

Méta-analyse des essais sur l'ostéosarcome de haut degré de malignité

**présenté au séminaire d'oncologie pédiatrique à Garches
juin 07 et au congrès international sur la chaîne des
médicaments organisé par le GEIRSO à Montréal Canada
septembre 07**

DR G. Delépine

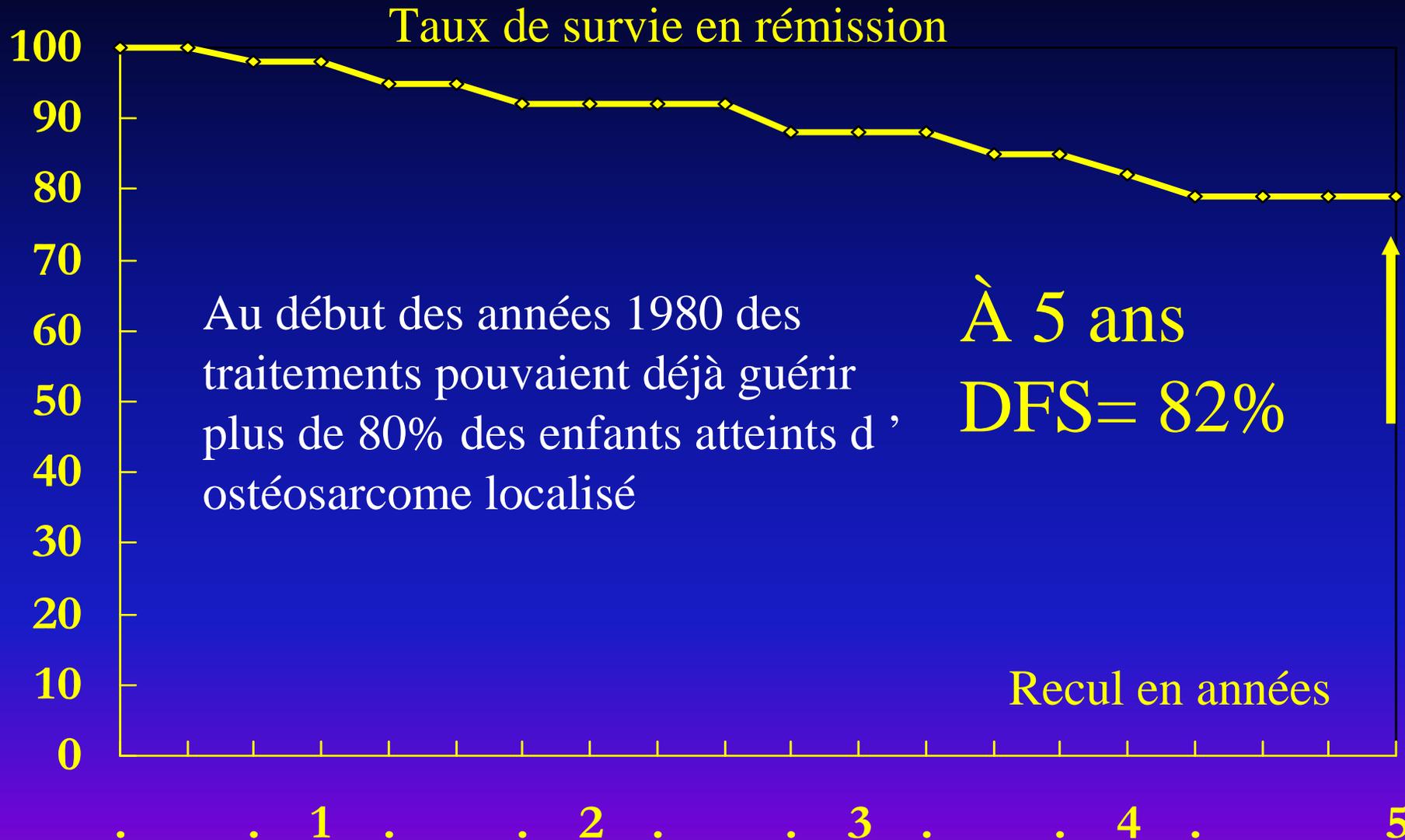
E.mail : nicole.delepine@wanadoo.fr

En 1979

- au prix d'une approche médicale originale (chimiothérapie préopératoire) G. Rosen montrait qu'un traitement médical par Méthotrexate des ostéosarcomes non métastatiques à doses individualisées permettait d'obtenir 82% de rémission à 5 ans.
- Ses résultats ont été initialement mis en doute car « non établis par un essai contrôlé ».

Rosen G., Marcove R.C., Capparos B., and coll. (1979). Primary osteogenic sarcoma. The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer*, 43, 2163-2177

Rosen 1979 Résultat du protocole T10



Rosen G., marcove R.C., Capparos B., and coll. (1979). Primary osteogenic sarcoma. The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. Cancer, 43, 2163-2177.

Les réactions initiales

- Les **trop bons résultats** de **G. Rosen (1979)** sur les ostéosarcomes localisés
- sa proposition **d'utiliser systématiquement la chimiothérapie en préopératoire** et
- de la **modifier éventuellement en fonction des effets observés** sur la tumeur primitive ont alimenté de nombreuses controverses.

Rosen G, Marcove RC, Caparros B et al. Primary osteogenic sarcoma. The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. Cancer, 1979 ; 43 : 2163-77

Pour les résoudre, 2 abords du problème ont été réalisés

- **analyse médicale traditionnelle** utilisant l'effet de la chimiothérapie préopératoire chez chaque malade pour optimiser le traitement en l'individualisant.
- Ou l'**analyse d'essais multicentriques randomisés** comparant deux bras thérapeutiques dont le choix a été réalisé par tirage au sort .

Buts de cette étude :

Cette méta analyse vise à évaluer l'impact :

- sur les taux de survie et les progrès médicaux de la recherche " basée sur les preuves " considérée généralement comme le " gold standard " du progrès.
- Et à comparer ses résultats à ceux des études pilotes monocentriques.

Principales controverses soulevées par les tenants des essais randomisés:

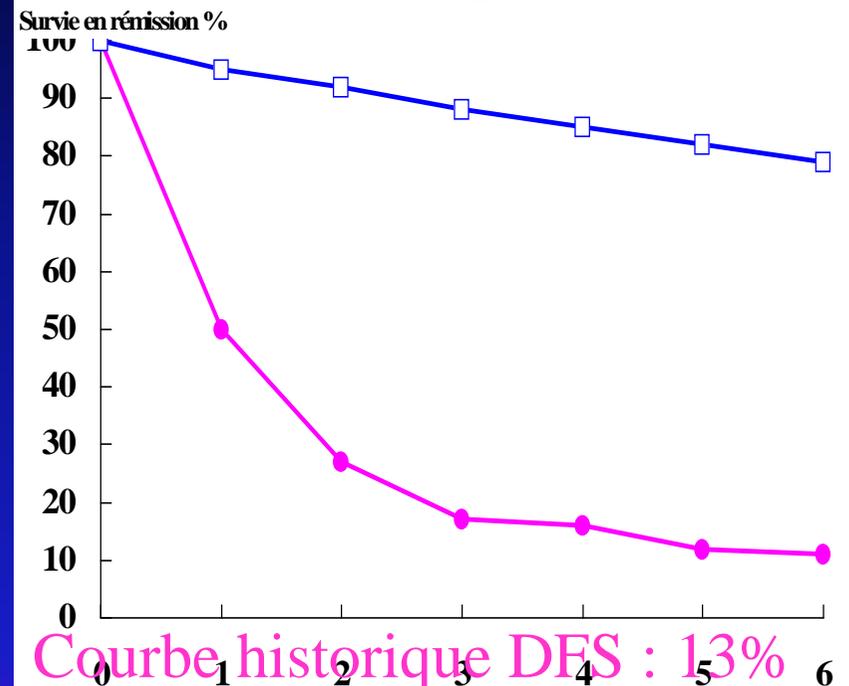
1. La chimiothérapie est-elle utile?
- 2 La chirurgie conservatrice est elle dangereuse?
3. Le méthotrexate est-il indispensable ?

La chimiothérapie est-elle utile 1

Position des années 1980 (1)

Pour Jaffe, Rosen et les partisans de la chimiothérapie, la comparaison aux séries historiques prouvait l'efficacité de la chimiothérapie

Avec chimiothérapie T10 : 82%



Sarcomata of the osteogenic Series Mac Kenna et coll...J.B.J.S. 1966,48-A,1;1-26

Tout essai chimiothérapie contre rien serait inutile scientifiquement et non éthique

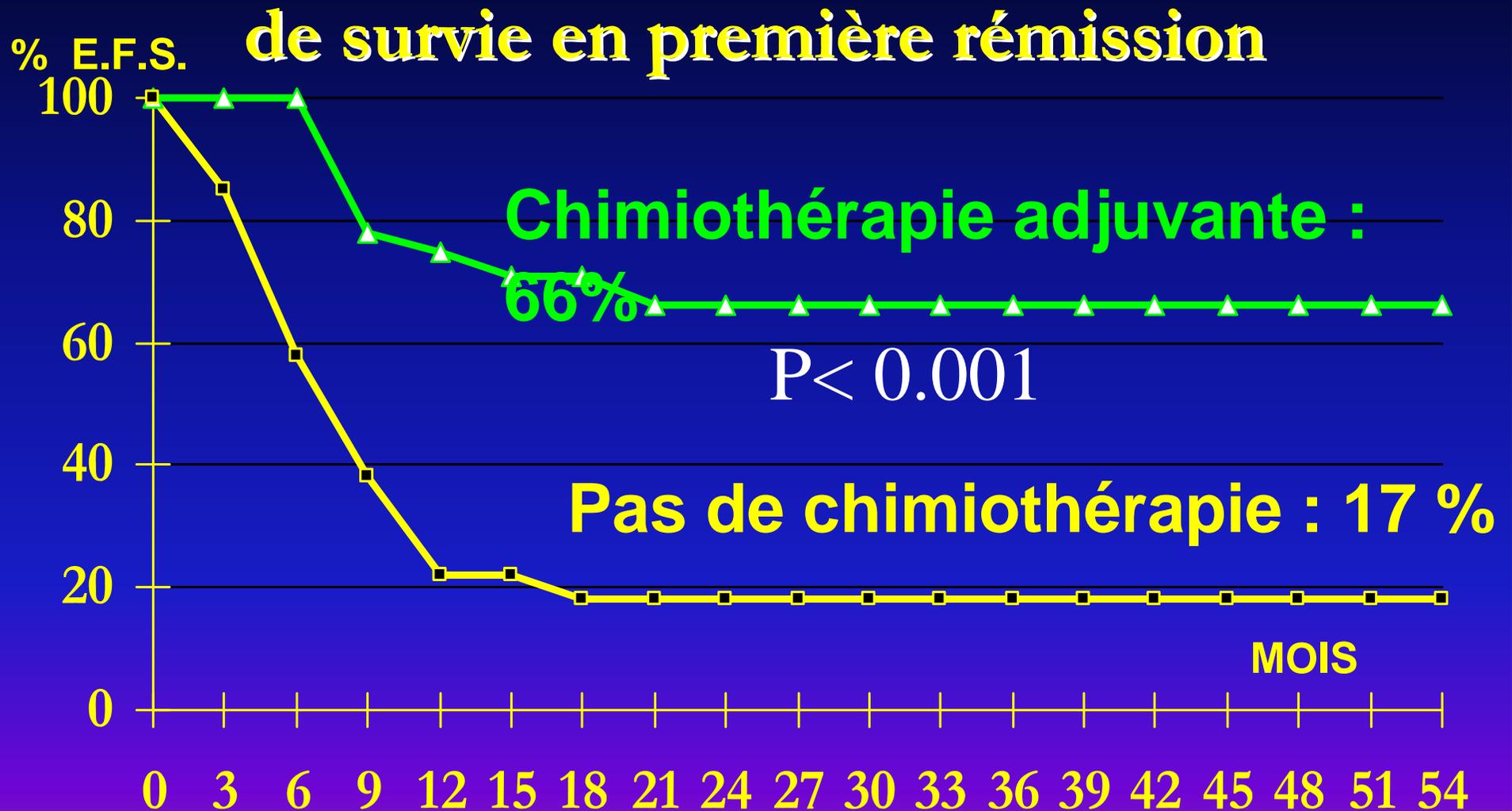
La chimiothérapie est-elle utile ?

Essai randomisé multicentrique MIOS

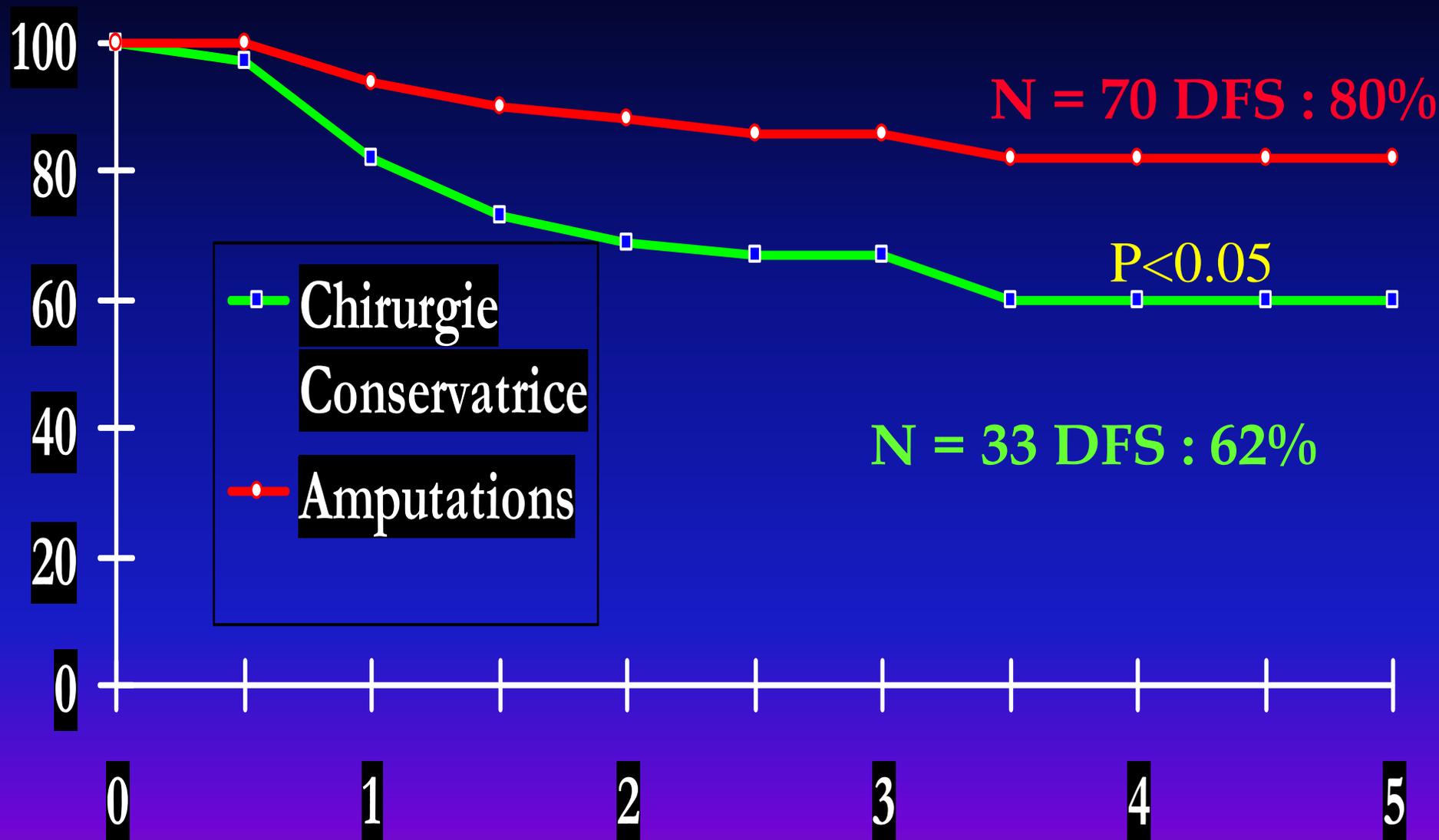
- Les sceptiques l'ont emporté transitoirement **un essai randomisé chimiothérapie contre rien a été ouvert en juin 1982.**
- La seule concession aux droits des malades , imposée par la crainte de plainte a été la communication des résultats rapportés par Rosen et le **libre choix des malades d'être tirés au sort ou de choisir leur bras thérapeutique**
- **113 malades ont été inclus avant août 1984.**

Conclusion de l'essai randomisé MIOS

La chimiothérapie multiplie par 4 les chances



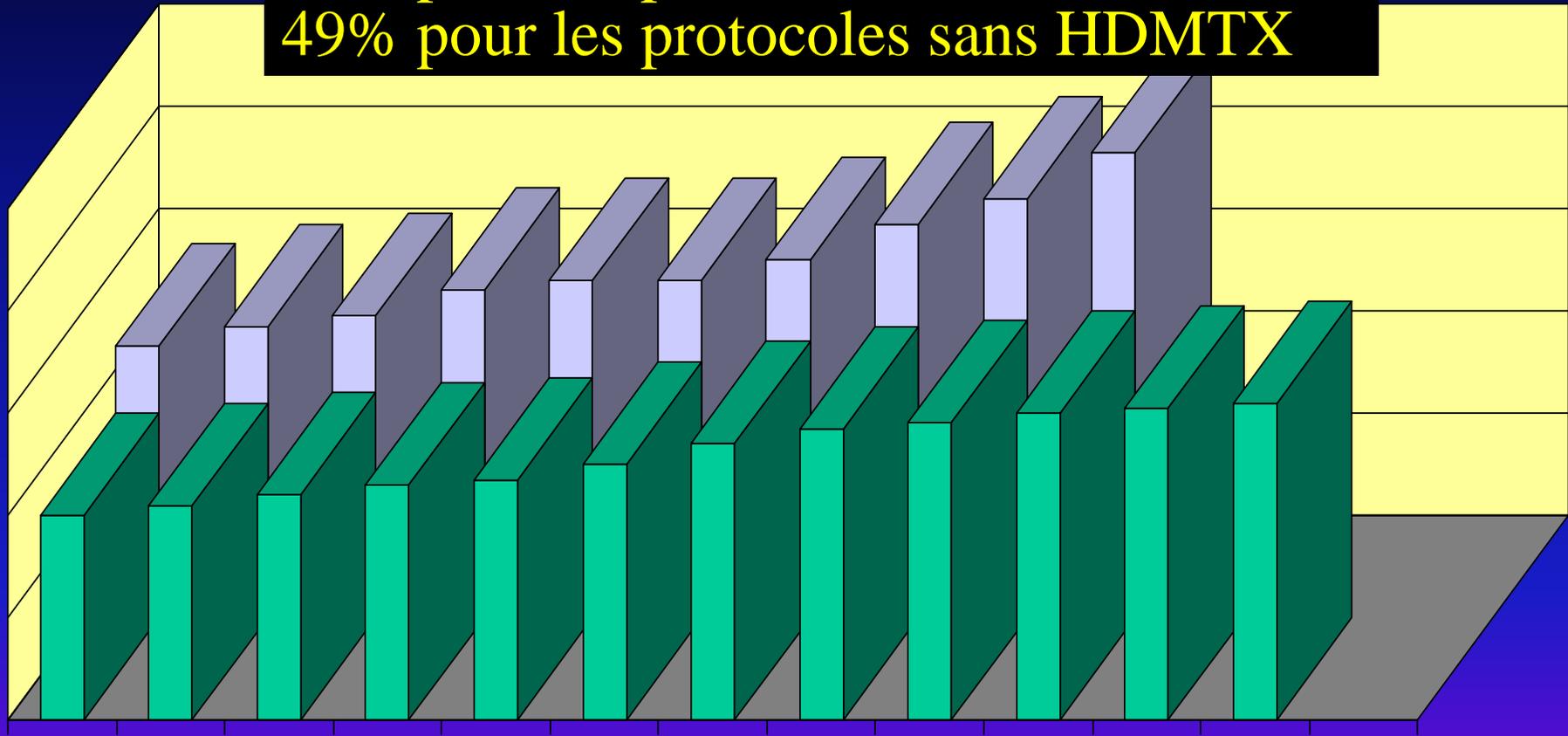
Les premiers essais du groupe COSS ont affirmé que la chirurgie conservatrice diminuerait les chances de guérison



Winkler K. and al Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of a cooperative german/austrian study J.Clin.Oncol.2:617, 1984

Résultats des protocoles néoadjuvants avec et sans HDMTX

70% pour les protocoles avec HDMTX
49% pour les protocoles sans HDMTX

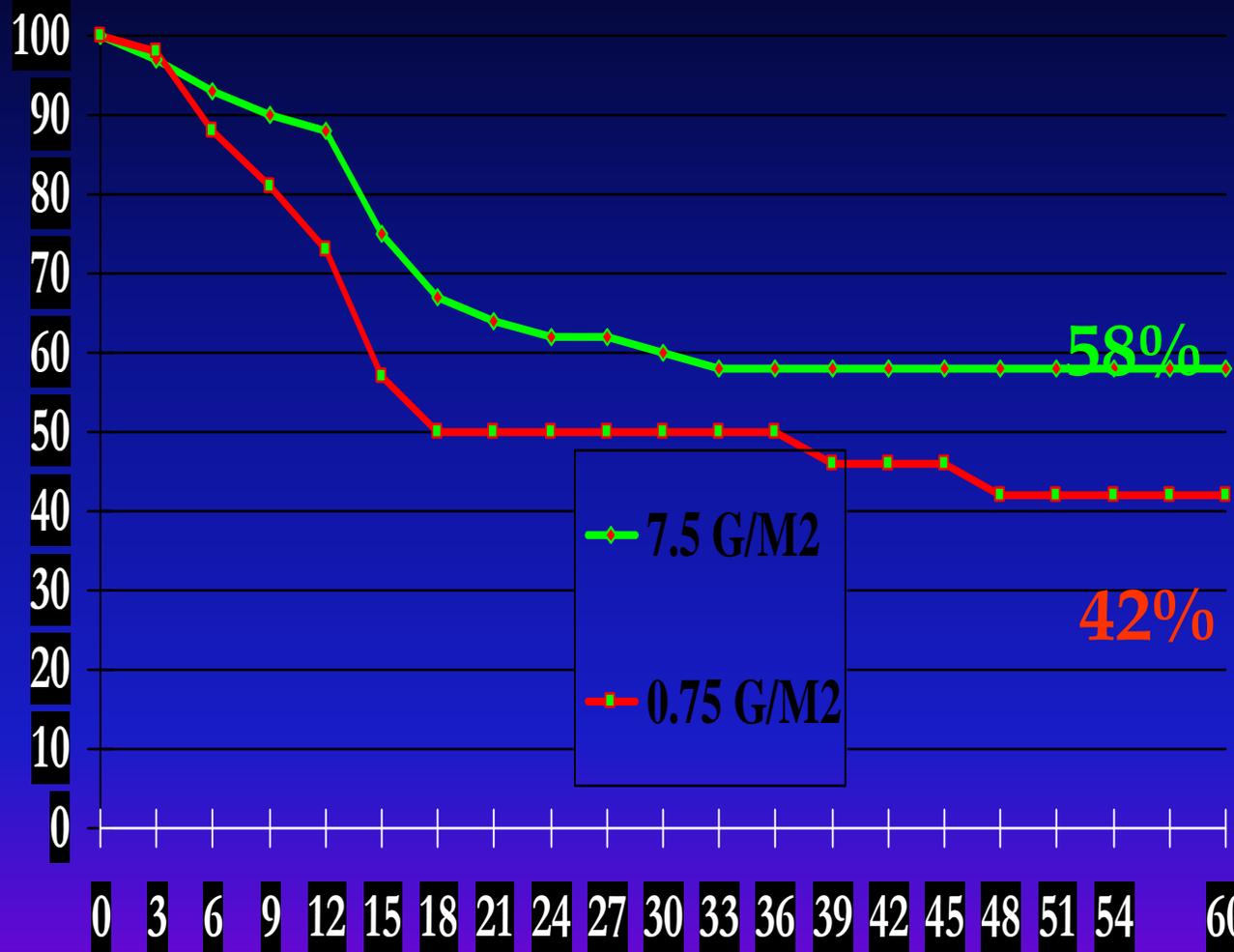


Les protocoles sans méthotrexate haute dose aboutissent à une perte de chances de survie de plus de 20%.

Points clefs du protocole T10 de Rosen

- Chimiothérapie préopératoire courte (moins de 5 semaines par le méthotrexate haute dose)
- **Doses de méthotrexate adaptées** dès la deuxième cure à la réponse clinique de la tumeur (diminution objective de la chaleur locale , de la tuméfaction , de la circulation collatérale en regard de la tumeur)
- **Hydratation per os** dès la fin de la perfusion pour éviter une élimination trop rapide du méthotrexate, évitant les perfusions prolongées pendant plusieurs jours qui noient le méthotrexate (*déjà démontré par Jaffe dès les années 1975 sur les métastases pulmonaires d'ostéosarcome*)

Trois essais randomisés ont tenté de démontrer l'intérêt des fortes doses de MTX



L'essai de l'IOR l'a démontré.

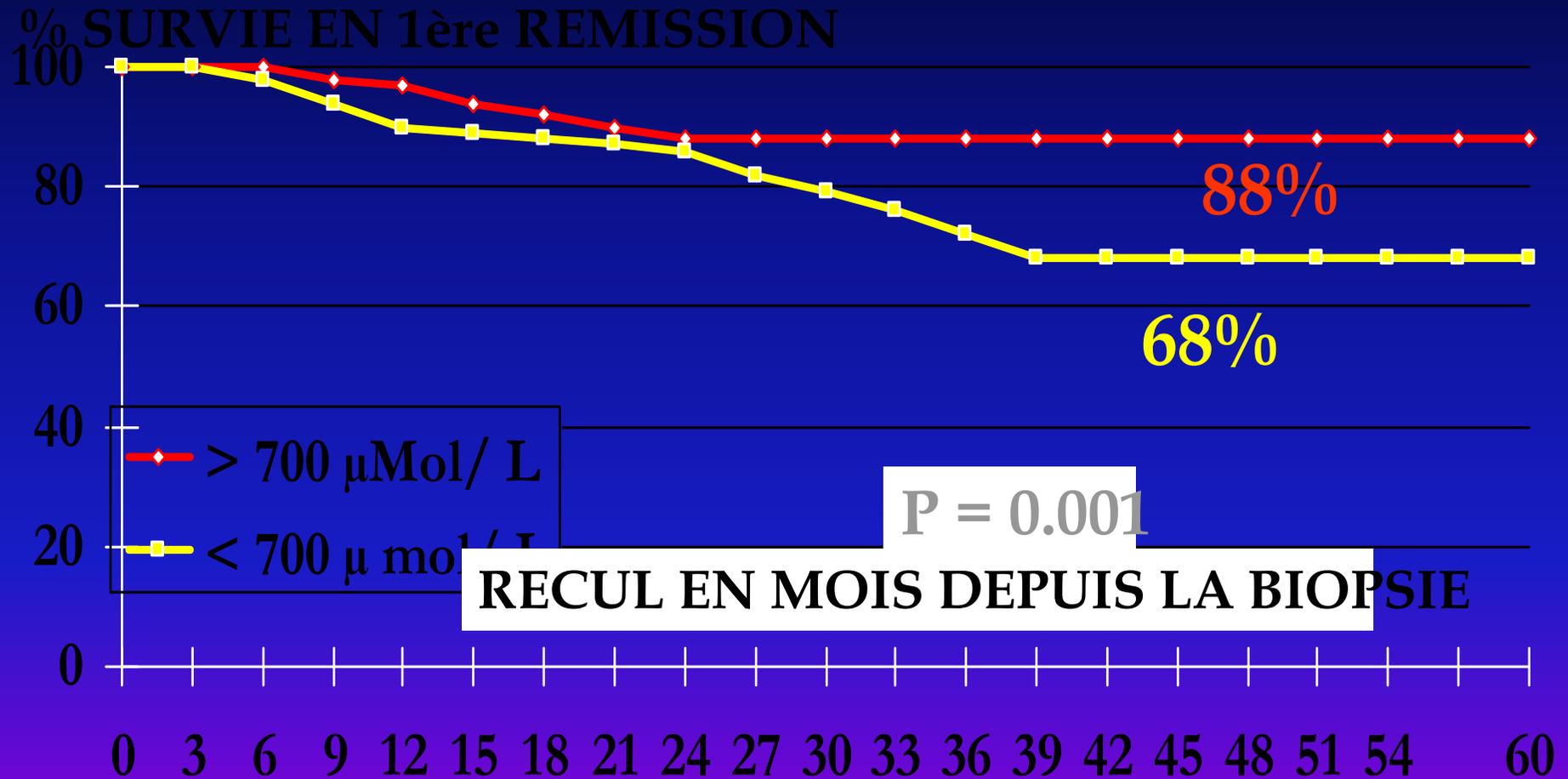
Deux autres essais multicentriques ont conclu que le HDMTX n'était pas utile!

Bacci g., Picci P., Ruggieri P. et coll. "Primary chemotherapy and delayed surgery for osteosarcoma of the extremities." Cancer 65, 2539-2553, 1990

Intérêt du dosage de la méthotrexatémie en fin de perfusion et de la dose totale de méthotrexate donnée sur l'ensemble du traitement

- **Intérêt du dosage de la méthotrexatémie en fin de cure confirmée par l'étude du Rizzoli en 1990**
- **Corrélation entre les chances de survie en rémission à long terme (guérison) confirmée par la méta-analyse de Delepine, Rosen et Bacci publiés dans Cancer en 1996**

L'intérêt des taux élevés de méthotrexatémié a été découverte dans deux études pilotes monocentriques (celle de l'IOR et la nôtre)



Bacci g., Picci P., Ruggieri P. et coll. "Primary chemotherapy and delayed surgery for osteosarcoma of the extremities." *Cancer* 65, 2539-2553, 1990

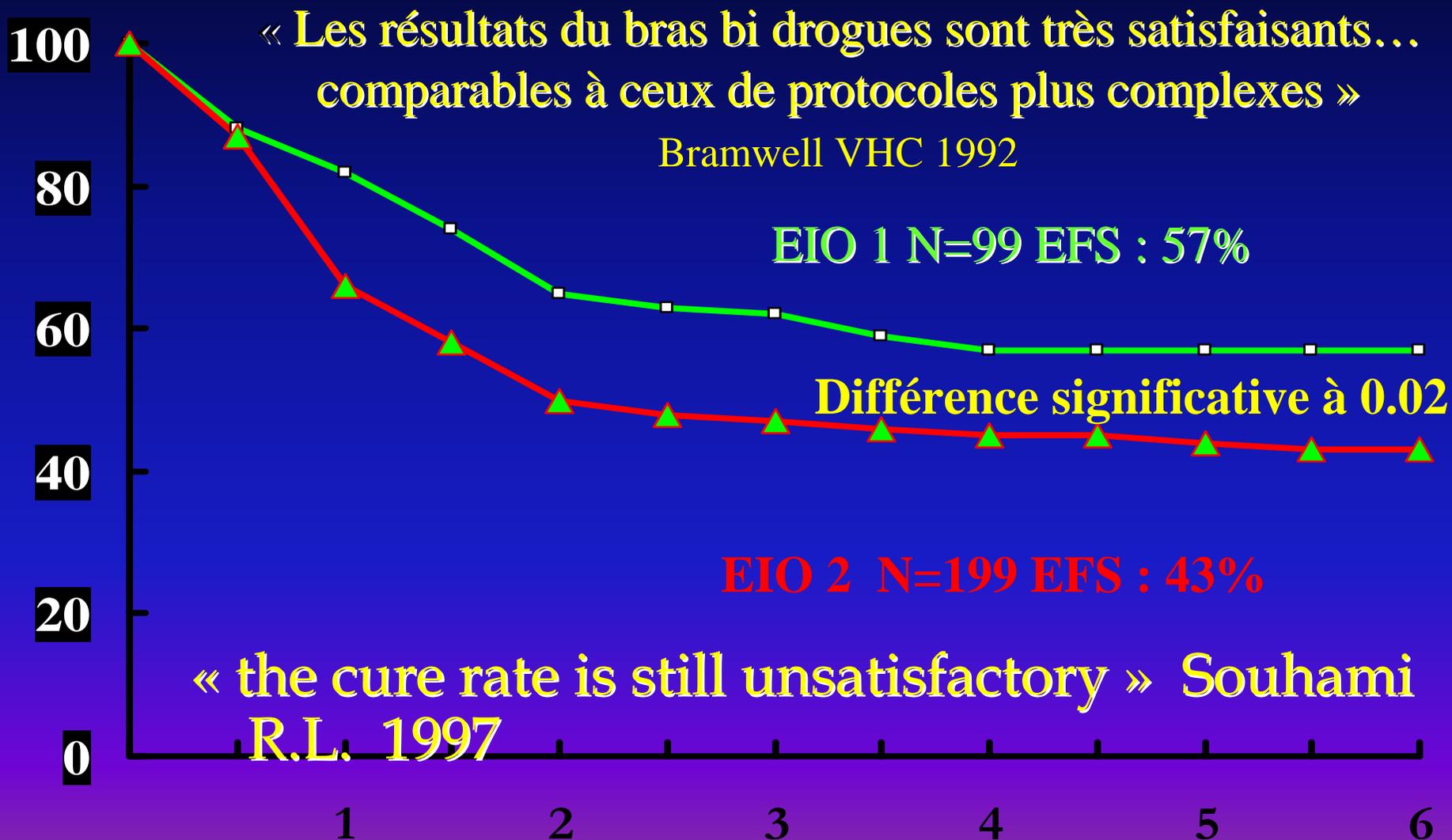
Principales controverses soulevées par les tenants des études traditionnelles

1. les essais sont ils fiables?
2. les essais sont ils dangereux pour les malades ?
3. les essais sont ils utiles?
Leurs résultats arrivent ils à temps ?

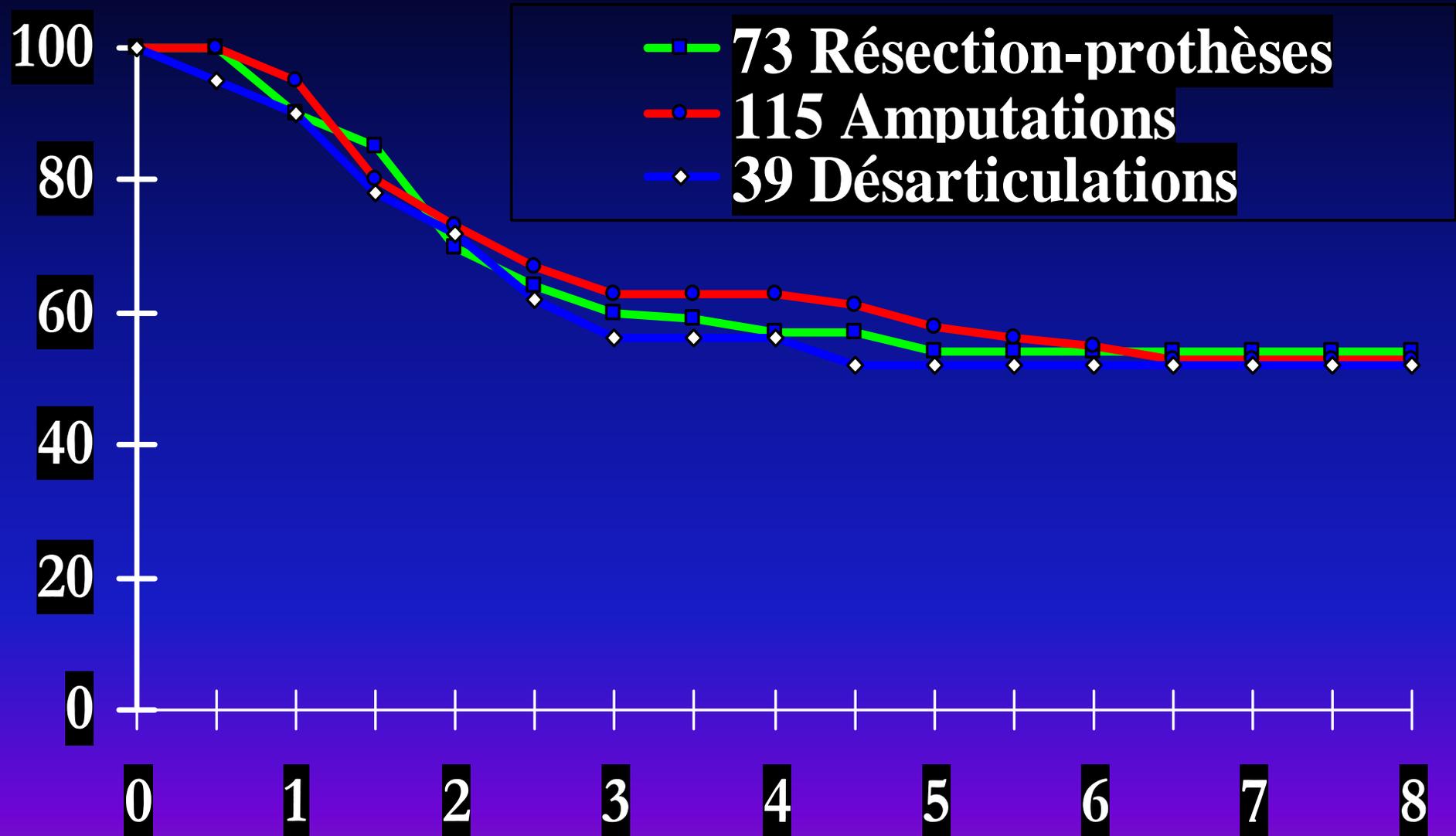
Les essais multicentriques ne sont pas fiables

- On ne compte plus les essais qui se contredisent
- ou ultérieurement démentis par d'autres essais contrôlés
- ou par des études traditionnelles..
- Ces contradictions ne sont habituellement pas étudiées par les auteurs

résultats et conclusions du bras Adr-Cddp des essais 1 et 2 de l'IEO se contredisent !

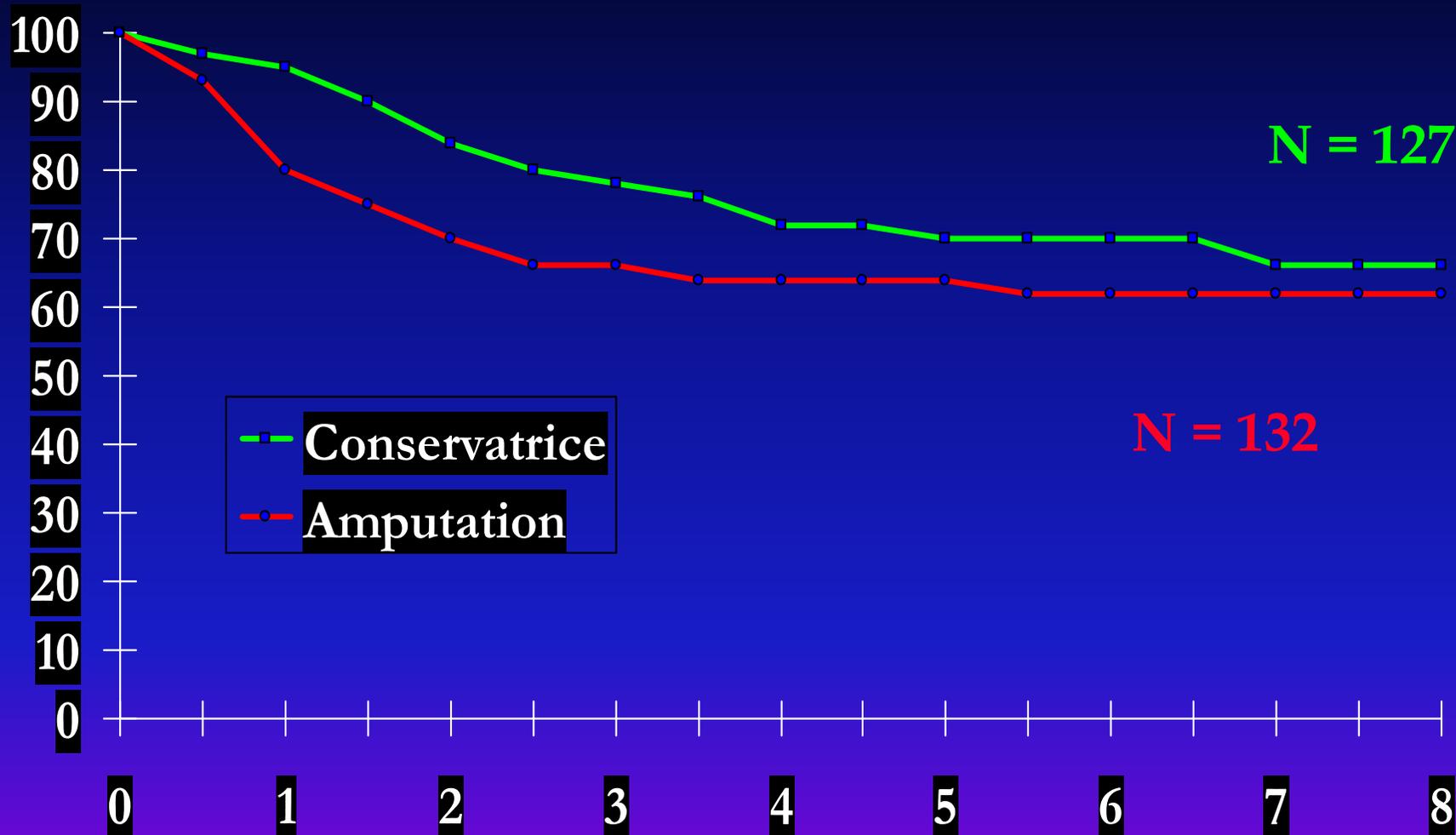


ETUDE AMERICAINE MULTICENTRIQUE.



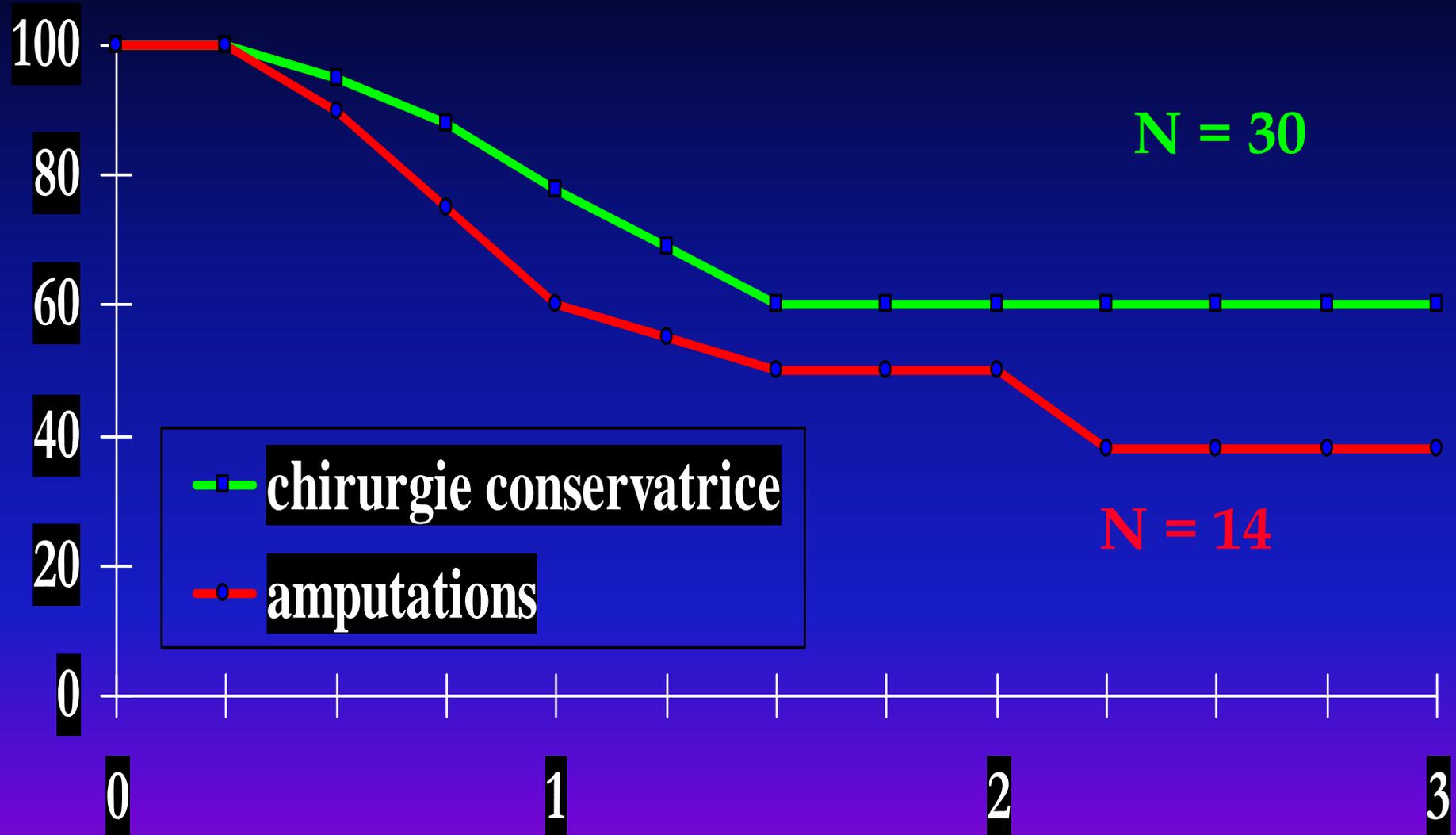
SIMON M.A. and all "Limb salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur » J.Bone Joint Surg. 68A,9:1331-1338 ,1986

THE MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER EXPERIENCE



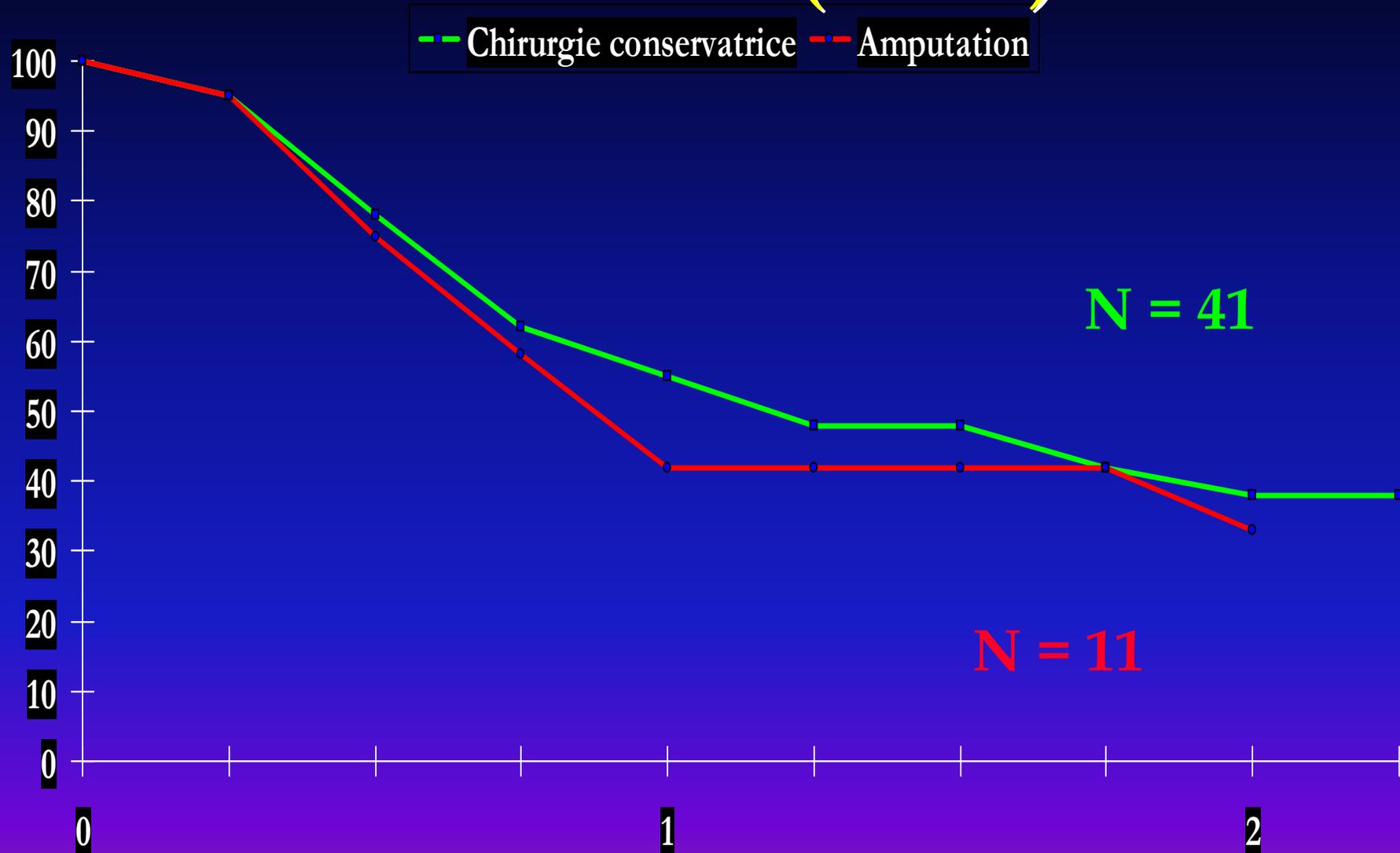
MEYER and all. "CHEMOTHERAPY FOR NON METASTATIC OSTEOGENIC
OSTEOSARCOMA: THE MEMORIAL S.K.C.C. EXPERIENCE " J.Clin.Oncol.10,1,5-15 , 1992

ETUDE DE L'UNIVERSITE DE FLORIDE



GRAHAN POLE J. and all. "Neoadjuvant chemotherapy for patients with osteosarcoma : University of Florida studies" in B.Humphrey ed.1993 KLUWER Ac.Publis.

ETUDE DE L'UNIVERSITE DE CALIFORNIE (UCLA)



ECKARDT J. J. and all "Management of stage I I B osteogenic sarcoma : Experience at the university of california , Los Angeles" Cancer Treat.Symp 3 :117-130 ,1985 .

Les essais multicentriques n ' ont pas été utiles pour le traitement des malades.

- Aucun essai randomisé n ' a apporté de nouveauté utile au malade.
- La plupart d 'entre eux conclue il « n 'y a pas de différence significative »
- « un nouvel essai est nécessaire »

L'essai MIOS n'était pas utile

- **Au moment où il a été arrêté (8/1984) l'efficacité de la chimiothérapie ne faisait plus de doute**
- **Tous les spécialistes (sauf ceux de l'essai) utilisaient la chimiothérapie**
- **La publication est survenue trop tard**

**Les essais thérapeutiques multicentriques contrôlés
sont rarement utiles (résultats trop tardifs)**

- **aucun apport scientifique notable n'a été réalisé par des essais thérapeutiques dans l'ostéosarcome.**
- **Cela est d'autant plus évident que les essais sur l'ostéosarcome ne sont habituellement publiés que très tardivement.**
 - au bout de 13 ans pour l'essai SFOP OS 94
 - 9 ans et 10 ans après leur début pour les essais européens

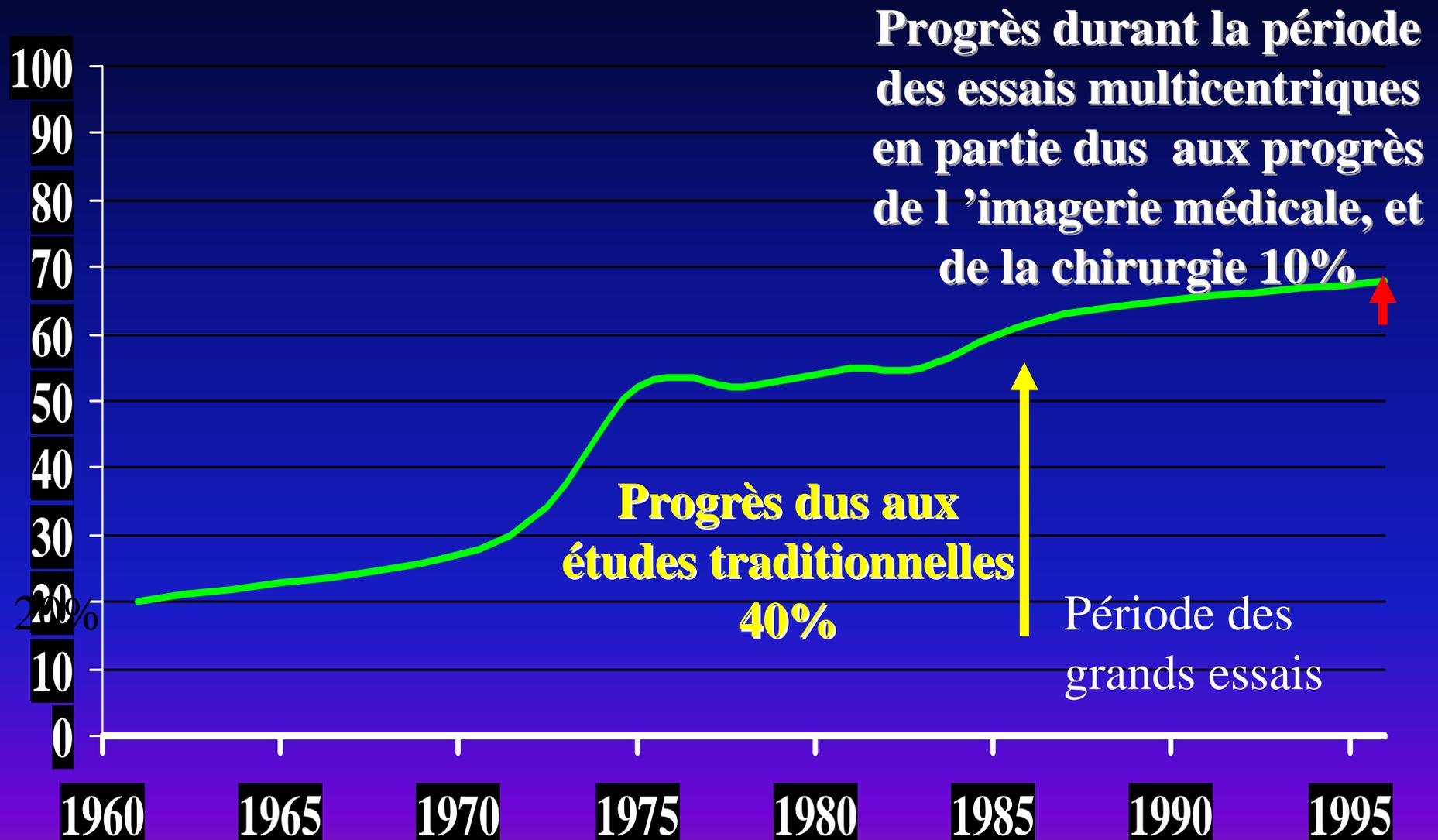
Les études pilotes ont permis l'essentiel des progrès

- les principes directeurs du traitement de la **chimiothérapie première**
- **de l'examen histologique** des pièces de résection
- **de la chirurgie conservatrice**
- **des conditions optimales d'utilisation du methotrexate** ont tous été découverts par des médecins qui n'incluaient pas leurs malades dans des essais thérapeutiques

les essais thérapeutiques contrôlés n'ont pas été
source notable de progrès

- l'analyse des courbes de survie montre que la **grande majorité des gains de survie a été obtenue entre 1970 et 1985** - avant l'ère des essais thérapeutiques randomisés
- depuis 1985 les progrès stagnent
- la période des grands essais multicentriques correspond à un ralentissement des progrès *avec aplatissement des courbes*

USA : L'essentiel des gains de survie (40%/50%) datent d'avant la période des essais multicentriques



Données américaines provenant du National cancer Institute (End Result Group) pour les périodes 1960-1963 et 1970-1973, et du SEER Program pour les périodes 1974-1996

Survie des enfants souffrant d'ostéosarcome entre 1983 et 1994 en Europe

la survie à 5 ans atteignait **60,8% en 1983** passée à **60,4% en 1994.**

Aujourd'hui ces malades entrent dans des essais thérapeutiques dont le taux de survie en première rémission est de l'ordre de 60 %

Cet échec par rapport au protocole de Rosen (82% dès 1982) est directement lié aux monopoles des protocoles multicentriques avec abandon des règles que le DR Rosen avait établies

Childhood cancer survival trends A Eurocare Working Group Study Gatta G et al. J.Clin.Oncol. 2005 ;23; 3742-3751

Méthode de cette étude

1°) Une recherche informatisée a recensé tous les protocoles thérapeutiques publiés sur l'ostéosarcome depuis 1975. Pour l'analyse seuls ont été retenus les protocoles traitant au moins 30 ostéosarcomes primitifs des membres non métastatiques au premier bilan détaillant les drogues administrées et leur doses et précisant le taux de première rémission à 5 ans.

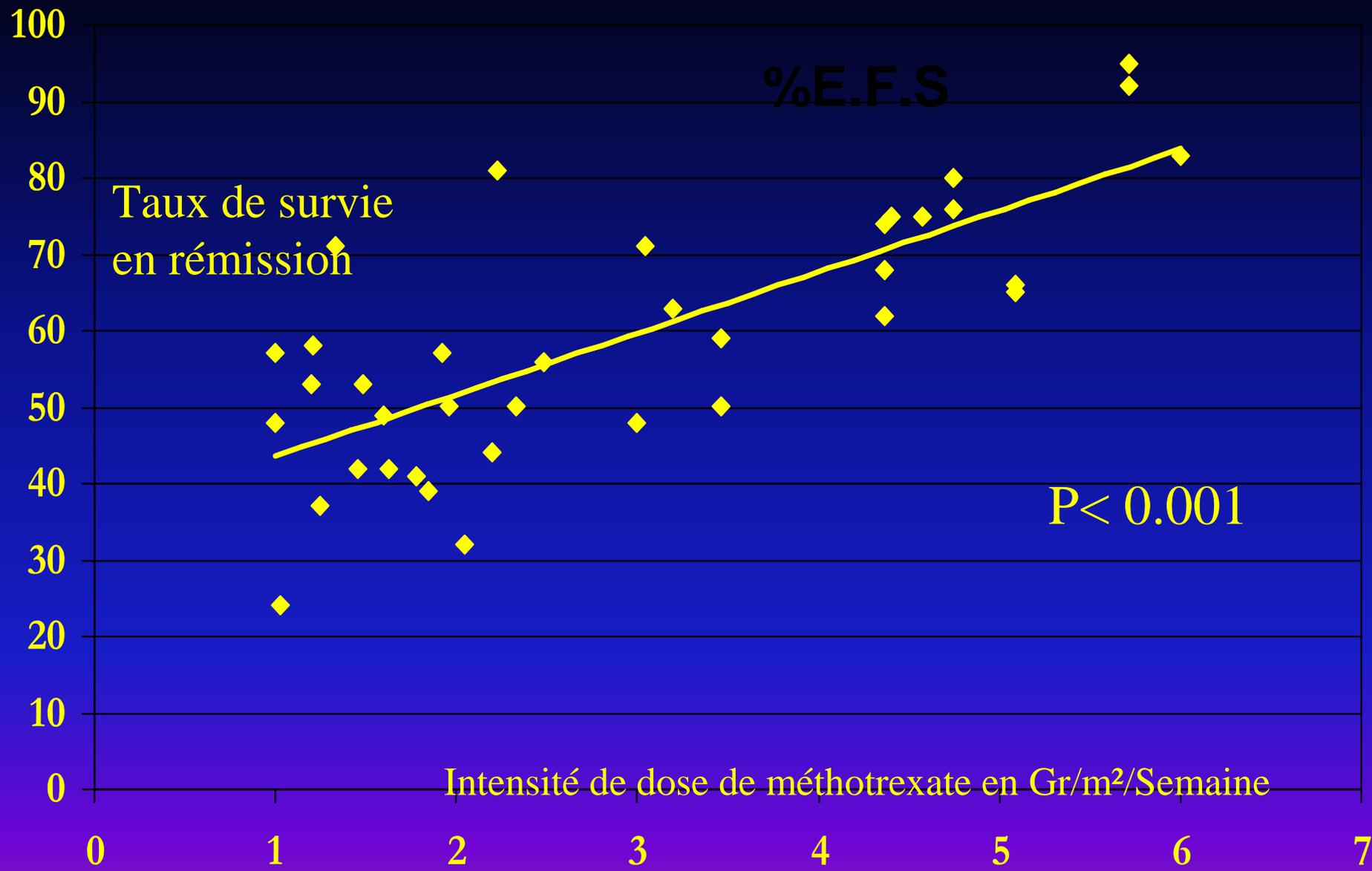
Méthode de cette étude

2°) L'analyse multivariée a comparé le taux de rémission aux facteurs susceptibles de le modifier :
dose et dose intensité des drogues
date d'inclusion des malades
caractère mono ou multicentrique
de l'étude.

Résultats

- Seuls trois facteurs modifient significativement le taux de survie :
- la dose et l'intensité de dose de méthotrexate
- et le caractère monocentrique ou multicentrique de l'étude.

L'intérêt des hautes doses de Méthotrexate



Delepine N.. Influence of methotrexate dose intensity on outcome of patients with high grade osteogenic osteosarcoma. A literature analysis, about 1909 cases. Cancer, 1996, 78 : 2127-35.

Rémission selon le caractère mono ou multicentrique de l'étude

- Essais multicentriques: 2348 pts : 54%
- Etudes monocentriques: 1350 pts : 67%

P <.0001

L'inclusion dans un protocole multicentrique diminue les chances de guérison

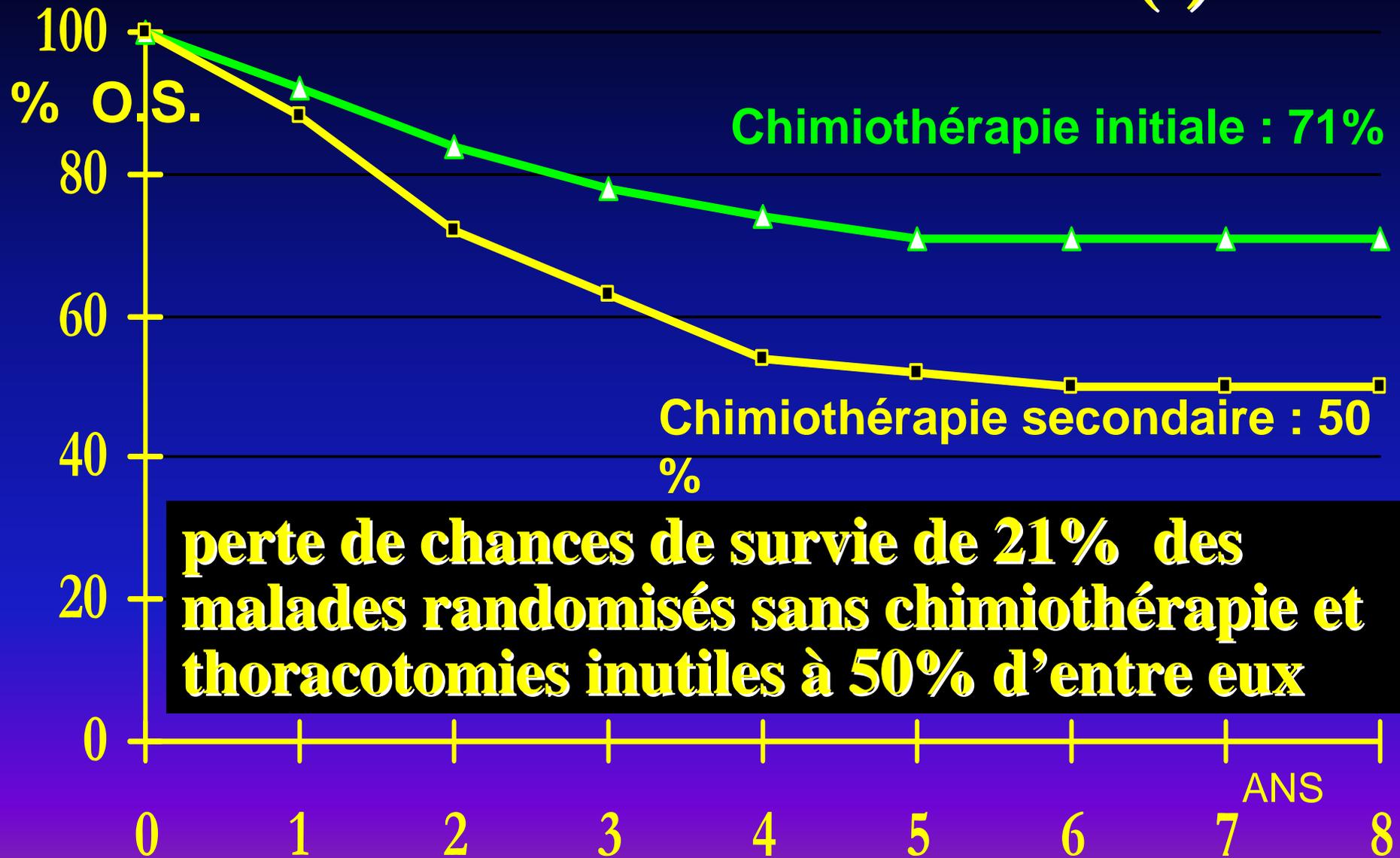
Problème éthique des essais les essais sont-ils dangereux pour les malades

*Cette perte de chances serait contraire à la
déclaration d'Helsinki de l'association
médicale mondiale*

Critique éthique

- comme on teste (au moins) deux groupes dont l'un est supposé recevoir le traitement le plus actif
 - la moitié (au moins) des malades ne bénéficie pas du meilleur traitement
- ce groupe témoin existe dans les essais sur les cancers : dans l'essai MIOS
 - *(multiinstitutional osteosarcoma study)
 - la moitié des malades tirés au sort n'a pas reçu de chimiothérapie adjuvante
 - 20% en sont morts
 - 50% ont subi une thoracotomie évitable

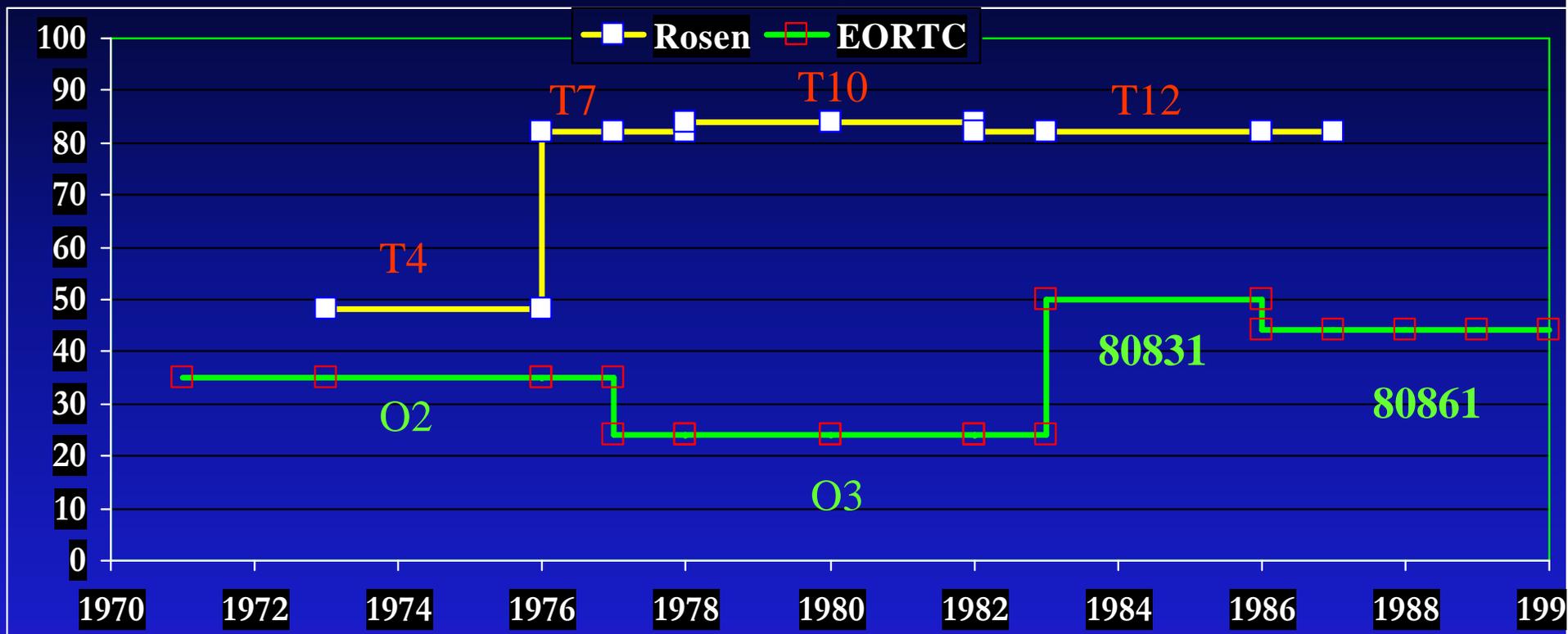
Conséquences pour les malades de l'inclusion dans l'essai randomisé MIOS (1)



Conséquences pour les malades de l'essai randomisé MIOS

- 1°) **perte de chances de survie de 21% des malades randomisés sans chimiothérapie et thoracotomies inutiles à 50% d'entre eux**
- 2°) La vérification multicentrique de l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante a retardé son application généralisée de 4 à 5 années .
- 3°) entraînant ainsi indirectement **la mort d'environ 4000 malades.**

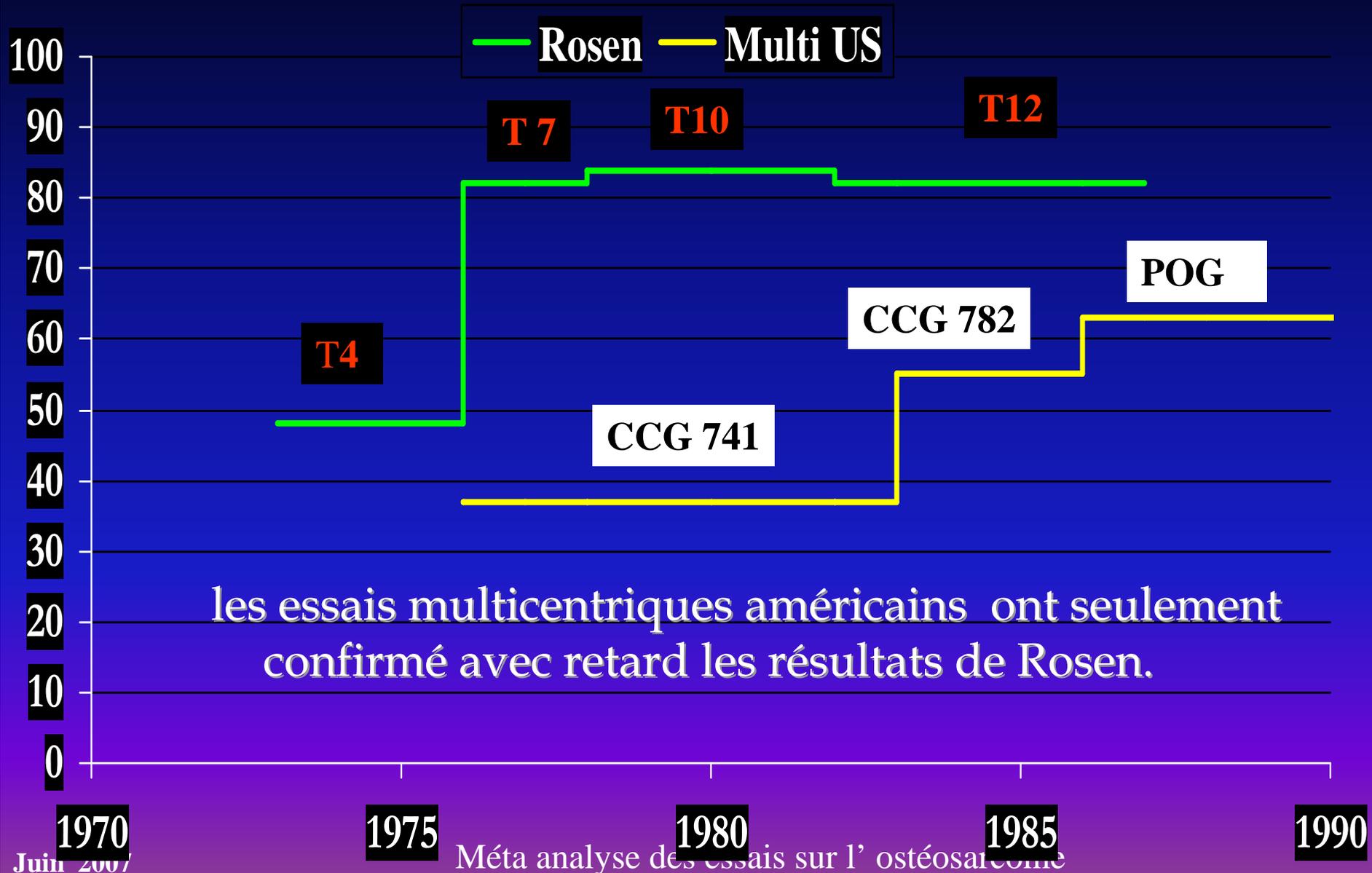
Perte des chances des malades inclus dans les essais EORTC- EIO (versus Rosen)



essais 1 et 2 de l'IEO : la moyenne de survie en 1^{ère} RC des 610 malades inclus n'a pas dépassé 46%

Les essais de l'EORTC et de l'EIO ont diminué les chances de survie des malades inclus

Perte des chances des malades inclus dans les essais multicentriques américains (versus Rosen)



**Opinion du Professeur G. Bacci
(institut Rizzoli, Bologne, Italie)**

« Globalement, les malades traités dans les centres spécialisés à fort recrutement ont bénéficié de 70 % de chirurgie conservatrice et de 59 % de survie en rémission à 5 ans contre, respectivement 34 % et 47 % pour les essais multicentriques. »

Chir organi mov 2004 oct-dec 89(4)283 /292

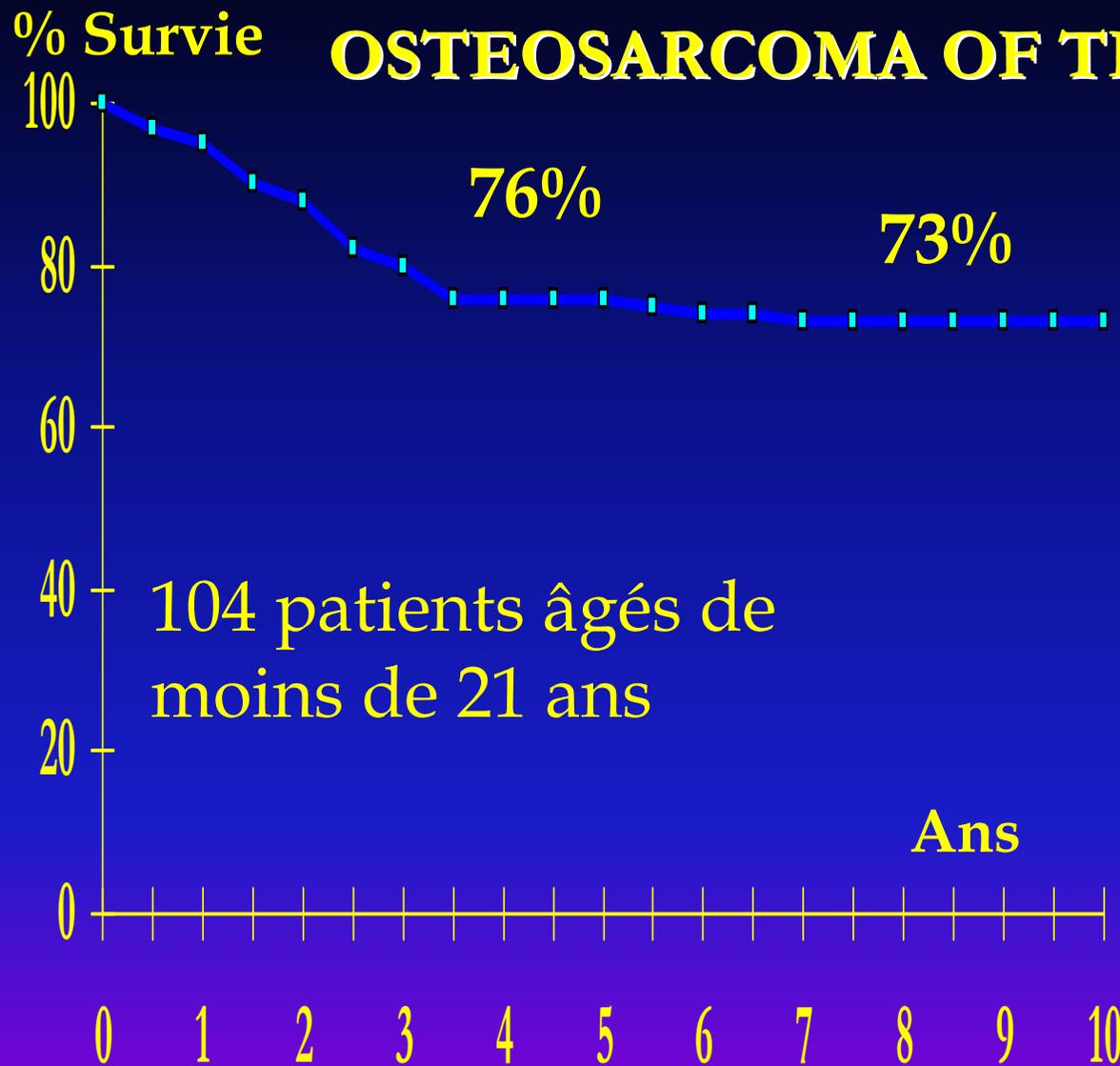
Management of high-grade bone sarcomas over two decades: the Norwegian Radium Hospital experience.

« **No major new treatment options have emerged over these 20 years.** The improved outcome appears partly to be due to refinements in the use of existing modalities and improved quality and integration of multidisciplinary approaches. »

aucune option thérapeutique nouvelle n'est apparue depuis 20 ans .L'amélioration du pronostic semble partiellement due à l'amélioration de l'utilisation des techniques anciennes et l'amélioration de leurs qualités et l'approche multidisciplinaire

T 10 RESULT FOR NON METASTATIC

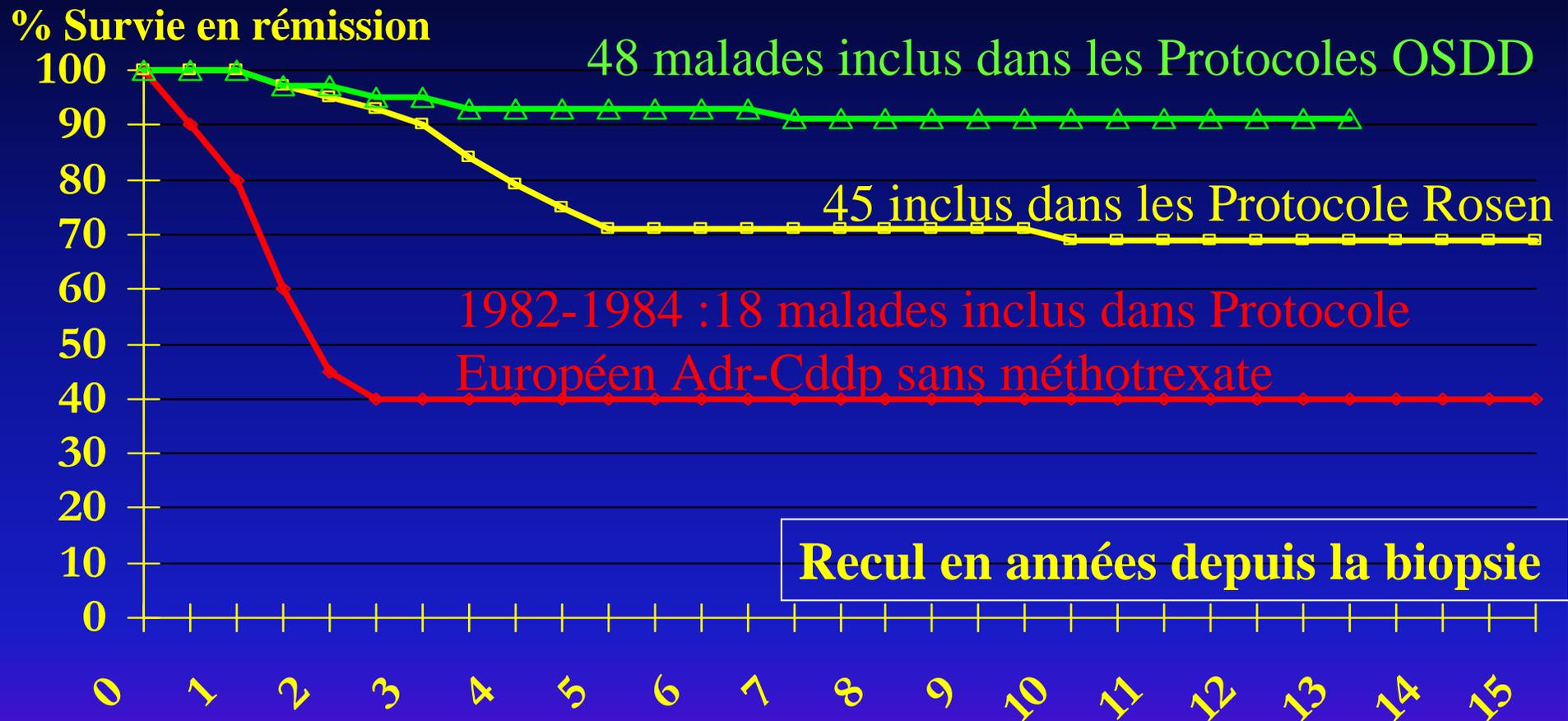
OSTEOSARCOMA OF THE EXTREMITIES



En 2007 avec 25 ans de recul, les protocoles T7 et T10 dont les malades ont été revus par des examinateurs indépendants, restent les protocoles qui donnent les meilleurs résultats jusqu'ici.

MEYER and all."CHEMOTHERAPY FOR NON METASTATIC OSTEOGENIC OSTEOSARCOMA: THE MEMORIAL S.K.C.C.EXPERIENCE " J.Clin.Oncol.10,1,5-15 , 1992

Progrès réalisés par notre groupe depuis qu'il suit les recommandations de Rosen



Delépine N., Dose escalation with pharmacokinetics monitoring in methotrexate therapy of osteosarcoma. Anticancer Research 1995 ; 15 : 489-494.

Delepine N., (1986). Chimiothérapie de l'ostéosarcome par l'association Adriamycine-Cisplatinium pré et post-opératoire.. Bull. Cancer 73, 288-293

En 2007 et après plus de 40 essais

- aucun progrès conceptuel ni thérapeutique net n'a émergé grâce aux essais standardisés
- et l'espérance de guérison des malades inclus dans les essais reste notoirement inférieur à ceux des malades de Rosen (en moyenne perte de 25% de chances de guérison).

Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the **European Osteosarcoma Intergroup**.

- « **Previous randomized controlled trials** that used the two-drug chemotherapy regimen of cisplatin and doxorubicin as the conventional arm **showed no evidence of benefit from an increase in the number of agents or the length of treatment**

- « **Intensification of chemotherapy with cisplatin and doxorubicin resulted in a statistically significant increase in favorable histologic response rate, but not in increased progression-free or overall survival.** Our results call into question the use of histologic response as a surrogate outcome measure in trials of this disease ».

- Lewis Ijet coll J Natl Cancer Inst, 2007 Jan 17;99(2):112-28

Conclusion en 2007

L'approche médicale traditionnelle est la seule qui ait permis les progrès réels de la chimiothérapie des ostéosarcomes dès 1975

Les essais multicentriques dont le **coût réel avoisine les 10000 dollars par malade inclus** n'ont servi qu'à convaincre une communauté médicale réticente de la réalité des progrès thérapeutiques mis au point par une approche traditionnelle

Conclusion en 2007

Chimiothérapie individualisée avec des doses adaptées à chaque malade, à sa pharmacocinétique et à la sensibilité de sa tumeur

Dans l'ostéosarcome ostéogénique **les essais multicentriques ont constamment obtenu des résultats inférieurs aux études faites dans un seul centre par une équipe entraînée**

L'inclusion dans un protocole multicentrique diminue les chances de guérison de 20 à 30 %.

1993

Lucien
Israël

La vie
jusqu'au
bout

Euthanasie et autres dérives

PLON

« Je suis de ceux qui, pour chaque cas, recherchent l'optimisation individuelle, mais j'ai dû pour cela renoncer dans bien des cas à publier des travaux parce qu'ils ne sont pas dans l'orthodoxie méthodologique »

« Il y a dérive et une certaine médecine dite de recherche peut avec les meilleures intentions du monde perdre de vue le service à rendre, ici et maintenant, à celui qui en toute confiance remet son sort entre les mains d'un médecin »

« Il peut y avoir conflit entre la recherche d'une certitude statistique et la recherche de l'excellence pour chaque cas »