



**REFERENTIEL ANOCEF
ATTEINTES LEPTOMENINGEES
METASTATIQUES DES CANCERS SOLIDES
DE L'ADULTE
(sauf tumeurs gliales)**

Actualisation : 17 mai 2014

Coordonnateurs :

**Dr Emilie Le Rhun (CHRU Lille, Centre Oscar Lambret Lille),
Dr Sophie Taillibert (Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris)**

AVERTISSEMENT

Les informations contenues dans ce référentiel constituent des options que vous devez apprécier, sous votre responsabilité, en fonction de l'état pathologique de votre patient. En effet, l'utilisation de ces informations s'effectue sur le fondement des principes déontologiques fondamentaux d'indépendance et d'exercice personnel de la médecine. La Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) permet d'intégrer les recommandations du référentiel dans une décision médicale partagée qui tient compte des moyens thérapeutiques disponibles.

Les recommandations ont été élaborées par des professionnels de santé sur la base de leur expertise de l'état des connaissances scientifiques au moment de leur rédaction, et de la rigueur qui préside à l'élaboration de tout référentiel médical.

Toutefois, compte tenu de l'évolution de la recherche et de la pratique médicale, il ne peut être exclu qu'au moment où vous prenez connaissance de ce référentiel et où vous décidez de l'utiliser dans le cadre de votre pratique médicale, les données soient incomplètes, obsolètes ou inexactes le temps qu'il soit mis à jour. Une actualisation annuelle est prévue. En cas de publication susceptible de modifier significativement les pratiques, une mise à jour d'urgence sera faite et les membres des sociétés savantes seront invités par mail à se référer au document actualisé.

TABLE DES MATIERES

1- GROUPE DE TRAVAIL ANOCEF

2- METHODOLOGIE ANOCEF

3- ETAT DES LIEUX

3.1 CRITERES DIAGNOSTIQUES DES ATTEINTES LEPTOMENINGEES SECONDAIRES AUX CANCERS SOLIDES

3.2- EXPLORATIONS PRE-THERAPEUTIQUES

3.2.1 Examen clinique

3.2.2 Imagerie

3.2.2.1 IRM cérébro-spinale

3.2.2.2 Scanner cérébral

3.2.2.3 Etude isotopique du flux du LCR

3.2.3 Etude du LCR

3.2.3.1 Conditions de réalisation du prélèvement

3.2.3.2. Analyse cytopathologique

3.2.3.3. Numération cytologique et analyse biochimique

3.3- PRONOSTIC

3.4- TRAITEMENTS

3.4.1 Traitements systémiques

3.4.1.1 Traitements systémiques standard

3.4.1.2 Chimiothérapie intraveineuse à haute dose spécifiques des atteintes leptoméningées métastatiques

3.4.2 Traitements intra-LCR

3.4.2.1 Anticancéreux utilisés par voie intrathécale

3.4.2.2 Voies d'administration

3.4.2.3 Technique d'injection intrathécale

3.4.3 Chirurgie

3.4.4 Radiothérapie

3.4.5 Traitements symptomatiques et soins de support oncologiques

3.5- SURVEILLANCE

3.6- EVALUATION DE LA REPONSE

3.7- DIAGNOSTIC DE PROGRESSION

3.8- TRAITEMENTS EN CAS DE PROGRESSION

3.8.1 Options thérapeutiques

3.8.3 Protocole d'étude clinique

3.8.3 Soins palliatifs

4- RECOMMANDATIONS

5- ARBRES DECISIONNELS

5.1 Diagnostic

5.2 Prise en charge thérapeutique

6- ESSAIS CLINIQUES EN COURS

7- REFERENCES

1- GROUPE DE TRAVAIL ANOCEF

COORDINATION DES VERSIONS 2009 ET 2014 : (par ordre alphabétique)

Dr Emilie Le Rhun

Dr Sophie Taillibert

Liste des personnes ayant participé à la rédaction de la révision 2014 (par ordre alphabétique).

| NOMS | SPECIALITE | HOPITAL |
|--------------------------|--------------------|--|
| Ahle Guido | Neuro-oncologie | CH Colmar |
| Bachelot Thomas | Sénologie | Centre Léon Bérard, Lyon |
| Barlesi Fabrice | Pneumologie | Hôpital Nord, Marseille |
| Bernard-Marty Chantal | Sénologie | Toulouse |
| Besse Benjamin | Pneumologie | Gustave Roussy, Paris |
| Bonneterre Jacques | Sénologie | Centre Oscar Lambret, Lille |
| Boulanger Thomas | Radiologie | Centre Oscar Lambret, Lille |
| Carpentier Antoine | Neuro-oncologie | Bobigny |
| Carpentier Philippe | Médecine nucléaire | Centre Oscar Lambret, Lille |
| Conforti Rosa | Oncologie médicale | Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris |
| Cortot Alexis | Pneumologie | CHRU, Lille |
| Dansin Eric | Pneumologie | Centre Oscar Lambret, Lille |
| Delmaire Christine | Radiologie | CHRU, Lille |
| Gauthier Hélène | Médecine nucléaire | Centre Oscar Lambret, Lille |
| Gerber Sophie | Radiologie | Paris |
| Gras Louis | Radiothérapie | Centre Oscar Lambret, Lille |
| Grob Jean Jacques | Dermatologie | Marseille |
| Guillot Bernard | Dermatologie | Montpellier |
| Farre Isabelle | Anatomopathologie | Centre Oscar Lambret, Lille |
| Jouary Thomas | Dermatologie | CHU Bordeaux |
| Jouniaux Delbez Nathalie | Psychologie | Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris |
| Lebbe Celeste | Dermatologie | Paris |
| Leccia MT | Dermatologie | CHU Grenoble |
| Le Rhun Emilie | Neurologie | CHRU Lille, Centre Oscar Lambret Lille |
| Lorgis Véronique | Oncologie | Centre Georges-François Leclerc, Dijon |
| Marliot Guillaume | Pharmacie | Centre Oscar Lambret, Lille |
| Mateus Christine | Dermatologie | Gustave Roussy, Paris |
| Metellus Philippe | Neurochirurgie | La Timone, Marseille |
| Mokhtari Karima | Anatomopathologie | Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris |
| Mortier Laurent | Dermatologie | CHRU, Lille |
| Noel Georges | Radiothérapie | Centre Paul Strauss, Strasbourg |
| Robert Caroline | Dermatologie | Gustave Roussy, Paris |
| Savatovsky Julien | Radiologie | Paris |
| Taillandier Luc | Neuro-oncologie | CHU, Poitiers |
| Taillibert Sophie | Neuro-oncologie | Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris |
| Zairi Fahed | Neurochirurgie | CHRU, Lille |
| Zalcman Gérard | Pneumologie | CHU, Caen |

Liste des personnes ayant participé à la relecture de la révision 2014 (par ordre alphabétique).

| NOMS | SPECIALITE | HOPITAL |
|---------------------------|-----------------|--|
| Assouline Avi | Radiothérapie | Clinique de la Porte de Saint Cloud, Paris |
| Amiel-Benouaich Alexandra | Neuro-oncologie | Toulouse |
| Bauchet Luc | Neurochirurgie | Montpellier |
| Beauchesne Patrick | Neuro-oncologie | Nancy |
| Cartalat-Carel Stéphanie | Neuro-oncologie | CHRU Lyon |
| Carsin-Nicol Béatrice | Neuroradiologie | CHRU Rennes |
| Dehais Caroline | Neuro-oncologie | La Pitié Salpêtrière, Paris |
| Delattre Jean Yves | Neuro-oncologie | La Pitié Salpêtrière, Paris |
| Dhermain Frédéric | Radiothérapie | Gustave Roussy, Paris |
| Fabbro Michel | Neuro-oncologie | Montpellier |
| Frappaz Didier | Neuro-oncologie | Centre Léon Bérard, Lyon |
| Frenay Marc | Neuro-oncologie | Fédération de Neuro-oncologie CHU Nice |
| Guillamo Jean Sébastien | Neuro-oncologie | CHRU Caen |
| Grand Sylvie | Neuroradiologie | CHRU Grenoble |
| Jouanneau Emmanuel | Neurochirurgie | CHRU Lyon |
| Lebrun Christine | Neuro-oncologie | CHU Nice |
| Levy-Piedbois Christine | Radiothérapie | CH Bobigny, Paris |
| Knafo Steven | Neurochirurgie | Saint Anne, Paris |
| Maillard Sophie | Radiothérapie | Centre Oscar Lambret, Lille |
| Marti Pierre | Oncologue | CH Bayonne |
| Missouhou Fernand | Radiothérapie | Centre Henri Becquerel, Rouen |
| Moisson Patricia | Radiothérapie | Centre Curie, Paris |
| Pallud Johan | Neurochirurgie | Saint Anne, Paris |
| Rué Marjorie | Neurochirurgie | Hôpital Pellegrin, Bordeaux |
| Sacko Oumar | Neurochirurgie | Toulouse |
| Simon Nicolas | Pharmacie | CHRU Lille |
| Thomas-Maisonneuve Laure | Neuro-oncologie | CHRU, Lyon |
| Timofeev Alexander | Neurochirurgie | CHRU Strasbourg |
| Vasseur Michèle | Pharmacie | CHRU Lille |
| Vauleon Elodie | Neuro-oncologie | Centre Eugène Marquis, Rennes |

Liste des personnes ayant participé à la rédaction de la version de 2009 (par ordre alphabétique).

| NOMS | SPECIALITE | HOPITAL |
|---------------------------|-----------------|--|
| Benouaich Amiel Alexandra | Neuro-oncologue | CHRU Purpan, Toulouse |
| Cartalat-Carel Stéphanie | Neuro-oncologue | CHRU, Lyon |
| Catry-Thomas isabelle | Neurologue | Hôpital Saint André, Bordeaux |
| Dubois François | Neuro-oncologue | CHRU, Lille |
| Frenay Marc | Oncologue | Centre Antoine Lacassagne |
| Guillamo Jean Sébastien | Neuro-oncologue | CHRU, Caen |
| Le Rhun Emilie | Neuro-oncologue | Centre Oscar Lambret, Lille et CRHU, Lille |
| Taillandier Luc | Neuro-oncologue | Hôpital Central, Nancy |
| Taillibert Sophie | Neuro-oncologue | Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris |

Liste des relecteurs de la 1^{ère} version de 2009

| NOMS | SPECIALITE | HOPITAL |
|----------------------------|---------------------|-------------------------------------|
| Assaker Richard | Neurochirurgien | CHRU, Lille |
| Baranzelli Marie Christine | Anatomopathologiste | Centre Oscar Lambret, Lille |
| Bernard-Marty Chantal | Oncologue | Institut Jules Bordet, Bruxelles |
| Besse Benjamin | Oncologue | Institut Gustave Roussy, Paris |
| Bonneterre Jacques | Sénologue | Centre Oscar Lambret, Lille |
| Bellanger Agnès | Pharmacien | Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris |
| Carpentier Philippe | Médecin nucléaire | Centre Oscar Lambret, Lille |
| Cazin Jean Louis | Pharmacien | Centre Oscar Lambret, Lille |
| Dansin Eric | Pneumologue | Centre Oscar Lambret, Lille |
| Faivre-Pierret Matthieu | Neuro-radiologue | Centre Oscar Lambret, Lille |
| Guillevin Rémy | Neuro-radiologue | Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris |
| Guttierez Maya | Oncologue | Centre René Huguenin, Saint Cloud |
| Lartigau Eric | Radiothérapeute | Centre Oscar Lambret, Lille |
| Mazeron Jean Jacques | Radiothérapeute | Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris |
| Mokhtari Karima | Anatomopathologiste | Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris |
| Rivera Pascale | Oncologue | CHRU de Rangueil, Toulouse |
| Roussel Martine | IDE | Centre Oscar Lambret, Lille |
| Salingue Sophie | Biologiste | Centre Oscar Lambret, Lille |
| Zairi Fahed | Neurochirurgien | CHRU, Lille |

2- METHODOLOGIE ANOCEF

La méthodologie proposée par l'ANOCEF pour l'élaboration des référentiels ANOCEF est la suivante :

1. Petit groupe d'experts
2. Elaboration d'un premier draft d'après les données de la littérature accessibles sur Medline et sélectionnées par les rédacteurs des différents chapitres
3. Première relecture auprès d'un groupe élargi d'experts
4. Intégration des commentaires
5. Diffusion générale
6. Intégration des commentaires
7. Présentation en session plénière (éventuellement précédée d'une présentation/discussion en atelier) et adoption

3- ETAT DES LIEUX

3.1 CRITERES DIAGNOSTIQUES DES ATTEINTES LEPTOMENINGEES SECONDAIRES AUX CANCERS SOLIDES

- présence de cellules tumorales dans un prélèvement de liquide céphalo-rachidien (LCR)

- en l'absence de cellules tumorales dans le LCR et en cas de cancer primitif histologiquement prouvé * :
 - signes cliniques évocateurs
 - avec
 - présence d'anomalies caractéristiques sur l'imagerie cérébrale ou médullaire, incluant les racines de la queue de cheval et le cul de sac sacré

- dans ce cas, le diagnostic doit être posé par un neuro-oncologue ou un oncologue habitué à la prise en charge des atteintes méningées métastatiques

Dans un certain nombre de cas, en cas d'atteinte méningée métastatique, l'analyse du LCR et l'imagerie sont cependant non contributives alors que le patient présente une atteinte clinique évocatrice (évolution caractéristique d'une combinaison de symptômes et signes neurologiques cliniques typiques) (Chamberlain 2005, Le Rhun 2013).

3.2- EXPLORATIONS DIAGNOSTIQUES ET PRE-THERAPEUTIQUES

3.2.1 Examen clinique

Les symptômes et signes cliniques pouvant révéler une atteinte leptoméningée métastatique sont très variés et dépendent du site de l'atteinte du système nerveux central (SNC). Les symptômes et signes sont souvent pléomorphes et multifocaux. Leurs fréquences sont détaillées dans le tableau ci-dessous. Il est donc nécessaire de réaliser un interrogatoire détaillé et un examen neurologique complet.

| Atteinte du SNC | Symptômes* | % |
|---------------------|---------------------------------|-------|
| Cérébral | Céphalées | 51-66 |
| | Troubles neuropsychologiques | 26-33 |
| | Troubles de la marche | 27 |
| | Nausées vomissements | 22-34 |
| | Troubles de la coordination | 20 |
| | Troubles de la conscience | 4 |
| | Sensations vertigineuses | 4 |
| Nerfs crâniens | Diplopie | 20-36 |
| | Baisse d'acuité visuelle | 9-10 |
| | Paralysie faciale | 10 |
| | Baisse acuité auditive | 10-14 |
| | Hypoagueusie | 4 |
| | Dysphonie / dysphagie | 2-7 |
| | Vertiges | 2 |
| Atteinte médullaire | Déficit moteur | 34-46 |
| | Paresthésies | 33-42 |
| | Radiculalgies | 26-37 |
| | Douleurs cervicales | 31-37 |
| | Troubles sphinctériens vésicaux | 16-18 |

| Atteinte du SNC | Signes** | % |
|---------------------|------------------------------|-------------|
| Cérébral | Troubles neuropsychologiques | 27-62 |
| | Epilepsie / syncope | 11-18 |
| | Œdème papillaire | 11 |
| | Diabète insipide | 4 |
| | Hémi-parésie | 2 |
| | Atteinte cérébelleuse | 15 |
| | Nerfs crâniens | III, IV, VI |
| | II | 6-19 |
| | V | 6-10 |
| | VII | 10-30 |
| | VIII | 7-18 |
| | IX / X | 2-6 |
| | XII | 5-10 |
| Atteinte médullaire | Raideur de nuque | 9-13 |
| | Faiblesse | 73 |
| | Troubles de la sensibilité | 32 |
| | Attitudes antalgiques | 15 |
| | Troubles sphinctériens anaux | 5-14 |

* Symptômes rapportés par les patients

** Signes constatés à l'examen clinique

(Groves, Advances in treating leptomenigeal metastases, ASCO, 2008)

Cas particuliers :

- syncopes par augmentation de pression intracrânienne

Non spécifiques, elles sont dues à une hypoperfusion cérébrale en rapport avec une arachnoïdite chronique responsable d'une obstruction des granulations arachnoïdes par des débris cellulaires. Elles ne doivent pas être confondues avec des crises d'épilepsie. Le traitement consiste en un drainage du LCR, l'utilisation de corticostéroïdes voire d'acétazolamide. L'emploi d'anti-épileptique est alors à éviter car inapproprié (Hansen 1987, Laas 1981).

- métastase(s) cérébrale(s) dont la topographie n'explique pas la symptomatologie neurologique observée

Une analyse du LCR doit être proposée en l'absence de contre-indication (notamment hypertension intracrânienne) au patient avec un suivi neurologique adapté après réalisation d'une IRM médullaire avec injection de gadolinium.

Bien que l'état neurologique puisse influencer les scores d'état général, ceux-ci restent importants à évaluer.

Index de Karnofsky ou Performance Status (OMS)

| | Echelle de Karnofsky | | Echelle de l'OMS (1979) | |
|---|---|------|-------------------------|---|
| Capacité d'activité professionnelle ou physique | Intense, sans difficulté | 100% | 0 | Activité extérieure normale |
| | Normale + gêne modérée | 90% | | Sans restriction |
| | Réduite | 80% | 1 | Réduction des efforts physiques intenses |
| Capacité d'activité domestique | Normale, sans aide mais efforts possibles | 70% | 2 | Pas d'activité extérieure mais ambulatoire (50% des heures de veille) |
| | Restreinte aux besoins personnels | 60% | 3 | Besoins personnels stricts : alitement > 50% des heures de veille |
| | Minime + aide occasionnelle | 50% | | |
| Incapacité pour besoins alimentaires | Aide permanente | 40% | 4 | Incapacité totale Alitement fréquent ou constant |
| | Alitement fréquent | 30% | | |
| | Grabataire | 20% | | |
| | Moribond | 10% | | |

Echelle "Medical Research Council (MRC) Neurological Status Scale"

| | |
|---|--|
| 0 | Pas de déficit neurologique |
| 1 | Déficit neurologique fonctionnel léger, activité quotidienne normale |
| 2 | Déficit neurologique fonctionnel modéré (ex : déplace les membres inférieurs avec difficulté, troubles phasiques modérés, altération du champ visuel...) |
| 3 | Déficit neurologique fonctionnel majeur (ex : impossibilité d'utiliser les membres inférieurs, trouble sévère du langage, troubles visuels sévères...) |
| 4 | Pas de fonction neurologique préservée, pas de réponse consciente |

3.2.2 Imagerie

3.2.2.1 Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébro-spinale

L'examen doit être réalisé de préférence avant la ponction lombaire afin de ne pas méconnaître une contre-indication à la ponction lombaire d'une part et afin de ne pas gêner l'interprétation de l'IRM d'autre part.

La sensibilité de l'examen varie de 70 à 87 %, et sa spécificité de 75 à 94% (Chamberlain 2010, Freilich 1995, Straathof 1999, Singh 2000, Singh 2002, Zeiser 2004).

Dans l'étude de Chamberlain, le taux de faux négatifs était estimé à 30% (Chamberlain 1990). Un examen normal n'exclut donc pas le diagnostic.

Protocole pour IRM:

- Le champ d'exploration doit couvrir l'ensemble du système nerveux central (encéphale, moelle, et racines de la queue de cheval jusqu'au cul de sac dural sacré).

- Les examens doivent être réalisés si possible sur le même appareil, avec séquences et temps d'imprégnation comparable. Un aimant de même force doit être utilisé pour le suivi.

(Mahendru 2009, Pui 1993, Sze 1989, Dietemann 2005, Smirniotopoulos 2007, Kremer 2006).

Les séquences suivantes sont recommandées :

- Au moment du diagnostic

A l'étage encéphalique :

- Séquence axiale T1 sans injection de gadolinium
- Séquence axiale diffusion
- Séquence axiale T2
- Séquence 3D T1 après injection de gadolinium
- Séquence 2D ou 3D FLAIR après injection de gadolinium
- Séquence axiale T1 SE après injection de gadolinium

- L'épaisseur de coupe doit être inférieure à 5 mm.

A l'étage médullaire (incluant l'ensemble du contenu du canal rachidien jusqu'au cul de sac dural sacré) :

- Séquence sagittale T1 après injection de gadolinium
- Séquence axiale T1 après injection de gadolinium dans les régions d'intérêt

- L'épaisseur de coupe doit être de 3 mm

Des coupes axiales peuvent être réalisées sur les régions d'intérêt notamment en cas de doute sur le type de prise de contraste péri-médullaire (afin d'aider à différencier notamment la nature vasculaire ou tumorale).

Des séquences sagittales T2 spin écho en coupes fines peuvent également permettre dans certains cas de démasquer des micronodules et leur retentissement sur la moelle.

Si une étude du rachis (exploration de lésions secondaires osseuses rachidiennes) est demandée dans le même temps, il est nécessaire de réaliser avant l'injection une séquence en SE T1 dans le plan sagittal sans injection et une séquence T2 fat sat ou STIR selon les machines, dans le plan sagittal sur l'ensemble du rachis.

- Au cours du suivi

A l'étage encéphalique :

- Séquence axiale T1 avant injection de gadolinium
- Séquence 2D ou 3D FLAIR après injection de gadolinium
- Séquence 3D T1 après injection de gadolinium

A l'étage médullaire :

- Séquence sagittale T1 après injection de gadolinium

Interprétation

Elle doit être réalisée de préférence par un praticien orienté vers la neuro-oncologie.

Quelques anomalies sont typiques :

Prises de contraste des citernes de la base du crâne, prises de contraste épendymaires ou sous-épendymaires, prises de contraste au niveau des sillons cérébelleux, prises de contraste ou élargissement des nerfs crâniens, nodules sous arachnoïdiens prenant le contraste, nodules ventriculaires prenant le contraste, prises de contraste linéaires ou nodulaires péri-médullaires – notamment au niveau de la queue de cheval.

Des signes indirects, comme une hydrocéphalie, peuvent également être observés (Chamberlain 2013, Le Rhun accepté).

La recherche de lésion(s) secondaire(s) parenchymateuse(s) cérébrale(s) ou médullaire(s) est systématique de même que la recherche de lésion(s) osseuse(s).

Enfin, il est important de rappeler que toute irritation des méninges peut être responsable d'un rehaussement de celles-ci (pathologies infectieuses, inflammatoires, vasculaires, hypotension intracrânienne, réaction méningée à une infiltration osseuse ou post chirurgicale).

Il est donc particulièrement recommandé de réaliser l'IRM cérébro-spinale avant la ponction lombaire. L'interprétation des données de l'IRM doit tenir compte des données cliniques.

3.2.2.2 Scanner cérébral

Le scanner cérébral n'est pas un examen à réaliser pour le diagnostic d'atteinte leptoméningée secondaire, sa sensibilité n'étant que de 30% (Freilich 1995). Il doit être réservé aux contre-indications de l'IRM. Il doit dans ce cas être réalisé avec injection de contraste.

Un scanner non injecté peut cependant être parfois nécessaire avant de réaliser une ponction lombaire afin de s'assurer de l'absence de contre-indication.

3.2.2.3 Etude isotopique du flux du LCR

Dans la mesure du possible, une étude du flux du LCR est à effectuer avant de débiter un traitement intra-LCR. Cette étude n'est généralement pas réalisée en routine en France, mais est particulièrement recommandée en cas de suspicion de trouble de la circulation du LCR :

- obstacles ou nodules avec effet de masse sur l'IRM médullaire
- hydrocéphalie sur l'IRM cérébrale
- suspicion de toxicité neurologique de la chimiothérapie intrathécale.

Son objectif est de mettre en évidence et de suivre d'éventuels troubles de la circulation et de la résorption du LCR avant ou en cours de chimiothérapie intrathécale. Des troubles de la circulation ou de la résorption du LCR peuvent en effet être observés dans 30 à 70% des cas (Groves 2008).

En cas de blocage complet, la chimiothérapie intra-LCR n'est pas indiquée en première intention. Une radiothérapie focalisée peut être proposée afin de lever le blocage. La chimiothérapie intra-LCR peut ensuite être proposée après s'être assuré de l'efficacité du traitement par une nouvelle étude isotopique.

Protocole

Injection, par voie lombaire ou ventriculaire par l'intermédiaire d'une chambre implantable placée sous le cuir chevelu et reliée aux ventricules, de 10 à 20 MBq (270 à 540 µCi) de Pentétate d'indium [¹¹¹In] ou de 74 Mbq (2 mCi) Mbq 99 de pentétate de Technetium (Chamberlain 1995, Le Rhun 2013).

Les scintigraphies statiques sont réalisées :

- En cas d'injection par ponction lombaire, à 15 min en regard de la région lombaire puis à 6h, 24h et éventuellement 48h en regard du rachis en incidence postérieure et du cerveau en incidence antérieure, de profils droit et gauche. Une tomoscintigraphie couplée à un scanner peut éventuellement être réalisée pour mieux préciser les localisations anatomiques.
- En cas d'injection ventriculaire, à 15 min, 6h, et 24h en regard du rachis en incidence postérieure et du cerveau en incidence antérieure, de profils droit et gauche. Une tomoscintigraphie couplée à un scanner peut éventuellement être réalisée pour mieux préciser les localisations anatomiques.

Interprétation

• Aspect normal

- En cas d'injection par voie lombaire

-Dès la 6^{ème} heure, la radioactivité est détectée de manière homogène tout au long de la moelle. Au niveau cérébral, on visualise les citernes de la base et les citernes sylviennes. Les ventricules latéraux ne sont pas opacifiés.

-Dès la 24^{ème} heure, les citernes de la base ne sont plus visibles, le produit radioactif doit avoir atteint la convexité. On ne note toujours aucune radioactivité ventriculaire.

-A la 48^{ème} heure l'aspect est identique avec cependant une radioactivité moindre, témoin de la résorption du LCR.

- En cas d'injection par voie ventriculaire

-A la 15^{ème} minute il existe bien sûr une visualisation du ventricule injecté et une opacification partielle du ventricule controlatéral.

-A la 6^{ème} heure les citernes de la base et les espaces sous arachnoïdiens médullaires sont visibles.

-A la 24^{ème} heure le produit radioactif a atteint la convexité.

Délai normal d'apparition du marqueur radioactif

| Injection par voie lombaire | Espaces sous arachnoïdiens médullaires | Citernes de la base et sylviennes | Convexité | Ventricules latéraux |
|-----------------------------|--|-----------------------------------|-----------|----------------------|
| 6 h | +++ | +++ | - | - |
| 24 h | +++ | - | ++ | - |
| 48 h | +++ | - | + | - |

| Injection par voie ventriculaire | Espaces sous arachnoïdiens médullaires | Citernes de la base et sylviennes | Convexité | Ventricules latéraux |
|----------------------------------|--|-----------------------------------|-----------|-------------------------------------|
| 15 min | +/- | +/- | - | +++ coté injecté + controlatéral |
| 6 h | +++ | +++ | - | ++ |
| 24 h | +++ | + | ++ | + |
| 48 h | +++ | +/- | + | + |

- **Troubles de la circulation ou de résorption du LCR**

- Au niveau de la moelle, on peut dans de rares cas observer un aspect de stop témoignant d'un blocage complet de la circulation du LCR. Plus souvent la scintigraphie montre une hétérogénéité de fixation plus ou moins étagée.
- Au niveau cérébral on peut constater une absence de visualisation d'une ou plusieurs citernes de la base associée ou non à une non contamination de la convexité par le produit radioactif. L'aspect d'hydrocéphalie à pression normale avec reflux ventriculaire est exceptionnel.

3.2.3 Etude du LCR

3.2.3.1 Conditions de réalisation du prélèvement

- Une élévation de la pression d'ouverture (> 150 mm Hg) (mesurée à l'aide d'un manomètre chez un patient en décubitus latéral) peut être observée (50% des cas) lors de la réalisation d'une ponction lombaire en cas d'atteinte leptoméningée secondaire. Il n'est cependant pas nécessaire de mesurer la pression de façon systématique.
- Une numération cytologique doit être réalisée, ainsi qu'une analyse biochimique du LCR (protéïnorachie, glycorachie, éventuellement taux de lactates). Pour ces prélèvements, 0,5 à 1 mL par tube suffit. Il n'y a pas d'indication à réaliser systématiquement une analyse biochimique pour l'évaluation de la réponse au traitement de l'atteinte méningée.

- Plusieurs règles sont à observer afin d'améliorer la sensibilité de l'examen cytologique :

- La rentabilité de l'examen cytologique est améliorée si le site du prélèvement (lombaire ou ventriculaire) est orienté par les signes cliniques ou radiologiques (Glantz et al., 1998, Chamberlain NO 2001).
- Les prélèvements doivent être acheminés dans des tubes stériles à température ambiante **le plus rapidement possible** au laboratoire d'anatomopathologie (jusqu'à 90% de cellules détruites en 90 min dans le LCR conservé au frais selon Dux, 1994). L'heure de réalisation du prélèvement doit être précisée sur le bon d'examen cytopathologique afin de connaître le délai entre la réalisation et l'examen cytopathologique du prélèvement.
- **10 mL de LCR** sont nécessaires pour une analyse cytologique fiable. Le taux de faux négatif est de 32%, 10% et 3% respectivement pour des volumes de 3,5, 7 et 10,5 mL (Glantz 1998).
- La demande d'examen doit être correctement renseignée (antécédents oncologiques avec type précis du cancer connu, signes cliniques et/ou radiologiques, demande d'immunomarquage particulier type récepteurs aux oestrogènes, progestérone ou erb2 ou autre, les traitements reçus, notamment une radiothérapie cérébrale récente et des injections de cytarabine liposomale.
- Enfin, il est nécessaire d'éviter les prélèvements hémorragiques.

- En cas de négativité du 1^{er} prélèvement, et devant des signes cliniques évocateurs (notamment si l'IRM n'apporte pas d'argument en faveur du diagnostic d'atteinte leptoméningée secondaire) : une 2^{ème} ponction lombaire doit être réalisée dans un délai rapproché (moins d'une semaine). La sensibilité du 1^{er} examen est de 45 à 70%, la sensibilité d'un 2^{ème} examen est de 77 à 90% et celle d'un 3^{ème} prélèvement est de 90 à 95%. Un suivi clinique et radiologique rapproché est nécessaire selon la probabilité du diagnostic en cas de négativité des prélèvements.

Contre-indications à la ponction lombaire

- symptômes, signes neurologiques focaux ou évocateurs d'une hypertension intracrânienne (céphalées, nausées, vomissements, troubles visuels, troubles de la vigilance) : imagerie cérébrale prioritaire
- syndrome médullaire d'origine inexpiquée : imagerie médullaire prioritaire
- lésion cérébrale à l'imagerie avec effet de masse
- troubles majeurs de l'hémostase : thrombocytopénie ($< 20\ 000/\text{mm}^3$ pour une ponction par réservoir ventriculaire et $< 50\ 000/\text{mm}^3$ pour une ponction lombaire), diminution rapide des plaquettes ; traitement anticoagulant à posologie curative (INR > 1.4); insuffisance hépato-cellulaire sévère
- infection cutanée en regard de la région lombaire, suspicion de spondylodiscite

Technique

- si la quantité de LCR > 1 mL, pré-centrifugation à 3 000 trs/min pendant 5 minutes à température ambiante avant cyto-spin (rejet du surnageant pour ne garder que le culot)
- centrifugation par cyto-spin à la vitesse de 700 trs/min pendant 20 minutes à température ambiante
- coloration au May-Grünwald Giemsa

Interprétation

L'interprétation doit être réalisée par un médecin pathologiste expérimenté pour ce type d'analyse. En cas de doute, un second avis doit être pris.

La présence de cellules tumorales suffit à affirmer le diagnostic.

L'analyse classique peut-être complétée par un examen immunocytochimique à visée étiologique si le primitif n'est pas connu ou destiné à déterminer un statut hormonal ou moléculaire.

3.2.3.3 Numération cytologique et analyse biochimique

Technique

La numération cytologique s'effectue sur LCR à l'état frais déposé sur cellule de Malassez pour comptage des éléments figurés. Pour déterminer la formule leucocytaire, environ 1 mL de LCR est centrifugé et fixé sur lame par cytopspin⁴™ à la vitesse de 700trs/min pendant 20 minutes à température ambiante. La formule leucocytaire est ensuite réalisée après coloration des lames au May-Grünwald Giemsa.

L'analyse biochimique standard du LCR consiste en la détermination de la protéinorachie, de la glycorachie et de la chlorurorachie sur automate de biochimie avec un mode de détection spécifiquement adapté au LCR.

Interprétation

La numération des cellules tumorales n'est généralement pas réalisée par les laboratoires en routine.

Au moment du diagnostic, l'analyse biochimique est anormale dans 90% des cas (Chamberlain 2009, Taillibert accepté, Le Rhun 2013).

Ainsi peuvent être observées :

- une augmentation des leucocytes (>2 éléments/mm³ ; 60% des cas)
- une hyperprotéinorachie (> 0,5 g/L ; 80% des cas)
- une diminution de la glycorachie (< 0,6 g/L ; 40% des cas)

Ces anomalies ne sont toutefois pas spécifiques d'atteinte leptoméningée secondaire. Actuellement, en raison de l'absence de technique validée et des valeurs seuils définies, il n'est pas recommandé d'effectuer le dosage de biomarqueurs dans le LCR en dehors d'études dédiées (Weston 2011, Taillibert accepté, Le Rhun 2013).

3.3- PRONOSTIC

Le traitement oncologique doit toujours être apprécié selon l'état clinique du patient, son évolution systémique et la volonté du patient étant donné le pronostic péjoratif de cette localisation. Des facteurs pronostiques ont été identifiés et sont détaillés dans le tableau ci-dessous. Les méningites de cancer du sein auraient un meilleur pronostic (Taillibert 2005, Chamberlain 2009).

| Mauvais pronostic | Bon pronostic |
|---|---|
| KPS < 60% | KPS ≥ 60% |
| Déficits neurologiques multiples et fixés | Déficits neurologiques minimes non fixés |
| Cancer systémique évolué avec des possibilités thérapeutiques limitées | Possibilité de prise en charge du cancer systémique Possibilité de traitement systémique |
| Encéphalopathie ou envahissement tumoral méningé macroscopiquement massif | Pas de blocage du flux du LCR |

National Comprehensive Cancer Network

Toutes tumeurs

Quelque soit le type histologique, l'âge au moment du diagnostic de méningite, la possibilité d'administrer un traitement (traitement systémique), l'aspect radiologique au diagnostic sont des facteurs pronostiques (Chamberlain 2009, Clarke 2010, Herrlinger 2004, Oeschle 2010, Chamberlain 2013, Chamberlain 1997).

Cohortes de cancer du sein

Dans les cohortes de cancers du sein, les analyses multivariées montraient une association entre survie globale et les facteurs suivants : âge jeune au diagnostic, bon état général, caractéristiques histologiques (grade et statut hormonal, ou GHP faible et statut RH+ ou HER2 surexprimé), peu de lignes de traitement systémiques déjà reçues, métastases méningées comme 1^{er} site métastatique, modalités de traitement (traitement systémique et traitement combiné par traitement systémique et chimiothérapie intra-LCR), réponse initiale clinique, cytologique et IRM au traitement et absence d'hydrocéphalie, de maladie macroscopique ou d'encéphalopathie liée à l'atteinte méningée (Clatot 2009, de Azevedo 2011, Gauthier 2010, Lee 2011, Rudnicka 2007, Le Rhun 2013). Dans une seule étude, le taux de cyfra 21-1 était également retrouvé comme facteur pronostique (Gauthier 2010).

Cohortes de cancers du poumon

Les analyses multivariées ont montré que l'état général, les modalités de traitement (et en particulier le traitement systémique), une amélioration clinique après chimiothérapie intra-LCR étaient des facteurs de bon pronostic (Park 2012). La chimiothérapie apparaissait être également un facteur de bon pronostic dans une cohorte de patient (Morris 2012). Dans un petit groupe de patients avec mutation EGFR, l'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinases (TKI) permettait des réponses durables (Morris 2012).

Cohortes de mélanomes

Peu de cohortes sont disponibles, cependant, il semblerait que les lésions initialement localisées sur le tronc soient associées à une survie plus courte et l'utilisation d'une chimiothérapie intra-LCR soit associée à une survie plus longue (Harstad 2008).

Le diagnostic doit être le plus rapide possible afin de débiter le traitement, avant l'installation de déficits neurologiques fixés, ce afin d'améliorer la qualité de vie. Cependant, dans les cas de mauvais pronostic, une prise en charge palliative peut être discutée d'emblée avec le patient et sa personne de confiance.

3.4 TRAITEMENT

Le but du traitement est d'abord de stabiliser ou d'améliorer l'état neurologique, de préserver la qualité de vie des patients puis d'améliorer leur survie.

3.4.1 Chimiothérapies et thérapies ciblées systémiques

3.4.1.2 Traitements systémiques standards

Seulement un tiers des patients présentant une atteinte leptoméningée secondaire va décéder de l'atteinte méningée (Groves 2008). Différentes études ont rapporté que le traitement systémique était un facteur de bon pronostic au cours de la prise en charge des patients.

Un traitement systémique doit être réalisé à chaque fois que l'état général du patient le permet.

Le traitement systémique est laissé à l'appréciation de l'oncologue référent du patient. Il est généralement choisi selon le type de cancer primitif, l'étendue de la maladie systémique, les traitements déjà reçus par le patient et la capacité de certaines molécules à franchir les barrières hémato-encéphaliques (BHE) et barrières hémato-méningées (BHM) (Le Rhun 2013).

L'administration d'un traitement par voie intra-LCR ne contre-indique pas l'administration d'un traitement systémique. Celui-ci doit au contraire être administré de façon concomitante chaque fois que cela est possible.

Peu d'études ont évalué la BHM, et bien que celle-ci semble présenter quelques différences par rapport à la barrière hémato-encéphalique (Strazielle 2004), **les mêmes agents systémiques sont recommandés pour traiter les métastases cérébrales et les métastases leptoméningées.** La partie traitement systémique des

cancers du sein, poumon et mélanome est donc la même que celle proposée par le référentiel métastases cérébrales parenchymateuses ANOCEF. Seul le traitement des cancers du sein, des cancers du poumon et des mélanomes sera développé dans ce référentiel.

à l'heure actuelle, il n'y a pas de preuve formelle permettant de conclure définitivement en faveur d'une attitude uniformisée concernant le poste du casque réfrigérant. Même si le degré de refroidissement de la moelle osseuse du scalp n'a pas fait l'objet d'études extensives dans la littérature eu égard aux risques de piégeage de micrométastases à ce niveau ou à la profondeur de la limitation de circulation et donc de la diffusion (centrifuge veines cérébrales vers artérioles distantes du scalp) de la drogue, il est conseillé par précaution de ne pas utiliser un casque réfrigérant.

Cancers du sein

a. Chimiothérapies

Bien que peu de cytotoxiques passent la barrière hémato-encéphalique (BHE) lorsque celle-ci est intacte, un certain nombre de ces agents (cyclophosphamide, 5-fluoro-uracile, méthotrexate, adriamycine) ont montré une activité dans le traitement des métastases cérébrales en raison de l'altération de la BHE et de la perméabilité vasculaire accrue qui en découle (Lin 2004, Boogerd 1992).

Le choix d'un agent efficace sur le cancer primitif est le facteur le plus important à prendre en compte (Grimm 2012).

Il est possible d'utiliser pour les cibles cérébrales des agents ayant déjà montré une efficacité lors du traitement de localisations systémiques, si celles-ci sont bien contrôlées, car le cerveau pourrait avoir été moins exposé à ces agents (notion de site sanctuaire au niveau du SNC).

Les taux de réponse aux différents agents de chimiothérapie varient de 18 à 68% selon les différentes études présentées dans le tableau ci-dessous. Dans une série ancienne, utilisant des polychimiothérapies à base de cyclophosphamide, anthracyclines, 5-FU, méthotrexate, ou vincristine, les taux de réponse observés au niveau cérébral et systémique étaient similaires et approchaient 50%, dont 10% de réponse complète avec une durée de réponse médiane de 7 mois (Rosner, 1986). Néanmoins dans cette série les patientes étaient peu traitées comparativement aux standards actuels: moins de 10% de celles-ci avaient reçu une chimiothérapie adjuvante et la moitié n'avaient pas reçu de chimiothérapie en situation métastatique. Les autres agents cytotoxiques testés dans cette indication sont la capécitabine, le témozolomide, l'étoposide et les sels de platine (Franciosi 1999, Friedman 2003, Siena 2003, Christodoulo 2005, Trudeau 2006, Rivera 2006). De plus, il est nécessaire de prendre en compte le volume et le caractère symptomatique ou non des métastases cérébrales avant de poser l'indication d'un traitement systémique.

A la lecture de ces études, il apparaît que la **capécitabine, les anthracyclines et les sels de platine** peuvent apporter une nette contribution en terme de taux de réponse, alors que l'efficacité des taxanes semble atténuée en partie en raison de probables problèmes de passages de la BHE,

même à distance d'une chirurgie ou d'une radiothérapie. Enfin, le témozolomide ne démontre clairement pas d'activité dans cette population tumorale.

Tableau : Taux de réponse des métastases cérébrales aux différents agents de chimiothérapie

| Etude | Régime | Population | N | N K sein et MC | Réponse complète (%) | Temps jusqu' à SSP |
|--------------------|---|-----------------|-----|----------------|----------------------|--------------------|
| Rosner 1986 | Divers (CFP, CFPMV, MPV, A) | sein | 100 | 100 | 50 | NR |
| Boogerd 1992 | CMF (n=20) ou FAC (n=2) | sein | 22 | 22 | 54 | NR |
| Friedman 2003 | TMZ 150 mg/m ² .j 1-7, 15-21, J1=J28 | Tumeurs solides | 52 | 15 | 6 | NR |
| Siena 2003 | TMZ 150 mg/m ² .j 1-7, 15-21, J1=J28 | Tumeurs solides | 62 | 21 | 19 (n=21) | 1.9 mois |
| Trudeau 2006 | TMZ 150 mg/m ² .j 1-7, 15-21, J1=J28 | sein | 19 | 5 | 0 | NR |
| Rivera 2006 | Escalade de dose TMZ + capécitabine | sein | 24 | 24 | 18 | 3 mois |
| Franciosi 1999 | Cisplatine 100 mg/m ² J1 Etoposide 100 mg/m ² J1, J3, J5 | Tumeurs solides | 107 | 56 | 38 (n=56) | 4 mois |
| Christodoulou 2005 | TMZ 150 mg/m ² J1-J5 Cisplatine 75 mg/m ² J1=J21 | Tumeurs solides | 32 | 15 | 40 (n=15) | 2.9 mois |

MC : métastases cérébrales, RO : réponse objective, TJP : temps jusqu'à progression, SSP Survie sans progression, TMZ : temozolomide

De nouveaux agents sont actuellement en cours d'étude, avec des résultats préliminaires plus ou moins prometteurs. Ceux-ci incluent : les épothilones (patupilone, sagopilone), une nouvelle classe d'agents antimicrotubules ; les composés GRN 1005/ANG 1005, qui correspondent à des conjugués entre paclitaxel et peptides spécifiques lui permettant de franchir la BHE ; le 2B3-101, qui correspond à de la doxorubicine liposomale pegylée conjuguée au glutathion ; la berubicine et le RTA 744, dérivés des anthracyclines ; le TPI 287 et le larotaxel, nouveaux taxanes plus aptes à traverser la BHE.

b. Thérapies ciblées

Anti-HER2

Il existe une concordance d'expression d'HER2 dans les tumeurs primitives et les métastases cérébrales supérieure à 80 % (Bachmann 2013).

Trastuzumab

Anticorps ciblant le récepteur HER2, le schéma le plus utilisé prévoit une injection toutes les 3 semaines à la dose 6mg/kg après une dose de charge de 8 mg/kg. D'après plusieurs études, le trastuzumab est associé de manière significative à un allongement de la survie globale et retarde le délai d'apparition des métastases cérébrales (Bartsch 2007, Kirsch 2005, Dawood 2008). Plusieurs études rétrospectives suggèrent également que la poursuite du trastuzumab après progression

cérébrale augmente la médiane de survie en comparaison avec des groupes contrôles sans trastuzumab (Leyland Jones 2009).

| Référence | Nombre de patients | SG médiane avec trastuzumab (mois) | SG médiane sans trastuzumab (mois) | P |
|---------------|--------------------|------------------------------------|---|---------|
| Lai 2004 | 343 | 24.9 | 26.3 | 0.70 |
| Kirsch 2005 | 47 MBC | 26 | 9 | <0.0001 |
| Bartsch 2007 | 53 MBC | 21 | 9 si CT 3 si aucun traitement systémique | <0.001 |
| Sawrie 2007 | 50 | Approximativement 16 | Approximativement 8 | 0.25 |
| Church 2008 | 26 MBC | 11.9 | 3 | 0.05 |
| Brusfsky 2008 | 332 MBC | 17.5 | 5.5 | NR |
| Nam 2008 | 56 MBC | 12.8 | 4.0 | 0.0011 |
| Dawood 2008 | 280 invasive BC | 11.6 | 6.1 | 0.03 |
| Verma 2007 | 52 MBC | 11.2 | NR | NR |
| Pinder 2011 | 29 | 18 | 3 | 0.06 |
| Park 2012 | 78 MBC | 13,6 | 5,5 | <0.001 |

MBC: metastatic breast cancer, BC: breast cancer

Lapatinib

Le lapatinib est une molécule de petit poids moléculaire administrée par voie orale et inhibant de façon réversible les domaines tyrosines-kinases de HER1 et HER2.

Du fait de son petit poids moléculaire, une bonne pénétration intracérébrale était attendue mais les mécanismes inhérents au passage de la BHE sont infiniment plus complexes, impliquant en particulier les protéines de transport de la famille ABC comportant les protéines P-gp, MRP et BCRP (Burstein 2008). Ceci peut expliquer les résultats décevants en terme d'efficacité du lapatinib en monothérapie sur les métastases cérébrales avec des taux de réponses objectives de 2,6 à 6 % (une réponse partielle) selon les critères RECIST (Lin 2008 , Lin 2009). Des réponses jusqu'à 20 % étaient observées mais avec l'association du lapatinib et de la capécitabine (Lin 2009, Boccardo 2008).

Tableau : Thérapies ciblées et métastases cérébrales de cancer du sein

| Etude | Protocole | N | Chimiothérapie antérieure | RT antérieure | Critères de réponse | RO SNC | SSP (mois) | SG |
|--------------------------------|---------------|-----|---------------------------------------|---------------|--|--------|---------------------------------|--------|
| Lin CCR 2009 | L + cape | 50 | 81% ≥2T+ chimio, P sous lapa seul | 100% | 50% vol signes neurologiques, corticoïdes, pas de P systémique | 20% | 3.6 | NR |
| Boccardo ASCO 2008 (LEAP) | L + cape | 138 | T préalable requis | N R | Investigateur | 18% | Temps médian dans l'étude 2.8 m | N R |
| Sutherland Br J Ca 2010 (LEAP) | L + cape | 34 | 82% 2chimio pour MC, préalable requis | 94% | RECIST | 21% | 5.1 | N R |
| Metro Ann Oncol 2011 | L + cape | 22 | Médiane de 2 tt à base de T pour MC | 86% | WHO | 32% | 5.1 | 27.9 m |
| Lin 2011 | L + cape | 13 | T préalable requis | 100% | 50% vol signes cliniques neurologiques, pas P systémique | 38% | NR | N R |
| Lin J Neuro Oncol 2011 | L + Topotecan | 9 | T préalable requis | 100% | 50% vol signes cliniques neurologiques, pas de P | 0 % | NR | N R |

| | | | | | | | | |
|----------------------------|----------|----|------------------|----------------|------------|-------|-----|------|
| | | | | | systémique | | | |
| De Azambuka ASCO 2011 | L + TMZ | 13 | 100% T préalable | 65% IET 42% RC | NR | 0 % | 2.8 | 10.9 |
| Bachelot Lancet oncol 2013 | L + cape | 45 | 93%T préalable | 0% | RECIST | 5 7 % | 5.5 | 17 |

L + cape : lapatinib + capecitabine, L + Topotecan : lapatinib + topotecan, L + TMZ : lapatinib + temozolomide, T : trastuzumab, MC : métastase cérébrale, P : progression, RO : réponse objective ; RC : radiochirurgie, SSP : Survie sans progression, SG : survie globale, NR : non réalisé

En cas d'utilisation plus précoce dans une population asymptomatique non traitée par radiothérapie cérébrale, les données de l'essai de phase II landscape, retrouvaient un taux de réponse très élevé de 67,4 % avec un temps moyen jusqu'à progression de 5,5 mois. Après un délai médian de 7,8 mois, 74,4 % des patientes ont pu bénéficier ensuite de radiothérapie encéphalique (Bachelot 2013).

Selon l'étude CEREBEL de phase III comparant un traitement à base de trastuzumab + capécitabine versus lapatinib + capécitabine chez des patientes indemnes de métastases cérébrales à l'inclusion, il n'y a aucune différence entre les 2 bras de traitements sur l'incidence de survenue des métastases cérébrales (Pivot 2013).

Association trastuzumab et lapatinib

L'impact sur les métastases du SNC n'est pas encore connu.

Nouveaux antiHER2

▶ De nouveaux ant-HER2 sont en cours de développement : afatinib, neratinib, pertuzumab, T-DM1. L'intérêt de ces molécules dans la prise en charge des métastases cérébrales n'est pas encore connu, certaines études sont en cours.

Anti-angiogéniques

▶ Longtemps exclus des études cliniques avec bévacizumab, ce traitement semble actuellement possible pour les patientes avec métastases cérébrales et le risque d'hémorragie cérébrale n'est pas majoré (Besse 2010). Quelques cas avaient initialement rapportés des réponses prolongées sous bévacizumab (Labidi 2009). Un essai de phase II a été présenté à l'ASCO 2013, en faveur d'un intérêt de l'association bévacizumab + carboplatine dans le traitement des métastases cérébrales de cancers du sein (Lin 2013). Dans cette étude, 38 patients étaient traités par bevacizumab 15 mg/kg à J1, carboplatine AUC 5 à J8 et trastuzumab si la tumeur était HER2+ pour des cycles de 3 semaines. Le taux de réponse cérébrale objective composite (critère objectif principal) était de 63% (95%CI, 46%-78%) et le taux de réponse selon les critères RECIST était de 45%. Sur 34 patients avec un suivi de plus de 24 semaines, le nombre médian de cycles reçus était de 8 (1-19).

Hormonothérapie

▸ Quelques réponses ont été observées sous tamoxifène (Pors, 1991), sous inhibiteur de l'aromatase (Madhup, 2006 ; Navarro, 2005) ou encore sous mégestrol acétate (van der Gaast, 1990). En revanche, aucune réponse sous fulvestrant n'a été rapportée. Il existe donc une place pour ces traitements peu toxiques chez les patientes RH+ pauci-symptomatiques en l'absence d'alternative thérapeutique. Cependant, les cellules tumorales sont généralement devenues résistantes à ce type de traitement au moment de l'apparition des métastases parenchymateuses.

Cancers du poumon

Cancer Bronchique à petites cellules (CBPC)

- **Chimiothérapie** : par cisplatine-étoposide, voire carboplatine-étoposide (ou, pour certains patients, une chimiothérapie de type PCDE (platine, cyclophosphamide, doxorubicine, étoposide) est le traitement de référence. Son efficacité sur les métastases cérébrales est identique à celle sur les autres sites tumoraux.
- **Thérapies ciblées** : aucune thérapie ciblée, seule ou en association, n'a fait la preuve de son efficacité dans le CBC.

Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC)

Les cancers bronchiques épidermoïdes.

La chimiothérapie des cancers bronchiques épidermoïdes repose sur un doublet associant à un sel de platine, une seconde molécule (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel). Même si l'on ne dispose pas d'études équivalentes pour les autres molécules (gemcitabine, paclitaxel, docetaxel), celles-ci peuvent être utilisées lorsqu'il existe des métastases cérébrales non symptomatiques. La place des thérapies ciblées reste à définir.

Les adénocarcinomes bronchiques.

CBNPC métastatique : le traitement de référence de 1^{ère} ligne des formes métastatiques de CBNPC (stade IV) dépend du statut moléculaire de la tumeur. En cas de mutation EGFR, le traitement repose sur un inhibiteur de tyrosine kinase d'EGFR (géfinitib ou erlotinib ou afatinib) ou sur une chimiothérapie à base de sels de platine. En l'absence de mutation EGFR, le traitement repose sur une chimiothérapie à base de sels de platine, plus ou moins bevacizumab, chez les patients en bon état général (PS 0-1). Concernant plus spécifiquement les métastases cérébrales :

- **Chimiothérapie**

- Les chimiothérapies à base de sels de platine induisent des taux de réponse équivalents au niveau cérébral et extra-cérébral, habituellement compris entre 30 et 50%. Deux études françaises ont souligné l'intérêt de l'association cisplatine-pemetrexed chez des

patients atteints de CBNPC avec métastases cérébrales et n'ayant pas reçu d'IET (Barlesi 2011, Bailon 2012). Dans l'essai prospectif, les taux de réponse cérébrale et extra-cérébrale était respectivement de 41,9 % et 34,9 % et les médianes de survie globale et la médiane de survie sans progression cérébrale étaient de 7,4 et 4 mois (Barlesi 2011).

- Les chimiothérapies connues pour passer la barrière hémato-encéphalique, telles que le témozolomide, ont montré une moindre efficacité chez les patients atteints d'un CBNPC avec métastases cérébrales (Cortot 2006).
- Le choix de la chimiothérapie doit donc avant tout dépendre du type histologique, et non de la capacité ou pas à traverser la BHE.
- De plus, il est nécessaire de prendre en compte le volume et le caractère symptomatique ou non des métastases cérébrales avant de poser l'indication d'un traitement systémique.

- **Thérapies ciblées : bévacicumab**

- Plusieurs études ont montré que l'utilisation du bevacizumab dans le traitement des métastases cérébrales de tumeurs solides, et de cancers broncho-pulmonaires en particulier, n'était pas associée à une augmentation du risque d'hémorragie cérébrale (Besse 2010, Besse 2013).
- Les taux de réponse obtenus dans le CBNPC sont équivalents sur les sites tumoraux cérébraux et extra-cérébraux : aux alentours de 20% avec l'association Erlotinib et bévacicumab et de 61% avec l'association Carboplatine, Paclitaxel et bévacicumab (Besse 2013). Le rôle respectif des chimiothérapies et du bévacicumab dans ces taux de réponse n'a pas été établi. La progression cérébrale était l'unique site de progression dans 21 % des cas en 1ère ligne et 16 % en seconde ligne.

- L'association d'une radiothérapie (toute modalité confondue) et du bevacizumab n'a pas encore été évaluée dans le contexte des métastases cérébrales

- **Thérapies ciblées : inhibiteurs de tyrosine kinase d'EGFR**

▶ Le traitement de 1^{ère} ligne des formes métastatiques de CBNPC avec mutations activatrices de l'EGF-R repose soit sur un inhibiteur de tyrosine kinase de l'EGFR (ITK EGFR : Gefitinib, Erlotinib ou Afatinib), soit sur une chimiothérapie à base de sel de platine.

- Le taux de mutation de l'EGFR à une échelle nationale est de 10.3% (Barlesi 2013)
Les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) d'EGFR passeraient mal la BHE malgré leur faible poids moléculaire (Jackman 2006; Masuda 2011. Pourtant, les taux de réponse avec TKI EGFR dans les CBNPC EGFR-mutés sont comparables dans et hors du système nerveux central (Kim 2009, Porta 2011, Jamal-Hanjani 2012), probablement du fait de la rupture de la BHE au niveau des métastases cérébrales.

Les TKI EGFR n'entraînant pas de toxicité spécifique chez les patients atteints de métastases cérébrales, la plupart des auteurs recommandent ainsi un traitement par TKI chez les patients porteurs de métastases cérébrales d'un CBNC EGFR-muté, même si cette attitude n'a pas été validée dans un essai randomisé.

Le développement d'une progression cérébrale chez les patients avec CBNPC EGFR-muté pourrait être plus fréquent en cas de traitement de 1^{ère} ligne par chimiothérapie par rapport aux TKI EGFR. Dans une étude rétrospective, le risque cumulé de progression cérébrale était de 6 % et 21 % à 1 et 2 ans respectivement en cas de traitement de 1^{ère} ligne par TKI EGFR, alors qu'il était de 19 % et 32 % en cas de traitement de 1^{ère} ligne par chimiothérapie (p=0.026) (Heon 2012).

L'utilisation des TKI EGFR avec l'IET doit pour le moment être encore réservée à un contexte de recherche clinique. Plusieurs études de phase I ou II ont montré un profil de tolérance acceptable (Ma 2009, Lind 2009, Welsh 2013). Mais une étude de phase III menée chez des patients traités par IET et RMCS, avec ou sans erlotinib, prématurément stoppée pour cause de difficultés d'inclusion, est en faveur d'une plus grande toxicité chez les patients recevant l'erlotinib (Sperduto 2013).

- **Thérapies ciblées : inhibiteurs de tyrosine kinase d'ALK**

- ▶ Chez les patients porteurs d'un CBNPC avec réarrangement de ALK identifié par FISH et ayant déjà reçu une 1^{ère} ligne de chimiothérapie à base de sels de platine, le crizotinib en 2^e ligne s'est révélé supérieur à la chimiothérapie en termes de survie sans progression au prix d'une moindre toxicité comme l'a démontré l'étude PROFILE 1007 (Shaw, 2013). Dans cette étude, 35% des patients étaient porteurs de métastases cérébrales, également répartis dans chaque groupe. Une analyse en sous-groupe préalablement planifiée a montré que la supériorité du crizotinib était maintenue chez les patients porteurs de métastases cérébrales, bien qu'elle ne soit pas statistiquement significative et qu'elle fut numériquement moins importante que chez les patients sans métastase cérébrale (HR 0.67 [0,44-1,03] chez les patients avec métastases cérébrales ; HR 0,43 [0,30-0,60] chez les patients sans métastases cérébrales).

Le cerveau semble être le principal site de rechute chez les patients atteints d'un CBNPC ALK+ traités par crizotinib, avec un taux de progression cérébrale de près de 50% rapporté dans une série rétrospective (Weickhardt 2012).

- Il n'y a pas de données sur l'innocuité de l'IET concomitante au crizotinib. Les recommandations, dans le cadre des essais thérapeutiques menés chez les patients atteints de CBNPC étaient de suspendre le crizotinib 48h avant l'IET et le reprendre 48 h après.

De nouveaux agents TKI anti-ALK dont les résultats préliminaires indiquent une bonne efficacité sur les métastases cérébrales (chez les patients ALK+ progressant sous crizotinib et chez les patients crizotinib-naïfs) : Alectinib, LDK378, AP26113, ceritinib (Shaw 2014).

Mélanomes

- ▶ Les traitements systémiques sont généralement étudiés chez des patients avec des métastases cérébrales < 2 cm, sans œdème ou signes cliniques sévères.

Chimiothérapies

- ▶ **Dacarbazine** : mauvais passage de la BHE.
- ▶ **Témzolomide** (hors AMM dans le mélanome) (Argawala 2004, Boogers 2007).

Alkylant, action analogue à la dacarbazine

Généralement utilisé selon le régime 5 /28 jours

Différents régimes peuvent être proposés :

5/28 jours : 150 – 200 mg/m²/j

14/28 jours (ou 7 j /14) : 150 mg/m²/j

21/28 jours : 100 mg/m²/j concomitant à la radiothérapie cérébrale (IET) : 75 mg/m²/j pendant toute la durée de la RT

Lors que le TMZ est utilisé avant la radiothérapie, des taux de réponse objective de 6 % et des stabilisations lésionnelles de 26 % ont été rapportés. Le temps médian avant progression neurologique dans cette situation est estimé à 7 mois (2-15 mois). Enfin une leucopénie de grade 3 ou 4 est observée dans 6 % des cas, et une thrombopénie de grade 3 ou 4 dans 6 % des cas.

- ▶ **Fotémustine** (Avril 2004, Jacquillat 1990).

Il s'agit d'une nitroso-urée.

Cette molécule est généralement utilisée à la dose de 100 mg/m² à J1, J8, J15, J56 puis toutes les 3 semaines.

Les taux de réponse rapportés sont variables: de 8 à 28 % dans les phases II (avant RT); 5,9 % dans une phase III.

Le temps médian avant progression dans les phases II est de 5,5 à 6 mois (1,75-20 mois).

Une neutropénie de grade 3 ou 4 a été observée dans 51 % des cas, et une thrombopénie de grade 3 ou 4 dans 43 %.

▶ **Autres**

- ▶ Diverses combinaisons ont été testées avec des taux de réponse globalement similaires :
 - cisplatine + dacarbazine
 - temozolomide + docetaxel
 - témozolomide + thalidomide
 - témozolomide + IFNa
 - témozolomide + IL-2
 - témozolomide + fotémustine.

Thérapies ciblées Immunothérapie

Les anti-CTLA4 (Cytotoxic T-lymphocyte Antigen 4) (Gibney 2012, Fonkem 2012) sont proposés depuis peu. Ils sont impliqués dans l'inhibition de l'activation et de la prolifération lymphocytaire T au niveau ganglionnaire. L'ipilimumab, anticorps monoclonal, a été évalué dans une étude de phase II (Margolin 2012).

Etude de phase II, Margolin 2012 : Ipilimumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 injections puis 10 mg/kg toutes les 3 mois

Cohorte A: 51 patients asymptomatiques (traitements systémiques antérieurs dans 78.4% et radiothérapie antérieure dans 39.2%).

Cohorte B: 21 patients avec une dose stable de corticoïdes (traitements systémiques antérieurs dans 71.4% et radiothérapie antérieure dans 42.9%)

| | <i>Cohorte A: 51 patients asymptomatiques</i> | <i>Cohorte B: 21 patients avec une dose stable de corticoïdes</i> |
|---|---|---|
| Contrôle global de la maladie à 12 semaines | 18% (8-31) | 5% (0.1-24) |
| Contrôle SNC à 12 semaines | 24% (13-38) | 10% (1-30) |
| Contrôle non SNC à 12 semaines | 27% (16-42) | 5% (0.1-24) |
| Taux de réponse SNC | 16% (7-29) | 5% (0.1-24) |
| Taux de réponse non SCN | 14% (6-26) | 5% (0-24) |
| Survie médiane | 7 mois (0.4-31 mois) | 4 mois (0.5-25) |

Principales toxicités : diarrhées, colite, rash et prurit, hypophysite, fatigue, nausées, céphalées

Plus récemment une cohorte multicentrique française de 38 patients avec métastase(s) cérébrale(s) traitée par ipilimumab a été évaluée de façon rétrospective. Trois patients ont présenté une réponse partielle, 5 une maladie stable et 15 progressions étaient observées. Pendant la phase d'induction, 15 patients sont décédés. La médiane de survie était de 101 jours (54-154) et le taux de contrôle des métastases cérébrales était de 16% (6/38). Cette approche paraissait cependant moins intéressante chez les patients de classe RPA 3, avec et une maladie systémique non contrôlée (Konstandinou 2014).

▶ **Les anti-PD1** (Programmed cell death 1)

- MDX 1106 / BMS-936558 / ONO-4538, anticorps monoclonal / MK3475
- Les anti PD-1 sont impliquées dans l'inhibition de l'activation et de la prolifération lymphocytaire T au niveau tissulaire

- Les études sont en cours. Nous ne disposons pas encore pas de données dans le traitement des métastases cérébrales.

Anti-BRAF

- ▶ Les mutations de BRAF sont observées dans 40 à 60% des mélanomes et celles de NRAS dans 15 à 20 % des mélanomes
- ▶ On note une concordance entre la présence de mutations de BRAF dans les tumeurs primitives et les métastases cérébrales dans environ 80 % des cas.

(Gibney 2012, Fonkem 2012)

▶ Vemurafenib:

- Nous ne disposons que peu de données concernant son rôle dans le traitement des métastases cérébrales.
- Une cohorte de 24 patients avec mutation BRAF V600 avec métastases cérébrales déjà traitées a pu recevoir un traitement par Vemurafenib (960 mgX2/jour) à progression. La médiane de survie sans progression était de 3.9 mois (3.0-5.5) et la médiane de survie de 5.3 mois (3.9-6.6). Une réponse intracrânienne de plus de 30% était observée dans 37% des cas (Dummer 2013)
- Dans une autre cohorte française de 20 patients avec métastases cérébrales traitées par vemurafenib, le taux de réponse était de 50% (9 réponses partielles et 1 réponse complète), la survie sans progression médiane de 3.1 mois et la médiane de survie globale de 4.1 mois (Fennira 2014)
- La concomitance vemurafenib - IET est pour le moment déconseillée en raison du risque de neurotoxicité (Boussebart 2013, Ducassou 2013).

Dabrafenib :

- Etude BREAK-3 (Long 2012)

Long 2012 : Etude de phase II BREAK MB 172 malades porteurs de métastases cérébrales asymptomatiques de mélanome avec mutation V600E ou V600K de BRAF, dabrafénib à la dose de 150 mg x2/jour

| | <i>Cohorte A: pas de traitement préalable des métastases cérébrales (n=89)</i> | <i>Cohorte B: traitement préalable des métastases cérébrales (n=83)</i> |
|--|--|---|
| Réponse objective cérébrale | 39% | 30% |
| Stabilité cérébrale | 42% | 58% |
| Taux de contrôle de la maladie cérébrale | 81% | 89% |
| Taux de contrôle de la maladie globale | 80% | 83% |
| Survie sans progression | 16.1 semaines | 16.6 semaines |
| Survie médiane | 33.1 semaines | 31.4 semaines |

Principaux effets secondaires : carcinomes cutanés (7%), pyrexie (6%), hémorragie intracrânienne (6%)

- ▶ **Autres** anti-BRAF et inhibiteurs de la voie MAP kinase en cours d'évaluation : RAF-265 et XL281 et LGX818.

Anti-MEK

- ▶ Plusieurs anti MEK sont en cours d'évaluation :
 - tramétinib, inhibiteur de MEK 1/2
 - MEK-162, inhibiteur de MEK1/2
 - selumetinib, inhibiteur de MEK 1/2
 - pimasertib, inhibiteur de MEK 1/2

Etudes en cours, pas de données spécifiques pour les métastases cérébrales.

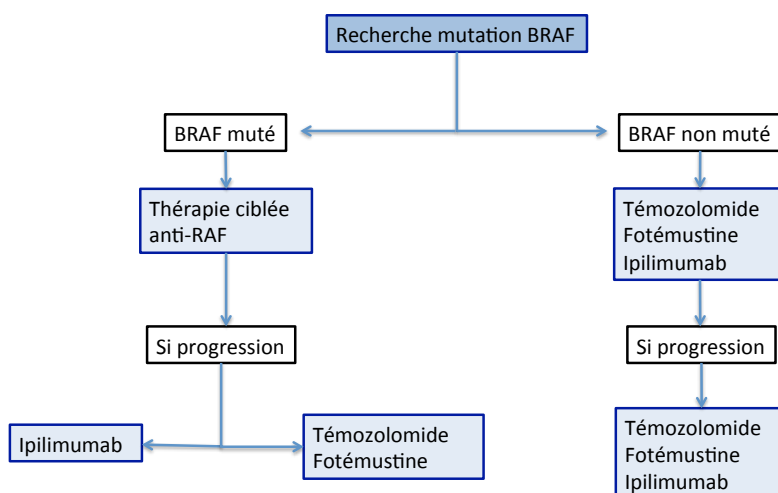
Combinaison anti-BRAF et anti-MEK

- ▶ Etudes avec une combinaison dabrafénib + tramétinib en cours, et avec combinaison vemurafenib + cobimetinib en cours d'analyse. Deux essais dédiés aux métastases cérébrales sont en cours.

Propositions thérapeutiques

L'arbre suivant est proposé pour la prise en charge des patients atteints de mélanome avec métastase(s) cérébrale(s) lorsqu'un traitement radiochirurgical ou chirurgical a été discuté et écarté.

- Les patients doivent être inclus dans des protocoles thérapeutiques dès que cela est possible.



3.4.1.2 Chimiothérapie Intraveineuse à haute dose spécifique des atteintes leptoméningées métastatiques

Cette approche ne permet pas l'utilisation d'une autre chimiothérapie associée pour la maladie systémique et doit être réalisé avec l'accord de l'oncologue référent du patient (Glantz 1998).

Ce type de traitement doit être discuté en RCP et réalisé en milieu oncologique habitué à ce type de chimiothérapie.

Méthotrexate haute dose intra-veineux

Méthotrexate haute dose intraveineux (HDIV)

Posologie :

Pas de standard : 3 à 8 g/m² en perfusion de 4 heures

Rythme des injections intraveineuses :

Pas de standard : sur décision du médecin référent

- J1, J14 ; en cas de bonne tolérance et de réponse : 2 doses supplémentaires 4 et 8 semaines après la 2nde dose (maximum de 4 doses)
- ou administration tous les 15 jours selon la tolérance et l'efficacité, jusqu'à stabilisation des images en IRM, en principe au moins 6 cycles

Conseils techniques d'administration :

Vérifier la NFS et le taux de plaquettes, le bilan hépatique, le ionogramme et la fonction rénale

Hyperhydratation alcaline (pH>7, diurèse supérieure à 2L/m²/24h)

Avant MTX, contrôle du pH urinaire (> 7)

Ondansetron 8 mg IV (juste avant MTX) + solumedrol 80 à 120 mg à visée antiémétique

MTX IV sur 4 heures

Contrôle pH urinaire toutes les 6 heures

Méthotrexatémies aux 24^e, 48^e et 72^e heures (Taux attendus : < 15 µmol/L à 24h, < 1,5 µmol/L à 48h et < 0,15 µmol/L à 72h)

Sauvetage par l'acide folinique à 20 à 36 heures (La posologie d'acide folinique peut être modifiée selon le résultat de la méthotrexatémie)

Arrêt sauvetage et hyperhydratation alcaline quand méthotrexatémie < 0,15 µmol/L.

En cas d'extravasation, l'administration sera interrompue immédiatement.

Traitements associés (Prévention des intoxications au MTX-HD) :

- hyperhydratation (2,5 – 3,5 L/m²/jour) : optimise l'élimination rénale au MTX et de ses métabolites (notamment le 7-OH-MTX) en augmentant le débit de filtration glomérulaire, à instaurer 12 h avant l'administration du MTX et à maintenir pendant 24 à 48, voire 72h (à chaque miction contrôle du pH urinaire afin d'adapter l'alcalinisation).

- alcalinisation : *Per os*, prise orale de bicarbonate de sodium à une dose de 200 mg/kg/j (soit 2 à 3 mEq/kg) en 4 prises (avec une prise supplémentaire de bicarbonate de sodium si le pH < 7). En parentéral, administration de 1200 mL/m² de glucose à 5% avec 2 g/L de KCl et 600 mL/m² de bicarbonate de sodium à 1,4% pendant les 24 h suivant le début de l'administration de MTX. Pendant les 2 jours suivants le traitement consiste en l'administration quotidienne de 2L/m² de glucose à 5% avec 2 g/L de KCl et 1 L/m² de bicarbonate de sodium à 1,4%. Si le pH < 7, une injection supplémentaire de 2 mL/kg de bicarbonate de sodium à 1,4% est à administrer.

- supplémentation en acide folinique (leucovorin) conseillée pour prévenir l'apparition des manifestations hématologiques, cutanéomuqueuses et digestives. Le métabolite de l'acide folinique est un inhibiteur compétitif du transport cellulaire du MTX. La posologie dépend de la concentration plasmatique de MTX et du temps écoulé depuis le début de la perfusion. Elle est débutée 24 heures après le début de la perfusion, généralement à 10-30 mg/m²/6 h pour un total de 4 doses, avec ensuite un relai *per os*.

- dosage plasmatique du MTX : à débiter 24 à 36 h après le début de la perfusion IV, à réaliser à 24 heures d'intervalle jusqu'à atteindre une concentration plasmatique < 0,05 µmol/L ; permet de connaître les concentrations présentes dans le compartiment sanguin, la cinétique d'élimination du MTX, et d'ajuster la posologie d'acide folinique (à poursuivre jusqu'à obtention d'un MTX plasmatique < 0,05 µmol/L).

Principaux effets indésirables :

Toxicité hématologique (insuffisance médullaire), insuffisance rénale pouvant être irréversible, augmentation des transaminases, nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, diarrhée, stomatite, éruption cutanée, érythème des extrémités, chute de cheveux, photosensibilité, ulcérations cutanées et muqueuses, pneumopathie interstitielle, infectieuses ou immunoallergique, troubles cognitifs légers et transitoires, troubles de l'humeur, dyesthésies crâniennes, encéphalopathie avec coma, convulsion, ataxie, paraplégie ou dyskinésies ; hyperthermie, aménorrhée, azoospermie, perte de la libido, impuissance.

Contre-indications :

Insuffisance rénale sévère, atteinte hépatique sévère, insuffisance respiratoire chronique, grossesse et allaitement, allergie connue à l'un des constituants, et en association avec la phénytoïne à visée prophylactique, le vaccin contre la fièvre jaune et les vaccins vivants atténués, association à des AINS et au cotrimoxazole

Des altérations de l'élimination ont également été rapportées avec les pyrazolées, les sulfamides, les thiazidiques, les aminosides, le probénécide, certaines pénicillines et des macrolides, ainsi qu'avec l'omeprazole, la mezlocilline, la pipéracilline, les fluoroquinolones. Il faut donc redouter toute association médicamenteuse non éprouvée (notamment les molécules à forte liaison aux protéines plasmatiques ou à élimination rénale majoritaire).

Prise en charge de l'intoxication au MTX HD

Définition de l'intoxication au MTX :

Intoxication sévère : concentrations plasmatiques $>$ à 100 μM 24 heures après le début de la perfusion, associées à une augmentation de la créatinine sérique de 8,9 $\mu\text{mol/L}$; peut survenir pendant la perfusion IV ou dans les heures qui suivent la cure, au moment de la 1^{ère} cure ou lors des cures suivantes. Facteurs prédictifs : insuffisance rénale, interaction avec des pénicillines, le cotrimoxazole ou des inhibiteurs de la pompe à protons, 3^{ème} secteur (oedèmes, ascite, épanchement pleural).

Signes d'intoxication au MTX :

En cas d'intoxication aiguë par le MTX, on peut observer une atteinte des lignées hématologiques (voire une pancytopenie) se traduisant par des hémorragies, une immuno-suppression responsable de mucites, de dermatites, de mycoses, d'infections pouvant aller à des états septicémiques sévères, et plus rarement une toxicité neurologique périphérique et une cytolyse hépatique. Des cas de néphrotoxicité aiguë en rapport avec la formation dans les tubules rénaux de cristaux de MTX peu solubles au pH acide de l'urine ont également été décrits après administration HDIV.

Prise en charge d'une intoxication :

- Dialyse : hémodialyse ou hémofiltration : Intérêt d'une combinaison d'hémo perfusion sur charbon et d'hémodialyse à haut débit, avec une élimination de 78% en 4h, mais effet rebond post-dialyse par redistribution à partir des compartiments tissulaires et intracellulaires pouvant aller jusqu'à 90-100% de la concentration initiale.

- Carboxypeptidase G2 (Voraxaze[®]): enzyme recombinante d'origine bactérienne qui convertit la fraction libre du MTX circulant en métabolite inactif : ADAMP ; indiquée dans le traitement des intoxications sévères par MTX chez l'adulte en cas d'altération de la fonction rénale. Administration à 50 unités/kg en une injection bolus IV de 5 minutes ou en intrathécal. Elle dégrade 97% du MTX plasmatique circulant en 15 minutes (pas d'indication à une 2^{nde} injection) avec un effet rebond (2,5 à 8,8% des concentrations initiales du MTX) par redistribution dans le compartiment sanguin. La cinétique de dégradation du MTX par l'enzyme doit être suivie obligatoirement par une technique chromatographique car l'ADAMP généré par la réaction enzymatique peut être un élément perturbateur d'un dosage par une technique immunoenzymatique classique. Il est recommandé d'arrêter l'acide folinique 2 à 4 h avant l'injection de CPGD2 et de la reprendre 2 h après. Peu d'effets indésirables sous CPDG2 ont été décrits : prurit, rash cutané, sensation de chaleur, céphalées.

Le coût et le manque de disponibilité du produit en urgence restent limitant (14 000 € les 2 flacons de 1000 UI).

Concentrations plasmatiques de MTX nécessitant l'administration de carboxypeptidase G2 (données ATU)

| Base de MTX | 1 g/m ² | 2 g/m ² | 5 g/m ² | 4 g/m ² | 8 g/m ² | 12 g/m ² |
|---|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| Durée de l'administration | 24 h | 24 h | 24 h | 4 h | 4 h | 4 h |
| Heures de prélèvement après le début de l'administration du MTX | Concentration plasmatique ($\mu\text{mol/L}$) | | | | | |
| 12 h | ≥ 50 | ≥ 100 | ≥ 250 | ≥ 160 | ≥ 310 | ≥ 470 |
| 24 h | ≥ 50 | ≥ 100 | ≥ 250 | ≥ 25 | ≥ 50 | ≥ 75 |
| 36 h | $\geq 7,5$ | ≥ 15 | ≥ 35 | ≥ 5 | ≥ 10 | ≥ 16 |
| 42 h | ≥ 3 | ≥ 6 | ≥ 16 | ≥ 3 | ≥ 6 | ≥ 9 |
| 48 h | $\geq 1,5$ | ≥ 3 | $\geq 7,5$ | ≥ 2 | ≥ 4 | ≥ 6 |
| >60 h | ≥ 1 | ≥ 1 | $\geq 2,5$ | ≥ 1 | ≥ 2 | ≥ 3 |

Thiotepa haute dose intraveineux

Le thiotepa peut être prescrit par voie intraveineuse à la dose de 35-40 mg/m² du fait de son excellente diffusion méningée et de son activité reconnue dans le cancer du sein.

3.4.2 Chimiothérapie intra-LCR

3.3.2.1 Anticancéreux utilisés par voie intrathécale

Pas de standard valide en tumeur solide

Pas de standard

Recommandations :

Cytarabine sous forme liposomale

Méthotrexate

Thiotepa

Le méthotrexate est le seul médicament à bénéficier d'une AMM malgré l'absence d'études randomisées dans les tumeurs solides. Cependant, la cytarabine sous forme liposomale apparaît particulièrement intéressante pour des raisons de tolérance et de qualité de vie. En effet, il a été démontré une efficacité comparable de la Cytarabine sous forme liposomale et du MTX, mais avec un rythme d'injection moins fréquent pour la Cytarabine sous forme liposomale (Glantz 1999). Par ailleurs, même si un peu plus de toxicité est observée dans le groupe cytarabine sous forme liposomale dans cette étude, la qualité de vie, analysée selon la méthode TWIST qui tient compte de la toxicité et des symptômes neurologiques, montre une qualité de vie significativement meilleure dans ce groupe par rapport au groupe traité par méthotrexate (Cole 2003).

| Atteinte leptoméningée secondaire de tumeurs solides | Cytarabine liposomale (n=31) | Methotrexate (n=30) | P |
|---|------------------------------|---------------------|--------|
| Réponses (négativation de la cytologie et clinique stable ou améliorée) | 26% | 20% | 0,76 |
| Durée médiane de réponse | 39 jours | 26 jours | 0,31 |
| Durée avant progression neurologique | 58 jours | 30 jours | 0,0068 |
| Survie directement liée à la méningite | 343 jours | 98 jours | 0,074 |
| Survie médiane | 105 jours | 78 jours | 0,15 |
| Survie > 6 mois | 41% | 17% | 0,15 |
| Survie > 1 an | 16% | 7% | 0,43 |

Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L, Swinnen LJ, Maria B, LaFollette S, Schumann GB, Cole BF, Howell SB: A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (Depocyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. Clinical Cancer Research, 1999, 5, 3394-3402

| | Cytarabine liposomale (n=31) | Méthotrexate (n=30) | P |
|---|------------------------------|-----------------------|-------|
| Toxicité de grade 3 | 24 (77% des patients) | 20 (67% des patients) | |
| Durée de la toxicité de grade 3 | 18 | 11 | 0,2 |
| Qualité de vie (TWIST) (temps passé sans symptômes ou toxicité) | 99 jours | 28 jours | <0,05 |

Cole BF, GLantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Mackowiak JI. Quality of life adjusted survival comparison of sustained-release cytosine arabinoside versus intrathécal méthotrexate for treatment of solid tumor neoplastic meningitis. Cancer; 2003, 97(12): 3053-3060

Le patient doit être informé, en cas d'utilisation de la cytarabine sous forme liposomale ou du thiotepa, que le produit n'a pas l'AMM dans cette indication. Il est recommandé de le signaler dans un des courriers.

Les caractéristiques des différents produits sont décrites dans le tableau ci-dessous.

| DCI (spécialité) | Classe pharmacologique | ½ vie dans le LCR | AMM | Coût unitaire (euros HT) | Laboratoire |
|---|--|-------------------|--|--------------------------|----------------------|
| Cytarabine sous forme liposomale (Dépocyte®) 50 mg/5 mL | Cytotoxique, antimétabolique antipyrimidique (inhibiteur de la synthèse d'ADN et des bases pyrimidiques) | 14 à 21 jours | Traitement intrathécal de la méningite lymphomateuse. Chez la plupart des patients, un tel traitement fera partie des soins palliatifs de la maladie. | 1662,50 | Mundipharma |
| Méthotrexate sans conservateur 50 mg/2 mL | Cytotoxique antimétabolique antifolique | 4,5-8 heures | Leucémie aigue lymphoblastique, ostéosarcome, choriocarcinome placentaire, lymphome malin non hodgkinien, ADK mammaire, ADK ovarien, carcinome des VADS, carcinome vésical, leucémie aigue lymphoblastique de l'enfant, carcinome du poumon à petites cellules, prévention et traitement des localisations méningées tumorales | 1,5 | Teva, Mylan |
| Thiotepa (Tepadina®) 15 mg/1 mL | Cytostatique, alkylant proche des moutardes azotées | < 1 heure | Cancer de l'ovaire, du sein, et de la vessie (en instillation vésicale) | 48,33 | Riemser, : Genopharm |

Précautions relatives au risque de leucoencéphalopathie induite en cas d'utilisation du Méthotrexate :

Le risque de leucoencéphalopathie est significatif pour des doses cumulées supérieures ou égales à 150 mg (10 injections) qu'il est souhaitable de ne pas dépasser. Ce risque est considérablement accru en cas d'irradiation encéphalique totale antérieure ou plus encore postérieure au méthotrexate. Une discussion avec le radiothérapeute doit déterminer la balance bénéfique/risque lors de l'établissement du plan de traitement (Bleyer 1981).

Cytarabine sous forme liposomale intrathécal - Dépocyte®

Posologie :

50 mg (une seringue pré-remplie de 5 mL)

Rythme des injections intrathécales (9 injections au total réparties de la façon suivante) :

- Induction : 2 injections réalisées à 14 jours d'intervalle (semaines 1 et 3)
- Consolidation : 3 injections réalisées à 14 jours d'intervalle (semaines 5, 7 et 9) suivies d'une injection supplémentaire à un mois d'intervalle (semaine 13)
- Entretien : 4 injections réalisées à un mois d'intervalle (semaines 17, 21, 26 et 29) ou 1 / mois jusqu'à récurrence selon la décision du médecin référent

Conseils techniques d'administration :

Après prélèvement du LCR

Injection lente sur 1 à 5 minutes

Décubitus une heure après l'injection, notamment en cas d'injection par voie lombaire

Traitement associé :

- Corticoïdes *per os* (PO) ou intrathécal (IT)

PO : Dexaméthasone : 8 mg/j pendant 5 jours à partir du jour de l'injection

(Dexaméthasone 3,2 mg équivaut à prednisolone (Solupred®) 20 mg et à méthylprednisolone (Médrol®) 16 mg; donc Dexaméthasone 8 mg équivaut à Solupred® 50 mg et à Médrol® 40 mg.

IT : Les corticoïdes contenant des conservateurs ne doivent pas être employés par voie intrathécale (risque de majoration d'effets indésirables neurologiques) (Hetherington 2000).

Sont donc à éviter :

- La prednisolone acétate (Hydrocortancyl®) qui contient de l'alcool benzylique
- La méthylprednisolone acétate (Dépo Médrol®) qui contient du miripirium

Il sera donc préférable de prescrire la méthylprednisolone sans conservateur (Solumedrol 40mg poudre pour sol inj. ou génériques) au décours de l'injection de chimiothérapie, seul ou associé aux formes orales, généralement à la dose de 40 mg (1 mL).

Principaux effets secondaires :

Céphalées, arachnoïdite (céphalées, nausées, vomissement, fièvre, raideur de nuque, douleurs dans la nuque ou dans le dos, méningisme, convulsions, hydrocéphalie, pléiocytose du LCR, avec ou sans altération de la conscience), neutropénie

Si une neurotoxicité se développe, la dose peut être réduite à 25 mg par injection. Si elle persiste, le traitement doit être interrompu.

Contre-indication :

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, patients avec une infection méningée évolutive

Aucune interaction bien définie entre le Dépocyte® administré par voie intrathécale et d'autres médicaments n'a été établie.

Méthotrexate sans conservateur intrathécal

Posologie :

10 à 15 mg pour le schéma standard

15 mg pour le schéma haute dose

Rythme des injections intrathécales :

- *Schéma standard*

Induction : 2 / semaine pendant 4 semaines

Consolidation : 1 / semaine pendant 4 semaines

Entretien : 1 / mois jusqu'à évolution

Un palier à 1 injection par semaine peut éventuellement être réalisé. Il est nécessaire de ne pas dépasser la dose totale de 150 mg, surtout en cas d'association à la radiothérapie.

- *Schéma dose dense*

Induction : 5 / semaine, une semaine sur 2, jusqu'à progression ou toxicité

Conseils techniques d'administration :

Après prélèvement du LCR

Injection lente sur 1 à 5 minutes

Décubitus une heure après l'injection, notamment si injection par voie lombaire

Contrôle de la NFS, plaquettes, du ionogramme, de la fonction rénale et du bilan hépatique

Traitements associés :

- Acide folinique (Lederfoline®, Novafoline®) en systématique pour certains, recommandé pour d'autres surtout en cas d'insuffisance rénale, de myélosuppression, d'atteinte des muqueuses ou de chimiothérapie à potentiel myélosuppressif associée : 5 à 10 mg *per os* débuté dans les 24 heures après l'injection intrathécale de méthotrexate toutes les 6 heures pendant 3 jours (ou jusqu'à obtention de taux de méthotrexate sanguin $< 10^{-8}$ mol/L)

- Corticoïdes *per os* ou intrathécal

PO : Dexaméthasone : 8 mg/j pendant 5 jours à partir du jour de l'injection

(Dexaméthasone 3,2 mg équivaut à prednisolone (Solupred®) 20 mg et à méthylprednisolone (Médrol®) 16 mg; donc Dexaméthasone 8 mg équivaut à Solupred® 50 mg et à Médrol® 40 mg.

IT : Les corticoïdes contenant des conservateurs ne doivent pas être employés par voie intrathécale (risque de majoration d'effets indésirables neurologiques) (Hetherington 2000).

Sont donc à éviter :

- La prednisolone acétate (Hydrocortancyl®) qui contient de l'alcool benzylique
- La méthylprednisolone acétate (Dépo Médrol®) qui contient du miripirium

Il sera donc préférable de prescrire la méthylprednisolone sans conservateur (SoluMedrol 40mg poudre pour sol inj. ou génériques) au décours de l'injection de chimiothérapie, seul ou associé aux formes orales, généralement à la dose de 40 mg (1 mL).

Principaux effets indésirables :

Arachnoïdite (nausées, vomissements, troubles cognitifs), encéphalopathie avec coma, convulsion, ataxie, paraplégie ou dyskinésies, myélopathie, leuco-encéphalopathie nécrosante, vomissements, myélosuppression, complications cutanées et muqueuses

Contre-indications :

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, infection méningée évolutive. Association déconseillée avec le vaccin contre la fièvre jaune et les vaccins vivants atténués

Thiotepa intrathécal

Posologie :

10 mg

Rythme des injections intrathécales :

Induction : 2 / semaine pendant 4 semaines

Consolidation : 1 / semaine pendant 4 semaines

Entretien : 1 / mois jusqu'à évolution

Un palier à 1 injection par semaine peut éventuellement être réalisé.

Conseils techniques d'administration :

Injection lente sur 1 à 5 minutes

Décubitus une heure après l'injection, notamment si injection par voie lombaire

Contrôle de la NFS, plaquettes

Surtout en cas d'administration par voie lombaire, taux de plaquettes à contrôler avant l'injection notamment en cas d'association à une chimiothérapie systémique, INR à contrôler avant l'injection en cas d'association à des traitements hypocoagulants

Traitement associé :

- Corticoïdes per os ou intrathécal

PO : Dexaméthasone : 8 mg/j pendant 5 jours à partir du jour de l'injection

(Dexaméthasone 3,2 mg équivaut à prednisolone (Solupred®) 20 mg et à méthylprednisolone (Médrol®) 16 mg; donc Dexaméthasone 8 mg équivaut à Solupred® 50 mg et à Médrol® 40 mg.

IT : Les corticoïdes contenant des conservateurs ne doivent pas être employés par voie intrathécale (risque de majoration d'effets indésirables neurologiques) (Hetherington 2000).

Sont donc à éviter :

- La prednisolone acétate (Hydrocortancyl®) qui contient de l'alcool benzylique
- La méthylprednisolone acétate (Dépo Médrol®) qui contient du miripirium

Il sera donc préférable de prescrire la méthylprednisolone sans conservateur (SoluMedrol 40mg poudre pour sol inj. ou génériques) au décours de l'injection de chimiothérapie, seul ou associé aux formes orales, généralement à la dose de 40 mg (1 ml).

Principaux effets indésirables :

Toxicité hématologique (thrombocytopénie), nausées, vomissements, méningite aseptique (fièvre, céphalée, nausées, vomissements, méningisme, photophobie), myélopathie

Contre-indications :

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, patients avec une infection méningée évolutive

Association déconseillée avec le vaccin contre la fièvre jaune et avec les vaccins vivants atténués

3.3.2.2 Voies d'administration

Méthotrexate : injection intraventriculaire ou lombaire

Thiotepa : injection intraventriculaire ou lombaire

Cytarabine sous forme liposomale (Dépocyte®) : injection intraventriculaire ou lombaire

Les injections intrathécales peuvent être réalisées par voie lombaire ou par voie ventriculaire. Les injections intraventriculaires par l'intermédiaire d'un cathéter sont généralement plus confortables pour le patient, mais d'autres considérations sont également à prendre en compte. En cas d'administration par ponction lombaire, une absence d'injection dans l'espace sous-arachnoïdien est observée dans 10 à 15% des cas, même en cas de retour de LCR (De Angelis 1998, Grossman 1999). Des études de pharmacocinétique montrent que l'administration ventriculaire permet d'obtenir plus de produit disponible avec une distribution plus homogène dans l'espace sous-arachnoïdien suggérant ainsi un effet thérapeutique plus important par voie ventriculaire. En particulier, l'administration lombaire de méthotrexate, qui a une demi-vie courte, donne de moins bonnes concentrations ventriculaires du produit avec un retentissement en terme de survie sans progression (Glantz 2006). En général, 5 à 10% de complications sont reconnues lors de l'utilisation de la voie ventriculaire par l'intermédiaire d'un cathéter (hémorragies, infections, dysfonction du matériel) (Glantz 2006). Des cas de myélopathies survenant de quelques minutes à quelques jours après IT lombaire de chimiothérapie ont été décrits dans 3% des cas en l'absence de lésion compressive (Teh 2007). Enfin, la technique de pose du cathéter intraventriculaire et les conséquences esthétiques et pratiques (méthode d'injection avec règles d'asepsie stricte) doivent être expliquées au patient afin qu'il participe aux choix de la méthode d'administration du traitement intrathécal.

3.3.2.3 Technique d'injection intrathécale

Les injections intrathécales doivent être réalisées par un médecin, assisté d'une infirmière diplômée d'état (IDE) dans une pièce adaptée à la réalisation du geste dans des conditions d'asepsie stricte, (chambre d'hospitalisation de jour ou classique) dans un service où sont régulièrement réalisées des chimiothérapies. Des recommandations de prise en charge ont été émises par l'Afssaps en 2007 pour prévenir le risque d'administration intrathécale de produits neurotoxiques (vinca-alcaloïdes notamment).

Un anesthésique local, type patch d'EMLA® (Eutectic Mixture of Local Anesthetics) (Lidocaïne, Prilocaïne) est recommandé, en association si besoin à une prémédication par Entonox® (MEOPA : Mélange Equimolaire Oxygène Protoxyde d'Azote), par un antalgique de palier III

d'action rapide (en cas d'injection par voie lombaire notamment) et/ou par une benzodiazépin-

Installer le patient confortablement

Injection dans le réservoir ventriculaire : position assise décubitus dorsal, tête soutenue

Injection lombaire : en position assise au bord du lit ou en décubitus latéral)

- Mettre une surblouse, un masque, des lunettes de protection, des gants stériles (un masque et des gants doivent aussi être portés par la personne qui assiste pour le geste)
- Désinfecter la zone d'injection avec une compresse bétadinée à 2 reprises (en cas d'allergie ou d'intolérance à la povidone iodée, utiliser de la biseptine)
- injection dans le réservoir ventriculaire : piquer dans le réservoir avec l'aiguille de Huber (24G) ou une aiguille sous-cutanée (25 G) , injection lombaire : piquer en lombaire en regard des crêtes iliaques
- Prélever 5 à 15 mL de LCR selon le produit de chimiothérapie choisi et selon le patient : 6 à 10 mL pour l'analyse anatomopathologique, 1 à 2 mL pour l'analyse cytologique et biochimique (le volume prélevé doit être au minimum équivalent à celui injecté ensuite afin d'éviter un déséquilibre brutal des pressions centrales à l'origine d'une aggravation clinique)
- Injecter lentement la chimiothérapie pendant 1 à 5 minutes
- En cas d'utilisation d'un réservoir ventriculaire, rincer avec 2 mL de NaCl 0,9% ou 40mg/1mL de Solumédrol®.
- Désinfecter la peau
- Comprimer le point de ponction pendant quelques minutes

COMPOSITION D'UN PLATEAU POUR INJECTION IT

- un plateau
- deux aiguilles pour PL (aiguilles spinales, Ø 0,72 mm, 22G, L90mm : REF 183.97, Fabricant ?)
- deux aiguilles de Huber (22- 24 G) ou deux aiguilles sous-cutanées (25 G)
- deux seringues de 10 mL
- deux sachets de 5 compresses stériles
- trois compresses bétadinées
- un flacon de biseptine
- un flacon (ou une seringue préremplie) de sérum physiologique ou de Solumédrol 40 mg
- trois pots stériles
- un champ stérile fenêtré 75 X 75 cm
- une paire de gants stériles
- un masque
- une paire de lunettes de protections (ou masque avec visière)
- une surblouse à usage unique

Il est rappelé la nécessité d'injecter lentement le produit administré dans le LCR. En cas d'injection trop rapide, des complications peuvent en effet être observées quelque soit l'agent utilisé (notamment syndrome de queue de cheval pour les injections par voie lombaire). Un récapitulatif des complications neurologiques des traitements administrés par voie intrathécale ou intraventriculaire est disponible dans la littérature (Taillibert 2005, Le Rhun 2013).

3.4.3 Chirurgie

3.4.3.1 Dispositifs intra ventriculaires

Les agents intra-LCR peuvent être administrés par des ponctions lombaires (PL) répétées ou par l'intermédiaire d'un cathéter intra-ventriculaire doté d'un réservoir sous cutané. La voie intra-ventriculaire permet une distribution plus uniforme dans les ventricules et au niveau des espaces sous arachnoïdiens.

- Avantages des cathéters ventriculaires

- amélioration significative de la survie sans progression encas d'utilisation de méthotrexate, agent à demi-vie courte (43 vs 19 jours, $p=0.048$) (Glantz 2010).
- dans 10% des injections par voie lombaire, le traitement n'a pas été administré dans l'espace extradural ou dans l'espace sous dural, même si un reflux de liquide céphalorachidien (LCR) est constaté lors de la ponction (Chamberlain 2009).
- administration par voie ventriculaire possible même en cas de thrombopénie jusqu'à 20.000 plaquettes/mm³ ou en cas d'administration concomitante d'anticoagulants.
- procédure moins douloureuse et moins anxiogène pour le patient et plus rapide pour le médecin, permettant ainsi une meilleure compliance au traitement.

- Contre-indications à la pose d'un cathéter ventriculaire:

- Complications de scalp (infection locale, séquelles de radiothérapie avec peau fragile...),
- Contexte infectieux général (fièvre...),
- Troubles de la coagulation.

- Procédure

Technique de pose :

- Sous anesthésie locale le plus souvent (anesthésie générale courte sinon),
- Incision arciforme (3-4 cm),
- Trou de trépan en avant de la suture coronale,
- A droite le plus souvent (hémisphère dit « mineur »),
- Mise en place du cathéter dans le ventricule latéral droit (on vérifie la perméabilité),
- Fixation du réservoir au péricrâne.
- Temps opératoire: 15-20 minutes.

En cas de ventricules « fentes », le recours à la neuronavigation peut être discuté par les neurochirurgiens.

Surveillance :

- Hospitalisation 24-48 heures en neurochirurgie,
- Scanner cérébral avant sortie pour vérifier l'absence de complication et la position du cathéter,
- Pansement sec et lavage ou shampoing à la bétadine tous les 2 jours à domicile jusque chute complète des fils (12 jours) ou jusqu'à ablation des fils non résorbables ou des agrafes sinon (J10 environ)

Exemples de cathéters :

- Cathéter ventriculaire SOPHYSA RE-2010 : Réservoir de 0.6 mL ; 16 mm de diamètre et 6 mm de hauteur ; longueur modulable (7cm en général)
- Cathéter ventriculaire CODMAN® : Réservoir de 2 mL ; 7 cm de longueur
- Cathéter ventriculaire de Rickam : Réservoirs de 0.5 à 2 mL
- Cathéter ventriculaire de Ommaya : Réservoirs de 0.5 à 2 mL

- Complications

Les complications liées à la mise en place d'un cathéter intra-ventriculaire sont peu fréquentes (5-10%) mais peuvent sérieusement affecter le pronostic du patient (Zairi 2011).

- Les complications infectieuses demeurent au premier plan et imposent de respecter des protocoles de soins et d'injection stricts afin d'éviter toute contamination du dispositif. Pour cette raison, la pose d'un cathéter intra ventriculaire est déconseillée chez les patients qui présentent des troubles du comportement.
- Cette modalité de traitement peut également provoquer une leuco-encéphalopathie toxique s'il existe un contact entre la chimiothérapie et le parenchyme cérébral. L'extrémité du cathéter est perforée à son extrémité sur 1,5 cm. Il est souhaitable que cette extrémité soit située intégralement dans le ventricule pour éviter tout contact direct entre le parenchyme cérébral et la chimiothérapie. Pour éviter cette complication rare, nous conseillons de vérifier sur le scanner post-opératoire que la longueur de cathéter en situation intra ventriculaire soit supérieure à 1,5 cm. L'injection de la chimiothérapie avec une trop forte pression ou chez des patients présentant une hydrocéphalie modérée peut également être en cause. Il est donc mais recommandé de réaliser les injections lentement, durant au moins 2 minutes.

La mise en place d'un cathéter intrathécal par voie lombaire est une alternative au cathéter intra-ventriculaire. Le cathéter intrathécal est placé sous anesthésie générale en position lombaire, et relié à un réservoir souvent situé sur le flanc. Toutefois, la distribution de la thérapie est soumise

aux mêmes contraintes que par ponction lombaire, avec une faible concentration intraventriculaire. De plus, ce dispositif est associé à un taux important de complications mécaniques. Même s'il n'existe aucune série dans le cadre des atteintes méningées métastatiques, son utilisation a été largement décrite pour la douleur et la spasticité. Certaines séries rapportent des taux de complications de l'ordre de 22%. La migration et la déconnexion du cathéter sont les complications les plus souvent rapportées. Son utilisation ne peut donc se concevoir qu'en cas de contre-indication au cathéter ventriculaire (anomalie du scalp, ventricules fentes) (Zairi 2011, Chamberlain 1997).

3.4.3.2 Traitement de l'hydrocéphalie

L'hydrocéphalie est une complication fréquente chez les patients atteints de métastases leptoméningées. L'hydrocéphalie est la conséquence d'une compartimentalisation des espaces sous-arachnoïdiens due aux lésions méningées. Une dérivation ventriculo-péritonéale peut être proposée en cas d'hydrocéphalie communicante pour améliorer les symptômes et le statut fonctionnel de ces patients. De nombreuses études rapportent un taux de satisfaction supérieur à 75% avec une morbidité très faible, ce qui rend ce traitement licite pour des patients fragiles (Omuro 2005). Ce traitement présente l'inconvénient de dériver le LCR hors des espaces méningés, ce qui empêche généralement l'administration ultérieure de thérapies intra-LCR.

Deux remarques sont à soulever à ce sujet. Tout d'abord, il a été clairement démontré que les patients qui présentent une compartimentalisation des espaces sous arachnoïdiens ont un pronostic péjoratif. En effet, cette compartimentalisation rend la diffusion des thérapies intra-LCR inhomogène et peu efficace. Dans ce contexte, la prise en charge purement symptomatique par dérivation du LCR est donc licite.

En cas d'hydrocéphalie aiguë ou chronique symptomatique (syncopes, troubles de la marche), la pose d'une valve de dérivation ventriculo-péritonéale peut être discutée. Il existe un risque théorique de diffusion des cellules tumorales. Mais surtout, ce dispositif est incompatible avec un traitement intrathécal en raison d'un passage de la chimiothérapie dans le péritoine. La pose d'une valve de dérivation est généralement réservée aux traitements palliatifs (Jung 2014).

5-1-3-3 Chirurgie lésionnelle

Le traitement chirurgical n'a qu'une place très limitée dans la prise en charge des lésions méningées. Les indications sont généralement limitées au diagnostic lorsqu'il n'a pas été possible

d'obtenir celui-ci par les examens classiques. Des signes de focalisation encéphalique, une compression médullaire ou un syndrome de la queue de cheval viennent souvent compliquer l'évolution de la pathologie et sont souvent responsables d'un retentissement fonctionnel majeur. Lorsqu'une lésion macroscopique symptomatique est clairement identifiée, il est parfois « tentant » de proposer un traitement chirurgical pour obtenir une décompression des structures neurologiques affectées. Toutefois, cette option n'est que très rarement justifiée. En effet, il s'agit habituellement d'un envahissement arachnoïdien et pial, diffus et mal limité. Une exérèse chirurgicale satisfaisante est souvent illusoire voire délétère, alors qu'une chirurgie à visée diagnostique peut parfois se discuter.

5-3 Radiothérapie

Traitement

Pas de standard

Il s'agit d'un traitement administré à visée symptomatique. Peuvent être réalisés :

- une irradiation de cibles macroscopiques
- une irradiation focalisée au niveau des sites symptomatiques, même en l'absence de cible macroscopique en IRM, notamment en cas d'atteinte multiple des nerfs crâniens ou de syndrome de la queue de cheval.
- une irradiation focalisée au niveau d'une zone de blocage du flux du LCR objectivée par une étude de flux du LCR

Une IET peut parfois être proposée en cas de métastases parenchymateuses associées nécessitant un tel traitement ou en cas de blocage au niveau de la convexité du crâne.

Le nombre de fractions est adapté au site et au volume irradiés, principalement pour le traitement à visée symptomatique d'un petit volume.

Généralement, un schéma classique est proposé: 30 en fractions de 3 Gy, comme celui utilisé pour les métastases parenchymateuses (Tsao 2009)

Une radiothérapie cranio-spinale n'est pas indiquée chez ces patients. Comme évoqué précédemment, la séquence radiothérapie – méthotrexate IT ou l'association radiothérapie – méthotrexate IV ou IT est déconseillée en raison du risque élevé de neurotoxicité (leuco-encéphalopathie) (Bleyer 1981).

L'irradiation encéphalique totale (IET) ne semble pas apporter de bénéfice en terme de survie. Dans une étude, la médiane de survie de 27 patients avec métastases leptoméningées de cancer du sein ou du poumon traités par IET seule initialement était de 8.1 semaines (8 jours – 34.7 mois) et tous
REFERENTIEL ATTEINTES LEPTOMENINGEES SECONDAIRES AUX CANCERS SOLIDES 46
sauf tumeurs gliales

les patients survivant plus de 6 mois avaient reçu une chimiothérapie systémique après la fin de l'IET (Gani et al., 2012). Dans une cohorte de 125 patients présentant des métastases leptoméningées de cancer du poumon, aucune différence n'était observée en terme de survie entre les patients traités par IET ou non ($p=0.84$) (Morris 2012).

Les effets secondaires de la radiothérapie sont en rapport avec le volume traité. Ils sont secondaires à une réaction aiguë locale accessible à un traitement symptomatique par corticoïdes. Ils ne sont pas comparables à ceux observés en cas d'irradiation crânio-spinale, en particulier pour ce qui est de la myélosuppression. Néanmoins une leuco-encéphalopathie et ses conséquences sur l'état de vigilance ainsi que sur la cognition peuvent être observée en cas d'irradiation encéphalique totale surtout en cas de traitement antérieur par methotrexate intrathécal. L'indication de celui-ci après irradiation cérébrale doit être posée avec précaution.

3.4.5 Traitement symptomatique et Soins de support oncologiques

Le traitement symptomatique doit être régulièrement évalué. Il est important que les patients puissent bénéficier de soins de support orientés vers l'oncologie et adaptés (onco-psychologue, diététicienne, socio-esthéticienne, algologue, HAD...) tout au long de leur suivi. Si un relai avec l'équipe de soins palliatifs est nécessaire, il doit être réalisé si possible de façon progressive.

Le diagnostic de syncope par augmentation de pression du LCR est à garder à l'esprit.

Les symptômes et signes neurologiques étant très peu sensibles aux corticoïdes, il est absolument nécessaire d'utiliser la dose minimale de corticoïdes afin de limiter leurs effets secondaires.

Un traitement préventif des crises d'épilepsie n'est pas systématique. Par contre toute crise doit systématiquement conduire à un traitement anti comitial au long cours. Les médicaments non inducteurs non inhibiteurs enzymatiques sont à privilégier afin de ne pas réduire l'efficacité de la chimiothérapie ou des autres thérapeutiques médicamenteuses et de ne pas augmenter la toxicité propre de ces molécules (hépatique et hématologique en particulier) pouvant majorer celles de la chimiothérapie (Weller 2012). L'instauration se fait de façon progressive. A noter également la nécessité du maintien du traitement anti comitial en fin de vie, tout comme celui d'une crise, d'un état de mal ; il existe en effet une incertitude quant à la perception de l'inconfort provoqué par ceux-ci y compris en l'absence de réaction aux stimuli nociceptifs.

Il faut souligner l'importance de la rééducation/ergothérapie, orthophonie (troubles phasiques ou troubles de déglutition), neuropsychologie (troubles cognitifs). Les objectifs précis (rééducation d'un

déficit, amélioration de l'autonomie, diminution de la spasticité...) doivent être discutés en fonction du pronostic oncologique du patient afin d'orienter au mieux la prise en charge (AFSOS).

Les recommandations habituelles en cas de thrombose veineuse en oncologie sont applicables ici. Le risque hémorragique est surtout élevé en cas de métastases cérébrales secondaires à un cancer du rein, un mélanome, une tumeur germinale ou un cancer de la thyroïde. Il n'y a donc pas de contre-indication à un traitement préventif ou curatif des thromboses veineuses. Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) sont recommandées contrairement aux anti-vitamines K (AVK) en raison d'un meilleur rapport bénéfice anti-thrombotique/risque hémorragique, expliqué par les interactions entre chimiothérapies et AVK et les difficultés d'équilibration de l'INR qui en résultent malgré des contrôles itératifs.

La souffrance psychologique du patient et de ses proches fait aussi l'objet de proposition de soutien. Les localisations secondaires cérébrales d'un cancer sont particulièrement source d'anxiété, d'interrogations, du patient et de ses proches, sur le sens de la vie, de « cette vie-là » et du « temps qui reste ». En cas de persistance des troubles, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa) seront proposés. Le retentissement social du cancer, peut-être particulièrement important lorsqu'existe une atteinte cérébrale, avec son isolement, les problèmes péculinaires peuvent bénéficier de l'intervention d'une assistante sociale.

Les soins de support étant axés sur la qualité de vie du patient et de ses proches, il est important de s'enquérir des troubles de la sexualité induits par les traitements; ce sujet n'est pas spontanément abordé et pourtant source d'une grande souffrance.

L'image corporelle du patient peut être altérée par la pathologie ou les traitements. L'alopécie induite par la chimiothérapie et la radiothérapie cérébrale est particulièrement mal vécue. L'apport d'une socio-esthéticienne voire d'une prothésiste est un atout majeur à la renarcissisation du patient.

Les moyens mis en place sont pharmacologiques ou paramédicaux et font également appel à des techniques moins classiques, hypnose, relaxation, art-thérapie par exemple.

Seule la commission de permis de la préfecture (ou médecins agréés par la préfecture) peut accorder le droit de reprendre la conduite automobile.

3.5 SURVEILLANCE

- Examen neurologique complet : au moment de chaque injection.

Il est important de préciser avant chaque nouvelle administration de chimiothérapie visant à traiter en particulier l'atteinte leptoméningée secondaire si le patient présente une

amélioration, une stabilisation, ou une aggravation de son état neurologique. La tolérance de l'injection précédente doit également être notée.

- Analyse du LCR (biochimie, formule cytologique, analyse anatomopathologique) : au moment de chaque injection. Les laboratoires doivent être avertis du type de chimiothérapie utilisée pour le traitement intrathécal, notamment en cas d'utilisation de cytarabine liposomale dont les particules sont identiques en taille et en apparence à des leucocytes, ce qui peut rendre l'interprétation parfois difficile.
- IRM cérébro-spinale : à la fin de la phase d'induction de la chimiothérapie, puis tous les 3 mois.

Les résultats sont à comparer par rapports aux résultats des examens précédents.

En cas de suspicion d'évolution des signes neurologiques, en particulier sur quelques jours, il est nécessaire de s'assurer qu'il s'agit bien d'une évolution de la méningite et non pas d'une autre complication organique (infection urinaire, fécalome, décompensation de diabète...) pouvant aggraver l'état neurologique de façon transitoire voire d'une complication du traitement intrathécal. Il est donc nécessaire de réaliser un examen neurologique complet ainsi qu'un examen général du patient. Des examens complémentaires sont à prévoir selon le contexte (analyse d'urine, radiographie de thorax...). Au moindre doute sur une évolution de la maladie, (en particulier si un changement de ligne de traitement peut être envisagé) ou de toxicité, une IRM cérébro-spinale et une analyse du LCR sont à réaliser le plus rapidement possible.

3.6 EVALUATION DE LA REPONSE

Des critères seront prochainement proposés par le groupe LANO (Leptomeningeal Assessment in Neuro Oncology).

L'évaluation se fait selon l'évolution clinique, radiologique et biologique.

Evaluation clinique

Les signes et symptômes neurologiques ne répondant que peu aux corticoïdes, ceux ci ne sont pas pris en compte dans l'évaluation clinique.

Il est par contre important de différencier les signes et symptômes dus à la maladie et les signes et symptômes en rapport avec des métastases cérébrales concomitantes, une progression systémique, des toxicités des traitements ou autres pathologies associées.

Un déficit transitoire ne correspond pas à une évolution de la maladie.

Selon les recommandations RANO, une évaluation clinique doit être effectuée à la baseline, puis toutes les 1 à 2 semaines pendant la phase d'induction des traitements puis une fois par mois ensuite (RANO).

Evaluation IRM

Le manque de reproductibilité peut être expliqué par des différences dans l'épaisseur de coupe, le positionnement du patient et des variabilités par rapport au délai d'acquisition des images après injection du produit de contraste.

Seuls les nodules prenant le contraste de plus de 5 à 10 mm sont mesurables de façon reproductible. La plupart des lésions ne sont pas mesurables, notamment les lésions épendymaires, les atteintes des nerfs crâniens, les atteintes linéaires cérébelleuses, les atteintes des racines de la queue de cheval. Ces lésions sont généralement de faible volume et de géométrie complexe, et ne peuvent donc qu'être qualifiées de présente ou absente (RANO).

Enfin, l'évaluation IRM doit tenir compte de la clinique (RANO).

Evaluation cytologique

Il n'y a pas de critères définis de réponse cytologique.

La cytologie standard classique n'autorise pas une numération précise du nombre de cellules, et les conclusions des rapports sont : cytologie négative (en l'absence de cellule tumorale), cellules atypiques, cellules suspectes ou cytologie positive (en la présence de cellules tumorales).

Selon les critères RANO, une réponse cytologique complète est définie par au minimum 2 prélèvements consécutifs négatifs réalisés à 4 semaines d'intervalle lors de prélèvements répétés de LCR aux sites lombaire et/ou ventriculaire. Les échantillons de LCR consécutifs doivent être prélevés au site où des cellules tumorales étaient initialement mises en évidence (RANO).

Il faut rappeler que la sensibilité de l'analyse cytologique du LCR rend parfois difficile le diagnostic d'atteinte leptoméningée secondaire, mais également pour affirmer la réponse au traitement. La non-disparition des cellules tumorales au cours des injections intrathécales n'est pas forcément un critère de non efficacité de la chimiothérapie intrathécale. La réponse cytologique doit être interprétée en tenant compte de l'évolution de la réponse clinique neurologique.

Les analyses cytologiques doivent être réalisées à la baseline puis tous les 1 à 2 semaines pendant la phase d'induction et tous les mois ensuite en cas de traitement intra-LCR ou tous les mois en l'absence de traitement intra-LCR.

Il n'est pas nécessaire de réaliser une surveillance systématique de l'analyse biochimique pour le suivi des patients.

3.7- DIAGNOSTIC DE PROGRESSION

Pas de consensus

La progression ou la récurrence est affirmée en cas :

- d'aggravation de l'état clinique neurologique, nécessitant éventuellement une introduction ou une augmentation des corticoïdes

et

- d'augmentation des lésions en IRM

L'apparition ou la réapparition de cellules tumorales dans le LCR, surtout si associée à une aggravation neurologique clinique, doit faire avancer la réalisation de l'IRM cérébro-spinale.

Le diagnostic de progression ne pourra être affirmé qu'après avoir éliminé d'autres causes d'aggravation de l'état neurologique, telles que complications iatrogènes, épisodes neurologiques intercurrents transitoires (crises d'épilepsie, état de mal partiel, plus rarement vasculaire ou infectieux), progression intracérébrale...

3.8- TRAITEMENTS EN CAS DE PROGRESSION

Pas de standard, peu de publication (Le Rhun 2013, Comte 2013)

Options thérapeutiques : A l'appréciation du médecin selon le traitement initial réalisé, après discussion avec le patient et sa personne de confiance.

3.8.1 Autre chimiothérapie intrathécale

3.8.2 Protocole d'étude clinique

3.8.3 Soins palliatifs

4- RECOMMANDATIONS

Les patients doivent être inclus dans des essais thérapeutiques dès que cela est possible.

Il est nécessaire d'informer de façon adaptée chaque patient, et si possible son entourage après obtention de l'accord du patient, du pronostic sévère de cette complication.

Le traitement étant urgent, il est cependant parfois nécessaire de débiter le traitement de l'atteinte méningée avant qu'un bilan d'extension systémique extra-cérébral ait pu être réalisé.

Les modalités du traitement oncologique doivent toujours être décidées en fonction

- de l'état clinique, et de la rapidité d'évolution des signes neurologiques,
- de l'évolution systémique,
- du désir du patient.

Un traitement systémique est recommandé dès que l'état général du patient le permet. Le traitement systémique doit être adapté à l'histologie du cancer primitif. Le diagnostic de méningite métastatique nécessite de ré-adapter le traitement systémique, même en l'absence d'évolution de la maladie extra-cérébrale et même si un traitement intrathécal est associé.

Le traitement intrathécal n'a qu'une pénétration limitée à quelques millimètres au sein des méninges. Il ne doit être utilisé seul que de façon exceptionnelle si l'état général initial du patient ne permet pas l'administration d'un traitement systémique combiné. Il est en effet recommandé de l'associer à un traitement systémique dès que l'état général du patient le permet. L'intérêt du traitement intrathécal n'ayant jamais été clairement démontré dans des études randomisées et sans limitation méthodologique, il ne doit être débuté qu'après accord du médecin référent du patient. Son administration doit être réalisée uniquement par des médecins maîtrisant les techniques d'injection intrathécale et leurs complications.

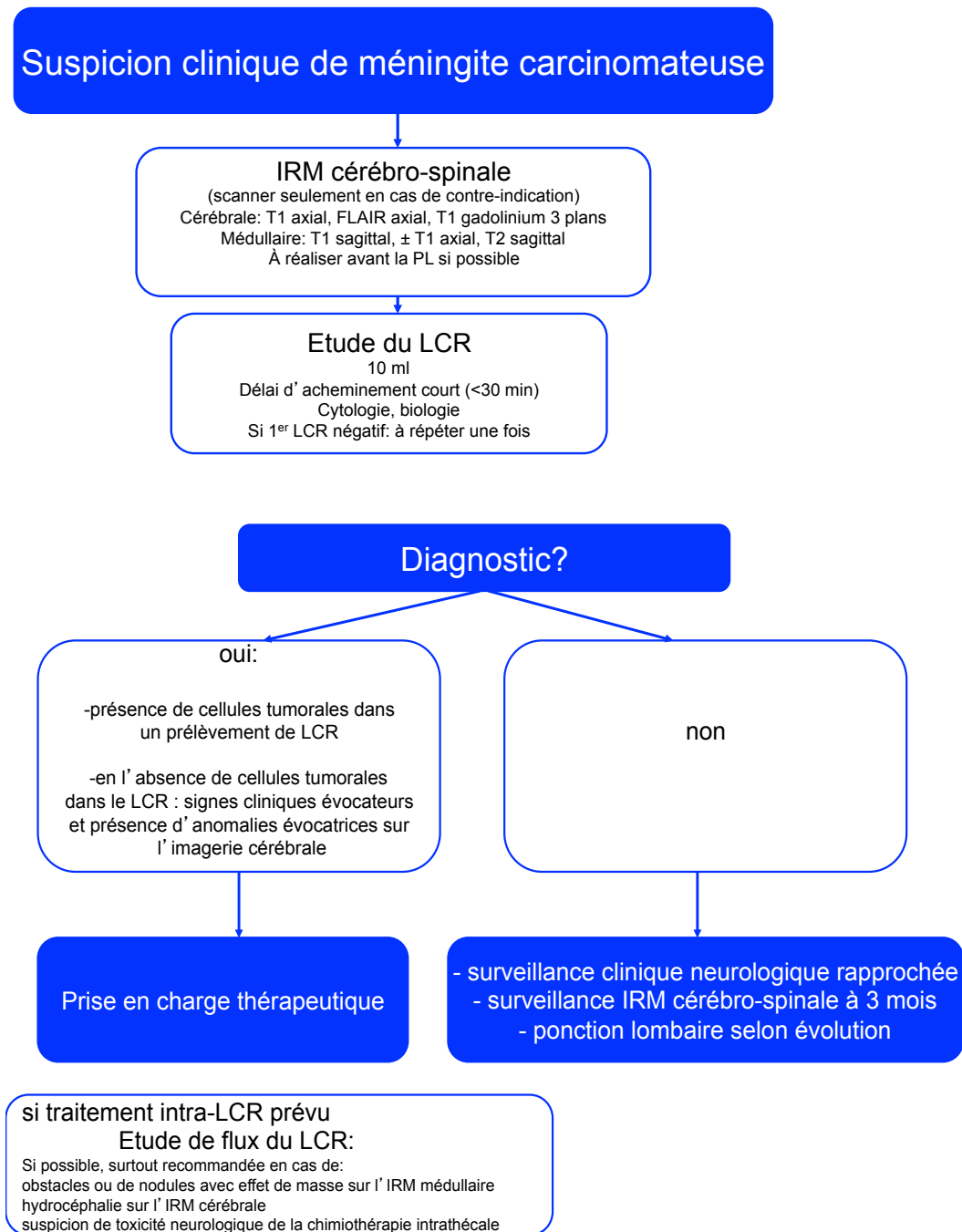
Le traitement par radiothérapie focale doit toujours être évoqué en cas de cibles macroscopiques et/ou de cibles symptomatiques (signes neurologiques d'atteintes des paires crâniennes et/ou de syndrome de la queue de cheval).

Une prise en charge symptomatique optimale doit toujours être associée au traitement oncologique en sollicitant, le cas échéant, l'avis de soignants orientés vers les soins de support et/ou de soutien, palliatifs et d'accompagnement. Une prise en charge exclusivement palliative d'emblée peut parfois être la meilleure option, notamment en cas d'altération importante de l'état

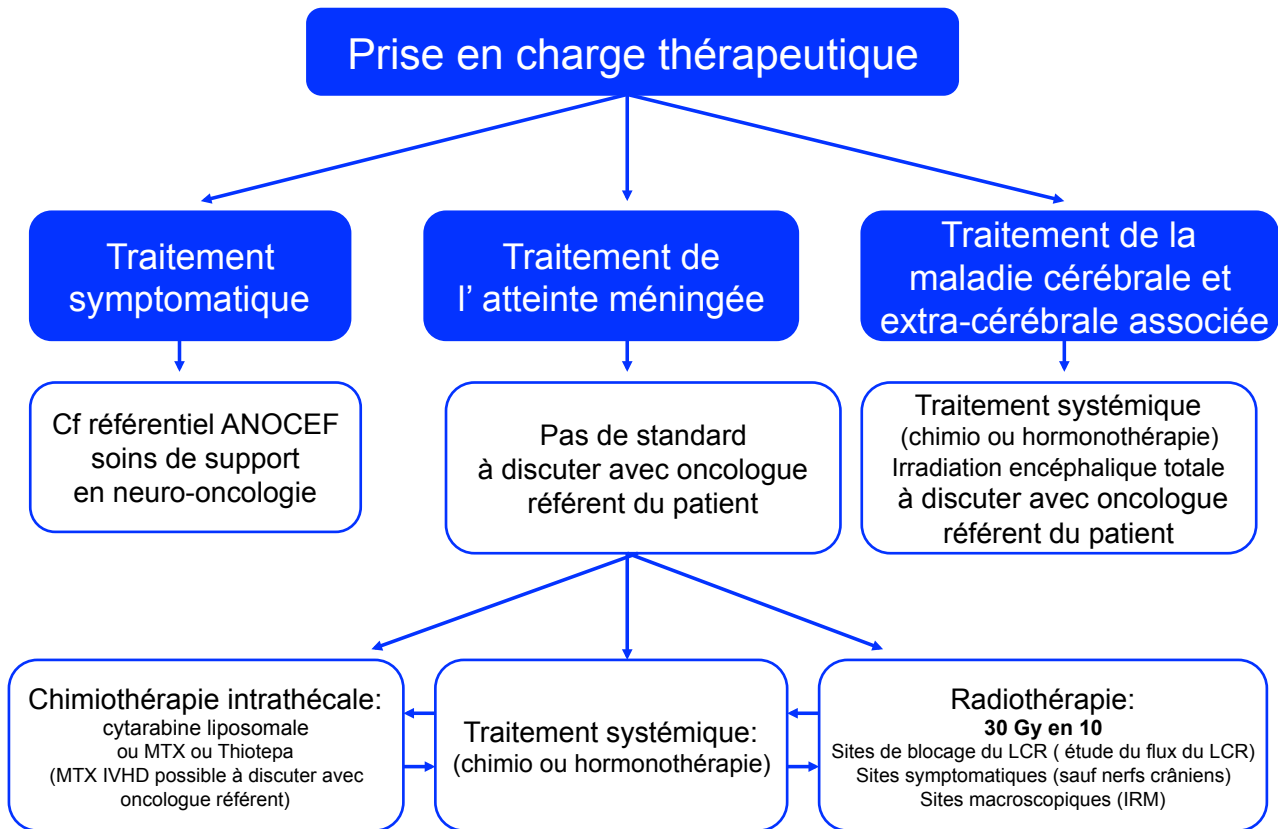
général dès le diagnostic et/ou en cas d'évolutivité rapide des symptômes et signes neurologiques. Elle sera à apprécier avec le patient et ses médecins référents.

6- ARBRES DECISIONNELS

6-1 DIAGNOSTIC



6-2 PRISE EN CHARGE



7- ESSAIS CLINIQUES EN COURS

Etude DEPOSEIN: Intrathecal Chemotherapy With Liposomal Cytarabine (DepoCyte®) in Leptomeningeal Metastases of Breast Cancer Versus no Intrathecal Treatment (DEPOSEIN) (Dr Emilie Le Rhun, Lille et Dr Sophie Taillibert, Paris)

Etude HIT: Intrathecal Trastuzumab Administration in Metastatic Breast Cancer Patients Developing Carcinomatous Meningitis (HIT) (Dr Maya Gutierrez, Paris)

6- REFERENCES

Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma : a Phase II study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 (11) : 2101–2107.

AFSOS : www.afsos.org/

AFSSaPS. Lettre aux professionnels de santé. Information importante de pharmacovigilance: recommandations destinées à prévenir les risques d'erreur d'administration intrathécale de vinca-alcaloïdes ; 2007, <http://agmed.sante.gouv.fr/>

Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma : a phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:1118-1125.

Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F, Jimenez M, Le Rhun E, Pierga JY, Gonçalves A, Leheurteur M, Domont J, Gutierrez M, Curé H, Ferrero JM, Labbe-Devilliers C. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013 Jan;14(1):64-71.

Bachmann C, Grischke EM, Fehm T, Staebler A et al. CNS metastases of breast cancer show discordant immunohistochemical phenotype compared to primary. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013 ;139 :551-6.

Bailon O, Chouahnia K, Augier A, Bouillet T, Billot S, Coman I, Ursu R, Belin C, Zelek L, Des Guetz G, Levy C, Carpentier AF, Morere JF. Upfront association of carboplatin plus pemetrexed in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma. *Neuro Oncol.* 2012 Apr;14(4):491-5.

Balloy T, Desroches MC, Moussay C, Merkadal L, Fernandez C, Farinotti R. Modalités de prise en charge des intoxications aiguës par le méthotrexate haute dose. *Journal de Pharmacie clinique* ; 2007, 26 (4) : 253 - 260

Barlesi F, Gervais R, Lena H, Hureaux J et al. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01). *Ann Oncol.* 2011 ;22:2466-70.

Bartsch R, Rottenfusser A, Wenzel C, Dieckmann K, Pluschnig U, Altorjai G, Rudas M, Mader RM, Poetter R, Zielinski CC, Steger GG. Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases from HER2 positive breast cancer. *Journal of Neurooncology*, 2007, 85 :311-317

Besse B, Lasserre SF, Compton P et al. Bevacizumab Safety in Patients with Central Nervous System Metastases. *Clin Cancer Res* . 2010. 16; 269-78.

Besse B, LeMoulec S, Senellart H, Mazieres J et al. Final overall survival (OS) results of a noncomparative phase II study of bevacizumab (B) plus first-line chemotherapy or second-line erlotinib (E) in nonsquamous NSCLC (ns-NSCLC) patients with asymptomatic untreated brain metastases (BM) (BRAIN). Meeting 2013, ASCO Annual Meeting Abstract N°8059

Bleyer Neurologic sequelae of MTX and ionizing radiation 1981

Boccardo F, Kaufman B, Baselga J et al. Evaluation of lapatinib (Lap) plus capecitabine (Cap) in patients with brain metastases (BM) from HER2+ breast cancer (BC) enrolled in the Lapatinib Expanded Access Program (LEAP) and French Authorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Meeting 2008, ASCO Annual Meeting Abstract No: 1094.

Boogerd W, Dalesio O, Bais EM, van der Sande JJ. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer* 1992;69:972.

Boogerd W, de Gast GC, Dalesio O. Temozolomide in advanced malignant melanoma with small brain metastases: can we withhold cranial irradiation? *Cancer* 2007;109(2) :306–312.

Boussemart L, Boivin C, Claveau J, Tao YG et al. Vemurafenib and radiosensitization. *JAMA Dermatol.* 2013 ;149 :855-7.

Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Kaufman PA et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clin Cancer Res* 2011; 17:4834.

Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, Forster J, Stein S, Rubin S, Salazar VM, Blackwell KL. A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2008 Jun;19(6):1068-74.

Chamberlain MC, Sandy AD, Press GA. Leptomeningeal metastasis: A comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology* 1990;40:435-8.

Chamberlain MC, Spinal 111indium-DTPA CSF flow studies in leptomeningeal metastasis. *Journal of Neurooncology* 1995, 25(2): 135-141

Chamberlain MC, Kormanik PA, Barba D. Complications associated with intraventricular chemotherapy in patients with leptomeningeal metastases. *Journal of Neurosurgery*; 1997, 87: 694-699

Chamberlain MC, Kormanik PA. Prognosis significance of coexistent bulky metastatic central nervous system disease in patients with leptomeningeal metastases. *Archives of neurology*; 1997, 54: 1364-1368

Chamberlain MC, Kormanik PA, Glantz MJ. A comparison between ventricular and lumbar cerebro-spinal fluid cytology in adult patients with leptomeningeal metastases. *Neuro-oncology*; 2001, 3: 42-45

Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Journal of Clinical Oncology*; 2005, 23(15): 3605-3613

Chamberlain MC, Glantz M, Groves MD, Wilson WH. Diagnostic tools for neoplastic meningitis: detecting disease, identifying patient risk, and determining benefit of treatment, *Seminars in Oncology* 2009; 36 :S35–45.

Chamberlain MC, Glantz M, Groves MD, Wilson WH. Diagnostic tools for neoplastic meningitis: detecting disease, identifying patient risk, and determining benefit of treatment, *Seminars in Oncology* 2009; 36 :S35–45.

Chamberlain MC, Johnston SK, Glantz MJ. Neoplastic meningitis-related prognostic significance of the Karnofsky performance status. *Arch Neurol* 2009;66:74-8.

Chamberlain MC. Leptomeningeal metastasis. *Curr Opin Oncol* 2010;22:627-35.

Chamberlain MC. Neuraxis imaging in leptomeningeal metastasis: A retrospective case series, General poster session, Abstract 2046, American Society of Clinical Oncology, Annual Meeting, 2012; June, Chicago, IL; *Journal of Clinical Oncology* 2012, 30.

Chamberlain MCC. Prognostic utility of neuraxis imaging in leptomeningeal metastasis (LM): A retrospective case series. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 2037)

Chamberlain MCC, Soffiotti R, Raizer J, Ruda R, Brandsma D, Boogerd W, Taillibert S, Groves MD, Le Rhun E, Junck L, van den Bent M, Wen P. Leptomeningeal Metastases: A RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) Overview Of Current Therapies, Response Criteria and Challenges. *Neuro Oncology* accepté

Christodoulou C, Bafaloukos D, Linardou H, Aravantinos G, Bamias A, Carina M, Klouvas G, Skarlos D; Hellenic Cooperative Oncology Group. Temozolomide (TMZ) combined with cisplatin (CDDP) in patients with brain metastases from solid tumors: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Phase II study. *J Neurooncol.* 2005 Jan;71(1):61-5.

Church DN, Modgil R, Guglani S, Bahl A, Hopkins K, Braybrooke JP, Blair P, Price CG. Extended survival in women with brain metastases from HER2 overexpressing breast cancer. *American Journal of Clinical Oncology.* 2008, 31 : 250-4.

Clarke JL, Perez HR, Jacks LM, Panageas KS, Deangelis LM. Leptomeningeal metastases in the MRI era. *Neurology* 2010;74:1449-54.

Clatot F, Philippin-Lauridant G, Ouvrier MJ, Nakry T, Laberge-Le-Couteux S, Guillemet C, et al. Clinical improvement and survival in breast cancer leptomeningeal metastasis correlate with the cytologic response to intrathecal chemotherapy. *J Neurooncol* 2009;95:421-6.

Cole BF, GLantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Mackowiak JI. Quality of life adjusted survival comparison of sustained-release cytosine arabinoside versus intrathécal méthotrexate for treatment of solid tumor neoplastic meningitis. *Cancer*; 2003, 97(12): 3053-3060.

Comte A, Jdid W, Guilhaume MN, Kriegel I, Piperno-Neumann S, Dieras V, Dorval T, Pierga JY, Cottu PH, Mignot L, Bidard FC. Survival of breast cancer patients with meningeal carcinomatosis treated by intrathecal thiotepa. *J Neurooncol.* 2013 Dec;115(3):445-52

Cortot AB, Gerinière L, Robinet G, Breton JL et al. Phase II trial of temozolomide and cisplatin followed by whole brain radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: a GLOT-GFPC study *Ann Oncol.* 2006;17:1412-7.

Dawood S, Broglio K, Esteva F, Ibrahim N et al. Defining prognosis for women breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann Oncol.* 2008;19:1242-8.

deAngelis LM. Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. *Journal of Neuro-oncology*; 1998, 38: 245-252.

De Azambuja E, Lemort M, Rossari JR et al. Phase I study of lapatinib (L) and temozolomide (T) combination for the treatment of progressive brain metastases (BM) in HER2 positive metastatic breast cancer patients. *J.Clin.Oncol.*29:2011 (suppl;abstr 570).

de Azevedo CR, Cruz MR, Chinen LT, Peres SV, Peterlevitz MA, de Azevedo Pereira AE, et al. Meningeal carcinomatosis in breast cancer: Prognostic factors and outcome. *J Neurooncol* 2011;104:565-72.

Dietemann JL, Correia BR, Bogorin A, Abu EM, Koob M, Nogueira T, Vargas MI, Fakhoury W, Zöllner G. Normal and abnormal meningeal enhancement: MRI features. *Journal of Radiology*; 2005, 86 (11): 1659-1683.

Ducassou A, David I, Delannes M, Chevreau C et al. Radiosensitization induced by vemurafenib. *Cancer Radiother.* 2013 ;17 :304-7.

Dummer R, Rinderknecht J, Goldinger SM et al. An open-label pilot study of vemurafenib in previously treated metastatic melanoma patients with brain metastases. Meeting 2011 : ASCO : Abstract 8548.

Dux R, Kindler-Rohrborn A, Annas M, Faustmann P, Lennartz K, Zimmermann CW. A standardized protocol for flow cytometric analysis of cells isolated from cerebrospinal fluid. *Journal of the neurological sciences*, 1994, 121: 74-78.

Fennira F, Pagès C, Schneider P, Sidina I, Viguier M, Basset-Seguin N, Madjlessi-Ezra N, Madelaine I, Bagot M, Battistella M, Porcher R, Mourah S, Lebbé C. Vemurafenib in the French temporary authorization for use metastatic melanoma cohort: a single-centre trial. *Melanoma Res.* 2014 Feb;24(1):75-82.

Fonkem E, Uhlmann EJ, Flyod SR, Mahadevan A et al. Melanoma brain metastasis : overview of current management and emerging targeted therapies. *Expert Rev Neurother* 2012;12(10) : 1207-1215.

Franciosi V, Cocconi G, Michiara M, Di Contanzo et al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, nonsmall cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. *Cancer* 1999;85:1599.

Freilich RJ, Krol G, DeAngelis LM. Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann Neurol*; 38(1): 51-57, 1995.

- Friedman HS, Evans B, Reardon DA. Phase II trial of temozolomide for patients with progressive brain metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 ; 22 :102.
- Gani C, Müller AC, Eckert F, Schroeder C, Bender B, Pantazis G, Bamberg M, Berger B. Outcome after whole brain radiotherapy alone in intracranial leptomeningeal carcinomatosis from solid tumors. *Strahlenther Onkol.* 2012 Feb;188(2):148-53.
- Gauthier H, Guillaume MN, Bidard FC, Pierga JY, Girre V, Cottu PH, Laurence V, Livartowski A, Mignot L, Diéras V. Survival of breast cancer patients with meningeal carcinomatosis. *Ann Oncol.* 2010 Nov;21(11):2183-7.
- Gibney GT, Forsyth PA, Sondak VK. Melanoma in the brain : biology and therapeutic options. *Melanoma Research* 2012;22(3) :177-183.
- Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, Cobb J, Mills P, Lekos A, Walters BC, Recht LD. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer. Minimizing false-negative results. *Cancer* 1998; 82: 733-9
- Glantz MJ, Cole BF, Recht L, Akerley W, Mills P, Saris S, Hochberg F, Calabresi P, Egorin MJ. High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer : is intrathecal chemotherapy necessary ? *Journal of Clinical Oncology*; 1998, 16: 1561-1567
- Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L, Swinnen LJ, Maria B, LaFollette S, Schumann GB, Cole BF, Howell SB: A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (Depocyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clinical Cancer Research*, 1999, 5, 3394-3402
- Glantz MJ, Batchelor T, Wong E, Cavalli F, Chamberlain MC, Fisher R, Shapiro WR. Interaction between route of intra-CSF chemotherapy administration and efficacy of therapy in patients with neoplastic meningitis. Poster presented at the American Society of Clinical Oncology; 2006
- Glantz MJ, Van Horn A, Fisher R, Chamberlain MC. Route of intracerebrospinal fluid chemotherapy administration and efficacy of therapy in neoplastic meningitis. *Cancer* 2010; 116:1947-1952
- Grimm SA. Treatment of brain metastases: chemotherapy *Curr Oncol Rep.* 2012;14:85-90.
- Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treatment Reviews*; 1999, 25: 103-119
- Groves MD. Leptomeningeal metastases: still a challenge. *ASCO Educational Book* 2008: 80-7
- Hansen K, Gjerris F, Sørensen PS. Absence of hydrocephalus in spite of impaired cerebrospinal fluid absorption and severe intracranial hypertension. *Acta Neurochir (Wien).* 1987;86(3-4):93-7.
- Harstad L, Hess KR, Groves MD. Prognostic factors and outcomes in patients with leptomeningeal melanomatosis. *Neuro Oncol.* 2008 Dec;10(6):1010-8.
- Heon S, Yeap BY, Lindeman NI, Joshi VA et al. The impact of initial gefitinib or erlotinib versus chemotherapy on central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res.* 2012 ;18 :4406-14.
- Herrlinger U, Förschier H, Küker W, Meyermann R, Bamberg M, Dichgans J, et al. Leptomeningeal metastasis: Survival and prognosis in 155 patients. *J Neurol Sci* 2004;223:167-78.
- Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, Weil M et al. Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer* 1990;66(9) : 1873-1878.
- Jamal-Hanjani M, Spicer J. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer metastatic to the brain. *Clin Cancer Res.* 2012 ;18:938-44.

Jung TY, Chung WK, Oh IJ. The prognostic significance of surgically treated hydrocephalus in leptomeningeal metastases. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014 Apr;119:80-3.

Kim JE, Lee DH, Choi Y, Yoon DH, Kim SW, Suh C, Lee JS. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis. *Lung Cancer.* 2009 Sep;65(3):351-4.

Kirsch DG, Ledezma CJ, Mathews CS, Bhan AK et al. Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era. *J Clin Oncol* 2005; 23:2114

Konstantinou MP¹, Dutriaux C, Gaudy-Marqueste C, Mortier L, Bedane C, Girard C, Thellier S, Jouary T, Grob JJ, Richard MA, Templier C, Sakji L, Guillot B, Paul C, Meyer N. Ipilimumab in melanoma patients with brain metastasis: a retro-spective multicentre evaluation of thirty-eight patients. *Acta Derm Venereol.* 2014 Jan;94(1):45-9.

Kremer S, Abu EM, Bogorin A, Koob M, Dietemann JL, Fruehlich S. Accuracy of delayed post-contrast FLAIR MR imaging for the diagnosis of leptomeningeal infections or tumoral diseases. *Journal of Neuroradiology;* 2006, 33(5): 285-291

Labidi SI, Bachelot T, Ray-Coquard I, Mosbah K et al. Bevacizumab and paclitaxel for breast cancer patients with central nervous system metastases: a case series. *Clin Breast Cancer.* 2009;9:118-21.

Lai R, Dang CT, Malkin MG, Abrey LE. The risk of central nervous system metastases after trastuzumab therapy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2004;101:810-6.

Lara-Medina F, Crismatt A, Villarreal-Garza C, Alvarado-Miranda A, Flores-Hernández L, González-Pinedo M, Gamboa-Vignolle C, Ruiz-González JD, Arrieta O. Clinical features and prognostic factors in patients with carcinomatous meningitis secondary to breast cancer. *Breast J.* 2012 May-Jun;18(3):233-41.

Laas R, Arnold H. Compression of the outlets of the leptomeningeal veins--the cause of intracranial plateau waves. *Acta Neurochir (Wien).* 1981;58(3-4):187-201.

Lee S, Ahn HK, Park YH, Nam do H, Lee JI, Park W, et al. Leptomeningeal metastases from breast cancer: Intrinsic subtypes may affect unique clinical manifestations. *Breast Cancer Res Treatment* 2011;129:809-17.

Leyland-Jones B. Human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer and central nervous system metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:5278-86.

Le Rhun E, Taillibert S, Zairi F, Kotecki N, Devos P, Mailliez A, Servent V, Vanlemmens L, Vennin P, Boulanger T, Baranzelli MC, André C, Marliot G, Cazin JL, Dubois F, Assaker R, Bonnetterre J, Chamberlain MC. A retrospective case series of 103 consecutive patients with leptomeningeal metastasis and breast cancer. *J Neurooncol.* 2013 May;113(1):83-92.

Le Rhun E, Taillibert S, Chamberlain MC. Carcinomatous meningitis: Leptomeningeal metastases in solid tumors. *Surg Neurol Int.* 2013 May 2;4(Suppl 4):S265-88.

Le Rhun E, Taillibert S, Devos P, Zairi F, Turpin A, Rodrigues I, Cazin JL, Pierret MF, André C, Dubois F, Bonnetterre J, Chamberlain MC. Salvage intracerebrospinal fluid thiotepa in breast cancer-related leptomeningeal metastases: a retrospective case series. *Anticancer Drugs.* 2013 Nov;24(10):1093-7.

Le Rhun E, Kramar A, Salingue S, Girot M, Rodrigues I, Mailliez A, Zairi F, Bakhache E, Robin YM, Taillibert S, Dubois F, Bonnetterre J, Chamberlain MC. CSF CA 15-3 in breast cancer-related leptomeningeal metastases. *J Neurooncol.* 2014 Mar;117(1):117-24.

Le Rhun E, Taillibert S, Chamberlain MCC. *Neuroradiology of Leptomeningeal Metastases Handbook* accepté

Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3608

Lin NU, Carey LA, Liu MC, et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 1993-9.

Lin NU, Dieras V, Paul D et al. Multicenter Phase II Study of Lapatinib in Patients with Brain Metastases from HER2-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res.*, 2009, 15, 4: 1452-1459.

Lin NU, Eierman W, Greil R et al. Randomized phase II study of lapatinib plus capecitabine or lapatinib plus topotecan for patients with HER2-positive breast cancer brain metastases. *J Neurooncol.* 2011, 105, 3, 613-620.

Lin N, Dunn IF, Glantz M, Allison DL, Jensen R, Johnson MD, et al. Benefit of ventriculoperitoneal cerebrospinal fluid shunting and intrathecal chemotherapy in neoplastic meningitis: a retrospective, case-controlled study. *J Neurosurg* 2011;115:730-736.

Lin NU, Gelman RS, Younger WJ, Sohl J et al. Phase II trial of carboplatin (C) and bevacizumab (BEV) in patients (pts) with breast cancer brain metastases (BCBM). *J Clin Oncol* 2013 ;31(suppl; abstr 513)

Lind JS, Lagerwaard FJ, Smit EF, Senan S. Phase I study of concurrent whole brain radiotherapy and erlotinib for multiple brain metastases from non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Aug 1;74(5):1391-6.

Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1087-1095.

Ma S, Xu Y, Deng Q, Yu X. Treatment of brain metastasis from non-small cell lung cancer with whole brain radiotherapy and Gefitinib in a Chinese population. *Lung Cancer.* 2009 Aug;65(2):198-203.

Madhup R, Kirti S, Bhatt ML, Srivastava PK et al.. Letrozole for brain and scalp metastases from breast cancer- a case report. *Breast.* 2006;15:440-2.

Mahendru G, Chong V. Meninges in cancer imaging. *Cancer Imaging.* 2009 Oct 2;9 Spec No A:S14-21

Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(5):459-465.

Meattini I, Livi L, Saieva C, Franceschini D, Marrazzo L, Greto D, Scotti V, Scoccianti S, Paiar F, Bordi L, Nori J, Sanchez L, Orzalesi L, Bianchi S, Biti G. Prognostic factors and clinical features in patients with leptomeningeal metastases from breast cancer: a single center experience. *J Chemother.* 2012 Oct;24(5):279-84.

Metro G, Folietta J, Russillo M et al. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Annals of Oncology* 2011, 22 : 625-630.

Morris PG, Reiner AS, Szenberg OR, Clarke JL, Panageas KS, Perez HR, et al. Leptomeningeal Metastasis from Non-small Cell Lung Cancer : Survival and the Impact of Whole Brain Radiotherapy. *Journal Thoracic Oncology* 2012 ;7 : 382-5.

Nam BH, Kim SY, Han HS et al.. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res.* 2008;10(1) :R20.

National Comprehensive Cancer Network:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp

Navarro Martin LM, Ocana Fernandez A, Rodriguez Sanchez CA et al. Dural clinical benefit with exemestane in leptomeningeal metastases of breast cancer. *Clin Trans Oncol.* 2005;7:358-60.

Niwińska A, Rudnicka H, Murawska M. Breast cancer leptomeningeal metastasis: propensity of breast cancer subtypes for leptomeninges and the analysis of factors influencing survival. *Med Oncol.* 2013 Mar;30(1):408.

Oechsle K, Lange-Brock V, Kruell A, Bokemeyer C, de Wit M. Prognostic factors and treatment options in patients with leptomeningeal metastases of different primary tumors: A retrospective analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136:1729-35.

Omuro AMP, Lallana EC, Bilsky MH, DeAngelis LM. Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeningeal metastases. *Neurology* 2005;64:1625-1627.

Park JH, Kim YJ, Lee JO, Lee KW, Kim JH, Bang SM, Chung JH, Kim JS, Lee JS. , Clinical outcomes of leptomeningeal metastasis in patients with non-small cell lung cancer in the modern chemotherapy era. *Lung Cancer*. 2012 Jun;76(3):387-92.

Pivot X, Semiglazov V, Źurawski B, Allerton R, Fabi A, Ciruelos E, R. Parikh R, Desilvio M, Santillana S, Swaby R. CEREBEL (EGF111438): An open label randomized phase III study comparing the incidence of CNS metastases in patients (pts) with HER2+ Metastatic Breast Cancer (MBC), treated with Lapatinib plus Capecitabine (LC) versus Trastuzumab plus Capecitabine (TC). ESMO 2012, abstract 3778

Porta R, Sánchez-Torres JM, Paz-Ares L, Massutí B, Reguart N, Mayo C, Lianes P, Queralt C, Guillem V, Salinas P, Catot S, Isla D, Pradas A, Gúrpide A, de Castro J, Polo E, Puig T, Tarón M, Colomer R, Rosell R. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. *Eur Respir J*. 2011 Mar;37(3):624-31

Pui M, Langston J, Arai Y. Gd-DTPA enhancement of CSF in meningeal carcinomatosis. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:940-4.

Pors H, Von Eyben FE, Sorensen OS et al. Longterm remission of multiple brain metastases with tamoxifen. *J Neurooncol* 1991 10;2:173-7.

Raizer JJ, Hwu WJ, Panageas KS, Wilton A, Baldwin, Bailey E, et al. Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: Survival outcomes based on clinical features. *Neuro Oncol* 2008;10:199-207.

Rivera E, Meyers C, Groves M, Valero M et al. Phase I study of capecitabine in combination with temozolomide in the treatment of patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2006 ; 107 :1348.

Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986 ; 58 :832

Rudnicka H, Niwinska A, Murawska M. Breast cancer leptomeningeal metastasis—the role of multimodality treatment. *J Neurooncol* 2007;84:57-62.

Sawrie SW, Meredith RF, Spencer SA et al. HER2-neu status as a predictor of survival in patients with brain metastases from primary breast adenocarcinoma. Poster Discussion Session, Breast Cancer – Metastatic. Abstract n° 1016. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 1016

Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013 ;368:2385-94.

Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, Camidge DR, Vansteenkiste J, Sharma S, De Pas T, Riely GJ, Solomon BJ, Wolf J, Thomas M, Schuler M, Liu G, Santoro A, Lau YY, Goldwasser M, Boral AL, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Mar 27;370(13):1189-97.

Siena S, Landonio G, Beaietta E. Multicenter phase II study of of temozolomide therapy for brain metastasis in patients with malignant melanoma, breast cancer, and non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:407.

Singh SK, Agris JM, Leeds NE, Ginsberg LE. Intracranial leptomeningeal metastases: comparison of depiction at FLAIR and contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2000 Oct;217(1):50-3.

- Singh SK, Leeds NE, Ginsberg LE. MR imaging of leptomeningeal metastases: comparison of three sequences. *American Journal of Neuroradiology*; 2002, 23(5): 817-821
- Smirniotopoulos JG, Murphy FM, Rushing EJ, Rees JH, Schroeder JW, Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. *Radiographics*; 2007, 27: 525-551
- Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Chao ST et al. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *J Neurooncol*. 2013;112:467-72.
- Straathof CS, de Bruin HG, Dippel DW, Vecht CJ. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid cytology in leptomeningeal metastasis. *J Neurol* 246(9):810-814 (1999).
- Strazielle N, Khuth ST, Ghersi-Egea JF. Detoxification systems, passive and specific transport for drugs at the blood-CSF barrier in normal and pathological situations. *Adv Drug Deliv Rev* 2004;56:1717-40.
- Sutherland S, Ashley S, Miles D et al. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases – the UK experience. *British Journal of Cancer*. 2010. 102, 995 – 1002.
- Sze G, Soletsky S, Bronen R, Krol . MR imaging of the cranial meninges with emphasis on contrast enhancement and meningeal carcinomatosis. *American Journal of Roentgenology*; 1989, 153 (5): 1039-1049
- Taillibert S, Hildebrand J. Treatment of central nervous system metastases: parenchymal, epidural and leptomeningeal. *Current Opinion in Oncology* ; 2006, 18: 637-64
- Taillibert S, Laigle-Donadey F, Chodkiewicz C, Sanson M, Hoang-Xuan K, Delattre JY. Leptomeningeal metastases from solid malignancy: a review. *J Neurooncol*. 2005 Oct;75(1):85-99.
- Taillibert S, Le Rhun E, Chamberlain MCC. Neoplastic meningitis. Handbook accepted
- Teh H S, Fadilah S A W, Leong C F. Transverse myelopathy following intrathecal administration of chemotherapy. *Singapore Medical Journal* 2007; 48(2): e46- e49
- Trudeau ME, Crump M, Charpentier D, Yelle L et al. Temozolomide in metastatic breast cancer (MBC): a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Ann Oncol* 2006;17:952.
- Tsao NM, Lloyd N, Wong RKS, Chow E et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 19;(3)
- Umemura S, Tsubouchi K, Yoshioka H, Hotta K, Takigawa N, Fujiwara K, Horita N, Segawa Y, Hamada N, Takata I, Yamane H, Kamei H, Kiura K, Tanimoto M. Clinical outcome in patients with leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: Okayama Lung Cancer Study Group. *Lung Cancer*. 2012 Jul;77(1):134-9.
- Van der Gaast A, Alexieva-Figusch J, Vecht C. Complete remission of brain metastases to third-line hormonal treatment with megestrol acetate. *Am J Clin Oncol* 1990 13;6:507-9.
- Verma S, Azzi JS, Vandermeer LA, Spaans JN. Central nervous system (CNS) metastases (mets) in HER2+ metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): patterns of relapse and impact on survival. *J Clin Oncol*. (Meeting Abstracts) 2007; 25: 6s (Abstr 1017).
- Witzel I, Kantelhardt EJ, Milde-Langosch K, et al. Management of patients with brain metastases receiving trastuzumab treatment for metastatic breast cancer. *Onkologie*. 2011;34(6):304-8.
- Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, Gan G et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012 ;7 :1807-14.

Weller M, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? *Lancet Oncol.* 2012 Sep;13(9):e375-82.

Welsh JW, Komaki R, Amini A, Munsell MF et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31 :895-902.

Weston CL, Glantz MJ, Connor JR. Detection of cancer cells in the cerebrospinal fluid: current methods and future directions. *Fluids Barriers CNS* 2011; 8(1):14

Zairi F, Le Rhun E, Tetard MC, Kotecki N, Assaker R. Complications related to the placement of an intraventricular chemotherapy device. *J Neurooncol* 2011;104:247-252.

Zeiser R, Burger JA, Bley TA, Windfuhr-Blum M, Schulte-Mönting J, Behringer DM. Clinical follow-up indicates differential accuracy of magnetic resonance imaging and immunocytology of the cerebral spinal fluid for the diagnosis of neoplastic meningitis - a single centre experience. *Br J Haematol.* 2004 Mar;124(6):762-8.