

A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) Protocol 5-85

Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M, Basthold L, Berthelsen A, Specht L, Lindelov B, Jorgensen K

Radioth Oncol 1998 ; 46 : 135-46

Analyse : G Noël, E Deutsch, JJ Mazon (Centre des tumeurs, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France)

Quelques essais d'association de radiothérapie et de misonidazole ont montré une augmentation du taux de contrôle local chez les patients atteints de cancer du pharynx ou du larynx sus-glottique [1]. Cependant, la toxicité neurologique a fait abandonner ce radiosensibilisateur des cellules hypoxiques. Un nitro-imidazole moins toxique, le nimorazole a été étudié dans des essais de phase I-II ; il se caractérise par une faible toxicité neurologique et produit une augmentation de la radiosensibilité de l'ordre de 30 % [2].

Patients et méthodes

L'essai randomisé 5-85 du Danish Head and Neck Cancer Study a inclus, entre janvier 1986 et septembre 1990, 422 patients atteints d'un cancer du pharynx de stade 1-4 (UICC 1982) ou du larynx supraglottique de stade 2-4, non métastatique. Il a évalué l'efficacité et la tolérance du nimorazole en association avec la radiothérapie. Les patients avaient des fonctions hépatiques, rénales et neurologiques normales. Les patients étaient stratifiés avant la randomisation en fonction du sexe, du centre de traitement, du site tumoral (supraglottique versus pharynx), du stade tumoral (stade 1-2 versus 3-4) et de l'hémoglobémie. Les patients ont reçu après randomisation soit une radiothérapie seule soit une radiothérapie associée à du nimorazole. Les patients qui avaient une hémoglobémie basse étaient en outre randomisés entre transfusion érythrocytaire ou non avant la radiothérapie. Le nimorazole était donné per os à la dose de 1,2 g/m² pendant les 30 premières fractions de la radiothérapie. Celle-ci délivrait une dose de 62-68 Gy en 31-34 fractions à raison de cinq fractions par semaine. La moelle épinière était protégée à 50 Gy. Les transfusions érythrocytaires étaient effectuées afin d'obtenir une valeur « haute » et étaient répétées si la concentration d'hémoglobine chutait en cours de radiothérapie.

Résultats

Sur les dossiers des 422 patients, 414 étaient évaluables (219 dans le groupe nimorazole et 195 dans le groupe placebo). Sur le plan statistique, il y avait plus de cancers de stade N3 dans le groupe placebo. Le reste des données était comparable entre les deux groupes. L'analyse unifactorielle a montré que le nimorazole associé à la radiothérapie augmentait significativement l'odds ratio (OR) les taux de contrôle local (OR : 1,95 ; intervalle de confiance (IC) à 95 % : 1,33-2,93), de préservation d'organe (OR : 1,99 ;

IC : 1,34-2,95) et de survie spécifique (OR : 1,92 ; IC : 1,30-2,84) sans augmenter le taux de survie globale ni les effets secondaires tardifs. Le taux actuariel à 5 ans de contrôle locorégional était de 49 % dans le groupe nimorazole et de 33 % dans le groupe placebo ($p < 0,002$). Les taux actuariel du contrôle local étaient respectivement de 57 % et de 40 % ($p < 0,004$), ceux de contrôle ganglionnaire de 71 % et de 59 % ($p < 0,04$). L'analyse multifactorielle a retrouvé comme facteur de pronostic défavorable l'envahissement ganglionnaire, la taille tumorale et l'absence d'utilisation de nimorazole. Le traitement complet a pu être conduit chez 98 % des patients sans différence dans les deux groupes. Le taux d'incidence des effets secondaires aigus et tardifs a été le même dans les deux groupes. Le traitement médical a été mené jusqu'au bout chez 51 % des patients qui ont reçu du nimorazole et 70 % dans le groupe placebo. L'arrêt du traitement pour toxicité directe a été de 22 % dans le groupe nimorazole et de 6 % dans le groupe placebo. Les effets secondaires ont été de 35 % dans le groupe nimorazole et de 12 % dans le groupe placebo.

Commentaires

L'hypoxie tissulaire est théoriquement un facteur limitant de l'efficacité de la radiothérapie. Cependant, l'intrication de multiples facteurs de radiorésistance rend difficile la gestion du seul facteur hypoxie. L'utilisation de radiosensibilisateurs tissulaires a montré une efficacité sur les taux de contrôle locorégional. Cependant, leur toxicité neurologique a longtemps gêné leur utilisation [2]. L'analyse de l'essai d'Overgaard et al que nous rapportons montre un bénéfice en termes de contrôle locorégional et de survie spécifique de l'utilisation du nimorazole sans augmentation des complications aiguës du traitement. La durée médiane d'observation de 112 mois a aussi permis d'évaluer les effets secondaires tardifs qui n'étaient pas différents entre le groupe nimorazole et le groupe placebo. Ces résultats ont été obtenus avec un traitement qui était pris per os, donc d'administration très simple. Cependant, 35 % des patients ont souffert d'effets secondaires dus au traitement et l'on peut regretter que ceux-ci ne soient pas plus détaillés, même si les nausées et les vomissements semblaient les plus fréquents.

Références

- 1 Overgaard J, Sand-Hansen S, Andersen AP, Hjelm-Hansen M, Jorgensen K, Sand-Hansen E et al. Misonidazole combined with split-course radiotherapy in the treatment of carcinoma of larynx and pharynx: report from Dahanca study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 ; 16 : 1065-8
- 2 Overgaard J, Sand-Hansen S, Nielsen OS, Pedersen AK, Timothy AR. Comparative investigation of nimorazole and misonidazole as hypoxic radiosensitizers in C3H mammary carcinoma in vivo. *Br J Cancer* 1983 ; 46 : 904-11