

*Service d'Oncologie Pédiatrique  
Hôpital Universitaire raymond poincaré  
e-mail : nicole.delepine@rpc.ap-hop-paris.fr*

**TRAITEMENT MULTIDISCIPLINAIRE  
DE L'OSTEOSARCOME OSTEOGENIQUE  
DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT**

\*\*\*\*\*

**PROTOCOLE DD 11**

**Apapté du protocole DD1  
activé en octobre 1985**

**dernière mise à jour le 15 mars 07**

Le protocole DD11 est un protocole thérapeutique conçu pour le Service d'Oncologie Pédiatrique de l'hôpital de garches , hautement spécialisé, avec garde médicale permanente. Son emploi dans les structures plus légères ne disposant pas des mêmes moyens, est potentiellement dangereux, et sous la responsabilité des seuls médecins qui l'utiliseraient.

**P L A N**

\*\*\*\*\*

- 1.0. INTRODUCTION
- 2.0. OBJECTIFS DU PROTOCOLE DD 11
- 3.0. BASES DU PROTOCOLE DD 11
- 4.0. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION
- 5.0. BILAN
- 6.0. CHIMIOThERAPIE
- 7.0. CHIRURGIE
- 8.0. EVALUATION DE LA REponse A LA CHIMIOThERAPIE PRE-OPERATOIRE
- 9.0. SURVEILLANCE ULTERIEURE
- 10.0. BIBILIOGRAPHIE

**1.0. INTRODUCTION**

**1.1. L'ostéosarcome ostéogénique maladie diffuse d'emblée.**

L'ostéosarcome ostéogénique primitif reste une maladie grave malgré les assertions des partisans d'étude randomisée qui avaient à tort évoqué, une amélioration spontanée de la maladie.

Avant l'ère des chimiothérapies efficaces, le diagnostic d'ostéosarcome de haut degré de malignité était synonyme de mort rapide. La radiothérapie exclusive étant trop inconstamment efficace, les lésions siégeant sur les membres, étaient traitées par amputation haute immédiate. Malgré ces mutilations imposées aux malades, les résultats étaient catastrophiques : moins de 20 % des malades survivaient plus de 5 ans (1, 2, 3, 4).

Le caractère inéluctable de la mort par métastases pulmonaires, malgré des mutilations précoces, affirmait clairement que **l'ostéosarcome ostéogénique même apparemment localisé est en fait, une maladie diffuse dont le pronostic dépend de l'efficacité du traitement de la maladie occulte.**

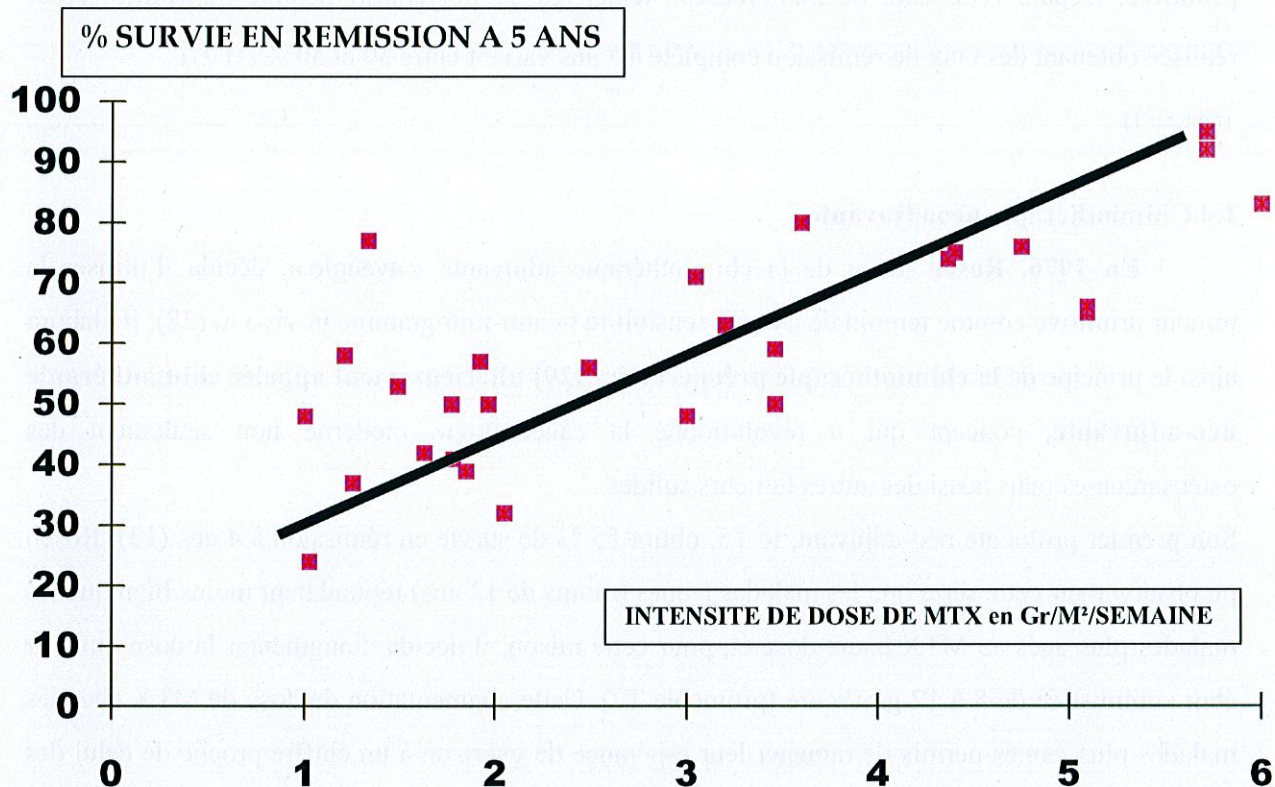
### **1.2. Les drogues efficaces en monothérapie.**

A partir de 1970, quelques auteurs avaient essayé de traiter en monothérapie les ostéosarcomes métastatiques. Cortes (5,6) avait ainsi démontré l'efficacité de l'Adriamycine (ADR) et Jaffe (7,8) celle du Méthotrexate (MTX). Jaffe montra, de plus, que l'augmentation des doses de MTX et la plus grande fréquence des cures (hebdomadaires au lieu d'être toutes les 3 semaines) augmentaient le taux de réponses objectives de 15 à 85 % (9, 10)

Depuis ces tentatives l'observation du taux de réponses objectives en monothérapie des lésions mesurables (métastases et tumeurs primitives) a permis de déterminer les drogues les plus efficaces contre l'ostéosarcome. Il s'agit du Méthotrexate haute dose (MTX HD), de l'Adriamycine (ADR), de l'Ifosfamide (IFX), du Cisplatine (CPX) et, à moindre degré, de l'Etoposide, de la Bléomycine, de Cyclophosphamide et de la Dactinomycine. Il existe des corrélations statistiquement significatives entre les doses administrées et les réponses observées pour l'ADR (34,35), le MTX HD (9,10,36,37), l'IFX, et le CPX. Dans l'étude randomisée de l'institut Rizzoli (38), et dans la série de l'hôpital Anderson Memorial (39, 40) l'administration intra-artérielle de Cisplatine, augmente le taux de réponse par rapport à l'administration intra-veineuse mais sans amélioration significative de l'espérance de survie en rémission.

L'analyse statistique des résultats des protocoles de chimiothérapie administrés à de larges groupes de malades a permis de mettre en évidence **une corrélation entre la dose réellement administrée et les chances de guérison pour l'ADR (34,41,42,43,44) et pour le HDMTX (41, 42, 43, 44). Pour ce dernier produit, l'intensité de dose administrée paraît plus importante que la dose elle-même.**

Figure 1 : **Corrélation entre le taux de survie en rémission à 5 ans et d'intensité de dose de méthotrexate ( $p < 0.001$ ) d'après Cancer 1996 ()**.



A ce jour, aucune corrélation statistiquement significative n'a pu être établie entre les doses ou les intensités de dose administrées d'autres produits (IFX, CPX, Etoposide,) et les chances de survie en rémission des malades.

### 1.3. Polychimiothérapies adjuvantes.

Cependant, le traitement par monothérapie des ostéosarcomes métastatiques n'était pas satisfaisant. Après une régression des images mesurables, on assistait, au bout de quelques mois ou, dans les meilleurs cas, quelques dizaines de mois, à une reprise évolutive qui finissait par emporter le malade. C'est pour cette raison que les auteurs sont passés rapidement à des polychimiothérapies administrées après traitement chirurgical du primitif puis des métastases.

A partir de 1972., la démonstration de la plus grande chimiosensibilité des plus petites tumeurs, incita à traiter par chimiothérapie les malades cancéreux apparemment non métastatiques mais dont

on savait d'après l'aspect histologique que le pronostic après traitement local était très réservé. C'était le principe de la chimiothérapie adjuvante donnée après traitement radical de la lésion primitive. Depuis cette date de nombreuses tentatives de polychimiothérapie adjuvante furent réalisées obtenant des taux de rémission complète à 5 ans variant entre 30 et 50 % (11-27) (tableau 1).

#### **1.4.Chimiothérapie néoadjuvante.**

En 1976, Rosen ,déçu de la chimiothérapie adjuvante « aveugle », décida d'utiliser la tumeur primitive comme témoin de chimio-sensibilité (« anti-mitogramme in vivo ») (28). Il élaborait ainsi le principe de la **chimiothérapie préopératoire (29) ultérieurement appelée chimiothérapie néo-adjuvante**, concept qui a révolutionné la cancérologie moderne non seulement des ostéosarcomes mais aussi des autres tumeurs solides.

Son premier protocole néo-adjuvant, le T5, obtint 55 % de survie en rémission à 4 ans (13). Rosen pu observer sur cette série que les malades jeunes (moins de 12 ans) répondaient moins bien que les malades plus âgés au MTX haute dose et, pour cette raison, il décida d'augmenter la dose qui leur était administrée de 8 à 12 g/m<sup>2</sup>/cure (protocole T7). Cette augmentation de dose de MTX chez les malades plus jeunes permit de ramener leur espérance de guérison à un chiffre proche de celui des adultes. A cette époque, Rosen craignait les risques de la chimiothérapie préopératoire insuffisamment efficace. Lorsque la tumeur ne paraissait pas répondre à la chimiothérapie, il augmentait les doses. L'examen de la tumeur avant chaque cure de chimiothérapie par MTX (chaque semaine), lui permettait de déterminer, pour un malade donné et pour une tumeur précise, la dose de MTX efficace. Lorsqu'il obtenait la dose efficace, il poursuivait son protocole en utilisant cette dose. Dans le protocole T7, les malades recevaient donc, en fait, au minimum 8 g/m<sup>2</sup>/cure pour l'adulte, 12 g/m<sup>2</sup>/cure pour l'enfant et souvent davantage.

Huvos et Rosen avaient observé également que les malades qui présentaient à l'examen histologie de la pièce d'exérèse de leur tumeur, une nécrose tumorale totale ou subtotale, avaient un bien meilleur pronostic que les autres (30). Pour cette raison, avec l'introduction du cisplatine (31,32), il décida de modifier son protocole. Les malades bons répondeurs à une chimiothérapie préopératoire par MTX HD poursuivaient une chimiothérapie postopératoire comportant le MTX HD et l'ADR sans platine. Les malades mauvais répondeurs à la chimiothérapie préopératoire, recevaient, au contraire, une association d'ADR Cisplatine mais sans plus de MTX. Les résultats préliminaires de ce nouveau protocole, appelé T10 laissaient penser qu'une telle stratégie permettait de « rattraper » les malades mauvais répondeurs au MTX préopératoire



% de survie en rémission observée

1.5. Entre 1982 et 1984 nous avons, avec Le groupe GETO, participé à l'essai de l'inter-groupe européen pour l'ostéosarcome comportant une chimiothérapie néo-adjuvante randomisée. Le bras ADR-CDDP/High Dose Methotrexate a été abandonné en raison de sa toxicité et de sa moindre efficacité. **L'association ADR-CDDP a été abandonnée par notre équipe car la survie actuarielle à deux ans des malades ne dépassait pas 40 % (3) Ce mauvais résultat mis en doute lors de la publication du premier essai EIO (essai 80 831) a malheureusement été confirmée par l'analyse du second essai (essai 80 861) du groupe européen et par toutes les autres séries publiées (tableau 2).**

1.6. Entre décembre 84 et octobre 1985 nous avons tenté de reproduire le **T 10 de Rosen** avec durée pré-opératoire d'1 mois ; les résultats confirment avec 182 mois de recul moyen :

- **le meilleur résultat global** (survie actuarielle en rémission des malades 80 % à 10 ans), résultat **confirmé par toutes les séries publiées les séries monocentriques obtenant les meilleurs résultats (Tableau 3).**

% de survie en rémission observée

- la valeur prédictive du taux de nécrose

- **la faible toxicité du méthotrexate en cas de strict respect des conditions d'administration du Méthotrexate définies par Rosen et du suivi biologique.**

- la "faisabilité" d'une chimiothérapie péri-opératoire après chirurgie conservatrice sans complication locale importante.

1.7. Depuis octobre 85, notre protocole DD1 a démontré :

- l'importance de l'individualisation totale des doses de HDMTX dans le traitement de l'ostéosarcome (la correction de la dose de MTX en fonction de l'âge doit être plus forte que celle proposée par Rosen et doit s'appuyer à la fois sur la réponse clinique et sur la pharmacocinétique).

- L'importance cruciale du pic sérique de méthotrexate obtenu à la fin de la perfusion notion

- confirmé depuis par de nombreuses études dont celles du COSS 80 et de l'inter-groupe européen
- que la distinction entre bons et mauvais répondeurs est trop sévère

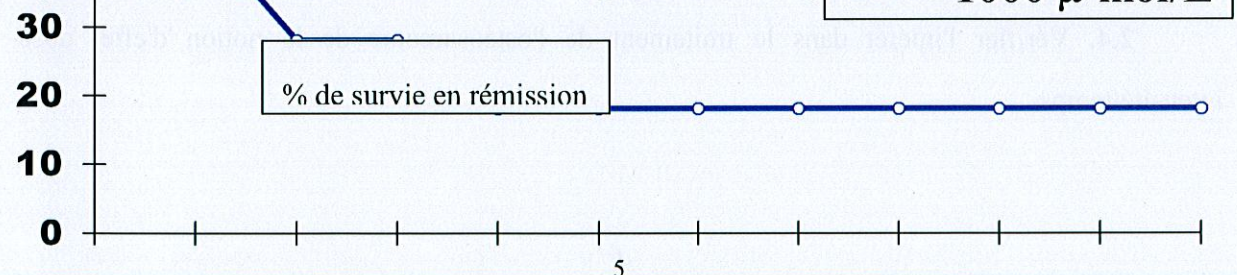


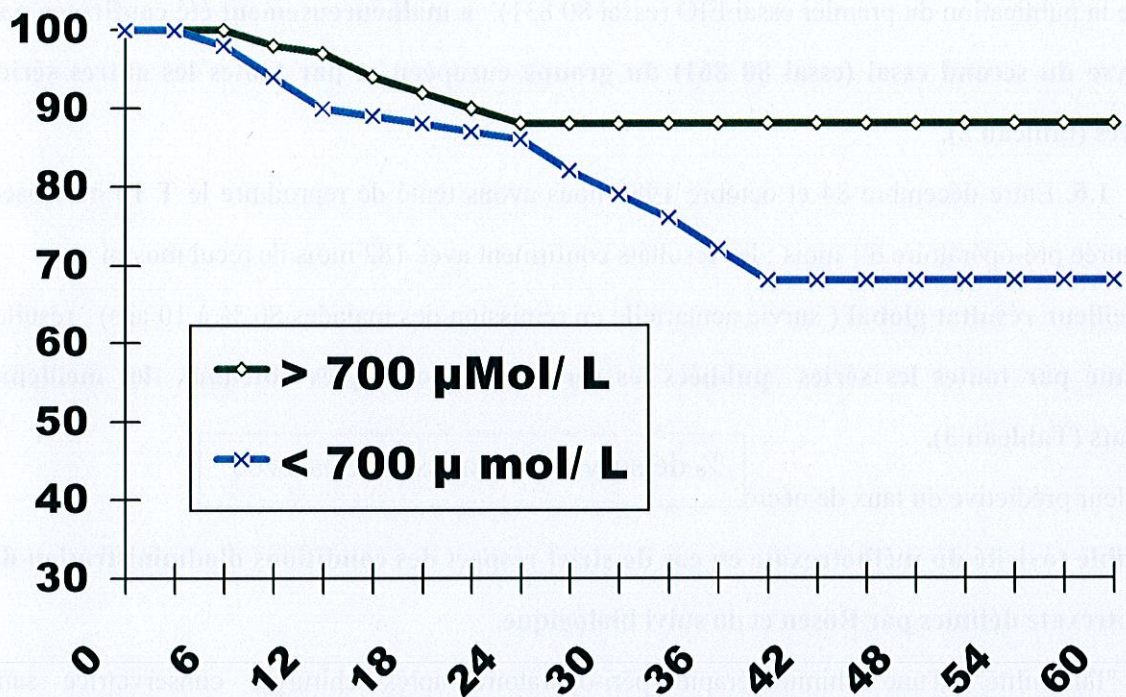
Figure 2 : Valeur pronostique du pic de méthotrexatémie dans

Recul depuis la biopsie (années)



pathologique exclusif, lorsqu'on le juge après une chimiothérapie pré-opératoire courte : il doit être pondéré par l'évolution clinique et radiologique.

- que l'Ifosfamide mérite d'être utilisé chez tous les malades, les mauvais répondeurs bénéficiant alors d'un aussi bon pronostic que les bons répondeurs



## 2.0. OBJECTIFS DU PROTOCOLE DD11

2.1. Améliorer l'efficacité du protocole sur le taux de survie en rémission complète.

2.2. Diminuer la toxicité cardiaque des anthracyclines administrées en utilisant la THP ADRIAMYCINE (utilisée en lieu et place de la ADR).

2.3. Déterminer le pic sérique optimal d'efficacité de la méthotrexatémié dans l'ostéosarcome selon son type histologique et le volume tumoral.

2.4. Vérifier l'intérêt dans le traitement de l'ostéosarcome de la notion d'effet dose-intensité/temps.

### **3.0. BASE DU PROTOCOLE DD11**

#### **3.1. La chimiothérapie**

Une chimiothérapie **pré-opératoire intensive et courte** est suffisante pour établir l'indice de chimio-sensibilité et faciliter la chirurgie conservatrice. Le Méthotrexate haute dose hebdomadaire paraît le mieux répondre au critère (2) de dose intensité.

#### **L'adaptation des doses de méthotrexate à l'âge est indispensable dès la première cure..**

Les doses moyennes nécessaires pour obtenir un pic de 1 000 micromol dès la première cure : à 20 ans : 8 gr/m<sup>2</sup>, à 15 ans : 12 gr/m<sup>2</sup>, à 10 ans : 15 gr/m<sup>2</sup>, à 5 ans : 18 gr/m<sup>2</sup>

. Lors des cures suivantes, elle sera optimisée grâce à l'étude pharmacocinétique de la cure précédente dans le **but toujours d'obtenir un pic suffisant à H6 et une réponse objective de la tumeur**

**L'intérêt d'une chimiothérapie péri-opératoire** repose sur la mise en cycle des cellules micro-métastatiques dormantes par l'intervention chirurgicale et/ou l'anesthésie. L'Ifosfamide a été retenu, car son intérêt dans le traitement de l'ostéosarcome ostéogénique a été démontré à plusieurs reprises (16,17,18, 19) et son administration ne gêne guère la cicatrisation des plaies opératoires.

**La chimiothérapie postopératoire** est poursuivie de façon **identique pour tous les malades bons ou mauvais répondeurs**. La dose de MTX des cures postopératoires est néanmoins adaptée à la réponse obtenue.

La chimiothérapie postopératoire pourra être redémarrée dès le 14ème jour suivant le J1 du BCD dans la mesure où la NFS sera normalisée après être descendue et remontée (se méfier d'une descente tardive si la NFS n'avait pas bougé jusqu'à J14).

#### **3.2. Le traitement local**

Il est chirurgical et conservateur autant que possible. L'indication respective entre résection conservant le membre et amputation est de la responsabilité du chirurgien.

Toute ouverture per-opératoire de la tumeur constitue l'indication d'une amputation.

En cas d'excérèse marginale (c'est-à-dire strictement extra-tumorale mais au contact direct de la pseudo-capsule) et de tumeur ayant mal répondu à la chimiothérapie préopératoire, une radiothérapie complémentaire prophylactique visant à contrôler les micronodules de perméation régionaux peut être discutée chez l'adulte en tenant compte des complications orthopédiques prévisibles et du risques de second cancer.

#### **4.0. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION**

**4.1. Critères d'inclusion** : ostéosarcome ostéogénique primitif de haut grade de malignité, histologiquement prouvé depuis moins de 30 jours, non préalablement traité (que ce soit par chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie) non métastatique d'emblée (scintigraphie osseuse corps entier, scanner thoracique exigés), sujets d'âge inférieur à 35 ans, localisation au niveau des membres, sujets dont la fonction rénale, hépatique, cardiaque est normale, en particulier créatininémie inférieure à 10 mg, urée inférieure à 0,50 gr/l, transaminases, bilirubine, TP-TCK normaux, ECG, radio de thorax, échographique cardiaque ou scintigraphie myocardique normaux.

#### **4.2. Critères d'exclusion** :

**1°)** Malades âgés de plus de 35 ans, ostéosarcome ostéogénique secondaire à une maladie de Paget ou à une dysplasie fibreuse, post-radique du sujet de plus de 35 ans .Localisations tronc ou ceinture non extirpables, métastases au premier bilan, malades antérieurement traités, biopsie datant de plus de 30 jours. **Ces malades pourront bénéficier du même protocole au prix d'une surveillance renforcée mais devront être analysés séparément.**

**2,** malades présentant des tares rénales, hépatiques, pulmonaires, hématologiques, cardiaques, malades ayant une atteinte hépatique sévère avec bilirubine > 35 micromol/l et/ou une insuffisance rénale (créatinine > 135 micromol/l).

#### **5.0. BILAN INITIAL**

Il sera réalisé le plus rapidement possible sans retarder la chimiothérapie préopératoire (débutée dès la certitude histologique obtenue).

#### **5.1. Bilan local.**

**Avant biopsie dans tous les cas :**

- **radiographie standard face-profil** avec mesure précise de la taille et du volume de la tumeur et de la taille de l'os.
- **IRM ou TDM en urgence**

**Avant exérèse monobloc :**

- **radiographie standard face-profil**



- IRM et TDM
- angiographie digitalisée ou angioIRM ou phlébographie en cas de suspicion de thrombus tumoral intraveineux (retour veineux distal paresseux)

## **5.2. Bilan général :**

**5.2.1 A faire tous les 3 mois** pendant les 2 premières années, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans :

- poids, taille, surface corporelle, scanner thoracique (tomographies insuffisantes), scintigraphie osseuse corps entier, échographie cardiaque et/ou scintigraphie myocardique + ECG, bilan biologique standard (NFS, VS, plaquettes, phosphatases alcalines, calcémie, phosphorémie, magnésium, iono, créatininémie, transaminases, TP-TCK, bilirubine, iono urinaire, protéinurie, glycosurie, groupe avec phénotype ... Coombs), radiographies du thorax de face

### **5.2.2. Examens à faire annuellement :**

- âge osseux selon Greulich et Pyle (radiographies de la main gauche + coude + Risser) si âge inférieur à 17 ans, échographie hépatique, rénale.

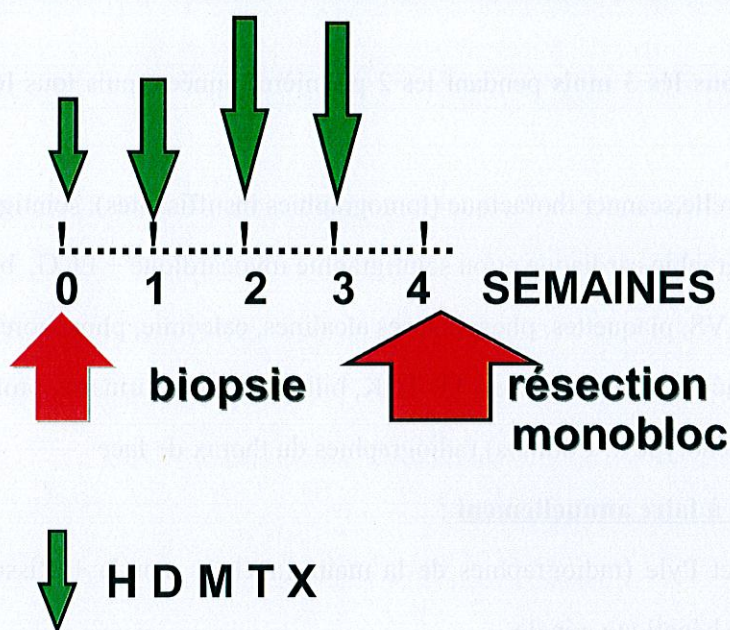
## **6.0. CHIMIOThERAPIE**

### **6.1. La chimiothérapie néo-adjuvante** (pré-opératoire).

Elle sera **commencée le plus tôt possible après la biopsie**, c'est-à-dire éventuellement dès le lendemain (dès que le diagnostic histologique est démontré de façon certaine). On fera, en fonction de la tolérance clinique et biologique du malade, 3 à 4 cures de Méthotrexate Haute Dose à une semaine d'intervalle. La quatrième cure sera supprimée si les céphalées sont très importantes, s'il existe un ictère, une altération durable (au-delà de 3 jours après la cure) du bilan hépatique, ou du bilan rénal, enfin si la surveillance des numérations formules sanguines démasque l'ébauche d'une hypoplasie médullaire qui risquerait de compromettre la rapidité d'application du protocole (chirurgie au 4ème-5ème jour après la 4ème cure) si elle s'aggravait. Il est impératif que ce délai de 7 jours soit respecté car il est garant de l'efficacité de la thérapeutique.

# PROTOCOLE OS DD11

## TRAITEMENT D'INDUCTION



On démarrera le Méthotrexate à la dose initiale de 8 gr/m<sup>2</sup> chez l'adulte de plus de 20 ans, de 12 gr/m<sup>2</sup> chez l'enfant de 15 ans, 15 gr/m<sup>2</sup> à 10 ans, 18 gr/m<sup>2</sup> à 5 ans. La cure de Méthotrexate Haute Dose est faite après alcalinisation rigoureuse des urines, sous surveillance rigoureuse des méthotrexatémies à la fin de la perfusion (H6) mais aussi à H9, H 12, H18, H24, H48, H72 (de façon impérative lors de la première cure et si possible lors des cures suivantes pour évaluer la pharmacocinétique précise du malade donné) pour tenter d'estimer l'efficacité en fonction de la concentration sérique obtenue.

### - Principes d'utilisation du Méthotrexate

Si possible, on commence l'alcalinisation la veille de la cure de Méthotrexate par l'apport de Bicarbonate per os, toutes les 6 heures sous forme d'ampoules de Citrate de Sodium à raison d'1 mEq/kg/24 h ou (peut-être de façon préférable étant donné le goût désagréable du Citrate) par des ampoules de Bicarbonate semi-molaire à 42 pour 1000 en donnant également 1 mEq/kg/24 h de sodium per os. On doit obtenir une alcalinisation des urines avant de commencer l'apport de



Méthotrexate, le pH doit être supérieur à 7 (en pratique, on peut être tranquille si le pH reste toujours supérieur à 7,5).

A J1, c'est-à-dire le jour de la perfusion de Méthotrexate, on commencera une hyperhydratation de 6 h, entre 8 h et 14 h par exemple à raison de 750 cc/m<sup>2</sup> de liquide. Cette quantité de liquide pourra comprendre moitié bicarbonate à 14 pour 1 000 et moitié G5 + électrolytes. La solution de base de G5 + électrolytes pourra comprendre par litre de G5 : 4 g 50 de ClNa, 3 g de ClK.

De 14 h à 20 h, on perfusera le Méthotrexate **en perfusion IV régulière à la pompe à perfusion** de façon variable selon la préparation :

- soit sous forme de méthotrexate 5 g, **sans conservateur Lederlé avec un volume équivalent de Bicarbonate à 14 pour 1 000** branché en Y. La totalité de l'apport hydrique sur ces 6 h devant être de l'ordre de 750 cc/m<sup>2</sup>.

**- soit, si l'on ne dispose que d'une présentation de Méthotrexate lyophilisé, en remplaçant le soluté par du G5 + électrolytes.**

Il est souhaitable de stopper la perfusion intraveineuse immédiatement après la fin de la perfusion de Méthotrexate afin de ne pas hyperhydrater le malade, ce qui serait néfaste à l'efficacité de la cure. Une hyperhydratation orale suffit en règle d'autant que le Méthotrexate est peu émettant si l'hyperhydratation antérieure a bien été réalisée. L'hyper-hydratation orale doit permettre une diurèse minimale de 1,6 l/m<sup>2</sup> à J1 et 2 l/m<sup>2</sup> dans les trois jours suivants la cure de méthotrexate haute dose.

Les urines devront rester alcalines pendant les 5 jours suivant l'apport de méthotrexate haute dose. Cela sera assuré par l'apport systématique de bicarbonate de sodium per os, à poursuivre toutes les 6 h, à raison d'une mmol/Kg/24 h, éventuellement par l'apport de bicarbonate à 14 pour 1 000 IV en cas de vomissements (passer par exemple 250 cc/m<sup>2</sup> de bicarbonate à 14 pour 1 000 IV en une heure et avec contrôle du pH ultérieur). On peut également faire préparer des gélules de citrate de sodium à 1 gr, mieux acceptées par le malade.

Le pH des urines devra être surveillé de façon extrêmement sérieuse par le patient lui-même ; il faudra compenser par l'apport de bicarbonate si le pH est inférieur à 7. Si le malade vomit ou si le pH

des urines reste inférieur à 7 malgré un apport complémentaire de bicarbonate per os, on passera du bicarbonate IV. Le sauvetage par le Folate de Calcium sera commencé à H 20. Par convention, H O est le début de la perfusion de méthotrexate.

Pour une dose de MTX de 8 gr/m<sup>2</sup>, le folinate de calcium sera donné à la dose de 15 mg/m<sup>2</sup> toutes les 6 h per os à 10 reprises et il sera administré par voie IV ou IM si le patient vomit ou s'il n'accepte pas facilement le folinate de calcium per os.

Pour une dose de 12 gr/m<sup>2</sup> de MTX, on donnera 25 mg/m<sup>2</sup> de folinate de calcium toutes les 6 h à 10 reprises.

Pour une dose de 15 g/m<sup>2</sup> de MTX, on donnera 50 mg/m<sup>2</sup> d'acide folinique toutes les 6 h à 12 reprises minimales.

Pour une dose de 18 gr/m<sup>2</sup> et plus, on donnera 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les 6 heures à 14 reprises minimales.

Seront surveillés de façon quotidienne (ou bi-quotidienne en cas de vomissements importants ou de déshydratation), ionogramme sanguin, créatininémie, calcémie, phosphorémie, magnésémie, transaminases, TP, TCK, ionogramme urinaire, protéinurie, glycosurie dans les 3 jours suivant la cure.

L'élévation du taux de transaminases ne sera pas nécessairement interprétée comme un signe d'intolérance hépatique car elle correspond le plus souvent à un signe de nécrose tumorale et d'efficacité.

Il faudra faire un bilan exact des entrées et des sorties dans les trois jours suivant la perfusion de méthotrexate haute dose.

Si le taux de méthotréxatémie à la 72ème heure est supérieur à 2.10<sup>-7</sup> mol le patient devra continuer à recevoir l'acide folinique à la même dose pendant encore au moins 24 h, c'est-à-dire encore 4 doses supplémentaires et il faudra continuer **à suivre la méthotréxatémie jusqu'à ce que celle-ci soit inférieure à 10-8.**



Les sujets qui ont une élévation anormale du taux de Méthotrexate à H24 ou à H48 (respectivement  $> 2.10^{-5}$  ou  $2.10^{-6}$ ), ceux qui ont un taux élevé de créatinine à J1 ou à J2 suivant le méthotrexate haute dose, seront hospitalisés pour hyperhydratation veineuse. Ces sujets recevront également une dose supérieure de folinate de calcium qui sera calculée en multipliant la dose prévue par le taux de méthotrexatémie, divisé par la limite supérieure de la normale prévue de la méthotrexatémie pour le jour considéré.

Le taux de méthotrexatémie sera estimé ensuite quotidiennement et la dose d'acide folinique recalculée jusqu'à ce que la méthotrexatémie chute en dessous de  $10^{-6}$  mol. A ce taux, on reprendra la dose usuelle de  $15 \text{ mg/m}^2$  toutes les 6 h jusqu'à ce que la méthotrexatémie chute en dessous de  $2.10^{-7}$ .

On complètera la surveillance par un traitement d'hydratation IV s'il existe :

- une perte de poids importante,
- des taux anormalement élevés de méthotrexatémie à H 24, ou H 48 ou H 72 ou au delà,
- des vomissements très importants,
- une impossibilité de maintenir une diurèse supérieure à  $2 \text{ l/m}^2/24 \text{ h}$ , ou d'obtenir une diurèse alcaline.
- une élévation de la créatininémie par rapport au taux dosé avant tout traitement.

Il faut éviter pendant la cure de méthotrexate haute dose **d'associer tout médicament** (dont certains sont déjà connus pour être toxiques en association avec le méthotrexate, dont d'autres pourraient l'être reconnus secondairement). Dans la mesure du possible, **éviter donc toute association**, en particulier **prohiber les anti-inflammatoires non stéroïdiens**, et éviter les transfusions et les antibiotiques néphrotoxiques à proximité d'une cure de méthotrexate.

La 2ème et la 3ème cure de méthotrexate haute dose, voire la 4ème, seront réalisées, chacune, une semaine après la cure précédente, si la numération le permet (globules blancs  $> 2\ 500$ , polynucléaires  $> 1\ 500$ , plaquettes  $> 130\ 000$ ). En principe, il n'y a pas d'aplasie gênant la cure suivante avant au moins la 3ème cure.

Les doses de méthotrexate seront augmentées à chaque cure en fonction des taux de méthotrexatémie constatés en pharmacocinétique d'une part, il est nécessaire d'obtenir au moins un pic de  $1.10^{-3}$ , à H6, et d'autre part en fonction du résultat clinique ou radiologique (si on a jugé nécessaire une répétition plus rapide de ces examens de surveillance devant une impression d'efficacité insuffisante). Le résultat clinique est prioritaire et on augmentera le MTX si le résultat est insuffisant même si H6 est  $> 1\ 000$  micromol. La chirurgie sera effectuée immédiatement après la 3ème ou la 4ème cure de Méthotrexate (nombre de cures réalisé en fonction de la tolérance clinique et de l'évolutivité de la tumeur). Dans la mesure du possible, le malade sera opéré très rapidement au 6 ou 7ème jour suivant la dernière cure de méthotrexate. On utilisera pendant l'intervention des culots globulaires si besoin, en évitant le sang total.

### **6.2. Chimiothérapie péri-opératoire :**

Elle sera faite en postopératoire immédiat, c'est-à-dire à partir de la 12ème heure suivant l'intervention, elle repose sur l'ifosfamide en perfusion continue à la dose de  $3\text{ grammes/m}^2/\text{jour} \times 3$  jours de suite :

### **6.3. Chimiothérapie d'entretien**

#### **6.3.1. Elle comprend 6 cycles de chimiothérapie :**

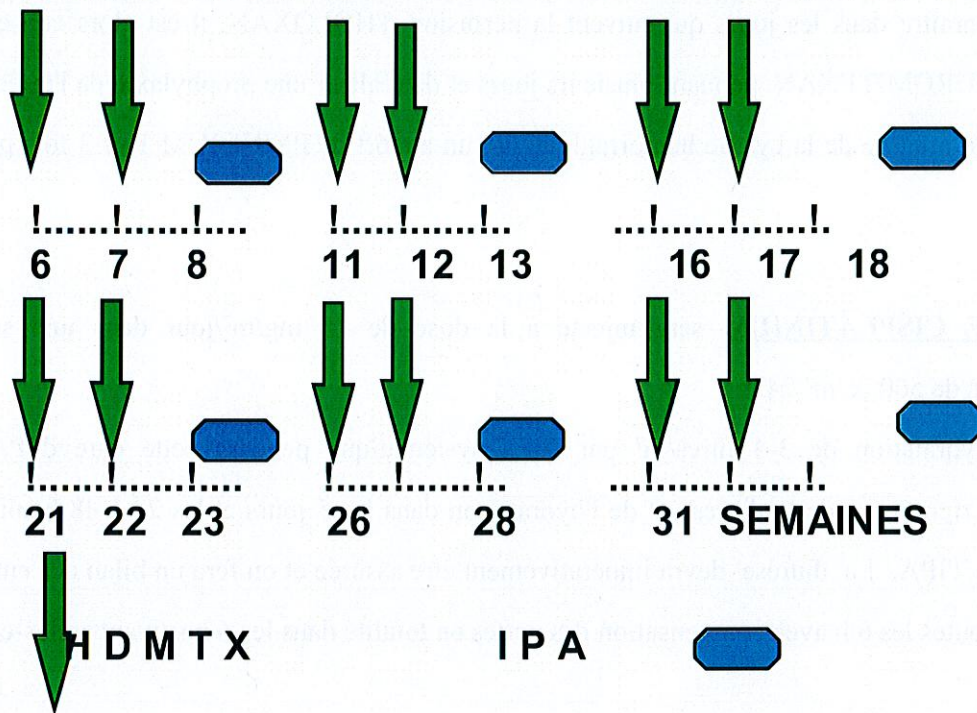
- chaque cycle comprend 2 cures de MTX à une semaine d'intervalle suivie d'une cure d'IPA (pour le 1er, 2ème, 4ème, 5ème cycle et BCD pour les 3ème et 6ème cycles) la semaine suivante. La dose de MTX utilisée est celle de la 4ème cure, si la réponse s'est avérée satisfaisante, et montée progressivement à chaque cure jusqu'à la dose maximale efficace sans retard d'administration chez les mauvais répondeurs. Les chondroblastiques et les métastatiques (en montant de  $4\text{ gr/m}^2/\text{cure}$  et si la tolérance clinique et biologique le permettent) . En effet, à ces doses, il n'est pas rare d'observer une aplasie nécessitant d'espacer les cures. Il faut alors retenir la dose la plus haute compatible avec un intervalle intercure d'une semaine, le but étant de conserver une intensité de débit de drogue g/semaine maximale.

### **CHIMIOThERAPIE POSTOPERATOIRE**

(2 fois 3 cycles)



# 



- chaque cycle postopératoire (de 3 cures) est réalisé après 21 jours de repos, dès que la numération le permettra (1 500 polynucléaires et 130 000 plaquettes).

**6.3.2.** L'IPA comprend IFOSFAMIDE 6 gr/m<sup>2</sup> (dose totale par cure) en perfusion continue de 5 jours J1 à J5, CISPLATINE 125 mg/m<sup>2</sup> (dose totale) en 5 jours + THP ADRIAMYCINE 35 mg/m<sup>2</sup> à J6 en perfusion d'1 h.

L'IPA est relativement lourde sur le plan hématologique et digestif (vomissements bien contrôlés par ZOPHREN 1 mg/kg IV ou per os pendant 5 jours). Pour faciliter la tolérance, il est recommandé de réaliser cette cure de façon suivante :

\* **IFOSFAMIDE (HOLOXAN)** sera passé à la dose de 1,2 g/m<sup>2</sup> par jour dans une solution d'électrolytes (par exemple B 26) à raison de 500 cc/m<sup>2</sup> en 24 h. Cette perfusion continue permettra de réaliser un apport électrolytique correct (solution de B 26 ou glucosé à 5 % comprenant 4 g de NaCl et 2 à 3 g de KCl/l). Le MESNA (UROMITEXAN) à dose équ pondérale soit 12 gr/m<sup>2</sup> de

MESNA/24 h pendant 5 jours sera injecté en IVD toutes les 6 h. Cette adjonction de MESNA a pour effet de limiter les effets toxiques sur la vessie de l'IFOSFAMIDE. Néanmoins, des hématuries peuvent apparaître dans les jours qui suivent la perfusion d'HOLOXAN, il est alors conseillé de poursuivre l'UROMITEXAN pendant plusieurs jours et de réaliser une prophylaxie de l'infection et une analgésie relative de la cystite hémorragique par un apport de PYRIDIUM 1 gr 3 fois par jour par exemple.

\* **LE CISPLATINIUM** sera injecté à la dose de 25 mg/m<sup>2</sup>/jour dans une solution d'électrolytes de 500 cc/m<sup>2</sup>/24 h.

Une hyperhydratation de 3-4 litres/m<sup>2</sup> par 24 h systématique pendant cette cure d'IPA avec surveillance rigoureuse de la diurèse et de l'hydratation dans les 5 jours et les 24 à 48 h suivant la perfusion de l'IPA. La diurèse devra impérativement être assurée et on fera un bilan des entrées et des sorties toutes les 6 h avec compensation des pertes en totalité dans les 6 h suivant celles-ci.

\* Enfin à J6, sera injectée la **THP ADRIAMYCINE** 35 mg/m<sup>2</sup> à passer en 1 h dans 100 cc de G5, si l'échocardiaque et l'ECG à J5 le permettent.

\* Cette association étant très émétisante, il est conseillé de faire systématiquement des injections de **ZOPHREN** toutes les 6 h, 1 mg/kg/24 h pendant 5 jours IVD avec relais per os 1 cp toutes les 48 h pendant 5 jours.

Les cycles seront espacés d'au moins 21 jours et précédés des contrôles échographiques et biologiques adéquats : ce traitement postopératoire s'étalera sur une période de 8 à 9 mois.

## **7.0. CHIRURGIE**

**7.1. Selon l'âge du malade, le siège ou la taille de la tumeur, le protocole n'impose pas d'indication formelle de traitement local.**

Le chirurgien est libre de choisir entre amputation ou résection conservatrice et entre les diverses techniques de reconstruction éventuelle.

Trois principes devront cependant toujours être respectés :

- caractère monobloc strictement extratumoral de l'excision
- valeur fonctionnelle du membre conservé
- reprise postopératoire précoce (entre le 2ème et le 5ème jour) de la chimiothérapie

**7.2. La biopsie** doit être adaptée au traitement définitif prévu.

**Une biopsie inadéquate peut rendre impossible toute conservation du membre.**

- l'examen tomodensitométrique ou l'IRM constitue une aide considérable dans le choix de la voie d'abord la mieux adaptée au traitement local. Aussi doit-il être réalisé avant la biopsie.
- la voie d'abord de la biopsie, le trajet des drains et les hématomes éventuels constituent des zones contaminées par la tumeur et doivent donc être excisées en monobloc avec celle-ci.
- afin de limiter la contamination locale lors de la biopsie, celle-ci doit s'effectuer à distance des éléments vasculo-nerveux, au travers des parties molles envahies ou, à défaut, au travers de muscles qui s'insèrent directement sur la zone tumorale osseuse.
- l'incision sera aussi courte que possible, rectiligne et parallèle à l'axe du membre ; elle devra être ainsi facilement incluse dans l'excision définitive.
- toute rugination, toute dissection, tout décollement est à proscrire.
- lorsque les prélèvements intra-osseux nécessitent la confection d'une fenêtre corticale, celle-ci devra être soigneusement obturée après la biopsie par du ciment afin de minimiser la contamination tumorale par l'hématome post-biopsique.
- le matériel recueilli comprenant des fragments d'au moins 1 cm sur 1 cm doivent comprendre les secteurs les plus représentatifs de la tumeur qui devra être examinée pendant l'intervention. Une partie sera systématiquement congelée pour permettre des études ultérieures.

### **7.3. Indications particulières**

**7.3.1.** Les tumeurs du jeune enfant, imposent une prévision de la croissance. Une inégalité prévisible de plus de 5 cm doit inciter à un geste de reconstruction adapté (prothèse de croissance active et passive).

**7.3.2.** L'infection locale de la biopsie est une contre-indication à la chirurgie conservatrice utilisant une prothèse. Le traitement conservateur de l'infection ne peut être envisagée qu'à l'aide d'un spacer de ciment aux antibiotiques.



**7.3.3.** Une fracture pathologique n'est pas une contre-indication à la conservation, si celle-ci est possible au prix d'une résection extratumorale passant au-delà de l'hématome fracturaire, une fois que cet hématome est enkysté (au-delà du 21ème jour post-fracturaire après traitement orthopédique).

#### **7.4. Limites d'excision**

**7.4.1.** Une chape musculaire saine de 2 cm minimale est souhaitée dans le sens des fibres musculaires, alors qu'une aponévrose ou une synoviale parfaitement saine paraît une barrière suffisante.

**7.4.2.** Un minimum de 3 cm de diaphyse saine au-dessus de la tumeur (appréciée au scanner) paraît suffisante. **Les métastases diaphysaires sus-jacentes ou sous jacentes (skip métastase) peuvent être décelées au scanner (qui doit prendre la totalité de l'os atteint et l'épiphyse de l'os adjacent), à la scintigraphie osseuse et à l'IRM en coupe sagittale..**

**7.4.3.** Il est indispensable de réaliser l'excision monobloc extra-articulaire lorsque la tumeur envahit l'articulation (moins de 5% des cas de notre série).

#### **7.5. Techniques de reconstruction :**

**7.5.1.** Si une reconstruction osseuse est prévue, celle-ci ne doit en aucun cas gêner la chimiothérapie qui retarde la consolidation. Aussi, est-il recommandé en cas de reconstruction par allogreffe d'utiliser une ostéosynthèse solide par clou cimenté et une autogreffe spongieuse des jonctions allogreffe-diaphyse du receveur.

**7.5.2.** Les techniques imposant une longue période sans chimiothérapie sont interdites. Les accidents postopératoires (infection, mauvaise cicatrisation) qui risqueraient de retarder la chimiothérapie au-delà du trentième jour doivent imposer l'amputation.

**7.5.3.** La fonction du membre conservé doit être évaluée à partir du 6ème mois en la comparant à celle du membre opposé.

**7.6.** Lorsque l'examen anatomopathologique de la pièce de résection montre que les limites histologiques sont contaminées, l'amputation doit être proposée (si le malade s'y oppose, on fera une radiothérapie classique à 80 grays).

## **8.0. EVALUATION DE LA REPONSE A LA CHIMOTHERAPIE PRE-OPERATOIRE**

### **8.1. Protocole d'examen anatomopathologique de la pièce d'excérèse chirurgicale**

Cet examen répond à trois impératifs :

- 1°) contrôler le caractère radical de l'acte chirurgical
- 2°) évaluer la réponse à la chimiothérapie dans l'os et les parties molles
- 3°) apprécier la fiabilité des méthodes d'exploration pré-opératoire de l'extension locale.

#### **8.1.0. Contrôle du caractère radical de l'excérèse :**

**8.1.1.** La pièce doit être apportée immédiatement au laboratoire sans aucune fixation préalable. La dessiccation sera évitée par le transport en sac plastique étanche.

Radiographie face profil et photographie de la pièce intacte sont souhaités.

**8.1.2.** Le respect par la tumeur du plan de section diaphysaire sera vérifié en premier. L'examen extemporané en coupe de congélation ou l'examen cytologique de la moelle osseuse sont souhaités. Dans tous les cas, une tranche de 5 mm (A) est prélevée et fixée pour examen histologique après inclusion de paraffine.

**8.1.3.** Lorsqu'un doute sur la qualité carcinologique de l'excérèse existe, la pièce doit être examinée conjointement par le chirurgien et l'anatomopathologiste, et tous les points suspects seront prélevés pour examen séparé après repérage topographique précis. Les tissus mous pourront être alors libérés de l'os et fixés.

Au bout de quelques jours, la qualité carcinologique de l'excérèse des parties molles pourra être appréciée.- infiltration tumorale ou non des limites d'excérèse- extension selon l'axe du membre et des plans anatomiques (aponévrose, synoviale).En cas de difficulté technique d'interprétation du protocole, il est possible de joindre le Docteur M.C. VOISIN, Hôpital Henri Mondor, T° 49.81.21.11.

**8.1.4.** L'affirmation anatomopathologique du caractère non carcinologique de l'excérèse est lourde de conséquences. Elle impose une reprise thérapeutique immédiate par le traitement local classique : - amputation en territoire sain ou radiothérapie à 72 grays sans tenir compte des complications locales prévisibles.

La sécurité carcinologique doit primer, dans tous les cas, le désir de conserver le membre.

#### **8.2.0. Evaluation de la réponse à la chimiothérapie :**

**8.2.1.** L'os est scié longitudinalement en deux moitiés, dans le plan d'extension tumorale maximale (sagittale, frontale).

**8.2.2.** Les sections sont photographiées.

**8.2.3.** Une tranche de 3 à 5 mm d'épaisseur est réalisée parallèlement au plan de section précédent.



**8.2.4.** Cette tranche de section est radiographiée.

**8.2.5.** Après décalcification, de multiples spécimens sont prélevés en se conformant au schéma suivant :

(A) témoin de section diaphysaire

(B) prélèvements multiples dans la zone tumorale ou orientés selon la grille du schéma.

Lorsque la corticale est trop dure, on pourra se contenter de l'examen de la médullaire osseuse et du spongieux. Bien entendu, l'hémorragie et la nécrose retrouvées dans la zone de la biopsie ne doivent pas être prises en compte dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie.

**8.2.6. Grading de l'aspect histologique post-chimiothérapique :**

- Grade 1 : absence de nécrose
- Grade 2 : tumeur partiellement nécrosée
- Grade 3 : tumeur presque totalement nécrosée persistance de quelques foyers tumoraux viables.
- Grade 4 : nécrose totale de la tumeur.

**8.3. SCORE DE CHIMIOSENSIBILITE**

**8.3.1.** L'adaptation de la chimiothérapie postopératoire (des doses de méthotrexate) à l'efficacité des traitements pré-opératoires impose de disposer d'un témoin fidèle de chimiosensibilité. Lorsque la durée de la chimiothérapie pré-opératoire dépasse 2 mois, le critère histologique exclusif prôné par HUVOS est suffisant ainsi que l'ont confirmé plusieurs études récentes. Cependant, une telle durée de chimiothérapie pré-opératoire peut être dangereuse pour les mauvais répondeurs. ROSEN lui-même situait en 1982 l'excérèse chirurgicale de la tumeur après 4 cures hebdomadaires de Méthotrexate, soit un mois de chimiothérapie. Or, si le raccourcissement de la durée de la chimiothérapie postopératoire présente de nombreux avantages, il rend le critère histologique moins discriminatif. Dans notre expérience, un certain nombre de tumeurs sont nécrosées à moins de 50 % alors que l'impression clinique, radiologique, angiographique, tomодensitométrique ou par IRM est favorable et que l'évolution clinique ultérieure est satisfaisante. Cette discordance n'est d'ailleurs pas illogique dans la mesure où l'examen histologique ne constitue qu'un instantané de l'évolution tumorale et ignore le volume initial de la tumeur avant traitement. Un ostéosarcome dont les 9/10ème disparaissent sous chimiothérapie serait

côté mauvais répondeur d'après les critères d'Huvos s'il reste, dans le 10ème tumoral visible à l'histologie plus de 5 % de cellules viables.

Afin de disposer d'un critère de chimiosensibilité adapté à une chimiothérapie pré-opératoire courte, nous proposons de pondérer le critère histologique par les critères cliniques, radiologiques et opératoires.

### **8.3.2. Définition du score :**

Ce score est établi avec un maximum de points rendant compte de l'aspect histologique (côté 0 à 4), l'impression clinique (côtée de - 1 à 1), de la taille tumorale jugée sur les examens radiologiques numérisés (côtée de - 1 à 2), une modification de la vascularisation tumorale enfin à juger sur l'artériographie ou l'angiographie digitalisée répétitive (côtée de - 1 à + 3).

#### **Cotation des signes cliniques :**

- Excellente évolution clinique : + 1
- Bonne impression clinique : + 1/2
- Evolution clinique dissociée : 0
- Evolution non satisfaisante : - 1

Evolution de la taille tumorale jugée sur l'examen tomodensitométrique ou RMN parfaitement comparable avant et après chimiothérapie.

- Diminution de la tumeur des parties molles supérieures à 50 % en volume : 2
- Diminution des parties molles supérieure à 25 % en volume 1
- Diminution minime de la taille tumorale : 0
- Augmentation du volume tumoral : - 1

**Cotation de l'évolution de la vascularisation tumorale** (jugée sur deux artériographies ou deux angiographies digitalisées pré-opératoires) :

- Diminution de la vascularisation tumorale supérieure à 90% : + 3
- Diminution de la vascularisation tumorale supérieure à 50% : + 2
- Diminution de la vascularisation tumorale supérieure à 25% : + 1
- Diminution faible de la vascularisation tumorale : 0
- Augmentation de la vascularisation tumorale : - 1

**Critères histologiques sur la pièce de résection :**

|                                      |     |   |
|--------------------------------------|-----|---|
| - Nécrose totale de la tumeur        | + 4 | - |
| - Nécrose tumorale supérieure à 90 % | + 3 |   |
| - Nécrose tumorale supérieure à 50 % | 2   |   |
| - Nécrose tumorale inférieure à 50 % | 0   |   |

**8.3.3 Evaluation de la réponse de la tumeur à la chimiothérapie néoadjuvante:**

- si scores entre 6 et 10 : malades bons répondeurs
- si scores entre 3 et 6 : réponse intermédiaire
- si score inférieur à 3 : malades très mauvais répondeurs
- 

**9.0. SURVEILLANCE ULTERIEURE**

Le malade atteint d'ostéosarcome ostéogénique est suivi par un bilan local et général **trimestriel pendant les deux premières années du traitement**, comprenant au minimum scanner thoracique, scanner local, scintigraphie osseuse, échographie cardiaque et/ou scintigraphie myocardique, épreuves fonctionnelles respiratoires. Ces examens seront poursuivis au rythme de **deux bilans par an pendant les trois années suivantes**.



**Tableau 1 : taux de survie après traitements adjuvants : Moyenne pondérée 46 %**

| <b>Auteur<br/>(Année)<br/>Référence</b> | <b>Centre<br/>Ville (Pays)<br/>Essai</b>  | <b>Période<br/>d'inclusion des<br/>malades.</b> | <b>Nombre de<br/>patients<br/>étudiés</b> | <b>% de survie en<br/>rémission<br/>à 5 ans</b> |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Herson J.<br>1980 (11)                  | Multicentrique US<br>Compadri I           | 3.71 - 9.74                                     | 43                                        | 55 % à 36 mois                                  |
| Cortes EP<br>1981 (12)                  | Multicentrique US<br>C.A.L.G.B.)          | 11.71-12.75                                     | 102                                       | 44 %                                            |
| Rosen G<br>1974 (13)                    | MSKCC New York (US)<br>T4                 | 1972-1975                                       | 37                                        | 55 % à 4 ans                                    |
| Campanacci M. 1980<br>(14)              | Institut Rizzoli (IT)<br>Protocole A      | 1972-1976                                       | 55                                        | 43 %                                            |
| Bleyers WA<br>1982 (15)                 | Seattle (US)                              | 1973-1977                                       | 22                                        | 61 %                                            |
| Herson J.<br>1980 (11)                  | Multicentrique US<br>Compadri II          | 5.73 - 8.74                                     | 30                                        | 37 %                                            |
| Goorin AM<br>1985 (16)                  | Dana Farber Inst(US)<br>Etude 2           | 1974-1976                                       | 20                                        | 50 %                                            |
| Campanacci M. 1980<br>(14)              | Institut Rizzoli (IT)<br>Protocole B      | 1976-1978                                       | 35                                        | 42 %                                            |
| Ettinger LJ<br>1978 (17)                | Roswell Park M.<br>Buffalo (US)           | 01.76-12.79                                     | 22                                        | 64 %                                            |
| Goorin AM<br>1985 (16)                  | Dana Farber Inst(US)<br>Etude 3           | 7.76-12.81                                      | 46                                        | 59 %                                            |
| Edmonson JH<br>1984 (18)                | Clinique Mayo<br>Rochester (US)           | 11.76- 5.80                                     | 20                                        | 42 %                                            |
| Winkler K.<br>1984 (19)                 | Multicentrique européen<br>COSS 77        | 1977-1980                                       | 68                                        | 46 %                                            |
| Bacci G.<br>1986 (20)                   | Institut Rizzoli (IT)<br>Protocole C      | 1978-1979                                       | 42                                        | 42 %                                            |
| Burgers JM<br>1988 (21)                 | Multicentrique Européen<br>EORTC-SIOP     | 1978-1985                                       | 240                                       | 24 %                                            |
| Avella M<br>1988 (22)                   | Institut Rizzoli (IT)<br>Protocole MTX LD | 1980-1983                                       | 106                                       | 42 %                                            |
| Eilber F.<br>1987 (23)                  | UCLA<br>Los Angeles (US)                  | 1981-1984                                       | 32                                        | 44 %                                            |
| Trapezinov V<br>1996 (24)               | Blockin II Moscou (Ru)<br>Adr             | 12.81-1.83                                      | 41                                        | 56 %                                            |
| Link HP<br>1986 (25)                    | Multicentrique US<br>MIOS                 | 1982-1984                                       | 165                                       | 63 %                                            |
| Trapezinov V<br>1996 (24)               | Blockin H Moscou (Ru)<br>Adr CDDP         | 12.82-12.86                                     | 33                                        | 44 %                                            |
| Avella M<br>1988 (22)                   | Institut Rizzoli (IT)<br>3 adj            | 1983-1986                                       | 32                                        | 63 %                                            |
| Krailo M<br>1987 (26)                   | Multicentrique US<br>C.C.G.741            | 8.83-10.86                                      | 268                                       | 37 %                                            |
| Goorin A<br>1996 (27)                   | Multicentrique US<br>POG 8651 Adj         | 11.86-12.93                                     | 56                                        | 65 %                                            |

**Tableau 2 : Résultats des protocoles néoadjuvants basé sur l'association Adriamycine Cisplatineum. Moyenne pondérée :47%**

| <b>Auteur<br/>Année<br/>(Référence)</b> | <b>Centre<br/>(Pays)<br/>Essai</b>              | <b>Dates d'inclusion.<br/>Dose Plat.( mg/m²)<br/>administration</b> | <b>Nombre de<br/>patients<br/>étudiés</b> | <b>(% de bons R)<br/>% de survie en<br/>1 ère rémission</b> |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Benjamin RS<br>1992 (40)                | Houston Ped H.<br>Texas (US)                    | 79-82<br>120 IA                                                     | 37                                        | (59%)<br>54 %                                               |
| Petrilli AS<br>1991 (64)                | Camargo Hospital<br>Sao Paulo- (Brésil)         | 01/82-12/86<br>120 IA                                               | 96                                        | (53%)<br>44 % à 3 ans                                       |
| Le Cesne A<br>2001 (65)                 | IGR Adultes –<br>Paris (Fr)                     | 82-98<br>100 IV                                                     | 71                                        | (35%)<br>48 %                                               |
| Bramwell VHC<br>1992 (62)               | Multicentrique Européen<br>EIO80831             | 01/83 –12/86<br>100 IV                                              | 99                                        | (41%)<br>57 %                                               |
| Hudson M<br>1990 ( 39)                  | Anderson Memorial<br>Ped. Houston Texas<br>(US) | 1971-1989<br>120-160 IA                                             | 67                                        | (60 %)<br>60 %                                              |
| Delepine N.<br>1986 (63)                | AP-HP-<br>Paris (Fr)                            | 11/83-11/85<br>100 IV                                               | 16                                        | (38 %)<br>40 %                                              |
| Quintana J<br>1991(66)                  | Université Santiago<br>Chili                    | 01/83-08/87<br>120 IA                                               | 29                                        | (58%)<br>58 %                                               |
| Benjamin RS<br>1992 (40)                | Houston Ped H.<br>Texas (US)                    | 83-88<br>160 IA                                                     | 60                                        | (68%)<br>61 %                                               |
| Schartzman E<br>1996 (67)               | Hôpital Italien<br>Buenos Aires<br>(Argentine)  | 84-87<br>120 IA                                                     | 30                                        | (40%)<br>36.6 %                                             |
| Susmerwale SS<br>1996 (68)              | Tata MH<br>Bombay (Inde)<br>Protocole A         | 85-88<br>100 IV                                                     | 30                                        | (25%)<br>30 %                                               |
| Souhami RL<br>1997 (69)                 | Multicentrique Européen<br>EIO 80861            | 12/86-01/91<br>(100) IV                                             | 195                                       | (30%)<br>44 %                                               |
| Trapezinov V<br>1996 (24)               | Blockin H Moscou (Ru)<br>Adr+CDDP               | 12/86-01/94<br>150 IA                                               | 50                                        | 46 %<br>(40%)                                               |
| Laguerre B<br>1996 (70)                 | Institut Curie -<br>Paris (Fr)                  | 09/87- 11/95<br>120 IA                                              | 86                                        | 47 %                                                        |
| Blay JY<br>2000 (71)                    | Multicentrique français<br>(FR) OSAD 93         | 94-98<br>100 IV                                                     | 59                                        | 43 % à 4 ans                                                |

**Tableau 3 : Résultats des protocoles néoadjuvants basés sur le HDMTX ayant tenté de reproduire les résultats de Rosen .Moyenne pondérée : 63%**

| <b>Auteur<br/>Année<br/>Référence</b> | <b>Centre<br/>Pays<br/>Essai</b>    | <b>Période<br/>d'inclusion.</b> | <b>Nombre de<br/>patients<br/>étudiés</b> | <b>% de survie en<br/>rémission<br/>à 5 ans</b> |
|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Meyers PA<br>1998 (78)                | MSKCC NY (US)<br>T7                 | 3/76-6/78                       | 75                                        | 77 %                                            |
| Kropej C<br>1991(81)                  | Hôpital de Vienne<br>Autriche       | 76-85                           | 98                                        | 72 %                                            |
| Meyers PA<br>1998 (78)                | MSKCC NY (US)<br>T10                | 7/78-11/81                      | 57                                        | 76 %                                            |
| Brunat Mentigny<br>1988 (59)          | Multicentrique français<br>SFOP T10 | 1979-1986                       | 105                                       | 54 %                                            |
| Winkler K<br>1984 (52)                | Multicentrique Européen<br>COSS 80  | 1980-4/82                       | 101                                       | 64 %                                            |
| Kalifa C<br>1988 (60)                 | IGR pédiatrique<br>T10              | 04/81-09/86                     | 60                                        | 58 %                                            |
| Ekert H<br>1993 (82)                  | RCH Melbourne<br>Australie          | 1982-1992                       | 29                                        | 68%                                             |
| Leung S<br>1997 (42)                  | Sydney<br>Australie                 | 1981-1992                       | 27                                        | 59 %                                            |
| Weiner M<br>1986 (83)                 | Mont Sinaï H<br>NY (US)             | 1981-1984                       | 25                                        | 77 %                                            |
| Saeter G<br>1991 (84)                 | Multicentrique<br>scandinave        | 1982-1989                       | 97                                        | 54 %                                            |
| Winkler K<br>1988 (57)                | Multicentrique Européen<br>COSS 82  | 05/82-11/84                     | 118                                       | 55 %                                            |
| Kwong DLW<br>1998 (85)                | HongKong (Chine)<br>T10             | 1985-1995                       | 19                                        | 65 %                                            |
| Delépine N.<br>1995 (36)              | AP-HP Paris (FR)<br>DD1             | 1986-1992                       | 27                                        | 82%                                             |
| Winkler K<br>1990 (58)                | Multicentrique Européen<br>COSS 86  | 02/86 –<br>11/88                | 153                                       | 67 %                                            |
| Meyers PA<br>1998 (78)                | MSKCC NY (US)<br>T12                | 11/86-10/93                     | 61                                        | 76 %                                            |
| Goorin A<br>1996 (27)                 | Multicentrique US<br>POG Nadj       | 11.86-12.93                     | 45                                        | 63 %                                            |
| Duffaud D<br>2000 (86)                | Marseille<br>T10                    | 1987-1997                       | 35                                        | 65 %                                            |
| Munoz Villa A<br>1996(87)             | Madrid (SP)<br>T10                  | 1986-1995                       | 27                                        | 70 %                                            |
| Philips T<br>1999 (74)                | Multicentrique Français<br>HELP     | 03/89-07/93                     | 62                                        | 59 %                                            |

## REFERENCES



1. Cohen P.. Osteosarcoma of the long bones. Clinical observations and experiences in the Netherlands. *European J. Cancer*, 1978 ; 11 : 995-1004.
2. Larson SE, Lorentzon R, Wedren H., Boquist L. – Osteosarcoma : A multifactorial clinical and histopathological study with special regards to therapy and survival.- *Acta Orthop. Scand.* 1978 ; 49 : 571-581.
3. Dalhin D., Coventry MB. Osteogenic sarcoma. A study of six hundred cases. *J. Bone Joint Surg.* 1967 ; 49 A : 101-110.
4. MC Kenna RJ; Schwin CP, Soong KY, Higinbotham NL. Sarcomata of the osteogenic series (osteosarcoma, fibrosarcoma, chondrosarcoma, parosteal osteogenic sarcoma and sarcomata arising in abnormal bone). An analysis of 552 cases.- *J. bone Joint Surg.* 1966 ; 48A: 1 : 1-26.
5. Cortes EP, Holland JF, Wang JJ, et al. Doxorubicin in disseminated osteosarcoma. - *JAMA*, 1972 ; 221, 1132-1138.
6. Cortes EP, Holland JF, Wang JJ, Glidwell O.- Adriamycin (NSC-123127) in 87 patients with osteosarcoma. *Cancer Chem. Rep.* 1975 ; 6 : 305.
7. Jaffe N.. Recent advances in the chemotherapy of metastatic osteogenic sarcoma. *Cancer* 1972 ; 30 : 1627-1631.
8. Jaffe N., Paed D, Farber S, Traggis D, Geiser C, Kim BS et al. Favourable response of metastatic osteogenic sarcoma to high dose methotrexate with citrovorum rescue and radiation therapy. *Cancer* 1973 ; 31 : 1367-1373.
9. Jaffe N, Frei E III, Traggis D, Watts H. Weekly high dose methotrexate citrovorum factor in osteogenic sarcoma : presurgical treatment of primary tumor and of overt pulmonary metastases. *Cancer* 1977 ; 39 : 45-50.
10. Jaffe N., Dip MB. Osteogenic sarcoma. State of the art with high dose methotrexate treatment. - *Clin. Orthop. Rel. Research* 1976 ; 120 : 95-101.
11. Herson J., Sutow WW, Elderkotat - Adjuvant chemotherapy in non metastatic osteosarcoma : A southwest oncology group study.- *Med. Ped. Oncol.* 1980 ; 8 : 343-352.
12. Cortes EP, Holland JF, Glidewell O. Adjuvant therapy of operable primary osteosarcoma .Cancer and leukaemia group B. Experience. *Cancer* 1981, 47: 248-254.
13. Rosen G., Suwansirikul S., Kwon C et al. High dose methotrexate and citrovorum factor rescue and adriamycin in childhood osteogenic sarcoma. - *Cancer* – 1974 ; 33 : 1151-1163.
14. Campanacci M, Bacci G., Pagoni P. and al. Multidrug chemotherapy for the primary treatment of osteosarcoma of the extremities. *JBJS* 1980 ; 62, 1 ; 93-100.
15. Bleyer WA, Haas LE, Feidi H et al. Improved 3 years disease free survival in osteogenic sarcoma. Efficacy of adjuvant chemotherapy. - *J Bone Joint Surgery.* 1982 ; 64 B, 2 : 233-239.
16. Goorin AM, Delorey M, Gelber RD, Price K, Vawter G., Jaffe N. et al. Dana Farber Cancer Institute/ The Children's Hospital adjuvant chemotherapy trials for osteosarcoma : three sequential studies. - *Cancer Treat Symp.* 1985 ; 3 : 155-9.
17. Ettinger L.J., Douglass H.O., Higby D.I. et al. Adjuvant Adriamycin and Cisdiaminodichloroplatinum in primary osteosarcoma. *Cancer* 1981;47:247-254.
18. Edmonson JH, Green SJ, Ivins JC et al. A controlled pilot study of high dose MTX as postsurgical adjuvant treatment for primary osteosarcoma. *J. Clin. Oncol.* 1984 ; 2, 3 : 152-156.
19. Winkler K., Beron G., Kotz R and al. Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma : results of a cooperative German/Australian Study. *J. Clin. Oncol.*, 1984, 2 (6) : 617-624.
20. Bacci G, Gherlinzoni F, Picci P et al. Adriamycin-methotrexate high dose versus adriamycin-methotrexate moderate dose as adjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities : a randomized study. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1986 ; 22 : 1337-1345.
21. Burgers JM, Van Glabekke M, Busson A et al. Osteosarcoma of the limbs. Report of the EORTC-SIOP 03 trial 20781. *Cancer* 1988, 61 : 1024-1031.
22. Avella M., Bacci G, Donald MD et al. Adjuvant chemotherapy with six drugs for non metastatic high grade osteosarcoma. *Chemotherapy*, 1988 ; 7, 2, 133-137.
23. Eilber F., Giuliano A, Eckardt J and al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma. A randomised prospective trial. - *J. Clin. Oncol.* 1987 ; 5 : 21-26.
24. Trapezino V., Soloviev Y, Sinyukov PA et al. The role of chemotherapy in treatment of osteosarcoma. *Abst. Proc 2<sup>nd</sup> osteosarcoma Research Conference, Bologna, 1996 nov 19-22.*
25. Link H.P. Goorin A.M., Miser A.W. et al. The effect of adjuvant chemotherapy in relapse free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N. Engl. J. Med.*, 1986 ; 314 : 1600-1606.
26. Krailo M, Ertel I, Makley I et al. A randomized study comparing high dose methotrexate with moderate – dose methotrexate as component of adjuvant chemotherapy in childhood nonmetastatic osteosarcoma : a report from the children cancer study group. *Med Pediatr Oncol* 1987 : 15 : 69-77.
27. Goorin A, Gieser P, Schwarzertruber D et al. No evidence for improved event free survival with presurgical chemotherapy for non metastatic extremity osteosarcoma. Preliminary results of randomized paediatric oncologic group trial. 8651. An update. *Abst. Proc 2<sup>nd</sup> osteosarcoma Research Conference, Bologna, 1996 nov 19-22.*
28. Rosen G, Murphy ML, Huvos AG et al. Chemotherapy, en bloc resection, and prosthetic bone replacement in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer*, 1976, 37:1-11.

29. Rosen G., Marcove R.C., Capparos B., and coll.. Primary osteogenic sarcoma. The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer*, 1979 ; 43, 2163-2177.
30. Iuvos AG, Rosen G, Marcove RC. Primary osteogenic osteosarcoma : pathological aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy, en bloc resection and prosthetic bone replacement. 1977;101:14-8.
31. O.O. Ochs JJ, Freeman AI, Douglass HO, et al. Cisidichlorodéamine platinumium in advanced osteosarcoma - *Cancer treat. R.*, 1978 ; 63 : 239.
32. Rosen G., Nitemberg A, Capannos B et al. Cisplanium in metastatic osteogenic sarcoma in cisplatinium in metastatic osteogenic sarcoma in cisplatin : current statusand new developpements. Prestayho AW, Crooke ST, Carter SR. *Eds Academic Press, New York 1980. p 465-475.*
33. Rosen G., Caparros B., Iuvos A.G.. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma : selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer*, 1982 ; 49, 1221-1230.
34. Smith M.A., Ungerleider R.S., Horowitz R.S. Influence of Doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma. *J.Nl. Comm. Inst.* 1991 ; 83 : 1460-1470
35. Bacci G, Picci P, Ferrari S, Casadie R, Brach des Prever A, Rienghi A et al. - Influence of Adriamycin dose in the outcome of patients with osteosarcoma treated with mutidrug neoadjuvant chemotherapy treated with multidrug neoadjuvant chemotherapy : results of two sequential studies. - *J. Chemother* 1993 ; 5(4) : 237-46.
36. Delepine N., Delepine G, Cornille H, Brion F, Arnaud P, Desbois JC. Dose escalation with pharmacokinetics monitoring in methotrexate therapy of osteosarcoma. *Anticancer Res* 1995 ; 15 : 489-94.
37. Bacci G., Ferrari S., Delepine N. et al. Predictive factors of histologic response to primary chemotehrapy in osteosarcoma of the extremity : study of 272 patients preoperatively treated with high dose methotrexate, doxorubicin and cisplatin. *J. Clin. Oncol* 1998 ; 16, 2 : 1-7.
38. Bacci G., Picci P, Avella M. et al. Effect of intraarterial versus intraveinuous cisplatin (in addition to systemic adriamycin and high dose methotrexate) in the neoadjuvant treatment of osteosarcoma of the extremities. Results of a randomized study. *J.Chemo* 1996;8: 70-81.
39. Hudson M, Jaffe MR, Jaffe N et al. Pediatric osteosarcoma : therapeutic strategies, results and prognostic factors. *J. Clin. Oncol.* 1990 ; 8 : 1988-97.
40. Benjamin R.S., Chawla S.P., Carrasco C. et al. Preoperative chemotherapy for osteosarcoma with intravenous adriamycin and intra-arterial cisplatin . *Annals of Oncol.* 1992, 3 *Suppl.*, 53-56.
41. Winkler K., Bielack S.S., Delling G. et al. Treatment of ostosarcoma : Experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) *Cancer Treatment & Research.* 1993 ; 62 : 269-277
42. Leung S, Marshall GM, Mahr M et al. Prognostic significance of chemotherapy dosage characteristics in children with osteogenic sarcoma. *Med. Ped. Oncol.* 1997 ; 28 : 179-182.
43. Kawai A, Sugihara S, Kunisada T et al. The importance of doxorubicine and methotrexate dose intensity in the chemotherapy of osteosarcoma. *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* 1996 ; 115(2) : 68-70.
44. Ushida Y, Ozaki T, Kawai A et al. Effet of dose intensity of methotrexate, doxorubicine and ifosfamide an the prognosis of patients with osteosarcoma. *Int. J. Clin. Oncol.* 1999 ; 4(1) : 36-40.
45. Taylor WF, Ivins JC, Dahlin DC. Trends and variability in survival from osteosarcoma. *Mayo Clinic Proc.* ; 1978 ; 53 : 695-700.
46. Carter SK. Adjuvant chemotherapy in osteogenic sarcoma. The Triumph that isn't. *J. Clin. Oncol.* 1984 ; 2 : 147-148.
47. Lange B., Levine AS. Is it ethical not to conduc a prospectively conducted trial of adjuvant chemotherapy in osteosarcoma? *Cancer Treat. Rep.* 1982 ; 66 : 1699-1704.
48. Brostrom LA, Apairsi T. Ingimmarsson SN et al. Can historical controls be used in current clinical trials in osteosarcoma? Metastasis and survival in a historical and concurrent group. *Int. J. Radia. Oncol. Biol. Phys.* 1980 ; 6 : 1717-1721.
49. Link MP. The multi-institutional study : an update. *Cancer Treat. Res.*, 1993 ; 62 : 261-7.
50. Rosen G., Caparros B., Groshen S. et al. Primary osteogenic sarcoma of the femur : a model for the use of preoperative chemotherapy in high risk malignant tumors. *Cancer Invest.*, 1984 ; 2 : 181-192.
51. Chesi R., Cazzola A., Bacci G et al. Effect of perioperative transfusions on survival in osteosarcoma treated by multimodal therapy. *Cancer* 1986 ; 64 : 1727-1737.
52. Delepine N, Delepine G, Alkallaf S et al. Local relapses following limb sparing surgery for osteosarcoma. Prognostic factor;s and influence of chemotherapy. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1996 15-526 ; (abstr.).
53. Gherlinzoni F, Picci P, Bacci G and al. Limb sparing versus amputation in osteosarcoma correlation between local control, surgical margins and tumor necrosis : instituto Rizzoli Experience. *Annals Oncol.* 1992 ; (3) *suppl* 2, S2
54. Kempf-Beilack B, Bieklac S, Bieling P et al. Local failure (LF) of osteosarcome (OS). Risk factors and prognosis. Results of the cooperative OS study group (COSS). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol;* 1996. 15 : 520 (abstract).
55. Rosen G., Niremberg A. Chemotherapy for osteogenic sarcoma : an investigative method, not a recipe. *Cancer Treat. Rep.* 1982 ; 66 : 1687.

56. Meyers PA, Gorlick A, Heller G and al. Intensification of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma : results of the Memorial Sloan Kettering (T12) protocol. *J. Clin. Oncol.* 1998 ; 16 : 2452-2458.
57. Winkler K., Beron G., Delling G et al. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma : results of a randomized cooperative trial (COSS 82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J. Clin. Oncol.*, 1988 ; 6 : 329-337.
58. Winkler K, Bielack S., Delling G et al. Effect of intra-arterial versus intravenous cisplatin in addition to systemic doxorubicin, high dose methotrexate and ifosfamide on histologic tumor response in osteosarcoma (study Coss 86). *Cancer*, 1990, 60: 1703-1710.
59. Brunat Mentigny M, Demaille MC, Quitana E et al. La reproduction en France du protocole de Rosen pour les ostéosarcomes. *Bull Cancer* – 1988 ; 75 : 201-206.
60. Kalifa C., Mlika N., Dubousset J et al. Experience du protocole T10 dans le service de pédiatrie de l'Institut Gustave Roussy. *Bull. Cancer*, 1988, (75) : 207-211
61. Delepine N, Desbois JC, Delepine G et al. Individualisation de posologie de methotrexate haute dose par le dosage des concentrations plasmatiques intérêt thérapeutique dans le sarcome ostéogénique. *Bull. Cancer*, 1989 ; 76 : 913-918
62. Bramwell VHC, Burgers M, Sneath R et al. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults. The first study of the european osteosarcoma intergroup. *J. Clin. Oncol.* 1992 ; 10 : 1579-1591.
63. Delepine N., Trifaud A., Jasmin C., Favre R., Brun, Delepine G., Tubiana M., Iulin M., Kerbrat P., Dionet C., Lucas P.. Chimiothérapie de l'ostéosarcome par l'association Adriamycine-Cisplatine pré et post-opératoire. Risques de la chimiothérapie néoadjuvante lorsqu'elle n'est pas suffisamment efficace. *Bull. Cancer* 1986 ; 73, 288-293.
64. Petrilli AS, Gentil FC, Epelman S et al. Increased survival, limb presentation and prognostic factors for osteosarcoma. *Cancer* 1991; 68 : 733-737.
65. Le Cesne A., Deley MC, Brugieres L et al. Localized osteosarcoma of adult patients : comparaison with paediatric population in the same institution. *Ecco 11, Lisbonne, october 2001. Abstract*
66. Quintana J, Beresi V, Delpoz H et al. Intra-arterial cisplatin given prior to surgery in osteosarcoma. Grade of necrosis and size of tumor as major prognostic factors. *Amer. JI Ped. Hemat. Oncol.* 1991 ; (13) 3 : 269-273.
67. Schwartzman E, Scopinaro AM, Muriel FS et al. Results of therapy in osteosarcoma. Experience in Children Hospital in Buenos Airc. In Humphrey GB (ed): Osteosarcoma in adolescents and young adults .Boston. MA KluwerAcademic,1993 ,pp 351-353.
68. Susmerwale S.S, Subodh CP, Dinshaw A et. Osteosarcoma : experience of the Tata Memorial Hospital Bombay in Humphrey GB (ed): Osteosarcoma in adolescents and young adults .Boston. MA KluwerAcademic,1993 ,pp 365-369.
69. Souhami RL, Craft AW, Van Der Eijken JW et al. Randomised trial of two regimen of chemotherapy in operable osteosarcoma. A study of the European osteosarcoma Intergroup. *Lancet* 1997 ; 350 : 911-917.
70. Laguerre B, Dieras V, Palangic T.. Treatment of high grade adult osteosarcoma including intra-arterial course of doxorubicine and cisplatin an open phase II study. *Abstract book 108 – 2<sup>nd</sup> osteosarcoma research conference 1996 november ; 19-22. Bologne.*
71. Blay JY, Rolland F, Thyss A et al. Etude OSAD 93. *Résumé de la reunion du GETO. Nantes 2000.*
72. Ford S., Saithna A, Grimer RJ and al. Comparaison of the outcome of conventional osteosarcoma at two specialist international orthopaedic oncology centers. *EMSOS 2001 meeting, Pamplona, 24-25 may. Abstract 01.*
73. Meyer W, Pratt C., Rao B et al. Preliminary results of a trial for previously untreated patients with osteosarcoma including ifosfamide as initial therapy. *Proc. Am. Soc. Cancer Res.* 1990 ; 9 : 310.
74. Philips R., Ilicescu C, Demaille MC et al. High dose methotrexate and Ifosfamide in non metastatic osteosarcoma of the extremity. A French multicentric pilot Study. *Annals oncol.* 1999 ; 10 : 1065-1071.
75. Bacci G. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity. Long term result of the Rizzoli 4<sup>th</sup> protocol. *Eur. J. Cancer* 2001 ; 376 (16) : 2030-2039.
76. Meyer WH, Pratt CB, Paquette CA et al. Carboplatine/Ifosfamide Window therapy for osteosarcoma : result of the St Jude Children Resarch Hospital OS91 trial. *J. Clin. Oncol.* 2001 ; 19 : 171-182.
77. Voute PA, Souhami RL, Nooj M et al. A phase II study of Cisplatin, Ifosfamide and Doxorubicine in operable primary axial skeletal and metastatic osteosarcoma. *Annals of oncol.* 1999 ; 10 : 1211-1218.
- 78 . Meyer PA, Heller G., Healey J. Et al.Chemotherapy for non metastatic osteosarcoma: The Memorial Sloan Kettering experience.*J;Clin.Oncol.*1992;10:5-15.
79. Glaser DB, Phill MS, Lane J and al. Survival prognosis and therapeutic response in osteogenic sarcoma. The memorial experience. *Cancer* 1992;3:698-709.
- 80 . Rosen G.Preoperative (neoadjuvant)chemotherapy for osteosarcoma: a ten –year experience .*Orthopaedics* 1985 ; 8:659-664.
81. Krolej C, Schiller C, Ritsch P et al. The management of IIB osteosarcoma experience from 1976 to 1985. *Clin. Orthop. Rel. Research.* 1991 ; 270 : 40-44.
- 82.Ekert H.,Tiedemann K.. Osteosarcoma: Experience with the T10 protocol at the RCH Melbourne, in Humphrey GB (ed): Osteosarcoma in adolescents and young adults .Boston. MA KluwerAcademic,1993 ,pp 355-359

83. Weiner M, Harris M, Lewis M et al. Neoadjuvant high dose methotrexate cisplatin and doxorubicin for the management of patients with non metastatic osteosarcoma. *Cancer Treat. Rep.* 1986 ; 70 : 1431-32.
84. Saeter G., Alvegard T.A., Elomaa I. et al. Treatment of osteosarcoma of the extremities with the T 10 protocol, with emphasis on the effect of preoperative chemotherapy with single agent high dose methotrexate : a scandinavian sarcoma group study. *J Clin Oncol*, 1991 ; 9 : 1766-1775.
85. Kwong DLW, Ha Sy, Chau KY et al. Multidisciplinary management of osteosarcoma : experience in Hong Kong. *Ped. Hemat. Oncol.* 1998 ; 15(3) : 229-239.
86. Duffaud F, Digue L., Volot F et al. Results of a T10 derived protocol based on preoperative high-dose méthotrexate with individual dose adjustment in the treatment of primitive osteosarcoma. *Annals Onco* 2000., 11 suppl (4) : 128 .
87. Munoz Villa A, Ocete G, Aymerich ML et al. Preoperative and postoperative chemotherapy of osteogenic osteosarcoma of the limbs in children. *Med. Clin. (Barc)*, 1996 ; 5 : 161-164.
88. Solheim O., Alvegard TA, Elomaa I. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma. A preliminary report from the scandinavian sarcoma group. *Acta. Oncol.*, 1989 ; 28 (suppl 2) : 53-57.
89. Delepine N, Delepine G, Cornille H, Desbois JC, Misset JL. High value of pharmacokinetics adaptation in success of treatment of osteosarcoma by protocols based on high dose methotrexate (abstract 1240). *Med. Pediatr. Oncol.* 1989 ; 8 : 319.
90. Delepine N, Delepine G, Desbois JC et al. Pharmacokinetics of HDMTX. Conclusion about 622 courses performed in 4 years in children, teenagers and adults. *Med & Paed Oncol*, 1989 ; 17(4) : 348.
91. Bagarry-Liegey D, Nicoara A, Duffaud. Adaptation individuelle de posologie du méthotrexate à haute dose en pratique clinique courante. *Rev. Med. Int.* 1996 ; 17 (8) : 689-698.
92. Perek D, Jurczyk Procyk S, Prokoczyk et al. Preliminary evaluation of individualized use of large doses of methotrexate for treatment of osteosarcoma in children and adolescents. *Ped. Pol.* 1995 ; 70(11) : 929-937.
93. Delepine N., Delepine G., Bacci G. et al. Influence of Methotrexate dose intensity on outcome of patients with high grade osteogenic osteosarcoma. *Cancer – 1996 ; 78 : 2127-2135.*
94. Bacci G, Ferrari S. Methotrexate serum concentration and histological response to multi-agent primary chemotherapy for osteosarcoma of the limbs. *J. Chemother.* 1996 ; 8(6) : 472-478.
95. Graft N., Winkler K, Betlemovic M, Euch N, Bode U. Methotrexate pharmacokinetics and prognosis in patient with osteosarcoma. *J. Clin. Oncol.*, 1994 ; 12 : 1443-1451.
96. Cohen JJ, Tomer G, Kidron D et al. Prognostic factors in non metastatic limb osteosarcoma : a 20 years experience of one center. 2<sup>nd</sup> osteosarcoma Research Conference, Bologne nov. 19-22 1996.
97. Ferrari S., Sassoli V., Orladi M. et al. Serum methotrexate concentrations and prognosis in patients with osteosarcoma of the extremities treated with a multidrug neo-adjuvant regimen. *J. chemotherapy* 1993 ; 5, 2 : 135-141.
98. Miyauchi Y, Mii Y, Morishita T and al. A device for rapid elevation of plasma methotrexate concentration and its maintenance in high dose MTX therapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 1996 ; 23 (5) : 595-599.
99. Bruland Os and Pihl A. --- On the current management of osteosarcoma. A critical evaluation and a proposal for a modified treatment strategy. *Eur. J. cancer* 1997, 33 : 1725-1731.