

ÇOCUKLARDA MENENJIAL LÖSEMİ

Dr. Sevgi Gözdaşoğlu* Dr. Ayhan O. Çavdar Dr. Ayten Arcasoy***
Dr. Emel Babacan******

Hastaların yaşama süreleri çeşitli antilösemik ilaçların kullanılmasıyla uzadıkça, menenjial lösemi insidansı da artmaktadır (1). Akut lösemili çocukların 1/2 ile 1/4'ünde menejial lösemi görülmektedir (2 - 3). Kan - beyin bariyeri antilösemik ilaçların santral sinir sistemine (S.S.S) penetrasyonunu önlediğinden, lösemi tedavisinde ilerlemelere rağmen menenjial löseminin kontrolü problem olarak kalmıştır (4).

Hastalarda menenjial irritasyon ve intrakranial basıncın artmasına bağlı semptom ve belirtilerle karakterize klinik bir tablo görülür. Menenjial tutulmanın bulguları; baş ağrısı, bulantı, kusma, dalgınlık ve irritabiledir. Beynin bazı özel bölgelerinin tutulmasına göre daha spesifik bulgular ortaya çıkabilir. Örneğin; hipotalomus-da infiltrasyon varsa, hiperfaji ve kilo alma dikkati çeker (2, 4, 5).

1963 - 1972 yılları arasında kliniğimizin hematoloji bölümünde izlediğimiz menenjial lösemi vak'alarını bildirmek istiyoruz.

MATERYEL ve METOD

9 yıllık süre içinde 19 menenjial lösemili hasta görüldü. Vak'aların 13'ü erkek, 6'sı kızdı. Yaşları, 3 - 14 yaş arasında değişiyordu. Lösemili periferik kan ve kemik iliğiyle teşhis edilmiş, menenjial lösemi ise buna ilâveten beyin

* A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Hast. ve Sağ. Kliniği Başasistanı
** A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Hast. ve Sağ. Kliniği Profesörü
*** A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Hast. ve Sağ. Kliniği Doçenti
**** A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Hast. ve Sağ. Kliniği Başasistanı

omur sıvısında (B.O.S) blastların görülmesi ve şimik değişimle tanımlanmıştır. Nitekim çocuklarda intrakranial methotraxate (MTX) tedavisinden önce alınan bütün BOS örneklerinde, hücre, protein, şeker saptandı. Bir grub vak'ada B.O.S. şeker düzeyleri, kan şekeri ile karşılaştırılarak değerlendirildi. B.O.S'-deki hücreler, B.O.S. santrifüje edildikten sonra lâma yayıldı ve Wright ile boyanarak morfolojik bakımdan incelendi.

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

1963 - 1972 yılları arasında 81 ALL, 45 AMML ve 4 Kronik myelositik lösemi olmak üzere total 130 hasta izlendi. (Tablo : I) ALL'li hastalardan 14'ünde menenjial lösemi, 3'ünde S.S.S infiltrasyonu görüldü. Oran % 20.9'dur. AMML grubunda 5 vak'ada menenjial lösemi, 2 vak'ada S.S.S infiltrasyonu meydana geldi. Oran %15.5 bulundu. Total 130 hastanın 19'unda menenjial lösemi, 5'inde S.S.S infiltrasyonu meydana geldi. Böylece bizim seride oran % 18.4 bulundu. Evans ve arkadaşları, 209 çocukta S.S.S lösemi insidansını % 51 olarak bildirmişlerdir (6). Hyman ve grubu, 59 akut lösemili çocukta 109 epizod observe etmişler ve vak'aların yaklaşık % 26'sında santral sinir sisteminin tutulduğunu yayınlamışlardır (7).

TABLO : I

1963 MART 1972 YILLARI ARASINDA İZLEDİĞİMİZ LÖSEMI VAKALARI

Lösemi Tipi	Vak'a Sayısı	Menenjial Lösemi	S. S. S İnflit-rasyonu	%
ALL	81	14	3	20.9
MML	45	5	2	15.5
Kronik Myelositik Lösemi	4	—	—	—
Total	130	19	5	18.4

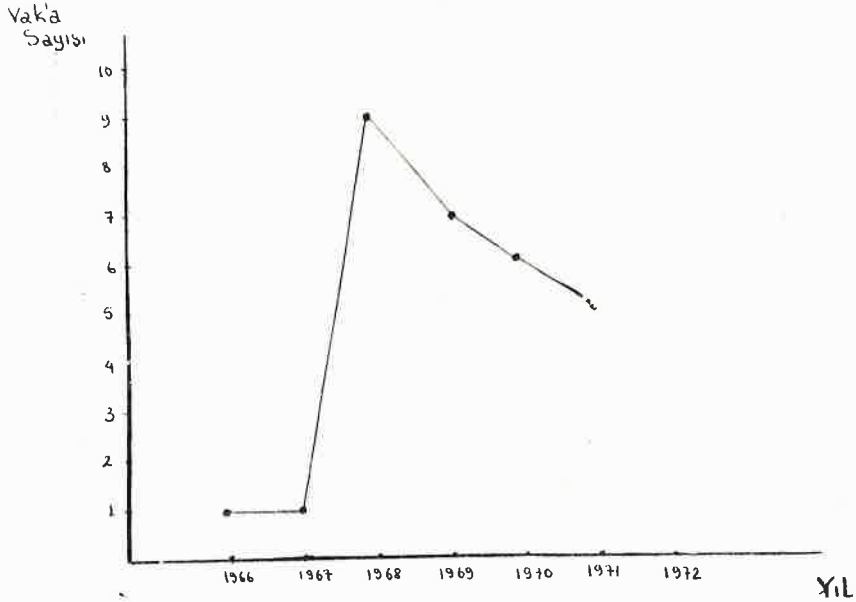
Şekil I'de menenjial lösemi vak'alarının yıllara dağılımı görülmektedir. ALL grubunda 3 vak'ada iki kez, 1 hastada ise dört kez menenjial lösemi meydana geldi. Grafikte menenjial lösemi epizodları da gösterilmiştir. 1963 ile 1966 yılları arasında menenjial lösemi vak'ası tanımlanmamış, son yıllarda ise hasta sayısının artışı

TABLO : II

İlk Geliş	Hematolojik Remisyon		Rölaps	Lösemi Tanısından Sonra Geçen süre
	Tam	Parsiyal		
Gurup I (ALL)	6	3	5	5 ay — 28 ay (12,4 ay)
Gurup II (AMML)	3	1	1	İlk geliş — 5 ay

grafikte görülmektedir. 1972'nin ilk üç ayında, 2 vak'a tanımlandı ve tedavi edildi. Serimizde son yıllarda menenjial lösemi vak'aları artmıştır. Bunun başlıca nedenleri çeşitli anti lösemik ilaçlarla hastaların yaşama sürelerinin uzaması ayrıca major S.S.S bulguları olmadan hastalara daha fazla sayıda lomber ponksiyonun yapılmış olmasıdır (1). S.S.S tutulması hastalık terapötik kontrolde iken veya rölapsyken görülebilmektedir (7).

Vak'aların homojen olabilmesi için ALL'lileri grub I ve AMML'lileri de grub II olarak ayırdık. Menenjial lösemi, grub I'de 6 has-



Şekil I

ta tam, 3 hasta parsiyel hematolojik remisyonda, 5 vak'a rölaps-tayken meydana geldi. Grup II'de, 3 hastada ilk gelişlerinde, 1 hastada tam hematolojik remisyonda, 1 vak'ada ise rölaps-tayken menenjial lösemi görüldü. (Tablo : II)

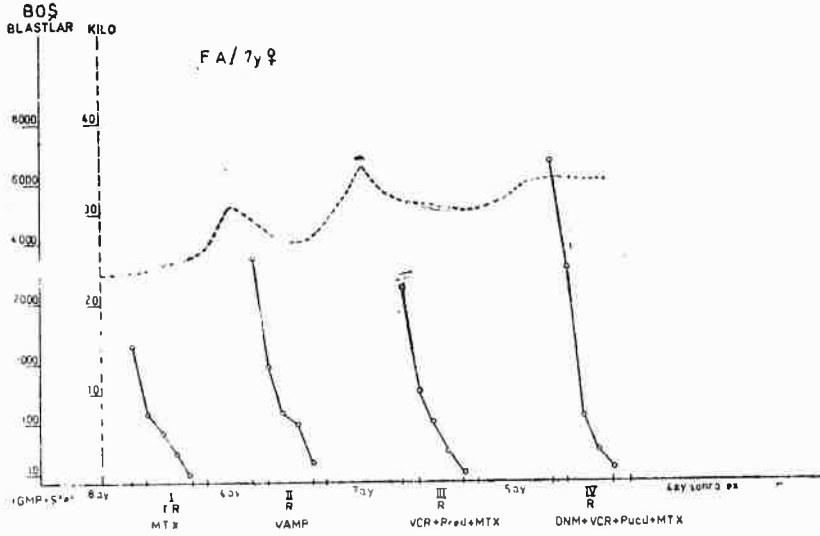
TABLO : III

	Belirtiler	Vak'a sayısı
Grup I (ALL)	Baş ağrısı	9
	Kusma	10
	Fasial Paralizi	3
	Konvülsiyon	1
	Strabismus	1
	Görmeme	3
	Yürüme zorluğu	2
	Menenjial Belirtiler	11
Grup II (MML)	Baş Ağrısı	1
	Kusma	1
	Strabismus	1
	Fasial Paralizi	2
	Şuur Kaybı	2
	Menenjial Belirtiler	4

Menenjial lösemi Grup I'de lösemi tanısından 5-28 ay ortalama 12.4 ay sonra, Grup II'de ilk gelişte veya 5 ay sonra tanımlandı.

Menenjial lösemide en fazla görülen semptom ve belirtiler intrakranial basıncın artmasına bağlı olanlardır. Haghbin ve Zuelzer'in yayınlarında baş ağrısı, % 51; kusma % 47, papil ödem % 49, kranial sinir tutulması % 8, hipotalamik sendrom % 5, spinal sinir tutulması % 3, konvülsiyon % 3 ve görmeme % 2 oranında saptanmıştır (8). Bizim seride gözlediğimiz menenjial lösemili hastaların klinik belirtileri Tablo III'te gösterilmiştir.

Grup I'de 14 hastanın 9'unda baş ağrısı, 12'sinde kusma, 3'ünde fasial paralizi, 1'er vak'ada konvülsiyon ve strabismus, 3'ünde görme kaybı, 1'inde yürüme zorluğu dikkati çekti. Ense sertliği, Kerning ve Brudzenski 11 hastada müsbetti.



Grub II' de baş ağrısı, kusma, strabismus 1'er vak'ada, fasial paralizi 2 ve şuur kaybı 2 hastada vardı. Ense sertliği, kerning ve brudzenski 4 vak'ada müsbet bulundu.

Menenjial lösemide 7'inci sinirin periferik paralizisinin rölative olarak sık olduğu yayınlanmıştır (9). Vak'alarımızdan 3 ALL ve 2 AMML olmak üzere 5'inde fasial paralizi görüldü.

Hardisty ve Norman, hipotalamik sendroma dikkati çekmekte ve aşırı iştahla birlikte, hızla kilo almanın erken klinik belirtilerden biri olduğunu ve lösemik çocukta fundus muayenesi kadar hastanın hızla kilo almasına da dikkat edilmesi gerektiğini ısrarla belirtmektedirler (10). Vak'alarımızdan birinde hipotalamik sendrom meydana geldi. Dört kez menenjial lösemi gösteren ALL'li 7 yaşındaki bu kız çocuğunda II'inci ve III'üncü epizodlardan önce hızla kilo alışı, Şekil II'de görülmektedir.

B.O.S bulguları menenjial lösemide klinik belirtileri yansıtır. B.O.S bulguları ile semptomatoloji arasında korrelasyon vardır. B.O.S'daki karakteristik değişiklikler; basınçta, mononükleer hücrelerde ve proteinde artmadır. B.O.S'da şeker düzeyi ise çoğunlukla azalmıştır veya normaldir (8, 10, 11).

TABLO : IV
AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA B. O. S BULGULARI

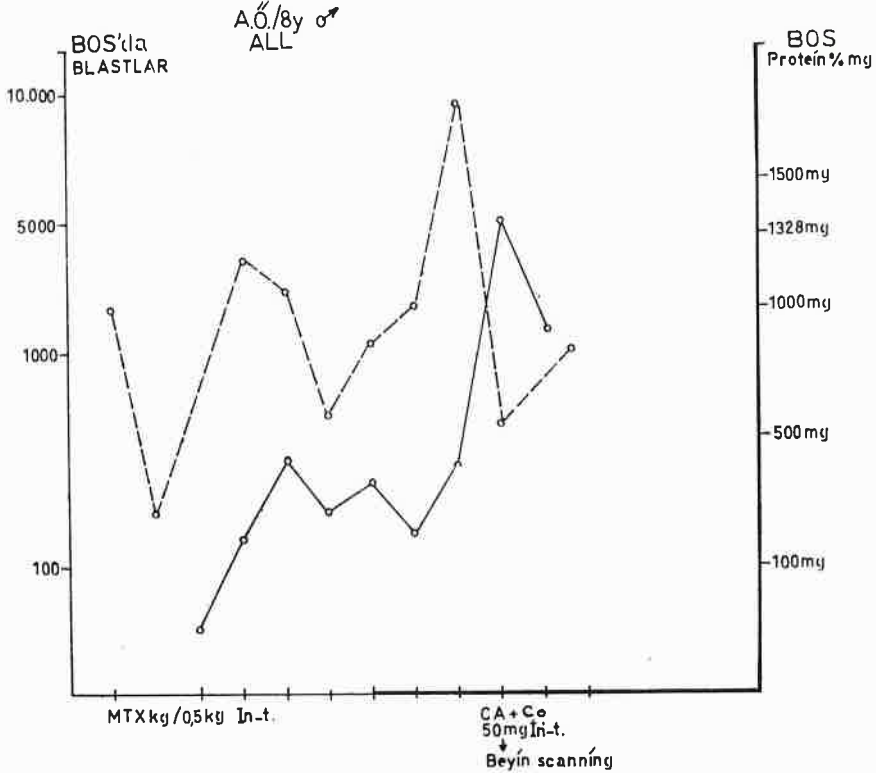
S. S. S Hastalığı	Vak'a Sayısı	Hücre 0 - 5	Protein 15 - 40 mg/100 ml.	Glukoz 50 - 90 mg/100 ml.
Gurup I (ALL, Menenjial Lösemi)	14	3235 (100 - 9732)	224 (36 - 1328)	59 (10 - 146)
Gurup II (MML, Menejial Lösemi)	5	346 (57 - 1373)	74 (31 - 108)	84 (10 - 138)
S. S. S İnfiltrasyonla- rı	Conus Medul- ris Sendromu (Cauda Equina 2 Sendromu)	11 (0 - 12)	111 (20 - 202)	66 (51 - 87)
	3		4 (21 - 120)	

S.S.S tutulması ise normal B.O.S bulgularıyla birlikte de olabilir (7).

Menenjial lösemili hastalarımızın B.O.S bulguları Tablo V'de özetlenmiştir. Hastaların hepsinde BOS basıncı artmıştı. Grub I'de ortalama değerler; Hücre : 3235, Protein : % 224 mg., Şeker : %59 mg. idi. Grub II'de; Hücre : 346, Protein : %74 mgr., Şeker : %84 mg. idi. Her iki grupta vak'aların bir kısmında BOS'da şeker düzeyi %10 mg. olarak çok düşük bulundu. Görülmektedirki bu seride ALL ve AMML'lerin BOS bulumları arasında fark vardır. Bu fark bilhassa protein ve hücre sayısında kendini gösterdi.

Çorap şeklinde ve perianal hipoestezi, iki taraflı düşük ayak ile karakterize olan Conus medullaris ve cauda equina sendromu, 2 AMML'li hastada tanımlandı. BOS'da hücre de hafif bir atma, proteinde artma vardı. Şeker normaldi.

3 ALL'li vak'ada S.S.S infiltrasyonunu düşündüren klinik belirtilerin yanında BOS bulguları normaldi. Bu hastalardan birine beyin scanningi yapılarak enflitratif lezyon gösterildi.



Şekil : III

Schwab ve Weiss'in serisinde otopsi bulgularına göre nörolojik lezyonlar :

Menenjial tutulma : % 17.8, serebral invazyon : % 15.7, kranial sinir çekirdeklerinin tutulması : % 15.7, serebral kanama : % 32.2 oranında saptanmıştır. Vak'aların % 30'unda S.S.S'nin birden fazla bölgesinin tutulmuş olduğu dikkati çekmiştir (12).

Akabane, elektron mikroskopik çalışmayla, BOS' daki blastaların kemik iliğindeki blastalardan farklı olduğunu göstermiş, intratekal methotraxate (İT MTX) tedavisinden sonra blastlarda meydana gelen değişiklikleri de gözlemiştir. (13). BOS'daki blastlarda ve kemik iliğinde lösemik popülasyonda aynı kromozomal yapının gösterilmesi, BOS'daki blastların metastatik karakterde olduğunu desteklemektedir (14).

TABLO : V

Remisyona GİRME (İndüksiyon)	Konsolidasyon	İdame	Reindüksiyon
Prednison 100 mg/M ²	Mtx 15 mg/M ² İm x 1 Hafta vc İnteksi- yonundan 1 ay sonra)	Mtx 15 mg/M ² im x 1 Hafta ve 6 MP 90 mg/M ² oral/günde	Remisyon Devamı Ederse 6 ayda Bir Pred. 100 mg/M ² / Günde x 15 Gün vc 1, 2, 2 mg/M ² 1, 8, 15 Gün Mtx intralomber 10, 11, 12 mg/M ²
Tam Remisyon	MP 90 mg/M ² Oral/Günde (prednison ke- silir kesilmez)		

Menenjial lösemi komplikasyonu akut ve subakut bütün lösemi tipleri ile birlikte görülebilmektedir (7). Kronik granülositik lösemili bir hastada, hemotolojik emisyonunda SSS'de miyeloblastik transformasyon gelişmiş ve BOS'daki blastlarda da Ph' kromozomu gösterilmiştir. (15).

Menenjial lösemi tedavisinde İT MTX'la olumlu sonuçlar alınmaktadır. İntratekal MTX Kg/0.5 mg. 2-3 gün de bir BOS'daki blastlar normale dönünceye kadar uygulanır (2, 16). Yan etki olarak nonspesifik reaksiyonlar, kimyasal araknoiditis ve MTX'in organlar üzerine olan toksik etkileri oluşabilir (16). İntratekal MTX ile radyoterapinin beraber kullanılmasının hiçbir sakıncası yoktur. İT MTX ve X ışını kombinasyonu fasial paralizi ile birlikte olan durumlarda beyin derin strüktürü tutulduğunda seçilir (2, 9). Radyasyon dozu 400-2000 r. arasında değişir (2). Kranial sinir paralizisi olanlarda radyoterapi ile birlikte dexamethasone daha hızlı iyileşmeyi sağlar. Dexamethasone B.O.S.'de blastları eradike etmez. Beyin ödemi azaltarak etki eder. İntratekal MTX ve LP'ye karşın baş ağrısının devam ettiği durumlarda da dexamethazone faydalı olabilir (4).

S.S.S lösemisi homojen değildir. Klinik semptomlar ve gidis, tedaviye hassasiyet ve biyomik bulgular hastalığın 2 formu olduğunu düşündürmektedir.

1 — Menenjal form : Sık görülür. İT tedaviye duyarlıdır. Prognozu iyidir. B.O.S'da hücre artmıştır.

2 — Serebral form : B.O.S'da hücre artımı daha azdır. Fulminant gidiş gösterir ve prognoz kötüdür (17).

Şekil III'de B.O.S'da blast sayısı ve protein değerleri gösterilen ALL'li bir vak'ada S.S.S infiltrasyonu serebro-menenjal formdaydı. Bu vak'ada menenjal lösemi tanısından sonra İT MTX tedavisine başlandı. Hasta devamlı konvülsiyon geçiriyor ve apne nöbetlerine giriyordu. İT MTX'da cevap alınmadığı için İT Cytosar ve kafaya 2.000 rad.Cobalt teleterapi yapıldı. Yeni tedavi şemasından kısa bir süre sonra yapılan beyin scanningin de temporal ve oksipital lopta yüzeysel hiperaktif bir bölge olduğu ve lösemik infiltrasyonla bağdaşabileceği bildirildi. Hasta bu klinik tablo içinde kaybedildi.

Hastalarımızdan 16'sı İT MTX, 2'si İT MTX ve başa yapılan radyasyonla tedavi edildi. 1 vak'ada ise menenjal lösemi İT MTX, İT Cytosar ve başa uygulanan Cobalt teleterapi ile kontrol altına alınamadı.

İT MTX ve kafa + spine radyasyon tedavisinin yetersiz oluşundan dolayı menenjal lösemilerde cytosar kullanılmıştır. İT kullanmada ilâç Elliott's B solüsyonu içinde verilir. Çünkü paranteral solüsyonda düşük pH'dadır (18). Menenjal lösemili hastalarda BCNU (1, 3-Bis-2-Chloroethyl-1-Nitrosourea) ile yapılan klinik tecrübeler bu bileşiğin S.S.S'de hastalığın önlenmesinde faydalı olduğunu göstermiştir. Ancak ilâç bariz hematolojik toksisite gösterir. National Cancer Institute'de 3 vak'a ventriküler perfüzyon ile tedavi edilmişlerdir (2).

Mathè ve arkadaşları tam remisyonda 31 akut lösemili çocukta lökokonsantrasyon, altı yerden kemik iliği, beyin omur sıvısında hücre, elektroensefalogram, böbrek, karaciğer, testis biopsisi ve iskeletin radyolojik incelemelerini kapsayan geniş histolojik ve sitolojik araştırma yaptılar ve 12 hastada, hastalar tam remisyonda olduğu halde lösemik hücreler bulundu (19).

Menenjal lösemisinin önlenmesinde çeşitli profilaktik tedavi şemaları yayınlanmıştır.

Her 6 haftada bir Kg/0.5 mg. MTX İT verilmesiyle bir grub lösemili çocukta bir yıldan daha fazla süre içinde menenjiye rekürens meydana gelmemiştir (3). Bu İT MTX'li şemanın proflakside önemli bir rolü olduğunu göstermektedir.

Pinkel, kranio + spinal aksa 2500 r'lik radyoterapinin faydalı olduğunu bildirmektedir. Radyoterapi yapılmış, 45 hastanın yalnız 2'sinde S.S.S lösemisi gelişmiş, buna zıt olarak radyasyon yapılmayan 49 hastanın 27'sinde S.S.S'de erken rölaps meydana gelmiştir (20).

Kliniğimizde özellikle ALL tedavisinde kullanılan şema Tablo: V de görülmektedir.

İndüksiyon, konsolidasyon ve idameyi izleyen reindüksiyon devresinde MTX m²/10, 11 ve 12 mg'dan 3 doz olarak İT verilmektedir. Bu tedaviyi alan hastalarımızdan 3'ünde 1 yıldan daha fazla bir süre içinde hiç menenjiyal lösemi görülmemiştir.

Ö Z E T

1963-1972 yılları arasında kliniğimizin hematoloji bölümünde izlediğimiz menenjiyal lösemi vak'alarını bildirdik.

9 yıllık süre içinde 81 ALL, 45 AMML ve 4 kronik myelositik lösemi olmak üzere toplam 130 hasta izlendi. 130 hastanın 19'unda menenjiyal lösemi, 5'inde S.S.S infiltrasyonu meydana geldi. Serimizde S.S.S tutulma oranı % 18.4 bulundu. Vak'aların 13'ü erkek, 6'sı kızdı. Yaşları 3 yaş-14 yaş arası değişiyordu. Lösemi periferik kan ve kemik iliğiyle teşhis edilmiş, menenjiyal lösemi ise buna ilâveten beyin omur sıvısında (B. O. S) blastların görülmesi ve şimik değişimle tanımlanmıştır.

Vak'aların homojeni olabilmesi için ALL'lerin grup I, AMML'leri grup II olarak ayırdık. Menenjiyal lösemi grub I'de lösemi tanısından 5-28 ay ortalama 12.4 ay sonra, grub II'de ilk gelişte veya 5 ay sonra tanımlandı.

Menenjiyal lösemi, grub I'de 6 hasta tam, 3 hasta parsiyel hematolojik remisyonunda, 5 vak'a rölapstayken meydana geldi. Grub II'de,

3 hastada ilk gelişlerinde, 1 hastada tam hemtolojik remisyonda, 1 vak'ada ie rölöpstayken menenjial lösemi görüldü.

Grub I'de 14 hastanın 9'unda baş ağrısı, 12'sinde kusma, 3'ünde fasial paralizi, 1'er vak'ada konvülsiyon ve strabismus, 3'ünde görme kaybı, 1'inde yürüme zorluğu dikkati çekti. Ense sertliği, kerning ve Brudzenski 11 hastada müsbetti. Grub II'de baş ağrısı, kusma, strabismus 1'er vak'ada fasial paralizi 2 ve suor kaybı 2 hastada vardı. Menenjial belirtiler (ense sertliği, kerning ve brudzenski) 4 vak'ada müsbet bulundu. Vak'alarımızdan 3 ALL ve 2 AMML'li olmak üzere 5'inde fasial paralizi görüldü. Dört kez menenjial lösemi gösteren ALL'li 7 yaşındaki bir kız çocuğunda hipotalamik sendrom dikkati çekti.

2 AMML'li hastada conus medullaris ve kauda equina sendromu tanımlandı. B.O.S'da hücrede hafif bir artma, proteinde artma vardı. Şeker normaldi.

Hastalarımızdan 16'sı İT MTX, 2'si İT MTX ve başa yapılan radyasyonla tedavi edildi. 1 vak'ada ise menenjial lösemi İT MTX, İT Cytosar ve başa uygulanan Cobalt teleterapi ile kontrol altına alınamadı.

SUMMARY

Central Nervous System (Meningeal) Leukemia in Children

The incidence of CNS leukemia was studied in 130 children who were diagnosed and followed up in our hematology department during the years of 1963 - 1972. The over all incidence was 18.4 %. 19 children had meningeal leukemia and 5 had CNS infiltration. The patients varied from 3 to 14 years of age at the time of diagnosis. 13 were boys and 6 were girls. The diagnosis of meningeal leukemia was confirmed by examination of cerebrospinal fluid. The patients were divided into 2 groups according to the type of leukemic cells : Ist group composed of acute lymphoblastic (ALL) leukemia and the second had acute myelomonocytic variety.

Meningeal leukemia first occurred at the times ranging from 5 months to 28 months after the original diagnosis in the Ist group. The median time was 12.4 months, whereas CNS symptoms were observed either at the time of diagnosis or 5 months after in AMML group.

It should be noted that meningeal leukemia occurred in some patients while they were in hematologic remission. One case with ALL had four episodes of meningeal leukemia associated with hypothalamic syndrome. 2 patients with AMML developed «Conus Medullaris» or «Cauda Equina Syndrome» during the course of their illnesses. The patients were generally treated with intrathecal (IT) methotrexate. A combination of chemotherapy and radiotherapy had to be used in some patients. Only one patient received IT cytosinearabioside in addition to Cobalt therapy.

The CNS leukemia responded to IT chemotherapy rapidly. However, they were repeated episodes in some cases.

L I T E R A T Ü R

- 1 — NIES, B.A., THOMAS, L.B., AND FREIREICH, E.J. : Meningeal leukemia. *Cancer* 18: 546, 1965.
- 2 — SULLIVAN, M.P. : Complications in the treatment for acute leukemia. In *Neoplasia in Childhood*. Year Book Med. Pub., p.: 259, 1969.
- 3 — WILBUR, J.R., SUTOW, W.W., SULLIVAN, M.P., AND MUMFORD, D.M. : Treatment for acute leukemia in children in *Leukemia-Lymphoma*. Year Book Med. Pub., Chicago, p. : 357, 1970.
- 4 — MITUS, A. : Dexamethasone. Its effectiveness in the treatment of the acute symptoms of meningeal leukemia. *Amer. J. Dis. Child.* 117: 307, 1969.
- 5 — KEMPE, C.H., SILVER, H.K., AND O'BRIEN, D. : *Current Pediatric Diagnosis and Treatment*. Large Medical Pub., Las Altos, p. : 280, 1970.
- 6 — EVANS, A.E ET AL : The increasing incidence of central nervous system leukemia in children. *Cancer* 26 : 404, 1970.
- 7 — HYMAN, C.B., ET AL : Central nervous system involvement by leukemia in children. I. Relationship to systemic leukemia and description of clinical and laboratory manifestations. *Blood* 25 : 1, 1965.

- 8 — HAGHBIN, M., AND ZUELZER, W.W. : A long-term study of cerebrospinal leukemia. *J. Pediat.* 67 : 23, 1965.
- 9 — EVANS, A.E., D'ANGIA, G.J., AND MITUS, A. : Central nervous system complications of children with acute leukemia. *J. Pediat.* 64 : 94, 1964.
- 10 — HARDISTY, R.M., AND NORMAN, P.M. : Meningeal leukemia. *Arch. Dis. Child.* 42 : 441, 1967.
- 11 — EVANS, A.E., EDIN, S., AND WALKER, J. : The cerebrospinal fluid of leukemia children without central nervous system manifestations. *Pediatrics* 31 : 1024, 1963.
- 12 — SULLIVAN, M. : Intracranial complications of leukemia in children. *Pediatrics* 20 : 757, 1957.
- 13 — AKABANE, T. : Electronmicroscopic studies on the leukemic cells of cerebrospinal fluid in meningeal leukemia during chemotherapy. XIII. International Congress Pediatrics. Vol : XIV, p. : 177, Wien, 1971.
- 14 — MASTRANGELO, R., ET AL. : Chromosomes in the spinal fluid : evidence for metastatic origin of meningeal leukemia. *Blood* 35 : 227, 1970.
- 15 — KWAAN, H.C. ET AL. : Meningeal involvement as first manifestation on acute myeloblastic transformation in chronic granulocytic leukemia. *Blood* 33 : 348, 1969.
- 16 — SULLIVAN, M.P., ET AL. : Clinical investigations in the treatment of meningeal leukemia : radiation therapy regimens Vs. conventional intrathecal methotrexate. *Blood* 34 : 301, 1969.
- 17 — HALIKOWSKI, B. ET AL. : Cytosine arabinoside administered intrathecally in cerebromeningeal leukemia, *Acta Pediat. Scand.* 59 : 164, 1970.
- 18 — LIVINGSTON, R.B., AND CARTER, S.K. : Cytosine arabinoside (NSC-63878)-Clinical Brochure. *Cancer Chemotherapy Reports Part* : 3, 1 : 202, 1968.
- 19 — MATHÉ, G. ET AL. : Extensive histological and cytological survey of patients with acute leukemia in «complete remission», *Brit. Med. J.* 1 : 640, 1966.
- 20 — PINKEL, D. ET AL. : Central nervous system therapy and Combination chemotherapy in childhood. XIII. International Congress Pediatrics. Vol : XIV, p. : 135, Wien, 1971.