

045 Étude des marqueurs immunohistochimiques (IHC) et moléculaires de résistance à la chimiothérapie péri-opératoire : protocole national Bio-IFCT 0002

G. Levallet^{1,2}, E. Bergot^{1,3}, F. Defraipont⁴, C. Creveuil⁵, M. Antoine⁶, E. Brambilla⁷, M. Beau-Faller⁸, M. Mounawar⁹, MC. Favrot⁴, P. Hainaut⁹, B. Milleron¹⁰, G. Zalcman^{1,3}

¹ ER 3 Inserm « Cancers et Populations », CHU de Caen, France.

² Laboratoire de Neuropathologie, CHU de Caen, France.

³ Service de Pneumologie, CHU de Caen, France.

⁴ Centre d'Innovation en Biologie, CHU de Grenoble, France.

⁵ Unité de Biostatistiques et de Recherche Clinique, CHU de Caen, France.

⁶ Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Tenon, France.

⁷ Département d'Anatomie et Cytologie pathologiques, CHU de Grenoble, France.

⁸ Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire, CHRU de Strasbourg, France.

⁹ Centre International de Recherche contre le Cancer, Lyon, France.

¹⁰ Service de Pneumologie, Hôpital Tenon, Paris, France.

zalcman-g@chu-caen.fr

Introduction : L'essai IFCT 0002 a comparé chez des patients avec CBNPC de stade I et II, deux doublets de chimiothérapie et deux schémas d'administration, soit tout néo-adjuvant (2 cures, et si réponse 4 avant chirurgie), soit péri-opératoire (2 cures pré-opératoires et 2 cures post-opératoires en cas de réponse à deux cures). Une étude de marqueurs moléculaires pronostiques constituait l'objectif secondaire de l'étude.

Méthodes : 528 patients ont été inclus entre 2001 à 2005. 490 patients n'étaient pas en réponse complète histologique. 40 centres ont pu organiser une congélation de 208 (42 %) tumeurs à -80 °C. Une collecte de 461 (94 %) blocs paraffine a été possible. L'extraction centralisée de l'ADN tumoral a permis l'analyse des mutations K-Ras, EFGR, p53, des méthylation de RASSF-1A, DAP-K, APC, p16, des déséquilibres alléliques 3p, 5p, 9p, 17p. Les coupes en paraffine ont permis l'étude immunohistochimiques de marqueurs de résistance aux sels de platine (ERCC1), aux taxanes (béta-tubuline 3), ou d'angiogenèse (EPO, EPOR, HIF1 α). Les analyses multivariées ont inclus une correction de Bonferroni pour comparaisons multiples.

Résultats : Les mutations de K-Ras (19,9 %) sont les seules à prédire la non-réponse à la chimiothérapie (RR = 1,46 ; p = 0,0022 en multivariée). Elles n'ont par contre pas d'influence pronostique. Les résultats des marquages IHC ERCC1 et béta-tubuline 3 seront présentés lors des J2R. La méthylation du gène pro-apoptotique RASSF-1A (dans 21,8 % des cas) prédit une survie sans progression plus courte (médiane de 16,7 mois contre 64,1 mois aux patients avec RASSF-1 sauvage, p = 0,0071). La survie globale des patients avec RASSF-1A méthylé est plus courte (médiane de 33 mois contre plus de 75 mois) que celle des patients sans méthylation (HR ajusté = 2,09, p = 0,020). Chez les patients avec méthylation de RASSF-1A la survie est plus longue pour les patients traités par paclitaxel + carboplatine (HR = 0,47, p = 0,042) versus gemcitabine-cisplatine,

alors que, chez les patients avec RASSF-1A sauvage, il n'y a pas de différence entre les deux bras de chimio (test d'interaction : p = 0,032)

Conclusion : Il s'agit de la première étude moléculaire prospective de CBNPC traités par chimio néoadjuvante. Un « banking » a été possible à l'échelle nationale. Une chimiorésistance et/ou un pronostic défavorable peuvent être anticipés par certains marqueurs : la méthylation de RASSF-1A permet non seulement de caractériser un sous-groupe de patients pour lesquels la chimiothérapie péri-opératoire est manifestement inefficace, mais aussi de prédire l'efficacité d'une chimiothérapie, stabilisant le réseau de tubuline avec lequel cette protéine interagit.