

# Nacieki białaczkowe i chłoniakowe w ośrodkowym układzie nerwowym

Przemysław Nowacki<sup>1</sup>, Barbara Zdziarska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Neurologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

<sup>2</sup>Klinika Hematologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

## STRESZCZENIE

Celem niniejszego opracowania jest zwrócenie uwagi na potrzebę ścisłej współpracy neurologa i hematologa w zapobieganiu i leczeniu powikłań neurologicznych, wynikających z nacieczenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w białaczkach i chłoniakach nieziarniczych o wysokiej złośliwości. W pracy przedstawiono obraz neuropatologiczny nacieków białaczkowych i chłoniakowych, zwłaszcza w oponach mózgowo-rdzeniowych (meningozy) i strukturach kanału kręgowego. Przeanalizowano objawy kliniczne, wynikające z zajęcia OUN, a także diagnostykę nacieków i zasady ich profilaktyki oraz leczenia. Podkreślono, że meningoza jest najistotniejszym powikłaniem neurologicznym w białaczkach i chłoniakach. Wskazano na istotne znaczenie diagnostyczne pomiaru stężenia wskaźników nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym. Zwrócono uwagę na niebezpieczeństwo uszkodzenia OUN wynikające z połączenia chemioterapii dokanalowej i radioterapii. Przedstawiono problem wzrastającej liczby pierwotnych chłoniaków mózgu i sposoby ich leczenia.

**Słowa kluczowe:** nacieki białaczkowe i chłoniakowe, ośrodkowy układ nerwowy, patogeneza, klinika, leczenie

## Wprowadzenie

Z jednej strony, wydłużenie czasu przeżycia dorosłych chorych na ostre białaczki i chłoniaki nieziarnicze, a tym samym — dłuższa ekspozycja

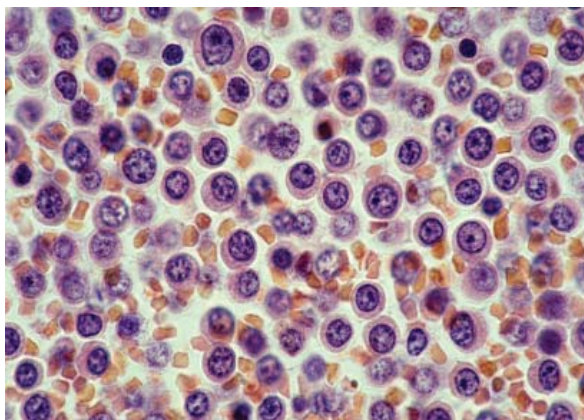
układu nerwowego na białaczkę lub chłoniak, zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań neurologicznych. Z drugiej strony, na częstość rozpoznawania powikłań związanych z zajęciem układu nerwowego rzutuje coraz bardziej uważna i wnikliwa ich diagnostyka. Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) staje się rezerwuarem dla komórek nowotworowych, a następnie może być źródłem nawrotu po okresie klinicznej remisji choroby. Zajęcie OUN zdecydowanie pogarsza rokowanie, skracając czas przeżycia pacjentów. Powikłania neurologiczne często wręcz decydują o czasie przeżycia. Najważniejsze rodzaje powikłań neurologicznych w ostrych białaczkach i chłoniakach nieziarniczych zostały zawarte w tabeli 1.

Celem niniejszego opracowania jest zwrócenie uwagi na ciągle jeszcze niedocenianą potrzebę ścisłej współpracy neurologa i hematologa w zapobieganiu i leczeniu powikłań neurologicznych we wspomnianych chorobach.

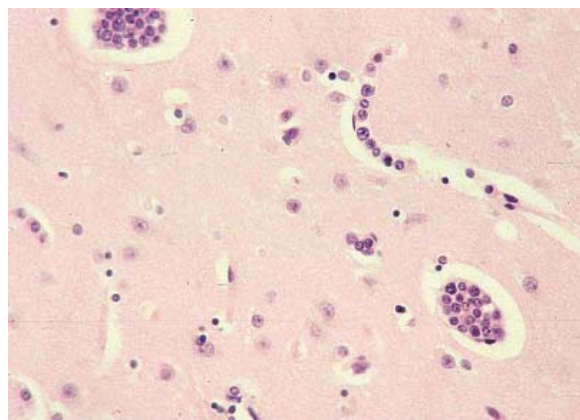
**Tabela 1. Główne grupy powikłań neurologicznych w ostrych białaczkach i chłoniakach nieziarniczych**

Nacieki białaczkowe i chłoniakowe w układzie nerwowym
Krwotoki do ośrodkowego układu nerwowego
Zespoły nadmiernej lepkości
Zmiany zwyrodnieniowe tkanki nerwowej
Zespoły paranowotworowe
Zakażenia

**Adres dla korespondencji:** prof. dr hab. med. Przemysław Nowacki  
 Katedra i Klinika Neurologii PAM w Szczecinie  
 ul Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin  
 tel.: 0 91 425 32 51, faks: 0 91 425 32 60  
 e-mail: nowacprz@sci.pam.szczecin.pl  
 Polski Przegląd Neurologiczny 2007, tom 3, 3, 145-154  
 Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp. k.  
 Copyright © 2007 Via Medica



**Rycina 1.** Masywna meningoza w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej (barwienie hematoksyliną-eozyną; powiększenie 100 ×)



**Rycina 2.** Masywna leukostaza wypełniająca światło wszystkich widocznych naczyń (barwienie hematoksyliną-eozyną, powiększenie 40 ×)

## Obraz neuropatologiczny i patogeneza nacieków białaczkowych i chłoniakowych

### Nacieki w oponach mózgowo-rdzeniowych (meningoza)

W oponach miękkich nacieki białaczkowe lub chłoniakowe występują w postaci różnej wielkości ognisk — od pojedynczych drobnych, do masywnych rozlanych (ryc. 1). W zdecydowanej większości przypadków meningoza ma charakter hematogeny [1]. Nacieki występują zwłaszcza w utkaniu opon pokrywających ściśle przylegające do siebie płaciki mózdzku [2]. Penetracja nacieków wzdłuż przestrzeni okołonaczyniowych w głąb mózgowia zdarza się rzadko. W ten sposób rozwijają się śródmózgowe nacieki okołonaczyniowe. O ich odoponowym pochodzeniu świadczy stosunkowo powierzchowna lokalizacja, niedaleko zajętych opon [2]. W oponach mózgowo-rdzeniowych komórki nowotworowe mogą pojawić się w każdym okresie choroby, niezależnie od wysokości leukocytozy we krwi obwodowej. Meningoza występuje przeważnie w podstawie mózgu. W badaniu pośmiertnym w ostrej białaczce limfoblastycznej nacieki w oponach miękkich występują w około 60% przypadków, w ostrych białaczkach szpikowych — w 20%, w przełomie blastycznym przewlekłej białaczki szpikowej — w 40%, a w chłoniakach nieziarniczych o wysokiej złośliwości — u około 50% pacjentów.

Nacieki w przestrzeni nadtwardówkowej, samej oponie twardej i przestrzeni podtwardówkowej występują w czaszce zdecydowanie rzadziej niż nacieki opony miękkiej. Predylekcyjna okazuje się lokalizacja w podstawie czaszki, zwłaszcza w przypadkach szpiczaka mnogiego i chłoniaka Burkitta [3]. Nacieki mogą się rozwijać także w kącie mostowo-mózdzkowym [4]. W szpiczaku nacieki w oponie

twardej rozwijają się zwykle przez ciągłość z przyległych kości czaszki [1] i mogą przybierać charakter wielogniskowy bądź występować w postaci jednego, litego ogniska. W innych postaciach chłoniaków i w białaczkach nacieki w opisywanej wyżej okolicy mają raczej charakter hematogeny. W przypadku lokalizacji na podstawie nacieki często uciskają lub penetrują w utkanie nerwów czaszkowych — zwłaszcza wzrokowych, skrzyżowania wzrokowego, przysadki mózgowej czy w zatoki jamiste. Nacieki w kanale kręgowym, szczególnie nadtwardówkowe, mogą się przejawiać w postaci litego guza, uciskającego na rdzeń. Dotyczy to szczególnie szpiczaka mnogiego.

### Leukostaza

„Leukostaza” oznacza gromadzenie się komórek białaczkowych lub chłoniakowych w świetle naczyń. Występuje w różnym stopniu nasilenia, do praktycznie całkowitego wypełnienia wszystkich naczyń widocznych w mózgowiu i rdzeniu kręgowym (ryc. 2). Szczególną predylekcję do leukostazy wykazują naczynia okolic okołokomorowych, wzgórza, mózdzku i opon miękkich [5]. Istotną rolę w rozwoju leukostazy odgrywają mechanizmy oparte na aktywności cząstek adhezyjnych na powierzchni blastów i komórek śródbłonka. Ze strony komórek nowotworowych do cząstek takich należą cząsteczka adhezyjna CD56 (NCAM, *neural cell adhesion molecule*) czy cząsteczka adhezyjna CD44 [6, 7].

Leukostazy nie należy mylić z limfomatozą śródnaczyniową (*intravascular lymphomatosis*), która jest bardzo rzadko opisywaną chorobą układową, polegającą na zamknięciu światła drobnych naczyń przez rozwijające się miejscowo nowotworowe komórki szeregu limfoidalnego [8, 9].

Nasilenie leukostazy pozostaje w ścisłej korelacji z wysokością leukocytozy we krwi obwodowej. Wczesne stadia jej rozwoju występują w okresach wzrostu leukocytozy ponad 50 G/l, jednak w pełni zdefiniowana leukostaza pojawia się w czasie hiperleukocytozy wynoszącej ponad 100 G/l, a zwłaszcza przekraczającej 200 G/l. Ponadto, bardzo istotne znaczenie w rozwoju leukostazy ma wielkość komórek nowotworowych. Leukostazę obserwowano najczęściej w przełomie blastycznym przewlekłej białaczki szpikowej, a w dalszej kolejności w ostrej białaczce mieloblastycznej, chłoniakach niezrniczych o wysokiej złośliwości i ostrej białaczce limfoblastycznej [5]. Średnia objętość mieloblastów białaczkowych wynosi 350–450 femtolitrów, natomiast limfocytów i limfoblastów — tylko 190–350 femtolitrów.

### Śródmózgowe nacieki (skupiska) komórek białaczkowych i chłoniakowych

W głębi mózgowia można się natknąć na zależne od leukostazy nacieki ograniczone do przestrzeni okołonaczyniowych lub penetrujące do tkanki nerwowej. Nacieki okołonaczyniowe występują znacznie rzadziej niż leukostaza, a nacieki śródmózgowe — wyjątkowo rzadko. W przeciwieństwie do opon komórki nowotworowe znikają jednak z przestrzeni okołonaczyniowych oraz z tkanki nerwowej mózgowia i rdzenia kręgowego w czasie normalizacji leukocytozy.

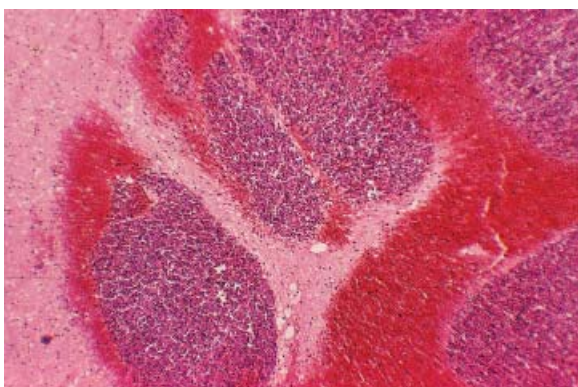
W przypadkach, gdy leukocytoza przekracza 100 G/l, w mózgowiu mogą wystąpić rozległe, zlewające się skupiska komórek nowotworowych wewnątrz masywnych ognisk krwotocznych, otoczonych licznymi i gęstymi naciekami nowotworowymi z wyraźnym rąbkiem krwotocznym lub bez (ryc. 3, 4) [10]. Tego typu zjawisko jest następstwem wzajemnej zależności nacieków i skazy krwotocznej — zwykle małopłytkowej. Klinicznie nacieki takie objawiają się podobnie, jak rozległe krwotoki śródmózgowe.

### Nacieki w korzeniach rdzeniowych

W korzeniach rdzeniowych nacieki białaczkowe lub chłoniakowe mogą występować w każdym odcinku rdzenia kręgowego. Grupą predysponującą do nacieków w korzeniach są chłoniaki niezrnicze o wysokiej złośliwości, zarówno typu B, jak i T [11]. Podobnie jak w innych okolicach układu nerwowego, w okresach hiperleukocytozy w naczyniach korzeni rdzeniowych występuje leukostaza, natomiast nacieki w tkance nerwowej pojawiają się rzadziej. W patomechanizmie należy uwzględnić



**Rycina 3.** Liczne ogniska krwotoczne w mózdku, składające się z centralnie położonych nacieków białaczkowych otoczonych wyściełającą je krwią



**Rycina 4.** Liczne ukwotocznione nacieki białaczkowe w mózgowiu zlewające się w masywne ogniska krwotoczne — prawa strona ryciny (barwienie hematoksyliną–eozyną, powiększenie 40 ×)

dwie możliwości. Jedną z nich jest bezpośredni ucisk struktur nerwowych przez komórki nowotworowe, które układają się wzdłuż włókien nerwowych. Drugi mechanizm jest bardziej złożony. Nacieki nowotworowe mogą być nawet niewielkie, bez istotnego znaczenia klinicznego, jednak dochodzi do rozległego uszkodzenia struktur nerwowych przez monoklonalne immunoglobuliny, które wykazują aktywność przeciwmielinową, co prowadzi do rozległej neuropatii demielinizacyjnej [11].

### Myeloblastoma

*Myeloblastoma* to rzadka postać litego nowotworu wywodzącego się z szeregu granulocytarnego, zwanego *myeloblastoma*, *granulocytic sarcoma* lub *chloroma*. To ostatnie określenie odnosi się do guza zbudowanego z komórek białaczkowych szczególnie bogatych w mieloperoksydazę. Guz jest najczęściej powikłaniem ostrej lub przewlekłej białaczki szpikowej [12], ale może również występować jako choroba niezależna. Nowotwór zwykle umiejscawia

wia się w kanale kręgowym, w ścisłym kontakcie z oponami rdzenia. Rzadko rozwija się śródczaszkowo, na przykład w kącie mostowo-mózdzkowym, zatoce klinowej lub jamistej, w mózdzku. Obraz morfologiczny nowotworu różni się wyraźnie od opisanych wyżej nacieków białaczkowych i chłoniakowych w oponach i w mózgu. Guz jest bardziej zwarty, często występują figury podziałów mitotycznych. Przemawia to za miejscowym rozplemem komórek nowotworowych [13].

Uwzględniając korelacje między obrazem klinicznym i strukturą zmian neuropatologicznych, należy przyjąć, że na powstawanie zmian naciekowych w układzie nerwowym wpływają dwa zasadnicze czynniki: wysiew komórek białaczkowych do krwi obwodowej oraz sąsiedztwo szpiku kostnego i tkanki chłonnej.

### Symptomatologia kliniczna nacieków białaczkowych i chłoniakowych

#### Nacieki śródczaszkowe

Meningoza jest najistotniejszym powikłaniem neurologicznym w białaczkach i chłoniakach. Obraz kliniczny meningozy w obu grupach chorób jest w zasadzie podobny.

Objawy kliniczne meningozy związanej z zajęciem opon miękkich mózgowia to przede wszystkim rozlane, narastające bóle głowy, nudności, wymioty. W ciężkiej meningozie przeważają zaburzenia świadomości, głównie o charakterze zmiennej w nasileniu senności. Do śpiączki dochodzi rzadko. Niekiedy dominują jakościowe zaburzenia świadomości pod postacią dezorientacji, okresowego niepokoju lub pobudzenia. Opisane objawy mogą rozwijać się burzliwie, w ciągu kilku godzin bądź narastać stopniowo, przez kilka dni. Zaburzenia świadomości występują niezależnie od lokalizacji nacieków w oponach, jednak częściej w meningozie — na sklepiści półkul mózgu.

W typowej dla meningozy lokalizacji w podstawie mózgu zajęte mogą być praktycznie wszystkie nerwy czaszkowe. Uszkodzenie może dotyczyć pojedynczego bądź kilku nerwów jednocześnie. Najczęściej zajęte bywają nerwy II, III, IV i VI oraz nerw VII. W wyniku meningozy nerw VII jest uszkodzony po wyjściu z brzusznej powierzchni mostu, w miejscu przenikania pnia tego nerwu przez opony. Niedowład lub porażenie nerwu twarzowego, poza objawem Bella, przebiega wówczas z upośledzeniem łzawienia, smaku na 2/3 przedniej części języka, nadwrażliwością na niskie tony. Uszkodzenie nerwu VIII zdarza się w meningozie bardzo rzadko. Obustronne szумы, zawroty głowy,

zwłaszcza nieukładowe, uczucie niepewności chodu mogą wskazywać na zespół nadmiernej lepkości lub hiperleukocytarny bądź wynikać z ogólnego osłabienia pacjenta w wyniku choroby podstawowej. Zajęcie nerwów IX, X i XII w meningozie występuje znacznie rzadziej w porównaniu z uszkodzeniem nerwu VII.

Należy wyraźnie zaznaczyć, że objawy oponowe często nie występują, nawet w zaawansowanej meningozie. U wielu chorych, zwłaszcza z chłoniakami o wysokim stopniu złośliwości, objawy meningozy bywają bardzo dyskretne, na przykład są to tylko bóle głowy bez objawów oponowych. Łatwo jest przeoczyć meningozę, przypisując jej niepełny zespół objawów innej przyczynie, związanej z chorobą podstawową, na przykład niedokrwistości, zaburzeniem metabolicznym, zakażeniem, chemio- czy radioterapii.

Objawy kliniczne meningozy mogą wystąpić w każdym okresie choroby podstawowej, a niekiedy wręcz poprzedzać ujawnienie się innych objawów białaczki lub chłoniaka. Meningoza może być pierwszym wykładnikiem nawrotu schorzenia, ponieważ opony mózgowo-rdzeniowe stanowią rezerwuar komórek białaczkowych i chłoniakowych. Dawniej pacjenci umierali w okresie pierwszej meningozy lub rzadko przeżywali pierwszy jej rzut, obecnie zdarzają się przypadki przeżycia kilku epizodów tej choroby.

Opisywane są przypadki niewydolności przysadki mózgowej z powodu nacieków w jej torebce lub rzadziej — w mięszu gruczołu lub lejku [14]. Nacieki w przysadce mogą stanowić rezerwuar dla komórek nowotworowych.

U niektórych chorych, zwłaszcza z chłoniakami nieziarniczymi lub ostrą białaczką mieloblastyczną, objawy kliniczne wskazują na zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych kanału kręgowego. Dominują rozlane bóle pleców lub okolicy lędźwiowo-krzyżowej, bóle kończyn, zwłaszcza dolnych, często połączone z arefleksją, a niekiedy z niedowładem wiotkim, głównie dosiebnych grup mięśniowych. Objawom tym mogą towarzyszyć parestezje lub ubytki czucia, sugerujące polineuropatię. U podłoża opisanych objawów leży zwykle wielopoziomowe nacieczenie korzeni rdzeniowych w miejscu ich przenikania przez opony mózgowo-rdzeniowe.

Z klinicznego punktu widzenia nacieki nad i podtwardówkowe nie są częstym problemem, być może ze względu na ich zwykle lokalny charakter. Ujawniają się one klinicznie jako ucisk na mózgowie albo współwystępują z meningozą w wyniku

mechanizmu penetracji mas nowotworowych przez ciągłość. Należy mieć je na uwadze zwłaszcza w szpiczaku. Rozsiane, masywne nacieki w kościach, penetrujące w głąb czaszki lub nacieki obejmujące zatokę strzałkową górną prowadzą do objawów ciasnoty śródczaszkowej, w tym ostatnim przypadku rozwijającej się bardzo szybko. Wymagają one pilnego różnicowania z krwotokami śródczaszkowymi, ponieważ jedyną formą postępowania terapeutycznego jest w tym przypadku szybkie odbarczenie.

### Nacieki w nerwach czaszkowych

Izolowane nacieki nerwów czaszkowych, poza zasięgiem opon mózgowo-rdzeniowych i przestrzeni nad- lub podtwardówkowej, zdarzają się rzadziej niż w przebiegu meningozy, a jeśli tak, to przede wszystkim w szpiczaku. W zasadzie uszkodzeniu mogą ulec wszystkie nerwy czaszkowe [15], tym niemniej dotyczy to przede wszystkim nerwów V, VI, VII [16] i rzadziej — VIII. U każdego młodego człowieka, u którego wystąpiły przynajmniej dwa epizody uszkodzenia nerwu nerwu VII z niedowładem mięśni twarzy lub jednocześnie zajęcie obu nerwów VII, należy wykluczyć chłoniaka [17]. Do uszkodzenia nerwu VII może dojść bardziej dośrodkowo lub bardziej obwodowo, zwykle w kanale tego nerwu, najczęściej z powodu nacieków nowotworowych w wyrostku sutkowatym. W pierwszym przypadku zaoszczędzone jest jedynie łzawienie, ponieważ nerw skalisty większy leży powyżej uszkodzenia, natomiast w naciekach w obwodowej części kanału, tuż przy otworze rylcowo-sutkowym, zaoszczędzone są też smak na 2/3 przedniej powierzchni języka i słuch, gdyż bardziej dośrodkowo, a więc poza zasięgiem nacieku, leży z kolei struna bębniowa, nerw strzemiączka i zwój kolanka. Do uszkodzenia pnia nerwu VII usposabia przede wszystkim chłoniak typu *diffuse large B-cell* [16]. Uszkodzenie nerwu VII na zewnątrz od otworu rylcowo-sutkowego w śliniance przyusznej lub w tkankach miękkich twarzy ma niekiedy charakter ograniczony — zajęcie gałęzi potylicznych i gałęzi brzeżnej żuchwy może naśladować niedowład nadjądrowy nerwu VII, a więc uszkodzenie o zupełnie innej lokalizacji.

Nacieki zlokalizowane w okolicy otworu słuchowego wewnętrznego mogą spowodować jednocześnie uszkodzenie nerwów VII i VIII, kiedy — poza opisanymi wyżej objawami ze strony nerwu twarzowego — dołączają się układowe zawroty głowy, niedosłuch typu odbiorczego (pozaślimakowy) i szumy w dotkniętym uchu.

### Nacieki w kanale kręgowym

Nacieki białaczkowe i chłoniakowe rozwijające się w kanale kręgowym wymagają szczególnej uwagi. Jak wynika z ich patogenezy, najczęściej przyjmują postać nadtwardówkową. W chwili rozpoznania chłoniaka nieziarnicznego guzy chłoniakowe kanału kręgowego występują u 0,2% chorych. W dalszym przebiegu chłoniaka objawy neurologiczne, wynikające z ucisku rdzenia, obserwuje się u 3–8% chorych. W chłoniaku Burkitta objawy rdzeniowe występują u 10–18% pacjentów. W postaci pojedynczej szpiczaka objawy neurologiczne, związane z zajęciem kanału kręgowego, głównie w odcinku piersiowym, występują u 25% chorych, a w postaci wieloogniskowej opisywane są u 30–40% osób i taki odsetek tych objawów ujawnia się klinicznie.

Pierwszym, na ogół niedocenianym, objawem nacieków białaczkowych lub chłoniakowych w kanale kręgowym, jest jedno- lub obustronny rozlany ból, promieniujący zależnie od wysokości zajęcia kanału kręgowego do barku, łopatki, wzdłuż żeber lub do okolicy lędźwiowo-krzyżowej. W naciekach ograniczonych, na przykład w grudkowych postaciach chłoniaków, ból od początku może mieć postać korzeniową, sugerując spondylogenną radikulopatię szyjną lub lędźwiowo-krzyżową albo neuralgię międzyżebrową. Istotną cechą bólu na tle nacieku nowotworowego jest jego postępujący charakter, jedynie przejściowo łagodzony środkami przeciwbólowymi lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. W tym miejscu należy wspomnieć o białaczce włochatokomórkowej, która wprawdzie rzadko wywołuje bóle kręgosłupa, ale jeśli już wystąpią, są istotnym i wczesnym klinicznym przejawem choroby. Mają zwykle charakter rozlany, jednak w postaci ogniskowej tej białaczki mogą przyjąć formę radikulopatii. Faza zewnątrzrdzeniowa (korzeniowa) może trwać krótko — kilka lub kilkanaście dni, przechodząc w fazę porażenną. Pojawia się szybko narastające osłabienie kończyn dolnych, rzadziej czterokończynowe. Towarzyszą mu zwykle zaburzenia zwieraczy. Jeśli parapareza jest następstwem nacieku w dolnym odcinku piersiowym lub na pograniczu piersiowo-lędźwiowym, ma ona zwykle, zgodnie z patogenezą nacieków w kanale kręgowym, charakter mieszanym, wiotko-spastyczny, a jeśli wynika z zajęcia ogona końskiego — wiotki. Symptomatologia rdzeniowa pod postacią zespołu amiotroficznego w kończynach górnych i spastycznego w kończynach dolnych występuje rzadziej. Związana jest raczej z lokali-

zacięciem nacieków w odcinku szyjnym lub górnym odcinku piersiowym. Obserwuje się to głównie w guzowatych postaciach chłoniaków i szpiczaka. Paraplegia jest bardziej typowa dla odosobnionej postaci szpiczaka, może ze względu na dłuższy czas przeżycia chorych. Zaburzenia czucia wywołane przez nacieki białaczkowe lub chłoniakowe często zachowują się niecharakterystycznie — na ich podstawie nie można określić wysokości ogniska patologicznego, ponieważ nacieki na ogół zajmują kilka segmentów bądź mają charakter wielogniskowy.

Niekiedy wielopoziomowe nacieki nowotworowe, zwłaszcza w chłoniaku Burkitta, mogą zajmować nawet liczne korzenie rdzeniowe, prowadząc do objawów klinicznych, sugerujących ostry zespół Guillaina-Barrégo [18].

Objawy wynikające z zajęcia struktur nerwowych kanału kręgowego mogą się rozwijać w każdym okresie trwania choroby podstawowej, tym niemniej ryzyko to zwiększa się z czasem ekspozycji układu nerwowego na białaczkę lub chłoniak. W pojedynczych przypadkach objawy ze strony kanału kręgowego poprzedzają ujawnienie się choroby podstawowej lub są jej pierwszym objawem klinicznym. Dotyczy to zwłaszcza szpiczaka.

### **Myeloblastoma**

*Myeloblastoma* może występować w postaci pojedynczego, litego guza o lokalizacji śródczaszkowej lub w kanale kręgowym. W pierwszym wariantcie objawy kliniczne są typowe dla litego guza mózgu, z efektem masy i ubytkami neurologicznymi, charakterystycznymi dla zajętej okolicy. Na rozpoznanie może naprowadzić współwystępowanie białaczki z litym guzem śródczaszkowym, widocznym w badaniu neuroobrazowym. Klinicznie *myeloblastoma* zlokalizowany w kanale kręgowym objawia się podobnie, jak guz zewnątrzrdzeniowy, szybko prowadząc do częściowego lub całkowitego uszkodzenia rdzenia kręgowego lub pełnego zespołu ogona końskiego [19]. Nie wyróżnia go specyficzna symptomatologia kliniczna, a diagnozę można postawić dopiero na podstawie badania histopatologicznego.

Praktycznie rzecz biorąc, u każdego chorego z białaczką lub z chłoniakiem, zwłaszcza po 40. roku życia, nawet w okresie remisji klinicznej, niezależnie od „korzonkowego” wywiadu, należy w pierwszej kolejności wykluczyć nacieki w kanale kręgowym. Badania należy wykonać jak najwcześniej, ponieważ faza bólowa (zewnątrzrdzeniowa) może trwać bardzo krótko — do kilku dni, a objawy wy-

nikające z zajęcia rdzenia kręgowego bywają już zwykle nieodwracalne lub bardzo trudne do złagodzenia, mimo zastosowanego leczenia.

### **Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego**

Pierwotny chłoniak OUN jest rzadkim nowotworem, zwykle o dużej złośliwości i bardzo poważnie rokującym [20]. Jest to nowotwór, który częściej zdarza się u chorych z wrodzonym lub nabytym defektem odporności niż u pacjentów immunokompetentnych [21]. Szacuje się, że liczba chorych zakażonych wirusem HIV ze współwystępującym chłoniakiem pierwotnym OUN maleje, co tłumaczy się aktywną terapią antywirusową. Przybywa natomiast osób z tego typu chłoniakiem, poddanych długotrwałej immunosupresji, w tym po transplantacji narządów. Trudno wytłumaczyć przyczynę wzrostu liczby zachorowań na pierwotny chłoniak OUN u chorych immunokompetentnych. Warunkiem rozpoznania pierwotnego chłoniaka OUN jest wykluczenie jego postaci układowej. Pierwotne chłoniaki OUN najczęściej mają postać rozległych, nieregularnych nacieków w międzymózgowiu lub pojedynczych nieostro ograniczonych nacieków zlokalizowanych w płatach czołowych. Zdarza się, że nacieki obejmują także opony mózgowo-rdzeniowe. Chłoniaki pierwotne są w większości rozlanymi chłoniakami B-komórkowymi. W każdym przypadku chłoniaka pierwotnego konieczne jest wykluczenie zakażenia HIV.

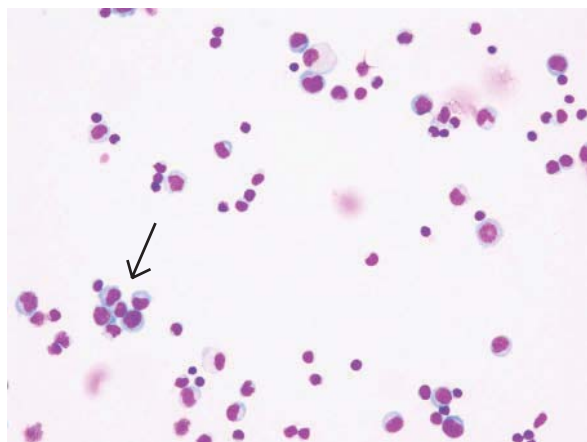
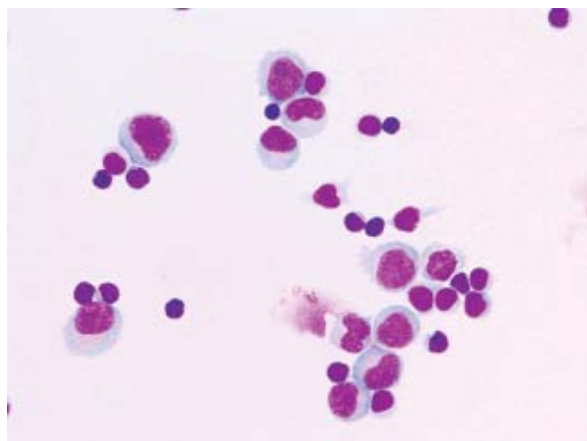
### **Diagnostyka nacieków białaczkowych i chłoniakowych w ośrodkowym układzie nerwowym**

Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w naciękach białaczkowych i chłoniakowych w OUN dotyczy w zasadzie dwóch zmian patologicznych: meningozy — bardziej obficie obejmującej opony miękkie mózgowia niż rdzenia kręgowego i nacieków litych — prawie wyłącznie występujących w kanale kręgowym. Podstawowe procedury diagnostyczne wymienionych zmian to neuroobrazowanie i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego.

Zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym, sugerujące lub rozstrzygające o rozpoznaniu meningozy, przedstawiono w tabeli 2. Podwyższone wyjściowe ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego notuje się w około 50% przypadków [22]. Podwyższone stężenie białka całkowitego występuje u ponad 80%, a obniżenie stężenia glukozy — u około 1/3 chorych. Rozstrzygające znaczenie ma badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego (ryc. 5, 6), wsparte immunocytochemią [23]. To ostatnie oraz

**Tabela 2. Zmiany w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego, sugerujące lub rozstrzygające o rozpoznaniu meningozy białaczkowej albo chłoniakowej**

Podwyższone ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego
Liczba krwinek białych > 5/mm <sup>3</sup>
Podwyższone stężenie białka całkowitego, szczególnie > 50 mg/dl
Stężenie glukozy < 40 mg/dl
Dodatni wynik badania cytologicznego
Obecność wskaźników nowotworowych (synteza w przestrzeniach płynowych — „intratekalna”)

**Rycina 5.** Badanie osadu płynu mózgowo-rdzeniowego u chorego z meningozą w przebiegu chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości (*diffuse large B-cell*); liczne komórki nowotworowe — przykład oznaczono strzałką (barwienie metodą May-Gruenwald-Giemsa; powiększenie 40 ×)**Rycina 6.** Obraz z ryciny 5. w powiększeniu 100 ×

badanie w cytometrze przepływowym bywają stosowane w celu odróżnienia komórek nowotworowych (limfoblasty typu B) od jednojądrzastych komórek odczynowych (limfocyty T) w płynie mózgowo-rdzeniowym [24]. Niekiedy wynik badania osadu płynu mózgowo-rdzeniowego jest fałszywie

dotatni, ponieważ, na przykład w pólpaści, limfocyty odczynowe są mylone z komórkami chłoniaka. O wiele poważniejszy jest problem dotyczący wyników fałszywie ujemnych. Zdarza się, że dodatni wynik uzyskuje się dopiero podczas kolejnego nakłucia lędźwiowego: w pierwszym nakłuciu komórki nowotworowe identyfikowane są w około 50%, w drugim — w 80%, a w trzecim — w ponad 90% przypadków [25].

Istotne znaczenie w diagnostyce meningozy ma oznaczanie wskaźników nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym. W białaczkach i chłoniakach jest to  $\beta_2$ -mikroglobulina. Podwyższone stężenie tego wskaźnika, po wykluczeniu neuroinfekcji, oznacza meningozę mimo braku komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym lub zmian w tomografii rezonansu magnetycznego. Ważne jest, by oznaczać stosunek stężenia wskaźnika w surowicy do stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym. Stosunek mniejszy niż 60:1 wskazuje na produkcję  $\beta_2$ -mikroglobuliny przez komórki nowotworowe w oponach lub w płynie mózgowo-rdzeniowym (synteza „intratekalna”). Relacja stężenia wskaźnika w surowicy do stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym jest szczególnie ważna, ponieważ zarówno białaczki, jak i chłoniaki występują pierwotnie poza układem nerwowym, dlatego bardzo wysokie stężenie wskaźnika w surowicy odzwierciedla jego syntezę poza środowiskiem płynu mózgowo-rdzeniowego i jedynie przenikanie do płynu.

### Leczenie nacieków białaczkowych i chłoniakowych

Chory hematologiczny, u którego wystąpiły powikłania neurologiczne związane z zajęciem OUN przez nacieki białaczkowe lub chłoniakowe, jest obciążony dodatkowymi czynnikami złego rokowania, dlatego należy to potraktować jako stan nagły i tylko taka postawa daje pacjentowi szansę przeżycia.

Omawiając leczenie powikłań neurologicznych u chorych na białaczki i chłoniaki, badacze zwykle

koncentrują się głównie na profilaktyce i leczeniu nacieków nowotworowych. Należy jednak mieć na uwadze także profilaktykę i leczenie innych powikłań neurologicznych, w tym neuroinfekcji o etiologii wirusowej, bakteryjnej, pasożytniczej lub grzybiczej, oraz powikłań neurologicznych terapii przeciwnowotworowej związanych z chemioterapią w dużych dawkach, radioterapią oraz procedurami związanymi z przeszczepianiem komórek krwiotwórczych. Zagadnienia te wykraczają jednak poza ramy niniejszego opracowania. Najcięższe powikłania występują po jednoczesnym zastosowaniu dożylnym cytostatyków w dużych dawkach, cytostatyków podawanych dokanałowo oraz po radioterapii.

Skuteczność profilaktyki i leczenia powikłań neurologicznych u chorych na ostre białaczki i chłoniaki o wysokim stopniu złośliwości ogranicza bariera krew–mózg. Dlatego w profilaktyce i leczeniu znaczenie ma dokanałowe stosowanie cytostatyków, radioterapia oraz duże dawki cytostatyków podawanych dożylnie. Zasada ta dotyczy zarówno terapii meningozy, jak i pierwotnych oraz wtórnych chłoniaków OUN.

Profilaktyka meningozy obowiązuje w ostrych białaczkach i chłoniakach limfoblastycznych oraz

w chłoniaku typu Burkitta. Zalecana jest także w innych chłoniakach o wysokim stopniu złośliwości, przebiegających z podwyższoną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) i więcej niż jedną lokalizacją pozawęzłową chłoniaka [26]. Wskazana jest także w ostrej białaczce szpikowej mielomonocytowej i monocytowej (M4 i M5 FAB). Przykładowe sytuacje kliniczne i opcje terapeutyczne podano w tabeli 3. Sposób kojarzenia profilaktyki dokanałowej, systemowej i radioterapii określono w protokołach terapeutycznych. Niestety, w przypadku nacieków białaczkowych czy chłoniakowych w OUN nie ma ustalonych procedur leczenia u dorosłych. Ocena skuteczności profilaktyki i terapii jest trudna nie tylko ze względu na brak standardów leczenia, ale także z powodu małej czułości procedur diagnostycznych. Brakuje także opracowań obiektywnych wyników profilaktyki i leczenia. Publikacje obejmują zwykle małą liczbę pacjentów, grupy nie są randomizowane, a analizy mają charakter retrospektywny.

W przypadku wystąpienia meningozy istnieją dwie opcje leczniczego podawania chemioterapeutyków. Najczęściej leki podaje się dokanałowo z wkłucia lędźwiowego (tab. 3) w postaci bolusa.

**Tabela 3. Sytuacje kliniczne i opcje terapeutyczne w meningozie białaczkowej lub chłoniakowej**

Sytuacja kliniczna	Opcja terapeutyczna
Profilaktyka meningozy	Chemioterapia dożylna, zawierająca w składzie metotreksat w dużych dawkach i arabinozyd cytozyny, powodująca cytotoksyczne stężenie leków w płynie mózgowo-rdzeniowym Dokanałowo, z wkłucia lędźwiowego: metotreksat w dawce 15 mg, deksametazon w dawce 4 mg i arabinozyd cytozyny w dawce 40 mg (zwykle podawane kolejno ze względu na niezgodność fizykochemiczną obu cytostatyków) Radioterapia OUN (dawki profilaktyczne) <b>Sposób kojarzenia opcji określono w protokołach terapeutycznych</b>
Leczenie meningozy <i>de novo</i>	Rzadka sytuacja kliniczna — zwykle jednocześnie rozpoznaje się inne ogniska choroby Postępowanie jak w profilaktyce — do czasu ustąpienia lub wyraźnego złagodzenia objawów neurologicznych Dopuszczone zastosowanie dokanałowo liposomalnej formy arabinozydu cytozyny (DepoCyt) <b>Szczegóły postępowania określono w standardach</b>
Leczenie meningozy jako wznowy izolowanej	Chemioterapia dokanałowa i radioterapia OUN (dawki terapeutyczne)
Leczenie meningozy we wznowie układowej	Chemioterapia dożylna, zawierająca w składzie metotreksat w dużych dawkach i arabinozyd cytozyny Dokanałowo: metotreksat w dawce 15 mg, deksametazon w dawce 4 mg i arabinozyd cytozyny w dawce 40 mg lub liposomalna forma arabinozydu cytozyny Radioterapia OUN (dawki terapeutyczne)

OUN — ośrodkowy układ nerwowy



Tabela 4. Leczenie meningozy w fazie indukcji (wg 27)

Lek	Formuła podania w bolusie	Formuła podania C × T
Metotreksat	10–15 mg 2 razy w tygodniu (w sumie 4 tyg.)	2 mg/d., przez 5 dni, co drugi tydzień (w sumie 8 tyg.)
Arabizozyd cytozyny	25–100 mg 2 lub 3 razy w tygodniu (w sumie 4 tyg.)	25 mg/d. przez 3 dni w tygodniu (w sumie 4 tyg.)
DepoCyt	50 mg co drugi tydzień (w sumie 8 tyg.)	Nie zaleca się

C × T — concentration × time

Rzadziej stosuje się tak zwaną formułę C × T (*concentration × time*), w której podaje się leki dokomorowo z wykorzystaniem zbiornika Ommaya lub Rickhama. Leczenie meningozy, niezależnie od wybranej opcji, obejmuje fazę indukcji (tab. 4) [27], konsolidacji i leczenia podtrzymującego. Nie ma zgodności, czy dokanałowo podawać metotreksat czy arabizozyd cytozyny, czy też oba leki jednocześnie. Nie zaleca się kojarzenia liposomalnej formy arabinozydu cytozyny (DepoCyt) z innymi cytostatykami. W fazie terapii konsolidującej leki te stosuje się w tych samych dawkach, co w leczeniu indukującym — raz w tygodniu, przez 4 tygodnie, a w leczeniu podtrzymującym — raz w miesiącu. Wskazane jest równoczesne podawanie dokanałowo kortykosteroidów w postaci deksametazonu lub prednizolonu. DepoCyt w leczeniu konsolidującym stosuje się w dawce 50 mg co 4 tygodnie (w sumie przez 24 tyg.), natomiast nie jest przewidywany w terapii podtrzymującej [27]. W każdym dniu podawania tej formy arabinozydu cytozyny chory powinien dodatkowo otrzymać deksametazon 2 × 4 mg doustnie lub dożylnie. Podawanie deksametazonu należy kontynuować przez kolejne 4 dni (łącznie 5 dni). W związku z faktem, że DepoCyt jest liposomalną formą leku, konieczne jest uprzedzenie analityka o obecności drobin leku w płynie mózgowo-rdzeniowym (drobiny te są widoczne w obrazie mikroskopu świetlnego). Nie jest wykluczone, że ze względu na korzystniejszą farmakokinetykę (mniejsza liczba zabiegów podania dokanałowego w porównaniu z innymi chemioterapeutykami) DepoCyt będzie rekomendowany jako lek z wyboru w leczeniu meningozy nowotworowej. Jak dotąd, nie wykazano jednak istotnych różnic w zakresie skuteczności natywnej postaci arabinozydu cytozyny i formy liposomalnej [28].

Powikłania chemioterapii dokomorowej lub dokanałowej obejmują objawy wynikające z chemicznego podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych. Są to bóle głowy, nudności, wymioty, gorączka, senność, zaburzenia świadomości. Bardzo rzadkim

powikłaniem jest neuroinfekcja. Ponieważ metotreksat podawany dokanałowo może powodować supresję szpiku kostnego, po każdej dawce tego leku zaleca się doustne podanie kwasu folinowego.

W przypadku meningozy rola neurochirurga jest ograniczona do instalacji zbiornika do podawania leków dokomorowo lub do zabiegu odbarczającego w przypadku wystąpienia wodogłowia. Rzadko istnieje konieczność biopsji neurochirurgicznej opion w celu potwierdzenia meningozy.

Radioterapia, obejmująca polem naświetlania zarówno opony mózgowia, jak i rdzenia kręgowego, powinna być dobrze przemyślana z kilku względów. Przede wszystkim z powodu toksyczności, związanej ze znaczną mielosupresją oraz popromiennym uszkodzeniem śluzówek przewodu pokarmowego, szczególnie jamy ustnej, gardła i przełyku. Neurotoksyczność mogą wzmacniać chemioterapia układowa i dokanałowa. Należy dodać, że radioterapia jest szczególnie niebezpieczna u chorych po długotrwałej i stosowanej w dużych dawkach chemioterapii systemowej, połączonej z profilaktyką dokanałową oraz profilaktycznym napromienianiem mózgowia. Według niektórych autorów radioterapię powinno się stosować w przypadku nacieczenia ogona końskiego, współistnienia meningozy z naciekami guzowatymi w tkance mózgowia lub rdzenia kręgowego, prowadzącymi do bloku w pasażu płynu mózgowo-rdzeniowego. U chorych z ewidentnymi objawami neurologicznymi, bez zmian w badaniach obrazowych, także można rozważyć radioterapię, jednak wówczas jej zakres należy ograniczyć do naświetlań ogona końskiego przy bólach dolnego odcinka grzbietu lub osłabienia kończyn dolnych, a w przypadku neuropatii nerwów czaszkowych — do naświetlania mózgowia lub podstawy czaszki [27].

#### Leczenie pierwotnych chłoniaków ośrodkowego układu nerwowego

Szacuje się, że bez wdrożenia terapii rokowanie co do przeżycia u chorych z pierwotnymi chłonia-

kami OUN wynosi 1–3 miesięcy. Rokowanie co do przeżycia jest lepsze u osób immunokompetentnych niż u chorych z AIDS. Lepiej rokują pacjenci poniżej 60. roku życia oraz w stanie czynnościowym, umożliwiającym terapię i opiekę ambulatoryjną [20]. Naciekowy charakter chłoniaka, jego wrażliwość na chemioterapię i radioterapię ogranicza postępowanie chirurgiczne do biopsji stereotaktycznej, niezbędnej do potwierdzenia rozpoznania. Tym samym, w przypadku podejrzenia pierwotnego chłoniaka OUN doszczętne usunięcia guza nie tylko nie jest możliwe, ale także niepotrzebnie okalecza pacjenta i opóźnia właściwe leczenie [20]. Wskazówką nasuwającą podejrzenie pierwotnego chłoniaka OUN jest szybka poprawa kliniczna i regresja guza po podaniu kortykosteroidów w celu zwalczania obrzęku mózgu. Ponieważ nie ustalono standardowej terapii pierwotnych chłoniaków mózgu, stosuje się kortykosteroidy, chemioterapię i radioterapię w różnych

opcjach. Rekomendowane są duże dawki metotretksatu podawane dożylnie ( $> 3,5 \text{ g/m}^2$ ), zwykle w połączeniu z innymi lekami cytostatycznymi. Stosuje się także cytostatyki dokanałowo i dokomorowo, podobnie jak w meningozie, z zastrzeżeniem, że tak podane leki przenikają tylko do powierzchniowych warstw nacieku chłoniakowego. Nadal swoje miejsce ma radioterapia całego mózgowia. Podejmuje się próby dokanałowego lub dokomorowego podawania rituksimabu (przeciwciało monoklonalne anty-CD20). Chemioterapię próbuje się także wspomagać przeszczepem komórek macierzystych. Wybór opcji terapeutycznej zależy od stanu ogólnego pacjenta, wieku i chorób współistniejących. W ciężkich powikłaniach neurologicznych zwykle rekomenduje się tylko paliatywną radioterapię nacieku chłoniakowego. Po uzyskaniu poprawy stanu ogólnego i neurologicznego do rozważenia pozostaje zastosowanie intensywnej chemioterapii.

## PIŚMIENNICTWO

- Roddie P., Collie D., Johnson P. Myelomatous involvement of the dura mater: a rare complication of multiple myeloma. *J. Clin. Pathol.* 2000; 53: 398–399.
- Nowacki P., Żyluk B. Lymphomatous infiltrates within leptomeninges and spinal roots in adult patients with non-Hodgkin's lymphomas after intrathecal methotrexate administration. *Folia Neuropathol.* 1996; 34: 114–118.
- Schwartz T.H., Rhiew R., Isaacson S.R., Orazi A., Bruce J.N. Association between intracranial plasmacytoma and multiple myeloma: clinicopathological outcome study. *Neurosurgery* 2001; 49: 1039–1044.
- Tseng S.H., Liao C.C., Lin S.M., Chen Y., Shun C.T. Dural metastasis in patients with malignant neoplasm and chronic subdural hematoma. *Acta Neurol. Scand.* 2003; 108: 43–46.
- Nowacki P., Fryze C., Zdziarska B., Żyluk B., Grzelec H., Dudzik T. Central nervous system leukostasis in patients with leukemias and lymphomas. *Folia Neuropathol.* 1995; 33: 59–65.
- Hashiguchi T., Tara M., Niina K. i wsp. T-cell leukemia (ATL) cells which express neural cell adhesion molecule (NCAM) and infiltrate into the central nervous system. *Intern. Med.* 2002; 41: 34–38.
- Ravandi F., Cortes J., Estrov Z. i wsp. CD56 expression predicts occurrence of CNS disease in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Res.* 2002; 26: 643–649.
- Moussouttas M. Intravascular lymphomatosis presenting as posterior leukoencephalopathy. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 640–641.
- Beristain X., Azzarelli B. The neurological masquerade of intravascular lymphomatosis. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 439–443.
- Yamauchi K., Umeda Y. Symptomatic intracranial haemorrhage in acute nonlymphoblastic leukaemia: analysis of CT and autopsy findings. *J. Neurol.* 1997; 244: 94–100.
- Vallat J.M., De Mascarel H.A., Bordessoule D. i wsp. Non-Hodgkin malignant lymphomas and peripheral neuropathies — 13 cases. *Brain* 1995; 118: 1233–1245.
- Sham R.L., Phatak P.D., Kouides P.A., Janas J.A., Marder V.J. Hematologic neoplasia and the central nervous system. *Am. J. Hematol.* 1999; 62: 234–238.
- Dolińska D., Kordecki H., Nowacki P., Słósarek J. *Myeloblastoma* mózgu i rdzenia kręgowego u chorego z ostrą białaczką mielomonocytową. *Pol. Tyg. Lek.* 1990; 45: 1059–1060.
- Basaria S., Krop J.S., Braga-Basaria M. A rare cause of pituitary stalk enlargement and panhypopituitarism. *Mt. Sinai J. Med.* 2003; 70: 265–267.
- Dayan M.R., Elston J.S., McDonald B. Bilateral lymphomatous optic neuropathy diagnosed on optic nerve biopsy. *Arch. Ophthalmol.* 2000; 118: 1455–1457.
- Amo Y., Tanei R., Yonemoto K., Katsuo K., Mori M. Diffuse large B-cell lymphoma associated with skin, muscle and cranial nerve involvement. *Eur. J. Dermatol.* 2000; 10: 306–308.
- Inamura H., Tada Y., Takahashi N., Aoyagi M. Magnetic resonance imaging findings in a patient with bilateral facial paralysis due to malignant lymphoma. *Acta Otolaryngol.* 2000; 542 (supl.): 58–61.
- Osuntokun B.O., Osuntokun O., Adeloye A., Odeku E.L. Primary neuro-ophthalmologic presentation of Burkitt's lymphoma. *Afr. J. Med. Sci.* 1973; 4: 111–117.
- Deme S., Deodhare S.S., Tucker W.S., Bilbao J.M. Granulocytic sarcoma of the spine in nonleukemic patients: report of three cases. *Neurosurgery* 1997; 40: 1283–1287.
- Bataille B., Delwail V., Menet E. i wsp. Primary intracerebral, malignant lymphoma: report of 248 cases. *J. Neurosurg.* 2000; 92: 261–266.
- Thiel E., Plasswilm L., Herrlinger U. i wsp. PCNSL and PIOL in immunocompetent and immunocompromised patients. *Ann. Hematol.* 2002; 81: 415–423.
- Posner J. Neurologic complications of cancer. F.A. Davis Co., Philadelphia 1995: 482–483.
- Chamberlain M.C., Nolan C., Abrey L.E. Leukemic and lymphomatous meningitis: incidence, prognosis and treatment. *J. Neurooncol.* 2006; 75: 71–83.
- Gleissner B., Siehl J., Korfel A., Reinhardt R., Thiel E. CSF evaluation in primary CNS lymphoma patients by PCR of the CDR III IgH genes. *Neurology* 2002; 58: 390–396.
- Kaplan J., DeSouza T., Farkash A. i wsp. Leptomeningeal metastases: comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias. *J. Neurooncol.* 1990; 92: 25–29.
- Boehme V., Zeynalova S., Kloess M. i wsp. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma — survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann. Oncol.* 2007; 18: 149–157.
- Chamberlain M.C. Neoplastic meningitis. *J. Clin. Onc.* 2005; 23: 3605–3613.
- Mazhar D., Stebbing J., Lewis R., Nelson M., Gazzard B.G., Bower M. The management of meningeal lymphoma in patients with HIV in the era of HAART; intrathecal depot cytarabine is effective and safe. *Blood* 2006; 107: 3412–3414.