

원발성 중추신경계 림프종의 치료 성적에 대한 다기관 후향적 분석

경북대학교 의과대학 내과학교실, 신경외과학교실², 전남대학교 의과대학 내과학교실³,
신경외과학교실⁴, 계명대학교 의과대학 내과학교실⁵, 경상대학교 의과대학 내과학교실⁶

문준호 · 김동환 · 안병민 · 김시내 · 전석봉 · 백진호 · 김종광 · 손상균 · 이규보
황정현² · 황성규² · 이제중³ · 김여경³ · 정익주³ · 김형준³ · 양덕환³
정 신⁴ · 도영록⁵ · 권기영⁵ · 송홍석⁵ · 이원섭⁶

=Abstract=

Treatment outcomes of primary central nervous system lymphoma : Multi-center retrospective study

Joon Ho Moon, M.D., Dong Hwan Kim, M.D., Byung Min Ahn, M.D., Shi Nae Kim, M.D.,
Seok Bong Jeon, M.D., Jin Ho Baek, M.D., Jong Gwang Kim, M.D., Sang Kyun Sohn, M.D.,
Kyu Bo Lee, M.D., Jeong Hyun Hwang, M.D.², Sung Kyoo Hwang, M.D.², Je Jung Lee, M.D.³,
Yeo Kyeoung Kim, M.D.³, Ik Joo Chung, M.D.³, Hyeoung Joon Kim, M.D.³,
Deok Hwan Yang, M.D.³, Shin Jung, M.D.⁴, Young Rok Do, M.D.⁵,
Ki Young Kwon, M.D.⁵, Hong Suk Song, M.D.⁵, Won Sup Lee, M.D.⁶

*Departments of Internal Medicine and Neurosurgery² and Kyungpook National University
School of Medicine, Daegu, Korea; Departments of Internal Medicine³ and Neurosurgery⁴,
Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea; Department of Internal Medicine⁵,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea; Department of Internal Medicine⁶,
College of Medicine, Gyeongsang National University, Jinju, Korea*

Background : A primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a rare neoplasm with a poor prognosis. The treatment of PCNSL involves a combination of chemotherapy, intrathecal chemotherapy and radiotherapy. This study retrospectively evaluated the treatment outcomes and prognostic factors of Korean patients with PCNSL.

Methods : Between 1995 and 2003, 58 patients diagnosed with PCNSL from the multi-center hospitals were enrolled in this study. Among 56 patients who had received treatment, 16 patients were treated with radiotherapy alone, while 40 patients were treated with combined chemotherapy (CHOP; 9 cases, high-dose methotrexate; 31 cases) and radiotherapy.

Results : The median age of the patients was 58 years (range, 19-76). A diffuse large B-cell lymphoma was diagnosed in 56 cases (96.6%), while a peripheral T-cell lymphoma was diagnosed in 2 cases. Of the 47 patients who could be assessed for their response after treatment, a CR and

• Received : 2005. 10. 18.

• Accepted : 2006. 5. 8.

• Correspondence to : Sang Kyun Sohn, M.D., Department of Hematology/Oncology, Kyungpook National University Hospital, 50 Samduk 2-ga, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea
E-mail : sksohn@knu.ac.kr

PR was observed in 32 (68%) and 11 patients (23%), respectively, giving an overall response rate of 91% (95% CI, 82~100%). The estimated 3-year overall survival rate for all the patients was $67 \pm 7.9\%$ and the 3-year disease free survival rate was $53 \pm 8.3\%$. The overall survival of the high-dose methotrexate group was superior to that of the CHOP group ($77 \pm 10\%$ versus $47 \pm 19\%$, $p=0.05$). Leukoencephalopathy was observed as a late complication in 9 patients (21%). No significant prognostic factors affecting survival were found by univariate analysis.

Conclusions : Approximately half of the patients could have long-term survival after treatment in this study. High-dose methotrexate containing chemotherapy followed by radiotherapy was found to be an effective treatment. (Korean J Med 71:654-661, 2006)

Key Words : Lymphoma, Central Nervous System, CHOP, High-dose methotrexate, Radiotherapy

서 론

원발성 중추신경계 림프종은 중추신경계에 국한되어 발생하는 비호즈킨 림프종으로 예후가 불량하며, 선천성 혹은 후천성 면역결핍상태와 관련된 경우가 많으나 최근 들어 면역이 정상인 사람에서도 그 발생 빈도가 증가하여 전체 원발성 뇌종양 중 약 1%를 차지하고 있다¹⁾.

원발성 중추신경계 림프종의 치료는 과거에는 전뇌 방사선요법이 이용되었으며 대부분의 환자에서 완전관해 및 증상호전을 보이지만 90% 이상에서 1년 이내 재발하게 되어 중앙생존기간이 12~18개월 밖에 되지 않으며 5년 생존율은 5% 미만으로 불리한 치료성적을 보여, 현재는 전뇌 방사선요법 단독으로는 시행되지 않는다²⁾. 이후 전신 항암화학요법이 원발성 중추신경계 림프종의 치료에 도입되게 되었으며, 전신성 비호즈킨 림프종의 치료에 사용하는 항암화학요법제인 CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine 및 prednisone)과 전뇌 방사선요법 병합요법이 과거에 많이 이용되었다. 하지만 이의 경우 다기관 연구결과 전뇌 방사선요법 단독군과 비교하여 생존율의 향상을 보이지 못하였다³⁻⁵⁾. 최근들어 고용량의 methotrexate를 기본으로 하는 전신 항암화학요법과 방사선요법을 병행하여 생존율을 증가시켰다는 보고가 있으며, 이 병합요법 이후 중앙생존기간이 30~60개월로 향상되어 현재는 이가 표준치료로 이용되고 있다⁶⁻¹⁰⁾.

Lauren 등¹⁰⁾의 연구에 의하면 고용량의 methotrexate (3.5 g/m^2)를 사용하여 치료 반응을 94%, 완전관해를 87%, 5년 생존율 58% 및 재발율 35%의 결과를 보였으며 지연성 뇌병증이 그 부작용으로 관찰되었다. 또한 Batchelor 등¹¹⁾의 연구에서는 고용량의 methotrexate (8

g/m^2)를 사용하여 치료반응율 74%, 완전관해를 52%, 3년 생존율 60%의 치료성적을 보였다.

국내에서 시행한 원발성 중추신경계 림프종의 치료성적 연구결과를 살펴보면, 2001년 이 등¹²⁾이 한국인 21명의 환자를 대상으로 항암화학요법 및 방사선요법 병합요법을 시행한 연구에서는 치료반응율 74%, 4년 생존율 43%, 중앙생존기간 21개월의 성적을 나타내었으며, 1999년 안 등¹³⁾이 한국인 21명을 대상으로 방사선요법 단독요법, 항암화학요법 CHOP 4명 및 EDAP (etoposide, dexamethasone, cytosine arabinoside, cisplatin) 5명과 방사선요법 병합요법을 시행한 결과 전체반응율 94%, 재발율 53%, 5년 생존율 35%를 보였다.

그러나 현재까지의 국내 연구에서는 많은 수의 환자를 대상으로 시행하지 못한 제한점이 있어 본 연구에서는 한국인을 대상으로 다기관 후향적 분석을 통해 원발성 중추신경계 림프종의 치료성적 및 그 예후인자를 분석하고자 고안되었으며, 기존의 CHOP 항암화학요법과 고용량의 methotrexate 항암화학요법간의 치료성적을 비교하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 방법

본 연구는 1995년 1월부터 2003년 12월까지 경북대학교병원(29명), 계명대학교병원(14명), 전남대학교병원(13명) 및 경상대학교병원(2명)에서 원발성 중추신경계 림프종으로 진단된 58명의 환자를 대상으로 의기록을 통한 후향적 조사를 시행하였다.

2. 치료

1) 전뇌 방사선요법

방사선은 4 MV와 6 MV X-ray를 이용하여 전뇌에 1일 2 Gy씩 총 40 Gy 조사 후 추가적으로 원발 병소에 1일 1.8 Gy씩 총 14.4 Gy를 조사하였으며, 안구내 림프종이 있는 경우는 30~40 Gy의 안구 방사선요법을 추가로 시행하였다.

2) CHOP 항암화학요법 + 전뇌방사선요법

1999년 이전에는 표준 CHOP 항암화학요법 후 방사선요법을 주로 사용하였다. CHOP 항암화학요법은 첫날 cyclophosphamide (750 mg/m^2) 정맥내 주사 후 adriamycin (50 mg/m^2) 및 vincristine (2 mg) 정주하였으며, 5일 동안 prednisolone (100 mg)을 경구 투여하였으며 3주 간격으로 시행하였다. 또한 신기능의 저하를 막기 위하여 충분한 수분 공급과 소변의 알칼리화를 실시하였다.

3) 고용량 methotrexate 항암화학요법 ± 전뇌 방사선요법

1999년 이후에는 원발성 중추신경계 림프종의 치료로서 고용량의 methotrexate 항암화학요법을 하였으며, 이는 방사치료 전 2주 마다 2시간에 걸쳐 정맥으로 methotrexate 3.5 g/m^2 씩 총 5회 투여하였으며, 전신 고용량 methotrexate 치료 간에 격주로 뇌척수강내로 methotrexate 12 mg을 투여하였다. Methotrexate 투여 24시간 후부터 혈청 methotrexate 수치에 맞추어 leucovorin을 6시간 간격으로 최소 12회 투여하였다. 항암화학요법 후에는 전뇌 방사선요법을 하였으며, 방사선요법이 끝난 뒤 3주부터 2회에 걸쳐 고용량 cytarabine (3 g/m^2) 항암화학요법을 시행하였다. 전뇌 방사선요법 여부는 각 기관 치료자가 환자의 전신상태를 고려하여 시행여부를 결정하였다.

3. 치료반응평가

치료반응 판정을 위해 전신 항암화학요법 3회째 및 6회째, 그리고 방사선요법이 끝난 후에 자기공명영상(MRI)이나 전산화단층촬영술(CT)을 시행하였으며, 치료반응정도는 McDonald 등¹⁴⁾이 적용한 분류기준에 따라 4단계로 나누었다. 완전관해(complete response, CR)

는 조영증강부위가 없어지고, 뇌척수액의 종양세포가 사라지는 경우를, 부분관해(partial response, PR)는 조영증강부위가 50% 이상 줄어든 경우, 무반응(stable disease, SD)은 병변의 감소 정도가 25% 이하이거나 병변의 변화가 없는 경우로 정의하였으며, 질병악화(progressive disease, PD)는 종양의 크기가 증가하거나 새로운 병변이 생기는 경우로 분류하였다.

4. 통계

통계는 SPSS version 11.5를 사용하였으며 통계적 의미는 $p < 0.05$ 로 하였다. 생존곡선은 Kaplan-Meier 방법을 사용하여 분석하였고, 생존곡선간의 비교와 예후인자의 단변량분석은 log-rank test를 이용하였다.

결 과

1. 대상 환자군 특성 및 증상

대상 환자 중 남자 31명(53%) 여자 27명(47%)이었으며, 연령분포는 19세에서 76세로 중앙연령 58세였다. 일상생활 수행능력은 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 기준 1이 29명(50%), ECOG 2는 20명(34%), ECOG 3는 5명(9%), ECOG 4는 4명(7%)이었다. 혈청 lactate dehydrogenase (LDH) 수치는 정상보다 높은 환자가 39명(67%)이었으며, 7명(12%)에서 뇌척수강 내 침범소견이 확인되었다. 진단 당시 환자들은 뇌신경학적 증상 및 징후로 진단되었는데 국소적 신경계 증상을 보인 사람이 39명(67%), 두통 또는 구토 등 뇌압상승증상이 29명(50%), 인격장애, 지남력 장애 및 기억력 장애 등 인지기능 장애가 26명(45%) 그리고 경련을 보인 환자가 5명(9%)이었으며, 1명에서 우측 안검하수 및 이통이 동반되었다. 조직학적 진단은 뇌정위생검으로 하였으며, 56명(97%)의 환자에서 미만성 거대 B-세포형 림프종이었으며 나머지 2명(3%)은 말초 T-세포형 림프종이었다(표 1).

2. 치료 및 치료성적

대상 환자 58명 중 항암치료를 받은 환자는 56명이었으며, 16명은 방사선요법 단일요법, 40명은 방사선요법 및 항암화학요법 복합요법을 받았다. 복합요법을 받은 환자 중 CHOP 항암화학요법 9명, 고용량 methotrexate 항암화학요법 31명이었다. CHOP 항암화학요법

Table 1. Patients characteristics

	Overall	RT	CHOP + RT	HDMTX RT
Number of patients	58 [†]	16	9	31
Age, years (median, range)	58, 19~76	62, 33~75	43, 19~76	61, 22~69
Sex				
Male / Female	31/27	10/6	6/3	14/17
PS (ECOG)				
0-1	29	8	5	15
2-4	29	8	4	16
CSF involvement	7	0	3	4
Pathology				
B cell	56	16	9	29
T cell	2	0	0	2
Signs at presentation				
Focal neurologic sign	39	10	7	22
IICP	29	7	3	16
Cognitive dysfunction	26	7	2	16
Seizure	5	1	2	2

RT, radiotherapy; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; HDMTX, high dose methotrexate; PS, performance status; ECOG, Eastern Cooperative Oncology group; CSF, cerebrospinal fluid; IICP, increased intracranial pressure

[†] 2 patients refused chemotherapy and/or radiotherapy

환자 중 1명에서는 항암화학요법 후 추적관찰이 되지 않았으며, 고용량 methotrexate 항암화학요법 환자 중 7명은 60세 이상으로 치료자의 판단에 따라 전뇌 방사선요법을 받지 않았다¹⁰⁾.

항암치료를 받은 56명의 환자 중 추적관찰이 되지 않았던 7명 및 치료기간이 짧아 반응평가가 이루어지지 않았던 2명을 제외한 평가 가능하였던 47명에서 완전관해

32명(68%), 부분관해 11명(23%)으로 전체반응율은 91% (95% 신뢰구간, 82~100%)였고, 12개월(범위, 1~88개월)의 중앙추적 기간동안 15명(26%)은 재발하였으며 14명(24%)이 사망하였다. 이중 9명은 병의 진행으로 사망하였으며, 그 외 감염 3명 뇌수종 1명, 그리고 1명은 식욕감퇴로 인한 영양실조가 원인이었다. 재발한 15명 중 9명이 구제 항암화학요법을 시행받았으며, 이

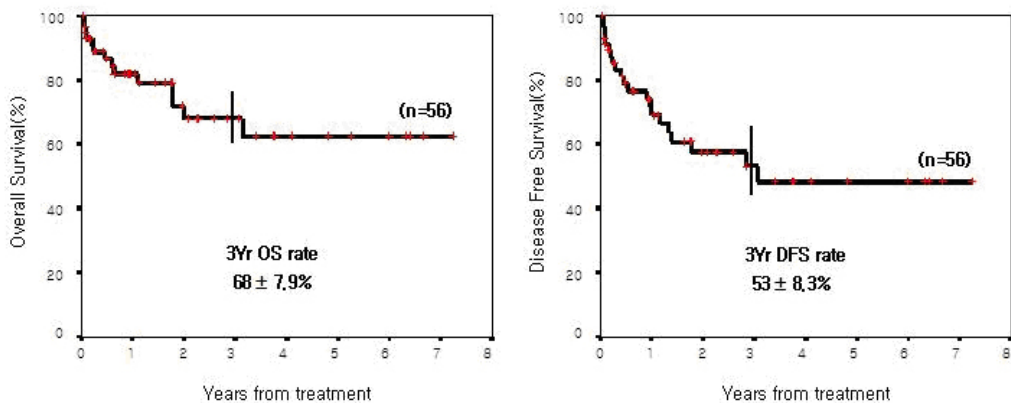


Figure 1. Overall and disease free survival in the treated patients

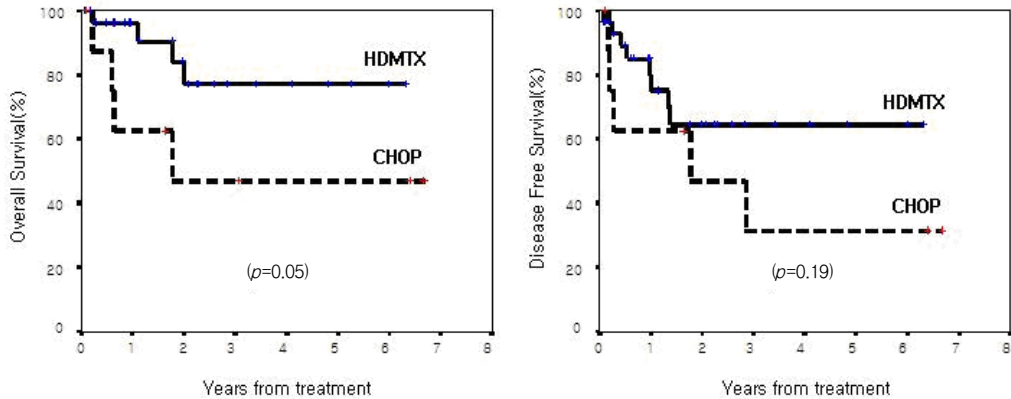


Figure 2. Comparison of the overall and disease free survival between the high-dose methotrexate and CHOP group

중 2명은 고용량 항암화학요법으로 완전관해에 도달하여 자가조혈모세포이식술을 시행하였다.

전체환자 58명 중 항암치료를 받은 56명의 환자에서 3년 생존율은 $67 \pm 7.9\%$ 였으며, 3년 무병생존율은 $53 \pm 8.3\%$ 였다(그림 1).

3. 고용량 methotrexate 항암화학요법과 CHOP 항암화학요법의 비교

고용량 methotrexate 항암화학요법을 받은 환자군에서는 $77 \pm 10\%$ 의 3년 생존율과 $64 \pm 10\%$ 의 3년 무병생존율의 성적을 보인 반면, CHOP 항암화학요법을 받은 환자군에서는 $47 \pm 19\%$ 의 3년 생존율과 $31 \pm 18\%$ 의 3년 무병생존율을 보여, 두 군간의 전체생존율은 고용량 methotrexate 항암화학요법 군에서 유의하게 생존율 향상이 있었으며($p=0.05$), 무병생존율에서도 methotrexate 군에서 높은 경향을 보였으나 통계적으로는 유의한 차이가 없었다($p=0.19$)(그림 2).

4. 장기적 합병증

치료 후 장기적인 합병증으로 백질뇌병증(leukoencephalopathy)이 21% (9명)로 가장 많이 발생하였으며, 그 외 뇌수종 1명 및 재발성 흡인성 폐렴이 1명에서 관찰되었다.

5. 예후인자 분석

원발성 중추신경계 림프종 환자의 예후와 관련된 인자를 알아보기 위해 연령, LDH 수치, 일생생활수행능력

및 뇌척수액 내 침범여부에 관하여 단변량분석을 시행하였으나 유의한 예후인자는 없었다(표 2).

고찰

원발성 중추신경계 림프종은 방사선요법 및 항암화학요법에 감수성을 보이는 종양으로 미만성 침범양상을 보여 외과적 수술은 환자의 예후에 도움을 주지 않는 것으로 알려져 있으며, 이는 수술과 연관된 심각한 신경손상 또는 질환의 재발이 주요 원인인 것으로 보고하고 있다¹⁴. 또한 전뇌 방사선요법이 과거 원발성 중추신경계 종양의 치료에 이용되었으나, 생존율이 12~18개월로 불량하며 후기합병증인 백질뇌병증 (leukoencephalopathy)이 문제가 된다고 보고하였다^{2, 15-17}.

이후 원발성 중추신경계 림프종의 치료에 전신 항암화학요법을 이용하여 효과를 보였으나, 악성 림프종 치료에 전통적으로 사용되는 항암화학약제인 CHOP 항암화학요법은 뇌-혈관 장벽을 통과하지 못하므로 효과적이지 못한 것으로 보고된 바 있다^{4, 18}. 특히, Schultz 등⁴이 시행한 RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)의 임상연구에서는 방사선요법(55.4Gy) 시행 전에 CHOP 항암화학요법을 시행한 52명의 환자에서 중양생존기간이 16.1개월로 방사선요법만 시행한 군에 비해 생존율의 차이가 없음을 보고하였다. 따라서 원발성 중추신경계 림프종의 치료에 도입되는 전신 항암화학요법은 뇌-혈관 장벽을 통과하는 항암제가 필요하다. 고용량의 methotrexate은 원발성 중추신경계종양의 치료에 효과

적인 단일 항암제로서 표준용량에서는 뇌-혈관 장막을 통과하지 못하나, 1 g/m² 이상의 고용량은 뇌내 종양에 항암효과를 나타내며, 뇌척수액 내의 종양에 효과를 나타내기 위해서는 3.5 g/m² 이상의 methotrexate가 필요하다^{10, 19)}. Glass 등⁶⁾은 25명의 환자에서 고용량의 methotrexate와 30 Gy의 방사선 요법을 시행한 결과 32개월의 중앙 생존기간과 20%의 5년 생존율을 보고 하여 고용량 methotrexate 의 원발성 중추신경계 종양치료에 유용성을 최초로 보고하였다. DeAngelis 등²⁰⁾은 1986년에서 1992년까지 31명의 환자에서 고용량의 methotrexate를 정맥내와 뇌척수액내로 주입하였고 추가로 전뇌 방사선요법 40 Gy 및 종양 국소부위에 14.4 Gy의 방사선을 조사하여 중앙생존율 42.5개월 및 22.3%의 5년 생존율을 보고하였으며 이후 고용량의 methotrexate가 원발성 중추신경계 림프종의 표준치료로 사용되었다.

그러나, 지금까지 보고된 국내연구는 소수의 환자를 대상으로 시행되어^{12,13)} 보다 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 필요하였다. 이에 본 연구에서는 원발성 중추신경계 림프종으로 진단 후 항암치료를 받은 56명의 환자를 후향적으로 분석한 결과, 전체환자의 3년 생존율은 68±7.9%이었고, 3년 무병생존율은 53±8.3%이었으며, 방사선 치료를 포함한 병합요법에서는 고용량의 methotrexate 항암화학요법이 CHOP 항암화학요법에 비해 우수함을 알 수 있었다 (전체 생존율, 77% 대 47%; $p=0.05$). 본 연구에서는 시행한 두 군간의 치료시기의 차이점이 있으며 후향적 연구인 점을 고려시 고용량의 methotrexate 항암화학요법군이 더 우수하다고 결론내리기는 어려우나 전향적 분석이 불가능한 상황에서 고

용량의 methotrexate 항암화학요법군에서 전체생존율에 있어서 유의한 차이를 나타낸 것은 의미가 있다.

원발성 중추신경계 림프종에서 예후인자로 알려진 나이, 일상생활 수행능력, lactate dehydrogenase 수치, 뇌척수액 침범여부에 대한 평가에서 의미있는 예후인자는 확인되지 않았다. 이는 원발성 중추신경계 림프종의 치료에 있어 방사선요법 단독 또는 고용량의 methotrexate 항암화학요법, CHOP 항암화학요법 등을 혼재하여 시행한 결과 대상 환자 수가 적어서 발생한 결과로 추정되며 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구 결과 원발성 중추신경계 림프종에 대한 적극적인 치료로 50% 이상의 환자에서 장기생존이 가능할 것으로 생각되며, 특히 고용량의 methotrexate를 포함한 방사선요법과의 병합치료가 원발성 중추신경계 림프종의 표준치료로 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

목적 : 원발성 중추신경계 림프종은 그 발생빈도가 드물며 불량한 예후를 보이는 림프종의 아형으로, 치료에는 항암화학요법, 척수강내 항암화학요법제 투여 및 방사선요법 등을 이용한 복합요법이 많이 이용되고 있다. 본 연구는 다기관 후향적 분석을 통해 원발성 중추신경계 림프종의 치료성적 및 그 예후인자를 분석하고자 고안되었으며 기존의 CHOP 항암화학요법과 고용량의 methotrexate 항암화학요법 간의 치료성적을 비교하였다.

방법 : 1995년부터 2003년까지 경북대학교병원, 계명대학교병원, 전남대학교병원 및 경상대학교병원에서 원

Table 2. Prognostic factors influencing overall survival and disease free survival

Prognostic factors		Number of patients (%)	<i>p</i> -value [†]	
			OS	DFS
Age	< 60	28 (48.3)	0.72	0.36
	> 60	30 (51.7)		
ECOG	0-1	29 (50.0)	0.84	0.41
	2-4	29 (50.0)		
LDH	increased	19 (32.8)	0.73	0.93
CSF involvement (+)		7 (12.1)	0.59	0.46

Abbreviation: OS, overall survival; DFS, disease free survival; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LDH, lactate dehydrogenase; CSF, cerebrospinal fluid

[†] log-rank test was used

발성 중추신경계 림프종으로 진단받은 58명의 환자가 포함되었다. 항암치료를 받은 56명의 환자 중 16명은 방사선요법 단일요법을 40명은 항암화학요법(CHOP 9명, 고용량 methotrexate 항암요법 31명) 및 방사선요법을 받았다.

결과 : 대상 환자 중 남자가 31명(53%)이고 여자가 27명(47%)이었으며 나이는 19세에서 79세(중앙나이: 58세)까지였다. 조직 소견상 미만성 거대 B-세포형 림프종이 56예 말초 T-세포형 림프종 2예이었다. 치료 후 반응 평가가 가능하였던 47명에서 완전관해 32명(68%), 부분관해 11명(23%)으로 전체반응율은 91%였다. 전체환자의 3년 생존율은 67±7.9%, 3년 무병생존율은 53±8.3%였으며, 고용량 methotrexate 항암화학요법군에서 3년 생존율 77±10% 및 3년 무병생존율 64±10%과 CHOP 항암화학요법군에서 3년 생존율 47±19%와 3년 무병생존율 31±18%의 성적을 보여 두 군간의 전체생존율은 고용량 methotrexate 항암화학요법군에서 유의한 생존율 향상을 보였다($p=0.05$). 치료와 연관된 중추신경계의 합병증은 9명(21%)에서 백질뇌병증이 관찰되었다. 예후인자 분석에서 의미있는 예후인자는 확인되지 않았다.

결론 : 원발성 중추신경계 림프종은 항암화학요법 및 방사선요법으로 50% 이상의 환자에서 장기생존이 가능할 것으로 생각되며 항암화학요법으로는 고용량의 methotrexate가 효과적인 치료였다.

중심 단어 : 원발성 중추신경계 림프종, 항암화학요법, CHOP, 고용량 methotrexate, 방사선요법

REFERENCES

- 1) Eby NL, Grufferman S, Flannelly CM, Schold SC Jr, Vogel FS, Burger PC. Increasing incidence of primary brain lymphoma in the US. *Cancer* 62:2461-2465, 1988
- 2) Nelson DF, Martz KL, Bonner H, Nelson JS, Newall J, Kerman HD, Thomson JW, Murray KJ. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:9-17, 1992
- 3) O'Neill BP, O'Fallon JR, Earle JD, Colgan JP, Brown LD, Krigel RL. Primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma: survival advantages with combined initial therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:663-673, 1995
- 4) Schultz C, Scott C, Sherman W, Donahue B, Fields J, Murray K, Fisher B, Abrams R, Meis-Kindblom J. Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas: initial report of radiation therapy oncology group protocol 88-06. *J Clin Oncol* 14:556-564, 1996
- 5) Mead GM, Bleeher NM, Gregor A, Bullimore J, Shirley D, Rampling RP, Trevor J, Glaser MG, Lantos P, Ironside JW, Moss TH, Brada M, Whaley JB, Stenning SP. A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. *Cancer* 89:1359-1370, 2000
- 6) Glass J, Gruber ML, Cher L, Hochberg FH. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *J Neurosurg* 81:188-195, 1994
- 7) Gabbai AA, Hochberg FH, Linggood RM, Bashir R, Hotleman K. High-dose methotrexate for non-AIDS primary central nervous system lymphoma: report of 13 cases. *J Neurosurg* 70:190-194, 1989
- 8) Littman P, Wang CC. Reticulum cell sarcoma of the brain: a review of the literature and a study of 19 cases. *Cancer* 35:1412-1420, 1975
- 9) Dahlborg SA, Henner WD, Crossen JR, Tableman M, Petrillo A, Brazier R, Neuwelt EA. Non-AIDS primary CNS lymphoma: first example of a durable response in a primary brain tumor using enhanced chemotherapy delivery without cognitive loss and without radiotherapy. *Cancer J Sci Am* 2:166-174, 1996
- 10) Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 18:3144-3150, 2000
- 11) Batchelor T, Carson K, O'Neill A, Grossman SA, Alavi J, New P, Hochberg F, Priet R. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 21:1044-1049, 2003
- 12) 이정은, 김대용, 안용찬, 임도훈, 허승재, 신성수, 김원석, 강원기, 남도훈, 이정일, 김종훈. Combined chemotherapy and radiotherapy for primary CNS lymphoma. *Cancer Res Treat* 33:398-403, 2001
- 13) 안진희, 이제환, 김태원, 김정균, 최성준, 김성배, 김상위, 서철원, 이규형, 이정신, 김우진, 장혜숙, 김상희. 일차성 중추신경계 림프종의 임상적 고찰. *Cancer Res Treat* 31:627-634, 1999
- 14) Pearl GS, Chan WC, Bakay RA, Wood JH. Primary

- lymphoma of the central nervous system diagnosed by computed tomographic scan-directed needle biopsy with a frozen section immunoperoxidase technique. Neurosurgery 16:1-4, 1985*
- 15) 안재성, 김창진, 권양, 임승철, 이정교, 권병덕, 황충진. 중추신경계 임파종의 임상적 분석. 대한신경외과학회지 24:546-554, 1995
 - 16) Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med 119:1093-1104, 1993*
 - 17) Kim DG, Nam DH, Jung HW, Choi KS, Han DH. Primary central nervous system lymphoma: variety of clinical manifestations and survival. *Acta Neurochir 138:280-289, 1996*
 - 18) DeAngelis LM. Primary CNS lymphoma: treatment with combined chemotherapy and radiotherapy. *J Neurooncol 43:249-257, 1999*
 - 19) Ferreri JM, Abrey LE, Blay JY, Borisch B, Hochman J, Neuwelt EA, Yahalom J, Zucca E, Cavalli F, Armitage J, Batchelor T. Summary statement on primary central nervous system lymphomas from the Eighth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, June 12 to 15, 2002. *J Clin Oncol 21:2407-2414, 2003*
 - 20) DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT, Kher U. Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol 10:635-643, 1992*