Quoi de neuf dans l'Ewing ?

Revue de la littérature et commentaires à propos des chimiothérapies hautes doses dans cette pathologie.

- G. Delépine, H. Cornille
- Nicole Delépine
- Congrès annuel du service d'oncologie 2005

www.nicoledelepine.fr

Introduction

- Un certain d'Ewing conservent un mauvais pronostic après chimiothérapie conventionnelle :
 - Métastatiques osseux
 - Rechutes multifocales
- Plusieurs auteurs ont tenté d'améliorer leur pronostic par greffe de moelle après chimiothérapie +/- radiothérapie myéloablative.
- Le but de cette étude est d'analyser les résultats publiés pour savoir si ces tentatives ont réellement apporté quelque chose aux malades

Condition nécessaire pour une greffe de moelle

- Maladie répondant à la chimiothérapie
- Capital médullaire suffisant pour permettre un prélèvement suffisant.
- État général compatible avec et persistance de la rémission jusqu'à la manipulation médullaire .

Dans l'Ewing les greffes de moelle ont plus de 20 ans

- 1981 Cornbleet M A et Al Treatment of Ewing's sarcoma with high dose melphalan and autologous bone marrow transplantation . Cancer Treat Rep 65:241-245
- 1984 Jacobsen A B et al Treatment of Ewing's sarcoma with high dose melphalan and autologous bone marrow rescue Monogr Ser Eur Organ Res Treat Cancer 14:157-160
- 1988 Dini G et al Autologous bone marrow transplantation in Ewing's sarcoma : An analysis of phase II studies from the European Bone Marrow Transplantation Group 4th International symposium Autologous bone marrow transplantation

Les premiers résultats

- 17 patients à « mauvais pronostic »
 - 7 maladies multifocales
 - 10 malades en récurrence
- Divers conditionnements chimiothérapeutiques
- Irradiation corporelle totale pour tous
- Greffe autologue médullaire (4), de sang périphérique(9) , ou allogénique (4)
- 8/17 survivants
- Série contemporaine appariée : EFS 0%
- Les auteurs conclurent à l'efficacité de la greffe

Burdach et Al. Myeloablative radiochemotherapy and hematopoietic stem-cell rescue in poor –prognosis Ewing's sarcoma J Clin Oncol 1993,11:1482-1488

Bilan européen des greffes de moelle dans l'Ewing (EBMT-STR)

- 2085 malades du registre européen des greffes de moelle dont **104 sarcome d'Ewing**
- 67 malades greffés évaluable: 72% de réponse objective; survie globale à **2 ans : 25%**
- 14 patients vus pour maladie multifocale mis en 1rc ; survie globale à **2 ans : 31%** .
- 15 patients vus pour maladie multifocale mis en 2rc ; survie globale à **2 ans : 37%** .

Ladenstein R et al The european experience with megadose therapy and autologous bone marrow transplantation in solid tumor.. Wien Med Wochenschr 1995;145: 55-57

Autre séries publiées en faveur des greffes de moelle dans l'Ewing

- F Hutchinson (Seattle)
16 patients 3 y DFS : 42%
- J Ritchie (Melbourne)
6 malades 2 survivants
- L.Madero (Madrid) 1998
20 patients « à haut risque »
5 métastatiques initiaux 40%
Grosses tumeurs(>100ml) : 76%
Localisations pelviennes : 65%

Insuffisances des études publiées

- Définition hétérogène des « hauts risques » certains incluent les gros volumes tumoraux , d'autres les tumeurs du bassin, d'autres les métastatiques initiaux
- Petits échantillons sans jamais de série témoin autre qu'historique
- Divers conditionnements chimiothérapeutiques ou
- Diversité des Greffes utilisées; autologue , de sang périphérique , ou allogénique...

Ces défauts majeurs de méthodologie retirent toute valeur scientifique aux rares séries en faveur des greffes

Expérience du NCI

- « Mauvais risque » défini par l'existence de métastases au premier bilan ,ou la topographie centrale (tronc, humérus, ou fémur).
- Chimiothérapie de conditionnement semblable aux bras de l'essai en vigueur
- TBI à 8 Grays
- **Aucune efficacité démontrable**

Horowitz ME et Al Total body irradiation and Autologous bone marrow transplantation in the treatment of high risk Ewing's sarcoma and rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol 1993,11:1911-1018

La survie en rémission n'est pas améliorée par les greffes allogéniques

- Étude Austro allemande EICESS high risk.
- 36 patients traités entre 1986/11 et 1994/12.
- 9 morts de complications du traitement.
- 18 ont rechutés et sont morts de maladie.
- **« In advanced Ewing , EFS is not improved by allogeneic stem cell transplantation due to a higher complication rate. »**

Burdach S. et al Allogenic and autologous stem cell transplantation in advanced Ewing. Ann Oncol. 2000;11:1451-62

Children Cancer Group Study

- : **32 malades** souffrant d'Ewing vus avec envahissement médullaire ou métastases osseuses à distance.
- Induction comportant 3 cycles d'End $4.2\text{g}/\text{m}^2$ + ADR $75\text{mg}/\text{m}^2$ + VCR $2\text{mg}/\text{m}^2$ et 2 cycles Ifo $12\text{g}/\text{m}^2$ + VP16 $500\text{mg}/\text{m}^2$.
- TBI 12 Grays en 3 jours suivie de Melphalan $180\text{mg}/\text{m}^2$ et VP16 $750\text{mg}/\text{m}^2$ et de greffe à partir du sang périphérique.
- **A 2 ans EFS : 0.16** (non différente du traitement standard)
Les greffes autologues n'améliorent pas le pronostic

Meyers PA and Al High dose melphalan ,etoposide,total body irradiation and autologous stem cell reconstitution as consolidation therapy for high risk Ewing's sarcoma does not improve prognosis. J Clin Oncol.2001 ,19:2812-2820

A ce jour (2001) l'intensification thérapeutique avec greffe de moelle n'a pas démontré son utilité

« Megatherapy regimen with haematopoietic stem cell rescue are tolerable in this patients group, but to date there is little evidence of any benefit. »

Pinkerton CR, et al Treatment strategies for metastatic Ewing's sarcoma Eur J Cancer 2001 ;37 (11): 1338-44

Dans l'Ewing les prélèvements médullaires sont contaminés

- « Dans tous les cas de notre série » Meyers PA et Al
High dose melphalan ,etoposide,total body irradiation and autologous stem cell reconstitution as consolidation therapy for high risk Ewing's sarcoma does not improve prognosis. J Clin Oncol.2001 ,19:2812-2820
- « Dans la plupart de nos cas » Leung et al
Frequent detection of tumor clls in hematopoetic grafts in neuroblastoma and Ewing's sarcoma. Bone marrow Transplant1998, 22: 971-979
- « Dans les 11 cas de notre série » Yaniv I. et all
Pediatr. Blood Cancer 2004 ; 42(5)404-9

Dans l'Ewing les prélèvements médullaires sont contaminés

- 27 harvests from 11 patients. All 11 patients had contaminating cells in their harvests.
- 2/11 patients died of complications of transplantation.
- Out the remaining 9 patients 2 are alive and well and are the only patients with no detectable tumor cells in their sample after transplantation.

Conclusion

« High-Dose Melphalan, Etoposide, Total-Body Irradiation, and Autologous Stem-Cell Reconstitution as Consolidation Therapy for High-Risk Ewing's Sarcoma Does Not Improve Prognosis » Paul A. Meyers

● *Journal of Clinical Oncology*, Vol 19, Issue 11 , 2001: 2812-2820

Une technique qui n'a pas pu démontré son efficacité 25 ans après son introduction mérite elle d'être poursuivie ?