



## **Tumeurs osseuses malignes**

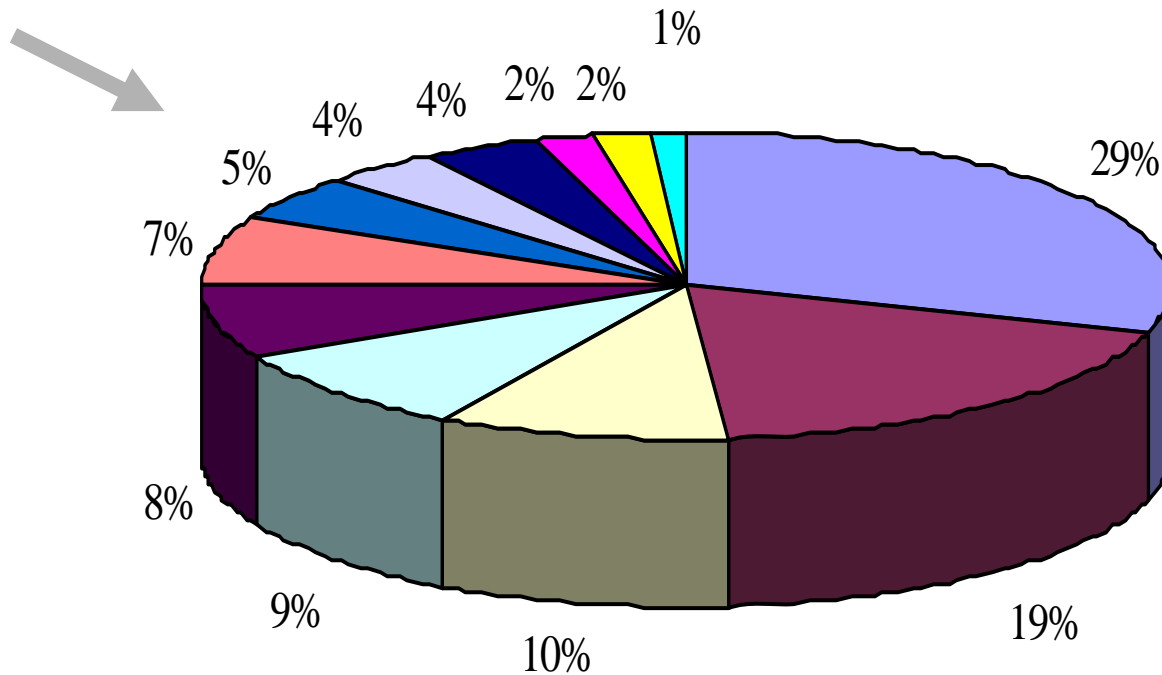
-

**Traitements non chirurgicaux  
ou “la chimio pour les chirurgiens”**

**D ORBACH**



## Fréquence moyenne des cancers chez l'enfant de moins de 15 ans



- |                    |                               |                           |
|--------------------|-------------------------------|---------------------------|
| ■ leucémies        | ■ tumeurs cérébrales          | ■ lymphomes               |
| ■ neuroblastomes   | ■ néphroblastomes             | ■ tumeurs des tissus mous |
| ■ tumeurs osseuses | ■ tumeurs germinales malignes | ■ rétinoblastomes         |
| ■ tumeurs du foie  | ■ épithéliomas                | ■ autres                  |

# Deux maladies différentes



## 1- Ostéosarcomes :

- 70 cas/an en France entre 15 et 24 ans ;
- FdR : Radiothérapie ; Li Fraumeni, Déficits génétiques en hélicases : Rothmund Thompson : RECQL4 ; Bloom (BLM) ; Werner (WRN); Maladies osseuses sporadiques ou héréditaires [Maladie de Paget ; Syndrome de Hardcastle ; Ostéochondromes multiples ; Dysplasies fibreuses (Mc-Cune-Albright....) ; Maladie d'Ollier et Syndrome de Mafucci (enchondromatose)] ; porteur mutation gène RB
- Localisation métaphyses os longs
- Chimiosensible et radiorésistante
- Sensible au methotrexate
- 10-20% de métastases au diagnostic (Poumons, Os)

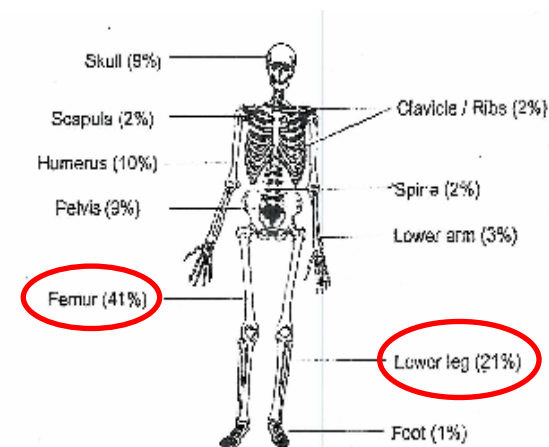


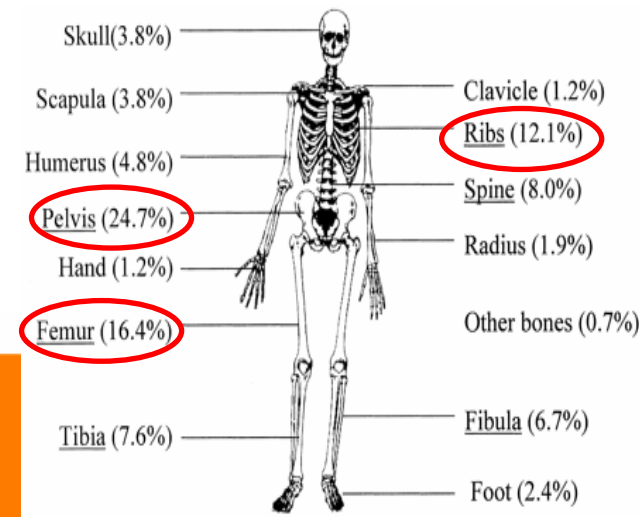
Fig. 14.2 Skeleton showing major sites of osteosarcoma.

## 2- Tumeur d'Ewing :

- 40 cas/an
- Pas de FdR
- Localisation os plat ou diaphyse
- Présence d'un transcrit de fusion 11-22 (85%) : congélation de la biopsie.
- Chimio et radiosensible
- Insensible au MTX
- 20-30 % : Métastases (poumons, os et moelle)



3- Autres : Chondrosarcomes mésenchymateux, tumeurs des parties molles (Rhabdomyosarcome, synovialosarcome, tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques, fibromatose agressive, myofibromatose, ...)



# Organisation de la chimiothérapie

Diagnostic

Bilan d'extension

Traitement local : chirurgie

Chimiothérapie néoadjuvante

Chimiothérapie adjuvante

± Radiothérapie

M0

M3

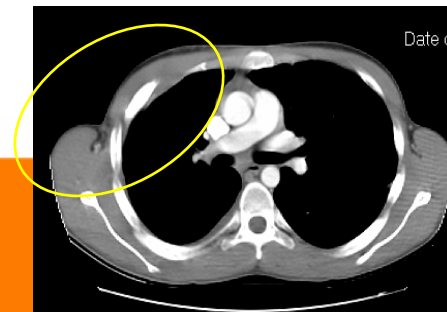
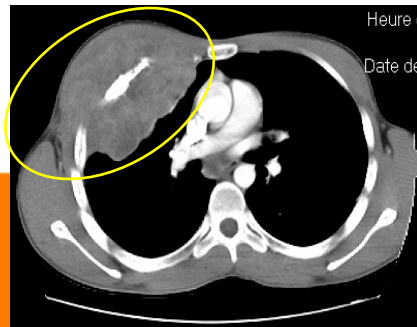
M9-12

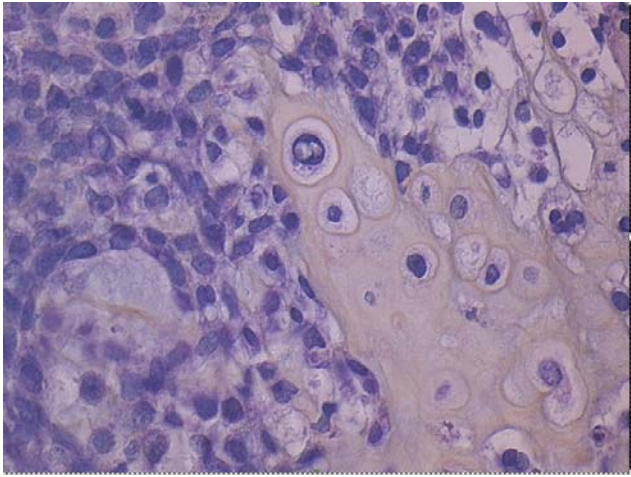
# Buts de la chimiothérapie

- **Adjuvante** [Link MP, *NEJM* ;1986] : EFS à 6 ans 61% contre 11% sans chimio
- **Neoadjuvante et Adjuvante** [Huvos AG, *Arch Pathol Lab Med* ;1977]  
dans le but de :
  - stériliser les micro métastases.
  - diminuer la taille de la lésion.
  - améliorer la réponse histologique

## Objectifs:

- Prévenir précocement les métastases
- Faciliter le traitement local
- Irradiation d'une masse tumorale réduite,
- Exérèse d'un résidu
- Améliorer le pronostic global





# Ostéosarcome



ANT

# Evolutions thérapeutiques

## Historique

< 1970 : traitement chirurgical mutilant le plus souvent : *survie 20%, médiane 6 mois*

1970-1980 : amputation et chimiothérapie adjuvante

>1980 : chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante, chirurgie conservatrice (Rosen)

Depuis l'introduction de la chimiothérapie dans le traitement des sarcomes ostéogènes, le pronostic des formes localisées se situe autour de **70% de survie globale**.



# Ostéosarcome - Chimiothérapies efficaces

- 1972 : MTX HD
- 1972 : Doxorubicine
- 1977 : BCD
- 1978 : Cisplatine
- 1986 : Ifosfamide
- 1992 : VP 16-Ifosfamide
- 1995 : VP16 –*Carboplatine*
- 2009 : MTP(muramyl tripeptide phosphatidyléthanolamine)
  
- Pas d'efficacité des chimiothérapies à hautes doses

## Protocole OS 94

**Etude multicentrique randomisée (1994-2001) :** chimiothérapie pré-opératoire basée sur le HDMTX associé soit à Adriamycine (bras S) soit l'association VP16-Ifosfamide (bras N)

**335 enfants enregistrés**

**Survie globale 76 % à 5 ans (70-82%) recul médian : 5 ans**

**Survie sans événement : 62% (58-69%) à 5 ans,**

**Pas de différence significative**

**EFS à 5 ans 60% bras S versus 65% bras N ( p=.16).**

**Survie en fonction de la réponse histologique :**

**0% de cellules résiduelles**

**DFS à 5 ans : 95% (40 pts)**

**< 5% de cellules résiduelles**

**DFS à 5 ans : 74% (68 pts)**

**> 5% de cellules résiduelles**

**DFS à 5 ans : 48% (115 pts)**



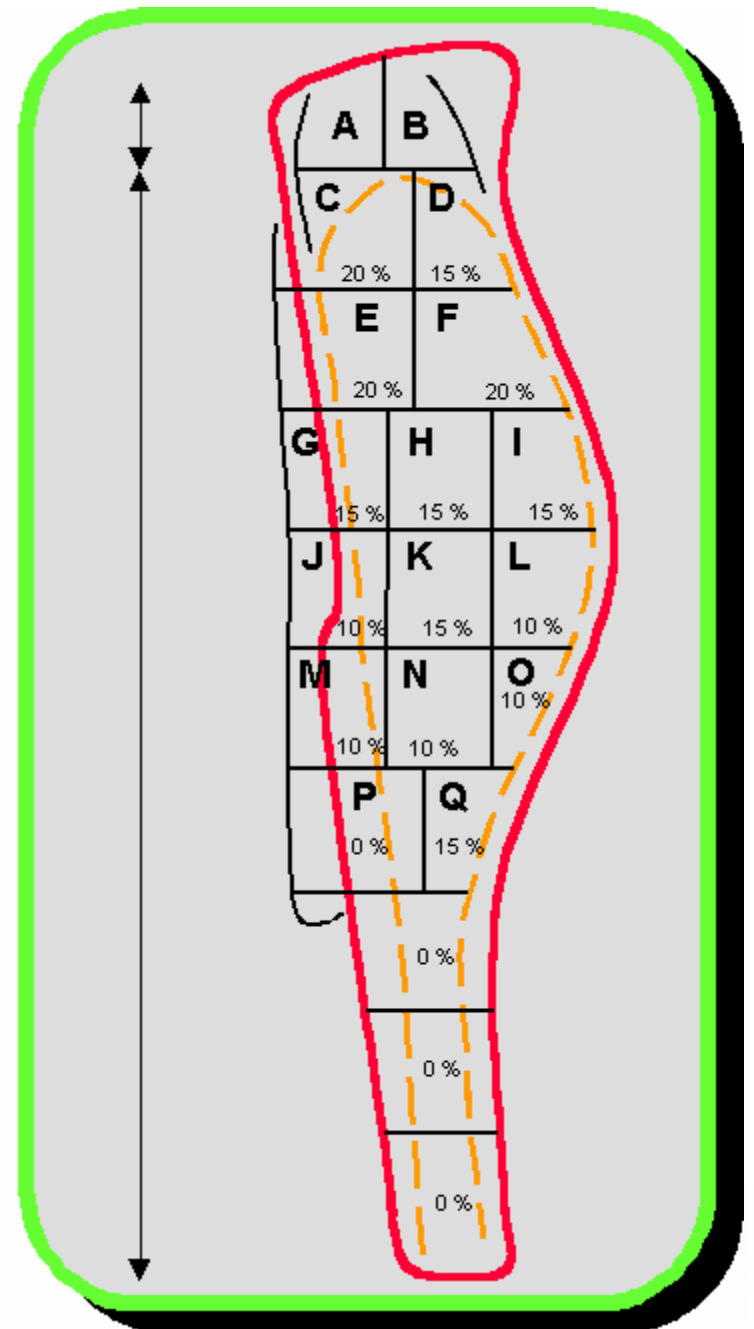
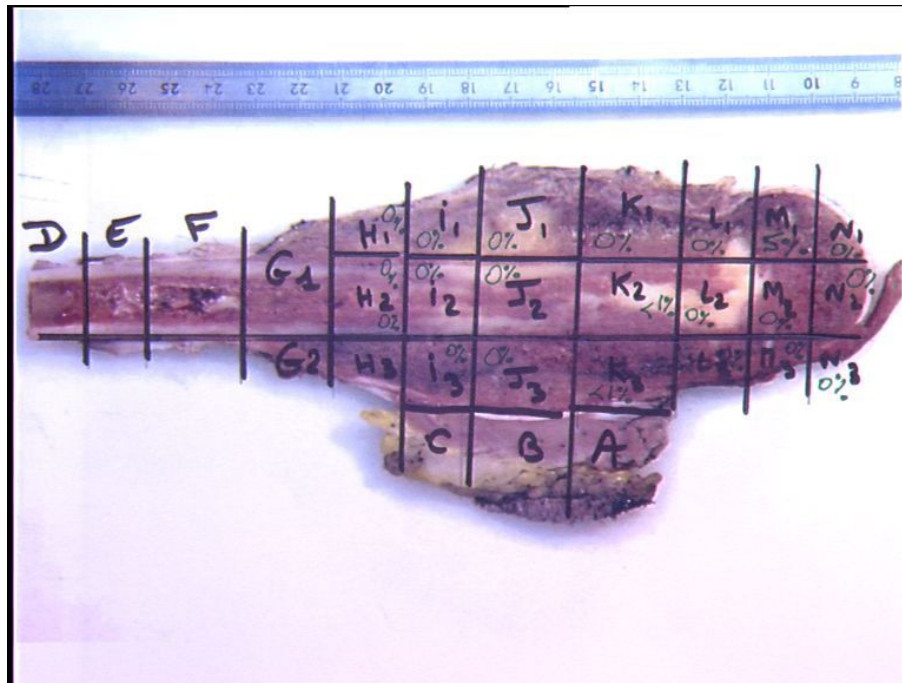
Après Chimiothérapie

a



b





# Construction du protocole actuel OS 2009 en France

## **Pédiatrie : protocoles à base de MTX HD**

- bras de référence : bras MTX-VP-IFO (OS 94)

## **Oncologie adulte : tolérance du MTX HD après 25 ans ?**

- développement de protocoles sans MTX

Phase II API-AI GSF (ASCO 2006)

47 patients 02.01- 01.04 d'âge médian 23 ans (17-50)

BR <5% de cellules viables: 37%

EFS à 2 ans : 74%

# Rationnel de l'utilisation du Zometa

**Biphosphonates : réduction des complications osseuses dans les métastases de plusieurs types de tumeurs (sein, prostate)**

**In vitro, effet antitumoral direct (apoptose, prolifération et invasion) et inhibition de la résorption osseuse**

**Modèles animaux : développement d'ostéosarcome et de métastases pulmonaires chez la souris**

- Effet antimorale du Zoledronate sur la T primitive, les métastases, la survie des animaux traités***
- Effet synergique de l'association Ifosfamide/Zoledronate***

# Ostéosarcome localisé : traitement – Protocole OS 2009

7 cures de MTX-HD, 2 cures de VP-Ifo

+/- Zometa

chirurgie

<10% cellules viables

>10% cellules viables

-MMMVI

- MAP x 5

-MMMVI

-MMMI

-MMM

+ études biologiques



# Ostéosarcome métastatique : traitement – Protocole OS 2009

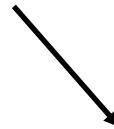
Même traitement que les « mauvaises répondeuses »

7 cures de MTX-HD, 2 cures de VP-Ifo



+/- Zometa

Chirurgie : locale ±  
pulmonaire



-Méthrotexate, adriamycine,  
Cisplatine MAP x 5

+ études biologiques

# Pronostic OS

## Facteurs de mauvais pronostic

Métastases

Formes inopérables

Skip métastases

Formes multifocales

Rechute

## Formes localisées

Bonne répondeuse: EFS 75%

Mauvaise répondeuse: EFS 60%

**Formes métastatiques: EFS 30%**

## Récidives:

Délai < 20 mois

50% sous forme de méta pulmonaires

1-3% après 5 ans

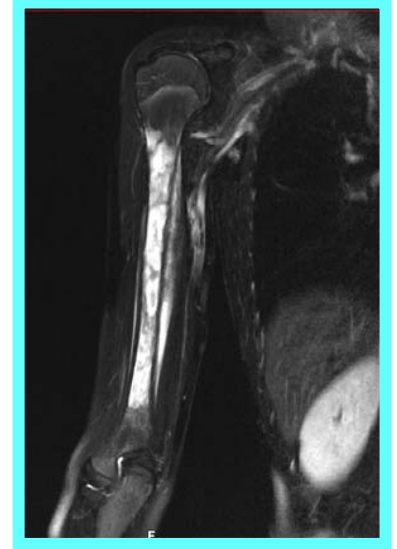
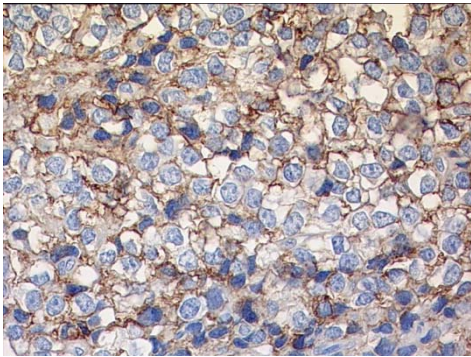
80% des récidives sont métastatiques

## Suivi au long cours

Clinique

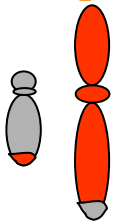
Radio thorax

Suivi orthopédique spécialisé



# Tumeurs d'Ewing

t (11;22)(q24;q12)



# Groupes de risque

## **T. de « bas » risque :**

**Tumeur opérée, bonne réponse histo (< 5 %)**

**Tumeur inopérée de petit volume (< 100 ml),  
bonne réponse clinique**

## **T. de risque « intermédiaire » :**

**Tumeur opérée, réponse histo intermédiaire (5 à 30 %)**

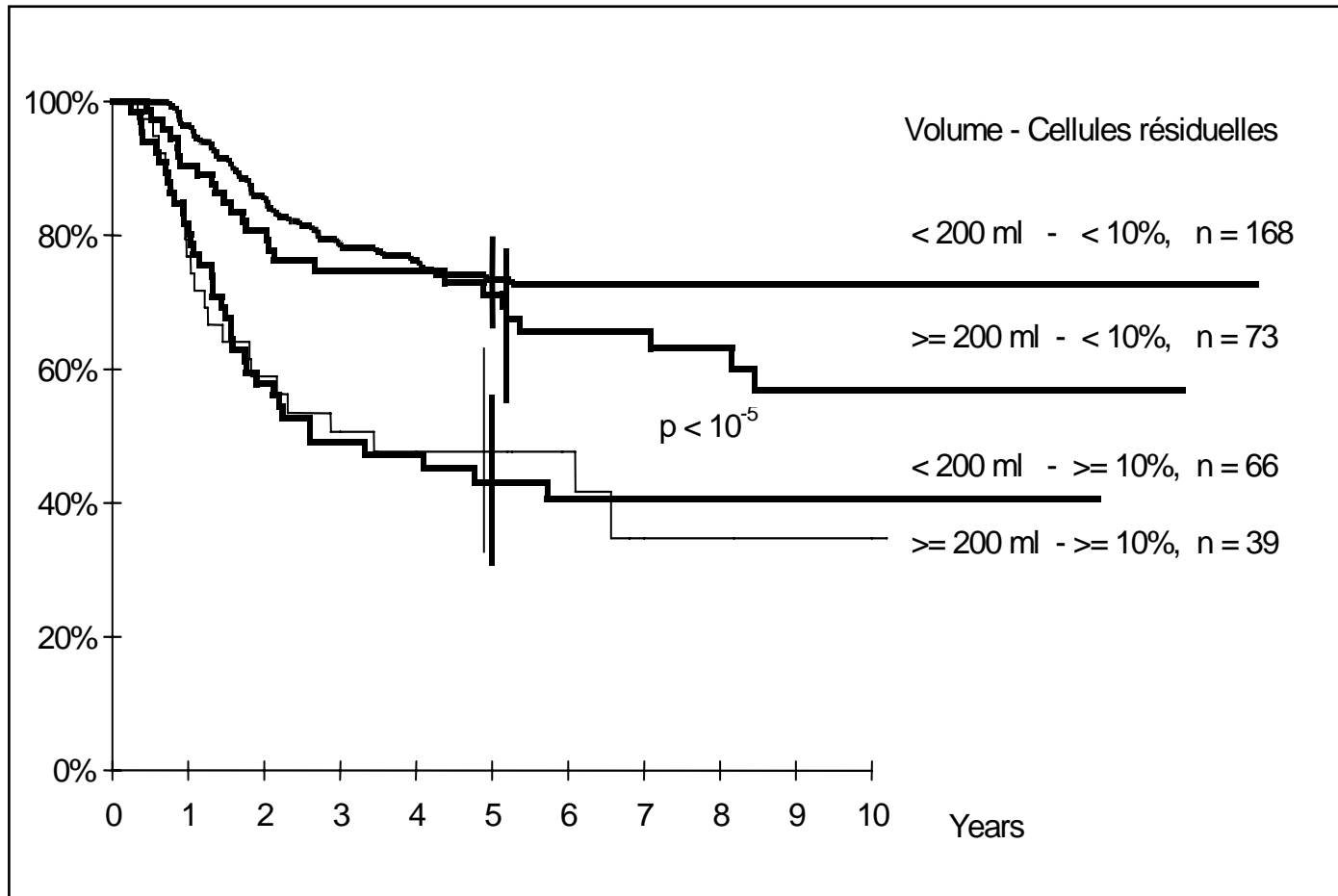
**Tumeur inopérée de gros volume (> 100 ml)  
bonne réponse clinique**

## **T. de haut risque :**

**Tumeur opérée, mauvaise réponse histo ( $\geq$  30 %)**

**Tumeur inopérée, mauvaise réponse clinique**

# EFS selon volume et réponse histologique

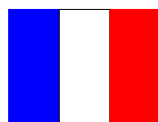


EFS selon le volume de la tumeur et la réponse histologique à la chimiothérapie pour les patients traités par chimiothérapie seule avant chirurgie (données regroupées de la SFOP et du GPOH)

# PROTOCOLE «EURO-EWING 99»



UK



F



D



Schweizerisches Institut für angewandte Krebsforschung  
Institut Suisse de Recherche Appliquées sur le Cancer  
Swiss Institute for Applied Cancer Research  
Istituto Svizzero per la Ricerca Applicata sul Cancro



CH



Europe-adultes



institutCurie

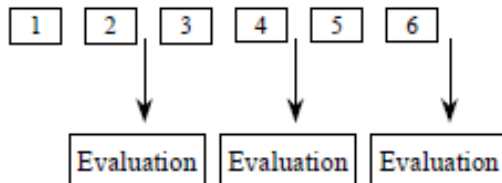
# Traitement systémique par chimiothérapie

- A prouvé sa supériorité par rapport au traitement local par radiothérapie seule
- Médicaments majeurs (ET1, CES81, IESS1, SFOP)  
Vincristine, Actinomycine, Endoxan, Adria
- Rôle de l'Ifosfamide par rapport à l'Endoxan
- Rôle de l'association VP16 et Ifosfamide
- Cures de VIDE (*Vincristine-Ifosfamide-Doxorubicine-Etoposide*), VAI (*Actinomycine*), VAC (*Cyclophosphamide*)
- Intensité de doses et chimiothérapie lourde

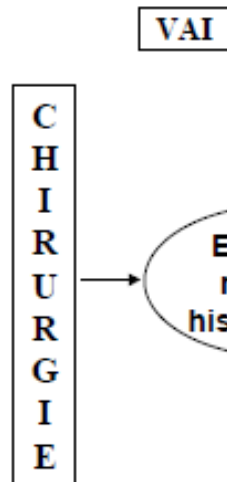
# Ewing localisé

## Euro-EWING 99 : Tumeurs localisées opérables

### Chimiothérapie initiale VIDE x 6



### VAI x 1



### Consolidation selon la réponse histologique

Bonne réponse  
< 10% cel.

R1

VAI x 7  
versus  
VAC x 7

± Radiothérapie

Evaluation  
réponse  
histologique

Mauvaise réponse  
≥ 10% cel.

R2loc

VAI x 7  
versus  
Bu-Mel

± Radiothérapie

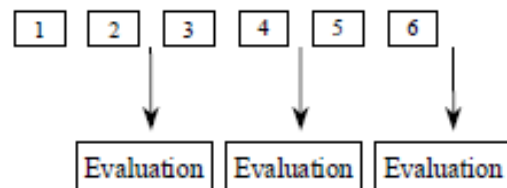


# Ewing localisé

## Euro-EWING 99 : Tumeurs métastatiques uniquement aux poumons et/ou à la plèvre

### Chimiothérapie initiale

VAI x 6



± Chirurgie

R2pulm

### Consolidation

VAI x 8 + RTE pulmonaire

*versus*

VAI x 1 + Bu-Mel

± Radiothérapie locale  
± Chirurgie

# Pronostic

## Facteurs de mauvais pronostic :

Métastases

Bassin

Formes inopérables

Taille importante au diagnostic

Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

Rechute

**Formes localisées : EFS 70%**

**Formes métastatiques :**

Poumon : 50%

Os : 36%

Moelle : 10%

## Récidives:

20% de 2<sup>ndes</sup> tumeurs à 25 ans

Récidives de très mauvais pronostic

## Suivi au long cours

Clinique

Radio thorax et radio locale

Suivi orthopédique spécialisé

Séquelles sur fertilité...

# La surveillance à long terme des patients après traitements de tumeurs osseuses malignes

- **Surveillance locale** : montage orthopédique, rechute
- **Surveillance générale**

Poumon +++

- **Effets tardifs des traitements**

Rein : Ifosfamide, Carboplatine, Cisplatine

Cœur : Adriamycine, RTH thoracique

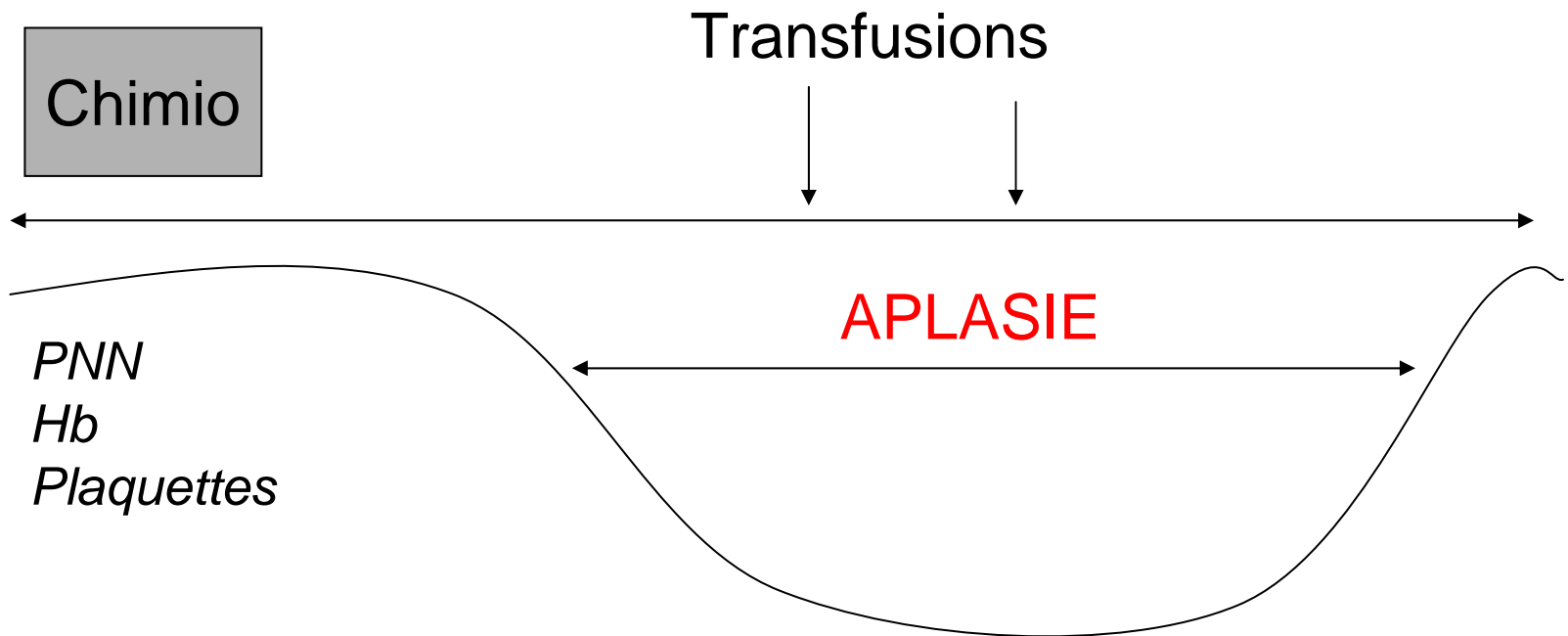
Oreilles : Carboplatine, Cisplatine

Fertilité : Endoxan, CH hautes doses, VP 16

Pulmonaire : Busulfan, RTH thoracique

Secondes tumeurs : Endoxan, CH hautes doses, VP 16, Ifosfamide

# Chimiothérapie au quotidien – Quand opérer ?



## Quand peut on opérer ?

- Après la sortie d'aplasie (PNN > 800-1000 /mm<sup>3</sup>) et plaquettes > 80 000/mm<sup>3</sup>
- Si l'enfant est en forme : Nutrition ++
- Pas de lésion cutanée : Busulfan, Actinomycine, radiothérapie, Zona, ...

Donc :

A 1 semaines d'une cure de Méthotrexate

A 3 semaines d'une cure de chimiothérapie conventionnelle

A 4 semaines après de l'Avastin - Bevacizumab

A 6 semaines d'une chimiothérapie hautes- doses (Bu-Mel, Thiotepa)

**Merci**

*Au besoin, [daniel.orbach@curie.net](mailto:daniel.orbach@curie.net)  
0144324551*

Merci à H Pacquement et V Laurence