PRIMARNI LIMFOMI SREDIŠNJEGA ŽIVČANOG SUSTAVA – PRIKAZ VLASTITIH ISKUSTAVA

PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA – A SINGLE CENTER EXPERIENCE

ZDRAVKO MITROVIĆ, IVO RADMAN, IGOR AURER, DUŠKA PETRANOVIĆ, FEDOR ŠANTEK, BORIS LABAR*

Deskriptori: Tumori središnjeg živčanog sustava – patologija, farmakoterapija, radioterapija; Limfom – patologija, farmakoterapija, radioterapija; Metotreksat – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Protutumorski lijekovi – terapijska upotreba, primjena i doziranje

Sažetak. Primarni limfom središnjega živčanog sustava (PLSŽS) oblik je ekstranodalnog ne-Hodgkinova limfoma lokaliziranog u središnjem živčanom sustavu. Retrospektivno smo prikupili podatke o 20 bolesnika liječenih u Zavodu za hematologiju KBC-a Zagreb u posljednjih osam godina. Ukupno 13 bolesnika liječeno je visokim dozama metotreksata (4 g/m^2), dok su ostali liječeni drugim kemoterapijskim protokolima ili samo zračenjem. Kompletnu remisiju postiglo je 40% bolesnika, a vjerojatnost dvogodišnjeg preživljenja iznosi 30%. Nije bilo smrtnih ishoda ili značajnih ozbiljnih nuspojava uzrokovanih terapijom. Naša iskustva pokazuju da se u bolesnika mlađih od 60 godina postiže dobar terapijski odgovor, posebno ako se liječe visokim dozama metotreksata. Stariji bolesnici, koji čine većinu oboljelih, imaju lošu prognozu bez obzira na način liječenja.

Descriptors: Central nervous system neoplasms – pathology, drug therapy, radiotherapy; Lymphoma – pathology, drug therapy, radiotherapy; Methotrexate – therapeutic use, administration and dosage; Antineoplastic agents – therapeutic use

Summary. Primary lymphoma of central nervous system (PCNSL) represents a distinct form of extranodal non-Hodgkin's lymphoma localized to central nervous system. We collected data retrospectively of 20 patients with PCNSL treated at Division of Hematology of UHC Zagreb in the last eight years. A total of 13 patients received high dose methotrexate (4 g/m^2) while others received other chemotherapy regimens or radiotherapy only. Complete remission rate was 40% and estimated 2-years actuarial survival was 30%. There were no treatment related deaths or significant severe adverse events. Our results are satisfactory in patients younger than 60 years, especially if treated with high dose methotrexate. Older patients, who represent majority of the patients, have dismal prognosis irrespective of treatment modality.

Liječ Vjesn 2007;129:391–395

Primarni limfomi središnjega živčanog sustava (PLSŽS) pripadaju skupini ekstranodalnih ne-Hodgkinovih limfoma (NHL), koji nastaju i lokalizirani su u središnjem živčanom sustavu, bez zahvaćanja drugih organskih sustava. Najčešće nastaju u mozgu, no mogu se pojaviti i u moždanim ovojnicama, leđnoj moždini ili očima.[1]

Prema podacima iz literature, oni čine 2,7–5% svih primarnih tumora mozga i oko 1% svih NHL-a.[1–3] Najčešće se pojavljuju u šestom i sedmom desetljeću života, češće kod muškaraca. Njihova učestalost u drugoj polovici prošlog stoljeća bilježi značajan porast, a zadnjih nekoliko godina se čini da pojavnost u razvijenim zemljama stagnira ili čak pada.[4] To se tumači napretkom u liječenju infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) koji povećava šansu za razvoj PLSŽS-a čak 3600 puta u odnosu na zdravu populaciju.[5] Međutim, incidencija je i dalje relativno visoka u imunokompetentnih bolesnika starijih od 60 godina. U našoj zemlji nema pouzdanih podataka o učestalosti PLSŽS-a.

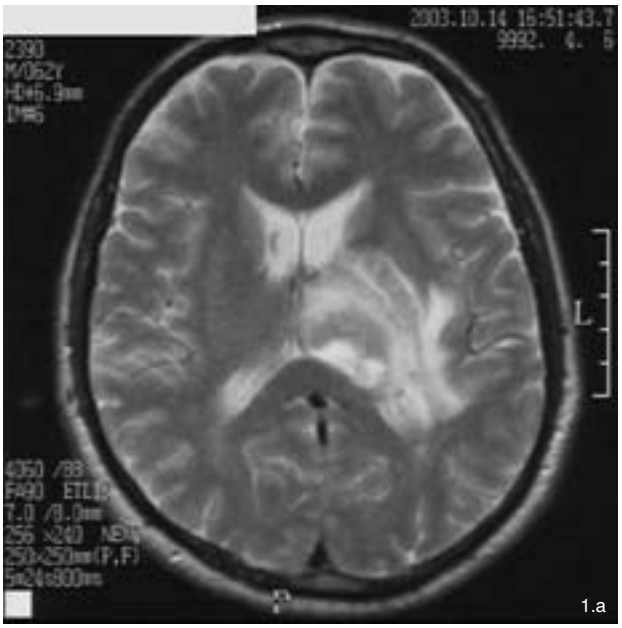
Iako su u središnjem živčanom sustavu normalno prisutni uglavnom CD4+ T-limfociti uz vrlo malo B-limfocita, čak do 90% PLSŽS-a čine agresivni difuzni B-velikostanični limfomi. Ostalo su B-limfomi niskog stupnja malignosti i T-stanični limfomi. U novije vrijeme, molekularnim i imunohistokemijskim metodama, pokazano je postojanje triju podskupina difuznoga velikostaničnog B-limfoma kao i kod sistemskog oblika.[6,7] Većina PLSŽS-a pripada u prognostički nepovoljnu skupinu limfoma nastalih iz aktiviranih B-limfocita, što može biti jedan od razloga njihove lošije prognoze u odnosu na sistemski NHL.[7]

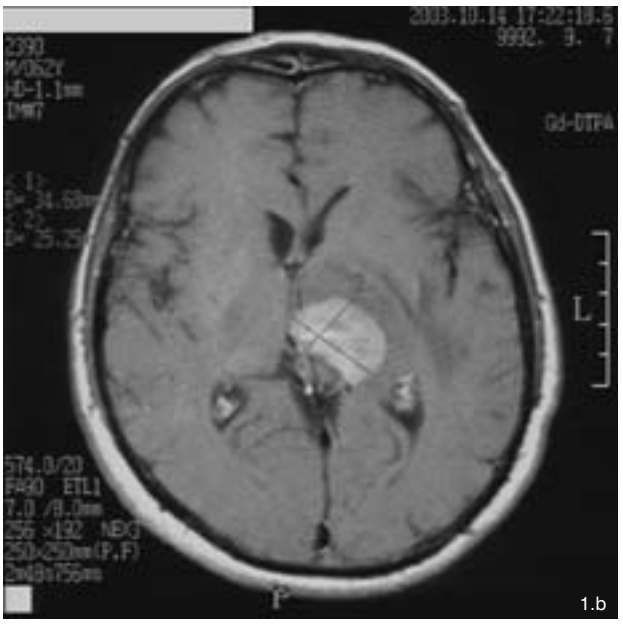
Ovisno o lokalizaciji limfoma, bolesnici se prezentiraju neurološkim simptomima: različiti neurološki deficiti, glavobolje i povraćanje zbog povišenja intrakranijalnog tlaka, psihijatrijski poremećaji, epileptički napadaji, smetnje vida itd... Bolesnici sa sumnjom na tumor mozga, podvrgavaju se magnetskoj rezonanciji (MR) s primjenom gadolinijskog kontrasta (slika 1.a i b). Ako to zbog kontraindikacija (npr. metalni implantati u tijelu, nemir bolesnika) nije moguće učiniti, indicirana je kompjutorizirana tomografija (CT) mozga s primjenom kontrasta. Ako se radiološki postavi sumnja na PLSŽS, pristupa se stereotaksijskoj biopsiji kako bi se postavila histološka dijagnoza. U tom slučaju nije preporučljivo dati kortikosteroide kao antiedemsku terapiju neposredno prije biopsije, jer to može dovesti do privremenog povlačenja tumora i otežati patohistološku dijagnozu. Nakon što se postavi dijagnoza limfoma u središnjem živčanom sustavu, pristupa se daljoj obradi koja uključuje serologiju na HIV te pretrage kojima je cilj procijeniti proširenost bolesti i isključiti postojanje sistemskog limfoma.[8]

* **Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (Zdravko Mitrović, dr. med.; prim. Ivo Radman, dr. med; prof. dr. sc. Igor Aurer, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Labar, dr. med.), **Odjel hematologije, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Rijeka** (mr. sc. Duška Petranović, dr. med), **Zavod za radioterapijsku onkologiju, Klinika za onkologiju, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Fedor Šantek, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. Z. Mitrović, Zavod za hematologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 23. siječnja 2007., prihvaćeno 29. listopada 2007.





Slika 1. *Magnetska rezonancija (MR), aksijalni presjeci u razini bazalnih ganglija. a. Nativni T2: inhomogena, uglavnom hiperintenzivna formacija lijevo talamično. Perifokalni edem kao hiperintenzivna zona, kompresija III. komore. b. T1, postkontrastno: jasna te izrazita opacifikacija tvorbe u lijevom talamusu. Impresija III. komore i cele medije lateralnog ventrikula.*

Figure 1. *Axial MRI (magnet resonance imaging), basal ganglia level. a. Axial T2 WI (weighted images) – Inhomogenous, hyperintensive tumor in the left thalamus, with perifocal oedema and compression of the third ventricle. b. Postcontrast Axial T1 WI – Strong opacification in the left thalamus. Impression of the third ventricle and cella media of the lateral ventricle.*

Tablica 1. *Značajke bolesnika i liječenje*
Table 1. *Patients' characteristics and treatment*

	Ukupno / Total
Broj bolesnika / No. of patients	20
Dob (godine) / Age (years)	61
medijan (raspon) / median (range)	(30–81)
Spol M/Ž / Sex M/F	9/11
Histologija / Histology	
DLBCL	16
nespecificirano / unspecified	2
T-stanični limfom / T-cell lymphoma	1
indolentni / indolent	1
Liječenje / Treatment	
a + b	1
b	1
c	6
a + c	2
b + c	6
a + b + c	4
Ishod / Outcome	
refraktorni / refractory	12
kompletna remisija / complete remission	8
relaps / relapse	4

Kratice / Abbreviations:
DLBCL – difuzni velikostanični B-limfom / diffuse large B-cell lymphoma; Liječenje / Treatment; kirurška ablacija / surgical ablation – a; zračenje / irradiation – b; kemoterapija / chemotherapy – c.

U današnje vrijeme, temelj liječenja PLSŽS-a jest kemoterapija temeljena na visokim dozama metotreksata (3 g/m^2 i više) koji ima mogućnost prodora kroz krvno-moždanu barijeru i postizanja citotoksičnih koncentracija unutar središnjega živčanog sustava.[1] Kirurško odstranjenje tumora ne povećava preživljenje.[9] Zračenje se danas kod mlađih bolesnika provodi kao konsolidacija nakon kemoterapije, dok se kod starijih od 60 godina zbog česte neurotoksičnosti polako napušta u prvoj liniji terapije.[1,10] Zračenjem kao jedinom terapijom postiže se dobar, ali privremen odgovor.[11] Ovom smo studijom željeli prikazati svoja iskustva u liječenju limfoma središnjeg živčanog sustava, ponajprije visokim dozama metotreksata.

Bolesnici i metode

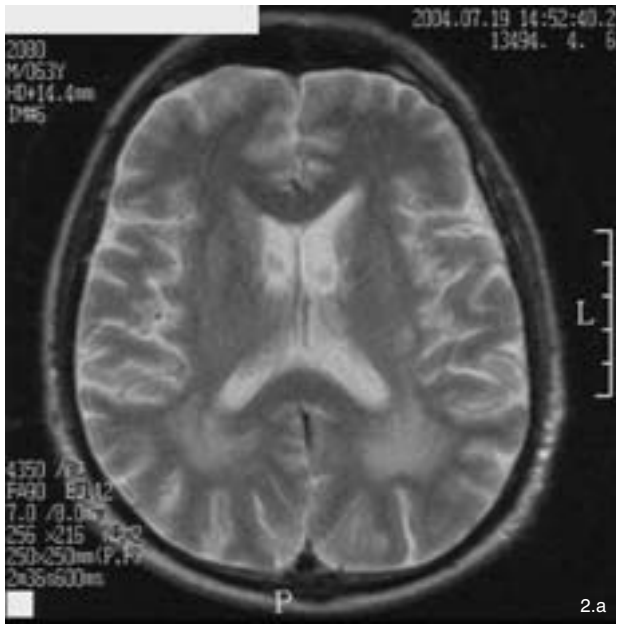
U razdoblju od 1998. do 2006. godine, u Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb liječeno je 20 HIV-negativnih bolesnika s PLSŽS-om. Bilo je 11 žena i devet muškaraca, medijan dobi iznosio je 61 godinu, u 16 bolesnika radilo se o difuznom B-velikostaničnom limfomu. Značajke bolesnika prikazane su na tablici 1.

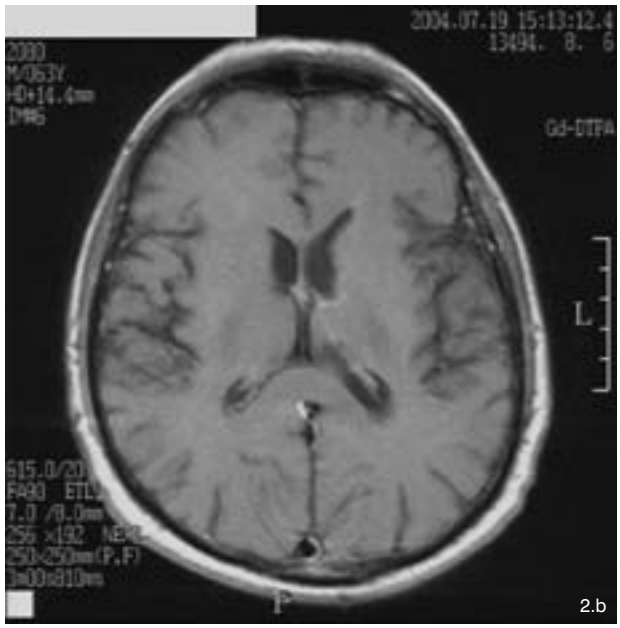
Dijagnostika

U svih bolesnika dijagnoza je postavljena patohistološki na uzorcima tumorskog tkiva dobivenog stereotaksijskom biopsijom (13 bolesnika) ili prilikom kirurške resekcije tumora (7 bolesnika). Nakon primitka u Zavod, bolesnicima je učinjena serologija na HIV te procjena proširenosti bolesti: klinički pregled limfnih čvorova i testisa dostupnih palpaciji, CT prsnog koša, trbuha i male zdjelice te biopsija kosti kako bi se isključio sistemski limfom sa zahvaćanjem središnjega živčanog sustava. Od ostalih pretraga učinjena je kompletna krvna slika i uobičajeni biokemijski nalazi uključujući i klirens kreatinina te oftalmološki pregled kod bolesnika s okularnim simptomima. Zbog očekivanoga niskog postotka pozitivnih nalaza lumbalna punkcija nije rutinski rađena.[12]

Liječenje

Počevši od 2002. godine, 13 bolesnika je liječeno visokim dozama metotreksata. Doza metotreksata iznosila je 4 g/m^2, a u bolesnika s bubrežnim oštećenjem doza je prilagođena prema vrijednostima klirensa kreatinina. U prvom ciklusu, kao antiedematozna terapija, primjenjivan je i deksameta-





Slika 2. *Kontrolna MR nakon kemoterapije i zračenja. a. Nativni T2: lijevo talamično, na mjestu ranije tvorbe, manji hipointenzivni areal s perifernim znakovma glioze i kortikalnom atrofijom. b. T1 postkontrastno: bez patološke opacifikacije i kompresije, zaostaje hipointenzivni areal malatične mozgovine lijevog talamusa.*

Figure 2. *Control MRI after chemotherapy and irradiation. a. T2 WI: hypointensive malatic area of the left thalamus at previous tumor site, with peripheral glyosis and cortical atrophy. b. Postcontrast T1 WI: without opacification and compression, hypointensive area in the left thalamus.*

zon iv. Dva bolesnika su uz metotreksat primala i rituksimab sistemski u dozi od 375 mg/m^2. Planirano je 6 ciklusa kemoterapije metotreksatom u razmacima od približno 4 tjedna, a potom i zračenje mozga u mlađih bolesnika. Zračenje cijelog mozga u ukupnoj dozi od 3500 do 5000 cGy primijenjeno je adjuvantno kod sedam bolesnika, a kod troje zbog lošeg odgovora na kemoterapiju, odnosno relapsa. Dva bolesnika s vrlo lošim općim stanjem liječena su samo zračenjem (u jednog je prethodno učinjena kirurška ablacija tumora). Bolesnici prije 2002. godine primali su različite kemoterapijske protokole: troje ih je liječeno BMDP-om (BCNU, metotreksat 1,5 g/m^2, prokarbazin, deksametazon), jedan bolesnik CHOP-om (ciklofosfamid, adriamicin, vinkristin, prednizon), a jedan peroralnom citostatskom terapijom (CCNU, prokarbazin, glukokortikoidi). Bolesnici u relapsu liječeni su zračenjem i/ili blažom kemoterapijom koja uključuje metotreksat, a jedna bolesnica je primala kombinaciju rituksimaba, citarabina i etopozida.

Evaluacija i praćenje

Nakon provedene kemoterapije ili radioterapije učinjen je kontrolni CT ili MR mozga s kontrastom, ovisno o tome koja je metoda bila primijenjena na početku (slika 2.a i b). Kompletna remisija je definirana potpunim nestankom tumorske mase, dok parcijalna remisija predstavlja 50%-tnu redukciju tumorske mase imbibirane kontrastom. Bolesnici u kompletnoj remisiji nakon završenog liječenja nisu primali dodatnu terapiju održavanja.

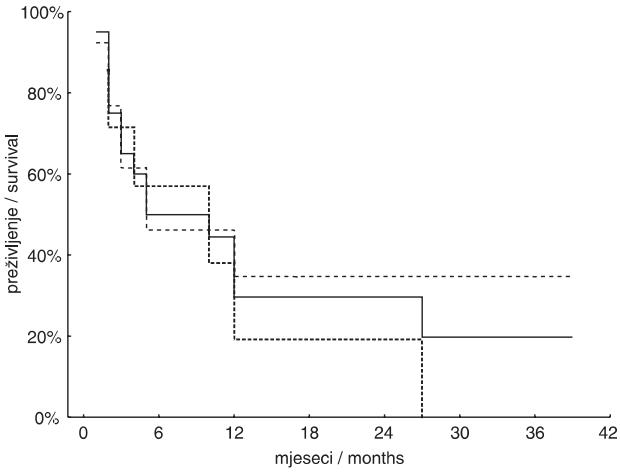
Statistička obrada

Istraživanje je provedeno retrospektivno. Zbog malog broja bolesnika korištene su deskriptivne statističke metode. Krivulja preživljenja nacrtana je prema Kaplan-Meierovoj metodi upotrebom licenciranoga statističkog programa *Statistica (verzija 7.1, Statsoft Inc. Tulsa, OK, SAD).*

Rezultati

Odgovor na terapiju

Kompletnu remisiju nakon kemoterapije i/ili zračenja postiglo je 8 od 20 bolesnika (40%). Od 13 bolesnika koji su liječeni metotreksatom, šest ih je postiglo kompletnu remisiju (46%), uključujući i dvoje koji su primali i rituksimab. Sedam, uglavnom starijih bolesnika, umrlo je zbog progresije bolesti ne primivši više od 3 ciklusa metotreksata. Svega jedan bolesnik u dobi iznad 60 godina postigao je dugotrajnu remisiju. Nakon medijana praćenja od 17 mjeseci za preživjele bolesnike, vjerojatnost dvogodišnjeg preživljenja svih bolesnika iznosi 30% (slika 3). Bolesnici liječeni metotreksatom imali su vjerojatnost dvogodišnjeg preživljenja 35%,



Slika 3. *Ukupno preživljenje. Svi bolesnici – puna crta; Liječeni MTX-om – isprekidana crta; Ostali bolesnici – točkasta crta.*

Figure 3. *Overall survival. All patients – full line; Treated with MTX – dashed line; Other patients – dotted line.*

u usporedbi s 19%-tnim dvogodišnjim preživljenjem bolesnika koji nisu liječeni metotreksatom.

Od osam bolesnika koji su postigli remisiju, četvero ih je doživjelo relaps (2 od 13 liječenih metotreksatom i 2 od 7 liječenih drugom terapijom). Nitko od bolesnika u relapsu nije postigao dugotrajniju drugu remisiju.

Toksičnost

Nije bilo letalnih ishoda zbog toksičnosti terapije. Četvero bolesnika je tijekom liječenja dobilo duboku vensku trombozu, jedan je imao reverzibilni porast kreatinina nakon 1. ciklusa metotreksata, kod jedne bolesnice je došlo do pogoršanja ranije oštećene bubrežne funkcije nakon 3 ciklusa metotreksata, a kod dva je detektirana infekcija virusom hepatitisa B. Nije bilo značajnije citopenije koja bi zahtijevala primjenu transfuzija, kao ni ozbiljnih infekcija. Zbog kratkog vremena praćenja i malog broja bolesnika, nismo evaluirali potencijalnu kasnu neurotoksičnost.

Rasprava

Dob naših bolesnika odgovara očekivanoj distribuciji, uz nešto veći broj bolesnica. Premda ograničena malim uzorkom, naša studija ipak potvrđuje da je terapija visokim dozama metotreksata s adjuvantnim zračenjem provediva u našim uvjetima i postiže dobre rezultate kod mlađih bolesnika, uz prihvatljivu toksičnost. Vjerojatnost dvogodišnjeg preživljenja od 35% za podskupinu bolesnika liječenih visokim dozama metotreksata nešto je manja u usporedbi s rezultatima drugih kliničkih studija.[10,13,14] To se može objasniti činjenicom da smo ovdje prikazali rezultate svih svojih bolesnika, bez obzira na njihovo očekivano preživljenje na početku liječenja. Za razliku od toga, kliničke studije imaju jasno definirane kriterije kojima selekcioniraju bolesnike, što utječe i na njihove konačne rezultate. Zbog malog broja bolesnika ne možemo statistički usporediti ishode liječenja metotreksatom i drugim kemoterapijskim protokolima.

Nedavno je objavljena retrospektivna studija s najdužim praćenjem, u kojoj je 57 bolesnika različite dobi liječeno visokim dozama metotreksata sa zračenjem ili bez njega.[10] Medijan praćenja preživjelih bio je 115 mjeseci, nakon čega je ukupno 30% bolesnika živo. Preživljenje u ljudi mlađih od 60 godina je bilo 74%, a medijan preživljenja u starijih bolesnika iznosio je 29 mjeseci, bez obzira na to jesu li bili zračeni ili ne. Relaps se pojavio u 44% bolesnika, najčešće u prve dvije godine. Slične rezultate imali su i drugi autori.[13,14] U novije vrijeme, u bolesnika mlađih od 60 ili 65 godina, visokim dozama metotreksata pridodaje se intenzivna kemoterapija uključujući autolognu transplantaciju koštane srži uz adjuvantno zračenje.[15,16] Postižu se odlični rezultati, s očekivanim petogodišnjim preživljenjem većim od 60% i prihvatljivom toksičnosti, no praćenje je još uvijek kratko. S druge strane, intenziviranje kemoterapije može dovesti do porasta toksičnosti i smrtnosti od infektivnih komplikacija.[17] Dodatni je problem neurotoksičnost izazvana zračenjem. Iako je rizik od neurotoksičnosti značajan i u mlađoj populaciji, sniženje doze ili odustajanje od zračenja nakon kemoterapije povećava šansu za relaps.[10,18] Stoga je, u ovom trenutku, kombinacija kemoterapije i radioterapije još uvijek standard u liječenju mlađih bolesnika, iako postoje studije s dobrim rezultatima i bez zračenja.[19,20] Kasna neurotoksičnost očituje se najčešće demencijom, ataksijom, inkontinencijom i bitno smanjuje kvalitetu života i preživljenje. Javlja se više od godine dana nakon zračenja, a osobito su ugroženi bolesnici stariji od 60 godina, kod kojih je incidencija od 75 do 100%.[1,10] To dodatno sužava terapijske opcije u starijih ljudi, koji čine većinu bolesnika. I naši rezultati pokazuju da stariji bolesnici imaju loš ishod, bez obzira na način liječenja. Zbog svega toga, prijeko su potrebni novi, učinkoviti i manje toksični lijekovi. Rituksimab je monoklonsko anti-CD20 protutijelo i u posljednjih nekoliko godina postao je standardni dio terapije sistemskih B-staničnih limfoma. Iako su naša dva bolesnika u dugotrajnoj remisiji nakon primjene metotreksata i rituksimaba, nema studije koja bi pokazala korisnost sistemske primjene rituksimaba u bolesnika s PLSŽS-om. S obzirom na to da koncentracija u likvoru prilikom intravenske aplikacije rituksimaba iznosi manje od 1% u odnosu na odgovarajuću koncentraciju u serumu, pokušana je intratekalna odnosno intraventrikularna aplikacija u bolesnika s leptomeningealnom lokalizacijom, čak i uz dodatak autolognog seruma kako bi se pojačala učinkovitost.[21,22] Iako je postignut privremeno dobar odgovor, takav je pristup još uvijek eksperimentalan. Temozolomid je noviji citostatik iz skupine alkilirajućih agensa, karakteriziran je dobrim prodorom u središnji živčani sustav, blagom mijelotoksičnosti i nefrotoksičnosti, što ga čini optimalnim za terapiju PLSŽS-a. Međutim, unatoč sporadičnim slučajevima postizanja kompletne remisije, u prospektivnoj studiji objektivni odgovor prethodno liječenih bolesnika na monoterapiju temozolomidom iznosio je svega 26%.[23] Kombinirana sistemska primjena temozolomida i rituksimaba u prethodno liječenih starijih bolesnika može dovesti do kompletnog, ali samo privremenog odgovora.[24]

Zaključno, visoke doze metotreksata u današnje su vrijeme temelj terapije PLSŽS-a, uz zračenje kao konsolidaciju kod mlađih bolesnika. Vjerojatnost dvogodišnjeg preživljenja naših bolesnika iznosila je 30% odnosno 35%, za podskupinu bolesnika liječenih visokim dozama metotreksata. Kod starijih bolesnika terapijski je spektar uzak, a prognoza nepovoljna.

Rad je potpomognut sredstvima projekta 108007 Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske.

LITERATURA

1. *Batchelor T, Loeffler JS.* Primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2006; 24:1281–8.
2. *Hoang-Xuan K, Camilleri-Broet S, Soussain C.* Recent advances in primary CNS lymphoma. Curr Opin Oncol 2004;16:601–6.
3. *Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V i sur.* Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990–1994. Neurooncol 1999;1:14–25.
4. *Kadan-Lottick NS, Skluzacek MC, Gurney JG.* Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. Cancer 2002;95: 193–202.
5. *Cote TR, Manns A, Hardy CR i sur.* AIDS/Cancer Study Group: Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. J Natl Cancer Inst 1996;88:675–9.
6. *Rubenstein JL, Fridlyand J, Shen A i sur.* Gene expression and angiotropism in primary CNS lymphoma. Blood 2006;107:3716–23.
7. *Camilleri-Broet S, Criniere E, Broet P i sur.* A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. Blood 2006;107:190–6.
8. *Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ i sur.* Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:5034–43.
9. *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;31:100–5.
10. *Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, DeAngelis LM, Abrey LE.* 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;24:4570–4.

11. *Shibamoto Y, Ogino H, Hasegawa M i sur.* Results of radiation monotherapy for primary central nervous system lymphoma in the 1990s. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:809–13.
12. *Balmaceda C, Gaynor JJ, Sun M i sur.* Leptomeningeal tumor in primary central nervous system lymphoma: Recognition, significance, and implications. Ann Neurol 1995;38:202–9.
13. *O'Brian P, Roos D, Pratt G i sur.* Phase II multicenter study of brief single-agent methotrexate followed by irradiation in primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2000;18:519–26.
14. *Ferreri AJ, Reni M, Pasini F i sur.* A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. Neurology 2002;58:1513–20.
15. *Illerhaus G, Marks R, Ihorst G i sur.* High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2006;24:3865–70.
16. *Colombat P, Lemevel A, Bertrand P i sur.* High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation as first-line therapy for primary CNS lymphoma in patients younger than 60 years: a multicenter phase II study of the GOELAMS group. Bone Marrow Transplant 2006;38:417–20.
17. *Poortmans PM, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H i sur.* High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. J Clin Oncol 2003;21:4483–8.
18. *Bessel EM, Lopez-Guillermo A, Villa S i sur.* Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma: an analysis of the CHOD/BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. J Clin Oncol 2002;20:231–6.
19. *Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A i sur.* Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. J Clin Oncol 2003;21:4489–95.
20. *Batchelor T, Carson K, O'Neill A i sur.* Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96–07. J Clin Oncol 2003;21:1044–9.
21. *Schulz H, Pels H, Schmidt-Wolf I i sur.* Intraventricular treatment of relapsed central nervous system lymphoma with the anti-CD20 antibody rituximab. Haematologica 2004;89:753–4.
22. *Takami A, Hayashi T, Kita D i sur.* Treatment of primary central nervous system lymphoma with induction of complement-dependent cytotoxicity by intraventricular administration of autologous-serum-supplemented rituximab. Cancer Sci 2006;97:80–3.
23. *Reni M, Mason W, Zaja F i sur.* Salvage chemotherapy with temozolomide in primary CNS lymphomas: preliminary results of a phase II trial. Eur J Cancer 2004;40:1682–8.
24. *Wong ET, Tishler R, Barron L, Wu JK.* Immunochemotherapy with rituximab and temozolomide for central nervous system lymphomas. Cancer 2004;101:139–145.

* * *

Vijesti
News



4. HRVATSKI ONKOLOŠKI KONGRES
s međunarodnim sudjelovanjem

Hotel »Westin«, Zagreb
23.—26. travnja 2008.

U organizaciji Hrvatskoga onkološkog društva HLZ od *23. do 26. travnja 2008.* u *hotelu Westin* u Zagrebu, održat će se 4. HRVATSKI ONKOLOŠKI KONGRES pod visokim pokroviteljstvom predsjednika Republike. Stručni program Kongresa, koji je sastavljen od pozvanih predavanja, prikaza bolesnika, usmenih prikaza izabranih postera i satelitskih simpozija, obuhvatit će sljedeće teme:

Epidemiologija; Rak dojke; Ginekološki tumori; Urogenitalni tumori; Tumori središnjeg živčanog sustava; Tumori probavnog sustava; Limfomi; Rak pluća; Tumori glave i vrata; Tumori štitnjače; Dječji tumori; Melanom; Liječenje boli.

Kongresu će se pridružiti inženjeri medicinske radiologije i Onkološko-hematološka sekcija Hrvatske udruge medicinskih sestara koji će u sklopu Kongresa održati svoje simpozije: *3. onkološki simpozij inženjera medicinske radiologije s međunarodnim sudjelovanjem* i *15. simpozij Onkološko-hematološke sekcije Hrvatske udruge medicinskih sestara* s međunarodnim sudjelovanjem.

Kongresne kotizacije po osobi (izraženo u EUR): do 15. 01. 2008. – četverodnevna kotizacija 300, jednodnevna kotizacija 100, kotizacija HUMS/IMR* 100; 16. 01.–15. 03. 2008. – četverodnevna kotizacija 350, jednodnevna kotizacija 120, kotizacija HUMS/IMR 120; od 16. 03. 2008. – četverodnevna kotizacija 450, jednodnevna kotizacija 150, kotizacija HUMS/IMR 150. (* Odnosi se na 15. simpozij Onkološke-hematološke sekcije HUMS-a ili 3. onkološki simpozij inženjera medicinske radiologije)

Predsjednik Organizacijskog odbora: Prof. dr. sc. Mirko Šamija,
Klinika za tumore, Ilica 197, 10 000 Zagreb,
E-mail: mirko.samija@kzt.hr

Obavijesti i prijave: Penta d.o.o., Danijela Ćurčić/Frano Falkoni,
A. Hebranga 20, 10 000 Zagreb, Hrvatska,
tel. 01/4553-290, fax 01/4553-284,
e-mail: danijela@penta-zagreb.hr