

CARCINOMATOSE MENÍNGEA. CASUÍSTICA DE UM ANO; REVISÃO DA LITERATURA.

ANGELA VALENÇA, J.M. BRAVO MARQUES

Serviço de Neurologia. Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil. Centro de Lisboa.

RESUMO

Revêm-se 10 casos de carcinomatose meníngea vistos no Serviço de Neurologia do IPO e a literatura publicada nos últimos anos, em particular a que se refere aos mecanismos fisiopatológicos, ou aos meios de diagnóstico e tratamento. Referem-se algumas linhas de investigação actuais sobre utilização dos modificadores da resposta biológica e de novos sistemas de transporte de fármacos.

SUMMARY

Meningeal Carcinomatosis. Casuistic of a year; Review of the Literature

10 cases of meningeal carcinomatosis treated in the Neurological Unit at the Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil in Lisbon are presented. Pertinent bibliography is reviewed, particularly the one concerned with physiopathology and treatment. Some research topics about biological response modifiers and drug transport systems are mentioned.

INTRODUÇÃO

A primeira publicação sobre o envolvimento metastático das leptomeninges data de 1870 e nela Eberth¹ salienta que *a falta de sinais localizadores e a natureza variável da doença, enganam frequentemente o clínico desprevenido. É no entanto essa diversidade de sintomas e sinais multifocais que o devem alertar para o diagnóstico.* À primeira referência outras se seguiram assistindo-se, nos últimos anos, a um aumento das publicações sobre esta entidade.

As causas deste interesse são provavelmente várias²:

Por um lado, a oncogénese e as neoplasias são objecto de uma atenção crescente não só por parte dos que estão mais directamente relacionados com o seu estudo e tratamento mas pelo público em geral. Isto leva a que as doenças malignas sejam diagnosticadas num estágio mais precoce e que se esteja mais atento à sua história natural.

Por outro lado, a utilização crescente da radioterapia (RT) e da quimioterapia (QT), intrefirindo com o desenvolvimento da doença não evitam, no entanto, o seu ressurgimento em *santuários*, nomeadamente no Sistema Nervoso Central (SNC). De facto, se a barreira hemato-encefálica impede a entrada eficaz dos agentes utilizados em QT, curiosamente não faz o mesmo as metástases. No entanto, apesar da escassez de meios para o diagnóstico precoce e as limitações da terapêutica, a actuação possível proporciona habitualmente ao doente uma melhoria sintomática significativa.

INCIDÊNCIA

Nas leucémias linfoblásticas agudas e em alguns linfomas de alto grau de malignidade, a frequência da dessiminação metastática nas leptomeninges é de tal forma elevada que os protocolos contemplam o tratamento profilático do SNC com RT e/ou QT (41). Noutros tumores, a incidência de

envolvimento meníngeo é menor, e por isso, o tratamento profilático sistemático do SNC é discutível.

Os tumores sólidos que mais frequentemente originam carcinomatose meníngea (CM) são o carcinoma do pulmão (muito particularmente a variedade de pequenas células), da mama, do estômago e o melanoma maligno³.

Na evolução dos tumores da mama a CM ocorre em pelo menos 5% dos casos^{2,5}.

Nos tumores do pulmão, os números variam entre 9% e 28%⁴. No entanto, se se considerar apenas o tumor de pequenas células, a propabilidade de aparecimento de CM sobe de 0,5% na altura do diagnóstico para 25% ao fim de três anos de doença. Acresce que em 27% dos doentes com CM este é o único local de metastatização ou recidiva e é o maior determinante do prognóstico subsequente. Tendo isto presente, a maior parte dos autores, no carcinoma de pequenas células do pulmão, advoga a irradiação craniana profilática em todos os doentes que obtenham uma remissão completa.

No intervalo de um ano (1986/1987), foram observados pelo Serviço de Neurologia do IPOFG, Centro de Lisboa, 10 doentes com CM a partir de tumores sólidos. A maior parte foi diagnosticada na segunda metade do período referido, sendo nossa convicção ter havido um efeito aditivo na atenção que dedicámos a esta entidade. Em 8 doentes o tumor primitivo era um carcinoma da mama. Em 9 dos 10 doentes a CM foi a maior determinante do prognóstico subsequente.

Numa doente a CM foi a única manifestação metastática da doença que, até aí, parecia controlada⁴⁸. Tratava-se de uma mulher de 54 anos, operada há 6 anos a melanoma maligno do dorso, mantendo-se bem e sem qualquer evidência de actividade da doença até ao aparecimento de CM. A doente veio a falecer 3 meses depois deste diagnóstico, sem doença clinicamente reconhecível fora do SNC.

FISIOPATOLOGIA

A vida seguida pelas células neoplásias até à sua deposição nas leptomeninges é controversa³¹.

1—Kokkoris⁶, baseando-se na autópsia de 28 casos com CM pura, ou seja, disseminação leptomeníngea sem metástases parenquimatosas concomitantes, sugere que há depósitos para-meningeos e vertebrais funcionando como estação intermédia no percurso centrípeto das células neoplásicas. Nas vértebras ou nos tecidos para-vertebrais, as células neoplásicas propagam-se pelos espaços peri-vasculares das veias intra-raquidianas e dos plexos venosos para vertebrais, estendendo-se à dura-máter e às bainhas aracnoideias das raízes nervosas. Entradas no espaço sub-aracnoideu, difundem-se pelas leptomeninges, envolvendo ou invadindo as raízes nervosas e formando tufos perivascularares. Daí entram nos espaços de Virchow-Robin, ou penetram na pia-máter, chegando às camadas superficiais do parênquima do SNC. No entanto, a pia-máter é primariamente poupada, sendo especialmente atingida a aracnoideia. Isto deve-se, provavelmente, à estrutura trabeculada do espaço sub-aracnoideu, facilitando que as células neoplásicas fiquem retidas, como numa rede. A formação de nódulos malignos ao longo das raízes nervosas e das partes proximais dos nervos raquidianos, poderá ser devida à migração centrífuga das células neoplásicas, facilitada pela direcção do fluxo do líquido cefalo-raquidiano (LCR).

2—Quando existem metástases parenquimatosas no SNC, a invasão leptomeníngea é frequentemente devida à comunicação de metástases corticais ou sub-ependimárias com o espaço sub-aracnoideu ou com os ventrículos cerebrais.

3—A via arterial terá, como resultado mais provável, a metastização parenquimatosas no SNC, mas não, directamente, a disseminação leptomeníngea.

4—A propagação por contiguidade poderá ocorrer naqueles tumores que invadem a base do crânio. Mas a dura-máter é uma estrutura difícil de transpor, e esta via de envolvimento não parece muito frequente.

5—A invasão a partir de plexos coroideus é questionável, (será causa ou consequência?), bem como a invasão a partir da permeabilização das artérias meníngicas. Kokkoris, nos 28 casos estudados, não encontrou células neoplásicas dentro das artérias meníngicas.

Dos 10 doentes que estudámos em 4 deles havia metastização vertebral concomitante com o diagnóstico de CM. Num 5.º havia uma metástase hipofisária e num 6.º uma metástase sub-ependimária junto ao pavimento do 4.º ventrículo. Parece-nos razoável supor que nestes dois últimos doentes tenha havido uma descamação de células neoplásicas para o LCR e para o espaço sub-aracnoideu⁴⁸.

QUADRO CLÍNICO

Como já Eberth assinalou no século passado, a melhor característica da disseminação metastática leptomeníngea, é a multiplicidade de sintomas e sinais com que se apresenta. Ou seja, o aparecimento de semiologia politópica do SNC num doente com cancro, constitui o quadro mais evocativo^{2,7-11}.

No entanto, é possível agrupar as apresentações clínicas em três grandes grupos:

1—Semiologia encefálica difusa, com cefaleias, náuseas, vômitos e alterações do estado mental.

2—Semiologia dos pares cranianos, com alterações de vários pares numa associação anatomicamente bizarra; por exemplo, diminuição da acuidade visual, diplopia, diminuição da acuidade auditiva e disfagia.

3—Semiologia medular e dos nervos raquidianos com cervicalgias e rigidez da nuca, disfunção dos esfínteres, monoparésia e radiculagias.

As combinações possíveis são numerosas e desafiam os conhecimentos e a perseverança do médico assistente, dado que os meios auxiliares são, frequentemente, inconclusivos.

A dificuldade é ainda maior se a CM é a primeira manifestação de uma neoplasia até aí desconhecida.

Na série de doentes que estudámos o sintoma mais frequente (9 em 10) foi a cefaleia. Se nuns casos era sugestiva de hipertensão intracraniana, noutros apresentava-se apenas como uma cefaleia intensa, sem outras características. Em 7 doentes havia rigidez da nuca no exame inicial. Em 4 dos 10 a tríada sintomática era constituída por cefaleias, rigidez da nuca e diplopia. Houve 1 doente em que o quadro clínico se manifestou por alucinose visual e confabulação de instalação sub-aguda, sem outras alterações no exame neurológico. Numa outra doente as queixas de cefaleias e de mononeuropatia multiplex, sensitiva e motora, arrastaram-se durante mais de 8 semanas sendo o diagnóstico de CM estabelecido apenas na autópsia, apesar da doente ter feito várias PL e mielografia.

MEIOS AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

Bioquímica

Ao contrário do que ocorre nas meningites infecciosas, na CM a resposta inflamatória é habitualmente escassa, ou mesmo inexistente. Assim, se no exame bioquímico do LCR o aparecimento de proteinorráquia > 100 mg/dl e de hipoglicorráquia (glicose < 45 mg/dl) apontam para o diagnóstico, é sabido que estas alterações são inexistentes em pelo menos 50% dos casos com citologia positiva ou confirmados por autópsia.

Nos doentes que estudámos apenas em 4 havia proteinorráquia > 50 mg/dl e só num foi > 100 mg/dl. Na punção lombar inicial apenas 3 apresentaram glicorráquia < 45 mg/dl. Em 5 dos nossos 10 doentes a 1.ª PL teve perfeita normalidade bioquímica.

Electroencefalografia (EEG) e Cintigrafia Cerebral

A maioria dos trabalhos reconhece que tanto o EEG tradicional como a cintigrafia cerebral dão informações inespecíficas para o diagnóstico da CM.

Não está ainda esclarecido o papel que desempenhará o EEG computadorizado com mapa do cérebro, pois a recolha de informação é aqui mais pormenorizada, na medida em que há mais pontos a serem medidos simultaneamente, e é possível fazerem-se leituras com intervalos de meio Hz, numa banda de frequências entre os 0 e os 30 Hz.

Também nos nossos doentes o EEG mostrou alterações inespecíficas, com lentificação difusa do traçado.

Mielografia

Este exame tem um papel de relevo no diagnóstico das CM, pois frequentemente permite demonstrar a existência de nódulos metastáticos aderentes às raízes da cauda equina, ou a amputação de raízes raquidianas na sua emergência do espaço sub-aracnoideu. Em vários centros³, a realização de mielografia faz parte obrigatória da avaliação inicial da suspeita de uma CM. A demonstração das alterações atrás apontadas por um lado confirmam o diagnóstico, por outro permitem o planeamento da terapêutica com RT, dirigindo-a especialmente para as áreas de maior envolvimento.

Tomografia Computorizada (TC) Ressonância Magnética (RM)

Perante uma suspeita clínica de CM é habitual fazer-se uma TC. Embora uma percentagem elevada de CM decorra com TC normal, há alterações tomodensitométricas que apontam para este diagnóstico^{12,13}.

1—Captação anormal de contraste, de forma difusa, nos sulcos da convexidade, cisternas da base e vala silvica. (Esta é a alteração mais frequente).

2—Presença de hidrocefalo comunicante — dilatação simétrica do sistema ventricular, num grau ligeiro ou moderado. (Os nódulos metastásicos dificultando a reabsorção do LCR, levam à dilatação ventricular e à hipertensão intracraniana).

3—Captação de contraste sobre a tenda do cerebelo, numa área aumentada, espessada e de configuração irregular, de forma difusa ou localizada.

4—Captação ependimária ou sub-ependimária do contraste.

A RM tem-se revelado de utilidade crescente em particular no estudo da espinal medula e na detecção de nódulos metastáticos.

Citologia

O aumento do número de células presentes no LCR é a favor do diagnóstico de CM. No entanto, o seu número está muitas vezes dentro dos valores normais.

O diagnóstico inequívoco de CM, no indivíduo vivo, continua a assentar na presença de células neoplásicas no LCR^{14,15}.

Foi Du Four¹⁸ quem, em 1904, publicou o primeiro trabalho sobre identificação de células neoplásicas no LCR.

No caso dos tumores sólidos, em que é previsível a presença de um estroma coeso entre as células e escassa reacção inflamatória por parte das leptomeninges, a obtenção de células malignas numa amostra de LCR pode ser difícil. O recurso habitual à técnica de concentração de células com a citocentrífuga, poderá aumentar o número de respostas positivas.

Segundo Posner³ a citologia inicial é positiva apenas em cerca de 50% dos casos. Repetindo a PL e a pesquisa de células neoplásicas a positividade vai aumentando progressivamente, sendo de 80% após a terceira tentativa. No entanto, em 90 doentes com CM, 8 deles tiveram citologia negativa durante toda a evolução da doença.

O significado da citologia do LCR foi analisado por Glass¹⁷ da seguinte maneira:

1—A presença de células neoplásicas significa que há tumor maligno no SNC. Em casos de linfoma e infecção simultânea do SNC, linfocitos reactivos — não neoplásicos — podem estar presentes no LCR imitando células de linfoma e levando a erros de diagnóstico. A fenotipagem imunológica destas células pode estabelecer ou excluir a sua identidade com células neoplásicas, permitindo ultrapassar esta dificuldade.

2—O aparecimento de células neoplásicas no LCR é mais frequente quando as leptomeninges estão amplamente envolvidas pelo tumor, menos frequente quando o envolvimento é apenas focal, e quase nunca aparecem quando o tumor se limita ao parênquima cerebral e a superfície pial não foi ultrapassada.

3—A pesquisa negativa de células neoplásicas no LCR não exclui o diagnóstico de CM quando tal diagnóstico se impõe clinicamente. No caso da leucémia linfoblástica aguda (LLA), no entanto, a ausência de células neoplásicas no LCR exclui, na prática, o diagnóstico de disseminação leptomeníngea.

4—A citologia do LCR é útil na avaliação dos resultados de tratamento.

Na PL inicial dos nossos 10 doentes apenas em 5 houve aumento do número de células e só em 7 se identificaram células neoplásicas. Em 3 doentes a citologia foi persistentemente negativa ao longo da evolução clínica. Num deles a necropsia mostrou no entanto, envolvimento muito extenso do neuroeixo.

Marcadores Tumorais

Devido à dificuldade em confirmar o diagnóstico clínico, tanto pelo exame bioquímico do LCR como pelo citológico, tem-se procurado encontrar marcadores tumorais simultaneamente sensíveis e específicos. O marcador tumoral perfeito, deverá estar aumentado em todos os doentes com disseminação leptomeníngea, e deverá estar dentro dos valores normais em todos os doentes sem disseminação leptomeníngea. Deverá ser específico do tipo de célula tumoral. Os seus níveis deverão aumentar ou diminuir antes de qualquer outra indicação clínica, radiológica ou bioquímica indicar recidiva ou remissão¹⁹.

Este marcador ideal por enquanto não existe mas têm sido publicados estudos²⁰⁻³⁰ relativos ao interesse da monitorização no LCR das seguintes substâncias: LDH e as suas isoenzimas; CPK e principalmente a fracção BB; beta-glucuronidase; beta-2microglobulina; antigénio carcinoembrionário (CEA); subunidade beta da gonadotrofina coriônica humana (HCG); alfa-fetoproteína e poliaminas.

Com excepção da alfa-fetoproteína e da beta-HCG, úteis e específicos em relação a alguns tumores de células germinais, a utilidade dos outros marcadores parece estar mais dependente do seu perfil temporal evolutivo, do que de qualquer outra característica.

Particularmente promissora parece ser a medição da isoenzima BB da creatinaquinase. Bach e col.³⁰ estudaram 41 doentes consecutivos com carcinoma da mama e suspeita de invasão do SNC. A enzima era normal na totalidade das 23 doentes em que a análise prospectiva não confirmou doença do SNC e estava significativamente elevada em 5 das 7 doentes em que posteriormente se demonstrou CM.

Coakham²⁹ aplicou sistematicamente um painel de anticorpos monoclonais aos LCR de doentes com suspeita de CM. Estes anticorpos eram dirigidos contra o tecido neuroectodérmico, citoqueratina epitelial, leucocitos e neuroblastos neoplásicos. Conseguiu categorizar o tipo celular presente em 16 de 17 casos.

Esta abordagem diagnóstica torna-se particularmente útil nos casos em que a CM é a primeira manifestação de uma neoplasia até aí desconhecida^{32,33,50}.

TERAPÊUTICA

Quimioterapia (QT)^{41,42}

O fármaco ideal deve ter uma fácil distribuição por todo o LCR, uma captação mínima pelas células normais, actividade tumoricida potente e um mínimo de efeitos secundários tanto locais como sistémicos.

É sabido que a quantidade de proteínas e glucose, bem como de células neoplásicas varia marcadamente a vários níveis do neuroeixo nos doentes com CM, mesmo na ausência de evidente bloqueio à circulação do LCR¹⁶; isto significa que a distribuição de qualquer fármaco não se fará uniformemente, o que é um obstáculo importante para a sua eficácia.

O Metotrexato (MTX)³⁵⁻³⁹, é frequentemente utilizado para administração intratecal. A sua toxicidade é importante, manifestando-se na medula óssea, nas mucosas e no SNC, podendo ser parcialmente contrabalançada com o uso de ácido folínico⁴⁰. A toxicidade neurológica pode ter um carácter agudo, sub-agudo ou tardio. Neste último caso origina um quadro de leucoencefalopatia, o qual é dependente da dose e potenciado pela associação com a RT.

A Citosina Arabinosido (ARA-C)³⁸ é o fármaco mais utilizado como alternativa ao MTX. A toxicidade neurológica manifesta-se com convulsões e alterações do estado mental.

Tem sido referida experiência com o Tiotepa^{34,39} utilizado por via intratecal, aparentemente sem toxicidade neurológica ou sistêmica significativas.

A eficácia da quimioterapia por via sistêmica no tratamento da CM tem, como principal obstáculo, a existência da barreira hemato-encefálica⁴². Para que esta possa ser ultrapassada, é necessário utilizar doses muito elevadas dos fármacos, o que acarreta toxicidade sistêmica importante. Há ensaios clínicos efectuados com nitrosureias, particularmente com a Carmustina (BCNU), e ainda com o Etoposido (VP-16), ARA-C, MTX e L-Asparaginase. O recurso ao auto-transplante medular tem sido avaliado como forma de obviar o problema da toxicidade medular.

A possibilidade de utilização de sistemas especiais de transporte e libertação de fármacos, (drug delivery systems), permitindo dirigi-los para as células-alvo, aproxima-se da definição inicial. As experiências efectuadas com liposomas, ainda que no começo, são muito interessantes⁴³. Em Bristol, Cokham et al., têm utilizado anticorpos monoclonais acoplados a fármacos no tratamento da CM.

Na série de doentes que estudámos utilizou-se sempre MTX intratecal na dose de 15 mg diluídos em 10 cc de soro fisiológico. Na doente com maior sobrevida (13 meses), utilizou-se ARA-C intratecal quando a doente deixou de responder ao MTX.

Radioterapia (RT)

Esta modalidade terapêutica tem sido amplamente utilizada^{3,42}. Nas leucémias, nos meduloblastomas e ependimomas malignos, assim como em alguns tumores de células germinais, faz-se RT de todo o neuro-eixo, com o intuito de prevenir a disseminação leptomeníngea.

Há centros que preconizam RT do crânio em simultâneo com a terapêutica intratecal, nos casos de CM. Há outros que irradiam apenas os locais com maior envolvimento.

É de notar, no entanto, que as maiores sobrevidas descritas em doentes com CM estão associadas à utilização da irradiação de todo o crânio, independentemente da quimioterapia também utilizada.

A nossa doente com maior sobrevida (13 meses), foi submetida a RT de todo o crânio e depois a QT intratecal.

Foram no entanto muito evidentes os sinais clínicos e tomográficos da toxicidade potenciada da RT com a QT, pelo aparecimento de leucoencefalopatia.

Imunoterapia

O uso de moduladores da resposta biológica no combate às neoplasias em geral^{46,47}, e em particular às que ocorrem no ambiente protegido do SNC, está na primeira linha da investigação em oncologia.

No seu trabalho, Misset⁴⁵ relatou a administração intratecal de interferon em seis doentes com meningite leucémica, tendo obtido uma resposta completa em um deles, sem efeitos secundários apreciáveis.

Mais recentemente, Shimizu⁴⁴, publicou um trabalho referindo o tratamento com linfócitos activados (LAK) pela Interleucina-2, em dois doentes, respectivamente com gliomatose e carcinomatose meníngeas, com resultados muito promissores. Este investigador, à semelhança do que fez Rosenberg no seu trabalho pioneiro⁴⁶, através de múltiplas leucaforeses, obteve linfócitos do sangue periférico de cada doente; cultivou-os *in vitro* com Interleucina-2 recombinada e obteve células citotóxicas activadas (LAK cells). Observou que estas células activadas destruíam as células tumorais sem lesar as células normais.

MORBILIDADE E MORTABILIDADE

Nos 10 doentes que seguimos, a sobrevida média foi de 3 mese o que está de acordo com os resultados mais favoráveis publicados por outros autores⁴⁹.

Em 5 deles houve uma melhoria clínica considerável, com regressão temporária da sintomatologia. Numa destas doentes, (a que teve 13 meses de sobrevida após o diagnóstico), a melhoria foi de forma a permitir-lhe voltar a casa e ocupar-se das suas tarefas habituais.

Em 3 o tratamento não foi eficaz. Nestas a sobrevida foi inferior à média geral.

Em 2 não foi instituído tratamento, ou porque o diagnóstico só foi obtido na autópsia, ou porque a doente o recusou.

Numa das 5 doentes que melhorou, o MTX foi administrado através de reservatório de Ommaya. Esta doente veio a falecer por ter desenvolvido um hematoma sub-dural.

CONCLUSÕES

- A CM é uma complicação relativamente frequente das neoplasias, em particular daquelas que têm uma maior incidência.
- A sua fisiopatologia não está ainda completamente esclarecida, o que condiciona dificuldades de diagnóstico e de terapêutica.
- A terapêutica actualmente disponível proporciona uma melhoria sintomática significativa, a qual apesar de ser temporária, não deve ser subestimada.
- A CM proporciona um modelo para a investigação da fisiologia da barreira hemato-encefálica, de sistemas de transporte para fármacos de uso de modificadores da resposta biológica.

BIBLIOGRAFIA

1. EBERTH C.G.: Zur Entwicklung des epithelions (cholesteatom) der Pia und der lung. Virchows Arch (Pathol Anat) 1870; 49: 51-63.
2. YAP H-Y, YAP B-S, TASHIMA C.K., DISTEFANO A., BLUMENSCHEN G.R.: Meningeal carcinomatosis in breast cancer. Cancer 1978; 42: 283-286.
3. WASSERSTROM W.R., GLASS J.P., POSNER J.B.: Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumours: experience with 90 patients. Cancer 1982; 49: 759-772.
4. AEONEY R.S., DALLEY D.N., BELL D.R., LEVI J.A.: Meningeal carcinomatosis in small cell carcinoma of the lung. Am. J. Med. 1981; 71: 26-32.
5. YAP H-Y, YAP B-S, RASMUSSEN S., LEVENS M.E., HORTOBAGYI G.N., BLUMENSCHEN G.R.: Treatment for meningeal carcinomatosis in breast cancer. Cancer 1982; 49: 219-222.
6. KOKKORIS C.P.: Leptomeningeal carcinomatosis. How does cancer reach the pia-arachnoid? Cancer 1983; 51: 154-160.
7. SCORENSEN S.C., EAGAN R.T., SCOTT M.: Meningeal carcinomatosis in patients with primary breast or lung cancer. Mayo Clin. Proc. 1984; 59: 91-94.
8. OLSON M.E., CHERNIK N.L., POSNER J.B.: Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer. A clinical and pathologic study. Arch Neurol 1974; 30: 122-137.
9. ROSEN S.T., AISNER J., MAKUCH R.W. et al.: Carcinomatous leptomeningitis in small cell lung cancer: a clinicopathologic review of the National Cancer Institute experience. Medicine 1982; 61: 45-53.
10. LITTLE J.R., DALE A.J.D., OKASAKI H.: Meningeal carcinomatosis. Clinical manifestations. Arch. Neurol. 1974; 30: 138-143.

11. THEODORE W.H., GENDELMAN S.: Meningeal carcinomatosis. *Arch. Neurol.* 1981; 38: 696-699.
12. LEE Y-Y, GLASS J.P., GEAFFRAY A., WALLACE S.: Cranial computed tomographic abnormalities in leptomeningeal metastasis. *AJR* 1984; 143:1035-1039.
13. DAVIS P.C., FRIEDMAN N.C., FRY S.M., MALKO J.A., HOFFMANN J.C., BRAUN I.F.: Leptomeningeal metastasis: MR Imaging. *Radiology* 1987; 163: 449-454.
14. PEDERSEN A.G., OLSEN J., NASIELL M.: Cerebrospinal fluid cytology diagnosis of meningeal carcinomatosis in patients with small-cell carcinoma of the lung. A study of interobserver and intraobserver variability. *Acta Cytol* 1986; 30: 648-652.
15. CONLY J.M., RONALD A.R.: Cerebrospinal fluid as a diagnostic body fluid. *Am. J. Med.* 1983; July 28: 102-107.
16. MURRAY J.J., GRECO F.A., WOLFF S.N., HAINSWORTH J.D.: Neoplastic meningitis. Marked variations of the cerebrospinal fluid composition in the absence of extradural block. *Am. J. Med.* 1983; 75: 289-294.
17. GLASS J.P., MELAMED M., CHERNIK N.L., POSNER J.B.: Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): the meaning of a positive CSF cytology. *Neurology* 1979; 29: 1369-1375.
18. DU FOUR M.H.: Méningite sarcomateuse diffuse avec encaissement de la moelle et des racines: cytologie positive et spécial du liquide céphalorachidien. *Rev. Neur. (Paris)* 1904; 12: 104-106.
19. SEIDENFELD J., MARTON L.J.: Biochemical makers of central nervous system tumours measured in cerebrospinal fluid and their potential use in diagnosis and patient management: a review. *J. Natl Cancer Inst.* 1979; 63: 919-931.
20. KOCH T.R., LICHTENFELD K.M., WIERNICK P.H.: Detection of central nervous system metastasis with cerebrospinal fluid beta-2-microglobulin. *Cancer* 1983; 52: 101-104.
21. TWIJNSTR A., ZANTEN A.P., NOOYEP W.J., HART A.A.M., VISSER B.W.O.: Cerebrospinal fluid beta-2-microglobulin: a study in contols and patients with metastatic and non-metastatic neurological diseases. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1986; 22: 387-391.
22. TWIJNSTR A., ZANTEN A.P., NOOYEP W.J., VISSER B.W.O.: Sensivity and specificity of single and combined tumour markers in the diagnosis of leptomeningeal metastasis from breast cancer. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 1246-1250.
23. TWIJNSTR A., ZANTEN A.P., HART A.A.M., VISSER B.W.O.: Serial lumbar and ventricle cerebrospinal fluid lactate dehydrogenase activities in patients with leptomeningeal metastases from solid and haematological tumours. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 313-320.
24. MALKIN M.G., POSNER J.B.: Perspectives and commentaries: cerebrospinal fluid tumour markers for diagnosis and management of leptomeningeal metastases. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1987; 23: 1-4.
25. TALLMAN R.D., KINIBROUGH S.M., O'BRIEN J.F., GOELLNER J.R., YANAGIHARA T.: Assay for beta-glucuronidase in cerebrospinal fluid: usefulness for detection of neoplastic meningitis. *Mayo Clin. Proc.* 1985; 60: 293-298.
26. KLEE G.G., TALLMAN R.D., GOELLNER J.R., YANAGIHARA T.: Elevation of carcinoembryonic antigen in cerebrospinal fluid among patients with meningeal carcinomatosis. *Mayo Clin. Proc.* 1986; 61: 9-13.
27. SCHOLD S.C., WASSERSTROM W.R., FLEISHER M., SCHWARTZ M.K., POSNER J.B.: Cerebrospinal fluid biochemical markers of central nervous system metastases. *Ann. Neurol.* 1980; 8: 597-604.
28. YAP B.S., YAP H-Y, FRITSCH H.A., BLUMENSCH EIN G., BODEY G-P.: CSF carcinoembryonic antigen in meningeal carcinomatosis from breast cancer. *JAMA* 1980; 244: 1601-1603.
29. COAKHAM H.B., BROWNELL B., HARPER E.I. et al.: Use of monoclonal antibody panel to identify malignant cells in cerebrospinal fluid. *Lancet* 1984; 1: 1095-1097.
30. BACH F., BACH F-W, LARSEN P.M., PEDERSEN A.G., DOMBERNOWSKY P.: Creatine kinase BB in cerebral spinal fluid as a marker of CNS metastases from human breast cancer patients. 4th European Conference on Clinical Oncology and Cancer Nursing. Madrid 1987.
31. KOOISTRA K.L., RODRIGUEZ M., PORWIS G. et al.: Development of experimental models for meningeal neoplasia using intrathecal injection of 9L Gliosarcoma and Walker 256 carcinosarcoma in the Rat. *Cancer Res* 1986; 46: 317-323.
32. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 903-915. Case 14-1988.
33. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 366-375. Case 32-1987.
34. GUTIN P.H., WEISS H.D., WIERNIK P.H., WALKER M.D.: Intrathecal N, N', N'' — Triethylenethiophosphoramidate (thio-tepa) in the treatment of malignant meningeal diseases. Phase I-II study. *Cancer* 1976; 38: 1471-1475.
35. BLEYER W.A.: Current status of intrathecal chemotherapy for human meningeal neoplasms. *Natl Cancer Inst. Monogr.* 1977; 46: 171-178.
36. USHIO Y., POSNER J.B., SHAPIRO W.R.: Chemotherapy of experimental meningeal carcinomatosis. *Cancer Res* 1977; 37: 1232-1237.
37. BLEYER W.A., PIZZO P.A., SPENCE A.M. et al.: The Ommaya reservoir. Newly recognized complications and recommendations for insertion and use. *Cancer* 1978; 41: 2431-2437.
38. FULTON D.S., LEVIN V.A., GUTIN P.H. et al.: Intrathecal cytosine arabinoside for the treatment of meningeal metastases from malignant brain tumours and systemic tumours. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982; 8: 285-291.
39. TRUMP D.L., GROSSMAN S.A., THOMPSON G., MURRAY K., WHARAM M.: Treatment of neoplastic meningitis with intraventricular thio-tepa and methotrexate. *Cancer Treat. Rep.* 1982; 66: 1549-1551.
40. METHA B.M., GLASS J.P., SHAPIRO W.R.: Serum and cerebrospinal fluid distributions of 5-methyltetrahydrofolate after intravenous calcium leucovorin and intra-Ommaya methotrexate administration in patients with meningeal carcinomatosis. *Cancer Res.* 1983; 43: 435-438.
41. SCULIER J.P.: Treatment of meningeal carcinomatosis. *Cancer Treat. Rep.* 1985; 12: 95-104.
42. GIANNONE L., GRECO F.A., HAINSWORTH J.D.: Combination intraventricular chemotherapy for meningeal neoplasia. *J. Clin. Oncol.* 1986; 4: 68-73.
43. LEVY I., ROBERTS J., BAUM M.: The use of liposomes in the diagnosis and treatment of malignant disease. *Postgrad Med. J.* 1987; 63: 829-833.
44. SHIMIZU K., OKAMOTO Y., MIYAO Y. et al.: Adoptive immunotherapy of human meningeal gliomatosis and carcinomatosis with LAK cells and recombinant interleukin-2. *J. Neurosurg* 1987; 66: 519-521.
45. MISSET J.L., MATHÉ G., GASTIABURU J. et al.: Traitement des leucémies et des lymphomes par les interférons: III essai de traitement des localisations méningées de la leucémie aigue et des lymphomes non-hodgkiniens par l'interféron beta administré par voie intrathécale. *Biomédecine* 1982; 36: 167-170.
46. ROSENBERG S.A.: Adoptive immunotherapy of cancer: accomplishments and prospects. *Cancer Treat. Rep.* 1984; 68: 233-255.
47. ROSENBERG S.A., LOTZE M.T., MUUL L.M. et al.: Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 1485-1492.
48. MARQUES J.M.B., QUINTAL M.L., VALENÇA A., HORMIGO A.: Carcinomatose leptomeningea. 3.º Congresso Nacional de Oncologia — Lisboa 1987.
49. SAUSE W.T., CROWLEY J., EYRE H.J. et al.: Whole brain irradiation and intrathecal methotrexate in the treatment of solid tumor leptomeningeal metastases. A southwest Oncology Group Study. *J. Neuro-oncology* 1988; 6: 107-112.
50. BOOGERD W., VROOM T.H.M., HEERDE P. VAN et al.: CSF cytology versus immunocytochemistry in meningeal carcinomatosis. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 142-145.

Pedido de separatas:

Angela Valença
 Serviço de Neurologia
 Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil
 Rua Prof. Lima Bastos
 1393 Lisboa Codex