

18^e Journée annuelle d'Oncologie thoracique (JAOT)

J.-P. Sculier

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

La 18^e Journée annuelle d'Oncologie thoracique a eu lieu le samedi 25 mars 2017 à l'Institut Jules Bordet à Bruxelles. Organisée dans le cadre de l'*European Lung Cancer Working Party* par le Professeur Jean-Paul Sculier, elle a réuni plus de 80 participants autour d'un thème principal consacré aux nouveaux outils en oncologie thoracique. En effet, des innovations très récentes sont apparues dans la classification et la caractérisation biologique des tumeurs pulmonaires avec un impact important sur la prise en charge thérapeutique. La session était placée sous la présidence des Professeurs Anne-Pascale Meert (Institut Jules Bordet, ULB) et Jean-Jacques Lafitte (Lille, France).

Le premier exposé donné par Sylvie Lantuéjoul (Centre Léon Bérard et Université Joseph Fourier, Lyon) était consacré à la classification histomoléculaire des cancers pulmonaires. Cette classification a fait l'objet d'une révision par l'OMS en 2015. Elle tient compte de l'intérêt croissant pour la médecine personnalisée. En effet, différents oncogènes identifiés ont des implications thérapeutiques car ils peuvent être ciblés. A l'heure actuelle, les adénocarcinomes sont essentiellement concernés. Une série de mutations, amplifications et réarrangements ont également été identifiés dans les autres types histologiques. Aussi une classification basée sur le génome a été proposée pour séparer les différentes tumeurs pulmonaires. La nouvelle classification se base sur les travaux effectués par le groupe de travail IASLC/ATS/ERS qui a proposé une redéfinition de l'adénocarcinome¹. La terminologie de cancer bronchioloalvéolaire a disparu. Il est remplacé par l'adénocarcinome *in situ* qui ne dépasse pas 3 cm de longueur, l'adénocarcinome minimalement invasif (du même ordre de grandeur, mais avec une invasion sur moins de 5 mm), l'adénocarcinome invasif avec différentes variantes. L'adénocarcinome invasif comprend différents types ; celui à forme à prédominance lipidique (anciennement appelé bronchioloalvéolaire non-mucineux), acinaire, papillaire, micropapillaire et solide à prédominance de mucine. L'adénocarcinome à prédominance micropapillaire a comme caractéristique d'être très agressif. Ces différentes variantes sont associées à des pronostics différents²⁻⁴. L'adénocarcinome mucipare invasif est souvent associé à des mutations K-ras. Il se propage par voie endo-alvéolaire et est de pronostic réservé, à

la source de présentation multicentrique du cancer bronchique. Le profil moléculaire de ces adénocarcinomes est de mieux en mieux connu, avec notamment des mutations sur le gène EGFR et des translocations ALK et ROS1. Les translocations peuvent être détectées par des techniques d'immunohistochimies et de FISH. Le carcinome malpighien ou épidermoïde présente également différents sous-types kératinisants ou non-kératinisants. On distingue également une variante basaloïde qui se caractérise par un pronostic plus sévère⁵. Il existe un type mixte adénoquameux qui comprend au moins 10 % de contingents malpighien et glandulaire. La classification a hautement simplifié les carcinomes à grandes cellules, elle a supprimé les différentes variantes. Le carcinome neuroendocrine à grandes cellules a rejoint le groupe des tumeurs neuroendocrines et le carcinome basaloïde, celui des carcinomes malpighiens. Il ne reste plus dans ce chapitre que les carcinomes non à petites cellules sur pièces opératoires et sans différenciation morphologique malpighienne, neuroendocrine ou malpighienne. Ils représentent moins de 10 % des tumeurs pulmonaires. En ce qui concerne les marqueurs moléculaires, la présentatrice a insisté pour ne pas les multiplier mais en faire au minimum et recommande TTF-1 pour les adénocarcinomes et p40 pour les épithéliomas épidermoïdes. La nouvelle classification distingue le groupe des tumeurs neuroendocrines pulmonaires qui comprend le carcinoïde typique, le carcinoïde atypique, le carcinome neuroendocrine à grandes cellules et le carcinome à petites cellules. Les deux derniers types sont de haut grade et de mauvais pronostic en termes de survie, tandis que le carcinoïde typique est de bas grade et de très bon pronostic. On distingue également, un groupe rare, le carcinome sarcomatoïde, comprenant les carcinomes à cellules géantes ou fusiformes, le carcinosarcome et le blastome pulmonaire. On note une haute fréquence de mutations au niveau du génome dans ces tumeurs⁶.

Le second exposé a été donné par Jean-Paul Sculier (Institut Jules Bordet, ULB) concernant la nouvelle classification TNM du cancer bronchique. Il s'agit de la 8^e édition proposée par l'IASLC *Staging and Prognostic Factors Committee* et acceptée par l'UICC. Elle est devenue officielle au premier janvier

2017. Elle fait l'objet de plusieurs publications dans le *Journal of Thoracic Oncology*, décrivant la proposition ainsi que les données ayant permis d'établir des bases pour les changements. La classification est basée sur une banque de données comprenant et venant de différentes sources dont une minorité par capture électronique⁷. Ce sont surtout des séries chirurgicales, avec une importante participation européenne et japonaise, qui ont contribué à la réalisation de la banque de données. En ce qui concerne le T⁸, il est apparu que la taille était extrêmement importante, d'où l'idée de changer le descripteur en tenant compte de la dimension centimètre par centimètre de la tumeur. On a pu également montrer que le descripteur qui tenait compte de la distance de la tumeur par rapport à la carène n'avait pas de valeur pronostique et cela a été supprimé. Par contre, l'invasion du diaphragme a été vue à la hausse, passant en T4. Pour le M⁹, bien que la base de données soit relativement petite, différentes propositions ont été faites pour tenir compte de la maladie au niveau métastatique. L'idée est d'introduire un descripteur pour une lésion métastatique unique dans un organe extra-thoracique. Pour le N¹⁰, aucun changement n'a été apporté, les zones n'ayant pas encore été validées de même que la carte ganglionnaire qui avait été proposée avec la 7^e édition. Tous ces changements ont abouti à une classification complexe avec l'apparition de plusieurs nouveaux sous-stades¹¹. La lésion unique dans un organe unique extra-thoracique devient un stade IVA. Le présentateur a revu tous les problèmes posés par cette classification en termes d'acquisition de données, d'analyses, de processus décisionnels. En effet la classification, si elle est pronostique, n'est guère opérationnelle. Un nouveau projet va se mettre en route pour la 9^e édition qui intégrera, outre une nouvelle base de données, la nouvelle classification anatomopathologique et des données moléculaires pour mieux préciser le pronostic et le caractère opérationnel de la classification.

La bronchoscopie par navigation électromagnétique a fait l'objet d'un exposé par Bogdan Grigoriu (Institut Jules Bordet, ULB). Cette technique vise à augmenter le rendement diagnostique des tumeurs pulmonaires périphériques. Différentes techniques sont possibles, la bronchoscopie guidée par fluoroscopie, l'échographie endobronchique (EBUS) et la ponction transthoracique. Avec le développement du dépistage opportuniste par tomodensitométrie thoracique, on assiste à une augmentation du nombre de petites tumeurs diagnostiquées. D'autres facteurs entrent en compte également, comme la détection de petites métastases, d'autres cancers que pulmonaires, l'utilisation de traitements locaux chez les patients oligométastatiques et le développement de la radiothérapie stéréotaxique. On a donc affaire à plus de nodules et des nodules plus petits. Le problème est de pouvoir les atteindre. Le principe de l'électronavigation est de recourir à un guidage sous anesthésie générale en s'aidant d'une tomodensitométrie thoracique de bonne qualité qui, grâce à des marques données au programme informatique, permet de guider le bronchoscope dans les bronches à l'aide

de la reconstitution virtuelle de l'arbre anatomique. Ceci permet de réaliser des biopsies de lésions pulmonaires à condition qu'elles aient plus d'un centimètre ou de mettre des marqueurs de position pour guider par exemple la radiothérapie stéréotaxique voire de permettre des traitements ablatifs locaux par radiofréquence et brachythérapie. Une trentaine d'études ont été publiées jusqu'à présent dans la littérature. Elles ont abordé des tumeurs de 1 à 4,5 cm en général. La réalisation nécessite une anesthésie générale et elle dure de 30 à 60 minutes par procédure. Le rendement semble bon avec obtention de tissu dans 80 % des cas. Il faut cependant acquérir un apprentissage nécessitant la réalisation d'une trentaine d'exams. Une méta-analyse a revu les données de la littérature¹² avec une sensibilité de 82 % et une spécificité de 100 %. Les complications consistent essentiellement en pneumothorax entre 2 et 10 % des cas. Il n'y a pas de comparaison avec la bronchoscopie simple, mais bien avec l'écho-endoscopie radiale. Les résultats sont cependant difficiles à interpréter. Il s'agit d'une technique en maturation dont l'avenir est prometteur. Sa performance devra être comparée à la ponction transthoracique qui présente des risques que l'on n'a pas avec la navigation endobronchique.

La quatrième présentation réalisée par Nicky D'Haene (Hôpital Erasme, ULB) avait pour objet les nouvelles techniques de multiséquençage. Outre l'examen macroscopique et le recours au microscope qui reste fondamental pour identifier la présence de tissus néoplasiques, l'anatomopathologiste peut recourir à des techniques d'immunohistochimie pour identifier des protéines et des techniques de biologie moléculaire qui permettent d'analyser ADN et ARN messager. En pratique, l'anatomopathologiste dispose de techniques appelées FISH, PCR ou séquençage. Le FISH permet d'identifier l'amplification de l'ADN ou le réarrangement de gènes, la PCR est plutôt dédiée à l'identification de mutations de même que le séquençage. Il faut compter une dizaine de jours pour obtenir un résultat avec ces différentes techniques. Le séquençage a été basé pendant très longtemps sur la méthode de Sanger. C'est cette méthode qui a permis de séquencer pour la première fois l'ensemble du génome humain¹³. On a vu, au cours de ces dernières années, une explosion des méthodes de séquençage avec une réduction très nette du coût. En effet, ces séquençages du génome humain réalisés au début du siècle ont coûté de l'ordre de 3 milliards de dollars et actuellement un séquençage de l'ensemble du génome ne coûte plus que 1.000 dollars. Il existe différents séquenceurs sur le marché. Les applications en oncologie sont l'analyse du génome en entier, de l'exome en entier, des amplicons par PCR et du transcriptome de l'ARN. Les nouvelles techniques du séquençage permettent d'identifier les réarrangements structuraux, les amplifications et des lésions de gènes, les mutations ponctuelles et également l'expression de ces gènes notamment en termes de voies de signalisation et de signatures. Cela a permis de mieux comprendre le profil moléculaire de l'adénocarcinome bronchique. Les applications pratiques à l'heure actuelle sont

l'identification de mutations activatrices du gène EGFR et des réarrangements ALK et ROS1 pour lesquels des thérapies ciblées sont disponibles. Les panels commerciaux permettent d'analyser en un seul examen de 20 à 400 gènes à partir de 10 ng d'ADN. Ces techniques ont fait l'objet de différentes validations et sont déjà appliquées en routine. Il faut actuellement, en pratique, 7 jours depuis la coloration de la lame permettant d'identifier la présence de cellules néoplasiques pour aboutir à l'analyse des différentes séquences et envoyer les résultats au praticien. Il existe encore de nombreux défis à relever, notamment liés à la petite quantité de matériel biopsique souvent disponible pour les tumeurs pulmonaires et également à l'identification dans le sang (biopsies liquides) des anomalies génétiques. Des biomarqueurs moléculaires utilisés dans l'examen anatomopathologique ont fait l'objet de différents consensus rapportés dans la littérature¹⁴.

Le dernier exposé de la séance thématique a été réalisé par Solange Peters (C.H.U.V., Lausanne). Il était consacré aux marqueurs moléculaires pour l'immunothérapie. La présentatrice a commencé par rappeler les types de synapses de la réponse immunitaire disponible. Il y a d'abord les synapses entre les cellules T et la cellule présentatrice de l'antigène, par exemple CTL-A4 avec B7-1. A côté de cela, il existe des synapses au niveau de la tumeur avec les cellules T cytotoxiques comme PD1 et PD-L1 qui ont fait l'objet de développement thérapeutique. On n'a pas actuellement de données qui permettent de définir quel patient peut bénéficier avec certitude d'une immunothérapie sur base de l'expression des composantes de ces synapses. Pour le Nivolumab, un seuil en première ligne de 5 % d'expression de PD-L1 a été proposé. Il est de 50 % pour le Pembrolizumab. Le problème vient de l'existence d'anticorps différents avec des plateformes différentes recourant à des cellules différentes. Outre ces problèmes techniques, il faut tenir compte de différents facteurs dans l'interaction immunitaire comme la quantité de mutations présentes dans ces tumeurs et les infiltrats immunitaires des lésions tumorales. En effet, il existe des tumeurs que l'on peut qualifier d'enflammées, infiltrées par de nombreuses cellules immunitaires. A côté de cela, il y a des tumeurs non-enflammées où il n'y a pas de leucocytes présents. Parfois, ceux-ci se trouvent exclus de la pénétration de la tumeur et restent en surface. Tout ceci devrait être bien compris pour pouvoir sélectionner les tumeurs qui pourraient faire l'objet d'une immunothérapie efficace.

En deuxième partie de journée, une table ronde a été organisée sur les problèmes liés à l'accès libre en ligne. Cette table ronde était présidée par les Professeurs Alain Van Meerhaeghe (Hôpital André Vésale, C.H.U. de Charleroi et Université de Mons) et Thierry Berghmans (Institut Jules Bordet, ULB). L'accessibilité à l'information grâce à Internet a permis un accès très facile à la littérature médicale, notamment au niveau des articles de revues. Ces avantages ne sont cependant pas sans poser de problèmes, que ce

soit pour les comités de rédaction de revues, pour les bibliothèques, au niveau des facultés de médecine, des instituts de recherche ou des hôpitaux. De plus, il y a une demande de plus en plus importante à avoir un accès aux données sources des études cliniques. Tout cela nécessite une adaptation du travail des chercheurs, une nouvelle gestion de données et d'une série de problèmes de confidentialité pour préserver le secret médical. La table ronde a abordé ces différents sujets.

Le premier orateur a été Stéphane Louryan (Faculté de Médecine, ULB) qui a donné son point de vue de rédacteur pour des revues médicales. Le problème du libre accès est en fait un problème de double coût et la question est également de savoir sur qui il faut répercuter le coût. Il y a deux modalités d'accès publics gratuits en ligne, avec d'abord la voie dorée offerte par les revues. Dans ce cas, c'est aux dépens des auteurs qui doivent en assumer le coût auprès de la revue. L'autre accès est la voie dite verte, institutionnelle ou au départ d'associations. Les coûts de la publication gratuite en ligne sont loin d'être négligeables et cela a donné comme dérive l'apparition d'éditeurs prédateurs publiant rapidement, sans revue par des pairs et moyennant finance, des articles sur Internet. Ces revues ne sont jamais accompagnées d'un journal en édition papier. Pour le rédacteur, il faut toujours vérifier le sérieux de l'éditeur du journal avant de soumettre un article à ce type de revue. Il propose qu'après un certain délai, le libre accès se fasse d'office et libre de droits.

La présentation suivante donnait le point de vue du bibliothécaire par Valérie Durieux (ULB). L'accès gratuit (*open access*) est une mise à disposition gratuite de l'information scientifique sur Internet permettant son utilisation à toute fin légale. Cela concerne les publications scientifiques et également les données de recherche (*open data*). L'idée est de faire progresser plus rapidement la science. La voie verte à partir des institutions où travaillent les scientifiques, est autorisée par 80 % des éditeurs. Il y a actuellement 1,2 millions d'articles ainsi disponibles, mais qui ne représentent que 5 à 6 % des publications depuis 2004. La voie dorée concerne des revues scientifiques avec comité de lecture et revue des articles par les pairs. Il en existe qui sont complètement en accès gratuit et d'autres, plus traditionnelles, où c'est une option. Le problème est celui de revues prédatrices. En effet, le coût moyen de publication d'un article gratuit en ligne est de l'ordre de 2.000 euros. Pour savoir si on a affaire à une revue correcte et ne pas se faire avoir par un prédateur, il est conseillé de consulter le *Directory of Open-Access Journal (DOAJ)* qui recense 9.386 revues de la voie dorée. En ce qui concerne l'accès gratuit aux données, différents systèmes sont déjà disponibles comme DRYAD ou Figshare utilisés notamment par le journal en ligne PLOS.

Le point de vue du chercheur a été donné par Pierrick Uzureau (C.H.U. de Charleroi, ULB). Il a rappelé le fonctionnement actuel des maisons d'édition

historiques qui publient gratuitement les travaux du chercheur et où le consommateur paie via ses achats, souvent des abonnements aux journaux. De plus en plus, on a tendance à publier dans des journaux en accès libre. Dans ces circonstances, le libre accès est financé par le seul producteur de la recherche, c'est-à-dire le chercheur. Il doit parfois payer très cher, d'où l'idée de faire des prépublications en ligne comme par exemple le site bioRxiv qui propose de mettre en ligne avant leur publication, les travaux des auteurs. Personne ne paie, mais il y a le problème de la qualité car il n'y a pas de revue par des lecteurs qualifiés. Il y a une forte tendance à la hausse des prépublications en ligne au cours de ces dernières années. Il faut noter que la publication dans une revue traditionnelle n'est pas une garantie de qualité. Des travaux ont été faits en soumettant un faux article. Dans les journaux en accès libre, il y a un taux d'acceptation de plus de 50 % malgré une revue par des pairs dans un bon nombre de cas et des revues traditionnelles se sont fait également piéger. Il faut être conscient qu'il existe une pression des donateurs en faveur de l'accès gratuit en ligne.

Le problème de l'accès en ligne des données pour les partager a été discuté par Marianne Paesmans (*Data Center*, Institut Jules Bordet). La mise des données en accès permet de répondre d'une part au gaspillage et d'autre part aux mauvaises pratiques. Il permet en effet de vérifier la justesse des publications sur base des données collectées. On évite également aux patients d'être inclus dans une étude pour laquelle des données pour la question posée existent déjà. Les intérêts scientifiques et éthiques sont donc évidents. On peut partager outre les protocoles et les résultats agrégés et standardisés, des rapports d'études détaillés et des données individuelles. Cela permet des réanalyses, des analyses poolées, des méta-analyses et des investigations en vue de nouvelles hypothèses attestées par des essais *ad hoc*. Des travaux ont montré l'intérêt des réanalyses : en effet, dans un nombre non négligeable d'essais, l'analyse de l'objectif primaire est rapportée de façon inconsistante. Cependant, il faut noter qu'il existe très peu de publications concernant des réanalyses d'études cliniques randomisées. L'historique du partage des données vient du registre des essais cliniques (ClinicalTrials.gov) soutenue par la FDA. L'EMA a mis en ligne depuis 2010 les rapports qui lui sont soumis et depuis 2014, les données individuelles des études d'enregistrement moyennant certaines conditions. Certaines firmes pharmaceutiques ont consenti à cet effort et le *British Medical Journal* conditionne la publication des articles au partage des données individuelles sur " requête raisonnable ". Il existe différents problèmes liés au partage des données : éthiques, scientifiques, commerciales et pratiques. Des solutions ont été proposées avec des principes de base. Il faut bien reconnaître qu'à l'heure actuelle, la mise en accès public des données n'a pas produit énormément de contribution à la littérature. Le plus grand défi est peut être justement le contrôle de la qualité du produit fait de ces données en ligne.

Le dernier exposé a été fait par André Stoop (Association de patients " Vaincre ") qui a donné le point de vue du patient. Il a soulevé le problème de l'utilisation des données mises en ligne. Il y a d'une part le résultat des recherches anonymisées et d'autre part l'accès libre aux dossiers médicaux. L'intervenant se pose des questions sur l'expansion majeure des mégadonnées et les possibilités d'exploiter valablement ces données. Il y a également le problème de confidentialité. Il y a un problème d'aptitude à comprendre et accepter la finalité de l'utilisation des données. Une méfiance est occupée à s'établir. En Belgique, pour la gestion officielle des données, il y a un comité de gestion et un comité sectoriel dans lequel aucun représentant des patients n'est présent. Il pose la question de la validité du consentement éclairé fourni par les patients que nous sommes tous.

BIBLIOGRAPHIE

1. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y *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(2):244-85.
2. Bryant CM, Albertus DL, Kim S, Chen G, Brambilla C, Guedj M *et al.* Clinically relevant characterization of lung adenocarcinoma subtypes based on cellular pathways: an international validation study. *PLoS One.* 2010;5(7):e11712.
3. Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, Kobayashi M, Fujimoto M, Kawakami F *et al.* Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: analysis of 440 Japanese patients. *J Thorac Oncol.* 2013;8:52-61.
4. Tsao M-S, Marguet S, Le Teuff G, Lantuejoul S, Shepherd FA, Seymour L *et al.* Subtype Classification of Lung Adenocarcinoma Predicts Benefit From Adjuvant Chemotherapy in Patients Undergoing Complete Resection. *J Clin Oncol.* 2015;33(30):3439-46.
5. Moro-Sibilot D, Lantuejoul S, Diab S, Moulai N, Aubert A, Timsit JF *et al.* Lung carcinomas with a basaloid pattern: a study of 90 cases focusing on their poor prognosis. *Eur Respir J.* 2008;31(4):854-9.
6. Liu X, Jia Y, Stoopler MB, Shen Y, Cheng H, Chen J *et al.* Next-Generation Sequencing of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma Reveals High Frequency of Actionable MET Gene Mutations. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 10;34(8):794-802.
7. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H *et al.* The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014;9:1618-24.
8. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(7):990-1003.
9. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project. Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(11):1515-22.

10. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF *et al.* The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project. Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(12):1675-84.
11. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51.
12. Meng X, Guan X, Zhang H, He S. Computer navigation versus fluoroscopy-guided navigation for thoracic pedicle screw placement: a meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2016;39(3):385-91.
13. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74(12):5463-7.
14. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S *et al.* Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(9):1681-90.