

L'expression de FGF-2 prédit la réponse tumorale et le contrôle local des cancers bronchiques non à petites cellules traités par radiochimiothérapie

Carole Massabeau¹, Isabelle Rouquette², Valérie Lauwers-Cances³, Christine Toulas^{1,4}, Julien Mazieres^{4,5}, Elizabeth Cohen-Jonathan Moyal^{1,4}.

>1-Institut Claudius Regaud, 20-24 rue du Pont St Pierre, Toulouse, France

>2-Laboratoire d'Anatomopathologie, CHU Rangueil, Toulouse, France

>3-Service d'Epidémiologie, CHU Toulouse, France

>4-INSERM U563, Institut Claudius Regaud, 20-24 rue du Pont St Pierre, Toulouse, France

>5-Service de Pneumologie, Hôpital Larrey, Toulouse

>

Objectif de l'étude

Nous étudions dans notre équipe le rôle du microenvironnement tumoral dans la radiosensibilité tumorale, en particulier les protéines impliquées dans la croissance tumorale comme FGF-2 (Fibroblast Growth Factor-2) et/ou dans l'adhérence comme l'Intégrine $\alpha\beta3$. Des études in vitro ont montré que ces facteurs biologiques conféraient une radiorésistance à différentes lignées cellulaires dont A-549 (lignée de carcinome bronchique non à petites cellules).

L'objectif de cette étude était d'évaluer la valeur prédictive et pronostique de l'expression tumorale de FGF-2 et de $\alpha\beta3$ chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé traité par radio chimiothérapie exclusive.

Patients et méthodes

Notre étude rétrospective a porté sur 77 cas de CBNPC ayant eu une radio chimiothérapie concomitante ou séquentielle à l'institut Claudius Regaud entre 2000 et 2005. Le tissu tumoral obtenu par biopsie avant traitement, conservé en bloc de paraffine était exploitable en immunohistochimie (IHC) chez 65 patients : 52 hommes et 13 femmes, d'âge moyen 60, 9 ans, 37 carcinomes épidermoïdes, 27 adénocarcinomes, 1 carcinome peu différencié à grande cellule. 37 patients ont reçu une radio chimiothérapie concomitante et 28 ont eu un traitement séquentiel. Une dose moyenne de 66 Gy (60 à 70 Gy) a été délivrée par technique conformationnelle, aux photons de haute énergie par un accélérateur linéaire.

Le stade était défini sur le scanner thoracique initial selon la classification UICC / TNM : 38 stades IIIb, 22 stades IIIa et 5 patients inopérables de stade Ib.

La réponse au traitement était définie selon les critères RECIST sur un scanner réalisé au moins 6 semaines après la fin du traitement. La surveillance basée sur l'examen clinique et le scanner thoracique tous les 6 mois permettait de diagnostiquer la récurrence locale. Le suivi moyen était de 22,6 mois (de 6 à 72 mois).

Les analyses IHC sur tissu tumoral avec anticorps anti-FGF-2 et anti- $\alpha\beta3$ mettaient en évidence l'expression tumorale de FGF-2 et de l'Intégrine $\alpha\beta3$. Le niveau d'expression des protéines reposait sur le pourcentage de cellules tumorales marquées (seuil de positivité : 80%) et sur l'intensité du marquage. Nous avons étudié la corrélation entre l'expression tumorale de ces facteurs biologiques et la réponse au traitement d'une part et le contrôle local d'autre part.

Résultats

Le taux de réponse objective (partielle et complète) sur scanner après traitement était de 73,8 % Au moment de l'analyse (Mai 2007), nous observions 10 patients en réponse complète, 9 évoluant localement et/ou à distance, 41 décès liés à la maladie, 6 décès d'autre cause. Le taux de contrôle local était de 45,5% et le temps jusqu'à progression locale de 19 mois.

Par ailleurs, une forte expression tumorale de FGF-2 (plus de 80% de cellules marquées en IHC) concernait 43% des patients. Chez ces patients, le taux de réponse objective au traitement était significativement plus bas que parmi les patients n'exprimant pas (ou faiblement) FGF-2 : respectivement 55,5% vs 89,5% ($p=0,002$). De plus, la survie sans récurrence locale était significativement plus courte en cas de surexpression de FGF-2 ($p=0,02$). Ainsi, 2 ans après traitement, 60% des tumeurs n'exprimant pas FGF-2 étaient contrôlées localement pour seulement 25% de tumeurs contrôlées dans le groupe sur exprimant FGF-2. Des résultats similaires sont observés pour l'Intégrine $\alpha v \beta 3$ qui était surexprimée par 43,7 % des tumeurs et fortement liée au risque de récurrence locale ($p=0,005$). Enfin, l'expression simultanée des 2 protéines multipliait le risque de récurrence locale par 12,5 ($p=0,005$).

Conclusion

Notre étude met en évidence la valeur prédictive sur la réponse au traitement ainsi que l'impact pronostique de l'expression de ces facteurs biologiques sur les biopsies tumorales dans les CBNPC de stade avancé traités par radiochimiothérapie. In vivo, la co-expression de FGF-2 et de l'Intégrine $\alpha v \beta 3$ définirait donc un phénotype radiorésistant des CBNPC. Ces marqueurs pourraient être utilisés comme marqueurs de radiosensibilité ou comme cibles de nouvelles thérapies afin d'améliorer le contrôle local. Un essai de phase I est amorcé associant une thérapie ciblée au traitement radiochimiothérapique des CBNPC.