

Mise au point
Angiogenèse et tumeurs du sein. L'apport du pathologiste
Angiogenesis and breast neoplasms. The pathologist's point of view

J.-M. Guinebretière

Service de pathologie, centre René-Huguenin, 35, rue Dailly, 92210 Saint-Cloud, France

Reçu le 29 octobre 2004 ; accepté le 1^{er} mars 2005

Disponible sur internet le 17 mars 2005

Résumé

L'angiogenèse constitue une étape essentielle de la croissance tumorale et de sa dissémination métastatique, assurant à la tumeur son apport nutritionnel et par le contact avec les lumières vasculaires, son extension à distance. Sa survenue met en jeu un nombre élevé de molécules qui l'activent directement et qui interagissent avec la matrice extracellulaire. Les vaisseaux intratumoraux constituent un réseau irrégulier comportant de nombreux shunts et leur paroi est anormale, incomplètement recouverte de myocytes et péricytes, avec une membrane basale morcelée. Ces particularités morphologiques sont à l'origine, malgré l'abondance du réseau vasculaire, d'une moins bonne oxygénation de la tumeur, hypoxie qui génère la production de facteurs angiogéniques, créant une autoactivation. Le pathologiste est aujourd'hui aidé à évaluer l'angiogenèse par l'immunohistochimie. Celle-ci facilite la détection des vaisseaux par l'utilisation d'anticorps spécifiques de l'endothélium (CD31, CD34, fVIII), permettant son évaluation quantitative ou « densité vasculaire ». Son importance apparaît très variable d'un patient à l'autre et à différents secteurs d'une même tumeur, prédominant généralement à sa périphérie. Malgré cette hétérogénéité et la complexité des mécanismes en jeu, cette quantification est aujourd'hui un facteur pronostique indépendant de la plupart des tumeurs : plus celles-ci sont vascularisées plus le risque de dissémination métastatique augmente. L'immunohistochimie permet également l'évaluation d'activateurs (VEGF, FGF etc.) et celle de leurs récepteurs (VEGF-R). Leur quantification s'avère également être pronostique mais cette analyse paraît surtout utile à la sélection des médicaments anti-angiogéniques qui seront bientôt commercialisés, mais nécessitera une standardisation de ces techniques immunohistochimiques associée à la mise en place d'un contrôle de qualité externe.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Angiogenesis is an essential step of the tumoral growth and of the metastatic dissemination. It provides the nutrients necessary to the tumor and by the direct contact of the lumen vessels, facilitates its metastatic extension. The activation implies a large number of different agents which closely interact with the extracellular matrix. The intra tumoral vessels constitute an irregular network with numerous shunts. Their wall is also abnormal, incompletely covered by pericytes, and their basal membrane is thin and fragmented, sometimes absent. These features are responsible for an increased permeability and despite the large number of vessels, deserve a less effective oxygenation. The hypoxia induced secondarily activates the synthesis of angiogenic factors. The pathologist receives today help from immunohistochemistry for the evaluation of angiogenesis. This means facilitates the detection of vessels by use of specific antibodies directed against the endothelial cells (CD31, CD34, fVIIIrag...). It also allows the quantification of vessels or "microvascular density". Its importance varies from one patient to another and for different areas of a same tumour, the "hot-spot" generally located at its periphery. Despite its heterogeneity and the complexity of mechanisms involved in the regulation, the microvascular density appears to be an independent prognostic factor for tumour of different histological types. Immunohistochemistry also permits the evaluation of different characteristics of vessels and the tumour such as the activators (VEGF, FGF...) or their specific receptors (VEGF-R). Such analysis is also important for the determination of the prognosis but appears more interesting for the selection of the antiangiogenic treatment. However, this step will require the standardization of the immunohistochemistry techniques and the implementation of an external quality control.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Angiogenèse ; Tumeurs du sein ; Facteur pronostique ; Facteur prédictif de réponse ; Immunohistochimie ; Standardisation

Keywords: Angiogenesis; Breast neoplasms; Prognostic factors; Predictive factors; Immunohistochemistry; Standardization

Adresse e-mail : jm.guinebretiere@stcloud-huguenin.org (J.-M. Guinebretière).

1. Introduction

L'angiogenèse correspond à la formation de nouveaux vaisseaux à partir du réseau vasculaire préexistant. Ce terme a été employé la première fois au début du siècle pour décrire la formation vasculaire du placenta. Son importance ainsi que les différents mécanismes entrant en jeu sont de mieux en mieux connus, grâce notamment aux travaux de Judah Folkman et de son équipe. Elle constitue un processus à la fois physiologique, intervenant lors de la croissance, lors de phénomènes de réparation, mais aussi dans certains états pathologiques comme la rétinopathie diabétique et certaines arthrites. En pathologie tumorale, l'angiogenèse est aujourd'hui reconnue par tous comme un élément indispensable à la croissance tumorale ainsi qu'à la diffusion métastatique [1]. Ses mécanismes de régulation comme son déroulement sont mieux élucidés grâce à de nombreux travaux expérimentaux initiés dès les années 1960. Ils requièrent une cascade de réactions biochimiques mettant en œuvre de très nombreuses molécules aussi bien activatrices qu'inhibitrices. Pourtant, ce n'est que ces dernières années que plusieurs médicaments ont montré une action anti-angiogénique directe ou indirecte, suscitant un espoir thérapeutique. Que peut apporter la pathologie à l'évaluation de cette angiogenèse et à la sélection des patientes pouvant bénéficier des traitements anti-angiogéniques ?

Nous rappelons d'abord les grands mécanismes de l'angiogenèse tumorale avant d'aborder les traitements et l'aide que pourrait apporter le pathologiste dans leur sélection.

2. Généralités sur l'angiogenèse

2.1. Mode de survenue et contrôle

L'hypothèse que l'angiogenèse, élément du stroma des tumeurs, soit importante à la croissance tumorale avait déjà été évoquée au siècle dernier, mais c'est Folkman qui a prouvé par différentes études expérimentales que la croissance tumorale était sous la dépendance directe de l'angiogenèse [2]. Selon le modèle qu'il proposa dans les années 1960, les cellules tumorales secrètent un facteur angiogénique ou TAF [3] qui induit l'angiogenèse et permet la croissance tumorale puis sa dissémination métastatique. Les néovaisseaux apportent aux cellules tumorales les nutriments nécessaires à leur survie et leur multiplication. Tout blocage de l'angiogenèse s'accompagne d'un arrêt de la croissance. Son apparition s'effectue tardivement, au stade infiltrant, encore appelé « switch angiogénique ».

Si, au fur et à mesure de nos découvertes, les grandes lignes de ce modèle ont été validées, celui-ci s'avère beaucoup plus complexe et laisse encore aujourd'hui subsister de nombreuses interrogations :

- la régulation de l'angiogenèse n'est pas sous le contrôle d'un facteur unique mais fait intervenir de multiples facteurs, certains activateurs, d'autres inhibiteurs. Le premier

activateur identifié fut le *fibroblast growth-factor* ou FGF [4]. De nombreux agents ont depuis été identifiés (Tableau 1). Ils constituent un ensemble très hétérogène de par leur nature, leur mécanisme d'activation et leur fonction. Cet ensemble comprend des substances dont l'activité est essentiellement vasculaire comme l'angiogénine, l'angiotropine, le facteur de perméabilité vasculaire, des facteurs dont le rôle biologique est complexe ou mal élucidé (prostaglandines, héparine, cuivre, fibrine, nicotinamide, TNF α etc.) et surtout des facteurs de croissance (TGF α , TGF β , EGF, aFGF, bFGF, PDECGF, VEGF etc.). Parmi ces substances, le VEGF [5], s'individualise car son inhibition par des anticorps spécifiques est suivie d'un arrêt de la croissance tumorale [6]. Il jouerait ainsi un rôle prépondérant.

Encore appelé facteur de perméabilité vasculaire, le VEGF comporte cinq homologues, le VEGF-A dont quatre isoformes sont décrites, et les VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E [7]. Il se fixe sur trois récepteurs différents, VEGF-R1 (flt-1), VEGF-R2 (FLK-1/KDR) et VEGF-R3 qui sont situés à la surface de l'endothélium vasculaire. Chacun de ces homologues comme les récepteurs ont des localisations et des sites d'action différents, le VEGF-R3 étant situé uniquement au niveau des lymphatiques. Ces récepteurs sont pourvus d'une activité tyrosine-kinase qui, une fois activée, déclenche une cascade de réactions intracellulaires.

Les autres facteurs activateurs (FGF, angiopoïétine, etc.) agissent également par des récepteurs qui leur sont propres. Cette liste d'agents ne cesse de croître à mesure que notre compréhension des mécanismes de l'angiogenèse s'élargit [8] et d'autres agents devraient s'y ajouter comme Notch, la famille des éphrines etc. Des molécules inhibitrices d'angiogenèse ont également été identifiées (Tableau 2). Nombre de ces molécules correspondent à de petits fragments protéiques relargués par clivage protéique à partir de plus grandes molécules dont l'action est différente.

L'angiogenèse résulte de l'équilibre entre activateurs et

Tableau 1
Quelques facteurs activateurs d'angiogenèse

VEGF (<i>vascular endothelial growth factor</i>) A-E
Placenta growth factor
FGF acide et basique (<i>fibroblast growth factor</i>)
TGF α et β (<i>transforming growth factor</i>)
Angiogénine
EGF (<i>Epidermal growth factor</i>)
HGF/SF (<i>hepatocyte growth factor/scatter factor</i>)
TNF- α (<i>tumor necrosis factor</i>)
PDeGF (<i>platelet-derived growth factor</i>)
<i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>
Interleukine-8
Proliférine
TP-PD-ECGF thymidine phosphorylase - <i>platelet-derived endothelial cell</i>
HIF (<i>hypoxia inducible-factors</i>)
Angiopoïétine 1, 2, 3, 4 et 5

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9328922>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9328922>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)