



Collège Hospitalier et Universitaire
de Chirurgie Pédiatrique

DESC de Chirurgie Pédiatrique

Session de Mars 2008 - PARIS

Prise en charge oncologique des tumeurs osseuses malignes

C. KALIFA

Ostéosarcomes et tumeurs d'Ewing

Trois périodes

- <1970 amputation / irradiation
Survie sans récurrence <20%
- 1970 - 1980 amputation / irradiation
Chimiothérapie adjuvante
SSR 30% - 40%

>1980 chimiothérapie néoadjuvante
Chirurgie conservatrice

Bilan initial

- Bilan local rx standards- IRM- (scanner)
- Recherche de métastases
 - Rx et scanner pulmonaire
 - Scintigraphie osseuse
 - Bilan médullaire : étude cytologique et biologie moléculaire pour les T d'Ewing
 - (PET scan en cours d'évaluation)

Rôle de la chimiothérapie

Prophylaxie des métastases

Préparation au traitement local chirurgical

Traitement des métastases

(+/- traitement local des métastases)

Réponse histologique

- Bons répondeurs
 - < 5-10% cellules tumorales résiduelles
- Mauvais répondeurs
 - > 5-10% de cellules résiduelles

OSTEOSARCOMES

des extrémités

non métastatiques

Ostéosarcome

Drogues efficaces

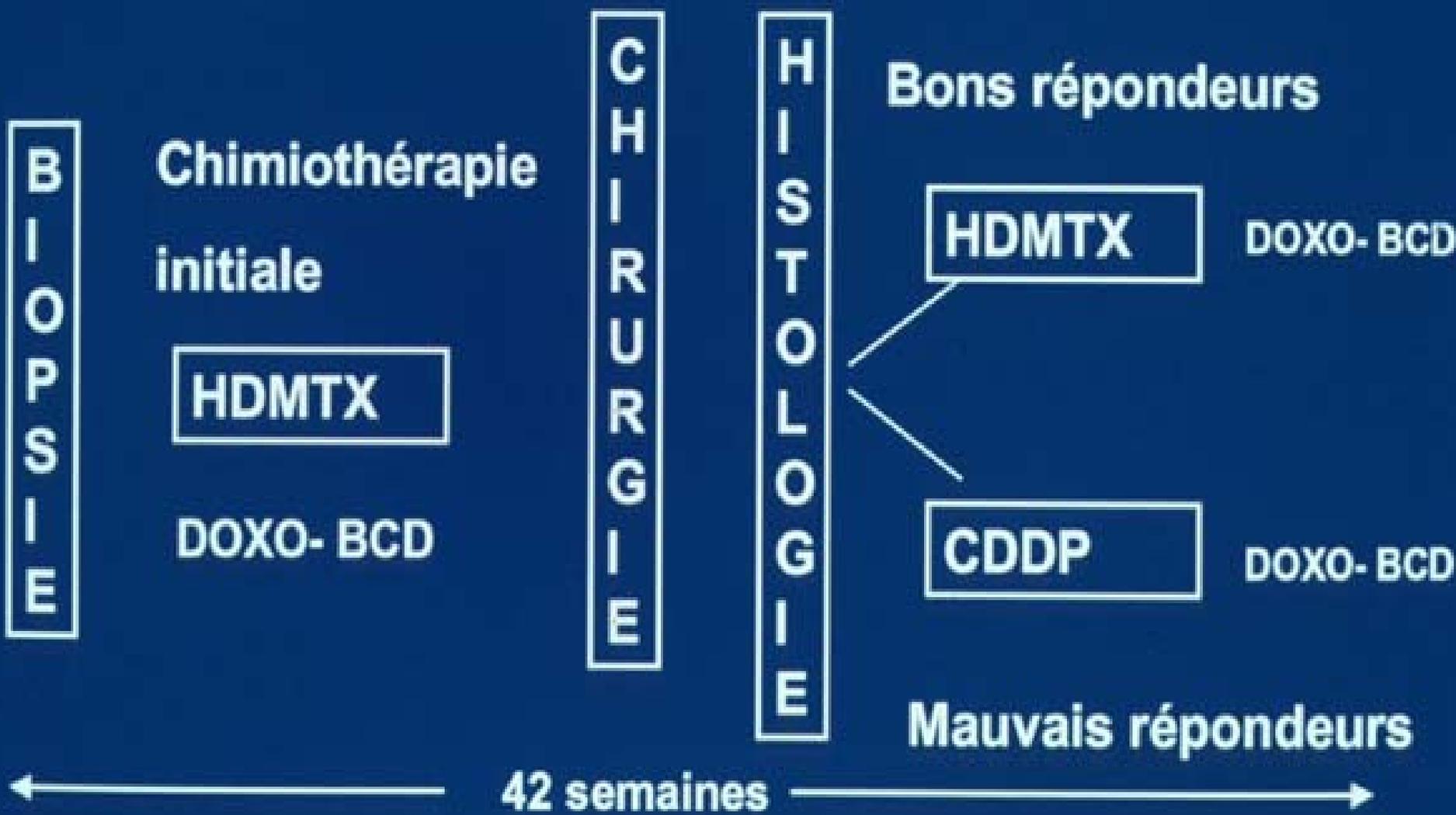
- **HDMTX** 1972
- **CISPLATINUM** 1978
- **IFOSEFAMIDE** 1986
- **DOXORUBICINE** 1972
- **ETO-IFO** 1992
- **BCD** 1977
- **ETO-CARBO** 1995

HD Méthotrexate

- 12 g/m²
- Diurèse alcaline + acide folinique
- Surveillance ++ pendant 3 jours
- Pharmacocinétique du HDMTX
- Toxicité usuelle: mucite, hépatotoxicité

- Toxicité grave: défaillance polyviscérale
(*Carboxypeptidase*)

PROTOCOLE T10



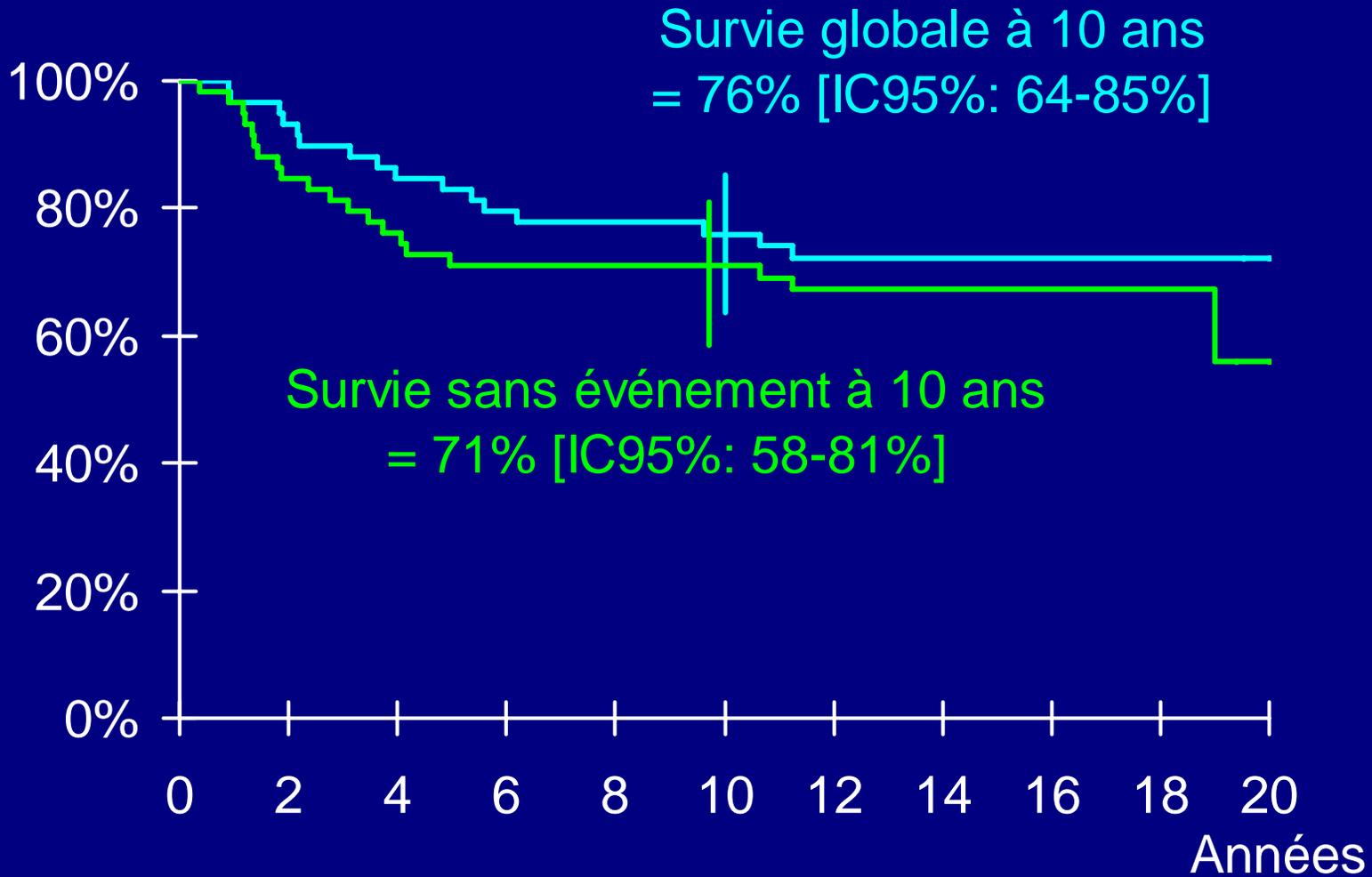
T10 - Résultats à long terme
Meyers JCO 1992

87 patients

Survie sans événement

75% à 5 ans

SARC - 1981 à 1986 - 59 patients



A risque

— 59	55	49	46	44	41	38	36	30	13	2
— 59	50	44	41	40	38	35	33	27	10	2

PROTOCOLE T10

TOXICITE A LONG TERME

Cardiotoxicité de la Doxorubicine

Toxicité auditive du Cisplatine

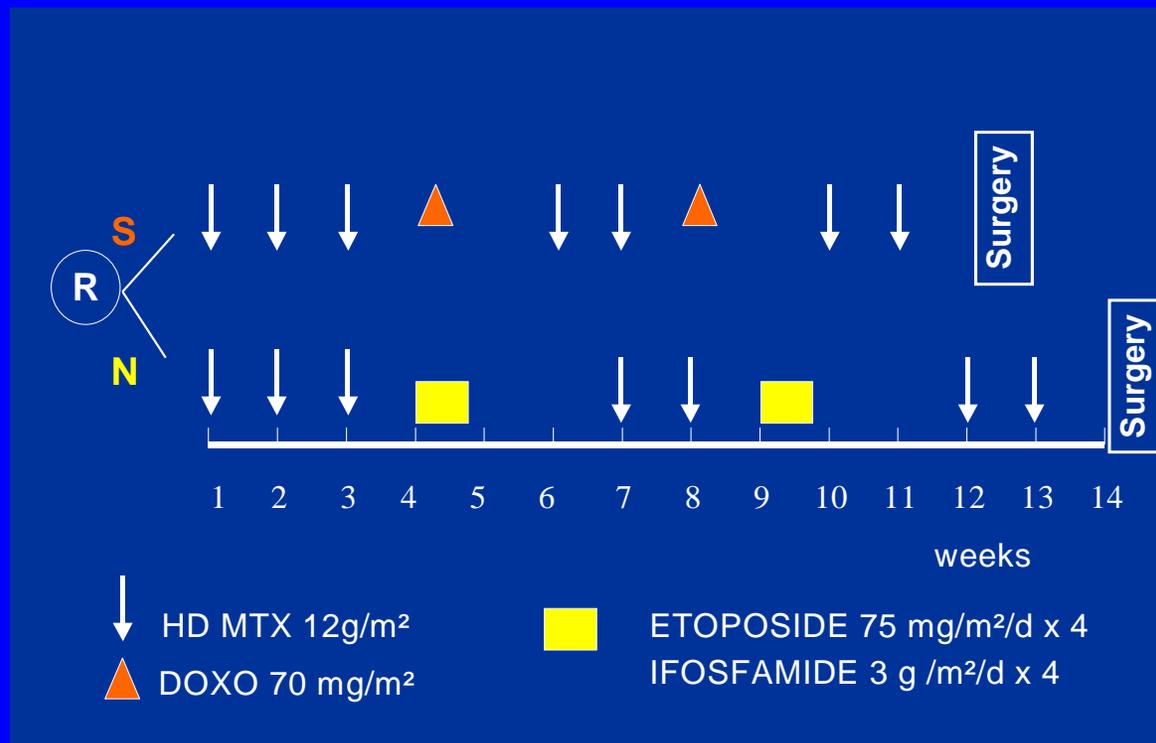
Pas de toxicité gonadique

hépatique

neurologique

OS94: essai randomisé pour la chimiothérapie préopératoire

HDMTX + DOXO vs HDMTX + ETO-IFO



Chimiothérapie postopératoire adaptée à la réponse histologique

Critère principal: Réponse Histologique

Tous les patients ont été opérés
(chirurgie conservatrice 94%)

Bons répondeurs $\leq 5\%$ cellules viables

DOXO

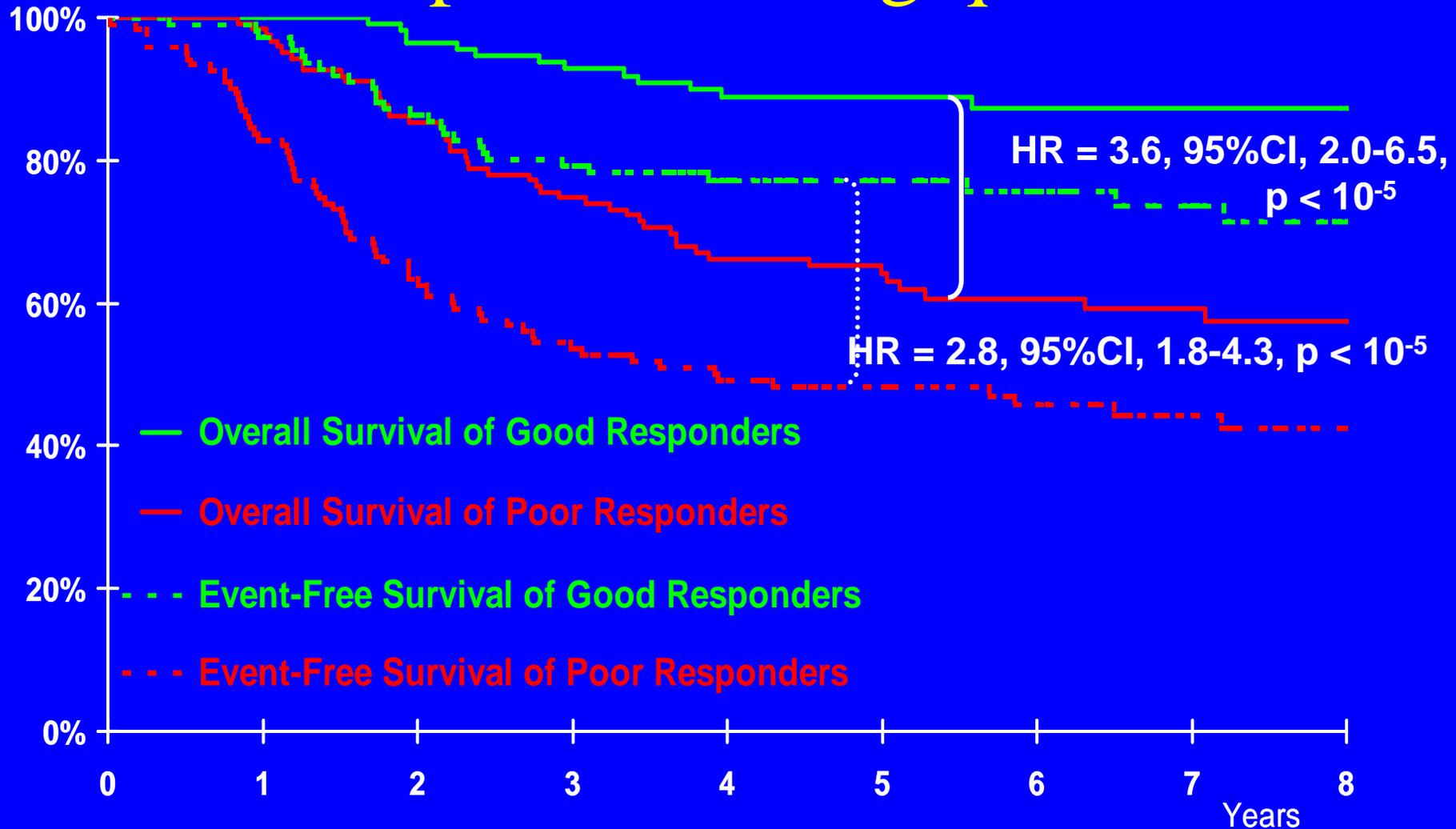
45/116 (39%)

ETO-IFO

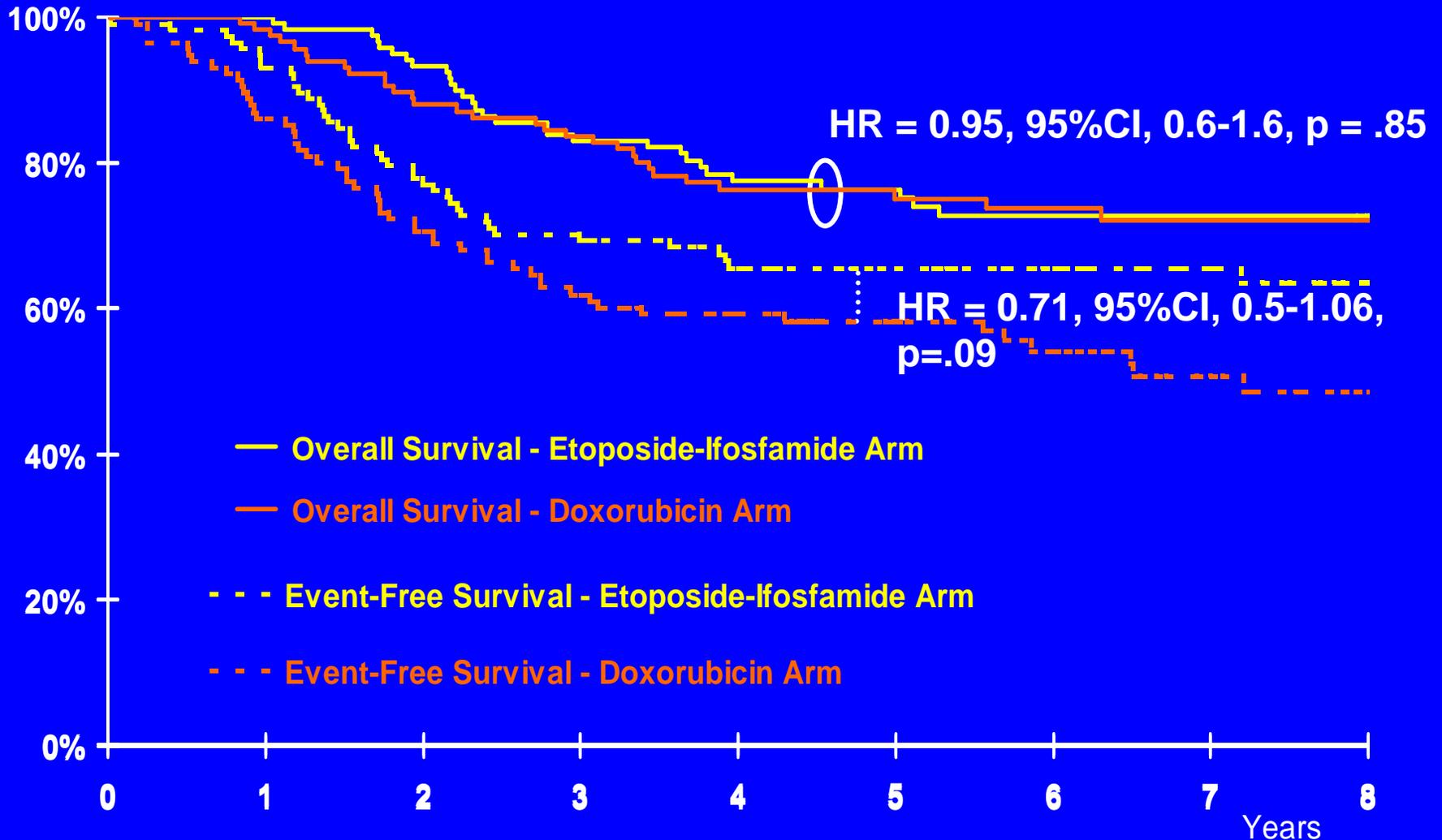
66/118 (56%)

p-value = 0.009

OS94 – Evolution en fonction de la réponse histologique



OS94 – Evolution par bras de Tt



Modèle T10

VS

Protocoles sans HDMTX

VS

Protocoles utilisant d'emblée toutes les
drogues efficaces

Littérature

17 études > 60 patients

- Survie sans évènement
41% - 78%
- Bonnes réponses histologiques
22% - 71%
- Pronostic
 - Bons répondeurs 67% – 87%
 - Mauvais répondeurs 38% - 57%

Pas d'amélioration de la survie en 25 ans

T10 > autres protocoles

OS 94 Récidives

- Récidives locales 17
 - Isolées 10
 - + métastases 7
- Récidives métastatiques 73

Récidives locales

15% des rechutes

7% des chirurgies conservatrices

CONCLUSION

- Le diagnostic de récurrence locale d'un ostéosarcome doit être fait aussi tôt que possible avant la survenue des métastases
- La survie à long terme après une récurrence locale isolée d'un ostéosarcome peut être obtenue par un traitement agressif associant une **amputation** et une **chimiothérapie**

OSTEOSARCOMES METASTATIQUES AU DIAGNOSTIC

Fréquence = 10 à 20%

Localisations : poumons 70% os 30%

Pronostic : <20% de survie

Métastases pulmonaires isolées : SSR 50%

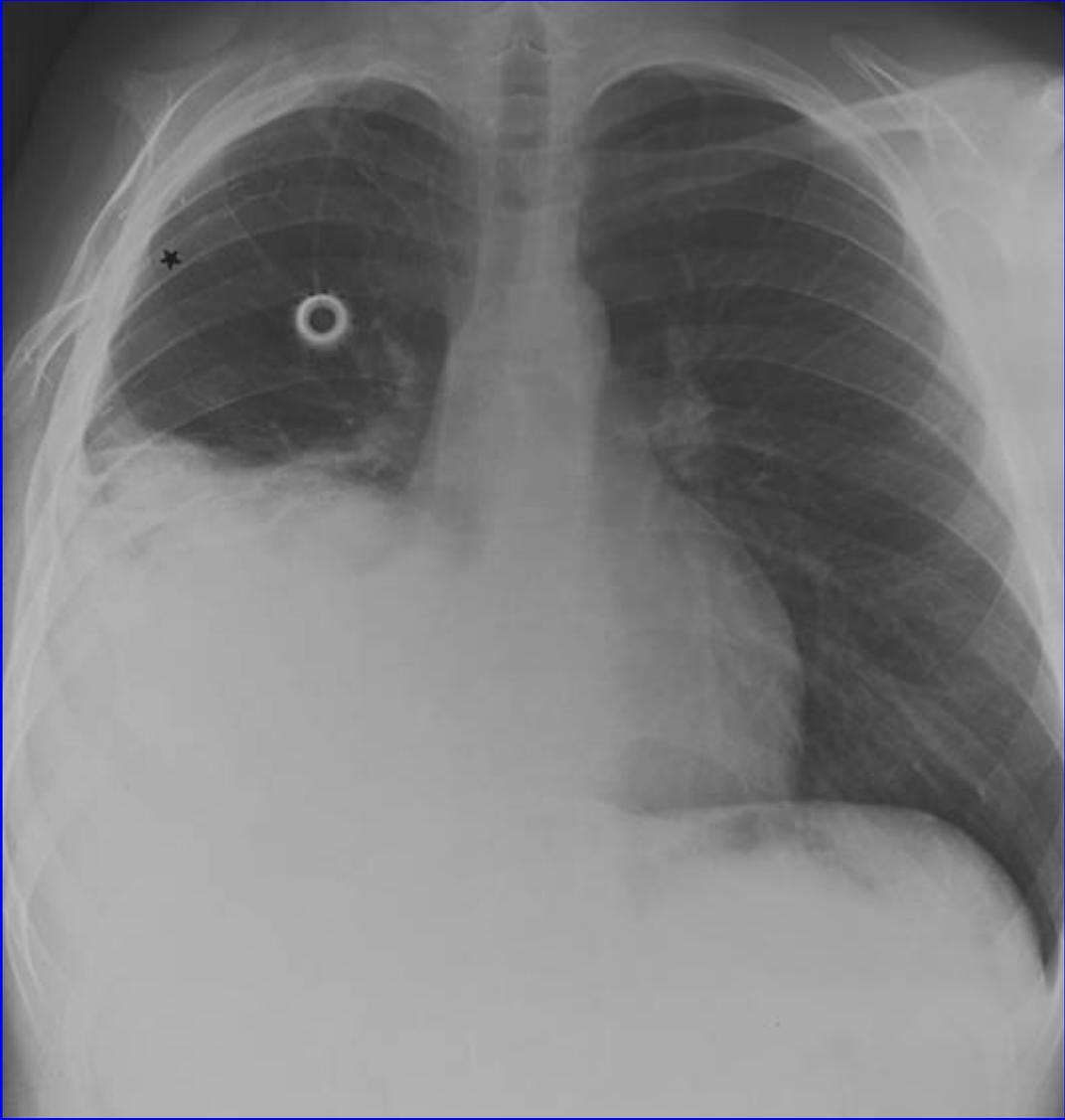
Métastases osseuses multiples : SSR < 10%

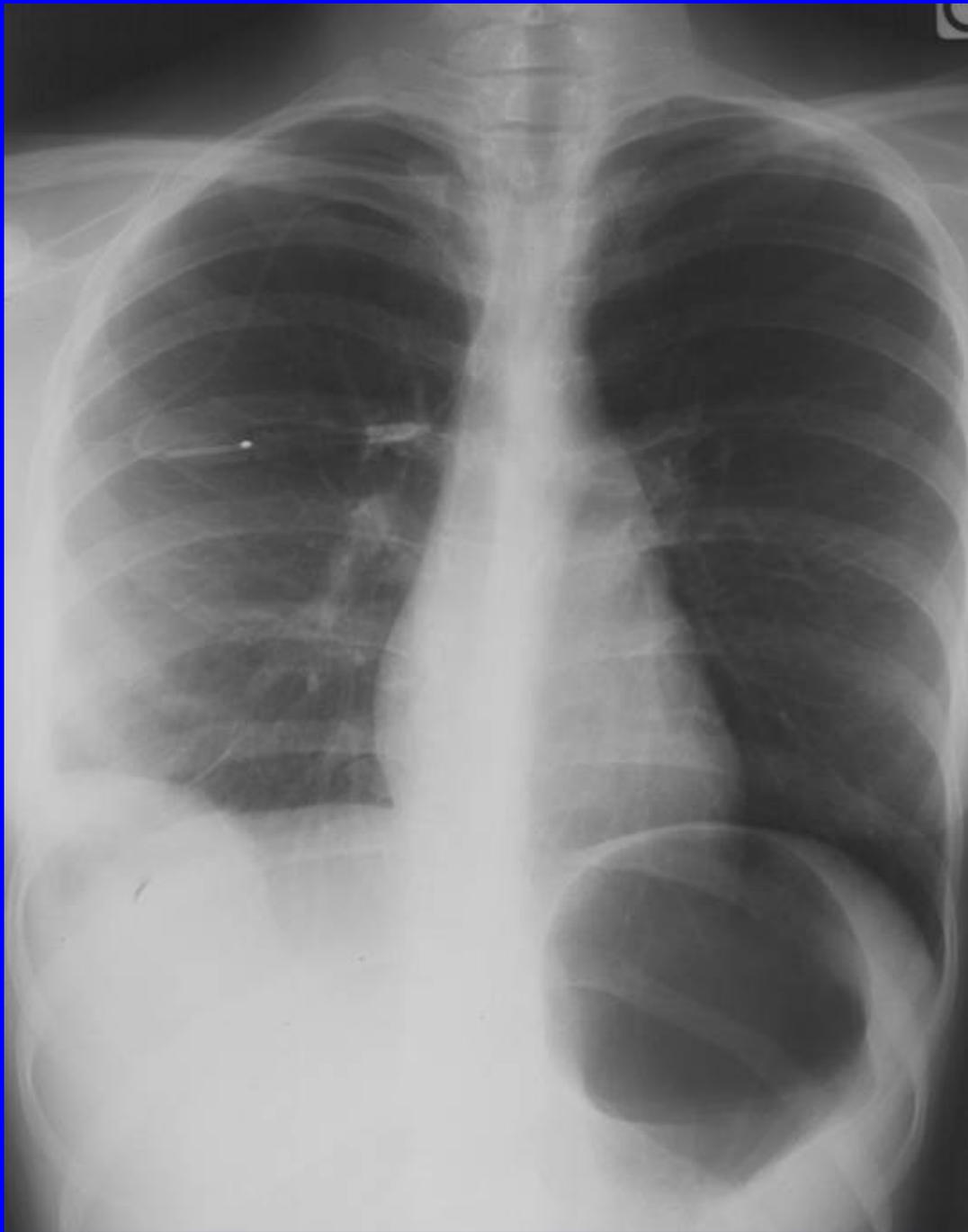
Nouvelles perspectives

- Biphosphonates
- Interféron alpha
- MTPPE
- Thérapeutiques ciblées (anti HER-2)
- Chimiothérapie à haute dose + CSP
(Thiotépa)

OS 2006

- Protocole national
- Etude de phase 3 randomisée
Chimiothérapie +/- Biphosphonates
(HDMTX +ETP-IFO ou API-AI)
- Place de la chimiothérapie à haute dose pour les patients métastatiques ou en rechute
- Etudes biologiques





Tumeurs d 'EWING

toutes localisations

non métastatiques

LOCALISATIONS T. D 'EWING OSSEUSES (%)

Os iliaque	25	Fémur	14
Sacrum	6	Tibia	8
Côtes	14	Humérus	8
Vertèbres	7	Péroné	8

mais aussi: voûte du crâne, maxillaires, clavicule,
omoplate, métacarpien, métatarsien, etc..

20-25% métastatiques au diagnostic

TUMEURS D'EWING

- Radiosensible: doses élevées
- Chimiosensible: Cyclophosphamide, Doxorubicine, Actinomycine D, Vincristine
mais aussi : Ifosfamide, VP16, BCNU, Natulan,
HDCT + CSP: Melphalan-Misulban
- Chirurgie:
mauvaise délimitation de la Tumeur,
jeune âge, localisations sur le tronc, séquelles \pm RT

SFOP Protocol EW88

INDUCTION CT

RADIATION TH.

MAINTENANCE CT



Cyclo x 7
Adria x 1

w. 1, 3, 5, 8, 11

S
U
R
G
E
R
Y

- < 5 % residual cells
RT = 0

- No or incomplete S.
RT = 45 to 60 Gy

- Other situations
RT = 40 Gy

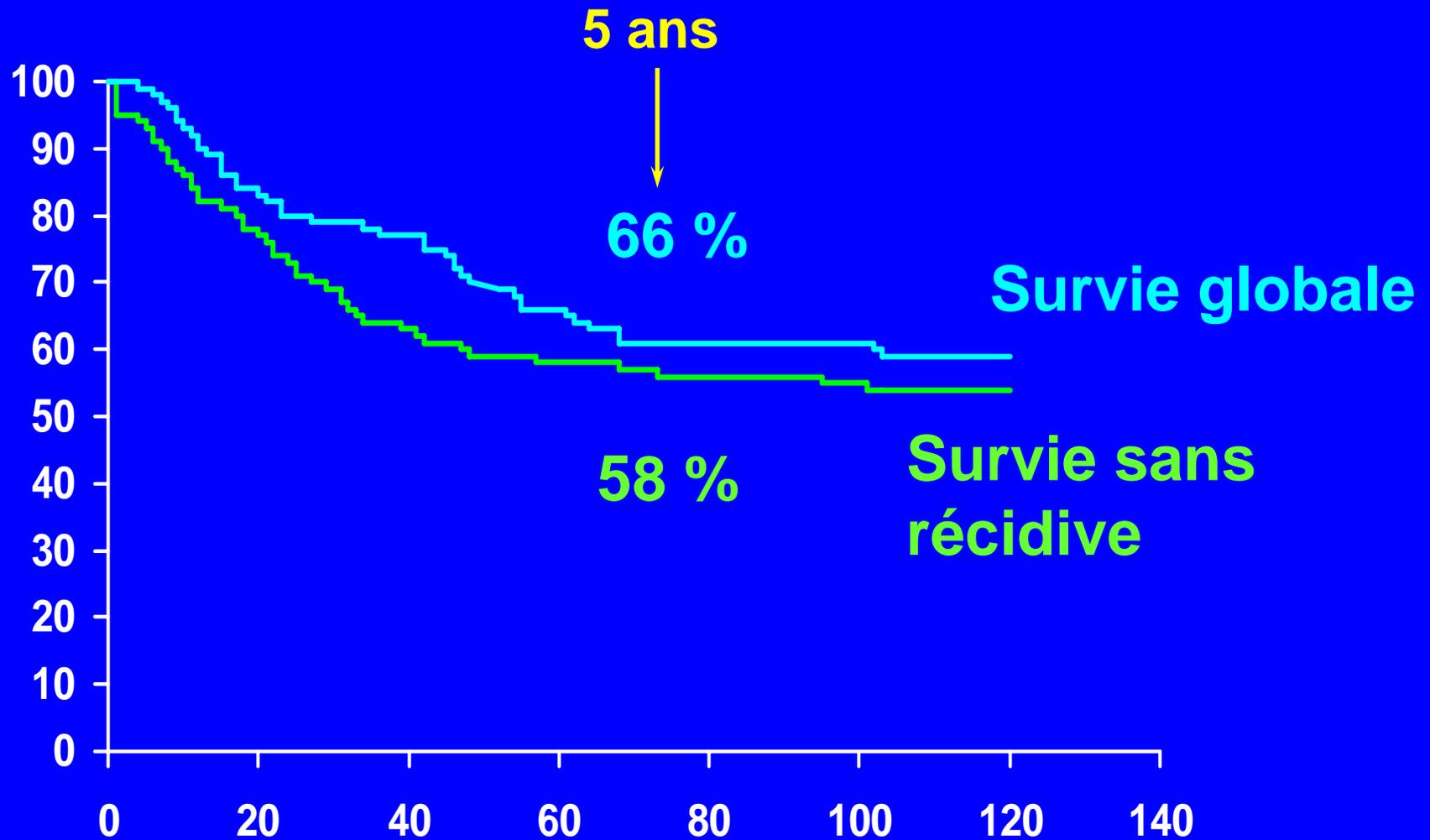
Actino x 6
VCR x 11

+

Cyclo x 7 | **x 5**
Adria x 1 |

Tumeurs localisées , Etude EW88

141 patients



Protocole SFOP

EW88

Chirurgie

Chirurgie 77 %

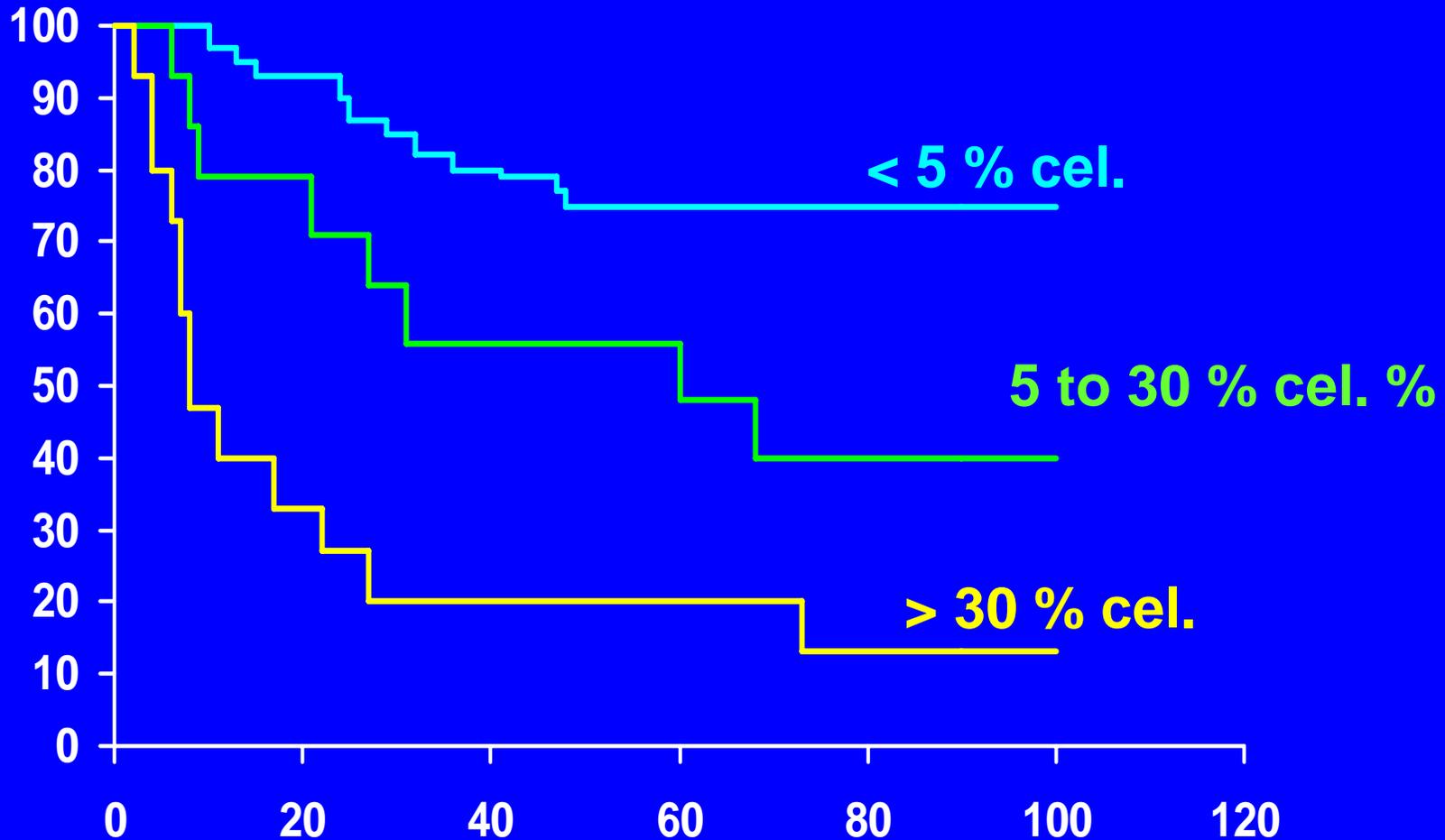
Réponse histologique

Bonne réponse (< 5%) 68 %

Réponse intermédiaire (5 - 30 %) 15 %

Mauvaise réponse (> 30 %) 17 %

DFS en fonction de la réponse histologique

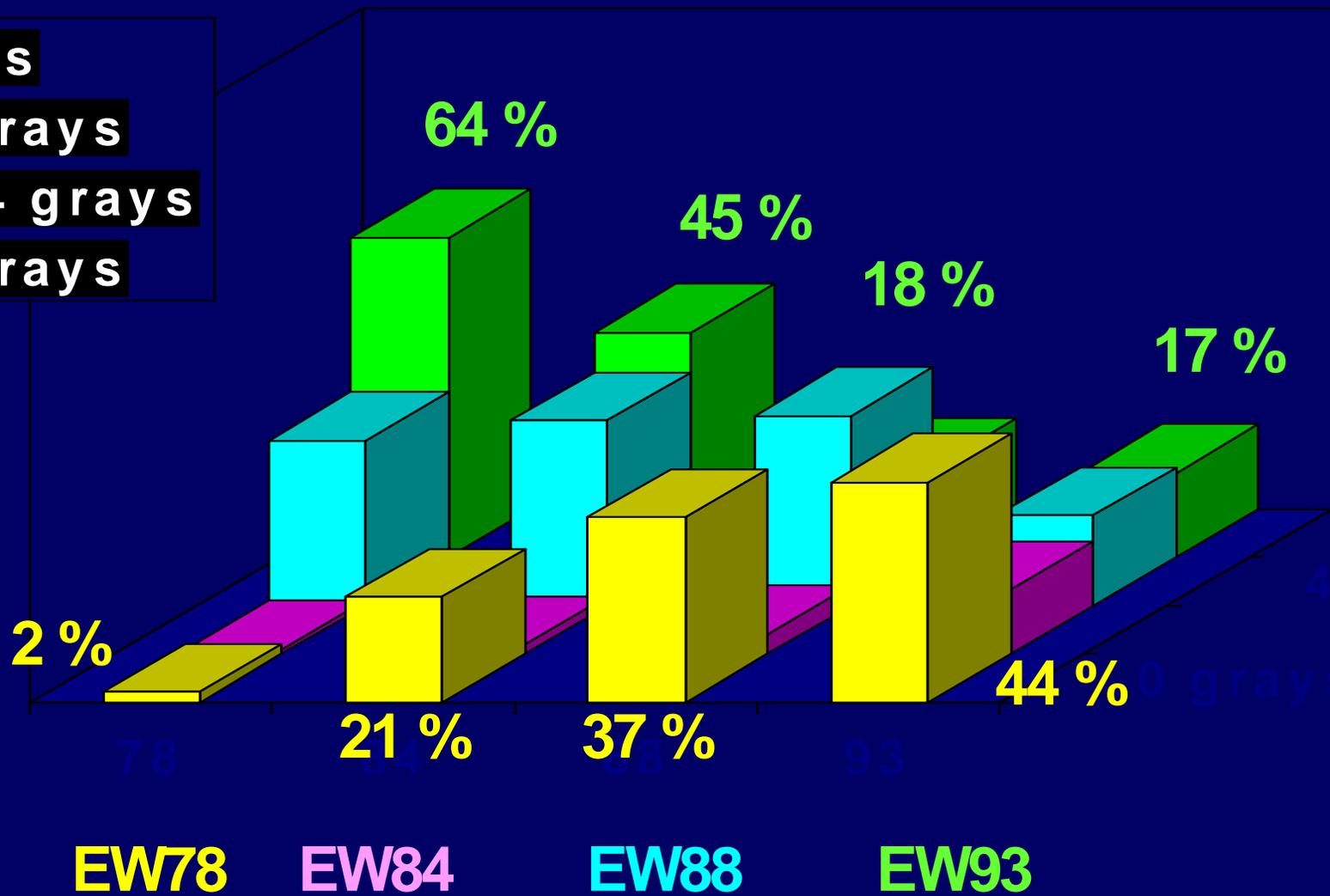
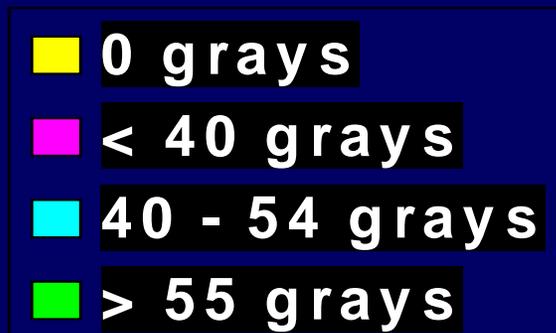




Evolution des modalités du traitement local

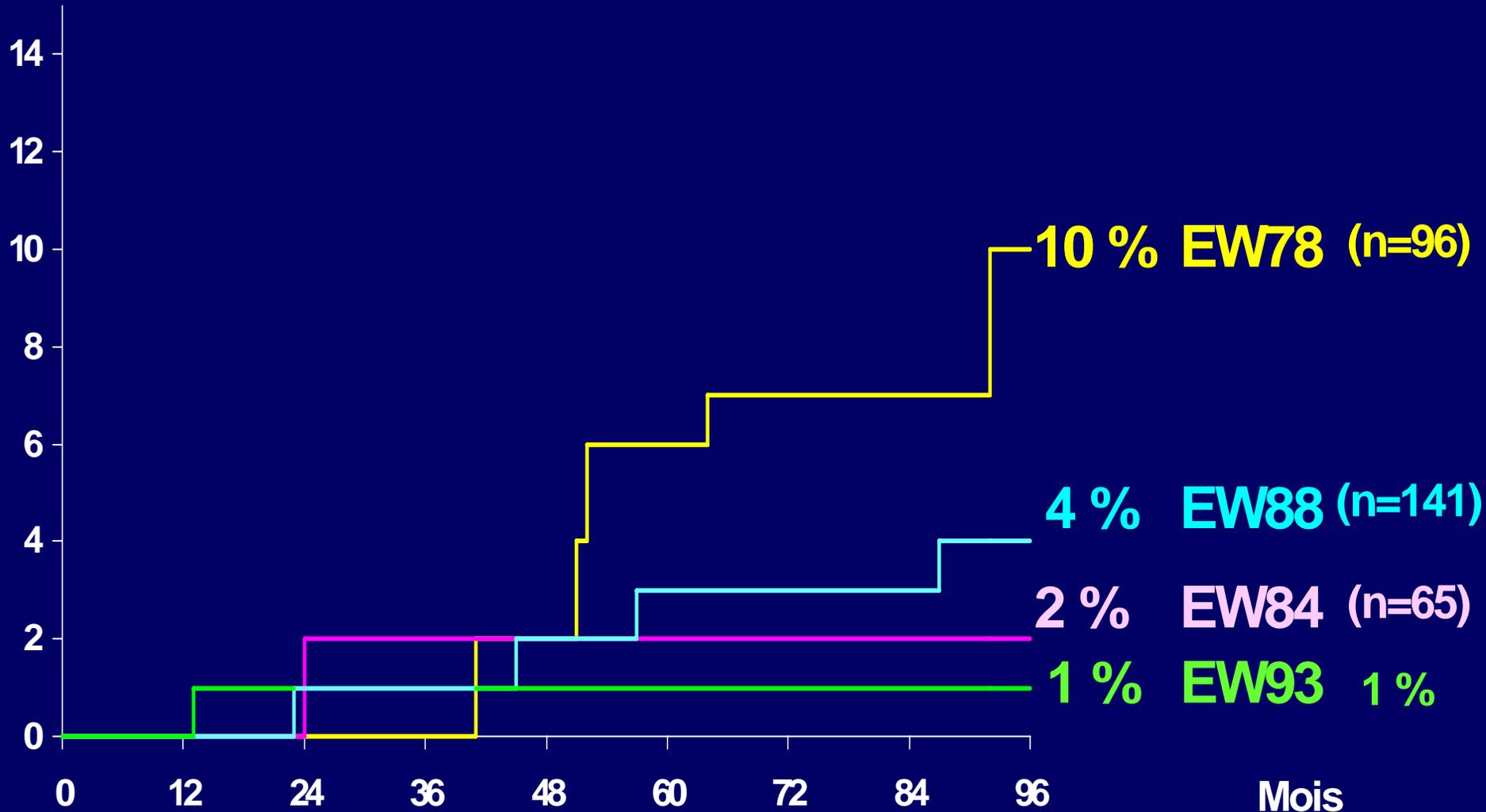
	EW78	EW84	EW88	EW93
	96	65	141	215
Radioth. Seule	80 %	45 %	23 %	13 %
Chirurgie	20 %	55 %	77 %	87 %
Chirurgie seule	2 %	21 %	37 %	44 %
Chirurgie + RT	18 %	34 %	40 %	43 %
[Radiothérapie	98 %	79 %	63 %	57 %]

Diminution des doses de radiothérapie





Incidence des secondes tumeurs en fonction des études



PROCOLE «EURO-EWING 99»



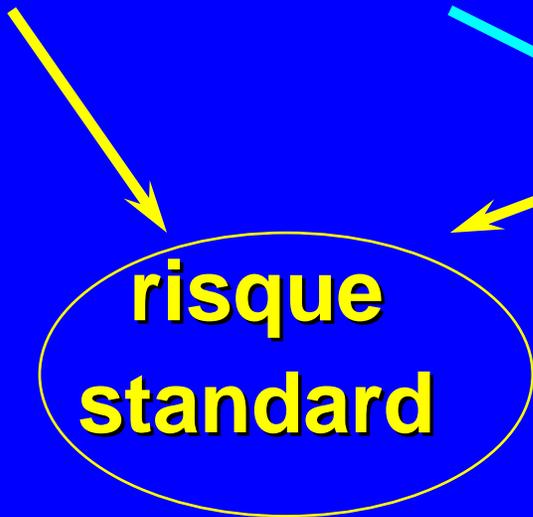
Groupes de risque

T. Opérées

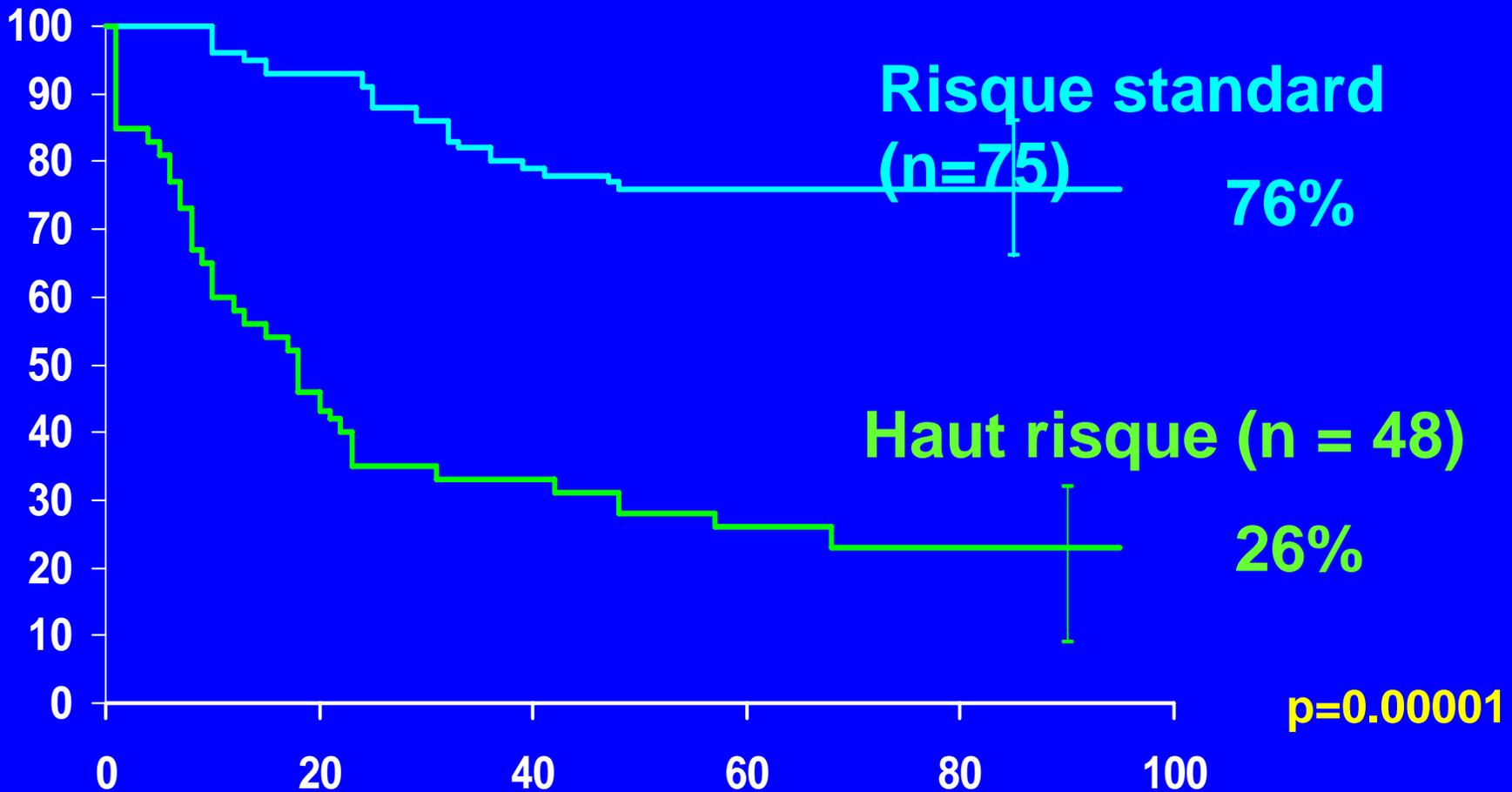
T. Inopérées

< 10 % cel. \geq 10 % cel.

< 200 ml \geq 200 ml



DFS en fonction des groupes de risque (EW88)



PROTOCOLE «EURO-EWING 99»

CHIMIOThERAPIE D'INDUCTION: 6 cures de VIDE

V incristine

I fosfamide

D oxorubicine

E toposide

Chimiothérapie à haute dose

- Busulfan
- Melphalan

+ greffe de cellules souches périphériques

Radiothérapie

- Exérèse complète + bonne réponse histologique : **pas de Radiothérapie**
- Exérèse complète + mauvaise réponse histologique: **40 grays**
- Exérèse incomplète: **44-54 grays**
- Pas de Chirurgie: **55-60 grays**

Euro-EWING 99 : tumeurs localisées opérables

VIDE x 6

C
H
I
R
U
R
G
I
E

Evaluation
de la réponse

Bonne réponse
< 10 % cel.

Mauvaise réponse
≥ 10 % cel.

VAI x 7
VS
VAC x
7

VAI x 7
VS
Bu-Mel

±

R
A
D
I
O
T
H
E
R
A
P
I
E

Euro-EWING 99 : tumeurs localisées inopérables

VIDE x 6

*Petite tumeur < 200 ml
et réponse clinique \geq 50 %.*

**VAI x 7
vs
VAC x
7**

*Grosse tumeur \geq 200 ml.
ou
Petite tumeur < 200 ml
et réponse clinique < 50 %*

**VAI x 7
vs
Bu-Mel**

**R
A
D
I
O
T
H
E
R
A
P
I
E**

T. D 'EWING METASTATIQUES

QUESTIONS

- Chimiothérapie initiale : 6 VIDE
- Comment consolider la rémission ?
 - Métastases pulmonaires: HDCT vs RXT pulmonaire
 - Métastases osseuses? Approche investigative avec plusieurs cures de chimiothérapie à haute dose
- Traitement de la tumeur primitive: à quel moment ?

Soins Palliatifs

- Une situation palliative se définit comme l'absence de possibilité curatrice pour le patient
- L'objectif est de procurer la meilleure qualité de vie possible à l'enfant et sa famille
- Dimension physique, psychologique, sociale, culturelle

Absence de traitement curateur?

- Osteosarcomes
 - métastases inopérables
 - À partir de la 2ème récurrence
- Ewing
 - Métas osseuses multiples
- Maladie réfractaire à tous les traitements connus

Objectifs des soins palliatifs

- Prolonger la vie, prendre en charge la souffrance
 - Traitements spécifiques: bénéfice > toxicité
 - Soins de confort: douleur, nutrition...
- Variabilité des ressources locales
- Plan individualisé et adaptable

Traitements spécifiques

- Si bénéfice attendu < inconvénients
- Tumeurs chimiosensibles et non chimiocurables
- Survie prolongée
- Durée de la phase terminale

- Soins palliatifs assurés par oncologue (formation)
- Service Soins Palliatifs

Phase évolutive

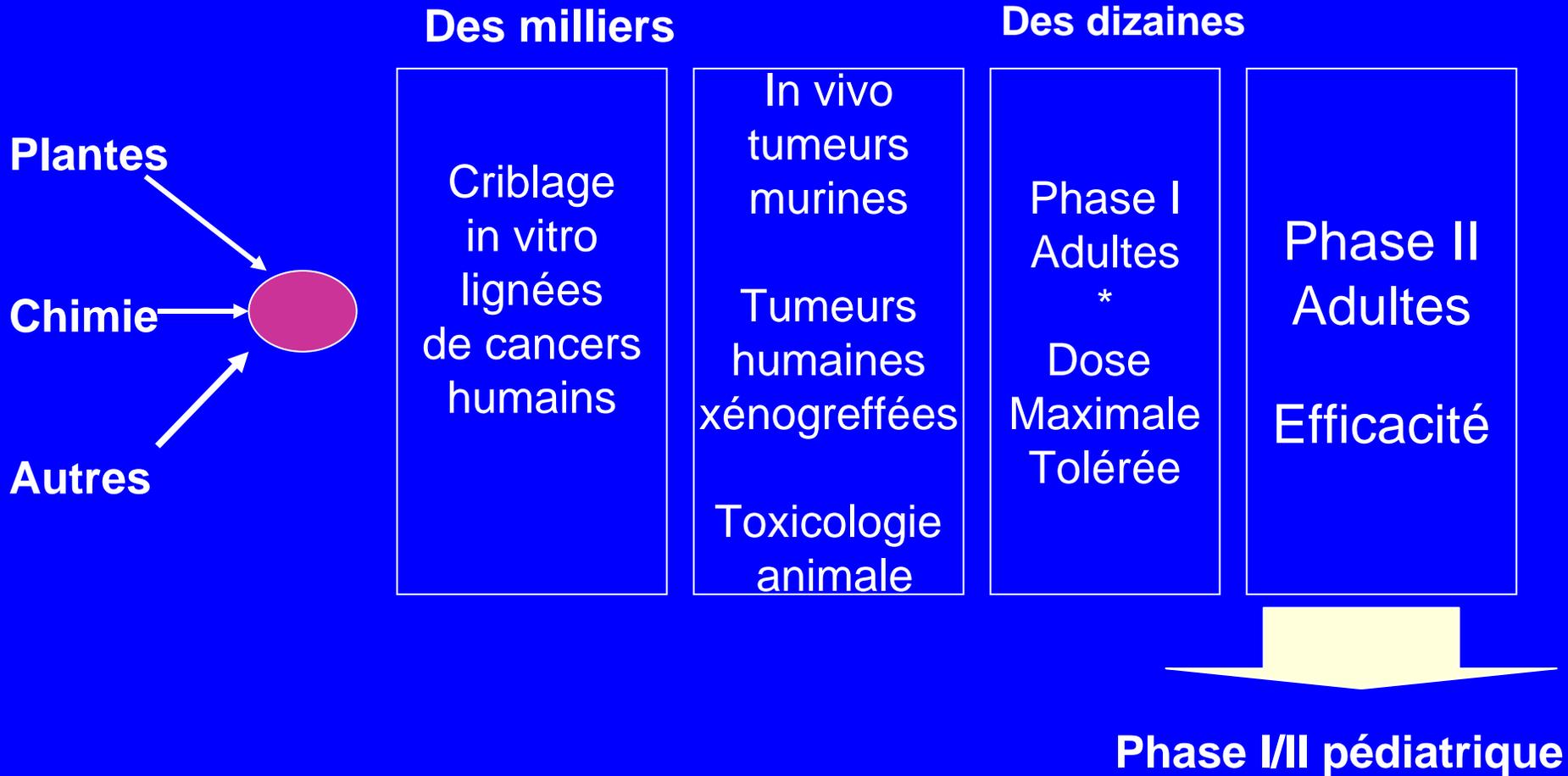
- Evolution métastatique pulmonaire et osseuse
- Symptomatologie respiratoire
 - (antitussifs) corticothérapie, O₂, scopolamine, morphine
- Douleurs
 - Irradiation à visée antalgique
 - Antalgiques (morphine)
 - biphosphonates
- Compression médullaire
 - laminectomie? irradiation?
- Réseaux de soins palliatifs

Etude de phases I/II

Développement d'un nouveau médicament en Oncologie

	Phase I	Phase II	Phase III
Objectif	DMT	Activité	Efficacité
Critère	Toxicité	Réponse Tumorale	Survie
Méthode	Escalade de dose	1 ou 2 étapes	Observation Randomisation
N patients	10-30	14-50	100s-1000s
PK	oui	souhaitable	non

Développement des anticancéreux au XXème siècle



Phase I en oncologie adulte

- Définir
 - la dose maximale tolérée
 - le meilleur schéma d'administration
 - la pharmacocinétique
- Patients porteurs d'une pathologie maligne
PAS DE VOLONTAIRES SAINS
- Escalade de dose par palier

sans bénéfice individuel direct

Phase I-II en Oncologie Pédiatrique

- DMT, profil de toxicité, pharmacocinétique connus chez l'adulte
- Bon choix du médicament: mécanisme d'action, activité antitumorale chez l'adulte, activité in vivo sur les tumeurs pédiatriques
- Définir la DMT d'un médicament chez l'enfant
 - Décrire la toxicité immédiate
 - Décrire la pharmacocinétique
 - Documenter des réponses tumorales

Un enfant n'est pas un adulte en miniature

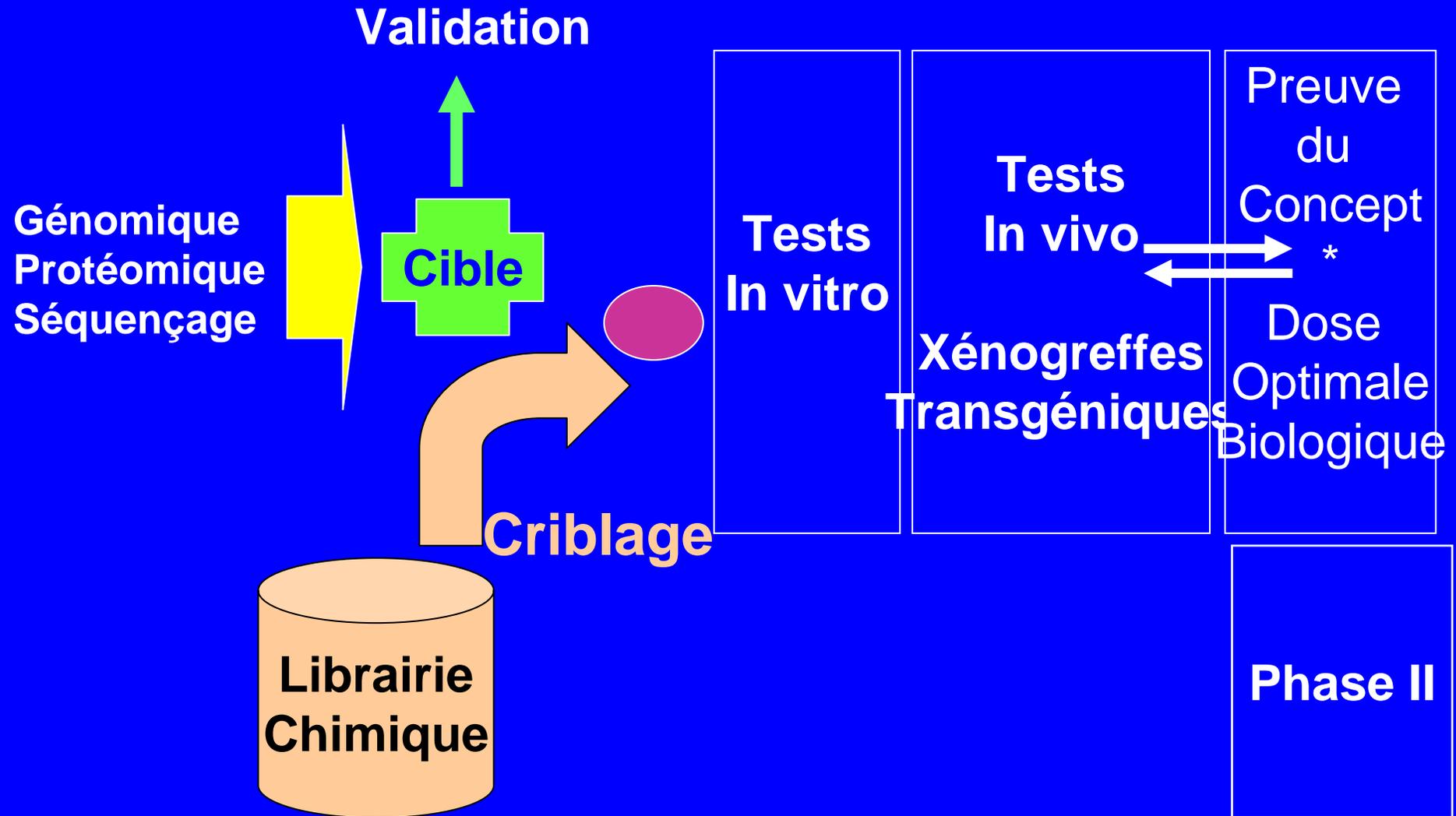
Phase I/II: bénéfice individuel direct

Développement des anticancéreux au XXIème siècle

- Séquençage du Génome Humain
- Biologie des tumeurs
anomalies génétiques et protéiques

➔ Cibles thérapeutiques potentielles, pour des médicaments plus ciblés

Développement des anticancéreux au XXIème siècle



Etudes biologiques des tumeurs

Congeler +++

Les difficultés en Pédiatrie

- Accès aux nouveaux médicaments
- Coût financier
- Dimension éthique

- Les aspects réglementaires
- Partenariat avec les patients et les parents

Aspects Ethiques

- Bénéfice/risque
- Tout enfant éligible n'est pas forcément inclus
- Répondre à la demande de thérapeutique nouvelle

- Les essais de phase I/II sont indispensables pour améliorer la survie et la qualité de vie des futurs patients
- Ambivalence soins/recherche clinique

=> Qualité de la recherche

L'administration à un enfant d'un médicament anticancéreux dont les caractéristiques pharmacologiques, toxiques et d'efficacité ne sont pas connues ne doit se faire que dans le cadre d'un protocole de recherche

Développement des anticancéreux au XXIème siècle

Des agents ciblés

- nouveaux mécanismes d'action
- volontiers actifs dans des sous-populations de maladies
- pouvant nécessiter un diagnostic moléculaire
- profils de toxicité différents
- souvent administrés par voie orale, au long cours

GROUPES DE RISQUE

T. de « bas » risque

Tumeur opérée, bonne réponse histo (< 5 %)

Tumeur inopérée de petit volume
bonne réponse clinique

T. de risque « intermédiaire »

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

Tumeur inopérée de gros volume
bonne réponse clinique

T. de haut risque

Tumeur opérée, mauvais réponse histo (≥ 30 %)

Tumeur inopérée, mauvaise réponse clinique

DFS en fonction des groupes de risque

