

Mise à jour
2025

Métastases cérébrales

**11^{ème}
édition**



**Référentiels Auvergne Rhône-Alpes
en oncologie thoracique**

Dr. Emilie Perrot
Coordinatrice

Dr. Claire Lafitte - Dr. Loïc Feuvret
Et le comité de rédaction de l'édition 2025

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.

SOMMAIRE	2
GROUPE DE TRAVAIL METASTASES CEREBRALES	4
COMITE DE RÉDACTION.....	5
INTRODUCTION.....	6
ABREVIATIONS.....	6
INDEX PRONOSTIQUES	7
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
BILAN PRE-THERAPEUTIQUE	10
MOYENS THERAPEUTIQUES	10
1. Exérèse chirurgicale.....	10
2. Radiothérapie.....	11
2.1 Radiothérapie en conditions stéréotaxiques (RTS)	11
2.2 Irradiation encéphalique totale (IET)	14
3. Traitement systémique :.....	15
CBNPC.....	16
1. Traitement des métastases métachrones ou synchrones en situation oligométastatique (stades IV-A M1b, cerveau seul site métastatique) avec tumeur pulmonaire accessible à un traitement local :.....	16
1.1 Localisation cérébrale unique ou nombre de métastase ≤ 4	16
1.2 Localisations multiples (plus de 4 métastases)	17
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	18
2.1 Métastase unique ou nombre de métastase ≤ 4.....	18
2.2 Nombre de métastases cérébrales > 4	19
3. CBNPC avec mutation de l'EGFR	24
3.1 PEC avec MC inaugurales, au diagnostic.....	24
3.2 Progression cérébrale sous ITK (apparition de MC ou progression de MC préexistantes)	25
3.3 Traitement concomitant par radiothérapie cérébrale et ITK de l'EGFR	26
4. CBNPC avec réarrangement de ALK	27
4.1 Traitement par ITK	27
4.2 Progression cérébrale sous ITK.....	29
5. Patients avec MC d'un CBNPC avec mutation de KRAS G12C	29
5.1 Sotorasib	29
5.2 Adagrasib	30
6. Mutation de l'exon 20 de l'EGFR.....	30
6.1 Amivantamab.....	30
7. Fusion RET	30
7.1 Selpercatinib.....	30
8. Mutation BRAF V600E	31
8.1 Dabrafenib – Trametinib	31
8.2 Encorafenib - Binimetinib	31
9. Réarrangement de ROS1	31
9.1 Crizotinib	31
9.2 Lorlatinib	31
9.3 Entrectinib.....	31
9.4 Repotrectinib.....	31
CBPC.....	33

1	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).....	33
1.1	Radiothérapie:.....	33
1.2	Traitement systémique :	33
2	Localisations cérébrales multiples (plus de 4 métastases) d'un cancer à petites cellules en situation METACHRONE : rechute cérébrale seule sous forme de MC multiples	34
3	Situations de métastases cérébrales d'un cancer à petites cellules SYNCHRONES avec tumeur pulmonaire en situation oligo- et multi- métastatique	34
	AIDE A LA PRISE EN CHARGE DES RADIONECROSES CEREBRALES : DEFINITION, IMAGERIE ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	36
1	Définition, diagnostic et facteurs de risques de la radionécrose cérébrale (RN)	36
1.1	Définition :	36
1.2	Diagnostic :	36
1.3	Facteurs favorisants :	36
1.4	Imagerie :	37
2	Prise en charge thérapeutique des radionécroses des métastases cérébrales des cancers bronchiques:.....	38
2.1	Corticoïdes :	38
2.2	Bevacizumab :	38
2.3	Chirurgie :	38
2.4	LITT	39
	ARBRES DECISIONNELS	41
1	CBNPC sans altération ciblable En situation OLIGO-METASTATIQUE (cerveau seul site métastatique) et métachrone	41
2	CBNPC sans altération ciblable en situation MULTI-METASTATIQUE (existence d'autres sites métastatiques que le cerveau).....	42
3	CBNPC avec mutation EGFR et réarrangement de ALK.....	43
4	Prise en charge des métastases cérébrales (MC) d'un cancer bronchique à petites cellules	44
	REFERENCES	45
	DECLARATION DES LIENS D'INTERETS.....	51
	MENTIONS LEGALES	52

GROUPE DE TRAVAIL METASTASES CEREBRALES

Dr Emilie Perrot (coord.)

Service de Pneumologie

Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon.

Dr Claire Lafitte

Service de pneumologie

Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon

Dr Loïc Feuvret

Service de Radiothérapie-Oncologie Site EST

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

Consultants neurochirurgie :

Equipe de neurochirurgie crânienne :

Dr. Violaine Delabar,

Dr. Chloé Dumot,

Dr. Clémentine Gallet

Pr. Emmanuel Jouanneau,

Dr. Thiébaud Picart,

Dr. Emile Simon.

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

Consultant radionécrose :

Dr Laure Thomas

Service de Neuro-Oncologie médicale

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

COMITE DE RÉDACTION

Participants de la région AURA

Mme	ARDIN Camille	Grenoble
Dr.	ARPIN Dominique	Villefranche/Saône
Dr.	AVRILLON Virginie	Lyon
Dr.	BARANZELLI Anne	Chambéry
Dr.	BARD SOREL Sandrine	St Etienne
Dr.	BAREILLE Anne	St Etienne
Dr.	BARRITAU Marc	Lyon
Dr.	BAYLE BLEUEZ Sophie	St Etienne
M.	BEAUFILS Fabien	Vienne
Dr.	BELIEBBAR Nassim	Lyon
Dr.	BELLIERE Aurélie	Cl Ferrand
Mme	BERARD Camille	Lyon
Dr.	BERARDI Giulia	Grenoble
Dr.	BERNADACH Maureen	Clermont
Dr.	BOMBARON Pierre	Lyon
Dr.	BOULEDRAC Karima	Lyon
M.	BOUSSAGEON Maxime	Lyon
Dr.	BRUN Philippe	Valence
Dr.	CHADEYRAS Jean-Baptiste	Clermont
Dr.	CHALABREYSSE Lara	Lyon
Dr.	CHEMIN Marion	Grenoble
Dr.	CHUMBI-FLORES W René	Lyon
Pr.	COURAUD Sebastien	Lyon
Dr.	CUILLERON Jade	Lyon
Mme	DAILLER Laurence	Villefranche
Dr.	DECROISSETTE Chantal	Lyon
Dr.	DEMIR Sarah	Lyon
Mme	DESAGE Anne Laure	St Etienne
Dr.	DESSEIGNE Marine	St Etienne
Mme	DORGES Capucine	Lyon
Dr.	DREVET Gabrielle	LYON
Dr.	DUBRAY-LONGERAS Pascale	Clermont
Dr.	DUPAUTET Ludovic	Clermont
Dr.	DURUISSEAU Michael	Lyon
Dr.	FALCHERO Lionel	Villefranche/Saône
Dr.	FONTAINE-DELARUELLE Clara	Lyon
Dr.	FOUCHE Claire Lou	Lyon
Pr	FOREST Fabien	St Etienne
Pr	FOURNEL Pierre	St Etienne
Dr	GAGNEPAIN Emilie	Grenoble
Dr.	GALVAING Géraud	Clermont-Ferrand
Dr.	GERINIERE Laurence	Lyon
Dr	GILLE Romane	Lyon
Dr	GORBATAI Bogdan	Rumilly
M.	GROLLEAU Emmanuel	Lyon
Dr	GUIGARD Sébastien	Grenoble
Dr.	HAMECHER Laurie	Clermont
Dr.	HERBRETEAU Marie	Clermont Ferrand
Dr	HERREMAN Chloé	Chambéry
Dr.	HOMINAL Stéphane	Annecy
Dr.	JANICOT Henri	Clermont-Ferrand
Dr.	JEANNIN Gaëlle	Clermont-Ferrand
Dr	JACOB Mathilde	St Etienne
Dr.	JOUAN Mathilde	Lyon
Dr	KACZMAREK David	St Etienne
Dr.	LAFITE Claire	Lyon
Dr	LATTUCA Mickaël	Chambéry
Dr.	LE BON Marielle	Lyon
Dr.	LOCATELLI SANCHEZ Myriam	Lyon
Dr.	LUCHEZ Antoine	St Etienne
Dr	MAGNE Fanny	Lyon
Dr.	MARICHY Catherine	Vienne
Dr.	MARTEL-LAFAY Isabelle	Lyon

Dr.	MAS Patrick	Lyon
Dr.	MASTROIANNI Bénédicte	Lyon
Dr.	MERLE Patrick	Cl Ferrand
Dr	MORACCHINI Julie	Valence
Pr.	MORO-SIBILOT Denis	Grenoble
Dr.	ODIER Luc	Villefranche
Dr	PATOIR Arnaud	St Etienne
Dr.	PAULUS JACQUEMET Valérie	Annecy
Pr.	PAYEN-GAY Léa	Lyon
Dr	PELLETIER Julie	Chambéry
Dr	PELTON Oriane	Lyon
Dr.	PEROL Maurice	Lyon
Mr	PERRET Francois Xavier	Lyon
Dr	PERROT Emilie	Lyon
Dr	PIERRET Thomas	Lyon
Dr	PLUQUET Emilie	Annecy
Dr.	RANCHON Florence	Lyon
Dr.	SAKHRI Linda	Sassenage
Dr.	SANSO Christian	Montbrison
Dr.	SANTONJA Camille	Clermont
Me.	SIMON Camille	Villefranche
Pr.	SOUQUET Pierre-Jean	Lyon
Me.	SWALDUZ Aurélie	Lyon
Dr.	TAVIOT Bruno	Villeurbanne
Dr.	TEMPLEMENT Dorine	Annecy
Dr.	THIBONNIER Lise	Cl Ferrand
Dr.	TIFFET Olivier	St Etienne
Dr.	TISSOT Claire	St Etienne
Dr.	TOFFART Anne-Claire	Grenoble
Pr.	TRONC François	Lyon
Pr	WALTER Thomas	Lyon
Dr.	WATKIN Emmanuel	Lyon

Participants hors AURA

Dr	ABDAYEM Pamela	Paris
Dr.	AUDIGIER VALETTE Clarisse	Toulon
Dr	BENZAQUEN Jonathan	Nice
Dr.	BERNARDI Marie	Aix-en-Provence
Dr	BIGAY GAME Laurence	Toulouse
Dr	CHEN Jeanne	Nantes
Dr	FAVIER Laure	Dijon
Pr.	GIROUX-LEPRIEUR Etienne	Paris
Dr.	GOUNANT Valérie	Paris
Dr.	GOUSSERY Anais	Dijon
Dr.	GROUET Aurélie	Chalon sur Saône
Dr	HELUAIN Valentin	Toulouse
Dr.	HULO Pauline	Nantes
Dr	KEROUANI LAFAYE Ghania	Saint Denis
Dr.	LARIVE Sébastien	Macon
Dr	LE PECHOUX Cécile	Villejuif
Dr.	LE TREUT Jacques	Marseille
Pr.	MONNET Isabelle	Créteil
Dr.	NAKAD Assaad	Bar Le Duc/Nancy
Dr	MUSSOT Sacha	Paris
Dr	PELONI Jean Michel	Aquitaine
Dr	ROCH Benoit	Montpellier
Dr.	GUISIER Florian	Rouen
Dr	WESPISER Mylène	Lyon
Pr.	ZALCMAN Gérard	Paris
Dr.	RUPPERT Anne-Marie	Luxembourg
Dr	NGUENANG Marina	Luxembourg

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
Age	> 60 ans	50-59 ans	< 50 ans
KPS	< 70	70-80	90-100
Nombre de métastase cérébrale	> 3	2 à 3	1
Métastases extra crâniennes	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 <i>EGFR</i> ou <i>ALK</i>	////	Altération <i>EGFR</i> ou <i>ALK</i>

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, comprennent les CBPC et intègrent 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 – Calcul du score Lung-GPA (extrait de (7))

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

Une application permet un calcul très rapide de score, <http://brainmetgpa.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. Une IRM devra quand même être réalisée dès que possible dès lors qu'un traitement local cérébral est envisagé.

MOYENS THERAPEUTIQUES

1. Exérèse chirurgicale

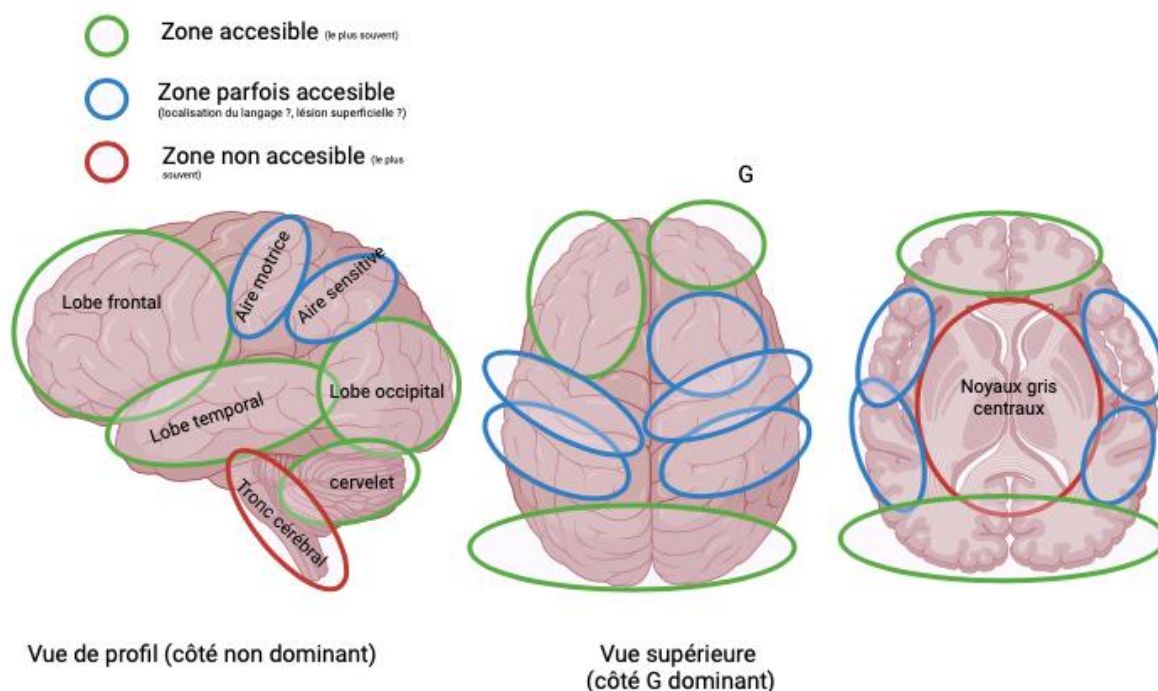
Malgré des progrès majeurs dans les traitements systémiques et les techniques de radiothérapie, la résection neurochirurgicale demeure un outil primordial dans le traitement des métastases cérébrales (MC). Ceci est particulièrement vrai pour les métastases cérébrales uniques, accessibles, et à distance des zones fonctionnelles (11).

Une exérèse d'une lésion plus volumineuse ou menaçante en présence d'autres lésions cérébrales peut se discuter au cas par cas (12). De même, l'exérèse de deux lésions volumineuses peut se discuter chez certains patients très sélectionnés(13). La discussion doit se faire après un bilan par IRM cérébrale et de préférence au sein d'une RCP dédiée.

Des guidelines actualisées en 2019 ont été rédigées par l'association américaine des neurochirurgiens (14). 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. Une discussion au cas par cas, idéalement en RCP dédiée « métastase cérébrales » doit être privilégiée. 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 car elle serait moins sensible à la radiothérapie(15) (GONDI et al 2022 ASTRO°)
- Une recherche d'anomalie moléculaire ciblable et une recherche du statut PDL1 doit être réalisée sur la pièce opératoire.
- La réalisation de la radiothérapie stéréotaxique du lit opératoire est recommandée systématiquement et doit débuter dans les 4 semaines (16) (17). Un rendez-vous en radiothérapie doit donc être organisé dès le geste chirurgical.



Created in BioRender.com bio

Figure 1 - Opérabilité théorique en fonction des zones cérébrales. L'opérabilité dépend bien sûr de la localisation précise de la lésion qui ne peut être clairement présentée sur un schéma ainsi que de l'état général, et du projet thérapeutique. Schéma créé sur BioRender.com et réalisé par V. DELABAR, C. DUMOT, C. GALLET, E. JOUANNEAU, T. PICART, et E. SIMON, 2025.

2. Radiothérapie

Les recommandations ont été actualisées en 2022 avec la publication des recommandations ASTRO-ASCO (18) (15) (19) et EANO-ESMO (20) pour les métastases cérébrales de tous types de tumeurs.

2.1 Radiothérapie en conditions stéréotaxiques (RTS)

La RTS est une technique d'irradiation guidée par une imagerie de précision millimétrique délivrant de fortes doses de rayonnements en un nombre réduit de fractions (1 à 10) avec un fort gradient de dose afin de limiter l'irradiation des tissus sains à la périphérie de la cible thérapeutique (21).

La RTS peut être réalisée :

- Soit en une séance : radiothérapie en condition stéréotaxique monofractionnée aussi appelée « radiochirurgie », classiquement recommandée pour des lésions de moins de 2-3 cm de diamètre et qui peut aller jusqu'à 3 cm selon le type de lésion et la dose délivrée (15).

- Soit en plusieurs séances (2 à 10) : radiothérapie en condition stéréotaxique hypofractionnée, qui sera privilégiée en cas de métastase supérieure à 3 cm de diamètre (15), de proximité des voies optiques, du tronc cérébral, ou de ré-irradiation de la métastase
- Des essais randomisés comparant la radiothérapie en condition stéréotaxique mono-fractionnée et la radiothérapie en condition stéréotaxique hypofractionnée sont en cours (Essai français OligoBM-01 -NCT05102747 pour des lésions de 10 à 25mm de diamètre), Essai allemand SATURNUS NCT05160818 pour des cavités de résection post opératoires).

Une surveillance rapprochée par IRM régulière est possible après une RTS (21) afin d'évaluer l'effet tumoral selon les critères RANO-BM en complément des critères RECIST (22).

	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive
Lésions cibles	Aucune	Diminution $\geq 30\%$ de la taille des lésions cibles (somme des plus grands diamètres) par rapport à baseline.	Somme des plus grands diamètres entre -30% et +20% par rapport à baseline.	Augmentation de la somme des plus grands diamètres de $\geq 20\%$ par rapport à baseline.
Lésions non cibles	Aucune	Stable ou améliorée	Stable ou améliorée	Maladie évolutive sans équivoque
Nouvelle(s) lésion(s)	Aucune	Aucune	Aucune	Présente
Corticoïdes	Aucune	Stable ou diminuée	Stable ou diminuée	Sans objet
Etat clinique	Stable ou améliorée	Stable ou améliorée	Stable ou améliorée	Aggravation
Exigence de réponse	Toutes	Toutes	Toutes	Si au moins un facteur

Tableau 4 – Résumé des critères RANO pour l'évaluation des métastases cérébrales (22).

2.1.1 La RTS peut être le principal traitement de la métastase

2.1.1.1. Nombre de métastase cérébrale

La RTS, comme principal traitement, 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 *performans status* est entre 0 et 2 (18) et si le volume tumoral total est inférieur à 15 ml.

L'essai prospectif de Yamamoto *et al.* publié en 2014 (23) 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 métastase. Les auteurs ont rapporté un très faible taux de toxicité et une absence de troubles cognitifs surajouté dans le groupe avec 5-10 métastases. La survie globale et le contrôle local étaient identiques dans les deux groupes. Les données matures de ce même essai ont été publiées fin 2018 (24) 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 restent les mêmes dans les deux groupes.

Ces mêmes auteurs ont rapporté des résultats rétrospectifs similaires avec des patients porteurs de 5 à 20 métastases. Il faut toutefois prendre ces résultats avec précaution (25).

Ces résultats incitent à irradier en RTS des patients avec plus de 4 métastases, au cas par cas et après discussion en RCP.

2.1.1.2. Dimension des métastases cérébrales

De manière consensuelle, les métastases de taille de 5 à 40 mm peuvent être traitées en condition stéréotaxique (26) (15) La RTS peut être réalisée pour des lésions plus volumineuses au cas par cas et en augmentant le nombre de séances. Les recommandations ASTRO-SNO-ASCO découragent la réalisation d'une RTS pour des lésions de plus de 6 cm.(19).

2.1.1.3. Volume total cumulé des métastases cérébrales

Le volume total cumulé des métastases cérébrales 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 cm³ (soit une sphère de 2,4 cm de diamètre) dans les guidelines de l'association américaine des neurochirurgiens (14), pas plus 15 cm³ dans l'étude de Yamamoto *et al.* (23) et pas plus de 30cm³ dans le référentiel Anocef (27) (soit une sphère de 3,9 cm de diamètre).

2.1.1.4. Vitesse d'apparition des métastases cérébrales

La vitesse est définie comme le nombre cumulé de nouvelles métastases cérébrales apparues après la RTS. La survenue de 4 métastases et plus en un an, et en particulier la survenue de plus de 13 métastases en an, ont un impact significativement péjoratif sur la survie des patients après la RTS. Ce paramètre clinique permettrait de prédire la survie et de guider le choix entre une IET ou une RTS (28) (29).

2.1.1.5. Place de l'IET (radiothérapie panencéphalique)

L'IET en complément d'une RTS n'est pas recommandée. L'étude Alliance publiée en 2016 (30) 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 mais s'associe à un déclin significativement augmenté des fonctions cognitives. Ces données ont été actualisées et publiées en 2022 (31) chez les longs survivants de l'étude Alliance avec les mêmes conclusions. Ceci est bien confirmé par les recommandations ASTRO ASCO 2022(19).

2.1.1.6. Comparaison avec la chirurgie

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 (32) (33). Une revue Cochrane est parue en 2018 pour comparer RTS vs chirurgie pour les MC uniques (chirurgie vs RTS (34)) : 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.

2.1.1.7. Contre-indications de la RTS en séance unique(radiochirurgie)

Indépendamment de la taille de la métastase, la RTS en dose unique est contre indiquée :
- en cas de proximité des voies optiques (<5mm).
- pour des métastases situées dans le tronc cérébral.

La RTS hypofractionnée en 3 ou 5 séances est l'alternative pour ces lésions proches des voies optiques ou situées dans le tronc cérébral.

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 (18).

Plusieurs études récentes montrent que la RTS du lit opératoire améliore le contrôle local après chirurgie. Une étude de 2017 de Mahajan *et al.* (35) 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* (36). 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 (37)(38)(36)(39). 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 (37)(38)(36).

Des études sont en cours pour évaluer l'intérêt de la radiothérapie pré-opératoire (40) (ETUDE FRANCAISE STEP clôturée NCT04503772). Les recommandations de l'ASCO-ASTRO rapportent un rôle potentiel de la radiothérapie stéréotaxique préopératoire en attendant les résultats d'essais randomisés en cours (PREOP-2 STUDY NCT05124236 et NRG Oncology Study NCT05438212)

2.2 Irradiation encéphalique totale (IET)

Il est recommandé de privilégier, lorsque cela est possible, les techniques de stéréotaxie ; l'irradiation cérébrale in toto n'étant à réaliser qu'en cas d'impossibilité de ces techniques.

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 III 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 (41). 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 (39)(42). Elle doit être discutée en cas d'IET chez des patients oligométastatiques, en bon état général (35).
- Dans le cadre de l'irradiation cérébrale prophylactique (ICP) des patients avec un cancer à petites cellules, elle peut être aussi discutée. Deux études randomisées ont récemment évalué le bénéfice de cette technique. La première est l'étude PREMER qui a évalué chez 150 patients l'intérêt de l'épargne hippocampique en cas d'irradiation cérébrale prophylactique pour les cancers à petites cellules (43). 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 seconde étude Néerlandaise de Belderbos *et al.* (44) (168 patients avec CPC et ICP) a par contre montré l'absence de bénéfice cognitif. Cette différence de résultats entre les deux études reposerait sur le fait d'utiliser divers tests d'évaluation neurocognitive, de sensibilité et de spécificité différente. L'absence du contrôle qualité de la délinéation des hippocampes et de la technique de radiothérapie pourrait aussi être évoquée. Une étude randomisée en cours NRG CC003)

(NCT02635009) compare l'IET avec ou sans épargne hippocampique pour les carcinomes bronchiques à petites cellules localisées et étendues.

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-A 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 inaugurales 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 ≤ 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)(37) (35)(36)(18).
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 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.
- 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*

- **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>

Plusieurs études prospectives sont en cours pour évaluer IET vs RTS pour les patients ayant plus de 4 MC (45,46).

L'essai prospectif de Yamamoto et coll. publié en 2014 (23) 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 (24). Les recommandations ASTRO-ASCO vont dans le même sens (18)

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.

- **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.

Recommandations

-Une radiothérapie en conditions stéréotaxiques (RTS) peut être proposée 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.

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

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

1.2.2 Situations synchrones oligométastatiques cérébrales

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

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

2.1 Métastase unique ou nombre de métastase ≤ 4

Un traitement local doit être discuté en RCP et évalué 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. (18)
- **Exérèse chirurgicale ** :** Elle peut être proposée chez les patients avec une métastase unique, en bon état général ou encore sur une métastase de localisation (par exemple en fosse cérébrale postérieure) et/ou de volume important associé à d'autres localisations de petit volume.

- **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 (47).

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 :

CHIMIOOTHERAPIE :

-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 (48), montrant que les taux de réponses cérébraux à la chimiothérapie sont globalement identiques aux taux de réponse sur les métastases extra-crâniennes.

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

ADJONCTION DE BEVACIZUMAB à la chimiothérapie de première ligne en cas de métastases

cérébrales : Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation du bevacizumab en cas de métastases cérébrales d'un CBNPC non-épidermoïde (49,50). 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 (51) a montré des taux de réponses cérébraux de 61,2% avec carboplatine-paclitaxel-bevacizumab chez des patients atteints de CBNPC non épidermoïdes en 1^{ère} ligne de traitement avec des métastases cérébrales asymptomatiques. Ces données confirment qu'une chimiothérapie première associée au bevacizumab est une bonne option chez les patients avec MC asymptomatiques, l'IET ou la RTS pouvant être différées.

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 (52) ET CheckMate 057 (53) 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 (54).

- **Pembrolizumab :**

Une analyse poolée des études Keynote 021, 189 et 407 (55) 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 (56)(57) 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).(58) 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%(59)(60)
 Concernant les patients avec des MC actives et non contrôlées, une étude rétrospective (61) et une méta-analyse (62) 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.* (61) 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 *et al.* (62) 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).

La revue de Chen *et al.* (63) qui a colligé 36 études et 1774 CBNPC avec des MC au diagnostic va dans le même sens et conclue à un bénéfice de l'immunothérapie chez les patients avec un CBNPC et des métastases cérébrales. Le rôle de la radiothérapie en plus de l'immunothérapie semble favorable mais

les auteurs précisent que les données de la méta-analyse ne permettent pas de conclure quelle est la meilleure **séquence** entre inhibiteurs de check point et radiothérapie.

Une étude rétrospective monocentrique récente menée par Viao *et al.* (64) menée chez 160 patients montre un meilleur contrôle local et un gain de survie médiane chez les patients traités par double (n=15) ou simple (n=82) immunothérapie et RTS concomitante par rapport à ceux traités par RTS seule (n=63).

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.* (65)). Il s'agit cependant d'études de phase 2 avec un petit nombre de patients. Des données existent pour les patients avec des MC de cancers bronchiques :

- 17 patients dans l'étude de Shepard *et al.* (66), 28 patients dans l'étude de Chen *et al.* (67)).
- -Une étude a été publiée en 2023 par Lehrer *et al.* (68) chez 657 patients avec des CBNPC, mélanomes ou cancers du rein. 4182 métastases ont été traitées avec une RTS en séance unique et de l'immunothérapie concomitante. Ils ont analysé le taux de radionécrose et concluent qu'il n'y a pas de « sur-risque » de radionécrose avec l'immunothérapie concomitante. Les facteurs prédictifs de radionécrose sont l'âge et le V12.
- 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 (69) (risque de radionécrose notamment).
- Une autre étude rétrospective chez 288 patients avec des MC multiples (128 mélanomes et 160 CBNPC) menée par Viao *et al.* (70) montre aussi l'absence de sur risque de radionécrose chez les 211 patients traités par simple ou double immunothérapie et RTS concomitante.
- 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 (71). 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 (72,73).

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 (73) 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. Il est aussi nécessaire de préciser qu'aucun patient de l'étude QUARTZ n'a été traité par immunothérapie.

- 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://brainmetqpa.com>(18)

Plusieurs études prospectives sont en cours pour évaluer IET vs RTS pour les patients ayant plus de 4 MC (45,46). Les recommandations récentes ASTRO-ASCO (18)(19) 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 (23) 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 (24) avec un recul 60 mois pour le sous-groupe des patients avec primitif pulmonaire non à petites cellules: la survie globale et les effets secondaires sont les mêmes dans les groupes avec 2 à 4 et avec 5 à 10 métastases avec un volume total cumulé qui va jusqu'à 15 cm³.
- Ordre des séquences thérapeutiques**

Les données de la littérature ne recommandent pas de débiter par le traitement systémique ou par la radiothérapie cérébrale (47).

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. La radiothérapie sera alors proposée en cas de progression cérébrale sous traitement systémique.

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

Recommandations

En cas de métastases cérébrales synchrones en situation multi-métastatique, 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 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 ≤ 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>(18) (à discuter en RCP).

Molécule	Existence d'études spécifiques pour la RT cérébrale ?	Recommandations EORTC-ESTRO Tous organes (74)	Niveau de preuve	Proposition AURA : Peut probablement être poursuivi pour une RTS cérébrale ?	Proposition AURA : Peut probablement être poursuivi pour une IET ?	Demi-vie (74)	Durée d'arrêt conseillée	Adaptation de la radiothérapie
Atezolizumab	Oui Shepard (66), Lehrer (68)	Oui Pas d'arrêt	2a	Oui	Peut probablement être poursuivie mais niveau de preuve plus faible. Pas de perfusion d'immunothérapie le jour de la séance	27j	/	Pas de modification de dose ou de fractionnement. Pas de séance de RT le jour de la perfusion d'immunothérapie
Durvalumab	Non	Oui Pas d'arrêt Accord de pratique par « effet classe »	3	Oui		18j	/	
Nivolumab	Oui Shepard (66), Lehrer (68), Chen (63), Tallet (65)	Oui Pas d'arrêt	2a	Oui		26,7j	/	
Pembrolizumab	Oui Shepard (66) Lehrer(68), Chen(63), Tallet (65).	Oui Pas d'arrêt	2a	Oui		26j	/	

Tableau 5 - Proposition AURA 2025 pour l'utilisation des inhibiteurs de checkpoint en concomitant de la radiothérapie cérébrale des cancers du poumon.

Molécule	Existence d'études spécifiques pour la RT cérébrale ?	Recommandations EORTC-ESTRO « Oligocare consortium » Tous organes (74)	Niveau de preuve	Peut probablement être poursuivi pour une RTS cérébrale ?	Peut probablement être poursuivi pour une IET ?	Demie-vie	Durée d'arrêt conseillée (avant la RT et après la fin de la RT)	Adaptation de la radiothérapie
Bevacizumab	oui Chinot (75), Chauffert (76)	Arrêt 8j avant 8j après	1	Non	Non	20j	8j	Pas de modification de dose ou de fractionnement.
Osimertinib	Oui Wang (77)	Arrêt uniquement le jour de la RTS	2a	Oui	Oui	48h	Pas de prise le jour J	
Lorlatinib	Non	Pas de consensus. Pas de données.	4c	Non	Non	24h	5j	
Alectinib			4c	Non	Non	32h		
Brigatinib			4c	Non	Non	25h		
Dabrafenib	Non	Pas de RT concomitante qq soit le site.	4c	Non	-	2,6 à 8h	2j	
Trametinib			4c		-	4,8h	1j	
Encorafenib			4c		-	3,5h	1j	
Sotorasib	Non	-	4c	Non	-	5h	1j	
Adagrasib		-	4c		-	24h	5j	

Tableau 6 - Proposition AURA 2024 pour l'utilisation des ITK et bevacizumab en concomitant de la radiothérapie

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 (78) 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^{ème} génération : l'osimertinib est le TKI recommandé dans cette situation, les recommandations étant identiques au référentiel des CBNPC de stade 4 selon les données de l'étude FLAURA (78,79) 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 (80), 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 (80).

L'étude de phase 3 FLAURA2 publiée en novembre 2023 (81) a comparé en première ligne un traitement par osimertinib seul versus 4 cures de sels de platine-pemetrexed + osimertinib puis maintenance par pemetrexed + osimertinib chez des patients avec un ADK muté *EGFR* (del 19 ou L858R) de stade avancé. Cette étude a inclus 110 patients avec des MC dans le bras osimertinib (110/278 soit 40%) et 116 patients avec des MC dans le bras sels de platine-pemetrexed+ osimertinib (116/279 soit 42%). L'étude a inclus en tout 226 patients avec des MC stables et/ou prétraitées dont seulement 78 avec des lésions mesurables détectées par scanner cérébral systématique à l'inclusion (pas d'IRM). L'adjonction de la chimiothérapie apporte un bénéfice significatif sur la PFS (objectif principal) particulièrement important pour les patients

du sous-groupe porteurs de MC avec un Hazard Ratio for progression à 0.47 en faveur du bras avec chimiothérapie dans ce sous-groupe versus HR 0.75 dans le sous-groupe sans MC.

Cette étude permet de proposer en option un traitement par 4 cures de chimiothérapie (cis- ou carboplatine-pemetrexed) puis maintenance pemetrexed + osimertinib chez les patients avec des MC et une mutation de l'EGFR délétion 19 ou L858 R, PS 0 ou 1, selon les modalités de l'étude FLAURA2.

Cette option est identique aux recommandations-options du référentiel CBNPC (cf. référentiel CBNPC).

- **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.* (82), ainsi que Miyawaki *et al.* (83) et Lee *et al.* (84) 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 de Pike *et al.* (85) publiée en 2024 menée chez 250 patients EGFR mutés retrouve les mêmes résultats à savoir une amélioration du contrôle local chez les patients traités par RTS d'emblée, sans amélioration de l'OS.

Une étude rétrospective récente de Thomas *et al.* (86) 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 (80)) et les données de la littérature (86)(87) 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 (19)).

- **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 3ème génération) ou par 4 cures de chimiothérapie (cis- ou carboplatine-pemetrexed) puis maintenance pemetrexed + osimertinib chez les patients avec des MC et une mutation de l'EGFR délétion 19 ou L858 R, PS 0 ou 1, selon les modalités de l'étude FLAURA2 (cf recommandations /options ci-dessous).

Le traitement par ITK en première intention permet par ailleurs le traitement des métastases systémiques dans le même temps (77,78,88,89).

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 (90,91).

Une RTS peut être indiquée en cas de contrôle insuffisant sous osimertinib 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)(23)(24).

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 (92).

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

La question d'un traitement local doit toujours être posée (82), 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^{ème} 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^{ère} ou 2^{ème} génération (afatinib, erlotinib ou gefitinib) :**

La question d'un traitement local doit toujours être posée (82), 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 (89) 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 (82), par RTS ou chirurgie ou traitement combiné par chirurgie d'une des lésions et RTS des autres.
- Mise sous traitement systémique de 2^{ème} 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 (77) 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 (90,91)

En cas de progression cérébrale sous ITK:

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

OPTION : un traitement par 4 cures de chimiothérapie (cis- ou carboplatine-pemetrexed) puis maintenance pemetrexed + osimertinib chez les patients avec des MC et une mutation de l'*EGFR* délétion 19 ou L858R, PS 0 ou 1, selon les modalités de l'étude FLAURA2.

Cette option est identique aux recommandations-options du référentiel CBNPC (renvoi 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 chez des patients avec un CBNPC ALK réarrangé a inclus 64 patients avec des MC (dont 21 avec lésions mesurables) sur les 152 patients dans le bras alectinib versus 58 (dont 22 avec lésions mesurables) sur 151 patients dans le bras crizotinib. Cette étude montre un taux de réponse intra cérébral de 81% (17/21) pour l'alectinib vs 50% (11/22) pour le crizotinib suggérant une bien meilleure efficacité cérébrale de l'alectinib.

Les résultats actualisés par Mok et al. (93) en 2020 montrent un Hazard Ratio for disease progression à 0.37 (95% CI: 0.23-0.58) en faveur de l'alectinib pour les patients avec MC versus 0.46 (95% CI: 0.31-0.68) chez les patients sans MC au diagnostic, suggérant un bénéfice plus important en faveur de l'alectinib chez les patients ayant des MC au diagnostic.

L'étude ALEX a aussi montré nette diminution des « évènements » de progression cérébrale avec l'alectinib : 12% (18/152 patients) versus 45% (68/151 patients) dans le bras crizotinib soit un « *cause-specific hazard ratio* » à 0,16, p<0,001.

-Brigatinib :

l'étude de phase 3 ALTA 1L (94) randomisant brigatinib versus crizotinib en première ligne de traitement avec un CBNPC ALK réarrangé a inclus 40 patients avec des MC sur 137 (dont 18 avec des lésions mesurables) dans le bras brigatinib versus 41 patients sur 138 dans le bras crizotinib.

Le taux de réponse intra cérébral dans le bras brigatinib était de 78% (14/18 dont 5/18 soit 28% de réponse complète + 9/18 réponse partielle).

Les résultats actualisés en 2021 (95) montrent un *HR for disease progression* de 0,25 (95% CI 0,14-0,46) en faveur du brigatinib chez les patients avec MC versus 0.62 (95% CI: 0.43-0.91) chez les patients sans MC au diagnostic, suggérant un bénéfice nettement plus important en faveur du brigatinib chez les patients ayant des MC au diagnostic.

Ces mêmes données actualisées en 2021 montrent une PFS intracérébrale de 24 mois avec le brigatinib versus 11 mois avec le crizotinib(95) .

-Lorlatinib :

Le lorlatinib a obtenu son AMM et son remboursement en première ligne de traitement chez des patients avec un CBNPC ALK réarrangé en novembre 2022.

L'étude CROWN de phase 3 publiée avril en 2023 (96) randomisant lorlatinib versus crizotinib en première ligne de traitement chez des patients avec un CBNPC ALK réarrangé a inclus 37 patients avec des MC (lésions mesurables non précisées) dans le bras lorlatinib versus 39 patients dans le bras crizotinib.

Le taux de réponse objective intra crânienne était de 67% (24/37) dont 22/24 patients répondeurs en réponse complète pour le lorlatinib contre 18% (7/39) pour le crizotinib. Cette étude confirme la bonne efficacité intracérébrale du lorlatinib.

Cette étude montre aussi un *HR for disease progression* de 0,21 (95% CI 0,10-0,44) en faveur du lorlatinib chez les patients avec MC versus 0.29 (95% CI: 0.19-0.44) chez les patients sans MC au diagnostic, suggérant un bénéfice en faveur du lorlatinib chez les patients ayant des MC au diagnostic mais aussi chez ceux n'ayant pas de MC. Il n'y avait pratiquement pas d'apparition de MC sous lorlatinib chez les patients sans MC au diagnostic : 1 patient/112 seulement suggérant une très bonne protection du SNC sous lorlatinib.

Les données actualisées à 5 ans de cette même étude CROWN (96) montrent que le temps jusqu'à progression cérébrale en cas de métastases cérébrales initiales est de 7,2 mois dans le bras crizotinib et NA dans le bras lorlatinib (HR=0,03 ; IC95 % 0,01-0,13) ; en l'absence de métastase cérébrale initiale: 23, 9 mois vs NA (HR=0,05 ; IC95 % 0,02-0,12) avec un gain de PFS à 5 ans de 37,9 mois dans le bras crizotinib et qui n'est pas atteinte dans le bras lorlatinib.

Une méta-analyse parue en aout 2022 de Jiang et al. (97) montre un taux de réponse intracérébral du lorlatinib légèrement supérieur à l'alectinib ou au brigatinib.

Le lorlatinib, l'alectinib, le brigatinib sont donc les ITK à privilégier en première ligne chez les patients avec réarrangement de ALK et MC.

Les données à 5 ans de l'étude Crown (96) permettent de privilégier la mise sous lorlatinib en première ligne chez ces patients. L'alectinib et, le brigatinib restent des options en cas de contre-indication ou d'intolérance du lorlatinib.

L'efficacité de ces trois molécules 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 (19). Le traitement local premier peut cependant être discuté en RCP, notamment en cas de métastase cérébrale unique et/ou symptomatique.

4.2 Progression cérébrale sous ITK

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

En l'absence de données (98), 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 (19).

Recommandations

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

-Le lorlatinib est le standard thérapeutique de première ligne. L'alectinib et le brigatinib restent des options en cas de contre-indication ou d'intolérance du lorlatinib. 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 et/ou de localisation à risque.

-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

5.1 Sotorasib

Des données sur le taux de réponse cérébral du SOTORASIB sur 16 patients issus de l'étude de phase 2 de cette molécule (Skoulidis F. et al)(99) : 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 publiés en Mars 2023(100), avec une 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).

Il n'y a donc pas de restriction d'utilisation de cette molécule chez les patients atteints de MC.

Cependant cette molécule n'est plus disponible en France (avis HAS du 22/6/23 confirmé le 05/10/2023).

5.2 Adagrasib

L'étude de phase 2 KRYSTAL 1 (101) a inclus 33 patients porteurs de MC stables et le plus souvent prétraitées sur les 116 patients de l'étude 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. Le taux de pénétration cérébral est de 47% (K_{Puu} 0.47).

Il n'y a donc pas de restriction d'utilisation de cette molécule chez les patients porteurs de MC. Cette molécule a actuellement une autorisation d'accès compassionnel (AAC) et n'a pas encore obtenu l'AMM.

Il n'y a pas de données sur l'utilisation des thérapies orales ciblant KRAS G12C en concomitant de la radiothérapie cérébrale qu'elle soit panencéphalique ou stéréotaxique. La demi-vie du sotorasib est de 5H et celle de l'adagrasib de 24H (100). Ces molécules doivent être arrêtées pendant la radiothérapie cérébrale en l'absence de données : 5 jours avant pour adagrasib et 24 h avant pour sotorasib.

Cette molécule ne sera plus disponible à partir du 15 mars 2025 en France pour les initiations.

6 Mutation de l'exon 20 de l'EGFR

6.1 Amivantamab

Dans l'essai Papillon (102) montrant une supériorité de l'association chimiothérapie + amivantamab versus chimiothérapie, les métastases cérébrales devaient être préalablement traitées, les patients asymptomatiques hors corticostéroïdes. Un total de 23% de patients avaient des antécédents de lésions cérébrales.

Peu de données permettent d'évaluer l'efficacité cérébrale spécifique de cette molécule qui peut cependant être utilisée sans restriction chez les patients atteints d'un CBNPC avec mutation de l'exon 20 de l'EGFR et métastases cérébrales. Les recommandations sont identiques au référentiel CBNPC.

7 Fusion RET

7.1 Selpercatinib

Dans l'essai LIBRETTO-431 (103) montrant une supériorité du Selpercatinib en première ligne versus chimiothérapie+/-immunothérapie, les patients avec métastases cérébrales pouvaient être inclus si asymptomatiques ou stables cliniquement depuis 2 semaines. Au total, 22% des patients avaient des métastases cérébrales au diagnostic. Parmi les patients avec des lésions cérébrales mesurables à *baseline*, le taux de réponse intracrânienne était de 82% sous selpercatinib (taux de réponse complète 35%) versus 58% dans le groupe contrôle.

A 12 mois 76% des patients gardaient une réponse cérébrale (104). Chez les patients sans lésion cérébrale, l'incidence cumulative de progression du SNC était réduite dans le bras selpercatinib HR :0.17 [95% CI, 0.04 to 0.69]

Ces données suggèrent une bonne efficacité cérébrale de cette molécule qui peut être utilisée sans restriction chez les patients atteints d'un CBNPC avec fusion de RET et métastases cérébrales. Les recommandations sont identiques au référentiel CBNPC.

8 Mutation *BRAF* V600E

8.1 Dabrafenib – Trametinib

Très peu de données existent pour les patients avec métastases cérébrales. Ces deux molécules peuvent cependant être utilisées chez les patients atteints d'un CBPNC avec MC et mutation de *BRAF* V600E. **Les recommandations sont identiques au référentiel CBNPC.**

Dans les 2 essais (première ligne et ligne ultérieures) (105), les patients atteints de métastases cérébrales pouvaient être inclus si asymptomatiques, <1cm, non traitées ou traitées depuis plus de 3 semaines. Respectivement 2 patients et 1 patient atteints de métastases cérébrales ont été inclus avec des réponses partielles. Dans l'essai de 2^{nde} ou ligne ultérieure, il n'a pas été mis en évidence de progression cérébrale parmi les patients progressifs.

Dans le mélanome les taux de réponses intracrâniens en l'absence de traitement local préalable sont de 58% avec une médiane de réponse intracrânienne de 6.5 mois (106)

8.2 Encorafenib - Binimetinib

L'essai de phase 2 (107) ne permettait que l'inclusion des patients avec métastase cérébrale traitée. Huit pourcents des patients avaient un antécédent de métastase cérébrale. La réponse était de 50% (4 patients sur 8, tous en première ligne).

Dans le mélanome, le taux de réponse cérébrale en phase 2 chez patients avec lésions cérébrales était de 60% (108).

Ainsi ces deux molécules peuvent être utilisées chez les patients atteints d'un CBPNC avec MC et mutation de *BRAF* V600E. **Les recommandations sont identiques au référentiel CBNPC.**

9 Réarrangement de *ROS1*

Les recommandations sont identiques au référentiel CBNPC : le traitement de première ligne repose sur le crizotinib et le repotrectinib est accessible en accès compassionnel chez les patients prétraités par crizotinib. Les données chez les patients avec des métastases cérébrales et un réarrangement de *ROS1* sont peu nombreuses mais suggèrent une bonne efficacité cérébrale du repotrectinib. Ces données sont exposées ci-dessous.

9.1 Crizotinib

Dans le programme ACSE, les métastases cérébrales étaient acceptées si asymptomatiques. Vingt pourcent des patients présentaient des lésions cérébrales.

9.2 Lorlatinib

Un essai évaluant le lorlatinib après progression cérébrale sous crizotinib (petit nombre de patient :16) retrouve un taux de contrôle intracrânienne à 12 semaines de 100% avec un taux de réponse de 87%. La médiane de survie sans progression intracrânienne était de 38.8 mois (109).

9.3 Entrectinib

Une analyse poolée de 3 essais retrouve sur 25 patients avec une atteinte métastatique cérébrale mesurable naïf de traitement TKI un ORR à 80%. La médiane DoR intracrânienne était de 12,9 mois et la médiane de PFS intracrânienne à 8.8 mois (110).

Chez les patients précédemment en progression cérébrale sous crizotinib, on retrouve un taux de contrôle cérébral de 33%.

9.4 Repotrectinib

Dans l'essai TRIDENT, les patients avec métastases cérébrales étaient incluables si asymptomatiques. Le taux de réponse intracrânienne étaient de 89% en l'absence de TKI ROS préalable et 38% si traitement par TKI antérieur (111).

Driver	Etude (ligne) et bras de traitement	Critères d'éligibilité au niveau du SNC	N Patients (total / atteinte métastatique cérébrale / atteinte métastatique cérébrale mesurable)	Traitement préalable par radiothérapie ou chirurgie (N)	Critère d'efficacité		Réf
					Taux de réponse objective intracrânienne (sur lésions mesurables)	Médiane de Survie sans progression intracrânienne	
EGFR del19 ou L858R	FLAURA (1L) Osimertinib vs gefitinib / erlotinib	Asymptomatiques (traitées ou non traitées) ou stables	Osi : 279/61/22 (>3 lésions :23) Gefi/erlo : 277/67/19 (>3 lésions :27)	Osi : RT : 25 Gefi/erlo : RT :24	Osi : 91% Gefi/erlo :68%	Osi : NR Gefi/erlo :13.9 mois	(83)
EGFR del19 ou L858R	FLAURA2 (1L) Osimertinib +/- sel de platine + pemetrexed	Cliniquement stables (traitées ou non traitées)	Osi : 278/104/38 Osi+chimio : 279/118/40	Osi : RT : 18 Osi+chimio : RT : 16	Osi : 87% Osi+chimio :88%	Osi : 13.9 mois Osi+chimio : 20 mois	(84)
ALK	ALEX (1L) Alectinib vs crizotinib	Asymptomatiques (traitées ou non traitées)	Alec : 152/64/21 Crizo : 151/58/22	Alec : Chir : 1/ RT : 26 Crizo : Chir : 1/ RT : 21	Alec : 81% Crizo : 50%	Alec : 17.3 mois Crizo : 5.5 mois	(95)
ALK	ALTA (1L) Brigatinib vs crizotinib	Asymptomatiques (traitées ou non traitées)	Briga :137/40/18 Crizo :138/41/ 21	Briga : RT : 18 Crizo : RT : 19	Briga :78% Crizo : 29%		(97)
ALK	CROWN (1L) Lorlatinib vs crizotinib	Asymptomatiques (traitées ou non traitées)	Lorla : 149/37/18 Crizo : 147/39/13R	Lorla : RT : 6 Crizo : RT : 7	Lorla : 83% Crizo : 23%	Lorla : NR Crizo : 10.2 mois	(98)
RET	LIBRETTO-431 (1L) Selpercatinib vs sel de platine + pemetrexed +/- pembrolizumab	Asymptomatiques	Selper : 120/21/17 Chimio : 72/ 21/12		Selper : 82% Chimio : 57%	Selper : NR Chimio : 14.6 mois	(103)

Tableau 7 – Données d'efficacité intra-cérébrales des principaux traitements ciblés des CBNPC.

CBPC

1 Traitement d'une localisation cérébrale unique ou nombre de métastase ≤ 4 en situation METACHRONONE 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. (112) 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. (113) 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.
- Une autre méta analyse incluant 31 études publiée en 2022 par Gaebe et al (114) 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 (115).

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 ≤ 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 est maintenant la règle y compris 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(116) 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 Rusthoven et al. (112) 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. (113) 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 (114), 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.
- Une autre étude de Rusthoven (117) publiée en 2023 ne montre pas de toxicité supplémentaire avec la RTS monofractionnée dans les CPC par rapport aux CBNPC, les auteurs retiennent les mêmes indications de RTS dans les CPC que dans les CBNPC.

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% (118) (119).

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 (120)(121), 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 ¶ 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. (122)

L'analyse de la littérature montre que la radionécrose est symptomatique chez 50% des patients (123) (118)(124). Le caractère symptomatique ou non va dicter la prise en charge de cette pathologie.

1.3 Facteurs favorisants :

Il y a 4 facteurs favorisants principaux :

-La **dose** : le risque augmente avec la dose de radiothérapie délivrée ((118)

-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. (124)

-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(124)(125)(122).

-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 (125) par Minniti et al. sur 206 patients et 310 lésions cérébrales inférieures à 3,5 cm irradiées en RTS retrouve une radionécrose chez 24% des patients, dont 10% sont symptomatiques. Le facteur de risque principal est la dose, associé à la taille de

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

1.4 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(122). 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 oedème et un effet de masse précoce. Le rehaussement en IRM peut être simple ou multiple ; l'aspect du rehaussement de la RN peut prendre différentes formes : nodulaire, curviligne, annulaire, en bulles de savon, aspect de « poivron vert à la coupe », ou encore de « fromage suisse ».

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

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

L'IRM de perfusion par injection de gadolinium type DSC « Dynamic Susceptibility Contrast », qui permet une mesure dynamique du « related cerebral blood volume ou rCBV ». Cette séquence est disponible sur la plupart des équipements et évalue indirectement la néovascularisation. L'imagerie morphologique classique ne distingue pas toujours radionécrose et récurrence. En perfusion, le CBV est augmenté aussi bien lors d'une récurrence que d'un résidu tumoral. Par contre le CBV est classiquement diminué dans la radionécrose. Un autre signe en faveur d'une radionécrose est la présence de microsaignements sur les coupes natives de la perfusion c'est à dire en pondération T2*. Dans l'étude rétrospective de Muto et al. (126) 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 (127) 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 (128)(129)(130). L'étude de Horky(130) qui ne porte que sur 25 patients montre une sensibilité de 95% et une spécificité de 100% pour le diagnostic différentiel entre récurrence tumorale et radionécrose. Le principe est de mesurer le rapport SUV de la lésion cérébrale rapporté au SUV de la substance grise (au niveau du thalamus) 1H et 4H après l'injection de 18 FDG et d'étudier la variation entre ces deux rapports à 1H et 4H. Cette variation est plus importante dans les récurrences néoplasiques que dans les radionécroses où les deux rapports varient peu entre 1H et 4H.

La TEP au fluoroDOPA (18F) est une technique mieux documentée qui a l'AMM dans le diagnostic différentiel récurrence-radionécrose pour les gliomes (131)(132), et peut aussi être proposée par extension dans les métastases cérébrales, notamment des cancers bronchiques(133) (134).

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

2 Prise en charge thérapeutique des radionécroses des métastases cérébrales des cancers bronchiques:

2.1 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 à long terme peuvent être sévères. (119)(135).

2.2 Bevacizumab :

L'atteinte vasculaire dans la radionécrose est notamment influencée par le VEGF et le FGF2 qui favorisent ce processus. Ceci a été démontré chez le rat par plusieurs équipes dans le début des années 2000 (120)(121), ce qui soulève 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.

Une étude randomisée de Levin *et al.* (110) (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.

Une méta analyse et des recommandations internationales ont été publiées en 2023 par « *the International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS)* » (123), s'appuyant sur l'analyse de 31 études (la majorité étant rétrospectives) dont 13 études évaluaient le bénéfice du bevacizumab (260 patients), 5 études pour le LITT, 5 études pour la résection neurochirurgicale et 1 étude pour l'oxygénothérapie hyperbare. La méta-analyse montre un bénéfice net du bevacizumab, à la dose de 5 à 10 mg/kg/3 semaines en réalisant 2 à 4 cycles avec une imagerie de contrôle tous les deux cycles.

La méta-analyse de Kahn *et al.*(137) avait aussi 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.

2.3 Chirurgie :

La question d'une exérèse neurochirurgicale doit toujours être posée chez les patients avec des lésions cérébrales suspectes de radionécrose lorsqu'ils restent symptomatiques, malgré les traitements médicaux par corticoïdes, bevacizumab et qu'ils présentent une aggravation radiologique.

L'exérèse neurochirurgicale est la seule façon d'établir un diagnostic de certitude entre récurrence et RN. Son indication est souvent délicate et doit être posée de manière collégiale en fonction de beaucoup de facteurs : score lungGPA, <http://brainmetgpa.com> avec PS, contexte de la maladie par ailleurs, nombre de lésions cérébrales, mais aussi localisation et faisabilité de la neurochirurgie, risque fonctionnel, idéalement en RCP dédiée « métastases cérébrales ».

Il est important de prévenir le patient que la persistance d'un œdème cérébral peut survenir même après la neurochirurgie (119)(135).

2.4 LITT

Le « LITT » *laser interstitial thermic therapy* 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. (138)(139)(140).

Grade ISRS	Description de la sévérité de la RN	Recommandation thérapeutique	Recommandation de suivi	Exérèse neurochirurgicale	Niveau de preuve
1	Asymptomatique et pas de corticothérapie débutée	Pas de traitement ou cure courte de corticoïdes (qq jours).	Surveillance rapprochée par IRM toutes les 6 à 12 semaines	Non sauf exception (diagnostic absolument nécessaire)	Avis d'experts
2	Symptomatique sans corticothérapie	Corticothérapie sur 3 à 6 semaines	Surveillance rapprochée par IRM toutes les 6 à 12 semaines	Non sauf exception (diagnostic absolument nécessaire)	Avis d'experts
3	Symptomatique et cortico-résistant	Bevacizumab (5 à 10 mg/kg/3 semaines) 2 à 4 cycles	IRM après 2 et 4 cycles puis Surveillance rapprochée par IRM toutes les 6 à 12 semaines	A considérer selon évolution sous bevacizumab	Modéré/fort
		LITT ou neurochirurgie	Surveillance rapprochée par IRM toutes les 6 à 12 semaines	A considérer selon évolution	Modéré/faible
		Oxygénothérapie hyperbare			Faible/insuffisant
4	Symptomatique avec aggravation neurologique et progression sur IRM malgré traitements non invasifs (bevacizumab) et avec cortico-dépendance			OUI si POSSIBLE	Modéré

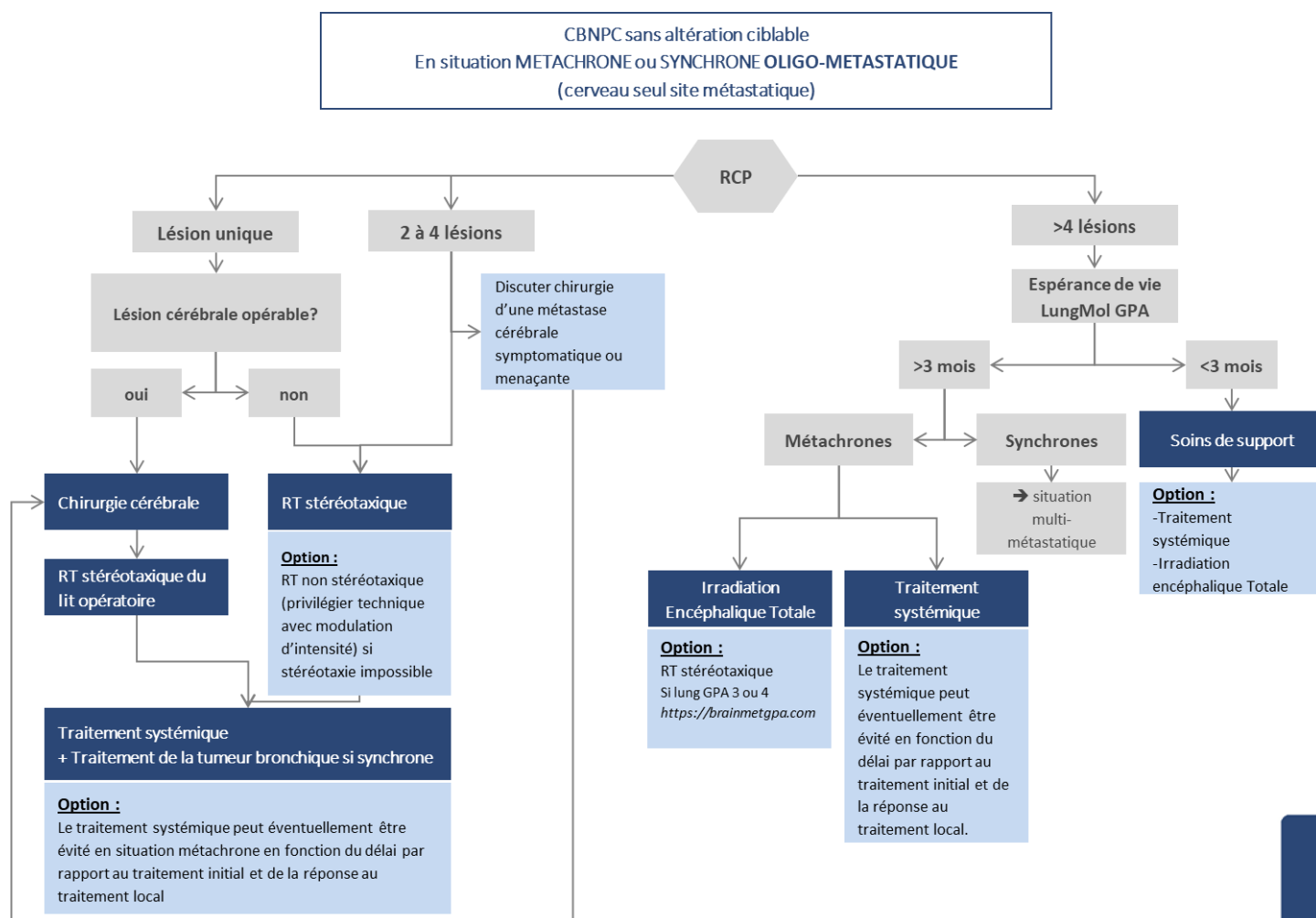
Tableau 8 – Résumé des recommandations ISRS 2023 (141)

Recommandations

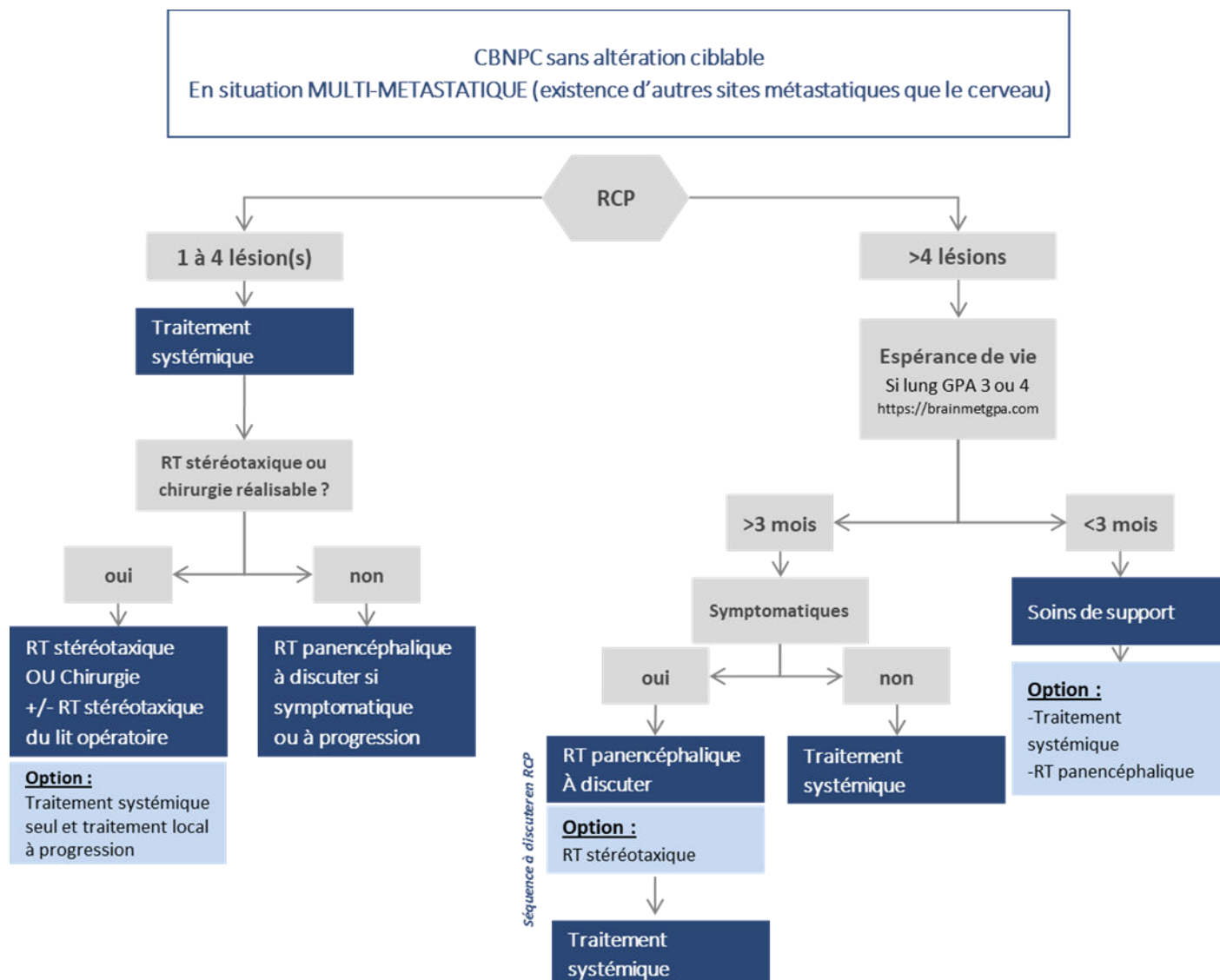
- 1- Toute suspicion de radionécrose doit être évaluée au moins par une IRM en séquences T1 + gadolinium et FLAIR/T2 : idéalement avec une mesure dynamique du « related cerebral blood volume ou rCBV », une autre imagerie peut être envisagée selon l'avis d'un neuroradiologue et l'accessibilité.
- 2- Une corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg doit être instaurée en première intention chez les patients symptomatiques.
- 3- Un traitement par bevacizumab peut être proposé après élimination des contre-indications à la dose de 5 ou 7,5mg/kg. Deux à 4 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 pour le cancer pulmonaire peut être poursuivi en l'absence de contre-indication.
- 4- La question d'une exérèse neurochirurgicale doit être toujours posée chez les patients symptomatiques, résistants aux traitements précédents et présentant une progression radiologique, au mieux en RCP dédiée « métastases cérébrales ».

ARBRES DECISIONNELS

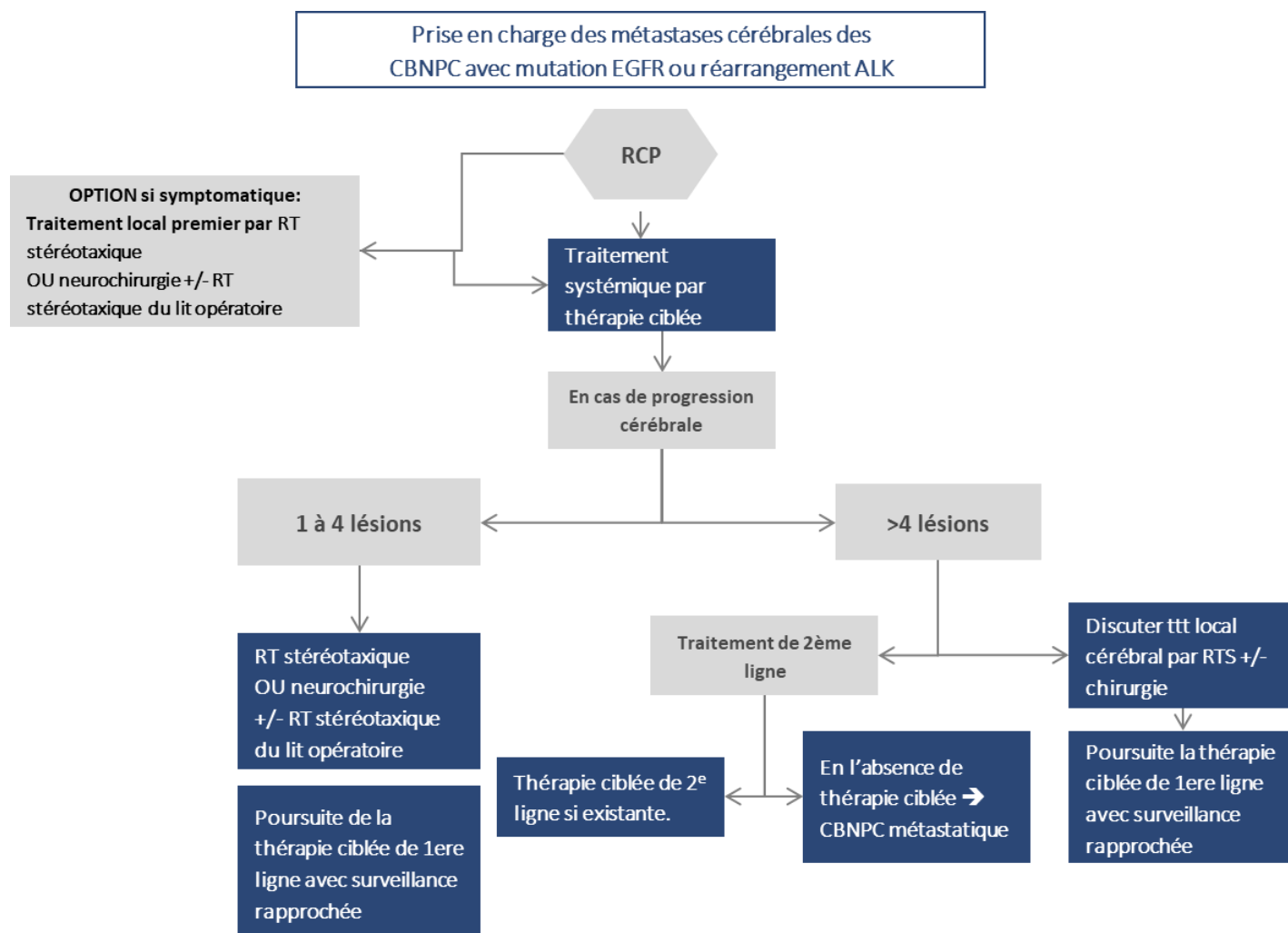
1 CBNPC sans altération ciblable En situation OLIGO-METASTATIQUE (cerveau seul site métastatique) et métachrone



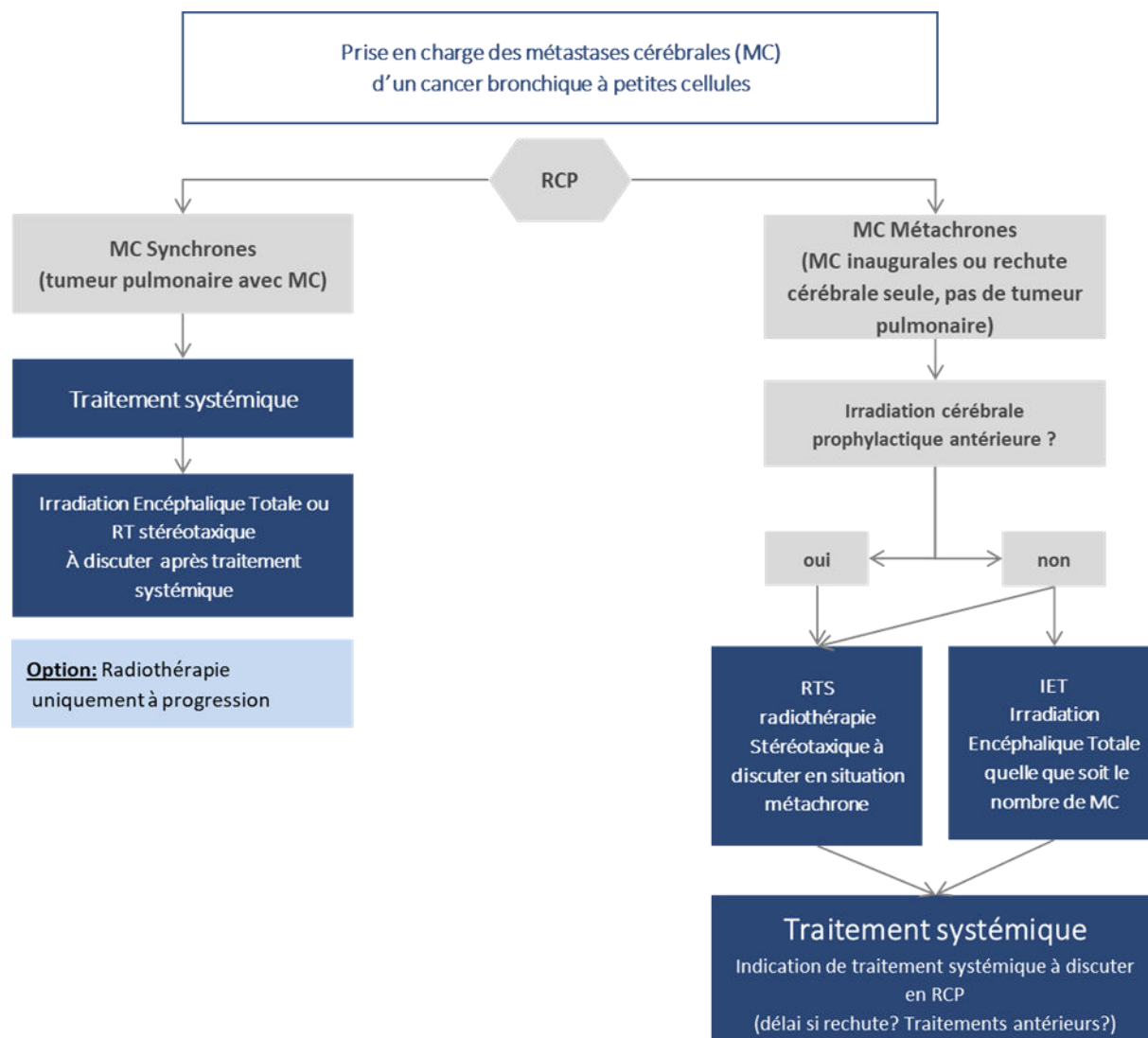
2 CBNPC sans altération ciblable en situation MULTI-METASTATIQUE (existence d'autres sites métastatiques que le cerveau)



3 CBNPC avec mutation *EGFR* et réarrangement de *ALK*



4 Prise en charge des métastases 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.
- Bhave VM, Lamba N, Aizer AA, Bi WL. Minimizing Intracranial Disease Before Stereotactic Radiation in Single or Solitary Brain Metastases. *Neurosurgery*. 1 oct 2023;93(4):782-93.
- Sauvageot S, Mollevi C, Thomas QD, Charissoux M, Darlix A, Rigau V, et al. Prognostic impact of the number and total tumor burden of secondary cerebral lesions in patients with resected brain metastases of non-small cell lung cancers. *J Neurosurg*. 1 juill 2024;141(1):89-99.
- Niedermeyer S, Schmutzer-Sondergeld M, Weller J, Katzendobler S, Kirchleitner S, Forbrig R, et al. Neurosurgical resection of multiple brain metastases: outcomes, complications, and survival rates in a retrospective analysis. *J Neurooncol*. sept 2024;169(2):349-58.
- 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.
- 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.
- Roth O'Brien DA, Poppas P, Kaye SM, Mahase SS, An A, Christos PJ, et al. Timing of Adjuvant Fractionated Stereotactic Radiosurgery Affects Local Control of Resected Brain Metastases. *Pract Radiat Oncol*. 2021;11(3):e267-75.
- Bander ED, Yuan M, Reiner AS, Panageas KS, Ballangrud ÅM, Brennan CW, et al. Durable 5-year local control for resected brain metastases with early adjuvant SRS: the effect of timing on intended-field control. *Neurooncol Pract*. juin 2021;8(3):278-89.
- 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.
- 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.
- Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahm F, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol*. nov 2021;32(11):1332-47.
- 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.
- Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Barboriak DP, Baumert BG, et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol*. juin 2015;16(6):e270-278.
- 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.
- 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.
- Yamamoto M, Serizawa T, Sato Y, Higuchi Y, Kasuya H. Stereotactic Radiosurgery Results for Patients with 5-10 versus 11-20 Brain Metastases: A Retrospective Cohort Study Combining 2 Databases Totaling 2319 Patients. *World Neurosurg*. févr 2021;146:e479-91.
- 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.
- 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.

28. Yamamoto M, Aiyama H, Koiso T, Watanabe S, Kawabe T, Sato Y, et al. Validity of a Recently Proposed Prognostic Grading Index, Brain Metastasis Velocity, for Patients With Brain Metastasis Undergoing Multiple Radiosurgical Procedures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2019;103(3):631-7.
29. Farris M, McTyre ER, Cramer CK, Hughes R, Randolph DM, Ayala-Peacock DN, et al. Brain Metastasis Velocity: A Novel Prognostic Metric Predictive of Overall Survival and Freedom From Whole-Brain Radiation Therapy After Distant Brain Failure Following Upfront Radiosurgery Alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2017;98(1):131-41.
30. 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.
31. Palmer JD, Klammer BG, Ballman KV, Brown PD, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Association of Long-term Outcomes With Stereotactic Radiosurgery vs Whole-Brain Radiotherapy for Resected Brain Metastasis: A Secondary Analysis of The N107C/CEC.3 (Alliance for Clinical Trials in Oncology/Canadian Cancer Trials Group) Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 déc 2022;8(12):1809-15.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Agrawal N, Shireman JM, Shiue K, Kamer A, Boyd L, Zang Y, et al. Preoperative stereotactic radiosurgery for patients with 1-4 brain metastases: A single-arm phase 2 trial outcome analysis (NCT03398694). *Neurooncol Pract.* oct 2024;11(5):593-603.
41. 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.
42. Yang WC, Chen YF, Yang CC, Wu PF, Chan HM, Chen JLY, et al. Hippocampal avoidance whole-brain radiotherapy without memantine in preserving neurocognitive function for brain metastases: a phase II blinded randomized trial. *Neuro Oncol.* 25 mars 2021;23(3):478-86.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Barlesi F, Gervais R, Lena H, Hureaux 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.

53. 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;
54. 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.
55. 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.
56. 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;
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Teixeira Loiola de Alencar V, Guedes Camandaroba MP, Piroli R, Fogassa CAZ, Cordeiro de Lima VC. Immunotherapy as Single Treatment for Patients With NSCLC With Brain Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis-the META-L-BRAIN Study. *J Thorac Oncol.* août 2021;16(8):1379-91.
63. Chen ZY, Duan XT, Qiao SM, Zhu XX. Radiotherapy combined with PD-1/PD-L1 inhibitors in NSCLC brain metastases treatment: The mechanisms, advances, opportunities, and challenges. *Cancer Med.* janv 2023;12(2):995-1006.
64. Vaiao EJ, Shenker RF, Hendrickson PG, Wan Z, Niedzwiecki D, Winter SF, et al. Long-Term Intracranial Outcomes With Combination Dual Immune-Checkpoint Blockade and Stereotactic Radiosurgery in Patients With Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2024;118(5):1507-18.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Lehrer EJ, Kowalchuk RO, Gurewitz J, Bernstein K, Kondziolka D, Niranjana A, et al. Concurrent Administration of Immune Checkpoint Inhibitors and Single Fraction Stereotactic Radiosurgery in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Renal Cell Carcinoma Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2023;116(4):858-68.
69. 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.
70. Vaiao EJ, Shenker RF, Hendrickson PG, Wan Z, Niedzwiecki D, Winter SF, et al. Long-Term Intracranial Outcomes With Combination Dual Immune-Checkpoint Blockade and Stereotactic Radiosurgery in Patients With Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2024;118(5):1507-18.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Kroeze SGC, Pavic M, Stellamans K, Lievens Y, Becherini C, Scorsetti M, et al. Metastases-directed stereotactic body radiotherapy in combination with targeted therapy or immunotherapy: systematic review and consensus recommendations by the EORTC-ESTRO OligoCare consortium. *Lancet Oncol.* mars 2023;24(3):e121-32.
75. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 20 févr 2014;370(8):709-22.
76. Chauffert B, Feuvret L, Bonnetain F, Taillandier L, Frappaz D, Taillia H, et al. Randomized phase II trial of irinotecan and bevacizumab as neo-adjuvant and adjuvant to temozolomide-based chemoradiation compared with temozolomide-chemoradiation for unresectable glioblastoma: final results of the TEMAVIR study from ANOCEF+. *Ann Oncol.* juill 2014;25(7):1442-7.
77. 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.

78. 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;
79. 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.
80. 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.
81. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Yang JCH, Yanagitani N, Kim SW, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 23 nov 2023;389(21):1935-48.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Pike LR, Miao E, Boe LA, Patil T, Imber BS, Myall NJ, et al. Tyrosine Kinase Inhibitors With and Without Up-Front Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases From EGFR and ALK Oncogene-Driven Non-Small Cell Lung Cancer (TURBO-NSCLC). *J Clin Oncol.* 20 oct 2024;42(30):3606-17.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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;
90. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Korneguth 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naïve Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol.* déc 2021;16(12):2091-108.
96. Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, Liu G, Mazieres J, de Marinis F, et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. *Lancet Respir Med.* avr 2023;11(4):354-66.
97. 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.
98. Antoni D, Burckel H, Noel G. Combining Radiation Therapy with ALK Inhibitors in Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Clinical and Preclinical Overview. *Cancers (Basel).* 15 mai 2021;13(10):2394.
99. 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.
100. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans AMC, Mountzios G, Pless M, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 4 mars 2023;401(10378):733-46.
101. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SHI, Pacheco JM, et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation. *N Engl J Med.* 14 juill 2022;387(2):120-31.
102. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *N Engl J Med.* 30 nov 2023;389(22):2039-51.
103. Zhou C, Solomon B, Loong HH, Park K, Pérol M, Arriola E, et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. *N Engl J Med.* 16 nov 2023;389(20):1839-50.
104. Pérol M, Solomon BJ, Goto K, Park K, Nadal E, Bria E, et al. CNS Protective Effect of Selpercatinib in First-Line RET Fusion-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 20 juill 2024;42(21):2500-5.
105. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* oct 2017;18(10):1307-16.

106. Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* juill 2017;18(7):863-73.
107. Riely GJ, Smit EF, Ahn MJ, Felip E, Ramalingam SS, Tsao A, et al. Phase II, Open-Label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAFV600-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 20 juill 2023;41(21):3700-11.
108. Menzies AM, Long GV, Kohn A, Tawbi H, Weber J, Flaherty K, et al. POLARIS: A phase 2 trial of encorafenib plus binimetinib evaluating high-dose and standard-dose regimens in patients with BRAF V600-mutant melanoma with brain metastasis. *Neurooncol Adv.* 2024;6(1):vdae033.
109. Schneider JL, Muzikansky A, Lin JJ, Krueger EA, Lennes IT, Jacobson JO, et al. A Phase 2 Study of Lorlatinib in Patients With ROS1-Rearranged Lung Cancer With Brain-Only Progression on Crizotinib. *JTO Clin Res Rep.* juill 2022;3(7):100347.
110. Drilon A, Chiu CH, Fan Y, Cho BC, Lu S, Ahn MJ, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Entrectinib in ROS1 Fusion-Positive NSCLC. *JTO Clin Res Rep.* juin 2022;3(6):100332.
111. Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, Kim SW, Solomon BJ, Dziadziuszko R, et al. Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 11 janv 2024;390(2):118-31.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. Rusthoven CG, Staley AW, Gao D, Yomo S, Bernhardt D, Wandrey N, et al. Comparison of first-line radiosurgery for small-cell and non-small cell lung cancer brain metastases (CROSS-FIRE). *J Natl Cancer Inst.* 8 août 2023;115(8):926-36.
118. 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.
119. 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>
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. Vellayappan B, Lim-Fat MJ, Kotecha R, De Salles A, Fariselli L, Levivier M, et al. A Systematic Review Informing the Management of Symptomatic Brain Radiation Necrosis After Stereotactic Radiosurgery and International Stereotactic Radiosurgery Society Recommendations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2024;118(1):14-28.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. Ciccone 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.

135. 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.

136. Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, et al. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Bevacizumab Therapy for Radiation Necrosis of the Central Nervous System. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics. avr 2011;79(5):1487-95.

137. 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. 16 févr 2021;21(1):167.

138. 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.

139. 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.

140. 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.

141. Vellayappan B, Lim-Fat MJ, Kotecha R, De Salles A, Fariselli L, Levivier M, et al. A Systematic Review Informing the Management of Symptomatic Brain Radiation Necrosis After Stereotactic Radiosurgery and International Stereotactic Radiosurgery Society Recommendations. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 janv 2024;118(1):14-28.

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 :

ABDAYEM P : MSD, Janssen, Pfizer, Pierre Fabre, Astrazeneca, Net Cancer.
 AUDIGIER VALETTE C : Roche, BMS, MSD, Pfizer, Astrazeneca, Sanofi, Janssen, Amgen, Biodena care.
 ARPIN D : MSD, Takeda, Regeneron, Astrazeneca.
 BARRITAU M : Astrazeneca, Roche.
 BENZAQUEN J : Astrazeneca, Sanofi, Takeda, Amgen, J&J
 BIGAY L : BMS, Astrazeneca, MSD, Takeda, Janssen, Roche, Sanofi, Novocure.
 BOMBARON P : Astrazeneca, Janssen
 BOUSSAGEON M : Astrazeneca, Janssen, Roche
 COURAUD S. : Adène, Amgen, Astra Zeneca, BD, BMS, Boehringer, Canon, Chiesi, Chugai, Fabentech, Health Event, Immedica, Janssen, Laidet, Lilly, MaaT pharma, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Regeneron, Roche, Sanofi, SNCF, Pharmamar Takeda, Transdiag, Sanofi, Volition.
 DECROISSETTE C : Roche, BMS, Novocure, MSD, Astrazeneca, Amgen, Takeda, Pfizer.
 DESSEIGNE M : Sanofi
 DREVET G : Astrazeneca
 DURUISSEAU M : BMS, MSD, Roche, Takeda, Pfizer, Astrazeneca, Novartis, Amgen, Janssen, Boehringer, Merus, GSK, Lilly, Nanostring, Guardant.
 FALCHERO L: Roche, Astrazeneca, Chiesi, MSD, BMS, Sanofi, Amgen, Pfizer.
 FONTAINE DELARUELLE : MSD
 FOREST Fabien : Astrazeneca, MSD, Pierre Fabre, BMS
 FOURNEL P. : Takeda, BMS, MSD, Astrazeneca, Sanofi, Janssen
 GILLE R: Astrazeneca, Takeda.
 GIROUX LEPRIEUR E: Amgen, BMS, Astrazeneca, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda.
 HULO P: Regeneron, Pfizer, Daiichi, Sanofi, BMS, Astrazeneca.
 JOUAN M: Menarini.
 LE BON M: BMS, Astrazeneca, MSD.
 LE PECHOUX C: Astrazeneca, Roche, Varian, Janssen, Ose immunotherapeutics
 LE TREUT J.: BMS, Roche
 LOCATELLI SANCHEZ M: BMS, Pfizer, Bastide
 MAGNE F : Sanofi, Roche, Astrazeneca.
 MARTEL LAFFAY I: MSD, Kiowa Kirin, Takeda
 MASTROIANNI B: Amgen, Astrazeneca, Janssen, Viatrix, Laroche Posay, D Médica, Pfizer, BMS, Roche, Novartis, Daiichi, Merck, Vifor
 MERLE P: BMS, Pfizer.
 MONNET I: Regeneron, BMS, Oxyvie
 MORO-SIBILOT D: Lilly, Amgen, Roche, MSD, BMS, Abbvie, Takeda, Pfizer, Astrazeneca, Pierre Fabre oncologie.
 NAKAD A: Sanofi, BMS
 ODIER L: Pfizer, Takeda, Sanofi, Janssen.
 PAULUS V: Astrazeneca, BMS, Sanofi, Amgen, Pfizer.
 PATOIR A.: Astrazeneca, MSD.
 PAYEN L: Astrazeneca, Inovotion, Volition, Seqone, SophiaGenetics, Oncosema, Pacbio, Biorad
 PEROL M: Astrazeneca, Roche, Lilly, Daiichi, GSK, Pfizer, MSD, BMS, Novartis, Takeda, Sanofi, Pierre Fabre, Amgen, Abbvie, Janssen, Ipsen, Esai, Novocure, AnHeart Therapeutics, Illumina, Nuvation bio
 PIERRET T : Takeda, Pfizer, Roche, MSD, BMS, Janssen, SANOFI, Astrazeneca, Regeneron
 RANCHON F : BMS, Novartis, Janssen.
 SOUQUET P-J: AstraZeneca, MSD, BMS, Pfizer, Takeda, Léo Pharma.
 SWALDUZ A: Amgen, Astrazeneca, Boehringer, Ipsen, Janssen, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Takeda, Sanofi, BMS, Daiichi, Sanofi, Regeneron
 TAVIOT B: BMS, Asten.
 THIBONNIER L: Astrazeneca, MSD.
 TOFFART AC: Astrazeneca, BMS, MSD, Roche, Pfizer, Takeda, Janssen, Amgen, Sanofi, Astellas Pharma, Dizal pharmaceuticals, Mirati, OSE Immunotherapeutics, Turning point therapeutics, GSK, Lilly, Regeneron.
 WATKIN E: Astrazeneca, MSD, Janssen, BMS
 ZALCMAN G: Roche, BMS, MSD, Amgen, Takeda, Pfizer, Astrazeneca

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 2025) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels 2025 d'ARISTOT sont : Amgen, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Chugai, Daiichi-Sankyo, Janssen, Immedica, Lilly, MSD, PharmaMar, Pierre Fabre, Pfizer, Regeneron, Roche, et Takeda.

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2025 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, Lafitte C, Martin E et le comité de rédaction des référentiels Auvergne-Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur les Métastases cérébrales : actualisation 2025. ARISTOT 2025. Accessible sur <https://referentiels-aristot.com/>

 Perrot E, Lafitte C, Martin E on behalf of the editing committee of Auvergne-Rhône-Alpes Guidelines in Thoracic Oncology. [Guidelines on Brain Metastasis of Lung Cancers: 2025 Update] ARISTOT 2025 [French], Available from

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

