

INNOVATIONS 2019 EN PNEUMOLOGIE

LA PNEUMOLOGIE À L'ÈRE DE LA MÉDECINE 4P

La pneumologie est entrée dans l'ère de la médecine dite « 4P », c'est-à-dire une médecine préventive, personnalisée, prédictive et participative. La lutte contre le tabagisme et l'amélioration de la qualité de l'air sont indispensables à la prévention de la plupart des maladies respiratoires. Le résumé des innovations que nous proposons dans les domaines de l'asthme, du cancer bronchique et des pneumopathies interstitielles illustre les concepts de médecine prédictive et personnalisée. Désormais, les soins tiennent non seulement compte des caractéristiques observables (asthme avec polypose sinusienne, cancer non à petites cellules) mais aussi des mécanismes impliqués dans leur physiopathologie (éosinophiles dans l'asthme, expression de PD1/PD-L1 dans le cancer bronchique), concept qui sous-tend la notion d'endotype. Enfin, on propose au patient le traitement adéquat sur base de biomarqueurs.

Nous bénéficions également des avancées récentes de la génétique : outre la recherche des réarrangements prédictifs de la réponse à certaines chimiothérapies, la découverte des variants génétiques fréquents associés à la fibrose pulmonaire nous permettra de prédire son évolution, voire de prévenir son apparition en favorisant les mesures préventives au sein de groupes à risque. Enfin, l'inclusion des patients dans le processus de soin permet d'optimiser l'adhérence au traitement et le contrôle de la maladie, ainsi que – dans nos Cliniques universitaires – nourrir la recherche pour mieux comprendre et traiter demain.

Charles Pilette, Antoine Froidure, Audrey Hanson, Thierry Pieters

MOTS-CLÉS ► Pneumologie, médecine dite 4P, lutte contre tabagisme, qualité de l'air

Pulmonology in the era of 4P medicine

Pulmonology has entered the era of so-called "4P" medicine, which is meant to be preventive, personalized, predictive, and participatory. Combating smoking and improving air quality are essential for the prevention of most respiratory diseases. The summary of innovations we offer in the fields of asthma, lung cancer, and interstitial lung disease clearly illustrates the concepts of predictive and personalized medicine. Health care now takes into account not only observable characteristics, such as asthma with sinus polyposis or non-small cell cancer, but also the mechanisms involved in their pathophysiology, such as eosinophils in asthma or PD1 / PD-L1 expression in lung cancer. All this underlies the concept of endotype. Finally, the patient is offered the appropriate treatment based on biomarkers. We also benefit from recent advances in genetics. In addition to the search for predictive rearrangements underlying the response to certain chemotherapies, the discovery of common genetic variants associated with pulmonary fibrosis will enable us to predict its evolution, or even more, prevent its occurrence by promoting preventive measures within risk groups. Finally, the inclusion of patients in the care process optimizes adherence to treatment and control of the disease, while feeding research in our University Clinics to better understand and treat medical conditions in the near future.

KEY WORDS

Pulmonology, 4 P medicine, smoking, air quality, pulmonary fibrosis

SOMMAIRE

Asthme sévère

Charles Pilette

Pneumopathies infiltrantes diffuses

Antoine Froidure

La thérapie ciblée dans le cancer du poumon : de petits pas pour de grands malades

Audrey Hanson, Thierry Pieters

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Pneumologie
B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Pr Antoine Froidure
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de pneumologie
avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
antoine.froidure@uclouvain.be

État des lieux

L'asthme sévère représente un défi de prise en charge et bénéficie depuis peu des progrès de la médecine de précision, avec l'avènement de traitements biologiques ciblés sur des molécules de l'immunité de type 2 (T2). Alors que 24% des patients asthmatiques sont sous un traitement maximal (niveau GINA 4-5) et que 17% restent mal contrôlés malgré celui-ci, seuls 3.7% sont considérés comme ayant un asthme sévère (1). Les autres patients présentent un asthme dit difficile, dont le manque de contrôle peut être dû à différents facteurs, parfois combinés, comme un autre diagnostic (hyperventilation, dysfonction laryngée), une adhérence ou une technique d'inhalation insuffisante, une exposition persistante à des allergènes ou à des irritants (tabac)...

L'asthme à éosinophiles est un bel exemple des progrès de la recherche médicale de transfert. L'efficacité des traitements ciblés sur l'interleukine (IL-5) ou son récepteur, voie cytokinique clé attirant et activant les éosinophiles, a permis de révéler ce nouveau phénotype d'asthme. Il se distingue de l'asthme allergique, outre l'absence de terrain allergique, par un début plus tardif, souvent rapidement sévère, et une fréquente association à la polyposse nasosinusienne (PNS) ou plus rarement une hypersensibilité à l'aspirine ou une vasculite (EGPA, Churg-Strauss).

Apports 2019

Après l'omalizumab (Xolair, anti-IgE) en 2006, le mépolizumab (Nucala, anti-IL-5) et le benralizumab (Fasenra, anti-IL-5 récepteur), la pharmacopée Belge s'est enrichie d'un 3ème biologique anti-éosinophiles – le reslizumab (Cinqaero). Ce biologique n'a toutefois pas confirmé son efficacité à la dose fixe de 110 mg en administration sous-cutanée (2, 3). D'autre part, une étude Belge commanditée par l'INAMI a mis en évidence un défaut d'adhérence au traitement de fond inhalé chez de nombreux patients sous omalizumab, avec une adhérence moyenne de 66% des jours et une majorité de patients sous la limite acceptable de 75% (4). Enfin, des formes auto-injectables ont été développées par les firmes des anticorps sous-cutanés (mépolizumab, benralizumab), à l'instar de l'expérience des biologiques en rhumatologie ou en dermatologie.

Impact - avis critique de l'expert

Il est devenu évident que le diagnostic d'asthme sévère, et donc la distinction avec un asthme difficile, nécessite une expertise spécifique qui conditionne notamment la prescription à bon escient des biologiques, la « seule » prise en charge en centre expert permettant une amélioration des patients indépendamment des prescriptions thérapeutiques (5). Dans notre expérience aux CUSL où nous avons participé à deux essais de phase 3 avec ce biologique, le reslizumab en infusion IV s'est montré efficace, parfois de façon spectaculaire, chez plusieurs

patients bien sélectionnés. En pratique clinique, étant donné sa voie d'administration, il est réservé en « seconde ligne » aux patients qui sont en échec thérapeutique sous mépolizumab et qui gardent une éosinophilie bronchique (évaluée par une expectoration induite), ou éventuellement qui présentent une PNS sévère restant active malgré le traitement. Les centres universitaires sont bien placés pour identifier et suivre ces patients, inclus dans le registre Belge de l'asthme sévère, ainsi que découvrir de nouveaux biomarqueurs permettant d'affiner les décisions pour un patient donné et réaliser les essais pragmatiques comparant ces agents biologiques (6), à l'aube de l'arrivée d'autres biologiques anti-T2 (anti-IL-4R et anti-TSLP).

RÉFÉRENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA), <https://ginasthma.org/> dernier accès le 31/01/2020.
2. Rabe KF. New Biologics for Severe Asthma: What Patients, What Agents, What Results, at What Cost? *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Feb 15;199(4):406-408. doi: 10.1164/rccm.201810-1974ED.
3. Casale TB, Pacou M, Mesana L, Farge G, Sun SX, Castro M. Reslizumab Compared with Benralizumab in Patients with Eosinophilic Asthma: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Jan;7(1):122-130.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.08.036. Epub 2018 Sep 11.
4. Verhamme KMC, Lucet C, Van Meerhaeghe A, Brusselle GGO, Lambert ML. Real-life effectiveness of omalizumab in difficult-to-treat versus severe asthma: a national cohort study in Belgium. *ERJ Open Res.* 2019 Nov 25;5(4). pii: 00253-2018. doi: 10.1183/23120541.00253-2018. eCollection 2019 Oct.
5. Bègne C, Justet A, Dupin C, Taillé C. Evaluation in a severe asthma expert center improves asthma outcomes regardless of step-up in asthma therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Nov 6. pii: S2213-2198(19)30917-1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.026.
6. Pilette C, Brightling C, Lacombe D, Brusselle G. Urgent need for pragmatic trial platforms in severe asthma. *Lancet Respir Med.* 2018; Aug;6(8):581-583.

GÉNÉTIQUE DES PNEUMOPATHIES INFILTRANTES DIFFUSES (PID) : VOUS AVEZ DIT MUC5B ?

À l'instar des autres maladies complexes et multifactorielles, de nombreux gènes de susceptibilité sont associés à un risque de développer une fibrose pulmonaire. Depuis 2011, on sait que le variant du promoteur du gène de la mucine 5B (MUC5B), une protéine présente dans le mucus des bronches, augmente significativement le risque de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) (1). Les autres variants associés à un risque plus élevé de fibrose pulmonaire touchent les gènes codant pour des protéines du complexe télomérase, une enzyme impliquée dans le maintien de la longueur des chromosomes et les processus de vieillissement, et les protéines du surfactant (2). À côté de ces variants fréquents existent des mutations rares, de transmission autosomique dominante, responsables de formes familiales de fibrose (3).

La plupart des études d'association génétiques ont été réalisées chez des patients souffrant de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), la plus fréquente et la plus grave forme de fibrose pulmonaire. Nous disposons à présent d'études démontrant une association du variant du promoteur de MUC5B avec les formes fibrosantes de pneumopathie d'hypersensibilité (4), l'asbestose (5) et les fibroses pulmonaires associées à la polyarthrite rhumatoïde (6). Un excès de mutations des gènes des télomères a également été détecté chez les patients souffrant de fibrose pulmonaire associée à la polyarthrite (7). À noter que les fibroses liées à une mutation d'un gène du complexe télomérase sont associées à une réduction de la longueur des télomères, détectable dans le sang, et qui constitue un marqueur pronostic. La mesure de la longueur des télomères est disponible au laboratoire des Cliniques universitaires Saint-Luc depuis janvier 2020.

Au-delà d'une simple association entre génotype et fibrose, ces études démontrent l'existence de mécanismes associés à la fibrose pulmonaire, qu'importe qu'elle soit associée à une connectivite (polyarthrite rhumatoïde), liée à une exposition professionnelle (asbestose) ou idiopathique. En d'autres termes, certains gènes de susceptibilité affectent la manière dont les poumons d'un individu vont répondre à un dommage chronique. Cela explique que l'association des variants de MUC5B et des gènes des télomères n'est retrouvée qu'avec les formes fibrosantes de PID, et pas avec les PID associées à la sclérodémie ni la sarcoïdose (8).

Dans le futur, il faudra déterminer si la recherche du variant du promoteur de MUC5B pourra servir de biomarqueur prédictif ou pronostic au sein de populations à risque. Afin de tenter de répondre en partie à cette question, les services de pneumologie (Pr Antoine Froidure), rhumatologie (Pr Patrick Durez) et radiologie (Pr Benoît Ghaye) des

Cliniques universitaires Saint-Luc ont initié fin 2019 une étude prospective dont le but est de détecter les atteintes pulmonaires chez les patients avec un diagnostic récent de polyarthrite rhumatoïde (étude FIND-RA, NCT04002765). Nous allons également rechercher la présence du variant de MUC5B chez tous les patients (Plateforme CTMA, Pr Jean-Luc Gala).

EXTENSION DES INDICATIONS DES MÉDICAMENTS ANTIFIBROSANTS

La pirfénidone (Esbriet®, Roche) et le nintédanib (Ofev®, Boehringer-Ingelheim) sont recommandés depuis 2014 comme traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. Bien que non curatifs, ces médicaments permettent de ralentir le déclin de la fonction respiratoire, de prévenir les exacerbations de fibroses et sont associés à une baisse de la mortalité (9). Depuis la découverte de mécanismes physiopathologiques communs à la plupart des formes de fibrose pulmonaire, les antifibrosants sont testés dans d'autres indications que la FPI : dans l'étude SENSICIS (10), le traitement par nintédanib des PID fibrosantes liées à la sclérodémie était associé à un ralentissement du déclin de la fonction respiratoire en comparaison avec le placebo. De même, l'étude INBUILD (11) a démontré l'efficacité de ce médicament dans les PID fibrosantes et progressives, qu'importe la cause sous-jacente : la population de l'étude comprenait des patients souffrant de pneumopathies d'hypersensibilité, de fibroses inclassifiables, de fibroses associées à la prise d'un médicament et de fibroses associées à une connectivite. Enfin, la pirfénidone a été évaluée comme traitement des formes dites inclassifiables de fibroses pulmonaires, avec des résultats encourageants (12). Les résultats de ces études laissent envisager une extension des indications des médicaments antifibrosants, ce qui permettra de soigner un plus grand nombre de patients.

RÉFÉRENCES

1. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, *et al.* A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;364(16):1503-12.
2. Borie R, Kannengiesser C, Sicre de Fontbrune F, Gouya L, Nathan N, Crestani B. Management of suspected monogenic lung fibrosis in a specialised centre. *Eur Respir Rev.* 2017;26(144).
3. Plante-Bordeneuve T, Haouas H, Vanderheyde K, Froidure A. Telomerase-related monogenic lung fibrosis presenting with subacute onset: a case report and review of literature. *Acta Clin Belg.* 2019;74(6):445-50.
4. Ley B, Newton CA, Arnould I, Elicker BM, Henry TS, Vittinghoff E, *et al.* The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(8):639-47.
5. Platenburg M, Wiertz IA, van der Vis JJ, Crestani B, Borie R, Dieude P, *et al.* The MUC5B promoter risk allele for idiopathic pulmonary fibrosis predisposes to asbestosis. *Eur Respir J.* 2020.
6. Juge PA, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, *et al.* MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2209-19.
7. Juge PA, Borie R, Kannengiesser C, Gazal S, Revy P, Wemeau-Stervinou L, *et al.* Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2017;49(5).
8. Stock CJ, Sato H, Fonseca C, Banya WA, Molyneaux PL, Adamali H, *et al.* Mucin 5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with development of lung fibrosis in systemic sclerosis or sarcoidosis. *Thorax.* 2013;68(5):436-41.
9. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2017.
10. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, *et al.* Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518-28.
11. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, *et al.* Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718-27.
12. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, *et al.* Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2019.

Le paysage du traitement du cancer du poumon de stade avancé a radicalement changé ces 15 dernières années, avec l'arrivée en seconde puis en première ligne des thérapies ciblées moléculaires et de l'immunothérapie, permettant d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients, comparativement à la chimiothérapie.

Dans le cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) de stade localement avancé ou métastatique, la présence d'une anomalie moléculaire (mutation activatrice d'EGFR, translocation ALK, ou réarrangement ROS-1, principalement) même si elle ne concerne qu'environ 10% d'entre eux, permet l'accès à un traitement ciblé oral de type inhibiteurs de tyrosine kinase (TKIs). Ces traitements ont démontré un gain de la survie sans progression (voire de la survie globale), et une moindre toxicité par rapport à la chimiothérapie. Lors de la progression, des mutations de résistance surviennent et sont à l'origine du développement ces dernières années de TKIs de seconde puis de troisième génération, de plus en plus efficaces. La publication récente des derniers résultats de l'étude FLAURA (1) nous confirme par exemple le bénéfice en terme de survie globale de l'Osimertinib, EGFR-TKI irréversible de troisième génération, par rapport à la première génération (gefitinib et erlotinib), avec une survie médiane à 39 versus 32 mois et une survie globale à 3 ans s'élevant à 28% versus 9% des patients, sans qu'il n'y ait davantage d'effets indésirables, suggérant d'opter désormais pour l'osimertinib en première ligne dans le traitement des CPNPC avec mutation activatrice du gène codant pour EGFR (exon 19 del ou L858R), certainement en cas de métastases cérébrales. En cas de réarrangement ROS-1, on a vu émerger en 2019 de nouvelles molécules prometteuses comme le lorlatinib (2) et l'entrectinib (3) dans la lutte contre les mécanismes de résistance acquise au traitement standard actuel (crizotinib), y compris en présence de métastases cérébrales.

En l'absence de mutation oncogénique identifiable, l'immunothérapie basée sur l'inhibition de l'interaction du récepteur PD-1 avec son ligand PD-L1 sur la cellule cancéreuse par des anticorps monoclonaux (anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) ou anti-PD-L1 (atezolizumab, durvalumab)) restaurant ainsi la fonction cytotoxique du lymphocyte T, permet aussi d'améliorer la survie. Elle occupe désormais une place de choix en première ligne de traitement des CPNPC métastatiques, que ce soit en monothérapie en cas d'expression de PD-L1 $\geq 50\%$ (pembrolizumab - KEYNOTE 024) ou en association avec la chimiothérapie (pembrolizumab - KEYNOTE 189, KEYNOTE 407) éventuellement couplée au bevacizumab (anti-VEGFR) (atezolizumab - IMPower 150) en cas d'expression de PD-L1 $\geq 1\%$, ou encore en adjuvant pour un stade III non-évolutif après radio-chimiothérapie concomitante indépendamment de l'expression de PD-L1 (durvalumab - PACIFIC). En 2019, l'étude KEYNOTE 042 a randomisé

1274 patients présentant un CPNPC localement avancé ou métastatique ayant un bon indice de performance (ECOG 0-1) et une expression de PD-L1 positive, et a démontré la meilleure efficacité d'un traitement de première ligne par pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie à base de platine, peu importe le niveau d'expression de PD-L1 ($\geq 50\%$, $\geq 20\%$ et $\geq 1\%$), avec une survie médiane s'élevant à 20 versus 12 mois en cas d'expression de PD-L1 $\geq 50\%$ (HR=0,69 ; p=0,0003) et à 17 versus 12 mois en cas d'expression de PD-L1 $\geq 1\%$ (HR=0,81 ; p=0,0018) (4). Si l'analyse post-hoc pour PD-L1 1-49% n'avait pas infirmé ces résultats, et si l'on ne tenait pas compte d'une probable surestimation des résultats en raison d'une absence de crossover possible vers le pembrolizumab, cette étude aurait probablement étendu l'indication du pembrolizumab en monothérapie aux patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 1\%$. D'autres associations d'immunothérapie ont récemment été évaluées par comparaison à la chimiothérapie à base de platine, comme la combinaison du nivolumab avec un autre inhibiteur de checkpoint d'un mécanisme différent (anti-CTLA4), l'ipilimumab, efficace dans le traitement du mélanome et du carcinome rénal. Cette étude (CHECKMATE 227) montre que la combinaison nivolumab et ipilimumab améliore significativement la survie médiane par rapport à la chimiothérapie seule (17 versus 15 mois ; p=0,007), et infirme l'intérêt potentiel de la charge mutationnelle comme biomarqueur prédictif d'un bénéfice de l'immunothérapie (5). Le challenge du futur sera probablement d'évaluer le profil coût-bénéfice-risque des différentes associations de traitement de première ligne, et de déterminer celle(s) qui tireront le plus la courbe de survie vers le haut et vers la droite.

L'immunothérapie fait également partie intégrante du traitement du cancer du poumon à petites cellules (CPC), dont on connaît le sombre pronostic lié au développement précoce de métastases (survie globale médiane de 10 mois). L'étude CASPIAN (6) est venue compléter l'étude IMPower 133, en ajoutant la combinaison durvalumab et chimiothérapie au champ des possibilités thérapeutiques de première ligne pour un CPC étendu, combinaison associée à une amélioration significative de la survie globale médiane à 13 mois versus 10,3 mois dans le groupe platine-etoposide (HR=0,73 ; p=0,0047), avec un pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou 4 équivalents dans les 2 groupes (62%).

Enfin, la prise en charge des cancers oligométastatiques est au cœur de l'actualité. L'étude multi-centrique randomisée de phase II de Gomez (7) est la première à avoir démontré un bénéfice de la thérapie consolidative locale par radiothérapie ou chirurgie en terme de survie globale médiane par rapport à la thérapie de maintenance ou l'observation dans le CPNPC de stade IV avec maximum 3 métastases non évolutives après une première ligne de traitement systémique

(41 versus 17 mois). En raison du faible nombre de patients (49 seulement, l'étude ayant été interrompue précocément vu le bénéfice significatif de survie sans progression obtenu avec la thérapie consolidative locale), et de la non inclusion de patients traités par immunothérapie (l'étude datant de 2012), plusieurs larges études de phase 3 sont

en cours afin de pouvoir confirmer ces résultats pour le moins impressionnants. En attendant, de nouvelles recommandations européennes sur la caractérisation et la classification des maladies oligométastatiques viennent d'ores et déjà d'être publiées (8).

RÉFÉRENCES

1. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, *et al.* Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382(1):41-50.
2. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, *et al.* Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer : a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1691-1701.
3. Siena S, Doebele RC, Shaw AT, *et al.* Efficacy of entrectinib in patients with solid tumors and central nervous system (CNS) metastases : Integrated analysis from three clinical trials. *J Clin Oncol* 2019;37S:ASCO #3017.
4. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042) : a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10183):1819-1830.
5. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(21):2020-2031.
6. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, *et al.* Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN) : a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10212):1929-1939.
7. Gomez DR, Tang C, Zhang J, *et al.* Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer : Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol* 2019;37(18):1558-1565.
8. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, *et al.* Characterisation and classification of oligometastatic disease : a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020;21(1):e18-e28.