

総説

「固形癌における髄膜癌腫症の臨床」

Clinical Features of Leptomeningeal Carcinomatosis in Solid Cancer

高橋 英明

Hideaki TAKAHASHI

要 旨

髄膜癌腫症は、がんの転移性合併症の一つであり、極めて予後不良の疾患である。画像診断では少し手遅れ感があり、神経症状出現より頭痛や嘔気などの段階で診断することで日常生活動作度を維持することが求められる。また、一部の癌種においては分子標的薬も有効なことがあり、症状緩和だけにとどまらず、寛解の得られる例も認められつつある¹⁻²⁾。ここでは固形癌の髄膜癌腫症の診断と治療を中心にレビューするとともに、当院で行われている髄膜癌腫症の症状緩和のための腰椎穿刺による寡数回髄注化学療法についても概説する。

はじめに

がん治療は、分子標的薬の進歩により着実にその生存期間を延長させてきているが、中枢神経系の合併症は皮肉なことに相対的に多くなってきている。髄膜癌腫症は、癌細胞の髄腔内転移として定義されるが、その主座は症例により異なっている³⁾。解剖学的に見ても、頭蓋骨および脊椎、頭蓋内硬膜ならびに脊髄硬膜、髄液腔、血管、Virchow Robin腔、脳脊髄軟膜が浸潤していける場所であり、腫瘍浸潤の程度の強さにより発症の仕方も異なる。とは言っても、頭痛をきたす代表的な疾患であるし、化学療法後の嘔気が続くなどということでも診断されることも経験上少なくない。一方坐骨神経痛や四肢麻痺といったことから髄膜癌腫症が診断されるのは脊椎などの転移からの直接浸潤がもとで発症することもあるのはそのためである。

一般に髄膜癌腫症の予後は不良であり、それまでのがん治療の結果として到達した病態であるということから、治療は困難かつ麻薬による鎮痛鎮静の対象という状況が少なくなかった⁴⁾。しかしながら、近年の分子標的薬の進歩は目覚ましく、一部の癌種では髄膜癌腫症にすら有効である例が散見されるようになってきている。

脳転移の治療も定位放射線治療装置の進歩とともに有効例が多くなり、エビデンスの蓄積もなさ

れつつある。しかしながら、原発巣の病態や進行状況によりその予後も左右されることから、結局我々神経腫瘍専門医からみた治療目標は神経症状の軽減と日常生活動作の向上であることになる。髄膜癌腫症も、がんの中枢神経合併症の一つであり、治療目標も同じであるとすれば診断を確実にし、早期に介入することで神経症状の軽減を図ってあげることができるものと考え⁵⁻⁶⁾。

本稿では、固形癌の髄膜癌腫症の診断と治療を中心にレビューするとともに、当院で行われている髄膜癌腫症の症状緩和のための腰椎穿刺による寡数回髄注化学療法についても概説する。

1 ここで扱う髄膜癌腫症の定義

血液疾患、特に悪性リンパ腫や急性骨髄性白血病などでは中枢神経浸潤として髄膜癌腫症を呈する⁷⁻⁸⁾。また、急性リンパ性白血病では予防的髄注化学療法も行われている程である。しかしながら、固形癌に比して画像や症候、治療においてかなり病態が異なることから、本稿では固形癌を対象としてレビューする。図1はともに頭部造影CTであり、急性リンパ性白血病の中枢神経浸潤の症例(図1a)と乳癌の髄膜癌腫症症例(図1b)である。前者では側脳室表面に沿った造影剤増強効果を認め、後者では小脳表面の溝に沿った造影剤増強効果を認める。

新潟県立がんセンター新潟病院 脳神経外科

Key words : 髄膜癌腫症 (leptomeningeal carcinomatosis), 固形癌 (solid cancer), 髄注化学療法 (intrathecal chemotherapy), 中枢神経合併症 (CNS complication), 脳脊髄液 (cerebrospinal fluid), 転移性脳腫瘍 (metastatic brain tumor)

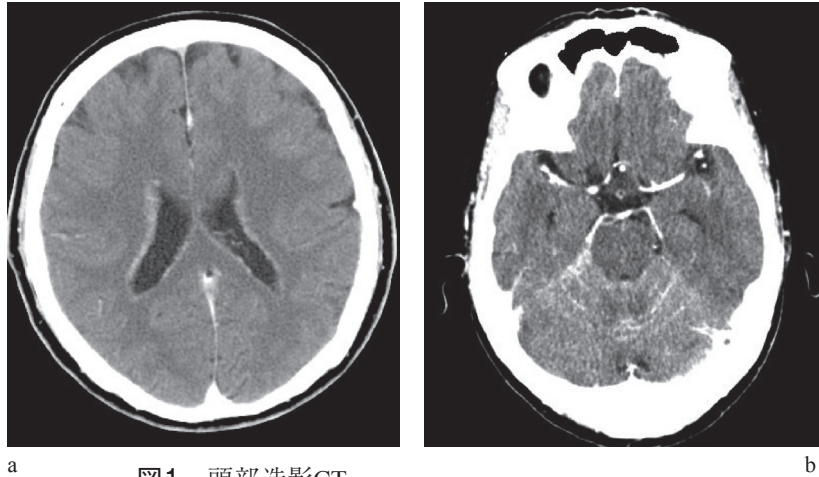


図1 頭部造影CT

a: 急性リンパ性白血病中枢神経浸潤例
b: 乳癌髄膜癌腫症例

また、髄膜癌腫症に硬膜を中心とした髄膜浸潤例ならびに髄液浸潤の合併例を一緒に定義する場合もあるが、ここでは軟膜およびくも膜下腔転移である髄液腔内転移を髄膜癌腫症として話を進める。

2 原疾患

髄膜癌腫症は転移性脳腫瘍の1-5%に認められると言われている⁹⁾。原発巣で見ると、乳癌、肺癌、悪性黒色腫、消化器癌の順に頻度が高いとされている¹⁰⁾。腺癌が髄液腔に浸潤し易いともいわれているが、小細胞肺癌や悪性黒色腫が高率に髄液腔への転移をきたすことも良く知られている。また、乳癌においてtriple negative症例の多発脳転移や髄膜癌腫症の頻度が高いことも観察されているし、頭蓋内硬膜転移も乳癌に多く、頭蓋骨転移からの浸潤などの関与も示唆されている¹¹⁻¹²⁾。転移・浸潤形式の特徴が組織型によって異なることが伺われる。血行転移で良く知られているのはBatson椎骨静脈叢を経由するものであるが、画像のところでは後述する小脳上面に厚く膜状もしくはシダ状と表現される腫瘍の浸潤が認められることは良く経験される。

3 発症時期

髄膜癌腫症ががんの進行とともにいつ発症するかはもちろん特定できないことであるが、乳癌患者に例をとってみれば、乳癌の診断後およそ40か月で転移性脳腫瘍の発症を見ることからその後数ヶ月と予想される。しかしながら、hormonal statusやHER-2 statusによって脳転移までの期間も異なり、早いものでtriple negative例で5か月、estrogen陽性例で10年と両者には開きがある¹¹⁻¹²⁾。肺癌ではさらに発症時期の特定は難しく、そのため発症早期の診断に影響が出る。特に化学療法時期に吐き気などを認め、それ

が本症の初発症状であれば尚のことである。

一方、髄膜癌腫症が初めての中枢神経合併症であった他の癌種の報告もあり、癌種に応じた髄膜癌腫症発症の捉え方も必要であると思われる。

4 自覚症状ならびに神経症候

古典的三兆として髄膜癌腫症では頭痛、嘔気・嘔吐、項部硬直が有名であるが、自覚症状としては、前2者に加えて首が回らないなどの表現がなされることがある。また、嘔気や嘔吐といった自覚の前に、食欲がないということもあり、時として原病に対する化学療法の副作用として捉えられている場合がある。

神経症候の代表格は脳神経症状である¹⁰⁾。文献的には、脳神経の動眼神経(Ⅲ神経)、滑車神経(Ⅳ神経)、外転神経(Ⅵ神経)と顔面神経(Ⅶ神経)の症状が見られると書かれている。自験例も含めて、難聴で発症する例がある。他の疾患でも髄液の炎症で障害が出易いのはⅦ神経より内耳神経(Ⅷ神経)であり、Ⅶ神経は硬膜や頭蓋骨病変で症状をきたし易いことがあり、髄膜癌腫症でもその傾向があると思われる。

また、脳神経症状は髄膜癌腫症の病状の施行とともにその出現率は高まり、最終的には75%には認められるため、頭痛や嘔吐より頻度は高いとされる¹³⁻¹⁴⁾。

意識障害や精神症状も病状の進行とともにその頻度は高まるが、早期から認める場合は水頭症を呈している例が多く、中には急速な頭蓋内圧亢進症状をきたすことがある。

頭蓋内とともに脊髄腔に腫瘤を形成することもあり、そのときは下肢の症状として坐骨神経痛を認めることがある。下肢の痺れという訴えのこともある。こうした症状を呈する多くの例では、髄液蛋白濃度は高い傾向がある。

項部硬直は髄膜刺激症状であるが、全体から見ると20%程の頻度という報告もあり、さほど多くはないものの、時には全身を反り返らせる程の患者も存在する。

てんかんは通常の脳実質転移よりも合併し易く、悪性黒色腫ではそのリスクは高いとされる¹⁵⁾。

5 診 断

5-1：画像診断

髄膜癌腫症を疑った場合、頭部CTよりは、頭部MRIの方が診断には有用であるが、水頭症の有無や転移性脳腫瘍の存在などを見るためには頭部CTの方が簡便である¹⁶⁾。しかし、造影MRIやFLAIR画像では薄いくも膜下腔の造影剤増強効果や腫瘍集簇を捉える点では鋭敏である。特に脳幹周囲や中脳脚間槽、小脳中部上面においては特徴的な造影剤増強効果を認めれば、ほとんど確定診断と考えてよい(図2)。また、大脳円蓋部の脳溝も一部造影されることもあり、注意を要する。髄膜癌腫症の水頭症は吸収障害であり、罹病直後では第三脳室の少し丸みを帯びた程度の変形であることが多く、側脳室の拡大にまで至らないことも少なくない。この点でも髄膜癌腫症を疑うことが可能である¹⁷⁻¹⁸⁾。

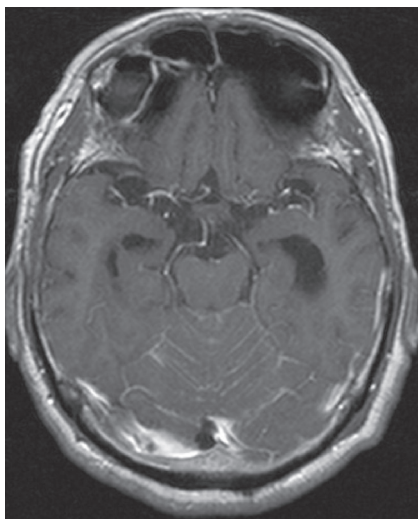


図2 髄膜癌腫症のMRI所見

脊髄のMRIも見ておく必要がある。脊髄症状を呈している場合はもちろんのこと、髄液蛋白濃度が高い場合は高率に脊髄病巣を合併しているため、矢状断で頸椎部から仙椎部まで造影MRIをチェックしておきたい¹⁹⁾。脊髄表面に沿った薄い膜状の造影剤増強効果が特徴的である(図3)。また、椎骨や硬膜の肥厚などの所見も得られることもある。

病状の軽度な場合では、これらの特徴的な画像所見のないこともあり注意が必要である。がんの進行や、症状の詳細な聴取が画像を凌駕することもある。

5-2：細胞診

腰椎穿刺による髄液検査ならびに髄液細胞診は、最も診断として有用でかつ信頼性が高い。画像上明らかな髄膜癌腫症所見があっても髄液細胞診陰性ということもあるが、繰り返すことでその陽性率はさらに高まる。髄液検査としての細胞数、蛋白濃度は特に鋭敏で、細胞増多や50mg/dl以上の蛋白濃度上昇は、強く疑われる。蛋白濃度が200mg/dl以上のときは、高率に脊髄病変も伴っていることが多い。蛋白濃度が高い場合はさらに水頭症の存在の確認も必要である。髄液圧は200mmH₂O以上のときは頭蓋内圧亢進状態であり、これも髄膜癌腫症を強く疑わせる。髄液における腫瘍マーカーなどの報告も散見されるが、sensitivityやspecificityはいずれも高くない。繰り返し細胞診を診ることに尽きる。髄液細胞診は、画像における特徴的な所見がまだない段階でも陽性になる事が少なくなく、疑ったら髄液をまず診ることは、早期診断につながる事となる²⁰⁻²³⁾。

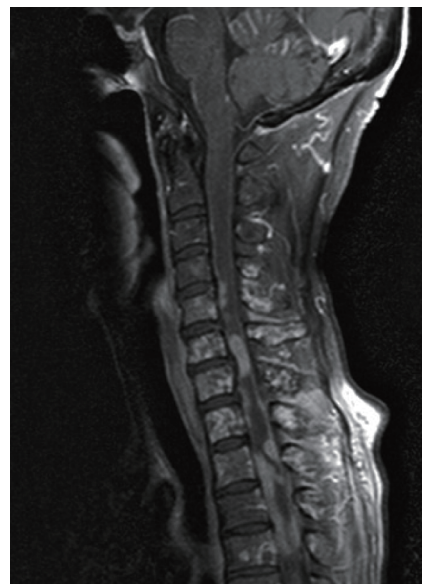


図3 髄膜癌腫症の脊髄病変のMRI

6 治 療

6-1：放射線治療

当然、髄膜癌腫症に対しては全脳全脊髄照射でなければ根治性は得られない。しかし、髄膜癌腫症になった経過や全身状態を考えると、全脳全脊髄照射による骨髄抑制は患者にとって致命的なものとなる事から、適応はほとんどないものとする。頭痛や嘔吐で発症して初期の段階であるならば、全脳照射だけでも緩和的な意味合いやADLの改善に有効と考えられる。また、脊髄症状や疼痛を伴う脊髄病巣に限っての照射であればその効果は期待しうる。当然確立した標準放射線治療はない²⁴⁾。

後述する髄注化学療法との併用はよく使われている。髄注化学療法との併用では全脳照射30Gy/10frsのみで症状の緩和、特に神経症状の改善を目指すことは可能と考えられる。

6-2：髄注化学療法

抗癌剤の髄腔内投与は最も有効性が高いと考えられる治療法である。投与経路としては、腰椎穿刺による脊髄ルートと脳室径由による頭蓋内ルートである。ともにオンマイヤーリザーバーを留置できるが、腰椎穿刺ではその都度穿刺することも可能である。脳室径由の方が脳脊髄液の流れという点で、理論上も有効性が高いと考えられるが、当然侵襲性は腰椎穿刺の比では無い。一方腰椎ルートは脳脊髄液の下流から薬剤が入る関係上、脳室内へは十分に流れない可能性がある。しかし、水頭症において脳室内逆流を認める例もあり、薬剤の拡散なども考えると全く脳室系に薬物が行かないということでもないものと思われる。オンマイヤーリザーバーは何度も穿刺がいらないという利点があるが、感染という不利な点もあることを考慮しなければならない²⁵⁻²⁸⁾。

髄注化学療法に使える薬剤には限りがあるのが現状である。メソトレキセートがキードラッグであるが、シタラビンも白血病での有効性から用いられている。また、単剤でなく、ステロイドも加えた3剤投与による試みもなされている。残念ながらその有効性については未だエビデンスは無い³⁰⁻³²⁾。

6-3：シャント手術

頭蓋内圧亢進症状に対しては、ステロイドを使用するが、急性水頭症に対する対処については頭を悩ませるところである。全脳照射を施行する場合は、髄液内細胞過多における吸収障害性水頭症であれば照射の進行とともに自然と改善することもあり、ドレナージや脳室腹腔シャント術は必要なければ行わずに経過を見たいところである。脳圧亢進症状で視力障害や不穏などの精神症状がでてくれば髄液排除を考慮する必要がある。脳室腹腔シャント手術には、腹腔内播種の懸念のみならず、予後不良かつ全身状態の不良な症例が多い本疾患に全身麻酔を必要とする侵襲を加えられるのかという問題、術後の感染などの不安要素が多い。しかし、髄膜癌腫症の水頭症による神経症状を緩和するという点では大きな貢献をするものであり、その適応は個々の症例において決定すべきである。

全身麻酔ができない場合は、腰椎麻酔にて脊髄腹腔シャントも可能であり、局所麻酔下に腰椎ドレナージも脳圧コントロールのためには適応となりうる。オンマイヤーリザーバー設置や腰椎穿刺による間欠的脳脊髄液排除も一時的には有効と思われ、患者の状態でも考慮しても良いと考える³³⁻³⁴⁾。

6-4：分子標的薬を含む全身化学療法

髄膜癌腫症の全身化学療法治療のために、髄液移行の良い抗癌剤や分子標的薬が望まれている。悪性神経膠腫に使われているテモゾロミドなどは髄液移行も良く、大いに期待されるが、未だ髄膜癌腫症への応用は無い。一般には固形癌に用いられている抗癌剤で充分髄液移行の良いものは無いようである。悪性リンパ腫で使われるHigh-dose MTX療法は有効であると思われるが、固形癌の髄膜癌腫症で有効であるかは不明である³⁵⁾。それでも近年、非小細胞性非扁平上皮癌性肺癌におけるEGFR陽性例においてgefitinibやerlotinibでの髄膜癌腫症の有効症例報告がなされてきている。乳癌の髄膜癌腫症でもHER2陽性患者のlapatinibの有効性も期待される場所である³⁶⁻³⁷⁾。

7 予 後

依然として固形癌の髄膜癌腫症の予後は不良であるといわざるを得ない。中間生存期間は文献的には8週程であり、その範囲も4-11週と報告されている³⁸⁾。

一般に、Performance statusの良好なGood risk群では髄注化学療法が期待でき、Poor risk群ではBest Supportive Careのみとなる³⁹⁾。

8 当院における取り組み

当院では、髄膜癌腫症は予後不良であり、多くは転移性中枢神経合併症の最終の形であることが多いということから、症状緩和のための短期間稀少回髄注化学療法を全脳照射と併用ないし単独で行ってきた。この髄注化学療法は、メソトレキセート15mg、シタラビン15mg、プレドニン20mgの3種を同時に腰椎穿刺から髄腔内に注入し、2週間のうちに3回施行して終了する方法である。全脳照射が可能な症例は、3Gyを10回照射中に髄注を併用し、照射が既に入っている症例では単独に行うものである。

当然治療効果は髄注化学療法を継続して行った方が高いはずであるが、それに伴い副作用も高くなることと、あくまでも症状緩和が目的の治療法であるという立場から、髄液細胞数の減少(100/mm³以下)と髄液内蛋白濃度低下(150mg/dl以下)をめざし、それにより頭痛の緩和、嘔気の抑制を狙っている。当然、脊髄病変が存在すると、髄液蛋白濃度は高く、500mg/dl以上にも及ぶこともあるが、本法では3回の髄腔内投与で目標値にまで減少させることも可能であった。この症状緩和の髄注療法を始めるにあたっての背景には、髄膜癌腫症の頭痛を主訴とする患者の髄液細胞数の優位な増加と、嘔吐を主訴とする患者の髄液蛋白濃度の優位な増加を認めたことがある(図4)。さらに、診断時から3回の髄注化学療法時の髄液検査値の推移をみても、髄液細胞数の減少と髄液蛋白濃度の減少が症状緩和や在宅ケア

期間の増加に結びついていることが伺える (図5)。

当院は乳癌患者も多く、肺癌の髄膜癌腫症患者と比較すると、ほとんどが進行癌で転移性脳腫瘍の治療後の再発が髄膜癌腫症であったり、エストロゲンレセプター陰性、HER2陰性のいわゆるtriple negative乳癌症例の初回中枢神経合併症としての髄膜癌腫症であり、他の転移も進行していたり、全身状態が不良である例が少なくない。こうした患者でも、強い嘔気や頭痛を軽減させることで、在宅ケアできる期間を作ることが可能となってきている。

しかし、肺癌の早期に髄膜癌腫症になる症例や、髄膜癌腫症診断後に初めてgefitinibが投与されるような症例では、比較的反応が良く、1年を超える長

期生存例が観察されるようになってきている。こうした症例では、3回の髄注化学療法では根治性が薄いとされる懸念もあるが、髄腔内化学療法の副作用としての下肢の神経障害や排尿排便障害への影響なども考慮すれば是認しうるものと考ええる。当院における乳癌と肺癌の髄膜癌腫症に対する髄注化学療法の生存曲線を比較してみると (図6)、乳癌例では生存期間延長の効果はないが、肺癌では中間生存期間が7か月と長く、緩和的な髄注化学療法でも生存期間に影響を与えていることから、なお一層の経験を積んで、リスクベネフィットバランスを検討して行く必要があると考えている。

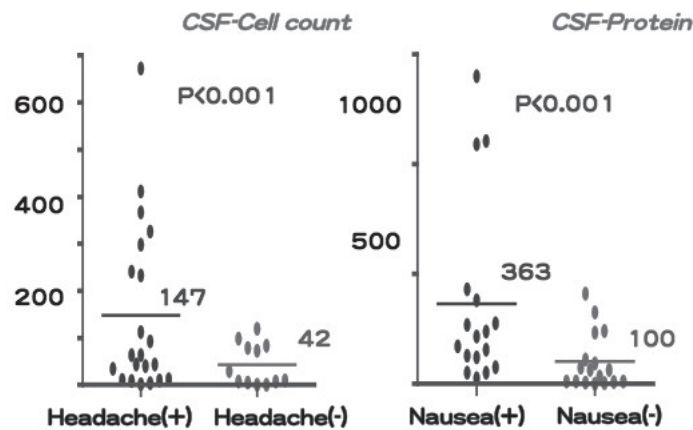


図4 頭痛の有無による髄液細胞数の差異と嘔吐の有無による髄液蛋白濃度の差異

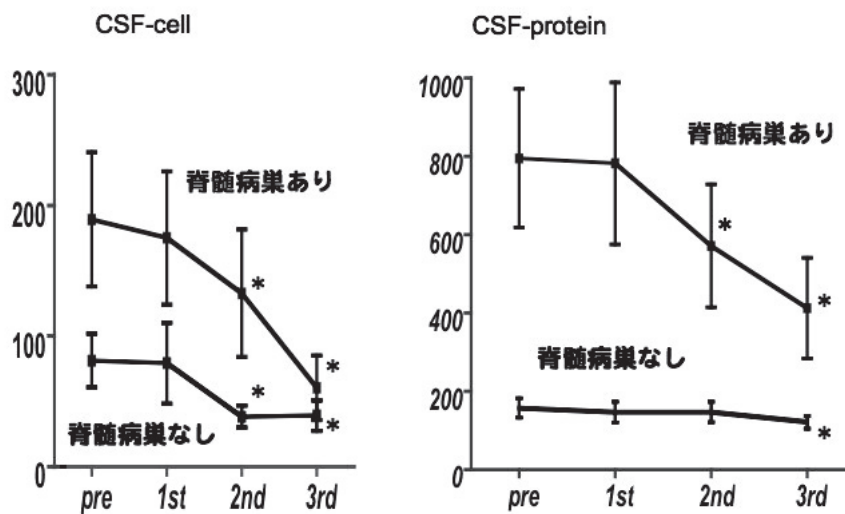


図5 髄注化学療法後の髄液細胞数と髄液蛋白濃度の推移。脊髄病変の有無による違い

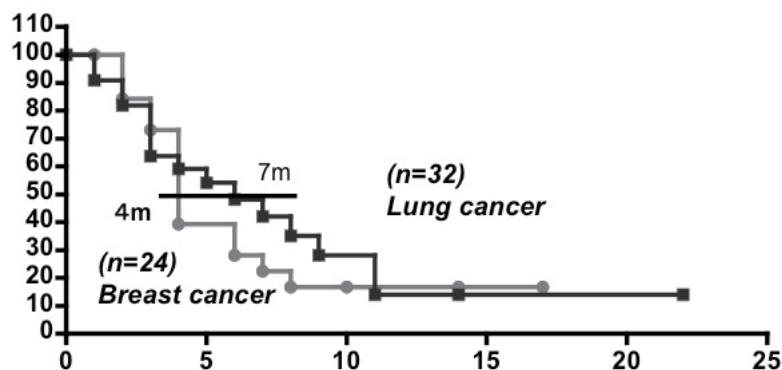


図6 乳癌症例と肺癌症例の髄膜癌腫症のKaplan-Meier生存曲線

まとめ

固形癌の髄膜癌腫症の臨床について、診断から治療まで概説した。予後が限られている疾患であり、かつ神経症状としては耐え難い頭痛や嘔気、精神症状、脳神経障害といったADLを低下させうる病態から少しでも早期に診断してあげることが患者にとって大事なこととなる。治療については未だ標準治療の確立はなされていないが、症状緩和のための有効な方法が無い訳ではないことから、症例に合わせて治療を考慮すべきである。

文献

- 1) Yi H. G., Kim H. J., Kim Y. J., et al.: Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective for leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer patients with sensitive EGFR mutation or other predictive factors of good response for EGFR TKI. *Lung Cancer*. 65(1): 80-84, 2009.
- 2) Kanaji N., Bando S., Nagamura N., et al.: Significance of an epidermal growth factor receptor mutation in cerebrospinal fluid for carcinomatous meningitis. *Intern Med*. 46 (19): 1651-1655, 2007.
- 3) Grossman S. A., Krabak MJ.: Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev*. 25 (2): 103-119.1999.
- 4) Jayson GC, Howell A.: Carcinomatous meningitis in solid tumours. *Ann Oncol*. 7(8): 773-786. 1996.
- 5) Chamberlain MC.: Combined-modality treatment of leptomeningeal gliomatosis. *Neurosurgery*. 52(2): 324-329; 2003.
- 6) Chamberlain MC., Tsao-Wei D., Groshen S.: Neoplastic meningitis-related encephalopathy: prognostic significance. *Neurology*. 63 (11): 2159-2161. 2004
- 7) Recht L. D.: Neurologic complications of systemic lymphoma. *Neurol Clin*. 9(4): 1001-1015. 1991.
- 8) Walker RW.: Neurologic complications of leukemia. *Neurol Clin*. 9(4): 989-999. 1991.
- 9) Wasserstrom W.R., Glass J.P., Posner J.B.: Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer*. 49(4): 759-772. 1982.
- 10) Clarke JL, Perez HR, Jacks LM, et al.: Leptomeningeal metastases in the MRI era. *Neurology*. 74(18): 1449-54. 2010.
- 11) 高橋英明, 宇塚岳夫, 吉田誠一 転移性脳腫瘍手術のパラダイムシフト -この10年間の変遷- 県立がんセンター新潟病院医誌 50(2): 85-89, 2011.
- 12) 高橋英明, 吉田誠一 転移性脳腫瘍 -分子標的薬, 新規定位放射線治療時代の治療選択- 脳神経外科速報 20(12): 1390-1396, 2010.
- 13) Chamberlain M.C.: Carcinomatous meningitis. *Arch Neurol*. 54(1): 6-17. 1997.
- 14) Balm M., Hammack J.: Leptomeningeal carcinomatosis. Presenting features and prognostic factors. *Arch Neurol*. 53(7): 626-632. 1997.
- 15) Liaw C.C., Ng K.T., Huang J.S., et al.: Meningeal carcinomatosis from solid tumors: clinical analysis of 42 cases. *J Formos Med Assoc*. 91 (3): 299-303. 1992.
- 16) Chamberlain MC, Sandy AD, Press GA.: Leptomeningeal metastasis: a comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology*. 40(3): 435-438. 1990.
- 17) Straathof CS, de Bruin HG, Dippel DW, et al.: The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid cytology in leptomeningeal metastasis. *J Neurol*. 246(9): 810-814. 1999.
- 18) Freilich RJ, Krol G, DeAngelis LM.: Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann Neurol*. 38(1): 51-57. 1995.
- 19) Chamberlain M.C.: Comparative spine imaging in leptomeningeal metastases. *J Neurooncol*. 23(3): 233-238. 1995.
- 20) Chamberlain M.C.: Cytologically negative carcinomatous meningitis: usefulness of CSF biochemical markers. *Neurology*. 50(4): 1173-1175. 1998.
- 21) Kaplan J.G., DeSouza T.G., Farkash A., et al.: Leptomeningeal metastases: comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias. *J Neurooncol*. 9(3): 225-9. 1990.
- 22) Schold SC., Wasserstrom W.R., Fleisher M., et al.: Cerebrospinal fluid biochemical markers of central nervous system metastases. *Ann Neurol*. 8(6): 597-604. 1980.
- 23) Wasserstrom W.R., Schwartz MK., Fleisher M., et al.: Cerebrospinal fluid biochemical markers in central nervous system tumors: a review. *Ann Clin Lab Sci*. 11(3): 239-251.

- 1981.
- 24) Chang EL., Maor MH.: Standard and novel radiotherapeutic approaches to neoplastic meningitis. *Curr Oncol Rep.* 5(1): 24-28. 2003.
- 25) Galicich JH., Guido LJ.: Ommaya device in carcinomatous and leukemic meningitis: surgical experience in 45 cases. *Surg Clin North Am.* 54(4): 915-922. 1974.
- 26) Lishner M., Perrin RG., Feld R., et al.: Complications associated with Ommaya reservoirs in patients with cancer. The Princess Margaret Hospital experience and a review of the literature. *Arch Intern Med.* 150(1): 173-176. 1990.
- 27) Machado M., Saleman M., Kaplan R.S., et al.: Expanded role of the cerebrospinal fluid reservoir in neurooncology: indications, causes of revision, and complications. *Neurosurgery.* 17(4): 600-603. 1985.
- 28) Blaney SM., Balis FM., Popleck DG.: Pharmacologic approaches to the treatment of meningeal malignancy. *Oncology* 5(5):107-16. 1991.
- 29) Kim DY, Lee KW, Yun T, et al.: Comparison of intrathecal chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis of a solid tumor: methotrexate alone versus methotrexate in combination with cytosine arabinoside and hydrocortisone. *Jpn J Clin Oncol.* 33(12): 608-612. 2003.
- 30) Chen Y.M., Chen M.C., Tsai C.M., et al.: Intrathecal gemcitabine chemotherapy for non-small cell lung cancer patients with meningeal carcinomatosis--a case report. *Lung Cancer.* 40(1): 99-101. 2003.
- 31) Laufman LR., Forsthoefel KF.: Use of intrathecal trastuzumab in a patient with carcinomatous meningitis. *Clin Breast Cancer.* 2(3): 235-240. 2001.
- 32) Ozdogan M., Samur M., Bozcuk HS., et al.: Durable remission of leptomeningeal metastasis of breast cancer with letrozole: a case report and implications of biomarkers on treatment selection. *Jpn J Clin Oncol.* 33(5): 229-231. 2003.
- 33) 三矢幸一, 中洲庸子, 溝上義人, 他: 肺腺癌の髄膜癌腫症に対するEGFR-TKI, VPシャント, 放射線治療による集学的治療, *脳神経外科.* 40(6): 503-509. 2012.
- 34) Tomita H., Yasui H., Boku N., et al.: Leptomeningeal carcinomatosis associated with gastric cancer. *Int J Clin Oncol.* 17(4): 361-366. 2012.
- 35) Tetef M.L., Margolin K.A., Doroshow J.H., et al.: Pharmacokinetics and toxicity of high-dose intravenous methotrexate in the treatment of leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 46(1): 19-26. 2000.
- 36) Choong NW., Dietrich S., Seiwert TY., et al.: Gefitinib response of erlotinib-refractory lung cancer involving meninges--role of EGFR mutation. *Nat Clin Pract Oncol.* 3(1): 50-57. 2006.
- 37) Katayama T., Shimizu J., Suda K., et al.: Efficacy of erlotinib for brain and leptomeningeal metastases in patients with lung adenocarcinoma who showed initial good response to gefitinib. *J Thorac Oncol.* 4(11): 1415-1419. 2009.
- 38) Nagano T., Kotani Y., Kobayashi K., et al.: Long-term outcome after multidisciplinary approach for leptomeningeal carcinomatosis in a non-small cell lung cancer patient with poor performance status. *Intern Med.* 50(24): 3019-3022. 2011.
- 39) Pavlidis N.: The diagnostic and therapeutic management of leptomeningeal carcinomatosis. *Ann Oncol.* 15(1): 285-91. 2004.