



1.1.2 *Traitements systémiques adjuvant*

Un traitement systémique complémentaire adapté à l'histologie et au PDL1 sera systématiquement discuté en RCP, les recommandations étant identiques au référentiel des CBNPC stade 4 en première ligne (cf. référentiel CBNPC).

Pour les situations métachrones, l'indication du traitement systémique adjuvant dépendra du délai entre le traitement de la tumeur primitive et de la récidive cérébrale, et de la réponse tumorale après le traitement local.

1.1.3 *Traitements locaux de la tumeur bronchique (situations synchrones)*

Par exérèse chirurgicale si possible, ou par chimio-radiothérapie concomitante (cf. référentiel CBNPC). Une réévaluation par IRM cérébrale de contrôle et scanner TAP +/- un TEP scanner est nécessaire juste avant le traitement de la tumeur pulmonaire.

La présence ou non d'un envahissement ganglionnaire médiastinal est un élément essentiel de la décision thérapeutique : dans les cas avec 2 à 4 métastases cérébrales associés à un envahissement ganglionnaire N2-multisite ou N3, le traitement local de la tumeur bronchique est à discuter en RCP.

1.1.4 *Ordre des séquences thérapeutiques*

L'ordre de réalisation de ces séquences thérapeutiques dépendra de l'accessibilité et des symptômes neurologiques. Le traitement local de la métastase cérébrale est à privilégier en premier.

Recommendations

-Devant une métastase cérébrale métachrone ou synchrone en situation oligométastatique, unique ou de nombre inférieur ou égal à 4, un traitement local cérébral par neurochirurgie suivi d'une RTS du lit opératoire ou par radiothérapie stéréotaxique exclusive doit être proposé. La décision sera prise en RCP (idéalement dédiée) après avis d'un radiothérapeute et d'un neurochirurgien.

- L'IET complémentaire de la RTS ou de la chirurgie n'est pas recommandée

-Un traitement systémique complémentaire sera discuté en RCP en fonction de l'âge, du PS, des comorbidités, les protocoles étant identiques au référentiel des CBNPC stade 4 en première ligne (Cf. référentiel CBNPC).

- Une recherche d'anomalie moléculaire ciblable sur la pièce opératoire ou ADNT circulant doit être réalisée pour les cancers non-épidermoïdes, ainsi que l'expression de PD-L1 en IHC sur la tumeur.

1.2 Localisations multiples (plus de 4 métastases)

1.2.1 *Situations métachrones, pas de tumeur bronchique en place*

- **Irradiation Encéphalique in Toto (IET)* :** L'irradiation encéphalique totale doit systématiquement être discutée dans ce cas, à fortiori du fait qu'il s'agit de métastases métachrones où le cerveau est le seul site de la maladie. Dans cette situation, l'épargne hippocampique peut être envisagée si elle est techniquement réalisable.

- **Radiothérapie en conditions stéréotaxiques RTS* :**

Le nombre de métastases traitées par RTS peut aller au-delà de 4 en fonction de différents critères à discuter en RCP, à fortiori dans cette situation métachrone et chez les patients en bon état général avec score lung-GPA 3 ou 4 <https://brainmetgpa.com> (15).

Plusieurs études prospectives sont en cours pour évaluer IET vs RTS pour les patients ayant plus de 4 MC (36,37).

L'essai prospectif de Yamamoto et coll. publié en 2014 (24) montre chez 1194 patients une survie globale et un contrôle local identiques entre le groupe des patients ayant 5 à 10 métastases et



celui des patients ayant entre 2 et 4 métastases. Les données matures de cette étude montrent que la survie et la préservation des fonctions cognitives sont comparable entre les deux groupes (25). Les recommandations ASTRO-ASCO vont dans le même sens (15).

Ce traitement peut donc être discuté en RCP chez les patients en bon état général.

- **Traitements systémiques :**

Un traitement systémique complémentaire adapté à l'histologie et au PDL1 sera systématiquement discuté en RCP, les recommandations étant identiques au référentiel des CBNPC stade 4 en première ligne (cf. référentiel CBNPC).

Les indications d'un traitement systémique varient en fonction de l'âge, du PS, des comorbidités, du délai entre le traitement de la tumeur primitive et de la récidive cérébrale, et de la réponse tumorale après IET 6 semaines après la fin de la radiothérapie.

Recommendations

-En cas de localisations cérébrales métachrones multiples, une IET idéalement avec épargne hippocampique est à discuter systématiquement.

-Une radiothérapie en conditions stéréotaxiques (RTS) peut être proposée à la place de l'IET au-delà de 4 lésions chez les patients en bon état général, avec score lungGPA 3 à 4 (<https://brainmetgpa.com>).

-Un traitement systémique complémentaire sera discuté en RCP en fonction de l'âge, du PS, des comorbidités, du délai entre le traitement de la tumeur primitive et de la récidive cérébrale, et de la réponse tumorale 6 semaines après l'IET ou la RTS.

OPTION : le traitement systémique peut être réalisé en premier ou être le seul traitement chez les patients asymptomatiques.

1.2.2 *Situations synchrones oligométastatiques cérébrales*

Le caractère multiple des métastases cérébrales doit faire considérer qu'il s'agit d'une situation multi métastatique même si le cerveau est le seul site métastatique. La conduite à tenir est donc identique à celle décrite pour les tumeurs multi-métastatiques (cf. ci-après).

2 Traitement des métastases cérébrales synchrones en situation multi-métastatique pour les CBNPC sans mutation de l'EGFR ni réarrangement de ALK ou ROS 1

2.1 *Métastase unique ou nombre de métastase ≤4*

La possibilité d'un traitement local doit être discutée en RCP et évaluée en fonction des symptômes et de l'index LungGPA (<https://brainmetgpa.com>) du patient(7) (cf. § index pronostic) qui prend en compte l'âge, l'état général, le nombre de MC, la présence ou non de métastases extra-crâniennes, une addiction EGFR ou ALK et le statut PDL1.

Si un traitement local est envisageable, ou nécessaire compte tenu de la localisation et/ou des symptômes, il peut être réalisé soit par :

- **Radiothérapie en conditions stéréotaxiques RTS*** de toutes les lésions. L'IET en complément de la RTS n'est pas recommandée. (15)
- **Exérèse chirurgicale ***: Elle peut être proposée chez les patients avec une métastase unique, en bon état général ou encore pour les métastases uniques et symptomatiques de la fosse cérébrale postérieure.
- **IET*** : Pour les patients ne pouvant pas bénéficier ni d'une RTS ni d'une chirurgie, L'IET peut être proposée d'emblée chez les patients symptomatiques, ou en cas de progression cérébrale prédominante après traitement systémique.
- **Traitement systémique (détailé ci-après)**.



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, Meirick 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, Jaekle 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, Reynolds 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: PREMER 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 Ruysscher 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, Hureaux J, Berard H, Paillotin 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, 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. 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, Dziadziszko 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 nov 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, Szczęsna 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, Trasimini 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*Biology*Physics.* avr 2011;79(5):1487-95.