



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Les rebiopsies : pourquoi ? Comment ?

Rebiopsy: Why? How?

A. Saint-Paul*, J. Ballouhey, A. Vergnenègre

CHU Dupuytren, UOTC, 2, avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex, France

MOTS-CLÉS

Rebiopsie ;
Cancer bronchique
non à petites
cellules ;
Biopsie liquide

KEYWORDS

Rebiopsy;
Non-small cell lung
cancer;
Liquid biopsy

Résumé

L'existence d'une multitude d'addictions oncogéniques est devenue une cible thérapeutique dans la prise en charge des cancers bronchiques à non petites cellules (CBNPC). Leur connaissance, mais également leur modification avec le temps, imposent le plus souvent aux cliniciens la réalisation de nouveaux prélèvements histologiques. Dans le cadre des mutations EGFR et ALK, la rebiopsie s'impose lors de la progression de la maladie de façon à connaître le type de résistance ou d'éventuelles transformations histologiques. Dans le cadre de l'EGFR, il existe actuellement une alternative : la biopsie liquide.

Plusieurs études ont évalué la faisabilité des limites potentielles de la rebiopsie chez les patients atteints de CBNPC. Elles utilisent plusieurs techniques : la fibroscopie EBUS, EBUS-TBNA, ponction de biopsie transthoracique, ponction d'une cible métastatique. En cas de difficulté, la réalisation des biopsies liquides permet d'obtenir l'ADN tumoral circulant et les cellules tumorales circulantes. Ce sont globalement des techniques qui sont spécifiques mais dont la sensibilité est moins bonne.

Disposer d'une rebiopsie à la progression dans certains types de tumeurs est devenu une nécessité pour améliorer la prise en charge des patients.

© 2017 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The wide number of oncogenic addictions becomes a therapeutic target in the management of non-small cell lung cancer (NSCLC). Their knowledge but also their modifications across time explain that new histological procedures are mandatory for clinicians. For EGFR mutations and ALK rearrangements, rebiopsy is needed for progressive disease to know the resistance type or histological transformation. For EGFR mutations, a new procedure is currently used: liquid biopsy.

Several studies have assessed faisability and limitation of rebiopsy in NSCLC patients. Several technics could be used, EBUS, EBUS-TBNA, transthoracic biopsy, metastatic site biopsy. In case of contraindication, liquid biopsy allows to get DNA circulating tumor and blood cancer stem cells (CSC). These technics have a good specificity but the sensitivity is lower.

To perform a rebiopsy at progression in some subtypes of non-small cell lung cancer is mandatory to improve the management of these patients.

© 2017 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : aude.saint-paul@chu-limoges.fr (A. Saint-Paul).

Introduction

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent 80 % des cancers bronchiques et la majorité est diagnostiquée à un stade localement avancé ou métastatique [1].

Le doublet de chimiothérapie à base de sel de platine représentait jusqu'à il y a peu la seule option thérapeutique pour les patients avec un CBNPC, avec une survie globale médiane inférieure à 12 mois.

Certaines tumeurs sont dépendantes d'une voie oncogénique pour promouvoir la croissance et la survie tumorale. Cette addiction oncogénique devient alors une cible thérapeutique. Des thérapies ciblées ont donc été développées pour interférer avec des protéines spécifiques d'une voie de signalisation tumorale. Malheureusement, en dépit de résultats prometteurs, la plupart des patients traités par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) développe une résistance thérapeutique. Le développement de ces résistances est le principal challenge auquel cliniciens et patients doivent faire face.

Les voies de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) et d'ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) sont les deux addictions oncogéniques les plus fréquentes dans le CBNPC. L'indication de la rebiopsie à la progression s'est étendue pour comprendre les mécanismes de résistance aux ITK et optimiser les choix de traitement à la progression.

Thérapies ciblées : EGFR et ALK, pourquoi la rebiopsie ?

La prévalence des mutations de l'EGFR en France est estimée à 10,5 %. Elles sont principalement retrouvées chez des femmes (17 %), des non-fumeurs (40 %), et des adénocarcinomes (16 %), d'origine asiatique [2]. La délétion de l'exon 19 et la mutation L858R de l'exon 21 représentent à elles deux 85 % des mutations de l'EGFR et donnent une grande sensibilité des cellules aux ITK anti-EGFR [2]. Le géfitinib [3], l'erlotinib [4] et l'afatinib [5] ont démontré une efficacité supérieure à la chimiothérapie en première ligne en terme de taux de réponse et survie sans progression. L'erlotinib et le géfitinib sont des ITK anti-EGFR de première génération. Ils se lient de façon réversible au site adénosine triphosphate (ATP) intracellulaire de l'EGFR tandis que les ITK anti-EGFR de deuxième génération, afatinib et dacomitinib, s'y lient de façon irréversible. Toutefois, malgré une bonne réponse initiale aux ITK anti-EGFR, il apparaît une résistance acquise avec une survie sans progression médiane de 10 à 12 mois [3-5].

La prévalence du réarrangement EML4-ALK est estimée de 3 à 7 % des cas de cancer bronchique non à petites cellules, principalement dans les adénocarcinomes TTF1 positif, plus fréquemment chez des patients jeunes, plutôt non-fumeur, sans susceptibilité de sexe ou d'ethnie. De rares cas de mutations synchrones de l'EGFR et d'ALK ont été observés mais il semble qu'il y ait un certain degré d'exclusion d'autres anomalies moléculaires. La maladie est souvent plus étendue, avec plus d'atteintes des séreuses, un plus grand nombre de sites métastatiques, dont hépatiques et ganglionnaires sus et sous diaphragmatiques [6]. Elle résulte

d'une inversion de chromosome 2p conduisant à la fusion de l'échinoderm micro tubule associated protein-like 4 (EML-4) et de l'Anaplastic Lymphoma kinase (ALK). Le crizotinib en première ligne thérapeutique en cas d'adénocarcinome avec translocation ALK a démontré son efficacité, comparé à la chimiothérapie à base de sels de platine et pemetrexed. Comme il a été observé avec l'EGFR, il apparaît une résistance acquise avec une survie sans progression de 8 à 11 mois sous crizotinib [7,8]. Un des sites de progression privilégié est la sphère cérébrale par défaut de passage du crizotinib de la barrière hémato encéphalique. Des ITK anti-ALK de deuxième génération se sont alors rapidement développés. Après progression sous crizotinib, le céritinib montre un taux de réponse de 56 % avec une survie sans progression médiane de 6,9 mois [9], l'alectinib, un taux de réponse d'environ 50 % avec une survie sans progression médiane de 8-9 mois [10,11] et le brigatinib, un taux de réponse d'environ 50 % avec une survie sans progression médiane de 9,2-12,9 mois [12].

Lors de l'acquisition d'une résistance secondaire aux ITK anti-EGFR et anti-ALK, différents types de progression sont décrits. L'oligoprogression métastatique est définie par une progression de trois cibles maximum, que ce soit des nouvelles cibles ou une reprise évolutive de cibles connues. Ces cibles peuvent alors bénéficier d'un traitement locorégional (chirurgie, cimentoplastie, radiothérapie, ou ablation par radiofréquence) et de la poursuite de l'ITK. La progression d'un site sanctuaire comme le système nerveux central représente une progression isolée d'une ou plusieurs métastases cérébrales en l'absence de progression systémique. La méningite carcinomateuse est exclue de cette catégorie. Il peut alors être discuté un traitement locorégional (chirurgie, radiothérapie) et la poursuite de l'ITK. La progression multi site est définie par une progression systémique. Elle correspond à l'apparition de nouvelles cibles ou à la reprise évolutive de cibles ayant précédemment répondu aux ITK, que ce soit sur les sites primaires ou métastatiques. Elle conduit à un changement du traitement systémique [2,13].

Identifier le sous type de progression a des implications cliniques. Lors d'une progression nécessitant un changement de traitement systémique, connaître le mécanisme de résistance secondaire aux ITK permet d'adapter la suite de la prise en charge thérapeutique.

Mécanismes de résistance aux ITK anti-EGFR et anti-ALK

Les mécanismes de résistance aux ITK anti-EGFR et anti-ALK sont très variés. La résistance thérapeutique peut être classée en résistance primaire ou en résistance acquise [14].

La résistance primaire se définit par une absence de réponse *de novo* aux ITK. Elle survient avant 3 mois de traitement. Elle est retrouvée dans 10 % des cas de résistance primaire aux ITK anti-EGFR [2] et dans 5 % des cas de résistance primaire aux ITK anti-ALK [15]. Elle peut dépendre de facteurs spécifiques à l'ITK (exemple : interaction médicamenteuse avec la cytochrome P450, le fenofibrate et l'erlotinib), spécifiques au patient ou à des facteurs intrinsèques tumoraux. Ces mécanismes sont actuellement mal connus.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8820622>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8820622>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)