

# Nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych — opis dwóch przypadków

Anna Hofman<sup>1</sup>, Marta Waliszewska-Prosól<sup>1</sup>, Aleksandra Szczepańska<sup>1</sup>,  
Sławomir Budrewicz<sup>1</sup>, Magdalena Koszewicz<sup>1</sup>, Anna Zimny<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

<sup>2</sup>Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Katedry Radiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

## STRESZCZENIE

Do zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych, określanego również jako meningoza lub karcynomatoza opon, dochodzi u 5–8% pacjentów z chorobami nowotworowymi. Przerzuty do opon miękkich występują w przebiegu złośliwych nowotworów układu krwiotwórczego, raka sutka, raka płuca, czerniaka i gruczolakoraków przewodu pokarmowego. Meningoza przebiega pod postacią rakowatości opon i rdzenia kręgowego lub nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które różnią się przebiegiem klinicznym i rokowaniem. Charakterystyczną cechą nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych jest jednoczesne, wielopoziomowe występowanie objawów klinicznych wynikających z zajęcia kilku obszarów układu nerwowego. Średni czas przeżycia pacjentów z nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych wynosi 4–11 tygodni. Mimo postępu diagnostyki i leczenia onkologicznego w ostatnich kilkudziesięciu latach czas ten nie uległ wydłużeniu. Autorzy przedstawili opisy dwóch pacjentów z nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (w przebiegu czerniaka i raka płuca).

*Polski Przegląd Neurologiczny 2013; 9 (3): 125–130*

**Słowa kluczowe:** rakowatość opon, meningoza, karcynomatoza, nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych

## Wprowadzenie

Nowotworowe zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych, określane również mianem meningozy lub karcynomatozy, występuje stosunkowo rzadko i rozwija się u 5–8% pacjentów z nowotworami [1–6]. Przerzuty do opon miękkich występują najczęściej w nowotworach złośliwych układu krwiotwórczego i chłonnego, szczególnie w białaczkach i chłoniakach (5–15%), natomiast wśród guzów litych ich głównym źródłem są rak sutka, rak płuca, czerniak i gruczolakoraki przewodu pokarmowego [7–11]. Pierwotne guzy mózgu, zwłaszcza rdzeniak płodowy i glejak o wysokim stopniu złośliwości, mają tendencję do rozprzestrzeniania się drogą płynu mózgowo-rdzeniowego [12].

Do rozsiewu nowotworowego do opon miękkich zwykle dochodzi w zaawansowanej chorobie narządowej, jednak u niektórych chorych zmiany metastatyczne pojawiają się w okresie remisji lub są pierwszym objawem nowotworu [7, 9, 13, 14]. U większości chorych z karcynomatozą opon (70–80%) stwierdza się przerzuty w innych narządach, przy czym u 1–7% tych pacjentów nie udaje się ustalić pierwotnego źródła przerzutów [3, 4, 9].

Meningoza przebiega pod postacią rakowatości opon i rdzenia kręgowego lub nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Postacie te różnią się przebiegiem klinicznym i rokowaniem [2, 3]. Rakowatość opon jest miejscowym, guzkowym naciekiem ograniczonym do opon miękkich, zazwyczaj bez obecności komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym, charakteryzuje się lepszym rokowaniem, wolniej-

**Adres do korespondencji:** lek. Anna Hofman  
Katedra i Klinika Neurologii  
Uniwersytet Medyczny  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego  
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław  
e-mail: a.hofman@poczta.onet.pl  
Polski Przegląd Neurologiczny 2013, tom 9, 3, 125–130  
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.  
Copyright © 2013 Via Medica

Tabela 1. Objawy nowotworowego zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych

| Objawy mózgowe         | Objawy uszkodzenia nerwów czaszkowych     | Objawy rdzeniowe         | Objawy podrażnienia opon |
|------------------------|---|--------------------------|--------------------------|
| Bóle głowy             | Diplopia (uszkodzenie nerwów III, IV, VI) | Bóle karku i bóle pleców | Bóle głowy               |
| Nudności i wymioty     | Neuralgia nerwu trójdzielnego             | Objawy korzeniowe        | Nudności i wymioty       |
| Zaburzenia świadomości | Niedowład mięśni twarzy                   | Niedowład kończyn        | Dodatnie objawy oponowe  |
| Zaburzenia pamięci     | Niedosłuch                                | Zaburzenia czucia        |                          |
| Zaburzenia psychiczne  | Neuropatia nerwu II                       | Parestezje               |                          |
| Zaburzenia mowy        |   | Zaburzenia zwieraczy     |                          |
| Zaburzenia równowagi   |   | Asymetria odruchów       |                          |
| Napady padaczkowe      |   | Zespół ogona końskiego   |                          |

szym przebiegiem, a nawet przez wiele lat może być bezobjawowa [2, 3, 15]. W nowotworowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, postaci o burzliwym przebiegu klinicznym i bardzo złym rokowaniu, poza naciekiem na powierzchni struktur nerwowych stwierdza się komórki nowotworowe w płynie mózgowo-rdzeniowym [2, 3]. Średni czas przeżycia pacjentów z nowotworowym zapaleniem opon miękkich wynosi od 4 do 11 tygodni i nie zmienia się od kilkudziesięciu lat, mimo rozwoju diagnostyki i leczenia onkologicznego [2, 3].

Komórki nowotworowe docierają do opon mózgowo-rdzeniowych różnymi drogami — krwiopochodną, w wyniku bezpośredniego szerzenia się nowotworu przez ciągłość z sąsiednich struktur, oraz drogą okołonaczyniową lub okołonerwową wzdłuż nerwów czaszkowych i rdzeniowych [1, 4, 7, 16, 17]. W ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) rozprzestrzeniają się wzdłuż powierzchni opon mózgu i rdzenia kręgowego, co powoduje wieloogniskowe zajęcie układu nerwowego [7]. Komórki nowotworowe przenoszone drogą płynu mózgowo-rdzeniowego najczęściej gromadzą się w okolicy zbiorników podstawy mózgu, w tylnym dole czaszki oraz w okolicy ogona końskiego [2, 3, 4]. Mogą także przenikać przez opony miękkie i naciekać struktury OUN [2, 3, 6, 9]. U 30–40% pacjentów z karcynomatozą opon stwierdza się mięższowe przerzuty do mózgu [7].

Charakterystyczną cechą nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych jest jednoczasowe, wielopoziomowe zajęcie kilku obszarów układu nerwowego: półkul mózgu (ok. 15% pacjentów), nerwów czaszkowych (ok. 35%), a także rdzenia kręgowego i korzeni rdzeniowych (ok. 60%) [2–7, 9]. Najczęstszymi objawami są zaburzenia świadomości, zaburzenia psychiczne, bóle

głowy z towarzyszącymi nudnościami i wymiotami oraz napady padaczkowe. Do objawów uszkodzenia nerwów czaszkowych należą: diplopia, niedowład mięśni twarzy, neuralgia trójdzielna, niedosłuch i neuropatia nerwu wzrokowego. Poza tym w badaniu przedmiotowym często stwierdza się objawy uszkodzenia rdzenia kręgowego, a wśród nich niedowład kończyn, szczególnie dolnych, zaburzenia czynności zwieraczy oraz zaburzenia czucia. Objawy oponowe występują tylko u około 15% chorych z nowotworowym zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych [9–11, 13, 18] (tab. 1).

Wodogłowie oraz upośledzenie przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego to częste powikłania meningozy wynikające z zajęcia wyściółki komór lub obecności depozytów komórek nowotworowych utrudniających przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego [1, 7].

W diagnostyce nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych podstawowe znacznie ma badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, w którym stwierdza się komórki nowotworowe, zwykle atypowe, co pozwala ustalić rozpoznanie [3, 4, 6, 19]. Zwykle jednak nie udaje się przyporządkować uzyskanego obrazu cytologicznego do danego rodzaju nowotworu. U około 50% pacjentów nie stwierdza się komórek nowotworowych w badaniu cytologicznym płynu mózgowo-rdzeniowego pobranym w czasie pierwszego nakłucia lędźwiowego [7, 12, 19]. Częstość pozytywnych wyników badań cytologicznych płynu mózgowo-rdzeniowego zwiększa się przy kolejnych nakłuciacz lędźwiowych; również większa objętość pobranego płynu poprawia czułość badania [20]. Do innych częstych nieprawidłowości płynu mózgowo-rdzeniowego, które mogą sugerować rozpoznanie meningozy, należą: podwyższone ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego ( $> 200 \text{ mm H}_2\text{O}$ ),

pleocytoza limfocytarna, podwyższone stężenie białka, obniżone stężenie glukozy. Parametry te nie są jednak patognomiczne dla tego schorzenia i mogą towarzyszyć wielu innym chorobom [7]. U osób z klinicznym podejrzeniem zajęcia opon miękkich, bez ewidentnej narządowej manifestacji choroby nowotworowej i negatywnym wynikiem badania płynu mózgowo-rdzeniowego uzyskanym w wielokrotnych nakłuciach, należy rozważyć wykonanie biopsji opon mózgowo-rdzeniowych [7, 21].

W przypadku podejrzenia nowotworowego zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych istotnym badaniem pomocniczym jest rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*) z podaniem środka kontrastowego [1, 3, 4, 6]. Czulość tego badania wielokrotnie przewyższa czulość tomografii komputerowej (TK), za pomocą której u około 20% chorych nie udaje się uwidocznnić patologicznych zmian [5, 22]. Badanie MR powinno obejmować całą oś mózgowo-rdzeniową [23]. Stwierdza się w nim obecność liniowego, guzkowego nacieku opon miękkich mózgowia i rdzenia kręgowego, ze wzmocnieniem po podaniu środka kontrastowego lub pogrubienie opon mózgowo-rdzeniowych, wyściółki komór oraz nerwów czaszkowych i rdzeniowych. Ponadto można wykazać obecność guzków wewnątrzkomorowych, wodogłowie oraz mnogie przerzuty na powierzchni mózgu i w rowkach kory [3, 4, 22]. Obrazy te nie są specyficzne dla karcynomatozy opon i można je obserwować między innymi również w przypadku infekcji OUN.

W piśmiennictwie brakuje wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z nowotworowym naciekiem opon mózgowo-rdzeniowych [2, 3, 7]. Standardowe leczenie obejmuje radioterapię, chemioterapię stosowaną dokanałowo lub dożylnie oraz leczenie choroby podstawowej [3, 7]. Radioterapia zmniejsza zaburzenia przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego, jednak napromienianie całej osi mózgowo-rdzeniowej jest wykonywane rzadko ze względu na możliwe powikłania [1, 3, 4, 24]. Najczęściej stosowanymi chemioterapeutykami w tej grupie chorych są metotreksat, tiotepa, cytarabina i arabinozyd cytozyny [1, 3]. Obecnie, w trakcie badań klinicznych, ocenia się skuteczność leczenia temozolomidem, gemcytabiną i topotekaniem [1]. Chemioterapeutyki są podawane dokanałowo drogą nakłucia lędźwiowego lub przy użyciu dokomorowego cewnika Ommaya. Do powikłań należą najczęściej: infekcje wywołane przez *Staphylococcus epidermidis* (2–13%),

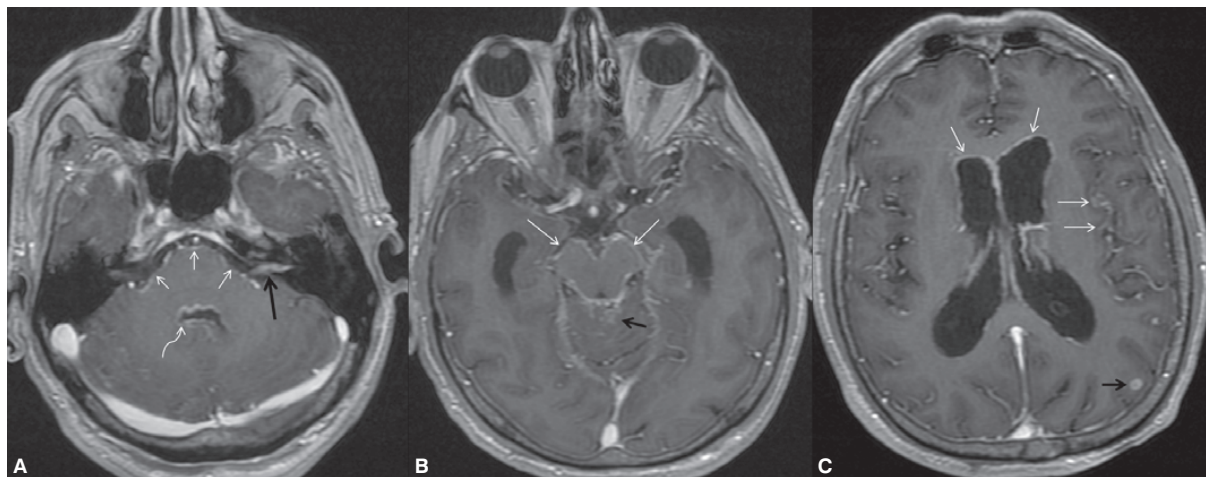
chemiczne aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zahamowanie funkcji szpiku (metotreksat), uszkodzenie OUN i leukoencefalopatia u pacjentów z dłuższym okresem przeżycia [1, 3, 25–27]. Chemioterapię systemową stosuje się rzadko ze względu na słabą penetrację chemioterapeutyków do OUN.

Rokowanie w przypadku nowotworowego nacieczenia opon mózgowo-rdzeniowych jest złe; średni czas przeżycia wynosi od kilku do kilkunastu tygodni [1, 7, 23].

### Przypadek 1.

U 58-letniego mężczyzny przed 5 laty, na podstawie histopatologicznego badania węzłów chłonnych prawej okolicy pachowej, stwierdzono przerzuty czerniaka złośliwego z nieokreślonym ogniskiem pierwotnym. Wdrożono wówczas leczenie chemioterapeutyczne (dakarbazylna) oraz radioterapię paliatywną. Pacjent został przyjęty do Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego (UM) we Wrocławiu z powodu narastających od około 2 tygodni silnych bólów głowy i pleców oraz zaburzeń kontaktu. W badaniu neurologicznym przy przyjęciu do kliniki pacjent pozostawał w prostym kontakcie słownym, podsypiał, był spowolniony psychoruchowo, częściowo zorientowany autopsychicznie i zdezorientowany allopsychicznie, nie współpracował przy badaniu — układał się na prawym boku i czynnie się bronił przed badaniem. Stwierdzono: dodatnie objawy oponowe (sztywność karku na 3–4 palce, obustronnie obecny objaw Kerniga, dodatni karkowy objaw Brudzińskiego), cechy ośrodkowego niedowładu mięśni twarzy po prawej stronie, niedowład połowiczny prawostronny z przewagą w kończynie górnej i wzmożonym napięciem mięśniowym oraz dodatnim objawem Babińskiego po tej stronie.

W badaniach obrazowych (TK i MR głowy) uwidoczniono, wzmacniający się po podaniu środka kontrastowego, nieregularny, guzkowy naciek wyściółki całego układu komorowego i opon miękkich, szczególnie nasilony w okolicy tylnej jamy, z pogrubieniem i kontrastowym wzmocnieniem ściany lewej tętnicy kręgowej, przewodów słuchowych wewnętrznych oraz nerwów twarzowych i słuchowych. Wykazano również obecność drobnych ognisk o charakterze metastatycznym, głównie w korze mózgu oraz wodogłowiowo poszerzony układ komorowy bez cech przesięku (ryc. 1A–C). W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono: wzmożone ciśnienie płynu (> 250 mm H<sub>2</sub>O),



**Rycina 1.** Badanie rezonansu magnetycznego. Obrazy T1-zależne po podaniu środka kontrastowego ukazują wzmocnienie kontrastowe: **A.** Opony miękkiej pokrywającej konary środkowe mózdzku oraz most (zaznaczono białymi strzałkami), wyściółki komory IV (zaznaczono zakrzywną strzałką) oraz nerwów VII i VIII w lewym przewodzie słuchowym wewnętrznym (zaznaczono czarną strzałką); **B.** Opony miękkiej pokrywającej śródmózgowie (zaznaczono białymi strzałkami) oraz robaka mózdzku (zaznaczono czarną strzałką); **C.** Wyściółki poszerzonych wodogłowiowo komór bocznych, opony miękkiej okolicy szczeliny Sylwiusza (zaznaczono białymi strzałkami) oraz drobne ognisko przerzutowe w korze mózgowej (zaznaczono czarną strzałką)

podwyższone stężenie białka (575 mg/dl), obniżone stężenie glukozy (< 10 mg/dl), pleocytozę (26 komórek) z obecnością komórek atypowych. Morfologia tych komórek w badaniu cytologicznym płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną immunohistochemiczną sugerowała rozpoznanie czerniaka złośliwego.

Pacjent był konsultowany neurochirurgicznie i onkologicznie. Ze względu na szybką progresję objawów klinicznych i ciężki stan ogólny zakwalifikowano go wyłącznie do leczenia objawowego. Zastosowano leki przeciwobrzękowe, przeciwbólowe oraz płynoterapię. Obserwowano pogorszenie stanu neurologicznego; pacjent zmarł po 4 tygodniach od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych. Rozpoznano nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu czerniaka złośliwego.

#### Przypadek 2.

U 78-letniego mężczyzny 6 miesięcy przed przyjęciem do Kliniki Neurologii UM we Wrocławiu rozpoznano gruczolakoraka prawego płuca. Chory był leczony chemioterapeutycznie. Powodem przyjęcia do kliniki były nasilające się od kilku dni zawroty głowy, zaburzenia równowagi, mowy oraz silne bóle głowy i pleców.

W badaniu neurologicznym pacjent pozostawał w prostym kontakcie słownym, nie stwierdzono objawów oponowych, występowały natomiast

cechy afazji czuciowo-ruchowej, chory był spowolniony psychoruchowo, obserwowano: anizokorię (szersza lewa źrenica) z prawidłową reakcją na światło, obustronny niedosłuch, cechy ośrodkowego niedowładu mięśni twarzy po lewej stronie, czterokończynową niezborną z przewagą po prawej stronie, wygórowane odruchy głębokie po prawej stronie. W badaniu MR po podaniu środka kontrastowego uwidoczniło się intensywnie wzmocnienie, rozlany naciek nowotworowy opony miękkiej, zlokalizowany na powierzchni obu półkul mózgu, z towarzyszącymi kilkoma ogniskami o charakterze metastatycznym w lewej półkuli mózdzku i lewym płacie potylicznym. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono podwyższone ciśnienie (> 200 mm H<sub>2</sub>O), zwiększone stężenie białka (176 mg/dl, przy normie ≤ 45 mg/dl) oraz pleocytozę (67 komórek) z przewagą komórek atypowych. Pacjent był konsultowany neurochirurgicznie i onkologicznie. Ze względu na szybkie pogarszanie się stanu klinicznego zakwalifikowano go jedynie do leczenia objawowego. Zastosowano leki przeciwobrzękowe, leki przeciwbólowe, płynoterapię oraz antybiotykoterapię. Obserwowano szybkie pogorszenie stanu neurologicznego. Po 4 dniach od przyjęcia do kliniki pojawiły się zaburzenia świadomości, a w 7. dobie — niewydolność oddechowa wymagająca zastosowania oddechu wspomaganego respiratorem. Pacjent zmarł po

2 tygodniach od wystąpienia objawów neurologicznych. Rozpoznano nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu raka gruczołowego płuca.

### Podsumowanie

Autorzy przedstawili trudne diagnostycznie, rzadkie dwa przypadki chorych z nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu czerniaka złośliwego oraz gruczolakoraka płuca. Rozpoznanie ustalono na podstawie obrazu klinicznego i badań pomocniczych, głównie badania płynu mózgowo-rdzeniowego i badania MR z kontrastem. Mimo intensywnego i wcześniej wdrożonego leczenia w obu przypadkach rokowanie okazało się niepomyślne, a zgony chorych nastąpiły w okresie kilku tygodni.

Nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jest rzadko opisywanym powikłaniem choroby nowotworowej, chociaż częstość jego występowania wykazuje obecnie tendencję wzrostową, zwiększając śmiertelność u pacjentów z nowotworami [7, 10, 11]. Głównymi czynnikami wpływającym na zwiększenie częstości rozpoznawania wtórnych zmian nowotworowych opon miękkich jest dłuższy czas przeżycia pacjentów z chorobą nowotworową oraz większa dostępność i czułość badań diagnostycznych, głównie obrazowych [1–3, 7]. Objawy wieloogniskowego zajęcia OUN u pacjenta z nowotworem złośliwym, podobnie jak objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, neuropatii czaszkowe lub zespół ogona końskiego, mogą sugerować zmiany w zakresie opon mózgowo-rdzeniowych [7]. Wystąpienie nowych objawów neurologicznych u pacjenta z meningozą może być następstwem pojawienia się zmian przerzutowych w mózgu, powikłaniem chemioterapii lub radioterapii oraz wynikiem współistniejących zespołów paranowotworowych [7]. W diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę gruźlicze i grzybicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, sarkoidozę oraz encefalopatie toksyczne i metaboliczne. Podstawą rozpoznania karcynomatozy opon jest stwierdzenie charakterystycznych cech klinicznych, radiologicznych oraz wyniku badania płynu mózgowo-rdzeniowego, przede wszystkim w kierunku komórek atypowych [7, 9, 28]. Możliwości leczenia rakowatości i nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych są ograniczone, a wyniki leczenia nie zmieniają się od kilkudziesięciu lat [3]. Średni czas przeżycia nadal pozostaje krótki, kilkutygodniowy [1–3, 7]. Celem terapii jest przede

wszystkim stabilizacja stanu neurologicznego z utrzymaniem możliwego poziomu jakości życia. Największe korzyści odnoszą chorzy w dobrym stanie ogólnym, z minimalnymi objawami uszkodzenia układu nerwowego, z powoli postępującą chorobą ogólnoustrojową, u których wcześniej wdrożono leczenie.

### PIŚMIENNICTWO

1. Favier L., Ladoire L., Guiu B. i wsp. Carcinomatous meningitis from unknown primary carcinoma. *Case Rep. Oncol.* 2009; 2: 177–183.
2. Rudnicka H., Wiszniewska-Rawik D. Rakowatość opon i rdzenia u pacjentki z rakiem piersi — próba leczenia liposomalną doksorubicyną. *Onkol. Prakt. Klin.* 2010; (supl. A): A43–A46.
3. Rudnicka H., Nawińska A., Gruszfeld A., Pierkowski T. Diagnostyka i leczenie nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wyzwaniem dla neurologa i onkologa. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2003; 37: 811–824.
4. De Angelis L.M., Rogers L.R., Foley K.M. Leptomeningeal metastasis. W: Harris J.R., Lippman M.E., Morrow M., Osborne C.K. (red.). *Diseases of the breast*. Second edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000: 867.
5. Jayson G.C., Howell A. Carcinomatous meningitis in solid tumours. *Ann. Oncol.* 1996; 7: 773–786.
6. Johnson K.A., Kramer B.S., Crane J.M. Management of central nervous system metastases in breast cancer. W: Bland K.I., Copeland E.M. (red.). *The breast. Comprehensive management of benign and malignant diseases*. Second edition. WB Saunders Company, Philadelphia 1998: 1389.
7. Chamberlain M.C. Neoplastic meningitis. *The Oncologist* 2008; 13: 967–977.
8. Haluk I., Ilzecka J., Stelmasiak Z. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu szpiczaka mnogiego — opis przypadku. *Neur. Neurochir. Pol.* 1999; 33: 1425–1433.
9. Wasserstrom W.R., Glass J.P., Posner J.B. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis from solid tumours: experience with 90 patients. *Cancer* 1982; 49: 759–772.
10. Chamberlain M.C. Carcinomatous meningitis. *Arch. Neurol.* 1997; 54: 16–17.
11. Kaplan J.G., DeSouza T.G., Farkash A. i wsp. Leptomeningeal metastases: Comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias. *J. Neurooncol.* 1990; 9: 225–229.
12. Schiff D., Wen P. Przerzuty do układu nerwowego. W: Bradley W.G., Daroff R.B., Fenichel G.M., Jankovic J. (red.). *Neurologia w praktyce klinicznej*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006: 1717–1724.
13. Balm M., Hammack J. Leptomeningeal carcinomatosis. Presenting features and prognostic factors. *Arch. Neurol.* 1996; 53: 626–632.
14. van Oostenbrugge R.J., Twijnstra A. Presenting features and value of diagnostic procedures in leptomeningeal metastases. *Neurology* 1999; 53: 382–385.
15. Fisazi K., Asselain B., Vincent-Salomon A. i wsp. Meningeal carcinomatosis in patients with breast carcinoma. Clinical features, prognostic factors, and results of a high-dose intrathecal methotrexate regimen. *Cancer* 1996; 77: 1315–1323.
16. Grossman S.A., Krabak M.J. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat. Rev.* 1999; 25: 103–119.
17. Chamberlain M.C. Radioisotope CSF flow studies in leptomeningeal metastases. *J. Neurooncol.* 1998; 38: 135–140.
18. Wolfgang G., Marcus D., Ulrike S. LC: clinical syndrome in different primaries. *J. Neurooncol.* 1998; 38: 103–110.
19. Kolmel H.W. Cytology of neoplastic meningitis. *J. Neurooncol.* 1998; 38: 121–125.
20. Glantz M.J., Cole B.F., Glantz L.K. i wsp. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer* 1998; 82: 733–739.
21. Cheng T.M., O'Neill B.P., Scheithauer B.W. i wsp. Chronic meningitis: the role of meningeal or cortical biopsy. *Neurosurgery* 1994; 34: 590–595.
22. Freilich R.J., Krol G., DeAngelis L.M. Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann. Neurol.* 1995; 38: 51–57.
23. De Angelis L.M., Rosenfeld S.S. Guzy przerzutowe. W: Rowland L.P., Pedley T.A. (red.). *Neurologia Merritta*. III edition. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2012: 500–503.
24. Glantz M.J., Hall W.A., Cole B.F. i wsp. Diagnosis, management and survival of patients with leptomeningeal cancer based on cerebrospinal fluid-flow status. *Cancer* 1995; 75: 2919–2931.

25. Glantz M.J., Jaeckle K.A., Chamberlain M.C. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (depocyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 1999; 5: 3394–3402.
26. Chamberlain M.C., Kormanik P.A., Barba D. Complications associated with intraventricular chemotherapy in patients with leptomeningeal metastases. *J. Neurosurg.* 1997; 87: 694–699.
27. Boogerd W., Hart A.A., van der Sande J.J., Engelsman E. Meningeal carcinomatosis in breast cancer. Prognostic factors and influence of treatment. *Cancer* 1991; 67: 1685–1695.
28. Chamberlain M.C., Kormanik P.R. Carcinomatous meningitis secondary to breast cancer: predictors of response to combined-modality therapy. *J. Neurooncol.* 1997; 35: 55–64.