



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

***FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON
CARCINOMATOSIS MENÍNGEA EN CANCER DE
MAMA***

T E S I S

DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

P R E S E N T A

DR. ALEJANRO CRISMATT ZAPATA

ASESOR

DR. ALBERTO ALVARADO MIRANDA



México, D.F

Agosto 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Vo. Bo.

Dr. Alberto Alvarado miranda
ASESOR DE TESIS

Vo. Bo.

DRA SILVIA VERÓNICA VILLAVICENCIO VALENCIA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

II. AGRADECIMIENTOS:

“Quiero agradecer a mis pacientes; su lucha y tenacidad son mi fuente de pasión y la causa de mi deseo incesante de superación, y en especial a mis maestros del INCAN; porque sólo a través de sus experiencias, mi conocimiento alcanzará la fineza de esta ciencia y arte llamada medicina....”

Alejandro Crismatt

COLABORADORES

- **DR. ALBERTO ALVARADO MIRANDA**
- **DR. FERNANDO ULISES LARA MEDINA**
- **DR. OSCAR GERARDO ARRIETA RODRIGUEZ**
- **DRA. LORENA FLORES HERNÁNDEZ**
- **DR. MARCELINO GONZALEZ PINEDO**

III ÍNDICE

	ABREVIATURAS	LL
I.	RESUMEN DEL TRABAJO	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
	A. Antecedentes del problema	2
	B. Justificación del estudio	3
III.	MARCO TEÓRICO	4
	A. Generalidades	4
	B. Síntomas y signos	5
	C. Diagnóstico	5
	D. Pronóstico	6
	E. Tratamiento	7
	i. Introducción	7
	ii. Cirugía	7
	iii. Radioterapia	9
	iv. Quimioterapia	9
IV.	OBJETIVOS	12
	A. Primarios	12
	B. Secundario	12
V.	DISEÑO METODOLÓGICO	13
	A. Tipo de investigación	13
	B. Selección de la muestra	13
	C. Criterios de elegibilidad	13
	D. Análisis estadísticos	13
VI.	RESULTADOS	15
	A. Características generales	15
	B. Características clínicas y de gabinete	15
	C. Tratamiento	16
	D. Análisis univariado y multivariado	16
VII.	DISCUSIÓN	24
VIII.	CONCLUSIONES	28
IX.	REFERENCIAS	29

ABREVIATURAS

CM - CARCINOMATOSIS MENINGEA.

K - KARNOSKY

LCR – LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO.

QT – QUIMIOTERAPIA

RMN- RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

RR – RIESGO RELATIVO.

RT - RADIOTERAPIA

SE – SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA.

L. RESUMEN DEL TRABAJO

INTRODUCCIÓN

La Carcinomatosis Meníngea (CM) es el resultado de la localización difusa o multifocal de células cancerosas en las meninges. Del 4 al 7 % de los pacientes con tumores sólidos desarrollarán síntomas de CM, siendo más frecuente en aquellos con enfermedad metastásica progresiva (60 – 70 %). Probablemente se subestime su incidencia clínica, ya que en series de autopsias se han diagnosticado hasta un 20 % de casos. El pronóstico de estos pacientes es pobre, con supervivencias medias de 4 a 8 semanas en aquellos que no reciben tratamiento.

Métodos:

El objetivo primario de nuestro trabajo fue determinar los factores pronósticos adversos para la supervivencia específica (SE) en los pacientes con CM y cáncer de mama. Las variables estudiadas fueron dicotimizadas para el análisis de supervivencia, el cual se describió en términos de mediana y error estándar determinadas por curvas de Kaplan–Meier. Al final se realizó un análisis univariado de las características que impactaron de manera negativa en la aparición de la CM y en la supervivencia específica de enfermedad. Aquellas variables significativas o cercanas a serlo fueron incluidas en un análisis multivariado de proporciones de cox.

Resultados

La supervivencia específica global de los pacientes con CM fue de 7 meses. Los pacientes que debutaron con encefalopatía tuvieron un peor pronóstico, con una supervivencia específica de 1 semana vs. 11 semanas en aquellos que no la presentaron (RR 2.5, IC 95 % 1.1 – 5.7, p 0.036). El alto grado tumoral se asoció a una supervivencia específica (SE) menor que aquellos con grado bajo/intermedio, 6 semanas vs. 18 semanas respectivamente (RR 3.0, IC 95 % 1.3 – 6.6, p 0.009). La falta de expresión de los receptores de progesterona se asoció a un incremento del riesgo de muerte (RR 2.9, IC 95% 1.3 – 6.3, p 0.008) y a una SE de 8 semanas vs 16 semanas en aquellos que si lo expresaron.

Conclusión

La encefalopatía al momento del diagnóstico, el alto grado y la falta de expresión del receptor de progesterona en el tumor primario, son factores pronósticos negativos para la supervivencia específica de los pacientes con carcinomatosis meníngea y cáncer de mama.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

La carcinomatosis meníngea (CM) es el resultado de la localización difusa o multifocal de células cancerosas en las meninges y entre un 4 al 7 % de los pacientes con tumores sólidos desarrollarán síntomas asociados a esta última, siendo mucho más frecuente su aparición en pacientes con enfermedad metastásica progresiva (60 – 70 %). La CM es más frecuentes en los pacientes con: Melanoma (Más del 20 %), cáncer de pulmón (9 – 25 %); cáncer de mama (5 – 34 %), tumores gastrointestinales (4 – 14 %) y los tumores primarios del sistema nervioso central (1 al 2 %). Hasta el 7 % de los casos de CM se originan de un primario desconocido (1, 2)

El pronóstico de los pacientes con CM es pobre con supervivencias medias de 4 a 8 semanas en aquellos que no reciben tratamiento. La supervivencia puede ser de hasta 6 meses en casos seleccionados tratados de manera intensiva (8). En general, a pesar de los avances en el tratamiento de la enfermedad sistémica en el cáncer de mama, es poco lo que se ha logrado en el tratamiento de esta enfermedad. La supervivencia de estos pacientes con sigue siendo pobre y es poco lo que se sabe sobre los factores que intervienen en su pronóstico.

B. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

De los tumores sólidos el cáncer de mama es el que mejor responde, con una supervivencia media de 6 meses, y una supervivencia al año del 11 al 25 % (tabla 1) (12). Se han valorado numerosos factores pronósticos y predictivos sin embargo la mayoría continúan siendo controversiales. Se acepta de manera frecuente que los pacientes con pobre estado funcional, múltiples déficit neurológicos fijos, enfermedad del sistema nervioso central voluminosa, encefalopatía carcinomatosa y las anormalidades del flujo cerebral por ventriculografía, son factores asociados a una pobre tolerancia de un tratamiento intensivo (3). En general, los pacientes con enfermedad metastásica agresiva que no responden bien al tratamiento sistémico, es poco probable que se beneficien de un tratamiento intensivo. Lo que resulta claro es que la CM debe ser diagnosticada en las etapas tempranas de la enfermedad para prevenir los síntomas neurológicos incapacitantes, de una manera similar al síndrome de compresión medular (3).

La intención de este trabajo es determinar los factores asociados a una pobre supervivencia en nuestra población, además de describir las características clínicas, radiológicas y del tratamiento de este grupo de pacientes de manera que podamos proponer protocolos de diagnóstico y tratamiento precoz.

VII. MARCO TEÓRICO

A. GENERALIDADES:

La carcinomatosis meníngea (CM) es el resultado de la localización difusa o multifocal de células cancerosas en las meninges. Del 4 al 7 % de los pacientes con tumores sólidos desarrollarán síntomas de CM, siendo más frecuente en aquellos con enfermedad metastásica progresiva (60 – 70 %). Probablemente se subestime su incidencia clínica, ya que en series de autopsias se han diagnosticado hasta un 20 % de casos. El pronóstico de estos pacientes es pobre, con supervivencias medias de 4 a 8 semanas en aquellos que no reciben tratamiento. La CM es más en los pacientes con: Melanoma (Más del 20 %), cáncer de pulmón (9 – 25 %); cáncer de mama (5 – 34 %), tumores gastrointestinales (4 – 14 %), tumores del sistema nervioso (1- 2 %) y hasta en el 7 % de un primario desconocido (1, 2). La diseminación leptomeníngea en pacientes con leucemia y linfoma ocurre del 5 al 15 % de los pacientes (3). Probablemente se subestime el número de casos real, ya que en series de autopsias se ha reportado incidencias del 20 % (4).

Son varios los mecanismos descritos por los cuales el tumor se disemina a través de las meninges. La diseminación hematológica es la más común, ya sea por las arterias o venas. Otras rutas son la extensión directa, la difusión a través de los nervios y las metástasis subependimarias o iatrogénicas después de la extracción quirúrgica de tumores metastásicos de la fosa posterior. La evidencia patológica sugiere que en la mayoría de los de casos de cáncer de mama y pulmón, esta proviene de lesiones metastásicas vertebrales o paravertebrales (5).

B. SÍNTOMAS y SIGNOS

Los síntomas y signos más frecuentes reflejan el flujo cerebral alterado, el involucro de los hemisferios cerebrales, pares craneales y la médula espinal. Los síntomas multifocales están presentes en un 70 % de los casos y los espinales en un 50 % (6). La cefalea y las alteraciones del estado mental son los síntomas más comunes al inicio. En cuanto a los pares craneales, es frecuente la oftalmoplegía por parálisis del abducens y/o oculomotor; la neuropatía coclear y trigeminal. Las alteraciones del flujo espinal frecuentemente producen síntomas relacionados al incremento de la presión intracraneal e hidrocefalia (7). Las anormalidades del flujo cerebral se detectan en el 50 % de los pacientes en los que se realiza una ventriculografía nuclear, incluso en ausencia de enfermedad voluminosa. Los síntomas relacionados carcinomatosis meníngea se asocian frecuentemente a una alteración cerebral focal, ya que se observan lesiones metastásicas parenquimatosas concomitantes en el 30 % a 60 % de los casos (3).

C. DIAGNÓSTICO

Su Diagnóstico no es fácil. El análisis del LCR es la prueba diagnóstica más importante, sin embargo, la citología es positiva en menos del 50 % de los casos luego de la primera punción lumbar, incrementándose hasta el 80 % después de una segunda en las siguientes 24 horas. Los falsos negativos luego del examen citológico seriado se observan hasta en el 20 a 30 % de los casos (8). Un número de marcadores bioquímicos se han investigado como suplementarios o alternativos a las pruebas diagnósticas. El antígeno carcinoma embrionario, la alfa feto proteína, la beta 2- microglobulina, y las bandas oligoclonales agregan alguna información pero no son alternativas diagnósticas a las citologías del LCR,

debido a su pobre sensibilidad y especificidad (9). Dentro de los estudios de neuro-imagen, la resonancia magnética (RMN) con gadolinio puede ser útil, ya que usualmente muestra reforzamiento y nódulos meníngeos, sin embargo, tiene una tasa de falsos negativos del 30 % y se recomienda la evaluación no sólo cerebral, sino también de todo el neuro-eje (37, 38).

D. PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con CM es pobre, alcanzando supervivencias medias de 4 a 8 semanas en aquellos que no reciben tratamiento. La supervivencia puede ser de 6 meses en casos seleccionados tratados de manera intensiva. Hay varios factores clínicos que han sido investigados como predictores de supervivencia, con la finalidad de identificar candidatos para un tratamiento más agresivo (8).

De los tumores sólidos el cáncer de mama es el que mejor responde, con un supervivencias medias de 6 meses, y al año del 11 al 25 % (12). Se han valorado numerosos factores pronósticos y predictivos, sin embargo la mayoría continúan siendo controversiales. Se acepta de manera frecuente que los pacientes con pobre estado funcional, múltiples déficit neurológicos fijos, enfermedad del sistema nervioso central voluminosa, encefalopatía carcinomatosa y las anomalías del flujo cerebral por ventriculografía, son factores asociados a una pobre tolerancia al tratamiento agresivo (3). En general, los pacientes con enfermedad metastásica progresiva que no responden al tratamiento sistémico, es poco probable que se beneficien de un tratamiento intensivo. Lo que resulta claro es se debe diagnosticar en las etapas tempranas de la enfermedad para prevenir los síntomas neurológicos incapacitantes, de una manera similar al síndrome de compresión medular (3).

Se han descrito como causa de muerte en estos pacientes a la enfermedad sistémica progresiva (10 – 64%), la progresión en meninges (15 -87 %), la toxicidad relacionada al tratamiento (media del 9%: 0 – 15 %) y otras enfermedades no neoplásicas (0 – 29%). Algunos pacientes viven más de los 12 meses (< 15 %), particularmente aquellos con linfoma o cáncer de mama, o en los que se alcanza respuesta completa al tratamiento (13).

E. TRATAMIENTO

i. Introducción

Irónicamente, los avances terapéuticos en los tumores sólidos se han relacionado a un incremento de los pacientes que desarrollan CM. La evaluación de su tratamiento se complica por la falta de una terapia estándar, la dificultad de determinar las respuestas, la falta de sensibilidad de los procedimientos diagnósticos y a que la mayoría de los estudios al respecto son pequeños, no aleatorizados y retrospectivos (1).

ii. Cirugía

Se utiliza en el tratamiento de la CM para la colocación de un catéter intraventricular y reservorio subgaleal que nos permita el tratamiento intratecal y para las derivaciones ventrículo-peritoneal en pacientes con hidrocefalia sintomática (3).

La quimioterapia puede ser aplicada en el espacio subaracnoideo por una punción lumbar o por un sistema de reservorio intraventricular. Este último se prefiere por ser más sencillo, cómodo y seguro para el paciente, que las múltiples punciones lumbares. También resulta en una distribución más uniforme y produce niveles más consistentes de la droga en el

LCR. Hasta en un 10 % de las punciones lumbares, la droga es aplicada en el espacio epidural a pesar de que exista retorno de la aguja después de su colocación (14).

Existen dos tipos de reservorios: el estilo Rickman, un reservorio rígido colocado sobre un trépano en el cráneo y el reservorio de Omayya, un reservorio con forma de domo que puede ser palpado fácilmente. Ambos se colocan en la región frontal usando una pequeña incisión en forma de C. El catéter es colocado en el cuerno frontal del ventrículo lateral o cerca del forámen de Monroe a través de una punción estándar del ventrículo. En la mayoría de los casos, las marcas anatómicas son suficientes, pero la punción guiada por USG o TC puede ser útil en ciertas ocasiones (15). La colocación correcta del catéter debe ser corroborada por una Tomografía cerebral sin contraste antes de su uso y es frecuente la presencia de aire en ambos cuernos (16).

La CM frecuentemente ocasiona hidrocefalia comunicante que conlleva a síntomas de hipertensión endocraneana. Se debe tratar los síntomas obstructivos del LCR con radioterapia a los sitios afectados. Si la hidrocefalia persiste, se debe colocar una derivación ventrículo – peritoneal para aliviar la presión, con lo que frecuentemente se alcanza una mejoría de los síntomas. Si es posible, se debiera utilizar una válvula de apagado/Encendido y el reservorio, de tal forma que nos permita la administración intratecal de quimioterapia, aunque algunos pacientes no toleran tener la válvula apagada para permitir la circulación de la droga. Si el paciente persiste con obstrucción de la circulación ventricular, se puede colocar un catéter/reservorio lumbar para tratar la médula espinal con quimioterapia, adicional al reservorio ventricular, sin embargo, en aquellos con obstrucción persistente después de la radiación solo se debiera ofrecer terapia de sostén (17).

Ocasionalmente, los pacientes pueden ser llevados a una biopsia meníngea, de manera que se confirme el diagnóstico patológico. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes en los que se demuestran anormalidades de la resonancia magnética, del perfil de LCR y a la exploración clínica, se hace innecesario la realización de la biopsia (3).

iii. Radioterapia

La radioterapia es usada en el tratamiento de la carcinomatosis meníngea para: 1) Paliación de síntomas, tales como la síndrome de cauda equina, 2) disminuir la enfermedad voluminosa (metástasis cerebrales parenquimatosas) y 3) corregir las anormalidades del flujo del líquido cefalorraquídeo demostradas en la ventriculografía de radionucleótidos (3).

En algunas ocasiones se puede encontrar síntomas sugestivos de CM sin evidencia radiográfica de enfermedad voluminosa y todavía beneficiarse de la RT. Por ejemplo, en los pacientes con dolor lumbar y debilidad de los miembros inferiores se puede ofrecer radioterapia a la cauda equina y en aquellos con neuropatías craneales, se puede considerar la radioterapia total a encéfalo o a la base del cráneo (18). La radioterapia total al neuroeje raramente se indica en el tratamiento de la CM por su alta toxicidad sistémica y por no ser un tratamiento con el cual se consiga la cura.

iv. Quimioterapia

La quimioterapia intratecal es la base del tratamiento en la CM. Varios análisis retrospectivos y comparaciones históricas sugieren que la administración de quimioterapia intratecal mejora la supervivencia en los pacientes con carcinomatosis meníngea. Sin embargo, es de notar que en la mayoría de estos estudios se excluyen a los pacientes con pobre estado funcional, y que pueden corresponder hasta un tercio de los mismos (19)

Tres son los agentes usados rutinariamente en el tratamiento intratecal: metotrexate, citarabina (incluye la citarabina liposomal o Depocyt) y tiotepa. No se han encontrado diferencias en las tasas de respuestas cuando se compara el metotrexate con tiotepa o cuando se utilizan las terapias combinadas (metotrexate, tiotepa y citarabina o metotrexate y citarabina) con la monoterapia en estudios (20).

La citarabina liposomal resulta en niveles citotóxicos de citarabina en el líquido cefalorraquídeo por 10 días, y cuando es dada de manera bisemanal comparada con la administración de metotrexate 2 veces por semana, resulta en un tiempo mayor de progresión neurológica en pacientes con tumores sólidos y CM. Además, la calidad de vida y la causa de muerte favorecieron a esta última (21). Estos hallazgos fueron confirmados en un estudio de meningitis linfomatosa y en un estudio abierto, sugiriendo que la citarabina liposomal debe ser considerada como la droga de primera línea en el tratamiento de la CM (22).

Las complicaciones de la quimioterapia intratecal incluyen las relacionadas al reservorio y a la toxicidad directa o sistémica. La complicación más frecuente del reservorio ventricular es su mala posición (3 – 12 %), obstrucción e infección (2 – 13 %). La mielosupresión puede ocurrir después de la administración intratecal y se recomienda los rescates de ácido fólico (10 mg VO cada 6 horas por 24 horas) luego de la administración del metotrexate. La meningitis aséptica química ocurre en la mitad de los pacientes tratados y se manifiesta con fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, meningismo y fotofobia. En la mayoría de los pacientes, la reacción inflamatoria puede ser tratada de manera ambulatoria con antipiréticos orales, antieméticos y esteroides. Raramente, la neurotoxicidad relacionada al tratamiento ocurre en la forma de leucoencefalopatía subaguda sintomática o mielopatía.

Sin embargo, en los que se alcanza supervivencias prolongadas, la combinación de radioterapia y quimioterapia frecuentemente resulta en leucoencefalopatía clínica. (23).

El principio de la quimioterapia intratecal se basa en que la mayoría de los agentes quimioterapéuticos, cuando son administrados de manera sistémica, tienen pobre penetración al sistema nervioso central y no alcanzan niveles terapéuticos. La excepción a los anterior son las altas dosis sistémicas de metotrexate, citarabina, temozolamida y tiotepa. Su administración parenteral, sin embargo, está limitada por su toxicidad sistémica y la dificultad de integrar estas drogas a los programas usados para el manejo sistémico de la enfermedad (24). En una comparación retrospectiva (Bolkstein et al.) de pacientes tratados con quimioterapia sistémica y radioterapia a las áreas involucradas, con o sin quimioterapia intratecal, no se encontró diferencias en las tasas de respuestas, supervivencia media y proporción de supervivientes a largo plazo, sin embargo, se incrementó la toxicidad en el grupo de tratamiento intratecal. (25). Glant et al, trató a 16 pacientes con altas dosis de metotrexate intravenoso y lo comparó con un grupo de 15 pacientes tratados con metorexate intratecal, y encontró que las tasas de respuesta y la supervivencia fueron significativamente mejores en el grupo tratado con quimioterapia sistémica (26). Finalmente en un reporte de dos pacientes con cáncer de mama la CM fue controlada con tratamiento hormonal (27). A pesar de lo anterior, la quimioterapia intratecal continúa siendo la opción preferida para el tratamiento de la CM.

IV. OBJETIVOS

A. OBJETIVOS PRIMARIOS

- Determinar los factores de mal pronóstico en los pacientes con carcinomatosis meníngea y cáncer de mama (características de la enfermedad (tumor primario), al pobre estado funcional de los pacientes , retraso en su diagnóstico...)

A. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Estimar la supervivencia específica de los pacientes.

- Describir la distribución de los pacientes según sus características demográficas (edad, sexo)

- Describir a los pacientes según las características del tumor primario (Estado funcional, TNM, grado tumoral, estado ganglionar, tratamiento adyuvante....)

- Describir sus características clínicas. (síntomas y signos al diagnóstico, estado de la enfermedad sistémica/local)

- Describir las características citoquímicas del LCR. (glucorraquia, proteinorraquia, número de punciones necesarias para su diagnóstico).

- Describir los tratamientos utilizados (radioterapia, quimioterapia intratecal, etc).

- Determinar el tiempo desde la progresión sistémica al diagnóstico de carcinomatosis (Tiempo de la progresión a carcinomatosis meníngea) y de inicio de los síntomas en el SNC hasta su diagnóstico citopatológico (Tiempo de retraso diagnóstico).

V. DISEÑO METDOLÓGICO

A. Tipo de investigación:

Se realizará un estudio retrospectivo analítico de los pacientes con cáncer de mama y CM en el Instituto Nacional de Cancerología, de los casos diagnosticados de enero del 2003 a diciembre del 2007.

B. Selección de la muestra:

Se incluyeron todos los casos de Carcinomatosis meníngea y cáncer de mama diagnosticados en el Instituto Nacional de Cancerología por análisis citopatológico del líquido cefalorraquídeo, en los años 2003 al 2007.

C. Criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión

- Se incluirán a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama (Documentado por el servicio de Patología del Instituto Nacional de Cancerología – INCan.) y carcinomatosis meníngea (Corroborado por el servicio de citopatología del INCan).

Criterios de Exclusión

- Los pacientes con diagnósticos de tumores diferentes al cáncer de mama.
- Pacientes con sospecha clínica o radiológica, pero con citopatología del LCR negativa.

D. Análisis Estadístico

Los datos fueron tabulados en números absolutos y en tasas x 100 (caso/total de pacientes x 100) para cada una de las variables en estudio. Las variables fueron dicotimizadas para el análisis de supervivencia, la cual fue descrita en términos de mediana y error estándar determinadas por las curvas de Kaplan – Meier. Al final se realizó un análisis univariado de las características que impactaron de manera negativa en la supervivencia específica de la enfermedad. Aquellas variables significativas o cercanas a serlo fueron incluidas a un análisis multivariado de proporciones de Cox. Se utilizó SPSS versión 15 para el análisis estadístico. Se consideró como significativo a las variables con p menor o igual de 0.05 de dos colas.

VI. RESULTADOS

A. Características generales

Entre el 2003 y el 2007 se documentó 61 casos de CM, de los cuales 49 fueron en pacientes con cáncer de mama. De estos 49 casos, la media de edad fue de 42 años y casi todos los pacientes tuvieron un Karnosky (K) mayor de 70 (96%) al momento de su diagnóstico (del primario). El 25 % eran estadios clínicos IV y en casi todos se documentó enfermedad ganglionar (92 %). Aquellos que no debutaron con enfermedad metastásica (75 %), recibieron quimioterapia y radioterapia perioperatoria en el 94 % y 86 % de los casos respectivamente. La media de líneas de quimioterapia antes de la progresión a las meninges fue de 2 ciclos (tabla 1).

B. Características clínicas y de Gabinete.

Al momento del diagnóstico de CM el 45 % de los pacientes tenía un K menor de 70 y en el 67 % hubo progresión reciente o síntomas secundarios a la enfermedad sistémica. Los sitios más frecuentes de metástasis fueron en orden descendente; hueso, cerebro, tejidos blando (piel), pulmón e hígado. Llama la atención que la mitad de los pacientes no tuvo evidencia de enfermedad macroscópica cerebral al momento de diagnóstico (tabla 2).

La cefalea, la náusea/vómito y la rigidez de nuca se presentaron en el 67 %, 43 % y el 14 % de los casos respectivamente. El dolor lumbar, la paresia/parálisis y la hipoestesia de los miembros inferiores se presentaron en el 27 %, 41 %, 16 % de los casos, y su frecuencia tan alta probablemente se relaciona a la alta frecuencia de metástasis óseas (51 %). La oftalmoplegía se documentó en el 18 % y el 25 % presentó encefalopatía (que incluye delirium y/o alteraciones del estado de alerta) al momento del diagnóstico (Tabla 2).

El líquido cefalorraquídeo se caracterizó por la hiperproteíorraquia (Mediana 63.5 mg/dl), y por tener en la mayoría de los casos, una glucorraquia y celularidad (conteo de glóbulos blanco) dentro de rangos normales en. Al 33 (67 %) de los pacientes se le realizó RMN (cráneo y/o columna) y solo se reportó un 51 % de anomalías sugestivas CM (tabla 2).

C. Tratamiento

El 59 % de los pacientes recibió metotrexate intratecal con un promedio de 4 dosis. De los 29 pacientes que recibieron dicho tratamiento, sólo se pudo documentar la negativización del LCR en el 13 (43 %) y la mayoría de ellos (11/13) con las primera 3 aplicaciones. La supervivencia de los pacientes que recibieron QT intratecal fue de 14 semanas vs. 2 semanas en aquellos que solo recibieron sósten y/o RT (p 0.0001). El 45 % recibió quimioterapia sistémica posterior al diagnóstico de CM, e inclusive uno recibió una cuarta línea de QT. El 67 % recibió radioterapia paliativa, y de esta, el 18 % recibió tratamiento al neuro-eje, siendo el 2004 la última vez que se usó esta modalidad. En tan sólo el 16 % de los pacientes se utilizó el reservorio de Omayá para la aplicación de la quimioterapia.

D. Análisis Univariado y Multivariado

La mediana de supervivencia para los pacientes con carcinomatosis meníngea (Supervivencia global específica) fue de 7 semanas (IC 95 % 2.4 a 11.6 semanas) (figura 1). En el análisis univariado se encontró que los factores pronósticos desfavorables para la supervivencia específica fueron la edad mayor de 50 años, el K menor de 70, los receptores de progesterona negativos, los tumores de alto grado, la encefalopatía y la paresia/parálisis

de los miembros inferiores al diagnóstico (figura 2). El resto de las variables estudiadas se muestran en la tabla 4.

En el análisis multivariado solo resultaron ser factores pronósticos independientes la ausencia de expresión de los receptores de progesterona (RR = 2.9; IC 95% 1.3 – 6.3), el alto grado tumoral (RR 3.0; IC 95 % 1.3 – 6.6) y la encefalopatía como parte de la presentación clínica (RR 2.5; IC 1.1 – 5.7) (Tabla 5).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

CARÁCTERÍSTICAS	% (Número)
EDAD (MEDIA/RANGO)	42.37 (23 - 63) años
KARNOSKY	
90 -100	76 (37)
70 -80	20 (10)
Menos de 60	4 (2)
ESTADIO	
I	4 (2)
II	21 (10)
III	51 (21)
IV	25 (12)
Ganglio positivos	92 (45)
TRATAMIENTO	
QT Neo/Adyuvante	94 (34)
RT Neo/Adyuvante	86 (32)
Lineas de quimioterapia	MEDIA: 2 (Rango: 0 – 6)
GRADO	
Bajo	6 (3)
Moderado	20 (10)
Alto	47 (23)
Desconocido	27 (13)
SUBTIPOS HISTÓGICOS	
Canalicular	76 (37)
Lobulillar	14 (7)
Mixto	4 (2)
Indiferenciado	2 (1)
Paget	2 (1)
Desconocido	2 (1)
RECEPTORES HORMONALES	
Estrógeno negativo	60 (29)
Estrógeno positivo	20 (10)
Desconocido	20 (10)
Progesterona negativo	55 (27)
Progesterona positivo	27 (13)
Desconocido	18 (9)
HER -2	
Positivo	25 (12)
Negativo	8 (4)
Desconocido	67 (33)

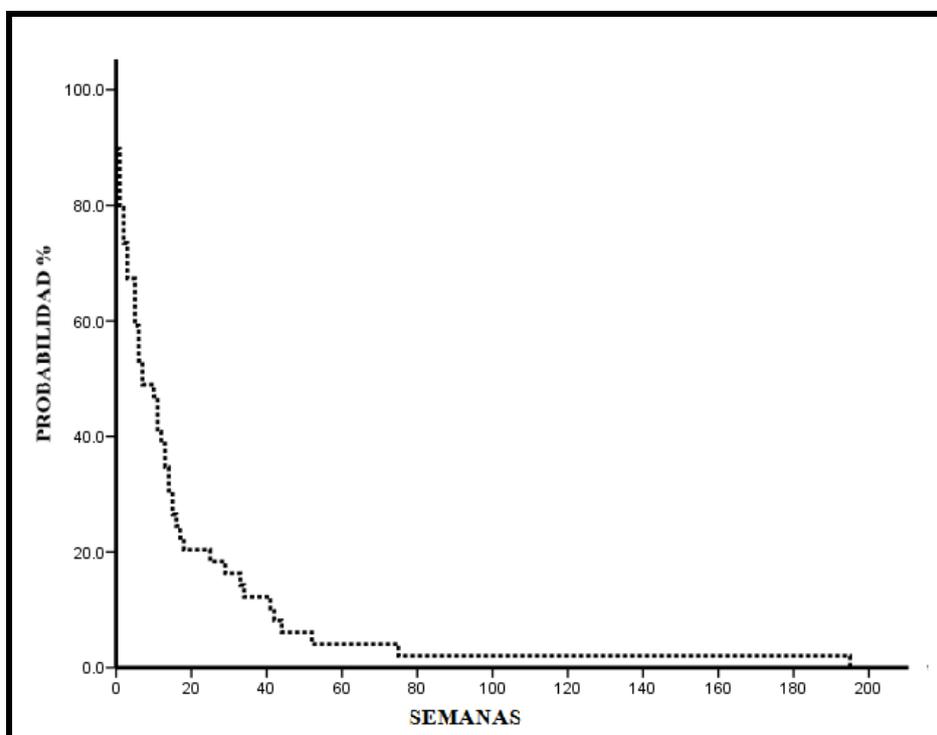
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE GABINETE DE LOS PACIENTES CON CARCINOMATOSIS MENINGEA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	% (NÚMERO)
KARNOSKY	
90-100	6 (3)
70-80	49 (24)
Menos de 60	45 (22)
ENFERMEDAD SISTÉMICA	
Ausente	16.3 (8)
Controlada	16.3 (8)
Activa	67.3 (33)
ENFERMEDAD LOCO-REGIONAL	
Controlada	55 (27)
Activa	45 (22)
SITIOS DE METÁSTASIS	
Óseo	51 (25)
Cerebro	49 (24)
Tejidos Blandos	39 (19)
Pulmón	27 (13)
Higado	27 (13)
Ganglios	27 (13)
Otros	27 (13)
SIGNOS Y SÍNTOMAS	
Cefalea	67 (33)
Náuseas/vómitos	43 (21)
Paresia de miembros inferiores	41 (20)
Dolor lumbar	27 (14)
Encefalopatía	24.5 (12)
Convulsión	24.5 (12)
Diplopia	18 (9)
Hipoestesia de miembros inferiores	16 (8)
Rigidez nuca	14 (7)
# PUNCIÓNES LUMBARES PARA EL DIAGNÓSTICO	
1	90 (44)
2	6 (3)
3 o más	4 (2)
LÍQUIDO CEFALORRAQUIDEO	
Leucocitos	Media: 2.25 leu. X campo (0-23)
Proteínas	Mediana: 63.5 mg/dl (17 – 1694)
Glucosa	Mediana: 53 mg/dl (2 – 215)
RMN (CRÁNEO Y/O COLUMNA)	
Realizados	67 (33)
Estudios positivos por CM	51 (17)

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO

CARACTERÍSTICAS	% (NÚMERO)
QUIMIOTERAPIA (QT)	
Metotrexate intratecal	59 (29)
Ciclos de QT intratecal	MEDIA = 4 (1 -12)
≠ Ciclos de QT para Negativizar el LCR Evaluables = 13	MEDIA = 2.5 (1 -8)
QT 1era línea	45 (22)
QT 2da línea	12 (6)
QT 3era línea	4 (2)
QT 4ta línea	2 (1)
RADIOTERAPIA (RT)	
RT Paliativa	78 (38)
Total a cráneo	66 (25)
Neuroeje	18 (7)
Columna	16 (6)
RESERVORIO OMAVA	16 (8)
DERIVACIÓN VENTRÍCULO PERITONEAL	4 (2)

FIGURA 1. SUPERVIVENCIA GLOBAL ESPECÍFICA



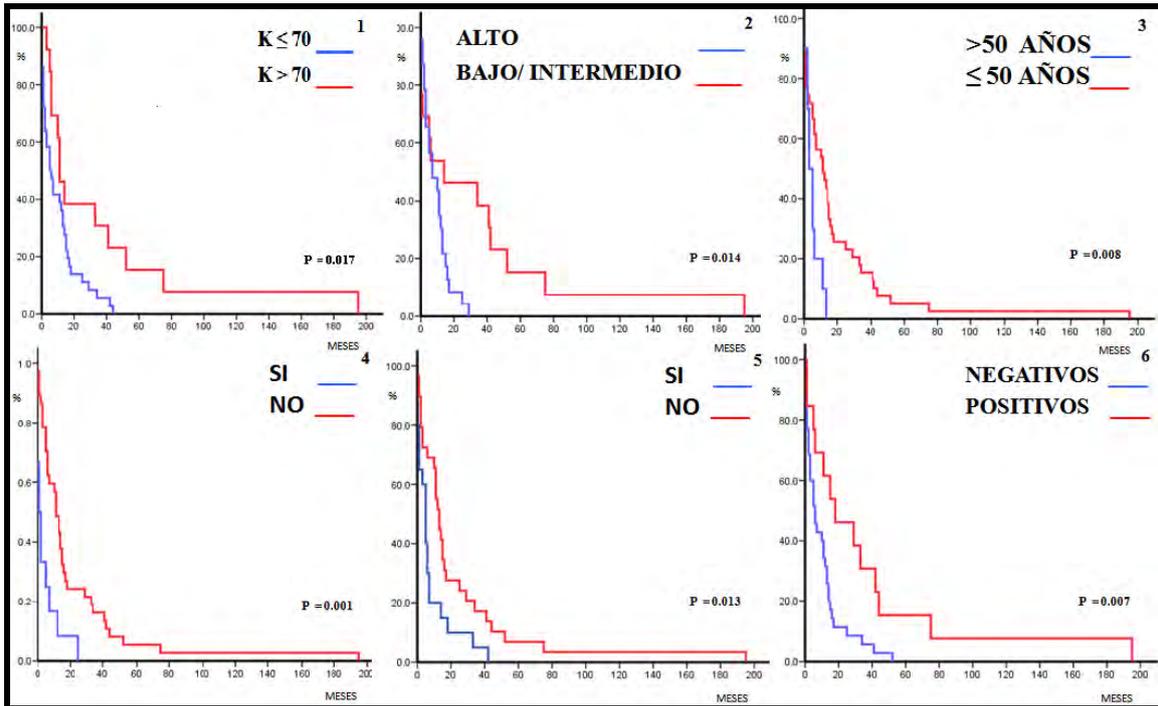


FIGURA 2. Curvas de kaplan-Meier de Supervivencia global específica según: 1) Karnosky, 2) grado tumoral, 3) edad, 4) presencia de encefalopatía, 5) presencia de paresia/parálisis de miembros inferiores y 6) estado del receptor de progesterona.

TABLA 4. SUPERVIVENCIA GLOBAL ESPECÍFICA – ANÁLISIS UNIVARIADO

VARIABLE	MEDIANA (SEMANAS)	DESVIACIÓN ESTÁNDAR (SEMANAS)	IC 95 % (SEMANAS)	P
KARNOSKY				
≥ 70	11	2.1	6 - 16	0.017
< 70	5	2	1 - 9	
GRADO				
Alto	7	6	0 - 10	0.014
Intermedio/bajo	14	17	0 - 48	
EDAD				
≤ 50 años	11	3.8	4 - 18	0.008
> 50 años	3	1.2	1 - 5	
RECEPTORES HORMONALES				
Negativos	7	1	0 - 11	0.078
Positivos	11	6	0 - 23	
RECEPTORES ESTRÓGENO				
Positivos	6	4.7	0 - 15	0.525
Negativos	7	3	1 - 13	
RECEPTORES DE PROGESTERONA				
Positivos	18	11	0 - 39	0.007
Negativos	6	2	2 - 10	
RETRASO DEL DIAGNÓSTICO				
> 14 días	11	5	1 - 29	0.116
≤ 14 días	6	2	2 - 10	
LÍNEAS DE QT PALIATIVA				
≤ 2	10	4	3 - 17	0.301
> 2	5	2	1.5 - 8	
ENFERMEDAD SISTÉMICA				
Activa	6	3	1 - 21	0.270
Controlada/ausente	11	8	1 - 12	
ACTIVIDAD EN SNC				
SI	5	1	0 - 13	0.645
NO	11	2.5	6 - 16	
ENCEFALOPATÍA				
SI	1	0.8	0 - 2.5	0.001
NO	11	2	7 - 15	
PARESIA/PARÁLISIS DE LOS MIEMBROS INFERIORES				
SI	5	1	3 - 7	0.013
NO	13	2	0.5 - 16.5	
TIEMPO DE LA PROGRESIÓN SISTÉMICA A LA CARCINOMATOSIS MENÍNGEA				
≤ 12 MESES	5	2.5	0 - 10	0.528
> 12 MESES	10	3	1 - 16	

TABLA 5. SUPERVIVENCIA GLOBAL ESPECÍFICA: ANALISIS MULTIVARIADO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS.

VARIABLE	RIESGO RELATIVO	IC 95 %	P
KARNOSKY			
≥ 70	0.87	0.4 – 1.8	0.699
< 70			
GRADO			
Alto	3.0	1.3 – 6.6	0.007
Intermedio/bajo			
EDAD			
≤ 50 años	0.98	0.5 - 2	0.969
69> 50 años			
RECEPTORES DE PROGESTERONA			
Positivos	2.9	1.3 – 6.3	0.008
Negativos			
ENCEFALOPATÍA			
Sí	2.5	1.1 – 5.7	0.036
No			
DEBILIDAD DE MIEMBROS INFERIORES			
Si	0.917	0.5 -1.7	0.791
No			

VII. DISCUSIÓN

De los 61 casos diagnosticados con CM el 80 % (49) de los casos fue de cáncer de mama, que a pesar de no ser el tumor con las mayores tasas de diseminación leptomeníngea (5 %), es la neoplasia más frecuente en la mayoría de las series (31, 31, 32). Generalmente la infiltración leptomeníngea se presenta en pacientes con enfermedad sistémica progresiva o activa hasta en el 70 % de los pacientes (33, 34,35) lo que coincide con el 67 % encontrado en nuestra población.

Los síntomas más frecuentes fueron la cefalea y las náuseas/vómitos con el 67 % y 43 % respectivamente que en definitiva, son el resultado del incremento de la presión intracraneal. Se ha observado afección del médula espinal y sus raíces en el 60 % de los casos (36), lo que no está lejos de lo observado en nuestro estudio ya que la incidencia de parálisis/paresia de los miembros inferiores, el dolor lumbar y la hipoestesia en los miembros inferiores fue de 42%, 27 % y 16 % respectivamente. La afección de los pares craneales más frecuente fue la diploplia que se reportó en el 18 % de los casos (35 % en algunas series) y la rigidez de nuca fue un signo poco frecuente ya que sólo se observó en el 14 % de los casos. Los síntomas asociados a la afección de los hemisferios cerebrales, en algunas series reportadas en el 15 % de los casos (36), se documentaron en el 25 % de nuestra población (encefalopatía y convulsiones). En conclusión, la presencia de síntomas de hipertensión intracraneal (cefalea, náuseas/vómitos, rigidez nuchal), los signos de afección medular (parálisis/paresia, hipoestesia, y dolor) y la alteración de los pares craneales, debe aumentarnos la sospecha de CM y se debe descartar la afección parenquimatosa cerebral concomitante, que en nuestra población fue del 49 %.

La RMN para el diagnóstico de carcinomatosis meníngea, tiene una tasa de falsos negativos del 30 % y se recomienda la evaluación no sólo cerebral, sino también de todo el neuro-eje (37, 38). En nuestro estudio al 67 % se le hizo un estudio de RMN, pero en tan sólo el 8 % incluyó todo el neuroaxis. La tasa global de falsos negativos por lo tanto fue del 49 %.

La supervivencia de nuestros pacientes es tan sólo de 7 semanas, y está dentro de lo reportado en la literatura (4 a 8 semanas) en aquellos que no reciben tratamiento (8). Se han reportado supervivencias al primer año del 11-25 % en pacientes con cáncer de mama (12), hecho que contrasta con tan sólo el 4% de nuestra población. Al analizar los pacientes que recibieron quimioterapia intratecal, encontramos que tuvieron una supervivencia específica de 14 semanas vs. 2 semanas en aquellos que no la recibieron (p 0.0001), lo que al igual que en la literatura sugiere a un grupo de pacientes que se pudiesen beneficiar de un tratamiento más intensivo.

En nuestro estudio encontramos que tanto la presencia de encefalopatía al momento del diagnóstico, como el alto grado y la falta de expresión de los receptores de progesterona, son factores pronósticos adversos independientes. La encefalopatía (incluyó cualquier forma de delirium, y alteraciones del estado de alerta) se asoció a un peor pronóstico, con una supervivencia específica de 1 semana versus 11semanas en aquellos que no la presentaron (Riesgo relativo (RR) de 2.5, IC 95 % 1.1 – 5.7, p 0.036). En el análisis univariado el Karnosky y la paresia/parálisis de los miembros inferiores habían resultado ser factores pronósticos, sin embargo, no se encontró su asociación en el análisis multivariado. No se encontró asociación con resto de los signos y síntomas evaluados. La encefalopatía implica la afección difusa encefálica, por lo que analizamos si la presencia o no de actividad cerebral macroscópica pudiese estar relacionada a este factor. De los 12

pacientes con encefalopatía 5 tuvieron actividad cerebral macroscópica por estudio imagen (RMN) y aunque la mediana de supervivencia fue peor en este grupo (1 vs. 5 semanas), la diferencia no fue significativa (p 0.52). Nuestros resultados sugieren que probablemente los pacientes con carcinomatosis meníngea que debutan con encefalopatía tengan una “encefalitis” asociada a la infiltración tumoral difusa del encéfalo, independientemente de si exista o no infiltración macroscópica. El alto grado tumoral se asoció a una supervivencia específica menor que aquellos con grado bajo/intermedio, 6 versus 18 semanas respectivamente (RR 3 , IC 95 % 1.3 – 6.6, p 0.009), además la falta de expresión de los receptores de progesterona se asoció a un incremento del riesgo de muerte (RR 2.9, IC 95% 1.3 – 6.3, p 0.008). No se encontró interacción con la ausencia de expresión de los 2 receptores hormonales (p 0.078), o con los receptores estrógenos negativos (p 0.525). Sin embargo, a pesar de haber encontrado que el alto grado y el estado de los receptores de progesterona fueron factores pronósticos independientes en el análisis multivariado, la ausencia de dicha información en el 27 % y el 20 % de los pacientes, hace que los resultados sean vistos con cautela. Además no se pudo evaluar la interacción del HER-2, ya que faltó dicha información en el 67 % de los casos. Se han valorado numerosos factores pronósticos y predictivos sin embargo la mayoría continúan siendo controversiales. Se acepta de manera frecuente que los pacientes con pobre estado funcional, múltiples déficit neurológicos fijos, enfermedad del sistema nervioso central voluminosa, encefalopatía carcinomatosa y las anormalidades del flujo cerebral por ventriculografía, son factores asociados a una pobre tolerancia al tratamiento agresivo (3). En nuestro estudio la presencia de encefalopatía carcinomatosa y algunas características del tumor (alto grado, receptores de progesterona negativos) resultaron ser factores pronósticos adversos independientes

Nuestro trabajo presenta varias limitantes. Su naturaleza retrospectiva hace que un porcentaje importantes de datos no hayan podido ser evaluados de manera adecuada y pudieran haber afectado nuestros resultados. Por ejemplo, el Karnosky tuvo que ser estimado en el 36 % de los casos basada en la información clínica reportada, no se contó con el 20 % de la información referente a los receptores hormonales y en el 67 % de los casos no se contó con el HER – 2. Por otro lado, el escaso número de pacientes (49), probablemente no permitió encontrar diferencias en algunas variables que pensamos pudiesen estar involucradas en el mal pronóstico de estos pacientes (Karnosky, retraso del diagnóstico...)

Por último, a pesar de las limitaciones de nuestro estudio podemos concluir que la encefalopatía es un factor pronóstico adverso, y que probablemente este subgrupo de pacientes no se beneficie de un tratamiento intensivo. El alto grado y la falta de expresión de los receptores de progesterona también fueron factores pronósticos adversos en el análisis multivariado. Además, este estudio será de utilidad por que nos permitirá protocolizar algunas áreas del diagnóstico (sólo al 8 % de los pacientes se le evaluó el neuro-eje por RMN) y el tratamiento (al 16 % se le colocó un reservorio de Omayá), de tal manera que se pueda diagnosticar y tratar de una manera más oportuna a estos paciente. Sin embargo, y como lo muestra la supervivencia específica de 7 semanas, el pronóstico continúa siendo muy pobre.

VIII. CONCLUSIONES

EL pronóstico de los pacientes con carcinomatosis meníngea sigue siendo pobre (SE 7 semanas).

Los síntomas más frecuentes fueron la cefalea y la náusea/vómito, ambos secundarios al incremento de la presión intracraneal.

La RMN solo fue pedida en 2/3 de los pacientes, y la tasa de falsos negativos fue alta (50 %).

El 90 % de los casos se diagnóstico con un solo estudio de citopatología.

Los pacientes que recibieron quimioterapia intratecal tuvieron una mejor supervivencia.

Más de la mitad (59 %) de los pacientes recibió quimioterapia intratecal.

Los pacientes que recibieron quimioterapia intratecal tuvieron una mejor supervivencia.

Los pacientes que debutaron con encefalopatía tienen el peor pronóstico.

Las características del primario (la falta de expresión de los receptores de progesterona y el alto grado) parecen ser factores pronósticos independiente en este grupo de pacientes.

IX. REFERENCIAS

- 1) Chamberlain MC. **Neoplastic meningitis**. Semin Neurol 24(4): 363–74, 2004.
- 2) Groves MD. **The pathogenesis of neoplastic meningitis**. Curr Oncol Rep 5(1):15–23, 2003.
- 3) Chamberlain MC. **Neoplastic meningitis**. J Clin Oncol 23 (15):3605–13, 2005.
- 4) Pavlidis N. **The diagnostic and therapeutic management of leptomeningeal carcinomatosis**. Ann Oncol 15(Suppl. 4):285–91, 2004.
- 5) Kim L, Glantz MJ. **Neoplastic meningitis**. Curr Treat Options Oncol 2((6 December):517–27, 2001.
- 6) Chowdhary S, Chamberlain MC. **Leptomeningeal metastases: current concepts and management guidelines**. J Natl Compr Cancer Netw 3 (5):693–703, 2005.
- 7) Balm M, Hammack J. **Leptomeningeal carcinomatosis**. Arch Neurol. 53: 626–32, 1996.
- 8) Andrea Pace , Alessandra Fabi. **Chemotherapy in neoplastic meningitis**. Critical Reviews in Oncology/Hematology 60:194–200, 2006.
- 9) Cokgor I, Friedman AH, Friedman HS. **Current options for the treatment of neoplastic meningitis**. J Neurooncol 60(1):79–88, 2002.
- 10) Kreuzberg B, Kastner J, Ferda J. **The contribution of MRI to the diagnosis of diffuse meningeal lesions**. Neuroradiology 46 (3):198–204, 2004.
- 11) Chamberlain MC, Tsao-Wei D, Groshen S. **Neoplastic meningitis related encephalopathy. Prognostic significance**. Neurology 63: 2156–61, 2004.
- 12) Chamberlain MC, Kormanik PR: **Carcinomatous meningitis secondary to breast cancer: Predictors of response to combined modality therapy**. J Neurooncol 35:55-64, 1997.
- 13) Beate Gleissner, Marc Charles Chamberlain. **Neoplastic meningitis**. Lancet Neurol 5: 443–52, 2006.
- 14) Shapiro WR, Young DF, Mehta BM: **Methotrexate: Distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections**. N Engl J Med 293:161-166, 1975.

- 15) Berweiler U, Krone A, Tonn JC: **Reservoir systems for intraventricular chemotherapy.** J Neurooncol 38:141-143, 1998.
- 16) Sandberg DI, Bilsky MH, Souweidane MM, et al: **Ommaya reservoirs for the treatment of leptomeningeal metastases.** Neurosurgery 47:49-54, 2000.
- 17) Chamberlain MC: **Radioisotope CSF flow studies in leptomeningeal metastases.** J Neurooncol 38:135-140, 1998.
- 18) DeAngelis LM: **Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis.** J Neurooncol 38:245-252, 1998.
- 19) Siegal T: **Leptomeningeal metastases: Rationale for systemic chemotherapy or what is the role of intra-CSF-chemotherapy?** J Neurooncol 38:151-157, 1998.
- 20) Grossman SA, Krabak MJ: **Leptomeningeal carcinomatosis.** Cancer Treat Rev 25:103-119, 1999.
- 21) Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, et al: **A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (Depo- Cyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors.** Clin Cancer Res 5:3394-3402, 1999.
- 22) Jaeckle KA, Batchelor T, O'Day SJ, et al: **An open label trial of sustained-release cytarabine (DepoCyt) for the intrathecal treatment of solid tumor neoplastic meningitis.** J Neurooncol 57:231-239, 2002.
- 23) Chamberlain MC, Kormanik PA, Barba D: **Complications associated with intraventricular chemotherapy in patients with leptomeningeal metastases.** J Neurosurg 87:694-699, 1997.
- 24) Siegal T: **Leptomeningeal metastases: Rationale for systemic chemotherapy or what is the role of intra-CSF-chemotherapy?** J Neurooncol 38:151-157, 1998.
- 25) Bokstein F, Lossos A, Siegal T: **Leptomeningeal metastases from solid tumors: A comparison of two prospective series treated with and without intracerebrospinal fluid chemotherapy.** Cancer 82:1756-1763, 1998.
- 26) Glantz MJ, Cole BF, Recht L, et al: **Highdose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer: Is intrathecal chemotherapy necessary?** J Clin Oncol 16: 1561-1567, 1998.

- 27) Boogerd W, Dorresteijn LDA, van der Sande JJ, et al: **Response of leptomeningeal metastases from breast cancer to hormonal therapy.** Neurology 2000; 55:117-119.
- 28) Sampson JH, Archer GE, Villavicencio AT, et al: **Treatment of neoplastic meningitis with intrathecal temozolomide.** Clin Cancer Res 5:1183-1188, 1999.
- 29) Herrlinger U, Weller M, Schabet M: **New aspects of immunotherapy of leptomeningeal metastasis.** J Neurooncol 38:233-239, 1998.
- 30) Rosen ST, Aisner J, Makuch RW et al. **Carcinomatous leptomeningitis in small cell lung cancer: A clinicopathologic review of the National Cancer Institute experience.** Medicine (Baltimore) 61:45–53, 1982.
- 31) Amer MH, Al Sarraf M, Baker LH et al. **Malignant melanoma and central nervous system metastases: Incidence, diagnosis, treatment and survival.** Cancer 42:660–668, 1978.
- 32) Yap HY, Yap BS, Tashima CK et al. **Meningeal carcinomatosis in breast cancer.** Cancer 42:283–286, 1978.
- 33) Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. **Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: Experience with 90 patients.** Cancer 49:759 –772, 1982.
- 34) Van Oostenbrugge RJ, Twijnstra A. **Presenting features and value of diagnostic procedures in leptomeningeal metastases.** Neurology 3:382–385, 1999.
- 35) Sorensen SC, Eagan RT, Scott M. **Meningeal carcinomatosis in patients with primary breast or lung cancer.** Mayo Clin Proc 59:91–94, 1984.
- 36) Marc c. Chamberlain. **Neoplastic Meningitis** The Oncologist 13:967–977, 2008
- 37) Schuknecht B, Huber P, et al. **Spinal leptomeningeal neoplastic disease. Evaluation by MR, myelography and CT myelography.** Eur Neurol 32:11–16, 1992.
- 38) Chamberlain MC. **Comparative spine imaging in leptomeningeal metastases.** J Neurooncol 23:233–238, 1995.