

# Peut-on se passer du méthotrexate haute dose dans le traitement de l'ostéosarcome de haut degré de malignité ?

**Gérard Delepine,**

**Nicole Delepine**

[www.nicoledelepine.fr](http://www.nicoledelepine.fr)



**ONCOLOGIA  
MUSCULO  
SQUELETRICA**



# 1979 Rosen : le protocole T10

Taux de survie en rémission



# les règles rappelées par Rosen en 1996

- 1°) La chimiothérapie **préopératoire est un acte d'investigation**, et non pas une recette
- 2°) Donner **au moins 240 grammes / m<sup>2</sup>** de MTX
- 3°) **Ne pas noyer le MTX** dans les perfusions
- 4°) **Ne jamais perdre de temps** entre les cures
- 5°) **Augmenter les doses de MTX si doute** sur l'efficacité clinique du méthotrexate
- 6°) **Augmenter la dose si pic sérique insuffisant**  
(**H6 < 1000 μmol/L** ou **H4 < 1450 μmol/L**)

# Inconvénients du HDMTX

- **Cher** (coût total 20000 \$ contre 6000 \$ pour un traitement par l'association ADR CDDP) .
- **Potentiellement dangereux** (dans sa série initiale de malades métastatiques Rosen a observé plusieurs accidents graves).
- **Nécessite une surveillance** clinique et biologique sérieuse par des médecins seniors.
- Les génériques sont à risques



# Association Adriamycine + cisplatine

- Le promoteur de cette association bi-drogue a été **Ettinger en 1981**. Sur une série de 22 malades, avec un recul relativement faible, il a obtenu un taux de **survie en rémission de 64%**.
- Ce résultat préliminaire a incité de nombreuses équipes à tester l'utilisation de l'ADR CDDP, ce dernier produit étant administré par voie intraveineuse pure ou par voie intra artérielle lors de la phase de chimiothérapie préopératoire..

# L'essai 80631 de l'Intergroupe Européen pour l'ostéosarcome (E.O.I.)

- a comparé cette association ADR CDDP intraveineux contre une association comportant en plus du MTX à dose faible (au total 32 g/m<sup>2</sup>).
- Les résultats de ce premier essai EOI 1 ont laissé espérer que l'association ADR CDDP donnait de bons résultats

**« Les résultats du bras bi drogue sont très satisfaisants... comparables à ceux de protocoles plus complexes... »**

. **Bramwell VHC**, Burgers M, Sneath R et al. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults. The first study of the european osteosarcoma intergroup. *J. Clin. Oncol.* 1992 ; 10 : 1579-1591.

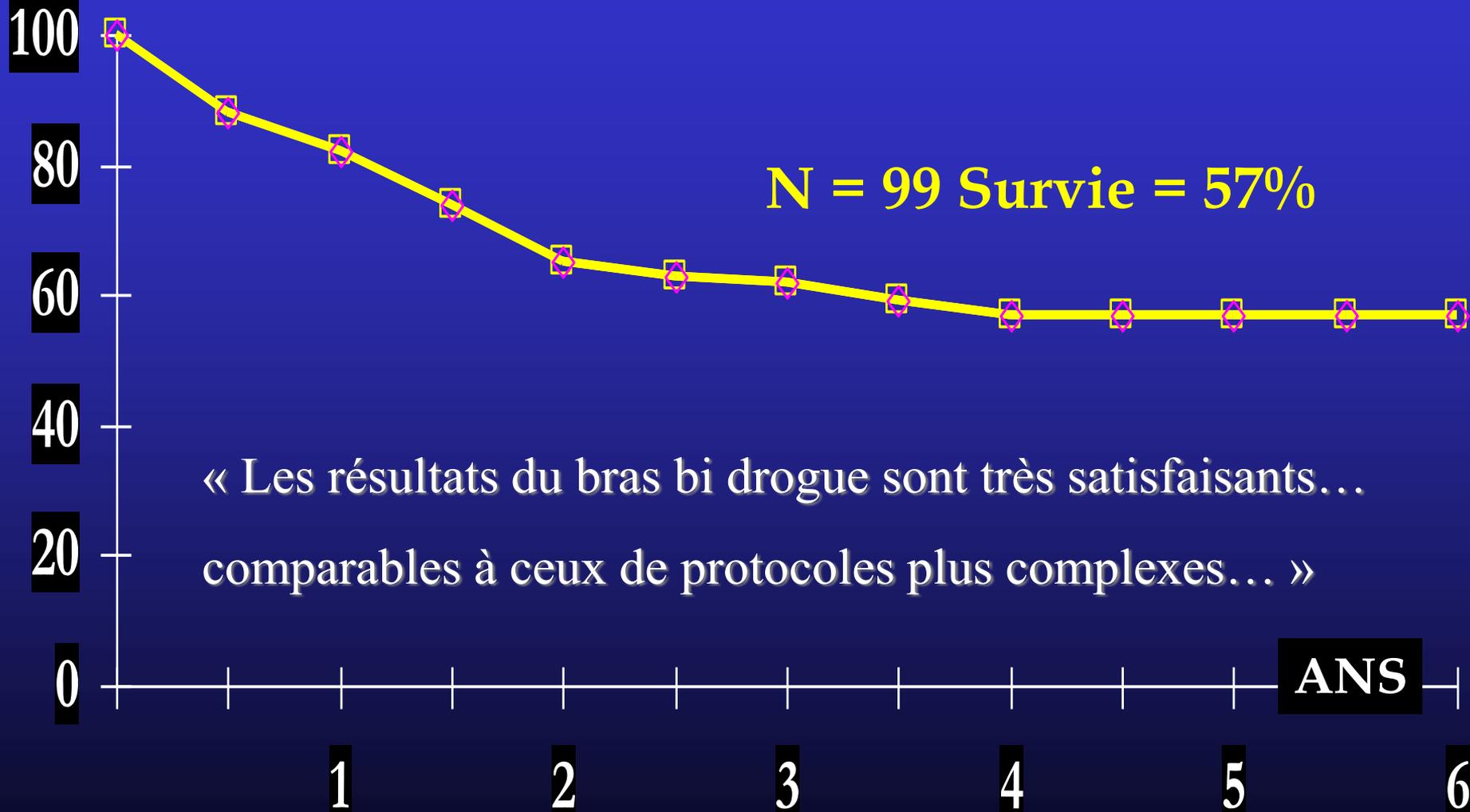
# Notre expérience de l'ADR CDDP dans l'ostéosarcome localisé des membres



# Intergroupe Européen Ostéosarcome

## Bras bi drogue de l'essai 80631

% Survie



**Bramwellet all** A Comparaison of two short Chemotherapy Regimen in operable Osteosarcoma of Limbs in Children and Young Adults: The first Study of the European Osteosarcoma Intergroup *J.Clin.Oncol.*1992 10:1579-1591

# But de cette étude

**Pour comprendre cette discordance entre les résultats “satisfaisants” publiés par les promoteurs de l’essai EIO 1 et les résultats médiocres que nous avons observés, nous avons décidé de faire une analyse complète de la littérature.**



# *Méthode : Recherche des données*

- Recherche par ordinateur des articles donnant les résultats des protocoles de traitement de l'ostéosarcome localisé.
- Mots clefs : traitement ostéosarcome
- Analyse de toutes les références citées dans ces articles.
- Lecture des livres de résumés des principaux congrès de cancérologie et d'orthopédie.



# *Méthode : extraction des données*

- 1°) Tous les résultats des protocoles décrits ont été analysés (éventuellement sur plusieurs articles).
- 2°) Les modalités du traitement ont été extraites de l'article le plus précis
- 3°) Le taux de survie en rémission à 5 ans a été pris en compte dans le dernier papier publié .



# *Méthode : vérification des données*

- En cas de discordance entre les différents articles sur les modalités thérapeutiques ou les résultats
- une demande de précisions a été adressée au premier auteur afin de valider définitivement les données
- nous remercions les collègues pour leurs réponses.



# Critères d'inclusion dans cette étude

- 1°) Au moins **30 malades** souffrant d'**ostéosarcome primitif** de haut degré de malignité **localisé** aux membres traités par le même protocole.
- 2°) **Description précise des drogues**, des doses et de leur mode d'administration
- 3°) **Énoncé clair du taux actuariel de survie en rémission à 5 ans.**

# Résultats : données validées

- **36 protocoles :**
- 20 études pilotes monocentriques
- 16 Essais multicentriques :  
SFOP (T 10, OS 87, Help)  
Essais 1 et 2 de l' Intergroupe Européen  
Essais Children Cancer Group 741 et 782  
Essais Pediatric Oncologic Group.
- **2842 patients** remplissaient les critères d'inclusion et ont pu être analysés



# 23 protocoles reposant sur le méthotrexate haute dose

- **11 études pilotes mono-centriques :**

- Rosen T4-T12

- **12 Essais multicentriques**

COSS 77, 80, 82, 86

Essai T10 Scandinave

Essai 782 Children Cancer Group

Essai Pediatric Oncologic Group

SFOP (T 10, Help)

**regroupant 1957 patients**



Peut-on se passer du méthotrexate haute dose dans l'ostéosarcome Delépine G.N. Florence 2003  
Réunion commune du Groupe français des Tumeurs Osseuses et du Groupe Italien des Sarcomes

# 13 protocoles reposant sur l'association ADR CDDP

- 9 études pilotes monocentriques :
- 4 essais multicentriques

EIO 1, EIO 2, EIO phase 2

Essai OSA

**regroupant 885 patients**

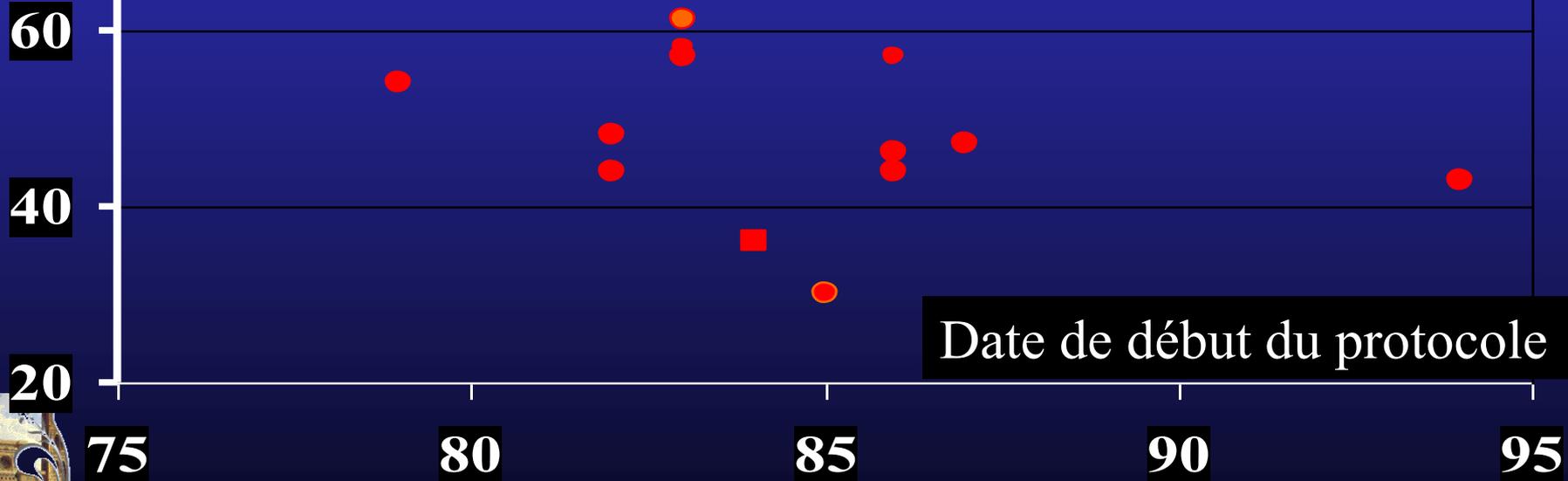


Peut-on se passer du méthotrexate haute dose dans l'ostéosarcome Delépine G.N. Florence 2003  
Réunion commune du Groupe français des Tumeurs Osseuses et du Groupe Italien des Sarcomes

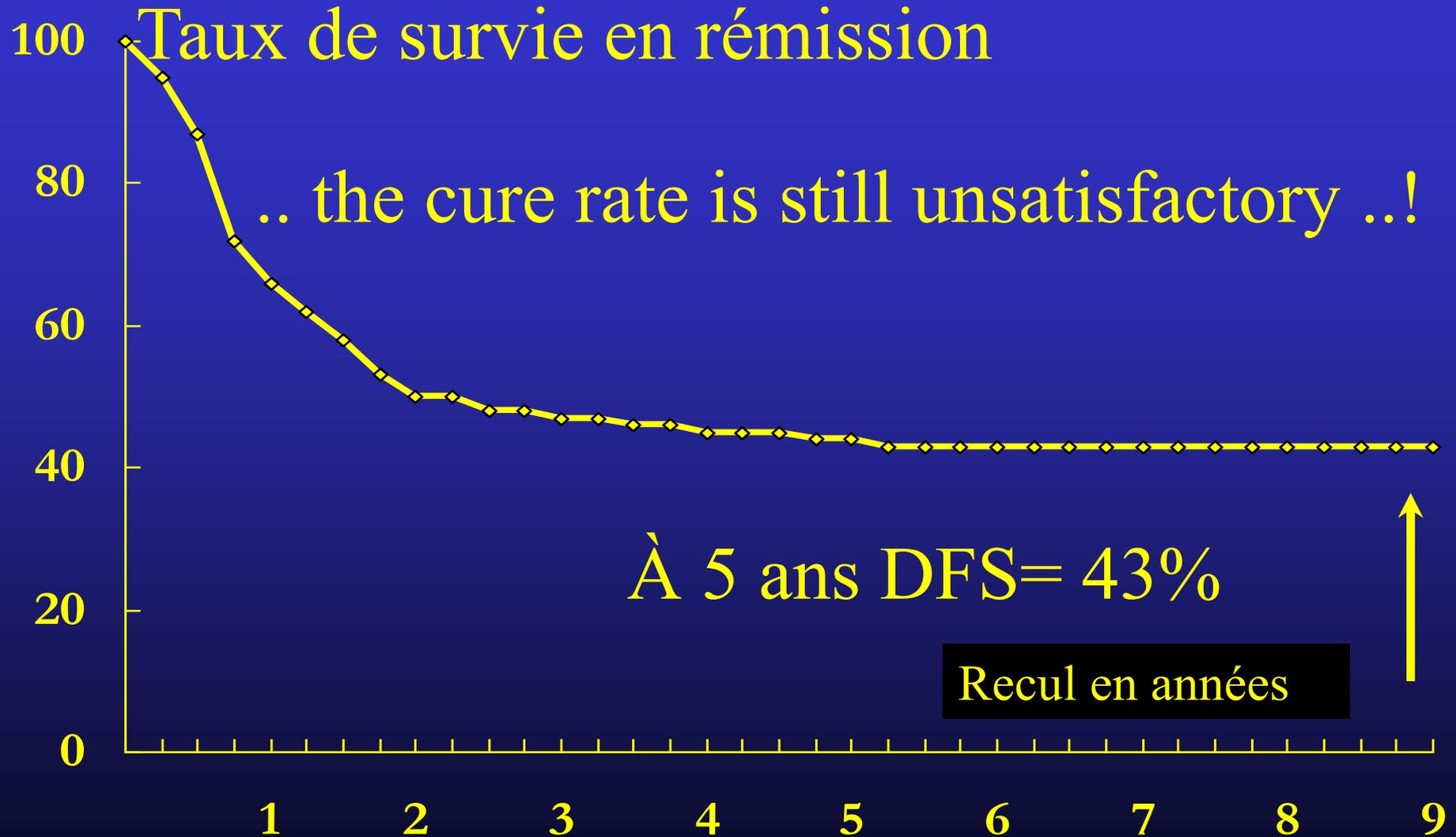
# Résultats des protocoles reposant sur l'association ADR CDDP

Taux de survie en rémission à 5 ans

Taux moyen pondéré de survie en première rémission à 5 ans : 47 %



# ADR CDDP 2 ème Protocole EIO



# Comparaison des résultats des protocoles HDMTX

Taux de survie en rémission à 5 ans

Taux moyen pondéré de survie

en première rémission à 5 ans : 66 %

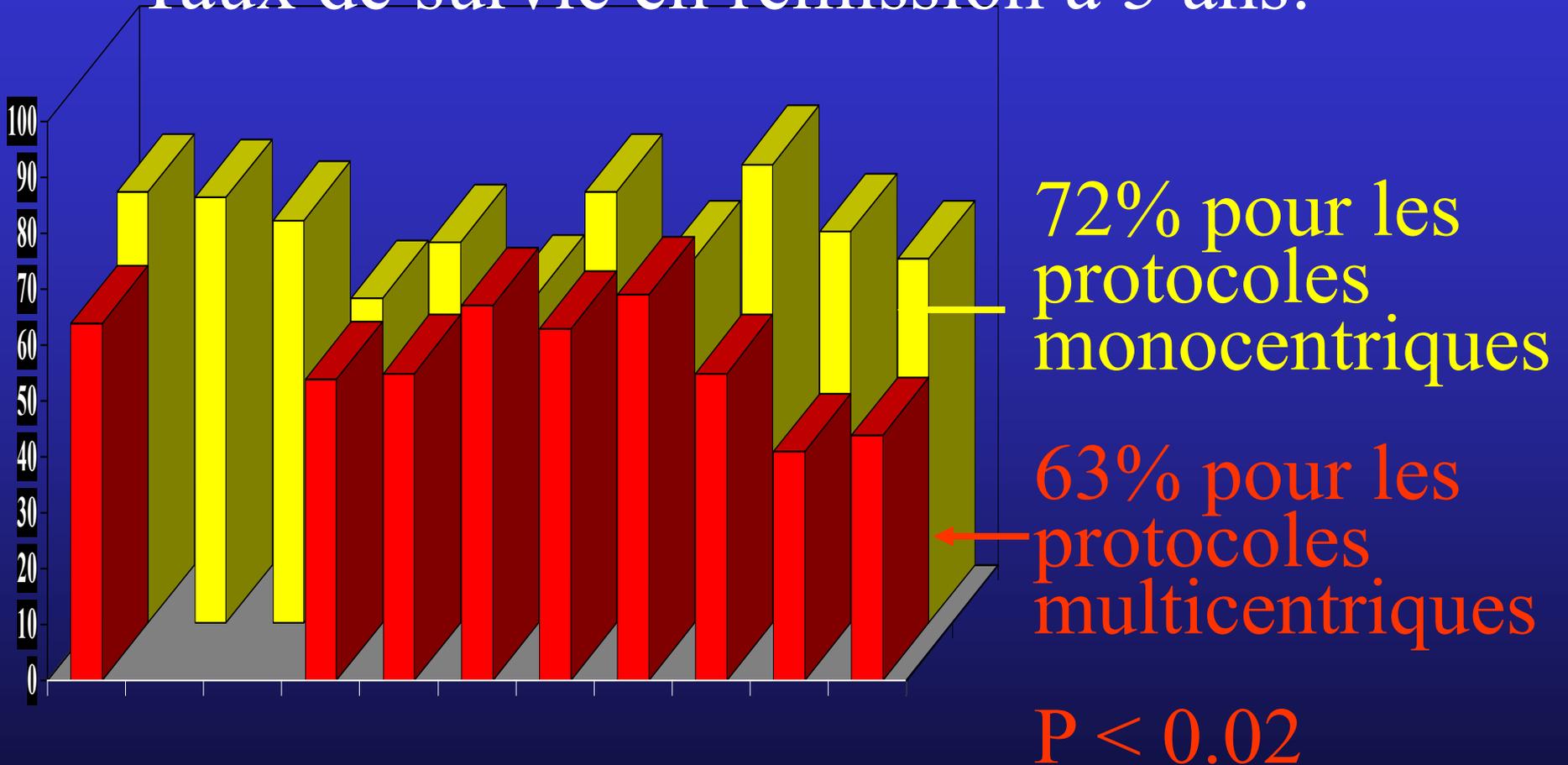


Date de début du protocole



# Ostéosarcomes traités par HDMTX

## Taux de survie en rémission à 5 ans:



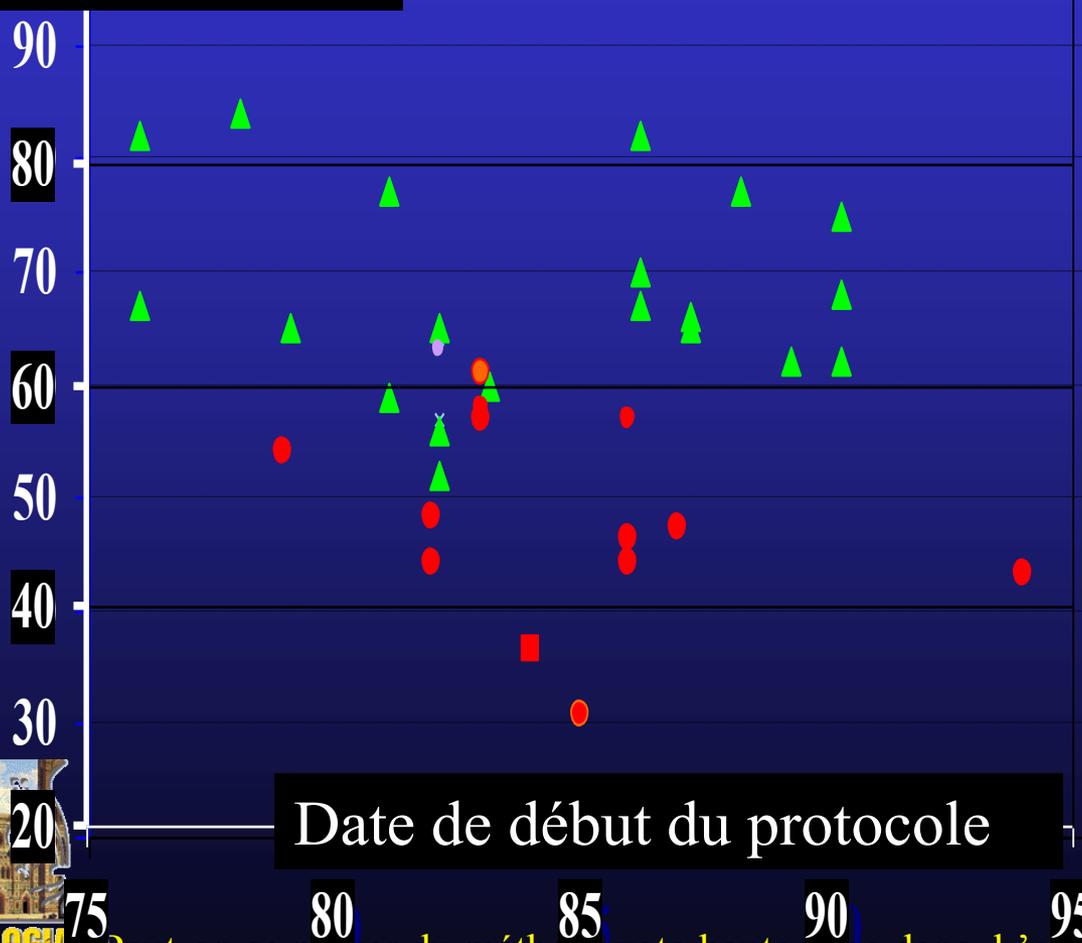
Les protocoles monocentriques donnent des résultats supérieurs (moyenne 72%) aux protocoles multicentriques (moyenne 63%)



Peut-on se passer du méthotrexate haute dose dans l'ostéosarcome Delépine G.N. Florence 2003  
Réunion commune du Groupe français des Tumeurs Osseuses et du Groupe Italien des Sarcomes

# Comparaison des résultats des protocoles HDMTX vs ADR CDDP

Taux de survie en rémission à 5 ans



Les protocoles basés sur le HDMTX donnent des résultats supérieurs : moyenne 66%

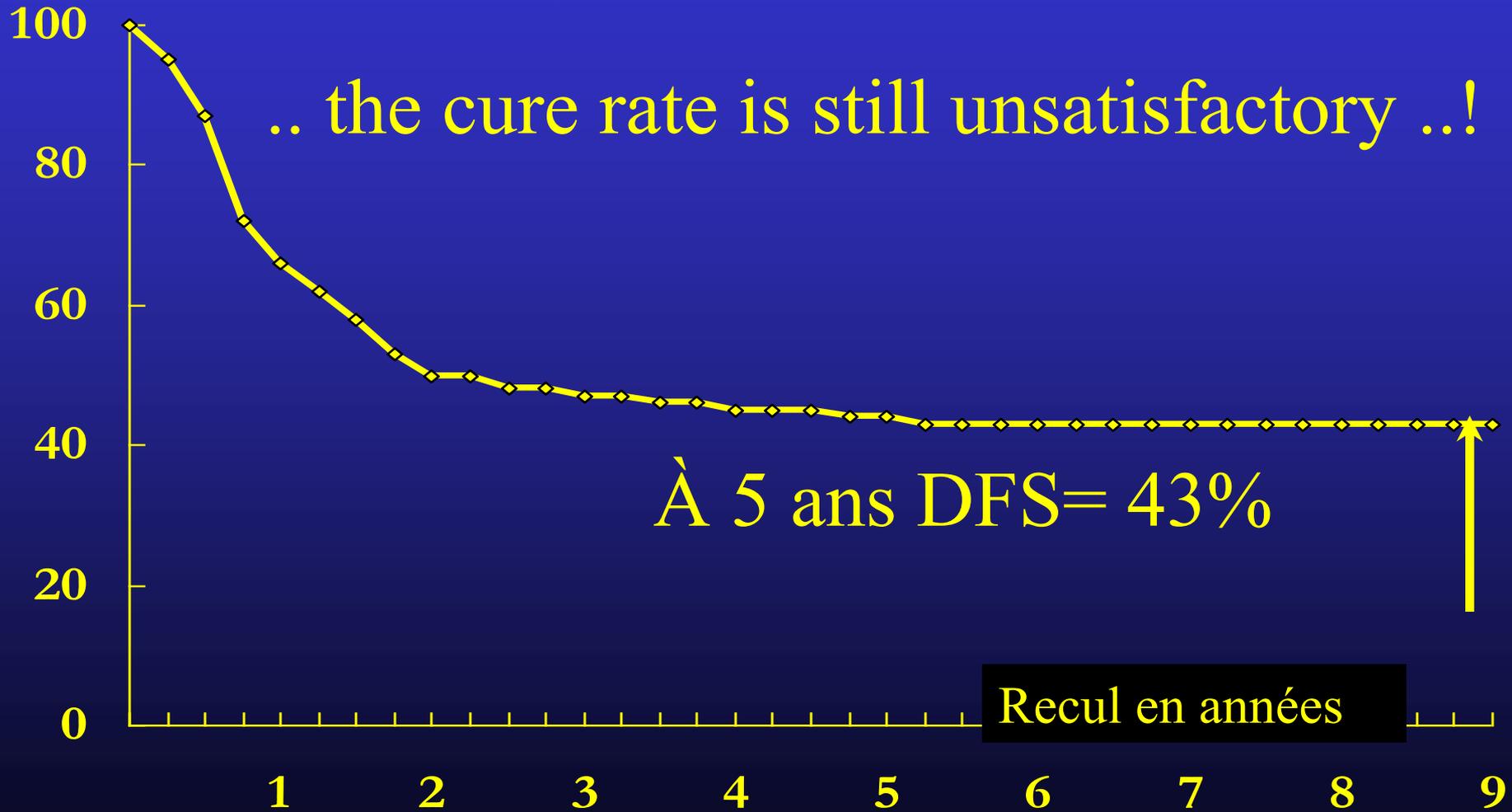
aux protocoles basés sur l'ADR CDDP : moyenne 47%

Différence significative à 0.001



# Les mauvais résultats de l'ADR CDDP ont été reconnus dans l'essai EIO 2

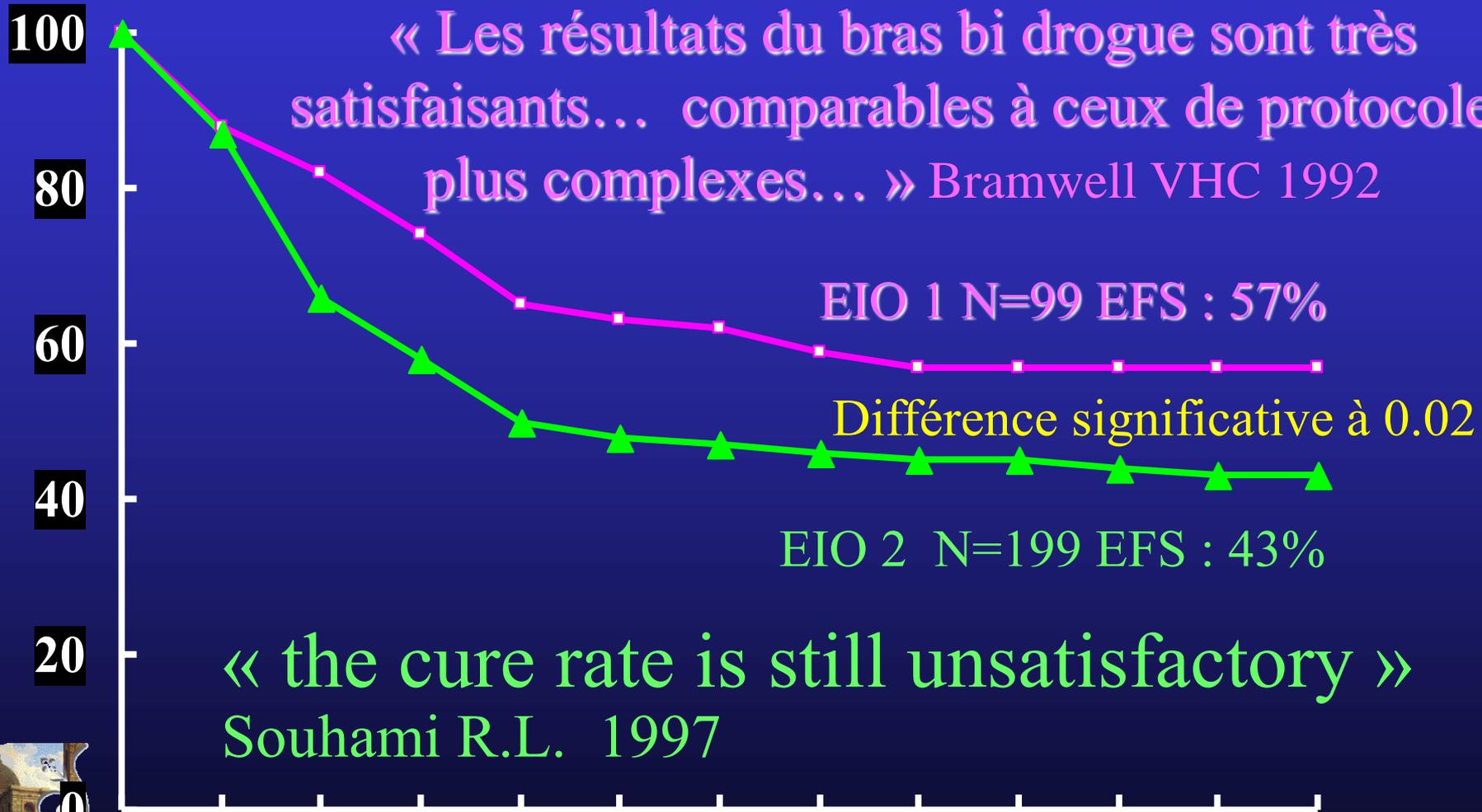
Taux de survie en rémission



Souhami R.L. 1997 .Randomized trial of two regimen of chemotherapy in operable ostéosarcoma:a study of the european osteosarcoma Intergroup.Lancet 350:911-917

# Mais les promoteurs des essais EIO n'ont pas expliqué leurs résultats contradictoires

« Les résultats du bras bi drogue sont très satisfaisants... comparables à ceux de protocoles plus complexes... » Bramwell VHC 1992



« the cure rate is still unsatisfactory »  
Souhami R.L. 1997



# Conclusions (1)

- L'absence de méthotrexate aux doses proposées par G.Rosen diminue significativement les chances de guérison des malades (de 20% en moyenne).



# Conclusions (2)

- Les Essais Multicentriques Européen de l'EIO ont abouti à des conclusions opposées.

Les taux successifs de survie observée dans le bras ADR+CDDP commun aux deux essais diffèrent significativement sans que cette différence n'ait suscité de tentative d'explication des auteurs.

- L'apport de ces deux essais tant à la connaissance de la maladie qu'à son traitement est globalement négatif.

