



En ligne

<https://www.atrss.dz/ajhs>


Revue Générale

Prise en charge des Métastases Cérébrales : Actualités et Perspectives

Brain Metastases: Current Approaches and Perspectives

CHENTOUF Amina^{*1}, GOURINE Mouna¹

¹Faculté de Médecine d'Oran, Université Oran1

RESUME

Les métastases cérébrales sont des complications fréquentes et redoutables des cancers en particulier le cancer du poumon, du sein, colorectal et le mélanome. Les progrès réalisés durant la dernière décennie ont permis une meilleure compréhension de la biologie et des bases moléculaires des métastases cérébrales, résultant en des modèles pronostiques plus élaborés et élargissant ainsi l'éventail des perspectives de la médecine personnalisée. La prise en charge des patients atteints de métastases cérébrales a beaucoup évolué ; l'arsenal thérapeutique qui se limitait à la radiothérapie conventionnelle, la chimiothérapie systémique et la chirurgie s'est élargi pour inclure la radiochirurgie stéréotaxique, l'immunothérapie et la thérapie ciblée. Cette dernière ayant une biodisponibilité plus élevée au-delà de la barrière hémato-tumorale. Par ailleurs, les progrès réalisés dans le domaine de la neuroimagerie qui s'est enrichie de l'imagerie fonctionnelle, permettent actuellement de cibler les lésions cérébrales avec précision pendant le traitement et aident à différencier les effets du traitement de la progression de la maladie. Avec la transition de ces progrès du domaine de la science fondamentale aux applications précliniques et cliniques, il est quasi-certain que les futurs résultats des traitements de patients atteints de métastases cérébrales vont s'améliorer.

MOTS CLES : Métastases cérébrales, Radiochirurgie stéréotaxique, chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée.

ABSTRACT

Brain metastases are frequent and dreadful complications of cancer especially lung, breast, colorectal and melanoma cancers. Advances in the past decade have resulted in a better understanding of the biology and molecular basis of brain metastases, resulting in more elaborate prognostic models, thereby expanding the range of perspectives for personalized medicine. The management of patients with brain metastases has evolved considerably; the therapeutic arsenal that was limited to conventional radiotherapy, systemic chemotherapy and surgery has expanded to include stereotaxic radiosurgery, immunotherapy and targeted therapy; this latter having a higher bioavailability beyond the blood-tumor barrier. In addition, advances in the field of neuroimaging, which has been enriched by functional imaging, currently allow precise targeting of brain lesions during treatment and help to differentiate the effects of treatment from the progression of the disease. With the passage of these advances in the field of basic science to preclinical and clinical applications, it is almost certain that the future results of treatment of patients with brain metastases will improve.

KEYWORDS : Brain metastases, Stereotaxic radiosurgery, chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy.

* Auteur Corredpondant. *CHENTOUF Amina*. Tel.: 0554650521
Adresse E-mail: chentouf.amina@univ-oran1.dz

Date de soumission : 11/07/2020

Date de révision : 16/08/2020

Date d'acceptation : 19/11/2020

DOI: 10.5281/zenodo.4181893



1. Introduction

Les métastases cérébrales (MC) ont longtemps été considérées comme une seule entité pathologique au pronostic sombre [1]. Cependant, les progrès réalisés au cours des trois dernières décennies dans les domaines de la neuroimagerie, de la neurochirurgie, de la radio-oncologie et de l'oncologie médicale ont permis le diagnostic précoce des métastases, de meilleurs traitements locaux et systémiques et des stratégies innovantes conçues pour atténuer les complications potentielles, qui ont toutes contribué à améliorer la survie et la qualité de vie des patients atteints de MC [1].

La prise en charge des MC est souvent complexe et controversée, et doit donc être abordée de manière multidisciplinaire [2]. La pléthore d'options de traitement disponibles et la variabilité des niveaux de preuves à l'appui de chaque traitement rendent compte de l'hétérogénéité des protocoles thérapeutiques [3, 4]. Dans cette revue, nous rapportons les actualités thérapeutiques dans la prise en charge des patients atteints de MC, en mettant l'accent sur les progrès récents en matière de génomique, de chirurgie, de radiothérapie, de radiochirurgie stéréotaxique, de thérapie ciblée et d'immunothérapie.

2. Epidémiologie et présentation clinique

L'incidence exacte des MC, qui se développent chez près de 30% des patients atteints de tumeurs solides [5], est inconnue. Les données des cohortes d'autopsie indiquent que la véritable incidence des MC est plus élevée chez les patients atteints de certains cancers tels que les cancers du poumon, du sein et les mélanomes [6]. En revanche, les cancers de la prostate, de la tête, du cou, et de l'œsophage se compliquent rarement de MC [7]. Bien que les MC soient rares chez les enfants, le neuroblastome, le sarcome, le néphroblastome, le mélanome et les tumeurs des cellules germinales ont montré une propension aux MC dans la population pédiatrique [8].

Les examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont maintenant fréquemment effectués dans le cadre de la stadification du cancer, ce qui explique un plus grand nombre de patients ayant des métastases cérébrales asymptomatiques détectées lors du bilan d'extension [9]. Cependant, de nombreux patients atteints de MC présentent une variété de symptômes et de signes neurologiques, ce qui impose une évaluation neurocognitive systématique chez tout patient suspecté d'avoir des MC [10]. En effet, la

grande majorité des patients atteints de MC ont des déficits neurocognitifs, avec au moins 90% ayant un certain niveau de déclin de la fonction neurocognitive avant la radiothérapie [9,10].

3. Diagnostic et pronostic des métastases cérébrales

3.1. Imagerie

L'imagerie est essentielle pour établir un diagnostic de MC ; l'IRM étant l'examen de choix en raison d'une sensibilité plus élevée que la tomодensitométrie pour déterminer la taille, le nombre et la répartition des lésions du système nerveux central [11]. Les MC sont des lésions solides de forme pseudo-sphérique qui siègent généralement à la jonction gris-blanc, le plus souvent dans les hémisphères cérébraux (80%), le cervelet (15%) et le tronc cérébral (<5%). Les MC des mélanomes, des choriocarcinomes, des tumeurs des cellules germinales, des cancers de la thyroïde et des carcinomes des cellules rénales (RCC) sont plus susceptibles d'être hémorragiques que celles des autres tumeurs malignes [12,13].

3.2. Anatomopathologie

Macroscopiquement, les formes nodulaires sont les plus fréquentes. Les nodules pigmentés de consistance ferme évoquent en premier lieu des métastases de mélanome. Les métastases des cancers du sein, des cancers pelviens et des carcinomes épidermoïdes sont typiquement compactes alors que celles des cancers anaplasiques à petites cellules sont plutôt nécrotiques et hémorragiques [14]. Lorsqu'elles sont d'origine digestives, leur contenu est gélatineux et mucoïde [15]. Les formes hémorragiques qui sont fréquentes dans les mélanomes et les choriocarcinomes peuvent poser des problèmes de diagnostic lorsque ; les cellules métastatiques étant difficiles à retrouver. D'autres formes sont plus rares telles que les formes infiltrantes, les formes périventriculaires, les formes pseudo-angiomateuses, les formes calcifiées et les formes miliaires [16]. Microscopiquement, les MC reproduisent généralement l'aspect histologique de la tumeur primitive [14]. Les régions nécrotiques sont le siège d'une infiltration de lymphocytes et de macrophages avec prolifération vasculaire, œdème et gliose réactionnelle en périphérie [14]. L'étude immuno-histochimique est incontournable pour confirmer le diagnostic, orienter vers l'origine du cancer et guider l'attitude thérapeutique.

3.3. Classification pronostique

La classification pronostique des patients atteints de MC a des implications importantes dans la prise en charge des patients. Ainsi, dans le but de créer un système de notation pronostique objectif, le *Graded*

Prognostic Assessment (GPA) a été élaboré à partir d'une analyse complète des données de 1960 patients atteints de MC traités dans l'un des cinq essais randomisés RTOG [17]. Dans le GPA, quatre facteurs pronostic sont utilisés pour scorer les patients: l'âge, le *Karnofsky performance status* (KPS), le nombre de MC et la présence ou non de métastases extracrâniennes [18,19]. Ce score est maintenant couramment utilisé pour stratifier les patients à inclure dans les essais cliniques.

Ces dernières années, de nouveaux critères pronostiques ont été inclus. Ces critères intègrent des données non seulement sur l'histologie de la tumeur primitive mais également sur toute altération moléculaire cliniquement pertinente. Par exemple, l'inclusion de la mutation *EGFR* ou du statut de réarrangement *ALK* fournit des informations pronostiques importantes pour la classification des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules CBNPC métastatiques cérébraux [20,21]. De même, le statut mutationnel *BRAF* chez les patients atteints de mélanome métastatique cérébral a des implications considérables pour le pronostic [22,23].

4. Profilage génomique des métastases cérébrales

Les technologies de séquençage de nouvelle génération ont permis d'identifier des altérations génétiques cliniquement pertinentes, dont certaines sont «ciblables», pouvant aboutir à de meilleurs taux de réponse [24]. La recherche dans ce domaine a considérablement élargi notre compréhension des altérations génétiques potentiellement incriminées dans les MC qui diffèrent non seulement de celles des tumeurs primaires mais aussi de celles associées aux métastases extracrâniennes. Par exemple, dans une analyse basée sur le séquençage de l'exome entier de 86 MC appariées à des échantillons de tumeurs primitives et de tissus non malins [25], plus de la moitié (53%) des MC présentaient au moins une altération qui n'a pas été détectée dans la tumeur primitive. Parmi ces mutations, 51% présentaient des altérations associées à la sensibilité aux inhibiteurs de CDK4/6, 43% aux inhibiteurs de PI3K–AKT–mTOR et 33% aux inhibiteurs de HER2 et/ou EGFR. Une autre étude portant sur 61 patients atteints de MC par CBNPC a également démontré que les altérations des voies de signalisation CDK et PI3K étaient considérablement enrichies par rapport à leurs biopsies tumorales primaires appariées [26].

Ces découvertes ont incité le recours au séquençage de nouvelle génération dans la pratique clinique pour guider l'utilisation des thérapies systémiques; par conséquent, l'analyse d'échantillons de tissus provenant de MC, lorsqu'elle est disponible, pourrait

permettre d'affiner encore le choix thérapeutique. Étant donné les taux de réponse impressionnants avec les inhibiteurs des kinases codées par NTRK1–3 et ROS1 chez les patients atteints de MC, qui sont similaires à ceux des patients sans MC, la génomique tumorale peut désormais permettre des taux de réponses très satisfaisants et durables dans ces sous-groupes de patients [27].

5. Prise en charge symptomatique

Les corticostéroïdes et les agents antiépileptiques sont largement utilisés dans la prise en charge symptomatique des patients atteints de MC. Les corticostéroïdes, généralement la dexaméthasone, sont fréquemment utilisés pour contrôler temporairement l'œdème péri-tumoral et réduire les niveaux élevés de pression intracrânienne [28].

Il existe une controverse concernant les indications et la posologie spécifiques, car la plupart des essais impliquant des patients atteints de MC n'incluent pas l'utilisation de corticostéroïdes comme critère d'évaluation spécifique [29]. De plus, les preuves de l'innocuité et de l'efficacité des différents corticostéroïdes font défaut et restent controversées [30]. L'utilisation systématique de corticostéroïdes n'est pas nécessaire pour les patients neurologiquement asymptomatiques [31,32]. Pour les patients présentant des symptômes plus sévères dus à des niveaux élevés de pression intracrânienne, des doses ≥ 16 mg/jour doivent être envisagées [33]. Le mannitol à 20% constitue une bonne alternative aux corticoïdes. Il permet de diminuer le contenu en eau du cerveau en augmentant l'osmolarité sanguine, en entraînant une vasoconstriction cérébrale et en diminuant la sécrétion du liquide cérébro-spinal. Les crises épileptiques sont le symptôme révélateur chez environ 10% des patients atteints de MC et peuvent survenir chez 25% des patients [34].

Les conclusions de trois méta-analyses et d'une revue systématique indiquent que l'utilisation prophylactique de médicaments antiépileptiques chez les patients sans antécédents de convulsions n'apporte aucun avantage immédiat ou à long terme chez les patients atteints de MC [35-37]. L'utilisation systématique des anticonvulsivants après la chirurgie est également controversée compte tenu des résultats d'un essai randomisé prospectif qui n'a trouvé aucune amélioration de l'incidence ou de la gravité des crises lorsque les antiépileptiques sont utilisés de façon prophylactique [38].

6. Place de la chirurgie dans la prise en charge des métastases cérébrales

La chirurgie est l'une des options thérapeutiques proposées dans les MC. Les interventions chirurgicales peuvent apporter un soulagement immédiat et efficace des effets de masse symptomatiques réfractaires aux corticostéroïdes, et aident à confirmer ou à établir un diagnostic. La chirurgie améliore les résultats de survie des patients présentant une seule lésion métastatique cérébrale, un bon KPS et un nombre limité de métastases extracrâniennes [39, 40].

Diverses approches chirurgicales ont été étudiées; cependant la résection en bloc, qui implique une dissection circonférentielle de la capsule tumorale le long de l'interface cerveau-tumeur est recommandée afin de diminuer le risque de récurrence locale, en particulier dans la fosse postérieure [41-43].

Les approches chirurgicales modernes incluent souvent la neuronavigation peropératoire et la cartographie corticale [44], la thérapie thermique interstitielle au laser [45] et l'ultrasonographie focalisée [46], qui sont toutes utilisées pour optimiser la résection tout en réduisant les risques hémorragiques.

7. Radiothérapie des métastases cérébrales

7.1. Radiothérapie du cerveau entier

La radiothérapie du cerveau entier (RCE) implique l'irradiation de tout le cerveau y compris les leptoméniges. Elle est souvent envisagée lorsqu'une intervention chirurgicale ou une SRS n'est pas recommandée, par exemple, chez les patients souffrant de maladie leptoméningée ou de métastases multiples [47]. Les conclusions d'une revue Cochrane plaident en faveur de l'utilisation d'une dose de 30 Gy en 10 fractions [47]. Les effets indésirables aigus de la RCE comprennent l'érythème cutané, l'alopécie, la fatigue, l'otite séreuse et une altération de l'odorat et du goût [48]. Les effets indésirables tardifs, notamment les troubles de la mémoire, la confusion et la leucoencéphalopathie, sont les plus préoccupants. Des tests psychométriques objectifs validés, qui incluent généralement les tests d'apprentissage verbal de Hopkins (HVLTL), le test de Groove Pegboard et les tests Trail Making Parts A et B, sont nécessaires pour évaluer les effets de la RCE sur la fonction neurocognitive plutôt que le Mini-Mental State Examination. Lorsqu'ils sont évalués à l'aide du HVLTL, les patients subissant une RCE peuvent avoir un certain déclin du rappel différé [49].

Les données d'un essai de phase III portant sur 198 patients indiquent que les anticholinestérasiques pourraient améliorer les symptômes cognitifs post-radiothérapie [50].

7.2. Irradiation crânienne prophylactique

L'indication de l'irradiation crânienne prophylactique (ICP) pour la prévention des MC est très controversée. Dans une méta-analyse des données de sept essais cliniques impliquant 987 patients atteints de carcinome bronchique à petites cellules CBPC, ceux recevant une ICP ont eu une amélioration de 5,4% de la survie globale à 3 ans ($P = 0,01$) [51]. Par ailleurs, lors d'une étude menée par l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC) portant sur 286 patients atteints de CBPC à un stade avancé, le taux de MC était de 14,6% dans le groupe ICP contre 40,4% dans le groupe témoin ($P < 0,001$) [52]. Le risque d'événements indésirables de l'ICP, tels que la neurotoxicité est relativement faible [53]. Au vu de ces données, les experts recommandent l'ICP pour les patients atteints de CBPC au stade précoce, après une réponse favorable à la chimiothérapie systémique. Cependant, cette approche reste controversée pour les patients présentant un CBPC au stade avancé ou d'autres facteurs de mauvais pronostic [54].

8. Radiochirurgie stéréotaxique

Au cours de la dernière décennie, la radio-chirurgie stéréotaxique (RCS) est devenue le traitement de choix pour les patients ayant une à quatre MC nouvellement diagnostiquées dont le diamètre est ≤ 3 cm et le volume < 25 cm³ avec un bon KPS. La radiochirurgie stéréotaxique est actuellement recommandée dans les consensus de l'American Society of Radiation Oncology (ASTRO) [55] et de l'International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) [56], en raison de l'absence de compromis dans les résultats de survie et de la faible toxicité neurocognitive par rapport à la RCE. Contrairement à la chirurgie qui est invasive et nécessite une hospitalisation, la RCS est une intervention ambulatoire généralement bien tolérée.

9. Chimiothérapies systémiques

Tout comme pour la thérapie ciblée et l'immunothérapie, le protocole de chimiothérapie systémique dépend des caractéristiques de la tumeur primitive (site, histologie, profil moléculaire). Son efficacité sur les localisations cérébrales est généralement équivoque à celle sur les autres sites métastatiques vu que la barrière hémato-encéphalique est souvent altérée [57].

Les médicaments cytotoxiques classiques ont un rôle limité dans la prise en charge des MC en raison de leur faible pénétration dans la barrière hémato-encéphalique [57,58]. Cette dernière constitue un défi pour la diffusion des chimiothérapies administrées par voie systémique. Traditionnellement, la plupart des chimiothérapies sont utilisées chez les patients atteints d'une maladie réfractaire, une fois que toutes les options chirurgicales et de radiothérapie sont épuisées. Plusieurs essais explorant l'utilisation d'agents systémiques chez les patients atteints de MC, y compris les chimiothérapies couramment utilisées telles que Cisplatine-Pemetrexed [59], Cisplatine-Vinorelbine [60], Paclitaxel-Cisplatine [61], Pemetrexed-Cisplatine [62], et le Témzolomide [63,64], n'ont pas montré de taux de réponse satisfaisants.

10. Thérapies ciblées

L'identification d'agents moléculaires incriminés dans divers cancers a abouti à la mise au point de plusieurs thérapies innovantes. Ainsi, de petites molécules et/ou des anticorps sont capables d'inhiber sélectivement diverses voies de signalisation activées de manière aberrante et confèrent des améliorations significatives de la survie dans des sous-groupes de patients atteints de CBNPC, de cancer du sein et de mélanome :

a. CBNPC métastatique cérébral

Les mutations activatrices les plus fréquentes dans les CBNPC sont des mutations de gain de fonction de KRAS, qui sont identifiées chez environ 30% des patients [65]. À ce jour, aucune thérapie ciblée cliniquement approuvée qui cible directement la forme mutée de KRAS n'est disponible [66]. Les résultats les plus encourageants obtenus avec des thérapies ciblées chez les patients atteints de CBNPC ont été rapportés chez des patients atteints de mutation EGFR et de réarrangement ALK.

- *Mutations EGFR* : Des mutations d'EGFR sont détectées dans 15 à 35% des CBNPC primitifs, avec un taux plus élevé observé chez les patients d'origine asiatique. Les premiers rapports confirment l'efficacité des inhibiteurs de l'EGFR de première génération (géfinitib et erlotinib) dans de petites séries de patients [67-68]. Plusieurs essais ont également évalué la combinaison de la radiothérapie avec des inhibiteurs d'EGFR. En effet, dans une étude de phase II portant sur 40 patients atteints de CBNPC métastatique cérébral, un taux de réponse global de 86% a été observé avec l'erlotinib combiné à la RCE [69]. Cette étude a révélé une durée médiane de la survie globale de 19,1 mois chez les patients porteurs

de la mutation EGFR contre 9,3 mois sans mutation EGFR [69].

- *Réarrangements ALK* : Des réarrangements ALK sont détectés chez environ 4 à 7% des patients atteints de CBNPC. Le crizotinib, inhibiteur de l'ALK de première génération, a révélé une amélioration de l'activité intracrânienne (en termes de taux de contrôle de la maladie sur 12 et 24 semaines) par rapport à la chimiothérapie dans un essai randomisé [70]. Les nouveaux inhibiteurs de l'ALK tels que l'alectinib, le cécitinib, le brigatinib et le lorlatinib, ont des niveaux de pénétration de la barrière hémato-encéphalique plus élevés que celui du crizotinib [71].

b. Cancer du sein métastatique cérébral

Le cancer du sein HER2-positif survient chez 20 à 25% des patientes et leur confère une plus grande prédisposition aux MC par rapport aux femmes atteintes d'autres sous-types de cancer du sein [72]. Le lapatinib est un inhibiteur à petites molécules qui cible HER2 avec une efficacité limitée en monothérapie [73-75]. Le lapatinib est principalement utilisé en association avec la capécitabine, ce qui conduit souvent à des taux de réponse élevés [73-75]. L'association lapatinib-capécitabine induit un taux de réponse de 20% chez les patientes ayant déjà reçu une radiothérapie et de 66% chez les patientes naïves de radiothérapie, comme démontré dans l'étude de phase II LANDSCAPE [73-75]. De même, le nératinib, un inhibiteur irréversible de la kinase pan-HER, a montré une faible efficacité en tant qu'agent unique dans un essai impliquant des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif avec MC [76]; cependant, des taux de réponse plus impressionnants ont été observés avec l'association du nératinib et de la capécitabine [77]. Le tucatinib et le tesevatinib sont d'autres agents d'intérêt qui ciblent la voie HER2; une activité initiale prometteuse a été démontrée dans des études de phase I [78,79].

c. Mélanome cérébral-métastatique

Des mutations *BRAF* surviennent chez environ la moitié des patients atteints d'un mélanome à un stade avancé, le *BRAF*^{V600E} étant le plus fréquent [80]. Chez ces patients, le traitement avec les inhibiteurs de BRAF : vemurafenib ou dabrafenib en monothérapie, entraîne des taux de réponse de 20% et 38%, respectivement [81,82]. Comme pour les combinaisons contenant du lapatinib, les patients naïfs de radiothérapie sont plus susceptibles de répondre aux inhibiteurs du BRAF [81,82]. De plus, la combinaison du dabrafenib avec le tramétinib, un inhibiteur de MAPK, a démontré une amélioration des taux de réponse intracrânienne d'environ 55% par rapport à ceux rapportés avec des agents uniques dans d'autres essais [83].

11. Immunothérapie

Cette approche thérapeutique a amélioré la prise en charge des mélanomes métastatiques et autres formes avancées de cancer du poumon, de cancer du rein et de la vessie. Il a été démontré que l'anticorps ipilimumab anti-cytotoxique lymphocyte T (CTLA-4) fournit des taux de contrôle de la maladie de 10% chez les patients atteints de mélanome métastatique cérébral qui reçoivent des stéroïdes, et de 25% chez ceux qui ne reçoivent pas de stéroïdes dans un étude de phase II portant sur 72 patients [84]. Un autre essai de phase II, dans lequel des patients ont reçu l'anticorps anti-PD-1, le Pembrolizumab, a démontré un taux de réponse intracrânienne de 33% chez les patients atteints de CBNPC métastatique cérébral et de 22% chez ceux atteints d'un mélanome métastatique cérébral [85]. Dans d'autres études, l'association de l'ipilimumab et de l'anticorps anti-PD-1 nivolumab a entraîné des taux de réponse intracrânienne impressionnants de 45 à 60% chez les patients avec mélanome cérébral métastatique [86,87]. Le nivolumab en monothérapie a été associé à des taux de réponse d'environ 20% [88].

Conclusion

La prise en charge des métastases cérébrales a été considérablement améliorée au cours de la dernière décennie grâce aux progrès de l'imagerie, de la radiothérapie, des agents ciblés, de l'immunothérapie et de la génomique. De nombreux critères pronostiques liés au patient et à la maladie ont intégré le profilage moléculaire dans le schéma de classification et doivent être pris en compte lors de l'estimation du pronostic d'un patient après un diagnostic de métastases cérébrales. Les techniques de radiothérapie en évolution atténuent le risque de déclin neurocognitif après le traitement. La radiochirurgie stéréotaxique est désormais le principal traitement pour les patients atteints de métastases cérébrales, avec des effets synergiques potentiels lorsqu'ils sont combinés avec certains agents immunothérapeutiques.

L'évolution des thérapies ciblées pour les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, d'un cancer du sein ou d'un mélanome a révolutionné la prise en charge des patients atteints de métastases cérébrales.

Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

Références

1. Vargo M. M. (2017). Brain Tumors and Metastases. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 28(1), 115-141. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2016.08.005>
2. Jandial R. (2017). Curing brain metastases. *Clinical & experimental metastasis*, 34(6-7), 363-364. <https://doi.org/10.1007/s10585-017-9866-6>
3. Kotecha, R., Gondi, V., Ahluwalia, M. S., Brastianos, P. K., & Mehta, M. P. (2018). Recent advances in managing brain metastasis. *F1000Research*, 7, F1000 Faculty Rev-1772. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15903.1>
4. Lu-Emerson, C., & Eichler, A. F. (2012). Brain metastases. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 18(2), 295-311. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000413659.12304.a65>. Taillibert, S., & Le Rhun, É. (2015). Épidémiologie des lésions métastatiques cérébrales [Epidemiology of brain metastases]. *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique*, 19(1), 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2014.11.001>
6. Nayak, L., Lee, E. Q., & Wen, P. Y. (2012). Epidemiology of brain metastases. *Curr. Oncol. Rep.* 14, 48-54
7. Shaheen, O., Ghibour, A., & Alsaïd, B. (2017). Esophageal Cancer Metastases to Unexpected Sites: A Systematic Review. *Gastroenterology research and practice*, 1657310. <https://doi.org/10.1155/2017/1657310>
8. Goldman, S., Echevarria, M. E. & Fangusaro, J. (2007). Pediatric brain metastasis from extraneural malignancies: a review. *Cancer Treat. Res.* 136, 143-168
9. Pope W. B. (2018). Brain metastases: neuroimaging. *Handbook of clinical neurology*, 149, 89-112. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811161-1.00007-4>
10. Meyers, C. A., Smith, J. A., Bezjak, A., Mehta, M. P., Liebmann, J., Illidge, T. (2004). Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 22, 157-165
11. Knip, H. C., Madesta, F., Schneider, T., Hanning, U., Schönfeld, M. H., Schön, G. et al. (2019). Radiomics of Brain MRI: Utility in Prediction of Metastatic Tumor Type. *Radiology*, 290(2), 479-487. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018180946>
12. Franceschi, A. M., Moschos, S. J., Anders, C. K., Glaubiger, S., Collichio, F. A., Lee, C. B. et al. (2016). Use of Susceptibility-Weighted Imaging

- (SWI) in the Detection of Brain Hemorrhagic Metastases from Breast Cancer and Melanoma. *Journal of computer assisted tomography*, 40(5), 803-805.
<https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000420>
13. Delmaire, C., Savatovsky, J., Boulanger, T., Dhermain, F., Le Rhun, E., Métellus, P. et al. (2015). Imagerie des métastases cérébrales [Brain metastases imaging]. *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique*, 19(1), 16-19.
<https://doi.org/10.1016/j.canrad.2014.11.008>
 14. Marinova Marinova, D., Vitkov Mekov, E., Gosheva Dimitrova, D., Todorov Titorenkov, P., Martinov Mihailov, M., Slavov Nachev, S. et al. (2019). Immunohistochemical characteristics of brain metastases and corresponding primary lung cancer. *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology*, 24(4), 1626-1637
 15. Gurzu, S., Jung, I., & Kadar, Z. (2015). Aberrant metastatic behavior and particular features of early gastric cancer. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 123(12), 999-1006
 16. Ilhan-Mutlu, A., Siehs, C., Berghoff, A. S., Ricken, G., Widhalm, G., Wagner, L. et al. (2016). Expression profiling of angiogenesis-related genes in brain metastases of lung cancer and melanoma. *Tumour biology : The journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 37(1), 1173-1182
 17. Sperduto, P. W., Berkey, B., Gaspar, L. E., Mehta, M. & Curran, W. (2008). A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70, 510-514
 18. Gaspar, L.E, Scott, C., Rotman, M., Asbell, S., Phillips, T., Wasserman, T. (1997). Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37, 745-751
 19. Gaspar, L. E., Scott, C., Murray, K. & Curran, W. (2000). Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47, 1001-1006
 20. Sperduto, P. W., Yang, T. J., Beal, K., Pan, H., Brown, P. D., Bangdiwala, A. (2016). The effect of gene alterations and tyrosine kinase inhibition on survival and cause of death in patients with adenocarcinoma of the lung and brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 96, 406-413
 21. Miller, J. A., Kotecha, R., Ahluwalia, M. S., Mohammadi, A. M., Suh, J. H., Barnett, G. H. et al. (2017). The impact of tumor biology on survival and response to radiation therapy among patients with non-small cell lung cancer brain metastases. *Pract. Radiat. Oncol.* 7, e263-e273
 22. Sperduto, P. W., Jiang, W., Brown, P. D., Braunstein, S., Sneed, P., Wattson, D. A. et al. (2017). The prognostic value of BRAF, C-KIT, and NRAS mutations in melanoma patients with brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 98, 1069-1077
 23. Kotecha, R., Miller, J. A., Venur, V. A., Mohammadi, A. M., Chao, S. T., Suh, J. H. et al. (2018). Melanoma brain metastasis: the impact of stereotactic radiosurgery, BRAF mutational status, and targeted and/or immune-based therapies on treatment outcome. *J. Neurosurg.* 129, 50-59
 24. Shih, D., Nayyar, N., Bihun, I., Dagogo-Jack, I., Gill, C. M., Aquilanti, E. et al. (2020). Genomic characterization of human brain metastases identifies drivers of metastatic lung adenocarcinoma. *Nature genetics*, 52(4), 371-377.
<https://doi.org/10.1038/s41588-020-0592-7>
 25. Brastianos, P. K., Carter, S. L., Santagata, S., Cahill, D. P., Taylor-Weiner, A., Jones, R. T. et al. (2015). Genomic characterization of brain metastases reveals branched evolution and potential therapeutic targets. *Cancer Discov.* 5, 1164-1177
 26. Wang, H., Ou, Q., Li, D., Qin, T., Bao, H., Hou, X. et al. (2019). Genes associated with increased brain metastasis risk in non-small cell lung cancer: comprehensive genomic profiling of 61 resected brain metastases versus primary non-small cell lung cancer (Guangdong Association Study of Thoracic Oncology 1036). *Cancer* 125, 3535-3544
 27. Siena, S. (2019). Efficacy of entrectinib in patients (pts) with solid tumors and central nervous system (CNS) metastases: integrated analysis from three clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 37, 3017-3017
 28. Ryken, T. C. (2019). Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the role of steroids in the treatment of adults with metastatic brain tumors. *Neurosurgery* 84, E189-E191
 29. Lin, X., & DeAngelis, L. M. (2015). Treatment of Brain Metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(30), 3475-3484.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.9503>
 30. Jessurun, C. A. C. (2019). Evidence-based dexamethasone dosing in malignant brain tumors: what do we really know? *J. Neurooncol.* 144, 249-264

31. Gállego Pérez-Larraya, J., & Hildebrand, J. (2014). Brain metastases. *Handbook of clinical neurology*, 121, 1143-1157. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4088-7.00077-8>
32. Soffietti, R. (2006). EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur. J. Neurol.* 13, 674-681
33. Brainin, M. (2004). Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces-revised recommendations 2004. *Eur. J. Neurol.* 11, 577-581
34. Englot, D. J., Chang, E. F., & Vecht, C. J. (2016). Epilepsy and brain tumors. *Handbook of clinical neurology*, 134, 267-285. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802997-8.00016-5>
35. Sirven, J. I., Wingerchuk, D. M., Dratzkowski, J. F., Lyons, M. K. & Zimmerman, R. S. (2004). Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 79, 1489-1494
36. Tremont-Lukats, I. W., Ratilal, B. O., Armstrong, T. & Gilbert, M. R. (2008). Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2, CD004424
37. Kong, X. (2015). A meta-analysis: do prophylactic antiepileptic drugs in patients with brain tumors decrease the incidence of seizures? *Clin. Neurol. Neurosurg.* 134, 98-103
38. Youngerman, B. E., Joiner, E. F., Wang, X., Yang, J., Welch, M. R., McKhann, G. M. et al. (2020). Patterns of seizure prophylaxis after oncologic neurosurgery. *Journal of neuro-oncology*, 146(1), 171-180. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03362-1>
39. Fuentes, R., Osorio, D., Expósito Hernandez, J., Simancas-Racines, D., Martínez-Zapata, M. J., & Bonfill Cosp, X. (2018). Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8(8), CD012086. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012086.pub>
40. Li, X., Huang, R., Ma, L., Liu, S., & Zong, X. (2019). Locoregional surgical treatment improves the prognosis in primary metastatic breast cancer patients with a single distant metastasis except for brain metastasis. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 45, 104-112. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.03.006>
41. Nahed, B. V. (2019). Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the role of surgery in the management of adults with metastatic brain tumors. *Neurosurgery* 84, E152-E155
42. Mut M. (2012). Surgical treatment of brain metastasis: a review. *Clinical neurology and neurosurgery*, 114(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.10.013>
43. Patel, A. J., Suki, D., Hatiboglu, M. A., Rao, V. Y., Fox, B. D., & Sawaya, R. (2015). Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis. *J. Neurosurg.* 122, 1132-1143
44. Caffo, M., Cardali, S. M., Raffa, G., Caruso, G., Barresi, V., Ricciardo, G. et al. (2020). The Value of Preoperative Planning Based on Navigated Transcranial Magnetic Stimulation for Surgical Treatment of Brain Metastases Located in the Perisylvian Area. *World neurosurgery*, 134, e442-e452. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.10.090>
45. Tan, S. K., Luther, E., Eichberg, D., Shah, A., Khan, K., Jamshidi, A. et al. (2020). Complete Regression of a Solitary Cholangiocarcinoma Brain Metastasis Following Laser Interstitial Thermal Therapy. *World neurosurgery*, 144, 94-98. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.08.122>
46. Arvanitis, C. D., Askoxylakis, V., Guo, Y., Datta, M., Kloepper, J., Ferraro, G. B. et al. (2018). Mechanisms of enhanced drug delivery in brain metastases with focused ultrasound-induced blood-tumor barrier disruption. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 115, E8717-E8726
47. Tsao, M. N. (2018). Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD003869
48. Brown, P. D., Ahluwalia, M. S., Khan, O. H., Asher, A. L., Wefel, J. S., & Gondi, V. (2018). Whole-brain radiotherapy for brain metastases: evolution or revolution? *J. Clin. Oncol.* 36, 483-491
49. Kortmann R. D. (2015). Aussparung des hippocampalen neuronalen Stammzellenkompartments während der Ganzhirnbestrahlung von Hirnmetastasen? [Memory protection with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases?]. *Strahlentherapie und Onkologie*, 191(6), 534-535. <https://doi.org/10.1007/s00066-015-0834-2>
50. Rapp, S. R., Case, L. D., Peiffer, A., Naughton, M. M., Chan, M. D., Stieber, V. W. et al. (2015). Donepezil for irradiated brain tumor survivors: a phase III randomized placebo-controlled clinical trial. *J. Clin. Oncol.* 33, 1653-1659
51. Aupérin, A., Arriagada, R., Pignon, J. P., Le Péchoux, C., Gregor, A., Stephens, R. J. et al. (1999). Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete

- remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N. Engl. J. Med.* 341, 476-484
52. Slotman, B. J., Mauer, M. E., Bottomley, A., Faivre-Finn, C., Kramer, G. W., Rankin, E. M. et al. (2009). Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J. Clin. Oncol.* 27, 78-84
53. Takahashi, T., Yamanaka, T., Seto, T., Harada, H., Nokihara, H., Saka, H. et al. (2017). Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(5), 663-671 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30230-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30230-9)
54. Manapov, F., Käsmann, L., Roengvoraphoj, O., Dantes, M., Schmidt-Hegemann, N. S., Belka, C. et al. (2018). Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: update on patient selection, efficacy and outcomes. *Lung Cancer* 9, 49-55
55. Tsao, M. N. (2012). Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical Radiat. Oncol.* 2, 210-225
56. Chao, S. T., De Salles, A., Hayashi, M., Levivier, M., Ma, L., Martinez, R. et al. (2018). Stereotactic radiosurgery in the management of limited (1-4) brain metastases: systematic review and international stereotactic radiosurgery society practice guideline. *Neurosurgery* 83, 345-353
57. Lauko, A., Thapa, B., Venur, V. A., & Ahluwalia, M. S. (2018). Management of Brain Metastases in the New Era of Checkpoint Inhibition. *Current neurology and neuroscience reports*, 18(10), 70. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0877-8>
58. Hu, J., & Kesari, S. (2013). Strategies for overcoming the blood-brain barrier for the treatment of brain metastases. *CNS oncology*, 2(1), 87-98. <https://doi.org/10.2217/cns.12.37>
59. He, Q., Bi, X., Ren, C., Wang, Y., Zou, P., Zhang, H. et al. (2017). Phase II Study of the Efficacy and Safety of High-dose Pemetrexed in Combination with Cisplatin Versus Temozolomide for the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with Brain Metastases. *Anticancer research*, 37(8), 4711-4716. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11877>
60. Kostrzewska, M., Nowak-Gabryel, M., & Gabryel, M. (2011). Całkowita remisja przerzutów do gałek ocznych w przebiegu raka niedrobnokomórkowego płuca po zastosowanej chemioterapii cisplatyna i vinorelbina [Complete regression of eyeball metastasis secondary to non-small-cell lung cancer with Cisplatin and Vinorelbine therapy]. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 31(183), 171-174.
61. Cortes, J., Rodriguez, J., Aramendia, J. M., Salgado, E., Gurrpide, A., Garcia-Foncillas, J. et al. (2003). Front-line paclitaxel/cisplatin-based chemotherapy in brain metastases from non-small-cell lung cancer. *Oncology* 64, 28-35
62. Dinglin, X. X., Huang, Y., Liu, H., Zeng, Y. D., Hou, X., & Chen, L. K. (2013). Pemetrexed and cisplatin combination with concurrent whole brain radiotherapy in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma: a single-arm phase II clinical trial. *J. Neurooncol.* 112, 461-466
63. Schreck, K. C., & Grossman, S. A. (2018). Role of Temozolomide in the Treatment of Cancers Involving the Central Nervous System. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 32(11), 555-569
64. Mrugala, M. M., Adair, J., & Kiem, H. P. (2010). Temozolomide: Expanding its role in brain cancer. *Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)*, 46(11), 833-846. <https://doi.org/10.1358/dot.2010.46.11.1549024>
65. Tomasini, P., Walia, P., Labbe, C., Jao, K. & Leighl, N. B. (2016). Targeting the KRAS pathway in non-small cell lung cancer. *Oncologist* 21, 1450-1460
66. Suzawa, K., Offin, M., Lu, D., Kurzatkowski, C., Vojnic, M., Smith, R. S. et al. (2019). Activation of KRAS Mediates Resistance to Targeted Therapy in MET Exon 14-mutant Non-small Cell Lung Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 25(4), 1248-1260. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1640>
67. Paz-Ares, L., Tan, E. H., O'Byrne, K., Zhang, L., Hirsh, V., Boyer, M. et al. (2017). Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(2), 270-277. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw611>
68. Chikaishi, Y., Kanayama, M., Taira, A., Nabe, Y., Shinohara, S., Kuwata, T. et al. (2018). Effect of erlotinib plus bevacizumab on brain metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Annals of translational medicine*, 6(20), 401. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.09.33>
69. Welsh, J. W., Komaki, R., Amini, A., Munsell, M. F., Unger, W., Allen, P. K. et al. (2013). Phase

- II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 31, 895-902
70. Solomon, B. J., Cappuzzo, F., Felip, E., Blackhall, F. H., Costa, D. B., Kim, D. W. et al. (2016). Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from PROFILE 1014. *J. Clin. Oncol.* 34, 2858-2865
71. Venur, V. A. & Ahluwalia, M. S. (2016). Targeted therapy in brain metastases: ready for primetime? *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* 35, e123-e130
72. Freedman, R. A., Gelman, R. S., Anders, C. K., Melisko, M. E., Parsons, H. A., Cropp, A. M. et al. (2019). TBCRC 022: a phase II trial of neratinib and capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. *J. Clin. Oncol.* 37, 1081-1089
73. Bachelot, T., Romieu, G., Campone, M., Diéras, V., Cropet, C., Dalenc, F. et al. (2013). Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 14, 64-71
74. Cetin, B., Benekli, M., Oksuzoglu, B., Koral, L., Ulas, A., Dane, F. et al. (2012). Lapatinib plus capecitabine for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a review of the Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO) experience. *Onkologie*, 35(12), 740-745. <https://doi.org/10.1159/000345040>
75. Petrelli, F., Ghidini, M., Lonati, V., Tomasello, G., Borgonovo, K., Ghilardi, M. et al. (2017). The efficacy of lapatinib and capecitabine in HER-2 positive breast cancer with brain metastases: A systematic review and pooled analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 84, 141-148. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.024>
76. Freedman, R. A., Gelman, R. S., Wefel, J. S., Melisko, M. E., Hess, K. R., Connolly, R. M. et al. (2016). Translational Breast Cancer Research Consortium (TBCRC) 022: a phase II trial of neratinib for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. *J. Clin. Oncol.* 34, 945-952
77. Freedman, R., Gelman, R.S., Anders, C.K., Melisko, M.E., Parsons, H.A., Cropp, A.M. et al. (2017). TBCRC 022: phase II trial of neratinib + capecitabine for patients (Pts) with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2+) breast cancer brain metastases (BCBM). *J. Clin. Oncol.* 35, 1005
78. Borges, V. F., Ferrario C, Aucoin N, Falkson CI, Khan QJ, Krop IE, et al. (2016). Efficacy results of a phase 1b study of ONT-380, a CNS-penetrant TKI, in combination with T-DM1 in HER2+ metastatic breast cancer (MBC), including patients (pts) with brain metastases. *J. Clin. Oncol.* 34, suppl 15, abstr 513
79. Lin, N. U., Freedman, R.A., Miller, K., Jhaveri, K.L., Eiznhamer, D.A. (2016). Determination of the maximum tolerated dose (MTD) of the CNS penetrant tyrosine kinase inhibitor (TKI) tasevatinib administered in combination with trastuzumab in HER2+ patients with metastatic breast cancer (BC). *J. Clin. Oncol.* 34, 514
80. Cheng, L., Lopez-Beltran, A., Massari, F., MacLennan, G. T. & Montironi, R. (2018). Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine. *Mod. Pathol.* 31, 24-38
81. McArthur, G. A., Maio, M., Arance, A., Nathan, P., Blank, C., Avril, M. F. (2017). Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. *Ann. Oncol.* 28, 634-641
82. Long, G. V., Trefzer, U., Davies, M. A., Kefford, R. F., Ascierto, P. A., Chapman, P.B. (2012). Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 13, 1087-1095
83. Davies, M. A., Saiag, P., Robert, C., Grob, J. J., Flaherty, K. T., Arance, A. (2017). Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 18, 863-873
84. Margolin, K., Ernstoff, M. S., Hamid, O., Lawrence, D., McDermott, D., Puzanov, I. (2012). Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 13, 459-465
85. Goldberg, S. B., Gettinger, S. N., Mahajan, A., Chiang, A. C., Herbst, R. S., Sznol, M. (2016). Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 17, 976-983
86. Traylor, J. I., & Kuo, J. S. (2019). Combined Nivolumab and Ipilimumab Is an Effective Treatment for Melanoma Brain Metastases. *Neurosurgery*, 84(3), E134-E135. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy619>
87. Long, G., Atkinson, V., Menzies, A.M., Guminski, A.D., Sandhu, S.K., Brown, M.P.

(2017). A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): the anti-PD1 brain collaboration (ABC). *J. Clin. Oncol.* 35, 9508

88. Flippot, R., Dalban, C., Laguerre, B., Borchiellini, D., Gravis, G., Négrier, S. et al.

(2019). Safety and Efficacy of Nivolumab in Brain Metastases From Renal Cell Carcinoma: Results of the GETUG-AFU 26 NIVOREN Multicenter Phase II Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37(23), 2008-2016. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02218>