

Traduction française de la communication du dr Gaetano Bacci, Chef du Département de cancérologie du squelette, Institut Rizzoli, Bologna (Italie) lors du symposium international sur le traitement des tumeurs cérébrales des os et des parties molles du 26 juin 2003 à Paris.

Comparaison des résultats des protocoles de traitement des ostéosarcomes selon qu'ils sont réalisés dans un seul établissement ou au cours d'essais multicentriques. Revue de la littérature.

Introduction :

Est-ce que tous les malades atteints d'un ostéosarcome des membres ont les mêmes chances de guérison lorsqu'ils sont traités dans un seul centre ou dans de nombreux centres au cours d'essais multicentriques ? Telle est la question que tente de résoudre ce travail.

Lorsqu'un protocole est réalisé dans un seul centre, il s'agit habituellement d'une équipe de médecins qui traite un nombre relativement grand de tumeurs osseuses alors que les patients qui sont traités dans des essais multicentriques sont souvent traités par des équipes moins expérimentées dans ce cancer rare.

L'exemple de l'étude allemande COSS est, à cet égard, démonstrative. En 10 ans, (1979-1988), 412 malades ont été inclus dans ce protocole ce qui signifie, en moyenne, 41 malades par an. Le nombre des institutions qui ont inclus des malades pendant cette période est 54, ce qui signifie que le nombre moyen de malades traités par chacun des centres était inférieur à 1 par an (moyenne 0,75 soit 1 cas tous les 15 mois). Les deux principaux centres participant à cette étude ont été le centre de Munster et celui de Vienne ; Ils ont traité, respectivement, 120 et 110 malades des 499 malades inclus dans ces études de COSS. A eux 2, ces 2 centres ont traité 56 % des tous les malades inclus dans les essais COSS. Comparativement, les 52 autres centres participants ont traité, en moyenne, un malade tous les 3 ans.

Lorsqu'on étudie, dans la littérature, le nombre de malades inclus par chacun des centres inclus dans les essais multicentriques, le même

phénomène se reproduit : ainsi dans l'étude POG/86-51, la moyenne de malades inclus par centre est de 1 tous les 2 ans.

Dans l'étude 2 du Scandinavian sarcoma group, un cas tous les ans et demi. Dans l'étude 8 du même groupe, un cas par an.

Dans l'étude 1 de l'Intergroup Européen pour l'Ostéosarcome, en moyenne un cas par an et par centre. Dans l'étude 2 de l'Intergroup Européen pour l'Ostéosarcome, en moyenne deux malades par centre et par an.

Dans le Children Cancer Group 782, en moyenne 2 malades par an et par centre.

Le faible nombre de patients traités par la majorité des petits centres coopérants à des études multicentriques est encore aggravé par le fait la répartition des malades est très inhomogène. Par exemple, dans l'étude du Scandinavian Sarcoma Group numéro 1, l'institut Norvégien du Radium Center à Oslo et l'hôpital universitaire d'Helsinki, on traité 64 malades en 8 ans alors que dans la même période les centres de Bergen et de Trondheim ont traité seulement un malade chacun !

Ainsi, au total, la plupart des malades qui sont traités dans des essais multicentriques, le sont dans des hôpitaux qui peu expérimentés dans le traitement des tumeurs osseuses. Peut-on croire qu'un chimiothérapeute, qu'un chirurgien orthopédique qui traite seulement un cas d'ostéosarcome tous les 2 ou 3 ans, donne réellement à son malade les meilleures chances de guérison ?

Pour tenter de mieux analyser le phénomène, j'ai réalisé une étude aussi complète que possible de la littérature entre 1979 et 1989 en comparant les essais multicentriques et les études monocentriques les plus importantes.

Méthodes :

Dans cette revue, je n'ai pris en compte que les articles qui satisfaisaient aux critères suivants :

- protocoles réalisés entre 1979 et 1989 à la seule exception des protocoles T4 et T7 de Rosen qui ont été les essais novateurs qui ont transformé le traitement de cette tumeur.
- Les patients âgés de moins de 40 ans.
- Ostéosarcomes primitifs de haut degré de malignité siégeant sur les membres.
- Ostéosarcomes non métastatiques au bilan initial.
- Malades suivis au moins 5 ans.

Critères d'évaluation des résultats :

- comparaisons des taux de survie en rémission et des taux d'amputation rapportés dans les essais multicentriques et dans des études monocentriques.

Mais également dans un essai multicentriques

- comparaisons des taux de survie en rémission et des taux d'amputation rapportés selon le centre coopérateur
- Et enfin pour les malades traités par les protocoles T10 de Rosen, les résultats obtenus par les études monocentriques et par les essais multicentriques.

Matériel :

Pour les études multicentriques, la sommation des résultats porte sur 1548 malades. Ainsi, le COSS 80 inclus 116 patients, le COSS 82 125 patients, l'essai 1 de l'Intergroup Européen pour l'ostéosarcome 198 patients, l'essai 782 du Children Cancer Group 231 patients, l'essai n°1 du Scandinavian sarcoma group 97 patients, l'essai COSS 86 171 patients, l'essai POG 86 51 100 patients, l'essai 2 de l'Intergroup Européen pour l'ostéosarcome 391 patients et l'essai n°8 du Scandinavian Sarcoma Group 219 patients.

Le nombre de malades traités dans les études monocentriques satisfaisants les critères d'inclusion s'élèvent à 1001. Le centre contributeur le plus important est le Sloan Kettering Cancer Center de New York, Maison mère de Rosen avec le protocole T4 (45 patients), le protocole T7 (50 patients), le protocole T10(85 patients) et le protocole T12 (52 malades).

La participation de l'institut Rizzoli a été de 227 malades pour l'étude néo-adjuvante 1, 164 pour l'étude 2, 156 pour l'étude 3, 130 pour l'étude 4.

Celle du Anderson Memorial Hospital de Houston, était de 50 malades de Benjamin et de 60 patients de Jaffe.

L'institut Gustave Roussy a contribué pour 60 patients et l'hôpital Robert Debré pour 31.

Résultats :

Si on compare le taux de chirurgie conservant le membre dans les études multicentriques, ce taux atteint 55 % (856 sur 1548 malades) alors qu'il atteint 76 % dans les études monocentriques (740 sur 1020 malades). La différence est significative à 1/10000^{ème}.

Si on considère le taux de survie en rémission complète à 5 ans, celui-ci atteint 52 % dans les études multicentriques (811 sur 1548 malades inclus) contre 63 % dans les études monocentriques (643 sur 1020 malades). La différence est, là-aussi, significative à 1/10000.

On pourrait penser que cette différence soit liée à l'efficacité différente des protocoles utilisés dans les études monocentriques ou multicentriques. Pour vérifier cette hypothèse, j'ai comparé les résultats réalisés dans différentes institutions de la même étude multicentrique. La comparaison était possible pour les études COSS car les groupes chirurgicaux qui

viennent de Munster ont publié leurs résultats tandis que l'ensemble des résultats du groupe et de toutes les institutions incluant des malades ont été publiés par les chimiothérapeutes. Il a été ainsi possible de comparer les résultats de 230 malades traités dans les centres de Munster et de Vienne avec ceux de 132 malades traités dans les 132 centres incluant des malades dans l'étude COSS.

Si on regarde le **taux de chirurgie conservatrice, il atteint 50 % (116/230) à Munster et à Vienne alors qu'il ne dépasse pas 18 % dans les 52 autres centres inclus (33/182)**. La différence est significative à 1/10000.

Ainsi, le risque pour un malade d'être amputé était de 50 % lorsqu'il consultait à Munster et à Vienne alors que dans les autres institutions, il était de 80 %. La différence sur le taux de survie est également significative. Ainsi, l'espérance de rémission à 5 ans était de 58 % pour l'ensemble de l'étude COSS mais atteignait 69 % à Munster et à Vienne (159/230) et seulement 44 % sur l'ensemble des 52 autres centres incluant des malades (80/182). **Durant cette période, les patients traités à Munster et à Vienne avaient 25 % de chances supplémentaires de guérison comparé à ceux traités dans les autres centres.**

Si on regarde le taux de récurrence locale après chirurgie conservatrice on remarque qu'à Munster et à Vienne, le risque de récurrence locale était de 2,1 % (alors qu'il n'amputaient que 38 % des malades) et de 11 % dans les 52 autres institutions (en dépit de l'amputation chez 51 % des malades). La différence de risque local est significative à 4/10000^{ème}.

Ainsi, si l'ensemble des malades des 3 études COSS avaient été traités à Vienne ou Munster, les chances de conserver un membre pour les malades aurait été plus probablement de 50 % et l'espérance de survie en rémission à 5 ans de 69 % au lieu, respectivement, de 36 et 58 %. Si tous les patients avaient été traités à Vienne ou à Munster au lieu de l'être dans les petits centres voyant peu de malades, 58 des 263 malades amputés (22 %) auraient pu conserver leur membre et 45 des 173 malades morts de maladie auraient pu être guéris.

L'expérience de l'institut Rizzoli apporte une pièce complémentaire à l'édifice.

Entre janvier et juillet 1990, 28 malades ont été traités à l'institut Rizzoli selon le protocole COSS 86. Ils ont ainsi pu comparer les résultats obtenus par ce protocole à Bologne, à Munster et à Vienne et dans les 52 autres institutions incluant les malades dans le COSS. Ainsi, le nombre de malades inclus, le pourcentage de chirurgie conservatrice réalisée, et la

survie en rémission à 5 ans, atteignent, respectivement, 96 pour les 52 centres dans lesquels a été pratiquée une chirurgie conservatrice dans 20 % des cas, et été obtenu une survie en rémission que de 62 % contre 32 malades à Munster avec un taux de chirurgie conservatrice de 78 % et une survie à 5 ans de 73 %, 43 malades ont été traités à Vienne avec un taux de chirurgie conservatrice de 73 % et une survie à 5 ans de 71 %, 28 malades traités à Rizzoli avec un taux de chirurgie conservatrice de 84 % et une survie en rémission à 5 ans de 68 %.

Les différences en terme de survie selon que l'on soit traité dans un centre expérimenté ou dans un essai multicentrique sont encore plus frappantes lorsqu'on utilise spécifiquement les résultats des protocoles dérivés du T10 de Rosen.

Vous remarquerez sur le tableau 1 que les 87 malades traités au Sloan Kettering Cancer Center de New York au bénéfice de la chirurgie conservatrice dans 66 % des cas ont une espérance de survie en rémission à 77 % à 5 ans.

Ceux traités à l'institut Gustave Roussy ont eu un taux de conservation de membre de 74 % et un taux de survie en rémission à 5 ans à 74 %, ceux traités à Robert Debré ont eu 90 % de chirurgie conservatrice et 77 % de survie à 5 ans, ceux traités dans l'étude multicentriques scandinave 1 de 27 % de chirurgie conservatrice et 53 % de survie et ceux traités dans l'étude 1 l'Intergroup Européen de l'ostéosarcome à seulement 69 % de chirurgie conservatrice et 43 % de survie de rémission.

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. La différence est significative à 1/10000.

Commentaires :

Cette macro-analyse montre de manière irréfutable que les études monocentriques donnent un résultat bien supérieur à ceux des essais multicentriques. Nous allons tenter d'expliquer le phénomène.

Si on ne tient compte que des problèmes de chimiothérapie, cette différence pourrait être due à des différences d'intensité de doses des produits. Malheureusement, l'intensité de dose des anti-mitotiques reçus n'est pratiquement jamais rapportée dans les articles. On peut remarquer que dans l'essai 2 de l'Intergroup Européen pour l'ostéosarcome, la dose réellement reçue par les malades a été, en moyenne, de 56 % de la dose

prévue alors que dans l'essai Rizzoli 4, la dose réellement reçue par les malades était de 91 % de la dose initialement prévue.

Cette macro-analyse montre que les malades traités par des équipes expérimentées dans les tumeurs osseuses bénéficient de meilleures chances de guérison, de meilleures chances de conservation du membre que ceux traités par des équipes qui traitent rarement ces mêmes tumeurs. La différence est significative en terme de conservation du membre, de risque de récurrence locale, et de chances de guérison.

Conclusion :

Beaucoup de Sociétés Nationales et Internationales de cancérologie sont actuellement promoteurs d'études qui visent à traiter les patients atteints d'ostéosarcomes dans de nombreux centres. Ainsi, 133 centres participent à l'essai COSS et plus de 200 dans le futur essai Européen Euramos 1.

Ma revue de la littérature suggère que compte-tenu de la complexité d'un traitement optimal de l'ostéosarcome qui impose le travail commun d'orthopédistes, de cancérologues et d'anatomopathologistes, les efforts devraient plutôt être faits pour la centralisation de ces traitements dans des institutions très spécialisés.

De manière plus générale, s'il est certain que pour résoudre des problèmes scientifiques il peut être utile d'utiliser des essais multicentriques, **il faut rappeler que le droit du patient de recevoir le meilleur traitement possible est encore plus important.**