



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 (19).

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 récurrence cérébrale, et de la réponse tumorale après IET 6 semaines après la fin de la radiothérapie.

Recommandations

-En cas de localisations cérébrales métachrones multiples, une IET est à discuter systématiquement. Une ou une radiothérapie en conditions stéréotaxiques peut être proposée au-delà de 4 lésions chez les patients en bon état général, avec score lungmolGPA 3 à 4.

-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 récurrence 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

Le traitement local cérébral n'est pas la règle, mais la possibilité d'un traitement local doit être discutée en RCP et évaluée en fonction de l'état général et de l'index Lung-molGPA du patient (cf. § index pronostic) qui prend en compte l'âge, l'état général, et les autres sites métastatiques.

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 plus recommandée de manière systématique. Si elle est réalisée, après décision en RCP, l'épargne hippocampique doit être discutée.
- **Exérèse chirurgicale *** : Elle peut être proposée chez les patients avec une métastase unique, en bon état général avec index lung molGPA 3 à 4, ou encore pour les métastases uniques 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 (détaillé ci-après).**

2.2 Nombre de métastases cérébrales > 4

Il s'agit d'une situation fréquente, avec métastases cérébrales et autres sites métastatiques concomitants.

- **Les traitements systémiques :**

Ils peuvent être proposés en première intention, notamment chez les patients pauci ou asymptomatiques.

Les données de la littérature ne recommandent pas de débiter par le traitement systémique ou par la radiothérapie cérébrale (32).

En première ligne thérapeutique et en l'absence d'altération moléculaire, un traitement systémique 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 (→ référentiel CBNPC).

Cependant, nous pouvons apporter les précisions suivantes suite à l'analyse des données de la littérature concernant les patients atteints de MC :

CHIMIOThERAPIE :

-L'hyperhydratation liée à l'utilisation du cisplatine peut entraîner une majoration de l'œdème cérébral. On utilisera de préférence le carboplatine en cas d'œdème cérébral menaçant sur l'imagerie.

-Un essai de phase II du GFPC a montré des taux de réponse intéressants avec le pemetrexed dans les CBNPC non épidermoïdes (33), montrant que les taux de réponses cérébraux à la chimiothérapie sont globalement identiques aux taux de réponse sur les métastases extra-crâniennes.

-Les protocoles pour les patients avec métastases cérébrales en 2^{ème}, 3^{ème} ligne ou plus sont identiques à ceux du CBNPC (→ référentiel CBNPC).

ADJONCTION DE BEVACIZUMAB à la chimiothérapie de première ligne en cas de métastases cérébrales : Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation du bevacizumab en cas de métastases cérébrales d'un CBNPC non-épidermoïde (34,35). Cette molécule peut être utilisée en l'absence de contre-indication pour le traitement des patients multi métastatiques en association à un doublet à base de platine. **Les précautions d'emploi et la sélection des patients candidats à recevoir du bevacizumab doivent tenir compte des recommandations de l'AMM. Le bevacizumab n'est pas recommandé en cas de métastases cérébrales symptomatiques avec un risque hémorragique important.**

L'essai BRAIN (36) a montré des taux de réponses cérébraux de 61,2% avec carboplatine-paclitaxel-bevacizumab chez des patients atteints de CBNPC non épidermoïdes en 1^{ère} ligne de traitement avec des métastases cérébrales asymptomatiques. Ces données confirment qu'une chimiothérapie première associée au bevacizumab est une bonne option chez les patients avec MC asymptomatiques, l'IET ou la RTS pouvant être différées.

Traitement par IMMONOTHÉRAPIE :

Il n'y a pas de contre-indication pour les patients avec métastases cérébrales asymptomatiques

- **Nivolumab :**

Les 2 études CheckMate 017 (37) ET CheckMate 057 (38) ont inclus des patients avec métastases cérébrales asymptomatiques et/ou contrôlées. Il n'y a pas eu plus de complications dans les sous-groupes de patients et les résultats sont identiques aux autres sous-groupes. Le traitement par nivolumab chez les patients ayant des métastases cérébrales asymptomatiques est donc possible, dans le respect de l'AMM.

Une analyse des patients avec métastases cérébrales stables inclus dans Checkmate 063, 057 et 017 montre l'absence de toxicité sur le SNC et des taux de réponse cérébraux équivalent au docetaxel avec le nivolumab (39).

L'étude Checkmate 227 (40) (nivolumab+ ipilimumab vs nivolumab seul vs chimiothérapie) a montré un bénéfice du bras nivo+ipilimumab intéressant chez les patients avec MC avec un hazard ratio à 0,68 en faveur de cette association chez les patients avec un PDL1 supérieur à 1%.

-Aucune toxicité supplémentaire, notamment neurologique n'a été décrite dans ces études chez les patients avec MC.

○ **Pembrolizumab :**

-une étude de phase II chez 34 patients avec MC et CBNPC montre des taux de réponses cérébraux et une sécurité d'utilisation satisfaisante avec le pembrolizumab (41).

-les résultats d'une étude poolée de tous les patients avec MC issus des études Keynote 001, 010, 024 et 042 (293 patients avec MC sur 3170) a été présentée à l'ESMO en septembre 2019 (non publiée à ce jour¹), montrant un bénéfice du pembrolizumab versus chimiothérapie chez 293 patients avec des MC issus de ces études, HR à 0,78 suggérant une efficacité cérébrale du pembrolizumab chez ces patients, dont la survie globale est d'ailleurs identique à ceux sans MC (19,7 mois dans les deux groupes).

-De plus dans l'étude Keynote 189 (42), 17% des patients avaient des MC asymptomatiques, le bénéfice de l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie (patients ADK tous PDL1) est identique pour les patients avec et sans MC.

-Dans l'étude KEYNOTE 407 comparant chimiothérapie + pembrolizumab à chimiothérapie + placebo dans les cancers épidermoïdes 7% des patients avaient des métastases cérébrales asymptomatiques dans le bras chimio-immuno contre 8,5% dans le bras chimio (43).

-Aucune toxicité supplémentaire, notamment neurologique n'a été décrite dans ces études chez les patients avec MC.

○ **Atezolizumab :**

L'étude OAK (étude de phase 3 randomisée CNPC en 2^{ème} ligne) (44) a retrouvé une différence de survie globale très nette en faveur de l'atezolizumab pour le sous-groupe des patients avec CBNPC et métastases cérébrales : 11,9 mois dans le bras docetaxel vs 20,1 mois dans le bras atezolizumab seul, cette différence étant moins nette dans le groupe des non-fumeurs (16,3 mois vs 12,6mois). Ces résultats suggèrent une sécurité d'emploi et une efficacité probablement intéressante de l'atezolizumab chez les patients CBNPC porteurs de métastases cérébrales contrôlées.

Une étude rétrospective a été publiée en 2019 par Hendriks *et al.* (45) regroupant 1025 patients dont 255 patients avec des MC de CBNPC traités par immunothérapies (différents agents dont ipilimumab). Les auteurs concluent à une survie globale identique entre les patients avec et sans MC, à un taux de réponse intracérébral à 27,3% contre 20,6% en ORR global (données chez 73 d'entre eux) et à un effet délétère des corticoïdes. 27,4% étaient sous corticoïdes (donc probablement symptomatiques), sans toxicité neurologique supplémentaire décrite par les auteurs chez ces patients pour qui une analyse spécifique de ces données est en cours.

IMMUNOTHERAPIE ET RADIOTHERAPIE CEREBRALE CONCOMITANTE :

Plusieurs études de phase 2 décrivent l'utilisation de l'immunothérapie avec RT stéréotaxique cérébrale concomitante pour des patients atteints de MC de mélanomes malins, avec des taux de réponse intéressants et l'absence de toxicité neurologique supplémentaire décrite (368 patients issus de 10 études rétrospectives différentes, Tallet *et al.* (46)). Il s'agit cependant d'études de phase 2 avec un petit nombre de patients. Peu de données existent pour les patients avec des MC de cancers bronchiques (17 patients dans l'étude de Shepard *et al.* (47), 28 patients dans l'étude de Chen *et al.*(48)). Le référentiel ANOCEF (20) recommande la poursuite de l'immunothérapie en cas de RT cérébrale tous primitifs confondus: « il n'est pas recommandé de suspendre l'immunothérapie pendant le traitement par radiothérapie » (recommandation 2018).

¹ A.S. Mansfield, R.S. Herbst, G. Castro, R. Hui, N. Peled, D. Kim, S. Novello, M. Satouchi, Y. Wu, E.B. Garon, M. Reck, A.G. Robinson, A. Samkari, B. Piperdi, V. Ebianna, J. Lin, T.S. Mok. Outcomes With Pembrolizumab (Pembro) Monotherapy In Patients (Pts) With Pd-L1-Positive Nscl With Brain Metastases: Pooled Analysis Of Keynote-001, -010, -024, And -042. ESMO 2019, #14820.



Ces différentes données nous permettent de recommander de ne pas interrompre les inhibiteurs de *checkpoints* en cas de radiothérapie cérébrale stéréotaxique, avec une surveillance clinique étroite des effets secondaires neurologiques.

- **L'IET*** : si le nombre de lésions dépasse 4, une IET doit être discutée en RCP (49). Sa place dans la séquence thérapeutique dépend surtout des symptômes neurologiques, du PS et de la maladie extra crânienne.

Il n'existe pas de données prospectives dans la littérature montrant un gain en survie globale grâce à l'IET par rapport aux soins de support, ce qui a été confirmé par l'étude Quartz (50,51).

Si l'espérance de vie attendue du patient est inférieure à 3 mois, l'IET n'est pas recommandée et des soins de support adaptés doivent être proposés.

Si l'espérance de vie attendue du patient est supérieure à 3 mois, une IET doit toujours être discutée en tenant compte des points suivants :

- Caractère symptomatique ou menaçant de la (des) lésion(s) cérébrale(s).
- Traitement systémique possible (thérapie ciblée et marqueur biologique).
- État général et comorbidités.
- Délai entre la survenue de 2 événements tumoraux.

L'étude QUARTZ (51) publiée en 2016 a randomisé 538 patients avec des métastases cérébrales de CBNPC non accessibles à un traitement local entre soins de supports seuls ou avec une IET. Il n'y a aucune différence au niveau des symptômes, de la qualité de vie et de la survie globale entre les deux groupes. L'IET doit donc être discutée au cas par cas et réservée aux patients symptomatiques et en bon état général.

- **Option : radiothérapie stéréotaxique RTS*** : le nombre de métastases traitées par RTS peut aller au-delà de 4 chez les patients en bon état général, à fortiori avec un score Lung-molGPA 3 ou 4 (à discuter en RCP).

L'essai prospectif de Yamamoto *et al.* publié en 2014 (18) 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 ce même essai ont été publiées fin 2018 (19) avec un recul 60 mois pour le sous-groupe des patients avec primitif pulmonaire non à petites cellules: la survie globale et les effets secondaires sont les mêmes dans les groupes avec 2 à 4 et avec 5 à 10 métastases avec un volume total cumulé qui va jusqu'à 15 cm³.

- **Ordre des séquences thérapeutiques**

Les données de la littérature ne recommandent pas de débiter par le traitement systémique ou par la radiothérapie cérébrale (32).

Il est recommandé de débiter par le traitement systémique si les autres sites métastatiques sont menaçants et/ou nombreux et si le patient n'a pas de symptôme neurologique. L'IET sera alors proposée en cas de progression cérébrale sous traitement systémique.

A l'inverse si le patient présente des symptômes neurologiques, l'IET peut être réalisée en première intention, suivie du traitement systémique comme cité ci-dessus.

Recommandations

En cas de métastases cérébrales synchrones asymptomatiques en situation multimétastatique, un traitement systémique adapté à l'histologie et au PDL1 est recommandé, les recommandations étant identiques aux CBNPC de stade 4.

L'adjonction de bevacizumab pourrait améliorer l'efficacité chez des patients sélectionnés avec un bon PS et l'absence de symptôme neurologique, sans risque supplémentaire.

L'immunothérapie par pembrolizumab peut être utilisée seule ou en association avec la chimiothérapie chez des patients présentant des MC asymptomatiques en fonction du niveau d'expression de PD-L1 avec une tolérance et une efficacité similaire à celle observée sur les autres sites

Une radiothérapie cérébrale est réalisable soit d'emblée notamment en cas de symptômes neurologiques, soit secondairement chez les patients en progression cérébrale après chimiothérapie.

Une RTS cérébrale n'impose pas l'arrêt du traitement par immunothérapie.

3 CBNPC avec mutation de l'EGFR

3.1 PEC avec MC inaugurales, au diagnostic

- **MC uniques ou dont le nombre est inférieur ou égal à 4**

Mise sous ITK de 3^{ème} génération : l'osimertinib est le TKI recommandé dans cette situation, les recommandations étant identiques au référentiel des CBNPC de stade 4 (selon les données de l'étude FLAURA (52,53) montrant une amélioration de la survie globale à 38,6 vs. 31,8 mois avec l'osimertinib). La prise en charge des MC accessibles à une radiothérapie stéréotaxique ou à une chirurgie doit être identique à celle décrite pour les CBNPC sans addiction oncogénique. La question d'un traitement local doit toujours être posée en premier, par RTS* ou neurochirurgie* ou traitement combiné par neurochirurgie d'une des lésions et RTS des autres. Les études rétrospectives récentes de Magnusson *et al.* (54), ainsi que Miyawaki *et al.* (55) et Lee *et al.* (56) sont en faveur du traitement local dans cette situation.

- **Métastases cérébrales multiples, nombre > 4**

Les recommandations sont les mêmes que dans les CBNPC de stade 4 avec mutation de l'EGFR (Cf. référentiel CBNPC) : il est/ sera recommandé de débiter la stratégie thérapeutique par osimertinib dont l'efficacité sur les localisations cérébrales est bonne selon les données de la littérature (taux de réponse intra cérébral de 91%) (57).

L'osimertinib (ITK de 3^{ème} génération) a un meilleur coefficient de pénétration intra cérébral que les ITK de première et deuxième génération (58). Par ailleurs, l'étude FLAURA (52), montre un meilleur contrôle cérébral, une diminution du risque de progression cérébrale et une amélioration de la survie globale (amélioration de la survie globale à 38,6 vs 31,8 mois) avec l'osimertinib par rapport à l'erlotinib ou au gefitinib (53).

Le traitement par ITK en première intention permet par ailleurs le traitement des métastases systémiques dans le même temps (52,58-60).

L'IET* n'est pas recommandée en première intention chez ces patients avec une survie prolongée (lungMol GPA 3 ou 4) du fait du risque de l'apparition de troubles cognitifs à long terme (61,62).

Une RTS peut être indiquée chez des patients oligométastatiques avec plus de 4 MC, à fortiori en bon état général avec un score LungMolGPA de 3 à 4 (18)(19).

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. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):e33-42.
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, 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. *Rev Mal Respir Actual.* 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 Off J Am Soc 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.
- 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 Stockh Swed* 1987. 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* avr 2014;15(4):387-95.
- 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 (JLKG0901 study-NSCLC). *J Neurosurg.* 01 2018;129(Suppl1):86-94.
- 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 J Soc Francaise Radiother Oncol.* févr 2015;19(1):66-71.
- 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.
- 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.
- 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 Lond Engl.* 24 juin 2017;12(1):106.
- 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 janv 2013;31(1):65-72.

25. 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.
26. 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 J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2017;125(2):234-40.
27. 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.
28. 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.
29. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2020;38(10):1019-29.
30. 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.
31. 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.
32. 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 Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* janv 2001;12(1):59-67.
33. Barlesi F, Gervais R, Lena H, Hureaux J, Berard H, Paillet 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 Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* nov 2011;22(11):2466-70.
34. Besse B, Lasserre SF, Compton P, Huang J, Augustus S, Rohr U-P. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 janv 2010;16(1):269-78.
35. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 nov 2009;27(31):5255-61.
36. 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 Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 avr 2015;21(8):1896-903.
37. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubska 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.
38. 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;
39. 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 Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* oct 2016;11(10S):S238-9.
40. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim S-W, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 28 sept 2019;
41. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznoł M, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* juill 2016;17(7):976-83.
42. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 31 mai 2018;378(22):2078-92.
43. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 nov 2018;379(21):2040-51.
44. 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 Lond Engl.* 12 déc 2016;
45. 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. *J Thorac Oncol.* juill 2019;14(7):1244-54.
46. 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 Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 déc 2017;28(12):2962-76.
47. 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.

48. 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.
49. 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.
50. 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 G B.* mars 2013;25(3):e23-30.
51. 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 Lond Engl.* 22 oct 2016;388(10055):2004-14.
52. Soria J-C, 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;
53. 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.
54. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2017;35(10):1070-7.
55. 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.
56. Lee C-C, Hsu SPC, Lin C-J, Wu H-M, Chen Y-W, Luo Y-H, 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.
57. 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 28 août 2018;JCO2018783118.
58. Ballard P, Yates JWT, Yang Z, Kim D-W, Yang JC-H, 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 Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 oct 2016;22(20):5130-40.
59. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, 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;
60. 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. *Transl Oncol.* oct 2018;11(5):1119-27.
61. 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.
62. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 janv 2013;31(1):65-72.
63. Camidge DR, Kim D-W, Tiseo M, Langer CJ, Ahn M-J, 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 2018;36(26):2693-701.
64. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 nov 2018;379(21):2027-39.
65. 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.
66. 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.
67. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl.* 4 mars 2017;389(10072):917-29.
68. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 4 déc 2014;371(23):2167-77.
69. 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.
70. 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.* 25 sept 2018;

71. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. oct 2019;S0140673619322226.
72. 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.