

**НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
РОССИЙСКОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОГЕМАТОЛОГОВ**

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
первичной лимфомы центральной нервной системы**

Рекомендации утверждены
на II Конгрессе гематологов России
(апрель 2014г)

2014

Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко, профессора И.В.Поддубной

Авторы клинических разделов:

Аль-Ради Л.С., Белоусова И.Э., Барях Е.А., Бессмельцев С.С., Вотякова О.М., Губкин А.В., Демина Е.А., Доронин В.А., Желудкова О.Г., Загоскина Т.П., Коробкин А.В., Кравченко С.К., Кузьмин А.А., Лопаткина Т.Н., Лорие Ю.Ю., Луговская С.А., Менделеева Л.П., Михайлова Н.Б., Моисеева Т.Н., Никитин Е.А., Османов Е.А., Пивник А.В., Поддубная И.В., Поспелова Т.И., Птушкин В.В., Самойлова О.С., Самочатова Е.В., Стадник Е.А., Стефанов Д.Н., Тумян Г.С., Шатохин Ю.В.

Эксперты-патоморфологи:

Байков В.В., Ковригина А.М., Криволапов Ю.А., Мационис А.Э., Петров С.В.

Эксперты-радиологи:

Ильин Н.В., Сотников В.М., Трофимова О.П.

Российские консультанты:

Афанасьев Б.В., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Франк Г.А., Чиссов В.И., Чойнзонов Е.Л., Абдулкадыров К.М., Агеева Т.А., Алексеев С.М., Бакиров Б.А., Булавина И.С., Вильданова Л.Р., Виноградова Е.Ю., Волкова С.А., Володичева Е.М., Гладков О.А., Давиденко И.С., Давыдкин И.Л., Данилова Л.А., Демидова И.А., Домникова Н.П., Дубов С.К., Зарицкий А.Ю., Захаров О.Д., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Канин В.С., Капорская Т.С., Киселев И.Л., Кокосадзе Н.В., Коновалов Д.М., Константинова Т.С., Копп М.В., Королева И.А., Король В.В., Косинова М.В., Ксензова Т.И., Кучма Г.Б., Лазарев И.Е., Лапин В.А., Лееман Е.Е., Логинов А.Б., Манихас Г.М., Махсон А.Н., Медведева Н.В., Мейке Г.Н., Молостцова В.З., Москаленко О.А., Мошнина С.М., Мюльбергер Е.Т., Мякова Н.В., Пройдаков А.В., Савелов Н.А., Савинова М.Т., Савкова Р.Ф., Салогуб Г.Н., Талалаев А.Г., Тупицын Н.Н., Тюрина Н.Г., Хуажева Н.К., Чагорова Т.В., Шамрай В.С., Шинкарев С.А., Шнейдер Т.М.

Европейские консультанты:

Borchmann P. (Германия), Cavalli F. (Швейцария), Coiffier B. (Франция), Dreyling M. (Германия), Hallek M. (Германия), Kersten M.J. (Нидерланды), Mateos M.V. (Испания), Pfreundschuh M. (Германия), Terpos E. (Греция), Zinzani P.L. (Италия)

Эксперты NCCN:

Hochberg E.P. (США), Zelenetz A.D. (США)

Рекомендации обсуждены на совещании ведущих экспертов (2012г, 2013), заседании Профильной комиссии по гематологии (2013г).

Рекомендации утверждены на II Конгрессе гематологов России (апрель 2014г).

Рекомендации утверждены и рекомендованы для внедрения в клиническую практику ведущими учреждениями и организациями России:

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г.Москва

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН, г.Томск

ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Самара

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-гематологов», г.Новосибирск

Рекомендации внедрены в практику внештатными гематологами России:

Главный внештатный гематолог МЗ Красноярского края Виноградова Е.Ю.

Главный внештатный гематолог МЗ Самарской области, д.м.н., проф. Давыдкин И.Л.

Главный внештатный онколог МЗ Иркутской области, главный онколог Сибирского федерального округа, д.м.н., проф. Дворниченко В.В.

Главный внештатный гематолог МЗ Кировской области, д.м.н. Загоскина Т.П.

Главный специалист по гематологии ДЗ г. Москвы Иванова В.Л.

Главный внештатный гематолог МЗ Волгоградской области, к.м.н. Капланов К.Д.

Главный внештатный гематолог-трансфузиолог МЗ Иркутской области, к.м.н. Капорская Т.С.

Главный внештатный гематолог МЗ Свердловской области, к.м.н. Константинова Т.С.

Главный врач Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера, заслуженный врач России, чл.-кор. РАЕН, проф. Манихас Г.М.

Главный внештатный патологоанатом Росздравнадзора по Южному федеральному округу, акад. РАЕН, проф. Мационис А.Э.

Главный внештатный гематолог и трансфузиолог Новосибирской области по г. Новосибирску, заслуженный врач России, д.м.н., проф. Пospelова Т.И.

Главный внештатный гематолог Министерства обороны РФ, д.м.н., проф. Рукавицын О.А.

Главный внештатный онколог МЗ Московской области, к.м.н. Савкова Р.Ф.

Главный внештатный гематолог МЗ Ленинградской области Шнейдер Т.В.

Главный внештатный онколог МЗ Приволжского федерального округа, д.м.н., проф. Хасанов Р.Ш.

Руководитель отдела патоморфологии Регионального центра Новых медицинских технологий Новосибирска, д.м.н., проф. Агеева Т.А.

Профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженный врач России Гладков О.А.

Оглавление

1. Методология	5
2. Введение	8
3. Диагностика	8
3.1. Критерии диагноза	8
3.2. Обследование, стадирование	8
3.3. Факторы прогноза	9
4. Лечение	10
4.1. Стероиды	10
4.2. Системная терапия	11
4.3. Лучевая терапия	12
4.4. Лечение рецидивов и резистентных форм	12
5. Оценка эффекта	13
6. Наблюдение	13
7. Литература	14

Методология написания рекомендаций

В России рекомендации по лечению онкогематологических заболеваний до недавнего времени не были разработаны, хотя быстрое развитие современной онкогематологии требует от специалистов знания актуального алгоритма диагностики и лечения, постоянного обновления своих знаний и внедрения новых методов в практику. В этой связи необходимы клинические рекомендации, которые должны быть динамическим документом, совершенствующимся, развивающимся и обновляющимся в соответствии с научными открытиями и новыми требованиями специалистов, непосредственно занимающихся лечением больных.

В 2012 году в книге «Программное лечение заболеваний крови» под редакцией академика РАН Савченко В.Г. были опубликованы практические рекомендации по диагностике заболеваний системы крови и выбору оптимальных терапевтических подходов с детализацией сложных клинических ситуаций, критических состояний и возникающих осложнений. В том же году Российское профессиональное общество онкогематологов (под руководством член-корреспондента РАН Поддубной И.В.) и Национальное гематологическое общество (под руководством академика РАН Савченко В.Г.) начали работу по подготовке Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний.

По каждой нозологии были созданы рабочие группы, включавшие ведущих российских и европейских экспертов по лечению данной нозологии. После подготовки предварительного варианта рекомендаций было проведено расширенное заседание, в котором приняли участие Российские и зарубежные авторы, а также широкий круг Российских экспертов, включавший в себя практикующих онкологов и гематологов, а также патоморфологов, радиологов и организаторов здравоохранения из всех регионов России, которые высказали свои замечания и предложения по оптимизации документа. После совещания текст рекомендаций был выслан всем его участникам, их письменные и устные комментарии послужили основой для существенной доработки многих разделов документа. Подготовленные рекомендации были рассмотрены и обсуждены российскими и зарубежными экспертами, одобрены экспертами NCCN, в 2013 году опубликованы в журнале «Современная онкология» и выложены на сайтах обоих обществ

Обновление Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний планируется на ежегодной основе. Участниками рабочей группы будут как эксперты из ведущих научных центров России, так и специалисты из крупнейших клиник страны.

Уровни доказательности

В настоящих клинических рекомендациях в квадратных скобках приведены уровни доказательности рекомендаций, в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO).

Уровень доказательности	Тип доказательности
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев.
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

Степень	Градация
А	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
В	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
С	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые
Д	Слабые или несистематические эмпирические доказательства

Первичная лимфома центральной нервной системы

Введение

Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) – это одна из самых агрессивных экстранодальных лимфом, которая может поражать все структуры центральной нервной системы (ЦНС), в том числе заднюю стенку глаза. ПЛЦНС составляют около 4% от всех первичных опухолей ЦНС и 4-6% от всех экстранодальных лимфом. Медиана возраста больных – 60-65 лет. Наиболее часто ПЛЦНС поражают больных с ослабленным иммунитетом: так, ПЛЦНС составляют 20% от всех ВИЧ-ассоциированных лимфом.

ПЛЦНС в большинстве случаев (более 70%) манифестируют очаговой неврологической симптоматикой. Часто встречаются изменения психики (43%), повышение внутричерепного давления (33%), судорожные припадки (14%).

Диагностика

1. Критерии постановки диагноза

Обязательным критерием диагноза ПЛЦНС является морфологическая и иммуногистохимическая верификация очагового образования ЦНС. Вариантами получения гистологического материала для верификации диагноза могут быть стереотаксическая биопсия образования головного мозга, трепанация черепа и биопсия или удаление образования головного мозга, ламинэктомия и биопсия или удаление образования спинного мозга.

У больных, получающих симптоматическую терапию стероидами, желательно прекращение приема стероидов за 7-10 дней до проведения биопсии.

Морфологически до 90% ПЛЦНС представлено диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой. Редко встречаются Т-клеточные лимфомы, лимфобластная лимфома, лимфома из клеток маргинальной зоны, лимфома Ходжкина.

Цитологическое, иммуноцитохимическое исследование или проточная цитометрия спинномозговой жидкости при ПЛЦНС малоинформативны и редко бывают диагностически значимы.

2. Обследование, стадирование

На сегодняшний день нет однозначного мнения относительно стадирования ПЛЦНС. Наличие одного или нескольких очагов в ЦНС, а также поражение разных структур ЦНС не ухудшает прогноз больных и не влияет на выбор лечения. Основной целью обследования больных является исключение лимфомного поражения за пределами ЦНС (экстраневральное поражение выявляется у 4-12% больных с подозрением на ПЛЦНС), а также оценка исходного объема поражения для дальнейшего определения эффективности лечения.

Пациенты с верифицированной лимфомой ЦНС должны быть полностью обследованы в соответствии с рекомендациями по обследованию больных лимфопролиферативными заболеваниями, представленными в разделе, посвященном общим вопросам диагностики лимфом. Выявление аналогичного гистологического варианта лимфомы вне ЦНС исключает диагноз ПЛЦНС, данные больные должны получать лечение в соответствии с рекомендациями по лечению данного варианта лимфомы, с учетом вовлечения ЦНС. Особое внимание при обследовании больных мужского пола должно уделяться исследованию яичек, так как при их поражении наиболее часто наблюдается вторичное вовлечение ЦНС.

Для возможности дальнейшей оценки эффективности и осложнений лечения в план обследования больного обязательно должна быть включена консультация невролога с оценкой неврологических симптомов и когнитивных нарушений.

Больным ПЛЦНС необходимо проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга с контрастированием. Допускается, но нежелательно выполнение КТ, а также выполнение исследования без контрастирования в случае аллергических реакций на контрастное вещество.

3. Факторы прогноза

Международный прогностический индекс, разработанный для нодальных лимфом, не может применяться при ПЛЦНС, так как два учитываемых им параметра (количество зон экстранодального поражения и стадия заболевания) при ПЛЦНС не изменяются. На сегодняшний день чаще всего применяется специально разработанный для ПЛЦНС прогностический индекс IELGS, однако его практическое применение требует дополнительных исследований.

Поэтому у больных с подозрением на ПЛЦНС при возможности (отсутствие выраженной мозговой симптоматики, обусловленной большими объемами опухоли) рекомендуется воздерживаться или применять умеренные дозы кортикостероидов до получения биопсийного материала.

2. Системная терапия

На сегодняшний день наиболее эффективным препаратом в лечении ПЛЦНС является метотрексат. Он применяется в дозе 1-10 г/м² на фоне адекватной гидратации, защелачивания мочи и профилактического введения фолината кальция. Высокодозный метотрексат может вводиться как в монорежиме, так и в комбинациях с винкристином, прокарбазином, цитарабином, ритуксимабом, ифосфамидом и др. [II, V].

Наилучшие результаты из опубликованных были получены при применении комбинации высоких доз метотрексата и высоких доз цитарабина. В рандомизированном исследовании было показано, что добавление цитарабина в дозе 2 г/м² (4 введения) к метотрексату в дозе 3,5 г/м² (4 введения) с последующей лучевой терапией (ЛТ) на весь головной мозг статистически значительно увеличило эффективность лечения и продолжительность жизни больных ПЛЦНС по сравнению с аналогичным режимом лечения без цитарабина, без существенного увеличения частоты нежелательных явлений.

У больных, которым не могут быть назначены высокие дозы метотрексата, могут быть с паллиативной целью назначены прокарбазин (100 мг/м², 1-14 дни, чаще в комбинации с лучевой терапией), ломустин (80-100 мг/м² 1 раз в 6 недель), циклофосфамид, винкристин и их комбинаций.

В настоящее время проходят клинические исследования применения большого числа препаратов при ПЛЦНС, таких как ритуксимаб, темозоломид, топотекан и др., однако до сих пор данных недостаточно, чтобы однозначно рекомендовать назначение этих препаратов в рутинной практике.

Данные об эффективности интратекального введения препаратов одновременно с системной химиотерапией неоднозначны. Однако, в связи с высоким риском осложнений и недоказанной эффективностью этого варианта лечения на сегодняшний день применение интратекальной или интравентрикулярной химиотерапии вне рамок клинических исследований не рекомендуется.

Применение высокодозной терапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в качестве консолидации ремиссии считается перспективным, однако исследования этого метода лечения продолжаются, и однозначных данных о его эффективности до сих пор не получено.

3. Лучевая терапия

Лимфомы ЦНС являются высоко радиочувствительными опухолями. Как правило, ЛТ применяется после завершения химиотерапии и проводится с целью консолидации. В связи с диффузно-инфильтративной природой ПЛЦНС и частым вовлечением в процесс орбиты, ЛТ должна проводиться на весь головной мозг, с включением глаз [II, B].

Обычно используется стандартное фракционирование РОД-2 Гр 5 раз в неделю. При достижении полной регрессии опухолевых узлов после химиотерапии СОД составляет 30-36 Гр; при частичной регрессии тактика лечения определяется индивидуально (подведение СОД на весь головной мозг 36-44 Гр при наличии мультифокального поражения; СОД 30-36 Гр на весь объём головного мозга, затем локальное облучение крупных или угрожающих жизни опухолевых узлов до 36-44 Гр). ЛТ на весь головной мозг проводится с двух боковых полей с экранированием лицевого скелета, а на отдельные очаги выполняется с нескольких направлений.

В редких случаях для больных, у которых невозможно проведение химиотерапии, возможно назначение лучевой терапии в монорежиме, СОД 40-50 Гр. В аналогичном режиме можно проводить ЛТ больным, не ответившим на химиотерапию.

Поздним лучевым повреждением при ЛТ всего головного мозга является нейротоксичность. Риск её развития низкий у больных моложе 60 лет (около 8%).

4. Лечение рецидивов и резистентных форм

Лечение рецидивов и рефрактерных форм ПЛЦНС до сих пор не разработано. Выбор лечения должен зависеть от возраста и общего состояния пациента, а также от эффективности предшествующего лечения и продолжительности ремиссии. У молодых больных поздними рецидивами может применяться лечение по ранее выполненной схеме. При ранних (менее

1 года) рецидивах или резистентных формах наиболее часто применяемым методом лечения рецидивных больных является ЛТ.

Оценка эффекта

Оценка эффективности лечения проводится по критериям, предложенным Международной объединенной группой по изучению ПЛЦСН (IPCG) (Табл. 1).

Таблица 1

Оценка эффективности терапии первичных лимфом ЦНС

Ответ	Данные МРТ/КТ	Прием кортикостероидов	Исследование глаз	Цитологическое исследование ликвора
Полная ремиссия	Нет накопления контраста	Нет	Норма	Негативное
Неуверенная полная ремиссия	Нет накопления контраста	Да	Норма	Негативное
	Минимальные нарушения	Да	Незначительные изменения сетчатки	Негативное
Частичная ремиссия	Уменьшение размеров опухоли на 50%	Не имеет значения	Незначительные изменения сетчатки или норма	Негативное
	Нет накопления контраста	Не имеет значения	Уменьшение количества клеток в стекловидном теле или инфильтрации сетчатки	Сохраняется или подозрение
Прогрессирование	Увеличение размеров опухоли на 25%	Не имеет значения	Рецидив или новое поражение глаз	Рецидив или появление поражения
	Появление любого нового очага заболевания, в ЦНС или системного			

Наблюдение

Контрольное обследование больных в полной ремиссии должно проводиться 1 раз в 3 месяца на протяжении 1 года после терапии, 1 раз в 6 месяцев в течение 2-3 годов, далее – 1 раз в год, или при появлении жалоб.

При контрольное обследование обязательно должно включать неврологический осмотр пациента, а также МРТ головного мозга (при невозможности – КТ) с контрастированием.

Литература

1. 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):43-51
2. Ferreri AJ. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood*. 2011;118:510-522
3. Губкин Н.В., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М., и соавт. Первичные лимфопролиферативные заболевания центральной нервной системы. *Терапевтический архив*. 2009;7:85-91
4. Миненко С.В., Ларина Ю.В., Птушкин В.В., и соавт. Лечение лимфом центральной нервной системы – обзор литературы и собственные данные. *Онкогематология*. 2011;3:50-57
5. Knowels DM. Etiology and pathogenesis of AIDS-related lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17:785-820
6. Bataille B, Delwail V, Menet E, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg*. 2000;92(2):261-6.
7. Abrey LE, Batchelor T, Ferreri AJ, 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
8. Ferreri AJ, Reni M, Zoldan MC, et al. Importance of complete staging in non-Hodgkin's lymphoma presenting as a cerebral mass lesion. *Cancer*. 1996;77(5):827-833
9. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphoma: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol*. 2003;21:266-272
10. Batchelor T, Carson K, O'Neill A, 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
11. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, et al. 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
12. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009;374(9700):1512-20
13. Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, et al. Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(28):4570-4

14. Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1036-47
15. Omuro AM, Taillandier L, Chinot O, et al. Temozolomide and methotrexate for primary central nervous system lymphoma in the elderly. *J Neurooncol.* 2007;85(2):207-211
16. Fischer L, Thiel E, Klasen HA, et al. Prospective trial on topotecan salvage therapy in primary CNS lymphoma. *Ann Oncol.* 2006;17(7):1141-1145
17. Chamberlain MC, Johnston SK. High-dose methotrexate and rituximab with deferred radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell CNS lymphoma. *Neuro Oncol.* 2010;12(7):736-44
18. Wieduwilt MJ, Valles F, Issa S, et al. Immunochemotherapy with intensive consolidation for primary CNS lymphoma: a pilot study and prognostic assessment by diffusion-weighted MRI. *Clin Cancer Res.* 2012;18(4):1146-55
19. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2002;58(10):1513-11520
20. Khan RB, Shi W, Thaler HT, et al. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol.* 2002;58(2):175-178
21. Ferreri A, Verona C, Politi L. Consolidation radiotherapy in primary central nervous system lymphomas: impact on outcome of different fields and doses in patients in complete remission after upfront chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(1):169-75
22. Marturano E, Ferreri AJ. Primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Ann Oncol.* 2011; 22(suppl. 4):20-23
23. Omuro A, Taillandier L, Chinot O, et al. Primary CNS lymphoma in patients younger than 60: can whole-brain radiotherapy be deferred? *J Neurooncol.* 2011;104(1):323-30
24. Schultz CJ, Bovi J. Current management of primary central nervous system lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):666-78.
25. Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM, et al. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(7):1507-13