

# La 13<sup>ème</sup> Journée Annuelle d'Oncologie Thoracique

**J.-P. Sculier**

Service des Soins intensifs et Urgences oncologiques & Oncologie thoracique,  
Institut Jules Bordet

La 13<sup>ème</sup> Journée annuelle d'Oncologie thoracique s'est tenue à l'Institut Jules Bordet à Bruxelles le 24 mars 2012. Organisée dans le cadre de l'*European Lung Cancer Working Party* et présidée par les Prs Jean-Paul Sculier et Jean-Jacques Lafitte, elle avait pour thème principal l'adénocarcinome broncho-pulmonaire qui a fait très récemment l'objet d'une classification multidisciplinaire internationale sous l'égide de trois grands sociétés scientifiques : l'*International Association for the Study of Lung cancer* (IASLC), l'*American Thoracic Society* (ATS) et l'*European Respiratory Society* (ERS). Cette nouvelle classification a été publiée en 2011<sup>1</sup> et deux de ses auteurs assistaient à la Journée.

Le premier exposé par Myriam Rimmelink (Service d'Anatomopathologie, Hôpital Erasme) avait pour objet de présenter la nouvelle définition anatomopathologique. Une des caractéristiques de cette nouvelle définition qui se veut très pragmatique est de séparer l'examen de la pièce opératoire de celui des biopsies et prélèvements cytologiques. La classification complète ne s'applique que si l'ensemble de la tumeur a pu être analysée, ce qui suppose une exérèse chirurgicale complète. Le terme " broncho-alvéolaire " a disparu. On distingue principalement les lésions préinvasives (hyperplasie adénomateuse atypique) ; l'adénocarcinome *in situ* (correspondant à l'une des présentations de l'ex-cancer broncho-alvéolaire) ; l'adénocarcinome minimalement invasif ; l'adénocarcinome invasif à prédominance lépidique, acinaire, papillaire, micropapillaire ou solide avec production de mucus ; l'adénocarcinome mucineux invasif qu'il convient de ne pas confondre avec une métastase d'un cancer digestif. Si l'anatomopathologiste ne dispose que de petits prélèvements (biopsie, cytologie), il ne pourra être aussi précis et recourra à une version plus simple de la classification. Le but est d'éviter, dans la mesure du possible, un diagnostic de type cancer bronchique non à petites cellules " NOS " (*non otherwise specified*, c'est-à-dire sans spécification plus précise). A cette fin, un algorithme a été proposé combinant une approche basée sur une analyse en microscopie avec coloration usuelle et des examens immunohistochimiques de base (comme TTF1, p63 et CK5/6).

Les aspects moléculaires ont été abordés par Jacques Cadranel (Hôpital Tenon, Paris). Il s'agit d'un nouvel aspect très important de la classification car des additions oncogéniques peuvent survenir et être traitées par des agents spécifiques. Elles sont de 3 types : amplification génique, mutation de tyrosine kinase de récepteurs, réarrangement génique avec création d'une protéine de fusion oncogénique. Seules les deux dernières ont été décrites pour les adénocarcinomes bronchiques : mutations au niveau des exons 19 et 21 d'EGFr et protéine de fusion EML/Alk. La recherche d'une mutation au niveau de K-ras n'a pas actuellement d'intérêt pratique. Dans la classification multidisciplinaire, il est proposé de rechercher en routine les mutations activatrices d'EGFr.

Patrick Emonts et Camillo Garcia de l'Institut Bordet ont revu les aspects radiologiques et métaboliques de l'adénocarcinome bronchique. En effet, dans la nouvelle classification, les corrélations historadiologiques aident à définir la taille de la lésion (les adénocarcinomes *in situ* et microinvasifs doivent avoir une taille de moins de 3 cm) et à évaluer son aspect solide (présence de mucus). L'activité métabolique mesurée à la TEP a un moindre rôle ; il n'y a pas de seuil de SUVmax permettant de séparer malignité et bénignité. Les adénocarcinomes bronchiques ont tendance à moins capter le FDG que les autres types histologiques.

Paul Van Schil de l'UZ d'Anvers a discuté certains aspects chirurgicaux, notamment la place de la résection limitée (sublobaire). Des études, surtout japonaises, suggèrent qu'une résection en coin serait aussi efficace qu'une lobectomie pour les tumeurs de moins de 2 cm. Deux études randomisées sont en cours pour confirmer leurs résultats. Une résection limitée est cependant recommandée pour les tumeurs *in situ* ou microinvasives. Il en est de même pour la dissection ganglionnaire systématique qui ne peut être actuellement omise que dans ces derniers cas.

Anne-Pascale Meert de l'Institut Bordet a ensuite précisé la place actuelle des inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de l'adénocarcinome bronchique au stade avancé. Seuls sont actuellement enregistrés deux médicaments, l'erlotinib et le géfitinib,

pour lesquels la cible a été identifiée et peut être déterminée par des techniques de biologie moléculaire sur la tumeur. Il s'agit de mutations activatrices d'EGFr. Il faut noter que les études randomisées initiales réalisées sur des populations non ciblées se sont révélées décevantes, que l'agent soit associé ou non à la chimiothérapie ou qu'il soit donné en première ou deuxième ligne. Par contre, s'il est administré dans le contexte d'un adénocarcinome avec une mutation activatrice d'EGFr, par rapport à la chimiothérapie, il y a une très nette amélioration de la survie sans progression. Comme chimiothérapie et inhibiteurs de tyrosine kinase sont des traitements sans résistance croisée, l'effet sur la survie peut être rattrapé par la prescription en deuxième ligne. Il n'y a donc pas de différence de survie lorsque les deux modalités thérapeutiques sont utilisées, quel que soit leur ordre d'administration. Un autre médicament semble prometteur, le crizotinib, en cas de présence du gène de fusion EML/Alk (9 % des adénocarcinomes). Des études d'enregistrement sont en cours de réalisation.

Enfin, Elisabeth Quoix des Hôpitaux universitaires de Strasbourg a parlé des indications actuelles de la chimiothérapie dans les stades avancés. Elle a surtout revu la littérature portant sur le pémétréxed. Cet agent chimiothérapique s'est révélé plus efficace dans les cancers bronchiques non à petites cellules non épidermoïdes dans des études de méthodologie discutables dont l'objectif initial n'était pas de déterminer l'effet selon le type histologique. Ces résultats ont cependant abouti à une restriction de son enregistrement à ces seuls types de tumeur. L'efficacité plus grande de cet agent s'expliquerait par le rôle de la thymidilate synthétase. Une concentration importante de cet enzyme en réduit l'activité et comme les adénocarcinomes en sont relativement moins riches, le pémétréxed s'avère plus actif contre ces derniers.

La deuxième partie de la journée, co-organisée avec le comité de patients " Vaincre ", a été consacrée à une table ronde sur un important sujet de société : " La recherche clinique interventionnelle est-elle encore possible en milieu académique avec les nouvelles législations ? ". Thierry Berghmans de l'Institut Bordet est parti d'un exemple concret, la réalisation d'une étude de chimiothérapie pour le mésothéliome au stade avancé. Il a questionné un expert, Gentiane Larue-Vertraeten, sur tous les problèmes que vont entraîner pour le chercheur les nouvelles législations. Ont été invités à participer au débat Michel Vanhaeverbeek, professeur d'épidémiologie clinique à l'Université de Mons-Hainaut, Dominique Delplanque du CIC de Lille, Denis Lacombe, directeur de l'EORTC et Raphaël Lecroart, président du comité " Vaincre ". De nombreuses difficultés doivent être résolues pour réaliser l'étude proposée. Celles-ci résultent de la directive européenne sur la pharmacovigilance, des bonnes pratiques de distribution imposant de fournir gratuitement le médicament aux centres participant à l'essai, du monitoring de la qualité de l'essai dans ces différents centres ... et des coûts engendrés par toutes ces procédures. Une révision de la directive européenne est en cours d'élaboration. Il faut espérer que cela se fera dans le sens d'une simplification pour les études académiques dont les autorités ne se soucient guère du financement.

#### Référence

1. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M *et al.* : International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 244-85