

# Przerzuty do opony miękkiej i pajęczynówki mózgu i rdzenia kręgowego

*Marc C. Chamberlain*

Current Opinion in Oncology 2010, 22: 627-635.

## **Dr Chamberlain,**

Department of Neurology,  
Fred Hutchinson Cancer  
Research Center,  
University of Washington,  
Neuro-Oncology Program,  
Seattle, Washington,  
Stany Zjednoczone.

## **Adres do korespondencji:**

Marc C. Chamberlain, MD,  
Department of Neurology,  
Fred Hutchinson Cancer  
Research Center,  
University of Washington,  
Neuro-Oncology Program,  
825 Eastlake Ave E,  
Mail stop: G-6800, Seattle,  
WA 98109, USA;  
e-mail:  
chambemc@u.washington.edu

## CEL PRACY

Przerzuty do opony miękkiej i pajęczynówki mózgu i rdzenia kręgowego (leptomeningeal metastasis, LMM) występują u około 3-5% chorych na nowotwór złośliwy. Przedstawiono przegląd współczesnego piśmiennictwa poświęconego rozpoznawaniu takich przerzutów i leczeniu z ich powodu.

## OSTATNIE ODKRYCIA

Ustalenie rozpoznania LMM wymaga przede wszystkim uświadomienia sobie możliwości wystąpienia takiego powikłania u chorego, u którego w przebiegu nowotworu złośliwego pojawiają się objawy ze strony układu nerwowego, a także podjęcia odpowiedniej diagnostyki. Polega ona na wykonaniu rezonansu magnetycznego (MR) mózgu i rdzenia kręgowego z podaniem środka cieniującego oraz badaniu przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego (cerebrospinal fluid, CSF) z zastosowaniem radioznacznika u chorych, u których planuje się podjęcie leczenia przeciwnowotworowego. Postępowanie polega zwykle na napromienianiu wiązkami zewnętrznymi ognisk przerzutów osiagających znaczne rozmiary lub powodujących występowanie objawów, a także zastosowaniu chemioterapii systemowo lub do CSF. Systemowa chemioterapia dużymi dawkami leków bywa korzystna u chorych z LMM i pozwala uniknąć chemioterapii podawanej do CSF. Do CSF podaje się zwykle jeden z trzech chemioterapeutyków, tj. metotreksat, arabinozyd cytozyny lub tiotepę, w różnych schematach, dokomorowo lub do kanału kręgowego w odcinku lędźwiowym. W dokanałowym leczeniu chorych z LMM coraz częściej wykorzystuje się przeciwciała monoklonalne o ukierunkowanym działaniu, takie jak rytuksymab i trastuzumab.

## PODSUMOWANIE

Chociaż leczenie chorych z LMM jest paliatywne, a mediana czasu przeżycia wynosi 2-3 miesiące (15% chorych przeżywa rok), podjęcie tego leczenia może ułatwić ustabilizowanie choroby i uchronić przed dalszym nasilaniem się objawów neurologicznych.

## SŁOWA KLUCZOWE

przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, chemioterapia podawana do CSF, przestrzeń podpajęczynówkowa, przerzuty do opony miękkiej i pajęczynówki mózgu i rdzenia kręgowego

## WPROWADZENIE

Przerzuty do opony miękkiej i pajęczynówki mózgu i rdzenia kręgowego (LMM) powstają w wyniku wszczepiania się komórek nowotworowych do opony miękkiej i pajęczynówki oraz ich przenikania do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) w przestrzeni podpajęczynówkowej. Są trzecim wśród najczęstszych powikłań powodowanych przez przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), a częstość ich występowania zwiększa się w miarę wydłużania się czasu przeżycia chorych na nowotwory.<sup>1,2,3,6-7,8,9,10,11,12,13,14-17</sup> LMM są przyczyną znacznej chorobowości, a mediana czasu przeżycia chorych jest krótka mimo leczenia. Jednak w wybranej grupie chorych leczenie znacząco łagodzi dolegliwości.

## EPIDEMIOLOGIA

LMM stwierdza się u 1-5% chorych na nowotwory lite (rakowe zapalenie opon mózgu i rdzenia), 5-15% chorych na białaczkę (białaczkowe zapalenie opon mózgu i rdzenia) lub chłoniaka (chłoniakowe zapalenie opon mózgu i rdzenia) oraz u 1-2% chorych na pierwotne nowotwory mózgu.<sup>1,2,3,6-7,8,9,10,11,12,13,14-17</sup> Występowanie takich przerzutów powoduje nasilone objawy. Badania przeprowadzone pośmiertnie ujawniły cechy zajęcia opony miękkiej i pajęczynówki u 19% zmarłych z powodu nowotworu złośliwego ze współistnieniem objawów neurologicznych.<sup>18</sup> Najczęstszą przyczyną takich przerzutów są raki gruczołowe, wywodzące się głównie z piersi lub płuca, a także czerniaki.<sup>1,2,3,6-7,8,9,10,11,12,13,14-17,19-21</sup>

LMM najczęściej występują w przebiegu uogólnionej i postępującej choroby nowotworowej (>70%), ale mogą się też ujawniać po okresie remisji (20%), a nawet być pierwszym, niekiedy jedynym objawem nowotworu (5-10%).<sup>1,2,3,6-7,8,9,10,11,12,13,14-28</sup>

## PATOGENEZA

Komórki nowotworowe docierają do opon kilkoma drogami: z krwią, zarówno przez splot żylny kręgowy (Batsona), jak i z prądem krwi tętniczej, a także w wyniku bezpośredniego naciekania przez ciągłość oraz układowego przemieszczania się w przestrzeniach okołonowej lub okołonaczyniowej.<sup>18,29-31</sup>

Po przedostaniu się do przestrzeni podpajęczynówkowej komórki nowotworowe rozprzestrzeniają się wraz z CSF, co sprawia, że w oponach powstaje wiele ognisk przerzutowych. Nacieki nowotworowe pojawiają się najczęściej w okolicach podstawy mózgu, grzbietowej powierzchni rdzenia kręgowego oraz ogona końskiego.<sup>29-31</sup> Wodogłowie lub zaburzenia przepływu CSF na każdym poziomie układu nerwowego są spowodowane przez nowotworowe zlepne zapalenie opon, które upośledza prawidłowe krążenie płynu.

## OBRAZ KLINICZNY

Obraz kliniczny LMM jest zróżnicowany, a objawy mogą dotyczyć trzech obszarów układu nerwowego: półkul mózgowych, nerwów czaszkowych oraz rdzenia kręgowego i korzeni rdzeniowych. Zakres nieprawidłowości stwierdzanych podczas badania neurologicznego jest zwykle szerszy od zgłaszanego przez chorego.<sup>1,2,3,6-7,8,9,10,11,12,13,14-17</sup>

Rozpoznanie LMM wymaga pamiętania o ich występowaniu i podejrzenia takiej możliwości. Nasuwa je często wieloogniskowe uszkodzenie układu nerwowego u chorego na nowotwór. Niekiedy jednak obserwuje się izolowane zaburzenia neurologiczne, takie jak zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego, wodogłowie, zespół ogona końskiego lub neuropatia nerwów czaszkowych.

W chwili ustalania rozpoznania LMM trzeba też różnicować z przewlekłym zapaleniem opon wywołanym zakażeniem gruźliczym, grzybiczym lub sarkoidozą, a także występującym w przebiegu encefalopatii metabolicznych lub toksycznych.<sup>32</sup>

## ROZPOZNAWANIE

Badaniem laboratoryjnym najprzydatniejszym w rozpoznawaniu LMM jest ocena CSF.<sup>18,22,33</sup> Zmiany płynu mogą jednak jedynie sugerować występowanie takich przerzutów. Wykrycie komórek nowotworu złośliwego w CSF pozwala wprawdzie na ustalenie rozpoznania, ale podobnie jak większość analiz cytologicznych, na ogół nie wskazuje na rodzaj nowotworu.<sup>18,22,33</sup>

Wśród chorych z komórkami nowotworowymi w CSF aż u 45% nie są one wykrywane podczas badania wstępnego.<sup>18,22,24</sup> Ocena CSF po ponownym nakłuciu lędźwiowym zwiększa częstość rozpoznawania przerzutów do 80%, ale korzyści wynikające z dalszego powtarzania tego zabiegu są już niewielkie.<sup>18,22,24</sup> Kaplan i wsp.<sup>24</sup> stwierdzili częstą rozbieżność między liczbą komórek w CSF a występowaniem komórek złośliwych. Murray i wsp.<sup>34</sup> wykazali zmienność między zawartością białka, glukozy i komórek nowotworowych na różnych poziomach układu nerwowego, nawet wówczas, gdy przepływ CSF jest swobodny.<sup>34,35</sup>

W grupie chorych z LMM z dodatnim wynikiem badania cytologicznego CSF w chwili ustalenia rozpoznania i brakiem cech upośledzenia przepływu CSF wyniki badań cytologicznych płynu pobranego z komór mózgu i płynu pobranego jednocześnie z okolicy lędźwiowej kręgosłupa były odmienne u 30% badanych.<sup>36</sup> W prospektywnym badaniu stwierdzono, że z uzyskiwaniem fałszywie ujemnego wyniku badania CSF korelują: ocena płynu pobranego z okolicy odległej od miejsca występowania zaburzeń wywołujących objawy lub zmian radiologicznych, a także pobranie zbyt małej objętości CSF (<10,5 ml), długotrwałe przygotowywanie go do analizy

oraz badanie pojedynczej próbki.<sup>37</sup> Nawet po uwzględnieniu tych czynników wynik analizy cytologicznej CSF pozostaje ujemny u około 25% chorych z LMM. Glass i wsp.<sup>18</sup> przeprowadzali badania pośmiertne w celu oceny przydatności analizy cytologicznej CSF wykonanej za życia chorych. Stwierdzili, że wynik jej był ujemny u 40% z klinicznym podejrzeniem LMM, których obecność potwierdzono w badaniu pośmiertnym.

Niewielka czułość badania cytologicznego CSF utrudnia nie tylko rozpoznawanie LMM, lecz również ocenę odpowiedzi na leczenie.<sup>5</sup> W poszukiwaniu wiarygodnego markera biologicznego choroby w analizie CSF wykorzystywano markery biochemiczne, badania immunohistochemiczne oraz techniki biologii molekularnej. Oceniono wiele markerów biochemicznych, ogólnie jednak ich przydatność jest ograniczona z uwagi na małą czułość i swoistość. Wykrycie pewnych szczególnych markerów nowotworowych, takich jak alfa-fetoproteina i ludzka beta-gonadotropina kosmówkowa, typowych dla nowotworów jądra oraz pierwotnych pozagonadalnych nowotworów OUN, może być dość swoiste dla LMM, jeśli ich stężenia w CSF są zwiększone, podczas gdy w surowicy są małe.<sup>30</sup> Nieswoiste markery nowotworowe, takie jak czynnik wzrostu śródbłonna naczyń, mogą silnie pośrednio przemawiać za występowaniem LMM, żaden z nich nie jest jednak wystarczająco czuły, by wspomóc rozpoznanie cytologiczne.<sup>5,38-40</sup> Ostatnio zasugerowano, że przydatnym markerem pierwotnego chłoniaka OUN mogą być stężenia antytrombiny III w CSF, nie oceniano jednak ich roli w rozpoznawaniu chłoniakowego zapalenia opon.<sup>41</sup> Oznaczanie wymienionych markerów biochemicznych może być cennym uzupełniającym testem diagnostycznym, a oznaczanie ich seryjnie ułatwi ocenę odpowiedzi na leczenie. Rzadko zdarza się, że ich wyniki potwierdzają rozpoznanie LMM u chorych z klinicznym podejrzeniem występowania takich przerzutów i ujemnym wynikiem badania cytologicznego CSF.<sup>14,39,40,41</sup>

Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych w badaniach immunohistochemicznych służących wykrywaniu LMM nie zwiększa znacząco czułości wyłącznego badania cytologicznego. Natomiast u chorych na białaczkę lub chłoniaka przeciwciała przeciw charakterystycznym antygenom powierzchniowym bywają wykorzystywane w celu odróżnienia limfocytów odczynowych od nowotworowych w CSF.<sup>42</sup>

W rozpoznawaniu nowotworów układu krwiotwórczego szczególnie przydatna jest cytometria przepływowa CSF. Wyniki przeprowadzonych ostatnio badań sugerują nawet jej przewagę nad cytologią CSF w wykrywaniu LMM.<sup>43,44,45</sup> Cytometria DNA poszczególnych komórek, pozwalająca na pomiar zawartości chromosomalnej w komórkach, a także fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (fluorescence *in-situ* hybridization, FISH), wykrywająca strukturalne nieprawidłowości genetyczne, będące wyrazem przemiany złośliwej, dostarczają dodatkowych informacji diagnostycznych, ale ich czułość jest nadal niewielka.<sup>46,47</sup> Gdy wynik badania cytologicznego

CSF nie jest jednoznaczny, w ustaleniu właściwego rozpoznania pomaga reakcja łańcuchowa polimerazy (polymerase chain reaction, PCR), pod warunkiem jednak, że są znane zmiany genetyczne świadczące o nowotworzeniu, by można było je powielić za pomocą tej techniki. Tymczasem takie zmiany na ogół pozostają nieznanymi, zwłaszcza u chorych na nowotwory lite.<sup>48</sup>

Jeśli nie występują objawy uogólnionej choroby nowotworowej, a wynik badania CSF jest niejednoznaczny, w ustaleniu rozpoznania pomaga niekiedy pobranie wyćinka opony, zwłaszcza z okolicy ulegającej wzmocnieniu kontrastowemu podczas MR.<sup>49</sup>

### Badania neuroradiologiczne

Metodą z wyboru w ocenie chorych z podejrzeniem LMM jest rezonans magnetyczny z podaniem gadolinu jako środka cieniującego (magnetic resonance imaging with gadolinium enhancement, MR-Gd).<sup>50-55</sup> Ponieważ takie przerzuty mogą powstać wzdłuż całej osi nerwowej, konieczne jest badanie całego OUN. U chorych na nowotwór wartość diagnostyczną mają takie zmiany, jak wzmocnienie kontrastowe nerwów czaszkowych oraz ulegające wzmocnieniu guzki w przestrzeni podpajęczynówkowej. Niemniej jednak wyniki MR-Gd są fałszywie ujemne u ponad 30% chorych, dlatego prawidłowy obraz nie wyklucza obecności LMM. Z kolei u chorych z typowym obrazem klinicznym same zmiany obserwowane w MR-Gd wystarczają, by ustalić takie rozpoznanie.<sup>33,50,54,55</sup>

Każde podrażnienie opon (przez krew w przestrzeni podpajęczynówkowej, zakażenie) powoduje wzmocnienie kontrastowe ich obrazu podczas MR-Gd. Samo nakłucie lędźwiowe wywołuje niekiedy reakcję zapalną przyczyniającą się do wzmocnienia kontrastowego opon twardej i pajęczej, dlatego badania obrazowe powinny je poprzedzać.<sup>56</sup>

Badania z zastosowaniem radioznaczników, takich jak kwas dietylenotriaminopentaoctowy znakowany indym 111 lub makroagregaty albumin znakowane technetem 99, są techniką z wyboru w ocenie dynamiki przepływu CSF.<sup>57-63</sup> Zaburzenia przepływu CSF wykazano u 30-70% chorych z LMM. Przeszkody powstają zwykle w okolicy podstawy czaszki, kanałe kręgowym i nad półkulami mózgu.<sup>57-63</sup> W trzech badaniach klinicznych stwierdzono, że przeżycie chorych z utrudnieniem przepływu CSF widocznym podczas wentrykulografii z użyciem radioznacznika było krótsze w porównaniu z obserwowanym wśród chorych z przepływem prawidłowym.<sup>58-60</sup> Miejscowe napromienianie okolic z zaburzonym przepływem CSF przywraca przepływ u 30% chorych z przerzutami w obrębie rdzenia kręgowego i 50% chorych z przerzutami wewnątrzczaszkowymi.<sup>63</sup> Podanie chemioterapii dokanałowej po takim postępowaniu wydłuża przeżycie, zmniejsza odsetki powikłań leczenia i odsetki zgonów z powodu progresji LMM w porównaniu ze stwierdzanymi wśród chorych ze stałym zahamowaniem przepływu CSF.<sup>58-63</sup>

## ROKOWANIE

Mediana czasu przeżycia chorych z LMM wynosi 4-6 tygodni, a przyczyną śmierci są na ogół postępujące zaburzenia czynności układu nerwowego.<sup>1,2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14-17</sup> Leczenie ma na celu poprawienie lub ustabilizowanie stanu neurologicznego, zachowanie jakości życia i wydłużenie czasu przeżycia. Utrwalone ubytki neurologiczne rzadko zmniejszają się pod wpływem leczenia, ale u niektórych chorych udaje się zahamować progresję uszkodzeń neurologicznych i wydłużyć medianę czasu przeżycia do 4-8 miesięcy.<sup>1,2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14-17</sup> Podjęcie decyzji o tym, u którego z chorych należałoby rozpocząć leczenie, jest trudne. W wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN) dotyczących postępowania w zaburzeniach OUN usiłowano odróżnić

chorych, których leczenie jest uzasadnione od chorych, u których właściwsze byłoby zastosowanie działań wspomagających.<sup>1,2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14-17,60,64,65,66,67,68,69</sup>

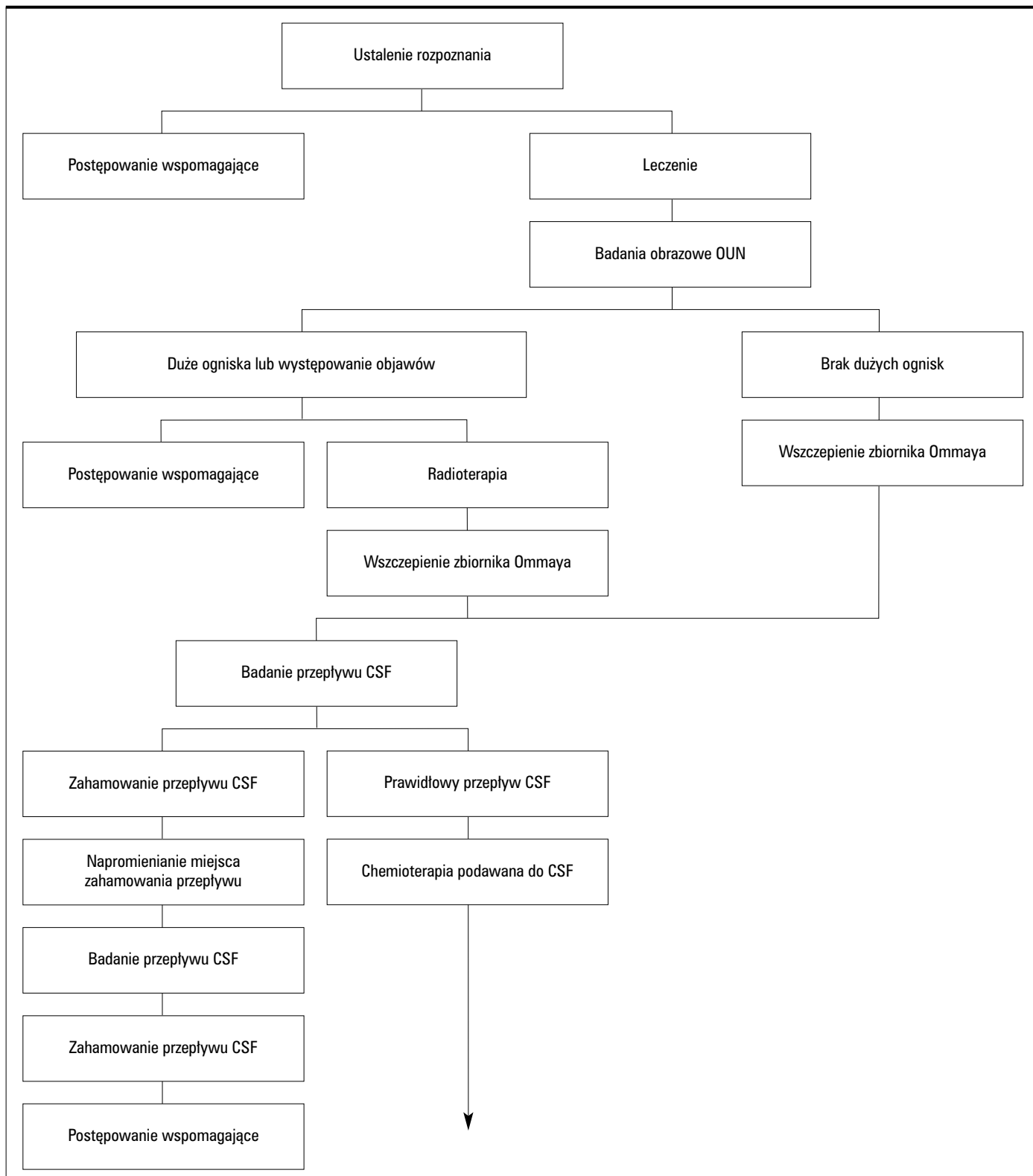
Podgrupy ryzyka chorych (modyfikacja National Comprehensive Cancer Network [NCCN] dla OUN):<sup>60,64,65,66,67,68,69</sup>

1. Grupa dużego ryzyka
  - (a) Niska punktacja w skali Karnofsky'ego
  - (b) Liczne, poważne lub duże ubytki neurologiczne
  - (c) Rozsiana choroba układowa i ograniczone możliwości leczenia
  - (d) Rozległe zajęcie OUN
  - (e) Encefalopatia wywołana przerzutami do układu nerwowego
  - (f) Zahamowanie przepływu CSF

TABELA 1

Chemioterapia regionalna u chorych z LMM						
Leki	Schematy indukujące		Schematy konsolidujące		Schematy podtrzymujące	
	Szybkie wstrzyknięcie dożylnie	Dawka i czas podania	Szybkie wstrzyknięcie dożylnie	Dawka i czas podania	Szybkie wstrzyknięcie dożylnie	Dawka i czas podania
Metotreksat <sup>70-76,77</sup>	10-15 mg 2 razy w tygodniu (łącznie 4 tygodnie)	2 mg/24 h przez 5 dni co drugi tydzień (łącznie 8 tygodni)	10-15 mg raz w tygodniu (łącznie 4 tygodnie)	2 mg/24 h przez 5 dni co drugi tydzień (łącznie 4 tygodnie)	10-15 mg raz w miesiącu	2 mg/24 h przez 5 dni co miesiąc
Cytarabina <sup>71,72,78</sup>	25-100 mg, 2 razy w tygodniu (łącznie 4 tygodnie)	25 mg/24 h przez 3 dni w tygodniu (łącznie 4 tygodnie)	25-100 mg raz w tygodniu (łącznie 4 tygodnie)	25 mg/24 h przez 3 dni co drugi tydzień (łącznie 4 tygodnie)	25-100 mg raz w miesiącu	25 mg/24 h przez 3 dni co miesiąc
Cytarabina liposomalna <sup>73,74,76,77,79-81,82</sup>	50 mg co 2 tygodnie (łącznie 8 tygodni)		50 mg co 4 tygodnie (łącznie 24 tygodnie)			
Tiotepa <sup>73</sup>	10 mg 2 razy w tygodniu (łącznie 4 tygodnie)	10 mg/24 h przez 3 dni w tygodniu (łącznie 4 tygodnie)	10 mg raz w tygodniu (łącznie 4 tygodnie)	10 mg/24 h przez 3 dni co drugi tydzień (łącznie 4 tygodnie)	10 mg raz w miesiącu	10 mg/24 h przez 3 dni raz w miesiącu
Interferon $\alpha$ <sup>83</sup>	1x10 <sup>6</sup> j. 2 razy w tygodniu (łącznie 4 tygodnie)		1x10 <sup>6</sup> j. 3 razy w tygodniu co 2 tygodnie (łącznie 4 tygodnie)		1x10 <sup>6</sup> j. 3 razy w tygodniu przez tydzień co miesiąc	
Etopozyd <sup>84</sup>		0,5 mg/24 h przez 5 dni co drugi tydzień (łącznie 8 tygodni)		0,5 mg/24 h przez 5 dni co drugi tydzień (łącznie 4 tygodnie)		0,5 mg/24 h przez 5 dni raz w miesiącu
Topotekan <sup>85</sup>	0,4 mg 2 razy w tygodniu (łącznie 4 tygodnie)		0,4 mg 2 razy w tygodniu co drugi tydzień (łącznie 4 tygodnie)		0,4 mg 2 razy w tygodniu raz w miesiącu	
Rytuksymab <sup>82,86</sup>	25 mg 2 razy w tygodniu (łącznie 4 tygodnie)		25 mg 2 razy w tygodniu co drugi tydzień (łącznie 4 tygodnie)		25 mg 2 razy w tygodniu co miesiąc	
Trastuzumab <sup>87-89</sup>	20-100 mg raz w tygodniu (łącznie 4 tygodnie)		20-60 mg raz na dwa tygodnie (łącznie 4 tygodnie)		20-60 mg raz na 4 tygodnie	

RYCINA



Algorytm leczenia chorych z LMM.

## 2. Grupa małego ryzyka

- (a) Wysoka punktacja w skali Karnofsky'ego
- (b) Brak większych ubytków neurologicznych
- (c) Choroba układowa o niewielkim nasileniu
- (d) Możliwości leczenia choroby układowej
- (e) Przepływ CSF bez utrudnień

Podobnie jak nadtwardówkowy ucisk rdzenia kręgowego, LMM należy rozpoznać jak najszybciej, by zapobiec progresji zmian i wystąpieniu ubytków neurologicznych upośledzających sprawność chorego.

---

## LECZENIE

Leczenie chorych z LMM sprawia problem, nie opracowano bowiem standardowych metod postępowania, trudno ocenić odpowiedź na podjęte działania z uwagi na suboptymalną czułość metod diagnostycznych, a większość takich chorych umiera z powodu uogólnienia nowotworu, dlatego badania poświęcone przerzutom do opon są zwykle niewielkie, nierandomizowane i retrospektywne (tab. 1).<sup>70-76,77•,78-81,82•,83-89</sup> Na rycinie przedstawiono algorytm leczenia tej grupy chorych.

### Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne chorych z LMM polega na wprowadzeniu cewnika wewnątrzkomorowego i zbiornika podczepcowego, wytworzeniu połączenia komorowo-otrzewnowego u chorych z wodogłowiem wywołującym objawy oraz wycięciu dużych ognisk przerzutowych w mózgu powodujących występowanie objawów.<sup>70,90-92</sup> Kontrowersje budzi to, czy usunięcie przerzutu z mózdzku zwiększa ryzyko rozsiewu nowotworu w obrębie OUN i późniejszego powstania LMM.<sup>70,92</sup>

Leki można podać do przestrzeni podpajecznówkowej drogą nakłucia lędźwiowego lub przez zbiornik z cewnikiem dokomorowym. Drugą z tych metod wykorzystuje się chętniej, ponieważ jest prostsza i pozwala na bardziej równomierny rozkład leku w CSF.<sup>93</sup> Natomiast po około 10% nakłuć lędźwiowych lek jest uwalniany do przestrzeni nadoponowej, nawet jeśli po nakłuciu następuje wypływ CSF.<sup>5•,7</sup> Wyniki przeprowadzonej niedawno analizy retrospektywnej sugerują, że po podawaniu leku o krótkim okresie półtrwania, np. metotreksatu, drogą nakłucia lędźwiowego przeżycie chorych jest krótsze niż po stosowaniu go dokomorowo.<sup>94••</sup>

LMM mogą się stać przyczyną wodogłowia komunikującego i wystąpienia objawów podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Należy wówczas podjąć próbę ogniskowego napromieniania w celu usunięcia zmian upośledzających przepływ CSF i uniknięcia wytwarzania połączenia komorowo-otrzewnowego. Jeśli mimo to wodogłowie się utrzymuje, trzeba wytworzyć takie połączenie, by zmniejszyć ciśnienie wewnątrzczaszkowe, co często powoduje złagodzenie objawów klinicznych.<sup>62-65,66•,67•,68-70,90-93,94••,95</sup>

## Radioterapia

Celem zastosowania radioterapii u chorych z LMM jest złagodzenie objawów, zmniejszenie masy nowotworu oraz usprawnienie przepływu CSF. Niektórym chorym z nasilonymi objawami, ale bez cech radiologicznych rozległego procesu nowotworowego, takie postępowanie przynosi poprawę.<sup>1•,2,3•-6•,7,8,9•,10•,11,12,13••,14-17</sup>

Zastosowanie radioterapii jest wskazane również z uwagi na ograniczenia chemioterapii dokanałowej, bowiem leki podane tą drogą przenikają do guza zaledwie na głębokość 2-3 mm.<sup>1•,2,3•-6•,7,8,9•,10•,11,12,13••,14-17</sup> Ponadto napromienianie koryguje zaburzenia przepływu CSF i poprawia wynik leczenia.<sup>58-60</sup> U chorych z przerzutami oponowymi nowotworów litych rzadko wykazuje się napromienianie całej osi nerwowej z uwagi na silne układowe działania niepożądane takiego postępowania, które nie prowadzi do wyleczenia oraz brak dowodów na jego wpływ na poprawę przeżycia w porównaniu z wpływem wyłącznej chemioterapii.

## Chemioterapia

Chemioterapia układowa lub podawana do CSF oraz napromienianie czaszki i kręgosłupa są jedynymi metodami leczenia z powodu przerzutów rozsianych wzdłuż całej osi nerwowej. Zasadniczą metodą leczenia chorych z LMM jest chemioterapia podawana do CSF, choć nie wiadomo dotąd, czy wydłuża ona czas przeżycia.<sup>1•,2,3•-6•,7,8,9•,10•,11,12,13••,14-17,70,91-93,94••,95,96</sup> Na ogół wykorzystuje się trzy leki: metotreksat, cytarabinę (w tym cytarabinę liposomalną) oraz tiotepę (tab. 1).<sup>70-76,77•,78-81,82•,97</sup> Przeprowadzono dotąd sześć randomizowanych badań z udziałem chorych z LMM i nie stwierdzono różnic w odpowiedzi między chorymi leczonymi wyłącznie metotreksatem a chorymi leczonymi tiotepą, a także między chorymi otrzymującymi skojarzenie metotreksatu, tiotepy i cytarabiny lub skojarzenie metotreksatu z cytarabiną a chorymi otrzymującymi wyłącznie metotreksat (tab. 2).<sup>72-74,78</sup>

Wśród powikłań chemioterapii podawanej do CSF są powikłania związane ze zbiornikiem dokomorowym oraz powikłania związane ze stosowanymi lekami. Najczęstszymi powikłaniami związanymi ze zbiornikiem dokomorowym są jego niewłaściwe umiejscowienie (opisywane u 3-12%), niedrożność lub zakażenie (u 2-13%).<sup>77•,78-81,82•,83-89,97,98</sup> Chemiczne i aseptyczne zapalenie opon mózgowych występuje u 50% chorych po podaniu leków dokomorowo, choć większość z nich można leczyć z tego powodu ambulatoryjnie za pomocą podawanych doustnie leków przeciwgorączkowych, przeciwwymiotnych i kortykosteroidów.<sup>74,78</sup> Rzadko obserwuje się działania niepożądane ze strony układu nerwowego, ujawniające się w formie leukoencefalopatii lub mielopatii. Natomiast u chorych z LMM, którym skojarzenie radioterapii z chemioterapią wydłużyło przeżycie, badania obrazowe układu nerwowego

TABELA 2

Randomizowane badania kliniczne			
Badanie	Projekt badania	Odpowiedź	Toksyczność
Shapiro i wsp. <sup>76</sup>	Guzy lite ( <i>n</i> =103): DepoCyt vs MTX; chłoniaki ( <i>n</i> =25): DepoCyt vs Ara-C	DepoCyt vs MTX/Ara-C: PFS <sup>a</sup> 35 vs 43 d; DepoCyt vs MTX: PFS 35 vs 37,5; DepoCyt vs Ara-C: CR <sup>a</sup> 33,3 vs 16,7%, PFS 34 vs 50 d	DepoCyt vs MTX/Ara-C: AE w wyniku leczenia 48 vs 60%; poważne AE 86 vs 77%
Boogerd i wsp. <sup>97</sup>	<i>n</i> =35, rak piersi, IT vs brak IT <sup>b</sup>	IT vs brak IT: poprawa lub stabilizacja 59 vs 67%; TTP: 23 vs 24 tygodnie; mediana czasu przeżycia: 18,3 vs 30,3 tygodnia	IT vs brak IT: powikłania neurologiczne 47 vs 6%
Glantz i wsp. <sup>78</sup>	<i>n</i> =28, chłoniak, DepoCyt vs Ara-C	DepoCyt vs Ara-C: TTP <sup>a</sup> 78,5 vs 42 d; OS <sup>a</sup> 99,5 vs 63 d; RR <sup>a</sup> 71 vs 15%	DepoCyt vs Ara-C: ból głowy 27 vs 2%, nudności 9 vs 2%, gorączka 8 vs 4%, ból 5 vs 4%, splątanie 7 vs 0%, senność 8 vs 4%
Glantz i wsp. <sup>74</sup>	<i>n</i> =61, guzy lite, DepoCyt vs MTX	DepoCyt vs MTX: RR <sup>a</sup> 26 vs 20%, OS <sup>a</sup> 105 vs 78 d, TTP 58 vs 30 d	DepoCyt vs MTX: zaburzenia czuciowe/ruchowe 4 vs 10%, zaburzenia psychiczne 5 vs 2%, ból głowy 4 vs 2%
Grossman i wsp. <sup>73</sup>	<i>n</i> =59, guzy lite i chłoniaki (u 90%), IT MTX vs tiotepa	IT MTX vs tiotepa: poprawa neurologiczna, mediana czasu przeżycia 15,9 vs 14,1 tygodnia	IT MTX vs tiotepa: poważne działania niepożądane podobne w obu grupach, zapalenie błon śluzowych i powikłania neurologiczne częstsze w grupie MTX
Hitchins i wsp. <sup>72</sup>	<i>n</i> =44, guzy lite i chłoniaki, IT MTX vs MTX+Ara-C	IT MTX vs MTX+Ara-C: RR <sup>a</sup> 61 vs 45%, mediana czasu przeżycia <sup>a</sup> 12 vs 7 tygodni	IT MTX vs MTX+Ara-C: N/V 36 vs 50%, posocznica, neutropenia 9 vs 15%, zapalenie błon śluzowych 14 vs 10%, pancytopenia 9 vs 10%. AE związane ze zbiornikiem: niedrożność zbiornika Ommaya 17 vs 0%, krwotok wewnątrzczaszkowy 11 vs 0%

AE – działania niepożądane, CR – odpowiedź całkowita, MTX – metotrexat, N/V – nudności/wymioty, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie bez progresji nowotworu, RR – odsetek odpowiedzi, TTP – czas do wystąpienia progresji.

<sup>a</sup>Brak znamienych różnic między grupami.

<sup>b</sup>Odpowiednia układowa chemioterapia i/lub radioterapia zastosowana w obu grupach.

często ujawniają późne cechy leukoencefalopatii, która niekiedy wywołuje objawy.<sup>97,98</sup>

Celowość podawania chemioterapeutyków do CSF opiera się na założeniu, że większość z nich po zastosowaniu układowym słabo przenika do CSF i nie osiąga w nim stężeń terapeutycznych. Wyjątkami są metotrexat, cytarabina i tiotepa podawane w dużych dawkach, które osiągają stężenia cytotoksyczne w CSF.<sup>1•,2,3•-6•, 7,8,9•,10•,11,12,13••,14-17,99</sup> Możliwość ich systemowego stosowania ograniczają jednak uogólniona toksyczność oraz trudność kojarzenia tego schematu z innymi programami chemioterapii układowej. Poprawa wyników leczenia dzięki chemioterapii podawanej do CSF budzi kontrowersje, ponieważ wiadomo, że leki stosowane układowo mogą docierać do ognisk przerzutów w przestrzeni podpajęczynówkowej przez ich własną sieć naczyń.<sup>75,96,99</sup>

Przeprowadzono też badania oceniające nowe leki, m.in. mafosfamid, diazkywon, topotekan, gemcytabinę, busulfan, etopozyd, interferon  $\alpha$  i temozolomid, żaden z nich jednak nie przyczynił się do poprawienia odsetka odpowiedzi ani wydłużenia czasu przeżycia.<sup>83,84,100-102</sup>

Zachęcające wyniki przyniosły nieco późniejsze badania z użyciem przeciwciał monoklonalnych o ukierunkowanym działaniu, takich jak rytuksymab i trastuzumab, zastosowanych u chorych z LMM chłoniaka lub raka piersi z ekspresją Her2-neu (tab. 1).<sup>77•86-89</sup>

#### Postępowanie paliatywne

Opieki paliatywnej wymagają wszyscy chorzy niezależnie od tego, czy otrzymują leczenie z powodu LMM. Postępowanie to polega na stosowaniu leków przeciwdrgawkowych w celu opanowania napadów drgawek (obserwowanych u 10-15% chorych z takimi przerzutami), odpowiednich leków przeciwbólowych, w tym opioidów, gdy to konieczne, a także leków przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych w razie potrzeby. Kortykosteroidy znajdują mniejsze zastosowanie u chorych z objawami wywołanymi przez LMM, są jednak przydatne w zmniejszaniu obrzęku pochodzenia naczyniowego, powstającego wokół ognisk nowotworu w tkankach lub przestrzeni zewnątrzoponowej, a także w łagodzeniu nudności i wymiotów w przebiegu chemicznego



zapalenia mózgu po leczeniu. Chorym z zaburzeniami uwagi i sennością po napromienianiu całego mózgu można podać leki psychostymulujące.

#### PODSUMOWANIE

LMM są poważnym powikłaniem m.in. dlatego, że często nie są wykrywane, a poza tym trudno ustalić rozpoznanie tak zróżnicowanych zaburzeń neurologicznych. Po ustaleniu rozpoznania rokowanie jest niepewne, ponieważ w większości badań poświęconych temu zagadnieniu wszystkie podtypy choroby traktowano podobnie, biorąc pod uwagę stopień zaawansowania zmian w OUN, leczenie oraz uzyskane wyniki.<sup>103,104</sup> Trudno też zdecydować, kto i jak powinien być leczony, brakuje bowiem ustalonych standardów postępowania.<sup>10•,14,68,69</sup>

Rozstrzygnięcie tych zagadnień wymaga przeprowadzenia dalszych badań klinicznych.

#### OŚWIADCZENIE

Autor pragnie poinformować o współpracy administracyjnej Sharon Larsson i Avy Coe. Nie zgłasza żadnych konfliktów interesów związanych z artykułem ani sponsorowania niniejszego artykułu.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, November 2010, 22 (6): 627-635, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

#### PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- 1 Lin NU. Concordance of HER2 in primary tumor and leptomeningeal metastases: now what? *Breast Cancer Res Treat* 2010; Jan 7. [Epub ahead of print]
- 2 Omówiono zagadnienia związane z wydłużeniem czasu przeżycia chorych na raka piersi dzięki zastosowaniu lepszych metod leczenia układowego, a także późne powikłania przerzutów w OUN.
- 3 Orphanos G, Ardavanis A. Leptomeningeal metastases from prostate cancer: an emerging clinical conundrum. *Clin Exp Metastasis* 2010;27:19–23.
- 4 Shapiro WR, Johanson CE, Boogerd W. Treatment modalities for leptomeningeal metastases. *Semin Oncol* 2009;36(4 Suppl 2):S46–54.
- 5 Aktualny przegląd metod leczenia chorych z LMM.
- 6 Soffietti R, Akerley W, Jensen RL, et al. The role of intra-cerebrospinal fluid treatment and prophylaxis in patients with solid tumors. *Semin Oncol* 2009;36(4 Suppl 2):S55–68.
- 7 Aktualny przegląd metod leczenia chorych na nowotworowe zapalenie opon.
- 8 Chamberlain MC, Glantz M, Groves MD, Wilson WH. Diagnostic tools for neoplastic meningitis: detecting disease, identifying patient risk, and determining benefit of treatment. *Semin Oncol* 2009;36(4 Suppl 2):S35–45.
- 9 Przegląd dostępnych metod diagnostycznych stosowanych w celu rozpoznawania LMM i leczenia chorych z ich powodu.
- 10 Siddiqui F, Marr L, Weissman DE. Neoplastic meningitis #135. *J Palliat Med* 2009;12:88–89.
- 11 Aktualny przegląd metod leczenia chorych z LMM.
- 12 Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Oncologist* 2008;13:967–977.
- 13 Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008;8:249–258.
- 14 Souweidane MM, Morgenstern PF, Christos PJ, et al. Intraoperative arachnoid and cerebrospinal fluid sampling in children with posterior fossa brain tumors. *Neurosurgery* 2009;65:72–78; discussion 8.
- 15 Przedstawiono przydatność oceny próbek CSF pobranych podczas operacji w rozpoznawaniu pierwotnych nowotworów mózgu u dzieci oraz ryzyko rozsiewu nowotworu drogą CSF.
- 16 Waki F, Ando M, Takashima A, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in patients with leptomeningeal metastasis from solid tumors. *J Neurooncol* 2009;93:205–212.
- 17 Aktualny przegląd metod leczenia chorych z LMM.
- 18 Jaeckle KA. Neoplastic meningitis from systemic malignancies: diagnosis, prognosis and treatment. *Semin Oncol* 2006;33:312–323.
- 19 Pace A, Fabi A. Chemotherapy in neoplastic meningitis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;60:194–200.
- 20 Groves MD. New strategies in the management of leptomeningeal metastases. *Arch Neurol* 2010;67:305–312.
- 21 Znakomity przegląd współczesnych metod leczenia chorych z LMM uwzględniający nowe techniki.
- 22 Harstad L, Hess KR, Groves MD. Prognostic factors and outcomes in patients with leptomeningeal melanomatosis. *Neuro Oncol* 2008;10:1010–1018.
- 23 Raizer JJ, Hwu WJ, Panageas KS, et al. Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features. *Neuro Oncol* 2008;10:199–207.
- 24 Clatot F, Philippin-Lauridant G, Ouvrier MJ, et al. Clinical improvement and survival in breast cancer leptomeningeal metastasis correlate with the cytologic response to intrathecal chemotherapy. *J Neurooncol* 2009;95:421–426.
- 25 Fischer L, Martus P, Weller M, et al. Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: prospective evaluation of 282 patients. *Neurology* 2008;71:1102–1108.
- 26 Glass JP, Melamed M, Chernik NL, Posner JB. Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): the meaning of a positive CSF cytology. *Neurology* 1979;29:1369–1375.
- 27 Rosen ST, Aisner J, Makuch RW, et al. Carcinomatous leptomeningitis in small cell lung cancer: a clinicopathologic review of the National Cancer Institute experience. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:45–53.
- 28 Amer MH, Al-Sarraf M, Baker LH, Vaitkevicius VK. Malignant melanoma and central nervous system metastases: incidence, diagnosis, treatment and survival. *Cancer* 1978;42:660–668.
- 29 Yap HY, Yap BS, Tashima CK, et al. Meningeal carcinomatosis in breast cancer. *Cancer* 1978;42:283–286.
- 30 Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer* 1982;49:759–772.
- 31 Little JR, Dale AJ, Okazaki H. Meningeal carcinomatosis. Clinical manifestations. *Arch Neurol* 1974;30:138–143.
- 32 Kaplan JG, DeSouza TG, Farkash A, et al. Leptomeningeal metastases: comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias. *J Neurooncol* 1990;9:225–229.
- 33 Siegal T. Leptomeningeal metastases: rationale for systemic chemotherapy or what is the role of intra-CSF-chemotherapy? *J Neurooncol* 1998;38:151–157.
- 34 Blaney SM, Poplack DG. Neoplastic meningitis: diagnosis and treatment considerations. *Med Oncol* 2000;17:151–162.
- 35 van Oostenbrugge RJ, Twijnstra A. Presenting features and value of diagnostic procedures in leptomeningeal metastases. *Neurology* 1999;53:382–385.
- 36 Balm M, Hammack J. Leptomeningeal carcinomatosis. Presenting features and prognostic factors. *Arch Neurol* 1996;53:626–632.
- 37 Gonzalez-Vitale JC, Garcia-Bunuel R. Meningeal carcinomatosis. *Cancer* 1976;37:2906–2911.
- 38 Gleissner B, Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol* 2006;5:443–452.
- 39 Boyle R, Thomas M, Adams JH. Diffuse involvement of the leptomeninges by tumour: a clinical and pathological study of 63 cases. *Postgrad Med J* 1980;56:149–158.
- 40 Ginsberg L, Kidd D. Chronic and recurrent meningitis. *Pract Neurol* 2008;8:348–361.
- 41 Kolmel HW. Cytology of neoplastic meningitis. *J Neurooncol* 1998;38:121–125.
- 42 Murray JJ, Greco FA, Wolff SN, Hainsworth JD. Neoplastic meningitis. Marked variations of cerebrospinal fluid composition in the absence of extradural block. *Am J Med* 1983;75:289–294.
- 43 Rogers LR, Duchesneau PM, Nunez C, et al. Comparison of cisternal and lumbar CSF examination in leptomeningeal metastasis. *Neurology* 1992;42:1239–1241.
- 44 Chamberlain MC, Kormanik PA, Glantz MJ. A comparison between ventricular and lumbar cerebrospinal fluid cytology in adult patients with leptomeningeal metastases. *Neuro Oncol* 2001;3:42–45.

- 37 Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer* 1998;82:733–739.
- 38 Stockhammer G, Poewe W, Burgstaller S, et al. Vascular endothelial growth factor in CSF: a biological marker for carcinomatous meningitis. *Neurology* 2000;54:1670–1676.
- 39 Chamberlain MC. Cytologically negative carcinomatous meningitis: usefulness of CSF biochemical markers. *Neurology* 1998;50:1173–1175.
- 40 Walbert T, Groves MD. Known and emerging biomarkers of leptomeningeal metastasis and its response to treatment. *Future Oncol* 2010;6:287–297.
- 41 Groves MD, Hess KR, Puduvalli VK, et al. Biomarkers of disease: cerebrospinal fluid vascular endothelial growth factor (VEGF) and stromal cell derived factor (SDF)-1 levels in patients with neoplastic meningitis (NM) due to breast cancer, lung cancer and melanoma. *J Neurooncol* 2009;94:229–234.
- Analiza nowych markerów CSF służących wykrywaniu LMM.
- 42 Hovestadt A, Henzen-Logmans SC, Vecht CJ. Immunohistochemical analysis of the cerebrospinal fluid for carcinomatous and lymphomatous leptomeningitis. *Br J Cancer* 1990;62:653–654.
- 43 Quijano S, Lopez A, Manuel Sancho J, et al. Identification of leptomeningeal disease in aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma: improved sensitivity of flow cytometry. *J Clin Oncol* 2009;27:1462–1469.
- Przeprowadzona niedawno analiza potwierdzająca przydatność cytometrii przepływowej CSF i jej zwiększoną czułość w rozpoznawaniu LMM nowotworów układu krwiotwórczego.
- 44 Bromberg JE, Breems DA, Kraan J, et al. CSF flow cytometry greatly improves diagnostic accuracy in CNS hematologic malignancies. *Neurology* 2007;68:1674–1679.
- 45 Hegde U, Filie A, Little RF, et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry *versus* cytology. *Blood* 2005;105:496–502.
- 46 Biesterfeld S, Bernhard B, Bamborschke S, Bocking A. DNA single cell cytometry in lymphocytic pleocytosis of the cerebrospinal fluid. *Acta Neuropathol* 1993;86:428–432.
- 47 van Oostenbrugge RJ, Hopman AH, Arends JW, et al. The value of interphase cytogenetics in cytology for the diagnosis of leptomeningeal metastases. *Neurology* 1998;51:906–908.
- 48 Rhodes CH, Glantz MJ, Glantz L, et al. A comparison of polymerase chain reaction examination of cerebrospinal fluid and conventional cytology in the diagnosis of lymphomatous meningitis. *Cancer* 1996;77:543–548.
- 49 Cheng TM, O'Neill BP, Scheithauer BW, Piepgras DG. Chronic meningitis: the role of meningeal or cortical biopsy. *Neurosurgery* 1994;34:590–595; discussion 6.
- 50 Chamberlain MC, Sandy AD, Press GA. Leptomeningeal metastasis: a comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology* 1990;40(3 Pt 1):435–438.
- 51 Schumacher M, Orszagh M. Imaging techniques in neoplastic meningitis. *J Neurooncol* 1998;38:111–120.
- 52 Sze G, Soletsky S, Bronen R, Krol G. MR imaging of the cranial meninges with emphasis on contrast enhancement and meningeal carcinomatosis. *AJR Am J Roentgenol* 1989;153:1039–1049.
- 53 Schuknecht B, Huber P, Buller B, Nadjmi M. Spinal leptomeningeal neoplastic disease. Evaluation by MR, myelography and CT myelography. *Eur Neurol* 1992;32:11–16.
- 54 Chamberlain MC. Comparative spine imaging in leptomeningeal metastases. *J Neurooncol* 1995;23:233–238.
- 55 Freilich RJ, Krol G, DeAngelis LM. Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann Neurol* 1995;38:51–57.
- 56 Mittl RL Jr, Yousem DM. Frequency of unexplained meningeal enhancement in the brain after lumbar puncture. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:633–638.
- 57 Chamberlain MC. Radioisotope CSF flow studies in leptomeningeal metastases. *J Neurooncol* 1998;38:135–140.
- 58 Glantz MJ, Hall WA, Cole BF, et al. Diagnosis, management, and survival of patients with leptomeningeal cancer based on cerebrospinal fluid-flow status. *Cancer* 1995;75:2919–2931.
- 59 Grossman SA, Trump DL, Chen DC, et al. Cerebrospinal fluid flow abnormalities in patients with neoplastic meningitis. An evaluation using 111indium-DTPA ventriculography. *Am J Med* 1982;73:641–647.
- 60 Chamberlain MC, Kormanik PA. Prognostic significance of 111indium-DTPA CSF flow studies in leptomeningeal metastases. *Neurology* 1996;46:1674–1677.
- 61 Mason WP, Yeh SD, DeAngelis LM. 111Indium-diethylenetriamine pentaacetic acid cerebrospinal fluid flow studies predict distribution of intrathecally administered chemotherapy and outcome in patients with leptomeningeal metastases. *Neurology* 1998;50:438–444.
- 62 Chamberlain MC, Corey-Bloom J. Leptomeningeal metastases: 111indium-DTPA CSF flow studies. *Neurology* 1991;41:1765–1769.
- 63 Chamberlain MC, Kormanik P, Jaecle KA, Glantz M. 111Indium-diethylenetriamine pentaacetic acid CSF flow studies predict distribution of intrathecally administered chemotherapy and outcome in patients with leptomeningeal metastases. *Neurology* 1999;52:216–217.
- 64 Chamberlain MC, Kormanik PA. Prognostic significance of coexistent bulky metastatic central nervous system disease in patients with leptomeningeal metastases. *Arch Neurol* 1997;54:1364–1368.
- 65 Chamberlain MC, Tsao-Wei D, Groshen S. Neoplastic meningitis-related encephalopathy: prognostic significance. *Neurology* 2004;63:2159–2161.
- 66 Chamberlain MC, Johnston SK, Glantz MJ. Neoplastic meningitis-related prognostic significance of the Karnofsky performance status. *Arch Neurol* 2009;66:74–78.
- Określono znaczenie rokownicze stanu sprawności chorych z LMM.
- 67 Chamberlain MC, Johnston SK. Neoplastic meningitis: survival as a function of cerebrospinal fluid cytology. *Cancer* 2009;115:1941–1946.
- Określono znaczenie rokownicze badania cytologicznego CSF u chorych z LMM.
- 68 Brem SS, Bierman PJ, Black P, et al. Central nervous system cancers: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2005;3:644–690.
- 69 Chamberlain MC, Junck L. Defining patients at risk for neoplastic meningitis: what parameters can be used to determine who should be treated? *Expert Rev Neurother* 2004;4(4 Suppl):S3–10.
- 70 Chamberlain MC. Risk of neoplastic meningitis following surgical resection of cerebellar metastases. *J Neurooncol* 2008;89:105–107.
- 71 Giannone L, Greco FA, Hainsworth JD. Combination intraventricular chemotherapy for meningeal neoplasia. *J Clin Oncol* 1986;4:68–73.
- 72 Hitchins RN, Bell DR, Woods RL, Levi JA. A prospective randomized trial of single-agent *versus* combination intraventricular chemotherapy in meningeal carcinomatosis. *J Clin Oncol* 1987;5:1655–1662.
- 73 Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, et al. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1993;11:561–569.
- 74 Glantz MJ, LaFollette S, Jaecle KA, et al. Randomized trial of a slow-release *versus* a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999;17:3110–3116.
- 75 Bokstein F, Lossos A, Siegal T. Leptomeningeal metastases from solid tumors: a comparison of two prospective series treated with and without intracerebrospinal fluid chemotherapy. *Cancer* 1998;82:1756–1763.
- 76 Shapiro WR, Schmid M, Glantz M, Miller JJ. A randomized phase III/IV study to determine benefit and safety and cytarabine liposome injection for treatment of neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 2006;24(June 6 Suppl):1528.
- 77 Chamberlain MC, Johnston SK, Van Horn A, Glantz MJ. Recurrent lymphomatous meningitis treated with intra-CSF rituximab and liposomal ara-C. *J Neurooncol* 2009;91:271–277.
- Określono przydatność podawania rytuksymabu do CSF u chorych z LMM.
- 78 Glantz MJ, Jaecle KA, Chamberlain MC, et al. 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.
- 79 Jaecle KA, Batchelor T, O'Day SJ, et al. An open label trial of sustained-release cytarabine (DepoCyt) for the intrathecal treatment of solid tumor neoplastic meningitis. *J Neurooncol* 2002;57:231–239.
- 80 Hoffmann AL, Buhk JH, Strik H. Neoplastic meningitis from breast cancer: feasibility and activity of long-term intrathecal liposomal Ara-C combined with dose-dense temozolomide. *Anticancer Res* 2009;29:5191–5195.
- 81 Benesch M, Urban C. Liposomal cytarabine for leukemic and lymphomatous meningitis: recent developments. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:301–309.
- 82 Garcia-Marco JA, Panizo C, Garcia ES, et al. Efficacy and safety of liposomal cytarabine in lymphoma patients with central nervous system involvement from lymphoma. *Cancer* 2009;115:1892–1898.
- Aktualne badanie potwierdzające i określające przydatność podawania do CSF liposomalnej formy arabinozydu cytozyny chorym z LMM chłoniaka.
- 83 Chamberlain MC. A phase II trial of intra-cerebrospinal fluid alpha interferon in the treatment of neoplastic meningitis. *Cancer* 2002;94:2675–2680.
- 84 Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S. Phase II trial of intracerebrospinal fluid etoposide in the treatment of neoplastic meningitis. *Cancer* 2006;106:2021–2027.
- 85 Groves MD, Glantz MJ, Chamberlain MC, et al. A multicenter phase II trial of intrathecal topotecan in patients with meningeal malignancies. *Neuro Oncol* 2008;10:208–215.
- 86 Rubenstein JL, Fridlyand J, Abrey L, et al. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:1350–1356.
- 87 Stemmler HJ, Mengele K, Schmitt M, et al. Intrathecal trastuzumab (Herceptin) and methotrexate for meningeal carcinomatosis in HER2-overexpressing metastatic breast cancer: a case report. *Anticancer Drugs* 2008;19:832–836.

- 88 Allison D, Hlantz M. Intra-CSF Trastuzumab in patients with neoplastic meningitis from breast cancer or primary brain tumors. *Neurology* 2009;72(11 Suppl 3):A30.
- 89 Mir O, Ropert S, Alexandre J, et al. High-dose intrathecal trastuzumab for leptomeningeal metastases secondary to HER-2 overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1978–1980.
- 90 Berweiler U, Krone A, Tonn JC. Reservoir systems for intraventricular chemotherapy. *J Neurooncol* 1998;38:141–143.
- 91 Sandberg DI, Bilsky MH, Souweidane MM, et al. Ommaya reservoirs for the treatment of leptomeningeal metastases. *Neurosurgery* 2000;47:49–54; discussion 5.
- 92 Suki D, Abouassi H, Patel AJ, et al. Comparative risk of leptomeningeal disease after resection or stereotactic radiosurgery for solid tumor metastasis to the posterior fossa. *J Neurosurg* 2008;108:248–257.
- 93 Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate: distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections. *N Engl J Med* 1975;293:161–166.
- 94 Glantz MJ, Van Horn A, Fisher R, Chamberlain MC. Route of intracerebrospinal fluid chemotherapy administration and efficacy of therapy in neoplastic meningitis. *Cancer* 2010;116:1947–1952.
- Określono znaczenie rokownicze miejsca podania chemioterapeutyków do CSF u chorych z LMM.
- 95 Omuro AM, Lallana EC, Bilsky MH, DeAngelis LM. Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeningeal metastasis. *Neurology* 2005;64:1625–1627.
- 96 Siegal T, Lossos A, Pfeffer MR. Leptomeningeal metastases: analysis of 31 patients with sustained off-therapy response following combined-modality therapy. *Neurology* 1994;44:1463–1469.
- 97 Boogerd W, van den Bent MJ, Koehler PJ, et al. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomized study. *Eur J Cancer* 2004;40:2726–2733.
- 98 Chamberlain MC, Kormanik PA, Barba D. Complications associated with intraventricular chemotherapy in patients with leptomeningeal metastases. *J Neurosurg* 1997;87:694–699.
- 99 Glantz MJ, Cole BF, Recht L, et al. High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? *J Clin Oncol* 1998;16:1561–1567.
- 100 Bernardi RJ, Bomgaars L, Fox E, et al. Phase I clinical trial of intrathecal gemcitabine in patients with neoplastic meningitis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62:355–361.
- 101 Stapleton S, Blaney S. New agents for intrathecal administration. *Cancer Invest* 2006;24:528–534.
- 102 Sampson JH, Archer GE, Villavicencio AT, et al. Treatment of neoplastic meningitis with intrathecal temozolomide. *Clin Cancer Res* 1999;5:1183–1188.
- 103 Chamberlain MC, Kormanik PR. Carcinomatous meningitis secondary to breast cancer: predictors of response to combined modality therapy. *J Neurooncol* 1997;35:55–64.
- 104 Chamberlain MC, Kormanik P. Carcinoma meningitis secondary to nonsmall cell lung cancer: combined modality therapy. *Arch Neurol* 1998;55:506–512.