

Mise à jour

**2023**

# Métastases cérébrales

9<sup>ème</sup>  
édition



Référentiels Auvergne Rhône-Alpes  
en oncologie thoracique

**Dr. Emilie Perrot**  
Coordinatrice

**Dr. Etienne Martin – Pr. Pierre Fournel**  
Et le comité de rédaction de l'édition 2023

*Une édition*



Sous licence *Creative Commons* BY-NC-ND 4.0

## SOMMAIRE

→ Ce sommaire est interactif : cliquez sur les titres pour accéder à la page. Cliquez sur « SOMMAIRE » en haut de page pour revenir au sommaire.

<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>2</b>
<b>GRUPE DE TRAVAIL METASTASES CEREBRALES</b> .....	<b>4</b>
<b>COMITE DE RÉDACTION</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>6</b>
<b>INDEX PRONOSTIQUES</b> .....	<b>7</b>
1. L' index DS-GPA (disease specific-graded prognostic assessment) .....	7
2. L' index Lung-molGPA (Lung-molecular-graded prognostic assessment) .....	7
3- Scores lungGPA actualisés en 2022 pour les CBNPC ADK , non-ADK et pour les CBPC (7) .....	8
<b>BILAN PRE-THERAPEUTIQUE</b> .....	<b>10</b>
<b>MOYENS THERAPEUTIQUES</b> .....	<b>10</b>
1. Exérèse chirurgicale .....	10
2. <b>Radiothérapie</b> .....	11
2.1 Radiothérapie en conditions stéréotaxiques (RTS) .....	11
2.2 Irradiation encéphalique totale (IET) .....	12
3-Traitement systémique : .....	13
<b>CBNPC</b> .....	<b>14</b>
1. <b>Traitement des métastases métachrones ou synchrones en situation oligométastatique (stades IV M1b, cerveau seul site métastatique) avec tumeur pulmonaire accessible à un traitement local</b> : .....	14
1.1. Localisation cérébrale unique ou nombre de métastase ≤ 4 .....	14
1.2. Localisations multiples (plus de 4 métastases) .....	15
2 <b>Traitement des métastases cérébrales synchrones en situation multi-métastatique pour les CBNPC sans mutation de l'EGFR ni réarrangement de ALK ou ROS 1</b> .....	16
2.1 Métastase unique ou nombre de métastase ≤ 4 .....	16
2.2 Nombre de métastases cérébrales > 4 .....	17
3 <b>CBNPC avec mutation de l'EGFR</b> .....	21
3.1 PEC avec MC inaugurales, au diagnostic .....	21
3.2 Progression cérébrale sous ITK (apparition de MC ou progression de MC préexistantes) .....	22
3.3 Traitement concomitant par radiothérapie cérébrale et ITK de l'EGFR.....	22
4 <b>CBNPC avec réarrangement de ALK</b> .....	23
4.1 Traitement par ITK .....	23
4.2 Progression cérébrale sous ITK .....	24
5 <b>Patients avec MC d'un CBNPC avec mutation de KRAS G12C</b> .....	25
<b>CBPC</b> .....	<b>26</b>
1. <b>Traitement d'une localisation cérébrale unique ou nombre de métastase ≤ 4 en situation METACHRONE avec rechute cérébrale seule (ou très rarement MC inaugurale seule sans tumeur pulmonaire en place)</b> . .....	26
1.1 Radiothérapie:.....	26
1.1.1. En l'absence d'irradiation prophylactique cérébrale (IPC) antérieure : .....	26
1.1.2. En cas d'antécédent d'IPC antérieure : .....	26
1.2 Traitement systémique : .....	26
2. <b>Localisations cérébrales multiples (plus de 4 métastases) d'un cancer à petites cellules en situation METACHRONE : rechute cérébrale seule sous forme de MC multiples</b> .....	27
3. <b>Situations de métastases cérébrales d'un cancer à petites cellules SYNCHRONES avec tumeur pulmonaire en situation oligo- et multi- métastatique</b> .....	27
<b>AIDE A LA PRISE EN CHARGE DES RADIONECROSES CEREBRALES : DEFINITION, IMAGERIE ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE</b> .....	<b>29</b>
1. Définition, diagnostic et facteurs de risques de la radionécrose cérébrale (RN) .....	29
1.1. Définition .....	29
1.2. Diagnostic : .....	29

<b>1.3. Facteurs favorisants :</b>	<b>29</b>
<b>2. Imagerie :</b>	<b>30</b>
<b>3. Prise en charge thérapeutique des radionécroses des métastases cérébrales des cancers bronchiques:</b>	<b>31</b>
3.1. <i>Corticoïdes :</i>	31
3.2. <i>Chirurgie :</i>	31
3.3. <i>Le « LITT » laser interstitial thermic therapy</i>	31
3.4. <i>Bevacizumab :</i>	31
<b>ARBRES DECISIONNELS</b>	<b>33</b>
1. CBNPC sans altération ciblable En situation OLIGO-METASTATIQUE (cerveau seul site métastatique) et métachrone	33
2. CBNPC sans altération ciblable en situation MULTI-METASTATIQUE (existence d'autres sites métastatiques que le cerveau	34
3. CBNPC avec mutation EGFR En situation OLIGO- ou MULTI-METASTATIQUE, prise en charge inaugurale	35
4. CBNPC avec mutation EGFR En situation OLIGO- ou MULTI-METASTATIQUE, en progression cérébrale sous ITK	36
5. CBNPC avec réarrangement ALK en situation OLIGO- ou MULTI-METASTATIQUE, prise en charge inaugurale	37
6. Prise en charge des métastases cérébrales (MC) d'un cancer bronchique à petites cellules	38
<b>REFERENCES</b>	<b>39</b>
<b>DECLARATION DES LIENS D'INTERETS</b>	<b>45</b>
<b>MENTIONS LEGALES</b>	<b>46</b>

## GRUPE DE TRAVAIL METASTASES CEREBRALES

---

**Dr Emilie Perrot (coord.)**

Service de Pneumologie Aiguë Spécialisée et Cancérologie Thoracique  
CH Lyon Sud, Institut du cancer des Hospices Civils de Lyon.

**Dr Etienne Martin**

Département de radiothérapie  
Centre Georges François Leclerc, Dijon.

**Dr Pierre Fournel**

Service de pneumologie  
Hôpital nord, CHU de St Etienne

**Consultant neurochirurgie**

**Pr Emmanuel Jouanneau**

Service de Neurochirurgie B  
Hôpital Neurologique et Neurochirurgical Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon.

## COMITE DE RÉDACTION

### Participants de la région AURA

Dr. ARBIB Francois	Grenoble
Dr. ARPIN Dominique	Villefranche
Dr. AVRILLON Virginie	Lyon
Dr. BAYLE BLEUEZ Sophie	St Etienne
Dr. BELLIERE Aurélie	Clermont-Ferrand
Dr. BERTON Elodie	Grenoble
Dr. BLANCHET LEGENS A-Sophie	Lyon
Dr. BOMBARON Pierre	Lyon
Dr. BOULEDRAK Karima	Lyon
M. BOUSSAGEON Maxime	Lyon
Pr. BREVET Marie	Lyon
Mme BROSSARD Sylvie	Clermont Ferrand
Dr. BRUN Philippe	Valence
Mr CERVANTES Guillaume	Lyon
Dr. CHADEYRAS Jean-Baptiste	Clermont Ferrand
Dr. CHAPPUY Benjamin	Grenoble
Dr. CHUMBI-FLORES W-René	Lyon
Dr. CLERMIDY Hugo	Lyon
Pr. COURAUD Sebastien	Lyon
Dr. DARRASON Marie	Lyon
Mme DE MAGALHAES Elisabeth	Clermont
Dr. DECROISSETTE Chantal	Lyon
Mme DESAGE Anne Laure	St Etienne
Dr. DREVET Gabrielle	Lyon
Dr. DUBRAY-LONGERAS Pascale	Clermont Ferrand
Dr. DUPONT Clarisse	Annecy
Dr. DURUISSEAUX Michael	Lyon
Dr. EKER Elife	Lyon
Dr. FALCHERO Lionel	Villefranche
Dr. FONTAINE-DELARUELLE Clara	Lyon
Dr. FOREST Fabien	St Etienne
Pr. FOURNEL Pierre	St Etienne
Dr. FRAISSE Cléa	Dijon
Dr. FREY Gil	Grenoble
Dr. GAGNEPAIN Emilie	Grenoble
Dr. GALVAING Géraud	Clermont-Ferrand
Dr. GERINIERE Laurence	Lyon
Mme GREGNAC Cécile	Grenoble
Dr. GUIGARD Sébastien	Grenoble
Dr. HAMMOU Yassine	Lyon
Dr. HENRY Myriam	Grenoble
Dr. HERREMAN Chloé	Chambéry
Dr. HOMINAL Stéphane	Annecy
Dr. HUET Clémence	Lyon
Dr. JANICOT Henri	Clermont-Ferrand
Dr. JOUAN Mathilde	Lyon
Dr. KIAKOUAMA Lize	Lyon
Dr. LAFITE Claire	Lyon
Dr. LANGE Martin	Lyon
Dr. LATTUCA TRUC Mickaël	Chambéry
Dr. LE BON Marielle	Lyon
Dr. LE BRETON Frédérique	Lyon
Dr. LOCATELLI SANCHEZ Myriam	Lyon

Dr. LUCENA e SILVA Ibrantina	Lyon
Dr. LUCHEZ Antoine	St Etienne
Dr. MARICHY Catherine	Vienne
Dr. MARTEL-LAFAY Isabelle	Lyon
Dr. MAS Patrick	Lyon
Dr. MASTROIANNI Bénédicte	Lyon
Dr. MERLE Patrick	Clermont-Ferrand
Pr. MORO-SIBILOT Denis	Grenoble
Mme NY Chansreyroth	Lyon
Dr. ODIER Luc	Villefranche
Dr. PATOIR Arnaud	St Etienne
Dr. PAULUS JACQUEMET Valérie	Annemasse
Dr. PELTON Oriane	Lyon
Dr. PEROL Maurice	Lyon
Dr. PETAT Arthur	Lyon
Dr. PIERRET Thomas	Lyon
Dr. RANCHON Florence	Lyon
Dr. ROMAND Philippe	Thonon
Dr. SAKHRI Linda	Grenoble
Dr. SINGIER Gaëtan	Lyon
Pr. SOUQUET Pierre-Jean	Lyon
Dr. SWALDUZ Aurélie	Lyon
Dr. TABUTIN Mayeul	Lyon
Dr. TAVIOT Bruno	Villeurbanne
Dr. TEMPLEMENT Dorine	Annecy
Dr. TEYSSANDIER Régis	Montluçon
Dr. THIBONNIER Lise	Clermont-Ferrand
Dr. TIFFET Olivier	St Etienne
Dr. TISSOT Claire	St Etienne
Dr. TOFFART Anne-Claire	Grenoble
Pr. TRONC François	Lyon
Dr. VALET Orion	Lyon
Dr. VEAUDOR Martin	Lyon
Dr. VILLA Julie	Grenoble
Dr. VUILLERMOZ-BLAS Sylvie	Lyon
Pr. WALTER Thomas	Lyon
Dr. WATKIN Emmanuel	Lyon

### Participants invités des autres régions

Dr. AGOSSOU Moustapha	Fort de France
Dr. AUDIGIER VALETTE Clarisse	Toulon
Dr. BENZAQUEN Jonathan	Nice
Dr. BERNARDI Marie	Aix-en-Provence
Dr. FAVIER Laure	Dijon
Dr. HULO Pauline	Nantes
Dr. KEROUANI LAFAYE Ghania	Saint Denis
Dr. LARIVE Sébastien	Macon
Dr. LAVAUD Pernelle	Paris
Dr. LELEU Olivier	Abbeville
Dr. LE PECHOUX Cécile	Villejuif
Dr. MARTIN Etienne	Dijon
Dr. NAKAD Assaad	Bar Le Duc
Dr. MUSSOT Sacha	Paris
Dr. PELONI Jean Michel	Bordeaux

## INTRODUCTION

---

Les cancers bronchiques sont les tumeurs solides les plus pourvoyeuses de métastases cérébrales (MC).

Dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), on observe :

- Environ 15% de MC inaugurales découvertes au diagnostic, entre 9 et 17% dans une revue récente (1) *Alexander et al.* Ce chiffre a tendance à augmenter grâce à la meilleure détection (imageries plus performantes) et à la recherche plus systématique des MC lors du bilan initial du cancer. Les études récentes retrouvent des taux de MC allant jusqu'à 38% au diagnostic (patients avec réarrangement ALK dans l'étude ALEX (2)) ;
- 40 à 50% de MC au cours du suivi (3) ;
- Les MC sont classiquement plus fréquentes dans les adénocarcinomes que dans les cancers épidermoïdes (3) ;
- Dans les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC), elles surviennent dans 70 à 80% des cas au cours du suivi (3).

Les métastases cérébrales influencent le pronostic de façon majeure et leur prise en charge optimale est donc fondamentale.

**Nous traiterons dans ce référentiel tout d'abord les métastases cérébrales des CBNPC puis des CBPC. Pour chacun, il est important d'identifier trois situations distinctes :**

- Les métastases **métachrones** où il n'y a pas ou plus d'autre localisation tumorale que les métastases cérébrales (métastases cérébrales inaugurales sans primitif retrouvé ou rechute cérébrale seule après traitement local de la tumeur bronchique) ;
- Les métastases cérébrales **synchrones** (tumeur pulmonaire en place) en **situation oligo métastatique : le cerveau est le seul site métastatique de la tumeur bronchique.**
- Et enfin les métastases cérébrales **synchrones** en **situation multi métastatique.**
- Enfin, nous aborderons plus particulièrement les situations avec métastases cérébrales chez les patients avec **mutation de l'EGFR ou réarrangement de ALK** dans des paragraphes dédiés.

## ABREVIATIONS

---

MC : métastases cérébrales

RTS : radiothérapie stéréotaxique

IET : irradiation encéphalique totale

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

CPBC : cancer bronchique à petites cellules

ITK : inhibiteur de tyrosine kinase

ADK : adénocarcinome

## INDEX PRONOSTIQUES

Deux index sont proposés dans la littérature :

### 1. L' index DS-GPA (disease specific-graded prognostic assessment)

Il a été publié en 2012 par Sperduto *et al.* (4). Score établi à partir d'une série de 3666 CBNPC et 562 CPC, données recueillies entre 1985 et 2007. Il utilise le score GPA détaillé dans le tableau ci-dessous, avec des survies analysées spécifiquement dans les cancers bronchiques : index DS-GPA ou « Lung GPA ».

	SCORE GPA		
	0	0,5	1
<b>Age</b>	> 60 ans	50-59 ans	< 50 ans
<b>KPS</b>	< 70	70-80	90-100
<b>Nombre de métastase cérébrale</b>	> 3	2 à 3	1
<b>Métastases extra crâniennes</b>	Oui	–	Non

Valeur du Score DS-GPA	Survie médiane CBNPC (mois)	Survie médiane CPC (mois)
3,5-4	14,78	2,79
2,5-3	9,43	4,5
1,5-2	5,49	4,9
0-1	3,02	2,7
Tous	7	4,9

**Tableau 1- Index DS Lung GPA**

Le tableau 1 montre les médianes de survie spécifiques pour les métastases cérébrales des cancers bronchiques : elles varient de 2,7 à 14,8 mois. Les facteurs pronostiques retrouvés sont l'âge, l'index de Karnofsky, le nombre de métastase cérébrale et la présence ou non de métastase extra cérébrale. Ce score est le plus communément admis pour évaluer le pronostic des patients avec des métastases cérébrales d'un cancer bronchique.

### 2. L' index Lung-molGPA (Lung-molecular-graded prognostic assessment)

Ce nouveau score publié en 2017 (5) et actualisé en 2020 (6) élaboré à partir de 2186 patients, concerne uniquement les CBNPC, en les séparant en 2 groupes : adénocarcinomes et non adénocarcinomes. Par ailleurs ce score analyse des données plus récentes, recueillies entre 2006 et 2014. De plus, il ajoute dans les facteurs pronostiques la présence d'une mutation de l'*EGFR* ou d'un réarrangement d'*ALK*, qui comptent comme 1 point dans le score. Ainsi, seuls les patients avec une mutation de l'*EGFR* ou un réarrangement d'*ALK* peuvent avoir un score à 4 (Tableau 2).

Score	0	0,5	1
Age	≥70 ans	< 70 ans	////
KPS	< 70	80	90-100
Métastases extra crâniennes	OUI	////	NON
Nombre de MC	>4	1 à 4	////
Statut oncogénique	Pas d'altération EGFR ou ALK	////	Altération EGFR ou ALK

Valeur du score Lung-molGPA	Type histologique	0-1	1,5-2,5	2,5-3,5	3,5-4	Tout
Médiane de survie globale (mois)	Non ADK	5,3	9,8	12,8	NA	9,2
	ADK	6,9	13,7	26,5	46,8	15,2

**Tableau 2- Score Lung-molGPA : calcul (haut) et survie globale selon la valeur du score.**

Les survies globales selon ce score montrent des survies significativement plus élevées que le score DS-GPA, atteignant 46 mois pour les patients avec un score entre 3,5 à 4 et un ADK (ce groupe comprend les patients avec mutation EGFR ou réarrangement de ALK). Il faut donc utiliser ce score de préférence pour les patients avec un CBNPC, surtout chez les patients avec une addiction oncogénique EGFR ou ALK.

### 3- Scores lungGPA actualisés en 2022 pour les CBNPC ADK , non-ADK et pour les CBPC (7)

L'équipe de Sperduto et al. (7) a actualisé les scores GPA avec les données de 4183 patients avec des MC d'un cancer bronchique diagnostiquées entre 2015 et 2020. Ces données sont très intéressantes car elles sont récentes, intègrent les CBPC et le taux de PDL1 pour les ADK.

Les scores ont été actualisés et sont différents selon le type histologique : pour les ADK le score intègre toujours les addictions oncogéniques EGFR et ALK avec en plus le taux de PDL1 positif ou négatif (sans autre distinction). Pour les « non ADK » et les CBPC, le score classique du GPA a été modifié avec les 4 mêmes items (KPS, âge, nombre de MC et présence ou non de métastases extra-crâniennes) mais qui peuvent valoir entre 0 et 2 points. On voit que le *cut-off* du nombre de MC est de 4 pour les CBNPC et de 3 pour les CBPC.

Le tableau ci-dessous résume les scores et pronostics associés.



**Table 4 Worksheet for calculation of the 2022 lung graded prognostic assessment (Lung GPA)**

NSCLC adenocarcinoma	Prognostic factor	0	0.5	1.0	1.5	2.0	Patient score	Total score	Median survival (IQR)
	KPS at BM dx	≤70	80	90-100	NA	NA		0.0-1.0	6 (2, 13)
	Age at BM dx	≥70	<70	NA	NA	NA		1.5-2.0	15 (5, 38)
	Number BM	≥5	1-4	NA	NA	NA		2.5-3.0	30 (12, NR)
	ECM at BM dx	Present	NA	Absent	NA	NA		3.5-4.0	52 (25, 69)
	EGFR and ALK	Both negative or unknown	EGFR or ALK positive	NA	NA	NA			
	PD-L1	Negative or unknown	Positive	NA	NA	NA			
							Sum =		
NSCLC nonadenocarcinoma	Prognostic factor	0	0.5	1.0	1.5	2.0	Patient score	Total score	Median survival (IQR)
	KPS at BM dx	≤60	NA	70	80	90-100		0.0-1.0	2 (1, 4)
	Age at BM dx	≥70	<70	NA	NA	NA		1.5-2.0	5 (3, 12)
	Number BM	≥5	1-4	NA	NA	NA		2.5-3.0	10 (4, 21)
	ECM at BM dx	Present	NA	Absent	NA	NA		3.5-4.0	19 (8, 33)
							Sum =		
Small cell lung cancer	Prognostic factor	0	0.5	1.0	1.5	2.0	Patient score	Total score	Median survival (IQR)
	KPS at BM dx	≤60	70	80	90	100		0.0-1.0	4 (2, 8)
	Age at BM dx	≥75	<75	NA	NA	NA		1.5-2.0	8 (4, 15)
	Number BM	≥8	4-7	1-3	NA	NA		2.5-3.0	13 (7, 23)
	ECM at BM dx	Present	Absent	NA	NA	NA		3.5-4.0	23 (11, NR)
							Sum =		

*Abbreviations:* ALK = anaplastic lymphoma kinase; BM = brain metastases; dx = diagnosis; ECM = extracranial metastases; EGFR = epidermal growth factor receptor; GPA = graded prognostic assessment; IQR = interquartile range; KPS = Karnofsky performance status; NA = not available; NR = not reached; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD-L1 = programmed death ligand 1. PD-L1 positive is defined as ≥1%.

**Tableau 3- Tableau d'aide au calcul du score Lung GPA (extrait de (7))**

On note que pour les ADK le statut PDL1 + ou – vaut autant qu’une addiction EGFR ou ALK.

Le score montre aussi l’importance du KPS dans les non ADK et dans les CBPC, qui compte pour 50% du score alors qu’il ne compte que 25% dans les ADK (7).

Une application permet un calcul très rapide de score, <http://brainmetqpa.com/>

## BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

Une imagerie cérébrale doit être systématiquement réalisée lors du bilan inaugural des cancers bronchiques. Il est recommandé d'effectuer une IRM cérébrale plutôt qu'un scanner dans le bilan pré thérapeutique car la sensibilité de l'IRM est supérieure à celle du scanner cérébral notamment pour les lésions de moins de 5mm (8,9). Une étude de 2008 sur 481 CBPC montre un taux de MC qui passe de 10% avec une TDM à 24% avec l'IRM (10).

Une TDM cérébrale peut suffire en cas de métastases multiples en situation multi métastatique, si le délai d'obtention du scanner est plus rapide.

Un examen neurologique est nécessaire pour juger du retentissement de l'atteinte cérébrale ainsi qu'un bilan d'extension de la maladie (Scanner thoraco-abdomino-pelvien et éventuellement TEP scan → Réf. CBNPC).

### Recommandation

Une IRM pré thérapeutique est recommandée en cas de métastase cérébrale unique ou de métastases cérébrales multiples pour lesquelles un traitement par chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique est envisagé.

**OPTION : une TDM cérébrale (avec injection) peut suffire en cas de métastases multiples en situation multi métastatique, si le délai d'obtention du scanner est plus rapide.**

## MOYENS THERAPEUTIQUES

### 1. Exérèse chirurgicale

Malgré des progrès majeurs dans les traitements systémiques et les techniques de radiothérapie, la résection neurochirurgicale demeure un outil primordial dans le traitement des métastases cérébrales (MC). Ceci est particulièrement vrai pour les métastases cérébrales uniques, accessibles, et à distance des zones fonctionnelles. Des guidelines actualisées en 2019 ont été rédigées par l'association américaine des neurochirurgiens (11). Ainsi, toute lésion opérable dans des conditions de sécurité fonctionnelle satisfaisante avec, idéalement, une exérèse complète envisageable peut relever d'une exérèse chirurgicale. L'opérabilité est déterminée par le neurochirurgien. La chirurgie sera particulièrement indiquée :

- Lorsqu'un diagnostic histologique est nécessaire, ce qui est plus fréquemment le cas dans les situations de métastases métachrones.
- Pour les métastases de grande taille pour lesquelles un traitement combiné par chirurgie + radiothérapie stéréotaxique (RTS) est probablement préférable à une RTS seule lorsqu'il est possible.
- Pour les lésions de la fosse cérébrale postérieure, à fortiori en cas de lésion symptomatique avec hypertension intracrânienne.
- Le caractère kystique de la lésion serait un argument pour la neurochirurgie, en fonction du contexte.
- Une recherche d'anomalie moléculaire ciblable et une recherche du statut PDL1 doit être réalisée sur la pièce opératoire.

*N.B : Trois études princeps mais anciennes (datant des années 90) ont randomisé chirurgie + IET versus IET seule. Les deux premières (12,13) ont conclu à une augmentation de la survie globale de 2 à 6 mois et à une diminution des récurrences avec la chirurgie. La troisième (14) était négative mais les patients n'avaient pas d'IRM préopératoire et étaient en moins bon état général (KPS sup à 50%).*

## 2. Radiothérapie

Les guidelines ont été actualisés en 2022 avec publications des recommandations ASTRO-ASCO (15–17) pour les métastases cérébrales de tous types de tumeurs.

### 2.1 Radiothérapie en conditions stéréotaxiques (RTS)

Technique d'irradiation permettant de délivrer de fortes doses de radiothérapie en peu de fractions avec un important gradient de dose afin de limiter l'irradiation des tissus sains à la périphérie de la cible thérapeutique (18).

La RTS peut être réalisée :

- Soit en une séance : radiothérapie mono fractionnée aussi appelée « radiochirurgie », classiquement recommandée pour des lésions de moins de 2 cm.
- Soit en plusieurs séances (2 à 10) : radiothérapie hypo fractionnée en conditions stéréotaxiques, qui sera privilégiée par rapport à la radiothérapie mono fractionnée en cas de métastase supérieure à 2 cm.

Une surveillance rapprochée par IRM régulière est préconisée après une RTS (18).

#### 2.1.1 La RTS peut être le principal traitement de la métastase

Dans ce cas elle est classiquement indiquée lorsque le nombre de lésions est inférieur ou égal à 4, mais peut être envisagée pour un nombre plus important de lésions (entre 5 à 10 lésions) si le PS est entre 0 et 2<sup>1</sup> (15). De manière consensuelle, les métastases de taille  $\leq$  à 4 cm et  $>$  à 5 mm peuvent être traitées en conditions stéréotaxiques (19). La RTS peut être réalisée pour des lésions plus volumineuses au cas par cas et en augmentant le nombre de séances. Les recommandations ASTRO-ASCO découragent la réalisation d'une RTS pour des lésions de plus de 6 cm.

L'IET en complément après traitement par RTS n'est pas recommandée : L'étude Alliance publiée en 2016 (20) a confirmé de nouveau ces données : l'IET après traitement local par RTS permet une amélioration du contrôle local sans amélioration de la survie globale avec un déclin des fonctions cognitives significativement augmenté dans le bras avec IET. Ceci est bien confirmé par les recommandations ASTRO ASCO 2022.

Il n'y a pas d'étude randomisée comparant la chirurgie à la radiothérapie stéréotaxique, mais plusieurs études non randomisées rapportent des taux de contrôle équivalents à la chirurgie (21) (22). Une revue Cochrane est parue en 2018 pour comparer RTS vs chirurgie pour les MC uniques (chirurgie vs RTS (23)) : seuls 85 patients ont été trouvés dans la base de données et aucune différence n'a été mise en évidence sur ce petit nombre de patients concernant la survie globale ou de la PFS.

L'essai prospectif de Yamamoto *et al.* 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 ce même essai ont été publiées fin 2018 (25) avec un recul de 60 mois pour le sous-groupe des patients avec primitif pulmonaire non à petites cellules (784 patients) : la survie globale et les effets secondaires sont les mêmes dans les groupes avec 2 à 4 versus 5 à 10 métastases avec un volume total cumulé qui va jusqu'à 15 cm<sup>3</sup>. Ces résultats incitent à irradier en RTS des patients avec plus de 4 métastases, au cas par cas et après discussion en RCP.

<sup>1</sup> 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 LungGPA de 3 à 4 ; <http://brainmetapa.com/> (à discuter en RCP).

Par ailleurs le volume total cumulé des métastases cérébrales (exprimé en millilitres ou  $\text{cm}^3$ ) devient de plus en plus utilisé pour décider de la possibilité ou non d'une RTS, avec différentes valeurs seuils proposées dans la littérature : pas plus de  $7 \text{ cm}^3$  (soit une sphère de 2,4 cm de diamètre) dans les guidelines de l'association américaine des neurochirurgiens (11), pas plus  $15 \text{ cm}^3$  dans l'étude de Yamamoto et al. (24) et pas plus de  $30 \text{ cm}^3$  dans le référentiel Anocéf (26) (soit une sphère de 3,9 cm de diamètre).

### 2.1.2 La RTS doit aussi être utilisée comme traitement adjuvant après neurochirurgie pour irradiation du lit opératoire.

Les recommandations ASTRO ASCO 2022 recommandent une RTS systématique du lit opératoire (15). Plusieurs études récentes montrent que la RTS du lit opératoire améliore le contrôle local après chirurgie. Une étude de 2017 de Mahajan et al. (27) vient conforter cette recommandation : étude randomisée qui compare chez 132 patients, neurochirurgie seule versus chirurgie + RTS de la cavité d'exérèse avec un meilleur contrôle local mais aucune différence de survie globale. Ceci est également la conclusion de la méta analyse de Lamba et al (28). La RTS après chirurgie doit être privilégiée par rapport à l'IET : plusieurs études montrent une amélioration du contrôle local et une diminution du risque d'apparition d'autres métastases cérébrales après traitement local grâce à l'IET mais sans augmentation de la survie et avec une détérioration possible des fonctions cognitives et de la qualité de vie (29)(30)(28)(31). On précise d'ailleurs que ni la RTS, ni l'IET utilisées en post opératoire n'améliorent la survie globale des patients dans ces différentes études (29)(30)(28).

### 2.2 Irradiation encéphalique totale (IET)

Elle est désormais utilisée essentiellement en cas de contre-indication de la RTS, notamment pour le traitement des MC multiples (plus de 4) dans certaines situations métachrones ou synchrones. Deux schémas sont principalement utilisés :

- 30 Gy en 10 fractions (schéma classique)
- 37,5 Gy en 15 fractions (schéma optimisé pour diminuer le risque de complication tardive)
- Une étude de phase 3 a été publiée en 2020, comparant chez 92 patients le schéma 37,5 Gy/15fr versus 30 Gy/10fr en situation adjuvante après chirurgie d'exérèse (32). Il n'y a pas de bénéfice démontré en termes d'efficacité et de diminution des troubles cognitifs du schéma en 15 fractions.
- L'épargne hippocampique est une technique qui a montré son intérêt pour la diminution des troubles cognitifs liés à l'irradiation encéphalique totale (31). Elle doit être discutée en cas d'IET chez des patients oligométastatiques, en bon état général, et pour l'irradiation cérébrale prophylactique (ICP) chez les patients avec un cancer à petites cellules. Deux études randomisées ont récemment évalué le bénéfice de cette technique. La première est l'étude PREMIER qui a évalué chez 150 patients l'intérêt de l'épargne hippocampique en cas d'irradiation cérébrale prophylactique pour les cancers à petites cellules (33). Celle-ci a montré une réduction significative (5 fois moins) du risque de troubles de mémoire à 3 et 6 mois, sans augmentation du risque de rechute cérébrale. La deuxième étude est l'étude NRG oncology CC001 (NCT02360215) (30) qui a inclus 518 patients (dont 60% de primitifs pulmonaires) et a montré une réduction de 26 % des troubles cognitifs à 6 mois, sans différence en termes de contrôle carcinologique (34). Une étude Néerlandaise de Belderbos et al.(35) (168 patients avec CPC et ICP) a par contre montré l'absence de bénéfice cognitif.

**OPTION : L'épargne hippocampique doit être discutée en cas d'irradiation encéphalique totale, si elle est techniquement et médicalement réalisable.**

### 3-Traitement systémique :

L'importance du traitement systémique dans la prise en charge des métastases cérébrales a beaucoup augmenté avec l'arrivée de nouvelles drogues de chimiothérapie, puis des thérapies ciblées chez les patients avec addiction oncogénique, puis de l'immunothérapie.

Il sera systématiquement proposé soit avant le traitement local, soit après en fonction des situations. 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 lorsqu'il est possible, mais le traitement systémique est parfois la seule thérapeutique de prise en charge des MC. (Cf. référentiels CBNPC et CPC). Les différentes situations seront détaillées dans la suite du document.

## CBNPC

### 1. Traitement des métastases métachrones ou synchrones en situation oligométastatique (stades IV M1b, cerveau seul site métastatique) avec tumeur pulmonaire accessible à un traitement local :

La question d'un traitement local dédié des métastases cérébrales du cancer bronchique se pose le plus souvent dans **deux** types de situations :

- la situation où les métastases cérébrales sont **métachrones** : elles sont le seul site de la maladie (métastases inauguraux sans primitif retrouvé ou rechute cérébrale seule après traitement local de la tumeur bronchique)
- la deuxième situation, plus fréquente où les métastases cérébrales sont **synchrones en situation oligométastatique** : la tumeur bronchique est en place (synchrone) ET le cerveau est le seul site métastatique de la maladie : situation **oligométastatique**, avec une tumeur pulmonaire accessible à un traitement local.

L'accessibilité au traitement local dépendra aussi de différents facteurs pris en compte dans le score lung GPA (5)(7) <https://brainmetgpa.com>.

#### 1.1. Localisation cérébrale unique ou nombre de métastase $\leq 4$

##### 1.1.1 Traitement local cérébral

- Pour les situations de métastase unique :
  - **Exérèse chirurgicale\*** : Lorsqu'elle est possible, l'exérèse chirurgicale des métastases uniques est recommandée à fortiori en situation métachrone ou synchrone oligométastatique, suivie d'une radiothérapie en conditions stéréotaxiques du lit opératoire\* (**option privilégiée** par rapport à l'IET)(29) (27)(28)(15).  
Une recherche des biomarqueurs doit être réalisée, sur les prélèvements biopsiques et /ou sur l'ADN tumoral circulant.
  - **Radiothérapie en conditions stéréotaxiques (RTS)\*** : La RTS est doit être systématiquement proposée dans cette situation lorsque la chirurgie n'est pas l'option retenue.  
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 envisagée.
  - **IET \*** : elle est optionnelle et à réserver aux rares lésions uniques ne pouvant bénéficier ni d'une chirurgie ni d'une RTS. Dans cette situation, l'épargne hippocampique est à discuter.
- Pour les situations avec 2 à 4 métastases :
  - **La RTS\*** de toutes les lésions est l'option à privilégier dans cette situation.  
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 envisagée.
  - **Exérèse chirurgicale\*** : un traitement combiné par chirurgie d'une des lésions et RTS du lit opératoire et des autres lésions peut parfois être proposé. Elle doit être discutée avec le chirurgien en RCP et peut être réalisée en situation de métastases métachrones chez les patients en bon état général (PS 0-1), à fortiori pour les patients symptomatiques. Une recherche des biomarqueurs doit être réalisée, sur les prélèvements biopsiques et /ou sur l'ADN tumoral circulant.
  - **IET\*** : elle est à réserver aux patients ne pouvant pas bénéficier d'une RTS. Dans cette situation, l'épargne hippocampique est à envisager si elle est techniquement réalisable.

\* Ces éléments sont détaillés dans le paragraphe « [MOYENS THERAPEUTIQUES](#) ».

### 1.1.2 *Traitement systémique 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 récurrence cérébrale, et de la réponse tumorale après le traitement local.

### 1.1.3 *Traitement local 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.

## Recommandations

- 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.

- **Traitement systémique :**

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 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 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 $\leq 4$

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 (détaillé ci-après).**



## 2.2 Nombre de métastases cérébrales > 4

Il s'agit d'une situation fréquente, avec métastases cérébrales multiples 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 (38).

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 (39), 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<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> 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 (40,41). 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 (42) a montré des taux de réponses cérébraux de 61,2% avec carboplatine-paclitaxel-bevacizumab chez des patients atteints de CBNPC non épidermoïdes en 1<sup>ère</sup> 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.

### **IMMUNOTHERAPIE:**

Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation des inhibiteurs de checkpoint (ICI) pour les patients ayant des métastases cérébrales d'un cancer bronchique.

Les données de la littérature ne suggèrent pas de toxicité neurologique des ICI plus importante chez les patients porteurs de métastases cérébrales, sachant que la plupart des études ont inclus des patients avec des MC asymptomatiques et parfois pré-traitées par radiothérapie.

L'efficacité des différents ICI sur les métastases cérébrales est proche de l'efficacité sur les autres sites métastatiques selon les données de la littérature. Le gain de survie grâce aux ICI est également retrouvé chez des patients porteurs de métastases cérébrales.

- **Nivolumab :**

Les 2 études CheckMate 017 (43) ET CheckMate 057 (44) 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 (45).
- **Nivolumab+ Ipilimumab :**

L'étude Checkmate 227 (46) (nivolumab+ ipilimumab vs nivolumab seul vs chimiothérapie) a montré un bénéfice du bras nivo + ipilimumab intéressant chez les patients avec MC asymptomatiques 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.

L'étude Checkmate 9LA (47) (nivolumab + ipilimumab + 2 cycles de chimiothérapie versus chimiothérapie seule) a inclus 64 patients avec MC asymptomatiques dans le groupe avec ICI et 58 patients dans le groupe chimiothérapie seule. Cette étude a montré un bénéfice net de la combinaison nivolumab + ipilimumab dans le sous-groupe des patients avec MC (64 patients sur 361) : HR for death diminué à 0,38 versus 0,75 chez les patients n'ayant pas de MC, avec une sécurité d'emploi identique.
- **Pembrolizumab :**

Une analyse poolée des études Keynote 021, 189 et 407 (48) a regroupé 171 patients avec des MC stables versus 1127 patients sans MC : le bénéfice du pembrolizumab sur la survie globale est identique chez les patients avec MC (HR for death 0,48 dans les bras avec pembrolizumab chez les patients avec MC versus 0,55 dans les bras avec pembrolizumab chez les patients sans MC dans les 3 études).
- **Atezolizumab :**

L'étude OAK (49)(50) a retrouvé une différence de survie globale nette en faveur de l'atezolizumab pour le sous-groupe des patients avec CBNPC et métastases cérébrales : 11,9 mois dans le bras docetaxel versus 16 mois dans le bras atezolizumab seul, et a montré que l'atezolizumab permet de retarder l'apparition de nouvelles lésions cérébrales chez ces patients de manière plus prolongée qu'avec le docetaxel (PFS cérébrale non atteinte avec atezolizumab versus 9,5 mois avec docetaxel).(51) Ces résultats suggèrent une sécurité d'emploi et une efficacité probablement intéressante de l'atezolizumab chez les patients CBNPC porteurs de métastases cérébrales contrôlées.
- **Durvalumab :**

L'étude PACIFIC qui évalue l'utilisation du durvalumab dans les CBNPC stades 3B montre que cet agent diminue le taux de rechutes cérébrales de 6,3 à 11,8%(52)(53).

Concernant les patients avec des MC actives et non contrôlées, une étude rétrospective (54) et une méta-analyse (55) nous suggèrent aussi des taux de réponses identiques aux autres sites ainsi qu'une sécurité d'emploi satisfaisante :

Une étude rétrospective a été publiée en 2019 par Hendriks *et al.* (54) 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.

Une méta-analyse de Teixeira Ioiola de Alexandar *et al.* (55) a regroupé 12 études rétrospectives avec en tout 566 patients ayant des MC **non prétraitées et évolutives** pour lesquelles la prise en charge a comporté un traitement par anti-PDL1 ou PD1 soit seuls soit avec une radiothérapie cérébrale. Le taux réponse global (icORR) est de **16%** le taux de contrôle cérébral (icDCR) est de **45%**. Il n'y avait pas de différence de taux de réponse et de contrôle cérébral entre les patients traités par immunothérapie seule versus immunothérapie + radiothérapie (mais comparaison sur les données de seulement 124 patients).

#### **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.* (56)). 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.* (57), 28 patients dans l'étude de Chen *et al.* (58)).

Selon les données actuelles de la littérature, il est possible de poursuivre le traitement par ICI pendant la RTS, toutefois certaines études incitent à la prudence notamment pour les lésions de grande taille (59) (risque de radionécrose notamment).

Le référentiel ANOCEF (26) 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).

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 (60). 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 de l'IET par rapport aux soins de support, ce qui a été confirmé par l'étude Quartz (61,62).

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 (62) 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.
- **La RTS** : Le nombre de métastases traitées par radiothérapie stéréotaxique peut aller au-delà de 4 en fonction de différents critères à discuter en RCP, 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). Les recommandations récentes ASTRO-ASCO (15,17) confirment la possibilité de privilégier la radiothérapie cérébrale stéréotaxique plutôt que l'IET y compris chez les patients avec plus de 4 métastases cérébrales`.  
L'essai prospectif de Yamamoto *et al.* 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 ce même essai ont été publiées fin 2018 (25) 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 cm<sup>3</sup>.
- **Ordre des séquences thérapeutiques**  
Les données de la littérature ne recommandent pas de débiter par le traitement systémique ou par la radiothérapie cérébrale (38).  
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 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.

Les traitements par inhibiteurs de checkpoint anti-PDL1, anti-PD1 et anti-CTLA4 peuvent être utilisés seuls ou en association avec la chimiothérapie chez des patients présentant des métastases cérébrales 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 malgré le traitement systémique.

La radiothérapie pourra se faire soit par RTS, recommandée chez les patients avec un nombre de MC  $\leq 4$ , soit par IET. La RTS doit être privilégiée par rapport à l'IET lorsqu'elle est possible.

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

**OPTION : 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 GPA 3 ou 4 <https://brainmetqpa.com> (15) (à discuter en RCP).**

### 3 CBNPC avec mutation de l'EGFR

L'incidence des MC semble plus élevée chez les patients avec addiction oncogénique: le plus souvent au-delà de 20% chez ces patients (63) d'où l'importance de la bonne prise en charge de ce site métastatique.

#### 3.1 PEC avec MC inaugurales, au diagnostic

Mise sous ITK de 3<sup>ème</sup> 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 (63,64) montrant une amélioration de la survie globale à 38,6 vs. 31,8 mois avec l'osimertinib. L'osimertinib apporte un bénéfice particulièrement net chez les patients avec métastases cérébrales : taux de réponse intra cérébral de 66% à 91% dans l'étude Flaura (65), meilleur coefficient de pénétration intra cérébral que les ITK de première et deuxième génération. De plus, cette étude montre un meilleur contrôle cérébral et une diminution du risque de progression cérébrale avec l'osimertinib par rapport à l'erlotinib ou au gefitinib (65).

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

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 avant mise sous osimertinib ou à progression cérébrale doit toujours être posée, 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.* (66), ainsi que Miyawaki *et al.* (67) et Lee *et al.* (68) étaient en faveur du traitement local avant la mise sous ITK dans cette situation mais les patients étaient traités avec des TKIs de première ou deuxième génération.

Une étude rétrospective récente de Thomas *et al.* (69) menée sur 94 patients mutés EGFR ne montre aucun bénéfice d'une radiothérapie cérébrale avant la mise sous osimertinib.

**Ainsi, les taux de réponse intracérébraux de l'osimertinib (entre 66 et 91% dans l'étude Flaura(65)) et les données de la littérature (69)(70) permettent de différer la radiothérapie cérébrale stéréotaxique chez les patients asymptomatiques. Les recommandations ASTRO-ASCO-SNO 2022 vont dans le même sens (cf recommandation 2.3 (17)).**

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

Les recommandations sont les mêmes que pour les autres sites métastatiques (Cf. référentiel CBNPC) : Il est recommandé de débiter la stratégie thérapeutique par l'osimertinib (ITK de 3<sup>ème</sup> génération) Le traitement par ITK en première intention permet par ailleurs le traitement des métastases systémiques dans le même temps (63,71-73).

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

Une RTS peut être indiquée chez des patients oligométastatiques avec plus de 4 MC, à fortiori en bon état général avec un score LungGPA de 3 à 4 <http://brainmetqpa.com/> (7)(24)(25).

### 3.2 Progression cérébrale sous ITK (apparition de MC ou progression de MC préexistantes)

En cas de progression cérébrale sous ITK, il est recommandé de rechercher un mécanisme de résistance ciblable sur ADN circulant. Le résultat de cette recherche devra cependant être interprété avec prudence, notamment en cas de progression cérébrale isolée où les faux négatifs sont fréquents. La recherche d'altération génomique sur ADN circulant peut aussi être réalisée sur le LCR afin d'augmenter la rentabilité(76)

- **Chez un patient qui était sous osimertinib :**

La question d'un traitement local doit toujours être posée (66) , par RTS\* ou neurochirurgie\* ou traitement combiné par chirurgie d'une des lésions et RTS des autres, à fortiori chez les patients avec  $MC \leq 4$  et avec un score lungGPA de 3 à 4 <http://brainmetgpa.com/>(7).

En cas de progression cérébrale isolée et traitée localement, la poursuite de l'osimertinib en parallèle peut alors être envisagée.

En cas de progression cérébrale et sur d'autres sites, la mise sous traitement systémique de 2<sup>ème</sup> ligne est indiquée, les recommandations étant les mêmes que dans les CBNPC de stade 4 avec mutation de l'*EGFR* (→ référentiel CBNPC).

L'IET peut être rarement discutée en cas de MC multiples non accessibles à une RTS notamment chez les patients très symptomatiques.

- **Chez un patient qui était sous TKI de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération (afatinib, erlotinib ou gefitinib) :**

La question d'un traitement local doit toujours être posée (66), par RTS ou chirurgie ou traitement combiné par chirurgie d'une des lésions et RTS des autres, à fortiori chez les patients avec  $MC \leq 4$ .

**En cas d'apparition d'une mutation T790M**, un traitement par osimertinib est recommandé, à fortiori en cas de progression cérébrale. L'étude AURA 3 (72) montre un gain de survie sans progression sous osimertinib, particulièrement net chez les patients porteurs de MC. **En cas de progression cérébrale exclusive, avec apparition d'une mutation T790M positive, l'option privilégiée est le traitement par osimertinib par rapport au traitement local qui pourra être discuté dans un second temps.**

En l'absence de mutation T790M, la PEC est identique aux cas de progression sous osimertinib :

- La question d'un traitement local doit toujours être posée en premier (66) , par RTS ou chirurgie ou traitement combiné par chirurgie d'une des lésions et RTS des autres.
- Mise sous traitement systémique de 2<sup>ème</sup> ligne, les recommandations sont les mêmes que dans les CBNPC de stade 4 avec mutation de l'*EGFR* (→ référentiel CBNPC).
- L'IET peut être rarement discutée en cas de MC multiples non accessibles à une RTS notamment chez les patients très symptomatiques

### 3.3 Traitement concomitant par radiothérapie cérébrale et ITK de l'*EGFR*

Une méta analyse publiée en octobre 2018 (73) Wang *et al.* a regroupé 24 études et 2810 patients mutés *EGFR* avec des MC, dont 1027 patients issus de 20 études différentes ont été traités par ITK et radiothérapie cérébrale concomitante. Les conclusions de cette méta analyse sont une augmentation de la PFS intracrânienne et de l'OS grâce à la radiothérapie cérébrale par rapport aux patients traités par ITK seule, et un bénéfice de l'OS et de la PFS intracrânienne chez les patients traités en concomitant par rapport aux patients traités en séquentiel.

**Ces données de la littérature permettent d'autoriser la radiothérapie cérébrale stéréotaxique concomitante au traitement par ITK pour les patients mutés *EGFR*.**

## 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'IET\* 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<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> 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<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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  $\leq 4$  (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 2022<sup>2</sup> (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)

<sup>2</sup> 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.

## CBPC

### 1. Traitement d'une localisation cérébrale unique ou nombre de métastase $\leq 4$ en situation METACHRONE avec rechute cérébrale seule (ou très rarement MC inaugurale seule sans tumeur pulmonaire en place).

Dans les rares cas de métastase unique métachrone inaugurale, le traitement chirurgical est parfois réalisé en première intention à visée diagnostique et permet le diagnostic de cancer à petites cellules à *posteriori*.

Le plus souvent la neurochirurgie n'est pas nécessaire, il s'agit d'une rechute cérébrale seule après CBPC traité, et le diagnostic est fait implicitement du fait de l'antécédent de cancer bronchique à petites cellules ou après biopsie chirurgicale.

#### 1.1 Radiothérapie:

##### 1.1.1. En l'absence d'irradiation prophylactique cérébrale (IPC) antérieure :

IET : Une Irradiation Encéphalique Totale est généralement recommandée, à la dose de 30 Gy en 10 fractions ou 37,5 Gy en 15 fractions.

RTS : Néanmoins, une radiothérapie stéréotaxique seule peut être discutée au cas par cas en fonction notamment du nombre de MC, du délai par rapport à la PEC initiale. Dans ce cas précis, la RTS devra être envisagée avant le traitement systémique si celui-ci est retenu (risque de disparition de la cible après ttt systémique).

L'étude de Rusthoven et al. est une étude rétrospective ayant comparé la RTS à l'IET chez 710 patients avec des MC de cancers bronchiques à petites cellules de 1994 à 2018. Les patients étaient stratifiés en fonction notamment du nombre de MC : 1, 2-4, 5-10 et plus de 10. Cette étude conclut à une survie globale identique entre RTS et IET, suggérant la possibilité de traiter ces patients par RTS ce qui n'était jusqu'à présent pas recommandé dans les cancers à petites cellules, l'IET étant toujours privilégiée chez ces patients.

La méta analyse de Viani et al. (85) retrouve les mêmes données : pas de différence d'OS ni de contrôle local entre RTS et IET. Cependant ce ne sont que des études rétrospectives, et il convient de rester prudent notamment chez les patients avec MC multiples.

Cette année, une nouvelle méta analyse incluant 31 études publiée par Gaebe et al dans le Lancet Oncol, confirme également des taux de survie globale comparables entre RTS et IET pour les patients avec moins de 4 métastases cérébrales.

Cette stratégie de traitement par RTS impose une surveillance rapprochée par IRM cérébrale du fait du risque de rechute intracérébrale plus important.

##### 1.1.2. En cas d'antécédent d'IPC antérieure :

Une irradiation en mode stéréotaxique est à privilégier :

- La RTS doit être discutée au cas par cas, en cas de délai long par rapport à la prise en charge initiale, et en l'absence d'évolution extra-cérébrale (87).
- 

#### 1.2 Traitement systémique :

Il doit systématiquement être proposé, après discussion au cas par cas en RCP. En effet il s'agit d'une situation rare où le cerveau est le seul site de la maladie. La décision de traitement systémique en plus du traitement local cérébral dépendra notamment de l'accessibilité au traitement local, du délai de rechute entre la tumeur pulmonaire et les MC, et des thérapeutiques antérieures reçues par le patient.

## Recommandations

En cas de métastases cérébrales METACHRONES d'un cancer bronchique à petites cellules avec rechute cérébrale seule et nombre de métastase  $\leq 4$ , le traitement cérébral local doit être systématiquement discuté par :

- en l'absence d'irradiation cérébrale prophylactique (IPC) antérieure, l'Irradiation Encéphalique Totale est à privilégier néanmoins une radiothérapie stéréotaxique (RTS) seule est à proposer à chaque fois qu'elle est possible.
- en cas d'IPC antérieure, une RTS est à privilégier quand elle est possible
- Un traitement systémique par chimiothérapie +/- immunothérapie doit être systématiquement proposé, l'indication et le protocole seront discutés en RCP en fonction notamment du délai si rechute et des traitements antérieurs reçus. Les recommandations sont identiques au ref. CBPC de stade 4.

### 2. Localisations cérébrales multiples (*plus de 4 métastases*) d'un cancer à petites cellules en situation METACHRONES : rechute cérébrale seule sous forme de MC multiples

La décision thérapeutique dépendra de l'âge, du PS, du délai de la rechute cérébrale après la fin de la première ligne et de la réalisation ou non d'une IPC antérieure.

- **En l'absence d'IPC antérieure :**  
Une IET est préconisée en première intention du fait que le cerveau est le seul site de la maladie, à la dose de 30 Gy en 10 fractions ou 37,5Gy en 15 fractions.
- A l'issue de l'IET, un traitement systémique doit être réalisé pour les patients avec un  $PS \leq 2$ , Les recommandations étant identiques au référentiel CBPC de stade 4.
- **En cas d'IPC antérieure**, un traitement systémique sera réalisé pour les patients avec un  $PS \leq 2$ . Les recommandations sont identiques au référentiel CBPC de stade 4.
  - L'association sel de platine et étoposide +/- atezolizumab ou durvalumab sera privilégiée en cas de rechute survenue au-delà de 3 mois après la première ligne thérapeutique.
  - En cas de réévolution précoce (à moins de 3 mois), les associations C.A.V, carboplatine-paclitaxel ou une monothérapie par topotecan seront proposées (cf. référentiel CBPC). Ceci doit faire l'objet d'une discussion en RCP.

## Recommandations

En cas de métastases cérébrales multiples d'un cancer à petites cellules en situation METACHRONES avec rechute cérébrale seule :

- En cas d'Irradiation Cérébrale Prophylactique antérieure, le traitement systémique est recommandé en première intention, les recommandations étant identiques au référentiel CBPC de stade 4.
- En l'absence d'Irradiation Cérébrale Prophylactique antérieure, une Irradiation Encéphalique Totale est recommandée en première intention, suivie du traitement systémique.

### 3. Situations de métastases cérébrales d'un cancer à petites cellules SYNCHRONES avec tumeur pulmonaire en situation oligo- et multi- métastatique

Les situations d'une tumeur bronchique localisée associée à une métastase cérébrale unique sont rares dans les CPC, la règle étant la présence de métastases déjà multiples associées à une tumeur T3 ou T4 avec envahissement médiastinal. On ne distinguera de toute façon pas le caractère unique ou multiple des métastases cérébrales des cancers à petites cellules car la conduite à tenir est la même dans tous les cas :

- Un traitement systémique qui doit être réalisé en premier, avec des recommandations identiques au référentiel CBPC pour les stades 4.

- L'ajout d'une immunothérapie par atézolizumab ou durvalumab à la chimiothérapie n'est pas contre indiquée en cas de métastase cérébrale d'un CBPC. Dans les deux études princeps IMPOWER 133 et CASPIAN, des patients avec MC stables ont été inclus (35 patients dans IMPOWER 133(88) et 28 dans CASPIAN(79)). Il n'a pas été décrit de toxicité neurologique supplémentaire chez ces patients. Le bénéfice de l'immunothérapie est comparable à celui des patients sans MC dans l'étude CASPIAN, alors qu'il n'y a pas de bénéfice de l'immunothérapie pour les patients avec MC dans l'étude IMPOWER 133.
- Une IET sera discutée après le traitement systémique, 30 Gy en 10 fractions sur 2 semaines (schéma classique) ou 37,5 Gy en 15 fractions (pour des patients sélectionnés en bon état général)
- Il est possible de ne pas réaliser d'IET en cas de bonne réponse cérébrale suite au traitement systémique.
- Une RTS peut être discutée au cas par cas en fonction du nombre de MC et de la réponse au traitement systémique.  
L'étude de Rustoven et al. (89) est une étude rétrospective ayant comparé la RTS à l'IET chez 710 patients avec des MC de cancers bronchiques à petites cellules de 1994 à 2018. Cette étude conclut à une survie globale identique entre RTS et IET, ouvrant la possibilité de traiter ces patients par RTS ce qui n'était pas classiquement recommandé dans les cancers à petites cellules, l'IET étant toujours privilégiée chez ces patients.  
La méta analyse de Viani et al.(77) conclut aussi à un bénéfice au moins identique de la RTS vs IET dans les CBPC.
- Une nouvelle méta analyse incluant 31 études publiée en 2022 par Gaebe et al (90), confirme également des taux de survie globale comparables entre RTS et IET pour les patients avec moins de 4 métastases cérébrales.
- Cette stratégie de traitement par RTS impose une surveillance rapprochée par IRM cérébrale du fait du risque de rechute intracérébrale plus important.  
Une autre étude de phase 2 (encephalon) est en cours comparant RTS et IET dans les MC avec 1 à 10 MC de CPC, NCT 03297788.
- En cas de progression cérébrale après traitement systémique, l'IET doit être systématiquement envisagée.

## Recommandations

En cas de métastases cérébrales d'un cancer à petites cellules en situation SYNCHRONE (tumeur pulmonaire avec MC), le traitement à visée cérébrale devra comporter :

- un traitement systémique qui est à réaliser en première intention, les recommandations étant identiques au ref. CBPC de stade 4.
- une Irradiation Encéphalique Totale est à discuter après, il est possible de ne pas la réaliser en cas de bonne réponse cérébrale au traitement systémique. L'IET sera par contre systématiquement envisagée en cas de progression cérébrale après traitement systémique.
- une Radiothérapie Stéréotaxique cérébrale à la place de l'IET doit être discutée en fonction du nombre de MC et de la réponse au traitement systémique.

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

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

#### 1.1. Définition

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

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

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

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

#### 1.2. Diagnostic :

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

#### 1.3. Facteurs favorisants :

Il y a 4 facteurs favorisants principaux :

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

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

lésion irradiée en cm<sup>3</sup>, si bien que cette équipe propose un fractionnement plus important quand V<sub>12Gy</sub>>8,5cm<sup>3</sup>. (V<sub>12Gy</sub>=volume d'encéphale sain recevant 12 Gy)

## 2. Imagerie :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 3.1. Corticoïdes :

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

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

#### 3.2. Chirurgie :

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

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

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

#### 3.4. Bevacizumab :

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

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

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

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

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

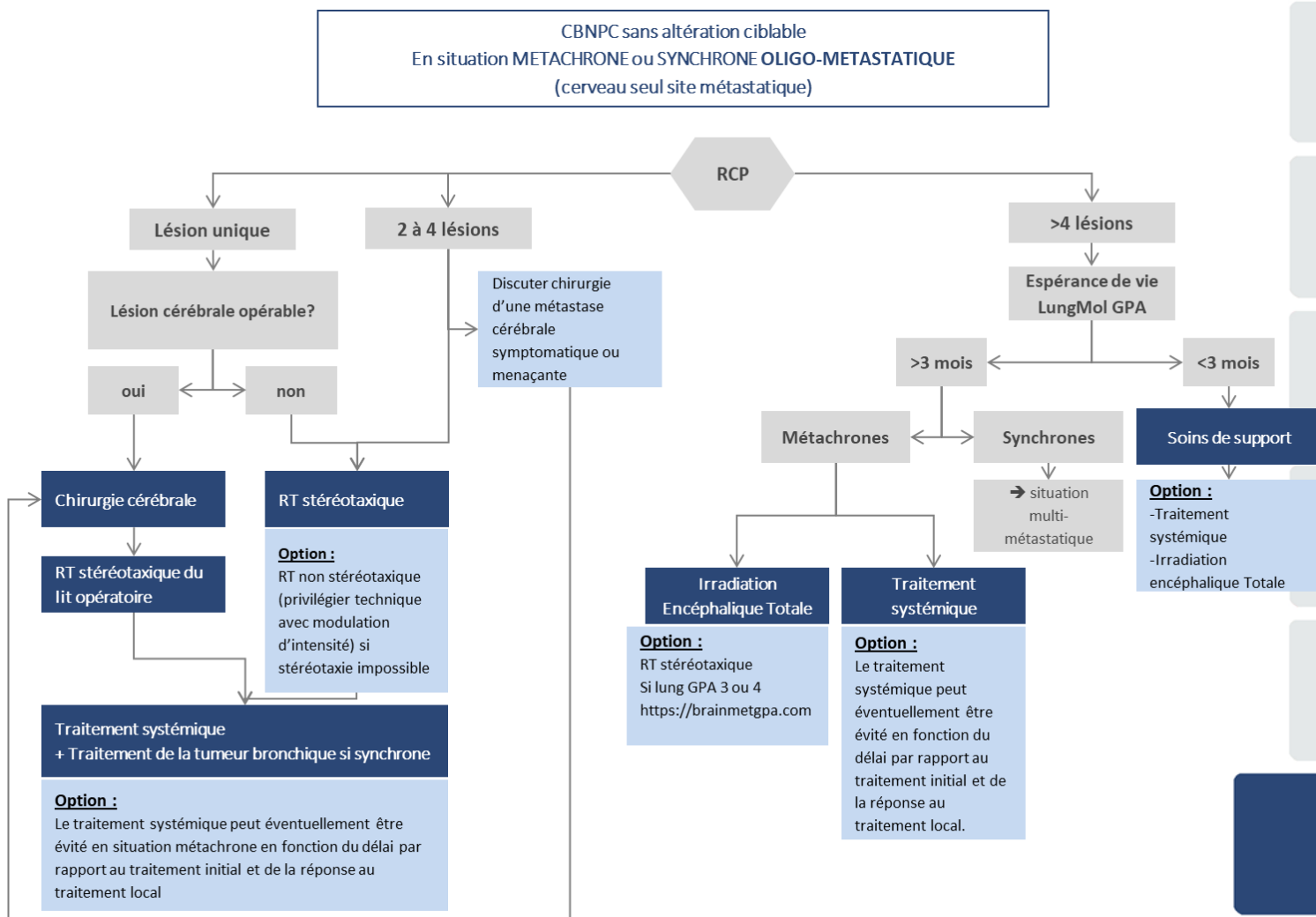
## Recommandations

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

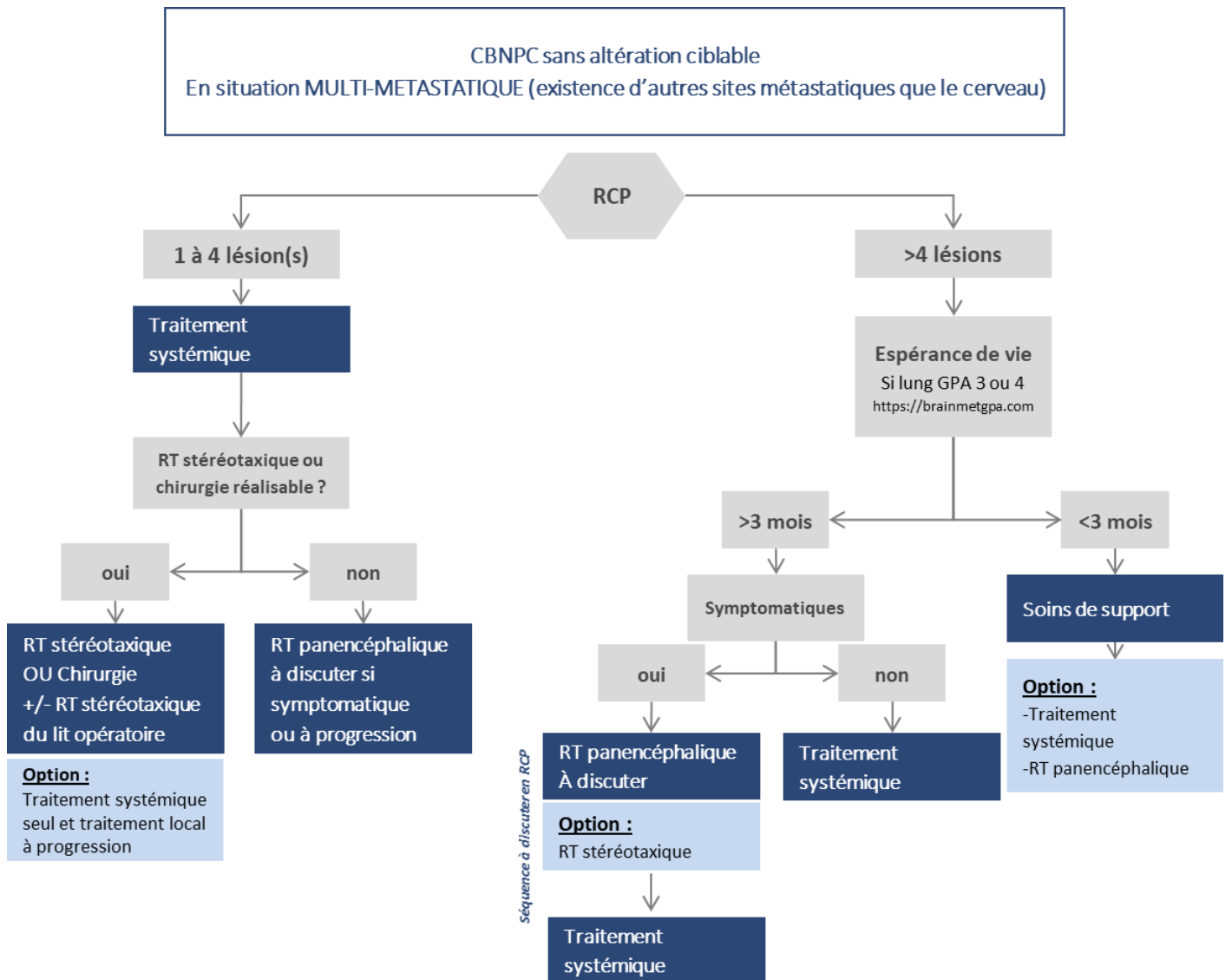


## ARBRES DECISIONNELS

### 1. CBNPC sans altération ciblable En situation OLIGO-METASTATIQUE (cerveau seul site métastatique) et métachrone

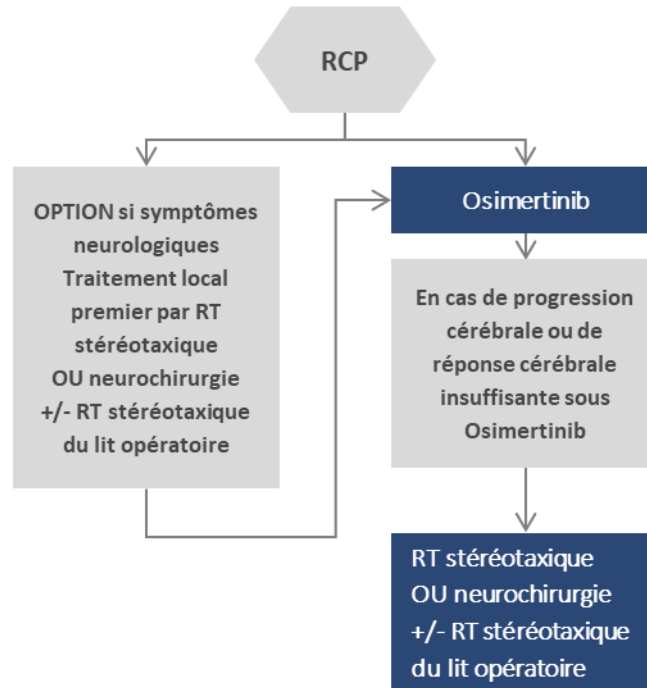


2. **CBNPC sans altération ciblable en situation MULTI-METASTATIQUE (existence d'autres sites métastatiques que le cerveau)**

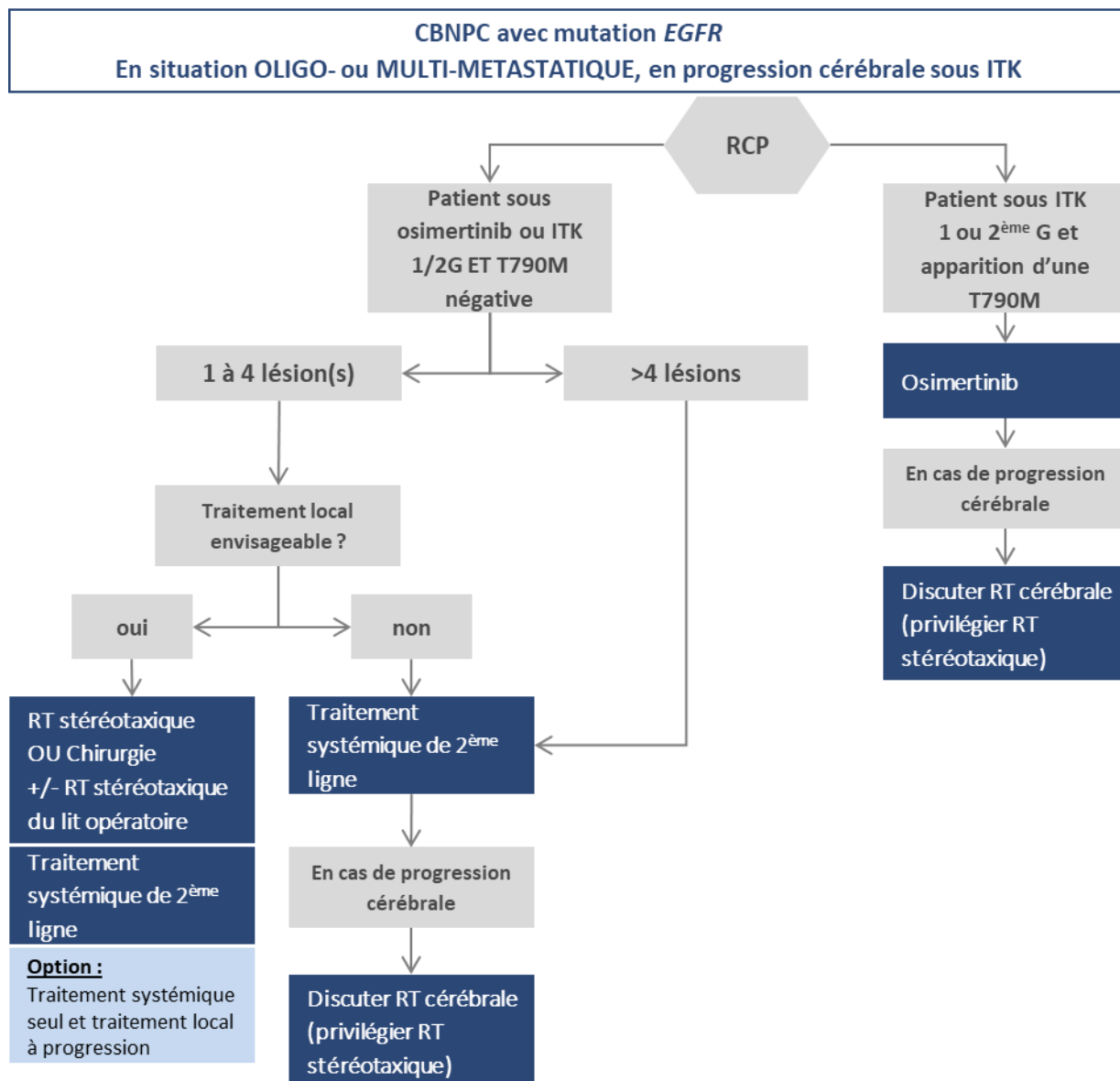


**3. CBNPC avec mutation EGFR En situation OLIGO- ou MULTI-METASTATIQUE, prise en charge inaugurale**

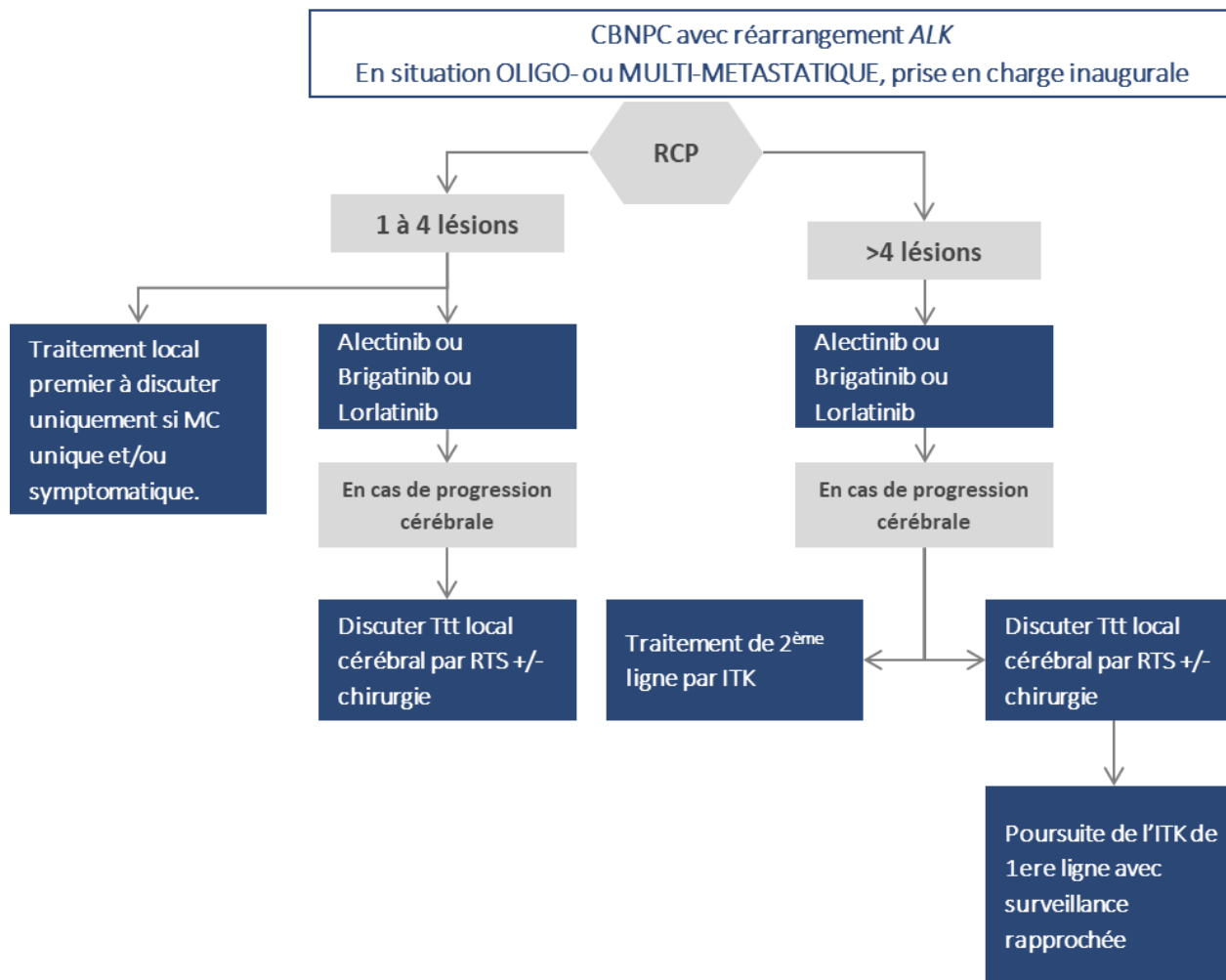
**CBNPC avec mutation EGFR  
 En situation OLIGO- ou MULTI-METASTATIQUE, prise en charge inaugurale**



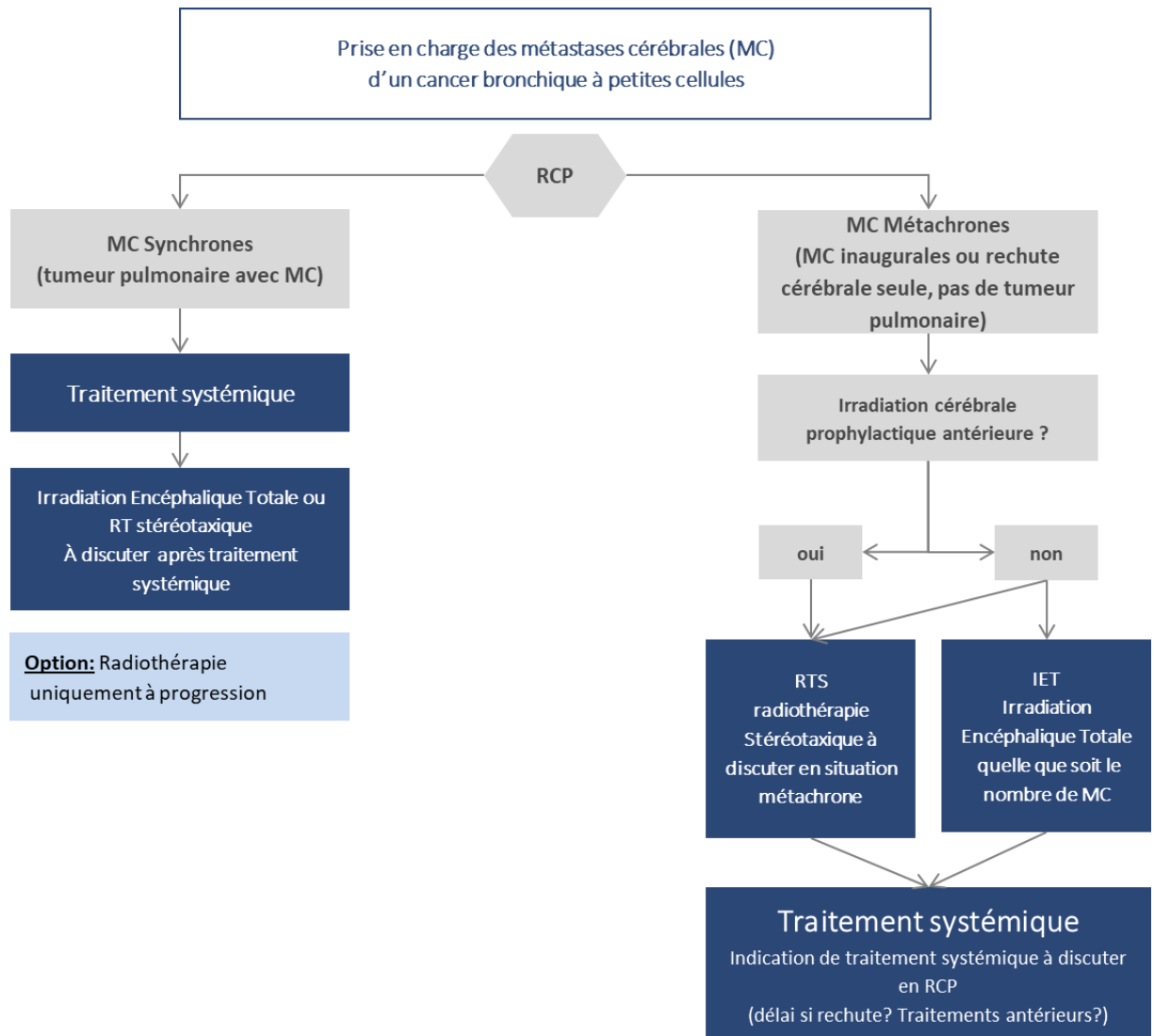
4. CBNPC avec mutation EGFR En situation OLIGO- ou MULTI-METASTATIQUE, en progression cérébrale sous ITK



5. CBNPC avec réarrangement ALK en situation OLIGO- ou MULTI-METASTATIQUE, prise en charge inaugurale



**6. Prise en charge des métabastases cérébrales (MC) d'un cancer bronchique à petites cellules**



## REFERENCES

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

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





39. Barlesi F, Gervais R, Lena H, Hureauux J, Berard H, Paillot D, et al. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01). *Ann Oncol.* nov 2011;22(11):2466-70.
40. Besse B, Lasserre SF, Compton P, Huang J, Augustus S, Rohr UP. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clin Cancer Res.* 1 janv 2010;16(1):269-78.
41. Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, Kolb MM, Compton P, Wang L, et al. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol.* 1 nov 2009;27(31):5255-61.
42. Besse B, Le Moulec S, Mazières J, Senellart H, Barlesi F, Chouaid C, et al. Bevacizumab in Patients with Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer and Asymptomatic, Untreated Brain Metastases (BRAIN): A Nonrandomized, Phase II Study. *Clin Cancer Res.* 15 avr 2015;21(8):1896-903.
43. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 9 juill 2015;373(2):123-35.
44. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 27 sept 2015;
45. Goldman JW, Crino L, Vokes EE, Holgado E, Reckamp K, Pluzanski A, et al. P2.36: Nivolumab (nivo) in Patients (pts) With Advanced (adv) NSCLC and Central Nervous System (CNS) Metastases (mets): Track: Immunotherapy. *J Thorac Oncol.* oct 2016;11(10S):S238-9.
46. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 28 sept 2019;
47. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* févr 2021;22(2):198-211.
48. Powell SF, Rodríguez-Abreu D, Langer CJ, Tafreshi A, Paz-Ares L, Kopp HG, et al. Outcomes With Pembrolizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy for Patients With NSCLC and Stable Brain Metastases: Pooled Analysis of KEYNOTE-021, -189, and -407. *J Thorac Oncol.* nov 2021;16(11):1883-92.
49. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 12 déc 2016;
50. Gadgeel SM, Lukas RV, Goldschmidt J, Conkling P, Park K, Cortinovis D, et al. Atezolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer and history of asymptomatic, treated brain metastases: Exploratory analyses of the phase III OAK study. *Lung Cancer.* févr 2019;128:105-12.
51. Gadgeel SM, Lukas RV, Goldschmidt J, Conkling P, Park K, Cortinovis D, et al. Atezolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer and history of asymptomatic, treated brain metastases: Exploratory analyses of the phase III OAK study. *Lung Cancer.* févr 2019;128:105-12.
52. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 16 nov 2017;377(20):1919-29.
53. Buriolla S, Pelizzari G, Corvaja C, Alberti M, Targato G, Bortolot M, et al. Immunotherapy in NSCLC Patients with Brain Metastases. *Int J Mol Sci.* 25 juin 2022;23(13):7068.
54. Hendriks LEL, Henon C, Auclin E, Mezquita L, Ferrara R, Audigier-Valette C, et al. Outcome of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Brain Metastases Treated with Checkpoint Inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology.* juill 2019;14(7):1244-54.
55. Teixeira Loiola de Alencar V, Guedes Camandaroba MP, 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\*Biolog\*Physics*. avr 2011;79(5):1487-95.

## DECLARATION DES LIENS D'INTERETS

Les personnes ci-dessous ont déclaré des liens d'intérêt en oncologie thoracique pour des participations à des congrès, séminaires ou formations ; des bourses ou autre financement ; des rémunérations personnelles ; des intéressements ; ou tout autre lien pertinent dans les 3 dernières années :

ARPIN D: BMS, D Medica, MSD, Takeda, Roche, Astrazeneca, Takeda.  
AUDIGIER-VALETTE C: Roche, Abbvie, BMS, MSD, Takeda, AstraZeneca, Lilly, Amgen, Janssen, Sanofi, Pfizer, Gilead.  
AVRILLON V: Pfizer, Astrazeneca  
BAYCE BLEUEZ S: Roche, Amgen, Sanofi, BMS.  
BENZAQUEN J: Astrazeneca, Sanofi.  
BERBARDI M : Astrazeneca, BMS, Roche  
BOMBARON P : Sanofi, Janssen BMS.  
COURAUD S. : Amgen, Astra Zeneca, BMS, Boehringer, Chugai, Laidet, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sysmex Innostics, Takeda, Sanofi, Cellgene, Jansen, Fabentech, MaaT Pharma, IPSEN, BD, Transdiag, Volition.  
DARRASON M : Astra Zeneca, BMS, CCC.  
DECROISSETTE C : BMS, MSD, Takeda, Astrazeneca, Sanofi, Pfizer, Amgen, Janssen, Roche.  
DREVET G : Astrazeneca  
DURUISSEAU M : BMS, MSD, Roche, Takeda, Pfizer, Astrazeneca, Novartis, Amgen, Janssen, Boehringer, Merus, GSK, Lilly, Nanostring, Guardant.  
FALCHERO L: Amgen, Roche, AstraZeneca, MSD, BMS, Mirati, GSK, Chiesi.  
FOURNEL P. : Amgen, BMS, MSD, AstraZeneca, Takeda, Janssen.  
FRAISSE C: Astrazeneca, MSD.  
KIAKOUAMA L: GSK, Sanofi, Chiesi.  
LARIVE S: Astrazeneca  
LE BON M: BMS  
LELEU O: Astrazeneca, BMS, France Oxygène,  
LE PECHOUX C: Astrazeneca, Roche, BMS, Janssen.  
LOCATELLI SANCHEZ M: BMS, AstraZeneca, Boehringer, Takeda, Menarini, Pfizer, Bastide  
LUCHEZ A : Roche, Boehringer, Astrazeneca, SPLF  
MARTEL LAFFAY I: Astrazeneca, BMS, MSD.  
MASTROIANNI B: Amgen, Roche, BMS, AstraZeneca, Viatrix, Novartis, Merck, Lilly, Takeda, Laroche Posay, Daichy  
MERLE P: MSD, Lilly, BMS, Sanofi.  
MORO-SIBILOT D: Roche, Pfizer, Lilly, MSD, BMS, Takeda, AstraZeneca, Novartis, Amgen, Boehringer, Abbvie, Sanofi.  
MUSSOT S: Peters, Astellas, Ethicon  
NAKAD A: BMS  
ODIER L: Pfizer.  
PAULUS V: Roche, BMS, Pfizer, Amgen.  
PATOIR A.: Astrazeneca  
PEROL M: Lilly, Roche, MSD, BMS, Astrazeneca, GSK, Sanofi, Illumina, Gristone, Anheart, Pfizer, Takeda, Boehringer, Janssen, Ipsen, Esai, Amgen.  
PIERRET T : Pfizer, BMS, Janssen, Takeda, Ipsen.  
ROMANS P : Janssen, Sanofi.  
SAKHRI L : Sos oxygène, Agiradom  
SOUQUET P-J: Amgen, AstraZeneca, MSD, BMS, Pfizer, Novartis, Roche, Takeda, Bayer, Leopharma, Sandoz, Viatrix.  
SWALDUZ A: BMS, Lilly, Pfizer, Roche, Boehringer, Astrazeneca, Janssen, Amgen, Ipsen, Sanofi.  
TABUTIN M: Astrazeneca  
TAVIOT B: Ellivie, BMS.  
TIFFET O: Europrism MedExpert  
TISSOT C: BMS, Sandoz, Astrazeneca, MSD, Roche.  
TOFFART AC: Roche, MSD, BMS, Astrazeneca, Nutricia, Amgen, Takeda, Pfizer.  
TRONC F: Astrazeneca  
WALTER T: Ipsen, Novartis, Roche, MSD, BMS, Servier, Terumo.  
WATKIN E : Astrazeneca, MSD.

Les autres participants et membres des groupes de travail n'ont déclaré aucun lien d'intérêt en oncologie thoracique. Aucun participant ou membre d'un groupe de travail n'a rapporté de lien d'intérêt avec l'industrie du tabac.


## MENTIONS LEGALES

La réunion de mise à jour des référentiels (édition 2023) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels 2023 d'ARISTOT sont : **Astra Zeneca, Amgen, Chugai, Janssens, Lilly, MSD, Pfizer, Sanofi, et Takeda.**

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2023 sont coordonnés et mis en forme par Sébastien Couraud, assisté de Mme Christelle Chastand. Ils sont édités par ARISTOT qui en est le propriétaire exclusif (y compris des versions antérieures). Ils sont diffusés à titre gratuit par le(s) partenaire(s) dûment autorisé(s) et mandaté(s) par ARISTOT.

### Pour citer le référentiel :

 Perrot E, Martin E, Fournel P et le comité de rédaction des référentiels Auvergne-Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur les Métastases cérébrales : actualisation 2023. ARISTOT 2023 Accessible sur <http://referentiels-aristot.com/>

 Perrot E, Martin E, Fournel P on behalf of the editing committee of Auvergne-Rhône-Alpes Guidelines in Thoracic Oncology. [Guidelines on Brain Metastasis of Lung Cancers: 2023 Update] ARISTOT 2023 [French], Available from <http://referentiels-aristot.com/>

### Licence :



Cette œuvre est mise à disposition sous licence CC BY-NC-ND 4.0 :  
**Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.**

-Avertissement-

Ceci est un résumé (et non pas un substitut) de la licence.

Vous êtes autorisé à :

- Partager — copier, distribuer et communiquer le matériel par tous moyens et sous tous formats
- L'Offrant ne peut retirer les autorisations concédées par la licence tant que vous appliquez les termes de cette licence.

Selon les conditions suivantes :

- Attribution — Vous devez créditer l'Œuvre, intégrer un lien vers la licence et indiquer si des modifications ont été effectuées à l'Œuvre. Vous devez indiquer ces informations par tous les moyens raisonnables, sans toutefois suggérer que l'Offrant vous soutient ou soutient la façon dont vous avez utilisé son Œuvre.
- Pas d'Utilisation Commerciale — Vous n'êtes pas autorisé à faire un usage commercial de cette Œuvre, tout ou partie du matériel la composant.
- Pas de modifications — Dans le cas où vous effectuez un remix, que vous transformez, ou créez à partir du matériel composant l'Œuvre originale, vous n'êtes pas autorisé à distribuer ou mettre à disposition l'Œuvre modifiée.
- Pas de restrictions complémentaires — Vous n'êtes pas autorisé à appliquer des conditions légales ou des mesures techniques qui restreindraient légalement autrui à utiliser l'Œuvre dans les conditions décrites par la licence.

Pour voir une copie de cette licence, visitez <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> ou écrivez à Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

Pour toute demande d'utilisation commerciale ou de modification, veuillez contacter :

Association ARISTOT  
Service de Pneumologie Aiguë et Cancérologie Thoracique  
Hôpital Lyon Sud  
165 Chemin du Grand Revoyet  
69495 Pierre Bénite CEDEX

### Une édition

