

Impact clinique des études moléculaires des tumeurs neuroendocrines pulmonaires

M. Foll*, L. Fernandez-Cuesta*

Les carcinoïdes pulmonaires sont des tumeurs neuroendocrines du poumon qui peuvent être subdivisées en carcinoïdes typiques (CT) et carcinoïdes atypiques (CA). La résection chirurgicale complète dans les CT est associée à des taux de survie élevés et à un faible taux de récurrence. En raison de leur évolution plus agressive, le taux de survie à 10 ans des CA est plus faible (50 %), avec un taux de récurrence plus élevé (25 %) [1]. La thérapie systémique représente la principale option dans les maladies avancées et non résécables. À ce jour, aucun traitement adjuvant n'est recommandé [2]. Le traitement est très différent pour les cancers du poumon à petites cellules (CBPC) et les carcinomes neuroendocriniens à grandes cellules (CNGC). Pour autant, seul un faible nombre de mitoses, l'absence de nécrose ou une nécrose ponctuelle permettent de distinguer les carcinoïdes pulmonaires des autres néoplasmes neuroendocriniens pulmonaires plus agressifs [3].

lyse intégrative non supervisée des données d'expression et de méthylation pour un total de 116 carcinoïdes pulmonaires (dont 35 CA), 75 CNGC et 66 CBPC [4]. Les données de transcriptome et de méthylation sont de très grande dimension et l'identification de groupes moléculaires pertinents à partir de ces données nécessite des méthodes bio-informatiques et statistiques avancées. Nous avons donc utilisé la méthode *Multi-Omics Factor Analysis* (MOFA) [5], une généralisation de l'analyse en composantes principales (ACP) qui permet d'extraire les principaux axes de variation communs à ces 2 types de données réunies. La représentation graphique obtenue est similaire à une ACP : un nuage de points où chaque patient est représenté par un point sur une "carte moléculaire" en 2D (cf. figures 1 et 4 de la référence 4). Les patients proches les uns des autres sur la carte ont des profils moléculaires similaires, ce qui permet ensuite de les regrouper en *clusters* cohérents.



M. Foll

* Département de génétique, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon.

La méthode *Multi-Omics Factor Analysis*

Afin de fournir des informations moléculaires qui pourraient améliorer le diagnostic et la gestion clinique des carcinoïdes pulmonaires, nous avons effectué une ana-

Identification de 3 groupes moléculaires

Nous avons effectué une analyse MOFA sur les carcinoïdes pulmonaires seuls (MOFA LNET) et avons identifié 3 groupes moléculaires dont les caractéristiques

Tableau. Caractéristiques cliniques et moléculaires à la suite de l'analyse MOFA des carcinoïdes pulmonaires seuls (MOFA LNET) et des carcinomes neuroendocriniens à grandes cellules (MOFA LNET).

	Carcinoïdes A1	Carcinoïdes A2	Carcinoïdes B	Supracarcinoïdes
Type d'analyse	MOFA LNET	MOFA LNET	MOFA LNET	MOFA LNET
Nombre d'échantillons	n = 44	n = 42	n = 24	n = 6
Taux de survie à 10 ans	88 %	83 %	60 %	33 %
Mutations	<i>EIF1AX</i> (n = 4)	-	<i>MEN1</i> (n = 10)	<i>BAP1</i> (n = 1) <i>TP53</i> (n = 1)
Profil d'expression	↗ <i>DLL3</i> ↗ <i>ASCL1</i>	↙ <i>ROBO1</i> ↙ <i>SLIT1</i>	↗ <i>ANGPTL3</i> ↗ <i>ERBB4</i> ↑gènes <i>UGT</i> ↙ <i>OTF</i> ↙ <i>NKX2-1</i>	↑ points de contrôle immunitaire
Carcinoïdes typiques* (%)	61/64	81/88	44/12	0/0
Carcinoïdes atypiques* (%)	32/2,3	19/2,4	56/56	100/17**

* histologie/algorithme d'apprentissage automatique à partir des données de transcriptome et de méthylation. Le complément pour atteindre 100 % correspond aux échantillons déclarés inclassifiables. ** 33 % des échantillons classés comme CNGC.

cliniques et moléculaires sont représentées dans le [tableau, p. 41](#). Bien que ces groupes moléculaires semblent mal correspondre à la classification histologique, lorsque nous avons entraîné un algorithme d'apprentissage automatique pour prédire les types histopathologiques à partir des données moléculaires, nous avons remarqué que 96 % des carcinoïdes prédits comme CT se trouvaient dans le groupe des carcinoïdes A1 ou A2 et que la majorité des cas prédits comme CA (87 %) appartenaient au groupe des carcinoïdes B. Ces analyses ont également divisé les patients porteurs d'un CA en :

- ✓ patients ayant une bonne survie de type CT;
- ✓ et patients ayant un pronostic clinique similaire à celui des patients atteints de CNGC.

Dans l'ensemble, cela suggère des améliorations potentielles des critères pour la classification histopathologique.

Supracarcinoïdes

Enfin, nous avons également effectué une analyse MOFA sur les carcinoïdes pulmonaires ainsi que sur les CNGC (MOFA LNEN). Cette analyse a permis d'identifier 6 patient classés morphologiquement comme CA qui étaient dans le groupe moléculaire des CNGC, avaient un faible taux de survie et exprimaient des niveaux élevés de points de contrôle immunitaire, qui pourraient représenter des candidats diagnostiques et thérapeutiques potentiels pour ce groupe agressif ([tableau, p. 41](#)). Nous avons nommé ces échantillons supracarcinoïdes. Ils représentaient 17 % des CA de cette série dont la caractérisation précise nécessitera des recherches plus poussées, comprenant non seulement des études moléculaires complètes, mais aussi un examen pathologique approfondi avec une analyse détaillée des paramètres de prolifération. ■

Les auteurs étant identifiés comme des membres du personnel du CIRC/OMS, les opinions exprimées dans la présente publication n'engagent qu'eux-mêmes et ne représentent pas nécessairement les décisions, la politique officielle ou les opinions du CIRC/OMS.

Références

1. Torniai M et al. Systemic treatment for lung carcinoids: from bench to bedside. *Clin Transl Med* 2019;8(1):22.
2. Tsoukalas N et al. Advances on systemic treatment for lung neuroendocrine neoplasms. *Ann Transl Med* 2018;6(8):146.
3. Yao JC et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063-72.
4. Alcalá N et al. Integrative and comparative genomic analyses identify clinically relevant pulmonary carcinoid groups and unveil the supra-carcinoids. *Nat Commun* 2019;10(1):3407.
5. Argelaguet R et al. Multi-Omics Factor Analysis-a framework for unsupervised integration of multi-omics data sets. *Mol Syst Biol* 2018;14(6):e8124.



Votre abonnement est essentiel à l'indépendance de votre nouvelle revue.

Abonnez-vous au tarif spécial lancement page 15