

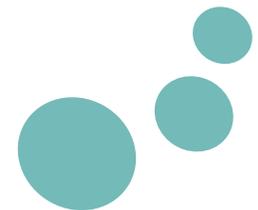


# Traitement Médical des Métastases Cérébrales et Méningées des Cancers Bronchiques

17 Novembre 2015 / Strasbourg

Pascal FOUCHER

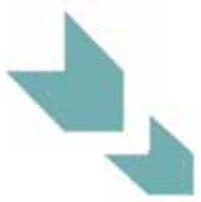
CHU Dijon





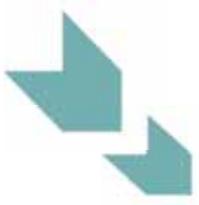
## Liens d'intérêts

Pas de lien d'intérêt sur cette présentation

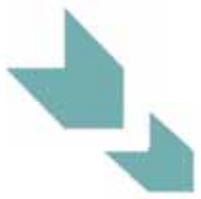


# Métastases du SNC

- 30 à 40 % de l'ensemble des cancers
- Fréquence en augmentation
  - Néoplasies plus fréquentes
  - Diagnostics plus précoces (IRM)
  - Meilleure survie des patients
    - Prise en charge multidisciplinaire
    - Amélioration des traitements (ciblés ++)
- Deux situations :
  - Atteintes cérébrales / cérébelleuses
  - Atteintes méningées



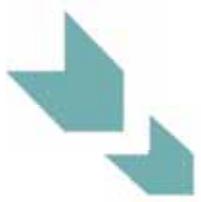
# I ] Atteintes cérébrales et cérébelleuses



# Métastases cérébrales

- Fréquence au cours de l'évolution

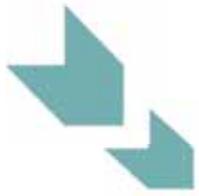
Cancer primitif	Fréquence (%)
Mélanome	70
Choriocarcinome	40
<b>Poumon</b>	<b>30 - 50</b>
Sein	30 - 50
Rein	20
Appareil digestif	8



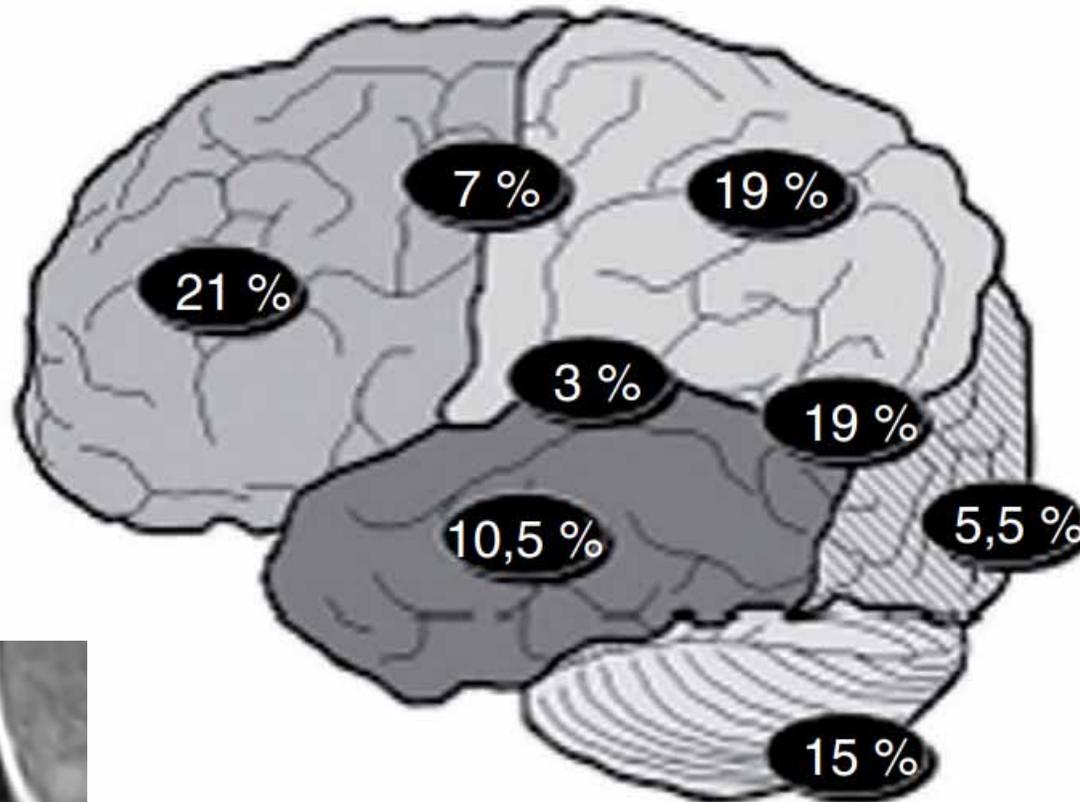
# Métastases cérébrales

- Fréquence du cancer si Métastases Cérébrales

Cancer primitif	Fréquence (%)
<b>Poumon</b>	<b>30</b>
Sein	23
Appareil digestif	7
Appareil urinaire	6
Mélanome	5
Inconnu	21



# Répartition des localisations cérébrales, tous cancers confondus

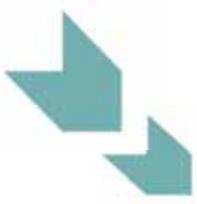


Tronc cérébral < 5 %



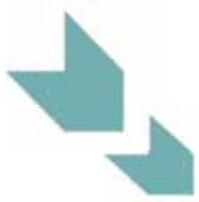
# Métastases cérébrales dans les cancers bronchiques

- Prévalence élevée
  - Maladie Fréquente
  - Fort tropisme cérébral
- Selon histologie
  - Proportionnellement plus fréquent dans les cancers bronchiques à petites cellules.
- Le plus souvent métastases multiples
- Le plus souvent sus tentorielles (80 %)



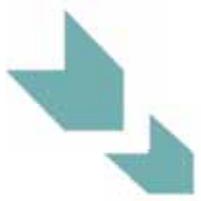
# Métastases cérébrales

- Deux types d'atteinte cérébrale
  - Directe
    - Destruction du parenchyme cérébral
    - Compression du parenchyme cérébral
    - Ischémie par embolies néoplasiques
  - Indirecte (plus fréquente)
    - Œdème péri tumoral + + +
    - Ischémie par compression vasculaire



# Métastases cérébrales : situations cliniques

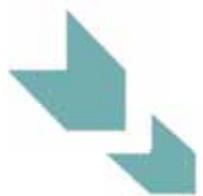
- Asymptomatiques et découvertes lors de l'imagerie initiale ou de la surveillance
- Symptomatiques dans 80 % des cas
  - Trois tableaux cliniques
    - Crise convulsive (20 à 30 % des cas)
    - Déficit neurologique progressif
    - Tableau d'hypertension intra crânienne



# Imagerie des métastases cérébrales

- Scanner cérébral (injecté)
  - Souvent le premier examen pratiqué
  - Image typique en « cocarde » réhaussée par PDC + Œdème pérítumoral hypodense

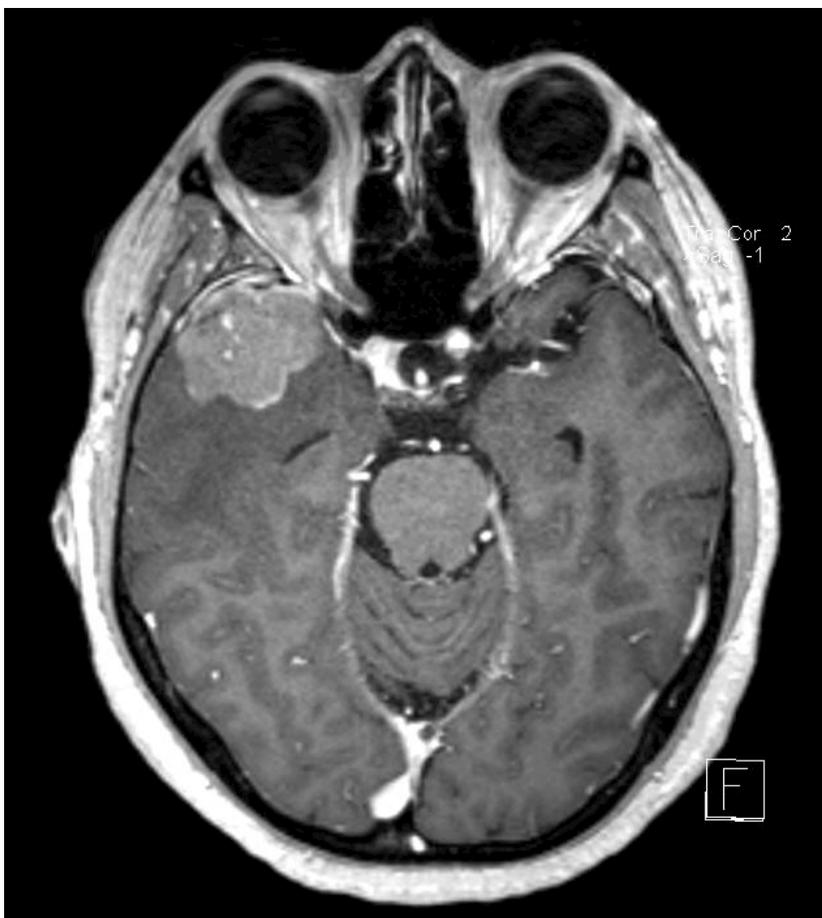




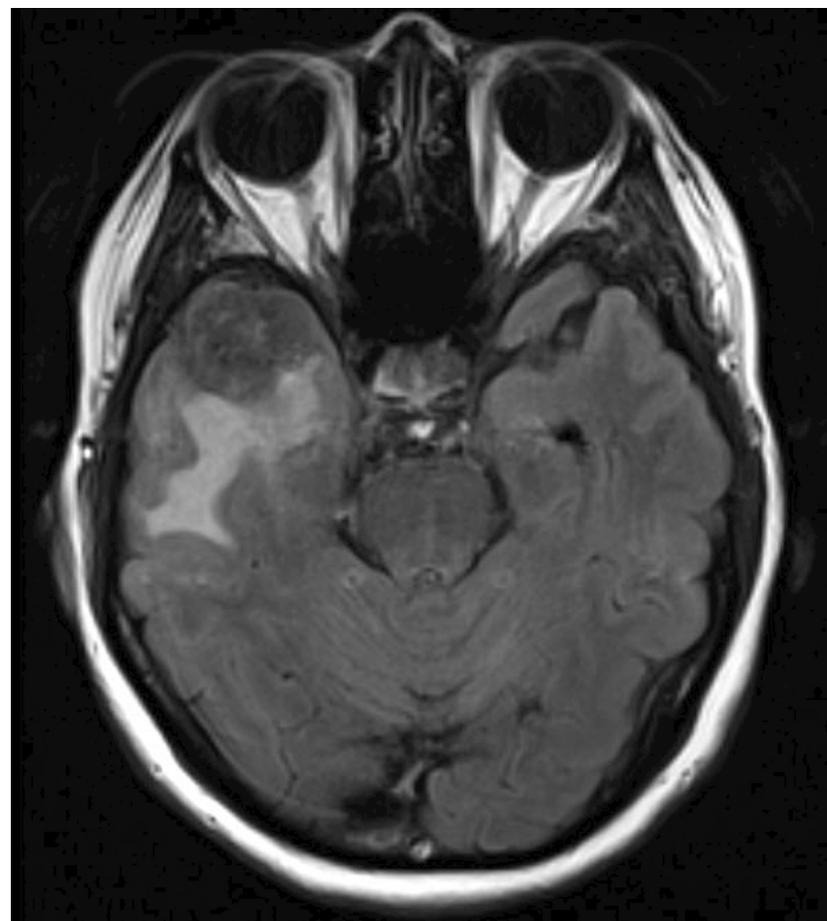
# Imagerie des métastases cérébrales

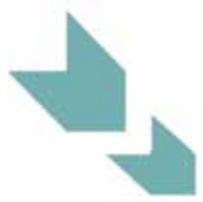
- IRM cérébrale
  - Examen de référence

T1 Gadolinium



T2 Flair



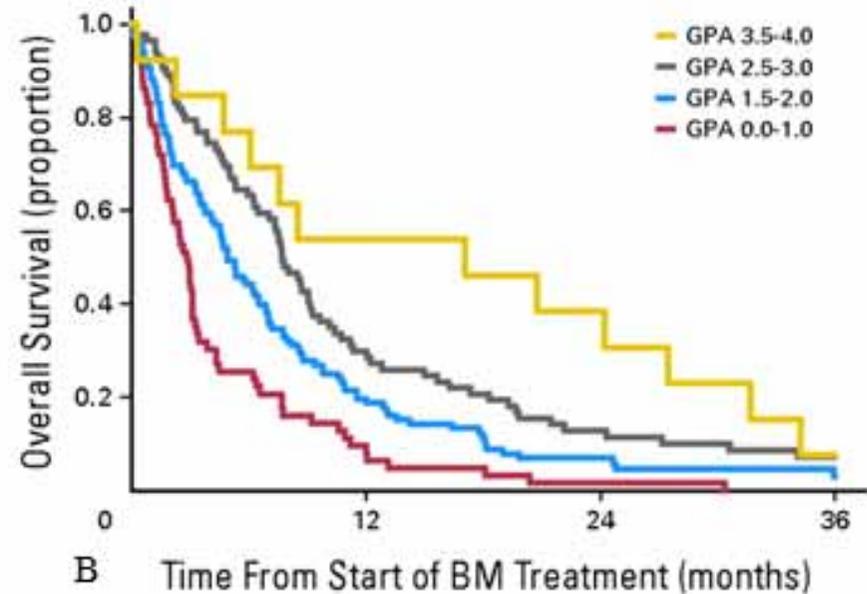
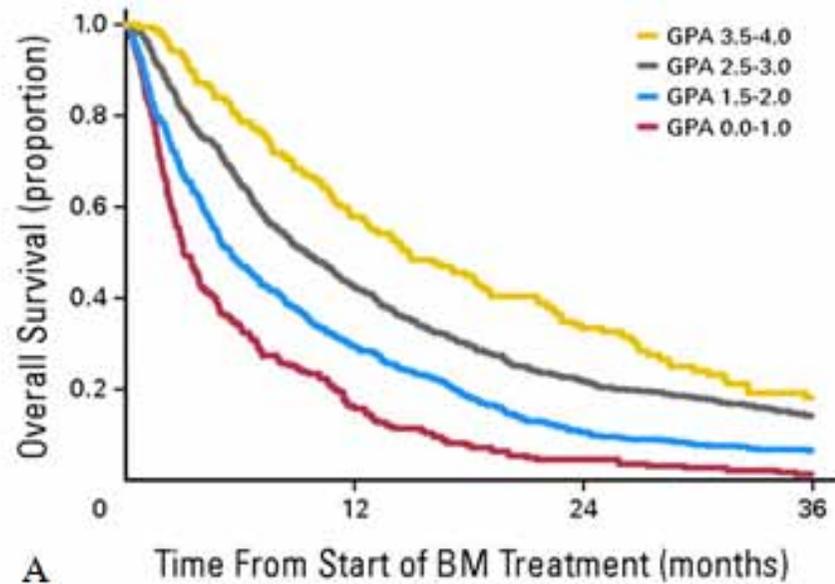


# Pronostic des métastases cérébrales

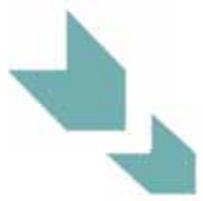
- Plusieurs classifications
  - RPA (Recursive Partitioning Analysis)
  - BSBM (Basic score for Brain Metastases)
  - GPA (Graded Prognostic Assessment)
    - DS-GPA (diagnostic specific GPA)
      - Lung GPA
- En commun
  - Âge toujours de mauvais pronostic > 65 ans
  - Biologie moléculaire non prise en compte
  - Pas validées pour décision thérapeutique



# Pronostic des métastases cérébrales

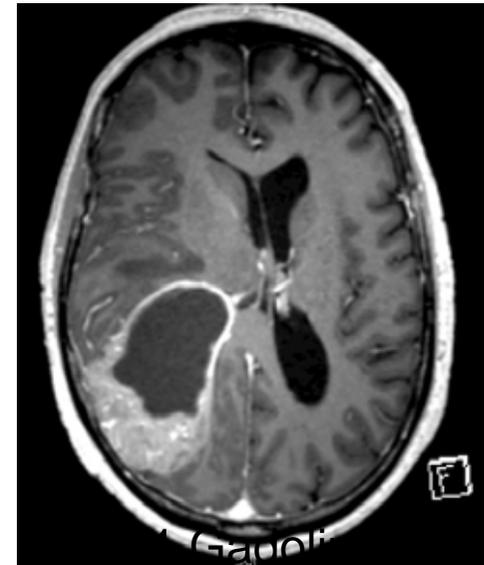


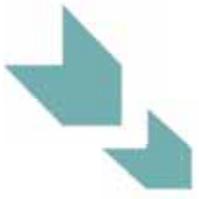
Bonne discrimination pronostique de la GPA pour cancers bronchiques non à petites cellules (A) ou petites cellules (B)



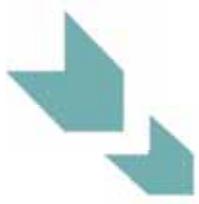
# Prise en charge thérapeutique des métastases cérébrales

- *Chirurgicale*
  - *Assez largement validée*
    - *Métastase unique*
    - *Fonctionnellement réalisable*
    - *Bons facteurs pronostiques (GPA)*
    - *Engagement du pronostic vital*
- *Radiothérapie*
- Traitements médicaux systémiques
  - Non spécifiques
  - Spécifiques



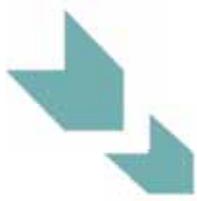


# Traitements NON SPECIFIQUES des Métastases Cérébrales



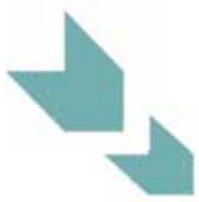
# Traitements non spécifiques des métastases cérébrales

- Première ligne de prise en charge des patients symptomatiques
- Parfois seule thérapie envisageable
- Repose sur
  - Glucocorticoïdes, en première intention
  - Mannitol
  - Autres
    - Anti convulsivants
    - Furosémide
    - Inhibiteurs anhydrase carbonique = acetazolamide
    - Antalgiques usuels palier II ou III



# Métastases cérébrales : Glucocorticoïdes

- Améliorent les symptômes dès H+6
  - Réduction de l'œdème cérébral
  - Diminution perméabilité capillaire
- Dexaméthasone injectable + (Ryken)
  - 0,75 mg = 5 mg prednisone (1 mg pour 7 mg)
  - Pronostic vital non engagé
    - 10 mg IV, puis 4 mg en IM toutes les 6 heures
  - Pronostic vital engagé
    - 50 mg IV, puis
    - 8 mg IV toutes les 2 heures J1 à J3
    - 4 mg IV toutes les 2 heures J4
    - 4 mg IV toutes les 4 heures J5 à J8
    - Diminution 4 mg /jour



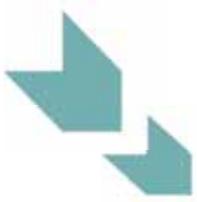
# Métastases cérébrales : Glucocorticoïdes

- Dexaméthasone orale
  - Peu pratique : 0,5 mg/cp pour DECTANSYL
  - En ATUc (hématologie): NEODEX 40 mg
- Methylprednisolone injectable
  - Jusqu'à 3 à 5 mg/kg /jour, voire plus
- Prednisolone/prednisone orales
  - 1 à 2 mg/kg/jour
- Prévention effets secondaires corticoïdes
  - IPP, potassium, Bactrim ?
  - Sevrage progressif ++
- Survie non corrélée à la posologie des GC (Vecht)



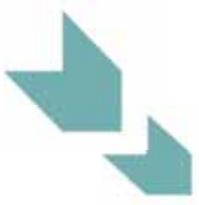
# Métastases cérébrales: Mannitol 20%

- Diminue le contenu en eau du cerveau
  - Augmente l'osmolarité sanguine
  - Entraîne une vasoconstriction cérébrale
  - Diminuerait la sécrétion de LCR
- En deuxième intention, si résistance GC
  - 0,5 à 2 g/kg IV en 15 mn puis bolus 25 gr ou
  - 100 à 125 ml en 30 mn , 2 à 3 fois par jour
- Effet spectaculaire mais transitoire
  - Insuffisance rénale par déshydratation
  - Effet rebond fréquent
  - Surveillance diurèse et hydro électrolytique
- Furosémide ? Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ?

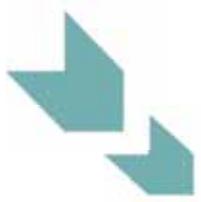


# Métastases cérébrales : Anti-convulsivants

- Intérêt préventif non prouvé (Forsyth)
  - Souvent utilisé en post chirurgical
- Lévétiracetam
  - Premier choix en prophylaxie secondaire
  - Monothérapie
  - 250 mg x 2 / jour pendant 15 jours puis
  - 500 mg x 2 / jour
  - Dose maximale 1500 mg x 2 / jour

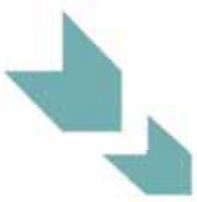


# Traitements SPECIFIQUES des Métastases Cérébrales



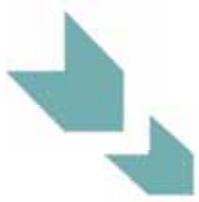
# Traitements spécifiques des Métastases Cérébrales

- *Addition d'un traitement spécifique à la radiothérapie cérébrale pour potentialiser son effet*
  - *Topotecan, teniposide ?*
  - *Temozolomide, carboplatine, bevacizumab ?*
- Traitement spécifique systémique de la tumeur primitive
  - Espoir d'une efficacité , y compris cérébrale
  - Problème de la pénétration des drogues au niveau cérébral et méningé : BHE



# Barrière Hémato Encéphalique

- BHE = obstacle physiologique entre SNC et circulation sanguine
  - Cellules endothéliales très jointives
    - Transport passif
    - petites molécules lipophyles (hydrophobes)
  - Péricytes (angiogénèse) et astrocytes (cholesterol)
  - Sélectif, actif, vésiculaire, bidirectionnel
- Relativement étanche aux chimios usuelles
  - En particulier Cisplatine (Stewart)
  - Sauf quand elle est lésée
  - Altérée également après radiothérapie



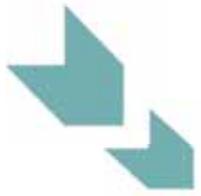
# Traitements systémiques spécifiques des Métastases Cérébrales

- Chimiothérapies conventionnelles
  - CPC
  - CBNPC
- Thérapies ciblées
  - EGFR
  - ALK
  - Angiogénèse
- Immunothérapies



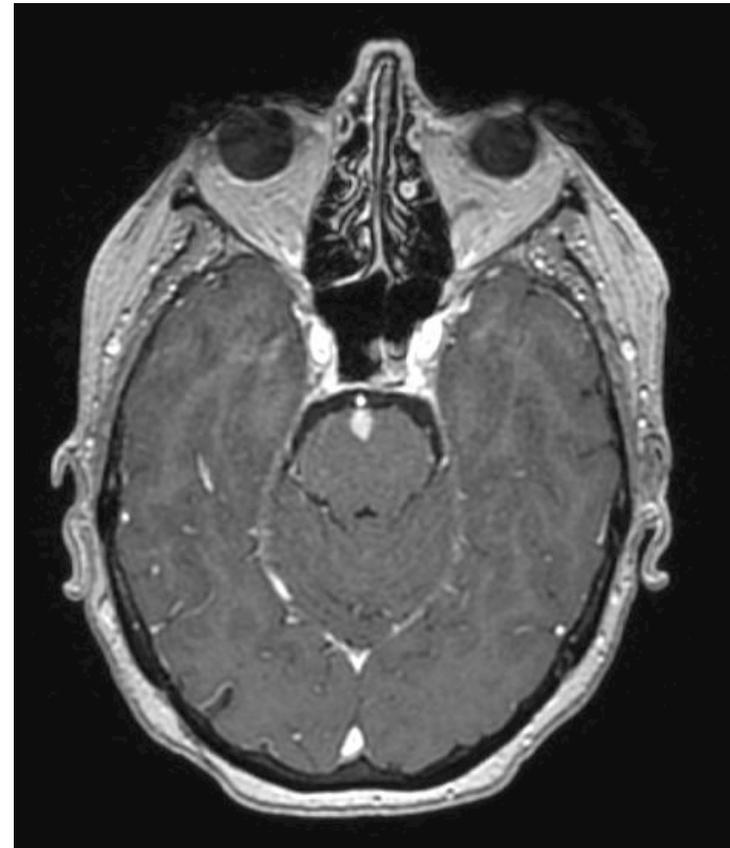
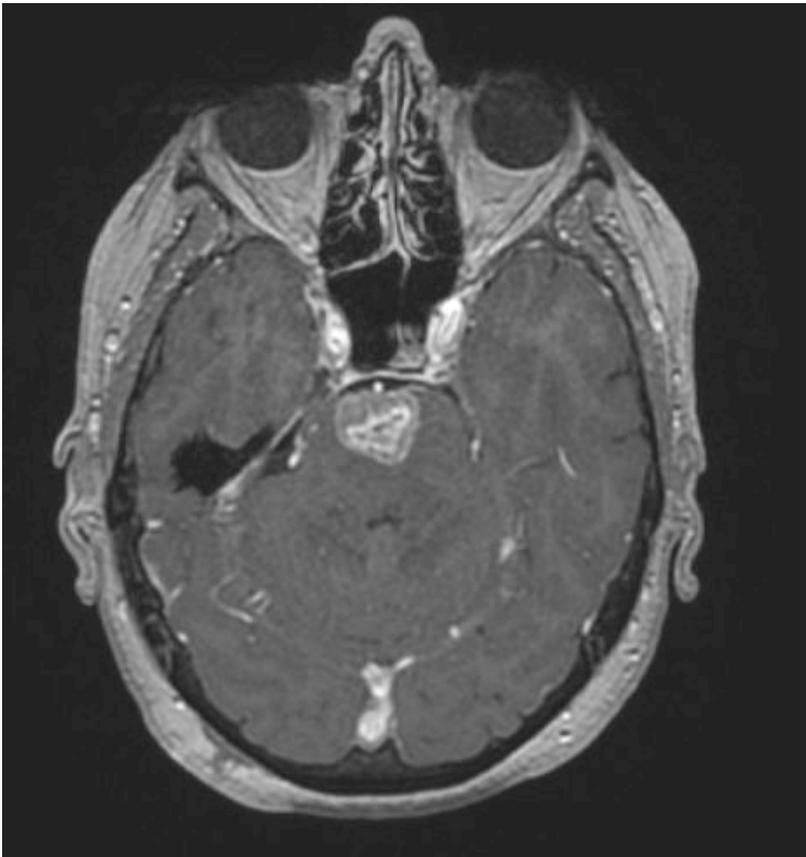
# Chimiothérapies conventionnelles et métastases cérébrales (CPC)

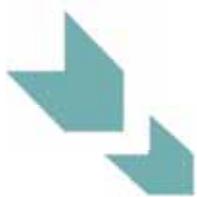
- Efficacité SNC comparable à l'efficacité systémique des chimiothérapies usuelles des CPC
  - Sel de Platine / VP16
  - PCDE
  - CAV / CEV
  - Topotecan (deuxième ligne)
    - Pénétrerait bien le SNC
    - 29 % de réponses SNC (Korfel)
- La radiothérapie cérébrale peut en général être temporisée



# Chimiothérapies conventionnelles et métastases cérébrales (CPC)

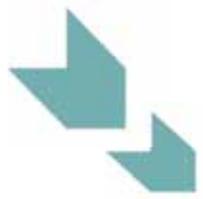
- CPC , 6 cycles, cisplatine VP16





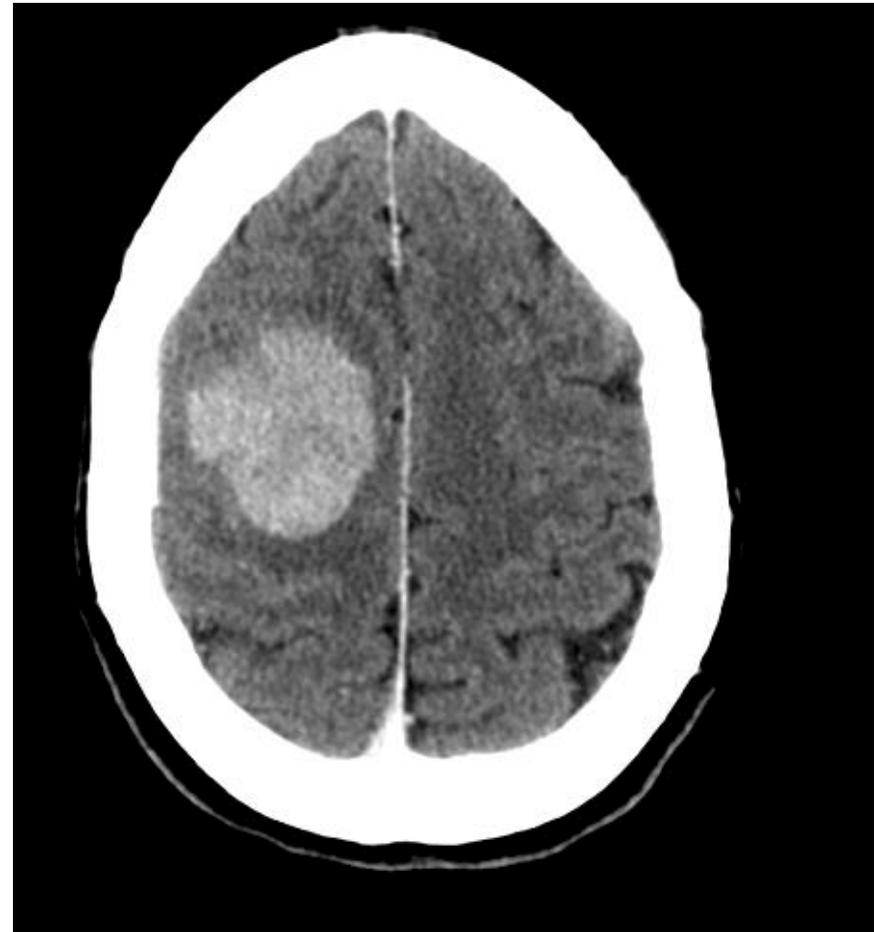
# Chimiothérapies conventionnelles et métastases cérébrales (CBNPC)

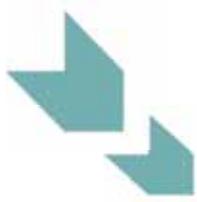
- Efficacité SNC également comparable à l'efficacité systémique
  - Taux de réponse cérébral / extra cérébral
    - Cisplatine + vinorelbine : 30 % / 20 % (Robinet)
    - Cisplatine + pemetrexed : 41,9 % / 34 % (Barlesi)
    - Carboplatine + pemetrexed : 40 % (Bailon)
- Malgré pénétration faible SNC
  - Pemetrexed : concentration SNC < 5 % de la concentration plasmatique (Kumthekar)



# Chimiothérapies conventionnelles et métastases cérébrales (CBNPC)

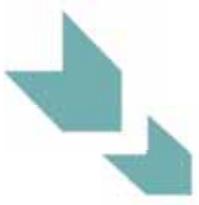
- ADK, 4 cycles de docetaxel



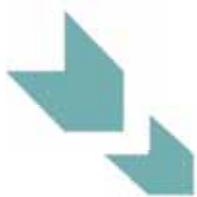


# Chimiothérapies conventionnelles et métastases cérébrales (CBNPC)

- Timing de la radiothérapie cérébrale ?
  - Etude européenne observationnelle FRAME (Moro-Sibilot)
    - Sous groupe des métastases cérébrales
      - seulement 34 % MC irradiées avant chimio
  - Essai 95-1 GFPC (Robinet)
    - CBNPC métastatiques cérébraux inopérables
      - 1 patient sur 2 symptomatique de ses MC
      - RT précoce ou retardée / Cisplatine Navelbine
    - Pas de différence de survie
  - Essai en cours (METAL2)
    - phase III randomisé multicentrique du GFPC (02-2013)
    - Patients asymptomatiques de leurs MC
      - RT systématique puis chimio
      - Chimio et RT si progression cérébrale

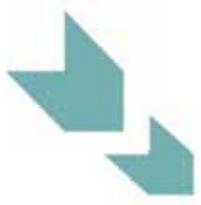


# Thérapies ciblées CBNPC et métastases cérébrales



# Biologie moléculaire, thérapies ciblées et SNC

- Echappement cérébral de patients traités et contrôlés par ailleurs par thérapies ciblées
  - Clonalité ou défaut de pénétration SNC ?
- Caractérisation génomique des MC (Brastianos)
  - Analyse phylogénétique par paire Tumeur primitive / MC (ou extra cérébrales)
    - 86 patients dont 38 cancers bronchiques (CBNPC)
    - 53 % altérations génétiques ciblables ≠ TP
      - PI3K/AKT/mTOR - HER2/EGFR
    - Mais toutes les MC sont identiques !
  - Clone unique ayant franchi la BHE puis muté.
- Peu de patients éligibles TC, mais MC + + +



# Thérapies ciblées CBNPC et métastases cérébrales

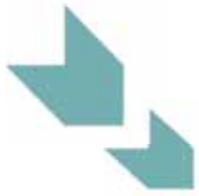
## Inhibiteurs de Tyrosine Kinase de l'EGFR



# Métastases cérébrales et ITK EGFR 1<sup>ère</sup> génération

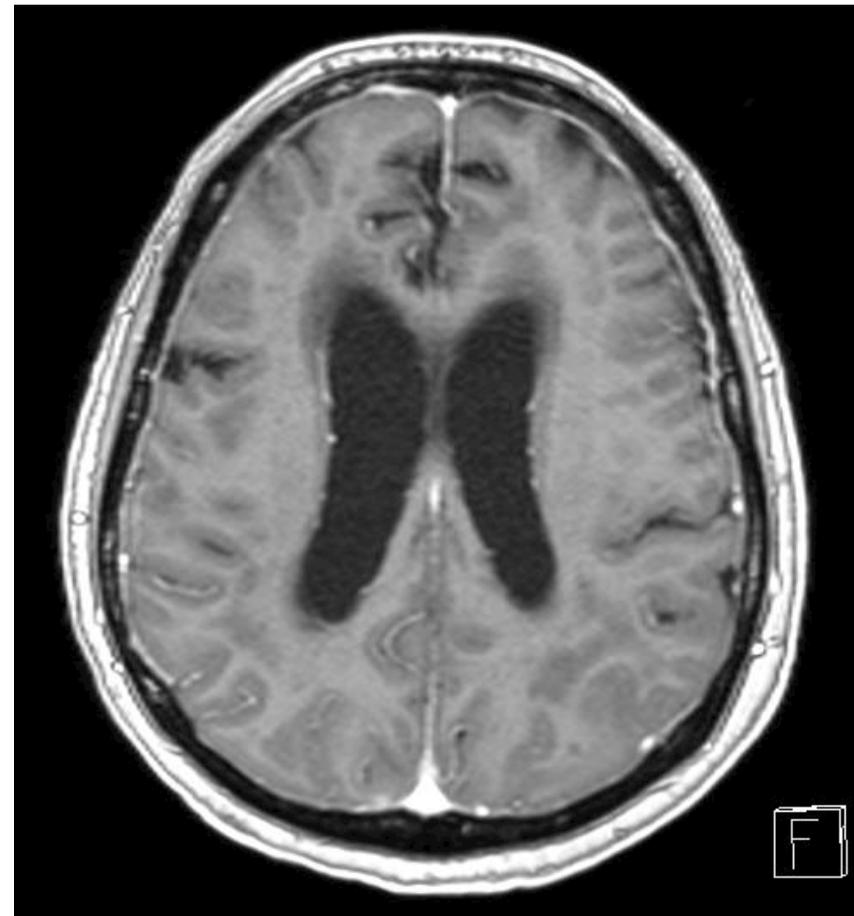
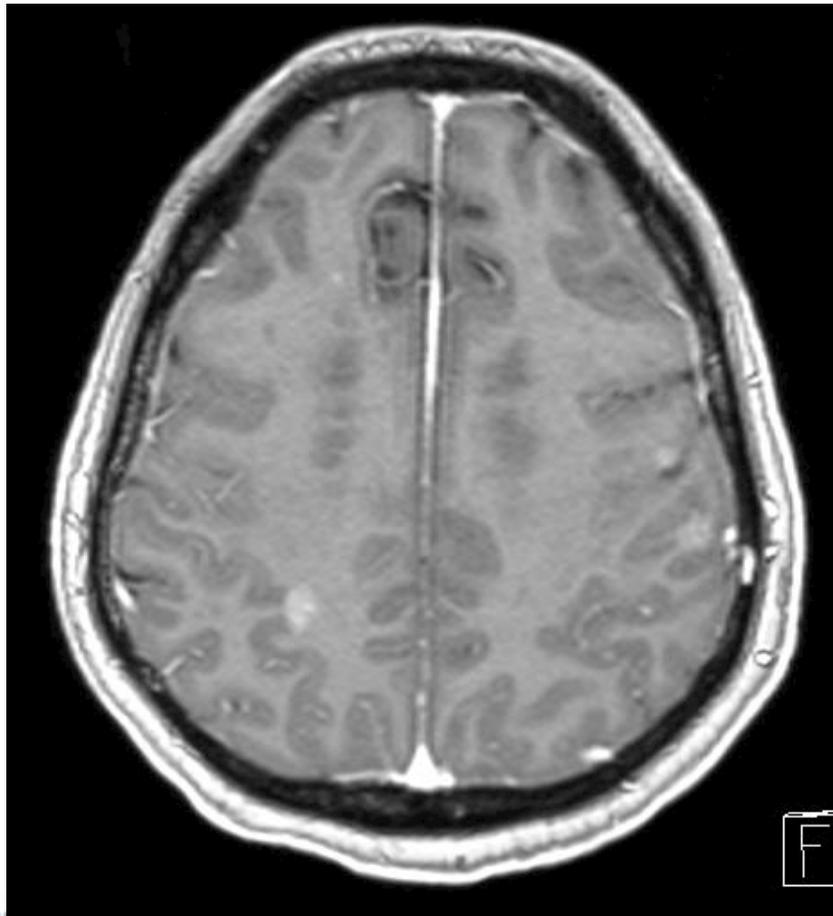
- Petites molécules
  - 400 Da pour erlotinib / 450 Da pour gefitinib
- Efficaces sur lésions du SNC (del19 / L858R) (Kim)
  - Taux de réponse intra/extra > 75 % (Inoue , Paz-Ares)
  - Petite efficacité chez patients EGFR - (TACTIC trial) (Lee)
- Pénétration très faible dans le SNC (Motl)
- Echappement cérébral EGFR mutés (Jackman)
  - Fréquent
  - Souvent 1<sup>er</sup> site
  - Souvent le seul

Kim J. *Lung Cancer* 2009 ; Inoue A. *JCO* 2006 ; Paz-Ares L. *JCO* 2006 ; Lee S. *J Natl Cancer Inst* 2014 ;  
Motl S. *Clin Pharmacolkinet* 2006 ; Jackman D. *JCO* 2006



# Métastases cérébrales et ITK EGFR 1<sup>ère</sup> génération

- EGFR+, après 2 ans géfitinib, TEP normal



T1 Gadolinium



# Métastases cérébrales et ITK EGFR 1<sup>ère</sup> génération

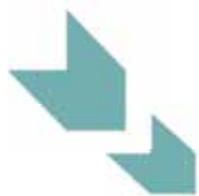
- Améliorer l'exposition cérébrale ?
  - Erlotinib > gefitinib : rattrapage ? (Masuda)
  - Augmenter les doses
    - jusqu'à 1000 mg de gefitinib par jour (Jackman)
  - Administration séquentielle : «pulsatile» high-dose
    - 1500 mg d'erlotinib par semaine (Clarke, Grommes)
    - RR de 67 % sur le SNC (9 patients)
  - Administration séquentielle + continue (Yu)
    - Dose max erlotinib: 1200 mg J1 et J2; 50 mg J3 à J7
    - Rash 85 %, Diarrhée 79 %, augmentation des ASAT (50 %), Nausées 41 %
    - RR 83 % sur SNC (34 patients)

Masuda T. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011 ; Jackman D. *JCO* 2006 ; Clarke J. *Neuro Oncol* 2010;  
Grommes C. *Neuro Oncol* 2011 ; Yu H. *ASCO* 2015 (8017)



# Métastases cérébrales et ITK EGFR 2<sup>ème</sup> génération

- Afatinib
  - 490 Da, inhibiteur irréversible EGFR
  - Pénétration significative dans le SNC (Hoffknecht)
    - Possiblement supérieure ITK 1<sup>ère</sup> génération ?
  - Efficace sur lésions du SNC
    - Du même ordre que les ITK 1<sup>ère</sup> génération
    - PFS, analyse sous groupe MC Etude Lux Lung 3 (Schuler)
      - 11,1 mois afatinib
      - 5,4 mois CDDP + pemetrexed
      - Différence non significative

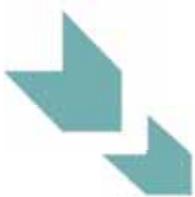


# Métastases cérébrales et ITK EGFR 3<sup>ème</sup> génération (t790m)

- AZD9291 (Kim)
  - 500 Da
  - Probablement efficace.
  - Peu de données cliniques

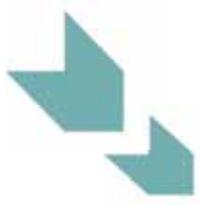
Pénétrations comparées SNC modèle animal (Ballard)

	<b>AZD9291</b>	gefitinib	afatinib	rociletinib
Dose mg/kg	25	6,25	7,5	100
Cmax plasma (µM)	0,82	0,82	0,14	3,3
Cmax SNC (µM)	2,8	0,17	Non détectable	Non détectable
Ratio	3,4	0,21	?	?



# Métastases cérébrales et ITK EGFR 3<sup>ème</sup> génération (t790m)

- Rociletinib (co-1686) (Sequist)
  - Phase 1/2
  - Tous EGFR + et déjà pré-traités par ITK (erlotinib +)
  - 46 / 130 patients t790m +
    - Taux de Réponse global 59 %
  - 44 % des patients ont des métastases cérébrales
  - Pas de données spécifiques pour MC
- AZD3759 (Kim)
  - Passerait bien la BHE
  - Efficace sur MC dans modèle animal



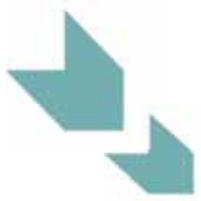
# Thérapies ciblées CBNPC et métastases cérébrales

## Inhibiteurs de Tyrosine Kinase de ALK



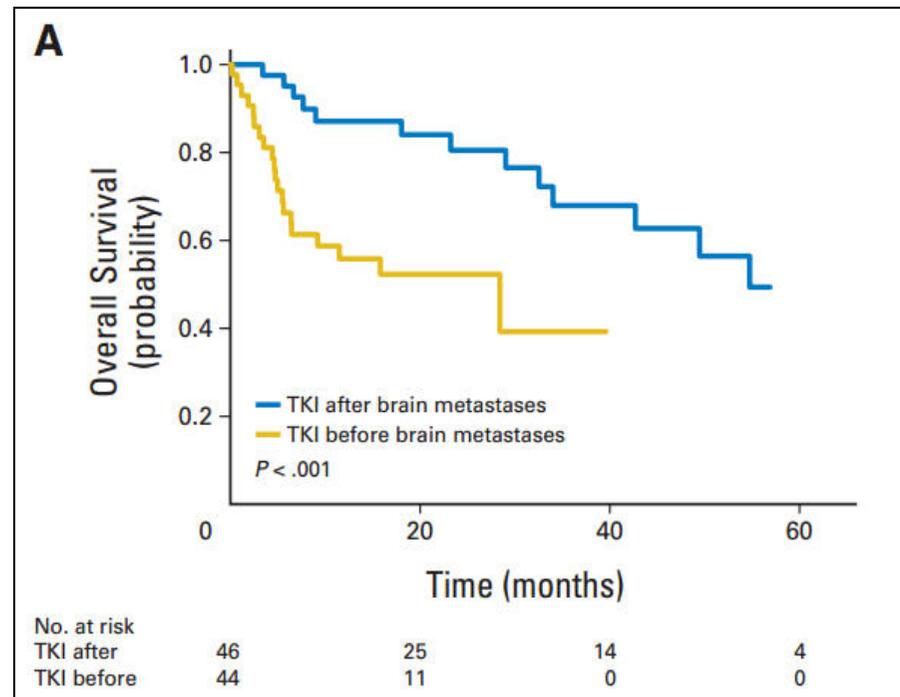
# Métastases cérébrales et ITK ALK

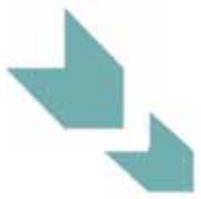
- Crizotinib (450 Da)
  - Efficace sur lésions du SNC (kaneda)
  - Pénétration très faible dans le SNC (Costa)
- Echappement cérébral fréquent (50 %)
  - Souvent isolé (Weickhardt)
  - Mutations de résistance (G1202R)
- Pronostic différent selon chronologie entre traitement par ITK de ALK et MC (Johung)
  - Cohorte 90 Pts ALK+ MC+ (30% MC à baseline)
  - Tous traités par ITK ALK
    - 84 crizotinib, 41 autre ITK dont 21 ceritinib
  - 84 radiothérapés, 15 Chir, 6 avec ITK seul



# Métastases cérébrales et ITK ALK

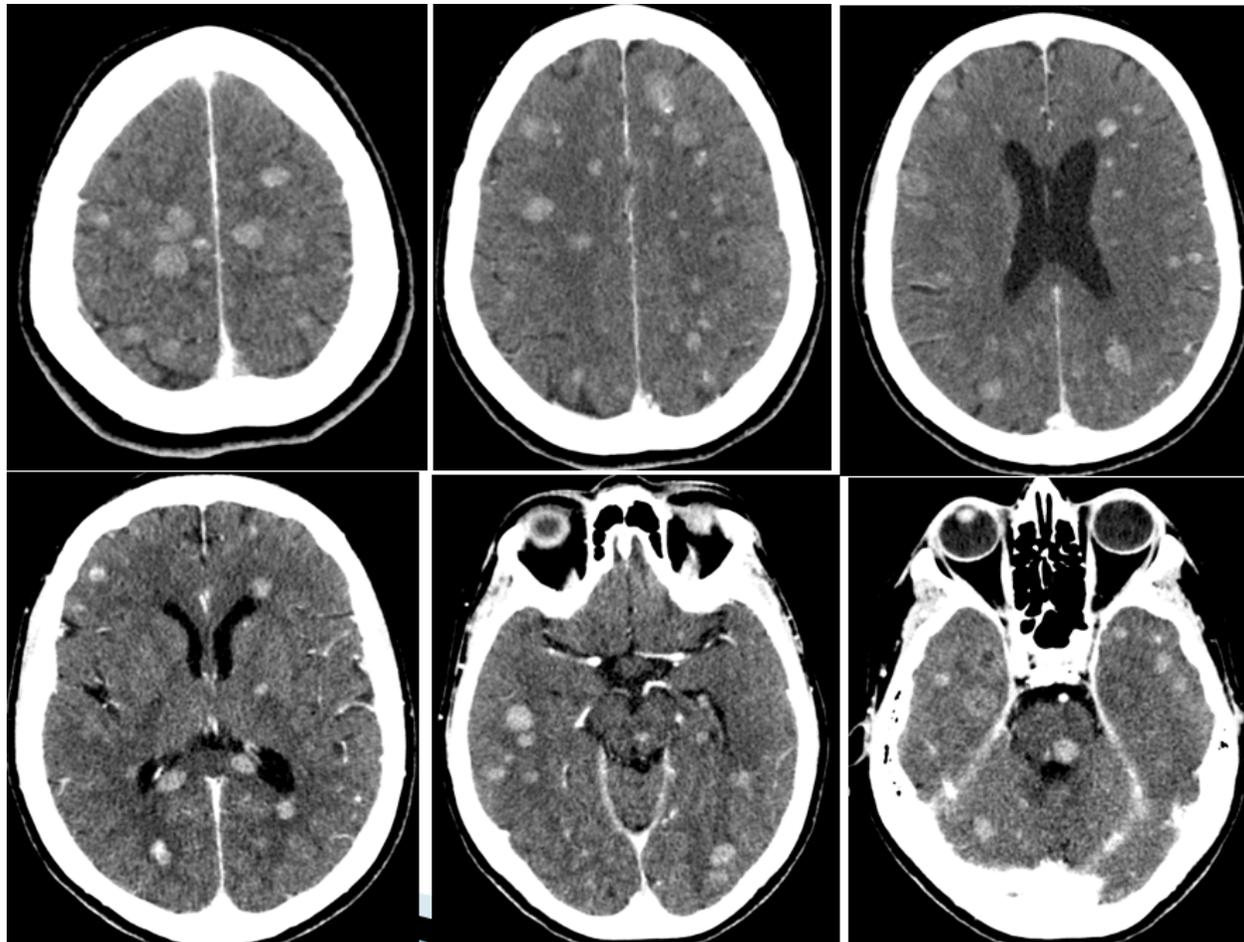
- Chronologie MC et ITK ALK
  - SG si ITK avant les MC (49 % des Pts): 28,4 mois
  - SG si ITK après les MC (51 % des Pts): 54,8 mois

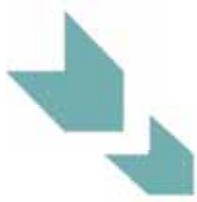




# Métastases cérébrales et ITK ALK

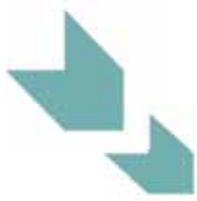
- ALK+, Crizotinib (ATU) 2<sup>ème</sup> ligne 2 ans, TEP normal, décès avant Céritinib (ATU)





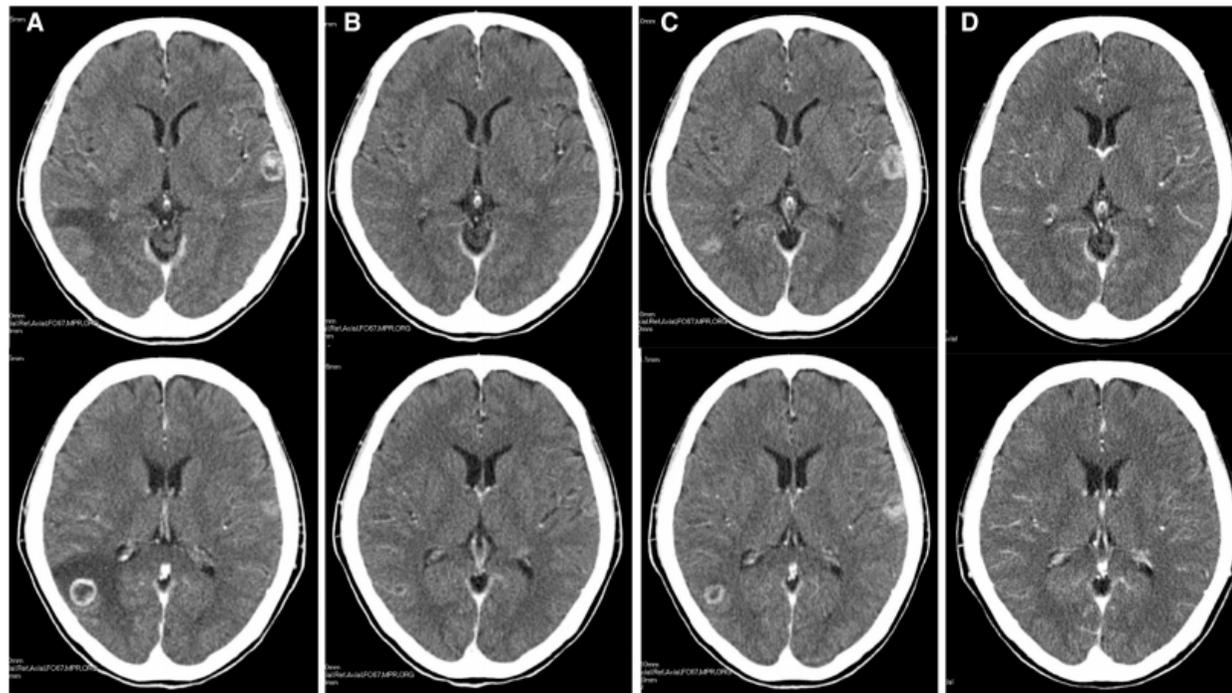
# Métastases cérébrales et ITK ALK

- Ceritinib (560 Da)
  - Efficace sur les métastases cérébrales (Shaw, NEJM 2014)
    - Phase 1 / 114 pts > 400 mg/jour de ceritinib
    - 64 Pts avec MC à baseline : PFS = 6,9 mois
    - 50 Pts sans MC à baseline : PFS = 7,0 mois (NS)
  - Etude ASCEND-1, sous groupe MC (Kim, Shaw)
    - 246 Pts CBNPC ALK + (67 % pré traités)
    - 124 Pts avec métastases cérébrales
    - PFS = 6,9 mois
    - Taux de réponse SNC : 57 %
      - Patients naïfs d'ITK ALK : 69,2 %
      - Patients préalablement traités ITK ALK: 50 %
  - Patients souvent radiothérapés dans études !



# Métastases cérébrales et ITK ALK

- Alectinib (480 Da)
  - Réponse cérébrale en 15 jours sous alectinib après échappement à 3 mois de crizotinib (Ajimizu)

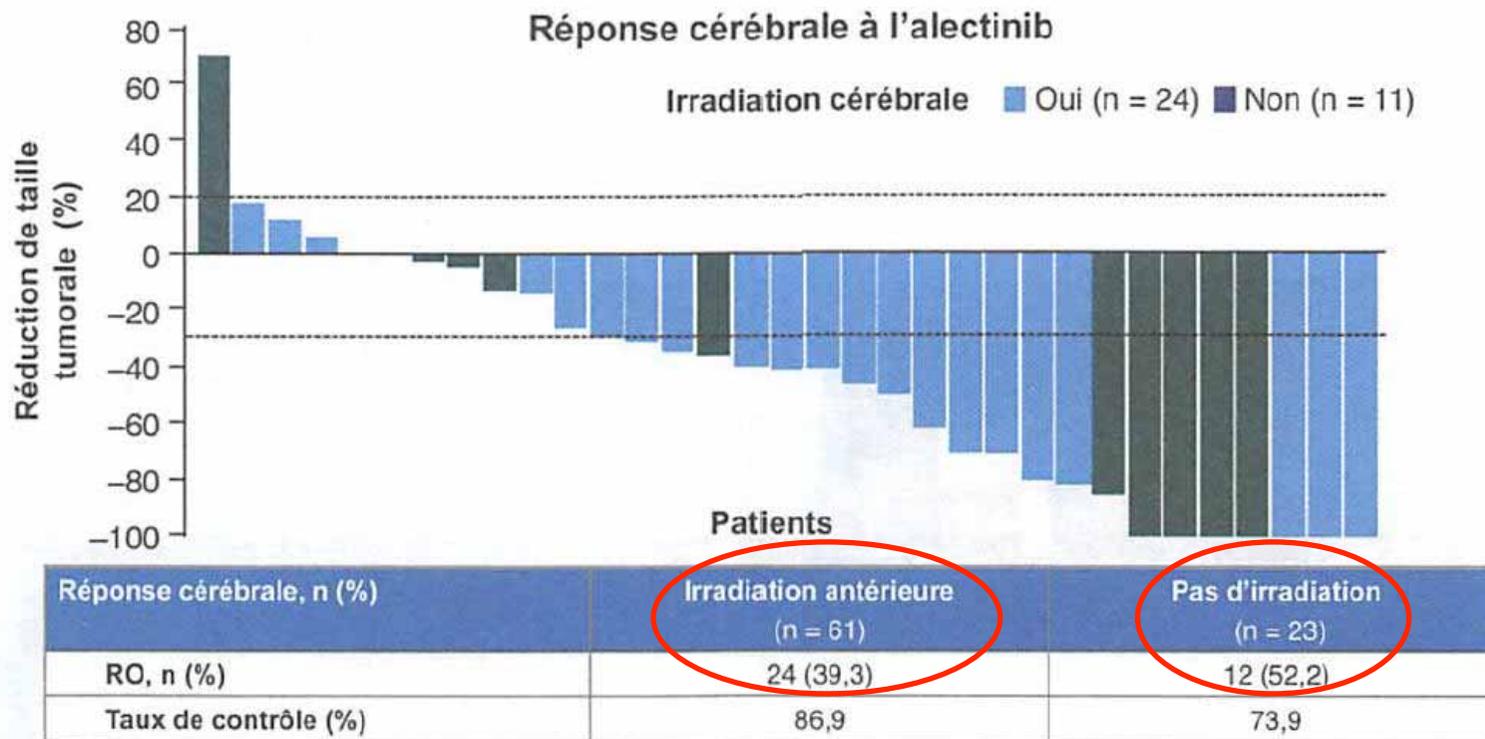


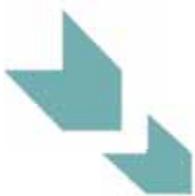
**Fig. 1** Brain computed tomography **a** before crizotinib and **b** after 1 month showed a marked response of brain metastases, but **c** brain metastases regrew after 3 months of crizotinib. **d** Alectinib demonstrated rapid and complete response of brain metastases in 2 weeks



# Métastases cérébrales et ITK ALK

- Alectinib
  - Phase 2, 138 Pts échappant au crizotinib au niveau cérébral





# Métastases cérébrales et ITK ALK

- Alectinib
  - Phase 1/2, 47 Pts échappant au crizotinib (Gadgeel)
    - 21 pts avec des métastases cérébrales (baseline)
      - 11 réponses cérébrales (52 %)
      - Dont 6 complètes

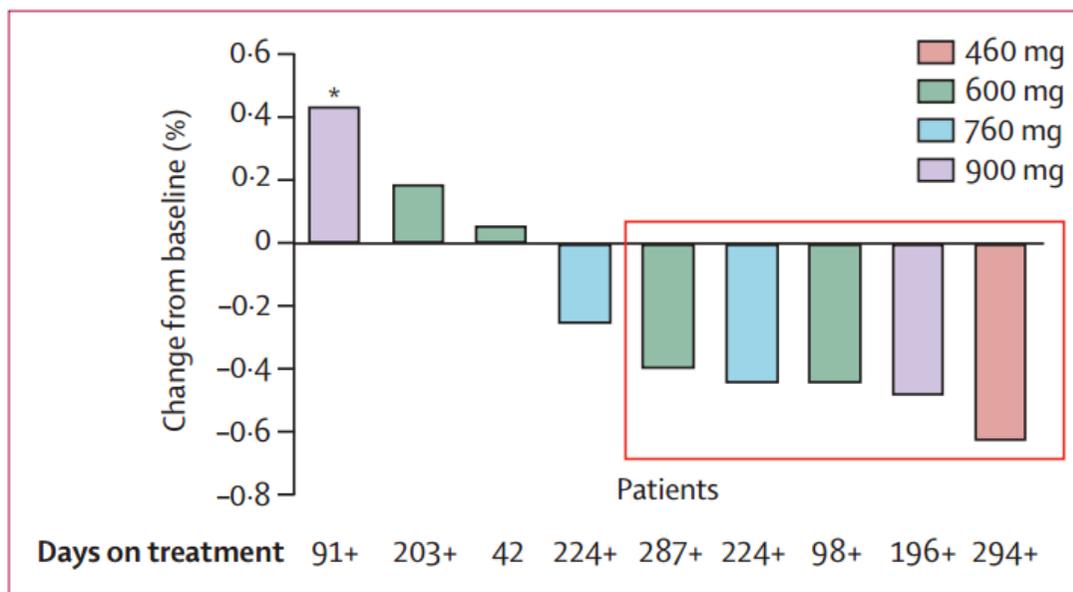
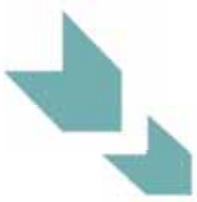


Figure 4: Waterfall plot of best CNS response



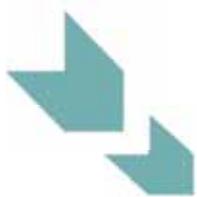
# Métastases cérébrales et ITK ALK

- Nouveaux ITK de ALK
  - PF 06463922 (Pfizer): SNC/Plasma > 20 à 30 % (Zou)
  - Brigatinib (ITK ALK et EGFR) (Camidge)
    - 79 patients ALK + , 65 prétraités par crizotinib
      - 38 avec des métastases cérébrales
      - 14 réponses cérébrales
      - PFS cérébrale = 97 semaines !
- Peu de données pour ROS1 (PF 06463922) (Zou, Dziadziusko) et c-MET



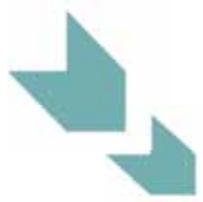
# Thérapies ciblées CBNPC et métastases cérébrales

## Anti-angiogéniques



# Métastases cérébrales et anti-angiogéniques

- Bevacizumab
  - Anticorps anti VEGF
  - Sans risque majeur chez les patients éligibles (Socinski)
  - « BRAIN » : réponses équivalentes (60 %) intra / extra SNC (Besse)
- Nintedanib
  - Inhibiteur angiokine VEGFR, FGFR, PDGFR
  - Possiblement délétère si atteinte SNC (Reck)
  - Retoqué par Commission Transparence



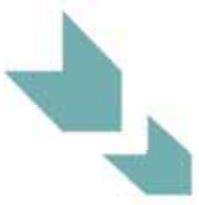
# Métastases cérébrales des CBNPC

## Immunothérapie

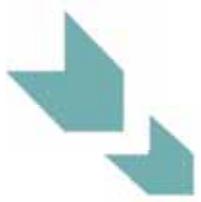


# Métastases cérébrales et immunothérapie

- Immunothérapie
  - Peu de données pour MC des cancers bronchiques
  - Nivolumab (anti PD1)
    - MC en général pré-traitées et stables dans études (CheckMate)
  - Ipilimumab (anti CTLA4) (Margolin)
    - Efficace dans les MC des mélanomes
    - Sauf si corticothérapés (mauvais pronostic/inhibition ?)
  - Atezolizumab (anti PD-L1) (Spigel)
    - Réponses équivalentes intra et extra cérébrales (FIR)
  - Pembrolizumab (Anti PD1) (Goldberg)
    - 33 % de réponses, dont quelques MC non pré-traitées

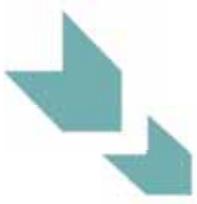


## II ] Atteintes méningées



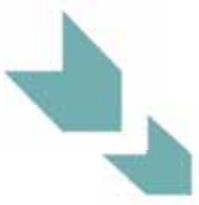
# Méningites carcinomateuses

- Cellules tumorales métastatiques dans l'espace sous arachnoïdien
- Provenance
  - Voie hématogène
    - Vx artériels arachnoïdiens / plexus choroïdes
  - Voie périneurale
    - Diffusion le long des paires crâniennes
  - Voie directe
    - À partir des métastases cérébrales
  - Voie iatrogène
    - Intervention neuro-chirurgicale



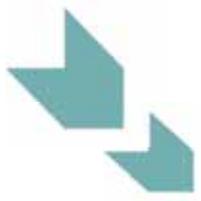
# Méningites carcinomateuses

- Surtout les hémopathies malignes, sein et mélanome
- Poumon (5 à 18 % des cas)
  - Surtout les adénocarcinomes
  - Puis les petites cellules
- 80 % des patients présentent une autre localisation secondaire
  - Cerveau
  - Os



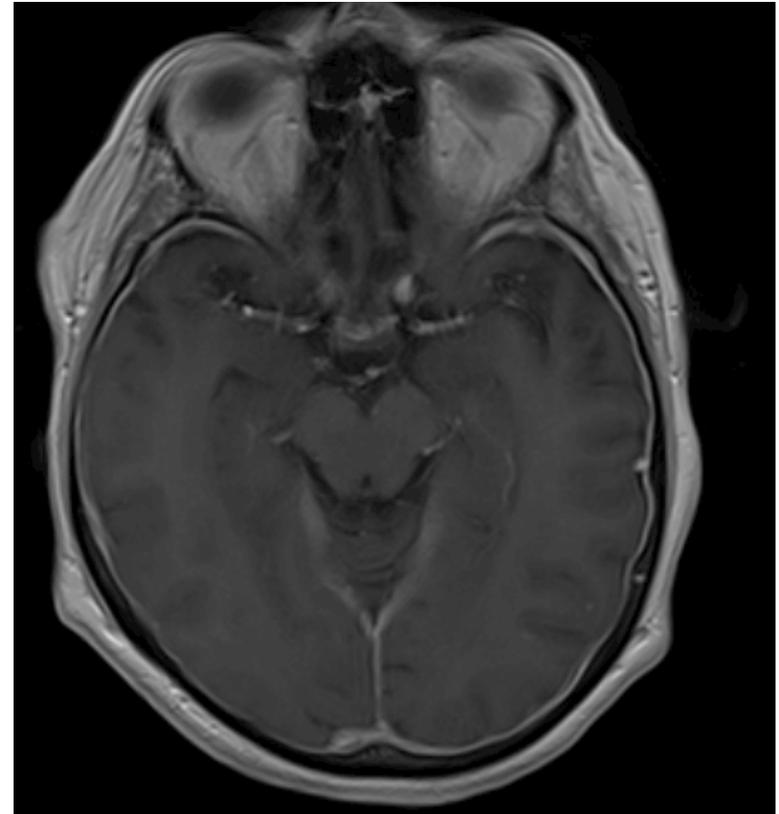
# Méningites carcinomateuses

- Diagnostic
  - Prélèvement de LCR
    - Quand réalisable
    - Hypercellularité panachée
      - Lymphocyte/neutrophiles
    - Hyperprotéinorachie
    - Présence de cellules tumorales inconstante
    - ADN tumoral, mutations (NGS) réalisables (t790m)
- Imagerie
  - Peu spécifique
    - Scanner ni sensible ni spécifique
    - IRM préférable

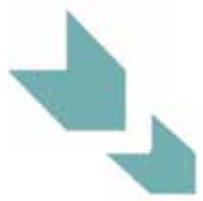


# Méningites carcinomateuses : IRM

- IRM cérébrale
  - Hydrocéphalie
  - HTIC
  - Comblement des sillons



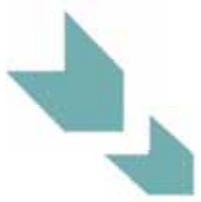
- Réhaussement méningé en T1 avec gadolinium
- Très bonne sensibilité ( > 85 %)



# Méningites carcinomateuses : Pronostic

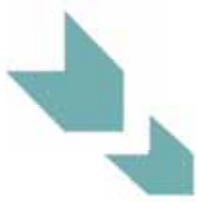
- Très péjoratif
  - 2,4 mois de survie moyenne en 2010 (Clarke)
  - Pas mieux que dans les séries anciennes
- Facteurs pronostiques
  - Défavorables
    - PS
  - Favorables
    - Chimiothérapie systémique
    - Chimio intra-thécale
    - Irradiation cérébrale
    - Thérapie ciblant l'EGFR
    - ← ● Dérivation ventriculo péritonéale





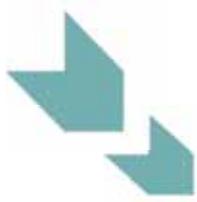
# Méningites carcinomateuses : Prise en charge

- Plus ou moins agressive
  - Selon le PS
  - Histoire de la maladie
  - Thérapies déjà reçues
- Repose sur :
  - Thérapie médicamenteuse systémique
  - *Radiothérapie palliative (décompressive)*
  - Chimiothérapie intra-thécale
  - Soins palliatifs, souvent



# Méningites carcinomateuses : chimio intra-thécale

- Logique compte tenu de BHE
- Peu efficace dans les cancers bronchiques
- Voie d'abord
  - Par ponction lombaire
  - Par voie intra ventriculaire (Ommaya)
- Pas de substance validées (Christoph)
  - Sous couvert de corticothérapie (arachnoïdite)
    - Méthotrexate : 5 à 20 mg hebdomadaire
    - Gemcitabine (Chen)
    - Etoposide (y compris CBNPC) (Park)



# Méningites carcinomateuses : Thérapie systémique

- Doit être privilégiée
- Pas de spécificité (voir métastases cérébrales)
- Concernant thérapies ciblées
  - EGFR
    - Réponses décrites avec gefitinib et erlotinib (Sakai, Lee)
    - Quelques observations avec afatinib (Krishteleit)
  - ALK
    - Réponses décrites avec crizotinib (Ahn)
    - Alectinib probablement plus efficace (Ou)
- Pas de données sur immunothérapie



# Métastases cérébrales et Méningées

## Conclusion

- Evénements de très mauvais pronostic dans l'évolution du cancer bronchique
- Les chimiothérapies conventionnelles ont habituellement une efficacité comparable à leurs effets extra cérébraux
- Les thérapies ciblées sont souvent efficaces, surtout les dernières générations, ALK et EGFR
- Une prise en charge multimodale et multi-disciplinaire toujours nécessaire.



Merci de votre attention