

Revisão / Review

Linfoma primário do sistema nervoso central

Primary central nervous system lymphoma

Marcelo Bellesso¹Renata Bizzetto²Juliana Pereira³Beatriz Beitler³Luis Fernando Pracchia⁴Dalton A. S. Chamone⁵

O linfoma primário do sistema nervoso central (LPSNC) é um linfoma extralinfonodal que, ao diagnóstico, encontra-se restrito ao parênquima cerebral, às meninges e/ou cordão espinhal e/ou olhos. Sua incidência triplicou nas últimas três décadas para 0,4 casos por 100.000 habitantes, representando 4% dos tumores do sistema nervoso central (SNC). Embora pacientes infectados pelo HIV tenham 3.600 vezes maior risco para o desenvolvimento do LPSNC, a incidência não aumentou apenas neste grupo de pessoas. Dados sugerem reduções da incidência de LPSNC em pacientes infectados após a introdução de drogas anti-retrovirais. Cerca de 90% dos casos de LPSNC são classificados como linfoma difuso de grandes células B, 10% têm envolvimento ocular e 10% são HIV positivos. A apresentação clínica depende da localização tumoral, prevalecendo os sintomas neurológicos em detrimento aos sistêmicos. Os exames de tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) são essenciais para o diagnóstico, porém o exame confirmatório deve ser o anatomopatológico. O estadiamento deve ser feito com exames de imagem e biópsia de medula óssea (BMO) bilateral. Os principais fatores de mau prognóstico são: performance status do paciente acima de 1, idade superior a 60 anos, DHL elevada, hiperproteínoorraquia e acometimento de área cerebral não hemisférica. Alguns fatores de prognóstico biológicos também podem influenciar na sobrevida, a exemplo da expressão de Bcl-6, que confere melhor prognóstico. O tratamento de escolha é a combinação de quimioterapia contendo altas doses de metotrexate e radioterapia (RDT). Devido às altas taxas de neurotoxicidade associada à RDT, seu uso tem ficado mais restrito aos pacientes idosos, e os recidivados ou refratários. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2008;**30**(1):54-60.

Palavras-chave: Linfoma primário do SNC; manifestações clínicas; diagnóstico; fatores prognósticos; tratamento.

Introdução

O LPSNC é um linfoma extralinfonodal raro que, por definição, ao diagnóstico, encontra-se restrito ao parênquima cerebral, à meninge e/ou medula espinhal e/ou olhos.¹ Após ter sua incidência triplicada nas últimas três décadas, atingiu taxas atuais de 0,4/100.000 habitantes.² Anteriormente res-

pondia por 0,5% a 1,5% de todas as neoplasias do SNC, representando atualmente 4% a 7% destes tumores.³ O aumento da incidência ocorreu em indivíduos imunossuprimidos⁴ e em imunocompetentes.¹

Os casos de LPSNC não relacionados à SIDA acometem pacientes de 45 a 70 anos, com predomínio acima de 60 anos. Raramente ocorrem em crianças.^{4,5,6} Há discreto predo-

¹Médico hematologista do Serviço de Hematologia da FM-USP.

²Médica residente da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia FM-USP.

³Doutora em Hematologia.

⁴Mestre em Hematologia.

⁵Professor titular da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da USP, SP.

Serviço de Hematologia e Hemoterapia do HC-FM-USP, São Paulo.

Correspondência: Renata Bizzetto

Rua Matias Aires nº 300, ap:153 – Consolação

03019-020 – São Paulo-SP – Brasil

Tel.: (11) 9440-9935

E-mail: rbizzetto@hotmail.com

mínio em homens (1,5 a 2:1)⁶ e em caucasianos.⁷ Os únicos fatores de risco bem estabelecidos são as imunodeficiências congênitas ou adquiridas. Em indivíduos infectados pelo HIV, a incidência é 3.600 vezes superior em relação à população geral.^{8,9,10} No Brasil não há dados epidemiológicos publicados.

Aspectos clínicos, diagnóstico e estadiamento

As manifestações clínicas dependem da localização do tumor. As lesões podem ser solitárias ou múltiplas, difusas nas leptomeninges, periventriculares, vítreas ou em medula espinhal intradural.¹¹ Há predomínio dos sintomas neurológicos em relação aos sintomas B, caracterizados por febre, emagrecimento ou sudorese.¹⁰ Além de exame clínico e neurológico minuciosos, recomenda-se avaliação da *performance status* do paciente segundo os critérios do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Lesão intracraniana única é a apresentação mais comum em imunocompetentes. Manifesta-se com cefaléia, visão turva, déficit motor e alterações da personalidade. Tardamente há depressão, psicose, alteração de memória, lentidão do pensamento, alucinações e hipertensão intracraniana.^{6,11}

O envolvimento meníngeo, caracterizado por células neoplásicas no líquido cefalorraquidiano ou nódulos em raízes nervosas à TC e/ou RNM, ocorre em 25% dos LPSNC. Nestes casos pode haver cefaléia intensa, paralisia de nervos cranianos, meningismo, radiculopatia cervical ou lombar e hidrocefalia.^{5,11}

Linfoma primário ocular retro-orbitário unilateral ou bilateral pode ser a manifestação clínica inicial do LPSNC, mas freqüentemente é precedido por manifestações clínicas decorrentes do envolvimento do parênquima cerebral.¹² Preferencialmente acomete região retro-orbitária, com sintomas de uveíte crônica atípica, hifema e/ou hemorragia retiniana. Os sintomas de turvação visual, ambliopia e alucinações visuais podem ser súbitos e inespecíficos.^{12,13}

Em menos de 1% há envolvimento primário da medula espinhal, com manifestações de mielopatia, fraqueza muscular e déficit sensitivo.^{5,11}

Um estudo de 248 portadores com LPSNC em 19 centros da França e Bélgica, de 1980 a 1995, demonstrou que 70% dos pacientes apresentavam déficit neurológico focal, 43% sintomas neuropsiquiátricos, 33% hipertensão intracraniana, 14% convulsões e 4% sintomas oculares.¹⁴

Ao diagnóstico, todos os pacientes devem ser avaliados com RNM de crânio, punção lombar para coleta de líquido com avaliação citológica e citometria de fluxo, se possível. Todos os pacientes devem ter avaliação oftalmológica com lâmpada de fenda, biópsia de medula óssea (BMO) bilateral, ultra-som de testículo e TC cervical, tórax, abdome e pelve para estadiamento.^{10,15}

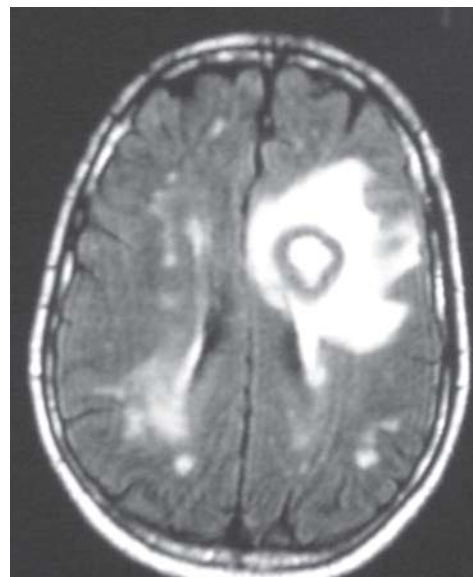


Figura 1. Imagem hipointensa com hipersinal em Flair em região parietal esquerda em paciente com LPSNC

A RNM é o melhor método para avaliar pacientes com LPSNC, na qual se visualiza imagem isointensa ou hipointensa com hipersinal em T2 e Flair (Figura 1). A TC, as imagens são isodensas ou hiperdensas. Em ambos os métodos a captação de contraste é homogênea.^{6,10}

O estudo anatomopatológico é imprescindível dado à variabilidade dos diagnósticos diferenciais como esclerose múltipla, sarcoidose e gliomas.¹⁵ Exames laboratoriais mínimos necessários são DHL (fator prognóstico independente), avaliação hepática e renal e sorologia para HIV.^{10,15}

A coleta de líquido deve ser feita com cuidado pelo risco de hipertensão intracraniana. Deve-se realizar dosagem de proteína (fator independente de prognóstico), glicose e citologia. Os exames de citometria de fluxo e pesquisa de clonalidade dos genes das cadeias pesadas de imunoglobulina (Ig) por técnicas de biologia molecular são facultativos. Freqüentemente há pleocitose, hiperproteinoorraquia e hipoglicorraquia. Quando a citologia oncótica é positiva, as células geralmente apresentam-se agrupadas, pleomórficas, núcleo grande e cromatina nuclear densa.^{10,15}

Noventa por cento dos LPSNC são do subtipo linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e 10% dividem-se em indolentes, ou do tipo Burkitt ou de células T.¹⁶ As células são caracterizadas como centroblastos e/ou imunoblastos, infiltram o espaço perivascular e ocasionalmente a parede dos vasos.¹⁰

Crítérios de resposta em LPSNC

Em março de 2004, após reunião do consenso internacional, foram elaborados critérios para diagnóstico, avaliação clínica, laboratorial e de resposta para LPSNC (Tabe-

las 1 e 2). A avaliação da resposta com RNM deve ser padrão. Sugere-se exame de imagem a cada dois meses durante o tratamento inicial, assim como a avaliação oftalmológica e líquórica se inicialmente comprometidos, ou surgimento de novos sinais e sintomas específicos.

Tabela 1. Avaliação inicial do paciente com LPSNC

1 - Avaliação clínica
<ul style="list-style-type: none"> • Idade, manifestações clínicas • Exame físico (principalmente linfonodos) e neurológico (função cognitiva) • <i>Performance status</i> (ECOG) • Resposta ao uso de corticóide após biópsia
2 - Avaliação laboratorial
<ul style="list-style-type: none"> • DHL • Função hepática e renal • HIV
3 - Exames de imagem
<ul style="list-style-type: none"> • RNM com gadolínio (TC com contraste se RNM inviável)
4 - Avaliação patológica
<ul style="list-style-type: none"> • Biópsia estereotáxica e imunohistoquímica
5 - Avaliação da extensão da doença
<ul style="list-style-type: none"> • TC de tórax, abdome, pelve • Ultra-sonografia de testículo • Punção lombar para coleta de LCR (proteína, glicose, citologia oncótica, citometria com diferencial, β-2 microglobulina, rearranjo de genes da cadeia H de Ig e citometria de fluxo) • Exame oftalmológico - fundo de olho, lâmpada de fenda • RNM com gadolínio de medula espinhal • BMO bilateral

A avaliação final deve considerar a sobrevida livre de doença (SLD), sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Tabela 3.

Fatores de prognóstico

O estadiamento de Ann Arbor não se aplica como fator prognóstico no LPSNC quando restrito ao SNC.¹⁰

O Grupo de Estudo Internacional de Linfoma Extranodal demonstrou os seguintes parâmetros associados a pior prognóstico: idade acima de 60 anos, *performance status* superior a 1, DHL elevado, hiperproteinorraquia e localização em regiões cerebrais mais profundas como periventriculares, gânglios da base e/ou cerebelo. A taxa de SG variou de 80% para pacientes com 0 ou 1 fator de mau prognóstico, 48% com 2 ou 3 fatores e 15% com 4 ou 5 fatores (Figura 2).⁸ Embora seja o artigo mais elucidativo em relação aos fatores de prognóstico, foi um estudo retrospectivo (1980-1999) envolvendo pacientes submetidos a diferentes esquemas terapêuticos.⁸ Dados em relação à idade e a

performance status também foram evidenciados como principais variáveis de prognóstico em outros artigos com protocolo padronizado.^{17,18} Estudos imunohistoquímicos demonstraram que a expressão de Bcl-6 confere melhor prognóstico.^{19,20}

Tratamento

Embora não existam estudos randomizados, atualmente o tratamento para pacientes imunocompetentes, dependendo da idade, consiste na administração de corticosteróides, quimioterapia e RDT. O uso de altas doses de metotrexate (MTX) elevou a taxa de remissão e SG. Entretanto, a sobrevida em cinco anos é de 25%.^{17,21}

Cirurgia

A neurocirurgia para redução da massa tumoral como tratamento isolado não está indicada, pois a SG é inferior a quatro meses.^{22,23}

Glicocorticóides

Os LPSNC são sensíveis ao corticóide, o qual atua rapidamente na redução dos sintomas e redução tumoral em 24 a 48 horas. A resposta global (RG) com dexametasona é de 40%.^{24,25} Devido a esta resposta rápida, seu uso deve ser retardado até a coleta da amostra para análise anatomopatológica.²⁶

Radioterapia

O LPSNC é radiosensível e a RDT foi a primeira terapia padrão. A dose ideal é discutível, variando de 40 a 50 Gy.²⁶ A adição de reforço de irradiação "boost" na lesão aumenta a SG.²⁶ Apesar da alta taxa de RG (90%), a recidiva também é alta (61%), e a SG varia de 11,6 a 18 meses. Atualmente utiliza-se quimioterapia sistêmica seguida ou não de RDT de consolidação. A neurotoxicidade tardia é freqüente em idosos, sendo discutível sua indicação.

Shibamoto e cols publicaram estudo retrospectivo de 132 pacientes japoneses tratados com 50 Gy de RDT. A sobrevida em cinco anos foi de 18%. Pacientes com *performance status* de 3 ou 4 e idade superior a 63 anos apresentaram SG de 13% e 9,8%, respectivamente.²⁷ A neurotoxicidade tardia secundária a RDT foi o principal efeito colateral, principalmente acima de 60 anos. Em média, a neurotoxicidade se desenvolve no sétimo mês após a RDT, mas alguns pacientes apresentam sintomas durante a RDT ou até dois anos após o tratamento. A toxicidade neurológica pode se apresentar por alteração da cognição, personalidade, ataxia, deterioração da memória ou incontinência urinária, reduzindo a qualidade de vida do indivíduo.²⁸

Quimioterapia combinada à radioterapia

Os protocolos quimioterápicos convencionais como CHOP^{29,30} não foram superiores à RDT isolada (Tabela 4).

Tabela 2. Critérios de resposta para LPSNC

Resposta	Imagem	Corticóide*	Avaliação oftalmológica	Citologia líquórica
RC	Sem lesão em exame contrastado	Não	Normal	Negativa
RCnc	Sem lesão em exame contrastado ou mínima anormalidade	Sim	Normal	Negativa
RP	Redução de 50% do tumor ou ausência de lesão com alterações oftalmológica ou líquórica	Irrelevante	Mínima alteração no pigmento da retina ou normal	Negativa
P	Aumento de 25% da lesão ou novos sítios	Irrelevante	Recorrente ou nova lesão ocular	Recorrente ou positiva

* Corticóide: significa que o paciente ainda necessita de qualquer dose de glicocorticóide, isto deve ser considerado pois o uso dessa classe de drogas pode não demonstrar tumor oculto; RC: resposta completa; RCnc: Resposta completa não confirmada; RP: Remissão parcial; P: progressão

Tabela 3. Definições de end points

Avaliação final	Categoria de resposta	Avaliação	Definição do evento
SG	Todos	Início do tratamento	Morte de qualquer causa
Sobrevida livre de evento	Todos	Início do tratamento	Falência do tratamento ou morte
SLP	Todos	Início do tratamento	Progressão ou morte
SLD	Em RC ou RCnc	Primeira resposta	Recidiva
Duração de resposta	Em RC, RCnc ou RP	Primeira resposta	Recidiva ou progressão

RC: resposta completa; RCnc: Resposta completa não confirmada; RP: Remissão Parcial

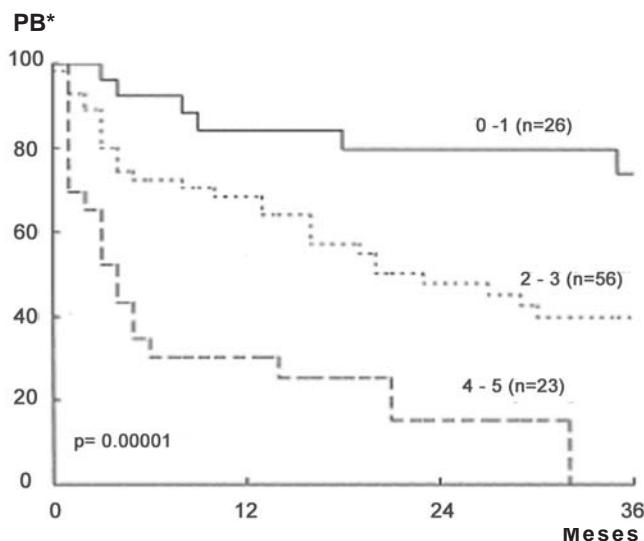


Figura 2. Curva de sobrevivida segundo o score prognóstico do ILSG.⁸

Provavelmente porque as drogas utilizadas não ultrapassam a barreira hemato-encefálica (BHE).

O metotrexate (MTX) em doses superiores a 1g/m² atravessam a BHE. Atua inibindo a síntese de DNA pelo efeito antagonista de folato e se mantém em níveis terapêuticos aceitáveis no líquido, mesmo com relação de concentração venosa: líquórica de 30:1.³¹ Vários protocolos foram elaborados utilizando-se diversas drogas combinadas a MTX em altas doses seguido de consolidação com RDT. A dose de MTX variou de 1 a 8g/m², obtendo-se RG de 90% e sobrevida de vinte a sessenta meses. Nenhum estudo foi comparativo ou randomizado (Tabela 4).

Abrey e cols utilizaram MTX 3,5g/m² D1, D15, D30, D45 e D60, vincristina 1,4 mg/m² D1 de cada ciclo e procarbazina 100 mg/m² D1-D7 no primeiro, terceiro e quinto ciclo de MTX. Em seguida fazia-se RDT craniana 45 Gy. Três semanas após a RDT realizavam-se dois ciclos de citarabina 3 g/m² D1-D2. Foram estudados 52 pacientes, obtendo-se 94% de RG e mediana de SG de sessenta meses, com taxa de recaída de 35%. A mielotoxicidade foi a toxicidade aguda mais freqüente (60%). A taxa de neurotoxicidade tardia foi de 25%, principalmente nos pacientes acima dos 60 anos (83%). Dados confirmados por Blay e cols.^{17,32}

Em 2003, Poortmans e col descreveram os resultados obtidos com o tratamento de 52 pacientes com dois ciclos de MTX 3 g/m² D1 e D15, tenoposide 100 mg/m² D2 e D3, carmustina 100 mg/m² D4 e metilprednisolona 60 mg/m² D1-D5) (MBVP). Concomitante a quimioterapia intratecal com MTX 15 mg, Ara-C 40 mg e hidrocortisona 25 mg D1 e D15, seguido de RDT 40 Gy. Houve leucopenia graus 3/4 em 78% dos casos, RG de 80% e sobrevida de 46 meses.³³ Outras drogas como lamustina e ifosfamida foram estudadas em associação a MTX em altas doses.^{34,42}

Quimioterapia isolada

Estudos com quimioterapia isolada ganharam importância principalmente em idosos devido às altas taxas de neurotoxicidade associada a RDT.¹⁷

Hoang-Xuan e cols publicaram estudo com cinquenta pacientes acima de 60 anos utilizando esquema contendo MTX 1 g/m² D1, D10, D20, lamustina 40 mg/m² D1, procarbazina 60 mg/m² D1-D7, metilprednisolona 120 mg/m² D1-D20, 60 mg/m² D21-D45 e administração intratecal no D1, D5, D10 e D15 de MTX 15 mg e Ara-C 40 mg. Após RC ou RP, aplicava-se a cada seis semanas, a partir do D45 e por cinco ciclos, MTX 1 g/m² D1, lamustina 40 mg/m² D1, procarbazina 60 mg/m² D1-D7, metilprednisolona 120 mg/m² D1-D20, 60 mg/m² D21-D45 e injeção intratecal no D1 de MTX 15 mg e Ara-C 40 mg. Apenas 40% dos pacientes completaram o

Tabela 4. Protocolos de tratamento para LPSNC.

Referência	Drogas	Dose de MTX*(g/m ²)	Casos	Idade mediana	RDT	RG %	Sobrevida Global (meses)
C Schultz ²⁰	CTX, ADR, VCR, DEX.	0	52	-	Presente	67	16,1
O'Neill ²⁹	CTX, ADR, VCR, PRED	0	46	63,5	Presente	63	12
O'Brien ³⁹	MTX	2	46	58	Presente	95	33
Deangelis ²¹	MTX, PRO, VRC ARA-C.	12,5	102	56,5	Presente	94	36,9
Abrey ¹⁷	MTX, PRO, VCR.	17,5	52	65	Presente	94	60
De Angelis ³⁸	MTX, ARA-C	2	31	58	Presente	93	42,5
Poortmans ³³	MTX, TENO, CARM.	12	52	51	Presente	80	46
Batchelor ⁴¹	MTX	8 *	25	59,8	Ausente	68	22,8
Sandor ⁴⁰	MTX, THIO, VCR, DEX	8,4	14	57	Ausente	100	57
Pels ⁴²	MTX, IFO, VCR, ARA-C	20*	65	62	Ausente	71	50
Hoang-Xuan ³⁴	MTX, LAMU, CARM.	9	50	72	Ausente	48	14,3
Herrlinger ⁴³	MTX	8	37	60	Ausente	35	-

CTX: Ciclofosfamida, ADR: Adriamicina, VCR: Vincristina, DEX: dexametasona, MTX: metotrexate, PRO:procarbazona; ARA-C: Citarabina, TENO: Tenoposide, CARM: carmustina; IFO: Ifosfamida, LAMU: lamustina, ETO: Etoposide, PRED: Prednisona.

*as doses acumuladas não foram possíveis de descrição, pois variavam de acordo com a resposta dos pacientes.

**dose acumulada em indivíduos com idade < 65 anos, nos indivíduos > 65 anos (4 doses de 3g/m²) dose acumulada 12g/ m²

Sandor*: Sobrevida não foi calculada, foi obtida 16,5 meses de sobrevida livre de doença.

Herrlinger*: Sobrevida não foi calculada, foi obtida 13,7 meses de sobrevida livre de doença.

Dose de MTX*: dose acumulada de MTX na indução.

Obs: Não descrevemos as variações de MTX e de outras drogas utilizadas via intratecal, como também o cuidado com o resgate com ácido fólico após a infusão de altas doses de MTX

protocolo. ARG foi de 48%, a sobrevida em um ano de 52% e a mediana de SLP de 6,7 meses. Houve 19% de mielotoxicidade e 12% de neurotoxicidade.³⁴ (Tabela 4).

Quimioterapia em altas doses seguida por resgate com células-tronco autólogas é outra forma de quimioterapia isolada estudada como protocolo de primeira linha em LPSNC. Abrey e cols estudaram 28 pacientes induzidos com MTX e Arac-C, dos quais 50% apresentaram RG. No condicionamento utilizaram-se carmustina, etoposide, Ara-c e melphalan. A SG foi de 28 meses e a SLD de 9,3 meses. Houve 7% de óbito nos cem primeiros dias do transplante.³⁵

Outros estudos foram elaborados sem RDT e doses variadas de MTX, obtendo-se respostas inferiores a 71% e mediana de SG em idosos inferior a 34 meses.⁴² (Tabela 4).

Imunoterapia

A maioria dos pacientes com LPSNC origina-se de células B e expressam o antígeno CD20 em membrana. Assim, o tratamento com anticorpo monoclonal anti-CD20 pode ser factível. Rubenstein e col estudaram a concentração líquórica de rituximab após infusão endovenosa em quatro macacos. Esta concentração foi de 0,1% da concentração sérica, impedindo seu uso terapêutico por esta via de infusão. Na tentativa de aumentar a concentração líquórica de rituximab, foi feito estudo fase I para avaliar toxicidade e farmacocinética da injeção intratecal de rituximab. O clearance foi bifásico e a meia-vida de 4,96 horas. Não houve neurotoxicidade.³⁶

Schulz e colaboradores relataram seis casos de linfoma B infiltrando SNC tratados com injeção intratecal via reservatório de Ommaya de 10-40 mg de rituximab em volume de 1-4mL. Observaram-se náuseas, calafrios, dor lombar e paraparesia, com melhora em quatro horas. Em cinco pacientes não foram observadas neurotoxicidade ou alteração da cognição pelo teste Mini-Mental.³⁷ Entretanto, há necessidade de se investigar a intensificação da dose e a resposta em combinação com quimioterapia e/ou radioterapia.

Conclusão

Atualmente as taxas de SG e SLD ainda permanecem baixas, mas no final da década de 90 houve significativo avanço com a quimioterapia sistêmica com altas doses de MTX e RDT. Entretanto, a neurotoxicidade tardia secundária a RDT, principalmente em idosos, ainda é um grande desafio.

Abstract

Primary Central Nervous System lymphoma (PCNSL) is an extranodal non-Hodgkin lymphoma in the brain, leptomeninges, spinal cord or eyes. The incidence of PCNSL increased approximately three-fold in the last decades. Nowadays, it represents 0.4 case per 100,000 people and accounts for 4% of all primary brain tumors. Although individuals infected with HIV have a 3,600-fold increased risk of developing PCNSL compared with the general population,

the incidence has not increased only in AIDS group. Recent data suggest that the incidence of PCNSL declined in the AIDS group after the introduction of anti-retroviral drugs. Around 90% of PCNSL cases are classified as diffuse large B-cell lymphoma, 10% involve the eyes and 10% of patients are HIV positive. The clinical presentation depends on the location of the tumor with neurological rather than systemic symptoms. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are essential in diagnosis, however the gold standard is tumor biopsy. Staging should be made with imaging and bilateral biopsy of bone marrow. The main poor prognostic parameters are performance status greater than 1, age older than 60 years, elevated DHL, high liquor protein concentration and tumor located within the deep regions of the brain. BCL-6 expression identified in the tumor confers a better prognosis. Currently, a combined therapy with high doses of methotrexate and whole-brain radiotherapy is the therapy of choice. However, whole-brain radiotherapy should be carefully analyzed because neurotoxicity is a frequent problem in the elderly and in relapsed and refractory patients. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2008;30(1):54-60.

Key words: Primary central nervous system lymphoma; clinical presentation; diagnostic; prognostic parameters; treatment.

Referências Bibliográficas

- Olson JE, Janney CA, Rao RD, Cerhan JR, Kurtin PJ, Schiff D, *et al.* The continuous increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer.* 2002; 95: 1504-10.
- Corn BW, Marcus SM, Topham, Hauck W, Curran WJ Jr. Will primary central nervous system lymphoma be the most frequent brain tumor diagnosed in the year 2000. *Cancer.* 1997; 79:2409-13.
- Ahsan H, Neugut AI, Bruce JN. Trend in incidence of primary malignant brain tumors in USA 1981-1990. *Int J Epidemiology.* 1995;24:1078-85.
- Schabet M. Epidemiology of primary CNS lymphoma. *Journal of Neuro-oncology.* 1999;43:199-201.
- Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system. *Journal of Neurosurgery.* 1998;68:835-53.
- Herrlinger U, Schabet M, Clements M, Kortman RD, Petersen D, Will BE *et al.* Clinical presentation and therapeutic outcome in 26 patients with primary CNS lymphoma. *Acta Neurol Scand.* 1998; 97:257-64.
- Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian U, Jukich PJ, Bruner JM, Davis FG. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the central Brain Tumor Registry of United States, 1990-1994. *Neuro-oncol.* 1999;1:14-25.
- Ferreri AJM, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A *et al.* Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol.* 2003;21:266-72.
- Cote TR, Manns A, Hardy CR, Yellin FJ, Hartge P. Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. AIDS/Cancer Study Group. *J. Natl Cancer Inst.* 1996;88(10):675-9.
- Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:1281-8.
- Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med.* 1993;119:1093-4.
- Hormigo A, Abrey L, Heinemann MH, DeAngelis LM. Ocular presentation of primary central nervous system lymphoma: diagnosis and treatment. *Br J Haematol.* 2004;126:202-8.
- Park S, Abad S, Tulliez M, Monnete D, Merlat A, Gyan E *et al.* Pseudouveitis: a clue to diagnosis of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:223-2.
- Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M *et al.* Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurgery.* 2000;92(2):261-6.
- Abrey LE, Batchelor TT, Freri AJM, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E *et al.* Report of an International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:5034-43.
- Miller DC, Hochberg FH, Harris NL, Gruber ML, Louis DN, Cohen H. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma The Massachusetts General Hospital experience 1958-1989. *Cancer.* 1994;74:1383-97.
- Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: The next step. *J Clin Oncology.* 2000;18:3144-50.
- Corry J, Smith JG, Wirth A, Quong G, Liew KH. Primary CNS lymphoma: age and performance status are more important than treatment modality. *Int J Radiol Oncol Biol Phys.* 1998; 41:615-20.
- Braaten KM, Betensky RA, Leval L, Okada Y, Hochberg FH, Louis DN *et al.* Bcl-6 expression predicts improved survival in patients with primary central nervous system lymphoma. *Clin Cancer Research.* 2003;9:1063-9.
- Lossos IS, Jones CD, Wanke R, Natkunam Y, Kalzer H, Zehnder JL *et al.* Expression of single gene, Bcl-6, strongly predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2001;98: 945-51.
- De Angelis LM, Siefert W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary CNS lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol.* 2002;20:4643-8.
- Henry JM, Heffner RR, Dillard SH, Heffner RR Jr., Dillard SH, Earle KM *et al.* Primary malignant lymphomas of the central nervous system. *Cancer.* 1974;34:1293-02.
- Bellinzona M, Roser F, Ostertag H *et al.* Surgical removal of primary central nervous system lymphomas (PCNSL) presenting as space occupying lesions: A series of 33 cases. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31:100-05.
- Memom SA, Moreno MB, Ptrak D, Zacharchuk CM. Bcl-2 blocks glucocorticoid but not Fas- or activation induced apoptosis in a T cell Hybridoma. *J. Immunol.* 1995;155:4644-52.
- Weller M. Glucocorticoid treatment of primary CNS Lymphoma. *Journal of Neuro-Oncology.* 1999;43:237-9.
- Lister A, Abrey LE, Sandlund JT. Central nervous system lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Edu Program.* 2002; 283-96.
- Shibamoto Y, Ogino H, Hasegawa M, Suzuki K, Nishio M, Fujii T *et al.* Results of radiation monotherapy for primary central nervous system lymphoma in the 1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:809-13.
- Nelson DF, Martz KL, Bonner HL, Nelson JS, Newall J, Kerman HD *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 (RTOG 83-15). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23:9-17.
- O'Neill BP, O'Fallon JR, Earle JD, Colgan JP, Brown LD, Krigel RL. Primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma: survival advantages with combined initial therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;33:663-73.

30. Schultz C, Scott C, Sherman W, Donahue B, Donahue B, Fields J, Murray K *et al*. Pre irradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas: initial report of radiation therapy oncology group protocol 88-06. *J Clin Oncol*. 1996;14:556-64.
31. Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate: Distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections. *N Engl J Med*. 1975;293:161-6.
32. Blay JY, Conroy T, Chevreau C, Thyss A, Quesnel N, Eghbali H *et al*. High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol*. 1998;16:864-71.
33. Poortmans PMP, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H, Van't Veer M, Hansen M, Soubeyran P *et al*. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS - related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and treatment of Cancer Lymphoma Group Pjase II, trial 20962. *J Clin Oncol*. 2003;21 (24):4483-8.
34. Hoang-Xuan K, Taillandier L, Chinot O, Soubeyran P, Bogdhan U, Hildebrand J *et al*. Chemotherapy alone as initial treatment for primary CNS lymphoma in patients older than 60 years: A Multicenter Phase II Study (26952) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(14):2726-31.
35. Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP, Crump M, Stewart D, Forsyth P *et al*. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: An intent to treat analysis. *J Clin Oncol*. 2003;21:4151-6.
36. Rubenstein JL, Combs D, Rosemberg J, Levy A, McDermott M, Damon L *et al*. Rituximab therapy for CNS lymphoma: targeting the leptomeningeal compartment. *Blood*. 2003;101:466-8.
37. Schulz H, Pels H, Schmidt-Wolf I, Zeeland U, German U, Egret A. Intraventricular treatment of relapsed central nervous system lymphoma with the anti-CD20 antibody rituximab. *Haematologica*. 2004;89(6):753-4.
38. DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT, Kher U. Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 1992;10:635-43.
39. O'Brien P, Roos D, Pratt G, Liew K, Barton M, Poulsen M *et al*. Phase II multicenter study of brief single-agent methotrexate followed by irradiation in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2000;18:519-26.
40. Sandor V, Stark-Vancs V, Pearson D, Nussenblat R, Whitcup SM, Brouwers P *et al*. Phase II trial of chemotherapy alone for primary CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol*. 1998;16:3000-6.
41. Batchelor T, Carson K, O'Neill, A Grossman SA, Alavi J, New P *et al*. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol*. 2003;21(6):1044-9.
42. Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, Schulz H, Engert A, Diehl V *et al*. Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2003; 21:4489-44.
43. Herrlinger U, Schabet M, Brugger W, Kortmann RD, Kuker W, Deckert M *et al*. German Cancer Society Neuro-Oncology Working Group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol*. 2002;51:247-52.

Avaliação: Editor e dois revisores externos
 Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 31/10/2006
 Aceito após modificações: 12/03/2007