

*D'où sont venus Les progrès en
cancérologie pédiatrique dans les
trente dernières années ?*

Docteur Nicole Delepine

www.nicoledepine.fr



*« De l'uniformité naquit un jour
l'ennui. » Victor Hugo*

Les projets français* en cours sur l'organisation de la recherche sur le cancer tendent à imposer les essais standardisés (randomisés ou non) sur toute autre forme de recherche clinique.

cette tendance monopolistique nous paraît fâcheuse, car seule la diversité assure richesse la richesse et la capacité d'évoluer

L'absence de progrès apportés par les larges essais multicentriques

a déjà été démontrée dans les sarcomes des os, et dans les sarcomes des parties molles.

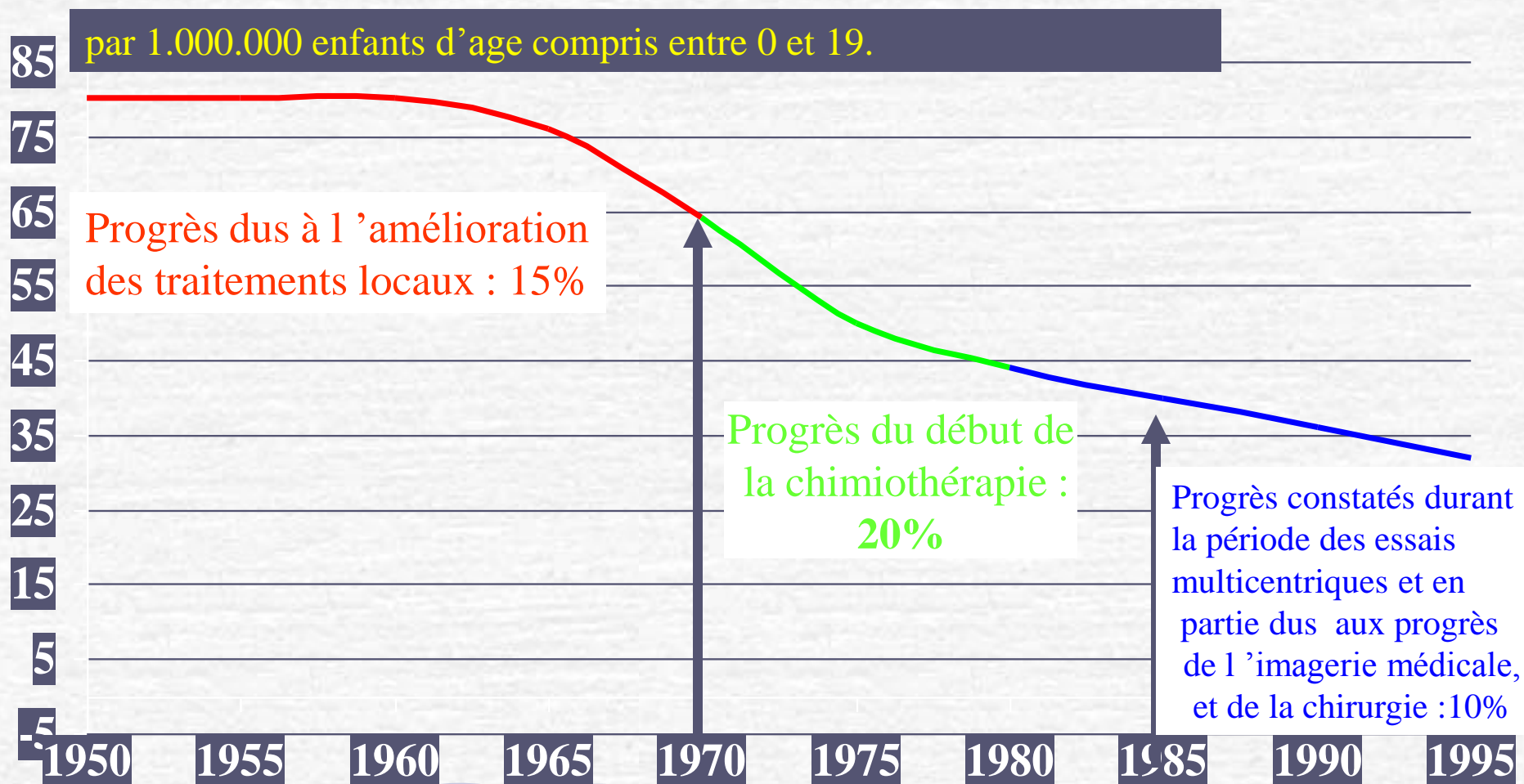
Rappeler cette vérité nous a valu les foudres des institutionnels qui souhaitent limiter en France la recherche clinique en pédiatrie cancérologique aux essais cliniques multicentriques.

Il nous paraît utile de montrer les courbes de survie dans les pathologies tumorales de l'enfant

sur lesquelles on peut voir que les progrès significatifs sont apparus jusqu' en 1985

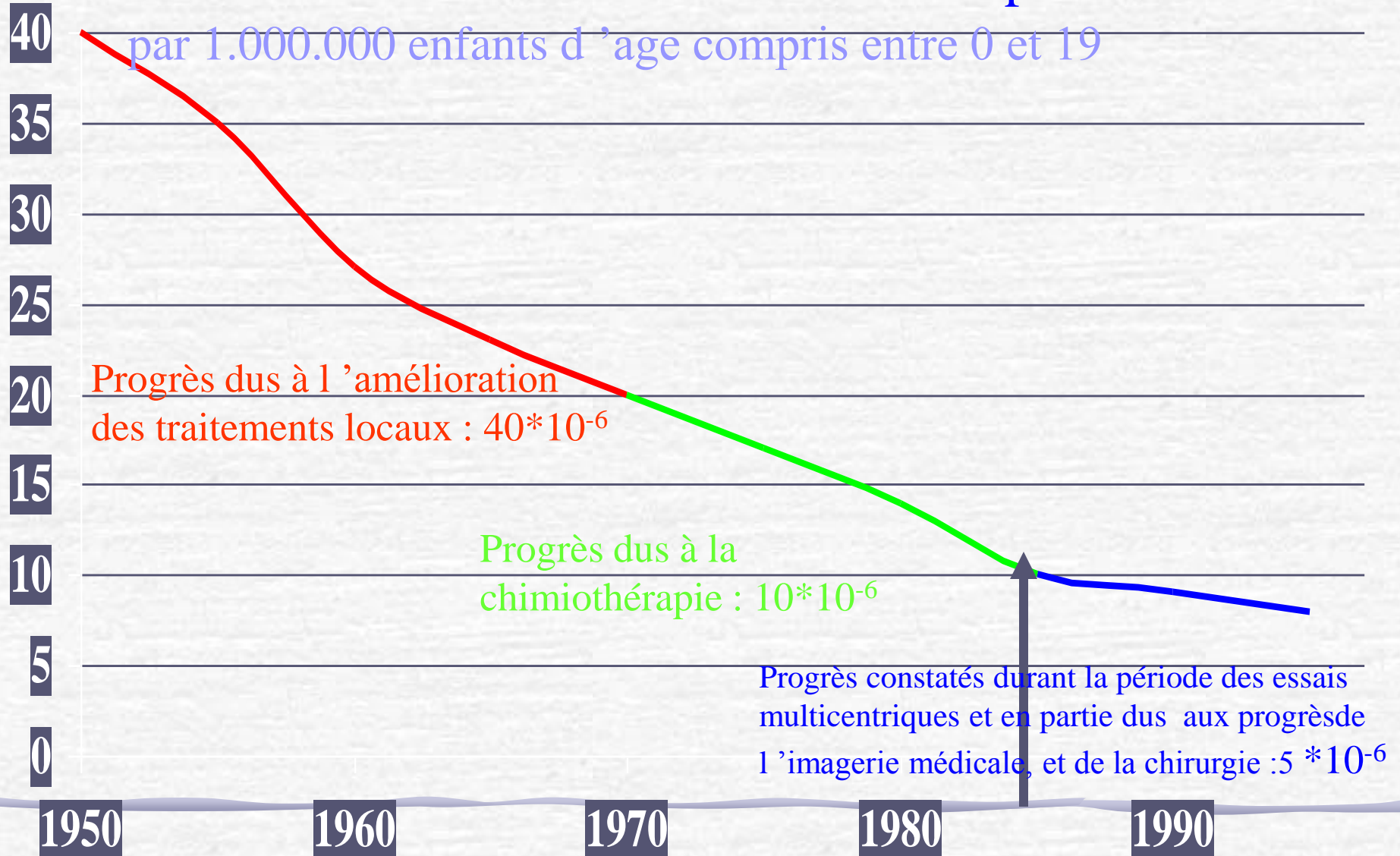
et que la période des grands essais multicentriques correspond à une diminution des progrès avec aplatissement des courbes .

En 45 ans, aux états unis la mortalité des enfants par cancer a été réduite de 60%.



Tumeurs du rein : évolution de la mortalité

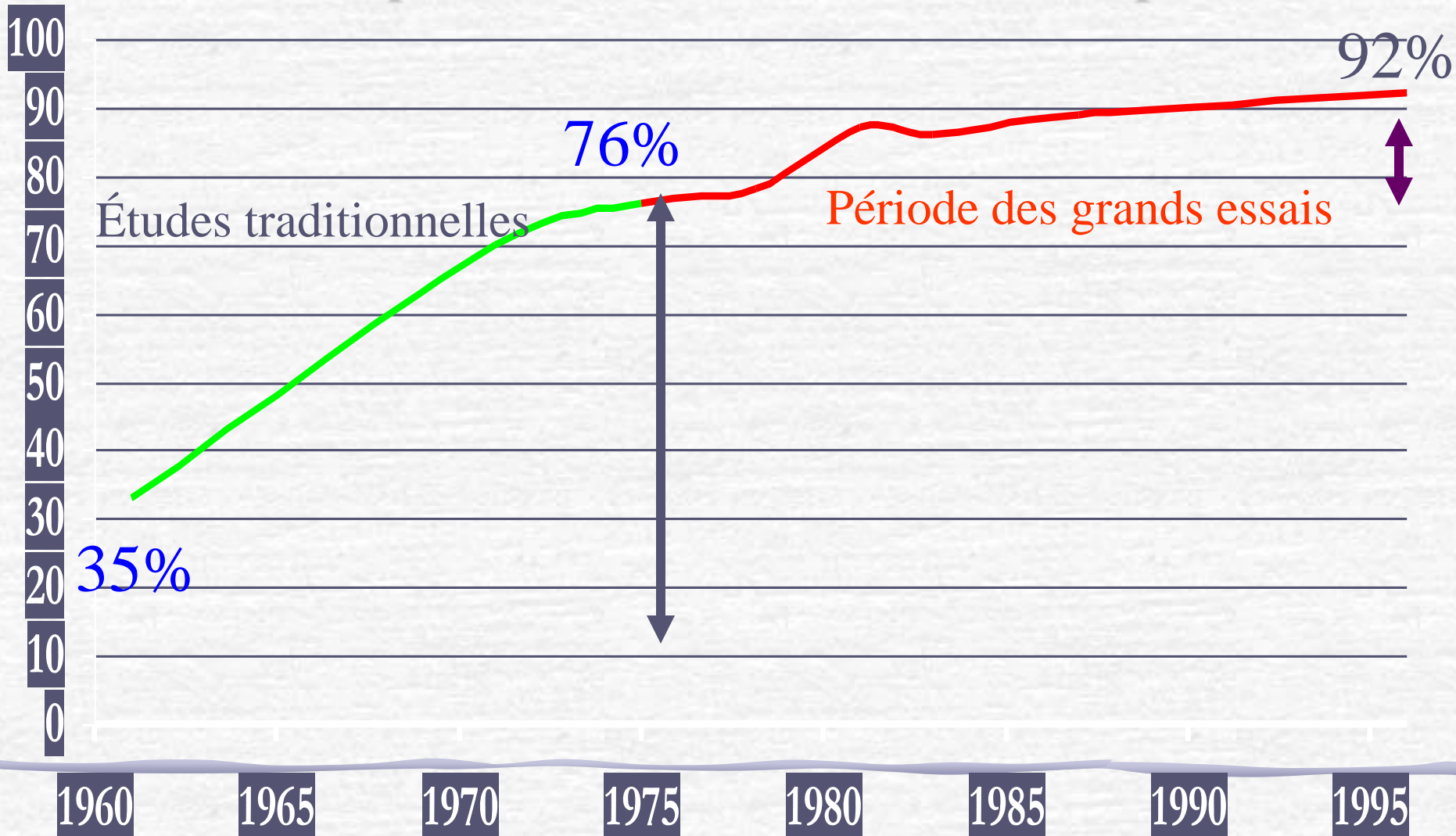
La réduction de la mortalité est maximale pour les T du rein.



Données américaines provenant du National Center for Health Statistics

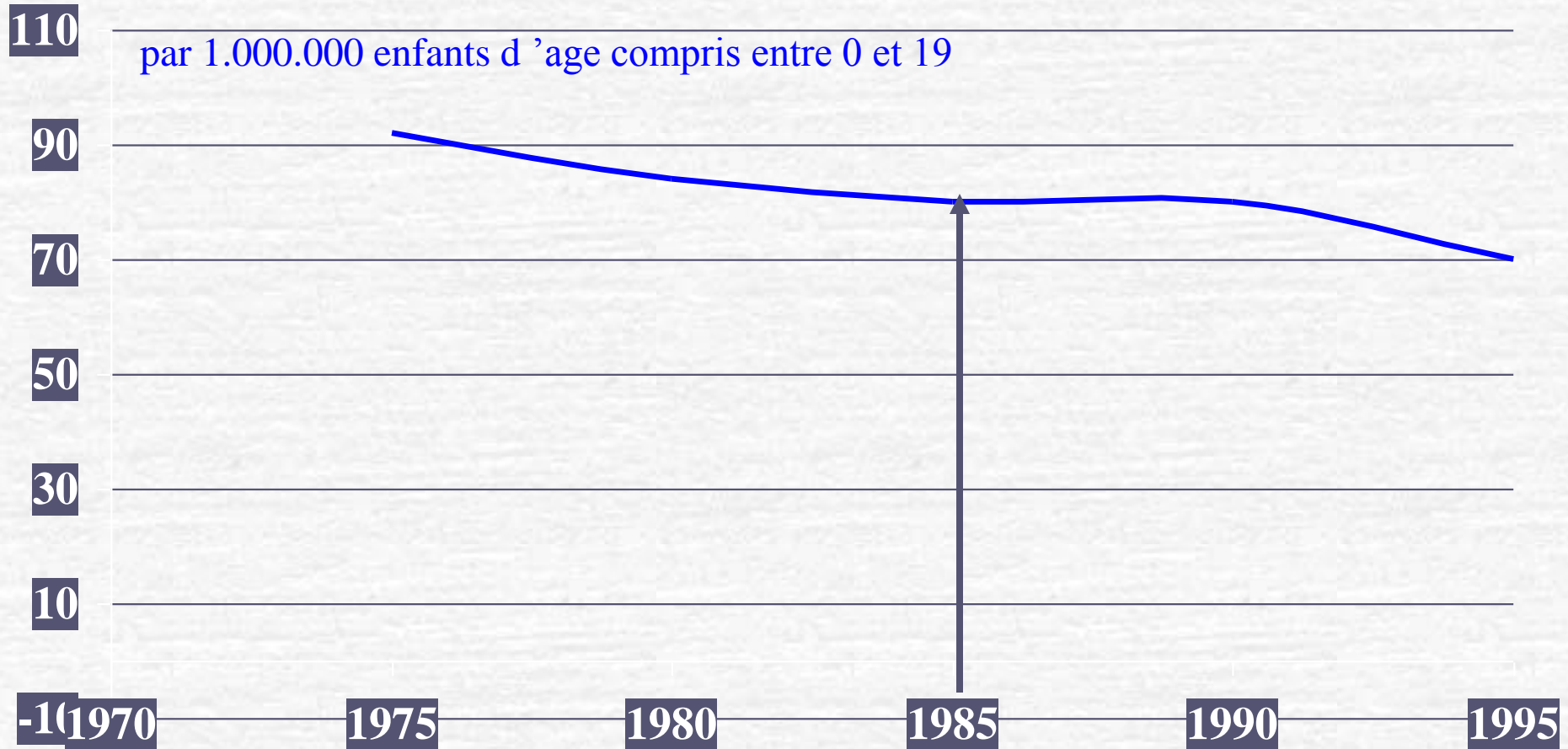
Tumeurs du rein: espérance de survie à 5 ans

Les deux tiers (41/57%) des progrès datent d'avant la période des essais multicentriques



Tumeurs du système nerveux central

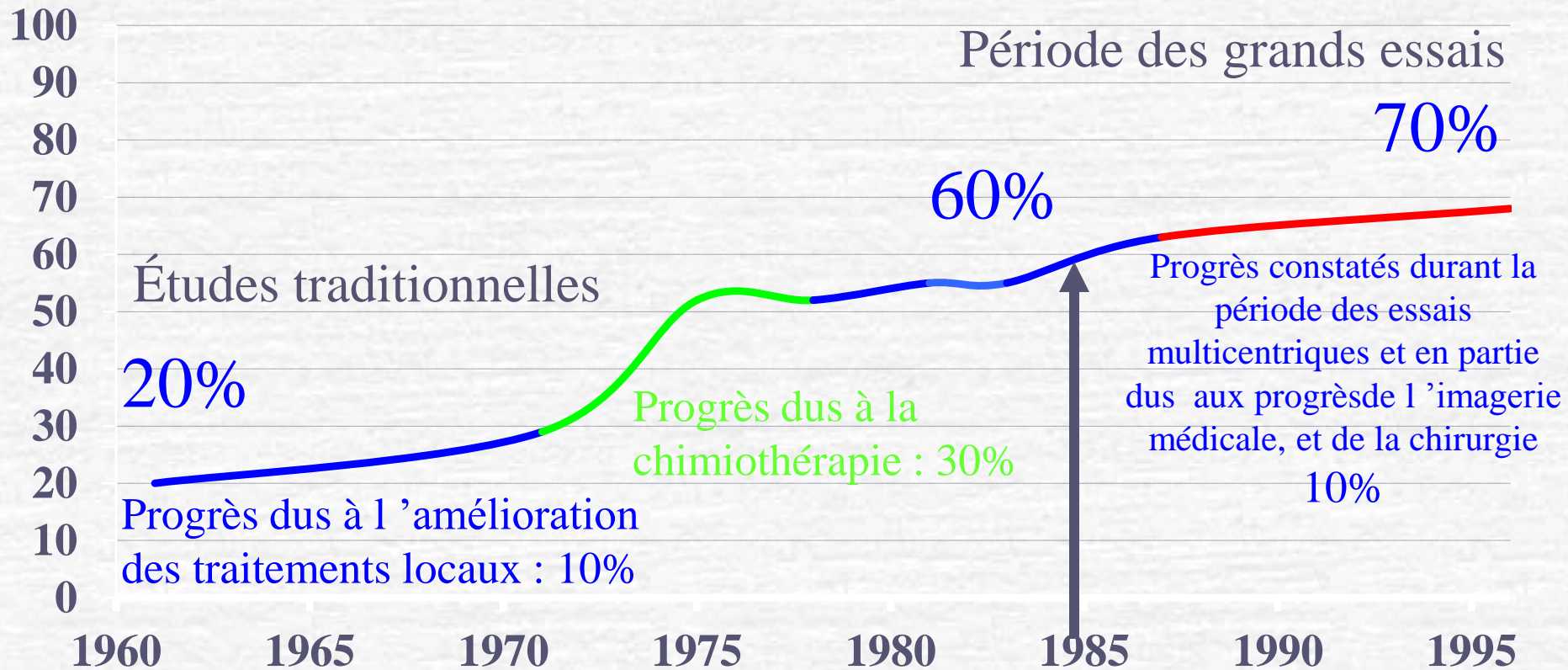
La réduction de la mortalité bien moindre pour les T du SNC.



Données américaines provenant du National Center for Health Statistics

Progrès dans les cancers de l'os

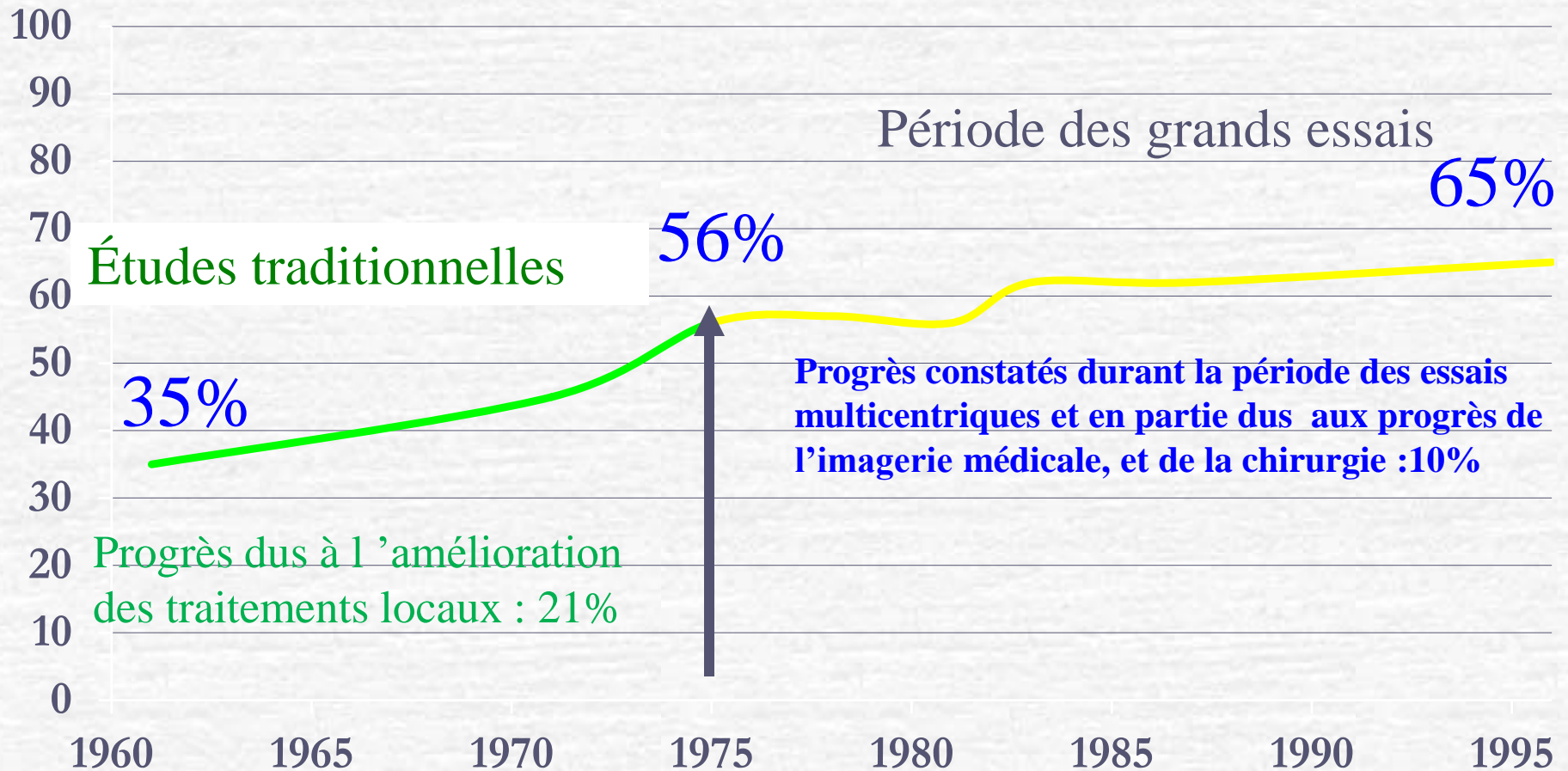
Les quatre cinquièmes (40/60%) des progrès datent d'avant la période des grands essais multicentriques



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

Progrès dans l'espoir de rémission à 5 ans tumeurs du système nerveux central

Les deux tiers des progrès (21/31%) datent d'avant la période des
grands essais multicentriques



depuis une vingtaine d'années

- ❖ **Les résultats en pathologie cérébrale tumorale maligne ne semblent pas s'améliorer sensiblement si l'on tient compte**
- ❖ **de l'apport des nouvelles méthodes d'imagerie**
- ❖ **et des progrès des techniques chirurgicales.**



*Exemple : Médulloblastome
de l'enfant*

La plus fréquente des tumeurs
malignes cérébrales de l'enfant



1925 Cushing décrit le médulloblastome

- **Atteint habituellement la fosse postérieure**
- **Représente 15 à 20 % des TC de l'enfant**
- **Grande propension à disséminer dans l'ensemble du SNC**

1930 : La radiothérapie

Cushing a également été le premier à proposer la radiothérapie sur l'ensemble de l'axe cérébro-spinal

Ainsi depuis 1930, le traitement standard du médulloblastome est la chirurgie suivie de radiothérapie cranio-spinale.

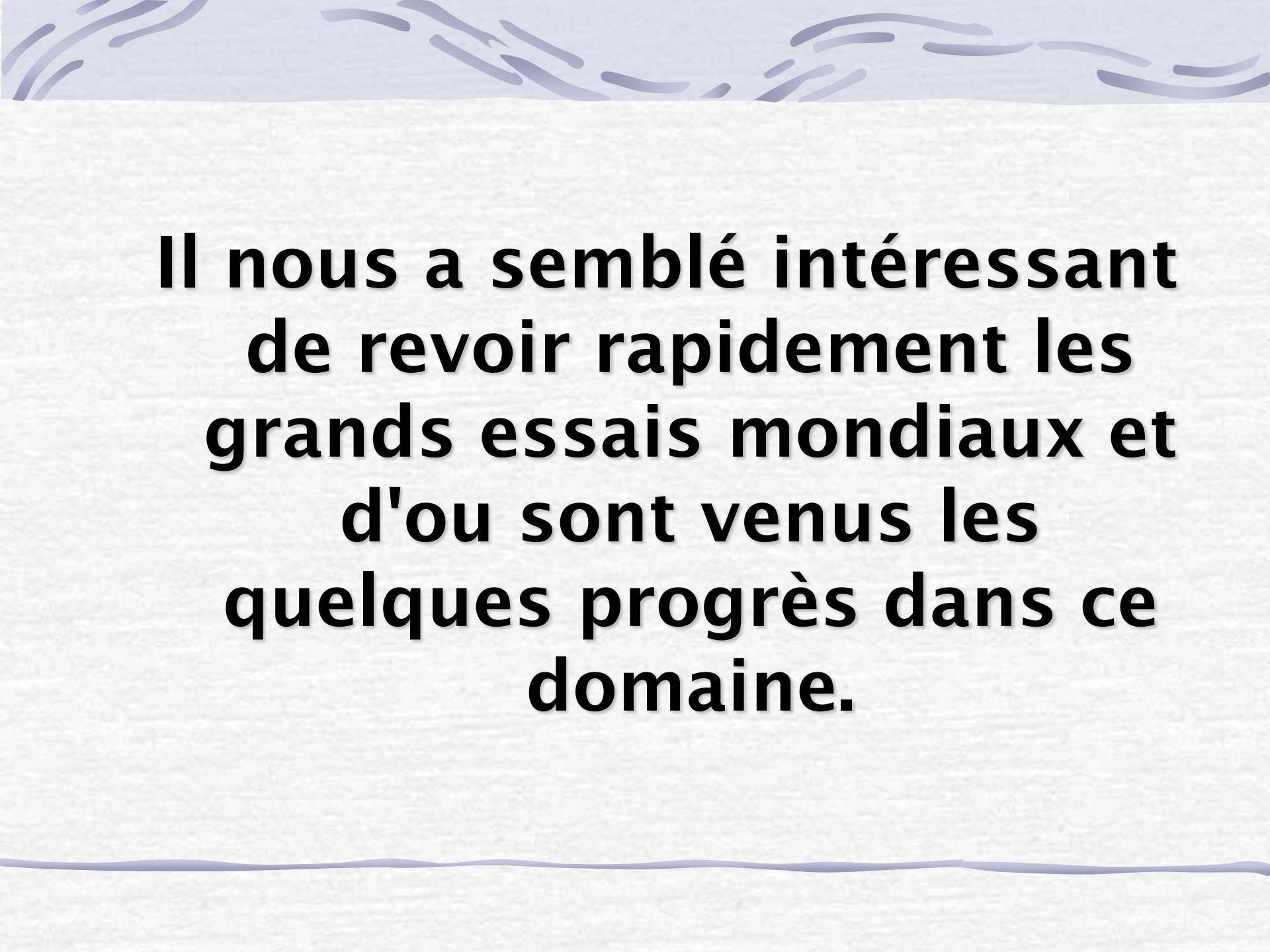
Médulloblastome ,l'ère préchimiothérapie

- **Après traitement par chirurgie et radiothérapie
La survie sans maladie à 5 ans ne dépassait pas 35 à 40%.**

1960 début de la chimiothérapie

L'introduction de la chimiothérapie date des années 60 mais en tentant simplement d'améliorer un peu le pronostic et en utilisant les drogues utilisées chez l'adulte.

Le vrai démarrage date de la fin des années 70.



**Il nous a semblé intéressant
de revoir rapidement les
grands essais mondiaux et
d'ou sont venus les
quelques progrès dans ce
domaine.**

*« La Saga de la
chimiothérapie des
médulloblastomes et
tumeurs primitives
neuroectodermiques »*

Des années 70 à 2002
d'après Giorgio Perilongo*

*Congrès European Association Neuro Oncology Florence 2002

Fin 70 : premiers essais randomisés

Trois groupes (deux américains, un européen de la SIOP) ont fait des essais randomisés posant la même question :

« La chimiothérapie est utile dans le médulloblastome ? »

Structures des essais

Les essais utilisaient la chirurgie + radiothérapie et tiraient au sort pour décider de la suite :

- ☞ surveillance simple**
- ☞ versus chimiothérapie.**

Ces premiers essais ont mis en évidence

- **Facteurs de pronostic défavorable :**
 - **maladie métastatique**
 - **tumeur de gros volume**
 - **maladie résiduelle de gros volume après la chirurgie**
 - **âge inférieur à 3 ans**

d'où distinction d'un groupe à haut risque et d'un groupe standard.

chez les malades à haut risque

l'analyse des résultats des trois essais précédents a évoqué l'efficacité de la chimiothérapie :

- 61 % pour les malades sous chimiothérapie contre 19 % suivis simplement dans l'étude CCSG (Evans et al 1989)**
- 37 % contre 18 % respectivement dans l'essai SIOP (Tait et al 1990)**

Résultats globaux

- **Néanmoins globalement aucun de ces 3 essais n'a permis de mettre en évidence un bénéfice statistiquement significatif de la chimiothérapie pour l'ensemble des malades.**

Efficacité des premiers essais

Ainsi les essais des années 70 n'ont pas permis de répondre à la question :

« la chimiothérapie est-elle utile ? »

Néanmoins

- ❖ la lourdeur des séquelles neurologiques de la radiothérapie
- ❖ Le résultat des études de phase 2
- ❖ Les analyses partielles des essais sur les malades à haut risque,
- ❖ ont poussé les institutions à recommencer des essais centrés sur le rôle de la chimiothérapie dans le médulloblastome !

Les essais des années 80

Reposent la même question et utilisent le concept de chimio-sandwich :

On introduit la chimiothérapie **après** la chirurgie **et avant** la radiothérapie

(en espérant la vascularisation maximale, la barrière cérébro-méningée la plus fragile et surtout qu'après la radiothérapie la chimiothérapie intensive myélotoxique n'est plus possible).

Essai SIOp 1984-1989

Cet essai étudiait le sandwich et le non-sandwich.

La chimiothérapie sandwich utilisait :

- procarbazine,
- vincristine
- Méthotrexate à 2 g/m²

La chimio post-radiothérapie était conventionnelle :

CCNU, VCR et Prednisone.

Résultat de l'Essai SIOP 1984-1989

Cet essai échoue à montrer une différence entre les deux groupes (57,9 % versus 59,8 % à 5 ans)

la SIOP conclue à nouveau qu'il n'y a pas d'efficacité démontrée de la chimiothérapie dans cette maladie!

*Selon Perilongo**,

à la lumière des études pharmacocinétiques modernes, il apparaît que la chimiothérapie était administrée à des **doses insuffisantes** pour obtenir une activité thérapeutique.

L'Essai CCSG 1986-1992

a testé de façon randomisée chez les malades à hauts risques

un bras dit historique utilisant, après chirurgie et radiothérapie, de la chimiothérapie (VCR, CCNU, Prednisone)

contre un faux sandwich avec un bras expérimental utilisant 2 cures de 8/1 avant la radiothérapie et 8 après.

Résultats de L'Essai CCSG

**Les résultats à 5 ans ont
montré une **supériorité du
bras historique !****

(63 % versus 45% pour le bras 8/1).

Le tournant :
Le protocole Philadelphie

Les médecins de Philadelphie ont fait
une **étude pilote** durant la même
période pour les «médulloblastomes
à haut risque».

Séquences du protocole Philadelphie

- **Chirurgie maximale,**
- **Radiothérapie,**
- **Chimiothérapie adjuvante
vincristine, CCNU, cisplatine.**

La survie est comparée à celle d'une série historique traitée de la même façon mais sans chimiothérapie

Résultat du protocole Philadelphie

Série historique : survie en RC à 5 ans : 30 %

**Contre 92 % pour l'étude Philadelphie
Packer and all, 1991.**

- **Critiquée car non randomisée !**
- **mais copiée rapidement par d'autres groupes multicentriques du CCSG : 83 % à 5 ans (Packer et al 1994).**

Depuis cette étude pilote

- Le protocole VCR + CCNU + cisplatine est connu sous le nom de régime Philadelphie.

La chimiothérapie relativement bien tolérée mais ototoxicité et néphrotoxicité du platine entraîne des modifications de doses.

Ainsi en 1990

- **les essais cliniques standardisés et randomisés, au moins en Europe, n'avaient pas réussi à mettre en évidence l'importance de la chimiothérapie dans les médulloblastomes, au moins pour les risques standard !**

Au début des années 1990

l'Europe continuait à considérer la séquence chirurgie + radiothérapie comme le "standard" !

Par contre aux USA l'expérience de Philadelphie est si forte, même si elle n'est qu'une étude pilote, qu'elle est très soutenue.

il paraît impossible que la chimiothérapie puisse être si efficace dans les médulloblastomes à mauvais pronostic et inutiles dans les bons pronostics!

Les essais des années 90

**Le troisième essai SIOP posait toujours la même question :
« La chimiothérapie est elle utile ? »**

**un bras sans chimiothérapie :
chirurgie + radiothérapie**

**un bras avec chimiothérapie :
chirurgie - chimiothérapie -
radiothérapie crâniospinale.**

La chimiothérapie était : carbo - VCR - Cyclophosphamide et Etoposide.

Résultats du troisième essai SIO[®]

Les résultats ont été en faveur du bras chimiothérapie*. A 5 ans la survie en rémission complète atteint :

**73% dans le bras avec chimiothérapie
contre**

**60 % pour les malades sans
chimiothérapie .**

*Taylor et al 2001.

L'expérience Allemande de la fin des années 80 : (GPOH) essai pilote (HIT88/89), testant l'association Ifosfamide, Etoposide, Méthotrexate, Cisplatine plus intensive que le 8/1 antérieurement utilisé et en pré-radiothérapie.

Résultats intéressants : la survie en rémission à 5 ans des patients à haut risque est de 57 % qui ont eu une réponse complète.

Conclusion

- **Il aura fallu 20 ans et 3 générations d'essais multicentriques pour que les partisans des essais randomisés acceptent de faire bénéficier les malades atteints de médulloblastome des progrès de la chimiothérapie**