

# Sentinel lesion a význam opakované biopsie: kazuistické sdělení případu primárního CNS lymfomu

MUDr. Dominik Drobisz<sup>1</sup>, MUDr. Petr Skalický<sup>2</sup>, MUDr. Adam Pavličko<sup>3</sup>, prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.<sup>4</sup>, MUDr. Kateřina Benešová, CSc.<sup>5</sup>, prof. MUDr. David Netuka, Ph.D.<sup>2</sup>, doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika 3. LF UK a FTN, Praha

<sup>2</sup>Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

<sup>3</sup>Radiologické oddělení FTN, Praha

<sup>4</sup>Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN, Praha

<sup>5</sup>I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN, Praha

Předkládáme kazuistiku 72leté ženy, která se primárně dostavila do neurologické ambulance pro levostrannou brachiofaciální parézu, dysarthrii a bolest hlavy. MR mozku odhalila jako příčinu neurologického deficitu ložisko frontálně vpravo s radiologickou charakteristikou typickou pro lymfom CNS. Biopsie tohoto ložiska byla diagnosticky nevýtěžná s průkazem nespecifických zá-  
nětlivých změn. Kontrolní MR mozku prokázala téměř úplné vymizení vstupně zachyceného ložiska a dvě nová ložiska, uložená v obou hemisférách, se stejnou radiologickou charakteristikou jako vstupně pozorované ložisko. Referujeme tedy případ tzv. sentinel lesion, a to za okolností, kdy jsme se před zákrokem zdrželi podání kortikoidů. Rebiopsie nově zachycených ložisek již byla s histologickým průkazem buněk lymfomu a umožnila zahájení cílené terapie. V článku komentujeme jednotlivé kroky v diagnostice. Zmiňujeme mj. indikace a rizika mozkové biopsie.

**Klíčová slova:** primární CNS lymfom, mozková biopsie, rebiopsie, sentinel lesion.

## Sentinel lesion and significance of rebiopsy: a case of primary CNS lymphoma

We show a case study of a 72-years old woman who firstly presented with left side brachiofacial paresis, dysarthria and headache. MR brain scan revealed a lesion in right frontal lobe with radiological findings typical for a brain lymphoma. Biopsy of this lesion was diagnostically inconclusive with unspecific inflammatory changes. MR scan performed after the biopsy showed substantial regression of the firstly found lesion and 2 new lesions, with similar radiological characteristics as the one which regressed, each one in a different hemisphere. We therefore present a case of a sentinel lesion. In our case no corticoid therapy was given before the surgery. Rebiopsy of one of the newly found lesions proved the presence of lymphoma cells and chemotherapy was initiated. We have included a commentary of each diagnostic step. We also comment on indications and risks of brain biopsy.

**Key words:** primary CNS lymphoma, brain biopsy, rebiopsy, sentinel lesion.

## Úvod

Primární CNS lymfom (PCNSL) tvoří 3–4 % všech mozkových tumorů. Jedná se o vzácnou extranodální formu non-Hodgkinova lymfomu. V 95 % případů se jedná o difuzní velkobuněčný lymfom B-řady (DLBCL).

T-lymfomy se vyskytují v CNS výjimečně. (Grommes et DeAngelis, 2017). PCNSL nejčastěji postihuje mozkový parenchym, může ale zasáhnout i leptomeningy, míchu nebo oko. V nadpoloviční většině se jedná o lokalizované postižení, vícečetná ložiska jsou de-

tekována přibližně v 1/3 případů (Grommes et DeAngelis, 2017).

Jediným prognosticky negativním rizikovým faktorem je vyšší věk (medián výskytu kolem 60–65 let). Výskyt PCNSL u nemocných HIV pozitivních se v éře antiretrovirové léčby



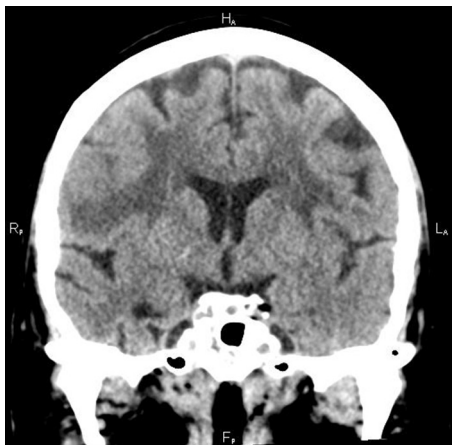
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Dominik Drobisz, dominik.drobisz@ftn.cz  
Neurologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Fakultní Thomayerova nemocnice  
Videňská 800, 140 59 Praha 4

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(2):161-165

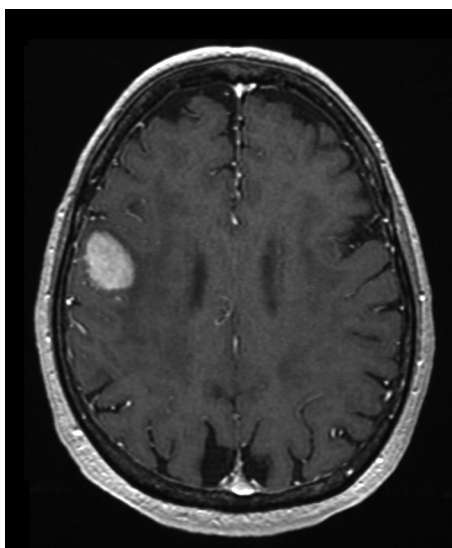
Článek přijat redakcí: 20. 2. 2020

Článek přijat k publikaci: 31. 5. 2020

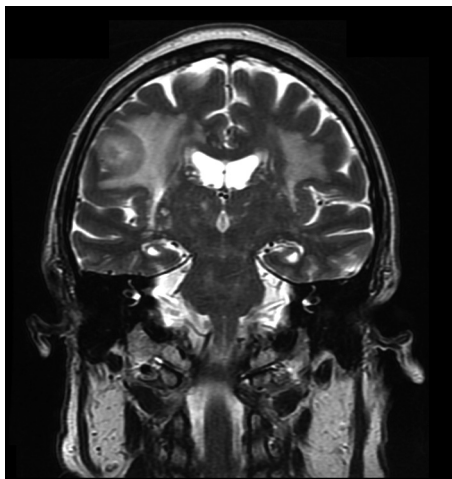
**Obr. 1.** Vstupní CT mozku (koronal); izodenzní ložisko kortiko-subkortikálně frontálně vpravo s perifokálním edémem



**Obr. 2.** MR mozku (T1WI s k. l., axial) před provedením první biopsie; patrné homogenně se sytící ložisko kortiko-subkortikálně frontálně vpravo



**Obr. 3.** MR mozku (T2WI, koronal) před provedením první biopsie; lehce hypersignální ložisko s okrsky zvýšeného signálu centrálně; perifokální edém v okolí ložiska



výrazně snížil (Villano et al., 2011). Nejčastěji se v době diagnózy PCNSL projevuje fokálním

neurologickým deficitem (56–70 %) a změnami kognice a chování (32–43 %), v 1/3 případů pozorujeme známky intrakraniální hypertenze a v 11–14 % epileptické záchvaty (Grommes et DeAngelis, 2017). Léčba PCNSL je obtížná. U starších pacientů se podává vysokodávkovaný metotrexát v kombinaci s cytarabinem v závislosti na celkovém klinickém stavu. Celokraniální radioterapie se u starších nemocných nedoporučuje vzhledem k řadě neurologických komplikací. Celkové přežití u těchto nemocných je kolem tří let (Batchelor, 2019). Resekce nádorové hmoty nepřináší obecně zlepšení prognózy, má místo pouze v několika vybraných případech jako život zachraňující výkon při nepříznivé lokalizaci nádorové masy (Shankar et Barker, 2014).

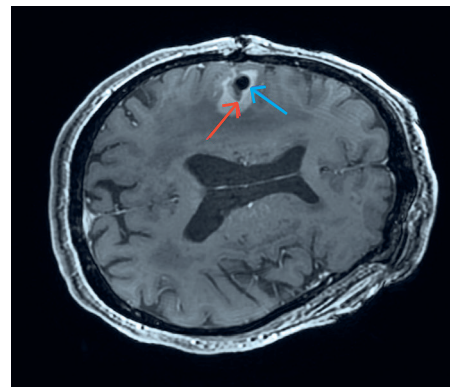
Buňky DLBCL exprimují na povrchu charakteristické markery B řady (CD19, CD20, CD79a), jaderně PAX-8, fokálně také nalézáme expresi dalších markerů (BCL-6, CD10, MUM1, CD138, BCL-2), které koreluje s prognózou (Liu et al., 2017). Interpretace nálezu nakupení atypických proliferujících lymfocytů s tímto fenotypem je většinou jednoznačná (Giannini et al., 2014). Nicméně diferenciální diagnostika PCNSL je poměrně obsáhlá. Před zahájením kombinované onkologické léčby je nutný histopatologický průkaz s přesnou typizací nádorové léze, v případě silného podezření a nepřesvědčivé neuropatologie je přínosné biopsii zopakovat, jak ilustruje naše kazuistika.

## Kazuistika

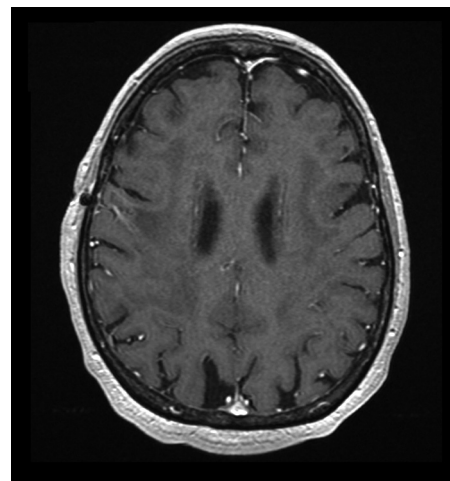
Žena, 72 let, s anamnézou diabetu II. typu, arteriální hypertenze a dyslipidemie byla hospitalizována pro více než 12 hodin trvající lícni asymetrii a horší řeč, nedokázala ale určit přesně dobu vzniku potíží, na cílený dotaz uvedla mírné bolesti hlavy v předchozích třech dnech. Neurologické vyšetření prokázalo lehkou levostrannou brachiofaciální parézu a mírnou dysartrii.

Vstupní CT mozku zobrazilo izodenzní ložisko kortiko-subkortikálně frontálně vpravo s perifokální hypodenzitou, bylo zjevné i vymizení subarachnoidálních prostorů v pravé mozkové hemisféře (obrázek 1). Kontrolní CT mozku provedené s odstupem čtyř dnů bylo bez vývoje. Nebyla prokázána progresse hypodenzity (jak by tomu mohlo být u teritoriální iCMP). Na MRI bylo sledované ložis-

**Obr. 4.** Peroperační MR mozku (T1WI s k. l., axial) po provedení první biopsie; patrná část trajektorie odběrové jehly (konec trajektorie – červená šipka) a hyposignální dutina vyplněná vzduchem v místě odběru vzorku (modrá šipka)



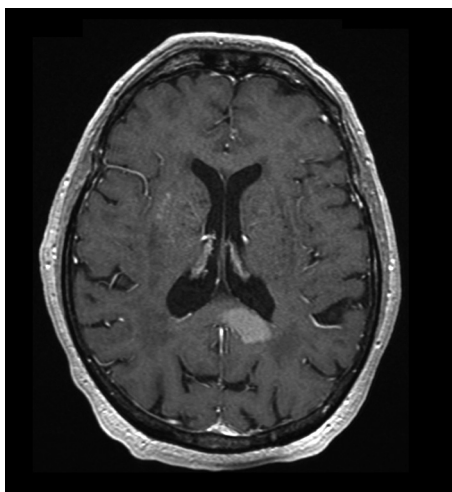
**Obr. 5.** MR mozku (T1WI s k. l., axial) před provedením druhé biopsie; spontánní regrese ložiska kortiko-subkortikálně frontálně vpravo



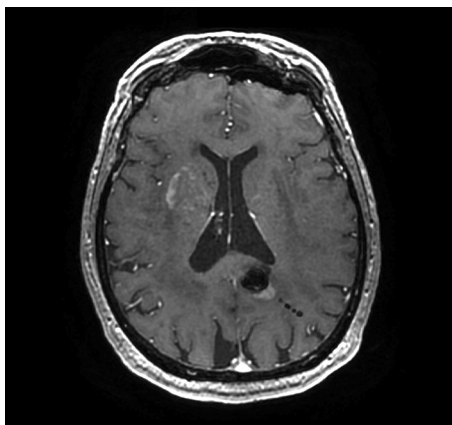
ko hyposignální ve T2 vážených sekvencích, s restrikcí difuze a mírným perifokálním edémem, výrazným a homogenním syčením po podání kontrastní látky (obrázek 2, 3). Jedná se o typický radiologický obraz lymfomu CNS imunokompetentních pacientů. Nicméně podobně se může jevit i tumoriformní plaka, glioblastom, neurosarkoidóza a toxoplazmóza (Chiavazza et al., 2018).

Postižení řeči a hybnosti se zvolna spontánně zmírňovala (bez antiedematózní terapie). Vzhledem k vysoké suspekci na PCNSL byla indikována stereotaktická biopsie (obrázek 4). Histopatologický nálezn prokázal přítomnost zánětlivého infiltrátu a destrukci myelinu svědčící pro demyelinizační onemocnění, bez průkazu tumoru. Oční vyšetření neprokázalo patologii ve sklivci ani na očním pozadí. Rozbor mozkomíšního moku byl s nálezem devíti elementů, zvýšené bílkoviny (1,27 g/l) a normální glykorachie. Intratékální

**Obr. 6.** MR mozku (T1WI s k.l., axial) před provedením druhé biopsie; homogenně se sytící ložisko ve splenium corporis callosi vlevo, ze kterého byly následně odebrány vzorky; v pravém ncl. lentiformis patrná drobná sytící se ložiska, pro odběr vzorků však méně vhodná než ložisko ve splenium corporis callosi



**Obr. 7.** Peroperační MR mozku (T1WI s k.l., axial) po provedení druhé biopsie; patrná část trajektorie biopsické jehly a hyposignální dutina vyplněná vzduchem v místě odběru vzorků; progresse ložiska v pravém ncl. lentiformis a nová drobná ložiska sytění v předním raménku capsuly interny vpravo



**Obr. 8.** CT mozku (axial) po provedení druhé biopsie; hypodenzní dutina v místě odběru vzorků a dutinka vyplněná vzduchem v trajektorii odběrové jehly; hyperdenzní ložisko v pravém ncl. lentiformis a přední části capsuly interny vpravo



syntéza oligoklonálních protilátek nebyla detekována.

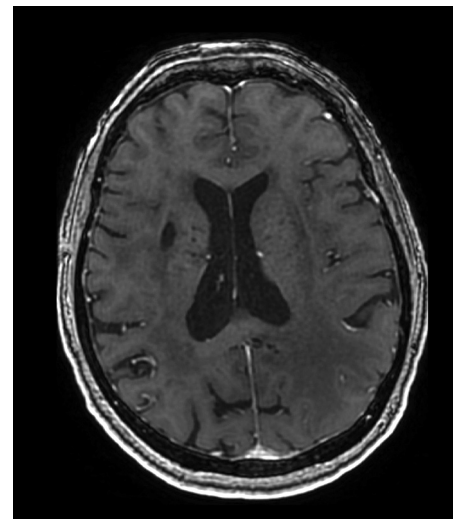
Na vyžádání ošetřujícího lékaře proběhlo druhé čtení vzorku původní biopsie: zánětlivé známky byly interpretovány jako změny při vaskulitidě; navíc byl také lokalizován mikroúsek shluku atypických B lymfocytů a vysloveno podezření na možnou infiltraci lymfomem B-řady. Po celou dobu jsme se zdrželi terapie kortikoidy, neurologický nálezn byl stále beze změny. Na kontrolní MR mozku, provedené dva týdny po biopsii a měsíc od vstupní MR, zmiňované ložisko frontálně vpravo téměř úplně vymizelo (obrázek 5). Nově se objevila dvě ložiska, opět s homogenní restrikcí difuze sytící se po podání kontrastní látky; a to v bazálních gangliích vpravo a ve splenium corporis callosi vlevo (obrázek 6).

Po konzultaci s pacientkou a její rodinou bylo rozhodnuto o zopakování biopsie. Stereotaktický odběr tkáně byl proveden z ložiska v corpus callosum. Vzhledem k hlubokému uložení ložiska byla provedena rámová biopsie (obrázky 7, 8). V odebraném vzorku byla prokázána přítomnost uniformních lymfoidních elementů s atypickou vysokou mitotickou aktivitou, baterií imunohistochemických vyšetření byl prokázán difuzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL), varianta centroblastická, nonGCB-like imunofenotypu.

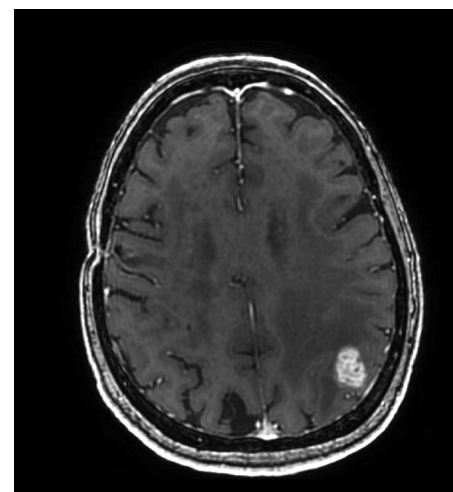
Pacientka byla referována na hematologickou kliniku. Byla zahájena chemoterapie v režimu dle DeAngelis (DeAngelis et al., 2002). Celotělové CT neprokázalo lymfoproliferativní změny. Kontrolní MR mozku, provedena měsíc po zahájení chemoterapie, nově detekovala prstenčité polycyklicky se sytící ložisko subkortikálně parietálně vlevo (obrázky 9, 10). Po společné konzultaci hematologů a neurochirurgů byla vzhledem k odlišnému radiologickému charakteru zmiňovaného ložiska provedena otevřená biopsie, histologicky se známkami reparativních změn charakteru gliózy, bez přítomnosti maligních lymfocytů. Nové ložisko bylo nicméně interpretováno jako progresse onemocnění.

Vzhledem k selhání chemoterapie pacientka následně podstoupila celokraniální radioterapii, během níž dochází ke zhoršení klinického stavu s celkovou slabostí a objevuje se porucha krátkodobé paměti. Jako příčinu lze zvažovat neurotoxický efekt kombinované

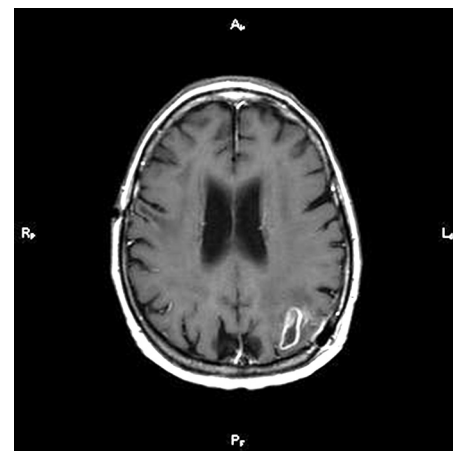
**Obr. 9.** MR mozku (T1WI, axial) před provedením třetí biopsie; regrese ložisek po hematologické léčbě



**Obr. 10.** MR mozku (T1WI, axial) před provedením třetí biopsie; nově sytící se ložisko v blízkosti trajektorie druhé biopsie parietálně vlevo



**Obr. 11.** MR mozku (T1WI s k.l., axial), kontrola po radioterapii; regrese prstenčité se sytícího ložiska parietálně vlevo



vané chemo-radioterapie (Batchelor, 2019). Kontrolní MR nachází redukci prstenčité se sytícího ložiska parietálně vlevo (obrázek 11). Klinický stav pacientky progreduje, objevují

se epileptické záchvaty, onkologická léčba již dále není indikována a pacientka s odstupem dvou měsíců od radioterapie umírá na bronchopneumonii.

## Diskuze

U pacientky byl zvažován cerebrovaskulární původ hemiparézy s dysartrií vzhledem k akutnímu začátku obtíží a přítomnosti rizikových faktorů. Vstupní CT nález frontální izodenzní masy obklopené hypodenzitou v bílé hmotě se zachováním korových struktur (obrázek 1) nicméně pro mozkovou ischemii není typický. V našem případě by bylo vhodnější, kdybychom během prvního CT vyšetření podali kontrastní látku. Tehdy by cerebrovaskulární etiologie nebyla zvažována ani vstupně. Následně provedená MR mozku prokázala homogenně se sytící ložisko s homogenní restrikcí difuze a s perifokálním edémem evokující možnost lymfomu (obrázky 2, 3). Jedná se o typický radiologický obraz PCNSL imunokompetentních pacientů. Ložisko mělo také typickou lokalizaci supratentoriálně kortikálně (další častou lokalizací lymfomu je periventrikulární prostor) (Haldorsen et al., 2011). Byla proto indikována stereotaktická mozková biopsie.

Technicky správně provedena, nicméně lymfom neprokazující biopsie ložiska frontálně vpravo (obrázek 4) a následná redukce hmoty na kontrolním MR zobrazení může být vysvětlena tzv. sentinel lesion. Jedná se o sytící se symptomatické ložisko s histopatologickým nálezem nespecifických zánětlivých změn, někdy interpretovaných jako demyelinizace nebo vaskulitida. Ložisko v kontrolním zobrazení zcela vymizí nebo se radikálně zmenší – a to po podání kortikoidů (ale někdy dokonce spontánně, bez terapie). Zachycení sentinel lesion předchází histopatologickému potvrzení diagnózy PCNSL (Alderson et al., 1996).

U naší pacientky jsme v souladu s neuropatologickými známkami demyelinizace doplnili lumbální punkci. Vyšetření mozkomíšního moku prokázalo hyperproteinorachii, bez intratékální syntézy bílkovin. Analýza mozkomíšního moku není, co se týče detekce buněk lymfomu, příliš výtečná, senzitivita průtokové cytometrie se pohybuje kolem 23 % a cytologie kolem 13 % (Schroers et al., 2010). Toto

vyšetření tedy slouží spíše k vyloučení jiné diferenciálně diagnosticky zvažované patologie. V našem případě svědčí proti diagnóze demyelinizace rozbor mozkomíšního moku a také klinický průběh, kdy pacientka měla pouze lehký neurologický deficit, delší dobu bez progresu, což je spíše výjimkou u demyelinizace s pozdním začátkem (Azzimondi et al., 1994).

Vaskulitida, další dle mikromorfologického vyšetření zvažovaná diagnóza, může mít námi ze začátku sledovaný mírný klinický průběh i podobný radiologický obraz (Byram et al., 2018), může být i sekundární v okolí nádorového procesu, nicméně v našem případě byla rozporuplná histologická interpretace biopsovaného vzorku (demyelinizace, vaskulitida, lymfom), spolu s fenoménem sentinelové léze zcela logickou indikací k rebiopsii mozku. Následná diagnóza PCNSL pak nejen potvrdila oprávněnost indikace rebiopsie u naší pacientky, která byla provedena z nového ložiska při rozvoji vícečetných ložisek, na MRI stejně charakteristických pro PCNSL, ale především umožnila zahájení správné komplexní onkologické léčby.

Poslední biopsie, provedena již po potvrzení diagnózy PCNSL, byla provedena vzhledem k radiologické odlišnosti nového ložiska od ložisek dřívějších. Dříve jsme pozorovali ložiska homogenně se sytící kontrastem, nové ložisko, nebo spíše nakupení ložisek se sytílo okrajově, polycyklicky (obrázky 9, 10). Vychytávání kontrastu pouze v okrajových oblastech tumoru je, co se týče ložisek PCNSL, u imunokompetentních pacientů spíše výjimkou, nicméně je přítomno u 70 % ložisek lymfomu pacientů s AIDS nebo pacientů jinak imunokompromitovaných (Haldorsen et al., 2011). Naše pacientka již však měla za sebou chemoterapii, tedy vlastně navozený imunosupresivní stav, čímž by se dala vysvětlit radiologická změna charakteru ložisek lymfomu. Nicméně v tu dobu se nedalo zcela vyloučit, že se jedná i o formující se mozkový absces či nádorovou duplicitu. Proto byla indikována další biopsie. Alternativním postupem by bylo sledování klinického a radiologického vývoje.

## Mozkové biopsie a rebiopsie

Preferovanou metodou k ověření etiologie strukturálního ložiska je v dnešní do-

bě rámová nebo bezrámová stereotaktická biopsie. U této pacientky byla použita metoda bezrámové biopsie systémem s ad-justabilním ramenem – Varioguide (BrainLab AG, Feldkirchen, Germany). Ta má srovnatelnou přesnost trajektorie, diagnostickou výtečnost a riziko komplikací jako rámová biopsie, přičemž je pacienty lépe snášena (Bradac et al., 2017). Existují však i další bezrámová stereotaktická zařízení využívající jiné principy – např. k lebce fixovaný systém Nexframe (Medtronic Inc., Minnesota, USA). Ten se však využívá např. pro metody hluboké mozkové stimulace (Krahulík et al., 2015). Otevřená biopsie připadá v úvahu jen v případech, kdy je třeba odebrat nejen mozkovou tkáň, ale navíc i tvrdou plenu či kortikální cévu, anebo u nejasných nálezů, které vyžadují vyšetření většího vzorku tkáně. Mozkovou biopsii provádí většina neurochirurgických pracovišť a indikuje ji neurochirurg po konzultaci s neurologem, neuroradiologem a pacientem (Bradac et al., 2018).

Resekce ložiska v případě PCNSL není všeobecně podporována z několika důvodů: zaprvé kvůli časně diseminaci procesu s nemožností radikálního výkonu (vícečetná ložiska, zahrnující také mozkomíšní mok či okulární postižení), zadruhé kvůli následné atypické odpovědi na radio- a chemoterapii (Batchelor, 2019), a zatřetí pro evidenci publikované poznatky z retrospektivních studií, které jsou v naprosté většině případů spojeny s kratším přežitím oproti biopsii (Shankar et al., 2014).

Indikace k provedení biopsie je zvažována v případě klinické suspekce pro PCNSL podpořené pro lymfom typickým radiologickým nálezem (Hoang-Xuan et al., 2015). Terapie nebývá zahájena, dokud onemocnění není potvrzeno histopatologicky včetně stanovení prognostických markerů. Evropská neurologická společnost sice připouští možnost stanovení diagnózy PCNSL a zahájení terapie bez biopsie při přesvědčivém cytologickém průkazu lymfomu ve sklivci nebo mozkomíšním moku, nicméně biopsie ložiska v mozkovém parenchymu zůstává zlatým standardem (Hoang-Xuan et al., 2015).

Histopatologický nález je klíčový pro plánování dalšího terapeutického postupu. V případě PCNSL je cílem biopsie část ložiska sytící se kon-

trastem pro svou vyšší diagnostickou výtežnost. Podání kortikoterapie před biopsií může zapříčinit zmenšení této oblasti, snížit populaci zánětlivých a vlastních nádorových lymfoidních elementů a významně tak ovlivnit výsledek biopsie, která může být následně neprůkazná (Geppert et al., 1990). Z důvodu maximální výtežnosti by kortikoterapie neměla trvat déle než jeden týden (Arivazhagan et al., 2014), proto je u pacientů s delší dobou kortikoterapie vhodné kortikoidy vysadit po dobu alespoň jednoho týdne a poté zopakovat MRI k novému zacílení cíle biopsie (Bradac et al., 2018).

Hlavním rizikem provádění biopsií je pooperační krvácení; dle publikovaných souborů se pohybuje v rozmezí 1–9 %. Bradáč et al. (2016) v souboru 101 provedených bezrámových stereotaktických biopsií (z toho 13× potvrzen B lymfom) popsali závažnou morbiditu u 2 % pacientů a mortalitu také u 2 %. V tomto souboru byl prokázán signifikantní vliv nízkomolekulárního heparinu podávaného perioperačně v dávce alespoň 0,8 ml

nadroparinu/24 h i. v. (z interní indikace – fibrilace síní, stav po plicní embolii či hluboké žilné trombóze) na frekvenci krvácivých komplikací. Diagnostická výtežnost biopsií v tomto souboru byla 92 % (v 79 % byl určen typ i grade tumoru dle WHO klasifikace v případě konkrétní diagnózy; 13 % s nekonkluzivním výsledkem – nejistý typ či grade nebo nejistá konkrétní diagnóza). U čtyř pacientů byly provedeny dvě biopsie, z toho jeden pacient opakovaně biopsován pro suspektní lymfom, který byl prokázán při druhé biopsii.

Malikova et al. (2014) v souboru 45 pacientů (49 MRI navigovaných biopsií) s lymfomem mozku (80 % PCNSL) popsali morbiditu u jednoho pacienta (absces mozku) a mortalitu u dvou (oba kvůli hemoragické komplikaci a u obou byla historie předchozí léčby systémového lymfomu). Z těchto biopsií bylo rovněž 92 % diagnostických. Ve čtyřech případech byla biopsie opakována a všichni ti pacienti měli kortikoterapii před první biopsií. Celkem bylo kortikoterapií léčeno před prove-

dením biopsie dvacet pacientů. U všech byly nalezeny regresivní změny v alespoň jedné z lézí či infiltrací, což jednoznačně ukazuje na míru závažnosti možného ovlivnění stanovení správné diagnózy při užití kortikoterapie před stanovením diagnózy.

## Závěr

Mozková biopsie je základním diagnostickým vyšetřením u intrakraniálních expanzivních ložisek. Problémem někdy může být nevýtežnost odebraného vzorku pro mikromorfologické vyšetření. Pokud je jasná klinická otázka, je vhodné i bezpečné biopsii opakovat, a v tomto případě je na místě zvážit i provedení reprezentativnější otevřené biopsie pro získání většího množství materiálu včetně mozkových obalů pro histopatologické vyšetření.

*Autoři děkují rodině pacientky za její laskavý souhlas s publikováním této kazuistiky.*

*Podpořeno projektem Progres Q35/LF3 a Institucionální podporou M01012.*

## LITERATURA

1. Alderson L, Fetell MR, Sisti M, et al. Sentinel lesions of primary CNS lymphoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1996;60:102-105.
2. Arivazhagan A, Arvinda H, Bhat D, et al. Central nervous system lymphoma: Patterns of incidence in Indian population and effect of steroids on stereotactic biopsy yield. *Neurology India*. 2014;62:19.
3. Azzimondi G, Stracciari A, Rinaldi R, et al. Multiple Sclerosis with Very Late Onset: Report of Six Cases and Review of the Literature. *European Neurology*. 1994;34:332-336.
4. Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma: A curable disease. *Hematol Oncol*. 2019;37(Suppl. 1):15-18.
5. Bradac O, Steklacova A, Kramář F, et al. Stereotactic Brain Biopsies Using Varioguide System – 101 Cases Experience. *Cesk Slov Neurol N*. 2016;79:579-584.
6. Bradac O, Steklacova A, Nebrenska K, et al. Accuracy of Varioguide Frameless Stereotactic System Against Frame-Based Stereotaxy: Prospective, Randomized, Single-Center Study. *World Neurosurgery*. 2017;104:831-840.
7. Bradac O, Steklacova A, Kramář F, et al. Brain biopsy in 10 key points – What can a neurologist expect from the neurosurgeon and the neuropathologist? *Cesk Slov Neurol N*. 2018;81/114:229-234.
8. Byram K, Hajji-Ali R, Calabrese L. CNS Vasculitis: an Approach to Differential Diagnosis and Management. *Current Rheumatology Reports*. 2018;20.
9. Chiavazza C, Pellerino A, Ferrio F, et al. Primary CNS Lymphomas: Challenges in Diagnosis and Monitoring. *Biomed Res Int*. 2018;3606970.
10. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, et al. Radiation Therapy Oncology Group Study. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study. 2002:93-10. *J. Clin. Oncol*. 20:4643-4648.
11. Geppert M, Ostertag CB, Seitz G, et al. Glucocorticoid therapy obscures the diagnosis of cerebral lymphoma. *Acta Neuropathologica*. 1990;80:629-634.
12. Giannini C, Dogan A, Salomão DR. CNS Lymphoma: a practical diagnostic approach. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 2014;73:478-494.
13. Grommes C, DeAngelis LM. Primary CNS Lymphoma. *J. Clin. Oncol*. 2017;35:2410-2418.
14. Haldorsen IS, Espeland A, Larsson EM. Central nervous system lymphoma: characteristic findings on traditional and advanced imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:984-992.
15. Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol*. 2015;16:e322-332.
16. Krahulik D, Nevrlý M, Otruba P, et al. Accuracy of deep brain stimulation electrodes implanted by frameless system – Nexframe®. Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation 2015;8:425.
17. Liu J, Wang Y, Liu Y, et al. Immunohistochemical profile and prognostic significance in primary central nervous system lymphoma: Analysis of 89 cases. *Oncol Lett*. 2017;14:5505-5512.
18. Malikova H, Liscak R, Latnerova I, et al. Complications of MRI-guided stereotactic biopsy of brain lymphoma. *Neuro Endocrinology Letters*. 2014;35:613-618.
19. Schroers R, Baraniskin A, Heute C, et al. Diagnosis of leptomeningeal disease in diffuse large B-cell lymphomas of the central nervous system by flow cytometry and cytopathology. *Eur. J. Haematol*. 2010;85:520-528.
20. Shankar GM, Barker FG. Primary CNS lymphoma: the role of resection. *Oncology*. (Williston Park, N.Y.) 2014;28:637-638, 640, 642.
21. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, et al. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br. J. Cancer*. 2011;105:1414-1418.

## INZERCE