

Association thérapeutique entre la radiothérapie hypofractionnée délivrée en condition stéréotaxique et les nouvelles thérapies anticancéreuses

The combined use of hypofractionated stereotactic radiotherapy and new anticancer drugs

Stéphanie Servagi Vernat¹
Estelle Vigneau¹
Juliette Thariat²

¹ MD, PhD
Institut de cancérologie Jean Godinot
Département d'oncologie radiothérapie
1, rue du Général Koenig
51726 Reims cedex
France
<stephanie.servagi@gmail.com>
<estelle.vigneau@reims.unicancer.fr>

² MD, PhD
Centre François Baclesse Archade
Département d'oncologie radiothérapie
3, avenue Général Harris
14000 Caen
France
<jthariat@gmail.com>

Remerciements et autres mentions :

Financement : aucun.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Tirés à part : S. Servagi Vernat

RÉSUMÉ

Grâce à de nombreux progrès accomplis dans le domaine des traitements oncologiques locaux et systémiques, la prise en charge de la maladie métastatique et notamment oligométastatique permet une amélioration de la survie et du contrôle local. Ainsi, les thérapies ciblées, l'immunothérapie et la radiothérapie hypofractionnée délivrée en condition stéréotaxique modifient la prise en charge des patients et permettent une personnalisation des traitements. Les données cliniques des associations restent encore limitées. Cette revue a pour objectif la mise au point des connaissances concernant l'association de la radiothérapie hypofractionnée délivrée en condition stéréotaxique et de thérapies ciblées/immunothérapie.

● **Mots clés** : radiothérapie stéréotaxique ; thérapies ciblées ; immunothérapie.

ABSTRACT

As a result of recent advances in oncologic systemic and local ablative therapy, treatments have become more and more effective in terms of local control and overall survival. Thus, targeted therapy, immunotherapy, and hypofractionated stereotactic radiotherapy have changed how patients are managed, especially in cases of oligometastatic disease, and play an important role in personalized treatment of metastatic disease. Clinical data, however, are still limited. This review aims to outline current knowledge on the combination of hypofractionated stereotactic radiotherapy and targeted therapy/immunotherapy.

● **Key words**: stereotactic radiotherapy; targeted therapies; immunotherapy.

De nombreux progrès ont été accomplis ces dernières années dans le domaine de l'oncologie médicale et de l'oncologie radiothérapique. Ainsi, les thérapies ciblées, l'immunothérapie et la radiothérapie hypofractionnée délivrée en condition stéréotaxique (RHS) modifient la prise en charge des patients. Si les protocoles des associations de radio-

chimiothérapie sont bien établis, les connaissances des associations des thérapies ciblées ou de l'immunothérapie avec la RHS sont plus limitées. Les données disponibles sont de l'ordre des phases I/II, ce qui soulève des questions de pratiques cliniques quasi quotidiennes quant aux risques de surtoxicités [1]. L'association d'un traitement systémique à une

Pour citer cet article : Servagi Vernat S, Vigneau E, Thariat J. Association thérapeutique entre la radiothérapie hypofractionnée délivrée en condition stéréotaxique et les nouvelles thérapies anticancéreuses. *Innov Ther Oncol* 2018 ; 4 : 146-151. doi : 10.1684/ito.2018.0118

irradiation a pour but de potentialiser l'action anti-tumorale de la radiothérapie et d'augmenter le taux de contrôle local. Le concept moléculaire de modulation de la réponse à l'irradiation par des agents chimiques implique l'utilisation de mécanismes d'actions complémentaires à ceux des radiations ionisantes dans le but de majorer de la façon la plus sélective possible la mort cellulaire radio-induite.

L'association augmente également l'incidence et la sévérité des toxicités propres à l'irradiation. Cette association est donc réalisée lorsque le rapport bénéfice-risque est jugé favorable. Certaines associations ont été rapportées comme de maniement difficile en raison d'un fort pouvoir radio-potentialisateur qui impose une excellente maîtrise des doses et schémas de fractionnement, de la radio- et chimiosensibilité des organes à risque concernés dans la région irradiée. Ainsi, le méthotrexate est généralement proscrit de façon concomitante, la gemcitabine est un excellent radiosensibilisant dont les doses sont le plus souvent diminuées lors d'administration concomitante par comparaison avec les schémas systémiques exclusifs, le cisplatine et les taxanes (docétaxel, paclitaxel) sont des radiopotentialisateurs usuels.

Alors que le potentiel de modulation de la réponse à l'irradiation par les chimiothérapies est relativement bien connu et maîtrisé, l'arrivée incessante de nouvelles molécules ciblant des anomalies moléculaires de voies oncogéniques (VEGF pour l'angiogenèse, NOTCH pour la différenciation), ayant des profils de toxicités variables et parfois à peine connus, ne permet pas d'évaluer *a priori* la balance bénéfice-risque.

Par ailleurs, et compte tenu des réserves mentionnées ci-dessus, certaines situations cliniques, notamment en contexte métastatique, font poser la question d'un arrêt du traitement systémique : lors d'un traitement à intention palliative, les « surtoxicités » attendues avec l'association d'une irradiation et d'un traitement systémique sont évitées pour privilégier la qualité de vie. De plus, ces situations posent la question du risque de progression tumorale hors cible (zone irradiée) pendant le temps de l'irradiation. La demi-vie du produit et l'effet dose sont d'importants paramètres à prendre en compte pour la gestion de ces traitements concomitants ou alternés par nécessité. Il semble qu'avec l'expérience, les contre-indications absolues deviennent cependant relatives et qu'une gestion contrôlée des effets secondaires permette d'administrer des traitements combinés. De plus, la RHS a l'avantage majeur d'être réalisée en un temps très court. La faisabilité de schémas concomitants de radiothérapie stéréotaxique (hypofractionnée, avec des doses par fraction de 6 à 20 Gy en une à huit fractions sur plusieurs jours) et de traitement systémique par chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée ou thérapie non spécifique d'une histologie, mais à effet antitumoral et tropisme tissulaire spécifique, est devenue une question quotidienne. La plupart des données actuelles concernent, en effet, des modalités d'irradiation

conformationnelle en fractionnement normofractionné (50 Gy en 25 fractions) ou modérément hypofractionné (30 Gy en 10 fractions). L'objectif de cette revue est une mise au point des connaissances concernant les associations thérapeutiques entre la RHS et les nouvelles molécules (thérapies ciblées et immunothérapie).

La radiothérapie hypofractionnée délivrée en condition stéréotaxique

En termes de radiothérapie, il faut distinguer la radiothérapie conformationnelle normofractionnée (2 Gy par fraction) et la radiothérapie hypofractionnée ou ablative en condition stéréotaxique (RHS). En effet, les mécanismes de mort cellulaire différent entre ces deux types de radiothérapie avec un effet cytotoxique de la radiothérapie en condition stéréotaxique proportionnellement moindre que l'effet sur la vascularisation tumorale, en particulier la vasculogénèse. La RHS permet d'effectuer une irradiation avec une précision millimétrique, tant dans la délimitation lésionnelle que dans la mise en place du patient et dans la délivrance de l'irradiation. Cette précision de la délivrance de l'irradiation, par de mini-faisceaux convergeant au centre de la cible, permet de déposer des doses ablatives de l'ordre de 6 à 20 Gy dans les tumeurs grâce à des accélérateurs dédiés de dernière génération.

Thérapies ciblées et radiothérapie

● Anti-EGFR (cétuximab)

Pour les associations thérapies ciblées et RHS, les données les plus solides sont celles concernant les inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) dans les cancers des voies aérodigestives supérieures. Une synergie de l'association a été mise en évidence. L'association cétuximab et radiothérapie a commencé par l'étude de phase III de Bonner *et al.* [2], qui ont rapporté un gain en termes de taux de survie globale à cinq ans pour l'association, comparée à la radiothérapie seule, dans le cas de cancers ORL localement avancés (49 contre 29,3 mois, $p = 0,018$), ainsi qu'une diminution de 32 % du risque de progression locorégionale. Concernant la RHS, trois études rétrospectives et trois études prospectives suggèrent la faisabilité d'une RHS (de type ré-irradiation) pour les cancers des voies aérodigestives supérieures récidivants avec le cétuximab aux doses usuelles (dose de charge précédant l'irradiation, puis 250 mg/m² hebdomadaire) [3-8]. Un seul décès toxique a été rapporté et était lié à une dénutrition sévère. Vargo *et al.* [5] ont publié une étude prospective de phase II de RHS associée à du cétuximab chez 50 patients porteurs d'un cancer des voies aérodigestives supérieures récidivants. La survie sans progression locale à un an était de 60 % et 6 % de toxicité de grade 3 aiguë et chronique ont été rapportés. En effet, la toxicité principale, le rash acnéiforme induit par le cétuximab, est majorée par la radiothérapie. L'ensemble de ces études montre que l'association est faisable avec un risque de toxicité cutanée majoré.

● *Anti-VEGF (bévacicumab)*

Les anti-angiogéniques sont classiquement de maniement difficile aussi bien pour ce qui est de potentialiser la réponse tumorale que de limiter les complications (pause de 15 jours avant la chirurgie pour le bévacizumab). Les données cliniques de l'association bévacizumab à la radiothérapie normofractionnée mettent en évidence une toxicité importante, surtout en cas d'irradiation pelvienne ou abdominale sans amélioration de la survie sans progression. Les raisons de ces résultats cliniques décevants ne sont pas élucidées.

Concernant la RHS, des études prospectives et rétrospectives sont publiées concernant l'association RHS et bévacizumab notamment dans le glioblastome récidivant [9-13]. Ces études confirment la faisabilité de cette association. Aucune toxicité de grade 5 n'a été rapportée. Cuneo et al. [11] n'ont pas trouvé de différence de toxicité entre la RHS seule et la RHS associée au bévacizumab. Une étude a montré une diminution du risque de radionécrose et d'œdème cérébral en cas d'association avec le bévacizumab [14]. Pour les pathologies extra-crâniennes, Barney et al. [16] ont rapporté les résultats concernant 14 patients traités par bévacizumab un mois après RHS, délivrée à la dose de 50 Gy en une à cinq fractions [15]. Une perforation gastrique de grade 4 et un ulcère gastrique de grade 3 ont été observés [16].

En résumé, l'association sera réalisable dans le cadre de la radiothérapie stéréotaxique intracrânienne. Dans le cadre de la radiothérapie stéréotaxique extra-crânienne, les données imposent de respecter un délai de quatre semaines, tel qu'indiqué dans le résumé des caractéristiques du produit.

● *Inhibiteurs de l'EGFR (géfitinib, erlotinib, lapatinib)*

Cinq études ont été rapportées concernant l'association RHS et géfitinib ou erlotinib sans toxicité sévère [14, 17-20]. Une étude a été menée concernant l'association avec le lapatinib [21].

Concernant la RHS intracrânienne, l'étude de phase I de Schwer et al. [19] a porté sur 15 patients porteurs d'un glioblastome récidivant traités par géfitinib et RHS sans toxicité sévère. Yomo et al. [21] ont évalué l'efficacité et la toxicité d'une séance de RHS chez des patientes HER2+, 24 recevant concomitamment du lapatinib (ITK traversant la barrière hémato-encéphalique) et 16 n'en recevant pas. Ces données suggéraient des effets synergiques entre la RHS et le lapatinib sans toxicité rédhibitoire.

Concernant *td:italic>* [22] [22] ont rapporté une étude prospective de 14 patients traités pour des métastases pulmonaires (maximum trois métastases) par RHS concomitamment avec du géfitinib. Vingt-neuf pour cent (29 %) des patients ont présenté un grade 3 (pneumopathie, œsophagite, stomatite). Iyengar et al. [17] ont observé des patients traités pour des métastases par RHS associée à l'erlotinib dans le cadre d'une phase II. Vingt-neuf pour cent (29 %) de toxicités sévères ont été rapportés chez 24 patients dont une de grade 5

(pneumopathie), alors que Weickhardt et al. [20] n'ont observé aucune toxicité sévère dans leur étude rétrospective associant RHS et erlotinib chez 10 patients.

En résumé, les inhibiteurs de l'EGFR augmenteraient les toxicités de la RHS extra-crânienne mais leur association serait faisable dans le cadre de la RHS intracrânienne. Toutefois, le manque de données ne permet pas leur association à ce jour.

● *Inhibiteurs des autres tyrosines kinases*

L'association RHS et sorafénib ou sunitinib a été analysée dans plusieurs études concernant la prise en charge des métastases cérébrales notamment des cancers du rein [23-25]. Staehler et al. [24] ont étudié l'association du sorafénib (n = 61) ou du sunitinib (n = 45) avec la RHS dans le cadre de métastases cérébrales ou vertébrales de cancer rénal. Avec un suivi médian de 15 mois, deux patients ont souffert d'une hémorragie tumorale asymptomatique sans autre complication et le taux de contrôle local était de 98 %. Kao et al. [25] ont étudié l'association de sunitinib et RHS dans une phase III. Avec un suivi médian de 3,5 ans, les taux de contrôle local et de survie à quatre ans étaient de 75 % et 29 %, avec 4 % de décès iatrogéniques, résultats jugés favorables pour l'association par l'auteur. Brade et al. [26] ont rapporté une étude de phase I de métastases hépatiques associant RHS et sorafénib. Neuf patients sur les 16 inclus ont présenté des toxicités de grade 3, deux patients des toxicités de grade 4 et un patient est décédé d'hémorragie digestive haute. Récemment, Goody et al. [27] ont publié une phase I de RHS hépatique avec du sorafénib pour déterminer la dose limitante du sorafénib. Trente-trois patients ont été inclus dans deux niveaux de dose. La dose maximale n'a pas été atteinte. Trente-trois pour cent (33 %) des patients ont présenté des toxicités de grade 3 ou plus et deux décès non liés à une toxicité hépatique dans le niveau de dose II. Les auteurs concluent que l'association est faisable. Enfin, Straka et al. [28] ne rapportent pas de toxicité dans le traitement d'une métastase surrénale chez un patient traité par RHS et sunitinib après 22 mois de suivi.

La réalisation d'une RHS associée à du sorafénib ou sunitinib semble faisable, voire bénéfique dans le cadre des métastases cérébrales. Concernant la RHS extra-crânienne, notamment hépatique, la combinaison semble majorer la toxicité de la radiothérapie.

● *Inhibiteurs d'ALK*

Dans les cancers bronchopulmonaires, le traitement est guidé par le statut EGFR mais aussi par le statut ALK (*anaplastic lymphoma kinase*). L'association d'une thérapeutique anti-ALK (crizotinib) et de la RHS a été rapportée [29]. Il n'a pas été observé de toxicité aiguë ni tardive de grade 2 ou plus. La durée médiane de survie de patients sous crizotinib susceptibles de recevoir une irradiation était de 28 mois contre 10 mois chez les patients non éligibles pour une RHS. Les patients poursuivant le crizotinib plus de 12 mois avaient une probabilité de survie à deux ans de 72 % contre 12 % en cas d'interruption plus rapide.

Une autre étude a été rapportée [20] sans toxicité majorée.

Compte tenu du faible recul et du faible nombre d'essais dans la littérature, l'association anti-ALK et RHS ne peut être autorisée en pratique quotidienne pour la RHS extracrânienne. Le délai de cinq demi-vies doit être respecté. Pour la RHS intracrânienne, l'association est permise.

● Inhibiteurs d'HER2

Carlson *et al.* [30] ont mené une étude sur sept patientes HER2+ traitées par RHS pour des métastases cérébrales (22 métastases) de façon concomitante avec du trastuzumab. Une toxicité de grade 4 de type œdème cérébral a été observée pour une patiente. Toutefois, compte tenu des faibles données disponibles, il reste préférable de limiter cette association à des essais thérapeutiques.

● Inhibiteurs de BRAF

L'analyse de données concernant l'association d'un inhibiteur de BRAF avec la radiothérapie conformationnelle suggère une radiosensibilité majeure. De nombreux cas de toxicité sévère attribuable à l'association concomitante de la radiothérapie et de vémurafénib ont été rapportés dans le cadre des mélanomes métastatiques comme des dermites grade 2-3 survenant plus précocement [31, 32]. Concernant la RHS, plusieurs études ont analysé l'irradiation de métastases cérébrales de mélanomes sous inhibiteur de BRAF [33-37]. Ces études rapportent 15 % d'œdèmes cérébraux de grade 3-4 en cours de RHS. Aucune de ces études n'indique de toxicité cutanée, par rapport à l'expérience de l'association concomitante en radiothérapie normofractionnée.

Compte tenu du manque de données, dans le cadre de traitement palliatif, afin d'éviter des effets secondaires, son arrêt temporaire peut se discuter lors d'irradiation de grands volumes, de zones spécifiques comme le cerveau ou la sphère digestive. La demi-vie du produit doit être prise en compte. Pour le vémurafénib, la période de *washout* est de huit jours alors que pour le dabrafénib cette période n'est que de deux jours. Cependant, compte tenu de la synergie intéressante de l'association, le traitement concomitant est prometteur. Les essais en cours ou à venir amèneront sans doute à une adaptation des doses.

● Inhibiteur de MEK (tramétinib)

Récemment, Patel *et al.* ont publié une étude évaluant une RHS dans le cadre de métastases cérébrales de mélanome associé à un inhibiteur de BRAF et de MEK [37]. Il s'agit d'une petite étude rétrospective de seulement quatre patients. Après un recul de 10,6 mois, aucune toxicité n'a été rapportée. Aucune association de la RHS et d'un inhibiteur de MEK, en dehors d'un essai clinique, n'est permise à ce jour.

Immunothérapie et radiothérapie

L'association immunothérapie et RHS est très intéressante. Au cours des deux dernières décennies, de nombreuses études précliniques ont conduit à suggérer

que l'efficacité de la radiothérapie ne reposait pas uniquement sur son effet cytotoxique local et anti-prolifératif, *via* l'induction de dommages à l'ADN dans les cellules tumorales, mais également *via* son action sur le système immunitaire, provoquant ainsi une mort cellulaire immunogénique [38, 39]. Ce type de mort conduit au relargage de néo-antigènes et de molécules pro-inflammatoires, agissant ainsi comme une vaccination antitumorale *in situ*, et induit, en plus d'une réponse tumorale dans le site irradié, une régression des lésions tumorales dans des territoires à distance du site irradiés. Ce phénomène appelé « effet abscopal » est un terme introduit pour la première fois par Mole en 1953 [40]. Les modèles précliniques suggèrent que cet effet systémique serait dépendant des cellules T, et notamment des lymphocytes T (LT) CD8+ et CD4+ [40, 41, 42].

● Anti-CTLA-4

Des études rétrospectives ont été publiées concernant l'association de la RHS dans la prise en charge des métastases cérébrales des mélanomes avec ipilimumab [37, 43-47]. Ces études ne montrent pas de toxicités majorées. Kiess *et al.* [43] ont rapporté deux crises d'épilepsie de grade 3 et deux hémorragies cérébrales de grade 3 qui pouvaient être aussi bien attribués à la RHS qu'à l'association. Une radionécrose cérébrale symptomatique a été observée dans le cadre de l'association RHS et ipilimumab dans l'étude de Patel *et al.* [45], mais pouvant être aussi observée en cas de RHS seule. Deux cas ont été rapportés concernant la RHS hépatique associée à l'ipilimumab dans un cancer bronchique non à petite cellule et dans un mélanome sans toxicité [47, 48].

● Anti-PD-1/PD-L1 (nivolumab, pembrolizumab)

Deux études ont rapporté l'association anti-PD-1 et RHS dans le cadre des métastases cérébrales [49, 50]. Alomari *et al.* [49] ont observé un œdème cérébral de grade 4 dans l'association. Ahmed *et al.* [50] ont rapporté deux œdèmes cérébraux de grade 3 sur les 20 patients traités par l'association. Récemment, Chen *et al.* [51] ont publié une série rétrospective de 260 patients pris en charge pour des métastases cérébrales de cancer du rein, de mélanome et de cancer bronchique non à petites cellules par RHS et anti-CTLA-4 et anti-PD-1. Trente-cinq pour cent (35 %) des patients ont été traités de façon concomitante et ont présenté une diminution de l'incidence de nouvelles métastases sans majoration de toxicités. Les faibles données et le manque de recul ne permettent pas de conclure sur cette possible association.

Conclusion

Même si les mécanismes de radiopotentialisation avec la RHS par certaines nouvelles thérapies ciblées ou immunothérapies sont intéressants, ces associations sont encore peu maîtrisées. La littérature actuelle suggère qu'il est possible d'effectuer des associations notamment pour la RHS cérébrale sans majorer les toxicités, ce qui permet notamment de ne pas différer la reprise du traitement

systemique et d'avoir un effet synergique. Il existe cependant des cas rapportés de toxicité grave, en particulier dans la RHS hépatique. En absence de données matures issues d'essais prospectifs, il faut attendre au moins cinq demi-vies entre thérapies ciblées et RHS. Ces associations doivent être étudiées dans le cadre d'essais de phase I/II, certains déjà en cours avec une surveillance accrue et un recueil prospectif des toxicités aiguës et tardives. Plus d'une centaine d'études sont en cours (études en cours sur ClinicalTrial.gov).

Take home messages

- Absence de recommandations basées sur des phases III d'associations RHS et thérapies ciblées.
- Risques de toxicités en cas de RHS extra-crânienne.
- À discuter en cas de RHS intra-crânienne (crizotinib, immunothérapie).

RÉFÉRENCES

1. Kroeze SGC, Fritz C, Hoyer M, et al. Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2017 ; 53 : 25-37.
2. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 21-8.
3. Comet B, Kramar A, Favier-Pierret M, et al. Salvage stereotactic reirradiation with or without cetuximab for locally recurrent head-and-neck cancer: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 84 : 203-9.
4. Lartigau EF, Tresch E, Thariat J, et al. Multi institutional phase II study of concomitant stereotactic reirradiation and cetuximab for recurrent head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2013 ; 109 : 281-5.
5. Vargo JA, Ferris RL, Ohr J, et al. A prospective phase 2 trial of reirradiation with stereotactic body radiation therapy plus cetuximab in patients with previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015 ; 91 : 480-8.
6. Heron DE, Rwigema J-CM, Gibson MK, Burton SA, Quinn AE, Ferris RL. Concurrent cetuximab with stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a single institution matched case-control study. *Am J Clin Oncol* 2011 ; 34 : 165-72.
7. Quan K, Xu KM, Zhang Y, et al. Toxicities following stereotactic ablative radiotherapy treatment of locally-recurrent and previously irradiated head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 2016 ; 26 : 112-9.
8. Vargo JA, Heron DE, Ferris RL, et al. Examining tumor control and toxicity after stereotactic body radiotherapy in locally recurrent previously irradiated head and neck cancers: implications of treatment duration and tumor volume. *Head Neck* 2014 ; 36 : 1349-55.
9. Clarke J, Neil E, Terziew R, et al. Multicenter, phase 1, dose escalation study of hypofractionated stereotactic radiation therapy with bevacizumab for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017 ; 99 : 797-804.
10. Conde-Moreno AJ, García-Gómez R, Albert-Antequera M, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy plus bevacizumab after response to bevacizumab plus irinotecan as a rescue treatment for high-grade gliomas. *Rep Pract Oncol Radiother* 2015 ; 20 : 231-8.
11. Cuneo KC, Vredenburgh JJ, Sampson JH, et al. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery and adjuvant bevacizumab in patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 82 : 2018-24.
12. Hasan S, Chen E, Lanciano R, et al. Salvage fractionated stereotactic radiotherapy with or without chemotherapy and immunotherapy for recurrent

glioblastoma multiforme: a single institution experience. *Front Oncol* 2015 ; 5 : 106.

13. Minniti G, Agolli L, Falco T, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in combination with bevacizumab or fotemustine for patients with progressive malignant gliomas. *J Neurooncol* 2015 ; 122 : 559-66.
14. Wang Y, Wang E, Pan L, et al. A new strategy of CyberKnife treatment system based radiosurgery followed by early use of adjuvant bevacizumab treatment for brain metastasis with extensive cerebral edema. *J Neurooncol* 2014 ; 119 : 369-76.
15. Barney BM, Markovic SN, Laack NN, et al. Increased bowel toxicity in patients treated with a vascular endothelial growth factor inhibitor (VEGFI) after stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 ; 87 : 73-80.
16. Hapani S, Sher A, Chu D, Wu S. Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Oncology* 2010 ; 79 : 27-38.
17. Iyengar P, Kavanagh BD, Wardak Z, et al. Phase II trial of stereotactic body radiation therapy combined with erlotinib for patients with limited but progressive metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 3824-30.
18. Kim HJ, Kim WS, Kwon DH, Cho YH, Choi C-M. Effects of an epithelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor add-on in stereotactic radiosurgery for brain metastases originating from non-small-cell lung cancer. *J Korean Neurosurg Soc* 2015 ; 58 : 205-10.
19. Schwer AL, Damek DM, Kavanagh BD, et al. A phase I dose-escalation study of fractionated stereotactic radiosurgery in combination with gefitinib in patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 70 : 993-1001.
20. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 1807-14.
21. Yomo S, Hayashi M, Cho N. Impacts of HER2-overexpression and molecular targeting therapy on the efficacy of stereotactic radiosurgery for brain metastases from breast cancer. *J Neurooncol* 2013 ; 112 : 199-207.
22. Wang Z, Zhu XX, Wu XH, et al. Gefitinib combined with stereotactic radiosurgery in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2014 ; 37 : 148-53.
23. Ahluwalia MS, Chao ST, Parsons MW, et al. Phase II trial of sunitinib as adjuvant therapy after stereotactic radiosurgery in patients with 1-3 newly diagnosed brain metastases. *J Neurooncol* 2015 ; 124 : 485-91.
24. Staehler M, Haseke N, Nuhn P, et al. Simultaneous anti-angiogenic therapy and single-fraction radiosurgery in clinically relevant metastases from renal cell carcinoma. *BJU Int* 2011 ; 108 : 673-8.
25. Kao J, Chen CT, Tong CC, et al. Concurrent sunitinib and stereotactic body radiotherapy for patients with oligometastases: final report of a prospective clinical trial. *Target Oncol* 2014 ; 9 : 145-53.
26. Brade AM, Ng S, Brierley J, et al. Phase 1 trial of sorafenib and stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 ; 94 : 580-7.
27. Goody RB, Brade AM, Wang L, et al. Phase I trial of radiation therapy and sorafenib in unresectable liver metastases. *Radiother Oncol* 2017 ; 123 : 234-9.
28. Straka C, Kim DWN, Timmerman RD, Pedrosa I, Jacobs C, Brugarolas J. Ablation of a site of progression with stereotactic body radiation therapy extends sunitinib treatment from 14 to 22 months. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : e401-3.
29. Gan GN, Weickhardt AJ, Scheier B, et al. Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogressive disease in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients receiving crizotinib. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014 ; 88 : 892-8.
30. Carlson JA, Nooruddin Z, Rusthoven C, et al. Trastuzumab emtansine and stereotactic radiosurgery: an unexpected increase in clinically significant brain edema. *Neuro Oncol* 2014 ; 16 : 1006-9.
31. Ducassou A, David I, Delannes M, Chevreau C, Sibaud V. Radiosensitization induced by vemurafenib. *Cancer Radiother* 2013 ; 17 : 304-7.
32. Conen K, Mosna-Firlejczyk K, Rochlitz C, et al. Vemurafenib-induced radiation recall dermatitis: case report and review of the literature. *Dermatology* 2015 ; 230 : 1-4.
33. Ahmed KA, Freilich JM, Sloat S, et al. LINAC-based stereotactic radiosurgery to the brain with concurrent vemurafenib for melanoma metastases. *J Neurooncol* 2015 ; 122 : 121-6.

34. Gaudy-Marqueste C, Carron R, Delsanti C, *et al.* On demand Gamma-Knife strategy can be safely combined with BRAF inhibitors for the treatment of melanoma brain metastases. *Ann Oncol* 2014 ; 25 : 2086-91.
35. Ly D, Bagshaw HP, Anker CJ, *et al.* Local control after stereotactic radiosurgery for brain metastases in patients with melanoma with and without BRAF mutation and treatment. *J Neurosurg* 2015 ; 123 : 395-401.
36. Narayana A, Mathew M, Tam M, *et al.* Vemurafenib and radiation therapy in melanoma brain metastases. *J Neurooncol* 2013 ; 113 : 411-6.
37. Patel BG, Ahmed KA, Johnstone PAS, Yu HHM, Etame AB. Initial experience with combined BRAF and MEK inhibition with stereotactic radiosurgery for BRAF mutant melanoma brain metastases. *Melanoma Res* 2016 ; 26 : 382-6.
38. Casares N, Pequignot MO, Tesniere A, *et al.* Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death. *J Exp Med* 2005 ; 202 : 1691-701.
39. Green DR, Ferguson T, Zitvogel L, Kroemer G. Immunogenic and tolerogenic cell death. *Nat Rev Immunol* 2009 ; 9 : 353-63.
40. Mole RH. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol* 1953 ; 26 : 234-41.
41. Demaria S, Ng B, Devitt ML, *et al.* Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 58 : 862-70.
42. Reynders K, Illidge T, Siva S, Chang JY, De Ruyscher D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev* 2015 ; 41 : 503-10.
43. Kiess AP, Wolchok JD, Barker CA, *et al.* Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases in patients receiving ipilimumab: safety profile and efficacy of combined treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015 ; 92 : 368-75.
44. Mathew M, Tam M, Ott PA, *et al.* Ipilimumab in melanoma with limited brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Melanoma Res* 2013 ; 23 : 191-5.
45. Patel KR, Shoukat S, Oliver DE, *et al.* Ipilimumab and stereotactic radiosurgery versus stereotactic radiosurgery alone for newly diagnosed melanoma brain metastases. *Am J Clin Oncol* 2017 ; 40 : 444-50.
46. Qin R, Olson A, Singh B, *et al.* Safety and efficacy of radiation therapy in advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 ; 96 : 72-7.
47. Golden EB, Demaria S, Schiff PB, Chachoua A, Formenti SC. An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res* 2013 ; 1 : 365-72.
48. Hiniker SM, Chen DS, Reddy S, *et al.* A systemic complete response of metastatic melanoma to local radiation and immunotherapy. *Transl Oncol* 2012 ; 5 : 404-7.
49. Alomari AK, Cohen J, Vortmeyer AO, *et al.* Possible interaction of anti-PD-1 therapy with the effects of radiosurgery on brain metastases. *Cancer Immunol Res* 2016 ; 4 : 481-7.
50. Ahmed KA, Stallworth DG, Kim Y, *et al.* Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy. *Ann Oncol* 2016 ; 27 : 434-41.
51. Chen L, Douglass J, Kleinberg L, *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* 2018 ; 100 : 916-25.