

# NOWOTWORY

Karolina Popławska

Received: 10.02.2009

Accepted: 10.02.2009

Published: 27.03.2009

## Zaburzenia funkcji poznawczych w przebiegu choroby nowotworowej i neurologicznych zespołach paranowotworowych

Cognitive impairment in neoplastic disease and paraneoplastic neurological syndromes

Klinika Neurologii AM w Poznaniu, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozubski, Klinika Neurologii AM w Poznaniu, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

*Praca finansowana ze środków własnych*

### Streszczenie

Upośledzenie funkcji poznawczych w chorobie nowotworowej, a szczególnie w neurologicznych zespołach paranowotworowych, stanowi istotny problem kliniczny. Wśród przyczyn zaburzeń poznawczych związanych z nowotworem znaczenie mają chemioterapia raka piersi oraz hormonoterapia raka prostaty. Obraz kliniczny chorych jest zróżnicowany i obejmuje pogorszenie koncentracji uwagi, zapamiętywania, myślenia i pamięci słownej u pacjentek z rakiem piersi oraz upośledzenie uwagi, pamięci, funkcji wzrokowo-przestrzennych i wykonawczych w przebiegu raka prostaty. Należy również podkreślić, że są to zazwyczaj chorzy w wieku podeszłym, stwierdza się u nich choroby towarzyszące, a nowotwór prezentuje najczęściej zaawansowane stadium. Ponadto zwykle u pacjentów występują lęk, niepokój, dysforia oraz depresja spowodowane rozpoznaniem choroby nowotworowej. Wszystkie wyżej wymienione czynniki mogą wpływać na rozwój zaburzeń poznawczych. Zespoły paranowotworowe definiuje się jako zaburzenia funkcji układu nerwowego, pojawiające się u chorych z nowotworem, niespowodowane przerzutami ani miejscowym działaniem guza. Do zespołów paranowotworowych wywołujących upośledzenie procesów poznawczych zalicza się zapalenie układu limbicznego (LE) i paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku (PCD). Zespoły te najczęściej rozwijają się w przebiegu raka drobnokomórkowego płuc, grasiczaka, raka sutka, jajników, jądra i chłoniaka Hodgkina. Podstawą rozpoznania LE jest obraz kliniczny obejmujący zaburzenia pamięci, objawy psychopatologiczne i napady padaczkowe oraz stwierdzenie zmian w neuroobrazowaniu i wykrycie przeciwciał onkoneuronalnych. Paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku obejmuje zespoły kliniczne związane z odmiennymi nowotworami, różniące się między sobą przebiegiem i reakcjami immunologicznymi. Objawy kliniczne rozwijają się w ciągu tygodni lub miesięcy pod postacią zespołu mózdkowego. Natomiast do upośledzenia funkcji wykonawczych zalicza się planowanie, płynność słowną, pamięć operacyjną, myślenie abstrakcyjne i zdolność modyfikowania zachowań w związku z nowymi doświadczeniami. Ponadto mogą wystąpić zaburzenia orientacji i pamięci wzrokowo-przestrzennej. Podstawą rozpoznania jest podobnie jak w przypadku LE stwierdzenie przeciwciał onkoneuronalnych, zmian w neuroobrazowaniu oraz charakterystyczny dla PCD obraz kliniczny. Zaburzenia funkcji poznawczych towarzyszące chorobie nowotworowej stanowią zagadnienie kliniczne istotne w diagnostyce różnicowej otepień, ale także powinny być uwzględniane w interdyscyplinarnej opiece nad powyższą grupą chorych.

**SŁOWA KLUCZOWE:** zaburzenia procesów poznawczych, choroba nowotworowa, zespoły paraneoplastyczne, zapalenie układu limbicznego, paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku

## Summary

Cognitive impairment constitutes important clinical problem in neoplastic diseases, especially in paraneoplastic neurological syndromes. Chemotherapy of breast and hormonotherapy of prostate cancers are the main causes of cognition dysfunction, connected directly with neoplasm. Clinical presentation is diverse and includes deterioration of concentration, memorizing, thinking, and verbal memory in breast cancer patients and impairment of concentration, memory, visuospatial abilities and executive functioning in prostate cancer ones. It is necessary to emphasize that the patients are at advanced age, with numerous comorbid conditions and suffer from advanced cancer. Moreover, usually patients manifest anxiety, dysphoria and depression induced by neoplasm diagnosis. All above-mentioned factors can influence on cognitive functions. Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) are remote effects of cancer, not caused directly by invasion of the tumour or its metastases. Changes in cognition are caused by limbic encephalitis (LE) and paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD). These paraneoplastic syndromes are usually associated with small cell lung cancer, thymoma, breast, ovarian, testis cancer and Hodgkin's disease. Presentation of specific clinical symptoms and signs including memory loss, seizures and psychiatric symptoms, detection of paraneoplastic antibodies and abnormalities in neuroimaging examination help to establish the diagnosis. Paraneoplastic cerebellar degeneration includes clinical syndromes connected with different tumours and differing from each other in the course of disease and immunological reactions. The symptoms develop within weeks or months with cerebellar syndrome. Executive dysfunctions include planning, verbal fluency, working memory, abstract reasoning and set-shifting. Difficulties with orientation and visuospatial memory may also occur. Diagnosis, like in LE, is established when paraneoplastic antibodies are detected, neuroimaging changes are found and typical for PCD clinical picture is present. Changes in cognition accompanying neoplastic diseases are significant clinical problem not only in differential diagnosis of dementia, but also it they should be taken into account in interdisciplinary care of above-mentioned group of patients.

**KEY WORDS:** cognitive impairment, neoplastic diseases, paraneoplastic neurological syndromes, limbic encephalitis, paraneoplastic cerebellar degeneration

Zaburzenia funkcji poznawczych w przebiegu choroby nowotworowej mogą rozwijać się w następstwie chemioterapii, radioterapii, przetrzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub neurologicznych zespołów paranowotworowych.

Wśród przyczyn upośledzenia czynności poznawczych związanych z leczeniem nowotworów istotne znaczenie ma chemioterapia raka piersi. Istnieje wiele badań klinicznych wykazujących wpływ chemioterapii dodanej stosowanej u pacjentek z rakiem piersi na zaburzenia funkcji poznawczych<sup>(1-4)</sup>. Usunięcie jajnika, analogi podwzgórzowego hormonu luteinizującego, tamoksyfen i anastrozol również wywierają niekorzystny wpływ na procesy poznawcze<sup>(5)</sup>. Jak dotąd nie udowodniono takiego wpływu eksemestanu i letrozolu<sup>(5)</sup>. Nie wykazano również, czy obserwowane zaburzenia są trwałe, czy przemijające oraz do jakiego stopnia wiek, okres menopauzalny i długość zastosowanego leczenia mają wpływ na nasilenie opisywanych zaburzeń<sup>(6)</sup>. Mechanizmy, które mogą mieć znaczenie dla rozwoju powikłań chemioterapii w OUN, obejmują wpływ neurotoksyczny, uszkodzenie spowodowane przez wolne rodniki tlenowe i predyspozycję genetyczną. U chorych z rakiem piersi poddanych chemioterapii występuje pogorszenie koncentracji uwagi, zapamiętywania i myślenia<sup>(7)</sup>. Pamięć słowna wydaje się szczególnie podatna na zmiany poziomu estrogenów, co zaobserwowano w badaniach nad wpływem hormonalnej terapii zastępczej<sup>(5,8)</sup>.

Rozważania nad wpływem chemioterapii na funkcje poznawcze są utrudnione z powodu braku wielośrodkowych, długoterminowych badań klinicznych z relevantnymi grupami kontrolnymi, które pozwoliłyby określić częstość, przyczyny, przebieg i nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych u chorych z rakiem piersi. Opublikowane dotychczas wyniki badań oparte są na małych grupach pacjentów. Obserwowane rozbieżności uzyskiwanych rezultatów wynikają z braku ujednoczonych kryteriów włączania oraz nieuwzględniania subiektywnych odczuć chorych, którym często towarzyszą dysforia, lęk, niepokój lub depresja spowodowane rozpoznaniem choroby nowotworowej<sup>(9)</sup>.

Badania kliniczne sugerują również związek pomiędzy terapią hormonalną w leczeniu raka prostaty a upośledzeniem funkcji poznawczych<sup>(10)</sup>, choć ich wyniki nie są spójne<sup>(11)</sup>. Niektóre prace wskazują na upośledzenie procesów poznawczych po zastosowanym leczeniu. Zaburzenia te obejmują pogorszenie uwagi i pamięci, funkcji wzrokowo-przestrzennych i wykonawczych<sup>(10)</sup>. Z drugiej strony obserwowano poprawę tych funkcji po leczeniu hormonalnym<sup>(12)</sup>. Należy podkreślić, że mężczyźni poddani takiej terapii są w wieku podeszłym (7.-8. dekada życia), rak prostaty jest w zaawansowanym stadium oraz stwierdza się u nich choroby towarzyszące. Zatem upośledzenia procesów poznawczych może wynikać z wyżej wymienionych czynników, a nie tylko z terapii hormonalnej<sup>(13)</sup>. Częste występowanie

zaburzeń funkcji poznawczych w tej grupie chorych wskazuje na konieczność ich monitorowania.

Kolejną przyczyną zaburzeń procesów poznawczych w chorobie nowotworowej są guzy przerzutowe OUN, w tym głównie do płata czołowego. Około 75% pacjentów z przerzutami do mózgu wykazuje upośledzenie funkcji poznawczych<sup>(14)</sup>. Guzy zlokalizowane w płacie czołowym mogą manifestować się postępującym otępieniem, obniżeniem napędu, brakiem krytycyzmu i niepohamowanym popędem seksualnym. Ponadto mogą występować zaburzenia zachowania i stanu psychicznego, od niewielkich zaburzeń osobowości, koncentracji uwagi, spowolnienia myślenia do apatii, abulii albo przeciwnie – objawów nadpobudliwości o charakterze tzw. morii czołowej<sup>(15)</sup>.

Zaburzenia poznawcze obserwuje się w neurologicznych zespołach paraneoplastycznych, które stanowią zaburzenia układu nerwowego, pojawiających się u chorych z nowotworem, niespowodowanych przerzutami ani miejscowym działaniem guza<sup>(16)</sup>. Do zespołów paraneoplastycznych powodujących zaburzenia poznawcze zalicza się zapalenie układu limbicznego i paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku. Zespoły te najczęściej są wywołane przez raka drobnokomórkowego płuc, grasiczaka, raka sutka, jajników, jądra i chłoniaka Hodgkina<sup>(16)</sup>. Zapalenie układu limbicznego (*limbic encephalitis*, LE) jest zespołem objawowym należącym do szerszego zespołu – paranowotworowego zapalenia mózgu i rdzenia (*paraneoplastic encephalomyelitis*, PEM), obejmującego poza układem limbicznym pień mózgu i rdzeń kręgowy. Początek objawów przypada średnio na 60. rok życia, a choroba rozwija się w równym stopniu u kobiet i mężczyzn. Aż 75% przypadków wiąże się z rakiem drobnokomórkowym płuc<sup>(17)</sup>. Ponadto LE może wystąpić w przebiegu raka jądra – ok. 20%<sup>(18)</sup>, raka sutka – 8%<sup>(18)</sup>, grasiczaka, raka jajnika, ziarnicy złośliwej oraz potworniaka niedojrzałego<sup>(16)</sup>. Objawy rozwijają się podostro w ciągu dni lub tygodni, wyprzedzając zwykle rozpoznanie nowotworu o około 3,5 miesiąca<sup>(18)</sup>, i obejmują pobudzenie, dezorientację, zaburzenia pamięci krótkoterminowej lub amnezję, halucynacje, zaburzenia afektywne, porażenia/niedowład, częściowe napady padaczkowe. Symptomy te wynikają z uszkodzenia układu limbicznego, który jest głównym ośrodkiem kontrolującym zachowanie emocjonalne, socjalne i seksualne. Badania kliniczne sugerują, że u pacjentów, u których doszło do ograniczonego uszkodzenia struktur hipokampa, występuje przede wszystkim utrata pamięci operacyjnej, krótkoterminowej<sup>(19)</sup>. Mogą pojawić się również zmiany zachowania i pobudzenie<sup>(17,20)</sup>. U chorych z rozległym uszkodzeniem układu limbicznego oprócz utraty pamięci zwykle obserwuje się napady padaczkowe, otępienie i zaburzenia psychopatologiczne, włączając ciężkie zaburzenia emocjonalne, zmiany osobowości, pobudzenie i depresję. Ponadto mogą wystąpić niedowład połowiczny i zaburzenia oddychania pocho-

dzienia ośrodkowego wymagające intubacji<sup>(20)</sup>. Uszkodzenie hipokampa prowadzące do zaburzenia jego rytmicznej czynności bioelektrycznej uważane jest za główny czynnik prowokujący napady padaczkowe. Uszkodzenie podwzgórza manifestuje się zwykle zaburzeniami endokrynologicznymi, sennością i hipotermią<sup>(16)</sup>. Z powodu zwykle krótkiego czasu przeżycia chorych brakuje długoterminowych badań nad zmianami behawioralnymi pacjentów z LE. Dodatkowo stosowana chemioterapia w leczeniu choroby nowotworowej również wpływa na upośledzenie funkcji poznawczych<sup>(21)</sup>.

Podstawą rozpoznania LE, poza opisanym powyżej obrazem klinicznym, jest stwierdzenie zmian w neuroobrazowaniu oraz wykrycie przeciwciał onkoneuronalnych. Metodą fluorescencji pośredniej i Western blotting można wykazać obecność następujących przeciwciał: anti-Hu, anti-Ma2, anti-CV2, anti-amfifizyny<sup>(16,22,23)</sup>. Przeciwciała onkoneuronalne występują u 60% chorych<sup>(21)</sup>. U pacjentów z przeciwciałami anti-Hu zazwyczaj rozpoznawany jest drobnokomórkowy rak płuca, a przeciwciała anti-Ma2 zwykle towarzyszą nowotworowi jądra<sup>(18)</sup>. W badaniu tomografii rezonansu magnetycznego (TRM) stwierdza się w sekwencji T2 hiperintensywne obszary w przyśrodkowych strukturach płata skroniowego, nieulegające wzmocnieniu po podaniu kontrastu<sup>(24)</sup>. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykazuje nieswoiste zmiany pod postacią pleocytozy, podwyższonego stężenia białka, podwyższonego indeksu IgG i obecności prążków oligoklonalnych<sup>(25)</sup>. U chorych z nieobecnymi przeciwciałami onkoneuronalnymi, u których obraz kliniczny nasuwa podejrzenie zespołu paraneoplastycznego, a rutynowo wykonywane badania obrazowe: RTG, KT i TRM nie wykazały żadnych nieprawidłowości, zaleca się wykonanie pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) całego ciała. W przypadku istnienia choroby nowotworowej w badaniu tym obserwuje się zwiększoną aktywność metaboliczną tkanek guza<sup>(26,27)</sup>. Z kolei w badaniu PET mózgu występuje zwiększony wychwyty znacznika w przyśrodkowych strukturach płata skroniowego<sup>(24)</sup>. Badanie PET mózgu częściej niż TRM ujawnia nieprawidłowości w pniu mózgu, korze mózgu i mózdzku, które czasem są klinicznie nieme<sup>(20)</sup>. Pewnym rozpoznaniem zapalenia układu limbicznego jest badanie histopatologiczne, w którym obserwuje się zanik neuronów, okołonaczyniowe nacieki limfocytarne, zgrupowania mikrogleju i glikozę, szczególnie w układzie limbicznym<sup>(18)</sup>.

Zapalenie układu limbicznego uznawane jest za potencjalnie odwracalny zespół paranowotworowy, aczkolwiek spontaniczna poprawa występuje niezwykle rzadko<sup>(17)</sup>. Opublikowane dotychczas wyniki badań sugerują, że całkowita remisja choroby jest możliwa u pacjentów bez zmian w badaniu TRM, u których wystąpiła tylko utrata pamięci krótkotrwałej<sup>(28)</sup>.

Podstawą postępowania z chorymi na LE jest wykrycie i leczenie nowotworu pierwotnego. Leczenie polega-

jące na połączeniu dożylnie podawanych immunoglobulin ludzkich, cyklofosfamidu i kortykosteroidów może spowodować stabilizację u 38% chorych z przeciwciałami anti-Hu, u 30% z przeciwciałami anti-Ma2 i u 64% chorych bez obecności przeciwciał antykon neuronalnych<sup>(16)</sup>. Poprawę kliniczną stwierdza się tylko u pacjentów z niewielkimi objawami<sup>(29)</sup>. Leczenie objawowe polega na stosowaniu leków przeciwpadaczkowych i neuroleptycznych.

Paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku (*paraneoplastic cerebellar degeneration*, PCD) obejmuje zespoły kliniczne związane z odmiennymi nowotworami, różniące się między sobą przebiegiem i reakcjami immunologicznymi. Nazwy zespołów pochodzą od wykrywanych przeciwciał. Zespół Yo występuje częściej u kobiet i zazwyczaj wyprzedza rozpoznanie raka sutka lub jajnika<sup>(30)</sup>. Zespoły Tr i Hu stwierdzane są częściej u mężczyzn<sup>(30)</sup> – pierwszy w przebiegu ziarnicy złośliwej, natomiast drugi w przebiegu raka drobnokomórkowego płuc<sup>(30)</sup>. Objawy kliniczne rozwijają się w ciągu tygodni lub miesięcy i obejmują ataksję tułowia, chodu, symetryczną ataksję kończyn, oczopląs o mózdkowym charakterze, nudności, zawroty głowy, dyzartrię i podwójne widzenie<sup>(31)</sup>. Ostatnio przeprowadzone badania kliniczne sugerują występowanie zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów z uszkodzeniem mózdzku. Zaburzenia są szczególnie widoczne u osób z uszkodzeniem tylnego płata mózdzku i robaka<sup>(32)</sup>. Zmiany te obejmują upośledzenie funkcji wykonawczych, takich jak planowanie, płynność słowna, pamięć operacyjna, myślenie abstrakcyjne i zdolność modyfikowania zachowań w związku z nowymi doświadczeniami<sup>(33)</sup>. Ponadto mogą pojawić się zaburzenia orientacji i pamięci wzrokowo-prze-strzennej. Stwierdza się również zmiany osobowości (stopień afektu, odhamowanie) oraz zaburzenia językowe: agramatyzmy, dysprozodie i łagodnie przebiegającą anomię. Wykazano, że uszkodzenie przedniego płata mózdzku powoduje jedynie niewielkie zaburzenia poznawcze. Obecność wyżej wymienionych objawów jest najprawdopodobniej spowodowana uszkodzeniem połączeń pomiędzy mózdzkiem a korą przedczołową, korą płata potylicznego, skroniowego i korą układu limbicznego<sup>(34-36)</sup>. Objawy pozamózdkowe, niezwiązane typowo z uszkodzeniem mózdzku, najczęściej obserwuje się u pacjentów z przeciwciałami anti-Hu (94%)<sup>(30)</sup>. Stwierdzenie u chorego powyżej 45. roku życia objawów mózdkowych, które nie są następstwem ataksji rdzeniowo-mózdkowej, powinno nasuwać podejrzenie paranowotworowego zwyrodnienia mózdkowego<sup>(16)</sup>. Badaniem TRM rozpoznaje się cechy zaniku mózdzku rozwijającego się w miarę trwania choroby<sup>(16)</sup>. Charakterystyczne przeciwciała onkoneuralne wykrywane metodą fluorescencji pośredniej i Western blotting to: anti Yo towarzyszące rakowi jajnika i sutka, anti-Hu u chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca, anti-Tr, anti-mGluR1 występujące w przypadkach ziarnicy zło-

śliwej, anti-Ri u chorych z rakiem sutka, nowotworami dróg rodnych, płuc oraz anti-CV2/CRMP5 u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca, grasiczakiem i nowotworami dróg rodnych<sup>(30)</sup>. W badaniu neuropatologicznym obserwuje się utratę komórek Purkiniego, nacieki limfocytarne wokół naczyń i gliozę<sup>(31)</sup>. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego, podobnie jak w zapaleniu układu limbicznego, stwierdza się nieswoiste odchylenia: pleocytozę i podwyższone stężenie białka. Zasadniczym postępowaniem w tym zespole paranowotworowym jest leczenie nowotworu pierwotnego. Steroidy, cyklofosfamid i dożylnie podawane immunoglobuliny ludzkie są zwykle nieskuteczne u pacjentów w ciężkim stanie ogólnym. U części chorych z niewielkimi objawami klinicznymi obserwowano krótkotrwałą stabilizację<sup>(37,38)</sup>. Ponadto stosuje się plazmaferezę i rituksymab<sup>(16)</sup>. Leczenie objawowe obejmuje stosowanie propranololu i klonazepamu oraz rehabilitację z udziałem logopedów w przypadku dyzartrii i zaburzeń połykania. Upośledzenie funkcji poznawczych w chorobie nowotworowej stanowi istotny problem kliniczny, szczególnie w neurologicznych zespołach paranowotworowych, w których wymaga różnicowania z innymi przyczynami. W przypadkach chorych, u których nie rozpoznano pierwotnego nowotworu, diagnostyka powinna uwzględniać opisane powyżej cechy kliniczne oraz odchylenia w badaniach pracownianych. Jest ona postępowaniem interdyscyplinarnym i ma znaczenie nie tylko w praktyce neurologicznej, ale również w innych dziedzinach klinicznych.

#### PIŚMIENNICTWO:

##### BIBLIOGRAPHY:

1. Darby G., Falsetti M., Maruff P.: The acute cognitive effects of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Neurology* 2008; 70 (supl. 1): A111.
2. Farace E., Melikyan Z.: Cognitive dysfunction, mood disorders, and fatigue. W: Schiff D., Kesari S., Wen P.Y.C. (red.): *Cancer Neurology in Clinical Practice*. Humana Press, Totowa, NJ 2008: 91-111.
3. Wieneke M.H., Dienst E.R.: Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer. *Psychooncology* 1995; 4: 61-66.
4. Schagen S.B., Muller M.J., Boogerd W. i wsp.: Change in cognitive function after chemotherapy: a prospective longitudinal study in breast cancer patients. *J. Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 1742-1745.
5. Schilder C.M., Linn S.C., van Dam F.S., Schagen S.B.: The effect of hormone therapy on cognitive function in patients with breast cancer. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2008; 152: 494-498.
6. Schilder C.M., Schagen S.B.: Effects of hormonal therapy on cognitive functioning in breast cancer patients: a review of the literature. *Minerva Neurolog.* 2007; 59: 387-401.
7. Brezden C.B., Phillips K.A., Abdolell M. i wsp.: Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2695-2701.
8. Jenkins V., Shilling V., Fallowfield L. i wsp.: Does hormone therapy for the treatment of breast cancer have a detri-

- mental effect on memory and cognition? A pilot study. *Psychooncology* 2004; 13: 61-66.
9. Vardy J., Rourke S., Tannock I.F.: Evaluation of cognitive function associated with chemotherapy: a review of published studies and recommendations for future research. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2455-2463.
  10. Nelson C.J., Lee J.S., Gamboa M.C., Roth A.J.: Cognitive effects of hormone therapy in men with prostate cancer: a review. *Cancer* 2008; 113: 1097-1106.
  11. Salminen E.K., Portin R.I., Koskinen A. i wsp.: Associations between serum testosterone fall and cognitive function in prostate cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 7575-7582.
  12. Sharifi N., Gulley J.L., Dahut W.L.: Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005; 294: 238-244.
  13. Shahinian V.B., Kuo Y.F., Freeman J.L., Goodwin J.S.: Risk of the "androgen deprivation syndrome" in men receiving androgen deprivation for prostate cancer. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 465-471.
  14. Averbuch S.D., Blinder M.A.: Brain metastasis from esophageal carcinoma. *CA Cancer J. Clin.* 1983; 33: 164-166.
  15. Boxer A.L., Garbutt S., Rankin K.P. i wsp.: Medial versus lateral frontal lobe contributions to voluntary saccade control as revealed by the study of patients with frontal lobe degeneration. *J. Neurosci.* 2006; 26: 6354-6363.
  16. de Beukelaar J.W., Sillevs Smitt P.A.: Managing paraneoplastic neurological disorders. *Oncologist* 2006; 11: 292-305.
  17. Munshi S.K., Thanvi B., Chin S.K. i wsp.: Paraneoplastic limbic encephalitis – case report and review of literature. *Age Ageing* 2005; 34: 190-193.
  18. Gultekin S.H., Rosenfeld M.R., Voltz R. i wsp.: Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481-1494.
  19. Kopelman M.D.: Disorders of memory. *Brain* 2002; 125: 2152-2190.
  20. Ances B.M., Vitaliani R., Taylor R.A. i wsp.: Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* 2005; 128: 1764-1777.
  21. Benke T., Wagner M., Pallua A.K. i wsp.: Long-term cognitive and MRI findings in a patient with paraneoplastic limbic encephalitis. *J. Neurooncol.* 2004; 66: 217-224.
  22. Voltz R., Gultekin S.H., Rosenfeld M.R. i wsp.: A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1788-1795.
  23. Dalmau J., Graus F., Villarejo A. i wsp.: Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004; 127: 1831-1844.
  24. Scheid R., Lincke T., Voltz R. i wsp.: Serial 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging of paraneoplastic limbic encephalitis. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 1785-1789.
  25. Alamowitch S., Graus F., Uchuya M. i wsp.: Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain* 1997; 120: 923-928.
  26. Rees J.H., Hain S.F., Johnson M.R. i wsp.: The role of [<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxyglucose-PET scanning in the diagnosis of paraneoplastic neurological disorders. *Brain* 2001; 124: 2223-2231.
  27. Younes-Mhenni S., Janier M.F., Cinotti L. i wsp.: FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Brain* 2004; 127: 2331-2338.
  28. Bak T.H., Antoun N., Balan K.K., Hodges J.R.: Memory lost, memory regained: neuropsychological findings and neuroimaging in two cases of paraneoplastic limbic encephalitis with radically different outcomes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001; 71: 40-47.
  29. Graus F., Keime-Guibert F., Reñe R. i wsp.: Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138-1148.
  30. Shams'ili S., Grefkens J., de Leeuw B. i wsp.: Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003; 126: 1409-1418.
  31. Mason W.P., Graus F., Lang B. i wsp.: Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 1997; 120: 1279-1300.
  32. Tavano A., Grasso R., Gagliardi C. i wsp.: Disorders of cognitive and affective development in cerebellar malformations. *Brain* 2007; 130: 2646-2660.
  33. Ravizza S.M., McCormick C.A., Schlerf J.E. i wsp.: Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory. *Brain* 2006; 129: 306-320.
  34. Schmahmann J.D., Sherman J.C.: The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998; 121: 561-579.
  35. Collinson S.L., Anthonisz B., Courtenay D., Winter C.: Frontal executive impairment associated with paraneoplastic cerebellar degeneration: a case study. *Neurocase* 2006; 12: 350-354.
  36. Drepper J., Timmann D., Kolb F.P., Diener H.C.: Non-motor associative learning in patients with isolated degenerative cerebellar disease. *Brain* 1999; 122: 87-97.
  37. Ohara S., Iijima N., Hayashida K. i wsp.: Autopsy case of opsoclonus-myoclonus-ataxia and cerebellar cognitive affective syndrome associated with small cell carcinoma of the lung. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1320-1324.
  38. Keime-Guibert F., Graus F., Fleury A. i wsp.: Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 68: 479-482.