

Arnaud Seigneurin, Anne-Marie Dols

Titre de l'article	Randomized Trial of Radiation Therapy Plus Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy for Supratentorial Adult Low-Grade Glioma : Initial Results of RTOG 9802
Auteurs	Shaw EG, Wang M, Coons SW, Brachman DG, Buckner JC, Stelzer KJ, Barger GR, Brown PD, Gilbert MR, Mehta MP
Référence	J Clin Oncol. 2012 ; 30:3065-70.
Lien vers l'article	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3732006/ 

1 Il s'agit d'un essai

- a. De non-infériorité
- b. Contre placebo
- c. En groupes parallèles
- d. En double insu
- e. En cross-over

2 Par rapport à une randomisation simple, la méthode de randomisation utilisée dans l'essai permet de renforcer la limitation des déséquilibres entre le groupe de patients traités par radiothérapie seule et le groupe de patients traités par radiothérapie et chimiothérapie PCV concernant

- a. L'effectif de patients
- b. La répartition par classe d'âge
- c. La survie globale
- d. La répartition par type histologique de gliome
- e. La répartition par sexe

3 Le critère de jugement principal de l'essai

- a. Est un critère clinique
- b. Est un critère composite
- c. Est un critère de substitution
- d. Est un critère intermédiaire
- e. Correspond à un objectif thérapeutique

4 Le calcul du nombre de sujets nécessaire dans l'essai est basé sur

- a. La valeur de la survie sans progression à 5 ans dans le groupe traité par radiothérapie
- b. Une augmentation absolue de 15 % de la survie globale à 5 ans dans le groupe traité par radiothérapie et chimiothérapie PCV comparativement à celui traité par radiothérapie seule
- c. Une augmentation relative de 21 % de la survie globale à 5 ans dans le groupe traité par radiothérapie et chimiothérapie PCV comparativement à celui traité par radiothérapie seule
- d. Un seuil alpha global de 5 %
- e. Une valeur élevée de puissance statistique

5 L'analyse statistique du critère de jugement principal

- a. A été conduite en intention de traiter
- b. Est à l'origine d'un biais de classement
- c. Vise à tester une hypothèse de supériorité
- d. Favorise la démonstration de l'hypothèse testée
- e. Présente une inflation du risque alpha

6 Les données des figures 2 et 3 du suivi des 2 groupes au cours de la période de 8 ans permettent

- a. D'affirmer que le nombre de perdus de vue est inférieur à 5 %
- b. D'affirmer que le nombre de progressions tumorales est inférieur au nombre de décès
- c. D'affirmer que le nombre de décès est supérieur dans le groupe traité par radiothérapie seule
- d. De calculer la médiane de survie sans progression dans le groupe traité par radiothérapie associée à la chimiothérapie PCV
- e. D'affirmer que 17 décès par gliome de bas grade sont survenus dans le groupe traité par radiothérapie seule au cours des 2 premières années

7 La survie globale à 5 ans ne diffère pas de façon statistiquement significative entre le groupe traité par radiothérapie seule et le groupe traité par radiothérapie associée à la chimiothérapie PCV car

- a. Les courbes de survie globale dans chacun des 2 groupes obtenues par la méthode de Kaplan-Meier se croisent
- b. La médiane de survie globale n'a pas été atteinte pour le groupe traité par radiothérapie et chimiothérapie PCV
- c. L'intervalle de confiance à 95 % du hazard ratio comprend la valeur 1
- d. La valeur p du test du log-rank est de 0,13
- e. Les taux de mortalité instantanés entre les 2 groupes au cours des 5 années de suivi sont comparables

8 L'absence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes de l'essai pour la survie globale à 5 ans peut être expliquée par

- a. Un nombre de décès trop faible pour atteindre une puissance statistique de 90 %
- b. Un manque de puissance statistique pour pouvoir mettre en évidence une augmentation de la survie globale à 5 ans de 9 points dans le groupe traité par radiothérapie et chimiothérapie PCV
- c. L'absence d'efficacité de la radiothérapie
- d. Un déséquilibre de répartition des classes d'âge < 40 ans et ≥ 40 ans dans les 2 groupes
- e. L'absence d'efficacité de la chimiothérapie par PCV

9 L'analyse statistique conduite chez les patients qui ont survécu 2 ans indique que

- a. La survie globale à 7 ans est supérieure pour les patients traités par radiothérapie et chimiothérapie PCV
- b. La survie globale à 7 ans est de 74 % dans le groupe traité par radiothérapie et chimiothérapie PCV
- c. Le type histologique de la tumeur est un facteur de confusion dans l'association entre la survie à 7 ans et le groupe de traitement
- d. La survie sans progression à 7 ans est supérieure dans le groupe traité par radiothérapie et chimiothérapie PCV
- e. Les progressions tumorales après 2 années de suivi ont été peu fréquentes dans le groupe traité par radiothérapie seule

10 Le croisement des courbes de survie globale des deux groupes de l'essai (figure 2) peut être expliqué par

- a. L'effet de la chimiothérapie PCV sur la survie globale qui n'est pas constant au cours du temps
- b. La présence de la radiothérapie comme facteur de confusion entre la chimiothérapie PCV et le critère de jugement principal
- c. L'effet de la chimiothérapie PCV sur la survie globale qui est retardé de plusieurs années
- d. Une interaction entre la durée de suivi et l'effet de la chimiothérapie PCV sur la survie globale
- e. Les réponses A, B, C, D sont fausses

11 La conclusion des auteurs indiquant que la survie sans progression est améliorée chez les patients traités par radiothérapie et chimiothérapie PCV par rapport au traitement par radiothérapie seule est à prendre avec précaution car elle est basée sur une analyse

- a. Présentant une augmentation du risque alpha
- b. En sous-groupe
- c. D'un critère de jugement secondaire
- d. Présentant une puissance statistique faible
- e. Per protocole

12 L'analyse du critère de jugement concernant la survie sans progression présente une inflation du risque alpha en raison de

- a. La réalisation d'analyses intermédiaires
- b. La réalisation d'analyses ajustées
- c. L'utilisation d'un critère de jugement intermédiaire
- d. La répétition de tests statistiques
- e. La présence d'un biais de classement dans la mesure de la progression tumorale

13 Les points forts de la méthodologie de cet essai incluent

- a. Une randomisation décentralisée
- b. Une analyse en intention de traiter
- c. Une puissance statistique élevée
- d. Un critère de jugement principal clinique
- e. Un groupe contrôle pertinent

14 Les limites méthodologiques de cet essai pour l'estimation de l'effet de la chimiothérapie PCV sur la survie globale incluent

- a. La possibilité de réaliser des traitements de sauvetage en cas de progression tumorale
- b. Le caractère ouvert de l'essai
- c. L'utilisation d'un critère de jugement de substitution comme critère de jugement principal
- d. L'absence de prise en compte de l'extension de la résection tumorale comme facteur de confusion
- e. Le nombre de patients inclus dans l'essai

15 Vous pouvez affirmer à partir des résultats de cet essai que

- a. Les traitements par radiothérapie seule et par radiothérapie associée à la chimiothérapie PCV ont une efficacité équivalente sur la survie globale à 5 ans des gliomes de bas grade réséqués
- b. La survie sans progression à 5 ans des gliomes de bas grade réséqués est améliorée par la chimiothérapie PCV associée à la radiothérapie
- c. Tous les patients atteints d'un gliome de bas grade devraient être traités par résection chirurgicale, radiothérapie et chimiothérapie PCV
- d. La chimiothérapie par temozolomide doit être associée à la résection chirurgicale et à la radiothérapie en remplacement de la chimiothérapie PCV dans le traitement des gliomes de bas grade
- e. Les réponses A, B, C, D sont fausses

■ Question 1**Réponse exacte : C**

Commentaires Il s'agit d'un essai randomisé de supériorité en 2 groupes parallèles visant à démontrer la supériorité de l'association radiothérapie et chimiothérapie par procarbazine, lomustine et vincristine (PCV) sur la radiothérapie seule dans le traitement des gliomes de bas grade après résection chirurgicale. L'essai n'est pas conduit en double aveugle puisque les participants et les médecins ont connaissance du bras d'affectation. Un essai en cross-over consiste à prendre chaque participant comme son propre témoin : un groupe reçoit successivement le traitement A puis le traitement B, tandis que l'autre groupe reçoit le traitement B puis le traitement A.

■ Question 2**Réponses exactes : A – B – D**

Commentaires Il s'agit d'une randomisation stratifiée et permutée par bloc. La randomisation par bloc permet de limiter les déséquilibres d'effectif entre les 2 groupes en tirant au sort des blocs de patients comprenant chacun une répartition égale des 2 types de traitement comparés. La stratification permet de contrôler la distribution aléatoire des types de traitements dans chacune des strates (par exemple < 40 ans et ≥ 40 ans), de façon à équilibrer les 2 groupes au sein de chaque strate. Dans l'essai la randomisation était stratifiée par classe d'âge, par score de performance Karnofsky, par la présence d'un rehaussement à l'IRM pré opératoire et par type histologique. Par contre la survie globale correspond au critère de jugement principal de l'essai.

■ Question 3**Réponses exactes : A – E**

Commentaires Le critère de jugement principal de cet essai est un critère clinique correspondant à la survie globale (overall survival), c'est-à-dire à la survie quelle que soit la cause de décès. Il s'agit d'un critère qui correspond directement à l'objectif thérapeutique d'augmenter la survie des patients.

Un critère composite prend en considération simultanément plusieurs types d'événements. Le critère de jugement secondaire est la survie sans progression qui est un critère composite puisqu'il prend en compte deux événements : le décès quelle que soit la cause ou la progression de la tumeur.

Un critère de substitution est un examen paraclinique ou un signe physique utilisé à la place d'un critère clinique, sachant qu'une variation du critère de substitution induite par le traitement étudié est supposée refléter la variation du critère clinique. Un critère de jugement intermédiaire ne correspond pas directement à un objectif thérapeutique mais documente plutôt les mécanismes d'action du traitement.

■ Question 4**Réponses exactes : B – C – D – E**

Commentaires Le nombre de sujets nécessaire a été calculé en se basant sur une puissance statistique de 90 %, ce qui correspond à une valeur élevée (la puissance correspond à la probabilité de mettre en évidence une efficacité supérieure de la radiothérapie associée à la chimiothérapie PCV si cette association est réellement plus efficace). Le calcul du nombre de sujets nécessaire se base également sur une survie globale à 5 ans de 70 % dans le groupe traité par radiothérapie seule et de 85 % dans le groupe traité par radiothérapie et chimiothérapie PCV, ce qui correspond à une augmentation absolue de 15 % de la survie (85 % - 70 %) et à une augmentation relative de 21 % ($85\%/70\% = 1,21$), ainsi que sur un risque alpha global de 5 %.

■ Question 5

Réponses exactes : A – C

Commentaires La figure 1 indique que 251 patients ont été randomisés, 126 dans le groupe traité par radiothérapie seule et 125 dans le groupe traité par radiothérapie et chimiothérapie PCV. Toujours selon cette figure, la totalité de ces patients ont été analysés dans leur groupe de randomisation alors que la compliance au traitement variait de 95 % à 97 % selon la définition retenue, ce qui correspond à une analyse en intention de traiter. L'analyse statistique ne peut pas entraîner de biais de classement qui est défini par la présence d'une erreur dans la mesure du critère de jugement de l'essai. L'analyse est conduite pour tester une différence de survie entre 2 groupes, ce qui correspond à une hypothèse de supériorité. Dans le cadre des essais de supériorité, l'analyse en intention de traiter est plus conservatrice par rapport à l'analyse per protocole. En effet, l'analyse per protocole ne conserve que les patients qui se sont conformés au protocole, ce qui peut favoriser la démonstration d'une supériorité. L'analyse du critère de jugement principal est réalisée sans inflation du risque alpha puisqu'il est précisé que les 3 analyses intermédiaires ont été réalisées en s'assurant que le risque alpha global était de 5 %.

■ Question 6

Réponse exacte : C

Commentaires La figure 2 indique que 51 et 37 décès sont survenus respectivement dans les groupes traités par radiothérapie seule, et par radiothérapie associée à la chimiothérapie PCV. Le nombre de personnes à risque pour chaque année de suivi est indiqué sur cette figure et on constate qu'il y avait bien 126 et 125 personnes à risque en début de suivi, ce qui correspond au nombre de patients inclus, mais seules 2 et 4 personnes étaient à risque à 8 ans. Le nombre de décès n'explique pas la différence entre l'effectif de départ et les 6 personnes à risque à 8 ans et la différence correspond aux perdus de vue qui sont supérieurs à 5 %.

Sur la figure 3 le nombre d'événements rapportés (76 et 48) correspond aux décès + progressions (ne comptent que pour 1 événement les patients qui ont progression puis décès), on ne peut donc pas en déduire le nombre total de progressions. La seule chose que l'on peut déduire de ces 2 figures, c'est qu'il y a 51 décès et 25 progressions sans décès (76-51) dans le groupe RT seule et 37 décès et 11 progressions sans décès (48-37) dans le groupe RT + PCV, ce qui ne permet pas de répondre à la question. Mais combien de progressions parmi les décès : les figures ne permettent pas de le savoir. Il est donc impossible d'après les figures de comparer le nombre de décès et le nombre total de progression.

La médiane de survie sans progression correspond à la durée à laquelle 50 % des patients ont subi l'événement considéré (décès toute cause ou progression tumorale). Son calcul n'est pas possible pour le groupe traité par radiothérapie associée à la chimiothérapie PCV car la survie sans progression à 8 ans est supérieure à 50 %, ce qui implique que moins de la moitié des patients ont subi l'événement considéré à la fin du suivi.

Les décès rapportés lors du suivi ne concernent que les décès toutes causes, et le nombre de décès par gliome de bas grade n'est pas rapporté dans l'article.

■ Question 7

Réponses exactes : C – D – E

Commentaires Les courbes de survie obtenues dans chacun des 2 groupes se croisent et cela signifie que l'effet de la chimiothérapie PCV n'est pas constant au cours du suivi. Par contre ce croisement ne permet pas de conclure à l'absence de différence statistiquement significative

de survie dans les 2 groupes. La médiane de survie globale n'a pas été atteinte pour le groupe traité par radiothérapie et chimiothérapie PCV mais cela n'a pas de rapport avec la comparaison des 2 groupes.

Le test du log-rank permet de tester l'hypothèse d'une différence des courbes de survie obtenues par la méthode de Kaplan-Meier. Ce test a une valeur p supérieure au seuil choisi ce qui permet de conclure à l'absence de différence statistiquement significative de survie globale entre les 2 groupes. Le fait que l'intervalle de confiance à 95 % du hazard ratio comprenne la valeur 1 implique que les taux de mortalité instantanés ne sont pas différents entre les 2 groupes, et donc, qu'une différence de survie globale entre les deux groupes n'a pas pu être mise en évidence. Il faut noter que le croisement des courbes de survie des 2 groupes de cet essai invite à la prudence quant à l'interprétation des résultats des tests de comparaison. Ces derniers doivent en effet être réalisés en l'absence de croisement des courbes. C'est pourquoi les auteurs ont réalisé une seconde analyse parmi les patients qui ont survécu au moins 2 ans pour se placer dans une situation où les courbes de survie ne se croisent pas.

■ Question 8

Réponses exactes : B – E

Commentaires La puissance statistique est liée au nombre de décès dans chaque groupe qui dépend du nombre de patients dans l'essai et de leur survie. L'essai a inclus 251 patients ce qui est conforme au calcul du nombre de sujets nécessaire (120 patients par groupe) pour mettre en évidence une augmentation relative de 21 % de la survie globale à 5 ans (de 70 % à 85 %) avec une puissance statistique de 90 % et un risque alpha global de 5 %. Les résultats de l'essai montrent une survie globale à 5 ans de 63 % et 72 % respectivement pour les groupes radiothérapie seule, et radiothérapie plus chimiothérapie par PCV. La survie à 5 ans est donc plus basse dans l'essai par rapport aux hypothèses du calcul du nombre de sujets nécessaire, ce qui correspond à un nombre plus important de décès. Un trop faible nombre de décès ne peut donc pas expliquer un manque de puissance statistique. Par contre, le nombre de sujets de l'essai a été calculé pour mettre en évidence une augmentation de 15 points de la survie globale à 5 ans (de 70 % à 85 %) et l'essai présente une puissance statistique plus faible pour mettre en évidence une augmentation de la survie inférieure à 15 points. La radiothérapie n'est pas le traitement étudié puisqu'elle fait partie du traitement de chacun des groupes. Son potentiel manque d'efficacité ne peut donc pas expliquer l'absence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes de l'essai pour la survie globale à 5 ans. La randomisation a été stratifiée sur les classes d'âge < 40 ans et ≥ 40 ans ce qui garantit un équilibre dans la répartition de ces 2 classes d'âge dans les 2 groupes de traitement. Par contre, l'absence d'efficacité de la chimiothérapie par PCV est une explication potentielle à l'absence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes de l'essai pour la survie globale à 5 ans.

■ Question 9

Réponses exactes : A – B – D

Commentaires Chez les patients qui ont survécu 2 ans, la survie globale à 7 ans est de 74 % dans le groupe traité par radiothérapie et chimiothérapie PCV et de 59 % dans le groupe traité par radiothérapie seule. Avec un hazard ratio de 0,52 (IC_{95 %} : 0,30 – 0,90) et une p valeur du test du log-rank de 0,02, la survie globale à 7 ans est supérieure pour les patients traités par radiothérapie et chimiothérapie PCV par rapport à ceux traités par radiothérapie seule. L'analyse

ajustée sur le type histologique retrouve un hazard ratio identique de 0,52 ($IC_{95\%} : 0,30 - 0,91$) par rapport à l'analyse non ajustée, ce qui signifie que le type histologique n'est pas un facteur de confusion dans la relation entre la survie et le groupe de traitement.

Si le texte précise que 65 progressions tumorales ont été constatées parmi les 126 patients du groupe traité par radiothérapie seule (paragraphe « Treatment of tumor recurrence and failure patterns »), le nombre de progressions tumorales parmi le groupe des patients ayant survécu au moins 2 années n'est en revanche pas précisé, ni la date de survenue de ces progressions tumorales. Il n'est donc pas possible d'affirmer que les progressions tumorales après 2 années de suivi ont été peu fréquentes dans le groupe traité par radiothérapie seule.

■ Question 10

Réponses exactes : A – C – D

Commentaires Le croisement des 2 courbes de survie environ 2,5 années après l'inclusion dans l'essai témoigne d'une interaction entre l'effet de la chimiothérapie PCV et le temps, c'est-à-dire que l'effet n'est pas constant au cours du temps et il pourrait être retardé de plusieurs années. La radiothérapie n'est pas un facteur de confusion qui pourrait expliquer ce croisement des courbes de survie. Au cours des 2 premières années, la courbe de survie du groupe traité par radiothérapie et chimiothérapie PCV se situe en dessous de la courbe de survie du groupe traité par radiothérapie seule, ce qui implique que la chimiothérapie PCV n'augmente pas la survie globale dans les 2 premières années.

■ Question 11

Réponses exactes : A – C

Commentaires Les auteurs ont contrôlé l'inflation du risque alpha pour l'analyse du critère de jugement principal. L'analyse de la survie sans progression correspond à l'analyse d'un critère de jugement secondaire pour lequel il n'y a pas de contrôle du risque alpha. Il ne s'agit pas d'une analyse per protocole mais d'une analyse en intention de traiter car la figure 1 indique que l'ensemble des patients ont été analysés dans leur groupe de randomisation, alors que la compliance au traitement variait de 95 % à 97 % selon la définition retenue. Il ne s'agit pas d'une analyse de sous-groupe puisque l'analyse concerne l'ensemble des participants à l'essai. La question d'une trop faible puissance statistique se pose lorsqu'on n'observe pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes, ce qui n'est pas le cas pour le résultat sur la survie sans progression.

■ Question 12

Réponse exacte : D

Commentaires L'analyse du critère de jugement concernant la survie sans progression présente une inflation du risque alpha car il existe une répétition d'un test statistique au seuil de 5 % sans procédure de contrôle du risque alpha. Un tel contrôle aurait pu être réalisé, par exemple, en abaissant le seuil de signification statistique retenu pour les analyses. L'analyse de la survie sans progression n'est pas une analyse intermédiaire dans l'essai et la survie sans progression n'est pas un critère de jugement intermédiaire. La réalisation d'analyses ajustées vise à prendre en compte l'existence de facteurs de confusion mais n'est pas l'explication d'une augmentation du risque alpha. Enfin, un biais de classement pourra avoir comme conséquence un biais dans l'estimation de l'effet de la chimiothérapie PCV mais n'entraîne pas d'augmentation du risque alpha.