

Angiogenèse dans le cancer bronchique

Nouvelles cibles, nouveaux biomarqueurs ?

Éric Dansin, Géraldine Lauridant

Département de cancérologie générale,
Centre Oscar Lambret, Lille, France

e-dansin@o-lambret.fr

L'actualité sur les traitements anti-angiogéniques portait dernièrement sur plusieurs essais cliniques dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Pour les traitements de 1^{re} ligne, on peut citer les résultats du bévacicumab associé aux inhibiteurs de l'EGFR (erlotinib ou géfitinib) chez les CBNPC avec mutation de l'EGFR [1, 2] ou encore combiné au carboplatine et au paclitaxel chez les patients atteints de métastases cérébrales asymptomatiques [3]. En 2^e ligne de traitement, et sous réserve d'être administrés avec le docétaxel, le nintédanib dans les adénocarcinomes et le ramucirumab dans tous les types histologiques, ont chacun montré un bénéfice significatif en termes de survie [4, 5]. Par ailleurs, l'actualité concerne aussi le domaine fondamental et biologique, avec l'identification de nouveaux biomarqueurs potentiels et de nouvelles cibles ou pistes thérapeutiques. À ce titre, trois publications récentes ont retenu notre attention et sont commentées dans ce texte.

STEAP1 : nouveau marqueur de l'angiogenèse tumorale et nouvelle cible ?

Dans cette publication du *British Journal of Cancer*, Zhuang *et al.* [6] rapportent les profils moléculaires obtenus après

séquençage d'échantillons d'endothélium bronchique tumoral ou sain. Pour leur étude, les auteurs utilisaient une technique originale d'isolement et de purification des cellules endothéliales par techniques enzymatiques associées à un tri électromagnétique. Après extraction de l'ARN, amplification et séquençage (microarray, RNA-seq, RT-PCR), les auteurs ont identifié au niveau des cellules endothéliales tumorales 122 gènes codant des facteurs angiogéniques, des protéines transmembranaires et des métalloprotéases représentant autant de cibles vasculaires potentielles. Les auteurs ont ensuite évalué, par immunohistochimie, l'expression protéique de 6 gènes prin-

cipaux parmi les 122 identifiés : *ROS1*, *PCDH7*, *BIRC5*, *STEAP1*, *GJB2*, *PROM2*. Des analyses complémentaires portant sur 82 échantillons de CBNPC ont confirmé la surexpression de STEAP1 au niveau de l'endothélium tumoral (*figure 1*). STEAP1 intervient dans la migration des cellules endothéliales et la formation vasculaire. Pour les auteurs, ce gène pourrait être un marqueur assez spécifique de la vascularisation tumorale et représenterait donc une nouvelle cible thérapeutique. La comparaison des profils géniques entre cellules endothéliales saines et tumorales a déjà été menée dans des modèles murins. Ces travaux ont permis l'identification de gènes dérégulés induisant prolifération et migration endothéliale. Ces résultats ont été confirmés sur des vaisseaux issus de cancer rénal humain (*DEF6*, *TMEM176B*, etc.) [7]. Dans le CBNPC, la valeur pronostique d'une signature moléculaire angiogénique fondée sur l'expression des gènes

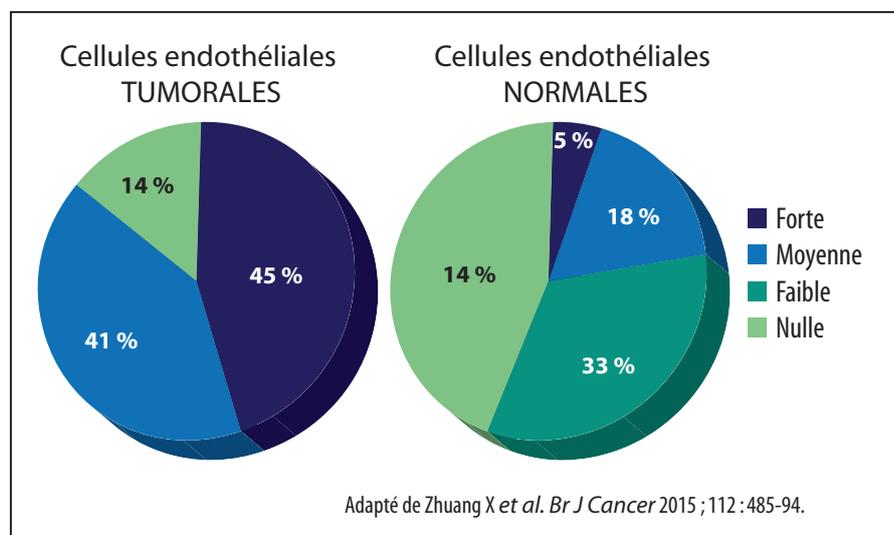


Figure 1. Expression endothéliale de STEAP1. CBNPC et tissu sain.

codant les VEGFA, VEGFB et VEGFD reste à confirmer [8]. Une hyper-expression de STEAP1 a déjà été décrite dans les cancers prostatique, mammaire et gynécologique. Quel sera l'avenir de ce marqueur STEAP1 identifié cette fois par Zhuang *et al.* dans le cancer bronchique ? Des études complémentaires sur de plus grandes cohortes viendront-elles affirmer ou au contraire infirmer l'intérêt de STEAP1 comme marqueur prédictif robuste d'un traitement anti-angiogénique ?

Mutations de TP53 et expression de VEGFA : une corrélation prédictive d'efficacité du bévacizumab ?

La piste ouverte par cette publication de Schwaederle *et al.* [9] est originale et repose sur leurs résultats d'analyses transcriptomiques menées chez 123 patients opérés d'un cancer bronchique [9]. Les auteurs ont mis en évidence une association entre les mutations de TP53 et l'expression de VEGFA. Ce résultat moléculaire est intéressant dans la mesure où une étude rétrospective a montré un bénéfice du bévacizumab en termes de survie sans progression chez les patients atteints de cancers porteurs d'une mutation de TP53 par rapport à ceux porteurs d'une tumeur non mutée [10]. Les auteurs ont analysé par PCR 123 lésions provenant de différents types histologiques (57 adénocarcinomes, 50 carcinomes épidermoïdes, 13 carcinomes à grandes cellules et 3 carcinomes indifférenciés). Les taux de mutations de TP53, KRAS et EGFR étaient respectivement de 25 %, 18 % et 12 %. Les auteurs ont montré, en analyse de régression multiple, une corrélation indépendante entre les mutations de TP53 et une expression élevée de VEGFA ($p = 0,006$) et de BAX ($p = 0,032$). Ces résultats s'inscrivent dans la lignée de travaux ayant montré, *in vitro* ou *in vivo*,

des interactions entre le statut (muté ou sauvage) de TP53 et l'angiogenèse, via l'inhibition de facteurs de transcription (SP1, E2F), l'interférence avec HIF1 α ou l'expression de VEGF [11]. À l'heure de la médecine personnalisée de précision, les conclusions de Schwaederle *et al.*, qui montrent une corrélation entre mutation de TP53 et surexpression de VEGFA, cible du bévacizumab, sont sûrement à intégrer pour bâtir des études prospectives à venir.

Scanner de perfusion et modification vasculaire sous bévacizumab et chimiothérapie

Nous avons déjà signalé dans le n° 35 de *VEGF Actu* (juin 2014) les travaux de Tacelli *et al.* [12] qui ont souligné les performances du scanner de perfusion pour évaluer précocement la réponse au bévacizumab et à la chimiothérapie dans le CBNPC. L'équipe nord-américaine de Heist *et al.* [13] apporte un éclairage complémentaire avec une étude prospective associant données d'imagerie et données biologiques chez des patients traités par bévacizumab administré d'abord seul puis associé au *nab*-placlitaxel. Trente-six patients ont été inclus dans l'essai. La réponse objective a été de 36 %, le taux de survie sans progression à 6 mois de 74 % et la survie globale de 12,2 mois. Un taux de base élevée de VEGFR-1 circulant pourrait être un facteur de résistance au bévacizumab. Une réduction significative des paramètres de perfusion d'imagerie (débit et volume sanguin, perméabilité) a été observée chez tous les patients. L'analyse de la survie en fonction de l'impact du bévacizumab (seul ou associé à la chimiothérapie) apprécié par les paramètres de perfusion est intéressante. Les auteurs notent en effet que l'amélioration de la perméabilité observée lors de l'administration du bévacizumab seul était plutôt associée à une meilleure

survie. En complément, ils rapportent une amélioration non significative de la survie en cas de réduction de la perfusion sous bévacizumab et chimiothérapie. Ces résultats exploratoires alimentent le débat sur la complexité des mécanismes d'action du bévacizumab, celui-ci pouvant avoir tantôt un effet négatif *via* une réduction excessive de la vascularisation, et tantôt un effet bénéfique *via* une normalisation vasculaire permettant une meilleure réponse à la chimiothérapie associée. Dans cette réflexion sur le bévacizumab, il est essentiel d'intégrer également les problématiques de posologie, de séquence thérapeutique, du type de cytotoxique associé et de ses propriétés sur le microenvironnement immunitaire tumoral [14].

Liens d'intérêts : E. Dansin : Fond de recherche Roche et activités de conseil : Roche, BMS, Lilly, Astra Zeneca. G. Lauridant déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Seto T, *et al.* *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 1236-44.
2. Ichihara E *et al.* *J Thorac Oncol* 2015 ; 10 : 486-91.
3. Besse B, *et al.* *Clin Cancer Res* 2015 ; 21 : 1896-903.
4. Reck M, *et al.* *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 143-55.
5. Garon EB, *et al.* *Lancet* 2014 ; 384 : 665-73.
6. Zhuang X, *et al.* *Br J Cancer* 2015 ; 112 : 485-94.
7. Otsubo T, *et al.* *Cancer Sci* 2014 ; 105 : 560-7.
8. Sanmartín E, *et al.* *Ann Surg Oncol* 2014 ; 21 : 612-20.
9. Schwaederle M, *et al.* *Cancer Res* 2015 ; 75 : 1187-90.
10. Said R, *et al.* *Oncotarget* 2013 ; 4 : 705-14.
11. Niklińska W, *et al.* *Lung Cancer* 2001 ; 34 (Suppl. 2) : S59-64.
12. Tacelli N, *et al.* *Eur Radiol* 2013 ; 23 : 2127-36.
13. Heist RS, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2015 ; 112 : 1547-5.
14. Huang Y, *et al.* *Cancer Res* 2013 ; 73 : 2943-8.