

# Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması Tanılı 27 Hastanın Retrospektif Analizi: Tek Merkez Deneyimi

## Retrospective Analysis of 27 Patients Diagnosed with Primary Central Nervous System Lymphoma: A Single Center Experience

Zeynep Tuğba GÜVEN<sup>1</sup> ID, Davut EREN<sup>2</sup> ID, Serhat ÇELİK<sup>3</sup> ID, Muzaffer KEKLİK<sup>4</sup> ID, Ali ÜNAL<sup>4</sup> ID

<sup>1</sup> Kayseri Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup> Çayıralan Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

<sup>3</sup> Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

<sup>4</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada primer santral sinir sistemi lenfoması (PSSSL) tanılı hastaların klinik özelliklerine ve sonuçlarına dair tek merkez deneyimimizi paylaşmayı amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmamızda 2014 ve 2020 yılları arasında, PSSSL tanısı ile Erciyes Üniversitesi Hematoloji Kliniğinde takip edilen 27 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 27 hastanın tamamı patolojik olarak diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı almış idi. Hastaların 14'ü (%52) erkek, 13'ü (%48) kadın idi ve ortalama tanı yaşı 55 (22-81) olarak hesaplandı. Başvuru esnasında en sık semptom fokal nörolojik defisit (%52) idi ve 10 hastada eşlik eden komorbiditeler mevcuttu. En sık tutulum yeri serebral hemisferler (%67) olup, dokuz hastada (%33) derin tutulum mevcuttu. Hastaların 15'inde (%56) multifokal tutulum vardı. IELSG skorlama sistemine göre 14 (%52) hasta orta, 11 (%41) hasta düşük, iki (%7) hasta yüksek risk grubundaydı. Hastaların şikâyetlerinin başladığı tarihten tanıya kadar geçen süre ortalama 61 gündü. Hastaların tamamı kemoterapi almıştı. On dokuz hasta ilk indüksiyon tedavisi olarak R-MPV rejimi, sekiz hasta ise MATRix kemoterapi rejimi almıştı. R-MPV kullanılan hastaların beş hasta refrakter iken birinde kısmi yanıt, 21'inde tam yanıt elde edilmişti. MATRix kemoterapisi sonrası beş hastada tam yanıt, bir hastada refrakter hastalık, 1 hastada kısmi yanıt elde edildi. Yedi (%26) hastaya olog kök hücre nakli yapıldı ve 11 (%41) hasta radyoterapi aldı. Hastaların bir yıllık sağkalım oranı %41'dir. Takip süresince 21 (%78) hasta hayatını kaybetmiştir. Ortalama yaşam süresi 15 aydır. Toplam sağkalıma olumlu etki eden faktörler; 50 yaşın altında olmak, IELSG skorunun düşük olması, radyoterapi almış olmak ve olog kök hücre nakli yapılmış olması olarak bulunmuştur. Hastaların toplan takip süresi 73 aydır.

**Sonuç:** Primer santral sinir sistemi lenfoması agresif seyirli, nadir bir non-Hodgkin lenfoma tipidir. Çalışmamız yönetimi zor olan bu lenfomayla ilgili tek merkez deneyimini yansıtmaktadır. Tedavisinde standartlaşmış bir indüksiyon ya da konsolidasyon rejimi yoktur. Bu çalışmanın olog kök hücre naklinin ve radyoterapinin tedavideki yerini göstermek açısından faydalı olduğunu düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Primer santral sinir sistemi lenfoması; Metotreksat; Radyoterapi; Olog kök hücre nakli

### ABSTRACT

**Objective:** In this study, we aimed to share our single center experience regarding the clinical features and outcomes of patients diagnosed with primary central nervous system lymphoma (PCNSL).

**Makale atfı:** Güven ZT, Eren D, Çelik S, Keklik M, Ünal A. Primer santral sinir sistemi lenfoması tanılı 27 hastanın retrospektif analizi: Tek merkez deneyimi. LLM Dergi 2022;6(3):74-8.

### Yazışma Adresi

Zeynep Tuğba GÜVEN

Kayseri Şehir Hastanesi,  
Hematoloji Bilim Dalı  
Kayseri-Türkiye

Geliş: 01.08.2022 - Kabul: 02.11.2022

E-posta: drztkarabulutguven@gmail.com

**Patients and Methods:** In our study, electronic data of 27 patients with PSSSL who were followed up in the Erciyes University Hematology Clinic between 2014 and 2020 were retrospectively reviewed.

**Results:** All 27 patients included in the study were pathologically diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma. Fourteen (52%) patients were male, 13 (48%) were female, and the median age at diagnosis was 55 (22-81). At admission, the most common symptom was focal neurological deficit (52%), and 10 patients had comorbidities. The most common site of involvement was the cerebral hemispheres (67%), and nine patients (33%) had deep involvement. Fifteen (56%) patients had multifocal involvement. According to the IELSG scoring system, 14 (52%) patients were in the medium risk group, 11 (41%) patients were in the low risk group, and 2 (7%) patients were in the high risk group. The median time from the onset of the patients' complaints to the diagnosis was 61 days. All patients had received chemotherapy. Nineteen patients received the R-MPV regimen as initial induction therapy, and eight patients received the MATRix chemotherapy regimen. Of the patients using R-MPV, five patients were refractory, one had partial response and 21 had complete response. Complete response was obtained in five patients, refractory disease in one patient, and partial response in one patient after MATRix chemotherapy. Seven (26%) patients underwent autologous stem cell transplantation and 11 (41%) patients received radiotherapy. The one-year survival rate of the patients is 41%. During the follow-up, 21 (78%) patients died. Mean survival time is 15 months. Being under the age of 50, having a low IELSG score, receiving radiotherapy and autologous stem cell transplantation are factors that positively affect overall survival. The total follow-up period of the patients was 73 months.

**Conclusion:** Primary central nervous system lymphoma is a rare type of non-Hodgkin lymphoma with an aggressive course. Our study reflects the single center experience with this difficult-to-manage lymphoma. There is no standardized induction or consolidation regimen for its treatment. We think that this study is useful in terms of showing the place of autologous stem cell transplantation and radiotherapy in treatment.

**Key Words:** Primary central nervous system lymphoma; Methotrexate; Radiotherapy; Autologous stem cell transplant

## GİRİŞ

Primer santral sinir sistemi lenfomaları (PSSSL), non-Hodgkin lenfomaların nadir görülen agresif bir alt tipidir. Vücudun başka bir yerinde tutulum olmadan tipik olarak beyin, göz, omurilik, spinal kord, beyin omurilik sıvısında lokalize olan ektranodal non-Hodgkin lenfomalardır (1,2). Primer santral sinir sistemi lenfomalarının çoğu B hücreli lenfomadır ve tüm beyin tümörlerinin %1'ini, ektranodal lenfomaların ise yaklaşık %5'ini oluşturur (3). Tanı yöntemlerindeki gelişmeler son yıllarda PSSSL tanısında artışa neden olmuştur. İmmün kompetan hastalarda ortalama yaş 60 iken, immünsupresif hastalarda ortalama görülme yaşı 30-40 yaş civarındadır. Erkeklerde daha fazla görülmektedir (4,5). Eşlik eden en sık semptom baş ağrısıdır, diğer semptomlar baş dönmesi, dengezsizlik, bilinç bulanıklığı ve fokal nörolojik defisittir (6). Primer santral sinir sistemi lenfomasının tanısı genellikle stereotaktik biyopsiyle konur (7). Standart tedavi yaklaşımı, yüksek doz metotreksat (YD-MTX) bazlı kemoterapidir. Radyoterapi, immünoterapi ve kök hücre transplantasyonu diğer tedavi yöntemleridir (7,8).

Bu çalışmada amacımız, kliniğimizde primer santral sinir sistemi lenfoması tanısıyla takip ettiğimiz olguların özelliklerini analiz etmek ve sonuçlarını değerlendirmektir.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Aralık 2014-Aralık 2020 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde PSSSL tanısı konan ve tedavi edilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar, radyolojik ve patolojik özellikleri değerlendirildi. Tanı tüm hastalarda stereotaktik beyin biyopsisi, cerrahi rezeksiyon veya BOS sitolojisi ile patolojik olarak doğrulandı. Tüm hastalara beyin manyetik

rezonans görüntüleme (MR), pozitron emisyon tomografisi (PET), kemik iliği biyopsisi ve mümkünse lomber ponksiyon yapıldı. Derin beyin tutulumu, periventriküler bölgeler, bazal ganglionlar, beyin kökü ve serebellum tutulumu olarak tanımlandı. Performans durumunun değerlendirilmesinde *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performans skolası kullanıldı. Tanı anında hasta risk profilini ve prognozunu değerlendirmek için *International Extranodal Lymphoma Study Group* (IELSG) skorlaması kullanıldı. Yaş, performans, laktat dehidrogenaz (LDH), BOS protein konsantrasyonu ve derin beyin yapılarının tutulumunu içeren skorlamaya göre 0-1 skorları düşük risk, 2-3 orta risk, 4-5 yüksek risk anlamına gelmektedir (9). İndüksiyon kemoterapisine yanıt beyin MR ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Tedaviye yanıt Uluslararası PSSSL İşbirliği Grubu kriterlerine göre değerlendirildi (10).

Olgular Hans ve arkadaşlarının önerdiği gibi germinal merkez (GM) tipi olan ve olmayan şeklinde gruplara ayrılmıştır (11). Hans algoritması Bcl-6, MUM-1 ve CD10 immün ekspresyonuna bağlıdır. Germinal merkez olmayanların fenotipi (CD10-, Bcl-6+, MUM-1+) veya (CD10-, Bcl-6-, MUM-1+) olarak tanımlandı. Germinal merkez fenotipi ise (CD10+, Bcl-6+/-, MUM-1+/-) veya (CD10-, Bcl-6+, MUM-1-) olarak belirtildi.

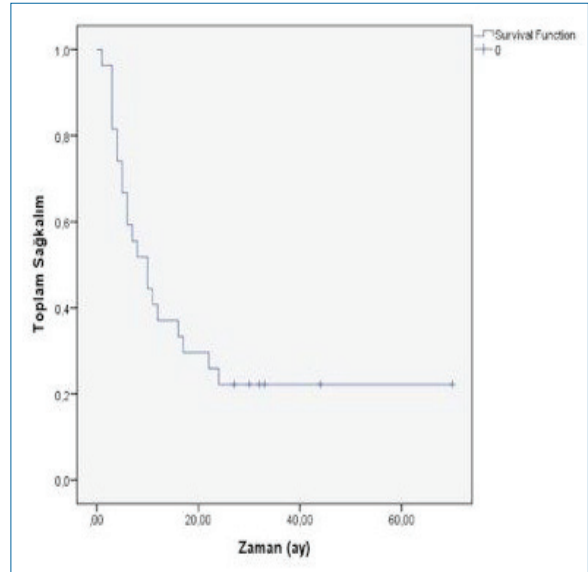
Bütün hastaların aydınlatılmış onam formu mevcuttu. Etik Kurul onayı, Erciyes Üniversitesi Etik Kurulundan alınmıştır (2021/254). Veriler SPSS version 21.0 ile işlenmiştir. Sayısal değişkenler ortalama, ortalama ve dağılım olarak belirtildi. Sağlık analizinde Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya 27 PSSSL tanılı hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 55 (22-81) olarak hesaplandı. On

dört (%52) hasta erkek, 13 (%48) hasta kadın idi. Hastaların tamamına beyin cerrahisi tarafından cerrahi eksizyon ya da tanı amaçlı biyopsi uygulanmıştı. Hastalardan 10'una total veya subtotal eksizyon, 17'sine ise tanı amaçlı biyopsi uygulanmıştı. Hastaların hepsinde patolojik olarak Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma (DBBHL) alt tipi vardı. Hans algoritmasına göre olguların 18'i germinal merkez olmayan grupta iken dokuzu germinal merkez alt tipindeydi. Başvuru esnasında en sık semptom fokal nörolojik defisit (%52) idi. On hastada eşlik eden komorbiditeler mevcuttu. Hastalardan hiçbirisi immünsupresif değildi. En sık tutulum yeri 18 hastada (%67) serebral hemisferler olup, dokuz hastada (%33) derin tutulum mevcuttu. Hastaların 15'inde (%56) multifokal tutulum vardı. Tanı anında 20 (%74) hastanın ECOG performans skoru ikinin altındaydı. IELSG skrolama sistemine göre 14 (%52) hasta orta, 11 (%41) hasta düşük, 2 (%7) hasta yüksek risk grubundaydı. Hastaların şikâyetlerinin başladığı tarihten tanıya kadar geçen süre 15 ile 465 gün arasında değişmekteydi (ortanca 61 gün).

Hastaların tamamı kemoterapi almıştı. On dokuz hasta ilk indüksiyon tedavisi olarak R-MPV [rituksimab, metotreksat (3.5 g/m<sup>2</sup>), prokarbazin, and vinkristin] rejimi, sekiz hasta ise MATRix (Yüksek doz metotreksat, yüksek doz si-



Şekil 1. Toplam sağkalım eğrisi.

tarabin, rituksimab ve tiotepa) kemoterapi rejimi almıştı. R-MPV verilen hastaların ortanca yaşı 56 iken, MATRix verilen hastaların ortanca yaşı 46 idi. R-MPV kullanılan hastaların beşi refrakter iken birinde kısmi yanıt, 13'ünde tam yanıt elde edilmişti. MATRix kemoterapisi sonrası beş hastada tam yanıt, bir hastada refrakter hastalık, bir hastada kısmi yanıt elde edildi. İlk indüksiyon ile tam remisyona elde edilemeyen yedi hastaya kurtarma tedavisi olarak MATRix rejimi verildi. Yedi (%26) hastaya olog kök hücre nakli yapıldı. On bir (%41) hasta radyoterapi aldı.

Hastaların bir yıllık sağkalım oranı %41'dir. Takip süresince 21 (%78) hasta hayatını kaybetmiştir. Ortalama yaşam süresi 15 aydır. En uzun sağkalım süresi 70 ay idi. Toplam sağkalım eğrisi Figür 1'de gösterilmiştir. Toplam sağkalıma olumlu etki eden faktörler; 50 yaşın altında olmak, IELSG skorunun düşük olması, radyoterapi almış olmak ve olog kök hücre nakli yapılmış olması olarak bulunmuştur ve Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların toplam takip süresi 73 aydır.

Tablo 1. Klinik ve demografik özellikler	
Özellikler	n (%)
Yaş ortanca (min-maks)	55 (21-81)
Yaş	
<50	8 (30)
>50	19 (70)
Cinsiyet	
Erkek	14 (52)
Kadın	13 (48)
ECOG	
<2	20 (74)
2 ve >2	7 (26)
Komorbidite	
Var	10 (37)
Yok	17 (63)
Başvuru şikayeti	
Fokal nörolojik defisit	14 (52)
KİBAS bulgusu	10 (37)
Nöbet geçirme	2 (7)
Görme kaybı	1 (4)
IELSG Skoru	
Düşük	11 (41)
Orta	14 (52)
Yüksek	2 (7)
İndüksiyon	
R-MPV	19 (70)
MATRix	8 (30)
Radyoterapi	
Var	11 (41)
Yok	16 (59)
Olog kök hücre nakli	
Var	7 (26)
Yok	20 (74)

Tablo 2. Toplam sağkalıma etki eden faktörler		
	Toplam sağkalım (%)	p
Olog kök hücre nakli		
Var	57	<b>0.002</b>
Yok	10	
IELSG Skoru		
Düşük	67	<b>0.035</b>
Orta	20	
Yaş		
<50	38	<b>0.043</b>
>50	16	
Radyoterapi		
Var	46	<b>0.010</b>
Yok	6	

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Primer santral sinir sistemi lenfomaları nadir görülen ve agresif seyirli bir non-Hodgkin lenfomadır. Diffüz büyük B hücreli lenfoma alt tipi tüm primer SSS lenfomaların %90'ından fazlasını oluşturur ve sıklığı son yıllarda artmaktadır. Bizim hastalarımızın da tamamı DBBHL alt tipi idi. Özellikle HIV enfeksiyonundaki artış ve immüno-supresyon durumlarıyla ilişkilendirilmiş olsa da hastalarımızın hiçbirinin tıbbi geçmişinde HIV pozitifliği ya da immüno-supresyon yoktu (12). Literatürle uyumlu olacak şekilde erkek cinsiyet daha baskındı. Çalışmalarda PSSSL'da en sık görülen semptom baş ağrısı, diğer semptomlar baş dönmesi, dengesizlik, fokal nörolojik defisit olarak bildirilmiştir (6). Bizim hasta grubumuzda en sık semptom fokal nörolojik defisit idi. Klinik belirtilerin lezyonların yerleşim yerine ve sayısına göre değiştiği gösterilmiştir. Primer SSS lenfomalı hastalarda %30-34 civarında multipl lezyonlar olabileceği ve en sık frontal lobda yerleştiği belirtilmiştir (8). Bizim olgularımızın da en sık tutulum yeri serebral hemisferler (%67) olup, en sık frontal lob tutulmuştur. Dokuz hastamızda da (%33) derin tutulum saptanmıştır.

Primer SSS lenfoması kötü prognozlu bir lenfomadır ve ortalama yaşam süresi dokuz aydır (7). Çalışmamızda ortalama yaşam süresi tanıdan itibaren 15 aydır.

Cerrahi olarak tümör dokusunun total rezeksiyonu yaşam süresine katkı sağlamadığı için tümörün total rezeksiyonu önerilmemektedir (13). Primer santral sinir sistemi lenfoması tedavisinin ana unsuru kemoterapidir ancak standart bir kemoterapi rejimi bulunmamaktadır. Bununla beraber yüksek doz metotreksat kullanımı literatüre girmiştir. Tüm hastalarımızın kemoterapi protokollerinde yüksek doz metotreksat mevcuttu. İlk indüksiyon tedavisi olarak 19 hastaya R-MPV uygulanmıştır. R-MPV sonrası refrakter olan veya nüks eden yedi hastaya ise MATRix rejimi verilmiştir. Bunun yanı sıra PMSSL, radyosensitif bir tümördür ve tedavide radyoterapinin de yeri vardır. Radyoterapi sıklıkla kemoterapi sonrası konsolidasyon amaçlı uygulanır (14). Olgularımızın %41'ine radyoterapi uygulanmıştır. Radyoterapi uygulanan hastalarımızın sağkalımı almanlara göre anlamlı şekilde fazladır. Günümüzde yüksek doz kemoterapi ardından otolog kök hücre nakli (OKHN) ile konsolidasyon tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır (15). Olgularımızın %26'sına konsolidasyon amaçlı OKHN yapılmıştır.

Hastalarımızın 21'i hayatını kaybetmiştir. Toplam sağkalıma olumlu etki eden faktörler; tanı anında 50 yaşın altında olmak, IELSG skorunun düşük olması, radyoterapi almış olmak ve otolog kök hücre nakli yapılmış olması olarak bulunmuştur. Literatürde ileri yaşın etkisiyle ilgili çelişkiler mevcuttur. Yaşla beraber komorbiditelerin artması ve organ fonksiyonlarındaki azalmanın ileri yaşta lenfomanın

seyrine olumsuz etki edebileceğini düşünüyoruz. Benzer şekilde IELSG skoru düşük olan hastaların genel sağkalımı, orta olan hastalara göre yüksek bulunmuştur (%67 vs %20). Çalışmamızda OKHN uygulanmasının sağkalıma olumlu etkisi olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir. Literatürde de çalışmamıza benzer şekilde otolog naklin sağkalıma etkisi gösterilmiştir (16).

Sonuç olarak, PSSSL yönetimi zor bir non-Hodgkin lenfoma tipidir. Tedavisinde standartlaşmış bir indüksiyon ya da konsolidasyon rejimi yoktur. Çalışmamız nadir görülen bu lenfomayla ilgili tek merkez deneyimini yansıtmaktadır. Hasta sayısının az olması en önemli kısıtlılığdır. Ancak hasta sayısı az olmasına rağmen otolog kök hücre naklinin ve radyoterapinin tedavideki yerini göstermek açısından faydalı olduğunu düşünüyoruz.

## ETİK KURUL ONAYI

Etik Kurul onayı, Erciyes Üniversitesi Etik Kurulundan alınmıştır (2021/254).

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

## YAZAR KATKISI

Literatür taranması: ZTG, SÇ; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: ZTG, MK, AÜ; Verilerin toplanması: ZTG, DE, SÇ; Makalenin yazımı: ZTÇ, DE; Onaylama: AÜ, MK.

## KAYNAKLAR

- Villano J, Koshy M, Shaikh H, Dolecek T, McCarthy BJB. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer* 2011;105(9):1414-8. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.357>
- Grommes C, DeAngelis LM. Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(21):2410-2418. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.7602>
- DeAngelis LM. Primary central nervous system lymphoma: A curable brain tumor. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4471-3. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.08.900>
- Ferreri AJ. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood*. 2011 Jul 21;118(3):510-22. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-321349>
- Olson JE, Janney CA, Rao RD, Cerhan JR, Kurtin PJ, Schiff D, et al. The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer* 2002;95(7):1504-10. <https://doi.org/10.1002/cncr.10851>
- Pasricha S, Gupta A, Gawande J, Trivedi P, Patel DJ. Primary central nervous system lymphoma: A study of clinicopathological features and trend in western India. *Indian J Cancer* 2011;48(2):199. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.82890>

7. Phillips EH, Fox CP, Cwynarski K. Primary CNS lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2014 Sep;9(3):243-53. <https://doi.org/10.1007/s11899-014-0217-2>
8. Rubenstein J, Ferreri AJ, Pittaluga S. Primary lymphoma of the central nervous system: Epidemiology, pathology and current approaches to diagnosis, prognosis and treatment. *Leuk Lymphoma* 2008;49 Suppl 1(01):43-51. <https://doi.org/10.1080/10428190802311441>
9. Ferreri AJ, Blay J-Y, 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(2):266-72. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.09.139>
10. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, 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(22):5034-43. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.13.524>
11. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103(1):275-82. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1545>
12. Gopal S, Patel MR, Yanik EL, Cole SR, Achenbach CJ, Napravnik S, et al. Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(16):1221-9. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt158>
13. Bellinzona M, Roser F, Ostertag H, Gaab RM, Saini M. 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(1):100-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2004.10.002>
14. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ; Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 2002;20(24):4643-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.11.013>
15. Schorb E, Kasenda B, Atta J, Kaun S, Morgner A, Hess G, et al. Prognosis of patients with primary central nervous system lymphoma after high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 2013;98(5):765. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.076075>
16. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, La Rosée P, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: Results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2017;4(11):e510-e23. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30174-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30174-6)