

Ostéosarcome.

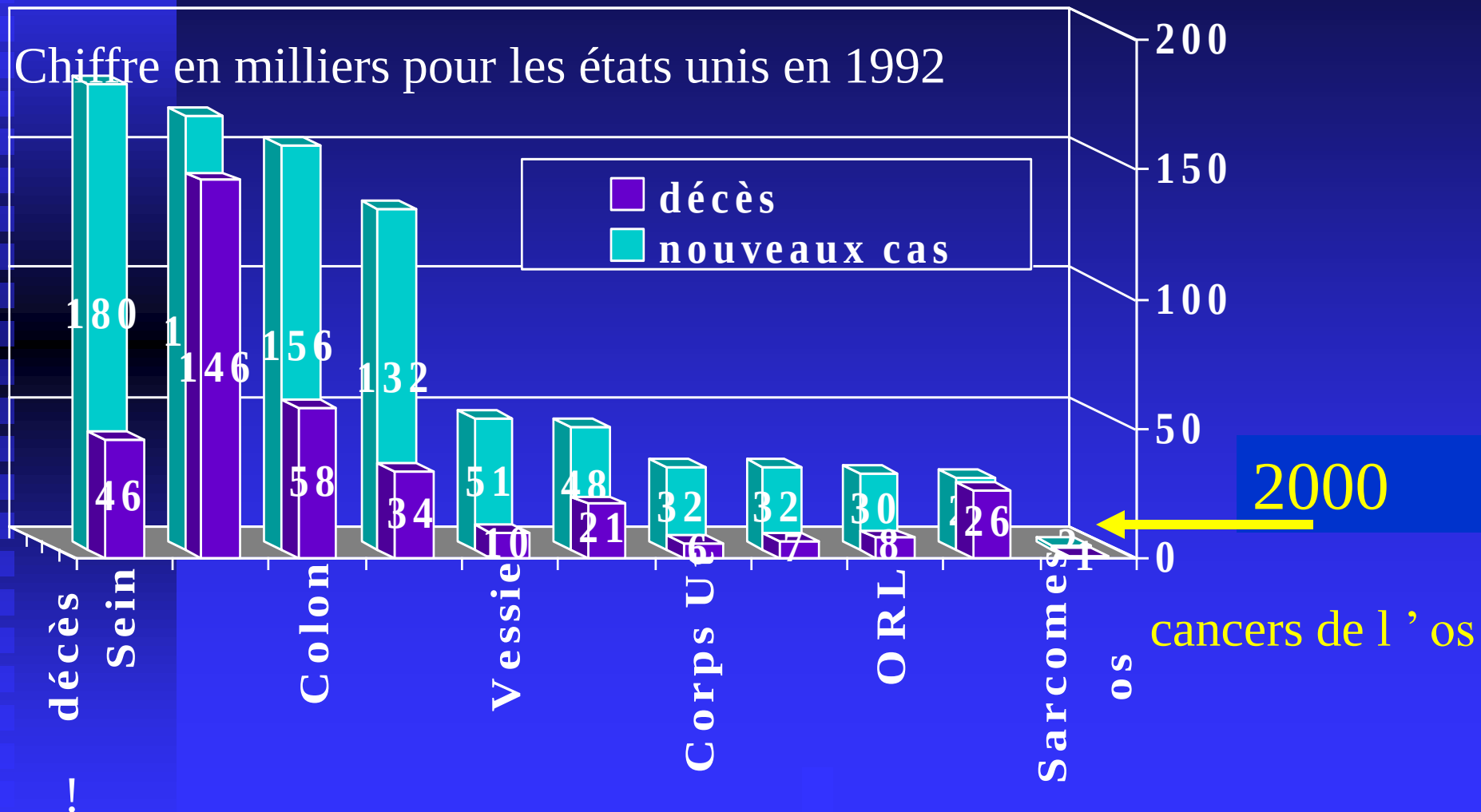
Épidémiologie, classifications actuelles, diagnostic et traitements

Docteur Nicole Delépine Service d'Oncologie pédiatrique

www.nicoledelepine.fr

Les cancers de l'os sont rares

Ils ne représentent que moins de 1 % des cancers de l'homme .



L 'ostéosarcome est le moins rare des cancers qui naissent dans l 'os.

En France la prévalence estimée de l 'ostéosarcome est de 3 /million/an soit environ 120 à 180 nouveaux cas par an

A map of France is shown in the background of the text. It is a solid blue silhouette of the country's geographical shape.

120 à 180 cas annuels

Les Sarcomes Osseux Forment Un Groupe Hétérogène

Il existe plus d'une cinquantaine de variétés de tumeurs malignes primitives de l'os parmi lesquelles :

Ostéosarcomes
Chondrosarcomes
Sarcome d'Ewing
Fibrosarcomes
Histiocytofibrome malin
Lymphome osseux primitif
Sarcomes radioinduits
Sarcomes du paget..

Adamantinome
Leiomyosarcome
Hémangoendothéliome
Hémangiopéricytome
Angiosarcome
Schwannome malin
Liposarcome
Chordomes

Caractéristique ou tissu d'origine	Dénominations
Tumeurs avec formation de substance osseuse par les cellules tumorales	Ostéosarcomes
Tumeurs avec formation de cartilage et sans formation de substance osseuse	Chondrosarcomes
Tumeurs dans lesquelles les cellules tumorales forment des fibres	Histiocytofibrome malin Fibrosarcome
Crête neurale	Sarcome d'Ewing
Parois vasculaires	Leiomyosarcome Hémangoendothéliome Hémangiopéricytome
Tissu adipeux	Liposarcome
Tissu nerveux	Schwannome malin
Inconnue	Adamantinome

Maladies Prédisposant Aux Sarcomes Osseux

Tumeur bénigne d 'origine	Sarcomes secondaires
Enchondrome	Chondrosarcomes centraux
Exostose ostéogénique	Chondrosarcomes périphériques
Dysplasie fibreuse	Fibrosarcomes ,MFH Ostéosarcomes
Infarctus osseux	Fibrosarcomes ,MFH
Ostéomyélite chronique	Fibrosarcomes
Maladie de Paget	Ostéo ,Chondros. ,Fibros, MFH
Dysplasie ostéofibreuse	Adamantinome
Neurofibrome	Schwannomes,liposarcome

Classification Histologique

critères principaux :
nombre de mitoses par champ
Atypies cellulaires
importance de la nécrose.

En France la classification
Histologique comporte trois
degrés de malignité :
Degré 1 le plus bas
Degré 3 le plus élevé

- absence de grading histologique universel
- fréquence des formes classées intermédiaires (2)
- Fréquence des tumeurs sans

pour le futur : marqueurs de la prolifération cellulaire
ploïdie des chromosomes tumoraux
comptages des cellules S ou
marqueurs de la prolifération tumorale

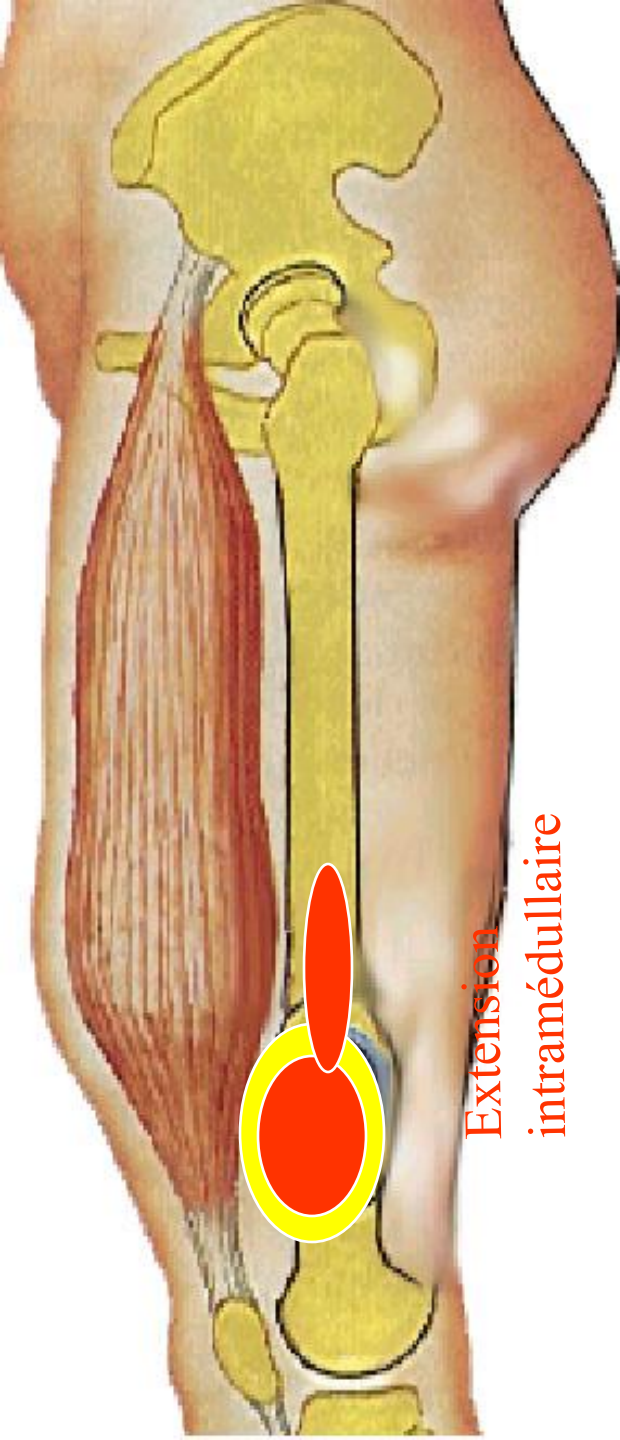
Classification chirurgicale internationale

- Proposée par Enneking puis complétée et modifiée par les principales équipes internationales elle a été adoptée par les sociétés américaine et européenne des tumeurs du squelette et représente la classification de base utilisée lors des congrès et dans les articles et les communications internationales.

- Elle prend en compte :

Le **potentiel évolutif** coté I, II ou III

Et l'**extension locale** cotée A ou B



Évolution Des Sarcomes De Faible Degré De Malignité

caractérisés par une progression **locale souvent lente** par contiguïté d'abord le long de la cavité médullaire osseuse. La corticale résiste et s'épaissit pendant que la tumeur la ronge de l'intérieur donnant un aspect d'os soufflé.

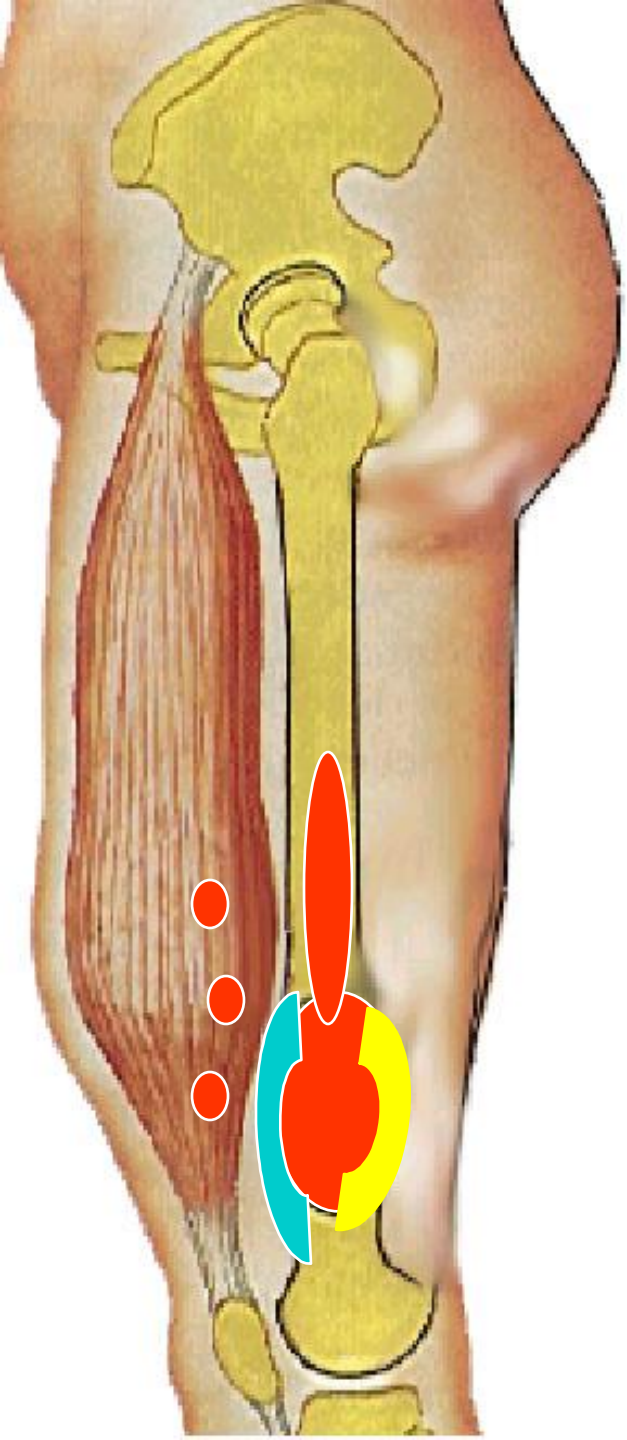
Pendant longtemps la **tumeur reste confinée à l'os** intracompartimentale.



Tumeur



Épaississement cortical



Pseudocapsule Tumorale

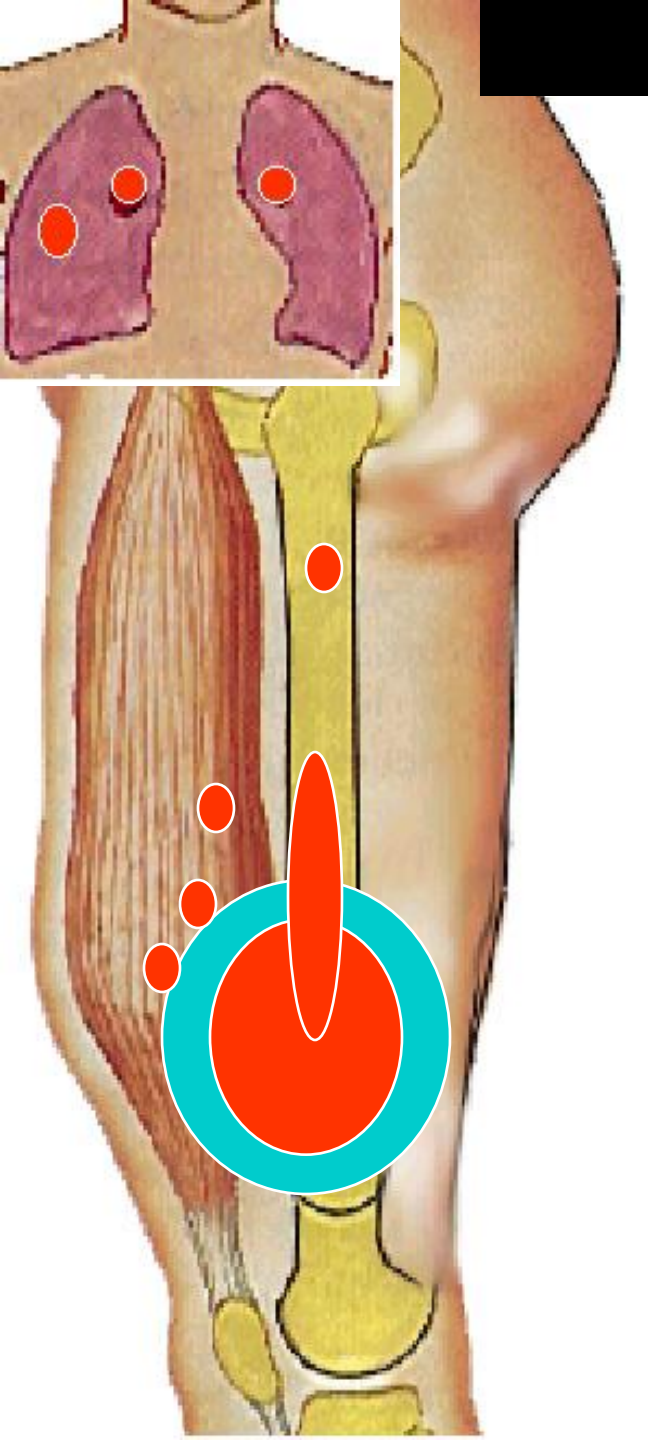
Au bout d'un certain temps la corticale puis le périoste se rompent permettant l'envahissement des parties molles la tumeur devenant alors

Extra compartimentale

- Autour de la tumeur proprement dite, les tissus sains refoulés et comprimés constituent **une pseudocapsule constante**.
- Cette pseudo capsule ne **forme cependant pas un plan de sécurité carcinologique** car elle est très fréquemment envahie, ou franchie par des **nodules de perméation**.



Nodule de perméation

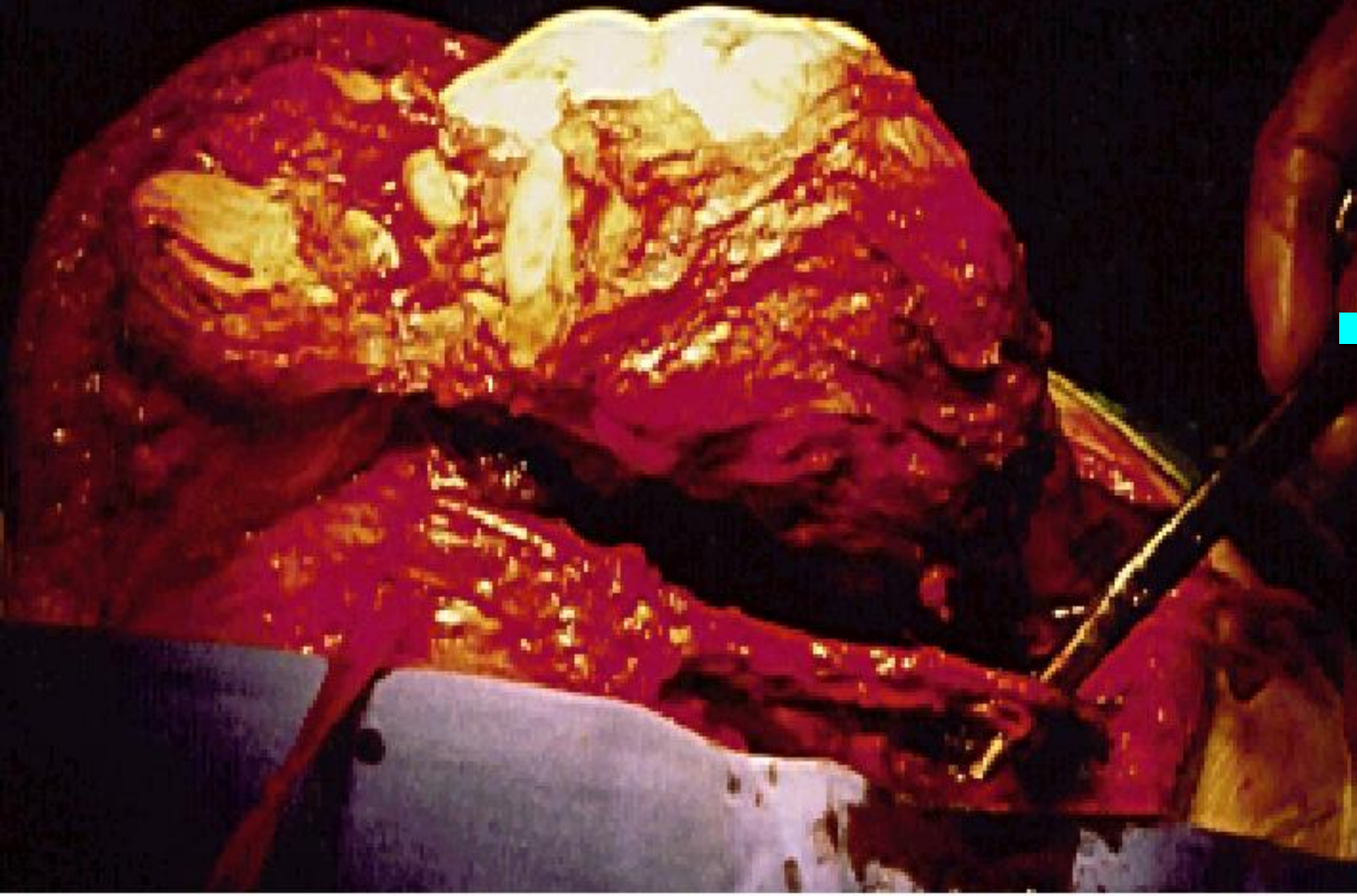


Évolution des sarcomes de haut degré de malignité (1)

Se caractérise par une évolution locale plus rapide et plus agressive et une diffusion à distance

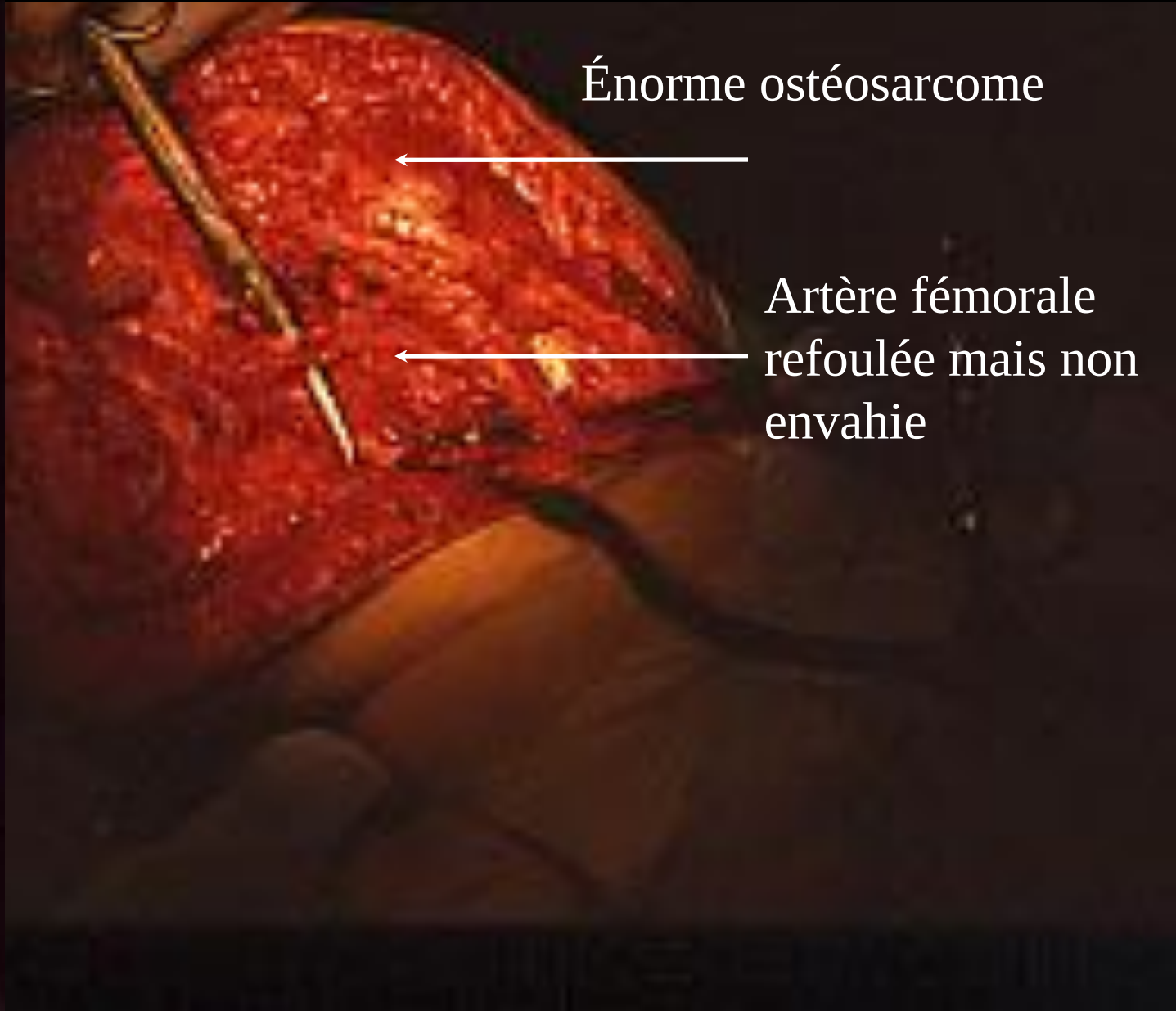
- Dans la médullaire : métastase sauteuse
- Le long des loges musculaires envahies ou des coulées conjonctives : nodules de perméation
- Mais aussi par voie veineuse, responsable de métastases pulmonaires ou osseuses, et exceptionnellement (histiocytofibrome malin) par voie lymphatique.

Même les très gros sarcomes osseux n'envahissent pas les Vaisseaux



- L'artère est retenue contre la tumeur par les artères nourricières.
- Après ligature de toutes les artéριοles le tronc artériel principal peut être mobilisé

Les Sarcomes N'envahissent Pas Les Artères



Les sarcomes n'envahissent pas les nerfs

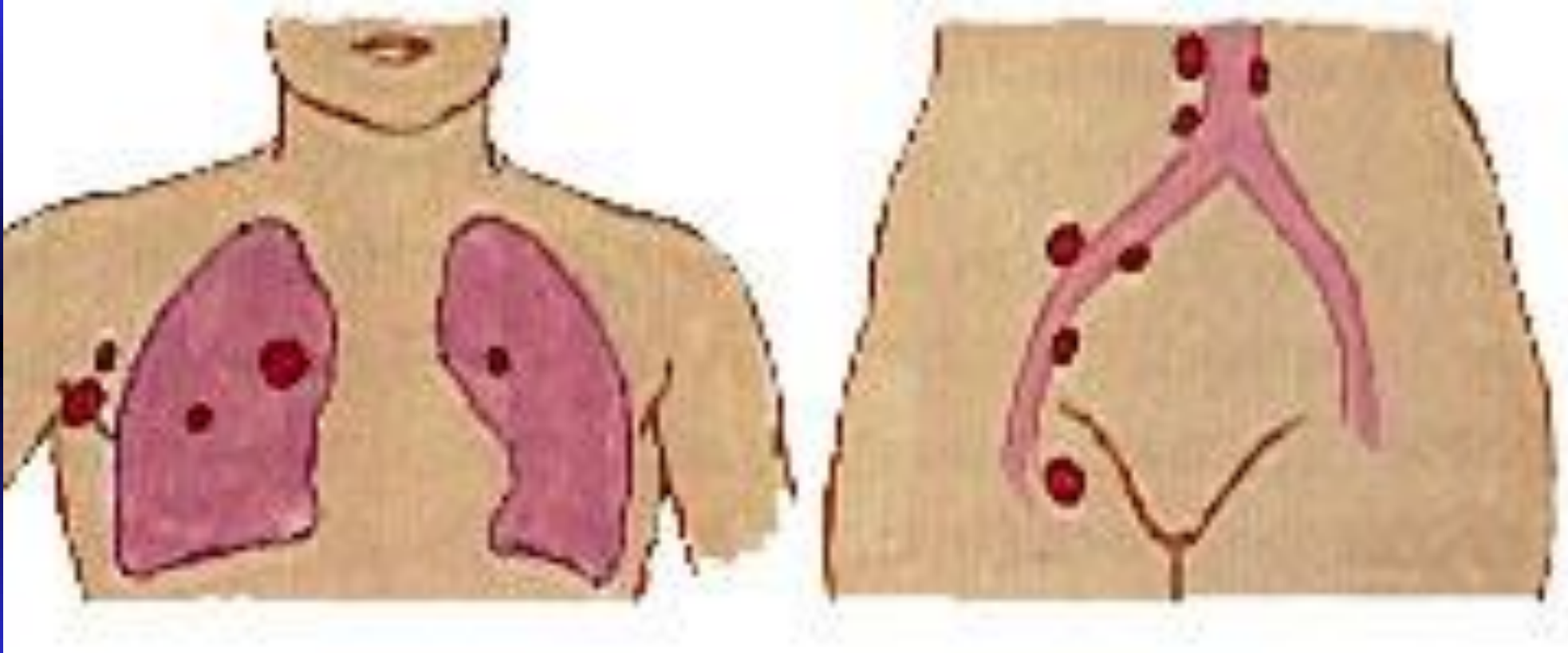
En règle générale les nerfs fuient les sarcomes osseux dont il restent séparés par la pseudo capsule.

dans notre casuistique, sur plus de 500 sarcomes osseux **moins d'une sur cent englobaient un nerf principal** attaché à l'os :

Deux fois le nerf radial en dans la coulisse humérale

Trois fois le nerf sciatique poplité externe sur le col du péroné

Classification Chirurgicale : Degré De Malignité III (Ennecking)

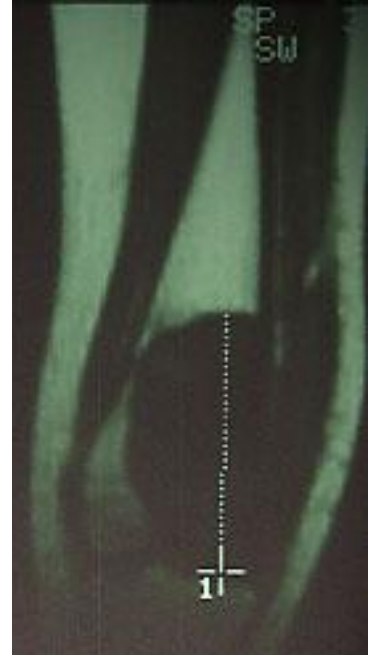
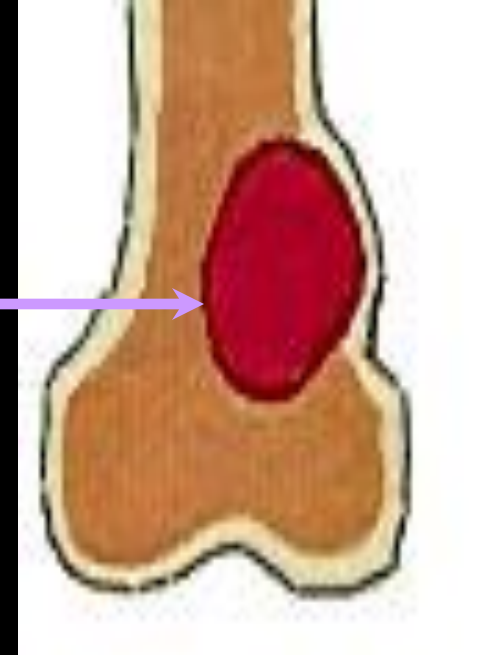


Sarcome dont la haute malignité est attestée par l'existence de **métastase(s) au bilan initial.**

Classification Chirurgicale :

Extension Locale

La tumeur osseuse peut être localisée
à l'os : **tumeur**
intracompartimentale groupe A



ou envahir les parties molles,
qui constituent un second
compartment envahi :

tumeur extracompartimentale
Groupe B

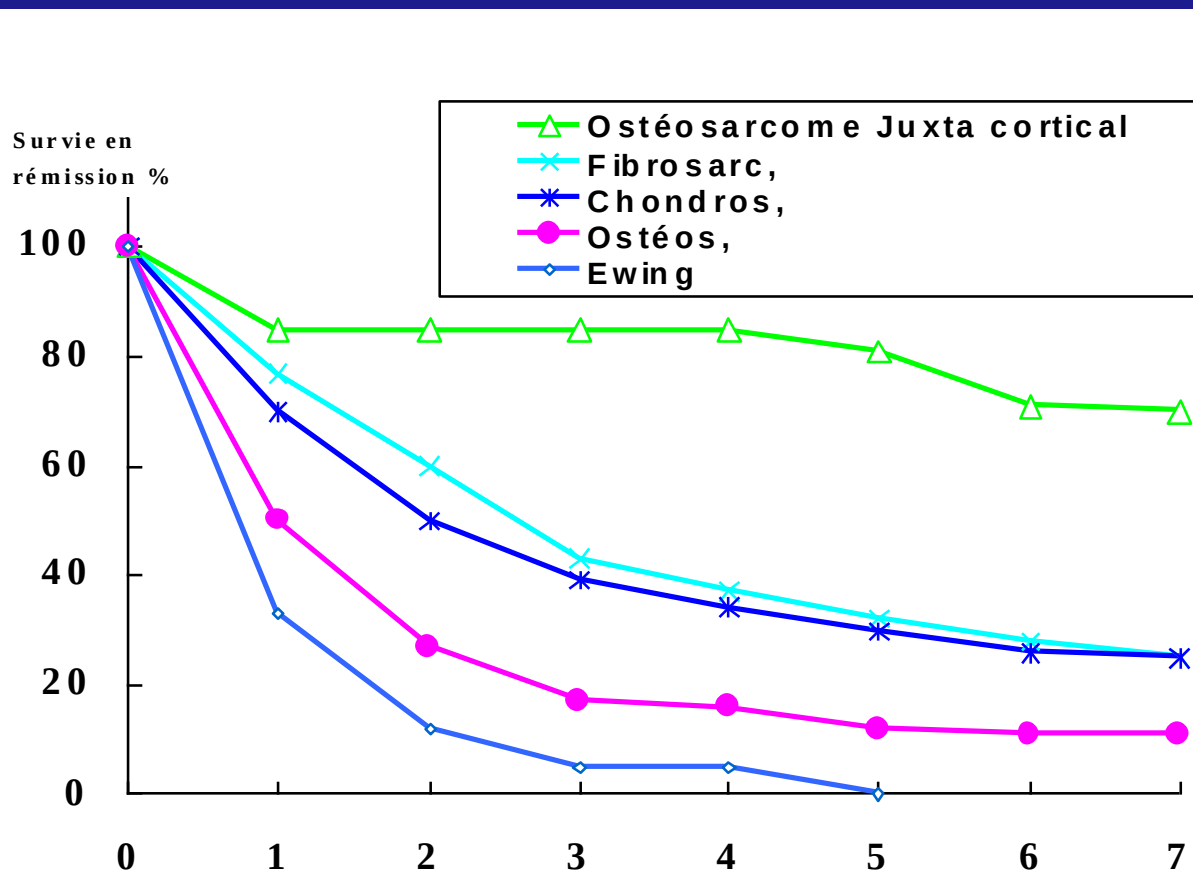
Classification Chirurgicale

La combinaison du **potentiel évolutif** (I , II ou III) **et de l'extension locale** (A ou B) détermine six groupes de pronostic différent qui **guident les indications thérapeutiques**.

IA	TUMEUR INTRA-OSSEUSE DE BAS DEGRE DE MALIGNITE
IB	TUMEUR INTRA ET EXTRA-OSSEUSE DE BAS DEGRE DE MALIGNITE
IIA	TUMEUR INTRA-OSSEUSE DE HAUT DEGRE DE MALIGNITE
IIB	TUMEUR INTRA ET EXTRA-OSSEUSE DE HAUT DEGRE DE MALIGNITE
IIIA	TUMEUR INTRA-OSSEUSE METASTATIQUE
IIIB	TUMEUR INTRA ET EXTRA-OSSEUSE METASTATIQUE

Grading Ennecking .

Selon leur aspect évolutif, on distingue les sarcomes de bas degré de malignité (I) et les sarcomes de haut degré (II) de malignité.



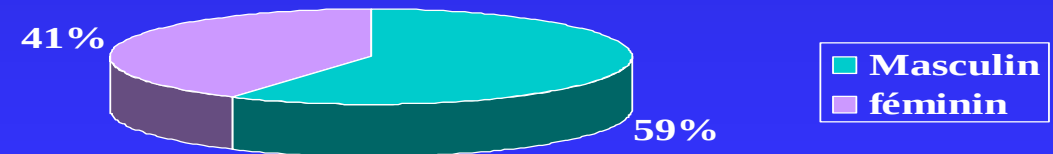
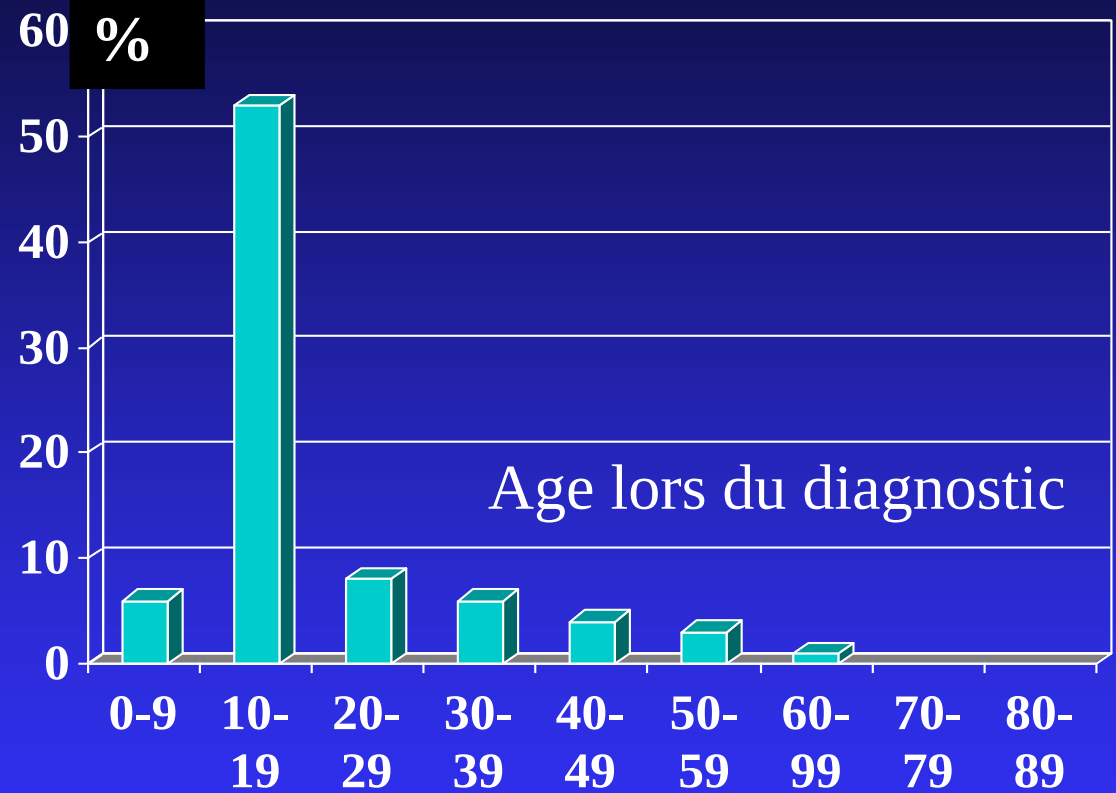
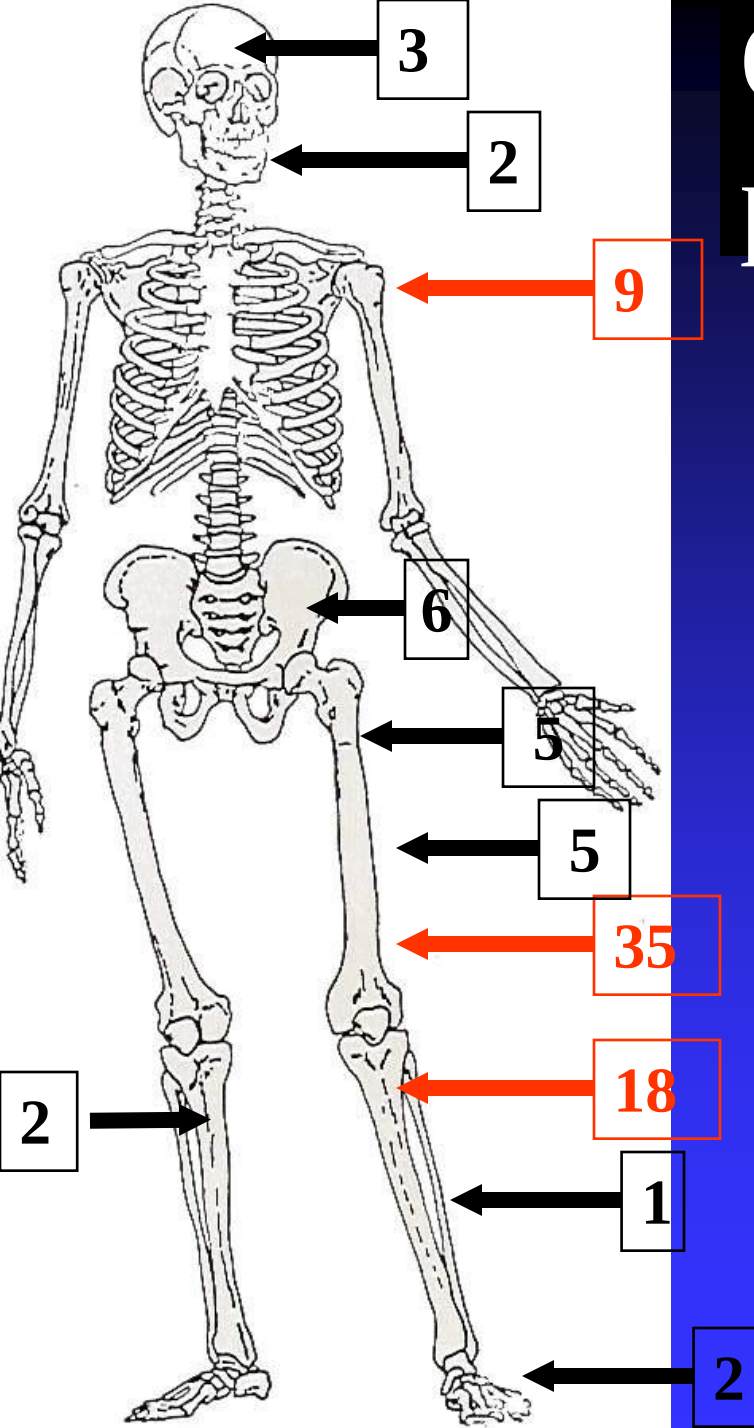
Les sarcomes de bas degré de malignité

Survie à 5 ans : 60 à 80%

Les sarcomes de haut degré de malignité

Survie à 5 ans : 5 à 30%

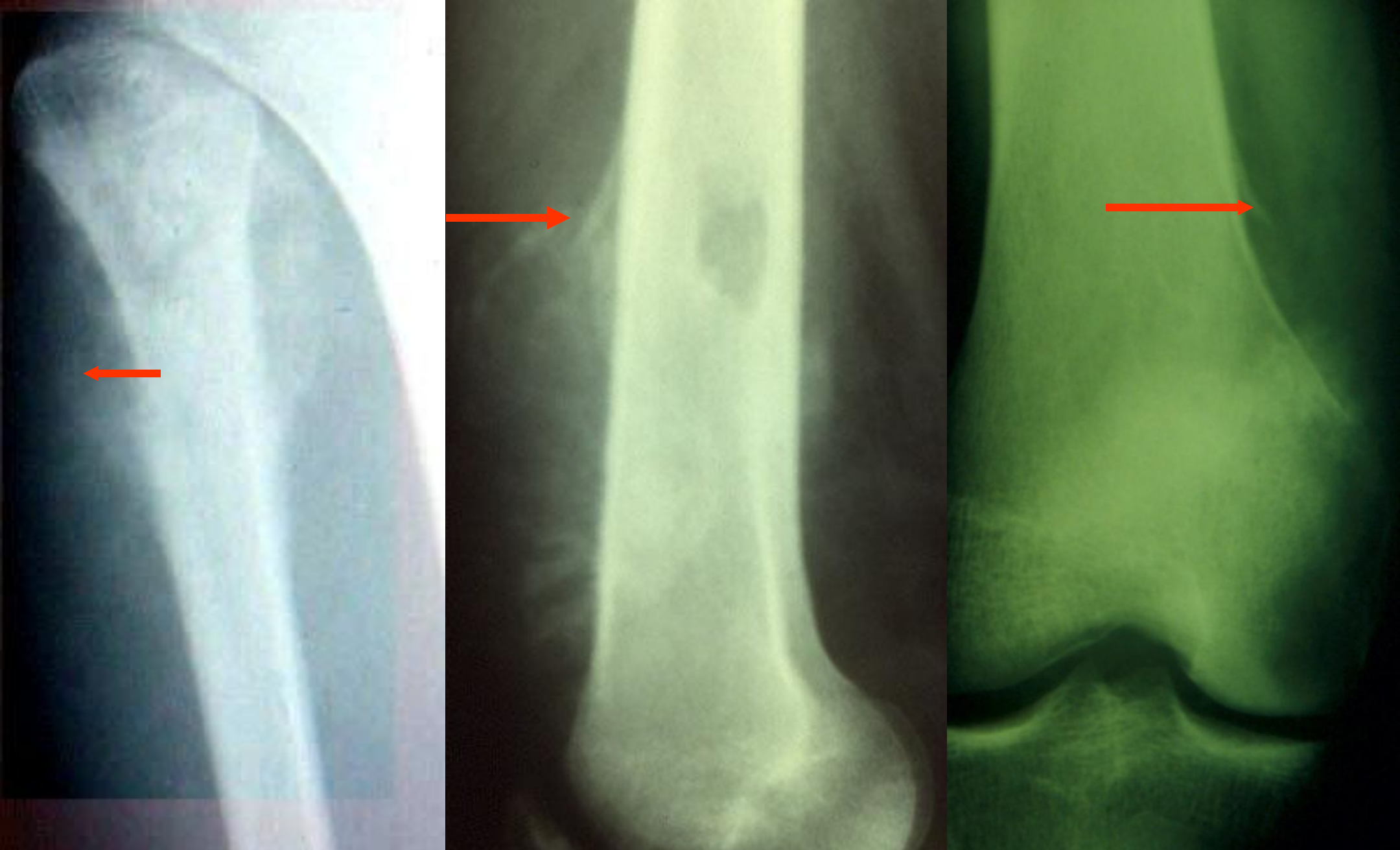
Ostéosarcomes : Répartition par sexe , age et topographies



Les Anomalies de la trame osseuse

associent des plages de condensation et d'ostéolyse
donnant un aspect vermoulu à l'os





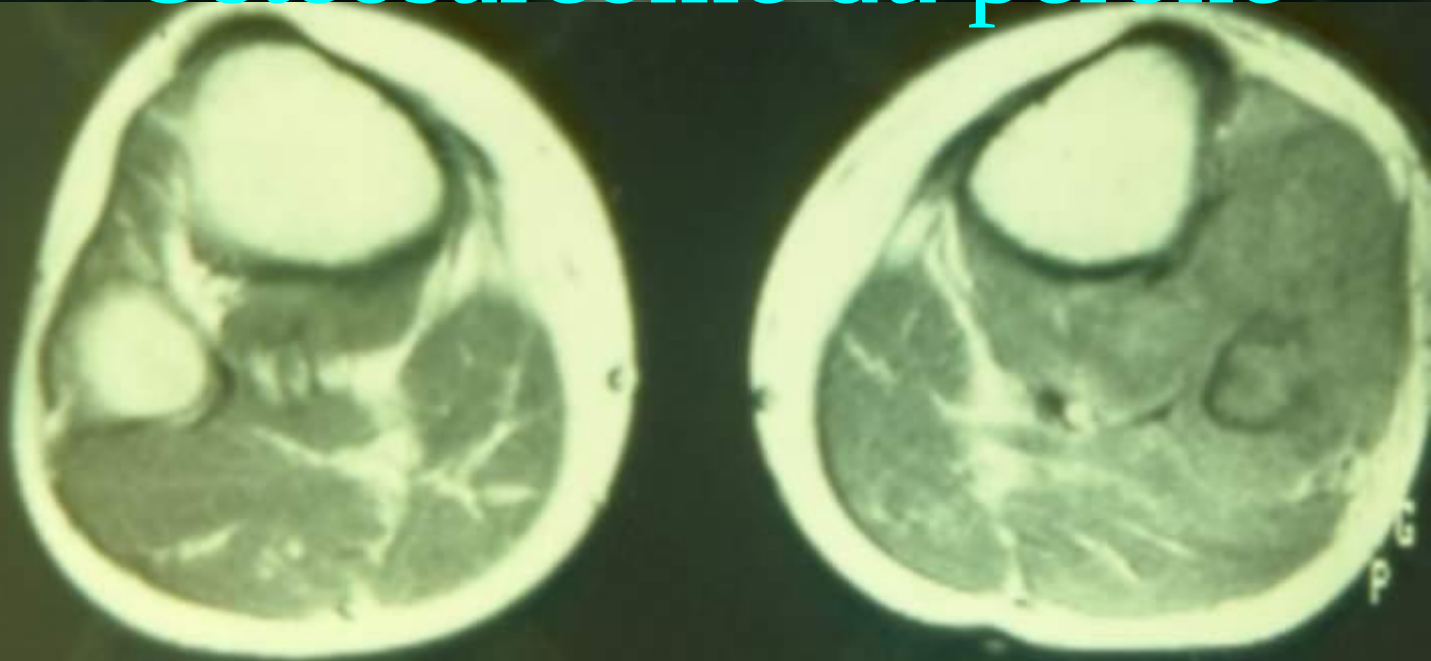
Rupture du périoste : triangle de Codman

Envahissement des parties molles : le Feux d'herbe

- Les calcifications des parties molles perpendiculaires à l'axe principal de l'os réalise le classique feux d'herbe



Aspect typique d'
Ostéosarcome du péroné



Aspects radiologiques d'ostéosarcome



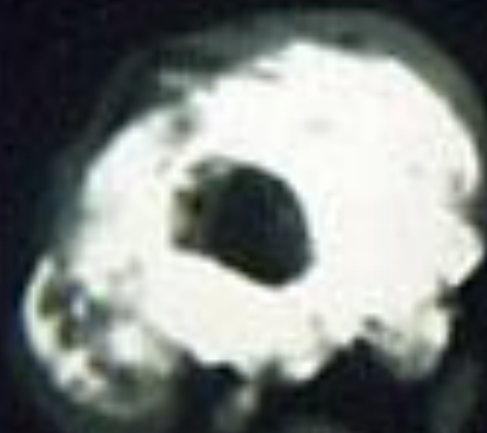
Ostéosarcome juxta cortical

- L'ostéosarcome parostal ou juxtacortical siège électivement à la face postérieure du fémur.
- Il n'envahit que très tardivement la médullaire.
- Il s'agit d'une tumeur de faible degré de malignité dont le traitement classique est uniquement chirurgical

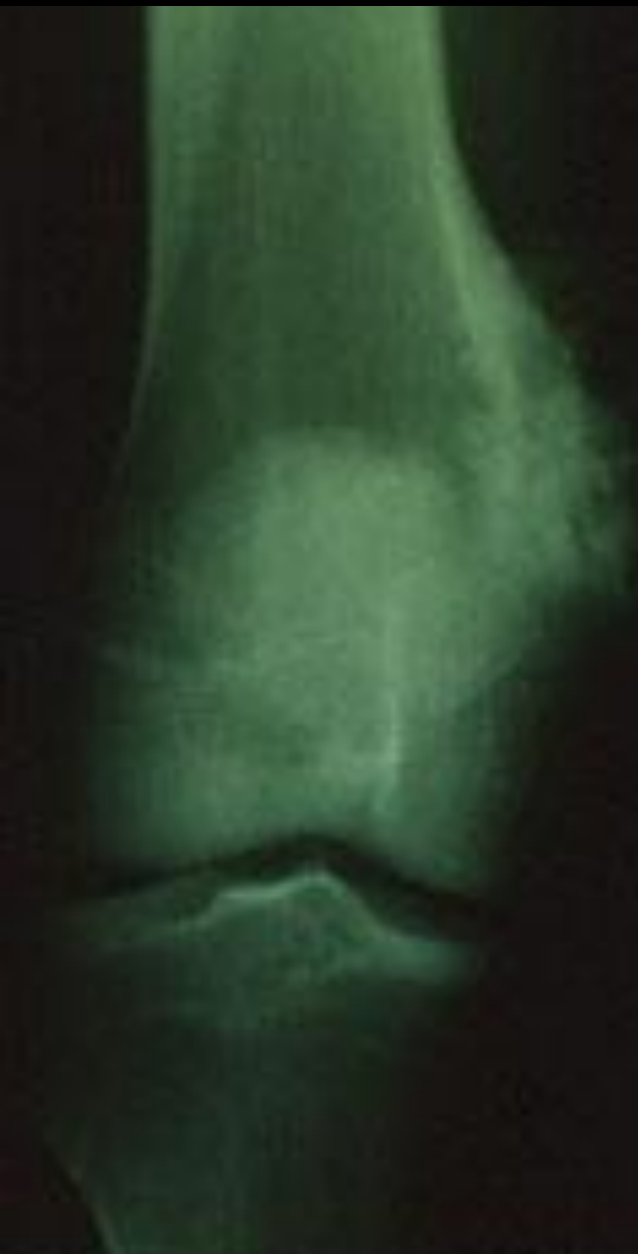


Ostéosarcome juxta cortical évolué

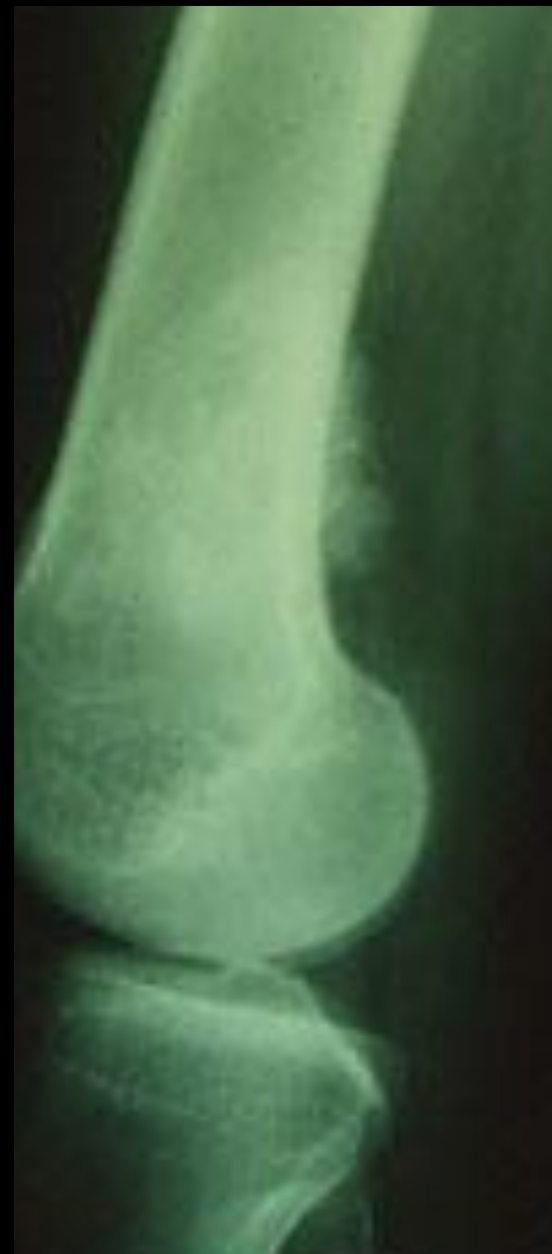
- Malade de 29 ans vue pour récurrence. Le scanner affirme la nature juxtacorticale et la progression tout autour du fémur avec une ébauche d'envahissement intramédullaire



Aspect moins évocateur



- Jeune homme de 17 ans consultant pour des douleurs du genou d'horaire mécanique.
- Cliniquement : genou froid, sec, stable, avec une zone douloureuse à la palpation de la face interne du genou.
- Radiographie : petite réaction périostée postéro latérale interne du fémur.



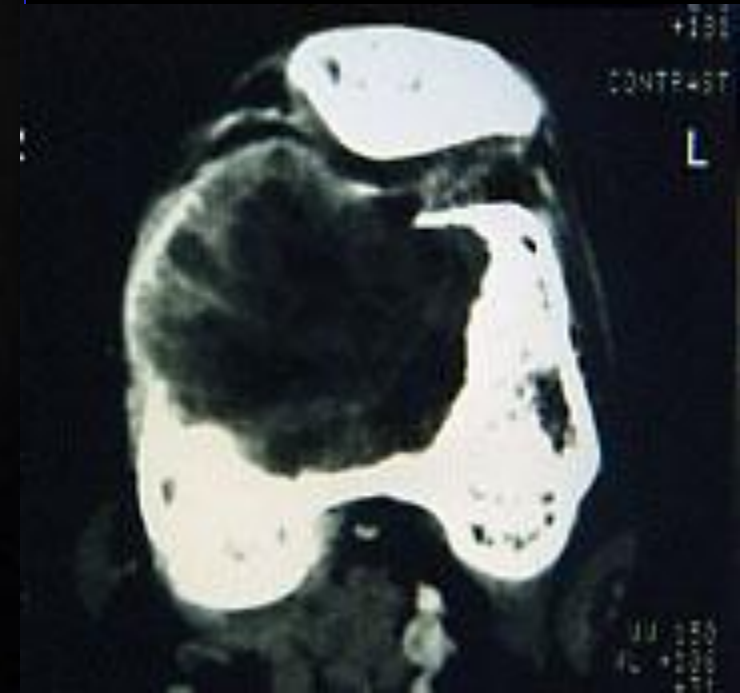
Forme trompeuse sans atteinte des parties molles



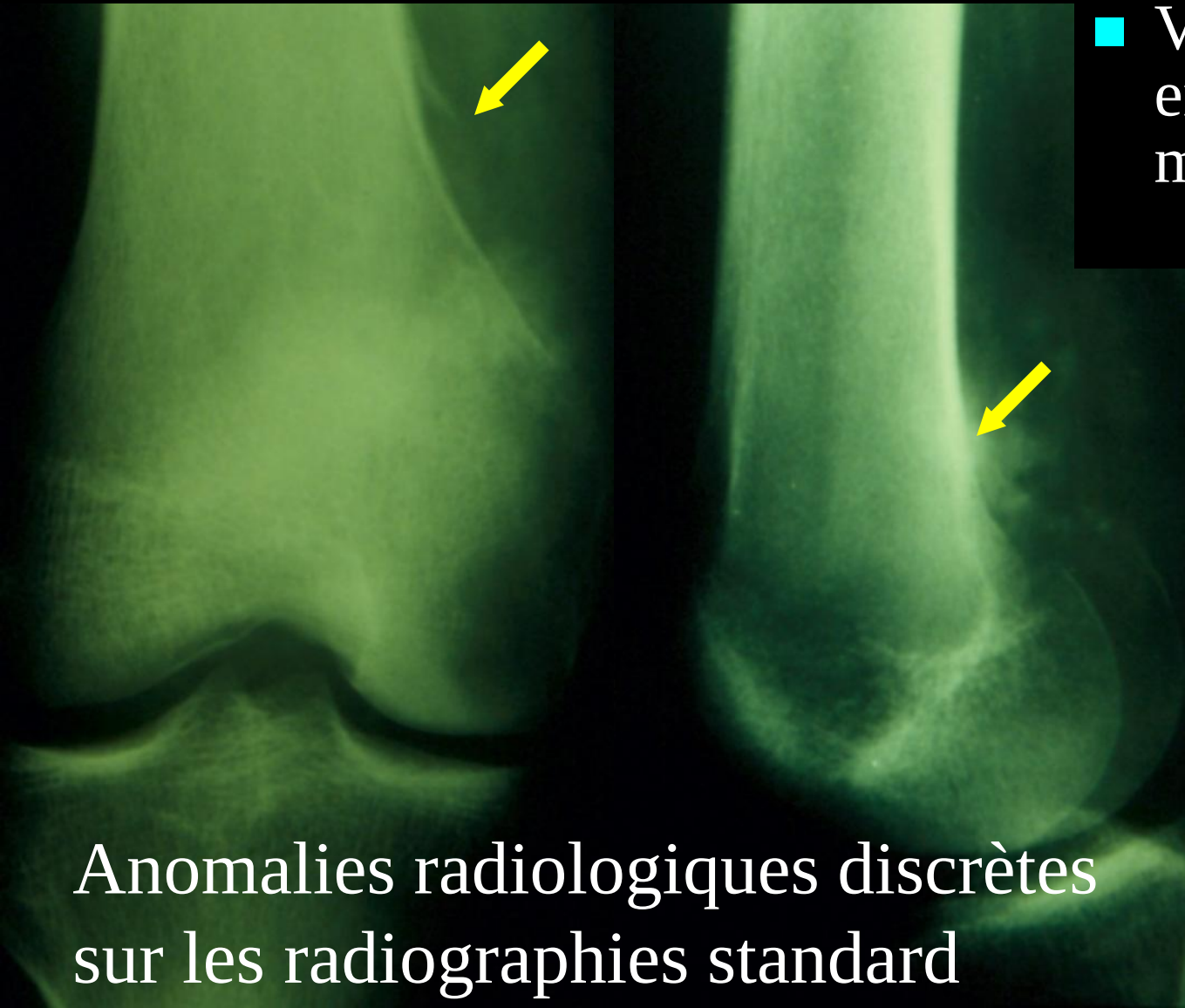
- Adolescent de 13 ans souffrant depuis 3 mois de son genou.
- Radiographies montrant une lacune polycyclique sans atteinte des parties molles

Aspect trompeur épiphysaire et lytique évoquant une tumeur à cellules géantes

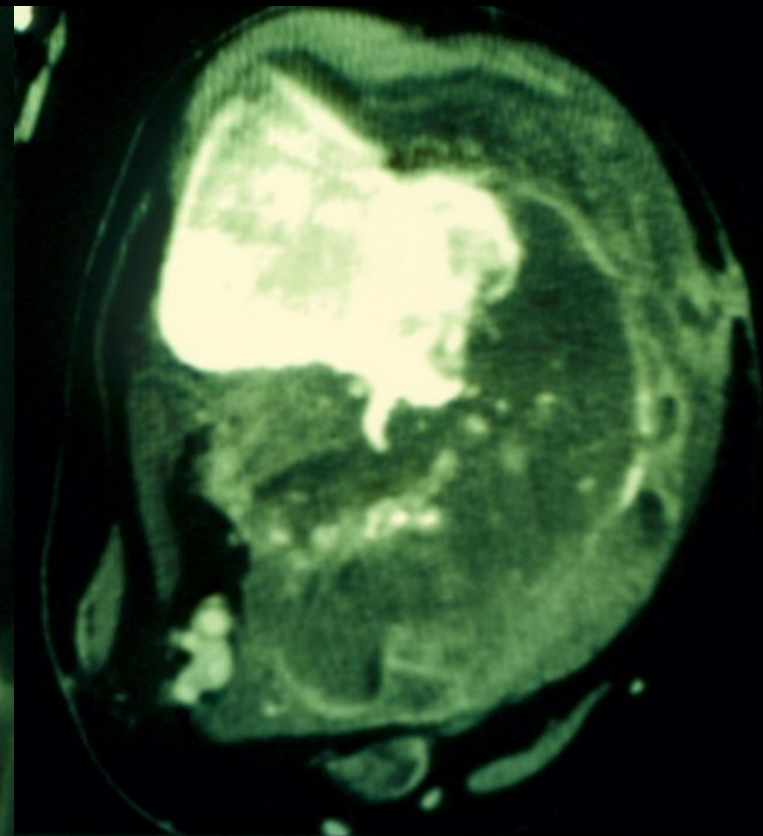
- Jeune femme de 25 ans souffrant de son genou selon un rythme mécanique depuis 3 mois



Intérêt du scanner devant des anomalies osseuses non évidentes



- Volumineux envahissement des parties molles au scanner



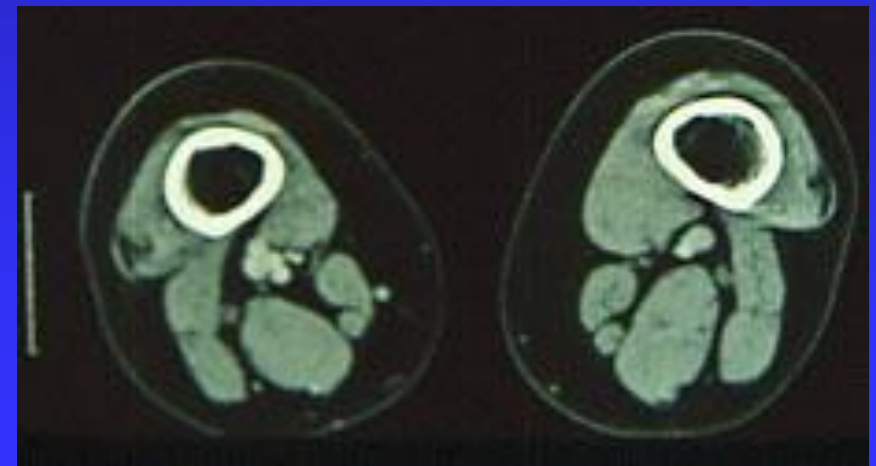
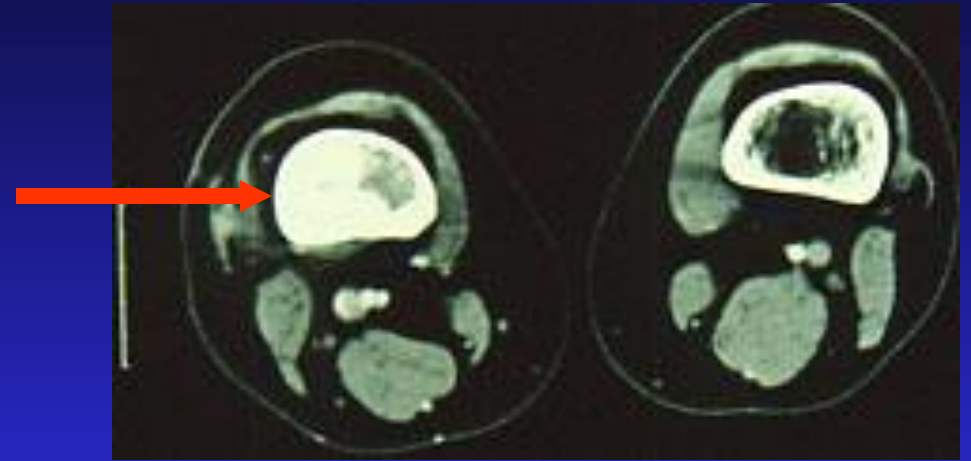
Anomalies radiologiques discrètes
sur les radiographies standard

Principaux progrès dans le traitement local

- **Imagerie médicale** informatisée permettant d'évaluer précisément l'extension de la maladie
- **Audace des chirurgiens** permettant de conserver un membre utile dans plus de 95% des cas
- Amélioration des moyens de reconstruction prothétique massif

Progrès en imagerie médicale. 1980 : le Scanner

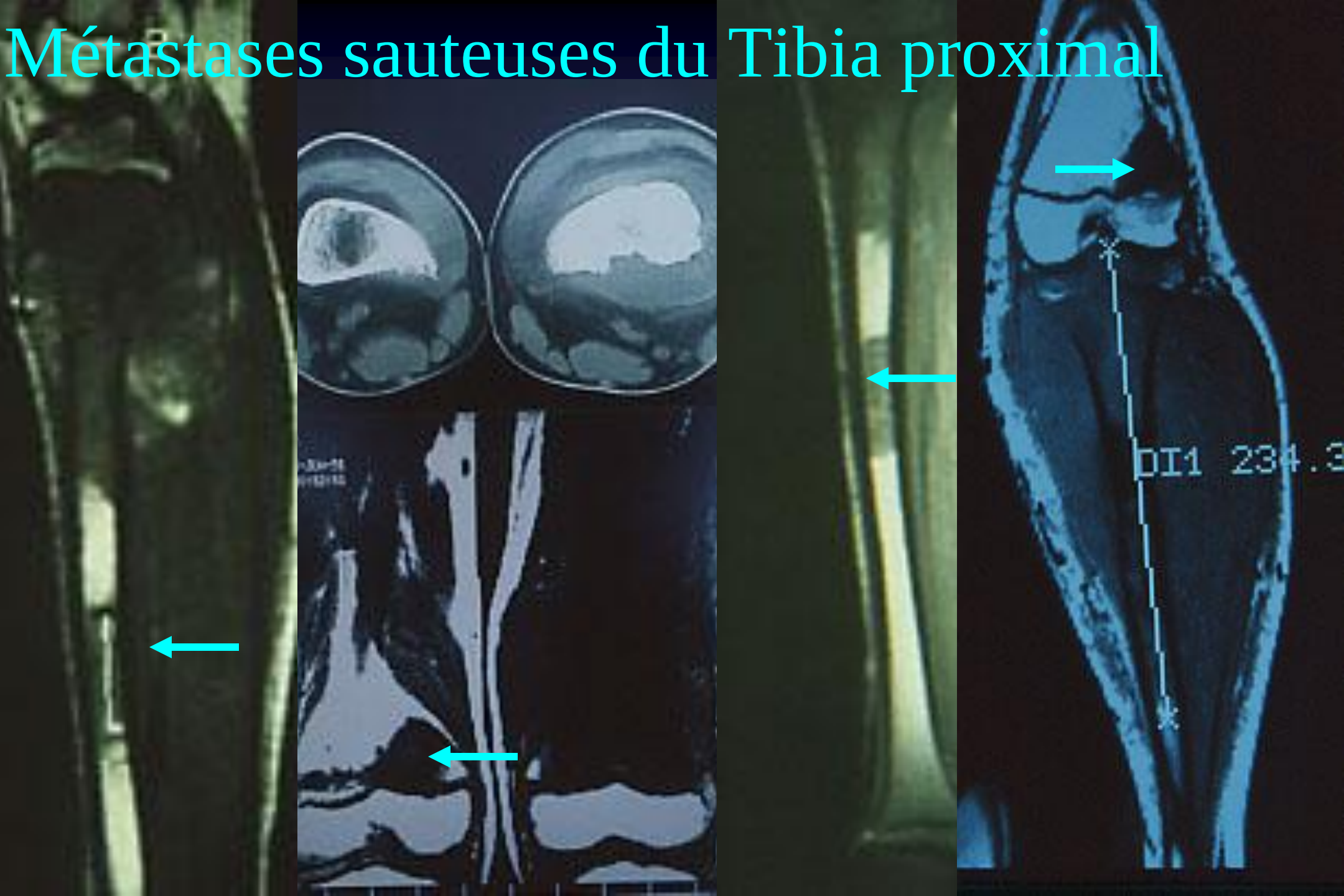
Le scanner a permis de dépister l'extension intra médullaire invisible sur les clichés standard mais restait limité pour l'analyse de l'extension intra articulaire ou pour les petits os



Métastases sauteuses du fémur distal



Métastases sauteuses du Tibia proximal



Bilan préopératoire d'un ostéosarcome

Dans tous les cas :

- radiographies standard en taille réelle
- Scanner os entier avec reconstruction
- Scintigraphie osseuse corps entier
- IRM
- Parfois : Angiographie digitalisée
- phlébographie

Progrès dans les traitements médicaux

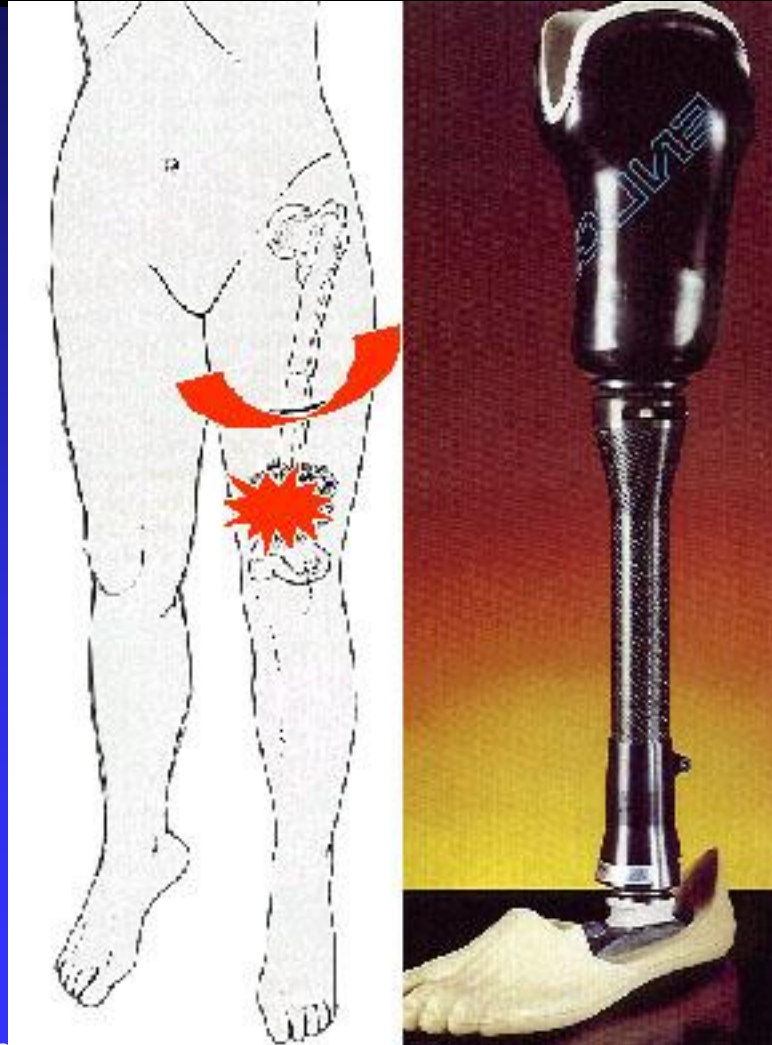
La cible thérapeutique prioritaire d'un ostéosarcome commun est la **diffusion métastatique**

Son stade occulte représente le moment privilégié d'efficacité maximale

L'utilisation **préopératoire de la chimiothérapie** permet d'adapter les doses de méthotrexate à chaque malade et à chaque tumeur
antimitogramme in vivo

Il y a 30 ans la chirurgie pour sarcome du genou se résumait à l'amputation.

Ostéosarcome du fémur inférieur :
amputation de cuisse



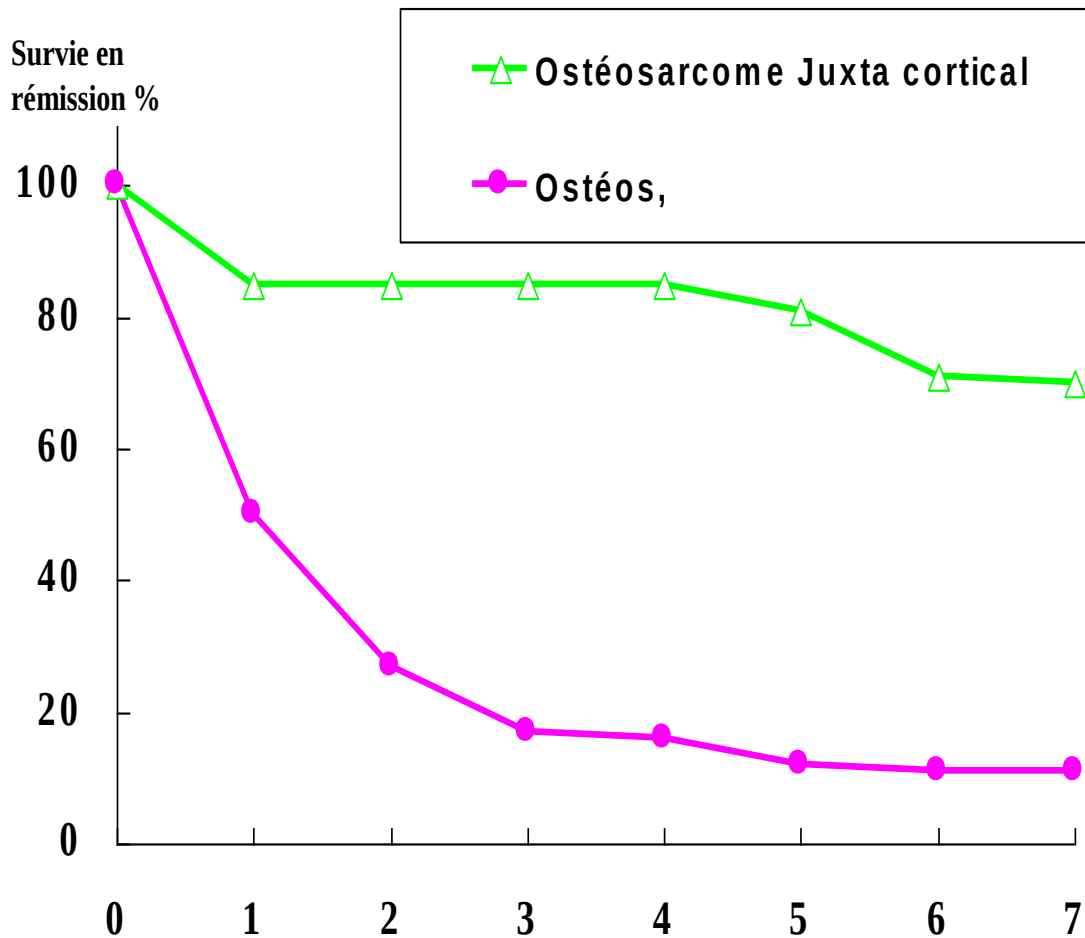
Résection pour sarcomes des membres

Désarticulation de hanche pour ostéosarcome du fémur inférieur .



Resection pour sarcomes des membres

Le Faible Taux De Guérison Obtenu Ne Justifiait Guère Les Mutilations Réalisées

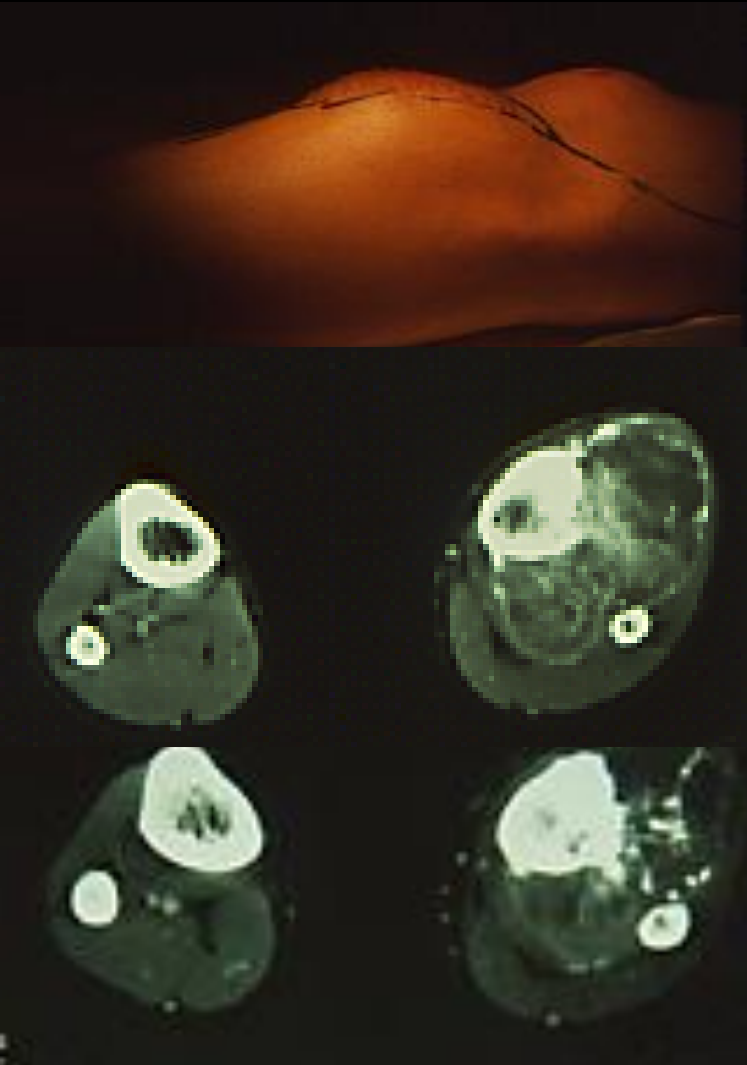


Sarcomata of the osteogenic Series Mac Kenna et coll...J.B.J.S. 1966,48-A ,1;1-26

L'amputation est un échec



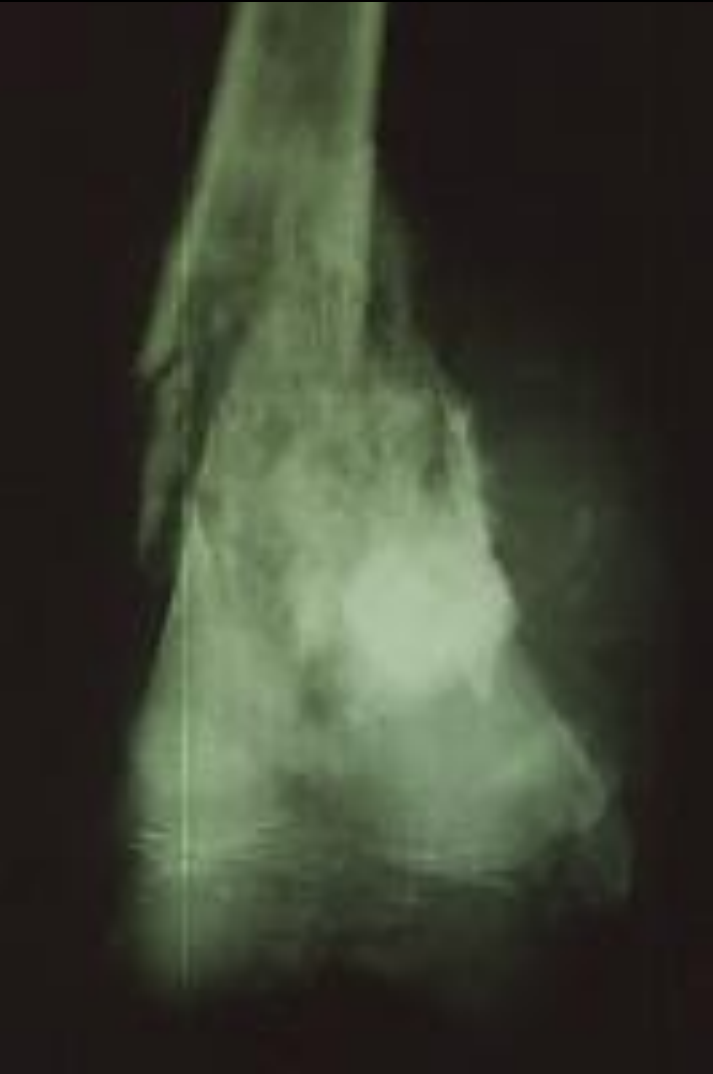
La chirurgie conservatrice est possible même en cas de très grosse tumeur (2) ostéosarcome



- Très gros ostéosarcome du tibia
- Résection monobloc du tibia et du péroné après chimiothérapie selon le protocole DD1
- Rémission complète depuis 13 ans



La chirurgie conservatrice est possible même en cas de fracture (3)



Malade en rémission 8 ans après traitement

La chirurgie conservatrice est possible même chez l'enfant jeune



1/89 : Enfant de 4 ans et demi .
Ostéosarcome du fémur inférieur.
Chimiothérapie. résection Prothèse
de croissance génération1

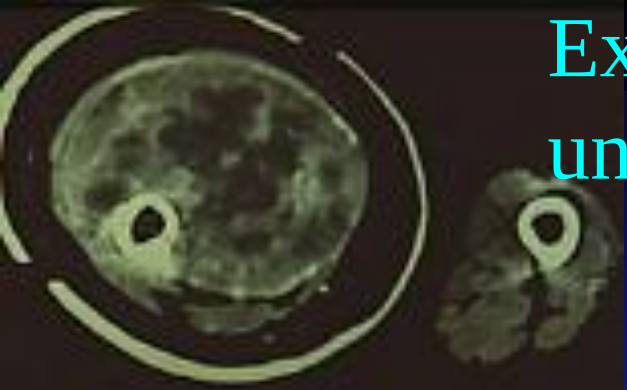


Flexion 100°

8/2000.16 ans.
Allongement de
12cms fonction
excellente.



Exemple de grosse tumeur chez une enfant de 11 ans



1985 : ostéosarcome
télangectasique
Aspect initial

Résection
Prothèse de
croissance



Mai 2001 :
Malade en
rémission
depuis 16 ans .

allongement de
12 centimètres.

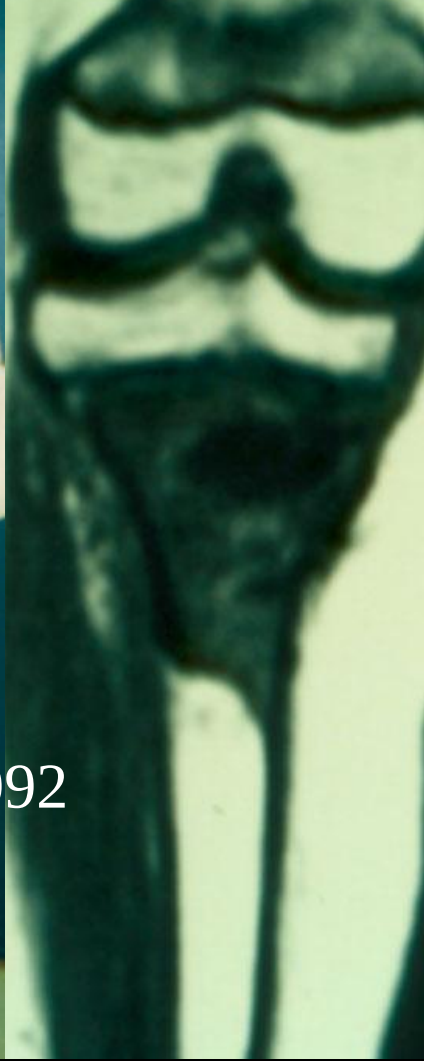


La chirurgie conservatrice est possible même chez l'enfant jeune et tumeur du tibia supérieur



1992

enfant de 10 ans souffrant d'un ostéosarcome du tibia supérieur



1994

Prothèse tibiale à croissance active (génération 3)



1997



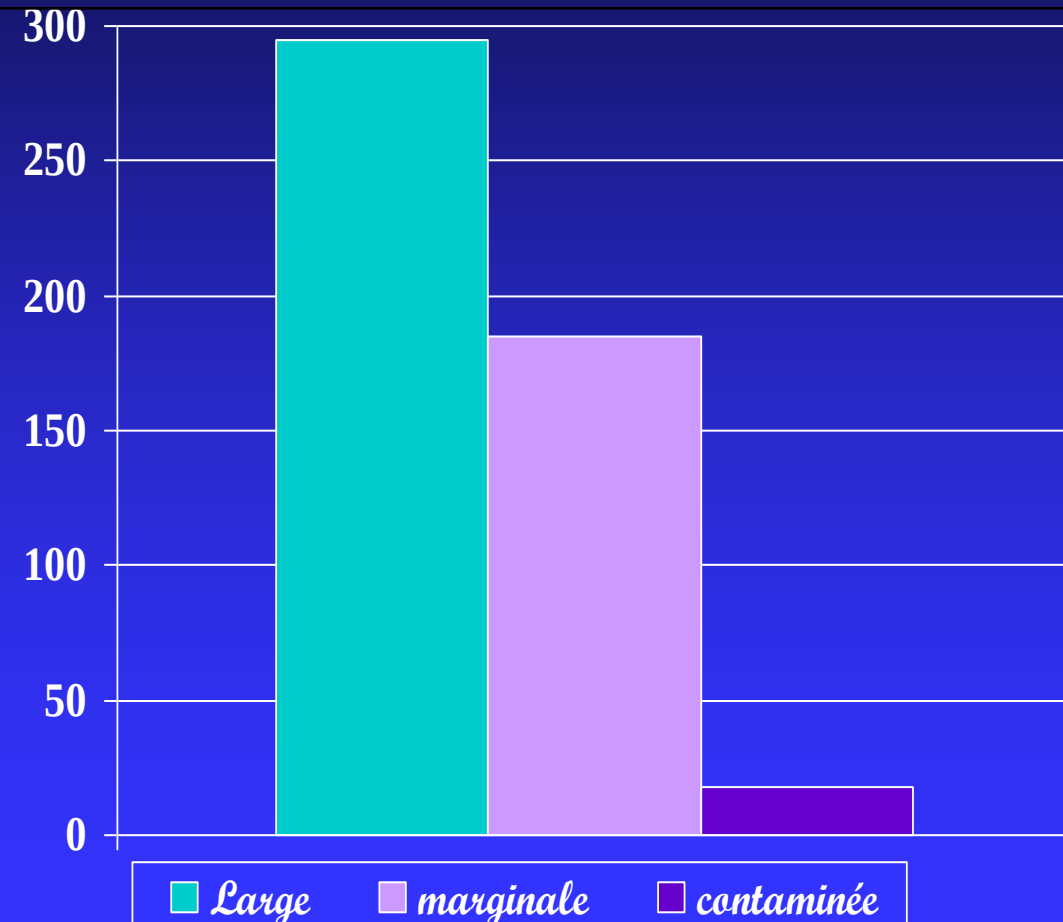
8/2000

Allongement de 5 cms
18 ans .Croissance des
membres inférieurs
terminée

Notre Casuistique. Limites d'exérèse

L'examen histologique a montré que la résection était :

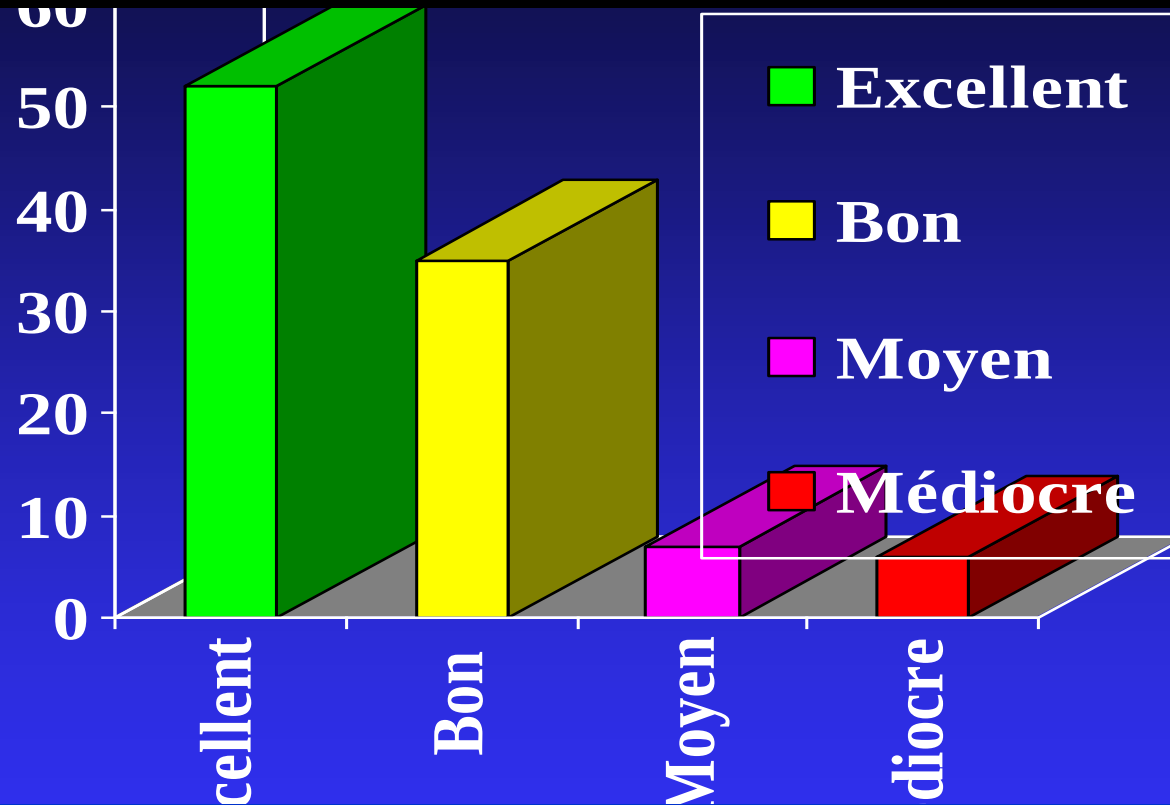
- ✓ Large pour 295 cas,
- Marginale dans 185 cas,
- Contaminée dans 18.



Complications

Les complications orthopédiques étaient dominées par les infections profondes (42 cas)
24 malades (5 %) ont du être secondairement amputés pour infection récidivante ou pour récurrence locale.

Le résultat fonctionnel constitue le meilleur plaidoyer pour la chirurgie conservatrice



Plus de 85% des malades bénéficie d'un membre dont la fonction est bonne ou excellente ,dépendant de l'âge du malade , du volume et du siège de la tumeur.

Résultat fonctionnel après résection du fémur distal et reconstruction par prothèse



Appui
monopodal
flexion



Différents sports possibles



Résultat fonctionnel après ablation totale du fémur et reconstruction par prothèse+greffe



Très volumineux sarcome d'ewing métastatique d'emblée traité par chimiothérapie et chirurgie conservatrice. Rémission complète depuis 12 ans

Progrès dans les traitements médicaux

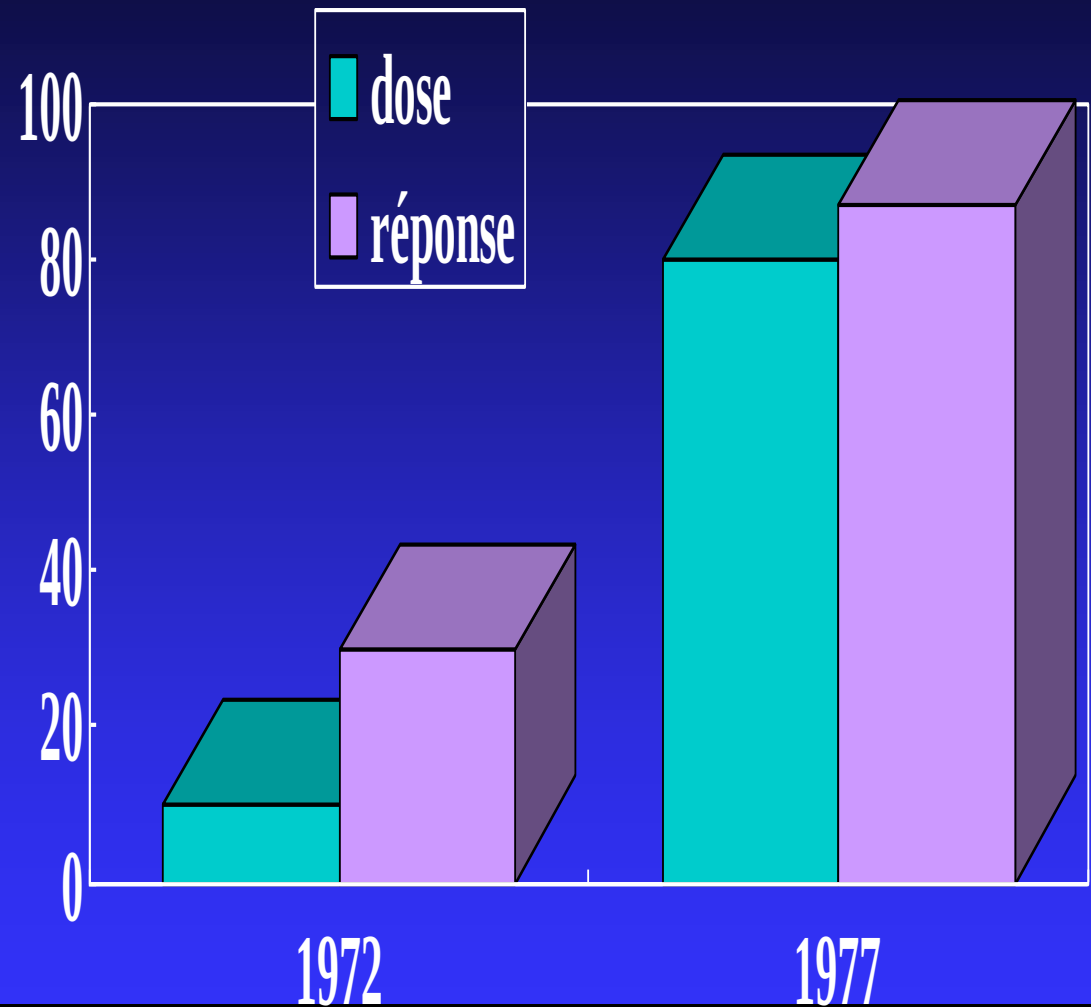
La cible thérapeutique prioritaire d'un ostéosarcome commun est la diffusion métastatique

Son stade occulte représente le moment privilégié d'efficacité maximale

L'utilisation préopératoire de la chimiothérapie permet d'adapter les doses de méthotrexate à chaque malade et à chaque tumeur antimitogramme in vivo

Ostéosarcome et intensité de dose de MTX

L'augmentation de l'intensité de dose de MTX de 80 mg/kg/semaine à 8 gr/m²/semaine a fait passer le pourcentage de réponse objective de 30% à 87%.



"Recent advances in the chemotherapy of metastatic osteosarcoma "

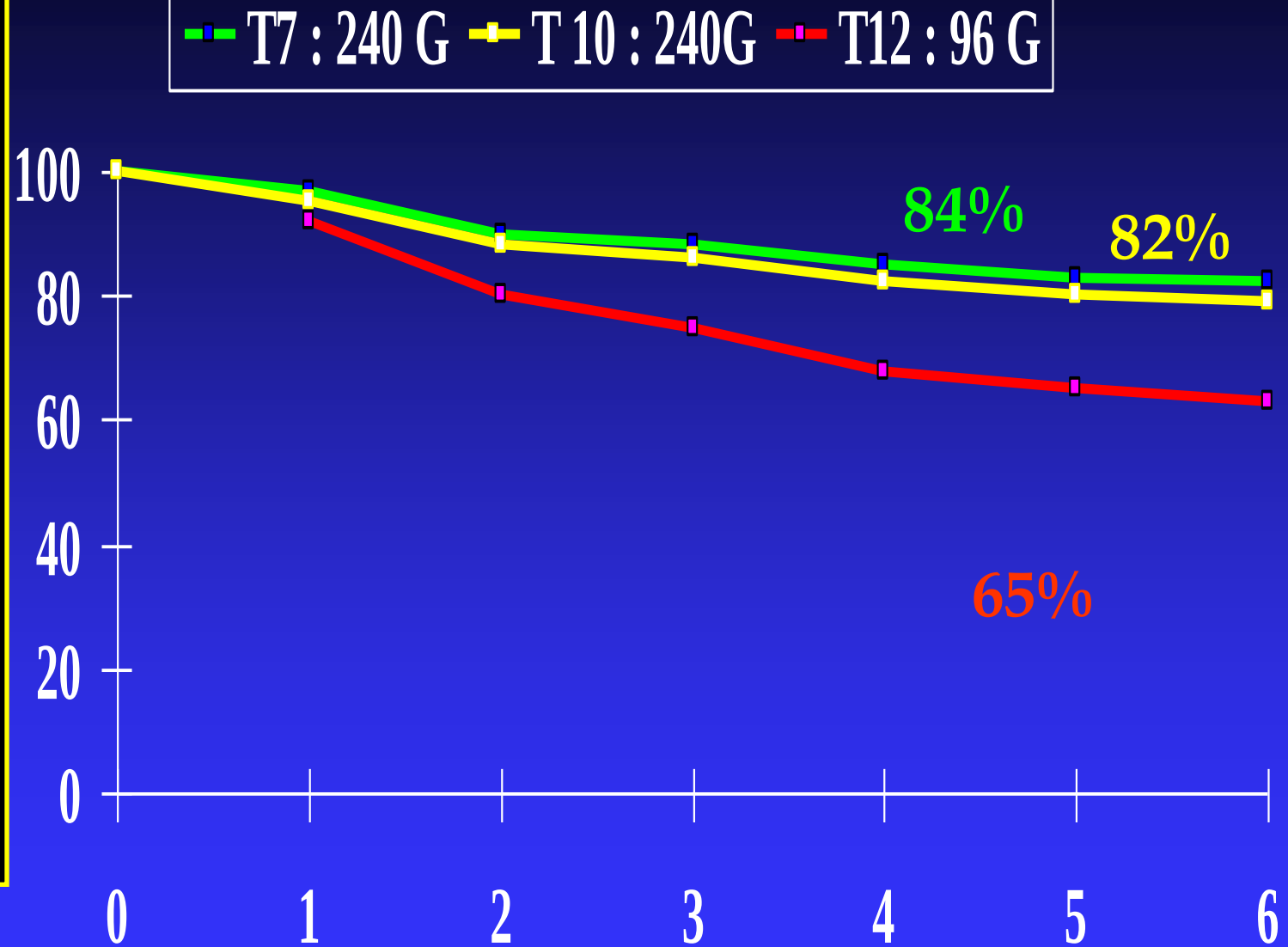
Cancer 1972,30: 1627

"Weekly HDMTX and citrovum factor in osteogenic sarcoma "

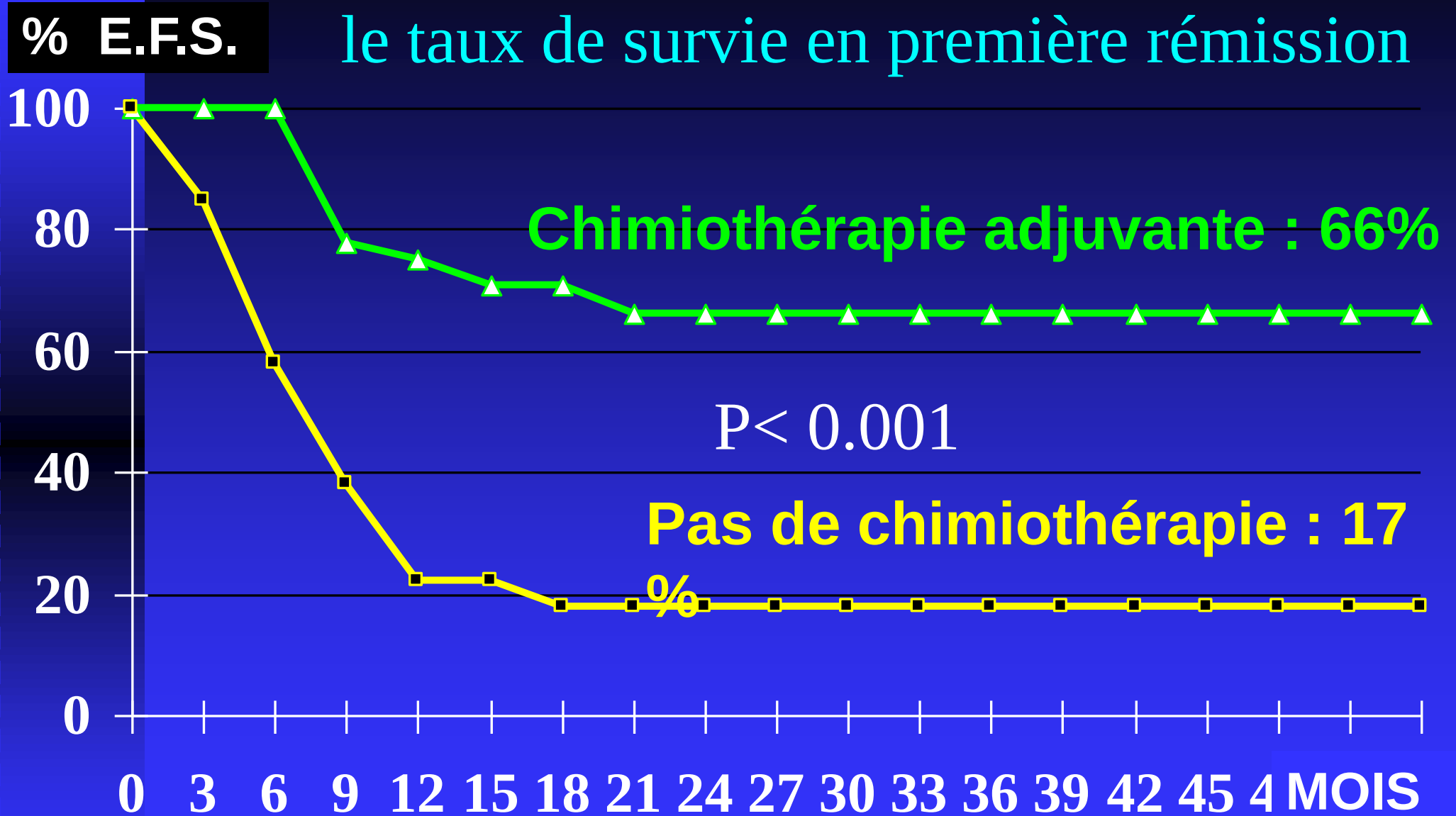
Cancer 1977, 39 : 45

PROTOCOLES ROSEN T7 ,T10,T12 .

La diminution de dose de méthotrexate de 240 à 96 grammes /m² a fait passer l'espérance de guérison de 84% à 65%.

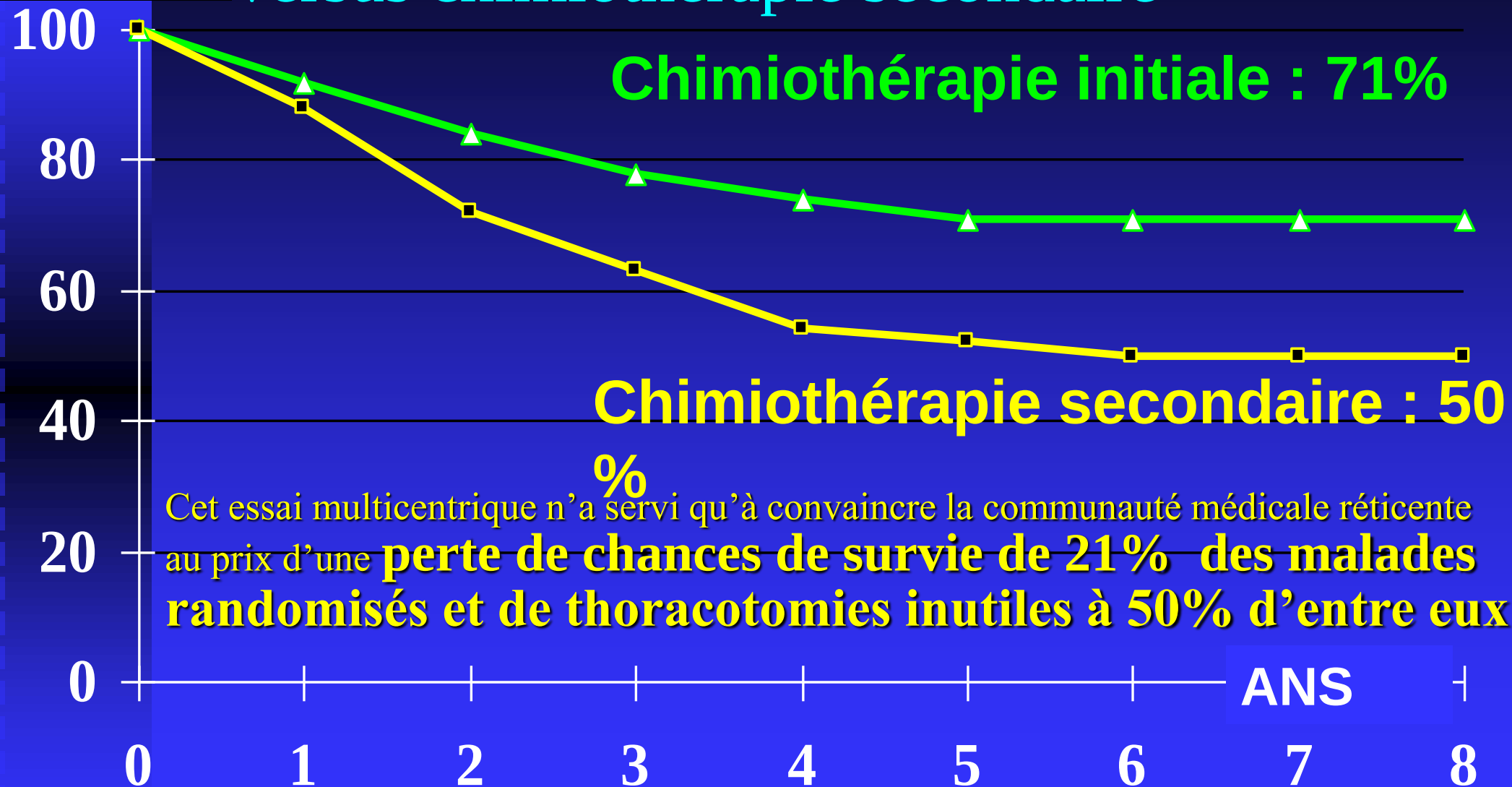


Ostéosarcome rôle de la chimiothérapie sur le taux de survie en première rémission



Ostéosarcome chimiothérapie immédiate versus chimiothérapie secondaire

% O.S.

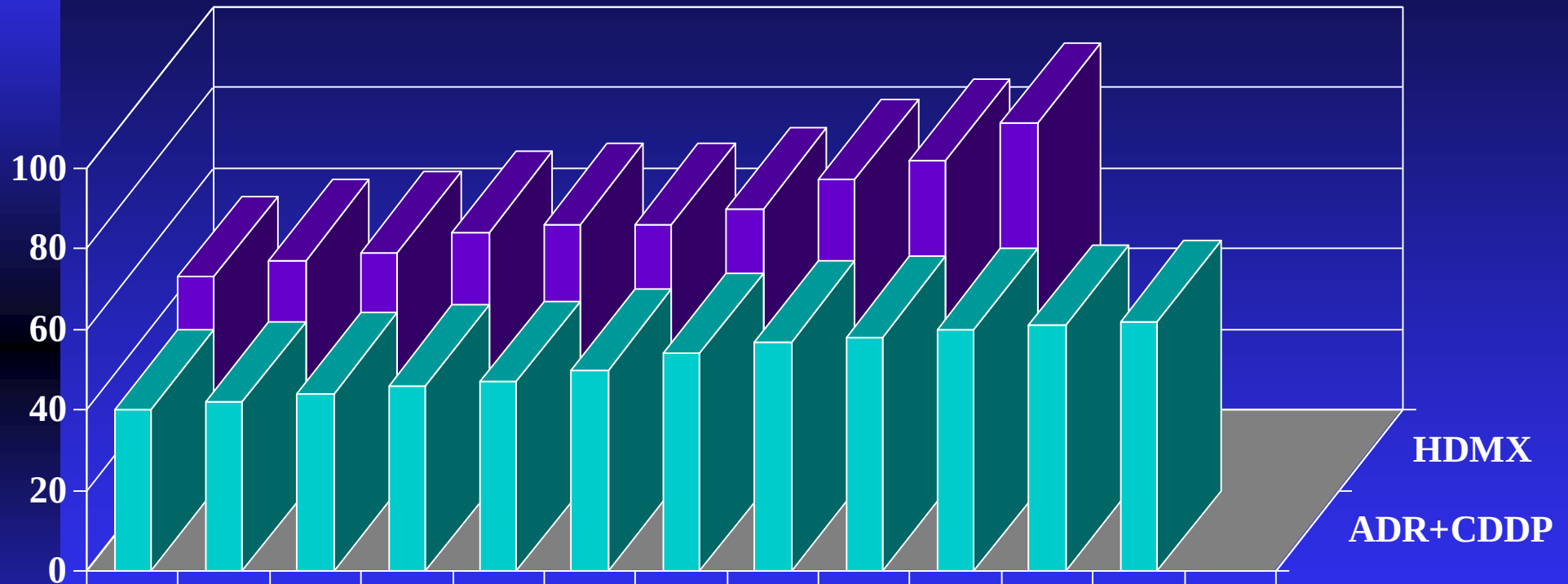


Étude de la littérature de l'ostéosarcome : Optimalisation de la chimiothérapie.

L'intérêt du protocole Rosen est régulièrement remis en question par la publication d'essais randomisés ne respectant pas les **règles édictées par Rosen** :

- 1°) La chimiothérapie **préopératoire est un acte d'investigation**, et non pas une recette
- 2°) Donner **au moins 240 grammes / m²** de MTX
- 3°) **Ne pas noyer le MTX** dans les perfusions
- 4°) **Ne jamais perdre de temps** entre les cures
- 5°) **Augmenter les doses de MTX si doute**
- 6°) **Augmenter la dose si pic sérique insuffisant**
(H6 > 1000 µmol/L)

Ostéosarcomes. Résultats des protocoles néoadjuvants



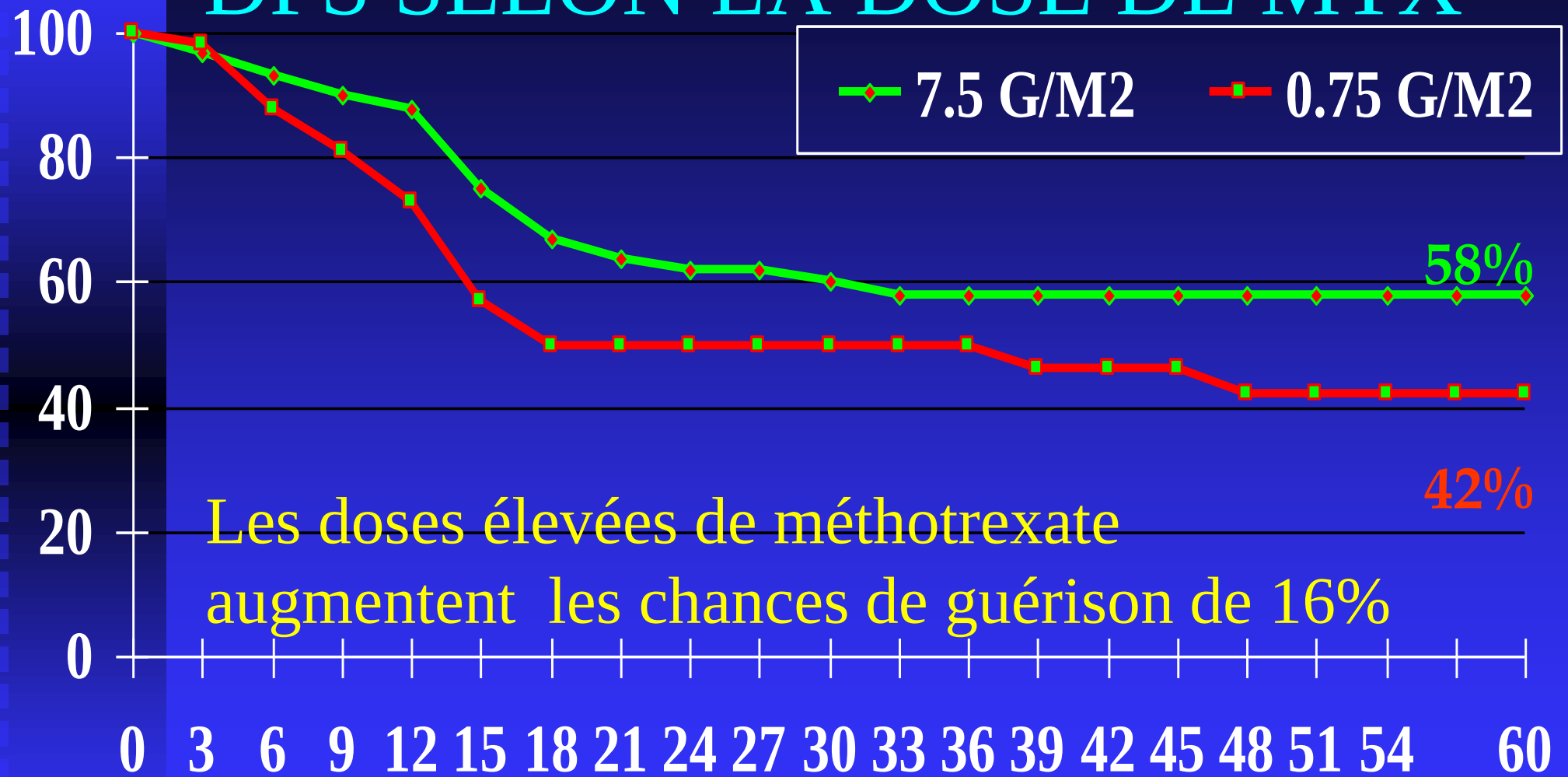
Taux moyen de rémission à 5 ans:

49% pour les protocole sans HDMTX

70% pour les protocoles HDMTX

PROTOCOLE RIZZOLI 1 (1983-1986)

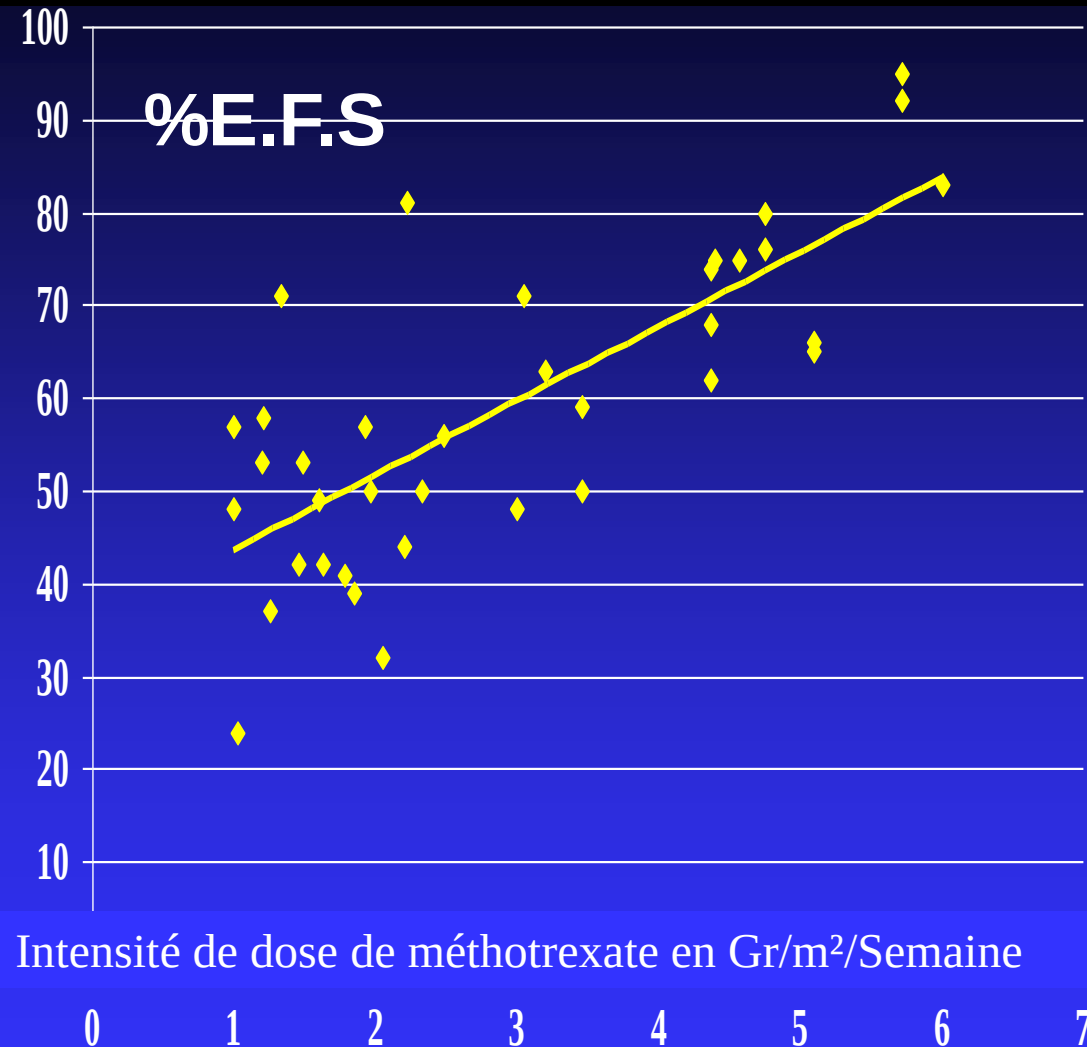
DFS SELON LA DOSE DE MTX



d'après Bacci g., Picci P., Ruggieri P. et coll. "Primary chemotherapy and delayed surgery for osteosarcoma of the extremities." Cancer 65, 2539-2553, 1990

Corrélation survie/ Intensité de dose de méthotrexate

L'intérêt de ce Méthotrexate réellement haute dose est d'ailleurs évident lorsqu'on réalise une macro-analyse de tous les essais randomisés ou non unicentrique ou multicentrique jusqu'ici publiés sur le sujet.

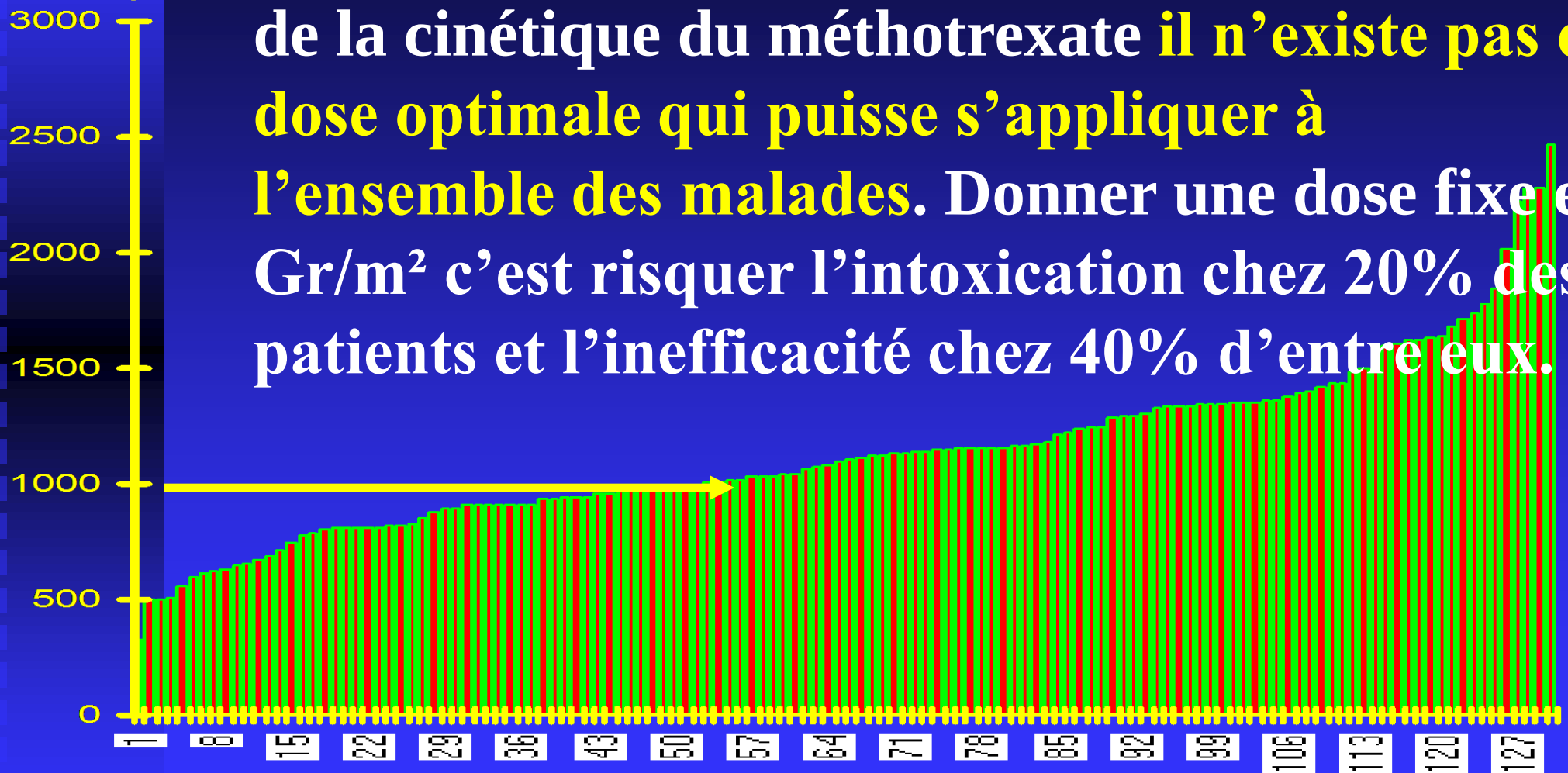


(Delepine et Coll. Influence of methotrexate dose intensity on outcome of patients with high grade osteogenic osteosarcoma. A literature analysis, about 1909 cases. Cancer, 1996, 78 : 2127-35).

Variabilité de la pharmacocinétique individuelle du MTX

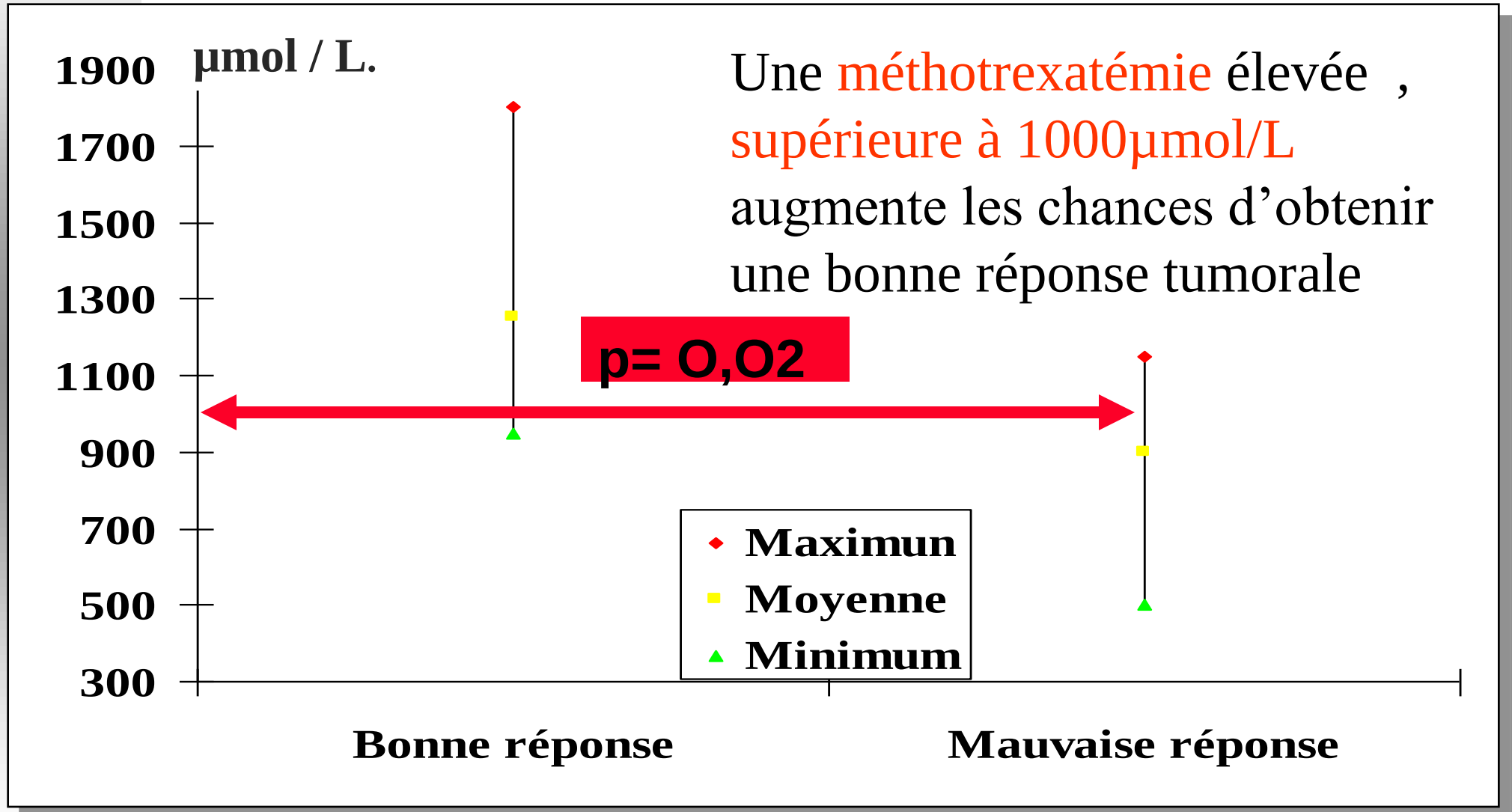
Pic sérique
obtenu $\mu\text{mol/L}$

Du fait de la grande variabilité individuelle de la cinétique du méthotrexate **il n'existe pas de dose optimale qui puisse s'appliquer à l'ensemble des malades**. Donner une dose fixe en Gr/m^2 c'est risquer l'intoxication chez 20% des patients et l'inefficacité chez 40% d'entre eux.

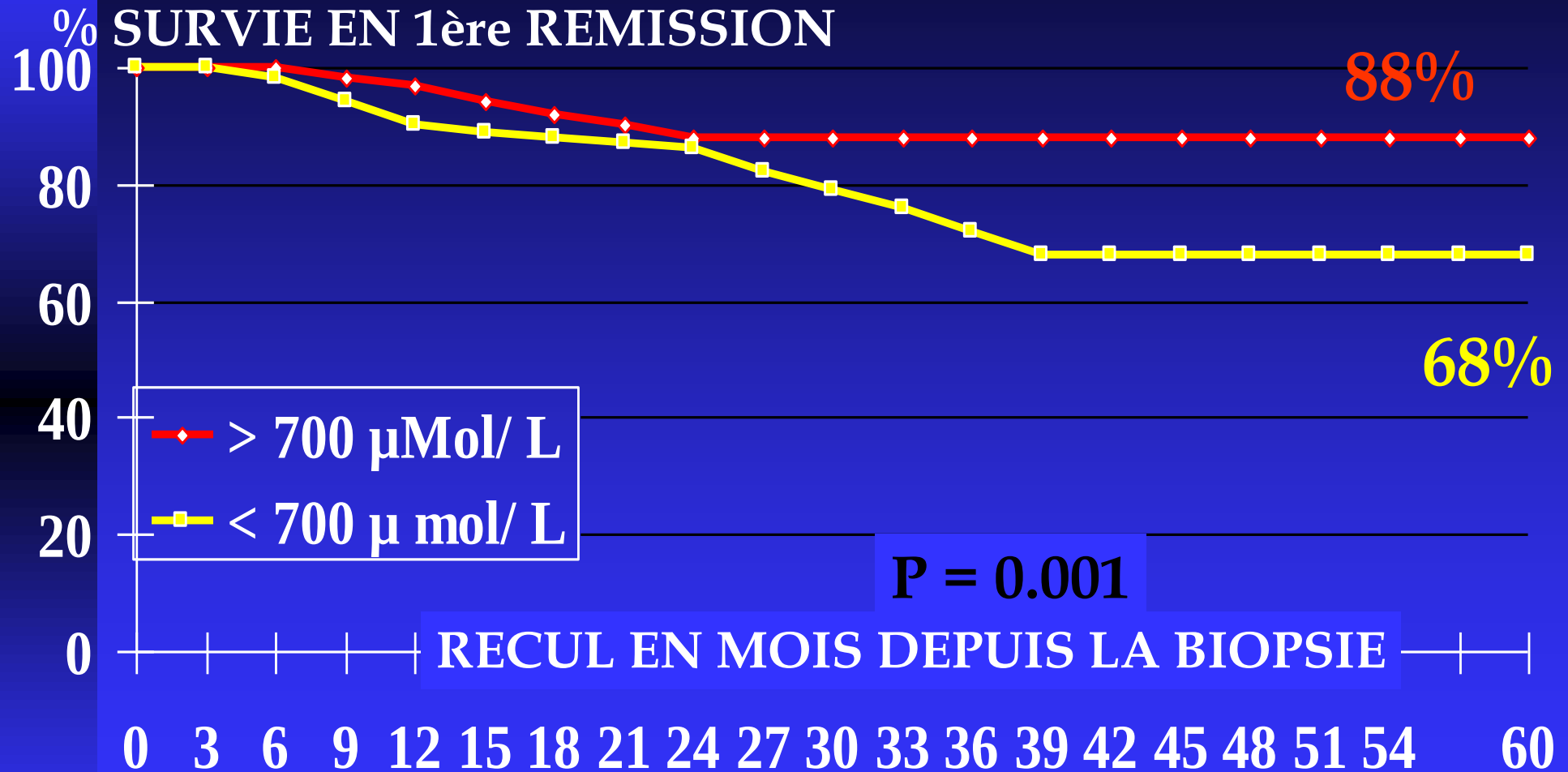


Avec 12 gr/m^2 par cure seulement 55% des malades obtiennent un pic sérique de méthotrexatémie supérieur à 1000 $\mu\text{mol/L}$

Corrélation entre la réponse tumorale et le pic sérique de méthotrexatémie

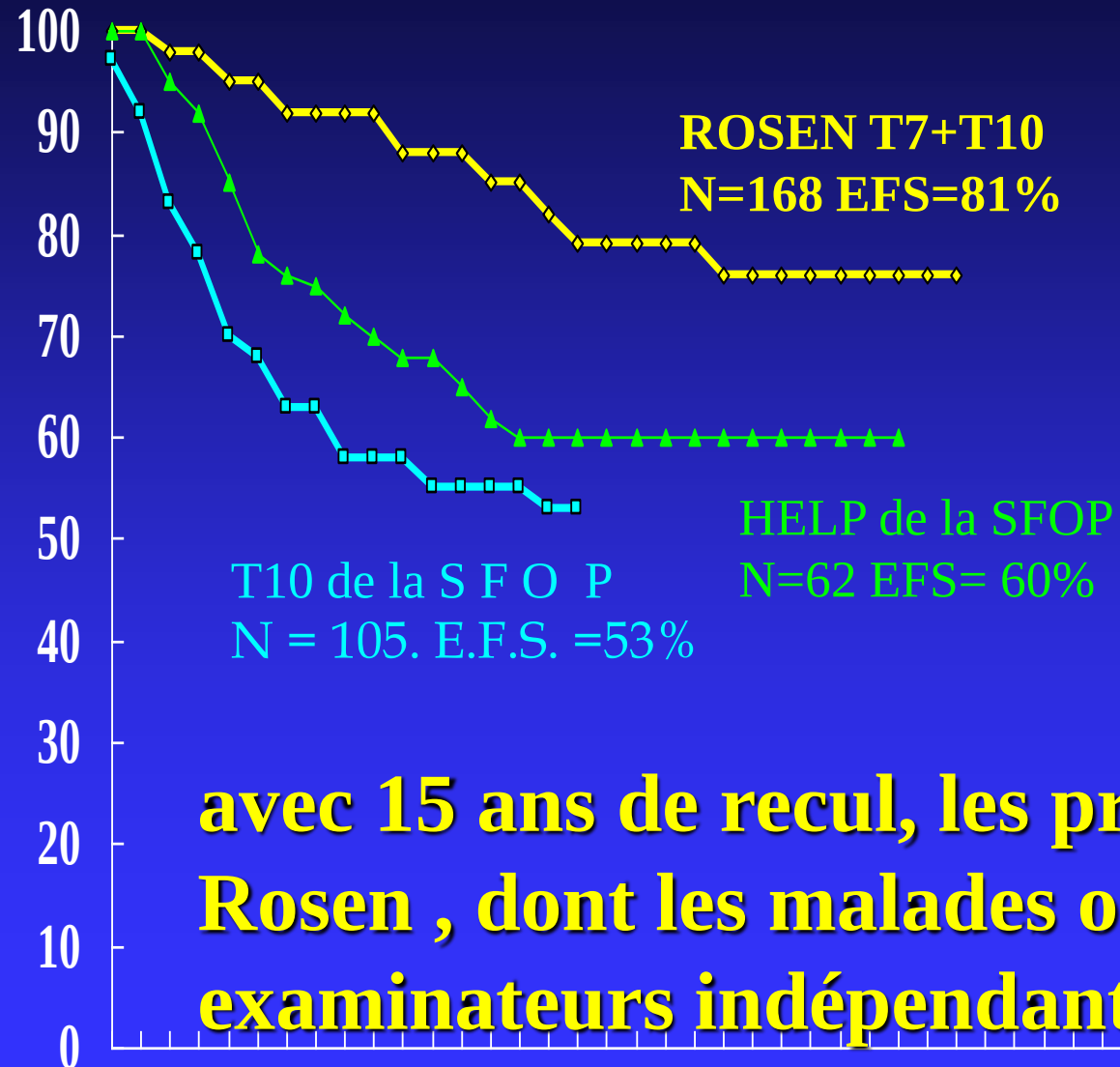


PROTOCOLE RIZZOLI 2 VALEUR PRONOSTIQUE DE LA METHOTREXATEMIE A H6



d'après Bacci g., Picci P., Ruggieri P. et coll. "Primary chemotherapy and delayed surgery for osteosarcoma of the extremities." Cancer 65, 2539-2553, 1990

Résultat des protocoles T10 et HELP de la Société Française d'Oncologie Pédiatrique

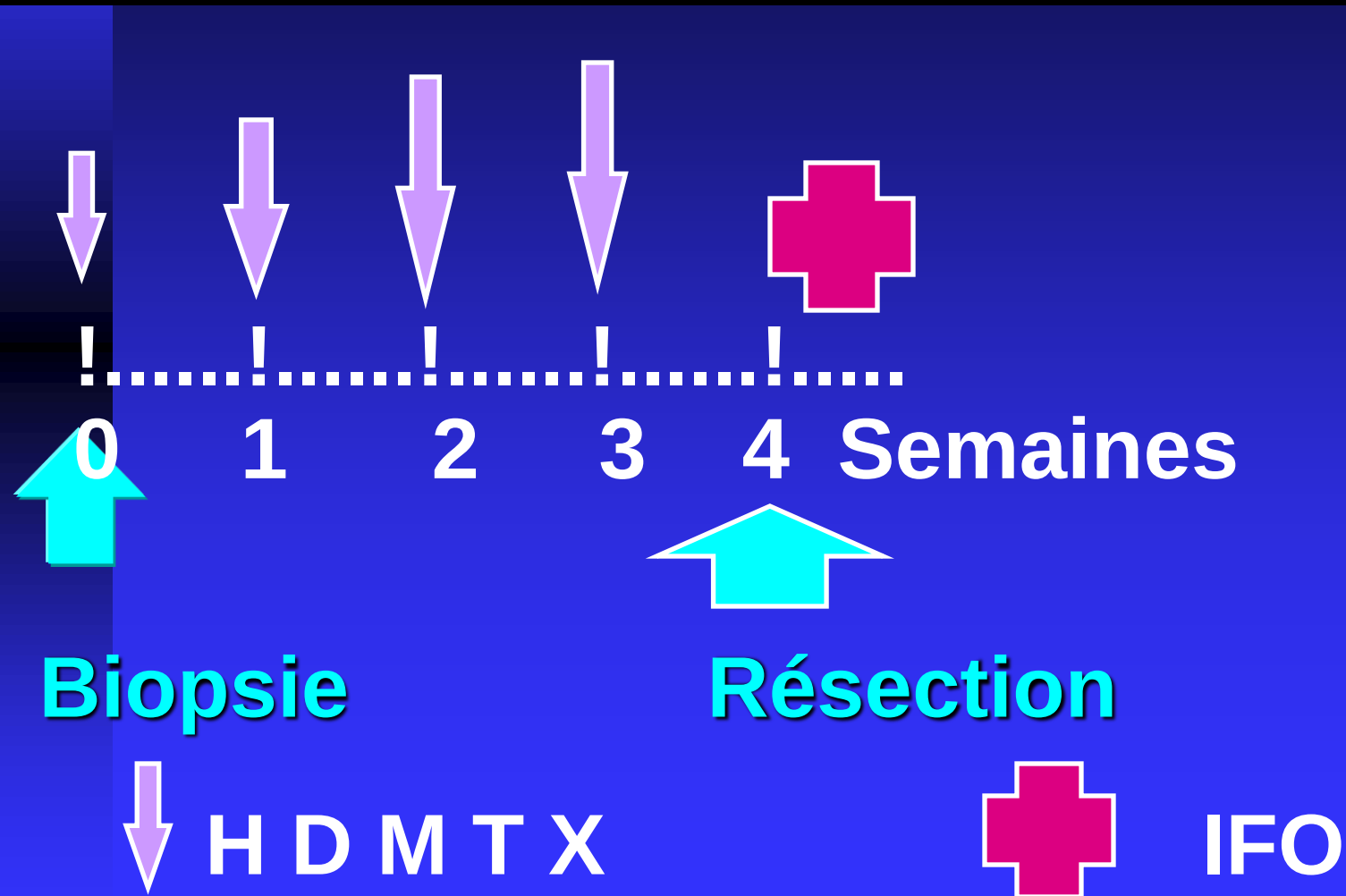


D A Glasser and All « Survival, Prognosis ,
and Therapeutic Response in Osteogenic
Sarcoma The Memorial Hospital
Experience Cancer 1992,69;3:698-708
T.Philip and All « High-Dose MTX and
HELP in non metastatic osteosarcoma of
the extremity: A french multicentre pilot
study. Annals Oncol.1999,10:1065-1071
M.BRUNAT-MENTIGNY and All "La
reproduction du protocole de ROSEN
pour les osteosarcomes. Bull.Cancer
1988,75:201-206.

**avec 15 ans de recul, les protocoles T7 et T10 de
Rosen , dont les malades ont été revus par des
examineurs indépendants, restent les protocoles
qui donnent les meilleurs résultats.**

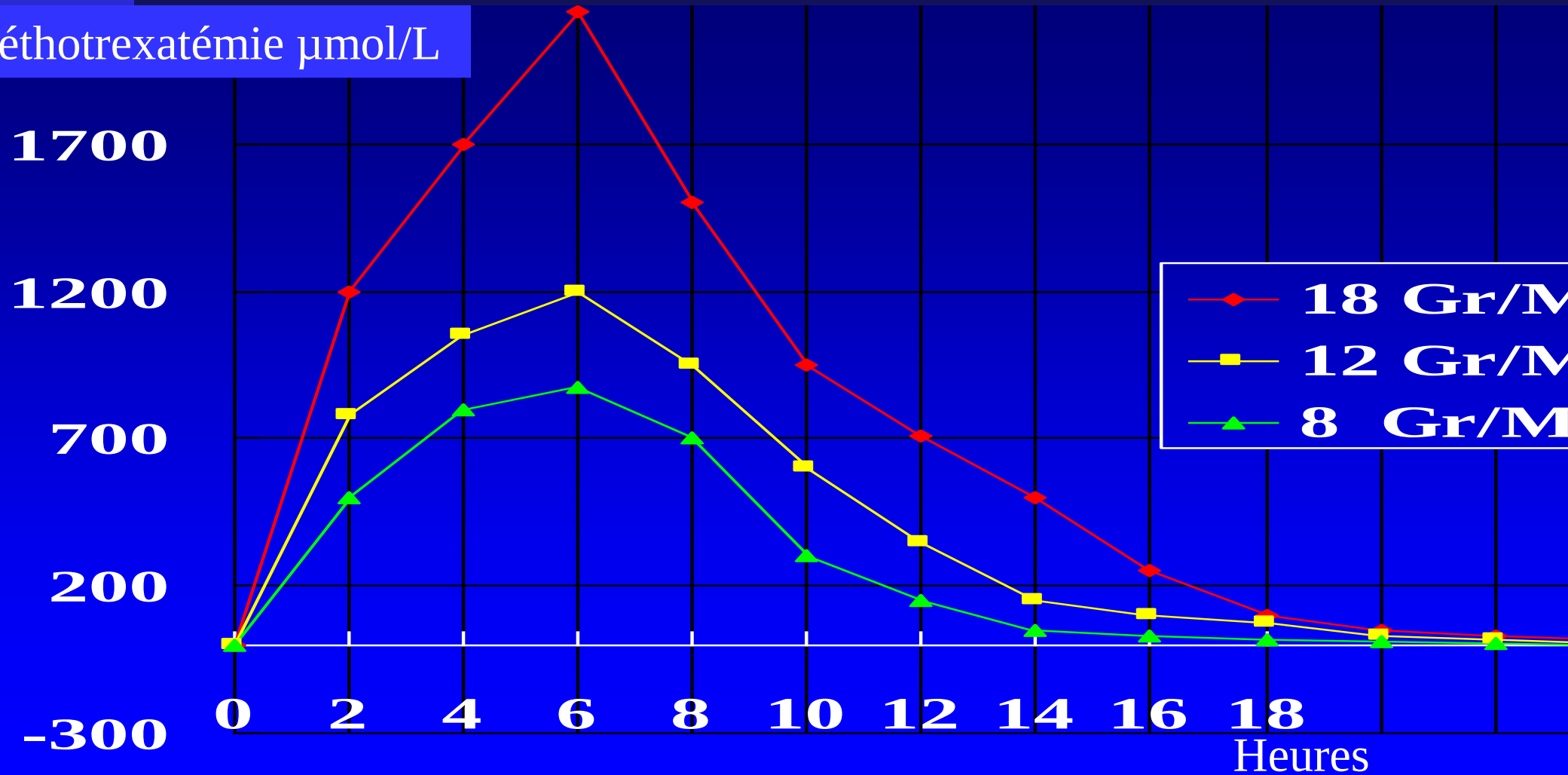
Etudes pilotes OS.DD1 & OS.DD11

Chimiothérapie préopératoire de **4 semaines**



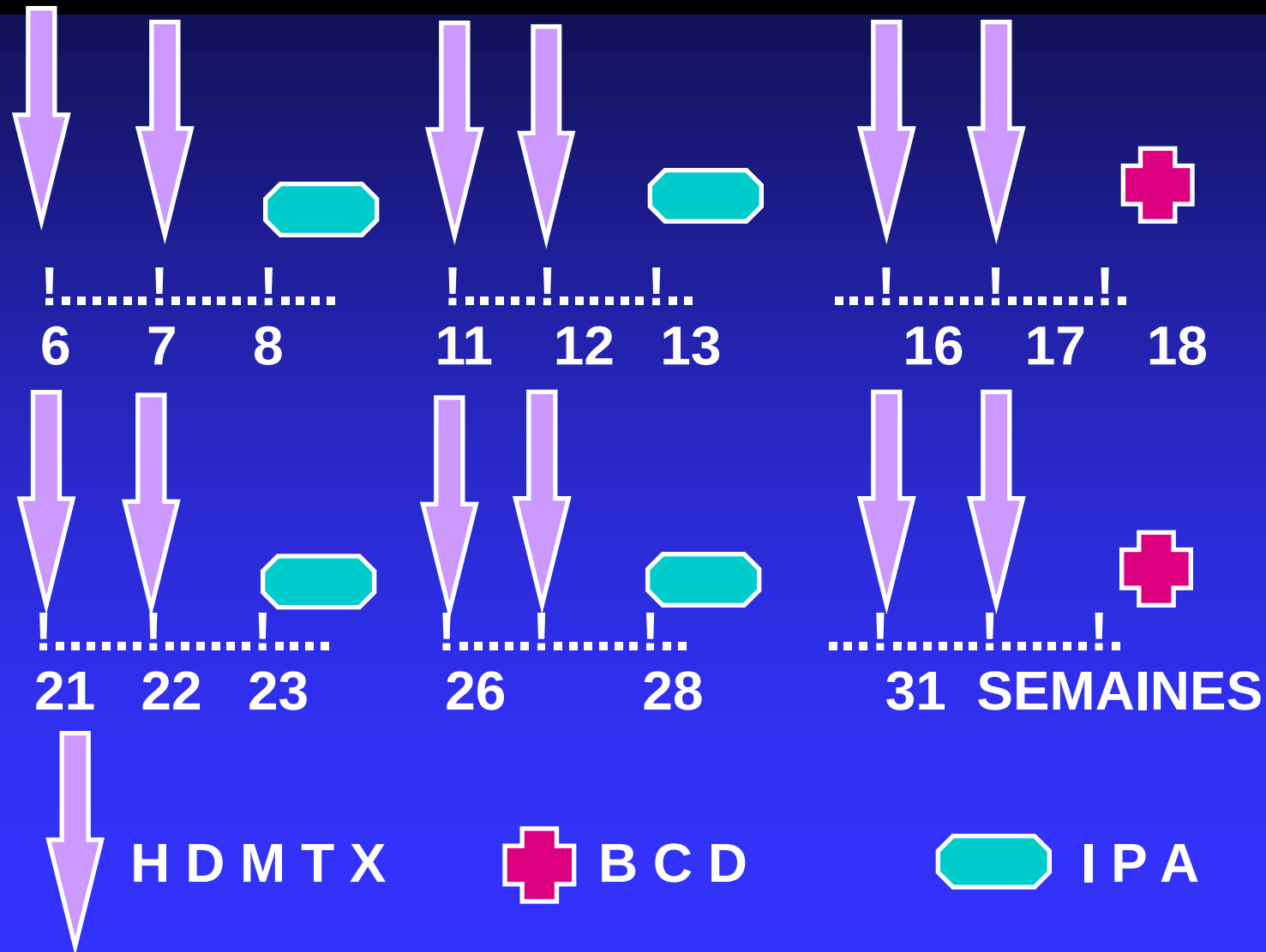
Methotrexatémies observées après perfusion continue de 6 heures.

Méthotrexatémie $\mu\text{mol/L}$



PROTOCOLE OS DD11

CHIMIOOTHERAPIE POST-OPERATOIRE



Ostéosarcomes.Nos Résultats 1980-2000

