

Recommandations

L'osimertinib 80mg/j est indiqué en première ligne y compris chez les patients atteints de métastases cérébrales, les recommandations étant identiques au référentiel CBNPC.

Un traitement local par RTS ou neurochirurgie peut être discuté d'emblée ou en seconde intention en fonction de la réponse à l'osimertinib chez les patients symptomatiques avec un nombre de MC ≤ 4. La radiothérapie cérébrale stéréotaxique peut être réalisée de manière concomitante au traitement par ITK.

L'LET* n'est pas recommandée en première intention chez ces patients avec une survie prolongée (lungGPA 3 ou 4 [http://brainmetgpa.com/\(7\)](http://brainmetgpa.com/(7))) du fait du risque de l'apparition de troubles cognitifs à long terme (74,75).

En cas de progression cérébrale sous ITK:

- Il est recommandé de rechercher un mécanisme de résistance ciblable sur ADN circulant ++.
- Sous osimertinib ou ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération en l'absence de mutation T790M, les progressions cérébrales seules accessibles à un traitement local par RTS ou RTS + neurochirurgie peuvent être traitées par traitement local avec poursuite de l'ITK. En cas de progression multisite, un traitement systémique de deuxième ligne par sels de platine +/- bevacizumab est indiqué (cf ref.CBNPC).
- Sous ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération avec apparition d'une mutation T790M, un traitement par osimertinib est recommandé en première intention. Le traitement local est à discuter au cas par cas dans cette situation, et peut être réalisé dans un second temps.
- En cas d'identification d'autres mécanismes de résistance, les recommandations sont identiques au référentiel CBNPC.

4 CBNPC avec réarrangement de ALK

4.1 Traitement par ITK

-Alectinib : L'étude ALEX (2) publiée en 2017, randomisant alectinib versus crizotinib en première ligne de traitement montre une nette diminution des progressions cérébrales avec l'alectinib par rapport au crizotinib : 12% versus 45%, (*cause-specific hazard ratio* 0,16, $p < 0,001$), et un taux de réponse intra-cérébral de 88% pour l'alectinib vs 50% pour le crizotinib suggérant une bien meilleure efficacité cérébrale de cette molécule. Par ailleurs l'alectinib améliore la survie sans progression des patients sous alectinib (« median PFS » 34,8 versus 10,9 mois dans le bras crizotinib(77) avec un bénéfice plus important chez les patients ayant des MC au diagnostic (HR) 0.40, 95% confidence interval (CI): 0.25-0.64 versus ceux sans MC (HR 0.51, 95% CI: 0.33-0.80) (78).

-Brigatinib : une étude publiée dans le JCO en septembre 2018 a repris 203 patients issus de 2 études de phase 2 (étude ALTA et une autre) avec des MC, le taux de réponse intracérébral des patients ALK traités par brigatinib est entre 46 et 67%, avec une PFS intracérébrale entre 14,6 et 18,4 mois. Les auteurs concluent à une bonne efficacité du brigatinib au niveau cérébral, qui est meilleure chez les patients traités avec 180mg/j plutôt que 90mg/j (79). Les données actualisées en 2021 montrent une PFS intracérébrale de 24 mois avec le brigatinib versus 11 mois avec le crizotinib(80).

L'essai d'enregistrement du Brigatinib en première ligne était à la dose de 90Mg/j pendant 7 jours puis 180mg/j (81).

L'alectinib et le brigatinib sont donc les ITK à privilégier en première ligne chez les patients avec réarrangement de ALK et MC. Leur efficacité au niveau cérébral doit faire privilégier la mise sous ITK par rapport au traitement local qui sera discuté dans un second temps. Cette attitude est confirmée par les

recommandations ASCO-ASTRO-SNO 2022 cf. recommandation 2.4 (17) Le traitement local premier peut cependant être discuté en RCP, notamment en cas de métastase cérébrale unique et/ou symptomatique.

-**Lorlatinib** : ce TKI de 3^{ème} génération a montré une activité cérébrale importante chez des patients déjà traités par crizotinib et/ou chimiothérapie et/ou un autre TKI avec des taux de réponse objective intracérébrale de l'ordre de 50 à 60% (82). Actuellement il bénéficie d'une AMM et d'un remboursement en deuxième ligne.

Dans l'étude CROWN comparant le lorlatinib en première ligne au crizotinib, le taux de réponse objective intra crânienne était de 82% dont 71% de réponse complète pour le lorlatinib contre respectivement 23% et 8% pour le crizotinib (83). Cette étude confirme la bonne efficacité intracérébrale du lorlatinib.

Une méta-analyse parue en aout 2022 de Jiang et al. (84) montre un taux de réponse intracérébral du lorlatinib légèrement supérieur à alectinib ou brigatinib.

A la date de rédaction de ce document, le lorlatinib vient d'obtenir son autorisation de remboursement et est en attente de prix pour son utilisation en première ligne de traitement (cf référentiel CBNPC).

4.2 Progression cérébrale sous ITK

En cas de progression cérébrale sous ITK, un traitement local par radiothérapie des métastases cérébrales accessibles à un traitement en condition stéréotaxique (RTS) ou par neurochirurgie doit systématiquement être discuté, à fortiori quand le nombre de MC est ≤ 4 (score LungGPA 3 à 4 <http://brainmetgpa.com/>(7), patients avec survies prolongées). Des traitements combinés associant RTS et neurochirurgie peuvent parfois être proposés.

En l'absence de données, l'ITK doit être arrêté 48h avant et repris 48 heures après la radiothérapie cérébrale.

Si la progression cérébrale est isolée, asymptomatique et accessible à un traitement local, une poursuite de l'ITK après traitement local cérébral peut être proposée avec surveillance étroite de la maladie cérébrale. Le passage à un ITK de deuxième ligne est possible aussi.

****Le nombre de métastases traitées par RTS peut aller au-delà de 4 chez les patients ALK + en bon état général, à fortiori avec un score LungGPA de 3 à 4 <http://brainmetgpa.com/> (à discuter en RCP).**

En cas de progression avec MC multiples non accessibles à une RTS, un ITK de deuxième ligne est à privilégier par rapport à une IET du fait de la survie habituellement prolongée de ces patients. L'IET est à éviter ou à discuter au cas par cas en RCP, et la préservation hippocampique devra être réalisée chez ces patients (17).

OPTION : On peut parfois proposer la recherche des mutations de résistance aux ITK d'ALK sur rebiopsie tissulaire ou ADN tumoral circulant. En cas de mise en évidence d'une mutation de résistance, le dossier doit être discuté en RCP de recours, pour inclusion dans un essai.

Recommandations

En cas de métastases cérébrales d'un CBNPC avec réarrangement de ALK :

-Un traitement de première ligne par alectinib ou brigatinib ou lorlatinib est recommandé en première intention, les recommandations étant identiques au ref. CBNPC.

Le traitement local par RTS ou neurochirurgie n'est pas indiqué en première intention, l'ITK devant être institué en premier.

Ce traitement local peut cependant être discuté en RCP en cas de métastase unique et/ou symptomatique.

-En cas de progression cérébrale isolée ou d'efficacité insuffisante de l'ITK au niveau cérébral, un traitement local par RTS sur les sites cérébraux évolutifs +/- neurochirurgie doit être discuté avec la poursuite de l'ITK ou le passage à un ITK de deuxième ligne (qui sera suspendu pendant le temps de la radiothérapie).

-En cas de progression cérébrale et des autres sites métastatiques, le changement d'ITK est recommandé et la recherche des mutations de résistance aux ITK d'ALK sur re-biopsie tissulaire ou ADN tumoral circulant peut être proposée.

5 Patients avec MC d'un CBNPC avec mutation de KRAS G12C

-Sotorasib : Des données sur le taux de réponse cérébral du SOTORASIB ont été présentées au WCLC en 2021 sur 16 patients issus de l'étude de phase 2 de cette molécule (Skoulidis F. et al)(85) : il est constaté une bonne tolérance et un taux de contrôle cérébral à 88% (14 patients sur 16).

Les résultats de l'étude CODEBREAK 200 ont été présentés à l'ESMO 2022² (abstract #LBA 10 par M.Jonhson), l'analyse en sous-groupe chez les patients avec et sans métastases cérébrales asymptomatiques et prétraitées. Ces résultats montrent un bénéfice du sotorasib versus docetaxel qui existe aussi chez les patients porteurs de MC (PFS à 4,4 mois avec sotorasib versus 2,9 mois avec docetaxel et HR for progression à 0,53 versus 0,74).

Le sotorasib est actuellement indiqué en seconde ligne après chimiothérapie dans le cadre d'un accès précoce post AMM (cf référentiel CBNPC), et **Il n'y a donc pas de restriction d'utilisation de cette molécule chez les patients atteints de MC.**

-Adagrasib : L'étude de phase 2 KRYSTAL 1 (85) a inclus 33 patients porteurs de MC stables et prétraitées avec un CBNPC KRAS G12C et traités par ADAGRASIB. Le taux de réponse intracérébral rapporté est de 33,3% et les patients avec MC n'ont pas eu plus d'effets secondaires que les autres.

Il n'y a donc pas de restriction d'utilisation de cette molécule chez les patients porteurs de MC (cette molécule n'est pas disponible actuellement en dehors d'essais cliniques)

² Johnson ML et al. Sotorasib versus Docetaxel for Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation : CodeBreak 200 Phase 3 study. ESMO 2022, Paris, #LBA10.

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Sighvatsson V, Ericson K, Tómasson H. Optimising contrast-enhanced cranial CT for detection of brain metastases. *Acta Radiol*. nov 1998;39(6):718-22.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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, Cortinovic 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, Cortinovic 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, Pirolli 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. Soffiatti 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-naive 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-Naive 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, Zeccolini 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. Chiaravalloti 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*Biography*Physics*. avr 2011;79(5):1487-95.