

Leptomeningeal Carcinomatosis in Solid Tumors; Clinical Manifestation and Treatment

Joon Oh Park, M.D.^{1,2}, Hyun Joon Shin, M.D.^{1,2}, Hyung Jong Kim, M.D.², Sang-Wook Lee, M.D.^{1,3}
Hei Cheul Jeung, M.D.^{1,2}, Seung-Min Kim, M.D.⁴, Nae Choon Yoo, M.D.^{1,2}, Hyun Cheol Chung, M.D.^{1,2}
Joo-Hang Kim, M.D.^{1,2}, Byung Soo Kim, M.D.¹, Jin Sik Min, M.D.¹ and Jae Kyung Roh, M.D.^{1,2}

¹Yonsei Cancer Center, Departments of ²Internal Medicine, ³Radiation Oncology and ⁴Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Leptomeningeal carcinomatosis occurs in about 5% of patients with solid tumor and is being diagnosed with increasing frequency as patients live longer and as neuro-imaging studies improve. In general, the most common cancers that involved the leptomeninges are breast cancer, lung cancer, and malignant melanoma.

Materials and Methods: We investigated 25 patients presented with multiple neurologic symptoms and signs who were diagnosed with leptomeningeal carcinomatosis at the Yonsei Cancer Center from January 1990 to December 1999.

Results: The primary disease of leptomeningeal carcinomatosis were stomach cancer (10 cases), breast cancer (7 cases), lung cancer (5 cases), unknown primary cancer (2 cases) and common bile duct cancer (1 case). All patients were presented with multiple neurologic

symptoms and signs involving the central nervous system (CNS), cranial nerve or spinal nerves. Twenty-one of twenty-five patients were treated with intrathecal chemotherapy, radiotherapy, or combination therapy. Fourteen of them (66.7%) experienced improvement or stabilization of neurologic symptom and sign. The median survival was 122 days (10~2190).

Conclusion: In conclusion, although early diagnosis and active treatment of leptomeningeal carcinomatosis may improve the quality of life in selected patients, the median survival was relatively short. Therefore, new diagnostic and therapeutic strategy for leptomeningeal carcinomatosis were needed. (*J Korean Cancer Assoc 2001;33:34-40*)

Key Words: Leptomeningeal carcinomatosis, Intrathecal chemotherapy, Radiotherapy

서론

수막암종증(leptomeningeal carcinomatosis)은 1870년 Eberth에 의하여 처음 기술되었으나(1), 비교적 최근까지도 진단의 어려움으로 부검 당시에 진단되는 경우가 대부분이었다(2). 그러나, 최근 수막암종증으로 진단되는 경우가 증가하고 있다(2~4). 그 이유는 첫째, 새로운 항암치료법의 개발로 환자의 수명이 획기적으로 연장되었으나, 대부분의 항암제는 BBB의 통과가 어렵기 때문에 수막으로의 재발이 비교적 흔하기 때문이다. 둘째, 전산화단층촬영이나 자기공명영상장치 등 영상기술 개발로 인해 수막 병변에

대한 평가가 용이하여 수막암종증을 효과적으로 진단할 수 있게 되었기 때문이다. 그러나, 수막암종증은 대부분 암의 말기에 발생하기 때문에 이러한 경우 효과적인 치료 방법이 마땅치 않아 적극적으로 진단을 위한 검사를 시행하지 않는 경우가 많다(5). 따라서 수막암종증 환자는 실제로 진단된 환자보다 더 많을 것으로 생각된다. 수막암종증 발생은 보고에 따라 많은 차이를 보이지만, 일반적으로 고형암 환자의 5~10%에서 발생한다고 알려져 있다(6). 한 부검보고에서는 신경학적 증상이 있었던 암 환자의 약 19%에서 수막암종증 소견이 있었음을 보고한바 있다(7). 수막암종증을 유발하는 가장 흔한 암 조직형은 선암으로 유방암(10~64%), 폐암(14~29%), 악성흑색종(6~18%)의 순서로 많이 발생한다(2). 국내의 경우 위암이 가장 호발하기 때문에 위암에 의한 수막암종증의 빈도가 상대적으로 높은 것으로 보고된 바 있다(8,9). 치료방법으로는 methotrexate 10 mg을 생리식염수와 함께 척수강내로 1주일에 2회씩 4주간 총 8회 투여하는 방법이 가장 널리

책임저자 : 노재경, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
☎ 120-752, 연세암센터
Tel: 02-361-7618, Fax: 02-393-3652
E-mail: jkroh@yumc.yonsei.ac.kr
접수일 : 2000년 10월 16일, 게재승인일 : 2001년 2월 8일

시행되며(4,5), 증상이 있는 부위에 대한 방사선치료와 병용할 경우 약 50%의 환자가 신경증상이 안정화되거나 호전된다(2). 그러나, 예후는 매우 불량하여 치료를 하지 않는 경우 중앙생존기간이 4~6주, 적극적인 치료를 하여 반응을 보인 경우에는 중앙생존기간이 약 6개월이라고 알려져 있다(10).

이에 본 저자들은 복합적인 신경증상을 주소로 연세암 센터에 내원했던 환자들 중 뇌척수액 세포진검사 및 뇌영상촬영을 통하여 수막암증으로 진단되었던 환자 25예의 임상적 양상에 대해 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1) 대상환자 및 수막암증의 진단기준

대상환자는 1990년 1월부터 1999년 12월까지 연세암 센터에 복합적인 신경학적 증상을 주소로 내원하여 수막암증으로 진단되었던 환자들 중, 의무기록 열람이 가능했던 25예를 대상으로 하였다. 수막암증의 진단기준은 특징적인 복합 신경학적 증상을 동반하고, 뇌척수액 세포진 검사상 양성이거나 뇌전산화단층촬영 혹은 뇌자기공명촬영상 수막암증의 특징적인 소견(수막의 조영증가, 수막의 전이성 결절 및 수두증 등)을 보이는 경우로 하였고, 뇌실질내 병변이 있는 경우와 원발 암종이 백혈병, 악성 임파종 및 중추신경계 종양인 경우는 제외하였다. 내원 당시의 신경학적 증상을 중추신경증상, 뇌신경증상 및 척수 신경증상으로 구분하여 비교하였다.

2) 치료 방법 및 효과의 평가

수막암증에 대한 치료는 척수강내 methotrexate 주입 및 방사선 치료를 환자의 전신상태에 따라 단독 혹은 병용하여 시행하였다(Fig. 1). Methotrexate는 10 mg을 척수강내로 생리식염수와 함께 1주에 2회씩, 4주간 투여하였다.

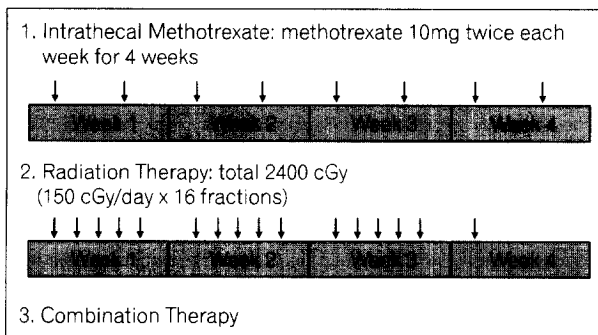


Fig. 1. Treatment protocol at Yonsei Cancer Center

방사선치료의 경우 척수강내 methotrexate을 투여하는 경우에는 신경학적 증상을 유발하는 부위나 뇌전산화단층촬영 혹은 뇌자기공명촬영상 전이성 수막결절이 있는 부위에 국한하여 시행하였고, 방사선치료를 단독으로 시행하는 경우에는 전체 뇌척수계를 포함하여 치료하였다. 또한, 전신 상태가 양호한 환자의 경우 적응증에 따라 전신 항암요법을 동시에 시행하는 것을 고려하였다. 치료에 대한 반응기준은 4주 이상 신경학적 증상의 호전이 있는 경우 호전(improve), 치료하는 동안 신경학적 증상의 악화가 없는 경우를 안정(stable), 신경학적 증상이 악화되는 경우를 악화(progressive)로 정의하였다(5,8). 생존기간은 수막암증의 진단일로부터 사망일 혹은 최종 관찰일까지로 하였다.

결과

1) 대상환자의 특성

대상환자 25예의 남녀비는 10 : 15였으며, 중앙연령은 55세(범위: 28~79세)였다(Table 1). 원발암의 분포는 각각 위암 10예, 유방암 7예, 폐암 5예, 원인불명암 2예, 그리고 담도암이 1예였다(Table 1). 원발암으로 진단후에 수막암증으로 진단되기까지의 기간의 중앙값은 17개월(범위:

Table 1. Patients' characteristics

Sex	
Male : Female	10 : 15
Age	
Median	55
Range	28~79
Performance status	
ECOG 0-2	18 (72%)
ECOG 3-4	7 (28%)
Primary site (%)	
Stomach	10 (40%)
Breast	7 (28%)
Lung	5 (20%)
Unknown	2 (8%)
CBD	1 (4%)
Time to diagnosis of leptomeningeal carcinomatosis from initial diagnosis (months)	
Median	17
Range	9~43
Extent of systemic disease (%)	
Multiple metastasis	19 (76%)
No metastasis	6 (24%)

9~43개월)이었고, 3예(12%)에서는 원발암의 진단과 동시에 수막암종증이 진단되었다. 수막암종증이 진단될 당시 한곳 이상의 원격전이를 동반한 경우는 19예(76%)였고, 6예에서는 다른 부위의 원격전이 소견이 없었다.

2) 임상증상 및 특징

대부분의 환자들은 수막암종증으로 진단될 당시 한가지 이상의 복합적인 신경학적 증상을 호소하였는데, 25예(100%) 모든 환자에서 중추신경계 증상을 동반하였으며, 14예(56%)의 환자에서는 뇌신경 증상을, 18예(72%)의 환자에서는 척수신경증상을 내원당시 호소하였다(Fig. 2). 환자들이 호소한 중추신경 증상으로는 두통, 오심 및 구토, 의식변화, 편측마비, 현기증 등이 있었다. 뇌신경증상으로는 복시, 이명, 시력소실, 청력장애, 안면신경마비 등이 있었고, 척수신경장애로는 하부운동신경장애, 허리통증, 경부강직, 사지약화, 방광기능부전 등의 증상이 있었다.

3) 진단

수막암종증의 진단은 뇌척수액 세포진 검사에서 암세포가 양성인 경우 확진하였고, 특징적인 신경학적 증상에도 불구하고 세포진 검사에서 음성인 경우 뇌전산화단층촬영이나 뇌자기공명영상촬영 소견상 수막암종증의 특징적인 소견이 있으면 수막암종증으로 진단하였다. 25예의 환자 중 11예의 환자는 뇌척수액 세포진 양성으로 진단하였고, 10예의 환자는 뇌전산화단층촬영이나 뇌자기공명영상촬영 소견상 특징적인 소견으로 진단하였다. 4예의 환자는 뇌척수액 세포진 검사 및 뇌전산화단층촬영이나 뇌자기공명영상촬영 소견 모두 양성이었다(Table 2).

4) 치료성적 및 예후

대상환자 25예 중 21예의 환자가 수막암종증에 대한 치료를 시행받았는데, 치료는 척수강내 methotrexate 주입 혹은 방사선 치료를 단독 혹은 병용하여 시행하였다. 치료를 시행받지 않은 환자들은 모두 전신상태가 불량하였고, 모두 조기에 사망하였다. 치료방법에 따른 효과의 차이는 없었으며, 치료를 시행받았던 21명의 환자들 중 8명(38.1%)의 환자에서 신경학적 증상의 호전이 관찰되었고, 6예(23.8%)의 환자에서는 증상의 악화를 억제하는 효과를 보였다(Table 3). 본 25예의 중앙생존값은 122일(10~2190일)이었고, 사망의 원인으로는 44%가 신경학적 원인, 56%가 원발암의 진행이었다. 3명의 환자에서는 비교적 장기 생존하였는데, 2예의 유방암 환자는 각각 약 10개월과 12개월간 생존하였고, 1예의 위암환자는 약 7년간 생존하다가 추적에 실패하였다. 이들 3명의 장기 생존환자들은 공통적으로 전신상태가 매우 양호하였고, 다른 곳의 원격전이 소견이 없이 보조항암요법 중 진단되었던 환자들로 전

Table 2. Diagnostic methods for leptomeningeal carcinomatosis

		CSF cytology		
		Positive	Negative	
CT or MRI	Positive	4	10	14
	Negative	11	-	11
		15	10	25

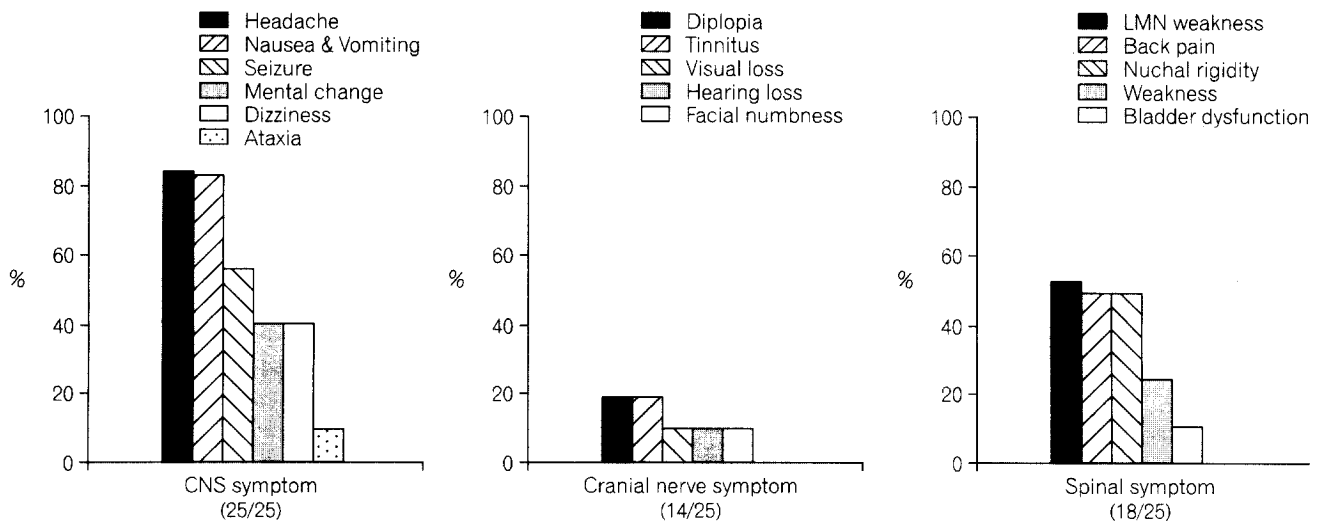


Fig. 2. Presenting symptoms and sign of 25 patients with leptomeningeal carcinomatosis. LMN, lower motor neuron.

Table 3. Responses according to treatment modalities

Treatment modality	No. of patients* (%)	Response to treatment		
		Improve (%)	Stable (%)	Progressive (%)
IT [†] MTX [‡] + RT [§]	9 (42.9)	4	3	2
IT MTX only	5 (23.8)	2	1	2
RT only	7 (33.3)	2	2	3
	21 (100)	8 (38.1)	6 (28.6)	7 (33.3)

*The 4 of 25 patients were not treated, [†]intrathecal, [‡]methotrexate, [§]radiotherapy

신적인 항암제를 동시에 투여할 수 있었다.

고 찰

1912년 Beermann이 수막암종은 암세포가 뇌수막에 광범위하게 침윤된 상태라고 최초로 정의하였다(11). 서양의 문헌에 의하면 일반적으로 수막암종은 유방암(11~64%), 폐암(14~29%), 악성흑색종(6~18%)의 환자에서 많이 발생한다고 알려져 있다(4,5,12). 본 연구의 경우에는 위암(40%), 유방암(28%), 폐암(20%)의 순서로 발생하였는데, 본 연구의 경우에는 서양과는 달리 위암에서 가장 많은 수막암종이 발생하였다. 본 연구에서 위암에서 수막암종이 가장 많이 발생한 이유에 대해서는 명확하게 설명하기 어려우나, 우리 나라의 경우 위암의 발생이 다른 암종에 비해 절대적으로 많은 것이 한가지 이유가 될 수 있을 것이다. 또한, 유방암이나 폐암의 경우 뇌실질 전이와 동반되는 경우가 많기 때문에 상대적으로 본 연구에서 많은 환자들이 제외된 점도 한가지 이유가 될 수 있을 것으로 생각된다.

수막암종에 의한 신경학적 증상은 수막전이 발생 한 부위에 따라 매우 다양하게 나타날 수 있는데, 중추신경증상, 뇌신경증상, 척수증상으로 나타날 수 있다(13,14). 대부분의 환자에서는 중추신경계의 여러 부위가 동시에 침범되어 복합적인 신경계 증상이 나타나는 것이 특징적이며(5,12), 이러한 복합적인 신경증상은 수막암종의 진단에 가장 중요한 단서를 제공한다. 본 연구에서도 25예 환자 모두에서 복합적인 신경학적 증상을 호소하였고, 특히 모든 환자에서 복합적인 중추신경계 증상을 호소하였다. 이러한 신경학적 증상들은 뇌실질전이, 각종 항암제에 의한 말초신경염 및 부종양후군(paraneoplastic syndrome)에 의해서도 유발될 수 있으므로 진단시 주의를 요한다.

수막암종의 확진을 위하여 뇌척수액 세포진 검사가 필수이나, 1회 검사시 양성률은 54%로 비교적 낮은 양성률을 보이며, 3회 이상 뇌척수액 세포진 검사를 반복할 경우에 91%까지 양성률을 증가시킬 수 있다(5,12). 그러나, 수막암종으로 진단되는 환자의 대부분이 말기 암 환자로 반복적으로 뇌척수액 세포진 검사를 시행하는 것은 현실적으로 어려움이 있다. 또한, 일부 환자에서 CEA, α -FP, β -HCG 등의 암표지자가 상승된 소견을 보일 수 있으나, 대체적으로 검사의 감수성 및 예민도가 떨어져 진단적 가치가 적다(15). 다만 혈중 암표지자 수치가 낮으면서 뇌척수액 암표지자 수치가 상승되어 있을 경우 진단에 도움이 될 수 있으며, 진단 당시 암표지자 수치가 높았던 경우 치료에 대한 반응을 평가하거나, 재발을 진단하는데 도움이 될 수 있다(15).

최근 뇌전산화단층촬영 및 자기공명영상촬영 등 뇌영상진단기술의 발달로 뇌척수액 세포진 검사의 제한점은 어느 정도 극복 할 수 있게 되었다. Feilich등의 연구에서는 특징적인 신경학적 증상의 가진 환자의 약 1/3에서 신경영상만으로 수막암종을 진단할 수 있었다고 보고하였다(16). 수막암종의 특징적인 신경영상소견으로는 연수막 조영증강, 경막조영증강, 지주막하 공간의 조영증강 결절, 뇌신경의 조영증강, 수조의 폐쇄, 교통성 수두증 및 척수근의 조영증강 등이 있다(17). 일반적으로 자기공명영상에 컴퓨터전산화단층촬영에 비해 민감도가 높다. 본 연구에서는 대상환자중 15예(60%)의 환자가 뇌척수액 세포진검사로 수막암종이 진단되었고, 10예(40%) 환자가 뇌영상에 의해 진단되었다. 본 연구의 경우 대부분의 환자에서 반복적인 뇌척수액 검사를 시행하지 않아 뇌척수액 검사에 의한 진단율이 비교적 저조한 편이지만 자기공명영상 혹은 뇌전산화단층촬영 등의 뇌신경영상으로 진단법을 보완할 수 있었다. 그러나, 본 암센터의 경우에도 복합적인 신경증상을 호소하는 환자들 중 전신 상태가 나쁘거나, 적절한 치료방법이 없어 적극적인 진단을 시도하지 않는 경우가 많아 본 연구의 대상이 된 25예보다 더 많은 수막암종 환자가 진단되지 않았으리라 생각된다.

일부에서 원발암의 자연경과가 서서히 진행되는 경우 치료를 받지 않아도 장기 생존할 수 있기도 하지만, 대부분의 수막암종은 치료를 받지 않을 경우 생존기간이 4~6주에 불과하며, 대부분 신경학적 증상이 악화되어 사망한다(5). 수막암종의 치료의 목적은 첫째, 신경학적 증상 및 징후의 호전, 둘째, 삶의 질 향상 및 생존기간의 연장이다(2). 그러나, 수막암종은 대부분 말기암 환자에서 진단되고, 고착된 신경장애는 회복이 불가능하고, 환자의 생존기간이 매우 짧으며, 치료자체가 또 다른 신경독

성을 유발할 수 있기 때문에 대부분의 경우 치료를 꺼리는 경향이 있다. 복합적인 신경학적 증상을 가진 환자가 내원하였을 경우 즉각적인 진단방법을 통해 조기에 진단할 수 있다면, 영구적인 신경장애를 예방할 수 있다. 특히, 환자의 전신 수행능력이 양호하고, 고착된 신경학적 장애가 없고, 뇌척수액의 폐쇄가 없으며, 다른 부위의 원격전이 소견이 없고, 원발암이 전신항암요법에 반응이 좋은 경

우에는 적극적인 치료에 반응이 좋다(18).

수막암증증의 치료는 암세포가 뇌척수액의 흐름을 따라 뇌척수신경계축에 전반적으로 퍼져있으므로 뇌척수신경계축 전체를 치료범위에 포함시켜야한다(2). 고용량의 methotrexate, cytosine arabinoside (Ara-C) 및 thiothepa 투여로 뇌척수액에 이들 항암제의 치료용량이 도달될 수 있으나, 뇌척수액에 지속적으로 치료용량을 유지하기 위하여

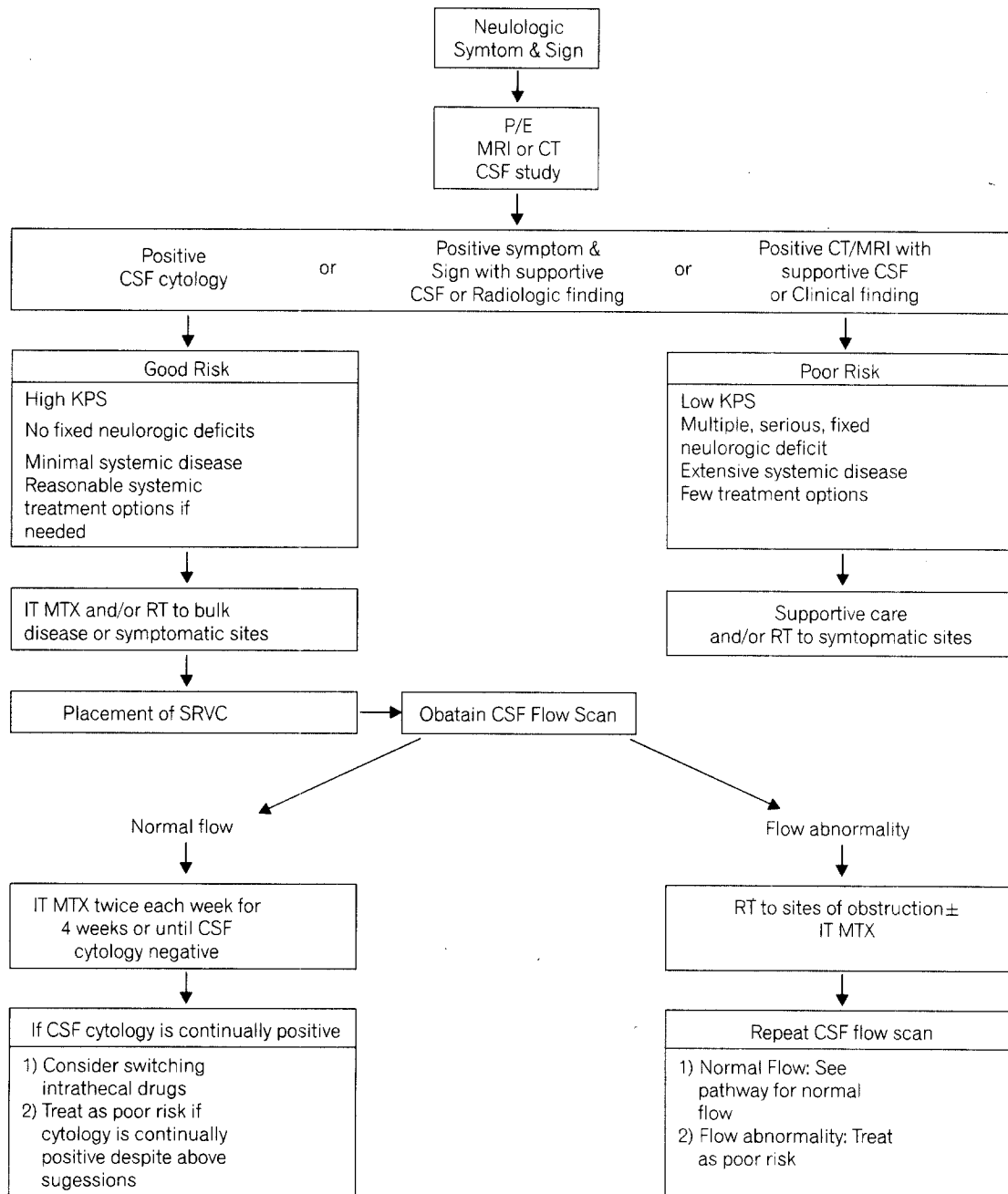


Fig. 3. Clinical practice algorithm for the management of leptomeningeal carcinomatosis. KPS, Karnofsky performance status; SRVC, subcutaneous reservoir and ventricular catheter.

이들 항암제를 척수강내로 주입하는 것이 필요하다. 특히 척수강내로 항암제를 투여하는 방법은 뇌척수액의 흐름에 따라 떠다니는 암세포가 뇌수막에 침윤하여 종괴를 형성하는 것을 예방하는데 도움이 된다. 또한, 방사선 치료는 항암제의 척수강내 주입시 약물이 도달하기 어려운 부위의 치료에 도움이 되나, 고형암의 경우 백혈병과 같은 정도로 방사선치료에 반응이 좋지 못하며, 골수억압 등의 부작용이 발생할 수도 있다. 따라서, 현재까지 척수강내 항암제 주입 및 증상이 있는 부위와 뇌신경영상에서 종괴가 있는 부위의 방사선치료가 수막암종의 표준치료로 자리잡고 있다.

척수강내 투여가 가능한 항암제로는 methotrexate, thiotepa 및 Ara-C 등이 있다. 일반적으로 척수강내로 투여되는 항암제의 용량은 체표면적에 의해 계산하지 않고 뇌척수액의 볼륨에 의해 결정되는데, 성인의 경우 그 볼륨이 일정하다(19). 가장 널리 사용되는 항암제는 methotrexate로 10 mg의 methotrexate를 생리식염수와 함께 척수강내로 1주일에 2회씩 2주간 총 8회 투여하는 것이 일반적인 방법이다(4,5). 이 경우 방사선치료와 병용할 경우 약 50%의 환자가 신경증상이 안정화되거나 호전된다(20,21). 그러나, 반응이 있는 환자라고 할지라도 생존기간은 6개월에 불과하다. 본 연구에서도 총 25명의 환자 중 21명이 척수강내 methotrexate 및 방사선치료를 단독 혹은 병용하여 시행 받았고, 66.7%의 환자에서 신경증상이 호전되거나 안정화되었으나, 본 연구에서도 예후는 불량하여 생존기간은 약 4개월에 불과했다. 척수강내로 methotrexate를 지속적으로 주입할 경우 골수억제, 구내염, 신독성 등이 나타날 수 있으며, folinic acid를 전신적으로 투여하면 뇌척수액내로 흡수되지 않아 methotrexate의 독성을 줄일 수 있다. 본 연구에서도 척수강내 methotrexate 투여후 골수억제 및 구내염 등의 부작용이 발생하였으나, 대부분 독성이 미미하였으며, 부작용으로 인해 치료를 중단한 경우는 없었다. 특히 방사선치료와 동시에 투여한 경우에도 심한 독성을 보이지 않았는데, 척수강내 methotrexate 및 방사선치료를 동시에 시행하는 경우 방사선치료의 범위를 증상이 있는 부위나 뇌신경영상에서 수막결절이 보이는 부위에 국한했기 때문이라고 생각된다.

Thiotepa는 알키화 항암제로 다양한 암종에 효과를 나타내는데 Grossman등은 척수강내 methotrexate 투여와 비교하였다(22). 이 연구에서는 양군간에 치료효과 및 생존기간의 차이는 없었고, thiotepa군에서 신경계 독성이 적었다. 그러나, 척수강내 thiotepa는 골수억제가 심하기 때문에 골수기능이 저하된 환자에서는 척수강내 methotrexate 및 전신적인 folinic acid 투여가 추천된다. Ara-C는 대부분

의 고형암에 효과적이지 못하기 때문에 백혈병 및 악성림프종에 의한 수막암종에만 제한적으로 사용된다(2). 현재까지 척수강내 항암제는 단독 투여가 추천되는데, 이는 여러약제의 병용이 더 우월한 효과를 보인다는 것이 증명되지 못하였고, 항암제 병용시 신경계 독성이 더 증가되기 때문이다(20,23). 반복적인 척수천자의 어려움을 피하기 위하여 피하저장기(subcutaneous reservoir and ventricular catheter, SRVC)를 장치하기도 하는데, 이 경우 약물투여시 통증이 적고, 척수액내로의 일정한 약물의 분포가 더 용이하다. 그러나, 피하저장기를 통한 뇌척수액 세포진 검사의 경우 양성률이 떨어지는 단점이 있다(24). 또한, 뇌척수액 흐름의 폐쇄는 항암제의 효과 및 독성에 영향을 미칠 수 있는데, 이 경우 폐쇄된 부위의 국소적인 방사선 치료를 시행하는 것이 좋다. 따라서 피하저장기를 이용하여 척수강내로 항암제를 투여하는 경우에는 뇌척수액의 폐쇄여부를 미리 조사하는 것이 필요하다(25).

수막암종증 환자의 치료에 있어 중요한 것은 앞에서 언급한 바와 같이 적절한 치료대상을 선정하는 것인데, 수막암종증의 이상적인 치료방법은 Fig. 3에 요약하였다(2).

결론

이상의 결과로 고형암의 수막암종증은 비록 대부분의 경우에서 예후가 불량하나, 일부 환자에서는 조기진단 및 조기치료로 삶의 질 향상과 생존기간의 연장을 기대할 수 있는 바, 말기 암 환자에서 복합적인 신경학적 증상을 호소하는 경우 적절한 치료의 대상을 선정하여 적극적인 진단 및 치료를 시행하는 것이 필요하다. 그러나, 현재까지 표준치료로 널리 인정되는 척수강내 항암치료 및 방사선치료의 병용요법의 효과가 아직 만족할 만한 수준이 아니므로, 새로운 치료법 및 진단방법의 개발이 필요하다고 생각된다.

참고 문헌

1. Eberth CJ. Zur Entwicklung des Epitheliomas dur Pia under der Lung. Virchow's Arch 1870;49:51-63.
2. Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. Cancer Treat Rev 1999;25:103-119.
3. Nugent JL, Bunn PA Jr, Matthews MJ, Ihde DC, Cohen MH, Gazadar A, minna JD. CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma; Increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. Cancer 1979;44:1885-1893.
4. Shapiro WR, Posner JB, Ushio Y, Chemik NL, Young DF. Treatment of meningeal neoplasms. Cancer Treat Rep 1977;

- 61:733-743.
5. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: Experience with 90 patients. *Cancer* 1982;49:759-772.
 6. Yap HY, Yap BS, Tashima CK, DiStefano A, Blumenschein GR. Meningeal carcinomatosis from breast cancer. *Cancer* 1978;42:283-286.
 7. 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.
 8. Kim DL, Chung HC, Roh JK, Choi JH, Park YJ, Lee HY, Kim WH, Chang J, Lee SI, Kim SM, Suh CO, Kim GW, Loh JK, Kim BS. Leptomeningeal carcinomatosis in solid tumor: A review of 10 cases. *Korean J Int Med* 1989;37:775-783.
 9. Kim DL, Roh JK, Choi JH, Chung HC, Park YJ, Kim WH, Kim SM, Min JS, Park KH, Suh CO, Loh JK, Kim BS. A report of two cases of leptomeningeal carcinomatosis on stomach cancer. *J Korean Cancer Assoc* 1989;21:141-149.
 10. Turmp DL, Grossman SA, Thompson G, Murray K, Wharam M. Treatment of neoplastic meningitis with intravascular thiotepa and methotrexate. *Cancer Treat Rep* 1982;66:1549-1551.
 11. Beerman WF. Meningeal carcinomatosis *JAMA* 1958;58:1437-1446.
 12. Little JR, Dale AJ, Okazaki H. Meningeal carcinomatosis. Clinical manifestations. *Arch Neurol* 1974;30:138-143.
 13. DeAngelis LM. Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. *J Neurooncol* 1998;38:245-252.
 14. Jayson GC, Howell A. Carcinomatous meningitis in solid tumors. *Ann Oncol* 1996;7:773-786.
 15. Chamberlain MC. Cytologically negative carcinomatous meningitis: usefulness of CSF biochemical markers. *Neurology* 1998;50:1173-1175.
 16. Feilich RJ, Krol G, DeAngelis LM. Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann Neurol* 1995;38:51-57.
 17. Chamberlain MC, Sandy AD, Press GA. Leptomeningeal metastasis: a comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology* 1990;40:435-438.
 18. Grossman SA, Moynihan TJ. Neoplastic meningitis. *Neurology Clinics of North America* 1991;9:843-856.
 19. Bleyer WA, Drake JC, Chabner BA. Neurotoxicity and elevated cerebrospinal fluid methotrexate concentration in meningeal leukemia. *N Engl J Med* 1973;289:770-773.
 20. Hitchins RN, Bell DR, Woods RL, Levi JA. A prospective randomized trial of single-agent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis. *J Clin Oncol* 1987;5:1655-1662.
 21. Sause WT, Crowley J, Eyre HJ, Rivkin SE, Pugh RP, Quagliana JM, Taylor SA, Molnar B. Whole brain irradiation and intrathecal methotrexate in the treatment of solid tumor leptomeningeal metastases: A Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol* 1988;6:107-112.
 22. Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Moynihan T, Ettinger DS. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 1993;11:561-569.
 23. Giannone L, Greco FA, Hainsworth JD. Combination intraventricular chemotherapy for meningeal neoplasia. *J Clin Oncol* 1986;4:68-73.
 24. Haghbin M, Galicich JH. Use of the Ommaya reservoir in prevention and treatment of CNS leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1979;1:111-117.
 25. Glantz MJ, Hall WA, Cole BF, Chozick BS, Shannon CM, Walhberg L, Akerley W, Marin L, Choy H. Diagnosis, management of, and survival of patients with leptomeningeal cancer based on cerebrospinal fluid-flow status. *Cancer* 1995;75:2919-2931.