

LES CANCERS BRONCHIQUES BASALOÏDES

Un nouveau marqueur moléculaire

Les cancers bronchiques basaloïdes étaient, jusqu'ici, souvent confondus avec d'autres cancers bronchiques. L'équipe d'Élisabeth Brambilla (Inserm U823, Grenoble) a identifié un marqueur moléculaire, spécifique, associé à ces tumeurs rares. Ce qui facilite leur reconnaissance et pourrait aider à la mise au point de traitements.

PAR CORINNE TUTIN

Élisabeth Brambilla est l'une des spécialistes mondiales de la classification des cancers bronchiques. Dès les années 90, cette chercheuse était parvenue à identifier un type rare de cancers bronchiques, dénommé « cancers bronchiques basaloïdes », sur ses aspects histologiques*. Ces tumeurs de mauvais pronostic, qui représentent environ 5 % des cancers bronchiques, se présentent sous deux formes, l'une pure, l'autre mixte – cette dernière étant une variété de cancers bronchiques épidermoïdes. Les cancers basaloïdes se distinguent des autres cancers épidermoïdes par plusieurs aspects histologiques (pas de kératine, de ponts entre cellules, présence de cellules dites « squameuses », isolées ou associées à d'autres variétés cellulaires). « Comme pour d'autres tumeurs rares, le diagnostic de ces cancers restait malgré tout très difficile, requérant l'intervention de médecins anatomopathologistes experts.

Et, en dépit de cette classification histologique, il était courant qu'ils soient pris à tort pour d'autres cancers bronchiques », explique Élisabeth Brambilla.

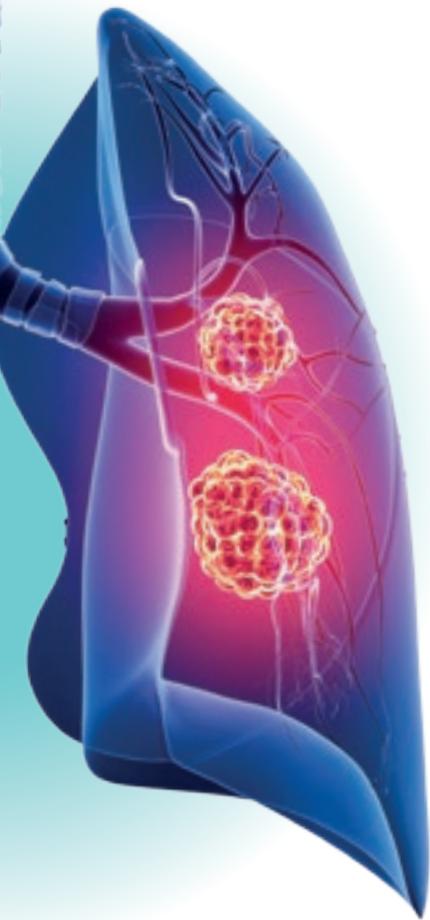
Une identification simplifiée grâce à SOX4 et IVL

L'équipe de cette biologiste a bénéficié de financements de la Ligue nationale contre le cancer dans le cadre du programme Cartes d'Identité des Tumeurs® (CIT). Ce soutien lui a permis de réaliser une étude moléculaire des tumeurs de 93 patients porteurs d'un cancer

« La réalisation d'essais cliniques sur cette catégorie particulière de cancers devrait permettre de mieux en détailler les particularités et d'analyser plus finement les effets des traitements. »

ÉLISABETH BRAMBILLA,
spécialiste mondiale de la classification des cancers bronchiques





AURÉLIEN DE REYNIÈS,
directeur adjoint
du programme CIT

Programme CIT : faciliter le diagnostic

Depuis sa création, en 2000, le programme Cartes d'Identité des Tumeurs® (CIT) de la Ligue contre le cancer a analysé les aspects génétiques de 12900 tumeurs pour une vingtaine de types de cancer.

« Son principal objectif est d'améliorer la qualité des traitements en favorisant le développement de la médecine de précision, grâce au repérage, à partir des échantillons tumoraux recueillis, des anomalies moléculaires associées aux cancers », explique Aurélien de Reyniès, directeur

adjoint de ce programme. Grâce au programme CIT, les deux marqueurs moléculaires, SOX4 et IVL, caractérisant les cancers bronchiques basaloïdes ont pu être mis en évidence. La méthode a consisté à repérer, avec des biopuces, des différences entre les profils d'expression des gènes de cancers bronchiques basaloïdes et non basaloïdes.

Les marqueurs identifiés ont alors pu être testés et validés par la technique d'immunohistochimie, couramment utilisée dans

la pratique hospitalière.

« Ce résultat va beaucoup faciliter le diagnostic de ces cancers. Ces nouveaux marqueurs fonctionnent pour diagnostiquer aussi bien les tumeurs basaloïdes pures que mixtes, alors que ces dernières posaient jusque-là plus de problème. Cette amélioration apportée au diagnostic est une étape indispensable pour pouvoir ensuite rechercher des traitements plus adaptés à ces tumeurs de mauvais pronostic », complète Aurélien de Reyniès.

bronchique, diagnostiqué basaloïde (42 patients) ou non basaloïde (51 patients) par deux anatomopathologistes. Cette étude a montré que, à la différence des autres cancers bronchiques, notamment épidermoïdes, les cancers basaloïdes expriment un facteur de transcription**, le SOX4, mais pas du tout le gène IVL, qui est un facteur de différenciation cellulaire. La combinaison de ces deux gènes (SOX4, IVL) distingue, avec 94 % de certitude, les cancers basaloïdes des autres cancers bronchiques. Un résultat, depuis lors confirmé sur d'autres cancers basaloïdes identifiés dans des bases de données internationales de tumeurs, américaines notamment.

Des essais cliniques désormais possibles

Cette signature moléculaire a été intégrée à la nouvelle classification des cancers bronchiques, établie par l'Organisation mondiale de la santé en 2015, l'entité des

cancers basaloïdes devenant désormais histomoléculaire.

« Grâce à cette signature, il va être possible de mieux repérer les malades atteints de ces cancers rares et donc de mettre en place des essais cliniques chez cette cible », se félicite Élisabeth Brambilla. Un enjeu important, car ces cancers très agressifs tendent à métastaser et on ne dispose pas de traitement efficace. Il sera important de comprendre, grâce à ces essais, pourquoi ces cancers résistent en général à la chimiothérapie. « Aucune thérapie ciblée qui pourrait être active contre les cancers bronchiques basaloïdes n'a encore été découverte, reconnaît Élisabeth Brambilla. Mais, on pourrait imaginer d'en développer, car on connaît des cibles potentielles, comme des protéines tyrosine kinase, que l'on pourrait inhiber. De plus, les cancers bronchiques basaloïdes se caractérisent aussi par des amplifications de gènes (SOX2, P13CA, FGFR1), contre lesquelles on pourrait envisager d'agir ». ■

Glossaire



■ **Histologie :** science qui étudie, à l'aide du microscope, la structure des tissus et des cellules de l'organisme.

■ **Facteur de transcription :** il s'agit d'une protéine qui initie ou régule la transcription génétique, première étape du transfert d'information qui conduit de l'ADN à la fabrication des protéines cellulaires.