

Neuroimágenes estructurales y funcionales en la caracterización del linfoma del SNC

Cristina Besada, Pablo Schwartzman, Lisandro Paganini, Daniela Santa Cruz, Jorge Funes

Resumen

Objetivo: Mostrar los hallazgos en imágenes del compromiso primario o secundario del Sistema Nervioso Central (SNC) por el linfoma, haciendo énfasis en el aporte de la espectroscopía.

Material y métodos: Se estudiaron en forma retrospectiva con un equipo de resonancia magnética (RM) de 1.5T 25 casos (16 hombres y 9 mujeres) con diagnóstico histológico de linfoma no Hodgkin y compromiso del SNC. Se destacaron los distintos tipos de presentación en imágenes convencionales con contraste y funcionales en espectroscopía. Se utilizaron técnicas multivoxel con tiempos de eco intermedio y corto.

Resultados: Se detectaron 3 patrones principales de presentación de esta patología: parenquimatosa, meníngea y de pares craneanos. Además, se destacaron algunos hallazgos característicos, como compromiso de los espacios perivasculares.

La resonancia magnética convencional no fue concluyente en la caracterización del tumor en varios de los casos. En dichos pacientes, el aporte de la espectroscopía fue de gran utilidad. El hallazgo más significativo tanto para los linfomas primarios como para los secundarios fue el aumento de los picos de lípidos y colina. El pico de lípido fue en algunos casos identificado como el metabolito dominante, especialmente en tiempos de eco (TE) corto. No se encontraron diferencias en el patrón espectroscópico entre linfomas primarios y sistémicos.

Conclusión: La afectación del SNC por los linfomas presenta una gran variedad de manifestaciones radiológicas, con diferentes patrones de presentación. Esta característica hace difícil la correcta caracterización de estos tumores en forma prequirúrgica sólo con RM convencional. La espectroscopía por RM puede ser de gran utilidad en estas situaciones, demostrando la presencia del pico de lípido. Este hallazgo, presente en un tumor sólido intraxial con realce post contraste sugiere la posibilidad de un linfoma y podría promover la modificación de la estrategia terapéutica y quirúrgica.

Palabras clave: Sistema Nervioso Central. Linfoma. Resonancia Magnética. Espectroscopía. Lípidos. Tumor sólido.

Abstract

Structural and functional imaging for the characterization of CNS lymphomas

Purpose: To show the imaging patterns of primary or secondary involvement of the Central Nervous System (CNS) in cases of lymphoma with emphasis in the contribution of spectroscopy.

Material and methods: 25 cases (16 males and 9 females) were retrospectively reviewed using a 1.5T magnetic resonance unit. The patients had a histological diagnosis of Non-Hodgkins lymphoma with CNS involvement. The cases were studied with conventional MR with contrast and functional images were obtained with spectroscopy through a multi-voxel technique using intermediate and short echo sequences.

Results: Three main patterns of presentation were identified: parenchymal, meningeal and cranial nerve involvement. Additionally some characteristic findings were detected such as the involvement of perivascular spaces. Conventional MRI was not conclusive in the characterization of several tumors. In such patients spectroscopy proved to be very useful. The most significant findings both in the primary tumors as well as in the secondary lesions were the lipid and choline peaks. The choline peak was in some cases identified as the dominant metabolite, particularly in the short TE echo sequences. No differences were found between the spectroscopic pattern of primary and systemic lymphomas.

Conclusion: CNS lymphomas are tumors with a wide range of radiological patterns. This characteristic creates difficulties to characterize them correctly during the pre-surgical phase with conventional MRI alone. MR Spectroscopy may be useful in such cases by demonstrating the lipid peak. This finding only seen in deep intra-axial tumours demonstrated by contrast enhancement supports the presumption of lymphoma and may lead to changes in therapeutic or surgical strategy.

Key words: Central Nervous System. Lymphoma. Magnetic Resonance Imaging. Spectroscopy. Lipids. Solid enhancing tumor.

INTRODUCCIÓN

Hace algunas décadas, los linfomas primarios del Sistema Nervioso Central (LPSNC) eran considerados

como neoplasias extremadamente raras; en la actualidad, se encuentran detrás de los gliomas y de los meningiomas como los tumores primarios más frecuentes del SNC ^(1,2).

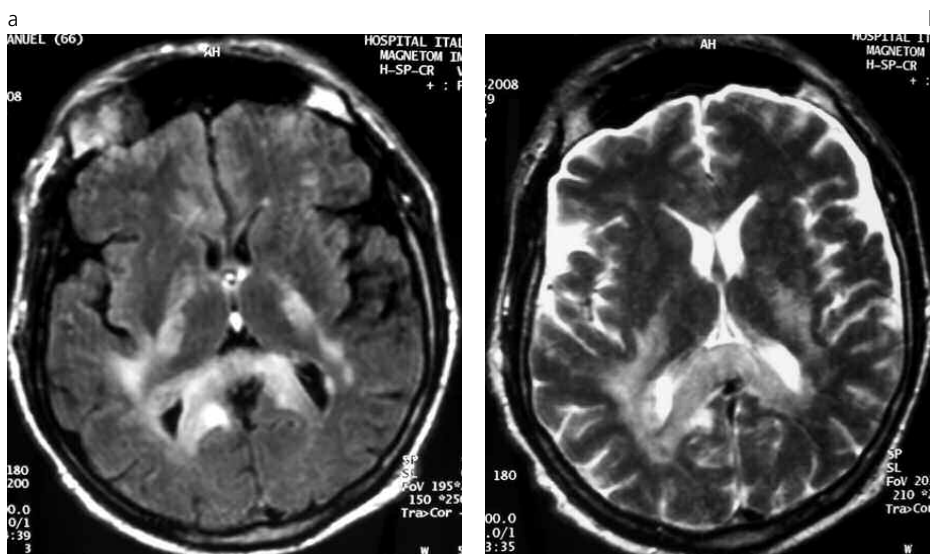


Fig. 1. Patrón parenquimatoso característico del linfoma. Axial flair y axial en secuencia ponderada para T2 donde se observa una formación hiperintensa a nivel de la región periventricular posterior que compromete el esplenio del cuerpo calloso. También se aprecia moderado edema perilesional y escaso efecto de masa.

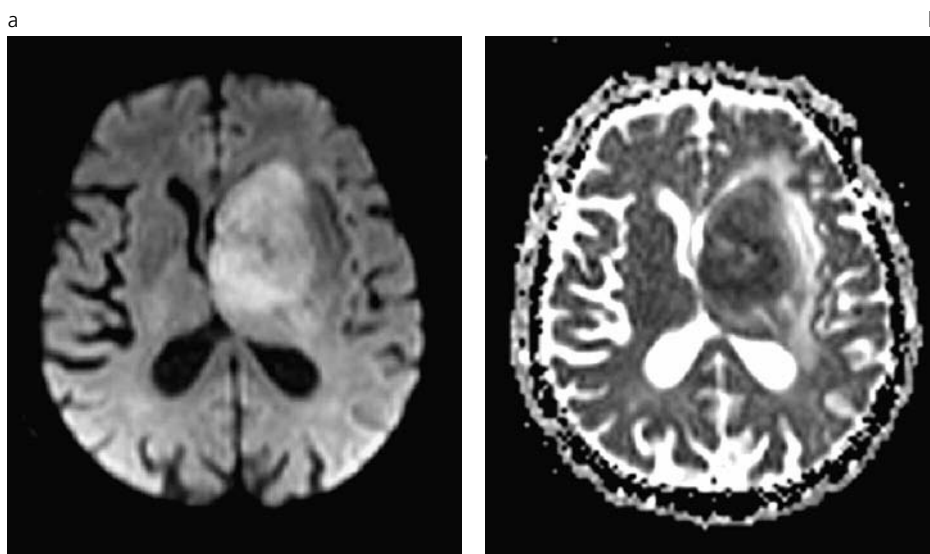


Fig. 2. Linfoma de localización profunda. Difusión y ADC. Se observa una masa centrada en la región estriato-capsular en el hemisferio izquierdo que se extiende comprometiendo el tálamo y produciendo compresión de la prolongación frontal del ventrículo lateral. La imagen presenta restricción de la difusión, observándose hiperintensa en la secuencia de difusión e hipointensa en su correlato ADC, lo que es característico de los tumores densamente celulares, entre ellos el linfoma.

Se definen como linfomas malignos extranodales que aparecen en el SNC en ausencia de enfermedad sistémica en el momento del diagnóstico.

Su prevalencia y su conocimiento han aumentado considerablemente en los últimos tiempos debido a los estados de inmunodepresión, a la aparición de la epidemia del sida y a las terapias inmunosupresoras, aunque también se ha incrementado su incidencia en inmunocompetentes. La generalización del uso de la resonancia magnética (RM) también contribuyó a elevar el número de casos ⁽³⁾.

En su gran mayoría, los linfomas que invaden el SNC están compuestos por células B, siendo los 61 años el promedio de edad de presentación, con predominio masculino.

El compromiso del SNC por el linfoma resulta en manifestaciones radiológicas variadas, algunas de las cuales son bastante características ^(4,5). En este artículo describiremos las principales características radiológi-

cas del linfoma, haciendo énfasis en el aporte de la espectroscopía. Mediante el conocimiento de los hallazgos convencionales y funcionales se puede sugerir este diagnóstico prequirúrgico y, eventualmente, modificar la estrategia terapéutica y quirúrgica.

Recordemos que la corticoterapia está contraindicada en el manejo preoperatorio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre mayo de 2003 y junio de 2009 se estudiaron en nuestra institución 25 pacientes (16 hombres y 9 mujeres) con edades comprendidas entre los 37 y los 86 años, siendo la edad media 69.7 años. Se seleccionaron aquellos pacientes con diagnóstico histológico de linfoma no Hodgkin de células B con compromiso del SNC confirmado por anatomía patológica. En todos los casos se trataba de pacientes inmunocompe-

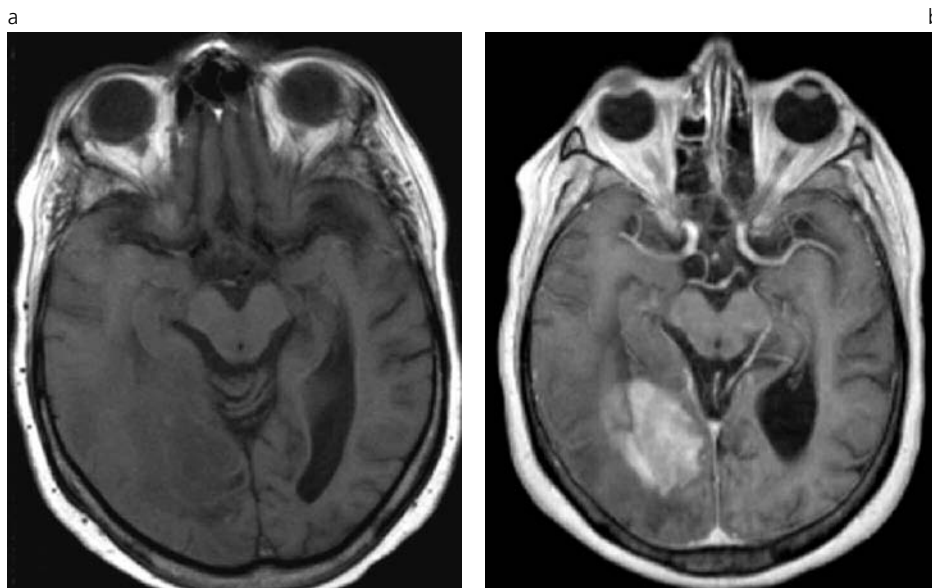


Fig. 3. Linfoma con localización en la sustancia blanca profunda. Axial en secuencia ponderada para T1 sin y con contraste. Se evidencia una lesión hipointensa en secuencia ponderada para T1 en el sector medial tèmporo-occipital derecho, adyacente a la convexidad. Ella presenta un intenso refuerzo homogéneo con el contraste.

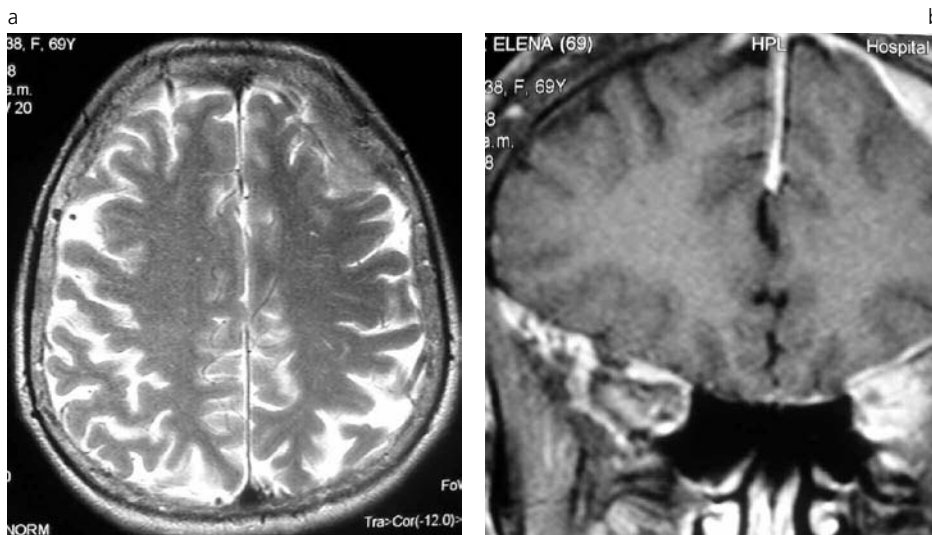


Fig. 4. LPSNC con afectación paquimeníngea exclusiva. Axial en secuencia ponderada para T2 y coronal en secuencia ponderada para T1 con contraste. Se observa en el sector anterior de la región frontal izquierda una formación extraaxial, hipointensa en secuencia ponderada para T2 que presenta un refuerzo homogéneo con el contraste. Si bien la imagen es sugestiva de un meningioma, también puede observarse en los linfomas.

tentes y la anatomopatología se obtuvo mediante confirmación quirúrgica y biopsia estereotáxica.

Uno de los casos se trató de un linfoma sistémico con compromiso secundario del SNC; este paciente se incluyó debido a que no tenía diagnóstico de linfoma sistémico en el momento del estudio y debutó con el compromiso del SNC. El resto eran linfomas primarios del SNC.

Los pacientes fueron estudiados con un equipo Siemens Vision 1.5 T y Avanto 1.5 T. Se realizaron las secuencias del protocolo tumoral del SNC de nuestra institución: Flair, T2, GRE, T1, difusión y un volumen con contraste. Luego, en cinco de los pacientes, por pedido médico, se efectuaron secuencias de espectroscopía con tiempos de eco-intermedio 135 y corto 30. En todos los casos el contraste utilizado fue gadolinio intravenoso, inyectándose 20 ml. Previamente se descartó cualquier tipo de alteración renal en los pacientes, los que ingresaron al resonador ya canalizados. El

estudio finalizó sin que se presentara sintomatología posterior de ningún tipo.

Concluido el estudio, se llevó a cabo el post proceso de las secuencias de espectroscopía en la estación de trabajo Syngo, midiéndose los distintos metabolitos y las relaciones entre ellos, siendo los principales a evaluar Colina (Cho), Creatina (Cr), N-acetil aspartato (NAA), Lípidos y Lactato. Se efectuaron las curvas correspondientes y los mapas metabólicos.

RESULTADOS

Tanto las secuencias de RM convencional como los 5 casos con espectroscopía pudieron realizarse en forma completa. Entre los hallazgos de la RM estructural o convencional, se detectaron 3 patrones de presentación de esta patología.

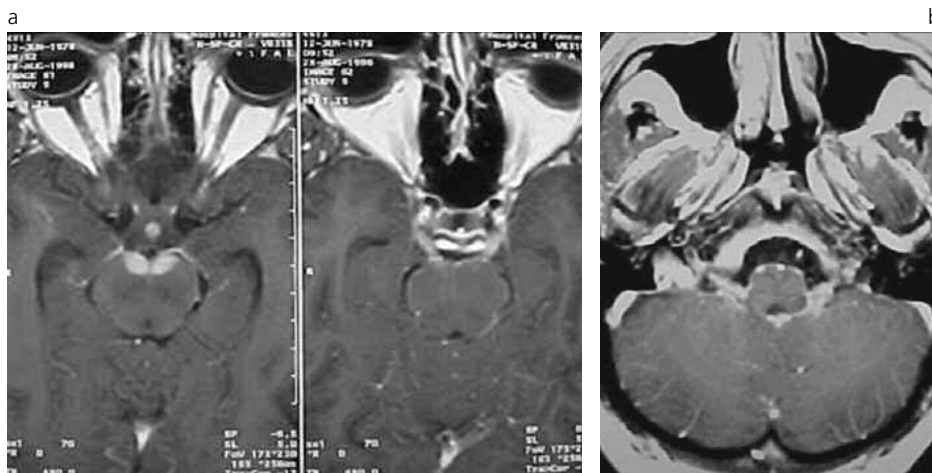


Fig. 5. Linfoma con patrón de afectación de pares craneanos. Corte axial en secuencia ponderada para T1 con contraste donde se observa afectación del II y III par y de pares craneanos bajos (IX y X) en forma bilateral, evidenciada por un refuerzo a ese nivel.

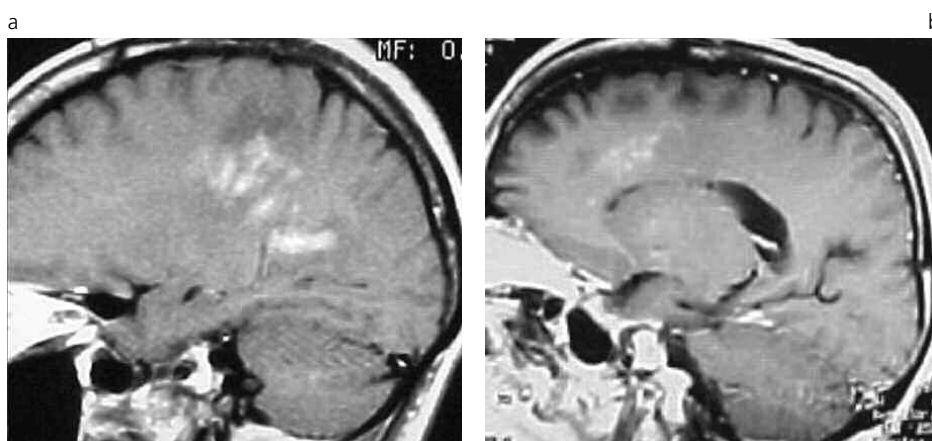


Fig. 6. Diseminación del LPSNC a través de los espacios perivascuales. Corte sagital en secuencia ponderada para T1 con contraste donde se evidencia un refuerzo siguiendo los espacios perivascuales de Virchow-Robin. Constituye una vía de diseminación clásica de este tumor que en nuestro trabajo se observó en un 20% de los pacientes.

El patrón parenquimatoso se observó en 21 pacientes (84% del total). Las lesiones se visualizaron con señal iso/hipointensa en secuencia ponderada en 2, ubicadas adyacentes al sistema ventricular y perependimarias y en 9 de los casos (36%), con compromiso del esplenio del cuerpo calloso. Suelen presentar moderado a intenso edema perilesional. Cuando éste es más marcado, puede aparentar una señal hiperintensa del tumor en secuencia ponderada en T2 y Flair (Fig. 1). En dos casos (8%) hubo afectación de los hemisferios cerebelosos y en otros dos con extensión al tronco. Las formaciones presentaban moderado realce homogéneo post contraste y restricción en la difusión (Figs. 2 y 3).

El patrón meníngeo se visualizó en 3 pacientes (12% de los casos). Se observó tanto en el linfoma sistémico con afectación del SNC como en un caso de LPSNC, donde se encontraba asociado al patrón parenquimatoso. En el caso restante el compromiso fue exclusivamente paquimeníngeo, imitando un meningioma (Fig. 4).

La afectación de los pares craneanos se observó en 2 de los casos de LPSNC (8%). En uno de ellos se pudo ver compromiso orbitario con afectación del II par y, en el restante, compromiso de múltiples pares craneanos (Fig. 5).

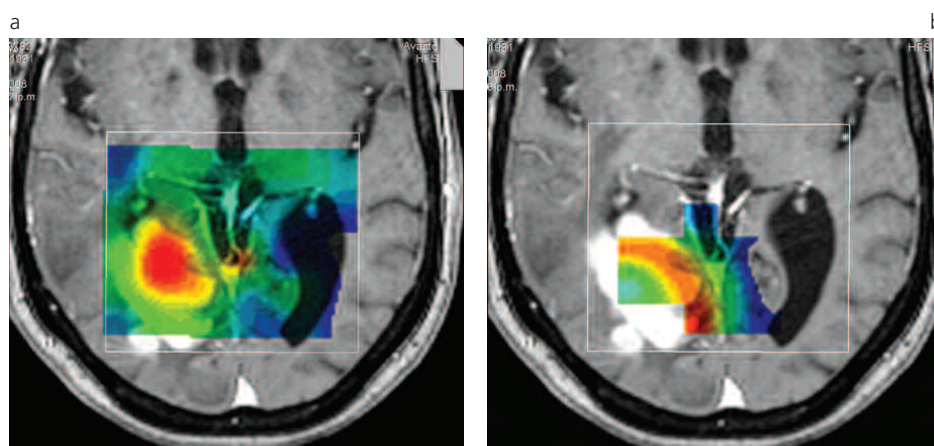
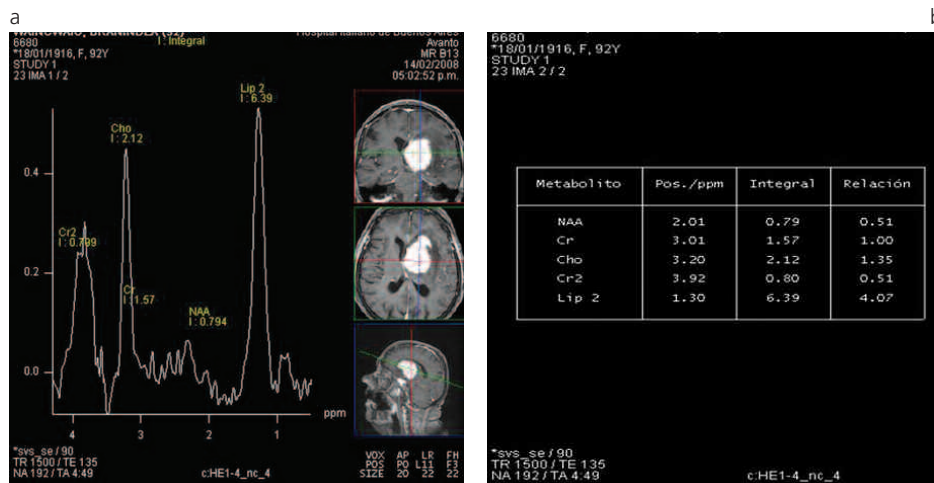
Además de estos 3 patrones descriptos, en 5 de los pacientes con LPSNC se evidenció refuerzo de los espacios perivascuales de Virchow-Robin, lo cual representa una característica conocida en la diseminación de este tumor, que en nuestro trabajo se observó en un 20% de los casos (Fig. 6).

Si bien los hallazgos descriptos son característicos de los linfomas, existen otros tumores, como los gliomas, que pueden presentar un patrón por imágenes similar al parenquimatoso presentado por los LPSNC⁽⁶⁾. Por lo tanto, en algunos de los casos, los resultados de la RM convencional no fueron concluyentes, particularmente en 2 casos que se presentaron con extenso edema perilesional.

Espectroscopía

Las secuencias funcionales de espectroscopía se evaluaron en pacientes que presentaban un patrón parenquimatoso del tumor y lograron realizarse en 5 de los 25 pacientes estudiados, incluyendo en aquel en el que posteriormente se determinó que portaba un linfoma sistémico. Se obtuvieron secuencias con tiempo de eco 135 y tiempo de eco 30.

En las secuencias de eco intermedio se observó en estos tumores un pico de Cho y una disminución del NAA. Estos hallazgos constituyen un patrón neopro-



liferativo inespecífico (visible en la mayoría de los procesos tumorales). El pico de lípidos estuvo presente en ambas secuencias, siendo más marcado cuando se ponderó el tiempo de eco corto. Este hallazgo, si bien es característico de los linfomas, también puede observarse en tumores necróticos primarios de alto grado (glioblastoma multiforme) o en metástasis (Figs. 7 y 8) ^(6,7).

El patrón descripto (aumento de Cho, disminución de NAA y aumento de lípidos) se vio en los 5 pacientes estudiados con espectroscopía.

DISCUSIÓN

Características generales

Los LPSNC son algunos de los tumores más enigmáticos por su origen y su causa, las que continúan siendo inciertas, y además presentan una alta tasa de mortalidad ⁽⁸⁾.

En la actualidad ocupan el tercer lugar en frecuencia entre los tumores primarios del SNC, llegando al 5%, y van en aumento debido principalmente a los estados de inmunodepresión ⁽³⁾.

Si bien el LPSNC puede desarrollarse en cualquier edad de la vida, el pico de prevalencia ocurre entre la

sexta y séptima década de la vida, y afecta más a los hombres que a las mujeres (2:1) ⁽²⁾. Estos hallazgos son similares a los observados en nuestra serie.

Se considera que la mayoría de los linfomas del SNC (90%) son lesiones primarias (LPSNC), y es mucho más frecuente la afectación supratentorial que la de la fosa posterior. Más raro se considera el compromiso del cordón espinal (1%).

La prevalencia del LPSNC es dramáticamente mayor en inmunocomprometidos, grupo en el que se incluyen estados de trasplante renal, síndromes de inmunodeficiencia (Wiskott-Aldrich, etc.), artritis reumatoidea, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). En esta última condición, el LPSNC constituye la segunda causa de masa cerebral en adultos (luego de la toxoplasmosis) y la primera en la población pediátrica ^(9,10).

Actualmente, el compromiso del SNC por un linfoma sistémico es extremadamente infrecuente debido, entre otras causas, a la efectividad de la quimioterapia para controlar esta enfermedad. Cuando está presente, se produce por diseminación a través del neuroeje y afecta más comúnmente las meninges que el parénquima cerebral.

La sintomatología clínica suele ser inespecífica, evidenciándose síntomas de masa intracraneana y

menos frecuentemente encefalitis y compromiso de los pares craneanos. Muy raramente el linfoma presenta extensión hacia la bóveda craneana. En nuestro estudio, al igual que lo descrito anteriormente, los pacientes se presentaron con cefaleas y otra sintomatología inespecífica -según la topografía del tumor-, observándose un caso de afectación ocular con compromiso del II y III par y otro con compromiso de pares craneanos bajos.

Estas lesiones son supratentoriales en un 78%, generalmente únicas y de localización hemisférica. En el 55% de los casos los LPSNC se ubican en la sustancia blanca profunda, el 18% a nivel del cuerpo caloso^(11,12).

De manera muy semejante a lo que aparece en la bibliografía, el 80% de las lesiones presentadas por nuestros pacientes resultaron supratentoriales y únicas, con un 66% de lesiones hemisféricas^(2,3). Se observó afectación de la sustancia gris profunda (ganglios basales, tálamo e hipotálamo) en un porcentaje similar a lo reportado. Sin embargo, en nuestro trabajo, la afeción del cuerpo caloso fue en un porcentaje ligeramente mayor. El tamaño promedio de los LPSNC fue de 30 mm y, debido a su carácter infiltrativo, el efecto de masa de estas neoplasias fue menor que el esperado para el tamaño de la lesión. Se observó edema perilesional en un 90% de los casos, siendo en la gran mayoría de leve a moderado y, solo en dos casos, extenso.

En un 16% de los pacientes las lesiones fueron múltiples; este hallazgo es más frecuente de encontrar en sujetos inmunodeprimidos, los que no fueron incluidos en este estudio.

Imágenes convencionales

En tomografía computada (TC) la invasión del SNC por el linfoma suele verse más frecuentemente como una lesión espontáneamente densa (que puede incluso simular un hematoma), de bordes nítidos que muestran refuerzo luego de la administración de la sustancia de contraste. Sin embargo, los hallazgos negativos en una TC no excluyen el diagnóstico de linfoma^(1,5).

En RM, podemos observar los 3 patrones de afectación descritos para este tumor:

- **Patrón parenquimatoso:** lesiones bien demarcadas, de configuración oval o redondeada. En secuencias ponderadas para T1 son ligeramente hipointensas o isointensas en relación con la sustancia gris y producen escaso efecto de masa en relación con su tamaño. En secuencias ponderadas para T2 suelen presentar señal iso/hipointensa y se observan rodeadas por edema hiperintenso. La presencia de necrosis intratumoral es un hallazgo poco frecuente que se encuentra más comúnmente en pacientes inmunosuprimidos. No se visualizan tampoco calcificaciones ni áreas de hemorragia.

Al tratarse de tumores densamente celulares suelen restringir en las secuencias de difusión (son hiperintensos en difusión e hipointensos en ADC), caracte-

rística útil para diferenciarlos de otras estirpes tumorales, como los tumores de estirpe glial y la mayoría de las metástasis^(5,13).

El refuerzo post contraste tiende a ser nodular y homogéneo en pacientes inmunocompetentes, en oposición al refuerzo irregular y heterogéneo en inmunodeprimidos.

- **Patrón meníngeo:** es menos frecuente que el patrón parenquimatoso. Se produce por afectación de la paquí o leptomeninges tanto a nivel intracraneano como raquídeo intradural (cola de caballo). Es más común de ver en el linfoma secundario o en pacientes inmunocomprometidos. Cuando se produce compromiso dural por el LPSNC pueden imitar a los meningiomas tanto por su localización extraaxial como por su apariencia⁽⁵⁾.

- **Patrón de afectación de pares craneanos:** es infrecuente y está descrito para los casos de LPSNC (como los que presentamos). Puede ser solitario o múltiple^(5,13).

Una de las características de la diseminación del linfoma es su tendencia a ocupar los espacios de Virchow-Robin, desde donde se extiende hacia el epéndimo, las meninges o hacia ambos. Esta es una característica conocida de la invasión de este tumor; si bien también es común a otras patologías tumorales o infecciosas.

Espectroscopía

Si bien los linfomas presentan algunas manifestaciones radiológicas bastante características (localización, refuerzo homogéneo post contraste, restricción en la difusión y la invasión de los espacios perivasculares de Virchow-Robin), en algunos casos, los hallazgos de la RM convencional no son concluyentes (localización atípica, extenso edema peritumoral, linfoma sistémico con invasión del SNC, etc)^(4,14). En estas situaciones, las técnicas avanzadas de RM (difusión, perfusión y espectroscopía) pueden aumentar sustancialmente la sensibilidad y especificidad del diagnóstico imagenológico del linfoma y son útiles en el diagnóstico diferencial con otras entidades como el glioblastoma multiforme (GBM).

La espectroscopía es una técnica que permite conocer el perfil bioquímico del tumor; logra generar datos fisiológicos e información de su composición química. Al integrarse esta información con los datos provistos por la RM convencional se logra una mejor caracterización tumoral y eventualmente un direccionamiento para la biopsia⁽¹⁵⁾.

Las secuencias que se realizan más frecuentemente en el protocolo tumoral son multivoxel con TE intermedio 135 y TE corto 30. Una vez adquiridas, se analizan en una estación de trabajo.

Los metabolitos más usualmente evaluados son: Creatina (Cr), N-Acetil Aspartato (NAA), Colina (Cho), Lactato y lípidos. El patrón neoproliferativo característico consiste en la disminución de NAA (marcador de integridad neuronal) y en el aumento de

Cho (relacionado con el aumento de la celularidad y la biosíntesis de membranas). Si bien no es histológicamente específico de una estirpe tumoral determinada, el grado de incremento de Cho puede relacionarse con la agresividad histológica tumoral ⁽¹⁵⁾.

El pico de lípidos se puede observar en los linfomas y en los glioblastomas necróticos y también en la gran mayoría de las metástasis, pero no en las porciones sólidas de los tumores de estirpe glial. Se cree que los lípidos están relacionados con el alto recambio de membranas, por eso su hallazgo en un tumor sólido con refuerzo poscontraste y ausencia de necrosis es altamente sugestivo de linfoma ⁽¹⁶⁾.

Los linfomas y los GBM comparten un patrón espectroscópico similar a nivel del área peritumoral; es decir, en el tejido adyacente al tumor se demuestra pico de Cho y disminución de NAA más allá del área de refuerzo, sin evidenciarse otros metabolitos. Este patrón peritumoral indica infiltración difusa y no se observa en las metástasis, donde estas alteraciones no son detectadas por espectroscopía ⁽¹⁵⁾.

Por lo tanto, cuando la RM convencional no es concluyente, mediante la espectroscopía es posible diferenciar a los linfomas de otras estirpes tumorales: del GBM, ya que dicho tumor no presenta pico de lípidos en la porción sólida, y de las metástasis, porque en ellas no se observa infiltración peritumoral.

Luego de cuantificarse los metabolitos se realizan los mapas metabólicos y de color, de gran utilidad para el direccionamiento de una eventual biopsia.

CONCLUSIÓN

La caracterización de los LPSNC ha tomado particular interés en los últimos años debido al aumento de su incidencia en inmunocompetentes e inmunosuprimidos.

Si bien este tumor presenta ciertas manifestaciones radiológicas características en secuencias convencionales de RM (localización, patrones de presentación, restricción de la difusión), el médico radiólogo debe estar familiarizado con las técnicas avanzadas (perfusión, espectroscopía) que pueden aportar información complementaria para el diagnóstico.

La espectroscopía por RM puede ser de gran utilidad en estas situaciones, demostrando la presencia característica del pico de lípidos. Este hallazgo, presente en un tumor sólido intraxial con realce poscontraste, debe sugerir la posibilidad de un linfoma. El diagnóstico temprano de esta entidad cobra vital importancia

para evitar tanto el uso de medicación esteroidea antes de la toma de biopsia como la resección quirúrgica, que en este tumor no mejora el pronóstico.

Bibliografía

1. Küker W, Nägele T, Korfel A. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol* 2005;72(2):169-77.
2. Hoffman S, Propp JM, McCarthy BJ. Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985-1999. *Neuro Oncol* 2006;8(1):27-37.
3. N. Erdag, Bhorade RM, Alberico RA, Yousuf N, Patel RM. Primary lymphoma of the central nervous system: typical and atypical CT and MR imaging appearances. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(5):1319-26.
4. Koeller KK, Smirniotopoulos JG, Jones RV. Primary central nervous system lymphoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1997;17(6):1497-526.
5. Ha CS, Medeiros LJ, Charnsangavej C, Crump M, Gospodarowicz MK. Lymphoma. *Radiographics* 2006; 26(2):607-20.
6. Al-Okaili RN, Krejza J, Wang S, Woo JH, Melhem ER. Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraxial brain tumors in adults. *Radiographics* 2006; 26 Suppl 1:S173-89.
7. Taillibert S, Guillemin R, Menuel C, et al. Brain lymphoma: usefulness of the magnetic resonance spectroscopy. *J Neurooncol* 2008;86(2):225-9.
8. Möller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, et al. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology* 2002;44(5):371-81.
9. Schabet M. Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 1999;43(3):199-201.
10. Olson JE, Janney CA, Rao RD, et al. The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2002;95(7):1504-10.
11. Kadan-Lottick NS, Skluzacek MC, Gurney JG. Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2002;95(1):193-202.
12. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med* 1993;119(11):1093-104.
13. Bhagavathi S, Wilson JD. Primary central nervous system lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(11):1830-4.
14. Kadoch C, Treseler P, Rubenstein JL. Molecular pathogenesis of primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg Focus* 2006;21(5):E1.
15. Rock JP, Cher L, Hochberg FH, et al. Primary CNS lymphoma. In: Yomans JR (Ed) *Neurological surgery*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p.2688.
16. Blay JY. Primary cerebral Non-Hodgkin's Lymphoma in non-immunocompromised subjects. *Bull Cancer* 1997;84(10):976-80.