

# درمان لنفوم اولیه مغز در بیماران بدون اختلال ایمنی، اهمیت شیمی درمانی و پرتودرمانی توأم در درمان

دکتر منوچهر کیهانی، عضو هیأت علمی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## Treatment of Primary Brain Lymphoma without Immune Deficiency, the Importance of Chemotherapy before Radiotherapy

### ABSTRACT

The purpose of this study was to find a more efficacious treatment for patients with primary central nervous system Lymphoma using chemotherapy. The objective was to determine the optimal time for radiotherapy treatment in relation to chemotherapy. Retrospective evaluation in patients with brain lymphoma was conducted from 1992 to 1998. Twenty-three patients were evaluated. Patients were divided into two groups based on the timing of radiotherapy in relation to the chemotherapy. The first group of patients (n = 13) initially received radiotherapy followed by chemotherapy. Five of these patients received classic CHOP (Cyclophosphamide), Doxorubicine, Vincistine and Prednisone), six patients received Cis-platin (60 Megs/M2) and Etoposide (120 Megs/M2) and two patients received Cis-platin (60 Megs/M2), Etoposide (120 Megs/M2) and Cytarabine (600 Megs/M2) every 2 to 3 weeks. The second group of patients (Group II, n=10) received the following treatment regimen: a course of BCNU 120 Megs/M2 with Ifosfamide 1200 Megs/M2, Mesna and Etoposide 120 Megs/M2 on the first day of treatment (course A). Two weeks later, treatment was continued with a course of Cis-platin 35 Megs/M2 and Cytarabine 600 Megs/M2 (course B). The treatment was continued 14 days later with a course of Mitoxantron 12 Megs/M2, Ifosfamide 1200 Megs/M2 plus Mesna (course C). After the fourth week of chemotherapy, these patients received radiotherapy to the brain (5000 RADS in 4 weeks). During radiotherapy and at the beginning of course chemotherapy, intrathecal therapy with Methotrexate 12 Megs/M2 and Cytarabine 60 Megs/M2 was given. Immediately after radiotherapy, the same chemotherapeutic regimen was given. Immediately after radiotherapy, the same chemotherapy treatment was repeated to a total of 3 times. After complete clearance of the tumor determined by MRI and absence of tumor cells in the spinal fluid, the chemotherapeutic regimen was repeated one last time. The patients were evaluated for disease free survival and relaps based on the different treatment groups.

Results : Median follow-up time was 19 months. Ten patients relapsed. These patients initially received radiotherapy (Group I). In this time period there were no relapses in Group II patients. The median DFS was 24 months with a chance of survival in 3 years of 45.95 + 11.95% for both groups. Chemotherapy followed by radiotherapy was more efficacious than radiotherapy prior to chemotherapy. Two years survival was 9% in contrast to 100% in favor of chemotherapy followed by radiotherapy.

Conclusion: The above model demonstrated that treatment using a protocol consisting of chemotherapy prior to radiation provides improved disease free survival over a treatment regimen consisting of radiotherapy followed by chemotherapy.

**Key Words: Brain lymphoma; Chemotherapy; Radiotherapy**

## چکیده

و می توان تحقیقات دیگری را براساس آن طرح ریزی کرد.  
**واژه‌های کلیدی:** لنفوم مغز؛ شیمی‌درمانی؛  
**رادیوتراپی**

### مقدمه

سرطان اولیه مغز یک درصد سرطانات را تشکیل می دهد، ولی حدود ۲/۵ درصد مرگ و میر سالیانه بعلت سرطان مغز می باشد. سرطان مغز در کودکان شایعترین سرطاناتی توده بی است. علل بروز سرطان مغز روشن نیست ولی عوامل محیطی مانند دخانیات، الکل، نوع غذا و اشعه یونیزه در بروز بعضی از سرطانات مغز مؤثر می باشد که در رأس آن مننژیوم قرار دارد. بروز آستروسیتوم با ونیل کلراید، ترکیبات نیتروزاوره، هیدروکربونهای حلقوی هیدرازین و تریازین در تجربیات بر روی حیوان مربوط بوده است. خطاهای ژنتیکی در بسیاری از تومورهای مغزی مؤثر و بروز لنفوم مغز در بیماری ایدز و سایر اختلال های ایمنی و ویروسی یا دارویی شناسایی شده است.

اغلب تومورهای مغز سرعت رشد کمی دارند ولی بعلت موقعیت های سوق الجیشی خود علائم مخصوص به ناحیه مغز یا فشار بر عضو را ایجاد می کنند. بررسی سی تی اسکن و ام ارای تشخیص این نوع تومورها را آسان کرده است.

اگرچه جراحی برای تشخیص نوع تومور مغزی ضروری است ولی در مواردی، جراحی قابل اجتناب است و بیوپسی استرئوتالسیک با وسایل کامپیوتری بدقت بیماری را مشخص می سازد. بندرت در تشخیص تومورهای پر عروق یا نوروفیبروم ها و یا گلیوم عصب با صره تشخیص تصویری، کافی برای تشخیص قطعی می باشد.

چون اغلب علائم تومورهای مغزی بعلت بروز ادم در نسوج مجاور تومور است، درمان با استروئید در اغلب موارد مفید می باشد (۲،۱).

لنفوم های اولیه مغزی بر خلاف گلیوم ها از شروع، قوای دماغی و قشر مغز را مبتلا می کنند و موجب زوال عقل می شوند. بروز نوروپاتی و تشنج نیز موجب آزار بیماران است. علت این نوع علائم بالینی، ابتلاء در زیر مننژ و در داخل بافت های خط وسط مغز می باشد. بعضی اوقات بروز لنفوم های مغزی سیر کند دارند و مانند اسکروز مولتیپل موجب کریزهای حاد مغز می شوند و دوباره فروکش می کنند. در تصویربرداری متعدد عناصر خط وسط مانند

هدف از این مطالعه پیدا کردن مناسب ترین درمان برای بیماران مبتلا به لنفوم اولیه مغز و بررسی از نظر نوع شیمی درمانی و زمان مناسب برای رادیوتراپی نسبت به شیمی درمانی بوده که با روش گذشته نگر بر روی بیماران لنفوم مغز از سال ۱۳۷۰ تا ۱۳۷۶ انجام شده است. تعداد ۲۳ بیمار بررسی شدند که ۲ بیمار قابل پیگیری نبودند. براساس درمانهای انجام شده، بیماران به دو گروه تقسیم شدند. در یک گروه که رادیوتراپی قبل از شیمی درمانی انجام شده بود و شیمی درمانی در ۵ بیمار شامل CHOP (وینکریستین، دوکسوروبیسین، سیکلوفسفامید و پردنیزون در ۶ بیمار، سیس پلاتین و اتوپوساید و در ۲ بیمار دیگر سیس پلاتین، اتوپوساید و سیتارابین هر ۲ یا سه هفته بود.

در ده بیمار شیمی درمانی طبق پروتوکل با BCNU، اتوپوساید، ای فسفوماید همراه مسنا روزاول هر ۶ هفته (درمان آ)، سیس پلاتین و سیتارابین ۲ هفته بعد (درمان ب) و میتوگزان و ای فسفوماید به همراه مسنا ۲ هفته بعد (درمان ج) انجام گرفت. در روز اول درمان سیتارابین و متوترکسات داخل مایع نخاع نیز تزریق شد. در روز سی، پرتو درمانی برای این بیماران آغاز گردید و بمقدار ۵۰۰۰ راد به کل مغز داده شد. در طی پرتودرمانی، تزریق سیتارابین و متوترکسات داخل مایع نخاع هفتگی انجام شد. پس از پایان پرتودرمانی، شیمی درمانی حداکثر سه دوره دیگر و یا یک دوره پس از پاک شدن کلیه علائم در MRI و مایع نخاع انجام شد. بیماران از نظر طول عمر بدون بیماری و میزان عود در گروه های متفاوت با یکدیگر مقایسه شدند.

حد متوسط پی گیری ۱۹ ماهه در بیماران شماره ۱۰-۱ (گروهی که اول پرتودرمانی شده بودند)، طول عمر کلی بدون بیماری برابر ۲۴ ماه و شانس بقاء سه ساله  $46 \pm 12\%$  بود. شانس بقاء کلیه بیماران  $47/6\%$  بود و شانس بقاء ۲۴ ماهه بیمارانی که شیمی درمانی اول شده بودند، ۱۰۰٪ بود.

براساس زمان رادیوتراپی و نوع شیمی درمانی در گروهی که رادیوتراپی را قبل از شیمی درمانی گرفته بودند، نسبت به گروه شیمی درمانی قبل از رادیوتراپی، شانس عود  $9/9\%$  در مقابل صفر بود و شانس بقاء ۲ ساله  $9/09\%$  در مقابل  $100\%$  کمتر بود ( $P=0/00003$ ).

به نظر می رسد که درمان بر طبق روش ارائه شده سبب بهبود چشمگیر در طول عمر بدون بیماری و شانس بقاء بیماران می شود

استفاده از داروهای تضعیف کننده ایمنی شناخته شده است.

لنفوم دستگاه عصبی یک علت مهم عوارض و مرگ و میر در مبتلایان به ایدز می باشد. شیوع این بیماری در اشخاص مبتلا به ایدز هزار برابر اشخاص عادی است (۹).

چون دستگاه اعصاب مرکزی (CNS) فاقد غدد لنفاوی و دستگاه لنفاوی است، تصور می رود که این تومور از سلولهای لنفاوی دستگاه لنفاوی که در طی گردش خون به مغز داخل و خارج می شوند پدید آید. بعلت بیگانگی سلولهای تومورال برای سلولهای بیگانه خوار محیطی تومور هرگز از مغز خارج نمی شود ولی می تواند چشم را مبتلا کند.

عدم تحرک و سن بالاتر از ۶۰ سال، بروز تومور در زیر چادرینه، افزایش پروتئین مایع نخاع و علائم عصبی متعدد، موجب بدی پیش آگهی می باشند (۱۱).

درمان رادیوتراپی در طی ۲۰ سال، درمان معمولی بوده است که نتایج درمانی جراحی تنها را از ۳-۴ ماه به ۱۲ تا ۱۶ ماه می رساند. رادیوتراپی تنها بندرت درمان قطعی است و ۹۷ درصد بیماران در طی پنج سال عود می کنند. افزودن شیمی درمانی پس از رادیوتراپی موجب طول عمر اضافی می گردد ولی بهبودی قطعی ایجاد نمی کند. (۸، ۱۰، ۱۲).

مدتهای طولانی پرتودرمانی و کورتیکواستروئیدها درمان عادی این بیماری بودند که سبب جواب مناسب کامل در اکثر بیماران می شد. متأسفانه عود در چند ماه اتفاق می افتاد و شانس بقاء ۵ ساله حدود ۳-۴ درصد بود (۱۳). در حال حاضر شیمی درمانی جزئی از درمان بیماران در خط اول درمان می باشد (۱۱، ۱۴، ۲۲) و حتی در بعضی مطالعات شیمی درمانی به تنهایی بدون رادیوتراپی انجام شده است (برای کاهش عوارض مغزی رادیوتراپی) (۲۳).

روشهای شیمی درمانی متفاوتی برای بیماران توصیه شده ولی مناسبترین روش شیمی درمانی هنوز مشخص نیست (۲۳-۲۴-۲۵). بنظر می رسد که مقادیر بالای داروهایی که به دستگاه عصبی نفوذ خوبی دارند به همراه تزریق داخل نخاعی داروهای شیمی درمانی، ضروری باشد (۲۲).

## روش و مواد

### بیماران مورد مطالعه

تعداد ۲۳ بیمار مبتلا به لنفوم مغز، بدون وجود زمینه نقص ایمنی مادرزادی یا اکتسابی و بدون وجود خطر ابتلاء به ایدز بطور

جسم پینه بی و کانگلیون های بازال را درگیر می کنند. در تشخیص این گروه تومورهای مغزی ماده حاجب موجب شدت علائم تصویری می شوند و کمک به تشخیص می کنند. همه بیماران باید برای ضایعات چشمی و سیستم اعصاب محیطی تحت بررسی قرار گیرند (۴، ۳).

بروز لنفوم می تواند موجب کاهش هوشیاری و زوال شخصیت شود، بروز افسردگی روانی در تومورهای لنفومی لب فرونتال شایع است.

لنفوم مغز بعلت کاهش اکتسابی ایمنی اغلب همراه ویروس نهفته ابشتاین بار (EBV) می باشد. اختلال کروموزومی C-MYC که بعلت ویروس ابشتاین بار ایجاد می شود در لنفومهای خارج مغز و لنفومهای اکتسابی ناشی از کاهش اکتسابی ایمنی مشاهده می شود و در لنفوم اولیه مغز بدون کاهش ایمنی شایع نیست. بروز حلقه های درخشان لپتومنژ و متعدد بودن ضایعات، مشخص اینگونه ضایعات است و بیوپسی استرئوتاکیسیک، تشخیص بیماری را قطعی می کند. اغلب لنفومهای مغز نوع B سل با حدت متوسط یا شدید (intermediate or high grade) می باشند.

اغلب بیماران به کورتیکواستروئید جواب مناسب و کاملی که گذارا می باشد می دهند، ولی عود بیماری سریع و در مجاورت اختلال ایمنی اکتسابی، اغلب کشنده است. عمر متوسط با شیمی درمانی ۱۸ ماه می باشد، بازگشت ایمنی سلولی موجب بهتر شدن طول عمر می شود. در لنفوم ایدز طول عمر ۳ ماه است (۵، ۶، ۷).

لنفوم غیر هوچکنی می تواند دستگاه عصبی مرکزی را به دو نوع مبتلا کند. ابتلاء می تواند در نتیجه بروز یک تومور ثانوی متاستاز یافته به دستگاه عصبی باشد یا آنکه تومور درمغز بطور اولیه بروز کند. ابتلا ثانوی مغز در ۵ تا ۲۹ درصد مبتلایان به لنفوم و لوسمی های حاد پدید می آید. لنفوم اولیه مغز (PCNSL) بیماری بسیار ناشایع در سالهای قبل بود اگر چه پیش بینی میشد که تا سال ۲۰۰۰ میلادی، شایعترین سرطان بدخیم مغز باشد، ولی در حال حاضر پس از مننژیوم و آستروسیتوم های کند رشد بعلت بروز آن در بیماری ایدز سومین تومور شایع مغزی است (۲). افزایش بیماران در سالهای اخیر موجب توجه بیشتر به این بیماری شده است.

بیماری در مردان به نسبت ۱/۵ برابر شایعتر از بانوان است، سن متوسط بروز بیماری در اشخاص فاقد اختلال ایمنی، ۵۲ سال است ولی در اشخاص با نقص ایمنی، سن متوسط ۳۴ سال می باشد. بروز این لنفوم در زمینه بیماریهای کلاژن، عفونت هرپسی مکرر و

گذشته نگر بررسی شدند. بیماران فوق در سالهای ۱۳۷۰ تا ۱۳۷۶ تشخیص داده شده و جهت درمان قبل یا بعد از رادیوتراپی ارجاع شده بودند، مشخصات بیماران طبق جدول ۱ است.

ثانویه مغز بوده است.

### روش های درمانی بیماران

پرتودرمانی: پرتودرمانی با مقدار ۵۰۰۰ راد به کل مغز توسط دستگاه کبالت ۶۰ انجام گرفته است. بیماران براساس زمان انجام پرتودرمانی نسبت به شیمی درمانی در دو گروه قرار می گیرند. در گروه یک پرتودرمانی قبل از شیمی درمانی انجام شده است و در گروه ۲، ابتدا بیماران شیمی درمانی و سپس پرتودرمانی دریافت کرده اند.

شیمی درمانی: تعدادی از بیماران گروه یک با روش درمانی CHOP (سیکلوفسفاماید ۶۰۰ میلی گرم برای هر متر مربع سطح بدن، دوکسو روبیسین ۴۰ میلی گرم برای هر مترمربع سطح بدن، وینکریستین ۱/۴ میلی گرم برای هر مترمربع سطح بدن حداکثر ۲ میلی گرم و پردنیزون ۶۰ میلی گرم برای هر مترمربع سطح بدن برای ۵ روز) و تکرار دوره های درمانی هر ۲-۳ هفته براساس تحمل بیمار بوده است و درمان تا ۱۲ دوره پس از اتمام پرتودرمانی انجام شده است.

جدول ۲- رژیم های درمانی مورد استفاده

#### Treatment protocol for CNN Lymphoma

Course A: Day one

Intrathecal:

Cytarabine 60 Megs. /M2

Methotrexate 12 mgs/M2

Intravenous:

BCNU 120 Megs. /M2 IV infusion

Ifosphamide 1200 mgs/M2 IV + Mesna

Etoposide 120 GMS. /M2 IV

Course B: Day one

Cis-platin: 35 mgs/M2 IV

Cytarabine: 600 Mgs/M2 IV

Course C: Day one

Mitoxantron 12 mgs/M2 IV infusion

Ifosphamide 1200 Mgs/M2 IV + Mesna

Whole brain radiotherapy 2 days after course C.

5000 RDAs in fractions.

Intrathecal every week while under radiotherapy.

جدول ۱- لنفوم اولیه مغز در طی ۷ سال

جنس	سن	محل تومور	نوع لنفوم
مرد	۶۱	تمپورال اکسپیتال راست	MIXED
مرد	۶۰	پاریتال راست	مخلوط MIXED
مرد	۲۷	فرونتال راست	مخلوط MIXED
مرد	۴۲	فرونتال راست	مخلوط MIXED
زن	۳۵	پاریتال راست	مخلوط MIXED
مرد	۴۸	مخچه راست	مخلوط MIXED
زن	۲۰	فرونتال راست	مخلوط MIXED
مرد	۲۵	پاریتال راست	مخلوط MIXED
مرد	۴۸	مخچه راست	مخلوط MIXED
مرد	۵۶	پاریتال راست	مخلوط MIXED
مرد	۵۹	فرونتال راست	مخلوط MIXED
مرد	۶۶	بطن جانبی چپ	مخلوط MIXED
مرد	۶۶	بطن جانبی راست	مخلوط MIXED
زن	۵۳	فرونوتوپاریتال چپ	مخلوط MIXED
مرد	۱۵	بطن جانبی چپ	مخلوط MIXED
مرد	۱۵	فرونتال چپ	مخلوط MIXED
مرد	۱۵	بطن چپ	مخلوط MIXED
مرد	۵۶	فرونوتوپاریتال چپ	ایمونوبلاستیک
مرد	۴۸	تمپورال چپ	سلول درشت
زن	۳۶	فرونتال راست	مخلوط MIXED
مرد	۳۸	بطن طرفی	مخلوط MIXED
مرد	۵۵	مخچه چپ	مخلوط MIXED
مرد	۵۰	فرونتال چپ	مخلوط MIXED

در تشخیص بیماری عمدتاً از جراحی (۲۰ نفر) استفاده شده بود و در تعداد کمی (۲ نفر) تشخیص به روش نمونه گیری استرئوتاکسیک بوده است و در یک بیمار نیز با فلوسیتومتری و سیتولوژی مایع نخاع تشخیص داده شده است.

در تمام بیماران، بررسی کامل مرحله بندی لنفوم صورت گرفته و شامل بررسی مایع نخاع، مطالعه ته چشم، سی تی اسکن شکم و قفسه صدری و بررسی مغز استخوان جهت رد گرفتاری لنفوی

## یافته‌ها

در مجموع ۲۳ بیمار مورد بررسی و درمان قرار گرفتند (جدول یک) که از این تعداد ۱۹ نفر مرد و ۴ نفر زن بودند.

سن متوسط بیماران ۴۸ سال (۶۶-۱۵ سال) بود. محل تومور به ترتیب شیوع، ۴ مورد قطعه آهیانه، ۷ مورد قطعه پیشانی، ۲ مورد قطعه گیجگاهی، یک مورد گیجگاهی پشت سری و سه مورد مخچه بود. از ۲۳ بیمار، ۲۱ بیمار قابل پیگیری بودند و ۲ نفر از مطالعه خارج شدند.

## روشهای درمانی

از نظر زمان پرتودرمانی، ۱۳ بیمار (۵۶/۳ درصد) ابتدا پرتودرمانی شده بودند و سپس شیمی درمانی شده‌اند در حالیکه ۱۰ بیمار (۴۳/۵ درصد) ابتدا تحت شیمی درمانی قرار گرفتند و سپس پرتودرمانی و مجدداً شیمی درمانی شدند (جدول ۳).

از نظر روشهای درمانی بکار رفته، ۶ (۲۶٪) بیمار درمان CHOP (سیکلوفسفامید، دوکسوروبیسین، وینکریستین، پردنیرون) به همراه تزریق متوترکسات و سیتارابین داخل مایع نخاع، ۲ بیمار توسط روش درمانی اتوپوساید و سپس پلاتین (۸/۷٪) و ۵ بیمار نیز علاوه بر دو داروی فوق سیتارابین نیز دریافت کردند (۲۱/۷٪). به این دو گروه اخیر نیز متوترکسات و سیتارابین داخل مایع نخاع تزریق شد. در مجموع ۱۳ بیمار (۵۶/۵٪) با روش غیردستورالعملی واحد درمان شدند (NPG)، ۱۰ بیمار (۴۳/۵ درصد) نیز توسط روش دستورالعملی واحد درمان شدند (PG).

جدول ۳- روشهای درمانی و طول عمر بیماران مبتلا به لنفوم مغز

نوع درمان	طول عمر به ماه	طول عمر ۵ ساله
رادیوتراپی	۱۶-۱۲ ماه	۳ درصد
CHOP	۱۶-۹/۵ ماه	۱۰ درصد
MACOP-B	۱۴ ماه	٪۱۰
متوترکسات با مقادیر زیاد ± رادیوتراپی	۲۲ ماه	۳۰ درصد
تزریق نخاعی	۴۰ ماه	۳۰ درصد
متوترکسات	۴۰ ماه	۳۰ درصد
روش BOES (۳۷)	۶۰ ماه حداکثر	نامشخص
روش پیشنهادی مخلوط	۴۸ ماه حداکثر	نامشخص

Methotrexate 12 megs/ M2 and Cytarabine 60 mgs/M2 Course A, B, C 3 cycles or one course after the MRI Resolution of Tumor and clearance of Spinal fluid.

نکته‌ها:

فواصل بین هر دو درمان ۲ تا سه هفته با در نظر گرفتن تعداد گلوبول سفید بیشتر از ۲۵۰۰ و پلاکت بیشتر از یکصد هزار می باشد.

پس از پرتودرمانی حداکثر سه درمان کامل با ۹ تزریق و یا یک تزریق کامل پس از رفع کلیه علائم پرتونگاری MRI و مایع نخاع انجام گرفته است.

دو نفر دیگر از این بیماران با سیس پلاتین ۵۰ میلی گرم برای هر مترمربع و اتوپوساید ۱۲۰ میلی گرم برای هر مترمربع درمان شدند و ۵ بیمار دیگر نیز علاوه بر این داروها، سیتارابین ۶۰۰ میلی گرم برای هر مترمربع دریافت کردند. تعداد دوره های درمانی براساس تحمل بیماران هر ۲ یا سه هفته بوده است.

این گروه از بیماران همگی پس از پرتودرمانی ترخیص شدند و همگی بجز سه بیمار فوت شده‌اند. گروه دیگری از بیماران بر طبق دستورالعمل واحد درمانی جدول ۲ درمان شده‌اند. همه بیماران گروه یک در طی شیمی درمانی و گروه دو طی شیمی درمانی با پروتوکول و پرتودرمانی، تزریق داخل مایع نخاع بمقدار متوترکسات ۱۲ میلی گرم برای هر مترمربع و سیتارابین ۶۰ میلی گرم برای هر مترمربع سطح بدن دریافت کرده‌اند (حداکثر متوترکسات ۲۰ میلی گرم و سیتارابین ۱۰۰ میلی گرم بوده است).

## بررسی آماری

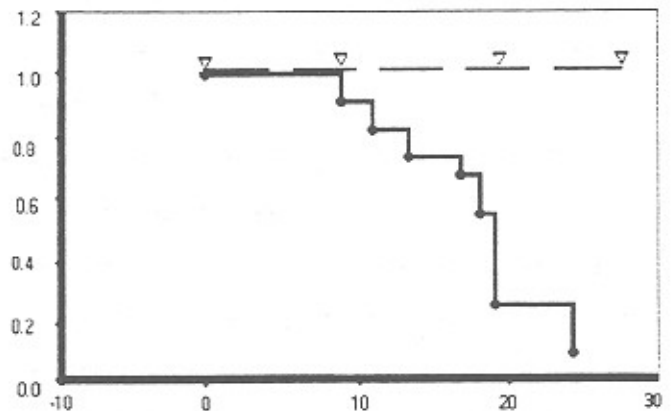
بررسی آماری توسط نرم افزار SPSS انجام شده است. مقایسه میزان عود در گروههای مختلف توسط روش chi-square انجام گرفت و محاسبه ارزشمند بودن تفاوت بتوسط روش Carson بررسی شد. از روش T-test برای مقایسه میانگین گروههای مختلف استفاده شد. محاسبه DFS (طول عمر بدون بیماری Disease Free Survival) بیماران از زمان تشخیص تا زمان مرگ به روش کاپلان میر (Kaplan-Meier) صورت گرفت (۲۶) و مقایسه احتمال بقاء در گروه های مختلف با آزمون لاگ رنگ Log-rank test بررسی شد.



### میزان عود و شانس بقا

در یک پیگیری متوسط ۱۹ ماهه (۴۵-۹ ماهه)، ۱۰ بیمار درمان شده با دستورالعمل واحد (۴۷/۶ درصد) و کلاً ۱۱ بیمار (۵۲/۴٪) عود نداشتند. احتمال بقای در کل بیماران بطور متوسط (MEDIAN DFS) ۲۴ ماه (۳۶/۵۳-۲۳/۵ :  $CI \pm ۹۵$ )، احتمال بقای ۲ ساله،  $۰.۵۹/۰.۸$  (Standard-Error=۱۱/۱۹) و احتمال بقای ۳ ساله  $۰.۴۵/۰.۹۵$  (SE=۱۱/۹۵) بود (نمودار ۱).

نمودار ۱- طول عمر در بیماران شیمی درمانی اول سپس پرتودرمانی با خط منقطع و در بیماران اول پرتودرمانی و سپس شیمی درمانی با خط ممتد نشان داده شده است.



### احتمال بقای براساس زمان پرتودرمانی

بیماران براساس زمان پرتودرمانی به دو دسته تقسیم شدند. در گروهی که ابتدا پرتو درمانی گرفتند و سپس شیمی درمانی شدند، میزان بقای متوسط برابر ۱۸ ماه با خطای معیار ۰/۷۴ از ۱۱ نفر بیماری که ابتدا پرتودرمانی و سپس شیمی درمانی شدند ۱۰ نفر عود کردند (۹۰/۹) (نمودار ۲).

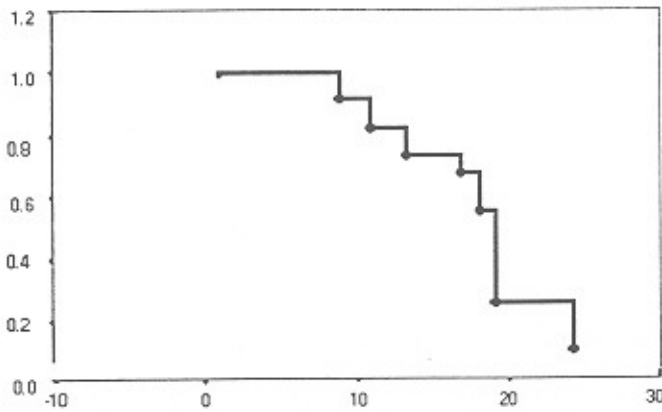
در گروهی که ابتدا شیمی درمانی و سپس پرتودرمانی شدند، از ۱۰ نفر بیمار هیچکدام تاکنون فوت نکرده اند؛ لذا بقای کلی قابل محاسبه نیست. میزان عود در این گروه با  $P=۰/۰۰۰۳$  تفاوت معنی داری را نشان داد. احتمال بقای ۲ ساله در گروه اول  $۰.۸۶۷ \pm ۰.۰۹/۰.۹$  بود و در گروه دوم احتمال بقای ۱۰۰٪ بوده است (نمودار ۱).

### احتمال بقای براساس نوع شیمی درمانی

بیماران به دو دسته درمان غیردستورالعمل (NPG) و گروه با دستورالعمل (PG) تقسیم شدند؛ در گروه یک بقای متوسط بدون بیماری مساوی ۱۸ ماه با  $SE=۲/۶۴$  ماه بود و ده نفر از ۱۱ بیمار عود کردند (نمودار ۲). در گروه ۲ هیچکدام از بیماران عود نکردند لذا در این گروه از بیماران، بقای متوسط بدون درمان قابل محاسبه

نبود. از نظر میزان عود، با  $P=۰/۰۰۰۳$  تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده شد.

نمودار ۲- طول عمر در کل بیماران دچار لنفوم مغز اولیه



برای اینکه مشخص شود آیا تفاوت در مدت پیگیری بیماران دو گروه عامل این تفاوت آشکار نبوده و میانگین پیگیری دو گروه مقایسه شده که در گروه یک  $۱۹/۱۸ \pm ۹/۱۷$  ماه و گروه دو  $۲۷/۴ \pm ۱۰/۷۱$  ماه بود ( $P=۰/۰۷$ ). بمیزان مختصری مدت پیگیری در گروه ۲ طولانی تر از گروه یک بوده است، لذا تفاوت در مدت پیگیری عامل تفاوت در طول عمر بیماران نیست. نکته جالب توجه این است که تمامی بیماران درمان شده با دستورالعمل واحد پرتودرمانی بعد از شیمی درمانی انجام گرفت. در حالیکه در بیماران دیگر، همگی شیمی درمانی پس از پرتودرمانی انجام گرفته بود و امکان انجام پرتودرمانی مجدد با توجه به اینکه حداکثر مقدار قابل تحمل را دریافت کرده بودند، نبود.

افزایش سن بعنوان یک عامل خطر در درمان لنفوم مغز بیان شده بود (۲۲)، لذا در بیماران ما نقش سن در میزان عود بررسی شد. در بیماران کمتر از ۵۰ سال که ۱۱ بیمار بودند، ۵ بیمار (۴۵/۴۵٪) عود کردند و بقای بدون بیماری متوسط، ۲۴ ماه بدست آمد. در بیماران بیشتر یا مساوی ۵۰ سال که ۱۰ بیمار بودند و ۴ نفر آنها بیشتر از ۶۰ سال عمر داشتند به بقای بدون بیماری متوسط (Median DFS) ۲۴ ماه رسیدند که  $P=۰/۶۴$  نشان دهنده عدم وجود تفاوت معنی داری بین دو گروه است. همچنین با روش Cox regression ارتباط میزان عود با سن بررسی شد که با  $P=۰/۴۵$  تفاوت معنی داری را نشان نمی داد.

### عوارض درمان

در هیچکدام از بیماران، مهرگ بعلت عوارض درمان پیش نیامده است. از شیمی درمانی بیماران از پای افتاده و فاقد فعالیت قابل در مراحل آخر زندگی خودداری شده است و درمانهای علامتی یا تزریق شیمی درمانی در مایع نخاعی بعمل آمده است.

جدول ۴- عوارض سمی درمان

دیگر بیماران	بیماران تحت پروتوکل	
۱۰ نفر	۱	پیشرفت بیماری در طی درمان
۴ نفر	۸ نفر	کاهش گلبول سفید
۴ نفر	۸ نفر	کمتر از ۵۰۰ در میلیمتر مکعب
۱۰ نفر	۱۱ نفر	کمتر از ۱۰۰۰ در میلیمتر مکعب
		کاهش پلاکت
۲ نفر	۱ نفر	کمتر از ۲۵ هزار در میلیمتر مکعب
۸ نفر	۷ نفر	کمتر از ۵۰ هزار در میلیمتر مکعب
۱۱ نفر	۱۱ نفر	کمتر از ۱۰۰ هزار در میلیمتر مکعب
۲	۱	تزریق پلاکت
۱۰	۱۳	زخم دهان
۴	۵	زخم شدید
۴	۷	زخم متوسط
۴	۱	زخم خفیف
		مسمومیت کلیوی
۷	۳	کراتینین بیشتر از ۲
۷	۶	کراتینین ۱-۲

سمیت روش های درمانی قابل تحمل و نتایج مسمومیت خونی در جدول ۴ و ۵ ارائه شده است، در جدول ۶ سایر مسمومیت ها بررسی شده اند.

گلبول سفید در همه بیماران بالاتر از ۴۰۰۰ در میلیمتر مکعب و پلاکت حداقل یکصد هزار در میلیمتر مکعب در شروع درمان بوده است و هر تزریق شیمی درمانی بعدی نیز بررسی فرمول شمارش انجام شده است. در همه بیماران در شروع درمان، بررسی کبدی کلیوی انجام گرفته است. نارسائی ریوی قلبی و عفونت در همه بیماران قبل از اقدام به درمان مهار شده است. آزمون حاملگی در بیماران زن در سن باروری انجام شده است و به آنها که ضروری بوده است داروی ضد بارداری در طی درمان داده شده است.

از نظر مسمومیت درمانی و میزان تحمل بیماران، همه بیمارانی که طبق دستورالعمل واحد درمان شدند توانستند که درمان را کامل کنند و مسمومیت درمانی قابل تحمل بوده است.

جدول ۵- انواع مسمومیت در بیماران مورد مطالعه

نوع مسمومیت	خفیف	متوسط	شدید	تعداد بیماران مسموم شده
تهوع، استفراغ	۶	۷	۱۰	۲۳ نفر
اسهال	۸	۱۳	۲	۲۳
موکوزیت	۹	۱۱	۳	۲۳
افزایش آنزیمهای کبدی	۱۷	۴	۲	۲۳
افزایش بیلیروبین	۱۸	۳	۲	۲۳
سیستیت	۷	۱۰	۳	۲۰
مسمومیت قلبی	۷	-	-	۷
عفونت	۱۳	۸	۲	۲۳
هرپس	۱۴	۸	۱	۲۳
مسمومیت ریوی	-	-	-	-
رادیودرمیت	۸	۱۲	۳	۲۳
ریزش موها: موقت	-	-	۲۱	۲۳
ریزش موها: دائم	-	۵	۱۸	۲۳

## بحث

دیده شد که پرتودرمانی به تنهایی حتی با مقادیر و میدان مناسب برای لنفوم اولیه مغز ناکافی است. در مطالعات محدودی که داروهای متفاوتی به پرتودرمانی اضافه شده است، بهبود نتایج در مقایسه با پرتودرمانی به تنهایی نشان داده شده است (۱، ۱۱، ۱۵، ۱۹، ۲۱، ۲۷، ۳۰)؛ اما تعداد مطالعات آینده نگر در این زمینه محدود می باشد (۱۸، ۳۱، ۳۲، ۳۳، ۳۴). براساس این مطالعات به نظر می رسد که روشهای درمانی باید حاوی داروهایی باشند که توانائی عبور از سد مغزی خونی

جدول ۶ علامت بالینی و شکایات بیماران بطور کلی محل تومور نوع شکایت بیماران را مشخص می کنند و در سه گروه خفیف متوسط و شدید طبقه بندی شده اند.

تعداد بیماران

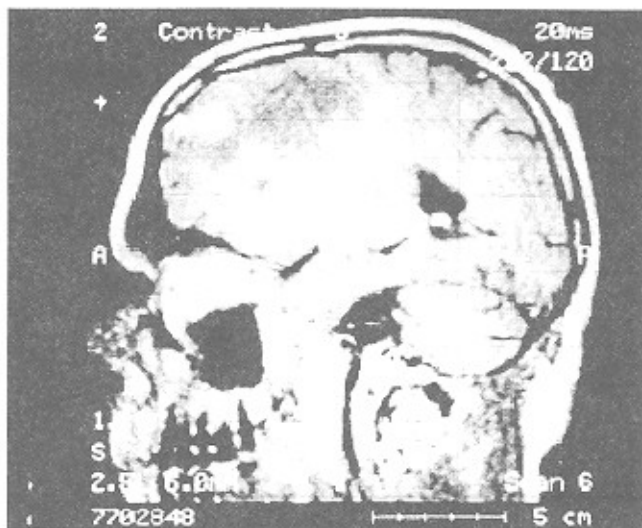
شروع علامت	خفیف	متوسط	شدید
اشکال عصبی موضعی	۱۰	۳	۴
کاهش هوشیاری	۱۵	۳	۳
سردرد	۷	۱۰	۶
علامت افزایش فشار داخل نخاع	۸	۸	۲
صرع	۱۱	۴	۶
اختلالات اسفنگتری	۱۵	۲	۶
علامت چشمی	۱۸	۲	۳

بهمراه MRI قادر به تشخیص نوع بیماری نباشد، توصیه به بیوپسی استرئو تاکسیک می شود. از ۲۳ بیمار مورد مطالعه، ۲۰ بیمار جراحی شده بودند. در جراحی تومور لنفاوی بصورت زرد کدر در قسمت عمقی ماده سفید مغز قرار گرفته است.

### تصویربرداری و تشخیص

لنفومهای مغز، توده های بدون رگ می باشند که تراکم آن مانند مغز یا بیشتر از مغز است. توده های گلیایی در سی تی اسکن، تراکمی کمتر از مغز را دارند. ورم اطراف توده لنفاوی کمتر از توده های گلیایی یا متاستازی می باشد. اکثر توده های لنفومی پس از تزریق ماده حاجب بهتر دیده می شوند و نیمی از آنها بطور یکنواخت روشنتر می گردند. ۷۵ درصد لنفومهای مغزی در نیمکره و یا نزدیک بطن قرار دارند. از راه مایع نخاع احتمالاً به سایر نقاط مغز انتشار می یابند. نکته دیگر آنکه ضایعات لنفاوی متعدد است (تصویر ۳، ۳، ۱). در بیماری ایدز تعدد ضایعات بیشتر از نوع در بیماران بدون ایدز است و در ۵۰ درصد بیماران دچار ایدز، ضایعات لنفومی بصورت حلقه درخشان پس از تزریق ماده حاجب دیده می شود. MRI از سی تی اسکن حساستر برای تشخیص است.

تصویر ۱- در مقطع T<sub>1</sub> سهمی دو عدد ضایعه Sagittal براق شده پس از تزریق گادالینیم در بالای بطن طرفی و در قطعه پیشانی دیده می شوند و اثر فشاری روی بطن طرفی ایجاد کرده اند ولی ضایعه وارد بطن نشده است.



### مایع نخاع

اگرچه ابتلاء مایع نخاع در ابتدای تشخیص ممکن است گویای وجود بیماری نباشد، ولی در ۱۰ درصد موارد اختصاصی و در ۳۰٪ موارد دارای عناصر سلولی است. یافتن سلولهای مونوکلونال با مارکرهای اختصاصی کاپا، لاندا و اختلال کروموزومی سلولی لنفوئید در مایع نخاع، می تواند به تشخیص کمک کند. افزایش پروتئین مایع نخاع و خامت بیماری را به همراه دارد. در فلوسیتومتری مایع نخاع در تشخیص افتراقی توکسوپلاسموز مغزی از لنفوم، CD4<sup>+</sup> در توکسوپلاسموز کمتر از

BBB (Blood-Brain Barrier) را دارند.

داروهائی مانند CHOP موفقیت چندانی در افزایش طول عمر بیماران نداشتند و بیشتر روشهای درمانی حاوی متوترکسات با مقدار زیاد یا سیتارابین با مقدار زیاد توصیه شده است (۲۲)، ولی مشکل عمده این روشهای درمانی، مسمومیت زیاد بوده است و اشکال در مهار عوارض درمانی زیاد است. روش درمانی دستورالعمل واحد برای این بیماران (جدول ۲) سمیت قابل تحمل دارد. از طرفی نتایج درمانی آن از نظر افزایش بقاء بدون بیماری DFS قابل قبول است.

فقط ۵ تا ۱۵ درصد بیماران دچار لنفوم مغزی اولیه پس از ۵ سال زنده می مانند. روشهای درمانی که نفوذ به مغز ندارند نمی توانند بیمار را بهبود بخشند. شیمی درمانی هایی که نفوذ کافی به مغز ندارند نمی توانند افزایش طول عمر دهند. بیشتر لنفومهای اولیه مغز بدخیمی متوسط یا شدید دارند و سریع رشد هستند. روشهای درمانی گزارش شده که شامل رادیوتراپی و شیمی درمانی هستند، طول عمر بهتری را نشان داده اند، بشرطی که شیمی درمانی قبل از رادیوتراپی آغاز گردد.

در همه بیمارانی که دچار توده مغزی هستند شکایات با محل تومور ارتباط دارد، چون اغلب بیماران دچار لنفوم مغزی، دارای تومور در نیمکره های مغزی هستند و اغلب اختلالات شعوری در آنان بروز می کند.

گرفتاری ثانوی مغز در لنفوماها و لوسمی های لنفوئیدی همراه با گرفتاری استخوان، مغز استخوان، بیضه، سینوسهای صورتی پیش می آید و گرفتاری پرده های مغزی با بررسی مایع نخاع و آلودگی نسج مغز با CT اسکن و یا MRI با تزریق گاد و آنیوم بخوبی مشخص می شود. درمان می تواند مایع و پرده ها و نسج مغز را از تومور پاک کند، ولی سیر بیماری با وضع بیماری اولیه مربوط است. در لنفوم اولیه مغز، وقتی که تومور پیشرفت می کند ضایعه به مغز و حداکثر چشمها محدود است. بررسی اولیه بیمار برای عدم وجود ضایعه خارج مغز با سی تی اسکن ریه، شکم، لگن و اسکن ایزوتوپ استخوان و بیوپسی مغز استخوان انجام می گیرد. از نظر درمانی، اعمالی که تاکنون انجام گرفته است جراحی رادیوتراپی و شیمی درمانی می باشد.

### جراحی

از سالها قبل اقدام جراحی برای توده مغزی مرسوم بوده است و بیشتر برای تشخیص در ۲۰ سال گذشته بکار رفته است. بهبود کامل بیمار با خروج توده لنفومی مغز بسیار نادر است. عمر متوسط بیماران جراحی نشده با لنفوم مغز، حدوداً ۱/۸ تا ۳/۳ ماه است. عمل جراحی و خروج کامل توده لنفاوی، طول عمر متوسط را به ۵ ماه حداکثر می رساند (۱۱، ۱۰). اختلال شعوری و بدنی از مسایل پس از جراحی لنفوم مغز است، زیرا تومور در اعماق مغز پنهان است. بنابراین در تشخیص آسیب شناسی در زمانیکه مایع نخاع



بیماران لنفوم مغزی دارای لنفومی از نوع B سل با درجه بدخیمی متوسط یا شدید ولی سیر بالینی وخیم می باشند. ضایعات مهاجم در نسج سفید بدون تشکیل تومور نیز در بیماران دیده شده است. توده لنفومی دارای سلولاریتی متراکم است، تهاجم به مناطق بطنی مشخصه محو شدن کنار بطن در تصویر بدون تزریق ماده حاجب در CT اسکن می باشد، ولی همه تصویروهای توموری لنفوم با ماده حاجب مشخص تر می شوند.

ضایعات لنفاوی مغز در ایدز بندرت کمتر از ۴ سانت و اغلب تراکم مانند نسج مغز یا کم تراکم تر است ولی با ماده حاجب، مشخص تر بصورت حلقه یی درخشان در ۵۰ درصد موارد می شود. در ۸۳ درصد از بیماران مبتلا به لنفوم مغز مانند سایر لنفومها، RNA و پروس ایشترین دیده شده است. با بررسی لنفوسیتها در مایع نخاع می توان به وجود لنفوسیتهای آلوده به این ویروس پی برد.

از نظر زمان پرتودرمانی بنظر می رسد که انجام پرتودرمانی بعد از شیمی درمانی به علل گوناگون سبب بهبود نتایج درمانی می شود (۳۶،۳۵). در مطالعه ما تجویز شیمی درمانی قبل از پرتودرمانی و ادامه دادن همزمان آن با پرتودرمانی و سپس ادامه دادن آن پس از اتمام رادیوتراپی سبب بهبود نتایج شده است. هرچند در مطالعه ما با توجه به اینکه در تمام بیماران که طبق دستورالعمل واحد درمان شدند، پرتودرمانی بعد از شروع شیمی درمانی انجام گرفت، اظهار نظر در مورد نقش پرتودرمانی و نقش زمان پرتودرمانی یا نوع شیمی درمانی مشکل می باشد، ولی با مقایسه این روش درمانی با مطالعات قبلی (۲۲) به نظر می رسد که هر دو عامل توأمأ سبب بهبود نتایج درمان شده اند.

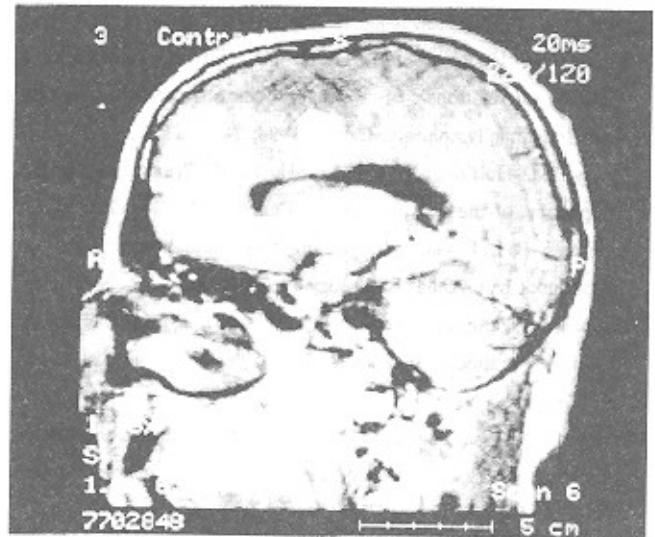
در مورد نقش سن در نتایج درمانی، اکثر مطالعات به بقاء بهتر بیماران جوان معتقدند (۱۱،۱۳،۳۳،۳۴)، ولی تعدادی از مطالعات نقش سن را بی اهمیت تلقی کرده اند (۲۹،۳۱). بعضی از مصنفین (۳۵)، اثر سن را ناشی از تحمل درمانی بهتر بیماران جوان می داند و برای آن نقش پیش آگهی مستقل قائل نیستند، ولی بعضی دیگر (۲۲) برای آن نقش مستقلی را قائل شده اند.

در مطالعه ما سن بعنوان عامل پیش آگهی مستقل نقش تعیین کننده ای نداشت که احتمالاً بعلت مسمومیت کم درمان و تحمل مناسب آن از سوی بیماران می باشد.

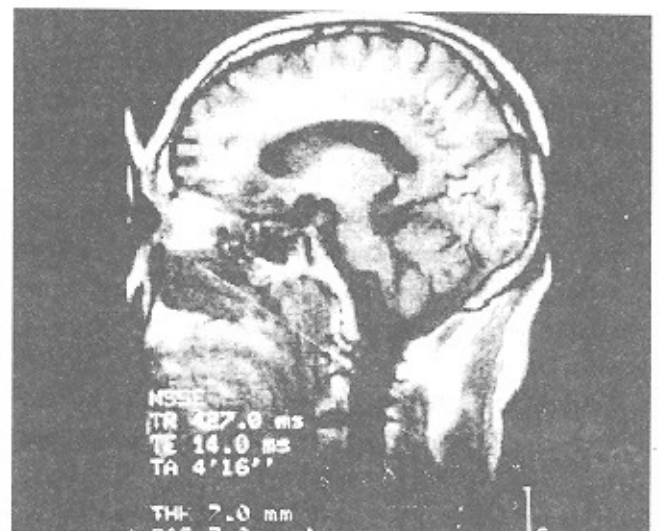
در نتیجه بنظر میرسد که انجام شیمی درمانی با روش پیشنهادی و انجام آن قبل از رادیوتراپی و ادامه هم زمان آن با پرتودرمانی سبب بهبود نتایج درمان لنفوم اولیه مغز باشد و با توجه به مسمومیت کم درمان و سرپائی انجام شدن آن، برای بسیاری از بیماران، مخصوصاً اشخاص کم درآمد میسر می باشد و عامل سن نقش محدودکننده در این نوع درمان ندارد.

۱۰۰ و در لنفوم مغزی کمتر از ۵۰ در میلیتر مکعب می باشد. سیر بالینی در توکسوپلاسموز چند روزه و در لنفوم چند هفته یی می باشد.

تصویر ۲- در مقطع سهمی در مقایسه با تصویر قبل ضایعه هنوز مشاهده می شود که در قسمت فدام کوچک شده است و در قطعه پیشانی دیگر مشاهده نمی شود.



تصویر ۳- در مقطع سهمی T۱ انجام شده، ضایعه بطور کامل از بین رفته و اثر فشاری یا جبرانی دیده نمی شود. اتروفی مختصر مغزی نمایان است.



## منابع

- 1- Hochberg F, Miller D . Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 1988; 68: 835-532.
- 2- Fine HA, Mayer J. Primary central nervous system lymphoma .*Ann Intern Med* 1993; 119: 1093-1104.
- 3- Hardwidge C, Diengoh JV, Husband D, et al. Primary cerebral lymphoma a clinico-pathologic study. *Clin. Neuropath* 1990; 9: 217-23.
- 4- Miller DC, Hochberg FH, Harris NL, ET al. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1994; 74: 1383-97.
- 5- Henry JM, Heffner Jr, Dillard SH, et al. Primary malignant lymphomas of the nervous system. *Cancer* 1974; 34: 1293-302.
- 6- Sagerman RH, Cassady JR, Chang CH. Radiation therapy for intracranial lymphoma. *Radiology* 1967; 88: 552-4.
- 7- Littman P, Wang CC. Reticulum cells sarcoma of the brain: A review of the literature and a study of 19 cases. *Cancer* 1975; 35: 1412-20.
- 8- Ramped FHJ, Van Andel JG, Sizoo W et al. Radiation therapy in primary non- Hodgkin's lymphoma of the CNS. *Eur J Cancer* 1980; 16: 177-84.
- 9- Bogdahn U, Bogdahn S, Mertens HG et al. primary non-Hodgkin's lymphomas of the CNS. *Acta Neurol Scand* 1986 ; 73 : 602-14.
- 10- Murray K, Kun L, Cox J. primary malignant lymphoma of the central nervous system. *J neurosurg* 1986; 65: 600-7.
- 11- Pollack IF, Dade Lunsford L, Flickinger JC et al. Prognostic factors in the diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 1989; 63 939-47.
- 12- Hayakawa T, Takakura K, Abe H et al. Primary central nervous system lymphoma in Japan. A retrospective, co-operative study by CNS -Lymphoma Study Group in Japan. *J Neurosurg* 1994 ; 19 : 197-215.
- 13- Nelson DF, Martz KL, Bonner H et al. Non-Hodgkin's lymphomas of the brain .Can high-dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the radiation therapy oncology group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol*
- 14- DeAngelis LM , Yahalom J , Heinemann MH . Primary CNS lymphoma: Combined treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Neurology* 1990; 40: 80-7.
- 15- Shibamoto Y, Tsutusi K ,Dodo Y et al . Improved survival rate in primary intracranial lymphoma treated by high-dose radiation and systemic Vincristine - doxorubicine - cyclophosphamide - prednisolone chemotherapy. *Cancer* 1990; 65: 1907-12.
- 16- Chamberlain MC, Levin VA. Adjuvant chemotherapy for primary lymphoma of the central nervous system. *Arch Neurol* .1990; 47: 1113-6.
- 17- Socie G Piport-Chauffat C Schlienger M ET al. Primary lymphoma of the central nervous system: An unresolved therapeutic problem. *Cancer* 1990; 65: 322-6.
- 18- Glass J, Gruber ML, Cher I ET al. High - dose Methotrexate therapy of primary brain lymphoma. *J Neurosurg* 1989; 70: 190-4.
- 19- Kawakami Y, Tabuchi K, Ohnishi K et al. Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 1985; 62: 522-7.
- 20- Boiardi A, Silvani A, Valentini S et al. Chemotherapy as first treatment for primary malignant non- Hodgkin's lymphoma of the central nervous system preliminary data. *J Neurol* 1993; 241: 96-100.
- 21- Loeffler JS, Ervun TJ, Mauch P et al. Primary lymphomas of the central nervous system: Patterns of failure and factors that influence survival. *J Clin Oncol* 1985 ; 3 : 490-4.
- 22- Reni M, Ferreri AJM, Garancini MP, et al. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: Results of critical review of the literature. *Ann Oncol* 1997; 8: 227-34.
- 23 - Sandor V, Stark- Vancs V, Pearson D et al. Phase II trial of the chemotherapy alone for primary CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3000-6.
- 24- Fine H. Treatment of primary central nervous system lymphoma: Still more questions than answers. *Blood* 1995; 86: 2873-75.
- 25- Blay JY, Bouhour D, Carrie C et al. The CSR protocol: A regimen of high- dose chemotherapy and radiotherapy in primary cerebral non- Hodgkin's lymphoma of patients with no known cause of immunosuppression. *Blood* 1995; 86: 2922-9.
- 26- Kaplan EL, Meier P. Non- parametric estimations from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
- 27- Michalski JM, Garcia DM, Kase E et al. Primary central nervous system lymphoma: Analysis of prognostic variables of treatment failure. *Radiology* 1990; 176: 855-60.
- 28- Sarazin M, Ameri A, Monjour An et al. Primary central nervous system lymphoma: treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Eur J Cancer* 1995; 31A(12): 2003-7.
- 29- Selch MT, Shimizu KT , DE Salles AF et al . Primary central nervous system lymphoma. *Am I Clin Oncol* 1994; 17(4): 286-93.
- 30- Watne K, Scott H, Hager B et al. primary malignant lymphoma of the brain. A report of 24 cases from Norwegian Radium Hospital. *Acta Oncol* 1992; 31(5): 545-50.
- 31- Brada M, Dearnaley D, Horwich A, et al. Management of primary cerebral lymphoma with chemotherapy: Preliminary results and comparison with patients treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 787-92.
- 32- DeAngelis L, Yahalom J, Thaler HT et al. Combined modality therapy for CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 635-43.
- 33- O'Neil BP, O'Fallon JR, Earle JD et al. Primary central nervous system non- Hodgkin's lymphoma: Survival advantages with combined initial therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33(3): 663-73.

- 34- Schultz C, Scott C, Sherman W et al. Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine and dexamethasone for primary CNS lymphoma: Initial report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 88-06. *J Clin Oncol* 1996 ; 14(2) :
- 35- Jellinger K, Kothbauer P, Weiss R et al. Primary intracranial malignant lymphomas. A fine structural, cytochemical and CSF immunological study. *Clin Neurol neurosurg* 1979; 81: 173-81.
- 36- Geyer JR, Taylor EM, Milstein JM. Radiation , methotrexate and with matter necrosis : Laboratory evidence for neural radioprotection with pre-irradiation methotrexate . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 373-5.
- 37-Cheng AL, Yeh KH, Ven WC, Hong RL, Liu MY, Wang CH: Systemic Chemotherapy for patients with non -acquired immunodeficiency Syndrome-related central nervous system lymphoma: A pilot study of the Bones protocol. *Cancer* 1998 May 15; 82(10): 1946-51