

AIDE A LA PRISE EN CHARGE DES RADIONECROSES CEREBRALES : DEFINITION, IMAGERIE ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

1. Définition, diagnostic et facteurs de risques de la radionécrose cérébrale (RN)

1.1. Définition

Effet secondaire de la radiothérapie cérébrale correspondant à une nécrose cérébrale localisée dans le champ d'irradiation après une radiothérapie cérébrale le plus souvent stéréotaxique (RTS). Elle survient le plus souvent entre six mois et deux ans après la radiothérapie.

C'est un problème de plus en plus fréquent dans les cancers bronchiques du fait du développement de la RTS cérébrale et de l'augmentation de la survie des patients grâce à toutes les nouvelles thérapies systémiques. On estime sa fréquence après RTS ou radiochirurgie entre 10 et 25% (91) (92).

Données anatomopathologiques : la radionécrose associe à la fois une atteinte des cellules gliales, de la myéline neuronale et une atteinte vasculaire des petits vaisseaux intracérébraux. Cette atteinte vasculaire comporte des altérations de la paroi endothéliale avec augmentation anormale de sa perméabilité qui conduit à un œdème intra et péri lésionnel et à une hypoxie neuronale. La conséquence est une ischémie et une mort cellulaire avec nécrose du tissu cérébral irradié. Malheureusement, ce phénomène est souvent auto-entretenu entraînant parfois une radionécrose extensive et de plus en plus symptomatique en l'absence d'évolution néoplasique ou de nouvelle intervention thérapeutique.

Cette atteinte vasculaire est notamment influencée par le VEGF et le FGF2 qui favorisent ce processus, ce qui a été étudié chez le rat par plusieurs équipes dans le début des années 2000 (93)(94), d'où l'hypothèse d'utiliser un anticorps anti-VEGF comme le bevacizumab dans cette indication.

1.2. Diagnostic :

Il s'agit le plus souvent d'un diagnostic différentiel entre une récurrence locale en territoire irradié et une radionécrose. La question se pose devant la modification des images à l'endroit d'une métastase cérébrale irradiée en RTS. Il s'agit d'un diagnostic difficile et souvent incertain (cf section imagerie), qui ne pourra être affirmé que par l'analyse histologique. De plus les cas sont nombreux où les deux pathologies coexistent finalement sur la pièce d'exérèse. (95)

1.3. Facteurs favorisants :

Il y a 4 facteurs favorisants principaux :

- La **dose** : le risque augmente avec la dose de radiothérapie délivrée ((91)
- Le **fractionnement** de la RTS: il est possible que le risque augmente quand le fractionnement diminue et donc que la dose par séance augmente (risque plus important pour les traitements de radiochirurgie en séance unique) cependant l'étude de Donovan et al. indique que le fractionnement n'entraîne pas de risque supplémentaire (OR à 1) contrairement au volume qui est le facteur majeur avec OR à 3,1. (96)
- Le **volume** irradié et donc la taille de la métastase est probablement le facteur le plus important: le risque augmente très nettement avec le volume dans plusieurs études rétrospectives(96)(97)(95).
- Les **thérapeutiques systémiques** (inhibiteurs de tyrosine kinase, immunothérapies, chimiothérapies) utilisées en concomitant ou à proximité de la RTS qui augmentent probablement le risque. Bien sûr ce risque est variable en fonction des thérapeutiques utilisées et donc difficile à évaluer.

Pour exemple, une étude menée en 2011 par une équipe italienne (97) par Minniti *et al.* sur 206 patients et 310 lésions cérébrales inférieures à 3,5 cm irradiées en RTS retrouve une radionécrose chez 24% des patients, dont 10% sont symptomatiques. Le facteur de risque principal est la dose, associé à la taille de

lésion irradiée en cm3, si bien que cette équipe propose un fractionnement plus important quand $V_{12Gy} > 8,5 \text{ cm}^3$. (V_{12Gy} =volume d'encéphale sain recevant 12 Gy)

2. Imagerie :

Ce diagnostic est difficile, l'imagerie n'apportant que des arguments pour l'un ou pour l'autre et jamais de diagnostic de certitude. Seule l'ablation neurochirurgicale avec examen histologique pourra affirmer la part de RN ou de récurrence néoplasique, or elle n'est pas toujours réalisable.

Le seul examen recommandé reste l'IRM « classique » avec séquences T1 +/- gadolinium, séquences pondérées en T2/FLAIR (éventuellement séquences en T2* ou imagerie de susceptibilité magnétique pour évaluer les micro-saignements) qui reste le seul « standard » malgré les insuffisances diagnostiques fréquentes dans les radionécroses(95). La surveillance des lésions irradiées par tomodensitométrie seule n'est pas recommandée dans cette situation.

Les lésions de radionécrose sont classiquement situées dans la substance blanche, avec un œdème et un effet de masse précoce. Le rehaussement en IRM peut être simple ou multiple ; l'aspect du rehaussement de la RN peut prendre différentes formes : nodulaire, curviligne, annulaire, en bulles de savon, aspect de « poivron vert à la coupe », ou encore de « fromage suisse ».

L'aspect radiologique de radionécrose est évolutif dans le temps, et régresse parfois spontanément, ce qui le différencie d'une rechute tumorale. Il est donc important d'avoir du recul pour regarder l'évolutivité sur plusieurs IRM successives.

En dehors de l'IRM classique dont les insuffisances pour le diagnostic de radionécrose sont reconnues, de nombreuses techniques complémentaires ont été proposées. Parmi elles on peut citer :

L'IRM de perfusion par injection de gadolinium type DSC « Dynamic Susceptibility Contrast », qui permet une mesure dynamique du « *related cerebral blood volume ou rCBV* ». Cette séquence est disponible sur la plupart des équipements et évalue indirectement la néovascularisation. L'imagerie morphologique classique ne distingue pas toujours radionécrose et récurrence. En perfusion, le CBV est augmenté aussi bien lors d'une récurrence que d'un résidu tumoral. Par contre le CBV est classiquement diminué dans la radionécrose. Un autre signe en faveur d'une radionécrose est la présence de microsaignements sur les coupes natives de la perfusion c'est à dire en pondération T2*. Dans l'étude rétrospective de Muto et al. (98) menée chez 29 patients, cette technique de mesure du rCBV permet d'établir le diagnostic de récurrence tumorale (rCBV moyen plus élevé à 4,28) ou de radionécrose (rCBV moyen plus bas à 0,77) avec une spécificité et une sensibilité de 100% pour un cut-off à 2,1, mais il s'agit d'une seule étude avec de petits effectifs.

L'imagerie spectroscopique par RMN reste une bonne technique pour le diagnostic de radionécrose mais est limitée dans le domaine des métastases cérébrales (99) avec dans les deux cas de figure la présence d'un pic de lipide important, une baisse non spécifique du N-acétylaspartate et de la créatine, et pour la radionécrose une baisse de la choline.

La TEP/tomodensitométrie « dual phase » au 18FDG : TEP FDG avec deux séquences tardives (1h et 3 ou 4 heures après l'injection) est intéressante (100)(101)(102). L'étude de Horky(102) qui ne porte que sur 25 patients montre une sensibilité de 95% et une spécificité de 100% pour le diagnostic différentiel entre récurrence tumorale et radionécrose. Le principe est de mesurer le rapport SUV de la lésion cérébrale rapporté au SUV de la substance grise (au niveau du thalamus) 1H et 4H après l'injection de 18 FDG et d'étudier la variation entre ces deux rapports à 1H et 4H. Cette variation est plus importante dans les récurrences néoplasiques que dans les radionécroses où les deux rapports varient peu entre 1H et 4H.

La TEP au fluoroDOPA (18F) est une technique mieux documentée qui a l'AMM dans le diagnostic différentiel récurrence-radionécrose pour les gliomes (103)(104), et peut aussi être proposée par extension dans les métastases cérébrales, notamment des cancers bronchiques(105) (106).

Très peu d'études sont disponibles dans l'indication spécifique des métastases cérébrales des cancers bronchiques.

3. Prise en charge thérapeutique des radionécroses des métastases cérébrales des cancers bronchiques:

3.1. Corticoïdes :

Il s'agit du traitement utilisé en première intention en cas d'apparition de signes neurologiques dans un contexte de métastases cérébrales, ils diminuent la cascade inflammatoire responsable des lésions de RN et diminuent aussi l'œdème cérébral associé.

Cependant, leurs effets secondaires bien connus à long terme sont sévères. (92)(107)(Chung, Ali)(ajout bernhardt)

3.2. Chirurgie :

L'exérèse neurochirurgicale d'une lésion cérébrale déjà irradiée et d'évolution défavorable est une décision complexe, mais doit toujours être envisagée. C'est la seule façon d'établir un diagnostic de certitude entre récurrence et RN. Son indication est souvent délicate et doit être posée de manière collégiale en fonction de beaucoup de facteurs : score lungGPA, <http://brainmetgpa.com> avec PS, contexte de la maladie par ailleurs, nombre de lésions cérébrales, mais aussi localisation et faisabilité de la neurochirurgie, risque fonctionnel, idéalement en RCP dédiée « métastases cérébrales ». De plus la persistance d'un œdème cérébral après la chirurgie peut survenir. (92)(107).

3.3. Le « LITT » *laser interstitial thermic therapy*

C'est une thérapeutique d'action locale qui peut être proposée sur les lésions de radionécrose, elle permet d'améliorer les symptômes, la qualité de vie et la quantité de corticoïdes dans plusieurs études. (108)(109)(110)

3.4. Bevacizumab :

L'atteinte vasculaire dans la radionécrose est notamment influencée par le VEGF et le FGF2 qui favorisent ce processus, ce qui a été étudié chez le rat par plusieurs équipes dans le début des années 2000 (93)(94)(KIM TSAO), d'où l'hypothèse d'utiliser un anticorps anti-VEGF comme le bevacizumab dans cette pathologie depuis une dizaine d'années.

Très peu d'études existent dans la littérature et le niveau de preuve de l'efficacité du bevacizumab est faible. Cependant, les quelques données disponibles semblent montrer une bonne efficacité de cette thérapeutique qui est par ailleurs facile à mettre en œuvre.

La méta-analyse de Kahn et al.(111) a analysé en 2021 deux études prospectives, 7 études rétrospectives et deux « case reports » soit 89 patients au total ayant tous des radionécroses sur des métastases cérébrales de différents primitifs dont 26 primitifs pulmonaires. Cette méta-analyse montre que le bevacizumab permet une réduction de la taille de la lésion en IRM (48% de réduction en T1 et 62% de réduction en T2), une diminution des doses de corticoïdes et une amélioration des symptômes chez 98% des patients. Les doses étaient très hétérogènes entre 1 et 15 mg/kg/3 semaines, les doses de 5 et 7,5 mg/kg/ 3 semaines étant les plus fréquemment employées dans ces études. Le nombre d'injection variait entre 2 et 6.

Une étude randomisée de Levin et al. (112) (non incluse dans la méta-analyse de Kahn) retrouve les mêmes conclusions sur de très petits effectifs de patients avec des tumeurs cérébrales primitives : sur 14 patients inclus, 7 ont reçu du placebo et 7 ont reçu 7,5mg/kg/3 semaines de bevacizumab (4 doses au total). Tous les

patients ayant reçu du bevacizumab ont eu une amélioration des images en IRM (T1+ gado et T2) ainsi qu'une amélioration de symptômes, ce qui n'était le cas chez aucun patient du groupe placebo.

Recommandations

- 1- Toute suspicion de radionécrose doit être évaluée au moins par une IRM en séquences T1 + gadolinium et FLAIR/T2
- 2- Une autre imagerie doit être envisagée selon l'avis d'un neuroradiologue et l'accessibilité des imageries précédentes décrites (cf paragraphe imagerie)
- 3- Une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg peut être instaurée chez les patients symptomatiques en attendant le bénéfice du bevacizumab.
- 4- La question d'une exérèse neurochirurgicale doit être toujours posée, au mieux en RCP dédiée « métastases cérébrales ».
- 5- Un traitement par bevacizumab peut être proposé après élimination des contre-indications à la dose de 5 ou 7,5mg/kg. Deux à 6 cycles espacés de 3 semaines peuvent être réalisés avec surveillance de l'IRM et réévaluation du rapport bénéfice/risque tous les deux cycles. Un traitement systémique concomitant peut être poursuivi en l'absence de contre-indication.

REFERENCES

- Alexander BM, Brown PD, Ahluwalia MS, Aoyama H, Baumert BG, Chang SM, et al. Clinical trial design for local therapies for brain metastases: a guideline by the Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases working group. *The Lancet Oncology*. 2018;19(1):e33-42.
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 2017;377(9):829-38.
- Chargari C, Dhermain F. Métastases cérébrales d'un cancer bronchique non à petites cellules: du traitement standardisé au traitement personnalisé. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 2013;5(5):547-56.
- Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*. 1 févr 2012;30(4):419-25.
- Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol*. 1 juin 2017;3(6):827-31.
- Sperduto PW, Mesko S, Li J, Cagney D, Aizer A, Lin NU, et al. Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient. *J Clin Oncol*. 10 nov 2020;38(32):3773-84.
- Sperduto PW, De B, Li J, Carpenter D, Kirkpatrick J, Milligan M, et al. Graded Prognostic Assessment (GPA) for Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: Initial Report of the Small Cell Lung Cancer GPA and Update of the Non-Small Cell Lung Cancer GPA Including the Effect of Programmed Death Ligand 1 and Other Prognostic Factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 sept 2022;114(1):60-74.
- Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol*. 1999;44(3):275-81.
- Sighvatsson V, Ericson K, Tómasson H. Optimising contrast-enhanced cranial CT for detection of brain metastases. *Acta Radiol*. nov 1998;39(6):718-22.
- Seute T, Leffers P, ten Velde GPM, Twijnstra A. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). *Cancer*. 15 avr 2008;112(8):1827-34.
- Olson JJ, Kalkanis SN, Ryken TC. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines for the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors: Executive Summary. *Neurosurgery*. 01 2019;84(3):550-2.
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 22 févr 1990;322(8):494-500.
- Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juill 1994;29(4):711-7.
- Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer*. 1 oct 1996;78(7):1470-6.
- Schiff D, Messersmith H, Brastianos PK, Brown PD, Burri S, Dunn IF, et al. Radiation Therapy for Brain Metastases: ASCO Guideline Endorsement of ASTRO Guideline. *J Clin Oncol*. 10 juill 2022;40(20):2271-6.
- Gondi V, Bauman G, Bradfield L, Burri SH, Cabrera AR, Cunningham DA, et al. Radiation Therapy for Brain Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. août 2022;12(4):265-82.
- Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D, et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol*. 10 févr 2022;40(5):492-516.
- Latorzeff I, Antoni D, Gaudaire-Josset S, Feuvret L, Tallet-Richard A, Truc G, et al. Radiothérapie des métastases cérébrales. *Cancer/Radiothérapie*. sept 2016;20:S80-7.
- Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, Neupane B, Collette S, Tago M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 mars 2015;91(4):710-7.
- Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 26 juill 2016;316(4):401-9.

21. Gerosa M, Nicolato A, Foroni R, Tomazzoli L, Bricolo A. Analysis of long-term outcomes and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer brain metastases treated by gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg.* janv 2005;102 Suppl:75-80.
22. Motta M, del Vecchio A, Attuati L, Picozzi P, Perna L, Franzin A, et al. Gamma knife radiosurgery for treatment of cerebral metastases from non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2011;81(4):e463-468.
23. Fuentes R, Osorio D, Expósito Hernandez J, Simancas-Racines D, Martinez-Zapata MJ, Bonfill Cosp X. Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 2018;8:CD012086.
24. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* avr 2014;15(4):387-95.
25. Shuto T, Akabane A, Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y, Sato Y, et al. Multiinstitutional prospective observational study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases from non-small cell lung cancer (JLGK0901 study-NSCLC). *J Neurosurg.* 01 2018;129(Suppl1):86-94.
26. Le Rhun É, Dhermain F, Noël G, Reyns N, Carpentier A, Mandonnet E, et al. [ANOCEF guidelines for the management of brain metastases]. *Cancer Radiother.* févr 2015;19(1):66-71.
27. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* août 2017;18(8):1040-8.
28. Lamba N, Muskens IS, DiRisio AC, Meijer L, Briceno V, Edrees H, et al. Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol.* 24 juin 2017;12(1):106.
29. Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol.* 1 janv 2013;31(1):65-72.
30. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1049-60.
31. Ma TM, Grimm J, McIntyre R, Anderson-Keightly H, Kleinberg LR, Hales RK, et al. A prospective evaluation of hippocampal radiation dose volume effects and memory deficits following cranial irradiation. *Radiother Oncol.* 2017;125(2):234-40.
32. Trifiletti DM, Ballman KV, Brown PD, Anderson SK, Carrero XW, Cerhan JH, et al. Optimizing Whole Brain Radiation Therapy Dose and Fractionation: Results From a Prospective Phase 3 Trial (NCCTG N107C [Alliance]/CEC.3). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2020;106(2):255-60.
33. Rodríguez de Dios N, Couñago F, López JL, Calvo P, Murcia M, Rico M, et al. Treatment Design and Rationale for a Randomized Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampal Avoidance for SCLC: PREMIER Trial on Behalf of the Oncologic Group for the Study of Lung Cancer/Spanish Radiation Oncology Group-Radiation Oncology Clinical Research Group. *Clin Lung Cancer.* sept 2018;19(5):e693-7.
34. Brown PD, Gondi V, Pugh S, Tome WA, Wefel JS, Armstrong TS, et al. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol.* 1 avr 2020;38(10):1019-29.
35. Belderbos JSA, De Ruyscher DKM, De Jaeger K, Koppe F, Lambrecht MLF, Lievens YN, et al. Phase 3 Randomized Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampus Avoidance in SCLC (NCT01780675). *J Thorac Oncol.* mai 2021;16(5):840-9.
36. Zindler JD, Bruynzeel AME, Eekers DBP, Hurkmans CW, Swinnen A, Lambin P. Whole brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for 4-10 brain metastases: a phase III randomised multicentre trial. *BMC Cancer.* 25 juill 2017;17(1):500.
37. Roberge D, Brown PD, Whitton A, O'Callaghan C, Leis A, Greenspoon J, et al. The Future Is Now-Prospective Study of Radiosurgery for More Than 4 Brain Metastases to Start in 2018! *Front Oncol.* 2018;8:380.
38. Robinet G, Thomas P, Breton JL, Léna H, Gouva S, Dabouis G, et al. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) Protocol 95-1. *Ann Oncol.* janv 2001;12(1):59-67.

39. Barlesi F, Gervais R, Lena H, Hureauux J, Berard H, Paillot D, 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.* nov 2011;22(11):2466-70.
40. Besse B, Lasserre SF, Compton P, Huang J, Augustus S, Rohr UP. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clin Cancer Res.* 1 janv 2010;16(1):269-78.
41. Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, Kolb MM, Compton P, Wang L, et al. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol.* 1 nov 2009;27(31):5255-61.
42. Besse B, Le Moulec S, Mazières J, Senellart H, Barlesi F, Chouaid C, et al. Bevacizumab in Patients with Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer and Asymptomatic, Untreated Brain Metastases (BRAIN): A Nonrandomized, Phase II Study. *Clin Cancer Res.* 15 avr 2015;21(8):1896-903.
43. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 9 juill 2015;373(2):123-35.
44. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 27 sept 2015;
45. Goldman JW, Crino L, Vokes EE, Holgado E, Reckamp K, Pluzanski A, et al. P2.36: Nivolumab (nivo) in Patients (pts) With Advanced (adv) NSCLC and Central Nervous System (CNS) Metastases (mets): Track: Immunotherapy. *J Thorac Oncol.* oct 2016;11(10S):S238-9.
46. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 28 sept 2019;
47. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* févr 2021;22(2):198-211.
48. Powell SF, Rodríguez-Abreu D, Langer CJ, Tafreshi A, Paz-Ares L, Kopp HG, et al. Outcomes With Pembrolizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy for Patients With NSCLC and Stable Brain Metastases: Pooled Analysis of KEYNOTE-021, -189, and -407. *J Thorac Oncol.* nov 2021;16(11):1883-92.
49. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 12 déc 2016;
50. Gadgeel SM, Lukas RV, Goldschmidt J, Conkling P, Park K, Cortinovis D, et al. Atezolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer and history of asymptomatic, treated brain metastases: Exploratory analyses of the phase III OAK study. *Lung Cancer.* févr 2019;128:105-12.
51. Gadgeel SM, Lukas RV, Goldschmidt J, Conkling P, Park K, Cortinovis D, et al. Atezolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer and history of asymptomatic, treated brain metastases: Exploratory analyses of the phase III OAK study. *Lung Cancer.* févr 2019;128:105-12.
52. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 16 nov 2017;377(20):1919-29.
53. Buriolla S, Pelizzari G, Corvaja C, Alberti M, Targato G, Bortolot M, et al. Immunotherapy in NSCLC Patients with Brain Metastases. *Int J Mol Sci.* 25 juin 2022;23(13):7068.
54. Hendriks LEL, Henon C, Auclin E, Mezquita L, Ferrara R, Audigier-Valette C, et al. Outcome of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Brain Metastases Treated with Checkpoint Inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology.* juill 2019;14(7):1244-54.
55. Teixeira Loiola de Alencar V, Guedes Camandaroba MP, Piroli R, Fogassa CAZ, Cordeiro de Lima VC. Immunotherapy as Single Treatment for Patients With NSCLC With Brain Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis-the META-L-BRAIN Study. *J Thorac Oncol.* août 2021;16(8):1379-91.
56. Tallet AV, Dhermain F, Le Rhun E, Noël G, Kirova YM. Combined irradiation and targeted therapy or immune checkpoint blockade in brain metastases: toxicities and efficacy. *Ann Oncol.* 1 déc 2017;28(12):2962-76.
57. Shepard MJ, Xu Z, Donahue J, Eluvathingal Muttikkal TJ, Cordeiro D, Hansen L, et al. Stereotactic radiosurgery with and without checkpoint inhibition for patients with metastatic non-small cell lung cancer to the brain: a matched cohort study. *J Neurosurg.* 26 juill 2019;1-8.
58. Chen L, Douglass J, Kleinberg L, Ye X, Marciscano AE, Forde PM, et al. Concurrent Immune Checkpoint Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Renal Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2018;100(4):916-25.

59. Gagliardi F, De Domenico P, Snider S, Roncelli F, Pompeo E, Barzaghi LR, et al. Role of stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastasis in the era of immunotherapy: A systematic review on current evidences and predicting factors. *Crit Rev Oncol Hematol.* sept 2021;165:103431.
60. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* janv 2010;96(1):45-68.
61. Langley RE, Stephens RJ, Nankivell M, Pugh C, Moore B, Navani N, et al. Interim data from the Medical Research Council QUARTZ Trial: does whole brain radiotherapy affect the survival and quality of life of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer? *Clin Oncol (R Coll Radiol).* mars 2013;25(3):e23-30.
62. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, Faivre-Finn C, Wilson P, McColl E, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 22 oct 2016;388(10055):2004-14.
63. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 18 nov 2017;
64. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 02 2020;382(1):41-50.
65. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated *EGFR* -Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO.* 20 nov 2018;36(33):3290-7.
66. Magnuson WJ, Lester-Coll NH, Wu AJ, Yang TJ, Lockney NA, Gerber NK, et al. Management of Brain Metastases in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naïve Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Multi-Institutional Analysis. *J Clin Oncol.* 1 avr 2017;35(10):1070-7.
67. Miyawaki E, Kenmotsu H, Mori K, Harada H, Mitsuya K, Mamesaya N, et al. Optimal Sequence of Local and EGFR-TKI Therapy for EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer With Brain Metastases Stratified by Number of Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 01 2019;104(3):604-13.
68. Lee CC, Hsu SPC, Lin CJ, Wu HM, Chen YW, Luo YH, et al. Epidermal growth factor receptor mutations: association with favorable local tumor control following Gamma Knife radiosurgery in patients with non-small cell lung cancer and brain metastases. *J Neurosurg.* 21 juin 2019;1-8.
69. Thomas NJ, Myall NJ, Sun F, Patil T, Mushtaq R, Yu C, et al. Brain Metastases in EGFR- and ALK-Positive NSCLC: Outcomes of Central Nervous System-Penetrant Tyrosine Kinase Inhibitors Alone Versus in Combination With Radiation. *Journal of Thoracic Oncology.* janv 2022;17(1):116-29.
70. Bhandari S, Dunlap N, Kloecker G. Radiotherapy in brain metastases from EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* mai 2021;13(5):3230-4.
71. Ballard P, Yates JWT, Yang Z, Kim DW, Yang JCH, Cantarini M, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res.* 15 oct 2016;22(20):5130-40.
72. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 6 déc 2016;
73. Wang X, Xu Y, Tang W, Liu L. Efficacy and Safety of Radiotherapy Plus EGFR-TKIs in NSCLC Patients with Brain Metastases: A Meta-Analysis of Published Data. *Translational Oncology.* oct 2018;11(5):1119-27.
74. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* nov 2009;10(11):1037-44.
75. Soffiotti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol.* 1 janv 2013;31(1):65-72.
76. Aldea M, Hendriks L, Mezquita L, Jovelet C, Planchard D, Auclin E, et al. Circulating Tumor DNA Analysis for Patients with Oncogene-Addicted NSCLC With Isolated Central Nervous System Progression. *J Thorac Oncol.* mars 2020;15(3):383-91.
77. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol.* août 2020;31(8):1056-64.

78. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol.* 1 nov 2018;29(11):2214-22.
79. Camidge DR, Kim DW, Tiseo M, Langer CJ, Ahn MJ, Shaw AT, et al. Exploratory Analysis of Brigatinib Activity in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases in Two Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 10 2018;36(26):2693-701.
80. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naïve Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol.* déc 2021;16(12):2091-108.
81. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Lee JS, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK -Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 nov 2018;379(21):2027-39.
82. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* déc 2018;19(12):1654-67.
83. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK -Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 19 nov 2020;383(21):2018-29.
84. Jiang J, Zhao C, Zhang F, Liu Z, Zhou K, Ren X, et al. ALK inhibitors in ALK-rearranged non-small cell lung cancer with and without brain metastases: systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 19 sept 2022;12(9):e060782.
85. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med.* 24 juin 2021;384(25):2371-81.
86. Viani GA, Gouveia AG, Louie AV, Korzeniowski M, Pavoni JF, Hamamura AC, et al. Stereotactic body radiotherapy to treat breast cancer oligometastases: A systematic review with meta-analysis. *Radiother Oncol.* 6 oct 2021;164:245-50.
87. Pereira I, Slotman B, Rusthoven CG, Katz MS, Simcock R, Saeed H. Stereotactic radiosurgery (SRS) - A new normal for small cell lung cancer? *Clin Transl Radiat Oncol.* nov 2020;25:10-5.
88. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 6 déc 2018;379(23):2220-9.
89. Rusthoven CG, Yamamoto M, Bernhardt D, Smith DE, Gao D, Serizawa T, et al. Evaluation of First-line Radiosurgery vs Whole-Brain Radiotherapy for Small Cell Lung Cancer Brain Metastases: The FIRE-SCLC Cohort Study. *JAMA Oncol.* 1 juill 2020;6(7):1028-37.
90. Gaebe K, Li AY, Park A, Parmar A, Lok BH, Sahgal A, et al. Stereotactic radiosurgery versus whole brain radiotherapy in patients with intracranial metastatic disease and small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology.* juill 2022;23(7):931-9.
91. Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, Lamba MA, Warnick RE, Breneman JC. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2010;77(4):996-1001.
92. Chung C, Bryant A, Brown PD. Interventions for the treatment of brain radionecrosis after radiotherapy or radiosurgery. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 9 juill 2018 [cité 30 sept 2022];2018(7). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011492.pub2>
93. Kim JH, Chung YG, Kim CY, Kim HK, Lee HK. Upregulation of VEGF and FGF2 in normal rat brain after experimental intraoperative radiation therapy. *J Korean Med Sci.* déc 2004;19(6):879-86.
94. Tsao MN, Li YQ, Lu G, Xu Y, Wong CS. Upregulation of vascular endothelial growth factor is associated with radiation-induced blood-spinal cord barrier breakdown. *J Neuropathol Exp Neurol.* oct 1999;58(10):1051-60.
95. Bernhardt D, König L, Grosu A, Wiestler B, Rieken S, Wick W, et al. DEGRO practical guideline for central nervous system radiation necrosis part 1: classification and a multistep approach for diagnosis. *Strahlenther Onkol.* oct 2022;198(10):873-83.
96. Donovan EK, Parpia S, Greenspoon JN. Incidence of Radionecrosis in Single-Fraction Radiosurgery Compared with Fractionated Radiotherapy in the Treatment of Brain Metastasis. *Current Oncology.* 1 juin 2019;26(3):328-33.
97. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol.* 2011;6:48.
98. Muto M, Frauenfelder G, Senese R, Zeccoloni F, Schena E, Giurazza F, et al. Correction to: Dynamic susceptibility contrast (DSC) perfusion MRI in differential diagnosis between radionecrosis and neoangiogenesis in cerebral metastases using rCBV, rCBF and K2. *Radiol Med.* juill 2018;123(7):553.
99. Menoux I, Noël G, Namer I, Antoni D. [PET scan and NMR spectroscopy for the differential diagnosis between brain radiation necrosis and tumour recurrence after stereotactic irradiation of brain metastases: Place in the decision tree]. *Cancer Radiother.* août 2017;21(5):389-97.

100. Otman H, Farce J, Meneret P, Palard-Novello X, Le Reste PJ, Lecouillard I, et al. Delayed [18 F]-FDG PET Imaging Increases Diagnostic Performance and Reproducibility to Differentiate Recurrence of Brain Metastases From Radionecrosis. Clin Nucl Med. 1 sept 2022;47(9):800-6.
101. Özütemiz C, Neil EC, Tanwar M, Rubin NT, Ozturk K, Cayci Z. The Role of Dual-Phase FDG PET/CT in the Diagnosis and Follow-Up of Brain Tumors. AJR Am J Roentgenol. oct 2020;215(4):985-96.
102. Horky LL, Hsiao EM, Weiss SE, Drappatz J, Gerbaudo VH. Dual phase FDG-PET imaging of brain metastases provides superior assessment of recurrence versus post-treatment necrosis. J Neurooncol. mai 2011;103(1):137-46.
103. Cicone F, Filss CP, Minniti G, Rossi-Espagnet C, Papa A, Scaringi C, et al. Volumetric assessment of recurrent or progressive gliomas: comparison between F-DOPA PET and perfusion-weighted MRI. Eur J Nucl Med Mol Imaging. mai 2015;42(6):905-15.
104. Youland RS, Pafundi DH, Brinkmann DH, Lowe VJ, Morris JM, Kemp BJ, et al. Prospective trial evaluating the sensitivity and specificity of 3,4-dihydroxy-6-[18F]-fluoro-L-phenylalanine (18F-DOPA) PET and MRI in patients with recurrent gliomas. J Neurooncol. mai 2018;137(3):583-91.
105. Chiaravallotti A, Floris R, Schillaci O. Comparison of 18F FDOPA PET, DSC-MRI and spectroscopy in a patient with brain metastatic lesions from lung cancer. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. juin 2016;35(3):207-8.
106. Humbert O, Bourg V, Mondot L, Gal J, Bondiau PY, Fontaine D, et al. 18F-DOPA PET/CT in brain tumors: impact on multidisciplinary brain tumor board decisions. Eur J Nucl Med Mol Imaging. mars 2019;46(3):558-68.
107. Ali FS, Arevalo O, Zorofchian S, Patrizz A, Riascos R, Tandon N, et al. Cerebral Radiation Necrosis: Incidence, Pathogenesis, Diagnostic Challenges, and Future Opportunities. Curr Oncol Rep. 19 juin 2019;21(8):66.
108. Hong CS, Deng D, Vera A, Chiang VL. Laser-interstitial thermal therapy compared to craniotomy for treatment of radiation necrosis or recurrent tumor in brain metastases failing radiosurgery. J Neurooncol. avr 2019;142(2):309-17.
109. Ahluwalia M, Barnett GH, Deng D, Tatter SB, Laxton AW, Mohammadi AM, et al. Laser ablation after stereotactic radiosurgery: a multicenter prospective study in patients with metastatic brain tumors and radiation necrosis. J Neurosurg. 4 mai 2018;130(3):804-11.
110. Bastos DC de A, Weinberg J, Kumar VA, Fuentes DT, Stafford J, Li J, et al. Laser Interstitial Thermal Therapy in the treatment of brain metastases and radiation necrosis. Cancer Lett. 1 oct 2020;489:9-18.
111. Khan M, Zhao Z, Arooj S, Liao G. Bevacizumab for radiation necrosis following radiotherapy of brain metastatic disease: a systematic review & meta-analysis. BMC Cancer. déc 2021;21(1):167.
112. Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, et al. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Bevacizumab Therapy for Radiation Necrosis of the Central Nervous System. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics. avr 2011;79(5):1487-95.