

# Rebiopsies : Pourquoi ? Comment ?

Aude Saint Paul

Unité d'oncologie thoracique et cutanée

CHU Dupuytren



# Liens d'intérêt

- aucun

# Contexte

- CBNPC : 80% des cancers bronchiques
- Majoritairement diagnostiqué à un stade localement avancé ou métastatique

Travis et al, JCO 2013

- Progrès en biologie moléculaire : maladies hétérogènes avec des caractéristiques moléculaires spécifiques Barlesi et al, Lancet 2016
- Actuellement Recommandations et référentiels INCa : CBNPC 2015 :
  - Le type histologique seul ne suffit plus
  - Analyse moléculaire : mutations activatrices de l'EGFR, translocation EML4-ALK

# Pourquoi la rebiopsie ? Une progression attendue

Prévalence des mutations de l'EGFR : 10,5%

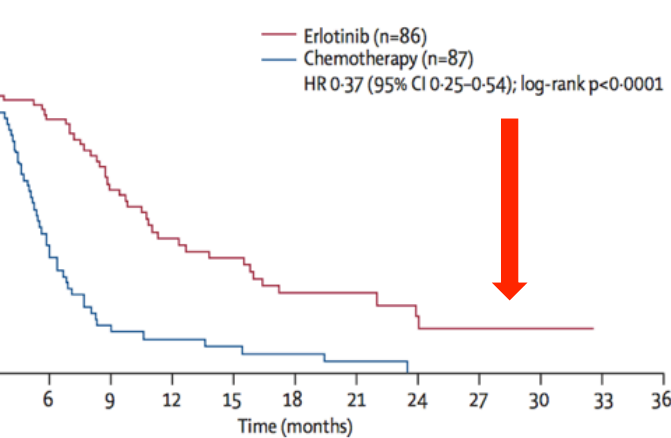
Délétion de l'exon 19, mutation L858R (85%)

**Efficacité supérieure à la chimiothérapie des ITK anti-EGFR en première ligne**  
**Résistance acquise : survie sans progression médiane de 10 à 12 mois**

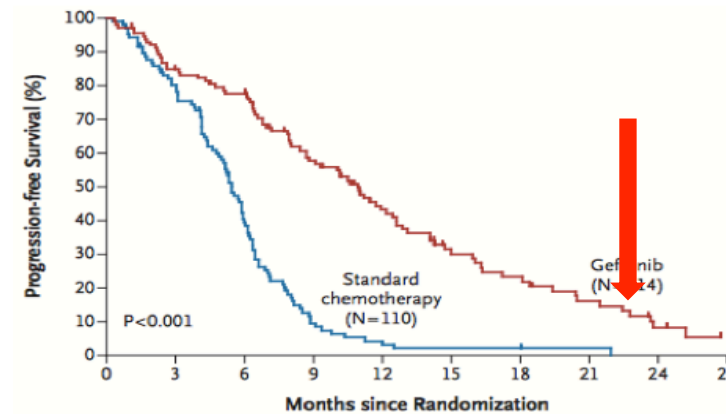
Erlotinib	Chimiothérapie	
<b>10,8 mois</b>	5,2 mois	0,37 (0,25-0,54) ; p<0,0001

Géfitinib	Chimiothérapie	
<b>10,8 mois</b>	5,4 mois	0,30 (0,22-0,41) ; p<0,001

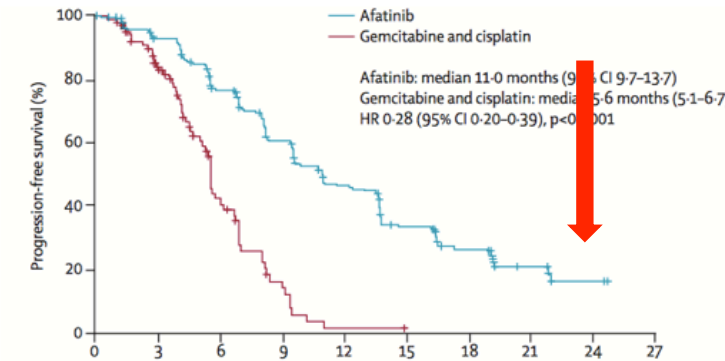
Afatinib	Chimiothérapie	
<b>11,0 mois</b>	5,6 mois	0,28 (0,20-0,39) ; p<0,0001



Maemondo et al, Lancet Oncol 2012



Maemondo et al, NEJM 2010



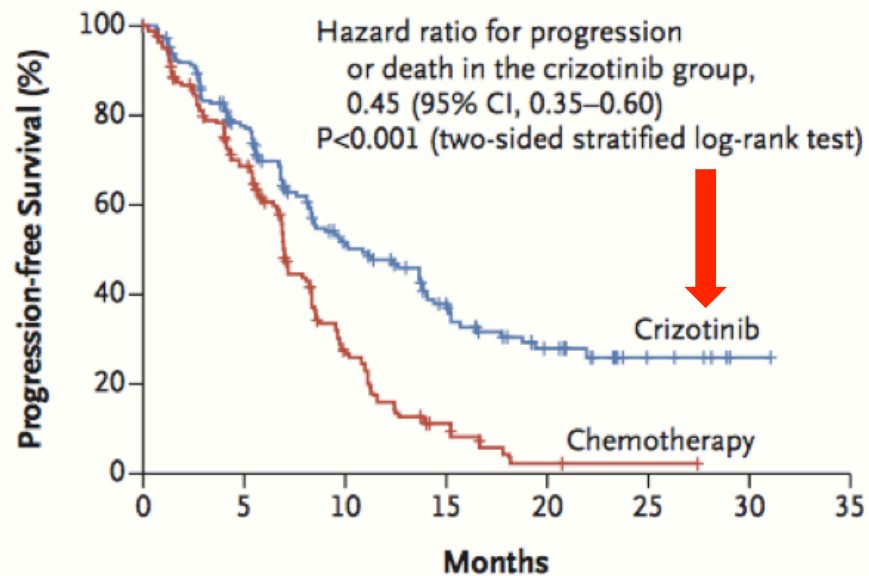
Wu et al, Lancet Oncol 2014

# Pourquoi la rebiopsie ? Une progression attendue

Prévalence du réarrangement EML4-ALK : 3-7 %

Efficacité supérieure à la chimiothérapie du crizotinib en première ligne  
Résistance acquise : survie sans progression médiane de 8 à 11 mois

Crizotinib	Chimiothérapie	
10,9 mois	7 mois	0,45 (0,35-0,60); p<0,001

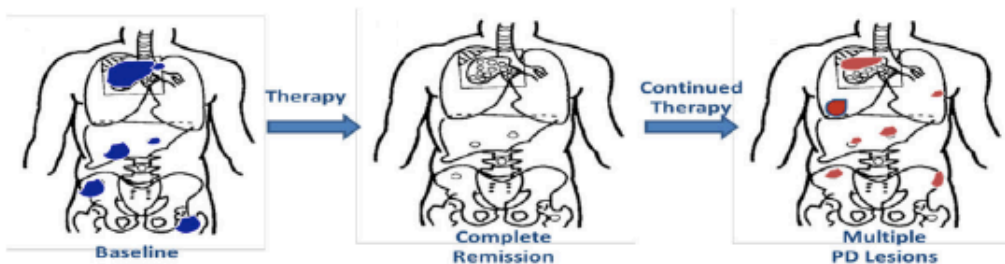


Après progression sous crizotinib :  
cériatinib : SG 56 %, SSP médiane 8-9 mois

# Différents types de progression

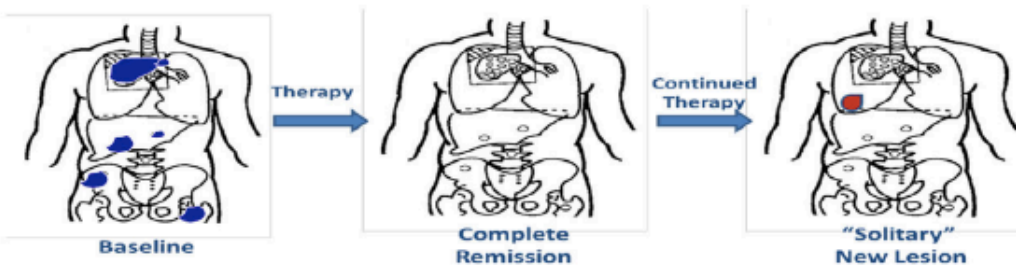
D-Subtype

Systemic-PD

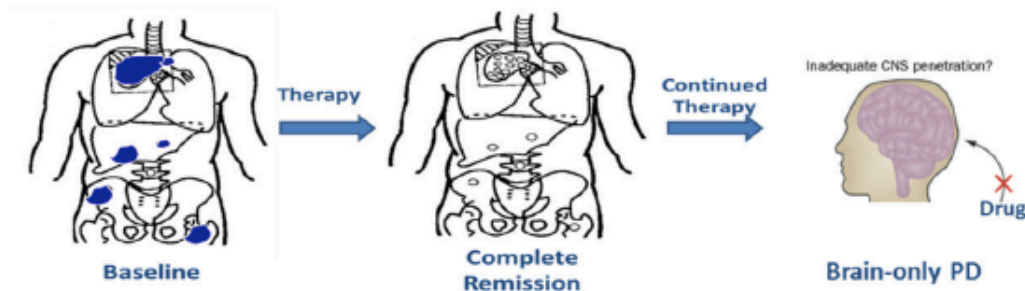


Changement de traitement systémique

Oligo-PD

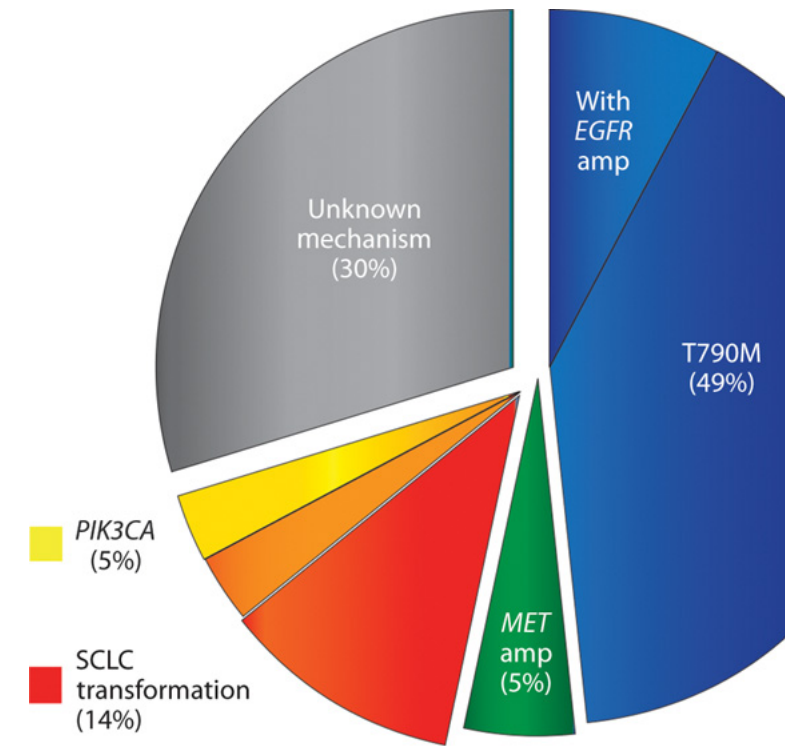


CNS-PD (Sanctuary)



# Mécanismes de résistance aux ITK anti-EGFR

	Résistance aux ITK anti-EGFR de première et deuxième génération	Options thérapeutiques	Résistance tertiaire
Types de résistance	40% <b>T790M 60%</b> A761T T854A L747S	<b>Osimertinib</b> rocilétinib	PFS 10,1 mois C797S
Modulation de la cible	Rare	Augmentation de la dose ?	
Allogénérité	Rare	Chimiothérapie	
Mutations des oncogènes	10% <b>Amplification de MET 3 à 5 %</b> HER2 Mutation KRAS	Intérêt de nouvelles inhibitions : <i>essais cliniques</i> <b>Inhibiteur anti-MET</b> Trastuzumab + paclitaxel ? Ridaforolimus ? Sorafénib ?	
Allogénérité	1 à 14 % 15% ?	<b>Chimiothérapie</b> Dasatinib ?	



# Mécanismes de résistance aux ITK anti-ALK

	Résistance aux ITK anti-ALK	Conduite à tenir	Résistance tertiaire
Mutations de résistance	<b>20-30 %</b> L1196M G1269A G1202R (2-10%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ITK anti-ALK de deuxième génération</li> <li>ITK anti-ALK de troisième génération/lorlatinib?</li> <li>Notion « d' oncogramme »</li> </ul>	<b>56%</b> G1202R (40-65%)
Amplification de la	6 %		
Activation	<b>5-10%</b> <b>20%</b>	Chimiothérapie	
Niveaux oncogènes	Mutation KRAS Mutation de l'EGFR	Intérêt de nouvelles inhibitions	
Transformation BPC EM	quelques cas publiés		

Femme de 52 ans M+

- Après plusieurs ITK anti-ALK (crizotinib/lorlatinib)
- Mise en évidence d'une mutation sensible au crizotinib
- RP au crizotinib

Shaw et al, NEJM 2016

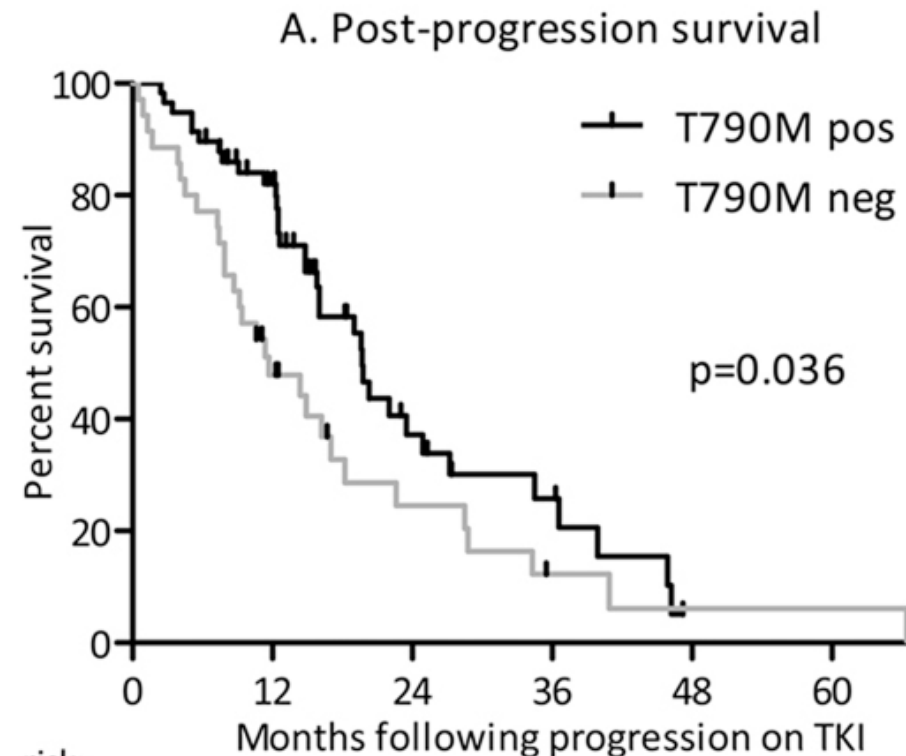
Différences conformationnelles des différents ITK anti-ALK  
 → Profil de sensibilité/résistance spécifique à chacun



# Cas particulier de la mutation T790M

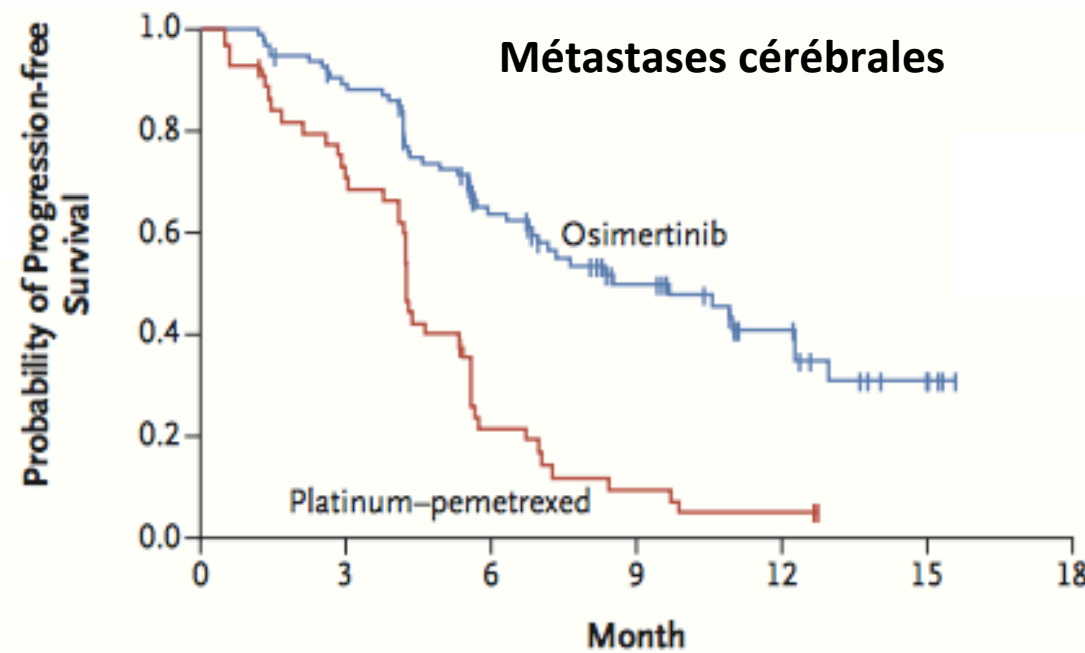
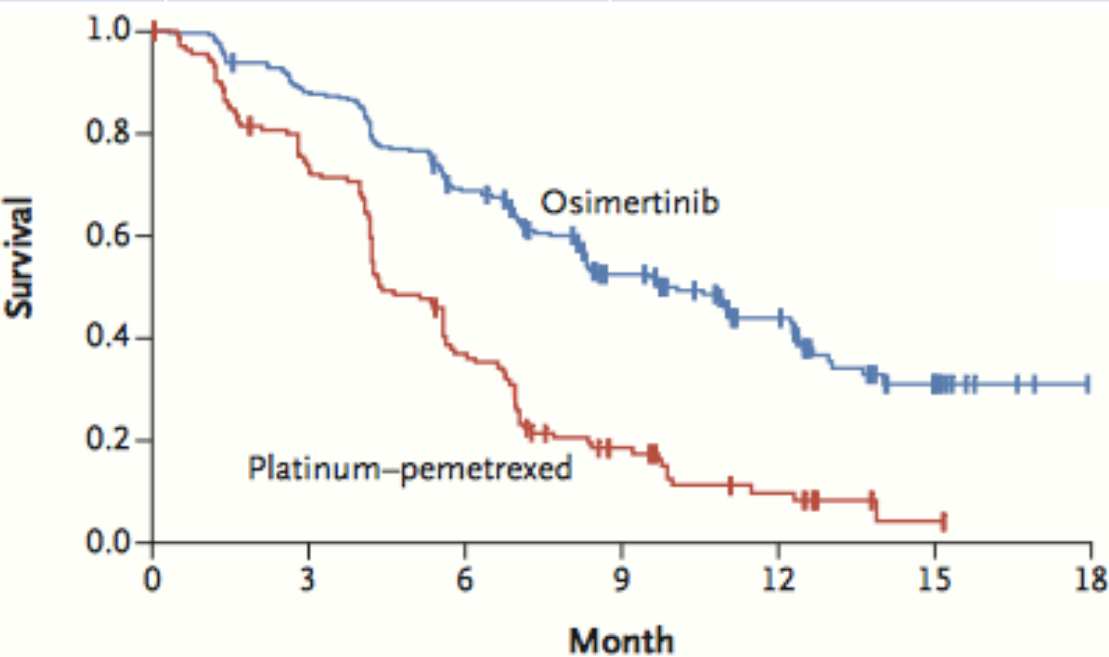
- Mutation de résistance située sur l'exon 20 du gène de l'EGFR
- Rarement observée d'emblée (0-5,9%)
- Entre 30 et 83% des patients qui progressent sous un ITK de l'EGFR
- Cliniquement : progression lente, des sites initiaux, incidence plus faible des localisations métastatiques, meilleur état général des patients, survie plus élevée

T790M +	T790M -	
10,9 mois	7 mois	p<0,036



# Mutation T790M : Efficacité de l'osimertinib à la progression

Osimertinib	Sels de platine/ pemetrexed		Osimertinib	Sels de platine/ pemetrexed	
8,5 mois	4,4 mois	0,30 (0,23-0,41);p<0,001	8,5 mois	4,2 mois	0,32 (0,21-0,49)



Mok et al, NEJM 2016

# La rebiopsie

- Question récente
- Essentiellement analysée chez les patients dont la maladie progressait sous ITK anti-EGFR

# Acceptabilité des patients

- Peu de refus de la part des patients
- ***Sun et al, Lung Cancer 2013*** : étude coréenne dont l'objectif était d'évaluer la prévalence des mutations T790M chez des patients présentant une résistance acquise sous ITK de l'EGFR  
→ 72,5% (refus 34/124)
- ***Chouaid et al, Lung Cancer 2014*** : étude française prospective et multicentrique dont l'objectif était d'évaluer la faisabilité et l'utilité clinique des rebiopsies dans les CBNPC  
→ 99% (refus 1/100)
- Information sur les objectifs de la rebiopsie

# Qui bénéficie de la rebiopsie ?

Table 1. Individual baseline characteristics (n = 120 in total)

	Rebiopsy group (n = 75)	Non-rebiopsy group (n = 45)	P
Median age (range) in years	68 (34–87)	71 (34–86)	0.23
Sex			0.51
Male	26	13	
Female	49	32	
Smoking status			0.96
Smoker	32	19	
Non-smoker	43	26	
Performance status			1.00
ECOG 0–1	55	33	
ECOG 2–4	20	12	
Metastatic site			0.02
Brain	14	17	
Other	25	16	0.80
EGFR mutation			0.77
Exon 19 deletion	45	25	
Exon 21 L858R	27	17	
Others	3	3	
Response to initial EGFR-TKI treatment			0.76
Complete response	0	0	
Partial response	47	32	
Stable disease	22	11	
Progressive disease	2	1	

EGFR, epidermal growth factor receptor; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Shigemura et al, Cancer Science 2016

- Peu de différences observées entre les patients rebiopsiés/non rebiopsiés (âge, sexe, statut tabagique, PS, mutation EGFR, réponse initiale au traitement)
- Seule différence significative de la rebiopsie → Site métastatique cérébral 18,7 % versus 37,8 % (p = 0,02)

## **Bosc et al, Targ Oncol 2015 :**

- Plus de rebiopsies chez les patients jeunes 59 ans versus 64 ans
- Plus de RP ou RC à un traitement de 1<sup>ère</sup>, de 2<sup>ème</sup> ligne ou au delà par un ITK anti EGFR/A 84,5% versus 55,5%

# Faisabilité de la rebiopsie

Etudes	Année	N	Faisabilité
Arcila et al	2011	121	-
Yoon et al	2012	94	100%
Yu et al	2013	155	92,6%
Chouaid et al	2014	100	82%
Bosc et al	2014	84	46%
Kirita et al	2016	70	-
Izumo et al	2016	53	100%
Nosaki et al	2016	395	-
Awamura et al	2016	120	63%
Ishii et al	2017	109	-

**Faisabilité : entre 46 et 100%**

## Pas d'influence

- de la diminution significative du volume tumoral initial
- d'une progression limitée en terme de volume tumoral
- des altérations moléculaires initiales

# Contre-indications de la rebiopsie ?

- Peu de données
- Pas de contre-indications absolues à la réalisation des rebiopsies
- **Contre-indications relatives des rebiopsies:**
  - Anticoagulants
  - Site tumoral inaccessible, notamment à l'étage cérébral, données de l'imagerie
  - Antécédents de pneumonectomie (n = 1)
  - Détérioration du Performans Status
  - Refus du patient

Chouaid et al, Lung Cancer 2014 ; Bosc et al, Target Oncol 2015 ; Kawamura et al, Cancer Sci 2016

# Rentabilité de la rebiopsie

Etudes	Année	N	Faisabilité	Tissu tumoral permettant une analyse moléculaire
Acila et al	2011	121	-	86%
Boon et al	2012	94	100%	80%
Yu et al	2013	155	92,6%	80,6%
Chouaid et al	2014	100	82%	94%
Costa et al	2014	84	46%	90%
Costa et al	2016	70	-	87%
Costa et al	2016	53	100%	79%
Costa et al	2016	395	-	79%
Costa et al	2016	120	63%	81%
Costa et al	2017	109	-	80,7%

**Rentabilité: entre 79 et 94%**

Résultats des rebiopsies réalisées après progression sous ITK anti-EGFR

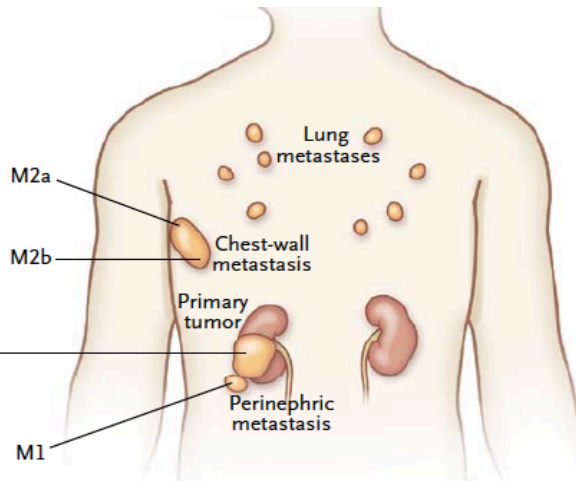
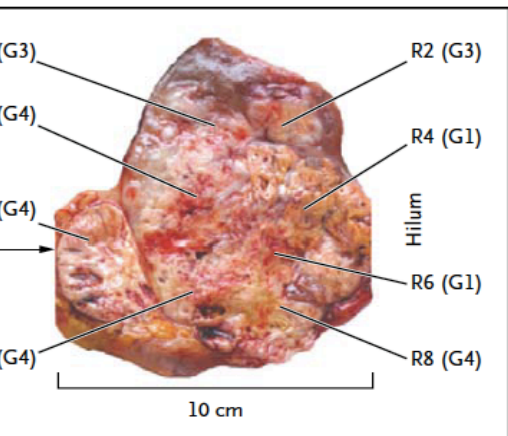
Chouaid et al, Lung Cancer 2014

→ *Impact significatif sur le choix de la prise en charge pour 30,4 % des patients*



# Hétérogénéité tumorale : impact sur la rentabilité ?

partition différente des sous clones tumoraux  
au sein des différents sites tumoraux  
au sein d'un même site tumoral



- Répéter les prélèvements lors du geste
- Privilégier un site en progression
- Savoir répéter les prélèvements dans le temps

# Prélèvements lors de la rebiopsie

- Différentes techniques : Fibroscopie bronchique, EBUS-GS, EBUS-TBNA, ponctions biopsies trans-thoraciques, chirurgie (résection de métastase cérébrale, résection pulmonaire/surrénalienne, médiastinoscopie)

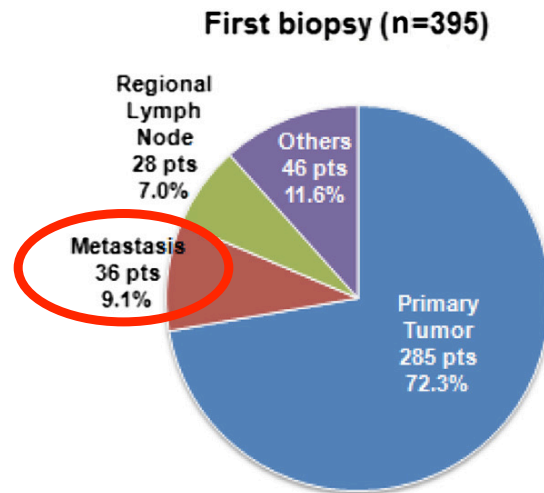
Yu et al, Clin Cancer Res 2013 ; Chouaid et al, Lung Cancer 2014 ; Bosc et al, Target Oncol 2015

- Techniques endobronchiques : les plus couramment réalisées
  - Considérées comme les plus sûres et les moins invasives
  - Fibroscopie bronchique pour les lésions centrales à partir de 4 biopsies : Sensibilité = 97,2%

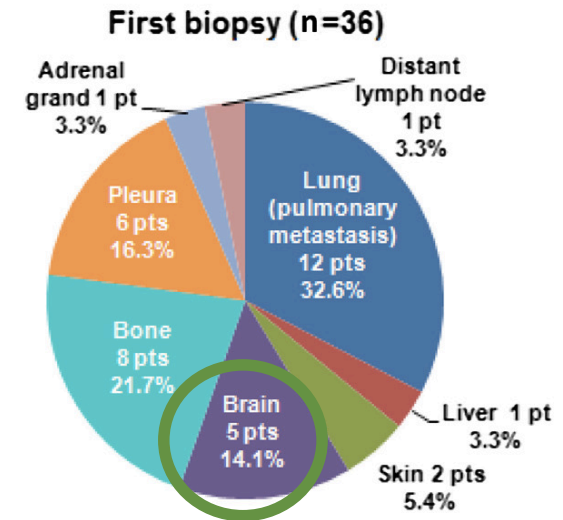
Izumo et al, Jpn J Clin Oncol 2015 ; Herth et al, Eur Respir J 2006 ; Navani et al, Am J Respir Crit Care Med 2012 ; Gellert et al, Thorax 1984

# Site des rebiopsies

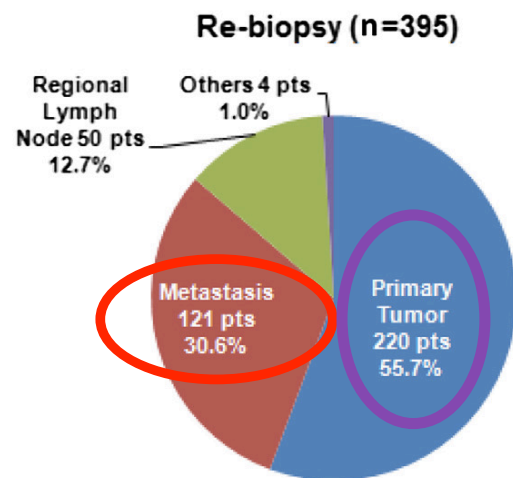
a



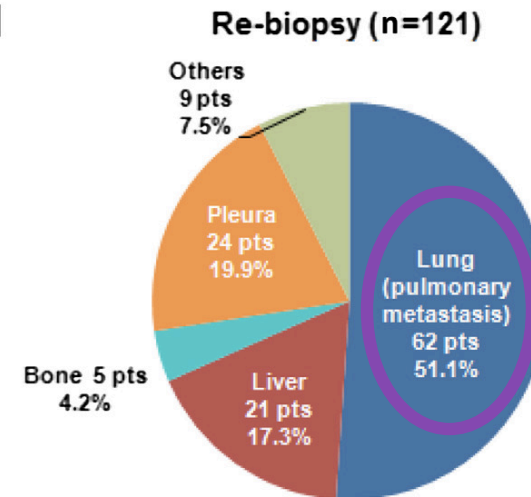
c



b



d



# Site des rebiopsies

Comparison between the first biopsy and re-biopsy.

Sampling method		First biopsy	Re-biopsy
Surgical resection		7 (1.8%)	31 (7.8%)
Tissue biopsy	Transbronchial biopsy, total	206 (52.2%)	245 (62.0%)
	Forceps	185 (46.8%)	204 (51.6%)
	Needle	19 (4.8%)	41 (10.4%)
	Percutaneous method, total	30 (7.6%)	115 (29.1%)
	Needle under CT guidance	24 (6.1%)	77 (19.5%)
	Needle under ultrasonic guidance	4 (1.0%)	36 (9.1%)
	Needle/unknown	2 (0.5%)	2 (0.5%)
	Mediastinoscopy	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Others	10 (2.5%)	4 (1.0%)

Nosaki et al, Lung Cancer 2016

Characteristic	Number of Biopsies,	Diagnostic n, (%)	Non-Diagnostic n, (%)	P-value
Location Biopsied				
Primary Tumor	113	87 (77)	26 (23)	0.0042
Metastatic Focus	57	54 (94.7)	3 (5.3)	

Tam et al, JTO 2013

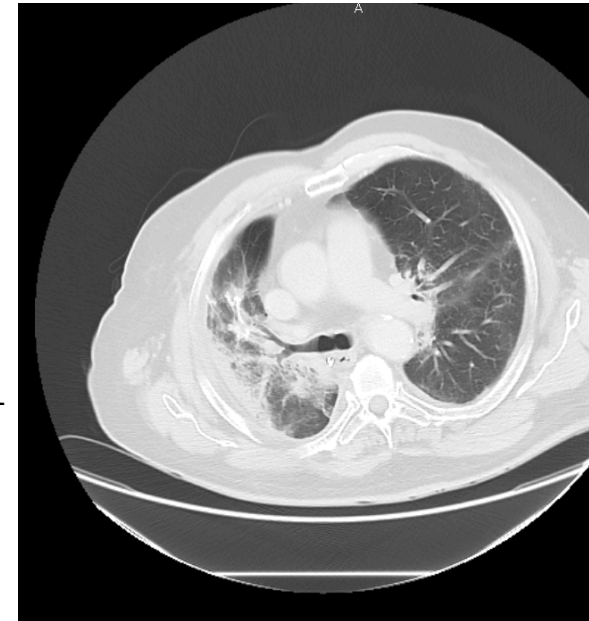
Rebiopsie plus invasive que première biopsie

Taux de succès de la rebiopsie plus important sur les sites métastatiques

# Rentabilité et complications de la rebiopsie : impact des traitements antérieurs ?

- Sur le tissu tumoral (pas de données pour la rentabilité) :
  - Extension fibreuse
  - Nécrose tumorale
  - Cellules inflammatoires
  - Modification de l'angiogénèse

ellmann et al, Lancet Oncol 2014 ; Torrisi et al, Radiology 2011 ; Min et al, Cancer Chemother Pharmacol 2011



- Sur le parenchyme pulmonaire :
  - Radiothérapie : **pas d'impact sur la rentabilité démontrée**
  - **Plus de biopsies non contributives: pas un site à privilégier**

Tam et al, essai BATTLE, JTO 2013

- Inhibiteur des tyrosines kinases
- Chimiothérapie

Characteristic	Number of Biopsies, (n)	Diagnostic n, (%)	Non-Diagnostic n, (%)
History of Prior Radiation Therapy to the Lesion Biopsied			
Yes	28	22 (78.6)	6 (21.4)
No	142	119 (83.8)	23 (16.2)

# Complications de la rebiopsie

Études	Année	N	Complications
Yamamoto et al	2011	121	-
Yoshida et al	2012	94	14%
Yoshida et al	2013	155	0,6%
Yoshida et al	2014	100	3%
Yoshida et al	2014	84	0%
Yoshida et al	2016	70	sévère 0%
Yoshida et al	2016	53	Sévère 0%
Yoshida et al	2016	395	5,8%
Yoshida et al	2016	120	-
Yoshida et al	2017	109	12 % Sévère 0%

Comparison between the first biopsy and re-biopsy.

Sampling method	First biopsy	Re-biopsy
Surgical resection	7 (1.8%)	3 (2.7%)
Tissue biopsy	206 (52.2%)	2 (1.8%)
Transbronchial biopsy, total	185 (46.8%)	2 (1.8%)
Forceps	19 (4.8%)	4 (3.6%)
Needle	30 (7.6%)	1 (0.9%)
Percutaneous method, total	24 (6.1%)	7 (6.3%)
Needle under CT guidance	4 (1.0%)	3 (2.7%)
Needle under ultrasonic guidance	2 (0.5%)	2 (1.8%)
Needle/unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Mediastinoscopy	10 (2.5%)	4 (3.6%)
Others	5 (1.3%)	2 (1.8%)
Adverse events		
Total	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Hemoptysis	1	1
Pneumothorax	1	1
Pneumonitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Empyema thoracic	1	1
Ecchymoma	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Aeroembolism	1	1
Others <sup>b</sup>	2	1

Nosaki et al, Lung Cancer

- Peu de complications : de 0 à 14 %
- Pas de complications sévères
- Aucun décès à déplorer

# Quel matériel privilégié ?

- **Objectif** : avoir du matériel de qualité, riche en cellules tumorales
- **Analyse moléculaire faisable sur les prélèvements cytologiques**
  - Liquide pleural
  - EBUS-TBNA... utilisation de façon variable selon les équipes
- **Haute concordance cytologique** Sun et al, Cancer Cytopathol 2013
  - Si ADN tumoral > 25 ng/microl d'ADN total
  - Si plus de 30 cellules tumorales analysées
  - Si tumeur représentant plus de 30% de l'échantillon

# Peut-on rebiopsier des métastases osseuses ?

- Techniques de biologie moléculaire disponibles sur les métastases osseuses
- La décalcification altère la qualité de l'ADN  
→ privilégier l'EDTA à l'acide
- Privilégier la périphérie de la lésion pour limiter le risque de tissu nécrotique inutilisable



# Optimisation de la rentabilité de la rebiopsie sous scanner par la 18-FDG-TEP-TDM ?

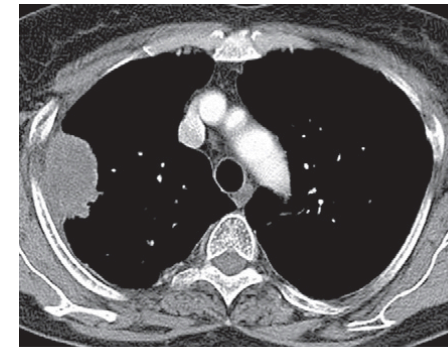
Mise en évidence des cellules tumorales viables  
 Utile pour guider la rebiopsie sous scanner pour les lésions nécrotiques ou hétérogènes (lésions > 3 cm ++)

Yoon et al, Radiology 2012

Time	Number of Biopsies, n	Diagnostic n, (%)	Non-Diagnostic n, (%)	P-value
Within 6 months	76	65 (85.5)	11 (14.5)	0.5391
	94	76 (80.8)	18 (19.2)	

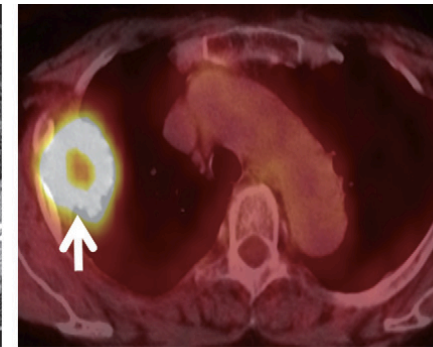
Tam et al, JTO 2013

Intérêt comme facteur pronostic de rentabilité de la rebiopsie non démontrée

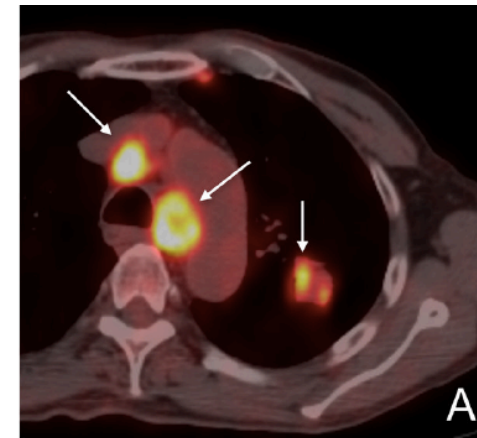


a.

Yoon et al, Radiology 2012

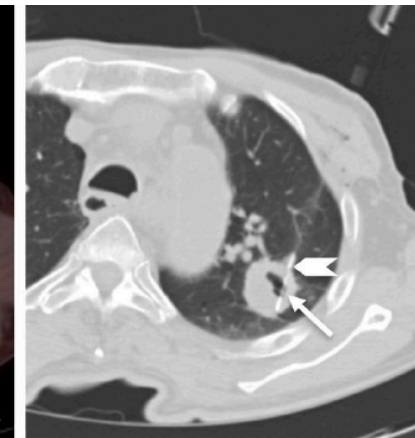


b.



A

Tam et al, JTO 2013



# Comment optimiser la rebiopsie ?

## Choix du site de la rebiopsie :

- Choisir un site en progression
- Multiplier le nombre de prélèvements
- Guider les prélèvements par la TEP ?
- Si possible privilégier un site métastatique, un site non traité par radiothérapie/ne pas privilégier os
- Dialogue entre les chirurgiens/pneumologues/oncologues/plateformes d'anatomopathologie et de biologie moléculaire
- Prioriser les techniques – notion d'épargne tissulaire
- Privilégier l'histologie mais rendement satisfaisant avec la cytologie (pleural, péricardique/LCR/ganglion...)

# Rebiopsies : recommandations



## Recommandations françaises de l'INCa de 2015

- En cas de mutation activatrice de l'EGFR, un traitement par inhibiteur des Tyrosines Kinases de l'EGFR (géfitinib, erlotinib ou afatinib) est à préférer par rapport à la chimiothérapie en première ligne.
- *En cas de réévolution, il doit être discuté de réaliser un nouveau prélèvement de la tumeur chez les patients mutés EGFR (changement d'histologie ? Recherche de biomarqueurs permettant l'inclusion dans un essai.*



## Recommandations européennes de l'ESMO de 2017

- La réalisation de rebiopsies est conseillée au moment de la progression de la maladie : elle est recommandée lorsque les résultats peuvent orienter la stratégie thérapeutique ultérieure.
- En cas de CBNPC avec mutation activatrice de l'EGFR ou réarrangement d'AL, une rebiopsie est conseillée au moment de la progression.

# L'analyse de l'ADN tumoral circulant

- Examen peu invasif, simple prélèvement de sang
- **Recherche de mutation quand prélèvement tissulaire non disponible :**
  - ✓ Bloc épuisé
  - ✓ Prélèvement disponible mais pauvre en cellules tumorales
  - ✓ Mauvaise qualité d'ADN (fixation, os)
  - ✓ Prélèvement tissulaire non réalisable

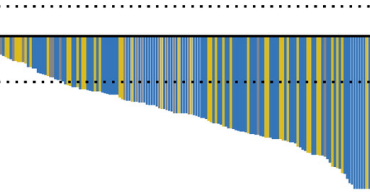
→ **Recherche la survenue d'une mutation T790M**

- **Peut être répétée dans le temps**
- Ne permet pas le diagnostic de progression en rapport avec une transformation histologique ou l'apparition de mutations non liées à l'EGFR
- Permet de s'affranchir de l'hétérogénéité tumorale ?

# Analyse de l'ADN tumoral circulant et mutation T790M

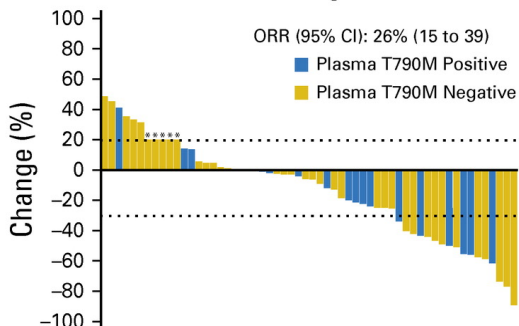
**Tumeur T790M Positive (n = 173)**

ORR (95% CI): 62% (54 to 70)  
 ■ Plasma T790M Positive  
 ■ Plasma T790M Negative  
 ■ Plasma T790M unknown



**Tumeur T790M Negative (n = 58)**

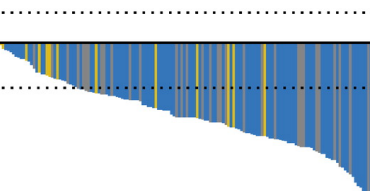
ORR (95% CI): 26% (15 to 39)  
 ■ Plasma T790M Positive  
 ■ Plasma T790M Negative



	ORR (IC95%)	p
Tumeur T790M +	62% (54-70)	< 0,001
Tumeur T790M -	26% (15-39)	

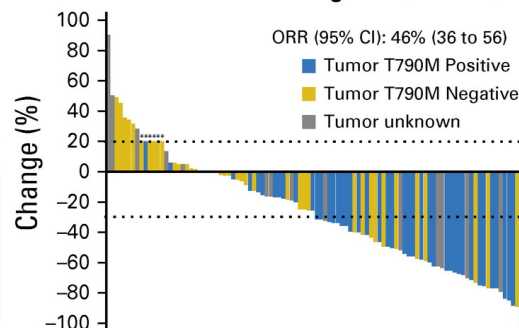
**Plasma T790M Positive (n = 164)**

ORR (95% CI): 63% (55 to 70)  
 ■ Tumor T790M Positive  
 ■ Tumor T790M Negative  
 ■ Tumor unknown

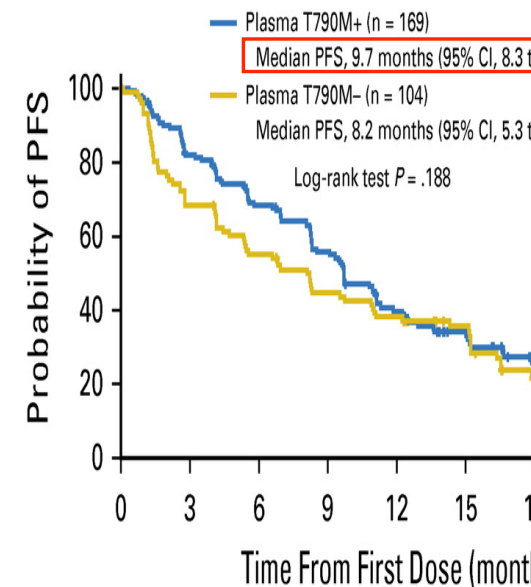
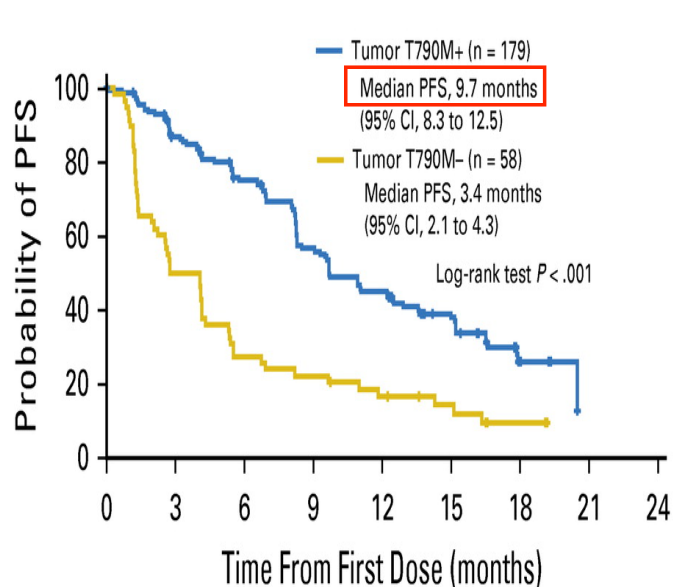


**Plasma T790M Negative (n = 102)**

ORR (95% CI): 46% (36 to 56)  
 ■ Tumor T790M Positive  
 ■ Tumor T790M Negative  
 ■ Tumor unknown



	ORR (IC95%)	p
Plasma T790M +	63% (55-70)	< 0,011
Plasma T790M -	26% (36-56)	



Patients présentant une mutation T790M+ de l'EGFR dans l'ADNt circulant et sur un tissu tumoral

→ mêmes TR et les SSP sous osimertinib

# Biopsies liquides : recommandations

## Plasma Genotype (BEAMing)

Exon 19 del+ (n = 114)  
Exon 19 del- (n = 102)

L858R+ (n = 68)  
L858R- (n = 148)

T790M+ (n = 129)  
T790M- (n = 87)

## Tumor Genotype (cobas, Central Laboratory)

Exon 19 del+ (n = 136)  
112 (82.3% sensitivity)  
24

L858R+ (n = 73)  
63 (86.3% sensitivity)  
10

T790M+ (n = 158)  
111 (70.3% sensitivity)  
47

Exon 19 del- (n = 80)  
2  
78 (97.5% specificity)

L858R- (n = 143)  
5  
138 (96.5% specificity)

T790M- (n = 58)  
18  
40 (69.0% specificity)

Oxnard et al, JCO 2016



## Recommandations européennes de l'ESMO de 2017

- A la progression sous ITK de l'EGFR, la biopsie liquide est une alternative validée à la biopsie tissulaire. Si une mutation T790M est détectée, un ITK de l'EGFR de troisième génération est justifié. Mais si la biopsie liquide est T790M négative, une biopsie tissulaire est recommandée.

# Conclusion

- Geste relativement bien accepté par les patients, faisabilité satisfaisante, globalement sûre
- Impact thérapeutique
- Place de l'ADN tumoral circulant par rapport aux rebiopsies à définir
- Stratégies à adopter à la progression à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire



Merci pour votre attention





# Quand envisager la rebiopsie ?

- Patients ayant été exposées à un ITK et présentant une progression
- Phénotype clinique particulier (non fumeur, petit fumeur, patients jeunes, évolution atypique...)
- Profil de biologie moléculaire incomplet si cancer stade IV ALK/EGFR ++
- Inclusion dans les essais thérapeutiques

→ De moins en moins en optimisant les premières biopsies et développement des biopsies liquides