

Du sarcome d'Ewing et des oscillations des progrès thérapeutiques au gré des « protocoles » de recherche.

Nicole Delépine – www.nicoledelepine.fr

Pourquoi ne pas poursuivre ce protocole qui donne plus de huit patients guéris à cinq ans ? Dis- je ingénument dans les années 85 :

«Ah, Nicole, si on fait de la recherche, il faut inventer un nouveau «protocole» ... C'est comme cela qu'on oublia le Hayes et qu'on traita de fraudeurs ceux qui le reproduisaient (comme notre équipe non chercheuse !) et que les «nouveaux» protocoles guérissent probablement 30% de patients en moins... On attend la publication de leurs résultats.»

Deuxième cancer osseux de l'enfant après l'ostéosarcome, le sarcome d'Ewing est une maladie rare qui toucherait environ 50 à 100 nouveaux cas par an en France. (il n'y a pas de registre national), rare et méchante car elle ne pardonne rien.

Si des schémas thérapeutiques ont permis de transformer le pronostic c'est au prix d'un traitement rigoureux associant chirurgie si possible extra tumorale et chimiothérapie préopératoire courte et post opératoire longue (au moins dix à douze mois en tout).

Si en 1983 le Dr Hayes à Memphis rapportait déjà plus de 80% de remissions à 5 ans chez les malades présentant une maladie apparemment localisée traités par son protocole et opérés (**F A Hayes et al Journal of Clinical Oncology vol 1, n° 1 ,1983*) peu de progrès ont été réalisés depuis cette époque. Au contraire les nombreux essais thérapeutiques pratiqués depuis de part le monde ont régulièrement montré des résultats inférieurs permettant de mettre en doute l'assertion fréquente sur les ondes et dans les articles selon lesquels les essais cliniques auraient permis les grands progrès en oncologie pédiatrique des 25 dernières années. Ce n'est en tous cas pas vrai pour toutes les tumeurs et en particulier dans le sarcome d'Ewing.

Individualisé par James Ewing en 1921 cette maladie était quasi constamment mortelle, (moins de 5% de survivants à deux ans du début de la maladie). L'apparition de la radiothérapie permit si ce n'est d'améliorer la survie, au moins d'éviter les mutilations. Mais c'est seulement l'apparition des chimiothérapies dans les années 1970 qui a permis de transformer le pronostic et de guérir de nombreux patients dès les années 1980.

L'idée géniale de F A Hayes fut de donner (dès la biopsie confirmant le diagnostic du sarcome d'Ewing) une cure de chimiothérapie apparemment légère et facile pour le patient associant de l'endoxan (cyclophosphamide) donné éventuellement par la bouche sept jours de suite en comprimés

puis au huitième jour une simple injection d'un produit rouge l'adriamycine.

Cette association de deux drogues ne donnant pas beaucoup d'aplasie (c'est à dire peu de baisse des globules blancs), il est possible de recommencer une deuxième cure après une simple semaine de repos et une troisième. Ainsi la tumeur n'a pas le temps de récupérer et de repousser entre deux cures et cette association entraîne de façon quasi constante une fonte tumorale remarquable. C'est ce qu'on appelle dans notre jargon le protocole « Memphis ».

Hayes et Al réalisaient ainsi cinq cures préopératoires (les deux dernières étant réalisées à deux semaines d'intervalle et opéraient systématiquement le malade quand cela leur paraissait possible car les médecins de la clinique Mayo et l'équipe du Mémorial Hospital Sloan Kettering (Rosen et Marcove) avaient déjà mis en évidence l'intérêt majeur de la chirurgie comme traitement local du sarcome d'Ewing, la radiothérapie seule donnant trop de récidives locales lorsque le malade survivait.

Notons que Hayes insistait sur le rapprochement des cures et commençait la cure suivante si les polynucléaires neutrophiles étaient seulement supérieurs à 500 ! (alors que bien souvent les gens attendent au moins 1500 polynucléaires et pendant ce temps là la tumeur regrossit.

Si la notion d'intensité de dose n'était pas exprimée en ces termes, c'est bien ce concept et cette réalité qui rendent cette « induction » (traitement préopératoire) très supérieure à d'autres utilisées depuis lors. Intensité de dose veut dire la quantité de médicament donnée par rapport au temps. Ce n'est pas pareil de donner 3g d'endoxan en six semaines ou en neuf semaines. En, neuf semaines cela peut éventuellement ressembler à du pipi de chat alors qu'en six semaines la tumeur va fondre complètement ou en tous cas de façon très importante.

Ce n'est pas une vue de l'esprit. Nous avons reçu de nombreux patients ne semblant pas réagir à une chimiothérapie «lourde» donnée toutes les trois ou quatre semaines réagir rapidement sous le protocole dit de Memphis ! Nous avons en particulier vu une petite fille de 12 ans arrivée paralysée en fauteuil roulant après trois cures fortes doses d'ifosfamide vincristine actinomycine D, donnée toutes les 3 semaines qui se remit à marcher après une cure de Memphis c'est à dire une huitaine de jours plus tard !

Hayes a bien insisté sur la différence entre ses résultats et celui d'un autre auteur utilisant les mêmes drogues et sur le fait que la façon de donner les drogues, leur rythme d'administration peut modifier complètement la réponse. C'est cette notion dont on parle souvent en disant que des équipes différentes ne font pas forcément des schémas thérapeutiques

très lointains, en particulier utilisent les mêmes drogues. Mais la manière de donner un médicament, -ce peut-être la même dose en deux heures ou en perfusion continue sur cinq jours- peut changer complètement la toxicité et également dans certains cas l'efficacité. Je compare cela souvent aux recettes de cuisine où les ménagères de base utilisent souvent des ingrédients identiques aux grands cuisiniers mais sans aboutir au même résultat. C'est aussi pourquoi l'amélioration des résultats peut ne pas passer seulement par l'introduction de nouvelles drogues mais aussi par la meilleure utilisation des médicaments connus, en modifiant le mode d'administration, en adaptant les doses à la personne donnée en fonction de sa propre réaction à ce médicament donné etc.

Après le traitement local, Hayes poursuivait la chimiothérapie avec cinq drogues différentes pour une durée totale de traitement de 10 mois environ. Publié dans un premier article (déjà cité) en 1983, la même équipe conforta ses résultats en 1989 sur 55 patients initialement non métastatiques (c'est à dire seulement porteurs de micro métastases diffuses disséminées dont on sait qu'elles sont quasiment toujours présentes dans cette affection).

Ces médecins obtinrent 80% de survie après cinq ans de surveillance ce que d'aucuns appellent guérison, (bien qu'on sache que des récurrences tardives sont possibles dans ces maladies même très tardives d'autant plus qu'on guérit beaucoup de patients)

Notre équipe adopta ce schéma thérapeutique dès 1986 en le renforçant par l'adjonction de platine et d'ifosfamide dont l'efficacité contre cette maladie commençait à s'affirmer à cette époque. Nous utilisâmes une chimiothérapie préopératoire courte de trois cures apparemment suffisante pour permettre une chirurgie dite carcinologique dans la grande majorité des cas, (c'est à dire que le chirurgien enlève la tumeur en un bloc sans l'ouvrir ce qui évite d'envoyer trop de cellules cancéreuses dans l'organisme au moment de l'opération).

Avec ce « protocole dérivé du Hayes nous avons pu guérir 90 % de nos patients de moins de 18 ans avec maintenant plus de 10 ans de recul en moyenne. Malheureusement les patients adultes traités avec le même protocole eurent de moins bons résultats. Nous retrouvions là un phénomène retrouvé dans l'essentiel des publications, le plus mauvais pronostic (c'est à dire moins de chances de guérir) pour les adultes que les enfants atteints de la même maladie.

Nous publiâmes ces résultats dans de nombreux congrès où ils furent bien acceptés, les participants connaissant les résultats de Hayes, mais peut-être que progressivement ces résultats furent oubliés car lorsque nous mimâmes nos publications en 1999 sur Internet sur notre site du service, ce fut un tollé de la part de certains puissants, tellement puissants qu'ils purent faire fermer notre site hébergé à l'APHP en quelques jours. Ceux ci

niaient que l'on puisse guérir le sarcome d'Ewing de l'enfant dans plus de huit cas sur dix. Probablement les schémas thérapeutiques qu'ils utilisaient alors étaient-ils moins performants que le Hayes ?

Nous avons republié ces résultats actualisés au congrès de l'American Association of Clinical Oncology (ASCO) cette année (2000) ou ils furent très bien accueillis. Nul n'est prophète en son pays !

En tous cas venant conforter nos propres résultats, d'autres équipes obtinrent des taux de guérison comparables. Rosito et Al en 1999 (* *italian cooperative study for the treatment of children and young adults with localized ewing sarcoma of bone* , *Cancer* 1999 ;86 :421-8) rapportent un taux de survie à 83,6 % à 3 ans et de rémission complète à 77,8% en insistant sur l'intérêt de l'ajout à leur schéma précédent de l'ifosfamide et surtout d'une chirurgie systématique à la place de la radiothérapie précédemment utilisée.

Krasin et Al, une équipe américaine rapportent en 2005 78,6 % de patients guéris à 10 ans atteints de sarcomes d'Ewing de l'os. (*definitive surgery and multiagent systemic therapy for patients with localized ewing sarcoma family of tumors* ,*cancer* ,2005 ;104 :367- 73)

Un groupe grec rapporte en 2005 100 % de patients en première rémission complète sur une série de 18 patients traités avec une durée de surveillance de 2 à 13 ans (moyenne de suivi de 7 , 4 ans) avec un schéma thérapeutique associant 5 ou 6 cycles de vincristine, cisplatine, cyclophosphamide, et adriamycine en préopératoire suivi de 12 cycles de vincristine, cyclophosphamide, actinomycine D avec traitement local chirurgical avec ou sans radiothérapie. Finalement un protocole assez simple qui donne des résultats très intéressants à suivre... (* *favorable outcome of ewing' sarcoma family tumors to multiagent preoperative chemotherapy : a single institution experience* : *Moschovi et Al*] *Surg Oncol* 2005 mars 15;89 (4)/ 239-49)

On pourrait citer d'autres études qui prouvent pour le moins qu'il n'y a pas une manière unique de traiter le sarcome d'Ewing et que des approches éventuellement voisines peuvent donner des résultats différents. Il importe donc que les patients soient informés de ces différents possibilités, essai clinique, étude pilote, ou application d'un protocole déjà connu dont on peut leur donner les résultats. Ensuite à chacun de choisir selon son tempérament, il faut de tout pour faire un monde et se sentir en confiance.

Reste le problème difficile des malades initialement métastatiques (c'est à dire où on détecte d'autres tumeurs aux examens complémentaires, ailleurs sur l'os ou sur les poumons le plus souvent) ou des rechutes bien sur plus délicats à guérir. Faut-il pour autant leur donner un traitement radicalement différent, nous ne le pensons pas pour deux raisons, on peut

en guérir un certain nombre en appliquant les mêmes schémas thérapeutiques que pour les maladies apparemment localisées et d'autre part les autres approches n'ont jamais démontrées leur efficacité, nous y reviendrons.

Hayes déjà en 1987 expliquait qu'on pouvait mettre en rémission complète des patients initialement métastatiques .Elle en rapportait 10 sur 18 avec un recul de rémission complète de 16 à 82 mois (* Hayes et Al *metastatic ewing 's sarcoma :remission induction and survival J Clin Oncol 5 :1199-1204 , 1987*)

Hayes insistait sur le fait que le seul élément défavorable était une grosse masse de tumeur. Nous avons eu la même expérience avec nos patients. Ceux dont les tumeurs éventuellement multiples ont pu être enlevées une à une ont pu guérir.

Quand aux malades en rechute, il s'agit évidemment d'une situation particulièrement difficile et tout semble dépendre de ce qu'ils ont reçu antérieurement. Si des drogues importantes comme l'ifosfamide ou l'étoposide n'ont pas été données lors du premier traitement les chances de lise en rémission prolongées sont plus fortes. Si on a tiré toutes les cartouches initialement les chances de rémission sont plus faibles Ceci parait logique et plaiderait en faveur des protocoles type Hayes dont les résultats à long terme sont très concurrentiels de protocoles plus lourds.

Alors dans tout cela la place de la greffe de moelle trop souvent ressentie par les patients comme La solution ?

Les greffes de moelle sont elles utiles dans le traitement des sarcomes d'Ewing ?

Depuis 15 ans, les résultats publiés des traitements des essais thérapeutiques pour sarcome d'Ewing ont peu progressé. Ils ont surtout permis de souligner les facteurs pronostics classiques tels que le gros volume tumoral, la localisation centrale, la présence de métastases initiales et tout particulièrement des métastases osseuses.

L'échec des essais thérapeutiques multicentriques ont incité certains auteurs à proposer pour les malades à risque élevé de rechute une intensification thérapeutique avec auto greffe de moelle. Les malades proposés pour de tels études ont été ceux qui présentaient à l'époque les plus mauvais pronostics, malades avec des métastases d'emblée pulmonaire (espérance de survie en rémission 35%), malades vus avec des métastases osseuses ou médullaires (espérance de survie en rémission à 2 ans 20% dans les séries allemandes et américaines),

malades vus pour rechute après une première tentative de chimiothérapie. Plusieurs petites séries ont laissé espérer que le pronostic de ces malades pourrait être amélioré par la greffe de moelle. Cette revue de la littérature tente d'évaluer l'intérêt réel et les limites de cette approche.

Une recherche informatique des résultats de greffe de moelle dans les sarcomes osseux et dans le sarcome d'Ewing a été réalisé sur Internet. Ont été conservés les séries comportant un minimum de 5 malades atteints de maladies d'Ewing et suivis au moins deux ans. Les articles de revue sur le sujet et de commentaires ont également été extrait de la base de donnée pour analyse.

Moins d'une vingtaine de séries ont été rapportés de malades atteints de sarcome d'Ewing traités par greffe de moelle.

La première série numériquement intéressante est celle de Burdach (JCO 1993) rapportant 17 patients à mauvais pronostics soit 10 malades traités pour récurrence et 7 maladies d'emblée multi focale. Les conditionnements chimiothérapeutiques ont été variables selon les centres avec irradiation corporelle systématique. Le type de greffe utilisé est également très variable puisqu'il y a 4 autogreffes autologues médullaires, 9 autogreffes de sang périphérique et 4 greffes allogéniques.

Sur cette série à court recul, 8 malades ont été rapportés comme survivants. Les auteurs concluaient à l'intérêt de la greffe puisque dans l'expérience de l'époque, sur une série de malades appareillés par la topographie et le volume tumoral, aucun n'avait survécu. L'analyse du registre européen des greffes de moelle comportaient 104 sarcomes d'Ewing sur les 2085 malades inclus en 1994. Sur 67 malades présentant une tumeur mesurable, le taux de réponses objectives était de 72% et la survie globale à 2 ans de 25%. 14 patients avaient été vu pour une maladie multifocale d'emblée et mis en première rémission avant la greffe de moelle, leur survie globale à 2 ans atteignait 31%. 15 malades avaient été vu pour une maladie multifocale mis en seconde rémission. Leur survie globale à 2 ans atteignait 37%. Cette série n'a jamais été actualisée et le devenir lointain des malades reste inconnu.

Certaines séries très courtes ont été présentées comme de bons résultats des greffes de moelle, ainsi Hutchinson de Seattle rapporte une survie à 3 ans de 42% chez 16 malades souffrants de sarcomes d'Ewing à mauvais

pronostics. De même, Ritchie de Melbourn rapporte 2 survivants sur 6 sarcomes d'Ewing à mauvais pronostic. Des séries rapportées en faveur des greffes de moelle dans le sarcome d'Ewing sont malgré tout peu convaincantes. La définition des malades « à haut risque » est très discutable ; certaines séries incluent les malades avec gros volume tumoraux qui sont actuellement parfaitement accessibles à une thérapie standard ; d'autres les tumeurs du bassin dont le pronostic a été transformé par la chirurgie ; d'autres enfin les métastases initiales en mélangeant les métastases pulmonaires simples de pronostic relativement favorable et les multi-métastases osseuses qui restent effectivement un mauvais pronostic.

Par ailleurs, la plupart de ces séries rapportent de petits échantillons très inhomogènes car provenant d'une étude multicentrique et il n'utilise jamais de série témoins autre qu'historique.

Le conditionnement pré-greffe par la chimiothérapie est très variable et comporte de manière aléatoire de la radiothérapie. Enfin les greffes elles-mêmes sont très diverses soit allogéniques, soit autologues, soit réalisées à partir du sang périphérique. Ces défauts de méthodologie majeure retirent toute valeur scientifique ou hors-série en faveur de greffe.

D'autres séries n'ont pas réussi à mettre en évidence un quelconque intérêt de la greffe de moelle dans l'Ewing. Ainsi, le National Cancer Institute de Bethesda (Eurovits de 1993) utilisant une chimiothérapie de conditionnement semblable au traitement standard de l'époque, une irradiation corporelle totale à 8 Gray et s'intéressant au mauvais risque défini comme dans les protocoles standards par l'existence de métastases au premier bilan la topographie centrale ne peut mettre en évidence aucune efficacité de greffe de moelle.

L'étude austro-allemande EICES comportait un bras de sarcome d'Ewing dit à haut risque traité par greffe de moelle. Dans la publication de l'année 2000, l'article rapporte 36 patients traités entre novembre 1986 et décembre 1994, 25 de ces patients sont morts de la complication de l'autogreffe, 18 ont rechutés et sont morts de la maladie. La conclusion de Burdach était que dans les sarcomes d'Ewing avancés, la survie en rémission n'est pas améliorée par l'allogreffe de moelle du fait d'un trop fort taux de complication.

L'expérience du Children Cancer Group Américain porte sur 32 malades vus avec un sarcome d'Ewing présentant un envahissement médullaire ou

des métastases osseuses à distance du primitif. La chimiothérapie à induction comportait 3 cycles d'Endoxan Adriamycine et Vincristine et 2 cycles d'Ifosfamide VP16. Une irradiation corporelle totale à 12 Gray en 3 jours suivie de Melphalan et de VP 16 précédait la greffe toujours réalisée à partir du sang périphérique. Cette série homogène de malades est décevante par son taux de survie en rémission à 2 ans qui est de 16% tout à fait comparable à celle du traitement standard. La conclusion de Meyer et de ses co auteurs était que les greffes autologues n'améliorent pas le pronostic.

Ainsi Pinkerton en 2001 dans le journal européen du cancer concluait que l'intensification de chimiothérapie avec l'autogreffe de moelle est réalisable chez les malades souffrant d'un sarcome d'Ewing à haut risque mais il n'existe à ce jour que très peu d'indices d'un quelconque bénéfice.

Une des explications sur l'inefficacité des greffes de moelle dans le sarcome d'Ewing est peut être la complication médullaire. En effet, lorsque l'on étudie les prélèvements médullaires réalisés pour permettre l'autogreffe, on s'aperçoit que l'on retrouve pratiquement toujours le marqueur spécifique de l'Ewing dans les prélèvements. Ainsi, tous les cas de la série de Meyer étaient contaminés. Dans la série de Leung, la plupart des prélèvements étaient contaminés. Dans la série de Yaniv, les 11 cas étudiés étaient contaminés. La valeur pronostique de la contamination des prélèvements était parfaitement établies par la série de Yaniv ou les 2 seuls malades survivants sur les 11 malades greffés sont ceux qui n'avaient plus de cellules tumorales détectables dans leur greffe définitive.

25 ans après son introduction, le traitement par autogreffe de moelle dans le sarcome d'Ewing à mauvais pronostic n'a toujours pas démontré son efficacité. Parallèlement, les techniques plus traditionnelles, qu'elles soient locales (chirurgie des métastases) ou diffuse (radiothérapie pulmonaire) ont apporté des progrès significatifs.