IMPACT DE LA BIOPSIE LIQUIDE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER DU POUMON METASTATIQUE NON A PETITES CELLULES

L. CHASSAGNE (1); A. MILLIERE (1); S. RAMLA (1); G. TARRIS (1); LM. DUBOIS (2)

A. REMOND (2); B. TOURNIER (2); P. FOUCHER (3); C. CHAPUSOT (2); L. MARTIN (1)

(1) Service de Pathologie, Centre hospitalier universitaire F. Mitterrand, Dijon.
(2) Plateforme de génétique des cancers solides et des hémopathies malignes, Centre hospitalier universitaire F. Mitterrand, Dijon.
(3) Service de cardio-pneumologie, Centre hospitalier universitaire F. Mitterrand, Dijon.

Centre Hospitalier Universitaire Dijon Bourgogne

Carrefour Pathologie DIGITAL 2020
23 & 24 novembre
Votre Congrès 100 % numérique !
www.carrefour-pathologie.org

INTRODUCTION (1)

- **<u>En 2018, en France métropolitaine</u>**
  - 46 363 nouveaux cas de cancers pulmonaires
  - 70-75 % à un stade avancé.

- **<u>Prise en charge thérapeutique des patients métastatiques</u>**
  - **Si mutés (EGFR, BRAF, ALK, ROS, MET)** : Thérapies ciblées (Inhibiteurs de tyrosine kinase)
  - **Si non mutés** : Chimiothérapies, Immunothérapie (Anti-PDL1 et anti-PD1).

ESTIMATIONS NATIONALES DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITE PAR CANCER EN FRANCE METROPOLITAINE ENTRE 1990 ET 2018 ETUDE A PARTIR DES REGISTRES DES CANCERS DU RESEAU FRANCIM.

INTRODUCTION (2)

- **Deux indications de la BL font consensus en oncologie thoracique**
  - Matériel tissulaire tumoral insuffisant pour l'étude moléculaire au diagnostic
  - Recherche de la mutation de résistance T790M si progression sous TKI d'EGFR

- **Mutations d'*EGRF* actionnables par TKI de 1ère et 2ème générations**

EGFR	MUTATIONS	FREQUENCE
EXON **18**	G719X (X = A, C ou S)	**4 %**
EXON **19**	Délétions dans l'exon 19	**44 %**
EXON **20**	Duplications et/ou insertions	**5 %**
EXON **21**	L858R	**41 %**
	Autres mutations faux sens	**6 %**

Source : Shigematsu 2006

OBJECTIFS

- **Etude rétrospective**
  - **Evaluer l'apport de la biopsie liquide dans les indications déjà validées**
    - Au diagnostic : recherche de mutations somatiques oncogéniques.
    - Lors d'une progression tumorale sous TKI : recherche de mutations de résistance.
  - **Comparer les résultats avec ceux du tissu tumoral**
  - **Evaluer l'impact sur la prise en charge des patients**

MATERIELS ET METHODES (1)

- **Matériels**
  - 216 biopsies liquides prélevées chez 177 patients
  - ADN libre circulant extrait après séparation du plasma par 2 centrifugations

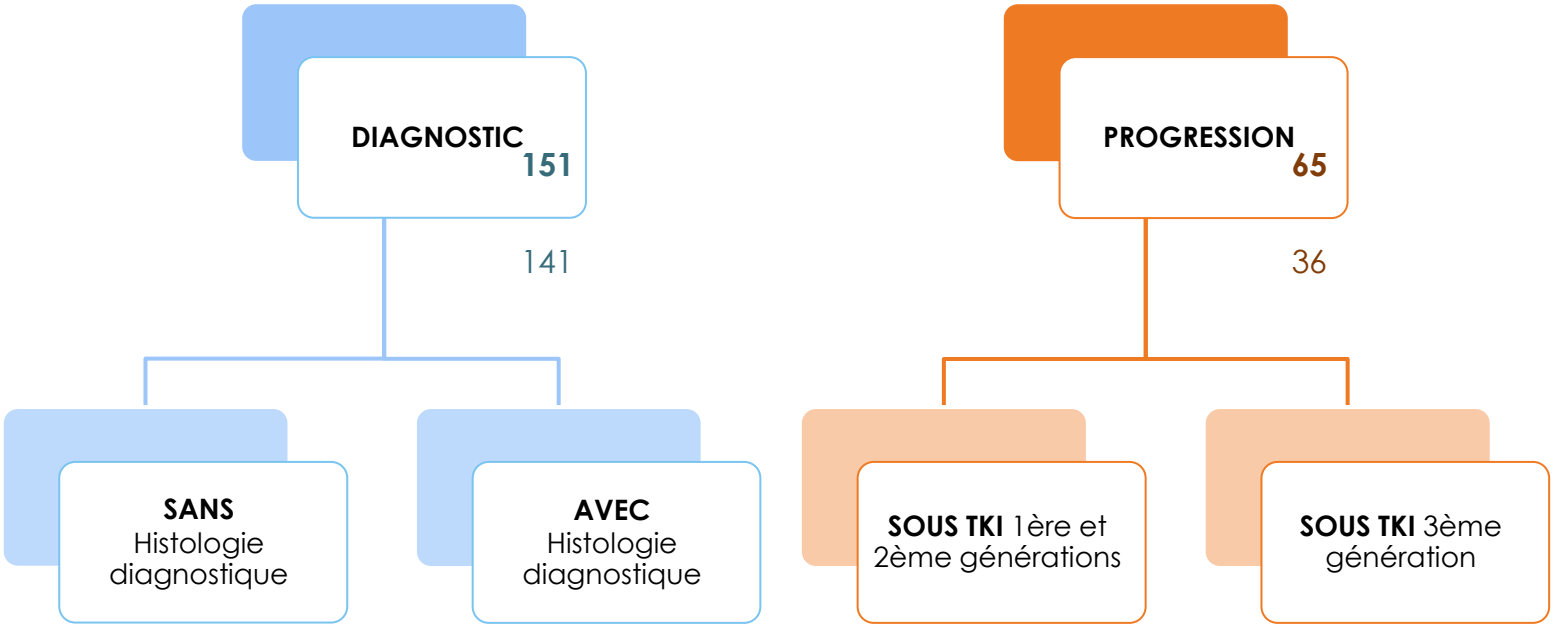
- **ADN tumoral circulant (ADNtc)**
  - ADN double brin de petite taille (150 Pdb)
  - Issu de la nécrose, de l'apoptose ou a minima de la sécrétion active des cellules tumorales.
  - Directement corrélé à la masse tumorale.

MATERIELS ET METHODES (2)

- **Méthodes**
  - PCR digitale (*Naica, Stilla®*) (septembre 2016),
  - Séquençage de nouvelle génération ou NGS (décembre 2016) (*NextSeq, Illumina®, panel de gènes CAPTURE Solid Tumor Solution*).
  - *Seuil de détection : 1 à 0,1%*

- **Analyses moléculaires**
  - **Au diagnostic :** mutations activatrices des exons 19 et 21 d'EGFR par PCR digitale
  - **A progression sous TKI :** mutations de résistance T790M ou C797S par PCR digitale
  - Recherche par NGS d'autres mécanisme de résistance si T790M ou C797S - .

MATERIELS ET METHODES (3)

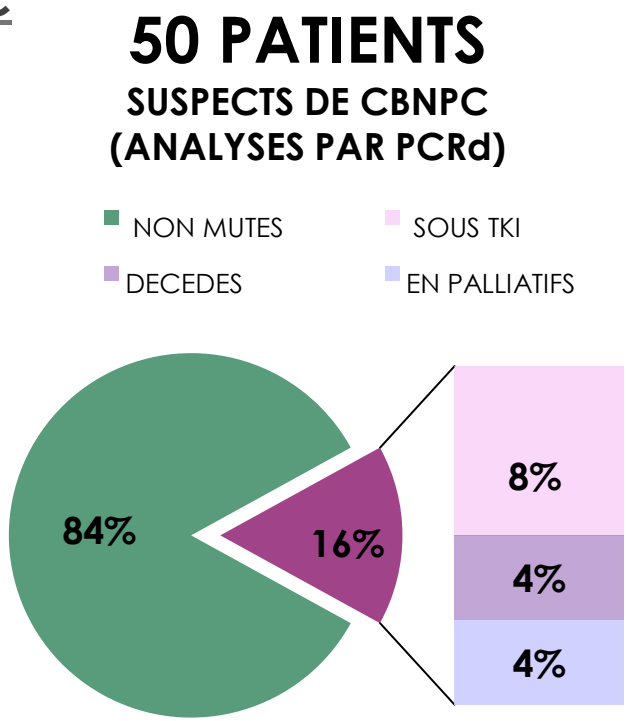


BIOPSIES LIQUIDES	**52**	**99**	**62**	**3**
PATIENTS	50	91	34	2

RESULTATS (1) Patients suspects

- **52 BLs chez 50 patients SUSPECTS de CBNPC**

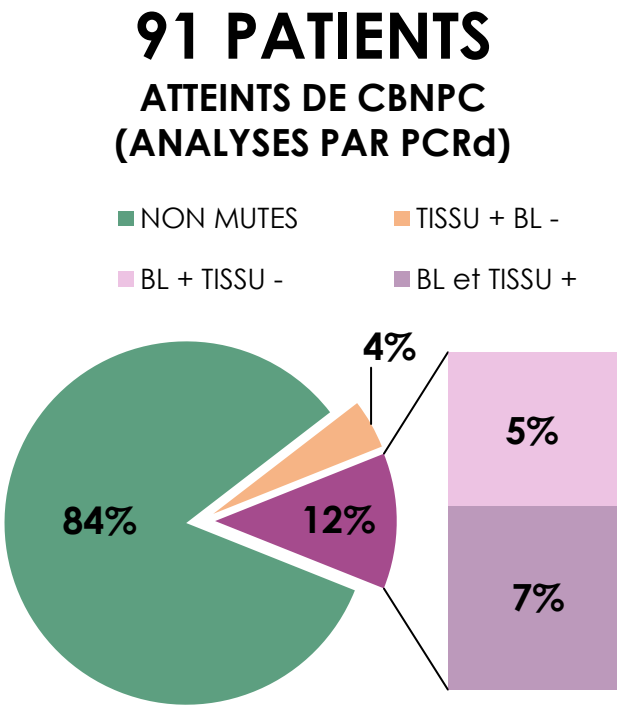
GENES	MUTATIONS	Patients	+	TKI	Décès	Palliatif
EGFR	DEL 19	50	4	3	1	-
EGFR	p.L858R	50	3	1	-	2
EGFR	p.L861Q	31	-	-	-	-
EGFR	EXON 20	29	1	-	1	-
EGFR	EXON 18	29	-	-	-	-
BRAF	p.V600E	29	-	-	-	-
TOTAL		50	8	4	2	2



RESULTATS (2) Patients au diagnostic

- **99 BLs au DIAGNOSTIC chez 91 patients**

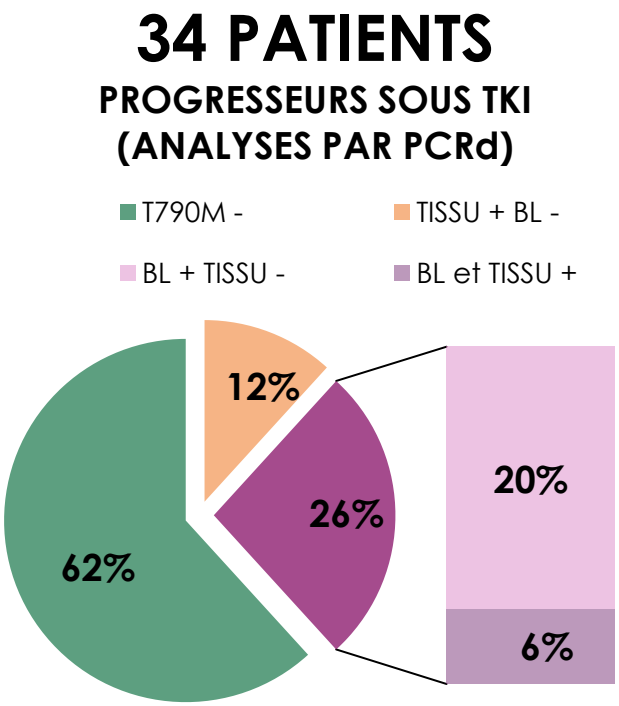
GENES	MUTATIONS	Patients	+	BL	BL/T	TISSU
EGFR	DEL 19	91	4	2	2	2
EGFR	p.L858R	91	3	2	1	-
EGFR	p.L861Q	62	-	-	-	-
EGFR	EXON 20	46	-	-	-	-
EGFR	EXON 18	46	-	-	-	1
BRAF	p.V600E	47	4	1	3	1
TOTAL		91	11	5	6	4



RESULTATS (3) Patients en progression

- **65 BLs chez 36 patients en PROGRESSION**

GENES	MUTATIONS	Patients		TKI	+	BL	BL/T	T
EGFR	p.T790M	34	4	TARCEVA	2	7	2	4
			6	IRESSA	-			
			24	GIOTRIF	7			
EGFR	p.C797S	2	2	TAGRISSO	-	-	-	-
MET	Gain de copies	36	4	TARCEVA	-	-	-	-
			6	IRESSA	-	-	-	-
			24	GIOTRIF	3	3	-	1
			2	TAGRISSO	-	-	-	-
TOTAL					12	10	2	5

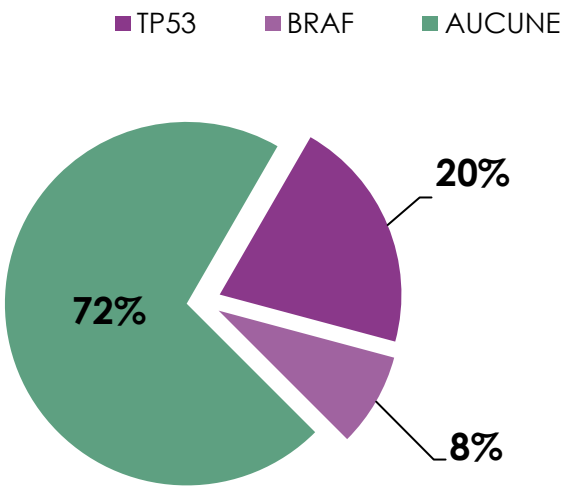


RESULTATS (4) Autres anomalies moléculaires

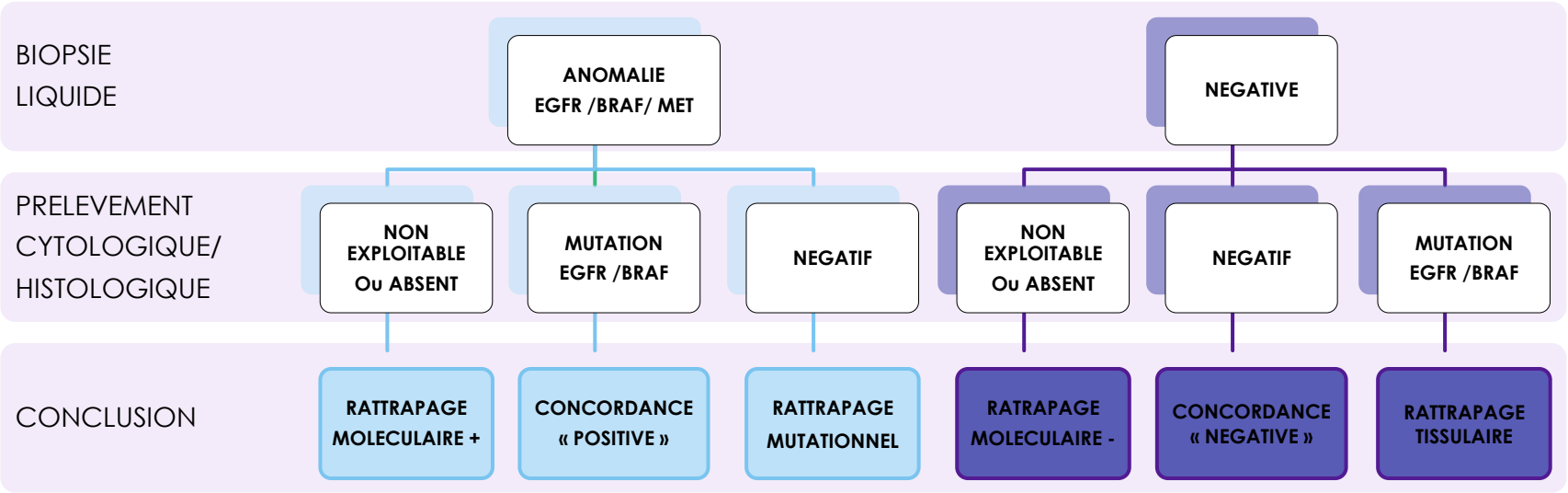
Autres anomalies moléculaires identifiées

GENES	ANOMALIES		+	Diagnostic	Progression
KRAS	9	Mutations	9	9	-
TP53	6	Mutations	6	1	5
MET	3	Mutations	1	1	-
		Délétions	2	2	-
BRAF	4	Mutations	4	2	2
TOTAL	22 / 69			15 / 45	7/ 24

24 PATIENTS T790M-
PROGRESSEURS SOUS TKI (ANALYSES PAR NGS)



RESULTATS (5) versus tissu



DIAGNOSTIC AVEC HISTOLOGIE	**91**	**5**	**6**	**-**	**28**	**48**	**4**
DIAGNOSTIC SANS HISTOLOGIE	**50**	**8**	**-**	**-**	**42**	**-**	**-**
PROGRESSION	**36**	**7**	**2**	**1**	**16**	**5**	**5**
PATIENTS	**177**	**20** (11,3%)	**8** (4,5%)	**1** (0,5%)	**86** (48,5%)	**53** (30%)	**9** (5%)

DISCUSSION ET CONCLUSION

Apport de la biopsie liquide

INDICATIONS	PATIENTS			RATTRAPAGE analyses moléculaires		RATTRAPAGE mutations d'intérêt	
DIAGNOSTIC	141	50	SANS PRELEVEMENT TISSULAIRE	50	58,9 %	8	16 %
		91	AVEC PRELEVEMENT TISSULAIRE	33		4	4,4 %
PROGRESSION SOUS TKI	36	21	SANS PRELEVEMENT TISSULAIRE	21	63,8 %	7	33,3 %
		15	AVEC PRELEVEMENT TISSULAIRE	2		1	6,6 %

DISCUSSION ET CONCLUSION

- **Impact sur la prise en charge des patients au DIAGNOSTIC**
  - Accès à une thérapie ciblée sans recours à un prélèvement invasif.
  - Rattrapage en cas de prélèvement tissulaire quantitativement ou qualitativement insuffisant.

- **Impact sur la prise en charge des patients a PROGRESSION**
  - Switch thérapeutique par un TKI de 3ème génération plus rapide, en évitant une re-biopsie chirurgicale systématique à chaque progression.
  - Rattrapage en cas de prélèvement tissulaire quantitativement ou qualitativement insuffisant.

MERCI DE VOTRE ATTENTION