

NEUROLOGICKÉ PROJEVY SYSTÉMOVÝCH MALIGNÍCH NÁDORŮ

MUDr. Igor Nestrašil

1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Neurologická ambulance, Masarykův onkologický ústav, Brno

Systémová nádorová onemocnění nezřídka způsobují postižení nervového systému. Někdy mohou být právě neurologické příznaky první manifestací nádoru či prvním projevem jeho rekurence. Z těchto důvodů je pečlivý rozbor a časná diagnostika neurologických projevů těchto onemocnění rozhodující pro další léčbu a prognózu pacienta.

Klíčová slova: maligní nádory, metastatická postižení, paraneoplastické syndromy, neurologické symptomy.

Epidemiologie

Pokroky v diagnostice a léčbě maligních nádorů umožňují pacientům s těmito onemocněními prodloužení předpokládané délky života. Tyto úspěchy jsou však spojeny s vyšší incidencí nádorových projevů mimo primární ložisko v dalším průběhu onemocnění. Postižení nervového systému, zejména metastatické postižení mozku, může být i prvním projevem nádorového onemocnění. Až 15–40% nemocných s nově diagnostikovaným zhoubným nádorem již má metastázy projevující se postižením centrálního nervového systému (CNS). Během dalších 2 let vzrůstá toto riziko k 50%, při pitvě jsou nalézány až v 65% případů. Vrchol výskytu je mezi 40.–60. rokem života. Neurologické symptomy jako důsledek klinické manifestace metastáz primárního tumoru do nervového systému se projevují asi u 15–20% pacientů s malignitou, což je přibližně 70% metastáz, asi v 1–2% jsou neurologické symptomy projevem paraneoplastického postižení (1, 2, 5, 7, 10, 16).

Metastatické tumory

Asi 60–70% všech CNS metastáz postihuje mozek, naproti tomu postižení leptomening, kalvy či dury je méně časté. V oblasti páteře jsou nejčastěji postiženy obratle, jejichž komprese může způsobovat kořenové či míšní postižení.

Při šíření maligního nádoru do nervového systému se uplatňuje celá řada patofyziologických mechanismů:

1. hematogenní rozsev arteriální
2. hematogenní rozsev venózní cestou mozkových žilních plexů
3. přímý přestup tumoru z místa primární lokalizace (např. propagace karcinomu epifaryngu na spodinu střední jámy lební) či sekundární lokalizace (např. z přilehlých kostních metastáz)
4. neurální či perineurální šíření (např. šíření podél nervu, někdy i do subarachnoidálního prostoru a dále likvorem)

5. migrace podél perivaskulárních prostor.

Dle anatomické lokalizace lze rozdělit metastatické tumory na:

- I. intrakraniální expanze
 1. mozkové
 - a. supratentoriální (60–70%)
 - b. infratentoriální (15–30%)
 - i. mozečkové (90%)
 - ii. kmenové (10%)
 2. pituitární expanze
 3. durální a subdurální metastázy
 4. metastázy kalvy a báze lební
- II. spinální metastázy
 1. extradurální (95%)
 2. intradurální
 - i. extramedulární (do 5%)
 - ii. intramedulární (0,5%)
- III. leptomeningeální metastázy.

Intrakraniální expanze mozkové

Mozkové metastázy jsou 10× častější než primární mozkové tumory a tvoří asi 10–15% všech intrakraniálních nádorů. Šíření nádorových buněk do mozku se objevuje po jejich uvolnění do oběhu, je hematogenní. Orgánová specifita metastáz je dána vzájemnou interakcí buněk nádorových a buněk daného orgánu či jejich bazální membrány. Vyšší tendence metastazovat do mozku je pozorována u melanomů (75%), testikulárních nádorů (60%) a karcinomů plic (35%), u renálních nádorů v 15%. Vzhledem k vyššímu výskytu bronchogenního karcinomu v populaci jsou

nejčastěji nalézány mozkové metastázy plicního origa (až 50%), u žen dominují nádory prsu (až 20%), dále pak jsou časté metastázy melanomu, gastrointestinálního traktu (játra, tlusté střevo, rektum), ledvin, štítnice a dalších (1, 2, 6, 13, 16, 17). Gynekologické malignity zřídka metastazují do CNS s výjimkou vřácně se vyskytujícího choriokarcinomu.

Asi polovina mozkových metastáz je solitárních, ve 21% jsou 2 a ve 30% se nacházejí 3 a více metastatických ložisek (obrázek 1). Distribuce metastáz je v přímé korelaci s hemodynamickými faktory, tedy s krevním mozkovým zásobením. Až třetina se vyskytuje v zadní jámě, z toho 90% v mozečku a asi jen 10% v mozkovém kmeni. Zbývající dvě třetiny jsou supratentoriálně, kde je jejich výskyt největší v mozkové kůře a na kortikomedulárním rozhraní, zejména v interteritoriálních oblastech jednotlivých povodí mozkových tepen – tzv. watershed vascular regions (1, 13, 20).

Klinické projevy

Existují dva základní patogenetické mechanismy vzniku klinických příznaků mozkových nádorů: zvýšený nitrolební tlak a fokální poškození mozkové tkáně.

Dle Monro-Kellieho teorie nitrolební dutina obsahuje tři kompartmenty – likvorový, vaskulární a mozek, jež jsou relativně nestlačitelné a vzestup objemu jednoho z nich musí být kompenzován na úkor ostatních. Růst mozkového tumoru zvyšuje intrakraniální tlak jak

Obrázek 1. Metastatické postižení mozku bronchogenním karcinomem parietálně vlevo. Na snímku vlevo nativní axiální CT, uprostřed axiální postkontrastní CT, vpravo axiální postkontrastní MR T1 v. o. Publikováno se souhlasem KZM FNUSA



zvyšováním svého objemu („space-occupying lesion“), tak mozkovým edémem. Mozkový edém je u tumorů převážně vazogenního typu – je výsledkem vzestupu permeability endoteliálních buněk kapilár mozkových nádorů a je prakticky omezen na bílou hmotu. Dalšími příčinami zvýšení nitrolebního tlaku u nádorů je obstrukce likvorových cest vedoucí k obstrukčnímu hydrocefalu, zvláště u nádorů zadní jámy a supratentoriálně u nádorů v oblasti střední čáry a komprese či obstrukce venózních cest, zejména velkých splavů.

Z počátečních příznaků je nejčastější motorický deficit (66%), bolest hlavy (53%), kognitivní deficit (31%), měštnavá papila (26%), ataxie (20%), epileptické záchvaty (15%). Mnohočetné mozkové metastázy mohou imitovat demenci (1, 9).

1. Bolest hlavy

Bolest hlavy je častým iniciálním příznakem, zejména u nádorů infratentoriálně lokalizovaných, kde se vyskytuje až u 80–85% pacientů, u supratentoriálních přibližně u jedné třetiny. Bývá většinou střední intenzity, bodavá, nebo tlaková, difuzní, lokalizovaná do hloubky, bifrontální či biokcipitální bez ohledu na lokalizaci tumoru. Nemusí být stálé. Forsyth a Posner u skupiny primárních i sekundárních mozkových tumorů popsali v 77% tenzní typ bolesti hlavy, v 9% byly bolesti migrenózního charakteru a ve 14% byly jiného charakteru. „Typické“ bolesti hlavy, které se v horizontální poloze pacienta zvyšují a během vertikalizace mírní (obrácený Tinnelův příznak) nebo mají vyšší intenzitu ráno nebo v noci než během dne, nebyly frekventně zastoupeny (4). Dále bývá popisována tzv. ventilová bolest hlavy. Pro ni jsou charakteristické recidivy záchvatové bolesti s pozvolným zvyšováním jejich intenzity následované náhlým a rychlým snížením až úplným vymizením bolesti. Na vrcholu bolesti může být přítomno cerebrální zvracení nebo bezvědomí, někdy i generalizované epileptické paroxysmy. Tento typ bolesti je způsoben ventilovou bloádou likvorových cest v mozku. Obecně lze shrnout, že za alarmující příznaky se považuje výskyt nového typu bolesti hlavy, kontinuálně perzistující 1–2 týdny, bolesti hlavy ve věku nad 50 let a zejména progresivní nárůst jejich intenzity. Dále bolesti hlavy s doprovodnými příznaky netypickými pro auru, bolesti hlavy sdružené s mentálními poruchami a změnami osobnosti. Rovněž je alarmující změna typu bolesti nebo náhlá rezistence na léčbu.

2. Zvracení

Zvracení se objevuje asi u jedné třetiny nemocných s nádorem a obvykle provází bolest hlavy. Častěji se vyskytuje u tumorů zadní

jámy. V některých případech bývá náhlé, prudké, explozivní bez nauzey, zejména po ránu. Není závislé na potravě, přitom chuť k jídlu může být normální. Tento typ zvracení bývá označován jako cerebrální zvracení. Zvracení s nauzeou možnost nitrolební hypertenze nevylučuje.

3. Závrať

Většinou má charakter nejistoty. Je nesystematická (nerotační), vnímána jako houpání okolí nebo nepravidelné otáčení prostoru různými směry. Bývá přirovnávána k pocitu silné podnapilosti. Při nádozech zadní jámy mohou mít závratě rotační ráz. Můžeme se též setkat s centrálním polohovým vertigem. Od benigního paroxyzmálního polohového vertiga (kupilolitiáza) se liší tím, že vyvolávaný paroxyzmální polohový nystagmus se nevyčerpává, přetrvává více než 30 s, je nepravidelný a v každé poloze může být jiný. Je často vertikální směrem dolů nebo čistě horizontální. Tento typ závratí bývá při nádorovém postižení v oblasti IV. komory mozkové.

4. Měštnavá papila

Zvýšení nitrolebního tlaku a perioptického tlaku porušuje axonální transport v optickém nervu a venózní odtok z retiny a papily, což se projeví jako edém papily (papilla stagnans). Papila je zduřená, promíná, hranice papil jsou neostře, arterie jsou úzké, vény široké, přeplněné, na papile mohou být přítomny drobné tečkovité hemoragie. U měštnavé papily není zrak porušen, teprve při delším trvání měštnání dochází k atrofii optiku s postižením zraku až oslepnutím.

5. Bradykardie, změny krevního tlaku a poruchy dechu

Zvýšení nitrolebního tlaku vede k vzestupu venózního tlaku a tím ke zhoršené absorpci likvoru. Venózní stáza a akumulace CO₂ ve vazomotorických centrech prodloužené míchy a karotických sinusů způsobují aktivaci dějů, které vedou k zachování průtoku krve cévami. Tyto regulační mechanismy mají za následek arteriální hypertenzi (zejména systolickou) a reflexní bradykardii (reflex sinus caroticus) – tzv. Cushingův efekt. Obdobně je postiženo i respirační centrum, což vede ke zpomalení a prohloubení dechu. V případě selhání regulačních mechanismů při nadále narůstající nitrolební hypertenzi dochází k poklesu krevního tlaku a zrychlení pulzu, což je známkou hrozícího selhání vitálních funkcí (signum mali ominis).

6. Epileptické záchvaty

Jako první příznak se vyskytují u 15–20% pacientů a až u 10% dalších se vyvinou v dalším průběhu. Objevují se častěji u vícečet-

ných, frontálních nebo temporálních metastáz. Histologický typ tumoru nekoreluje s epileptogenicitou. Vyskytují se záchvaty různého typu, ve většině případů jde o fokální záchvaty s případnou sekundární generalizací.

7. Psychické změny

Vznikají následkem nitrolební hypertenze či dysfunkce určitých mozkových struktur nebo porušení asociačních drah v bílé hmotě. Může se jednat o změny osobnosti, např. ztrátu inhibice, pseudoeuforické jednání, apatie, brady-psychie u frontálních nádorů, snížení intelektových funkcí, změna povahy, pokles pracovní výkonnosti, především pečlivosti, svědomitosti u temporálních nádorů.

8. Specifické ložiskové příznaky

Fokální klinické příznaky jsou způsobeny lokálním postižením funkce mozku a liší se dle lokalizace tumoru. Příkladem jsou zánikové příznaky motorické, senzitivní či sensorické, poruchy symbolických funkcí, dále epileptické záchvaty a některé psychické změny, jež byly zmíněny v bodech 6 a 7.

Při progredující nitrolební hypertenzi mohou vznikat jako projev dekompenzace tlakové kužely (konusy). Nejčastěji vzniká temporální konus (transtentoriální herniace unkální) a okcipitální konus (tonzilární herniace, herniace do foramen magnum).

Intrakraniální expanze pituitární

Pituitární metastázy jsou vzácné, v 50% je primárním nádorem karcinom prsu. Při pitvě bývají nalézány náhodně jako mikroskopické metastázy. Symptomaticky se mohou projevit triádou příznaků – bolest hlavy, diabetes insipidus, výpadek zorného pole. Na rozdíl od pomale progredujících symptomů adenomu hypofýzy, manifestace metastázy je během dní nebo týdnů.

Durální a subdurální metastázy

Nejčastěji jsou u karcinomu prostaty, prsu, melanomu či hemoblastóz, dále mohou být u bazaliomu, spinocelulárního karcinomu nebo karcinomu slinných žláz. Symptomatologie je dána kompresí sinus sagittalis superior nebo kraniálních nervů. Perineurální metastázy často postižují hlavové nervy – nervus facialis, trigeminus či oculomotorius, z dalších nervů např. auricularis magnus

Metastázy kalvy a báze lební

Nejčastěji metastazující nádor do báze lební je karcinom prsu, následovaný karcinomem plic, prostaty a štítné žlázy. Téměř polovina z těchto pacientů má i jiné kostní metastázy. Mohou se manifestovat těmito syndromy: syndrom fissura orbitalis superior

projevující se postižením okohybných nervů a 1. větve trigeminu, bývá přítomna supraorbitální bolest a hypestézie rohovky, vzhledem k postižení vláken periarteriálního sympatiku je zornice spíše užší. Pokud je i porucha zraku z postižení optiku, jedná se o syndrom hrotu očníce, jež může být doprovázen exoftalmem. Další je syndrom kavernózního splavu (paraselární syndrom), kdy metastáza postihující tento splav se projeví frontální bolestí hlavy, oftalmoparézou kombinovanou s iritačně-zánikovou lézí jedné, dvou či všech větví trigeminu. Při postižení ve střední jámě lebni se můžeme setkat se stejnojmenným syndromem, kdy dochází k postižení Gasserského ganglia či větví trigeminu vedoucí k hypestézii, paresteziím a bolesti v distribuci 2. nebo 3. větve trigeminu, není lancinující typ bolesti na rozdíl od esenciální neuralgie. Poměrně vzácný je syndrom hrotu pyramid (Gradenigův syndrom) projevující se postižením 1. větve trigeminu a homolaterální obrnou abducentu. Syndrom foramen jugulare je charakterizován unilaterální okcipitální, retroaurikulární či glossofaryngeální bolestí následovanou chrapotem a dysfagií při paréze nervů postranního smíšeného systému. Postižení sluchu a paréza lícního nervu znamenají rozšíření procesu na os petrosus. Syndrom okcipitálního kondylu je doprovázen bolestí v týle zhoršující se při anteflexi hlavy a parézou hypoglossu.

Spinální metastázy

Skoro u 70% pacientů s nádorovým onemocněním se nachází spinální metastatické postižení a téměř u 1/5 těchto pacientů je zároveň jeho první manifestací. Extradurální metastázy jsou přítomny až v 95% případů, převážně se jedná o kostní léze a ve většině případů jde o hematogenní metastázu. Ze všech skeletálních metastáz je nejčastěji postižen právě páteřní sloupec, a to nejvíce v oblasti torakolumbálního přechodu a střední hrudní páteře. Symptomatická léze spojená s kompresí obratle je nejčastěji v oblasti hrudní (70%), méně v bederní (20%) a krční (10%) páteři, přičemž myelopatie se projeví asi 5% kompresivních fraktur (obrázek 2). Do páteře metastazují především karcinom prostaty, prsu a malobuněčný karcinom plic. Čisté epidurální metastázy bez kostní léze jsou relativně vzácnější. Kolem 5% připadá na intradurální extramedulární metastatické postižení. Je nejčastěji přítomno jako terciární metastatické postižení vzniklé ze sekundárních intrakraniálních metastáz po rozšíření mozkomíšním mokem a bývá často v oblasti cauda equina. Může vznikat i hematogenním rozsevem, který je typický i pro intramedulární metastatické postižení (výskyt v 0,5%), zejména jako embolus z primárních či sekundárních plicních nádorů (1, 18).

Klinické projevy

Spinální nádory působí postižení nervových struktur jednak lokální kompresí či infiltrací vedoucí k ohraničenému ložiskovému nálezu. Jednak může docházet útlakem k poruchám arteriálního zásobení s následnou hypoxií míchy, zvláště v hrudní oblasti a současně při poruše venózního odtoku ke zhoršení hypoxie a rozvoji míšního edému. Následkem těchto změn nemusí klinický obraz senzitivní či motorické poruchy vždy přesně odpovídat lokalizaci tumoru.

Vertebrální metastázy mohou být úplně asymptomatické. Iniciálním symptomem je bolest u 95% pacientů. Může být lokální, obvykle spojená s palpační citlivostí nad processus spinosus nebo radikulárního charakteru. Podobně jako artritická bolest se zhoršuje při pohybu. Ačkoli při degenerativních postižení páteře bývá vleže bolest zmírněna, tak metastatická bolest se zhoršuje a bývá velmi silná v noci. Obručovitě či pásovitě bolesti okolo hrudníku či břicha mohou být mylně interpretovány jako bolest viscerálního původu. Z dalších symptomů bývají časté parestezie. Při klinickém vyšetření nacházíme často těžkou poruchu statiky a dynamiky páteře (3). Při kompresi durálního vaku se objevují míšní a kořenové symptomy a syndromy dle topiky postižení s možným rozvojem inkompletní či kompletní transversální léze míšního. Sfincterové potíže bývají asi u 1/3 pacientů. V případě intramedulárních metastáz se můžeme setkat s Brown-Séquardovým syndromem míšní hemisekce, spíše však v jeho inkompletní podobě (1, 11).

Leptomeningeální metastázy

Tento typ metastáz se rozvine asi u 4–15% všech pacientů se solidními tumory, nejčastěji u karcinomu prsu, plic, melanomu a gastrointestinálních nádorů (obrázek 3). Primární nádor je neznámý v 7% případů. Pokud se infiltrace vyskytují v oblasti komor či bazálních cisteren, mohou vést k rozvoji hydrocefalu. Míšní obaly bývají postiženy spíše v dorzální části a v oblasti cauda equina, často v kombinaci s intrakraniálními leptomeningeálními metastázami (8).

Klinické projevy

Vzhledem k postižení různých etází CNS je klinický obraz velmi variabilní. Může zahrnovat jak příznaky postižení mozku a kraniálních nervů, tak příznaky postižení míchy a kořenů či poruchy cirkulace nebo resorpce mozkomíšního moku. Bolest hlavy bývá přítomna u 2/3 pacientů, dochází ke změnám osobnosti (často apatie), poruchám chůze, nauze a zvracení, epileptickým záchvatům, postižení hlavových nervů (diplopie z postižení VI. či III. hlavového nervu, faciální paréza, dále hypakuza, porucha

Obrázek 2. Patologická fraktura obratle Th2 při metastatickém postižení karcinomem štítné žlázy. Sagitální MR T2 v.o. Publikováno se souhlasem KZM FNUSA



Obrázek 3. Meningeální karcinomatóza. Axiální postkontrastní CT ukazuje abnormální enhancement v oblastech sulků frontální a okcipitální vpravo u pacienta s adenokarcinomem žaludku. Oddělení RDG MOU



vizu a trigeminální neuralgie). Míšní a kořenové postižení zahrnuje snížení až vyhasnutí reflexů, slabost končetin, parestezie, radikulární bolesti a sfincterové dysfunkce.

Paraneoplastické syndromy

Vyskytují se v asociaci s nádorovým onemocněním, zejména maligními tumory (nejčastěji malobuněčný karcinom plic). Jsou nazývány paraneoplastickými, protože neurologické příznaky nejsou výsledkem invaze tumoru či jeho metastázy, chemoterapie, radioterapie, malnutrice ani oportunní infekce. Vznikají postižením různých struktur nervového systému autoimunitním procesem s přítomností charakteristických protilátek proti centrálním nebo periferním neuronálním antigenům (15, 19).

Klinické syndromy

Paraneoplastická cerebelární degenerace

Dominují cerebelární symptomy (ataktická chůze, dysartrie, nystagmus), dále může být přítomna hypakuza, bulbární symptomatologie a pyramidové příznaky, periferní polyneuropatie.

Limbická encefalitida

Dochází k progresivní kognitivní deterioraci s poruchami paměti (zejména krátkodobé), během týdnů dominuje delirium a demence. Je často doprovázena parciálními či generalizovanými epileptickými záchvaty. Neurotopický náález může být negativní.

Kmenová (bulbární) encefalitida

Typické jsou poruchy okulomotoriky včetně nystagmu, poruchy vertikálních pohledů, hypakuza, dysartrie a dysfagie. Tato jednotka může být izolovaně či jako součást rozsáhlejší encefalitidy.

Syndrom opsoklonus – myoklonus

Opsoklonus je charakterizován nepravdělnými konjugovanými sakadovitými pohyby očních bulbů. Předpokládá se poškození paramediální pontinní retikulární formace. Bývá doprovázen myoklonickými záškuby končetin a trupu, často i mozečkovými příznaky (15).

Myelitida

Vyskytuje se samostatně nebo jako součást encefalomyelitidy. Rozvíjí se v průběhu dnů až týdnů, může být i ve formě akutní nekrotizující myelitie.

Encefalomyelitida/senzitivní polyneuropatie

V klinickém obraze dominují příznaky subakutní senzitivní polyneuropatie a příznaky limbické či kmenové encefalitidy. Následkem poškození autonomních ganglií plexus myentericus se mohou objevit gastrointestinální příznaky jako gastroparéza nebo poruchy motility střev.

Senzorimotorická neuropatie

Neuropatie jsou zcela nebo převážně senzitivního typu. Manifestuje se bolestivými paresteziemi, které progredují během dnů až týdnů na všechny končetiny, trup a někdy i obličej. Je přítomno snížení až vyhasnutí šlachovo-okosticových reflexů a senzitivní ataxie. Až u 1/3 pacientů s idiopatickou neboli kryptogenní senzitivní polyneuropatií se prokáže asociace s maligním nádorem.

Někdy může průběh připomínat amyotrofickou neuropatii brachiálního plexu, CIDP nebo i AIDP. Byla popsána i mononeuropatie multiplex při paraneoplastické vaskulitidě (12).

Od neuropatie je nutno odlišovat senzitivní neuronopatii, při které je patologický proces lokalizován na spinální ganglia.

Poruchy nervosvalového přenosu

Asi u 10 % nemocných s myastenii gravis je prokázána hyperplazie tymu nebo tymom. Lambert-Eatonův myastenický syndrom (LEMS) se vyskytuje nejvíce u karcinomu plic. Manifestuje se progredující slabostí pletencového svalstva dolních končetin, areflexií a autonomní dysfunkcí. Paraneoplastická neuromyotonie charakterizovaná myokymii a trvalým křečovitým stažením kosterního svalstva bývá raritně u tymomu nebo karcinomu plic. U karcinomu plic se vyskytuje vzácně i stiff-man syndrom (stiff-person syndrom) projevující se zvýšenou svalovou ztuhlostí a bolestivými spazmy, může být postižena i svalovina hltanu a obličeje, při spánku spazmy povolují. Na rozdíl od neuromyotonie, kde je typické distální poškození svalstva s posturami podobnými karpopedálním spazmům, je u stiff-man syndromu poškození převážně proximální a axiální.

Zánětlivé myopatie

Asi 20 % pacientů s dermatomyozitidou po 40 roce věku má nádorové onemocnění.

Průběh je subakutní, dominuje myopatický syndrom a kožní změny.

U systémových maligních nádorových onemocnění byl popsán i klinický obraz odpovídající amyotrofické laterální skleróze, kdy neurologické příznaky odezněly po úspěšné léčbě nádoru. Z dalších paraneoplastických mechanismů můžeme uvést nádory se sekrecí hormonů jako ACTH způsobující Cushingův syndrom nebo secernující parathormon, jež může navodit hyperkalcemickou encefalopatii projevující se „endokrinním“ psychosyndromem (7, 15, 19).

Další projevy maligních nádorů

Primární nádor, zvětšené uzliny nebo metastázy mohou způsobovat kompresi nervových kořenů, pletení i periferních nervů. Až u 1/3 pacientů se systémovým nádorovým onemocněním dochází ke vzniku mozkového infarktu. Příčinou může být buď koagulopatie nebo nebakteriální trombotická endokarditida, která bývá přítomna ve stadiu generalizovaného nádorového onemocnění (14).

Literatura

- Balmaceda CM. Metastatic tumors. In: Rowland LP. Merritt's Neurology, 10th ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2000; 376–387.
- Bindal R, Sawaya R, Leavens M. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. J Neurosurg 1995; 83: 600–604.
- Doležal D. Metastatické poškození páteřního sloupce, míchy a míšních obalů. Neurologie pro praxi 2003; 5: 236–241.
- Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. Neurology 1993; 43(9): 1678–1683.
- Gonzalez-Angulo AM, Cristofanilli M, Strom EA, et al. Central nervous system metastases in patients with high-risk breast carcinoma after multimodality treatment. Cancer 2004; 101(8): 1760–1766.
- Hazuka M, Burleson W, Stroud D, et al. Multiple brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy. J Clin Oncol 1993; 11: 369–373.
- Henson RA, Urlich H. Encephalomyelitis with carcinoma. In: Henson RA, Urlich H, eds. Cancer and nervous system, the neurologic manifestations of systemic malignant disease. Blackwell, Boston, 1982; 315–345.
- Chamberlain MC. Leptomeningeal metastases: a review of evaluation and treatment. Neurooncology 1998; 37: 271–284.
- Kanard A, Frytak S, Jatoi A. Cognitive dysfunction in patients with small-cell lung cancer: incidence, causes, and suggestions on management. J Support Oncol 2004; 2(2): 127–132.
- Komaki R, Cox JD, Whitson W. Risk of brain metastases from small-cell carcinoma of the lung related to the length of survival and prophylactic irradiation. Cancer Treat Rep 1981; 65: 811–814.
- McCormick PC, Fetell MR, Rowland LP. Spinal tumors. In: Rowland LP. Merritt's Neurology, 10th ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2000; 388–397.
- Oh SJ. Paraneoplastic vasculitis of the peripheral nervous system. Neurol Clin 1997; 15(4): 849–863.
- Posner JB. Brain metastases. A brief review. J Neurooncol 1996; 27: 287–293.
- Rogers LR. Cerebrovascular complications in cancer patients. Neurol Clin 2003; 21(1): 167–192. Review.
- Rowland LP. Paraneoplastic syndromes. In: Rowland LP. Merritt's Neurology, 10th ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2000; 893–896.
- Salvati M, Cervoni L, Raco A. Single brain metastase from unknown primary malignancies in CT-era. J Neuro-oncol 1995; 23(1): 75–80.
- Sculier JP, Feld R, Evans WK, et al. Neurologic disorders in patients with small cell lung cancer. Cancer 1987; 60(9): 2275–2283.
- Schick U, Marquardt G, Lorenz R. Intracranial and extracranial metastases. Neurosurg Rev 2001; 24: 1–7.
- Štourač P. Autoimunitní paraneoplastická encefalomyelitida/senzitivní polyneuropatie – klinická a imunologická analýza. Čes a Slov Neurol Neurochir 2000; 5: 274–278.
- Weisberg L. Solitary cerebellar metastases. Clinical and computed tomographic correlations. Arch Neurol 1985; 42: 336–341.