

LINFOMAS PRIMARIOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS EN 10 PACIENTES VENEZOLANOS

CARMEN C LARA, ARTURO ROSAS-URIBE

INSTITUTO ANATOMOPATOLÓGICO, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA. CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

Revisamos las características clínico-patológicas en 10 pacientes venezolanos con linfomas primarios en el sistema nervioso central. Ocho eran del género femenino y 2 del masculino, con edades entre 6 y 76 años (media de 45,6). Los lóbulos frontales y el cerebelo fueron los sitios más frecuentes de presentación: con lesiones de ocupación de espacio en los estudios tomográficos y angiográficos. Histológicamente, todos los casos fueron linfomas no-Hodgkin difusos con predominio de los de células grandes. Analizamos los hallazgos inmunofenotípicos y genotípicos que facilitan su identificación y diferenciación.

PALABRAS CLAVE: Sistema nervioso central, linfomas, primarios, lóbulos, células.

SUMMARY

We reviewed the clinic and pathological characteristics in 10 Venezuelan patients with primary central nervous system lymphomas. Eight were females and two males, with ages between 6 and 76 years (median of 45.6). The frontal lobes and the cerebellum were the most frequent sites of presentation; with space occupying lesions in the tomographic and angiographic studies. Histologically, all the cases were diffuse non-Hodgkin lymphomas, with a predominance of the ones with the large cells. We analyzed the immunophenotypical and genotypic findings which allow its identification and differentiation.

KEY WORDS: Central nervous system, lymphomas, primary, lobules, cells.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas primarios en el sistema nervioso central (SNC) son poco frecuentes y constituyen, en la literatura revisada, menos del 6 % de las neoplasias malignas originadas en el SNC y los linfomas primarios extra-ganglionares en general. Afectan con mayor frecuencia a pacientes de la raza blanca mayores de 50 años de edad (media 60), inmuno-competentes o con inmunodeficiencias, aun cuando en la actualidad predominan en los que tienen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En algunas

Recibido: 30/04/2014 Revisado: 17/05/2014

Aceptado para publicación: 23/07/2014

Correspondencia: Dra. Carmen C Lara. Instituto Anatomopatológico, Facultad De Medicina, Universidad Central De Venezuela. Caracas, Venezuela. E-mail: carmenclarac@gmail.com.

publicaciones son más frecuentes en el género femenino y en otras en el masculino. La mayoría de los casos se presentan como tumores solitarios supratentoriales y con predominio de los no-Hodgkin difusos de células grandes y linfocitos B, los otros linfomas no-Hodgkin son raros y los de Hodgkin excepcionales ⁽¹⁻¹⁷⁾.

El propósito de nuestro estudio fue el de conocer e informar las características clinicopatológicas de los linfomas primarios en el SNC de nuestra institución y analizar los hallazgos inmunofenotípicos y genotípicos que facilitan su identificación y diferenciación con diferentes enfermedades que los simulan.

MÉTODO

Los 10 casos de nuestro estudio se identificaron en los archivos de la sección de Patología Linfohematopoiética, Facultad de Medicina, de la Universidad Central de Venezuela; en un período de 25 años (1975-1999), incluidos 4 casos previamente publicados ⁽¹⁸⁾ cinco pacientes eran del Hospital Universitario y 5 de diferentes instituciones públicas y privadas de Caracas. Revisamos en todos los casos, las preparaciones histológicas teñidas con hematoxilina-eosina, los frotis con *Wright-Giemsa* en 5 y los estudios inmunohistoquímicos en 6 en las cuales se emplearon los anticuerpos kappa, lambda, CD3, CD20, ALK y CD30; conjuntamente con la información clínica que acompañaba el material biopsiado. Los linfomas se clasificaron de acuerdo a las recomendaciones más recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ^(19,20).

RESULTADOS

En nuestra revisión, de los 10 pacientes (Cuadro 1), 8 eran del género femenino y 2 del masculino; con edades que variaron de 6 a 76 años (media de 45,6). En la información clínica disponible, las manifestaciones clínicas mencionadas

Cuadro 1. Localización, edad.

Localización	Nº	F/M	Edad (años)
Lóbulo frontal	3	2/1	39,40,54
Lóbulo parietal	2	2/0	63-73
Cerebelo	3	½	6,22,41
Tálamo	1	1/0	42
Hipotálamo	1	1/0	76
Total	10	7/3	6-76

fueron: cefalea, dislalia, dislexia, alteraciones visuales y paresias faciales de intensidad variable. Los estudios radiológicos de cráneo y exámenes de laboratorio rutinarios, no revelaron anomalías. El electroencefalograma fue lento y difuso en 2 pacientes y no concluyente en uno. Las tomografías de cráneo en 8 pacientes y la angiografía carotídea en 2, mostraron lesiones de ocupación de espacio (tumores) solitarias de diverso tamaño, localizadas principalmente en los lóbulos cerebrales (Figura 1).

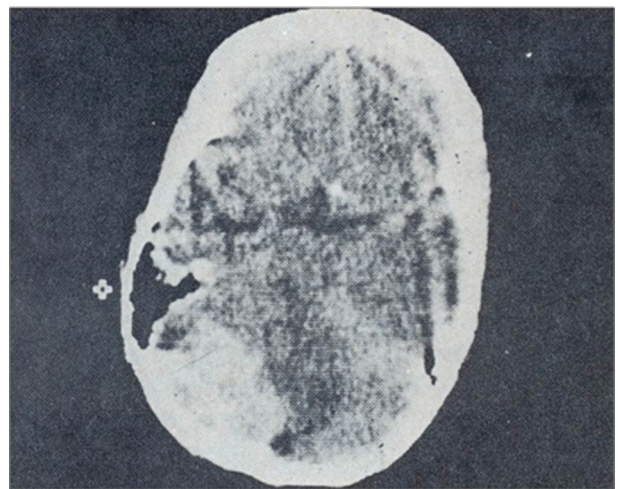


Figura 1. Tomografía axial computada. Niña de 6 años de edad con linfoma tipo Burkitt en fosa cerebelosa izquierda.

En el estudio histológico del material obtenido por craneotomía, todos los casos fueron linfomas no Hodgkin difusos (Cuadro 2), 4 de células grandes (hombre de 54 años y mujeres de 39, 73 y 76 años de edad), 2 de tipo Burkitt (niña de 6 y mujer de 40 años), 2 linfocíticos pequeños (mujeres de 41 y 63 años), uno de células

Cuadro 2. Tipo histológico

Localización	CG	TB	LP	CGA	L	Total
Lóbulo frontal	2	1	-	-	-	3
Lóbulo parietal	1	-	1	-	-	2
Cerebelo	-	1	1	1	-	3
Tálamo	-	-	-	-	1	1
Hipotálamo	1	-	-	-	-	1
Total	4	2	2	1	1	10

CG: Células grandes, TB: Tipo Burkitt, LP: Linfocítico pequeño, CGA: Células grandes anaplásicas, L: Linfoblástico.

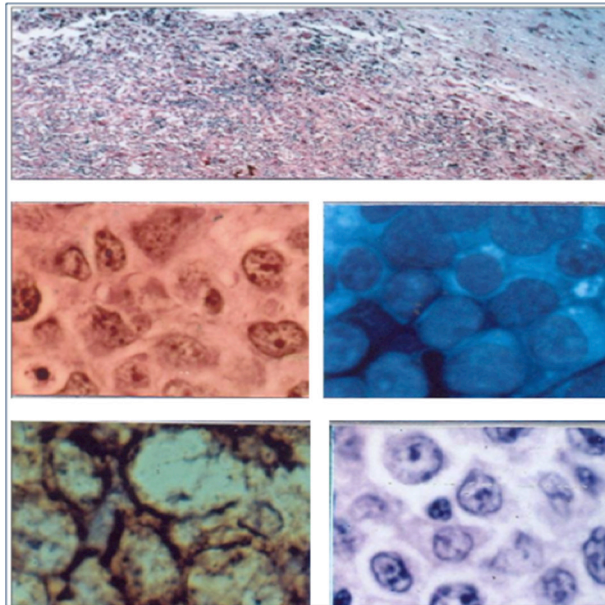


Figura 2. Linfoma difuso de células grandes. Presenta inmuno-reactividad con kappa y negatividad para lambda (H-E, Wright-Giemsa y PAP).

grandes anaplásicas (hombre de 22 años) y otro linfoblástico (mujer de 42 años de edad). Los estudios inmunohistoquímicos en 5 de 6 casos (3 de células grandes, uno de tipo Burkitt y otro linfocítico pequeño) mostraron positividad para CD20 en todos, kappa en 3 (2 de células grandes y 1 linfocítico pequeño) y lambda en 1 de células grandes; con negatividad para CD3, ALK y CD30 en todos; kappa en 1, lambda en 3 y ambas en el de tipo Burkitt. El linfoma de células grandes anaplásicas tuvo inmunorreactividad con CD3, ALK y CD30; con negatividad para CD20, kappa y lambda (Figura 3-5).

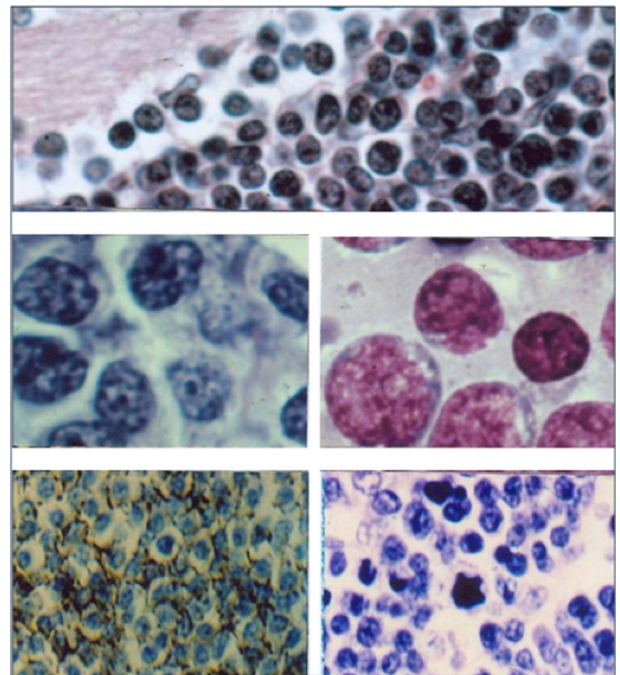


Figura 3. Linfoma tipo Burkitt. Muestra positividad para CD 20 y negatividad con CD3 (H-E, Wright-Giemsa y PAP).

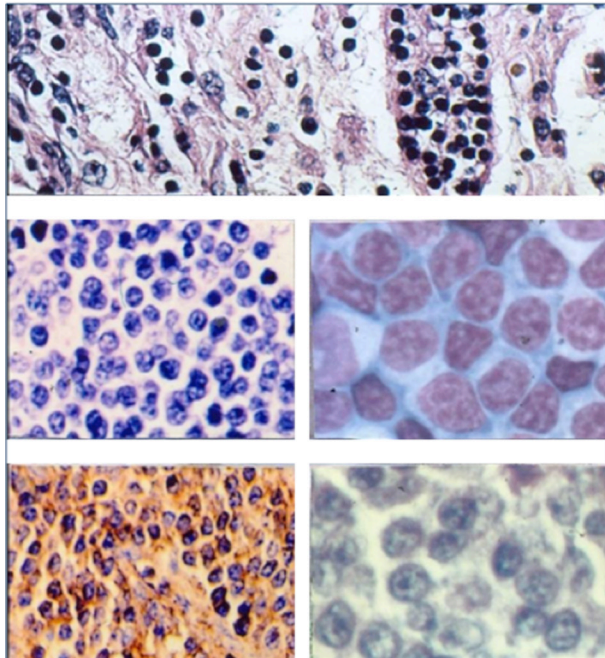


Figura 4. Linfoma linfocítico pequeño. Tiene inmunorreactividad con lambda y negatividad para kappa (H-E, Wright-Giemsa y PAP).

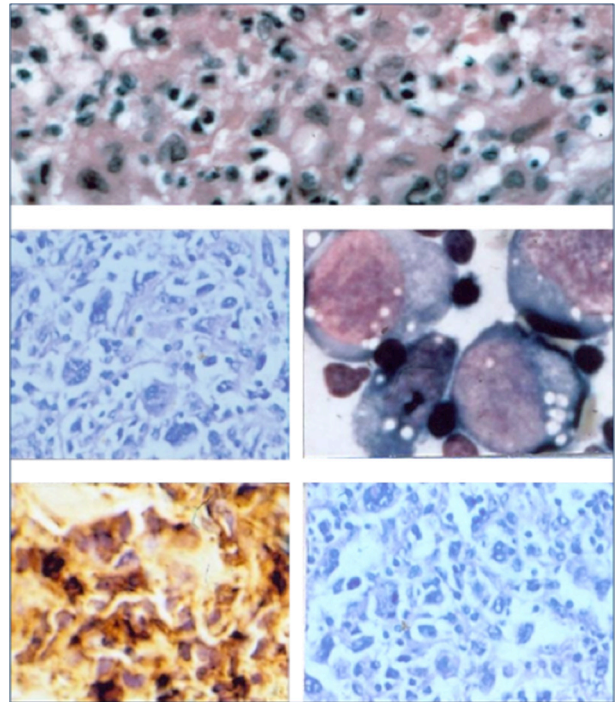


Figura 5. Linfoma de células grandes anaplásicas. Exhibe positividad para CD3 y negatividad con CD20 (H-E, Wright-Giemsa y PAP).

Cuadro 3. Diagnóstico diferencial

1. Lesiones infecciosas: bacterianas, parasitarias, micóticas y virales.
2. Enfermedades degenerativas y metabólicas: leucoencefalopatía multifocal progresiva, Wipple.
3. Lesiones necróticas: posterior a radiación, infartos.
4. Enfermedades linfohematopoiéticas: histiocitosis de células de Langerhans, mieloblastoma (sarcoma mieloide), enfermedad de Rosai-Dorfman y Castleman.
5. Tumores primarios benignos: meningiomas, neurilemomas y neurofibromas.
6. Tumores primarios malignos: gliomas, meduloblastomas, germinomas y sarcomas.
7. Tumores malignos metastásicos: carcinomas, sarcomas, germinomas y melanomas.

DISCUSIÓN

Los linfomas en el SNC, debido a la ausencia de características clínicas, radiológicas y tomográficas, son diagnosticados por medio del estudio citológico y/o histológico de material adecuadamente obtenido y procesado, proveniente de líquido cefalorraquídeo, biopsia o craneotomía. La microscopia óptica convencional, en la mayoría de los casos, es suficiente para hacer el diagnóstico de linfoma. Sin embargo, con una frecuencia variable, hay que recurrir a estudios especializados principalmente inmuno-cito-histoquímicos para precisarlo. En la literatura revisada, los linfomas no-Hodgkin predominan ampliamente sobre los de tipo Hodgkin. En nuestros casos, todos se clasificaron como no-Hodgkin con predominio de los de

células grandes. En ambos casos, los linfomas de linfocitos B fueron los más frecuentes; con las otras variedades inmunofenotípicas raras o excepcionales ⁽²¹⁻³⁴⁾.

La mayoría de los linfomas primarios en el SNC, no obstante los numerosos inmunomarcadores disponibles en la actualidad (más de 80), se pueden identificar y diferenciar usando un panel limitado de anticuerpos. En los no-Hodgkin los indicados son: kappa, lambda, CD10/TdT, CD20/CD79a, BCL6/PAX5, CD2/CD3, CD23, CD38/CD138, CD30, ALK y ciclina D1. Por otra parte, en los de tipo Hodgkin hay que emplear: CD20/CD79a, BCL6/PAX5, CD15, CD30, CD45, EMA, MUM1 y el virus de Epstein Barr ⁽³⁵⁻⁴⁰⁾. Los estudios de biología molecular o genética, además de su ayuda diagnóstica, permiten en ocasiones predecir la evolución y el pronóstico de los pacientes con linfomas no-Hodgkin. En los de Hodgkin no encontramos, en la literatura revisada, información al respecto ⁽⁴¹⁻⁴⁹⁾.

La sobrevida de los pacientes con linfomas primarios en SNC continua siendo limitada, no obstante las diferentes modalidades de tratamiento intentadas a través de los años: cirugía, radioterapia y quimioterapia solas o combinadas. En la actualidad, aun cuando el tratamiento con quimioterapia combinada a base de metotrexate ha mejorado el pronóstico, la mayoría de los pacientes fallecen durante los primeros 3 años posteriores al diagnóstico. En nuestros pacientes no tuvimos información clínica al respecto ⁽⁵⁰⁻⁶⁰⁾.

En el diagnóstico diferencial clinicopatológico de los linfomas primarios en el SNC hay que incluir diferentes lesiones y enfermedades benignas y malignas, primarias y secundarias. La mayoría de las lesiones infecciosas, metabólicas y necróticas, con la información clínica (incluyendo la geográfica y étnica) conjuntamente con los hallazgos de laboratorio (cultivos), son suficientes para conocer la naturaleza de la lesión ⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾. En ocasiones, sin embargo, es necesario

el estudio cito-histológico, inmunofenotípico y genotípico para precisarlo. Por otra parte, las enfermedades linfohematopoiéticas que deben ser incluidas en el diagnóstico diferencial son las de Rosai-Dorfman y Castleman, así como la histiocitosis de células de Langerhans y el mieloblastoma (sarcoma mieloide). Las dos primeras excepcionalmente requieren de estudios especializados para diagnosticarlas. En la histiocitosis de células de Langerhans, la presencia de gránulos de Birbeck/Langerhans con el microscopio electrónico de transmisión y/o la inmunorreactividad con CD1a, proteína S-100 y langerina permiten la diferenciación. El mieloblastoma muestra positividad con mieloperoxidasa, CD13, CD15, CD34, CD117 (c-kit) y HLA-DR ⁽⁶⁵⁻⁶⁹⁾.

Los tumores benignos primarios en el SNC que pueden ser ocasionalmente confundidos con linfomas (meningiomas, neurilemomas y neurofibromas) muestran hallazgos histológicos característicos que facilitan su identificación. Sin embargo, en los malignos: gliomas, meduloblastomas, ependimomas, germinomas y sarcomas; con frecuencia hay que emplear técnicas especializadas principalmente inmunofenotípicas para confirmar el diagnóstico. El uso de los inmunomarcadores linfohematopoiéticos, conjuntamente con los específicos para el tejido nervioso central como son: la proteína ácida gliofibrilar (*GFPA*, siglas en inglés), proteínas ácidas a microtúbulos (MAP-2), neurofilamentos (NF-1, NIH), sinaptofisina/cromogranina y proteína S-100; el de músculo esquelético (miogenina) y los de germinomas: fosfatasa alcalina similar a la placentaria (PLAP), CD117 (c-kit) y OCT4; permiten establecer la diferenciación ^(5,35,39,70-74).

Los tumores metastásicos en el SNC que con mayor frecuencia simulan linfomas son los carcinomas (pulmón, próstata, mama y gastrointestinales). Los melanomas, sarcomas y otras neoplasias malignas lo hacen con menor frecuencia. Las características citohistológicas

de todas ellas son generalmente diagnósticas. En ocasiones, no obstante, es necesario emplear estudios especializados para hacer el diagnóstico definitivo. Los hallazgos con el microscopio electrónico de transmisión (desmosomas, pre-melanosomas y bandas zeta) y/o inmunorreactividad para queratinas (AE1/AE3, EMA y CAM 5.2), melanina (HMB45, proteína S-100 y melan A) y músculo estriado (miogenina); permiten precisar el diagnóstico (74,75-78).

En conclusión, los linfomas primarios en el SNC son poco frecuentes, la mayoría de ellos son de tipo no-Hodgkin difuso y linfocitos B; los de Hodgkin son excepcionales. Un número variable de casos requiere de estudios especializados principalmente inmunofenotípicos para su identificación y diferenciación

REFERENCIAS

1. Bataille B1, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, et al. Primary intra-cerebral malignant lymphoma: Report of 248 cases. *J Neurosurg.* 2000;92(2):261-266.
2. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(8):1281-1288.
3. Bhagavathi S, Wilson JD. Primary central nervous system lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(11):1830-1834.
4. Choi JS1, Nam DH, Ko YH, Seo JW, Choi YL, Suh YL, et al. Primary central nervous system lymphoma in Korea: Comparison of B- and T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(7):919-928.
5. Deckert M, Paulus W, Louis DN. En: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, editores. *Malignant Lymphomas. WHO classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the nervous system.* Lyon: IARC Press; 2007.p.182-192.
6. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Ann Int Med.* 1993;119(11):1093-1104.
7. Gerstner ER1, Abrey LE, Schiff D, Ferreri AJ, Lister A, Montoto S, et al. CNS Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2008;112(5):1658-1661.
8. Grimm SA1, McCannel CA, Omuro AM, Ferreri AJ, Blay JY, Neuwelt EA, et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement. International PCNSL collaborative group report. *Neurology.* 2008;71:1355-1360.
9. Järvelä S1, Parkkila S, Bragge H, Kähkönen M, Parkkila AK, Soini Y, et al. AIDS-related primary central nervous system lymphoma: A Norwegian national survey 1989-2003. *BMC Cancer.* 2008;8:1-8.
10. Klein R1, Müllges W, Bendszus M, Woydt M, Kreipe H, Roggendorf W. Primary intra-cerebral Hodgkin's disease: Report of a case with Epstein-Barr virus association and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(4):477-481.
11. Lai R, Rosenblum MK, De Angelis LM. Primary CNS lymphoma. A whole brain disease? *Neurology.* 2002;59(10):1557-1562.
12. Marturano E, Ferreri AJ. Primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Ann Oncol.* 2011;22(Suppl 4):41-43.
13. Miller DC, Hochberg FH, Harris NL, Gruber ML, Louis DN, Cohen H. Pathology and clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. The Massachusetts General Hospital experience 1958-1989. *Cancer.* 1994;74:1383-1397.
14. Olson JE1, Janney CA, Rao RD, Cerhan JR, Kurtin PJ, Schiff D, et al. The continuing increased in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: A surveillance, epidemiology and end result analysis. *Cancer.* 2002;95:1504-1510.
15. Pulido JS1, Vierkant RA, Olson JE, Abrey L, Schiff D, O'Neill BP. Racial differences in primary central nervous system lymphoma incidence and survival rates. *Neuro Oncol.* 2009;11(3):318-322.
16. Schlegel U. Primary CNS lymphomas. *Adv Neurol Disord.* 2009;2(2):93-104.
17. Villano JL1, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA, McCarthy BJ. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer.* 2011;105:1414-1418.
18. Rosas-Uribe A, Gonzalez JEA, Fernandez LV, Céspedes G. Linfomas primarios del sistema nervioso central. Estudio clínico-patológico e inmunohistoquímico en 5 pacientes. *Patol (Méx).* 1978;16:133-146.
19. Pineda KMD, Rosas-García MI, Rosas-García G, Rosas-Uribe A. Conceptos cambiantes en los linfomas. *Rev Venez Oncol.* 2012;24:318-332.
20. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. En: Vardiman JW, editor. *WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid*

- tissues. 4ª edición. Lyon: IARC Press; 2008.p.336-349.
21. Camilleri-Broët S1, Martin A, Moreau A, Angonin R, Hénin D, Gontier MF, et al. Primary central nervous system lymphoma in 72 immunocompetent patients: Pathologic findings and clinical correlations. *Am J Clin Pathol.* 1998;110(5):607-611.
 22. Buhring U, Herrlinger U, Krings T, Thiex R, Weller M, Küker W. MRI features of primary central nervous system lymphoma at presentation. *Neurology.* 2001;57(3):393-396.
 23. Fischer L1, Martus P, Weller M, Klasen HA, Rohden B, Röth A, et al. Meningeal dissemination of primary CNS Lymphoma. Prospective evaluation of 282 patients. *Neurology.* 2008;71:1102-1108.
 24. Fischer L1, Korfel A, Pfeiffer S, Kiewe P, Volk HD, Cakiroglu H, et al. CXCL 13 and CXCL 12 in central nervous system lymphoma patients. *Clin Cancer Res.* 2009;15(19):5968-5973.
 25. George DH1, Scheithauer BW, Aker FV, Kurtin PJ, Burger PC, Cameselle-Teijeiro J, et al. Primary anaplastic large cell lymphoma of the central nervous system. Prognostic effect of ALK-1 expression. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(4):487-493.
 26. Hamilton DK, Bourne TD, Ahmed H, Cousar JB, Mandell JW, Sheehan JP. Follicular lymphoma of the dura: Case report. *Neurosurgery.* 2006;59(3):703-704.
 27. Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg.* 1988;68(6):835-853.
 28. Jahnke K, Thiel E, Schilling A, Herrlinger U, Weller M, Coupland SE, et al. Low grade primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Br J Haematol.* 2005;128(5):616-624.
 29. Jiang L1, Li Z, Finn LE, Personnet DA, Edenfield B, Foran JM, et al. Primary central nervous system B cell lymphoma with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and Burkitt lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(1):72-76.
 30. Monobati A, Rakei SM, Kumar P, Taghipoor M, Rahimi A. Primary Burkitt lymphoma of the brain in an immunocompetent patient. Case report. *J Neurosurg.* 2002;96:1127-1129.
 31. Papanicolau-Sengos A1, Wang-Rodriguez J, Wang HY, Lee RR, Wong A, Hansen LA, et al. Rare case of primary non-dural central nervous system low grade B cell lymphoma and literature review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(1):89-95.
 32. Schwechheimer K1, Braus DF, Schwarzkopf G, Feller AC, Volk B, Müller-Hermelink HK. Polymorphous high- grade B cell lymphoma is the predominant type of spontaneous primary cerebral malignant lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 1994;18(9):931-937.
 33. Shenkier TN1, Blay JY, O'Neill BP, Poortmans P, Thiel E, Jahnke K, et al. Primary CNS lymphoma of T-cell origin: A descriptive analysis from the International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2005;23:2233-2239.
 34. Wavre A1, Baur AS, Betz M, Mühlematter D, Jotterand M, Zaman K, et al. Case study of intracerebral plasmacytoma as an initial presentation of multiple myeloma. *Neuro Oncol.* 2007;9(3):370-372.
 35. Adams H1, Liebisch P, Schmid P, Dirnhofer S, Tzankov A. Diagnostic utility of the B-cell lineage markers CD20, CD79a, PAX-5 and CD19 in paraffin-embedded tissues from lymphoid neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2009;17(2):96-101.
 36. Hattab EM1, Martin SE, Al-Khatib SM, Kupsky WJ, Vance GH, Stohler RA, et al. Most primary central nervous system diffuse large B-cell lymphomas occurring in immunocompetent individuals belong to the non-germinal center subtype: A retrospective analysis of 31 cases. *Mod Pathol.* 2010;23(2):235-243.
 37. Higgins RA, Blankenship JE, Kinney MC. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:441-446.
 38. Montesinos-Rongen M, Siebert R, Deckert M. Primary lymphoma of the central nervous system: Just DLBCL or not? *Blood.* 2009;113(1):7-10.
 39. Preusser M1, Woehrer A, Koperek O, Rottenfusser A, Dieckmann K, Gatterbauer B, et al. Primary central nervous system lymphoma: A clinic pathological study of 75 cases. *Pathology.* 2010;42(6):547-552.
 40. Simon J, Jones EL, Trumper MM, Salmon MV. Malignant lymphomas involving the central nervous system a morphological and immunohistochemical study of 32 cases. *Histopathology.* 1987;11:335-349.
 41. Baraniskina A, Kuhnem J, Schlegel U, Chan A, Deckert M, Gold R, et al. Identification of microRNAs in the cerebrospinal fluid as marker for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *Blood.* 2011;117(11):3140-3146.
 42. Braggio E1, McPhail ER, Macon W, Lopes MB, Schiff D, Law M, et al. Primary central nervous system lymphomas: A validation study of array based comparative genomic hybridization in formalin-fixed paraffin-embedded tumor specimens. *Clin Cancer Res.* 2011;17(13):4245-4253.

43. Cady FM1, O'Neill BP, Law ME, Decker PA, Kurtz DM, Giannini C, et al. Del(6)(822) and BCL6 rearrangement in primary CNS lymphoma are indicators of an aggressive clinical course. *J Clin Oncol.* 2008;26(29):4814-4819.
44. Camilleri-Broët S1, Crinière E, Broët P, Delwail V, Mokhtari K, Moreau A, et al. A uniform activated B-cell like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: Analysis of 83 cases. *Blood.* 2006;107(1):190-196.
45. Levy O, Deangelis LM, Filippa DA, Panageas KS, Abrey LE. Bcl-6 predicts improved prognosis in primary central nervous system lymphoma. *Cancer.* 2008;112(1):151-156.
46. Montesinos-Rongen M, Brunn A, Bentink S, Basso K, Lim WK, Klapper W, et al. Gene expression profiling suggests primary central nervous system lymphomas to be derived from a late germinal center B cell. *Leukemia.* 2008;22(2):400-405.
47. Rubenstein JL, Shen A, Batchelor TT, Kadoch C, Treseler P, Shuman MA. Differential gene expression in central nervous system lymphoma. *Blood.* 2009;113(1):266-267.
48. Schwindt H1, Vater I, Kreuz M, Montesinos-Rongen M, Brunn A, Richter J, et al. Chromosomal imbalances and partial uniparental disomies in primary central nervous system lymphoma. *Leukemia.* 2009;23(10):1875-1884.
49. Tun HW1, Personett D, Baskerville KA, Menke DM, Jaeckle KA, Kreinest P, et al. Pathway analysis of primary central nervous system lymphoma. *Blood.* 2008;111(6):3200-3210.
50. Abrey LE1, Ben-Porat L, Panageas KS, Yahalom J, Berkey B, Curran W, et al. Primary central nervous system lymphoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol.* 2006;24(36):5711-5715.
51. Bellinzona M1, Roser F, Ostertag H, Gaab RM, Saini M. Surgical removal of primary central nervous system lymphoma (PCNSL) presenting as space occupying lesions. A series of 33 cases. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31(1):100-105.
52. Deangelis LM, Hormigo A. Treatment of primary central nervous system lymphoma. *Semin Oncol.* 2004;31(5):684-692.
53. Deckert M1, Engert A, Brück W, Ferreri AJ, Finke J, Illerhaus G, et al. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Leukemia.* 2011;25(12):1797-1807.
54. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, Calderoni A, Tirelli U, Pivnik A, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2002;58(10):1513-1520.
55. Haldorsen IS1, Krossnes BK, Aarseth JH, Scheie D, Johannesen TB, Mella O, et al. Increasing incidence and continued dismal outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway 1989-2003: Time trends in a 15 year national survey. *Cancer.* 2007;110(8):1803-1814.
56. Hollender A1, Kvaloy S, Lote K, Nome O, Holte H. Prognostic factors in 140 adult patients with non-Hodgkin's lymphoma with system central nervous system (CNS) involvement. A single centre analysis. *Eur J Cancer.* 2000;36(14):1762-1768.
57. Newell ME1, Hoy JF, Cooper SG, DeGraaff B, Grulich AE, Bryant M, et al. Human immunodeficiency virus related primary central nervous system lymphoma: Factors influencing survival in 111 patients. *Cancer.* 2004;100(12):2627-2636.
58. Rubinstein 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.
59. Shah GD1, Yahalom J, Correa DD, Lai RK, Raizer JJ, Schiff D, et al. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(30):4730-4735.
60. Schuurmans M1, Bromberg JE, Doorduijn J, Poortmans P, Taphoorn MJ, Seute T, et al. Primary central nervous system lymphoma in the elderly: A multicentre retrospective analysis. *Br J Haematol.* 2010;151(2):179-184.
61. Blattler T, Siegel AM, Jochum W, Aguzzi A, Hess K. Primary cerebral amyloidoma. *Neurology.* 2001;56(6):777.
62. Cunliffe CH1, Fischer I, Monoky D, Law M, Revercomb C, Elrich S, et al. Intracranial lesions mimicking neoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(1):101-123.
63. Dubey A1, Patwardhan RV, Sampth S, Santosh V, Kolluri S, Nanda A. Intracranial fungal granuloma: Analysis of 40 patients and review of the literature. *Surg Neurol.* 2005;63(3):254-260.
64. Löhr M1, Stenzel W, Plum G, Gross WP, Deckert M, Klug N. Intracranial Whipple disease confined to the central nervous system presenting as a solitary frontal

- mass: Case report. *J Neurosurg.* 2004;101(2):336-339.
65. Andriko JA1, Morrison A, Colegial CH, Davis BJ, Jones RV. Rosai-Dorfman disease isolated to the central nervous system: A report of 11 cases. *Mod Pathol.* 2001;14(3):172-178.
 66. Gulati P1, Sun NC, Herman BK, Said JW, Cornford ME. Isolated leptomeningeal Cattleman's disease with viral particles in the follicular dendritic cells. *Arch Pathol Lab Med.* 1998;122(11):1026-1029.
 67. Smidt MH, de Bruin HG, van't Veer MB, van den Bent MJ. Intracranial granulocytic sarcoma (chloroma) may mimic a subdural hematoma. *J Neurol.* 2005;252(4):498-499.
 68. Vital A1, Loiseau H, Kantor G, Vital C, Cohadon F. Primary Langerhan's cell histiocytosis of the central nervous system with fatal outcome. Case report. *J Neurosurg.* 1996;85(6):1156-1160.
 69. Wang Y1, Gao X, Tang W, Jiang C. Rosai-Dorfman disease isolated to the central nervous system: A report of six cases. *Neuropathology.* 2010;30:154-158.
 70. Chu PG, Chang KL, Arber DA, Weiss LM. Immunophenotyping of hematopoietic neoplasms. *Semin Diagn Pathol.* 2000;17(3):236-256.
 71. Domínguez Malagón H1, Pérez Montiel D. Mediastinal germ cell tumors. *Semin Diagn Pathol.* 2005;22(3):230-240.
 72. Morrison CD, Prayson RA. Immunohistochemistry in the diagnosis of neoplasms of the central nervous system. *Semin Diagn Pathol.* 2000;17:204-215.
 73. Sen F, Vega F, Medeiros LJ. Molecular genetics methods in the diagnosis of hematologic neoplasms. *Semin Diagn Pathol.* 2002;19(2):79-93.
 74. Suster S. Recent advances in the application of immunohistochemical markers for the diagnosis of soft tissue tumors. *Semin Diagn Pathol.* 2000;17:225-235.
 75. Aragon-Ching JB, Zujewsky A. CNS metastasis. An old problem in a new guise. *Clin Cancer Res.* 2007;13:1644-1647.
 76. Barnholtz-Sloan JS1, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastasis in patients diagnosed (1973-2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance system. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2865-2872.
 77. DeYoung BR, Wick MR. Immunologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: An algorithmic approach. *Semin Diagn Pathol.* 2000;17(3):184-193.
 78. O'Connor SL, Cho JH, McDonnell TJ. The application of molecular techniques to solid tumors. *Semin Diagn Pathol.* 2002;19:94-103.