelli, utilizando técnicas de reacção em

cadeia da polimerase encontrou evidência do genoma do vírus de EBV em 11 dos 13 doentes (85%) com SIDA e em 7 dos 13 doentes (54 %) imunocompetentes¹³.

Diagnóstico

O quadro clínico é basicamente semelhante ao de outros tumores cerebrais. Nos nossos casos, as cefaleias, a diplopia e as alterações motoras e sensitivas não sugeriram o diagnóstico mas apenas reflectiram, como é habitual, uma lesão expansiva cerebral.

Conhecendo-se as dificuldades de diagnóstico das neoplasias cerebrais e a necessidade de diagnóstico diferencial^{14,15} com as metástases secundárias de carcinoma (pulmão, mama, melanoma, rins), processos infecciosos (micobactéria), parasitários (toxoplasmose, criptococose), etc, a biópsia estereotáxica permitiu o diagnóstico rápido certo e seguro de numerosa patologia cerebral¹⁶.

A massa é facilmente observada pela tomografia axial computadorizada (TAC) e pela ressonância magnética (R.M.) sobretudo utilizando meio de contraste. Nos 5 casos do IPO, em 4 foram aquelas técnicas imagiológicas que detectaram as lesões cerebrais, mas no caso mais antigo, quando ainda não se dispunha delas, foi a cintigrafia cerebral que o permitiu.

Com a TAC e a R.M. obtêm-se excelente delimitação do número e da extensão das massas tumorais no cérebro. Embora dois terços dos doentes numa fase precoce apresentem uma única massa tumoral rapidamente elas aparecem múltiplas podendo coexistir no espaço subaracnoideu, no vítreo e no espaço sub-dural^{5,17}. Frequentemente vêm-se massas rodeando os ventrículos.

A R.M. apresenta anomalias que, por vezes, são suficientemente sugestivas do diagnóstico de LPC¹⁸; é o exame de eleição para o estudo da base do crânio, composto por estruturas de sinal variado na RM. O TAC é suficiente para exame de estruturas mais superficiais.

A utilização da tomografia de emissão de positrões associada ao FDG (fluor-deoxiglucose) permite obter imagens sugestivas de LPC embora também semelhantes aos dos gliomas¹⁹. A angiografia, onde o linfoma é visto como uma massa avascular, está hoje praticamente abandonada.

Actualmente o diagnóstico histológico do tumor é quase sempre realizado por biópsia estereotáxica guiada por TAC, tendo-se praticamente abandonado a craneotomia exploradora. Consegue-se, com aquela técnica, fazer o diagnóstico em 96% dos doentes sem acidentes mortais^{16,20,21}. Apesar disso, 2 dos nossos doentes foram sujeitos a craneotomia para diagnóstico, um deles com ressecção tumoral.

A citologia do LCR raramente é positiva porque quase sempre o tumor tem uma localização profunda. No entanto, numa fase avançada da doença, em que haja atingimento directo das cavidades ventriculares ou das meninges, o LCR torna-se frequentemente positivo para células malignas²²⁻²³.

A anormalidade mais frequente no líquido cérebro-raquidiano (LCR) é a elevada concentração de proteínas. Weller²² estudou o LCR e o soro de 20 doentes com o diagnóstico de doença hematológica do SNC, 5 com LPC e 7 com LNH disseminado. Os factores analisados foram a albumina, IgG, IgM, fibronectina, beta 2-microglobuli-

na (β_2M), interleukina-6, e 2, TNF. As anomalias encontradas não permitiram concluir que houvesse repercussão leptomeningia daquelas neoplasias hematológicas no líquido cérebro raquidiano (LCR). Kranz (24) fez um estudo semelhante chegando as mesmas conclusões.

A β_2M doseada no LCR parece ser um parametro a monitorizar em doentes em controle clínico de possível recidiva²³.

Constam da avaliação da extensão inicial (staging) deste tipo de linfomas, exames especiais, nomeadamente o exame oftalmológico e otorrinolaringológico, a TAC e a RMN cerebrais, com ou sem produto de contraste, a TAC abdominal, a punção lombar para exame do LCR, a serologia do HIV, a determinação da relação dos linfócitos T4/T8 e a biópsia da medula óssea^{25,26,27}.

As metástases à distância ocorrem em 6-8 % dos LPC.

Os linfomas de apresentação cerebral raramente (5-9%) correspondem a extensão de linfoma sistémico^{5,28}.

Tratamento

Actualmente o tratamento do LPC assenta fundamentalmente na radioterapia, realizada a todo o encéfalo com reforço (boost) sobre o tumor.

Até há pouco tempo, a forma mais usual de tratar este tipo de linfoma foi a cirurgia seguida de radioterapia. No entanto, a extirpação do tumor é difícil devido à sua localização na profundidade do cérebro, raramente tem sucesso dada a rapidez da invasão e a multicentricidade do linfoma, não ajuda ao prolongamento da sobrevivência e prejudica a qualidade de vida ao ocasionar sequelas neurológicas a curto e a médio prazo²⁹. Está abandonada como tratamento.

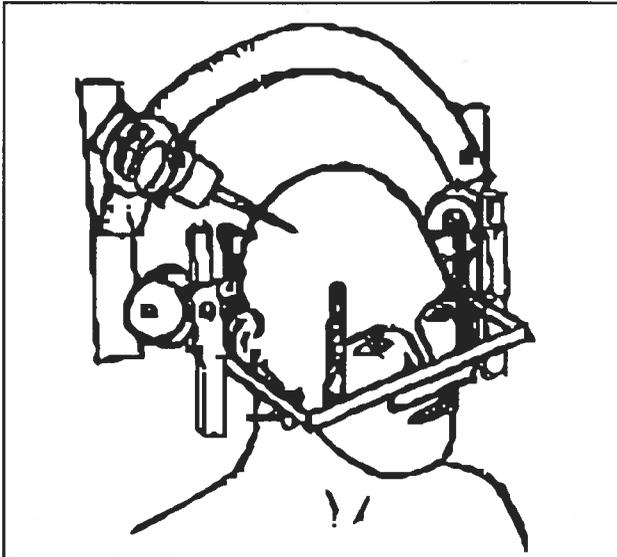
A resposta inicial após a radioterapia (RT) é frequentemente completa (80 -100%) mas a percentagem de recaídas é grande²⁹. As recidivas ocorrem sobretudo no cérebro somente em 9,8 % ocorrem à distância. A recaída ocular pode atingir 23 %^{29,30}. De facto, as estruturas adjacentes ao encéfalo (vítreo, região retro-orbitária) podem estar atingidas, devendo também ser irradiadas em doses curativas. No nosso primeiro doente ter-se-á, aparentemente, conseguido a cura apenas com a RT.

Devido à elevada taxa de recidivas, a associação de quimioterapia (QT) intra-tecal (IT) e sistémica com os citotóxicos de melhor penetração cerebral, conseguiu melhorar o prognóstico e a sobrevida a médio prazo que, actualmente, atinge cerca de 3 anos em recentes ensaios^{7,29,31}. Têm sido propostos tratamentos cada vez mais agressivos de QT-IT com QT sistémica^{21,32}, mas desconhece-se se isso se traduzirá em melhoria da sobrevivência.

Neuwelt³³ propõe um protocolo em que utiliza unicamente QT, em associação com modificadores da barreira hemato-encefálica, com os mesmos resultados e menores sequelas neuropsicológicas do que utilizando a RT craneana^{31,34,35}.

Os citotóxicos que mais facilmente atravessam a barreira hematoencefálica e frequentemente empregues no tratamento dos LPC, são o Metotrexato em alta dose com leucovorin, o Ara-c, a ciclofosfamida e as nitrosureias^{31,33}.

Os LPC são especialmente sensíveis aos corticoides, particularmente a metilprednisona e a dexametasona⁵, que



reduzem o edema cerebral e a massa tumoral. Deve, no entanto, evitar-se a sua utilização antes do diagnóstico posto que, reduzindo a massa tumoral rapidamente, podendo até fazê-la desaparecer, dificultam o diagnóstico³⁶. Os doentes em remissão parcial podem receber doses altas de corticoides³⁷, de forma a manter estáveis os défices neurológicos e até que se verifique progressão da doença.

Têm sido descritos vários protocolos com RT craneana total precedida e seguida de quimioterapia. Um deles, proposto em 1985 por DeAngelis e actualizado em 1992³²: São utilizados Mtx-IT, Mtx-AD e AraC-AD endovenosos e RT a todo o crânio de forma sequencial. Os resultados obtidos com este protocolo foram de 87% de RC e de apenas 34,5% (10/29) de recidivas aos 3,5 anos. A toxicidade global foi aceitável, atingindo 20% dos doentes. Salientamos a toxicidade renal, a mielotoxicidade e a neurotoxicidade tardia (10%). Não se verificou a neurotoxicidade precoce da Ara-C.

As 2 longas sobrevidas obtidas, dos 4 doentes de termos um seguimento aceitável (o último tem apenas 14 meses de vigilância), são resultados semelhantes aos das séries mais recentes.

Prognóstico

Os factores relacionados com o prognóstico dos LPC são, por um lado, semelhantes aos outros tumores cerebrais, tais como o grau de malignidade histológica, o volume, a localização das massas na profundidade do cérebro ou na região sub-tentorial, a multifocalidade das lesões e a presença de sintomas ou sinais locais de atingimento das estruturas adjacentes; por outro lado, há factores de prognóstico típicos deste tipo de linfoma, tais como a resposta à terapêutica, a ausência de agravamento quando do desmame da terapêutica pela corticoterapia³⁸ e a capacidade funcional do doente traduzida pelo índice de Karnofski (IK). Haverá melhor prognóstico se o IK for entre 70 e 100% e a idade inferior a 60 anos^{21,14}. A invasão meníngea tem também sido apontada como importante factor prognóstico.

CONCLUSÃO

Estes linfomas extra-ganglionares localizados, embora se comportem como linfomas sensíveis à radioterapia e à QT, têm um comportamento agressivo e recidivam localmente em grande percentagem.

Os nossos cinco doentes não nos permitem tirar conclusões mas chamam-nos a atenção para a actualidade da biópsia estereotáxica como meio de diagnóstico e para a necessidade de se proceder desde o início a uma terapêutica enérgica de RT e simultaneamente QT, que parece melhorar o mau prognóstico desta doença.

BIBLIOGRAFIA

1. WATNE K, SCOTT H, HAGER G: Primary malignant lymphoma of the brain. A report of 24 cases from the Norwegian Radium Hospital. *Acta Oncologica* 1992, 31: 551-555
2. MACKINTOSH F, COLBY T, PODOLSKY W et al: Central Nervous System Involvement in Non-Hodgkin's Lymphoma: An Analysis of 105 cases *Cancer* 1982, 49: 586 - 595
3. BAILEY P: Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. *Arch Surg* 1929, 18: 1359-1402
4. SCHAUMBURG HH, PLANK CR, ADAMS RD: The reticulum sarcoma-microglioma group of the brain tumors: a consideration of their clinical features and therapy. *Brain* 1972, 95: 1 99-2 1 2
5. HOCHBERG F, LOEFFLER J, PRADOS M: The therapy of primary brain lymphoma: *J. Neuro Oncology* 1991, 10: 191-201
6. HELLE T, BRITT R, COLBY T: Primary Lymphoma of the Central Nervous System. *J Neurosurg.* 1988, 60: 94-103
7. JELLINGER KA, PAULUS W: Primary central nervous system lymphomas - an update [editorial]. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992, 119(1): 7-27
8. ALLEGRAZZA A, MARIANI C, GIARDINI R et al: Primary lymphomas of central nervous system: a histological and immunohistological study of 12 cases. *Histopathology* 1994, 8: 781-791
9. SIMON J, JONES JE, TRUMPER MM, SALMON MV: Malignant Lymphomas involving the central nervous system: a morphological and immunohistochemical study of 32 cases. *Histopathology* 1987, 11: 335-339
10. DEANGELIS LM, WONG E, ROSENBLUM-M, FURNEAUX-H: Epstein-Barr virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and non-AIDS primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 1992, 70(6): 1607-11
11. GEDDES JF, BHATTACHARJEE MB, SAVAGE-K et al: Primary cerebral lymphoma: a study of 47 cases probed for Epstein-Barr virus genome. *J Clin Pathol* 1992, 45(7): 587-90
12. MORGELLO-S: Epstein-Barr and human immunodeficiency viruses in acquired immunodeficiency syndrome related primary central nervous system lymphoma. *Am J Pathol* 1992, 141(2): 441-50
13. TIRELLI U, ERRANTE D, OKSENHENDLER-E, VACCHER-E et al: The treatment of AIDS-related lymphoma. French-Italian Cooperative Study Group *JAMA.* 1992, 267(4): 509-10
14. LIANG R, CHU E, LOKE S: Secondary CNS Involvement in NHL. *Hematol Oncol* 1990, 8: 141-145
15. RECHT L, STRAUS D, CIRRINCIONE C, et al: Central nervous system metastases from NonHodgkin Lymphoma: Treatment and Prophylaxis. *A J Med* 1988, 84: 425 - 434
16. LEVY-RM, RUSSELL E, YUNGBLUTH M et al: The efficacy of image-guided stereotactic brain biopsy in neurologically symptomatic acquired immunodeficiency syndrome patients. *Neurocirurg* 1992, 30(2):186-9
17. BRAUS-DF, SCHWECHHEIMER-K, MULLER-HERMELINK-HK, SCHWARZKOPF-G, VOLK-B, MUNDINGER-F: Primary cerebral malignant non-Hodgkin's lymphomas: a retrospective clinical study. *J.Neurol.*1992; 239 (3):117-24
18. GOLDSTEIN RSM, GOLDMAN DL, HOWIESON J et al: MR of primary CNS lymphoma in immunologically normal patients. *Am J Neuroradiol* 1992; 13(4): 1207-13
19. ROSENFELD SS, HOFFMAN JM, COLEMAN-RE et al: Studies of primary central nervous system lymphoma with fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Nucl Med* 1992; 33(4): 532-6
20. FEIDEN W, BISE K, STEUDE U: Diagnosis of primary cerebral

Lymphoma with particular reference to CT-guided stereotactic biopsy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990; 417(1): 21-8

21. NELSON DF, MARTZ KL, BONNER H et al: Non-Hodgkin's Lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(1): 9

22. WELLER M, STEVENS A, SOMMER N et al: Humoral CSF parameters in the differential diagnosis of hematologic CNS neoplasia. *Acta Neurol Scand* 1992; 86(2): 129-33

23. HANSEN PB, KJELDSEN L, DALHOFF-K, OLESEN-B: Cerebrospinal fluid beta-2microglobulin in adult patients with acute leukemia or Lymphoma: a useful marker in early diagnosis and monitoring of CNS-involvement. *Acta Neurol Scand* 1992; 85(3): 224-7

24. KRANZ BR, THIERFELDER S, GERL A, WILMANN S W: Cerebrospinal fluid immunocytology in primary central nervous system Lymphoma. *Lancet* 1992; 19, 340(8821): 727-30

25. ARBAIZA D, PUJOL M, CONDE C et al: Linfoma cerebral primario en 10 pacientes con SIDA. Estudio clinico-radiologico comparativo con toxoplasmosis cerebral, tuberculoma cerebral y linfoma cerebral primario en pacientes no inmunodeprimidos. *Med Clin Barc* 1992; 99(4): 128-31

26. WATANABE M, TANAKA R, TAKEDA N, et al: Correlation of computed tomography with the histopathology of primary malignant Lymphoma of the brain. *Neuroradiology* 1992; 34(1): 36-42

27. ASATO R, AKIYAMA Y, ITO M et al: Nuclear magnetic resonance abnormalities of the cerebral white matter in children with acute Lymphoblastic leukemia and malignant Lymphoma during and after central nervous system prophylactic treatment with intrathecal methotrexate. *Cancer* 1992; 70(7): 1997-2004

28. LEVITT LEE, DAWSON D, RSENTHAL D, MOLONEY W: CNS Involvement in the NonHodgkin's Lymphomas. *Cancer* 1980; 45: 545-552

29. UEMATSU-M, KONDO-M, DOKIYA-T, OGUCHI-Y, TOYA-S, TORIKATA-C, KURIBAYASHI-T, HASHIMOTO: Primary non-AIDS related brain Lymphoma. Patterns of failure following radiotherapy. *Acta-Oncol* 1992; 31(5): 551-4

30. MONJOUR-A, POISSON-M, KUJAS-M, DELATTRE-JY: Lymphomes malins non Hodgkiniens primitifs du systeme nerveux central. *Rev-Neurol-Paris* 1992; 148(10): 589-600

31. CROSSEN-JR, GOLDMAN-DL, DAHLBORG-SA, NEUWELT-EA: Neuropsychological assessment outcomes of nonacquired immunodeficiency syndrome patients with primary central nervous system Lymphoma before and after blood-brain barrier disruption chemotherapy [see comments]. *Neurosurgery* 1992 Jan; 30(1): 23-9

32. DE ANGELIS-LM, YAHALOM-J, THALER-HT, KHER-U: Combined modality therapy for primary CNS Lymphoma. *J-Clin-Oncol* 1992 Apr; 10(4): 635-43

33. NEUWELT E A, GOLDMAN D, DAHLBORG S A, CROSSEN J, RAMSEY F, GOLDSTEIN S M, BRAZIEL R, DANA B: Primary Central Nervous System Lymphoma treated with osmotic blood-brain barrier and preservation of cognitive function. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1580-1590

34. GEOFFRAY-A, LAURENT-F, DROUILLARD-J, BALU-MAESTRO-C, ROGOPOULOS-A, BRUNETON-JN: Aspects tomodensitométriques des Lymphomes cerebraux: a propos de 19 cas. *BullCancer-Paris* 1990; 77(7): 681-8

35. OTT-RJ, BRADA-M, FLOWER-MA, BABICH-JW, CHERRY-SR, DEEHAN-BJ: Measurements of blood-brain barrier permeability in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy for primary cerebral Lymphoma. *Eur-J-Cancer* 1991; 27(11): 1356-61

36. GEPPERT-M, OSTERTAG-CB, SEITZ-G, KIESSLING-M: Glucocorticoid therapy obscures the diagnosis of cerebral Lymphoma. *Acta-Neuropathol-Berl* 1990; 80(6): 629-34

37. VAN-DEN-BENT-MJ, VANNESTE-JA, ANSINK-BJ: Prolonged remission of primary central nervous system Lymphoma after discontinuation of steroid therapy. *J-Neurooncol* 1992 Jul; 13(3): 257-9

38. MICHLASKI J M, GARCIA D, KASE E, GRIGSBY P, SIMPSON J: Primary Central Nervous System Lymphoma: Analysis of Prognostic Variables and Patterns of Treatment failure. *Rdiology*, 1990; 176: 855-860



Instituto Português de Oncologia - Porto