

Numéro de Résumé : 007337 (fr)

Titre : Prophylaxie primaire par G-CSF de la neutropénie sévère liée à l'irinotécan en cas de maladie de Gilbert chez des patients traités en 1^{ère} ligne pour un cancer colorectal métastatique : résultats de l'analyse intermédiaire de l'essai de phase II FFCD 0604

Auteurs/Adresses : T. Lecomte (1), O. Bouché (2), A. Oden-Gangloff (3), K. Le Malicot (4), T. Aparicio (5), E. Mitry (6), L. Bedenne (4), G. Deplanque (6), J. Volet (2), D. Tougeron (7), F. Bonnetain (8), M. Moreau (4), E. Dorval (1), M.-A. Lorient (6), P. Laurent-Puig (6), C. Lepage (4)
(1) Tours; (2) Reims; (3) Rouen; (4) Dijon; (5) Bobigny; (6) Paris; (7) Poitiers; (8) Besançon.

Orateur : T Lecomte

Résumé :

Introduction

Le SN-38, qui est le principal métabolite actif de l'irinotécan, est détoxifié en SN-38G par une réaction de glucuronidation au moyen de l'UDP-glucuronosyl-transférase 1A1 (UGT1A1). Le gène de l'UGT1A1 présente un polymorphisme fonctionnel (allèle variant *UGT1A1*28*) associé à un déficit de l'activité enzymatique. L'état homozygote pour l'allèle *UGT1A1*28* définit la maladie de Gilbert. Ces patients (pts) présentent un risque majeur de neutropénie sévère (>30%) pouvant être létale lorsqu'ils sont traités par irinotécan. Le but de cette étude était de démontrer que chez des pts homozygotes pour l'allèle *UGT1A1*28* et traités pour un cancer colorectal métastatique (CCRM) par un schéma à base d'irinotécan, l'administration en prophylaxie primaire de G-CSF permet d'obtenir un taux cumulé de neutropénie grade 4 ou fébrile \leq à 10%.

Patients et Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique de phase II chez des pts, homozygotes pour l'allèle *UGT1A1*28* du gène de l'UGT1A1, atteints d'un CCRM traités par le schéma FOLFIRI-Bevacizumab (irinotécan à la dose de 180 mg/m² toutes les 2 semaines) jusqu'à progression, associé à un traitement prophylactique par G-CSF (lenograstim) de J5 à J11 de chaque cycle. Le génotypage de l'UGT1A1 était réalisé de façon centralisée et standardisée au moyen d'une technique simple de biologie moléculaire à partir d'ADN extrait des lymphocytes sanguins. L'objectif principal était de démontrer que le taux d'absence de neutropénie de grade 4 ou fébrile après 4 mois de traitement était supérieur à la valeur théorique de 70% attendu en l'absence d'administration de G-CSF en prophylaxie primaire (Taux espéré = 90%). Selon un Plan de Fleming à 2 étapes ($\alpha = 5\%$, $\beta = 80\%$) 30 pts étaient à inclure. Une analyse intermédiaire était prévue après l'inclusion des 20 premiers pts et un suivi minimal de 4 mois du dernier pt inclus. A l'étape intermédiaire, si on observait au moins 4 pts présentant une neutropénie de grade 4 ou fébrile, l'essai était arrêté pour toxicité inacceptable. Si on observait au plus 1 pt présentant une neutropénie grade 4 ou fébrile, l'essai était arrêté pour résultat concluant.

Résultats

Vingt pts provenant de 7 centres étaient inclus pour l'analyse intermédiaire entre 10/07 et 02/12. Un patient de génotype non homozygote et inclus à tort a été exclu de l'analyse. Les pts avaient un âge médian de 63 ans (extrêmes : 45-73 ans), 60% étaient des femmes, 90% des pts avaient un OMS à 0 ou 1, 79% avaient une tumeur primitive colique et 73% des métastases hépatiques. La tumeur primitive était en place chez 1/3 des pts. Le nombre total de cures administrées était de 229 avec un nombre médian de cures par pt de 12 (extrêmes : 1-40). Parmi les 229 cures, 213 cures ont été administrées avec du G-CSF. Aucun patient n'a présenté de neutropénie de grade 4 ou de neutropénie fébrile. Aucun décès toxique n'a été observé. Parmi les EIG déclarés, aucun n'a été relié au G-CSF. L'administration d'irinotécan a été conforme au protocole avec un pourcentage médian de dose reçue/dose théorique proche de 100%. Le taux de neutropénie de grade 3 était de 10,5% et aucune diarrhée de grade 3-4 n'a été observée.

Conclusion

Il s'agit de la 1^{ère} étude démontrant l'intérêt d'une approche pharmacogénétique d'optimisation de la prescription de l'irinotécan dans le sens d'une plus grande sécurité pour le patient et au moyen d'un test génétique simple à mettre en œuvre en routine. Les résultats de cette étude plaident en faveur d'un recours au génotypage de l'UGT1A1 avant l'administration d'irinotécan.

Remerciements, financements, autres

Financements : Fond d'aide et de recherche de la SNFGE, Pfizer, Chugai.

Structure : (Sessions classiques JFHOD) Cancer colorectal