Özgün Araştırma / *Original Article*

DOI: 10.4274/haseki.galenos.2020.6190
Med Bull Haseki 2020;58:441-446

Papilödem: Leptomeninjiyal Metastazın Önemli Klinik İşareti Olabilir mi?

Papilledema: Could It Be an Important Clinical Sign of Leptomeningeal Metastasis?

Özge Arıcı Düz, Oktay Olmuşçelik*, Fadime Çadırcı**, Ömer Fatih Ölmez***

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
**İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
***İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nörobilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
****İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Öz

Amaç: Leptomeninjiyal metastaz (LM) tüm kanser tiplerinde izlenebilen nadir ancak kötü prognozlu bir klinik tablodur. Tanı, tedavi ve prognoz hastalığı yönetmekte önemli süreçlerdendir. Bu amaçla LM klinik ve laboratuvar özelliklerinin inceleyerek erken tanı için ipuçları ortaya koyabilmeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya retrospektif olarak 2018-2020 yılları arasında Leptomeninjal tanısı almış 16 hasta dahil edildi. Hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleri ve kranial magnetik rezonans görüntüleme tetkikleri incelendi. Ayrıca hastalar papilödem varlığına göre iki gruba ayrıldı. İstatistiksel analiz uygulandı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 49 (19-73), %37,5'i kadındı. En sık izlenen histolojik tümör tipi adeno karsinom idi. En sık izlenen klinik bulgu multipl kranial nöropati idi. LM tanısına kadar geçen süre ortalama 20 ay (1-112 ay) idi. On altı hastanın 11'inde solid tümör, beşinde hematolojik malignite mevcuttu. Dokuz hastada papilödem mevcuttu. Baş ağrısı yakınması papilödem olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek iken (p=0,01) diğer klinik bulgularda anlamlı farklılık yoktu. LM sonrası ortalama yaşam süresi 8 aydı (1-48 ay). Dört hastanın BOS sitolojisinde malign hücreler tespit edildi (%30).

Sonuç: LM onkoloji hastalarında kötü prognozlu ve tüm tetkiklerin uygun koşullarda yapılmasına karşın tanısı zor konabilen bir durumdur. Papilödem varlığı LM hastalarında noninvaziv değerlendirme yöntemlerinden biri olarak tanıya katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Leptomeninjial metastaz, papilödem, baş ağrısı

Abstract

Aim: Leptomeningeal metastasis (LM), which can be seen in all types of cancer, is a rare condition with poor prognosis. Diagnosis and treatment are important components of the management of the disease. We aimed to reveal clues for early diagnosis by examining the clinical and laboratory features of LM.

Methods: Sixteen patients who received the diagnosis of LM between 2018 and 2020 were included in the study retrospectively. The cerebrospinal fluid (CSF) samples and cranial magnetic resonance imaging of the patients were examined. In addition, the patients were divided into two groups according to the presence of papilledema.

Results: The mean age of the patients was 49 (19-73) and 37.5% were women. The most common histological tumor type was adenocarcinoma. The most common clinical finding was multiple cranial neuropathy. The mean time to the diagnosis of LM was 20 months. Eleven of the 16 patients had solid tumors, five had hematological malignancies. Nine patients had papilledema. Headache was significantly more common in the group with papilledema (p=0.01). The average lifespan after the diagnosis of LM was 8 months (1-48 months). Malignant cells were detected in the CSF cytology of four patients (30%).

Conclusion: LM is a condition with poor prognosis and difficult to diagnose in oncology patients, despite all tests being performed under appropriate conditions. Presence of papilledema is thought to contribute to the diagnosis since the evaluation of intracranial in LM patients is a non-invasive evaluation method.

Keywords: Leptomeningeal metastasis, papilledema, headache

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özge Arıcı Düz, İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: drozge2004@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-0334-811X
Geliş Tarihi/Received: 30 Nisan 2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21 Ekim 2020

©Telif Hakkı 2020 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2020 by The Medical Bulletin of İstanbul Haseki Training and Research Hospital The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

Giriş

Leptomeninjial metastaz (LM), kanserin kötü prognozlu ve tanınması zor komplikasyonlarından biridir. Kanser hücreleri, subaraknoid alana ve meninkslere ulaşır, sinir sistemi tutulumlarına neden olur (1). Nodüler ve nodüler olmayan olmak üzere iki tipi tanımlanmıştır: nodüler olmayan formda subaraknoid mesafede serbest yüzen hücre ya da hücre kümeleri varken nodüler kontrast tutan lezyon yoktur (2). Özellikle lösemi, lenfoma, melanom, meme ve akciğer kanseri olmak üzere solid tümörlerde %5-30 arasında değişen oranlarda görülebilir (3,4). Görülme sıklığı kanser histolojisine ve tipine göre de değişmektedir: metastatik meme kanserinde %5-8, akciğer kanserinde %9-25, melanomda ise %6-18 oranında bildirilmektedir (5-7). Yeni gelişen kemoterapi tedavi protokollerine ve nörogörüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeye rağmen LM önemini ve gizemini korumaktadır.

LM, nörolojik yakınması olan kanser hastalarında ayırıcı tanıda yer almalıdır. Erken tanınması yüksek mortalite ve morbiditesi nedeniyle önemlidir. Klinik olarak sinir paralizileri (%75) ve baş ağrısı (%66) sık izlenir. Sıklıkla bulgular artmış intrakranyal basınca bağlı olarak sinir paralizileri ve papilödem olarak ortaya çıkar (8). Erken tanı çok önemli olmasına karşın tanı için altın standart olan beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları sıklıkla normal sınırlarda tespit edilebilir (9,10). Solid tümörü ve nörolojik bulgusu olan hastaların otopsi çalışmalarında %20 oranında LM saptanırken, klinik olarak bu oran ancak %5-8'dir (11,12). LM şüphesi olan hastalara lomber ponksiyon yapılırken sitolojik incelemenin yanında BOS açılış basıncının ve BOS biyokimyası değerlendirmenin LM tanısına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. LM tanısını düşündürecek indirek BOS bulguları; artmış BOS açılış basıncı, azalmış BOS glikoz seviyesi, artmış BOS protein seviyesi ve BOS'da hücre varlığı olarak sıralanabilir (13). LM olan hastalarda artmış kafa içi basıncı da beklenen bulgudur (14). Sitolojik incelemede atipik hücreyi tespit edebilmek güç olabilir bu nedenle 10 mL ve üzerindeki BOS volümlerinde sitoloji çalışılması uygun görülmüştür (15).

Bu çalışmada LM varlığında tanıyı erken belirleyebilmek amacıyla BOS bulgularını ve papilödem varlığını incelemeyi amaçladık.

Yöntemler

Hastalar

Çalışmaya retrospektif olarak 2018-2020 yılları arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi'nde LM tanısı almış 16 hasta dahil edildi. Hastaların nörolojik, dahili ve onkolojik muayeneleri yapılmıştı. Hastaların ilk nörolojik yakınmalarından sonra nörolojik muayeneleri değerlendirilmiş, özellikle göz dibi, kraniyal sinir ve mental muayeneleri değerlendirilmiş ve LM'ye ait olabilecek nörolojik bulgular kayıtlanmıştı. Nörolojik şikayet ve bulgular baş ağrısı, bilinç değişikliği, epileptik nöbet, çift görme, tinnitus, görme bulanıklığı ve multipl kraniyal nöropati olarak gruplandırıldı.

Hastaların lomber ponksiyon öncesi beyin MRG tetkiki değerlendirilmişti. MRG tetkiki, 3.0-T MRG tarayıcı (Philips Achieva 2012) kullanılarak kontrastlı çekim yapılmış ve aksiyel ve sagittal Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR), aksiyel T2 ağırlıklı, difüzyon ağırlıklı ve pre ve post kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüler alınmıştı. MRG pozitifliği radyolojik olarak epandimal tutulum, dural tutulum ve hidrosefali olarak sınıflandırıldı.

Lomber ponksiyon LM şüphesi olan dönemde, steril şartlarda L4-5 aralığından uygulanmıştı. BOS açılış ve kapanış basınçları, biyokimya, sitolojik ve patolojik incelemesi değerlendirildi. Patolojik BOS tanımlaması atipik hücre görülmesi ve/veya protein seviyesinin yüksekliği olarak tanımlandı.

LM tanısı; pozitif BOS sitolojisi ve MRG'de LM olası tutulumu ya da klinik değerlendirme ile konuldu. Tüm hastaların kanser öyküsü mevcuttu. Bilinen beyin parankim metastazı olan hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmada hastaların yaş, cinsiyet, kanser süresi, LM tanısına kadar geçen süre, kanser histolojisi ve lokalizasyonu, MRG ve BOS bulguları, nörolojik şikayet ve bulgular, mortalite durumu değerlendirildi. Ayrıca hastalar papilödem varlığına göre iki gruba ayrıldı. Çalışma etik kurul onayı İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurulu'nun 11.01.2019 tarih ve 80 sayılı izni ile planlandı.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenleri (yaş, hastalık süresi vb.) tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanılmıştır (ortalama, standart sapma, minimum, medyan, maksimum). Değişken grupları arasında analiz için Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler için ki-kare testi veya Fisher exact testi kullanıldı ve gözlem sayısı ve yüzdeleri olarak ifade edildi. İki taraflı p değeri 0,05'ten düşük olduğunda istatistiksel anlamlılık kabul edildi. İstatistiksel analiz, MedCalc Statistical Software sürüm 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belçika; http://www.medcalc.org; 2013) kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Demografik Özellikler

Çalışmaya yaşları ortalaması 49 (19-73) olan 16 LM tanılı hasta dahil edildi. Hastaların %37,5'i kadın ve en sık izlenen histolojik tümör tipi adeno karsinomdu. En sık izlenen klinik bulgu multipl kranial nöropati idi (Tablo 1). Ortalama kanser süresi 27 ay (0-120), LM tanısına kadar

geçen süre ortalama süre 20 ay (1-112 ay) idi. LM tanısı sonrası ortalama sağkalım 8,4 aydı (1-48 ay).

Kanser Özellikleri

On altı hastanın 11'inde solid tümör, beşinde hematolojik malignite mevcuttu. En sık izlenen solid tümör mide kanseriydi (%31,25), bunu beş hasta ile tüm hematolojik maligniteler, üç hasta meme, iki hasta kolon, bir hasta akciğer, bir hasta mesane kanseri ile izlemekteydi. En sık izlenen histolojik tip 10 adet ile adenokarsinomdu (Tablo 2).

Klinik Bulgular

En sık izlenen bulgular multipl kraniyal nöropati ve baş ağrısı idi (sırasıyla %81,3, %75). Bunu %62,5 ile çift görme, %50 ile tinnitus takip ediyordu. Solid tümörü olan 11 hastanın dokuzunda baş ağrısı varken, bu hastalarda en sık görülen kranial nöropati papilödem varlığı şeklinde ortaya çıkan optik sinir tutulumuydu. Bu hastalarda görme bulanıklığı kliniği sadece dört hastada varken yedi hastanın sadece papilödemi mevcuttu. Tüm hasta grubunda ise dokuz hastada papilödem mevcuttu. Hastalarımızda spinal sinir yada kök tutulumu bulguları izlenmedi. Dört hastada epileptik nöbet geçirme öyküsü mevcuttu.

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

	n	%
Yaş (ort)	49 (19-73)	
Cinsiyet (K)	6	37,5
Klinik semptom		
Baş ağrısı	12	75
Bilinç değişikliği	3	18,8
Nöbet	7	43,8
Çift görme	10	62,5
Tinnitus	8	50
Görme bulanıklığı	4	25
Multipl kraniyal nöropati	13	81,3

Ort: Ortalama, K: Kadın, n: Sayı

Tablo 2. Kanser özellikleri

	n	%
Histoloji		
Adenokanser	10	62,5
Anaplastik	1	6,25
Kötü diferansiyelli	1	6,25
Küçük hücreli	1	6,25
Nöroendokrin	1	6,25
T-hücreli	1	6,25
Taşlı yüzük hücreli	1	6,25
Kanser lokalizasyonu		
Mide	5	31,25
Kolon	2	12,5
Akciğer	1	6,25
Meme	3	18,75
Mesane	1	6,25
Hematolojik malignensi	5	31,25

n: Sayı

Papilödem Varlığına Göre Hastaların Özellikleri

Hastalar papilödem varlığına göre iki gruba ayrıldığında hastaların yaş, cinsiyet, sağkalım süresi ve MRG bulguları açısından anlamlı farklılık yoktu. Baş ağrısı yakınması papilödem olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (p=0,01), diğer klinik bulgular arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 3). İstatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte hidrosefali, papilödemi olan grupta daha sık izlendi (p=0,08). LM sonrası sağkalım açısından anlamlı farklılık yoktu (p>0,05).

BOS Bulguları

On altı hastanın 13'ünün BOS bulgularına ulaşılabildi. Dört hastanın BOS sitolojisinde atipik hücre tespit edildi (%30). BOS patolojisi pozitif olan iki hastada meme, bir hastada mide, bir hastada ise mesane kanseri mevcuttu. Ancak 11 hastanın BOS glikoz seviyesi düşük (%84) yedi hastanın protein seviyesi yüksek tespit edildi (%53,8). Altı hastanın BOS açılış basıncı 200 mmH_2O üzerindeydi (%46).

LM Tanısı

On hastaya MRG, 11 hastaya BOS, üç hastaya ise sadece klinik bulgular ile tanı konuldu. MRG bulguları bir

Tablo 3. Papilödem varlığına göre hastaların özellikleri

Papilödem	Var (+)	Yok (-)	p
Cinsiyet (K, n)	4	2	0,63
Yaş (ort)	49	50,86	0,6
Kanser süre (ay)	26,44	30	0,6
LM sonrası sağkalım (ay)	4,56	12,71	0,21
MRG bulgusu			
Ependimal tutulum	3/6	0/7	0,21
Dural tutulum	0/9	0/7	-
Hidrosefali	4/5	0/7	0,08
Klinik semptom			
Baş ağrısı	9/0	3/4	0,01
Bilinç değişikliği	2/7	1/6	1,00
Nöbet	4/5	3/4	1,00
Çift görme	5/4	5/2	0,63
Tinnitus	5/4	3/4	1,00
Görmede bulanıklık	3/6	1/6	0,58
Multipl kranial nöropati	8/1	5/2	0,55

K: Kadın, ort: Ortalama, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, LM: Leptomeninjial metastaz, n: Sayı

hastada ikinci MRG'de, bir hastada ise altıncı kez yapılan MRG'de izlenebildi. Spinal MRG tetkikinde hiçbir hastada anormallik saptanmadı.

LM Sonrası Sağkalım

On altı hastadan bir tanesi LM sonrası yaşıyordu, diğer 15 hastanın LM sonrası ortalama yaşam süresi 8 aydı (1-48 ay). MRG ve BOS pozitifliğine göre hastalar gruplandırdığında; grupların sağkalım süreleri arasında fark yoktu. Histolojik alt tipin ya da kanser lokalizasyonunun sağkalıma etkisi tespit edilmedi (p>0,05).

Tartışma

LM, tüm kanser türlerinde yaklaşık %5 oranında görülen önemli, kötü prognozlu bir klinik tablodur (16). Tedavi yöntemleri her ne kadar son dönemde çeşitlendirilebilse de mortalitesi halen yüksek olan LM'nin tanısı zordur ve beklenen yaşam süresi haftalar ile ifade edilmektedir (16,11). Bu nedenle LM'yi tanımak tedaviyi yönetmek kadar değerlidir.

Çalışmamızda hastaların %68,75'inde solid tümör mevcuttu, en sık izlenen solid tümör mide kanseriydi. Bunu sırasıyla; hematolojik kanserler, meme, kolon, akciğer ve mesane kanserleri takip ediyordu. Literatürde de benzer şekilde solid tümörlerde LM sıklığı daha fazla bildirilmiştir (11). Çalışmamızda en sık izlenen histolojik alt tip ise adeno kanserdi (%62,5).

Tanı için en değerli test BOS analizidir, ancak %10-15 olguda yalancı pozitiflik izlenebilir (17). Yapılan bir çalışmada LM tanısında tek başına MRG pozitifliği %21 oranında bildirilmiş (18). Farklı çalışmalarda farklı oranlar bildirilmiş, neden olarak da çalışmaya dahil edilen kanser türlerinin farklı olması belirtilmiş, özellikle solid tümörlerde MRG pozitiflik oranın daha yüksek olduğu gösterilmiş (19). Bu çalışmada bir hastaya sadece BOS, sekiz hastaya sadece MRG, beş hastaya hem BOS hem MRG ile tanı konulurken üç hastada tekrarlanan BOS örneklemesi, iki hastada ise tekrarlanan MRG değerlendirmesi sonucu LM tanısı konuldu. Bu nedenle klinik şüphe halinde atipik hücreyi gösterebilmek için tekrarlayan LP ve MRG'lerin gerekli olabileceği düşünüldü. Benzer şekilde uygun protokol ile yapılan MRG görüntülemelerinde yalancı pozitiflik oranı %30 olarak bildirilmektedir (20,21). LM tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada hastaların %19'da normal BOS protein seviyeleri, %43'ünde ise normal BOS sitolojisi rapor edilmiş (22). MRG ve BOS sitolojinin LM tanısı koymaktaki sensitiviteleri sırasıyla; %76, %75 olarak bildirilmiştir (12). Bu çalışmada literatürle benzer şekilde BOS'de yalancı negatiflik oranı %31,25 MRG yalancı negatiflik oranı %37,4 olarak izlendi. Her ne kadar LM tanısı için MRG ve BOS kriterleri net tanımlanmamış olsa da LM tanısında hem BOS hem MRG hem de klinik tablo birlikte değerlendirilmeli, şüphe halinde tekrarlanan incelemelerle LM bulgusu aranmalıdır.

LM tanısı için önemli bir bulgu olarak artmış BOS basıncı bildirilmektedir (8). LM hastalarında yapılan radyoizotop çalışmalarında %30-60 oranında BOS akım patolojisi bildirilmektedir (23). Hem BOS emiliminin bozulması hem de BOS içeriğinin yoğunlaşması artmış intrakranyal basınç için neden olarak gözükmektedir (24). LM hastalarında yapılan ventrikülperitoeneal şant çalışmalarda ventriküler dilatasyon olmadan intrakranyal hipertansiyon varlığı bildirilmiştir (25). Bizim çalışmamızda intrakranyal hipertansiyonun göstergesi olan papilödem beş hastada izlendi. İstatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da papilödemi olan beş hastanın üçünde hidrosefali vardı. Ancak papilödem olmayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi. Bu nedenle hidrosefali bulguları olmadan ortaya çıkabilecek olan intrakranyal hipertansiyon tablosunun LM tanısı için önemli olabileceği düşünüldü.

Papilödem varlığına göre hastalar iki alt gruba ayrıldığında özellikle baş ağrısı açısından anlamlı farklılık vardı ve papilödem olan grupta baş ağrısı daha belirgindi. Diğer bulguların intrakranyal basınç artışını göstermesi açısından anlamlı farklılığı yoktu. Bu nedenle LM'nin önemli klinik bulgularından biri olan intrakranyal hipertansiyonu erken dönemde değerlendirmek için baş ağrısı sorgulamasının mutlaka ayrıntılı yapılmış olması gerektiğini ve görme kaybının daha kronik dönemde oluşması nedeniyle göz dibi muayenesinde izlenebilecek olan papilödem varlığının tanıya belirgin katkısı olabileceğini düşündük.

Çalışma grubumuzda ortalama sağkalım 8 aydı (1-48 ay). Bu süre daha önceki çalışmalarda tedavi edilmeyen grupta yaşam süresi haftalar ile ifade edilirken, tedavi alan grupta ortalama 4 ay olarak bildirilmektedir (26). Bizim çalışmamız literatürden farklı olarak daha uzun yaşam süresine sahipti; bunun nedeni olarak hastaların genç olması, ileri onkoloji merkezine sahip olmamız, LM tanısı sonrası uygulanan tedavi protokolleri ve tanı testlerinin uygun şekilde yapılarak uygun tedavilerin erken dönemde planlanıyor olması olabilir. Son dönemde hem LM'nin geliştirilen yöntem ve araçlarla daha sık tanınıyor olması hem de tedavi seçeneklerinin artması ile yaşam süresi bir miktar uzamıştır. Kranyal sinir tutulumu olması, LM için tedavi almamak, hidrosefali, akciğer kanseri ve melanom varlığı, ileri yaş ve yüksek BOS protein düzeyi) varlığı kötü prognostik faktörler olarak bildirilmiş (27-31). Çalışmamızda sağkalımı etkileyen anlamlı faktör bulunmadı, özellikle MRG pozitifliği ve histolojik alt tip değerlendirildiğinde, LM sonrası sağkalım açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Tanısal anlamda önemli olduğunu düşündüğümüz papilödem varlığının LM sonrası sağkalım üzerine etkisi yoktu.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında az sayıda hastanın değerlendirilmiş olmasıydı, ancak nadir izlenen bir klinik tablo olması nedeniyle uzun süreli takipler ile yapılacak geniş serilerdeki çalışmalarda bu çalışmada vurguladığımız papilödem değerlendirmesinin de ele alınabileceği algoritma çalışmalarına katkı sağlayabileceği düşünüldü.

Sonuç

LM onkoloji hastalarında kötü prognozlu ve tüm tetkiklerin uygun koşullarda yapılmasına karşın tanısı zor bir klinik tablodur. Klinik şüphe varlığında mutlaka tekrarlayan incelemelere ihtiyaç duyulabilir. Önemli klinik belirteçlerden biri intrakranyal hipertansiyonun göstergesi olan papilödemi varlığının değerlendirilmesi non-invazif bir değerlendirme yöntemi olması nedeniyle tanıya belirgin katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ö.A.D., Ö.F.Ö. Dizayn: Ö.A.D., O.O. Veri Toplama veya İşleme: Ö.A.D., O.O., Ö.F.Ö. Analiz veya Yorumlama: Ö.A.D., F.Ç. Literatür Arama: Ö.A.D., Ö.F.Ö. Yazan: Ö.A.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması belirtilmedi.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Taillibert S, Chamberlain MC. Leptomeningeal metastasis. Handb Clin Neurol 2018;149:169-204.
2. Mack F, Baumert BG, Schäfer N, et al. Therapy of leptomeninjial metastasis in solid tumors. Cancer Treat Rev 2016;43:83-91.
3. Groves MD. The pathogenesis of neoplastic meningitis. Curr Oncol Rep 2003;5:15-23.
4. Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Leptomeninjial metastases from small cell lung carcinoma. Cancer 2005;104:1700-5.
5. Yap HY, Yap BS, Tashima CK, DiStefano A, Blumenschein GR. Meningeal carcinomatosis in breast cancer. Cancer 1978;42:283-6.
6. Aroney RS, Dalley DN, Chan WK, Bell DR, Levi JA. Meningeal carcinomatosis in small cell carcinoma of the lung. Am J Med 1981;71:26-32.
7. Amer MH, Al-Sarraf M, Baker LH, Vaitkevicius VK. Malignant melanoma and central nervous system metastases: incidence, diagnosis, treatment and survival. Cancer 1978;42:660-8.
8. Yokote A, Kawamoto T, Namioka T, Moteki Y, Kawamata T. Diagnosis of leptomeninjial metastasis without a history of malignancy in the absence of cerebrospinal fluid abnormalities. Clin Neurol Neurosurg 2014;119:88-90.
9. Thakkar JP, Kumthekar P, Dixit KS, Stupp R, Lukas RV. Leptomeningeal metastasis from solid tumors. J Neurol Sci 2020;411:116706.
10. Bönig L, Möhn N, Ahlbrecht J, et al. Leptomeningeal metastasis: the role of cerebrospinal fluid diagnostics. Front Neurol 2019;10:839.
11. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeninjial metastases from solid tumors: experience with 90 patients. Cancer 1982;49:759-72.
12. Kaplan JG, DeSouza TG, Farkash A, et al. Leptomeninjial metastases: comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias. J Neurooncol 1990;9:225-9.
13. Rhun EL, Weller M, Brandsma D, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeninjial metastasis from solid tumours. Ann Oncol 2017;28(Suppl 4):iv84-99.
14. Leal T, Chang JE, Mehta M, Robins HI. Leptomeninjial metastasis: challenges in diagnosis and treatment. Curr Cancer Ther Rev 2011;7:319-27.
15. Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. Cancer 1998;82:733-9.
16. Chamberlain MC. Leptomeninjial metastasis. Semin Neurol 2010;30:236-44.
17. Kolmel HW. Cytology of neoplastic meningosis. J Neurooncol 1998;38:121-5.
18. Clarke JL, Perez HR, Jacks LM, Panageas KS, Deangelis LM. Leptomeninjial metastases in the MRI era. Neurology 2010;74:1449-54.
19. Freilich RJ, Krol G, DeAngelis LM. Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeninjial metastasis. Ann Neurol 1995;38:51-7.
20. Chamberlain MC. Comparative spine imaging in leptomeninjial metastases. J Neurooncol 1995;23:233-8.
21. Chamberlain MC, Sandy AD, Press GA. Leptomeninjial metastasis: a comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. Neurology 1990; 40:435-8.
22. Straathof CS, de Bruin HG, Dippel DW, Vecht CJ. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid cytology in leptomeninjial metastasis. J Neurol 1999;246:810-4.
23. Leal T, Chang JE, Mehta M, Robins HI. Leptomeninjial metastasis: challenges in diagnosis and treatment. Curr Cancer Ther Rev 2011;7:319-27.
24. Zhang XH, Wang XG, Piao YZ, Wang P, Li P, Li WL. Lumboperitoneal shunt for the treatment of leptomeninjial metastasis. Med Hypotheses 2015;84:506-8.
25. Omuro AM, Lallana EC, Bilsky MH, DeAngelis LM. Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeninjial metastasis. Neurology 2005;64:1625-7.
26. Shapiro WR, Johanson CE, Boogerd W. Treatment modalities for leptomeninjial metastases. Semin Oncol 2009;36(4 Suppl 2):S46-54.

27. Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Trump DL, Moynihan T, Ettinger DS. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 1993;11:561-9.

28. Jung TY, Chung WK, Oh IJ. The prognostic significance of surgically treated hydrocephalus in leptomeninjial metastases. Clin Neurol Neurosurg 2014;119:80-3.

29. Chamberlain M, Kormanik P. Leptomeninjial metastases due to melanoma. Int J Oncol 1996;9:505-10.

30. Gwak HS, Joo J, Kim S, et al. Analysis of treatment outcomes of intraventricular chemotherapy in 105 patients for leptomeninjial carcinomatosis from nonsmall-cell lung cancer. J Thorac Oncol 2013;8:599-605.

31. Herrlinger U, Förschler H, Küker W, et al. Leptomeninjial metastasis: survival and prognostic factors in 155 patients. J Neurol Sci 2004;223:167-78.