

## LES AUTEURS NOUS EXPLIQUENT...

Cette rubrique est destinée aux auteurs qui, ayant publié un travail original dans une revue internationale, désirent le porter à la connaissance d'un public francophone. Un résumé et une analyse commentée des auteurs sont alors proposés.

### L'activité enzymatique sérique de la Cytidine Deaminase (CDA) est prédictive de la survenue de toxicités sévères précoces après une chimiothérapie à base de gemcitabine

#### *Cytidine deaminase residual activity in serum is a predictive marker of early severe toxicities in adults after gemcitabine-based chemotherapy*

Joseph Ciccolini, Laetitia Dahan, Nicolas André, Alexandre Evrard, Muriel Duluc, Aurore Blesius, Chenguang Yang, Sarah Giacometti, Caroline Brunet, Caroline Raynal, Adrien Ortiz, Nicolas Frances, Athanassios Iliadis, Florence Duffaud, Jean-François Seitz, Cédric Mercier

J Clin Oncol 2010;28:160-5.

laetitia.dahan@mail.ap-hm.fr

#### ■ Introduction

En France, le cancer du pancréas représente la quatrième cause de décès par cancers digestifs. Le pourcentage de patients, chez qui la tumeur est extirpable, est faible (10 à 20 %) [1]. Même dans les formes résécables chirurgicalement, la survie à 5 ans n'est que de 10 %, et elle est nulle en cas de métastases. L'étude de phase III randomisée publiée par Burris *et al.* en 1997 [2] a montré la supériorité de la gemcitabine sur le 5-FU bolus en termes de survie globale et de bénéfice clinique. Cet essai a conduit à la mise sur le marché de la gemcitabine. Par ailleurs, cette drogue est utilisée avec une efficacité reconnue en monothérapie ou en association dans les cancers du poumon, de la vessie, ou encore dans certains sarcomes. La gemcitabine est éliminée au niveau hépatique par la cytidine deaminase (CDA), enzyme qui la transforme en un métabolite inactif, la 2'-deoxyfluorouridine. La CDA présente un polymorphisme génétique responsable d'une variation de l'activité enzymatique et de l'exposition plasmatique chez des patients recevant une dose standard. Par ailleurs, 5 à 10 % des patients traités en monothérapie présentent une toxicité sévère précoce.

#### ■ Objectif

Le but de cette étude rétrospective était d'évaluer la corrélation entre l'activité enzymatique de la CDA et la survenue de toxicités sévères précoces à la gemcitabine. Nous avons, dans un premier temps, mis au point une méthode d'évaluation de l'activité de la CDA sur un modèle animal, puis nous avons testé l'activité enzymatique chez 130 patients (64 traités en monothérapie et 66 traités par une combinaison de gemcitabine et d'une autre chimiothérapie ou d'une thérapie ciblée).

#### ■ Patients et méthodes

##### Modèle animal

Nous avons tout d'abord cherché à démontrer, sur un modèle murin, si les capacités d'élimination de la gemcitabine par le foie étaient corrélées au degré d'inhibition de la CDA, et si un déficit enzymatique se traduisait effectivement par une plus grande toxicité chimio-induite. La déficience en CDA était simulée par l'administration de tétrahydro-uridine (THU) chez les souris. Puis

nous avons évalué sur ce modèle animal le statut CDA, les concentrations résiduelles sériques de gemcitabine après traitement, et les toxicités.

### Patients

Nous avons inclus rétrospectivement 130 patients, entre janvier 2007 et décembre 2008, pour lesquels nous avons évalué le statut CDA. Les patients étaient répartis en deux groupes :

- un groupe de 64 patients traités en monothérapie ;
- un groupe de 66 patients traités par des associations thérapeutiques.

Les toxicités étaient gradées selon la classification NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria).

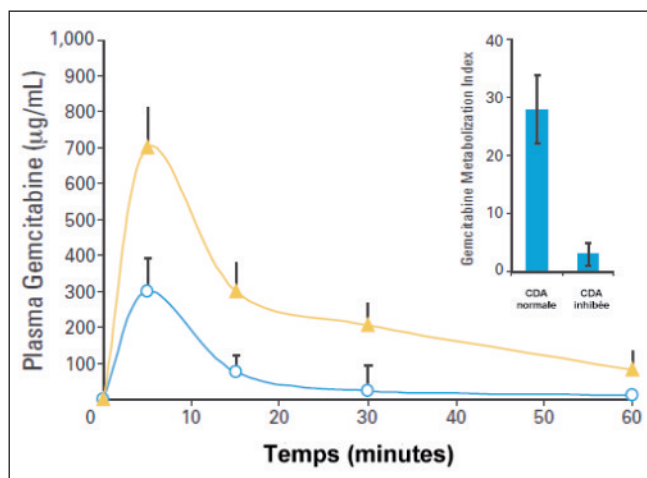
## Résultats

### Modèle animal

L'activité sérique résiduelle de la CDA était inversement proportionnelle à la concentration sérique de la gemcitabine : l'aire sous la courbe était 2,6 fois supérieure chez les souris pour lesquelles l'activité CDA était inhibée par le THU (Fig. 1). Par ailleurs, l'activité enzymatique de la CDA était inversement corrélée au nombre de leucocytes, ce qui suggère un lien avec la toxicité du médicament.

### Patients

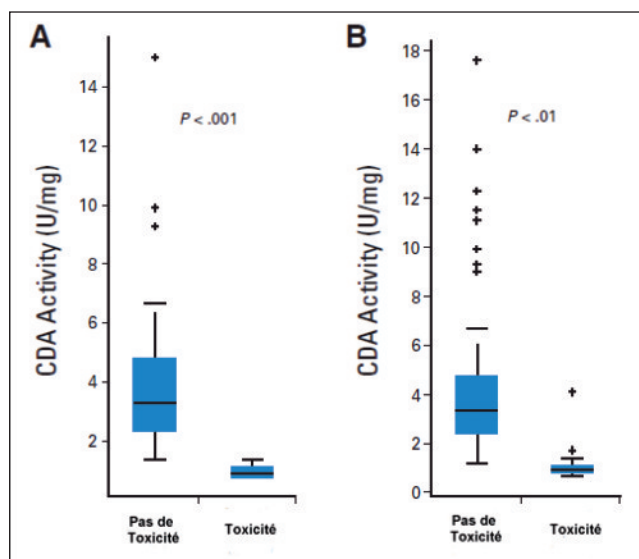
Une toxicité sévère précoce (grade 3-4) au cours des deux premiers cycles a été observée chez 11 et 14 % des patients dans les groupes monothérapie et traitements combinés respectivement (Tableau 1). Dans la population globale, que les patients reçoivent la gemcitabine en monothérapie ou non, il existait une corrélation statistiquement significative entre la faible activité



**Figure 1** Profils pharmacocinétiques de la gemcitabine (100 mg/kg) administrée chez des souris ayant une CDA fonctionnelle (courbe bleue) ou présentant une déficience en CDA (courbe jaune). La déficience en CDA se traduit par une forte surexposition plasmatique en gemcitabine. Adapté de JCO.

**Tableau 1. Toxicité de grade 3-4 dans le sous-groupe des patients traités en monothérapie**

Toxicités	Précoces		Tardives	
	n	%	n	%
<b>Hématologiques</b>				
Leucopénie	7	11	10	16
Neutropénie	6	9,6	8	12,8
Anémie	1	1,6	1	1,6
Thrombopénie	2	3,2	2	3,2
Sepsis	3	4,8	0	0
<b>Non hématologiques</b>				
Asthénie	1	1,6	1	1,6
Diarrhée	0	0	1	1,6



**Figure 2** Distribution des activités CDA chez les patients sous gemcitabine en monothérapie (A) ou sous gemcitabine associée à d'autres cytotoxiques (B). Les patients ayant connu des toxicités sévères précoces présentent systématiquement une activité CDA réduite comparativement aux patients ayant bien toléré la gemcitabine. Adapté de JCO.

sérique résiduelle de la CDA et les toxicités observées (Fig. 2). Dans le bras monothérapie, l'activité CDA chez les patients n'ayant pas présenté de toxicité de grade 3-4 était de  $3,9 \pm 2,4$  U/mg contre  $1 \pm 0,2$  U/mg chez les patients ayant eu une toxicité précoce de grade 3-4 ( $p < 0,001$ ). Dans le bras traitement combiné, l'activité CDA chez les patients n'ayant pas présenté de toxicité grade 3-4 était de  $4,0 \pm 2,6$  U/mg contre  $1,2 \pm 0,8$  U/mg chez les patients ayant eu une toxicité précoce de grade 3-4 ( $p < 0,01$ ). Le seuil statistique déterminant la survenue de toxicité était une CDA  $< 1,3$  U/mg.

Aucune corrélation phénotype/génotype n'a été retrouvée.

## Discussion

Dans cette étude, nous avons validé un test prédictif de la survenue de toxicité sévère après traitement par gemcitabine, simple

et peu coûteux, fondé sur l'évaluation sérique de l'activité enzymatique de la CDA. Un déficit de l'activité enzymatique est corrélé à la survenue de toxicités sévères et précoces. Dans notre étude, nous avons observé 7 % de patients déficients pour l'activité CDA, ce qui correspond aux chiffres de toxicité grade 3-4 publiés avec la gemcitabine.

L'analyse génotypique des polymorphismes de la CDA (208 G/A, 435 C/T, et 79 A/G) n'a pas retrouvé de corrélation génotype/phénotype, ce qui est discordant avec les données récentes publiées par Tibaldi *et al.* [3] et Giovannetti *et al.* [4], mais en accord avec les derniers travaux de Maring *et al.* qui ont également conclu à l'absence d'impact fonctionnel du polymorphisme génétique 79 > C chez les patients traités par gemcitabine [5].

De plus, 10 % des patients étaient extensifs pour la CDA avec une suractivité enzymatique. Ces patients ont un risque théorique de sur-élimination de la gemcitabine avec, pour conséquence, une possible perte d'efficacité.

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons étudié les réponses tumorales objectives des 40 patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique ou biliaire de cette série. Sur ces 40 patients, 8 étaient extensifs pour la CDA (20 %) avec une valeur allant de 6 à 17,4 U/mg. Dans le groupe CDA extensif ( $n = 8$ ), il y avait 2 maladies contrôlées (25 %) (1 réponse objective et 1 stabilisation) et 6 progressions tumorales (75 %) alors que dans le groupe non extensif ( $n = 32$ ), on notait 27 maladies contrôlées (84,5 %) (5 réponses objectives et 22 stabilisations) et 5 progressions tumorales (15,5 %). Cette différence était statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) [6].

## ■ Conclusion

Cette étude valide un test prédictif de la toxicité de la gemcitabine fondée sur l'évaluation sérique de l'activité enzymatique résiduelle

de la CDA. Une utilisation en routine permettrait de mieux prédire les effets secondaires de cette drogue. La question de l'influence de ces variations enzymatiques sur la réponse reste d'actualité, en particulier dans le cancer du pancréas en situation adjuvante où des facteurs prédictifs d'efficacité permettraient de choisir entre le 5FU et la gemcitabine qui sont les deux chimiothérapies possibles, et qui donnent des résultats similaires dans cette situation.

Une confirmation sur un essai prospectif est nécessaire, et l'étude FFCD 10-04 conduite conjointement avec le groupe PRODIGE et le GERCOR va évaluer l'impact de l'activité CDA sur la survie sans rechute chez 190 patients traités par gemcitabine en monothérapie en adjuvant d'un cancer du pancréas résecté.

## ■ Références

1. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. Years of surgery. *Cancer* 1987;60:2284-303.
2. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
3. Tibaldi C, Giovannetti E, Vasile E, et al. Correlation of CDA, ERCC1, and XPD polymorphisms with response and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2008;14(6):1797-803.
4. Giovannetti E, Laan AC, Vasile E, et al. Correlation between cytidine deaminase genotype and gemcitabine deamination in blood samples. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008;27(6):720-5.
5. Maring JG, Wachters FM, Slijfer M, et al. Pharmacokinetics of gemcitabine in non-small-cell lung cancer patients: impact of the 79A>C cytidine deaminase polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol* 2010 Mar 6 [Epub ahead of print].
6. Dahan L, Ciccolini J, Duluc M, et al. Extensiveness in CDA is a marker of treatment-failure in digestive cancer with gemcitabine-based chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol GI* 2010.