

# Recherche médicale: Essais cliniques de radiothérapie du cancer

*Au titre de ses programmes sur la santé, l'AIEA collabore à des études cliniques visant à améliorer le traitement du cancer*

par **Jordanka  
Mircheva**

**D**ans nombre de pays du monde, le cancer est devenu le premier mal à combattre. Après les accidents, ce sont les tumeurs malignes qui font le plus grand nombre de victimes. Environ 60% de tous les décès dus au cancer surviennent après 55 ans.

A première vue, il semblerait que l'âge est bien le facteur le plus important. La seule raison, c'est qu'en vieillissant on s'expose d'autant plus longtemps aux agents qui favorisent directement ou indirectement l'apparition d'un cancer.

**Incidence croissante du cancer.** De plus, il faut s'attendre à une incidence croissante de ce mal dans le monde entier, ne serait-ce que parce que la population augmente et que l'être humain vit plus longtemps. De fait, les statistiques prévisionnelles montrent que le nombre de cas pourrait doubler au cours des vingt prochaines années uniquement à cause du vieillissement de la population. Mis à part le pronostic fatal, la souffrance insupportable, le traumatisme psychologique, la longue évolution de la maladie et ses effets chroniques débilissants pèsent lourd économiquement, sur le patient et sur la société en général.

**Escalade des coûts.** Le traitement du cancer coûte cher et la multiplication des cas va imposer une charge croissante aux programmes nationaux de sécurité sociale déjà excessivement sollicités dans de nombreux pays. C'est pourquoi il est impératif, sur

le plan de la stratégie, de prendre sans retard des mesures plus énergiques pour réduire l'incidence du cancer et la mortalité qui en résulte.

**Prophylaxie anticancéreuse.** L'offensive générale pour prévenir le cancer doit être le but ultime. Certains cas peuvent être évités si on limite l'exposition aux agents carcinogènes ainsi que les facteurs de risque liés au mode de vie, aux activités, ou à l'environnement. Cela dit, il est évident que la mise en œuvre d'un scénario expérimental de prévention consistant à éviter le contact avec les agents carcinogènes est loin d'être simple. Il serait peu réaliste de s'attendre à un succès sur toute la ligne vu que la carcinogenèse n'est probablement pas l'effet d'une cause universelle. A l'heure actuelle, on connaît plus de 60 facteurs ou expositions responsables du cancer chez l'être humain. La plupart d'entre eux se rencontrent partout et englobent les produits chimiques, les rayonnements ionisants ou non, certains parasites et divers virus. Rien ne prouve toutefois de manière irréfutable que l'on ait d'ores et déjà identifié toutes les causes majeures. L'origine de certaines affections malignes chez l'être humain nous échappe. Sur le plan de la prévention, il semble que, mis à part le tabagisme, il n'y ait aucun facteur dont la suppression puisse actuellement faire reculer d'un grand pas l'incidence totale du cancer.

**Education et dépistage.** L'éducation du public et le dépistage sont d'une extrême importance pour la détection précoce des proliférations malignes et conditionnent les résultats de la thérapie. Cette approche a été vivement recommandée, et suivie, dans la grande majorité des pays industriels. Elle n'a cependant pas changé grand chose aux taux de morbidité et de mortalité imputables au cancer.

Mme Mircheva est membre de la Division de la santé humaine de l'AIEA. Pour une information complète, s'adresser à l'auteur.

**Thérapeutique améliorée.** Les besoins cliniques ont certes très fortement stimulé la recherche pure et appliquée. Il en est sorti de nouveaux concepts et de nouveaux agents qui, à leur tour, ont apporté des améliorations aux méthodes thérapeutiques. On prévoit néanmoins que les travaux actuels d'oncologie n'auront pas d'effets cliniques sensibles avant une dizaine d'années.

**Recours à la thérapie ciblée.** Vu ce que l'on sait de l'incidence croissante du cancer et des limitations de la prévention, du dépistage et de l'éducation du public, il apparaît que l'arme la plus prometteuse de l'arsenal anticancéreux est une thérapie ciblée sur l'élimination radicale de la tumeur, ou sur l'arrêt de sa croissance. En vérité, un diagnostic précoce immédiatement suivi d'un traitement personnalisé donne au patient sa meilleure chance de survie. Chaque année qui passe voit augmenter le nombre de cas curables et le taux de mortalité après traitement diminue. Depuis quelques décennies, la proportion de guérisons dans les pays industriels a augmenté lentement mais sûrement, passant de 25% environ en 1950 à quelque 50% en 1985. Ce progrès est dû non seulement au diagnostic précoce, mais aussi à l'amélioration progressive des principales modalités de traitement que sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

La méthode classique, c'est la chirurgie. Elle assure une forte proportion de guérison si elle intervient au début de la maladie lorsque la tumeur peut être convenablement excisée, même si c'est au prix d'une déformation anatomique, voire d'une atteinte physiologique. Malheureusement, le diagnostic est fait dans la plupart des cas à un stade plus avancé, lorsque les ramifications de la tumeur et les métastases locales ou systémiques limitent les chances de succès de l'intervention chirurgicale.

## Radiothérapie du cancer

En stratégie anticancéreuse, la radiothérapie est la modalité la plus importante après la chirurgie et promet de gagner encore du terrain. Elle consiste essentiellement à délivrer une dose soigneusement mesurée de rayonnements ionisants dans le volume de la tumeur afin de détruire les cellules cancéreuses tout en n'infligeant qu'un dommage minimal aux cellules saines qui l'entourent. Outre son action curative, l'irradiation est un palliatif très efficace qui améliore la qualité de la vie qui reste à vivre.

A l'avenir, on cherche à mieux préserver l'organe atteint, ce qui confiera à la radiothérapie un rôle sensiblement plus important, notamment pour les malades souffrant de tumeurs au niveau de la tête et du cou, de cancer du sein, de l'œsophage, des tissus mous, du rectum, de l'anus, de la vulve, ainsi que pour les enfants cancéreux.

Au cours des 20 dernières années, la radiothérapie du cancer a fait de grands progrès et il est tout à fait réaliste de viser la guérison. Des irradiations

plus spécifiques, exactes et reproductibles sont désormais possibles et l'on a amélioré les méthodes de diagnostic et mis au point l'informatisation des traitements. On connaît aussi beaucoup mieux la physique du radiotraitement ainsi que les phénomènes radiobiologiques cliniques. Ces perfectionnements de la radiothérapie sur les plans biologique et technique ont considérablement relevé les taux de survie des malades atteints de la maladie de Hodgkin, de carcinome cervical, de cancer de l'endomètre, de séminome et de cancer du larynx.

Dans les cas de néoplasmes malins, les récurrences localisées et les métastases lointaines sont encore fréquentes, malheureusement. L'impossibilité de contrôler l'évolution de la maladie par la radiothérapie est manifeste chez les malades souffrant de tumeurs malignes de la tête et du cou, du tube digestif, de l'appareil génital féminin, de la peau, du squelette, des tissus mous etc., qui en sont à un stade avancé.

C'est pourquoi on a cherché tout spécialement à améliorer l'efficacité de la radiothérapie pour le contrôle local et régional du cancer, en mettant au point des stratégies à thérapies multiples. De nouvelles méthodes d'application de la radiothérapie classique ont été adoptées et complétées par des techniques permettant de modifier la réponse des tumeurs et des tissus sains à l'irradiation. Citons par exemple la modification des débits de dose, la combinaison de modalités comportant des traitements cytostatiques ou thermiques, une sensibilisation à l'aide de médicaments, etc. On dispose maintenant de rayonnements d'un type nouveau présentant des avantages biologiques et physiques, tels les neutrons, les protons, les ions légers et lourds, et les pions négatifs.

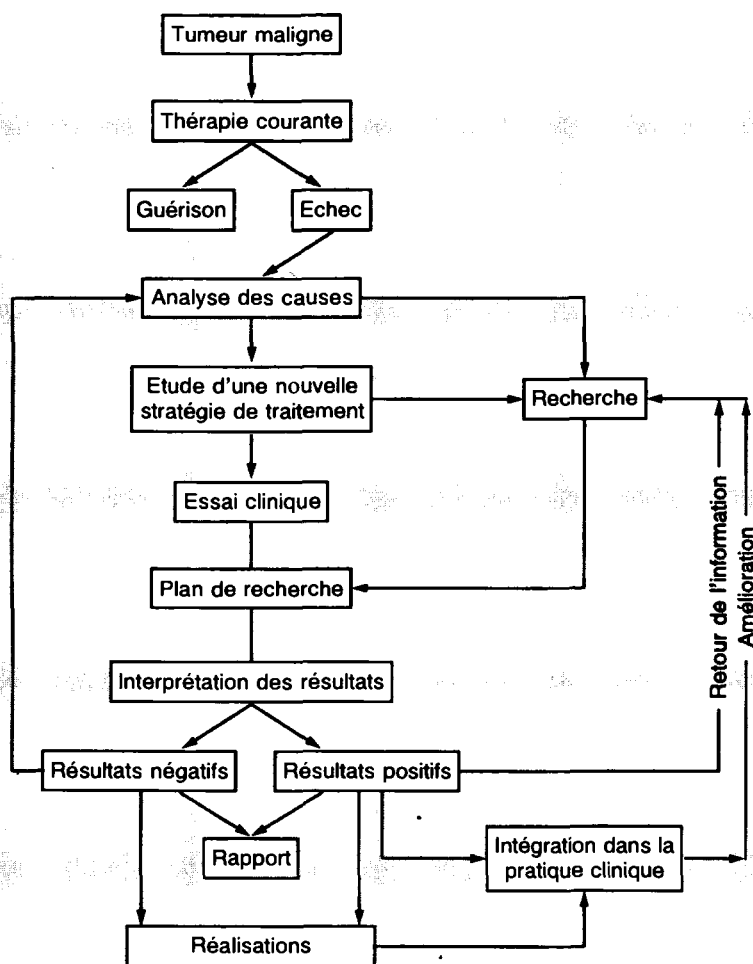
Or, ces nouvelles approches conceptuelles et thérapeutiques ne pourront utilement servir à lutter contre le cancer et s'intégrer dans la pratique clinique courante qu'à l'issue d'études cliniques délicates et approfondies.

## Essais cliniques en radiothérapie du cancer

Dans l'état actuel des connaissances, il semble que nombre de méthodes thérapeutiques enrayent les proliférations malignes mais n'éliminent pas toujours les tumeurs. C'est pourquoi seules de nouvelles stratégies de traitement fondées sur des concepts de pointe influeraient dans l'immédiat sur les taux de morbidité et de mortalité dus au cancer.

L'essai clinique est la meilleure sinon la seule méthode qui permette de conclure à l'efficacité de toute intervention thérapeutique nouvelle. C'est un exercice relativement récent dans l'histoire de la pratique médicale. On ne procède à des essais bien conduits que depuis une quarantaine d'années. Avant cette époque, le choix du traitement se fondait surtout sur la foi et la tradition, le respect de l'autorité ou simplement l'observation empirique. Depuis peu, les essais cliniques se multiplient grâce à la mise au

**Schéma du déroulement d'un essai clinique de radiothérapie du cancer**



De nombreux éléments interviennent dans la conduite d'un essai clinique. Le plan de recherche est parmi les plus importants. Il doit préciser les objectifs de l'essai, le type de tumeur, son stade de développement, le programme de traitement, les critères d'assurance de la qualité, les mesures à prendre en cas de toxicité, les critères de réponse, les procédures d'examen et les considérations d'éthique, la création d'un centre de données, le recrutement de cliniciens et de patients, l'éligibilité des patients, leur consentement après information, l'acquisition des données et l'analyse statistique. Les résultats de l'essai sont l'amélioration de la radiothérapie et de l'efficacité du traitement, le transfert de connaissances et de techniques, le contrôle de la qualité, l'amélioration des compétences cliniques et statistiques, le progrès scientifique, la fiabilité des résultats, et les économies de temps et d'argent.

point de nombreuses et nouvelles stratégies de traitement.

L'évaluation d'une stratégie thérapeutique peut se faire soit par une étude rétrospective (si le traitement a déjà été essayé dans le passé) soit par un essai clinique prospectif. L'inconvénient majeur de l'étude rétrospective est que l'analyse et l'interprétation des résultats se prêtent à de graves erreurs systématiques

souvent dues au choix erratique des patients et des méthodes de traitement, ainsi qu'à l'existence de nombreux faits ou facteurs non documentés.

En revanche, le grand avantage de l'essai clinique prospectif est que l'objectif est clairement défini à l'avance et que les patients sont choisis et traités en conséquence. De plus, les données sont évaluées uniformément afin d'assurer l'exactitude des résultats.

**Principe fondamental de l'essai clinique.** Des types déterminés de patients doivent être soumis au meilleur traitement connu selon un plan préétabli et dans des conditions contrôlées. L'essai permet ainsi de tirer des conclusions fiables que l'on exploite ensuite au profit de futurs patients.

Un essai clinique n'est éthiquement admissible que si les risques prévisibles sont justifiés par les avantages escomptés pour le patient et la collectivité. Il n'est pas éthique s'il ne porte pas sur le nombre prédéterminé de patients qui garantit la valeur statistique des résultats, notamment la fiabilité des conclusions. Il n'y a que peu d'établissements qui soient en mesure, par eux-mêmes, de disposer d'un nombre suffisant de cas pendant une période acceptable pour déterminer avec certitude et d'une manière statistiquement valable la valeur de la méthode de traitement choisie.

Il est indispensable, par conséquent, que plusieurs établissements collaborent à l'essai afin de réunir le nombre requis de patients. Presque tous les essais de ce genre sont menés par différents établissements nationaux. Sur le plan international, seule la Division de thérapeutique de l'Organisation européenne d'étude et de traitement du cancer organise des essais cliniques dans les pays de l'Union européenne et en Suisse. Il est intéressant de noter que, sur un total de 282 essais cliniques dirigés par cette organisation en 1992-1993, 35 seulement concernent la radiothérapie.

Dans l'examen périodique des essais cliniques publié par des établissements nationaux ou internationaux, il apparaît fréquemment que seule une fraction (généralement moins de 10%) des sujets disponibles sont retenus pour l'étude, alors que les patients s'en tirent mieux s'ils sont traités dans le cadre d'un essai clinique. Le nombre insuffisant de sujets est le principal obstacle à la réussite d'un essai, même s'il est fait en collaboration avec plusieurs établissements.

Cette pénurie de sujets est due aux critères d'exclusion extrêmement stricts qui sont appliqués. D'un autre côté, elle correspond à la principale règle d'éligibilité pour participer à un essai, qui postule que chaque patient doit être soumis individuellement au meilleur traitement connu. Dans les pays industriels, la plupart des cancéreux se présentent chez le médecin généralement à un stade relativement peu avancé de la maladie lorsque le meilleur traitement connu est l'intervention chirurgicale, seule ou en combinaison avec la radiothérapie classique et/ou la chimiothérapie habituelle. Inversement, dans les pays en développement, la plupart des malades ne

consultent le médecin qu'à un stade très avancé, d'où un très mauvais pronostic et fort peu de chances d'amélioration par la thérapie classique. Il faut tenir compte de ce fait si l'on veut organiser des essais cliniques auxquels collaboreraient des équipes médicales de services de radiothérapie de pays avancés et de pays en développement.

### Rôle actuel et futur de l'AIEA

Dans ces circonstances, l'occasion est unique pour l'AIEA de renforcer la lutte contre le cancer, notamment dans le monde en développement. Plus spécialement, elle serait l'intermédiaire qui permettrait à divers pays de participer à des essais cliniques de radiothérapie du cancer et elle aiderait au recrutement du nombre nécessaire de patients, par exemple en constituant un groupe international d'équipes d'oncologie d'établissements choisis dans des Etats Membres en développement et d'équipes expérimentées de pays industriels, en s'assurant de leur solide formation scientifique et clinique et de leur intérêt à participer.

Les programmes de recherche coordonnée (PRC) de l'AIEA serviraient à cette entreprise commune en facilitant à la fois la recherche et le transfert effectif de connaissances, de compétences et d'informations sur cette méthodologie dans les pays en développement. Tous les Etats Membres de l'AIEA profiteraient ainsi des résultats.

Pour mener à terme un essai clinique coopératif, il faut bien concevoir la stratégie de traitement, normaliser le choix des patients et se conformer uniformément à une série de directives thérapeutiques soigneusement définies. Tous les patients en cause recevraient un traitement essentiellement identique, quel que soit l'établissement participant qui aurait retenu leur cas. Un plan de recherche préparé, adopté par tous les participants, préciserait clairement les objectifs de l'étude, les conditions d'éligibilité des sujets (y compris les critères d'exclusion), le type exact de l'affection et les stades admissibles aux fins de l'étude, les détails du régime thérapeutique à appliquer, les critères d'évaluation pour l'assurance de la qualité, les critères de réponse, les mesures à prendre en cas de toxicité, et les méthodes statistiques d'évaluation.

En suivant un schéma bien conçu de ce genre, fondé sur les derniers progrès scientifiques et cliniques de l'oncologie, on s'assure maints avantages. Non seulement il améliorerait l'efficacité du radio-traitement de certaines tumeurs, mais il relèverait aussi le niveau de compétence des participants de par le monde.

*Essais cliniques de radiothérapie du cancer assistés par l'AIEA.* Plusieurs essais cliniques assistés par l'AIEA sont en cours dans le cadre de PRC.

L'un d'entre eux concerne l'emploi clinique de radiosensibilisateurs. Il vise à accentuer le gain

thérapeutique radio-induit dans les carcinomes cervicaux avancés, en faisant intervenir un radiosensibilisateur des cellules hypoxiques.

On croit savoir qu'une des raisons des échecs de la radiothérapie du cancer est l'existence de cellules hypoxiques qui constituent généralement environ 20% du tissu des tumeurs solides. Elles sont beaucoup plus résistantes à l'action létale des rayonnements que les cellules normales bien oxygénées. Il faut une dose de rayonnements trois fois supérieure pour détruire la même proportion de cellules hypoxiques que de cellules bien oxygénées.

Bien que l'on ne sache pas encore exactement pourquoi les cellules hypoxiques empêchent les rayonnements de guérir les tumeurs, des recherches ont été faites pour mettre au point des médicaments capables de sensibiliser ces cellules cancéreuses aux rayonnements, dans l'espoir de renforcer l'action positive de la radiothérapie. Les produits les plus intéressants cliniquement sont les composés de nitromidazole, l'étude ayant porté principalement sur le misonidazole (2-nitromidazole).

Malheureusement, l'évaluation globale des résultats de 33 essais cliniques avec le misonidazole fait entrevoir des difficultés. On a constaté en effet que l'avantage éventuel de cette préparation dans un traitement combiné comportant une radiothérapie n'est acquis que dans une faible proportion de cas — tumeurs de la tête et du cou principalement — à cause de l'apparition d'une neuropathie périphérique chez environ 50% des malades. Le problème est que la neurotoxicité du produit, qui en limite le dosage, se manifeste à un niveau de dose cumulée en-dessous duquel une sensibilisation cliniquement détectable des cellules hypoxiques ne se produit pas. Des études ultérieures ont amené à la synthèse d'une série d'analogues du 2-nitromidazole dont les propriétés pharmacocinétiques, radiosensibilisatrices et toxicologiques pourraient être supérieures à celles du misonidazole.

Les données publiées dans la littérature scientifique montrent clairement que le dérivé de nitrotriazole appelé AK-2123 est un radiosensibilisateur de cellules hypoxiques, moins neurotoxique que le misonidazole et plus efficace cliniquement.

Les résultats cliniques et paracliniques qu'ont obtenus et publiés 25 équipes de 11 pays montrent que AK-2123 renforcerait éventuellement l'action d'un rayonnement ionisant sur certains types de tumeurs. Néanmoins, il faut encore étudier systématiquement les propriétés toxicologiques et pharmacologiques de cette préparation avant de conclure avec certitude à son utilité clinique pour radiosensibiliser les tumeurs traitées. La solution de ce problème à la fois clinique et scientifique est d'un grand intérêt, non seulement pour les pays en développement, mais aussi pour les pays industriels. Le PRC de l'AIEA grâce auquel un essai clinique coopératif contrôlé peut avoir lieu propose une bonne stratégie pour aider les pays à obtenir de bons résultats.

Le second PRC est un essai clinique aléatoire de radiothérapie avec administration de mitomycine C pour traiter les tumeurs de la tête et du cou à un stade avancé.

Le carcinome exfoliant de la tête et du cou est une affection maligne connue dans le monde entier avec un très mauvais pronostic pour les patients à un stade avancé. La plupart d'entre eux meurent de l'affection localisée non contrôlée (persistance de la tumeur/récidive). La résection suivie d'une radiothérapie postopératoire demeure une des stratégies couramment appliquée aux tumeurs à un stade avancé et localisées mais techniquement opérables. Néanmoins, même avec ces traitements agressifs, environ 50% des patients connaîtront des rechutes locales ou régionales.

La réduction primaire d'une tumeur et la survie consécutive du patient seraient améliorées si l'on administrerait, en combinaison avec l'irradiation, une préparation cytotoxique appropriée qui accentuerait l'effet des rayonnements. En théorie, l'administration de mitomycine C sélectivement toxique pour les cellules hypoxiques, en combinaison avec la radiothérapie dont l'action est maximale sur les cellules bien oxygénées, devrait améliorer le rendement thérapeutique.

Au cours des 12 dernières années, deux essais cliniques aléatoires consécutifs ont été faits pour juger de l'efficacité de la mitomycine C comme complément de la radiothérapie (seule ou en combinaison avec la chirurgie) chez des malades atteints de carcinomes exfoliants de la tête et du cou. L'analyse des résultats obtenus jusqu'ici semble montrer que la mitomycine C facilite localement la réduction de la tumeur sans aviver la réaction des tissus sains aux rayonnements. Toutefois, le nombre des patients retenus jusqu'à présent pour cette étude n'est pas suffisant pour une validation statistique des résultats. En organisant un essai clinique multicentre, le PRC de l'AIEA contribue à l'acquisition de précieux renseignements sur l'intérêt thérapeutique de l'adjonction de mitomycine C à la radiothérapie dans le traitement à un stade avancé des carcinomes de la tête et du cou. Il procure aussi le nombre de cas requis pour valider statistiquement les résultats.

L'AIEA a également lancé un PRC pour un essai clinique sur l'administration de radionucléides. La thérapie à l'aide de radionucléides a connu un nouvel essor avec l'apparition de nouveaux produits radiopharmaceutiques. Ce programme comporte l'emploi de strontium 89 et de phosphore 32 afin d'évaluer les avantages respectifs de ces deux radioéléments quant à leur efficacité et à leur toxicité lorsqu'ils sont utilisés pour le traitement palliatif des métastases osseuses douloureuses.

Le phosphore 32 existe depuis plus de 25 ans; il est peu onéreux et se trouve couramment sur le marché. Le strontium 89 est un produit récent qui coûte très cher et se trouve difficilement. Ces deux radionucléides revendiquent une même efficacité, mais le phosphore 32 semble être plus toxique pour

la moelle des os. Aucune évaluation comparative de ces agents n'a été faite jusqu'à présent.

L'issue de l'essai clinique contrôlé aléatoire déterminera l'usage fait de ces radionucléides dans les pays en développement et dans tous les cas où le rapport coût-avantage est une considération importante.

En résumé, les programmes de l'AIEA sur la radiothérapie du cancer ont pour objet des essais cliniques de haute qualité. Les études portent sur une question cliniquement vitale, elles sont aléatoires, requièrent un échantillon suffisant et satisfont à des normes exigeantes de contrôle de la qualité.

---

### Réalisations et avantages

La clé de voûte des PRC de l'AIEA sur la radiothérapie du cancer est le plan de recherche qui spécifie les objectifs de l'étude et précise les mécanismes de son application en pratique clinique.

En termes concrets, le plan de recherche traduit les dernières réalisations scientifiques en oncologie. En s'en tenant strictement à ce plan, on est certain de mener à bien les programmes proposés par l'AIEA. Leur succès améliorera à leur tour le rendement de la radiothérapie, par exemple les taux de guérison et de survie, enrichira les compétences des participants extérieurs et encouragera le recours à cette approche multiple de la pratique oncologique, en particulier dans les pays en développement.