

## Corrélation entre les groupes HLA et le cancer du larynx. Incidence et pronostic à 5 ans.

### Relationship of HLA Antigens to Larynx Carcinoma. Incidence and Five-Year Survival.

Jean-Marie DENEUFBOURG (\*) et Claire BOUILLENNE (\*\*)

(\*) *Chef de Travaux, Service de Radiothérapie (Pr CLOSON), Hôpital universitaire de Bavière, boulevard de la Constitution, B-4020 Liège*

(\*\*) *Assistante, Laboratoire de transfusion sanguine et des groupes sanguins (Pr ANDRÉ), Université de Liège, rue Dos Fanchon, B-4020 Liège*

#### I. — INTRODUCTION

Les corrélations éventuelles entre les groupes HLA et la maladie cancéreuse sont l'objet de multiples investigations. A ce jour, plusieurs associations significatives ont été mises en évidence entre certains types de cancer et des antigènes d'histocompatibilité particuliers (1, 3, 12, 13). Quelques travaux indiquent, en outre, la possibilité d'une influence pronostique exercée par certains déterminants (5, 10).

Le présent travail rapporte les résultats préliminaires d'une étude relative à l'importance des groupes HLA dans le cancer du larynx, analysant, d'une part, l'incidence de la maladie, d'autre part, son pronostic à long terme.

#### II. — PATIENTS

Les groupes HLA (locus A et B) ont été déterminés chez 250 cancéreux du larynx, tous de sexe masculin.

La population testée a été répartie en 3 catégories : malades récents, patients cliniquement guéris à 2 ans et à 5 ans.

Les lésions sus-glottiques et les lésions glottiques ont été envisagées séparément. Ces deux localisations représentent en effet des entités nosologiques bien distinctes si l'on considère leur incidence, leur histoire naturelle, leurs modalités thérapeutiques et leur pronostic (2).

Une population de 1 613 donneurs de sang,

apparemment en bonne santé et comparables à la population des cancéreux de larynx quant au sexe, à l'âge et à l'origine géographique a servi de témoin.

#### III. — MÉTHODES

Les groupes HLA ont été déterminés par la méthode de microlymphocytotoxicité (7). Huit antigènes ont été recherchés au 1<sup>er</sup> locus : A1-A2-A3-A9-A10-A11-A28 et W19 (comprenant A29 et AW30) et 11 antigènes furent recherchés au 2<sup>e</sup> locus : B5-B7-B8-B12-B13-B14-B15-B17-B27-B35 et B40. Tous les cas ont été testés vis-à-vis des mêmes antisérums, certains en provenance du National Institute of Health (Bethesda), d'autres d'origine locale et de spécificité confirmée.

Les fréquences antigéniques observées ont été comparées entre elles et les différences exprimées selon le risque relatif :  $x$  (14). Si, dans la population cancéreuse,  $a$  patients possèdent un antigène donné et que  $b$  ne le possèdent pas et que parmi les témoins,  $c$  le présentent et  $d$  en sont dépourvus, le rapport  $\frac{ad}{bc}$  indique combien de fois un individu porteur de l'antigène considéré a plus de risques de présenter un cancer du larynx que l'individu qui ne porte pas cet antigène. Si  $x = 1$ , il n'y a pas de différence entre les populations étudiées. L'interprétation statistique des valeurs de  $x$  différant de 1 s'effectue selon les formules de Haldane (6). Le risque relatif permet aussi de comparer entre elles deux populations de malades, par exemple des cas avant traitement et des cas guéris et autorise, toutes

Tirés à part - Reprints : Dr DENEUFBOURG, à l'adresse ci-dessus (\*).

autres conditions restant par ailleurs égales, de corréler le pronostic et un antigène d'histocompatibilité.

#### IV. — RÉSULTATS

Nous envisagerons en premier lieu les corrélations entre les groupes HLA et l'incidence de la maladie, comparant les fréquences antigéniques chez les cancéreux typés au moment du diagnostic aux fréquences observées parmi la population témoin (Tableau I).

En ce qui concerne les cancers sus-glottiques, on ne note pas de différence significative. Pour les cancers glottiques, par contre, on observe 15 p. 100 de B27 contre 6 p. 100 seulement chez

les témoins. Le risque relatif s'élève à 2,87 et sa différence de 1 est significative à moins de 1 p. 100.

La comparaison des fréquences antigéniques chez les cancéreux avant traitement et chez les survivants à 2 ans et à 5 ans permet d'étudier l'influence de certains groupes HLA sur le pronostic de la maladie (Tableau I).

Dans le cas des cancers sus-glottiques, la fréquence de départ de A1 égale à 30 p. 100 passe graduellement à 35 p. 100 et 47 p. 100 2 et 5 ans plus tard. Le risque relatif est de 2,04 et est significatif à moins de 5 p. 100. Une évolution inverse se manifeste pour A2 dont la fréquence se réduit de 59 p. 100 à 51 p. 100 puis à 38 p. 100. La valeur de  $x = 0,47$  est significative à moins de 5 p. 100.

TABLEAU I. — Corrélation entre les groupes HLA et le cancer du larynx : incidence et pronostic  
I : cas récents; II : cas survivants à 2 ans; III : cas survivants à 5 ans.  
 $x$  = risque relatif.

*Relationship of HLA antigens to larynx carcinoma : incidence and five year-survival*  
I : new cases ; II : 2-year survivors; III : 5-year survivors ;  $x$  = relative risk.

%	T E M O I N S  (1 613)	CANCERS DU LARYNX					
		Sus-glottiques			Glottiques		
		I (110)	II (77)	III (45)	I (65)	II (66)	III (37)
A1. . . . .	27	30	35	47 <u>2.04</u>	28	32	30
A2. . . . .	50	59 <u>1.43</u>	51	38 <u>0.47</u>	52	52	49
A3. . . . .	29	24	29	27	28	26	27
A9. . . . .	20	21	21	22	18	23	24
A10. . . . .	9	6	10	11	6	3	3
A11. . . . .	10	6 <u>0.53</u>	12	11	11	12	16
A28. . . . .	5	7	3	2	11 <u>2.14</u>	6	3
W19. . . . .	4	5	5	4	10	2	3
B5. . . . .	14	16	19	20	17	23	24
B7. . . . .	24	21	18	9 <u>0.40</u>	29	23	22
B8. . . . .	18	15	14	22	18	21	19
B12. . . . .	28	32	27	33	31	29	24
B13. . . . .	4	3	4	4	3	3	3
B14. . . . .	9	10	6	4	6	8	14
B15. . . . .	14	14	16	13	6 <u>0.39</u>	17	24 <u>4.55</u>
B17. . . . .	7	7	8	7	8	6	5
B27. . . . .	6	7	4	0 <u>0.13</u>	15 <u>2.87</u>	6	0 <u>0.07</u>
BW <sub>as</sub> . . . . .	25	24	27	31	20	21	27
B40. . . . .	13	19 <u>1.57</u>	14	13	15	14	8

$x$  0.05 < P < 0.10  $x$  P < 0.05  $x$  P < 0.02  $x$  P < 0.01.

Pour les cancers glottiques, B15 est sélectionné à mesure que le temps passe après le traitement : 6 p. 100 au départ, 17 p. 100 après 2 ans et 24 p. 100 après 5 ans de guérison; le risque relatif monte à 4,55 et est significatif à moins de 2 p. 100. Par ailleurs, alors que 15 p. 100 des cancéreux étaient B27 au moment du diagnostic, aucun porteur de cet antigène ne survit 5 ans plus tard et la fréquence intermédiaire à 2 ans est déjà tombée à 6 p. 100. La valeur de  $x = 0,07$  est significative à moins de 2 p. 100.

## V. — DISCUSSION

Plusieurs corrélations existent entre le complexe d'histocompatibilité et l'incidence de divers types de cancers. Les associations les mieux établies concernent principalement la leucémie lymphoïde aiguë et une fréquence accrue de A2 (8) la maladie de Hodgkin et un excès de B5-B18 (1), la présence de l'antigène Sin 2 chez les asiatiques porteurs d'un cancer du rhinopharynx (12), le déficit en B5 chez les cancéreux gastriques (13). Signalons que nous avons également mis en évidence un quadruplement de A28 chez les patientes ménopausées et nullipares porteuses d'un cancer du sein (3).

Les données de la littérature relatives au cancer du larynx restent rares (11). Elles se rapportent à des groupes réunissant indistinctement des cancers avant traitement et des patients survivant depuis de nombreuses années et les résultats obtenus sont souvent difficilement interprétables. Afin d'éviter le biais dû à une présélection des cas selon le succès ou l'échec du traitement, nous avons recherché les corrélations d'incidence uniquement vis-à-vis de malades typés au moment du diagnostic.

Nos résultats indiquent que les individus de sexe masculin porteurs de B27 ont près de 3 fois plus de risques de développer un cancer des cordes vocales que les individus dépourvus du B27. Ce risque a moins de 1 chance sur 100 d'être dû au hasard. Le nombre relativement faible de cas ne nous a pas permis de moduler les résultats en fonction des facteurs étiologiques connus. Une comparaison à tabac constant et à alcool constant, si elle était possible, nous paraît indiquée avant de tirer des conclusions péremptoires. En ce qui concerne les cancers sus-glottiques, par contre, la fréquence du B27 est superposable à celle observée dans la population témoin.

Par ailleurs, quelques travaux indiquent la possibilité d'une influence exercée par certains groupes HLA sur la réponse thérapeutique : A9 et B12 pour la leucémie lymphoïde aiguë (4,9), B8 pour la maladie de Hodgkin (5) et B5-W19 dans le cas du cancer du poumon (10).

En ce qui concerne les cancers sus-glottiques, l'accroissement régulier de la fréquence de A1 à 2 ans et à 5 ans révèle une chance double de guérison pour les porteurs de cet antigène. Le phénomène inverse s'observe pour A2 qui exerce donc un effet défavorable sur la survie des patients qui en sont possesseurs. Par contre, les 2 antigènes précités paraissent dépourvus d'influence sur le pronostic à long terme des cancers glottiques. Pour cette dernière localisation cependant, l'antigène B15 semble se révéler bénéfique puisque les patients qui le portent ont 4 fois plus de chances de guérison à 5 ans. Le cas du groupe B27 nous paraît digne de plus d'intérêt encore dans la mesure où sa présence, ainsi que nous l'avons montré, constitue un risque d'incidence accrue. Cet antigène n'a été retrouvé chez aucun survivant à 5 ans de cancer des cordes vocales, cette absence témoignant d'un facteur de risque de décès de l'ordre de 14. Remarquons qu'aucun survivant de cancer sus-glottique ne possède non plus de B27, alors qu'au départ, l'incidence dans la population cancéreuse est superposable à celle de la population témoin.

Il nous est actuellement impossible de préciser si les corrélations trouvées sont liées à l'évolution de la maladie ou à une différence de réponse au traitement. La présence d'antigènes « favorables » ou « défavorables » ne pourra d'ailleurs être affirmée que si nos résultats se confirment lorsque le groupe des cas récents aura été suivi durant 5 ans.

L'étude est donc toujours en cours et se développe dans plusieurs directions. Un plus grand nombre de cas nous permettra peut-être d'établir des distinctions selon le stade TNM, l'histologie et certaines modalités thérapeutiques, précisant de la sorte le rôle des facteurs pronostiques mis en évidence. La détermination des groupes HLA-D pourrait apporter d'utiles informations complémentaires dans la mesure où les antigènes de ce locus paraissent contrôler la réponse immunitaire.

Nous poursuivons ce programme de recherches dans l'espoir de tirer, à partir des résultats, des implications pratiques : d'une part, pour la prévention et le dépistage en ce qui concerne B27 et le cancer des cordes vocales; d'autre part, pour la modulation ou l'optimisation des traitements, selon la présence ou l'absence d'antigènes défavorables.

## RÉFÉRENCES

1. AMIEL JL : Study of the leucocyte phenotypes in Hodgkin disease. In, *Histocompatibility testing 1067*, CURTONI ES, NATTIUZ PL, TOSI RM. Copenhagen, Munksgaard, 1967, 79-81.

2. BATSAKIS JG : Neoplasms of the larynx. In, *Tumours of the head and neck-Clinical and pathological considerations*. Baltimore, The Williams and Wilkins Co, 1974, 135-154.
3. BOUILLENNE CL., DENEUFBOURG JM : Positive correlation between breast cancer incidence and HLA antigens. *Oncology*, 1979, 36, 156-159.
4. COHEN E, SIGNAL DP, KHURANA U, GREGORY SG, COX C, SINKS L, HENDERSON E, FITZPATRICK JE, HIGBY D : HLA-A 9 and survival in acute lymphocytic leukemia and myelocytic leukemia. In, *HLA and Malignancy*, MURPHY GP. New-York, Alan R Liss, 1977, 65-70.
5. FALK J, OSOBA D : The HLA system and survival in malignant disease : Hodgkin's disease and carcinoma of the breast. In, *HLA and malignancy*, MURPHY GP. New-York, Alan R Liss, 1977, 205-216.
6. HALDANE JBS : The estimation and significance of the logarithm of a ratio of frequencies. *Ann hum Genet*, 1955, 20, 309-311.
7. KISSMEYER-NIELSEN F, THORBY E : Current methods in histocompatibility testing. *Transplant Rev*, 1970, 4, 125-162.
8. KOURISLKY FM, DAUSSET J, FEINGOLD N, DUPUY JM, BERNARD J : Leucocyte group and acute leukemia. *J natl Cancer Inst.*, 1968, 41, 81-87.
9. PARRISH EJ, HEISE ER, COOPER MR : HLA associations with acute myelogenous leukemia. In, *HLA and malignancy*, MURPHY GP. New-York, Alan R Liss, 1977, 81-89.
10. ROSENTINE GN, DELLON PB : Prolonged disease free survival in bronchogenic carcinoma associated with HLA AW 19 and B5 : a follow-up. In, *HLA and disease*. Paris, INSERM, 1976, Abstract n° VIII-18.
11. RYDER LP, ANDERSEN E, SVEJGAARD A : International HLA and Disease Registry-Copenhagen. In, *HLA and disease*. Paris, INSERM, 1976, 311-314.
12. SIMONS MJ, CHAN SH, HO JHC, CHAU JCW, DAY NE, DE THÉ CB : A Singapore 2 associated LD antigen in Chinese patients with nasopharyngeal carcinoma. In, *Histocompatibility testing 1975*, KISSMEYER-NIELSEN F. Copenhagen, Munksgaard, 1975, 809-812.
13. TSUJI K, ITO M, INOUE H, NOSE Y, KOSHINO K, SHIBUYA K, TAJIMA T, MITOMI T : HLA antigens and Ia antibody in the gastric cancer patient. In, *HLA and malignancy*, MURPHY GP. New-York, Alan R Liss, 1977, 29-37.
14. WOOLF B : On estimating the relation between blood group and disease. *Ann hum Genet*, 1955, 19, 251-253.