

Assurance qualité de l'essai de phase II/III CONCORDE / PRODIGE 26 : Étude de l'escalade de dose de la chimio-radiothérapie dans le cancer de l'œsophage non opéré

Résumé de la thèse du Dr Hugo LOPEZ – Oncologue radiothérapeute

Hugo Lopez*, Gilles Créhange, Julie Blanc, Che M'vondo, Renata Pereira, Emmanuel Rio, Didier Peiffert, Kemara Gnep, Karen Benezery, Philippe Ronchin, Georges Noel, Laurent Mineur, Antoine Drouillard, Magali Rouffiac, Jihane Boustani, Aurélie Bertaut, Florence Huguet.

**Service de radiothérapie de l'Hôpital Ténon Paris*

À l'échelle nationale, l'incidence du cancer de l'œsophage était de 5445 nouveaux cas en 2018 avec un taux de survie globale de 13,9 % à 5 ans (1). L'adénocarcinome, lié à un mode de vie occidental, voit son incidence augmenter contrairement au carcinome épidermoïde, plutôt secondaire à l'alcool et au tabac (2,3).

Son traitement dépend du stade de la tumeur. À un stade localisé, la chirurgie doit être préférée si elle est possible ; au stade métastatique, on s'orientera plutôt vers une chimiothérapie associée à une immunothérapie, qui a connu un essor récent dans ce domaine (4).

Au stade localement avancé, cela va dépendre si la tumeur et le patient sont opérables. Si c'est le cas, on s'orientera plutôt vers une chimio-radiothérapie pré-opératoire selon le schéma CROSS. (4,5) En cas de tumeur non opérable, une chimio-radiothérapie exclusive est à préférer (4).

Le RTOG 85-01 est l'essai qui a validé cette approche : cette ancienne étude de phase 3 débutée en 1985 a prouvé la supériorité d'une chimio-radiothérapie à 50 Gy contenant du cisplatine et 5-FU par rapport à une radiothérapie seule de 64 Gy. (6). Depuis, il y a eu peu d'avancées, hormis au niveau de la chimiothérapie où les schémas FOLFOX ou carboplatine–taxol sont d'une efficacité similaires mais sont mieux tolérés (7,8).

L'essai du RTOG 94-05 est le premier essai à étudier l'éventuel bénéfice de l'escalade de dose dans la radiothérapie du carcinome œsophagien. Il a montré une surmortalité toxique dans le bras expérimental, mais 7 des 11 patients décédés ont succombé avant même l'escalade de dose donc n'était pas imputable à celle-ci (9).

L'intérêt d'une escalade de dose, mais avec des techniques modernes, a donc été évalué dans l'essai CONCORDE – PRODIGE 26. C'était un essai de phase II/III prospectif multicentrique qui a randomisé plus de 200 patients porteurs d'un adénocarcinome ou d'un carcinome épidermoïde, entre le bras « escalade de dose à 66 Gy » contre le bras « standard à 50 Gy » avec FOLFOX concomitant. Les résultats n'ont pas encore été publiés mais il n'y aurait pas de bénéfice en survie sans progression ou globale : il s'agirait donc d'un autre échec de l'escalade de dose dans la radiothérapie du cancer de l'œsophage.

La radiothérapie étant une technique complexe de traitement, sa mise en place peut varier en fonction des centres et des médecins. En effet, une mauvaise mise en œuvre de celle-ci peut avoir un impact négatif sur la qualité du traitement et donc modifier les résultats des essais cliniques. Un programme d'assurance qualité de la radiothérapie (RTQA) pour s'assurer de sa bonne utilisation et homogénéiser les pratiques est indispensable dans les études cliniques (10).

Un protocole de radiothérapie était fourni à tous les centres incluant des patients. La conformité au protocole a été évaluée en suivant différents critères préalablement définis. Selon la RTQA, trois catégories étaient possibles : per protocole (PP), déviation mineure (MiD) ou déviation majeure (MaD).

Une première étude sur l'assurance qualité de l'étude CONCORDE a observé d'importantes variations vis-à-vis de la délimitation du *benchmark case*. En effet, le protocole de délimitation n'a pu être respecté que dans 32,6 % des cas, au moins une déviation mineure au protocole a été observée dans 44,2 % des cas et au moins une déviation majeure dans 23,2 %, et ce pour exactement le même cas fictif (11).

Nous avons pu collecter les plans de traitement de radiothérapie de 181 patients (83,4 % des patients inclus). Au total, 28 patients ont été classés PP (15,5 %), 70 ont été classés en MiD (38,7 %), et 83 en MaD (45,9 %). Dans le bras A, 22 patients (24 %) ont reçu un traitement PP, 35 (38 %) étaient en MiD et 35 (38 %) en MaD. Dans le bras B, 6 patients (6,7 %) ont reçu un traitement PP, 35 (39,4 %) étaient en MiD et 48 (53,9 %) étaient en MaD. Il y avait significativement plus de MaD dans le bras B que dans le bras A (53,9 % contre 38 % $p = 0,03$).

Entre les patients en déviation majeure au protocole et ceux qui ne l'étaient pas, il n'y avait pas de différence significative concernant l'âge, le genre, l'état général, le stade TNM ou la localisation de la tumeur ainsi que de son type histologique. Il y avait par contre significativement plus de tumeurs de plus de 5 cm dans le groupe MaD par rapport au groupe PP + MiD ($p = 0,0027$).

Au total, seuls 136 patients (75 %) avaient une délimitation correcte du CTV1 (volume prophylactique) et du CTV2 (volume de *boost* tumoral) et ont été classés PP. Il n'y avait pas de différence de délimitation entre les bras A et B. Pour la couverture globale des volumes cibles, 111 patients (61,3 %) étaient classés PP, 48 (26,5 %) en MiD et 20 (11,1 %) en MaD. Il y avait significativement plus de déviations majeures en termes de couverture du PTV dans le groupe B que dans le groupe A : respectivement 14 patients (15,7 %) contre 6 (6,5 %) ($p = 0,04$). Les organes à risque étaient globalement bien protégés. Neuf patients (10 %) du bras escalade de dose ont été directement planifiés à 50 Gy sans que cela soit expliqué.

La médiane de survie globale du groupe PP + MiD était de 42 mois [IC_{95%} : 22,2 – non atteint]. Elle était significativement supérieure à celle du groupe MaD de 18,4 mois [IC_{95%} : 13,7 – 25,7] ; (HR = 1,66 ; [IC_{95%} : 1,12 – 2,47] ; $p = 0,01$). Si l'on exclut les patients en déviation majeure, la médiane de survie globale n'était pas statistiquement différente entre les patients des bras A et B (respectivement non atteinte dans le bras A [IC_{95%} : 19,8 – non atteint] contre 32,2 mois [IC_{95%} : 15,5 – non atteint] dans le bras B ; HR = 1,39 ; [IC_{95%} : 0,77 – 2,50] ; $p = 0,3$).

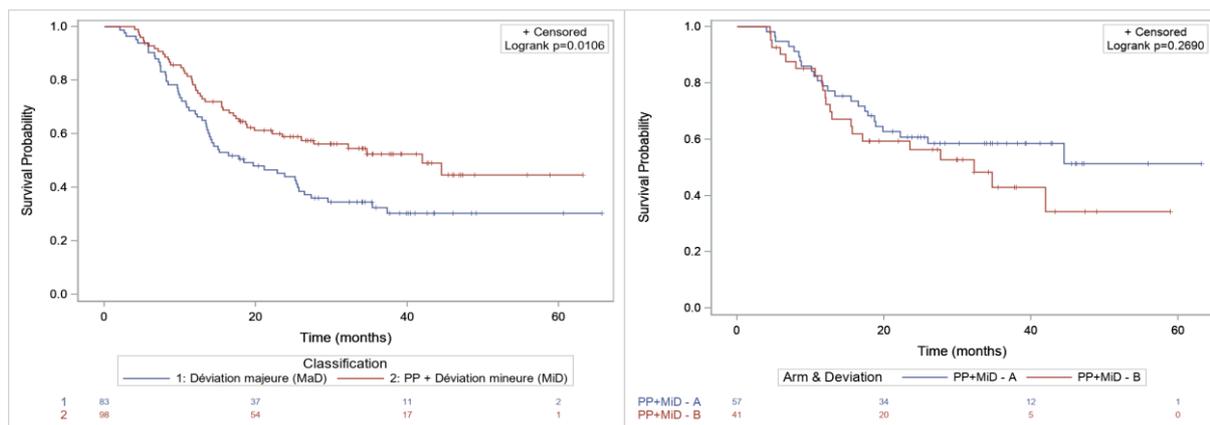


Figure 1. Survie globale en fonction du respect du protocole et survie globale du bras A contre le bras B, en excluant les patients en déviation majeure au protocole

En termes de toxicité, il n'y avait pas de différence significative entre les patients du bras « escalade de dose » et ceux du bras « standard ». Par contre, les patients classés en MaD ont présenté plus de symptômes de toxicité aiguë, en particulier pour la dysphagie ($p = 0,04$), et de toxicité digestive tardive ($p = 0,01$).

Au total, dans notre étude, le respect du protocole de radiothérapie augmentait significativement la probabilité de contrôle de la maladie et de survie. Par contre, même en excluant les données des patients en déviation majeure au protocole, il n'y avait pas de gain de survie sans maladie ou de survie globale chez les patients du bras « escalade de dose » par rapport au bras « standard ».

Artdeco est un autre essai d'escalade de dose dans la radiothérapie du cancer de l'œsophage. Aucun bénéfice n'a été retrouvé en survie globale dose entre une dose de 61,6 Gy contre 50,4 Gy associé au carboplatine – taxol (12).

L'administration de la radiothérapie dans le cancer de l'œsophage est complexe en tout point, et des recommandations strictes sur sa méthode d'utilisation devraient améliorer et homogénéiser les pratiques. Ces résultats soulignent l'importance d'avoir un contrôle de qualité de la radiothérapie dans les essais prospectifs, au vu des influences potentielles sur les données finales (13).

Références

1. Anderson LA, Tavilla A, Brenner H, Luttmann S, Navarro C, Gavin AT, et al. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999-2007: Results from EURO CARE-5. *Eur J Cancer* 2015; 51(15): 2144-57.
2. Adenis A, Catala P, Mirabel X, Triboulet JP. Les cancers de l'œsophage. *Bull Cancer* 2001; 88(10): 965-83.
3. Wheeler JB, Reed CE. Epidemiology of esophageal cancer. *Surg Clin North Am* 2012; 92(5): 1077-87.
4. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D, ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5): v50-7.

5. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(9): 1090-8.
6. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999; 281(17): 1623-7.
7. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(3): 305-14.
8. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(22): 2074-84.
9. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1167-74.
10. Coskun M, Straube W, Hurkmans CW, Melidis C, de Haan PF, Villà S, et al. Quality assurance of radiotherapy in the ongoing EORTC 22042-26042 trial for atypical and malignant meningioma: results from the dummy runs and prospective individual case Reviews. *Radiat Oncol* 2013; 8: 23.
11. Boustani J, Rivin Del Campo E, Blanc J, Peiffert D, Benezery K, Pereira R, et al. Quality assurance of dose-escalated radiation therapy in a randomized trial for locally advanced oesophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105(2): 329-37.
12. Hulshof MCCM, Geijsen ED, Rozema T, Oppedijk V, Buijsen J, Neelis KJ, et al. Randomized Study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer (ARTDECO Study). *J Clin Oncol* 2021; 39(25): 2816-24.
13. Bekelman JE, Deye JA, Vikram B, Bentzen SM, Bruner D, Curran WJ, et al. Redesigning radiotherapy quality assurance: opportunities to develop an efficient, evidence-based system to support clinical trials--report of the National Cancer Institute Work Group on Radiotherapy Quality Assurance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(3): 782-90.