

CO.76 Etude de phase III (20050181) de l'association panitumumab + 5-fluorouracile, acide folinique, irinotecan (Folfiri) versus Folfiri seul en seconde ligne de traitement des cancers colorectaux métastasés. Analyse poolée de toxicité

M Ducreux (1), G Wilson (2), A Cervantès (3), T André (4), Y Hotko (5), F Lordick (6), S Collins (5), M Shing (7), T Price (8), M Peeters (9)

(1) Villejuif; (2) Manchester, Grande-Bretagne; (3) Valence, Espagne; (4) Paris; (5) Londres, Grande-Bretagne; (6) Heidelberg, Allemagne; (7) Hong-Kong, Chine; (8) Woodville, Australie; (9) Gand, Belgique.

Introduction : Le panitumumab (Pmab) est un anticorps monoclonal anti récepteur de l'*Epidermal Growth Factor* (anti-EGFr) totalement humain avec une activité démontrée en monothérapie par rapport aux soins de confort dans les cancers colorectaux chimio-résistants. L'étude 20050181 est la première étude de phase III évaluant l'intérêt du panitumumab combiné au FOLFIRI en seconde ligne de traitement pour des patients ayant un cancer colorectal métastaté.

Matériels et Méthodes : Les critères d'inclusion dans cette étude randomisée multicentrique sont : adénocarcinome du côlon ou du rectum histologiquement ou cytologiquement prouvé, seulement une ligne de traitement antérieur à base de fluoropyrimidines pour la maladie métastasée, ECOG performance status (PS) 0 à 2. La recherche d'EGFR n'était pas requise avant inclusion. Les patients (pts) étaient randomisés pour recevoir le Pmab à la dose de 6 mg/kg toutes les 2 semaines et le FOLFIRI (Pmab+FOLFIRI) ou le FOLFIRI seul. Les deux co-critères de jugements principaux étaient la survie sans-progression et la survie globale. Les critères de jugement secondaires étaient le taux de réponse objective, le temps jusqu'à progression, la durée de la réponse et la tolérance. Les critères de jugement seront évalués dans cette étude en fonction du statut Kras des patients dans les deux bras. Le plan statistique de l'étude prévoyait des analyses intérimaires soumises à un comité de revue indépendant. La dernière analyse portait sur 701 pts alors que l'étude devait en inclure 1 100.

Résultats : 352 patients étaient dans le bras Pmab+FOLFIRI et 349 pts dans le bras FOLFIRI. 431 (61 %) étaient des hommes, l'âge médian était de 61 ans [29 - 85], ECOG PS 0 : 47 %, PS 1 : 45 %, PS 2 : 7 %. 99 % ont reçu au moins 1 cycle de traitement et 59 % ont arrêté d'être traité dans le cadre de l'étude. Le suivi médian était de 15 semaines. Les principaux effets secondaires ont été :

Principaux effets secondaires, analyse poolée des 701 patients inclus	Grade 1/4n (%) CTC AE v3.0	Grade 3/4 - n (%) by CTC AE v3.0
Peau et tissu sous-cutané	429 (61)	83 (12)
Diarrhée	384 (55)	65 (9)
Nausées	301 (43)	14 (2)
Fatigue	197 (28)	29 (4)
Neutropénie	192 (27)	103 (15)
Hypomagnésémie	46 (7)	7 (1)
Déshydratation	24 (3)	14 (2)
Infection	4 (1)	3 (<1)

Conclusion : Après l'analyse intermédiaire de tolérance évaluée par le comité de surveillance externe, l'étude s'est prolongée jusqu'à l'inclusion des 1 097 pts prévus. Des résultats de toxicité poolée pour les 1 097 pts seront présentés lors du congrès.

CO.77 In vitro, les ligands du récepteur beta aux estrogènes ont un effet pro-apoptotique dans des lignées cellulaires de cancer colique

B Dupont (1), E Longavenne (1), B Sola (1), JM Reimund (1)

(1) Caen.

Rationnel : Des études épidémiologiques ont montré que les femmes ménopausées prenant un traitement hormonal substitutif avaient un risque de cancer colique diminué d'environ 20 % par rapport à celles non traitées. Dans la muqueuse colique, les récepteurs aux estrogènes dominants sont les récepteurs β (ER β); leur expression est diminuée dans la muqueuse cancéreuse. Ces résultats suggèrent une action protectrice des ER β et/ou de leurs ligands dans la carcinogenèse colique.

Le but de notre travail a été d'étudier l'activité transcriptionnelle et l'expression protéique des ER dans différentes lignées de cancer colique (HT-29, Caco-2, SW480, HCT116, DLD-1 et Lovo) et d'analyser les effets de leur traitement par le 17 β -estradiol (E2 : agoniste naturel) et le RU 58668 (un anti-estrogène pur).

Matériels et Méthodes : L'activité transcriptionnelle des ER α et β a été étudiée par RT-PCR, à l'état basal et après traitement par concentrations croissantes (0,1 ; 1 et 10 μ M) de E2 et de RU 58668 dans l'ensemble des lignées précitées. Nous avons également vérifié l'expression protéique des ER β par immunoempreinte. Nous avons ensuite étudié l'effet du traitement par E2 et RU 58668 (à 0,5 ; 5 et 50 μ M) sur la viabilité des cellules des lignées HT-29 et Caco-2 par un test aux sels de tétrazonium et un test de cytotoxicité utilisant l'activité LDH. Enfin, nous avons analysé en cytométrie en flux, le cycle cellulaire de ces deux lignées après traitement par E2 et RU 58668.

Résultats : (1) ER α n'était pas ou très faiblement exprimé dans les cellules cancéreuses, et ER β n'était exprimé qu'à des taux modérés à la fois à l'échelle transcriptionnelle que protéique. (2) Le traitement par E2 et/ou RU 58668 ne modifiait pas le taux des ARNm des récepteurs dans les lignées HT-29 et Caco-2. (3) L'étude de la viabilité cellulaire après traitement révélait un effet pro-apoptotique dose-dépendant du RU 58668 et à un moindre degré de E2, sur les lignées HT-29 et Caco-2 (en cours pour les autres lignées). (4) Enfin, l'étude du cycle cellulaire de la lignée HT-29 montrait que E2 entraînait dès 5 μ M puis de façon dose-dépendante un blocage des cellules en G2/M et leur mort par apoptose. Le RU 58668 n'avait pas d'effet sur le cycle (en cours pour les autres lignées).

Conclusion : Ce travail confirme que les ER β sont les récepteurs aux estrogènes exprimés de façon prédominante dans la muqueuse colique cancéreuse. Il montre que leur activation entraîne l'apoptose des cellules de lignées de cancer colique sans modifier l'expression transcriptionnelle ou protéique d'ER β . Ces résultats confortent le rôle des voies « estrogènes-dépendantes » dans le cancer colique et leur intérêt potentiel comme cibles thérapeutiques. Des travaux en cours s'efforcent d'identifier les voies de régulation précises mises en jeu, et de caractériser les effets d'autres ligands agonistes et/ou antagonistes.

Remerciements, financements, autres : Ce travail a été réalisé grâce aux financements obtenus par le Fond d'Aide à la Recherche de la SNFGE, le Cancéropôle Nord-Ouest, et la Ligue contre le Cancer de l'Orne.