



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

157380

DOUBLE

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2001

N° 105

THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée



par

Alexis MANDEL CWAJG

le 19 octobre 2001

TRAITEMENT DE L'OSTEOSARCOMES CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

Etude rétrospective 1983-1998

Examineurs de la thèse

Mme D. SOMMELET

Professeur

Président

M M. CLAUDON

Professeur

}

M P. LASCOMBES

Professeur

}

Juges

Mme C. SCHMITT

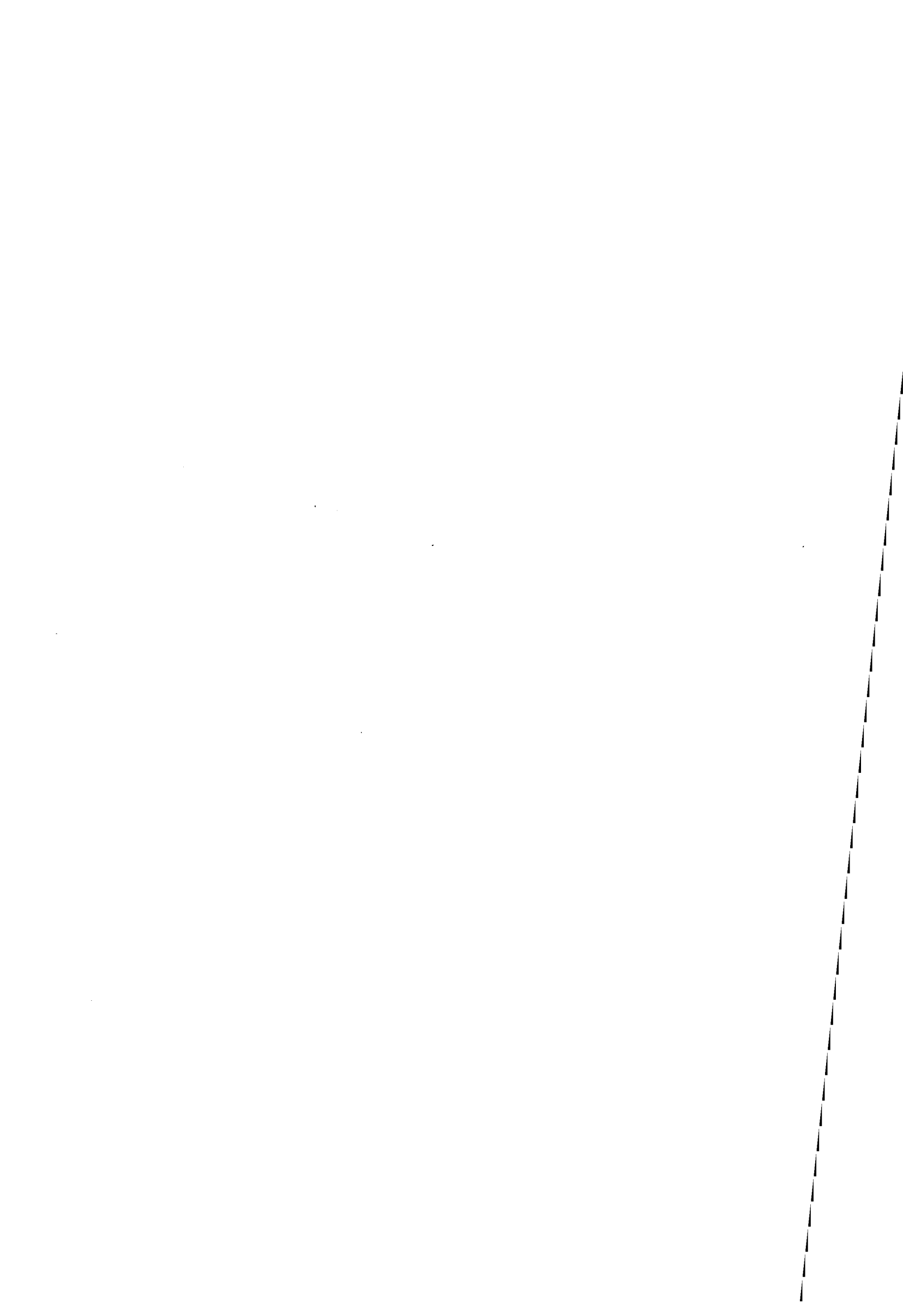
Docteur en médecine }

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 202356 4



THESE

**pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE**

**Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée**

par

Alexis MANDELWCWAJG

le 19 octobre 2001

**TRAITEMENT DE L'OSTEOSARCOMES CHEZ
L'ENFANT ET L'ADOLESCENT**

Etude rétrospective 1983-1998

Examineurs de la thèse

Mme D. SOMMELET	Professeur	Président
M M. CLAUDON	Professeur	}
M P. LASCOMBES	Professeur	} Juges
Mme C. SCHMITT	Docteur en médecine	}

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – François STREIFF – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Jean GROSDIDIER – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN - Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS

Professeur Hervé BOUAZIZ

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : (*Bactériologie - Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX - Docteur Alain LOZNIIEWSKI - Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5ème sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT – Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5ème sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE

3ème sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2ème sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF - Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Paul MICHELSSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Rhode Island University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	
Professeur Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>	
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>	

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

**Madame le Professeur Agrégé D. Sommelet
Professeur de pédiatrie
Chevalier dans l'ordre des Palmes Académiques**

**Cette année passée dans votre service
a été très enrichissante, me permettant
d'aborder la pédiatrie avec de bonnes bases**

**L'honneur que vous nous faites en acceptant
la Présidence de cette thèse est pour nous
l'occasion de vous témoigner ma respectueuse reconnaissance**

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Agrégé P. LASCOMBES
Professeur d'Anatomie
(Option clinique, Chirurgie Infantile)

**Nous sommes heureux de vous
voir juger ce travail.**

**Nous avons apprécié la clarté de
vos remarques et de votre
enseignement**

**Veillez trouver ici l'expression
de notre sincère reconnaissance**

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur M. CLAUDON
Professeur de radiologie

**Nous sommes sensibles à l'honneur que vous
nous faites en acceptant de juger ce travail et
à l'amabilité avec laquelle vous avez
accepté de faire partie du jury de thèse.**

A NOTRE JURY DE THESE

Madame le Docteur C. SCHMITT

**Nous vous remercions
sincèrement de votre aide et de
votre disponibilité tout au long
de ce travail.**

**Soyez assurée de notre profonde
gratitude.**

A mes parents

Pour la confiance et l'amour qu'ils me témoignent à chaque instant, pour m'avoir donné la liberté de choisir mon avenir.

A Vanessa

Pour son amour qui chaque jour grandit

Pour son soutien inconditionnel

A Sacha et Salomé

Qui sont encore bien plus que mon frère et ma sœur

Pour notre amitié et notre complicité

A **Sonia** qui a dactylographié cette thèse avec bonne humeur

A toute ma famille

A tous mes amis,

De Nancy, Paris, Montpellier, Lille et d'ailleurs

Dont la fidélité m'est d'un grand réconfort

Enfin, je souhaite du courage à tous les enfants traités dans le Service de Médecine Infantile 2

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	16
ETUDE CLINIQUE ET PARACLINIQUE	18
I. EPIDEMIOLOGIE	19
A. Fréquence	19
B. Sexe	19
C. Age	19
D. Race.....	20
E. Répartition géographique.....	20
F. Etiologie.....	20
II. MODE DE CROISSANCE ET DESCRIPTION ANATOMOPATHOLOGIQUE	22
A. Sites primaires	22
B. Croissance tumorale	22
C. Envahissement articulaire.....	23
D. Skip métastases	23
E. Métastases à distance	24
F. Anatomie pathologique.....	25
III. PRESENTATION CLINIQUE ET EXAMENS COMPLEMENTAIRES	27
A. Signes d'appel	27
B. Imagerie.....	28
C. Biologie	32
IV. BIOPSIE CHIRURGICALE	34
V. FACTEURS PRONOSTIQUES	35
A. Grade métastatique au diagnostic.....	35
B. Réponse à la chimiothérapie et grading de Huvos.....	35
C. Marge chirurgicale.....	39
D. Sites primaires.....	39
E. Taille de la tumeur au diagnostic	39
F. Race	39
G. Age	39
H. Sexe	40
I. Phosphatases alcalines (PAL).....	40
J. Lacticodehydrogenase.....	40
K. Caractéristiques génomiques.....	40

TRAITEMENT ET SURVEILLANCE	43
I. CHIMIOThERAPIE	44
A. Historique.....	44
B. Drogues utilisées dans l'ostéosarcome.....	45
C. Essais thérapeutiques.....	48
D. Résultats de la chimiothérapie.....	55
II. CHIRURGIE	59
A. Chirurgie locale.....	59
B. Chirurgie des métastases.....	69
III. RADIOTHERAPIE	71
IV. SURVEILLANCE :	72
SERIE PERSONNELLE	74
I. DESCRIPTION DE LA POPULATION	75
EPIDEMIOLOGIE	78
LOCALISATIONS ET SIGNES CLINIQUES	79
ANATOMOPATHOLOGIE	80
II. TRAITEMENT	83
A. Chimiothérapie	83
B. Chirurgie de la tumeur primitive	85
III. EVOLUTION ET RESULTATS	87
IV. COMPLICATIONS TARDIVES ET SEQUELLES	96
A. Médicales	96
B. Chirurgicales.....	97
V. COMMENTAIRES PERSONNELS	98
CONCLUSION	101
ANNEXES	104
IMAGERIE	114
BIBLIOGRAPHIE	127

INTRODUCTION

L'ostéosarcome est la tumeur osseuse maligne primitive la plus fréquente quel que soit l'âge du patient. Elle touche surtout les enfants et les adolescents et siège le plus souvent au niveau des membres.

Avant les années 1970, le traitement de cette tumeur consistait en une amputation dès le diagnostic établi avec un taux de survie inférieur à 20%. Son pronostic a été modifié par l'introduction de la chimiothérapie et une prise en charge multidisciplinaire dans les centres spécialisés impliquant l'oncologue, le chirurgien orthopédiste, le radiologue et l'anatomopathologiste. De nombreuses difficultés méthodologiques ont été rencontrées avant de reconnaître le rôle de la chimiothérapie et son impact sur la chirurgie conservatrice. Ses modalités d'administration sont encore discutées et font l'objet de nombreux essais.

Cette thèse présente dans une première partie l'étude clinique et paraclinique de la maladie (données statistiques, signes cliniques, examens complémentaires, facteurs pronostiques) avec l'analyse des protocoles les plus récents concernant l'ostéosarcome. Puis elle décrit ensuite l'évolution des traitements.

Dans la deuxième partie, nous avons fait une analyse rétrospective des enfants porteurs d'ostéosarcomes traités à l'Hôpital d'Enfants à Nancy, entre 1983 et 1998, afin de déterminer si les critères diagnostiques et la stratégie thérapeutique étaient conformes aux recommandations des bonnes pratiques de prise en charge de ces tumeurs.

ETUDE CLINIQUE ET PARACLINIQUE

I. EPIDEMIOLOGIE

A. FREQUENCE

L'ostéosarcome est la tumeur maligne primitive des os la plus fréquente au cours de l'enfance et de l'adolescence. Elle est toutefois rare représentant 0,2 % de toutes les néoplasies malignes de l'homme. Son incidence est estimée à 2 nouveaux cas par an et par million d'habitants (44) soit **150 à 200** nouveaux cas par an en France.

Dans la statistique de Dahlin et Unni (118) l'ostéosarcome représente 19,6 % des sarcomes osseux ou 30 % des tumeurs osseuses primitives selon Calle et Chavanne. (17)

Les ostéosarcomes représentent 15 % des tumeurs osseuses biopsiées dans la statistique de Mirra qui ne retient que les ostéosarcomes de haut grade. Cette incidence semble stable dans le monde puisque les Anglais décrivent une fréquence annuelle de 0,2 à 0,3 pour 100 000, les Américains du nord de 0,2 et les Chinois de 0,23 (51).

B. SEXE

L'ostéosarcome est plus fréquent dans le sexe masculin avec un sex ratio de 1,5 à 2. Ceci est probablement dû à une période de croissance osseuse plus prolongée. Une corrélation entre la rapidité de la croissance osseuse et le développement de l'os expliquerait la survenue des ostéosarcomes à l'adolescence.(60)

C. AGE

L'ostéosarcome est une tumeur du sujet jeune. Il est rare avant 10 ans et après 30 ans ; la fréquence maximale s'observe lors de la deuxième décennie. On note 80 % de cas d'ostéosarcomes chez l'adolescent (116) avec une médiane à 17 ans chez la femme et 18 ans chez l'homme et une moyenne à 24,6 ans chez la femme, et pour 24,9 chez l'homme. Chez

l'adolescent, une étude statistique retrouve un âge moyen de 14 ans (48). Toutefois, cette moyenne a tendance à augmenter depuis 1950 (51).

Il faut noter que les ostéosarcomes touchant les os du tronc, surviennent à un âge plus avancé que les ostéosarcomes des extrémités (9).

Les ostéosarcomes survenant après 40 ans sont généralement secondaires. Il existe un 2ème pic de fréquence dans la classe d'âge 50-60 ans dus à ces formes secondaires.(60)

D. RACE

Il ne semble pas exister de différence dans l'incidence de l'ostéosarcome lié à la race, mais il existe un pic de fréquence plus précoce chez les filles de race noire, âgées de 16 ans. (86)

E. REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Le CIRC rapporte qu'en Asie du sud-est, la fréquence de l'ostéosarcome en milieu urbain est augmentée. La fréquence urbaine est de 0,22 pour 100 000 et 0,31 pour 100 000 en Chine, contre respectivement 0,09 et 0,18 pour la population rurale (51).

F. ETIOLOGIE

La plupart des ostéosarcomes sont sans étiologie précise, dans 10 % des cas, on retrouve **des facteurs favorisants.**

1. Exposition aux radiations

Il existe des contaminations professionnelles par les radiations (plutonium, radium, strontium) qui sont à l'origine d'ostéosarcomes (tableau n°6 des maladies professionnelles) et des ostéosarcomes radio-induits par des traitements médicaux. Ces ostéosarcomes radio induits ont une incidence de 0,1%. Ils apparaissent après une exposition moyenne de 25 à 72 grays et après un délai moyen de 13 ans d'exposition.(76)

2. Dégénérescence de la maladie de PAGET

Environ 1 % des maladies de PAGET se transforme en ostéosarcome. L'âge moyen de ces sujets est de 64 ans. L'os intéressé par le sarcome est constamment pagétique. L'atteinte est multicentrique chez 5 à 15 % des patients.

3. Dégénérescence maligne des lésions osseuses bénignes

Certaines tumeurs bénignes (dysplasie fibreuse polyostotique et parfois maladie des exostoses multiples) peuvent dégénérer en ostéosarcomes.(60,69)

4. Facteurs génétiques

Le premier gène souvent muté mis en évidence dans l'ostéosarcome est le gène Rb, premier suppresseur de tumeur décrit.

Exemple: le rétinoblastome

Il est, dans sa forme bilatérale, associé à un risque accru d'ostéosarcome, ceci étant dû aux mutations du gène Rb situé sur le chromosome 13.

Les formes bilatérales de rétinoblastome sont toujours primitives. On décrit 2 mutations indépendantes (KNUDSON), premièrement une mutation au niveau de la bande 14 q du chromosome 13 et deuxièmement un second événement mutationnel aboutissant à l'homozygotie (132).

Le deuxième gène fréquemment muté est le gène P53 suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 17. Les premières mutations du gène P53 sur des lignées cellulaires ont été décrites dans le syndrome de Li Fraumeni. Le gène a un rôle primordial dans la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose après un événement génotoxique. Une étude du Memorial Sloan Kettering Hospital met en évidence une surexpression de P53 dans environ 30% des cas.

5. Dédifférenciation d'un chondrosarcome

Il s'agit de la transformation d'un chondrosarcome de bas grade quiescent depuis des années en ostéosarcome très anaplasique.(69)

II. MODE DE CROISSANCE ET DESCRIPTION ANATOMOPATHOLOGIQUE

A. SITES PRIMAIRES

Les os longs regroupent 80 à 90 % des cas d'ostéosarcomes, les localisations les plus représentées sont le fémur distal (50 % des cas), puis le tibia proximal (20 % des cas) et enfin l'extrémité supérieure de l'humérus (15 % des cas). Près des trois quarts des cas se localisent autour du genou.

L'ostéosarcome touche rarement la partie axiale du squelette, ainsi d'après une étude du groupe allemand et autrichien COSS (Cooperative Osteosarcoma Study Group) en 1995 (9), 4,8 % des ostéosarcomes sont localisés au tronc avec plus de la moitié d'entre eux touchant le pelvis.

Les ostéosarcomes du tronc sont plus souvent des atteintes secondaires (15,8%), c'est-à-dire, survenus sur un os irradié ou porteur d'une lésion prédisposante.

Les ostéosarcomes sont exceptionnels au niveau des mains et des pieds (environ 1% des cas). D'autres localisations squelettiques sont possibles parmi lesquelles la voûte du crâne, la base du crâne (48,112), la mandibule (87) ou le palais osseux (38). La mandibule et l'os iliaque étant le plus fréquemment touchés parmi les os plats.(62)

Exceptionnellement, des ostéosarcomes primitifs extra squelettiques: rénaux (84,127) mammaires (39,96), cardiaques (73), linguaux(74) ont été décrits.

B. CROISSANCE TUMORALE

L'ostéosarcome prend naissance essentiellement au niveau des métaphyses des os longs, rarement au niveau de leur diaphyse. Il est exceptionnel qu'un ostéosarcome prenne naissance au niveau d'une épiphyse mais il peut l'envahir.

L'ostéosarcome naît en profondeur de l'os et subit une croissance centrifuge pour envahir la corticale, traverser le périoste et gagner les tissus mous. L'ostéosarcome naît parfois à la surface de l'os et peut dans ce cas traverser la corticale pour envahir le canal médullaire . Les

cellules tumorales les plus indifférenciées se trouvent à la périphérie de la lésion. L'ostéosarcome est bordé d'une pseudo-capsule constituée de cellules tumorales et d'une zone fibrovasculaire à composante inflammatoire qui pénètre les tissus sains adjacents. La caractéristique histologique des ostéosarcomes est leur capacité à franchir cette pseudo-capsule pour aller constituer des lésions satellites.

L'extension se fait par 3 mécanismes :

- compression du tissu sain,
- résorption osseuse par une activité ostéoclastique,
- destruction directe des tissus sains caractéristiques des tumeurs osseuses malignes.

Les sarcomes osseux progressent en suivant les zones de moindre résistance ; ils sont dits bicompartimentaux car ils détruisent le cortex pour envahir les tissus sains voisins contrairement aux tumeurs bénignes qui restent unicompartmentales.

C. ENVAHISSEMENT ARTICULAIRE

Le cartilage articulaire représente une barrière naturelle à l'extension articulaire directe de la tumeur, mais cet envahissement peut se faire néanmoins par quatre mécanismes:

- péricapsulaire,
- extension directe le long des structures intra-articulaires,
- extension directe à travers le cartilage articulaire,
- fracture pathologique.

D. SKIP METASTASES

Une skip métastase est une lésion tumorale qui se développe au sein du même os que la tumeur primitive mais sans continuité directe avec celle-ci. Elle est due à une embolisation de cellules tumorales au travers de vaisseaux sinusoides de la moelle osseuse.

Elle représente une micrométastase locale, mais qui ne diffuse pas par la circulation systémique. Elle peut être à l'origine de récives locales, si elles ne sont pas recherchées avec soin.

Il peut y avoir une ou plusieurs skip métastases. (voir Imagerie **FIG 1**)

E. METASTASES A DISTANCE

L'ostéosarcome métastase presque exclusivement par voie hématogène à cause de l'absence de système lymphatique au sein de l'os. La majorité des lésions secondaires sont pulmonaire du fait de la dissémination par voie hématogène. Du fait de l'augmentation de la survie grâce à la chimiothérapie, on note une augmentation de la fréquence des métastases dans les autres sites (13). Il pourrait y avoir une sélection apparente des clones cellulaires métastatiques sous l'effet de la chimiothérapie.

Tableau I: LES ATTEINTES MÉTASTATIQUES

ORGANES ATTEINTS	FREQUENCE (%)
Poumon, plèvre	80,4
Os	29,4
Ganglions	7,6
Méninges	3
Rétropéritoine	1,5
Foie	0,5
Cerveau	0,5

Le total dépasse 100 % en raison des métastases multiples

BRAMWELL et al (1992) (13)

La fréquence des métastases est nettement plus élevée lors du diagnostic pour les tumeurs localisées au tronc par rapport aux formes localisées aux extrémités (34,4% versus 12,3 % pour le COSS) (9).

Les formes d'emblée métastatiques sont environ de l'ordre de 15 % pour l'Institut RIZZOLI de Bologne. A noter que les formes métastatiques pulmonaires sont volontiers bilatérales. Les métastases se présentent sous forme **nodulaire** le plus souvent. Au niveau pulmonaire, elles sont à rechercher en **périphérie**.(voir Imagerie **FIG 2**)

Tableau II: *REPARTITION DES LÉSIONS MÉTASTATIQUES PULMONAIRES*

REPARTITION DES METASTASES	NOMBRE DE CAS (%)
Lésion unilatérale	25 (71)
Lésion bilatérale	10 (29)
Nodule pulmonaire unique	12 (34,3)
Nodule pulmonaire compris entre 2 et 4	15 (42,8)
Nodule pulmonaire supérieur à 4	8 (22,9)
Total des lésions métastatiques	35

BACCI ET AL (1993)

F. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La biopsie chirurgicale permet d'affirmer le diagnostic et de définir le type histologique de l'ostéosarcome.

La définition de l'ostéosarcome est histologique: c'est une tumeur maligne de haut grade constituée de cellules fusiformes malignes et d'ostéoblastes produisant du tissu ostéoïde et du tissu osseux immature.(110) S'il existe du tissu ostéoïde au sein d'une tumeur osseuse maligne, celle-ci sera classée parmi les ostéosarcomes.

La classification plus utilisée est celle proposée par DALHIN et UNNI en 1989. Cette classification histologique sépare les ostéosarcomes naissant en profondeur de l'os de ceux naissant en surface (119).

1. Les ostéosarcomes classiques.

Ils représentent 91 % de la totalité de cette tumeur. Ils sont intramédullaires et métastasent facilement.

a - Les ostéosarcomes les plus fréquents: 72 % (29)

• L'ostéosarcome ostéoblastique (50 %)

C'est la moitié des formes classiques (29); le tissu sarcomateux est constitué d'ostéoblastes tumoraux (cellules polyédriques ou cubiques au noyau excentré et au cytoplasme basophile). L'anisocytose et l'anisokariose sont parfois majeures, les mitoses anormales nombreuses.(42)

A ce contingent cellulaire ostéoblastique s'associe une production osseuse tumorale :

- ostéoïde réalisant un réseau ou de larges traversées d'architecture anarchique
- ou une structure osseuse organoïde dont l'agencement englobe les ostéoblastes et

réalise un processus de normalisation

• L'ostéosarcome chondroblastique

Il représente 25 % des formes classiques (29), le contingent cellulaire prédominant est cartilagineux.

• L'ostéosarcome fibroblastique

Il représente le dernier quart (29) des ostéosarcomes classiques. La prolifération est voisine des fibrosarcomes de haut grade, la production de tissu ostéoïde est faible.

b - Ostéosarcome télangiectasique: 4,2 % (29,82)

Il réalise un aspect macroscopique anévrysmal. La lésion est lytique et expansive, déterminant de fréquentes fractures pathologiques (surtout au niveau fémoral) (82).

c - Ostéosarcome central de faible degré de malignité: 1,5 % (126)

Il est constitué d'un champ fibroblastique, de travées de tissu ostéoïde et osseux, dans lesquelles s'intercalent des cellules fusiformes à atypies faibles.

d - Ostéosarcome multicentrique: 0,3%

C'est une forme rarissime dans laquelle la tumeur peut envahir simultanément plusieurs os.

e - Ostéosarcome à petites cellules: (2,80).

C'est une forme très rare qu'on pouvait confondre autrefois, avec le sarcome d'Ewing, avant les données de la génétique moléculaire.

2. Les formes particulières d'ostéosarcomes

Ils représentent une minorité avec 9 % de la totalité des ostéosarcomes. Ils ont une malignité inférieure à celle des formes profondes. Ils peuvent traverser la corticale pour envahir la cavité médullaire :

1°) Ostéosarcome juxtacortical :65 %.

Il naît sous le périoste et n'envahit pas la corticale. C'est une entité à prédominance féminine qui touche dans la moitié des cas la partie postérieure du fémur distal. Le stroma est constitué histologiquement par des cellules fusiformes et des travées ostéoïdes et osseuses.

2°) Ostéosarcome périosté :25 %.

Il se développe sur la corticale de l'os et ne se voit pratiquement que chez l'adulte. Il atteint les os longs. L'évolutivité serait moindre que l'ostéosarcome médullaire (118). C'est un ostéosarcome à prédominance chondroblastique.

3°) Ostéosarcome de haut grade de surface. :10% Il est très anaplasique et de très mauvais pronostic.

III. PRESENTATION CLINIQUE ET EXAMENS COMPLEMENTAIRES

A. SIGNES D'APPEL

Ils n'ont aucune spécificité et n'attirent souvent que tardivement l'attention (19).

- La douleur est le signe clinique majeur: (60)

Elle est volontiers nocturne, continue et lancinante. Elle devient intense et rebelle aux antalgiques.

- La tuméfaction locale : (60)

Elle survient rapidement après l'apparition des douleurs, surtout au niveau des os superficiels. Elle peut s'accompagner d'une limitation des amplitudes articulaires.

- L'augmentation de la chaleur locale, témoin de l'inflammation est inconstante.

La peau est chaude, luisante, rouge, avec une circulation collatérale importante.

- La fracture pathologique (rare)

Moins de 10% des ostéosarcomes sont révélés par une fracture pathologique à l'occasion d'un traumatisme minime.(60)

- Les signes généraux :

Ils sont présents dans les formes métastatiques. Ce sont : l'amaigrissement, l'asthénie, l'anémie, l'insuffisance respiratoire.

Environ 15 % des ostéosarcomes sont diagnostiqués au stade métastatique.

B. IMAGERIE.

1. Radiographie standard

Elle permet la plupart du temps d'évoquer le diagnostic. Les signes radiologiques peuvent varier en fonction du type histologique de la tumeur. Certaines tumeurs sont complètement ostéolytiques, d'autres sclérosantes mais dans la plupart des cas les deux à la fois.

Dans la pratique, il existe :

- a) la forme mixte à tendance condensante (ostéosarcome classique)
- b) la forme ostéolytique pure.

a- La forme mixte :

La lésion est caractérisée par un remaniement de densité de la métaphyse ; cette zone est remplacée par une plage de condensation plus ou moins étendue, dont les limites dépassent généralement 6 cm. Cette condensation est rarement uniforme. Le plus souvent, il existe des plages d'ostéolyse.

Les limites de la lésion sont floues et imprécises. Les trabéculations normales de l'os sont remplacées par des zones de destructions osseuses (formes ostéolytiques). On observe soit une zone opaque due à des dépôts d'os néoformé plus ou moins condensante (forme ostéocondensante), soit le plus souvent une alternance de zones d'ostéolyse et d'ostéocondensation.

Très vite le l'os se déminéralise ; une ostéolyse apparaît progressivement confluyente ; l'os se détruit sur une plus ou moins grande surface. Lorsque la radiographie est faite tardivement l'extension est importante vers la diaphyse sans limite nette. Elle est tardive vers l'épiphyse tant qu'existe le cartilage de conjugaison.

Cet envahissement et cette destruction sont nets. Dès que la tumeur a pénétré la corticale, le périoste se trouve stimulé et tente d'opposer une barrière d'os non tumoral à la progression de la lésion, mais cet envahissement tumoral est tellement rapide qu'il atteint progressivement l'os néoformé pour le détruire également. La réaction périostée se trouve rapidement effondrée en son centre alors que l'aspect lamellaire va persister à la périphérie.

Cette réaction périostée périphérique se soulève en s'amincissant vers le centre, ce qui constitue l'éperon périosté ou triangle de CODMAN. Au maximum d'évolution de la saillie tumorale, quelques travées osseuses calcifiées apparaissent sous forme de lignes calcaires perpendiculaires à la direction du cortex : images "en rayon de soleil", "en buisson" ou "en feu d'herbes". (voir Imagerie **FIG.3,4,5 et 6**). Dans certains cas, l'envahissement tumoral des parties molles est très important. Une telle image impose un diagnostic de tumeur maligne de l'os, évoquant un ostéosarcome et doit conduire à la biopsie le plutôt possible.

b - La forme ostéolytique

Elle se caractérise par une lacune radio transparente souvent supérieure à 6 cm. Les bords sont vermouls et imprécis.

La corticale est rapidement détruite; les parties molles sont envahies avec une réaction périostée importante, il n'y a pas de minéralisation du stroma tumoral.

Les fractures pathologiques sont peu fréquentes dans cette forme. Le diagnostic est évident mais, il est plus difficile d'éliminer le sarcome d'Ewing ou le chondrosarcome.

2. Les scintigraphies

La scintigraphie au Technétium 99 m montre une fixation accrue du traceur par la tumeur. Elle est utile pour le bilan d'extension local au niveau de l'os où elle peut révéler une skip métastase, mais surtout pour le bilan d'extension à distance décelant les métastases osseuses ou pulmonaires. La fixation osseuse du Technétium est proportionnelle au flux vasculaire et à l'activité cellulaire ce qui explique la grande sensibilité de l'examen mais son manque de spécificité.(18)

D'autres traceurs sont utilisés : la scintigraphie au Thallium 201 est plus sensible, et plus spécifique que la scintigraphie au Technétium 99 m. (53,92,101). Elle pourrait être utilisée pour son intérêt prédictif de la réponse à la chimiothérapie préopératoire.

Le thallium 201 ayant une forte affinité pour les tissus tumoraux, certains auteurs ont montré qu'il existe une augmentation de la fixation chez les mauvais répondeurs à la chimiothérapie alors qu'il existe une diminution de la prise du thallium chez les bons répondeurs.(71,83)

Lors de l'évaluation de 2 scintigraphies osseuses successives sous traitement, une attention particulière devra être portée vis à vis du "Flare Phenomenon" (aggravation transitoire de la scintigraphie correspondant à des phénomènes de recalcification et non à une progression de la maladie (49)

Pour ces raisons, il est conseillé d'attendre au moins 2 mois avant de répéter un examen de scintigraphie osseuse.

3. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)

C'est actuellement la meilleure exploration pour compléter les radiographies osseuses. Sa définition est plus fine pour l'exploration du cartilage, du canal médullaire, pour la recherche des lésions de petites tailles ou pour les skip métastases(92,94). C'est d'ailleurs le meilleur examen pour les skip métastases (voir Imagerie **FIG 1**)

Elle permet d'étudier les rapports avec la plaque de croissance, avec les pédicules vasculo-nerveux et l'extension intraarticulaire.

C'est actuellement l'examen le plus utile pour le chirurgien.(93)

L'IRM permet d'étudier la tumeur dans les 3 plans de l'espace: coronal, sagittal et axial. Les coupes devront dépasser les limites tumorales vues sur les radiographies. L'exploration comportera des séquences pondérées en T1 et T2 avec des coupes de 4 à 7 millimètres et une séquence pondérée en T1 après l'injection de Gadolinium et saturation de la graisse.

Au niveau de l'envahissement tumoral des loges musculaires il s'agit d'un hyposignal en séquence courte (pondéré en T1) et d'un hypersignal en séquence T2. On note qu'au niveau du canal médullaire, l'hypersignal habituel lié à la graisse est remplacé par un hyposignal dû à l'envahissement tumoral en pondération T1. (voir Imagerie **FIG 8**)

4. La tomодensitométrie (TDM) :

Elle a représenté un progrès important dans l'étude des sarcomes ostéogéniques. Actuellement, pour étudier le compartiment osseux elle n'est pas plus performante que la radiographie simple bien conduite sauf dans les localisations sur les os plats, os iliaque et omoplate ou sur le rachis.(38)

Elle est en revanche bien supérieure pour étudier l'extension de la tumeur dans les parties molles adjacentes et dans l'os. De plus, elle permet de bien visualiser les pédicules vasculo-nerveux.

Les mêmes éléments qu'en radiologie conventionnelle seront étudiés :

- au niveau osseux : réaction périostée : microlacune de la corticale
- extension aux parties molles (étude améliorée par l'injection de produit de contraste)
- extension intra-médullaire : elle est appréciée par l'analyse des densités.

Le scanner reste l'examen essentiel **pour la recherche des métastases pulmonaires**. Les nodules sont le plus souvent de formes sphériques ou ovoïdes. On peut retrouver en leur sein des calcifications (122) (voir Imagerie **FIG 7**).

La limite de résolutions des nodules pulmonaires est de 1 mm. Shaner et Pass ont conclu que le diamètre des lésions omises en tomодensitométrie est inférieur à 3mm.

Il est recommandé de réaliser la TDM thoracique si possible en acquisition spiralée volumique (97).

5. L'artériographie (20,66)

Elle a perdu la plupart de ses indications au dépend du scanner et de l'IRM. Elle peut être utile pour définir l'extension tumorale aux parties molles, ainsi que les rapports avec les axes vasculo-nerveux, quoique souvent remplacée par l'angio IRM. (68).

(voir Imagerie **FIG 9**)

C. BIOLOGIE

Il n'existe aucun marqueur spécifique de l'ostéosarcome. Le bilan préthérapeutique sera réalisé avant toute chimiothérapie et avant la chirurgie : NFS - VS - CRP - bilan hépatique - ionogramme - crase - Lacticodéshydrogénase- phosphatases alcalines osseuses.

- Les phosphatases alcalines (PAL).

Il existe une augmentation des PAL dans 40 à 80 % des ostéosarcomes. Cette augmentation est liée à l'activité ostéoblastique des cellules tumorales. On note que les valeurs normales des PAL varient avec l'âge. Ceci est dû à la croissance osseuse physiologique.

- Les enzymes lacticodéshydrogénases (LDH)

Elles sont augmentées dans un nombre important d'ostéosarcomes. Seul Meyers, lors de la publication du protocole T7 de Rosen montre une corrélation entre la survie et le taux de LDH sériques.(85)

- Le contenu en ADN.

Pour Look et son équipe (1988)(72), l'analyse du **contenu en ADN des cellules tumorales** présente un intérêt prédictif de la chimiosensibilité. Les patients ayant une diploïdie cellulaire au moment du diagnostic ont une survie supérieure aux patients présentant une aneuploïdie (88% contre 25% à 3 ans). (72)

- Perte de l'hétérozygotie du gène Rb.

L'inactivation du gène Rb est retrouvée dans un peu plus de 50 % des ostéosarcomes (40) et serait associée à un pronostic défavorable. Plusieurs études prospectives sont en cours pour valider cette hypothèse. Feugas rapporte une survie sans récurrence à 60 mois de 100% pour le groupe sans perte allélique sur le gène Rb contre 43% de survie dans le groupe ayant une perte de l'allèle du gène Rb.(40)

- Recherche du gène MDR et de son expression (4,5)

L'absence de réponse à la chimiothérapie peut être due à certains mécanismes de résistance aux agents cytotoxiques agissant au niveau cellulaire. La multirésistance (MDR) aux drogues peut exister d'emblée dans les cellules néoplasiques ou résulter du contact entre la cellule et l'exposition antérieure aux agents anticancéreux. La MDR est médiée par l'expression accrue à la surface cellulaire de la P glycoprotéine qui appartient à la famille des protéines de transfert ATPdépendant. Dans les cellules tumorales, la Pglycoprotéine accélère le rejet des drogues réduisant ainsi leur contact avec la cellule et leur potentiel cytotoxique.

A l'institut Rizzoli, une étude histochimique sur une série de 105 patients porteurs d'ostéosarcomes entre 1989 et 1993 a révélé une surexpression de la P glycoprotéine dans 23 % des ostéosarcomes primitifs (4) et 50 % des ostéosarcomes métastatiques. Au cours de l'évolution de la maladie, Bramwell a montré une tendance à un pronostic plus défavorable chez les patients avec une surexpression de MDR avec un taux de rechute plus élevé et une survie plus courte.

Une autre analyse rétrospective de haut grade sur 5 ans confirme que dans les ostéosarcomes non métastatiques de haut grade, l'hyperexpression de la P glycoprotéine est associée de façon significative avec un faible taux de survie sans récurrence (5).

- Expression de l'oncogène Erb B -2 (91)

Elle serait associée aux ostéosarcomes très agressifs. Cette hypothèse reste à confirmer.

Dans l'étude de Onda, les patients exprimant le protooncogène ErbB2 présentent un taux de métastases pulmonaires beaucoup plus élevé au diagnostic et un risque élevé de développer des métastases pulmonaires ultérieurement.

IV. BIOPSIE CHIRURGICALE.

Elle doit être effectuée après les examens complémentaires radiologiques pour ne pas en perturber l'interprétation.

La règle est de faire pratiquer la biopsie par **un chirurgien orthopédiste formé** à l'oncologie et qui procédera ensuite au traitement chirurgical définitif. Elle doit être réalisée le plus rapidement possible après la suspicion du diagnostic. Elle doit être faite à ciel ouvert et ne doit pas gêner l'acte chirurgical de résection. L'incision chirurgicale doit être courte, dans l'axe du membre, directe sur la tumeur (33). Il faut toujours avoir en tête que le trajet de la biopsie devra être emporté en totalité avec la pièce de résection.

Il ne faut pas fragiliser l'os. Le prélèvement devra être modéré (1 cm^3) mais suffisant pour obtenir un diagnostic histologique et **apporté directement à l'histologiste** pour éviter son altération avant sa fixation. Les conditions d'asepsie doivent être parfaites (un prélèvement bactériologique est réalisé de façon systématique) et l'hémostase soigneuse pour éviter un hématome. Si le drainage est nécessaire, le drain d'aspiration sera placé près de l'incision et dans son axe.

Il existe des complications de la biopsie telles que : infection, hémorragies, contamination des tissus sains. Une biopsie réalisée dans de mauvaises conditions peut aboutir à l'amputation alors que le traitement chirurgical retenu était le sauvetage du membre.

V. FACTEURS PRONOSTIQUES

A. GRADE METASTATIQUE AU DIAGNOSTIC

Pour tous les auteurs, la présence de métastases osseuses au diagnostic est à l'origine d'un pronostic défavorable (protocole T10: 14% à 3 ans (9), protocole SSG 8: 24% à 1,5 an(108). Saeter constate que les patients présentant plus d'un foyer métastatique ont un risque relatif de décès 3,5 fois supérieur (108). Pour Bacci (1993) 66% des patients présentant un seul nodule ont une réponse clinique et radiologique favorables contre 28% des patients présentant aux moins deux nodules.(3)

B. REPONSE A LA CHIMIOETHERAPIE ET GRADING DE HUVOS

C'est la réponse histologique au traitement préopératoire. Plusieurs études univariées et multivariées ont démontré qu'il s'agit du **facteur pronostique le plus important** actuellement. Les bons répondeurs (grades III et IV de HUVOS) ont un taux de survie significativement supérieur aux mauvais répondeurs (grades I et II).(7)

L'examen anatomopathologique permet d'étudier la réponse histologique à la chimiothérapie en mesurant l'importance de la nécrose et confirme le type histologique sur la pièce opératoire totale.

Nous présentons le protocole d'étude des pièces chirurgicales d'ostéosarcomes traités par chimiothérapie première, qu'il s'agisse d'amputations ou de pièces de résection. Ce protocole proposé par Rosen et Huvos (52,103) est appliqué par toutes les équipes (13,22).

La pièce opératoire est apportée à l'état frais au laboratoire et l'histologiste commence dans un premier temps par une étude macroscopique, puis dans un second temps par l'étude microscopique.

1 - Etude macroscopique.

La pièce doit être accompagnée des éléments suivants :

- a) le type de chirurgie : désarticulation, amputation ou résection,
- b) la longueur et largeur de la pièce opératoire, avec le marquage des limites de la tumeur.
- c) l'aspect des téguments.

Le pathologiste procédera à une section de l'os tumoral de 3 à 5 mm d'épaisseur sur toute la hauteur de la pièce osseuse, selon le plan de la plus grande extension déterminée par les radiographies préopératoires.

Ensuite, il réalisera un schéma de la tranche osseuse décalquée à partir du cliché radiologique sur lequel on reporte :

- les dimensions de la pièce osseuse et de la tumeur,
- la distance du pôle supérieur de la tumeur par rapport à la limite proximale de résection,
- la distance du pôle inférieur de la tumeur à l'extrémité inférieure de l'os.

L'étape suivante consiste dans le découpage "en grille" de la tranche osseuse dans sa totalité, en carrés de 1 cm de côté qui sont numérotés, fixés et décalcifiés.

2 - Etude microscopique

Les prélèvements sont inclus en paraffine puis coupés et colorés.

L'étude histologique doit préciser la variété histologique de l'ostéosarcome selon la classification (117) :

- l'extension tumorale (limites exactes, franchissement du cartilage articulaire, présence de skip métastases, envahissement vasculaire, exérèse en zone saine),
- l'efficacité de la chimiothérapie. Elle est évaluée d'après l'importance de la nécrose tumorale, c'est-à-dire la quantité de cellules tumorale viable en pourcentage de la surface tumorale totale, d'abord au niveau de chaque prélèvement tumoral.

Les résultats sont exprimés selon le grading de Huvos (52)

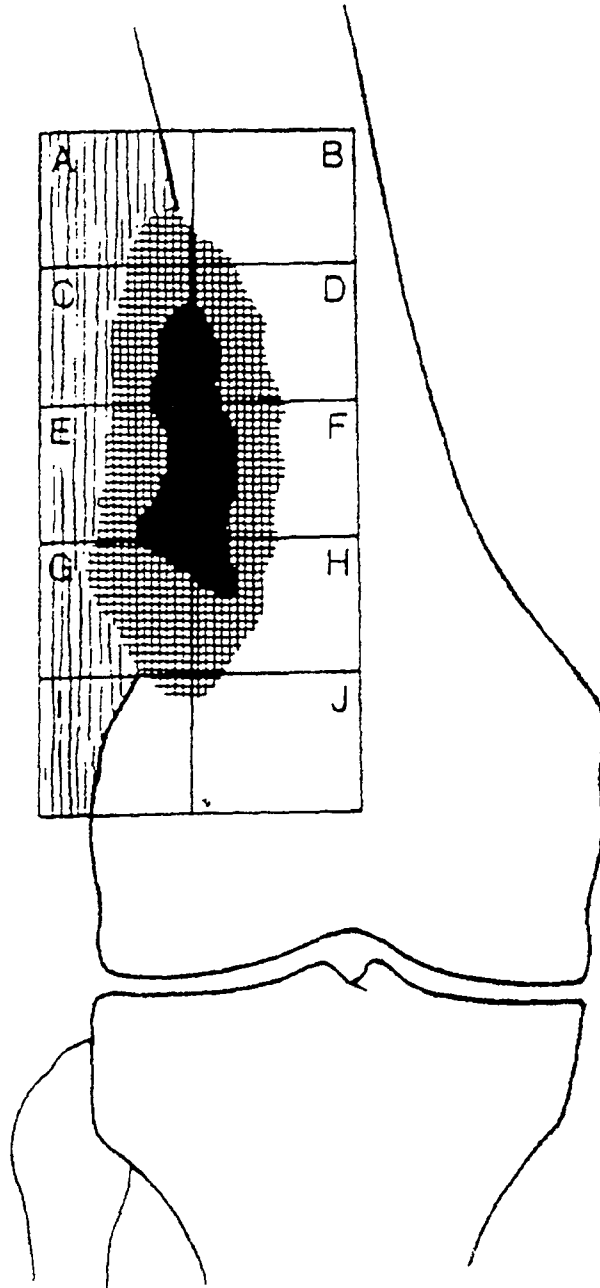
Tableau III: grading de Huvos (1977)

	<i>REPONSE HISTOLOGIQUE</i>
GRADE I	Tumeur viable (pas d'effet de la chimiothérapie) Moins de 50 % de nécrose
GRADE II	Plus de 5 % de cellules viables . Alternance de zones acellulaires et de zones cellulaires
GRADE III	Moins de 5% de cellules viables. Prédominance de zones acellulaires; rares foyers de cellules vivantes
GRADE IV	Absence de cellule viable. 100 % de nécrose.

En pratique, à partir de cette réponse histologique, le clinicien distingue les bons répondeurs à la chimiothérapie (grades III et IV) qui recevront le même traitement chimiothérapique en postchirurgical et les mauvais répondeurs (grades I et II) qui recevront une chimiothérapie différente.

Le rôle du pathologiste est donc fondamental : le résultat histologique va décider de la suite du traitement (même chimiothérapie postopératoire ou chimiothérapie différente). La réponse à la chimiothérapie va définir le pronostic vital du patient car il a été démontré que les patients bons répondeurs à la chimiothérapie avaient une survie sans récidence de l'ordre de 80 % alors que dans le groupe des mauvais répondeurs, les rechutes sont beaucoup plus fréquentes (environ 50%)(103).

En conclusion, ces éléments soulignent l'importance de l'évaluation histologique qui est une technique longue et difficile. Elle doit être réalisée par des équipes entraînées, expérimentées, si possible par le même pathologiste spécialisé dans les tumeurs osseuses et nécessite une collaboration du pathologiste avec le radiologue, le chirurgien et le chimiothérapeute.



ANALYSE DE LA PIECE OPERATOIRE SELON LA METHODE DE HUVOS

C. MARGE CHIRURGICALE

Les patients ayant une marge chirurgicale large font moins de récurrence locale que les patients ayant bénéficié d'une marge chirurgicale moins importante (3 à 10%).

Enneking décrit au début des années 80, une classification des gestes d'exérèse chirurgicale en fonction des plans de dissection, permettant une comparaison des diverses techniques opératoires; il rapporte 4 types de marges chirurgicales (36). Cette classification est peu utilisée ; elle s'applique essentiellement aux tumeurs des tissus mous.

D. SITES PRIMAIRES.

Globalement, le meilleur taux de survie est obtenu pour les ostéosarcomes huméraux proximaux (> 80 % de survie) puis les localisations tibiales proximales (80 % de survie) puis enfin fémur distal et proximal avec respectivement 83 % et 70 % de survie (45,85).

Le pronostic est plus péjoratif pour les localisations aux os plats et aux os du tronc avec 34 % de métastases au diagnostic, contre 12 % pour les ostéosarcomes des extrémités.

E. TAILLE DE LA TUMEUR AU DIAGNOSTIC

Bieling en 1996 montre qu'un volume tumoral supérieur à 150 cm³ a un pronostic moins favorable (55 % de survie) qu'un volume inférieur à 150 cm³ (83 % de survie) (10,57,109).

F. RACE

Les patients de race noire ont une survie de 55 % en moyenne contre 73 % pour la race blanche. De plus, les patients de race noire présentent un taux de récurrence locale plus important à 2 ans.(86)

G. AGE

Le pronostic est plus mauvais pour les patients ayant un âge > 21 ans ou un âge < 12 ans (45,98,101).

H. SEXE

Il n'intervient pas.

I. PHOSPHATASES ALCALINES (PAL)

Meyers en reprenant les résultats de Rosen montre une survie diminuée lorsque le taux de PAL est supérieur à 900 UI/l (16 mois) contre 32 mois lorsque les PAL sont < 100 (85).

J. LACTICODESYDROGENASE

Le taux d'enzymes lactico-déshydrogénase n'est pas significatif

K. CARACTERISTIQUES GENOMIQUES

1) Contenu en ADN

Des études en cytométrie de flux ont montré un intérêt pronostic lié au nombre de chromosomes des cellules tumorales.

Pour Look et son équipe, l'analyse du contenu nucléaire des cellules tumorales présente un intérêt prédictif de la chimiosensibilité. Il montre que dans une série de 26 cas, 25 présentant une diploïdie des cellules souches tumorales mesurées par cytométrie de flux ont une survie supérieure aux patients présentant une aneuploïdie cellulaire (6,65,72).

Martin arrive aux mêmes conclusions avec un taux de survie de 88 % contre 25% (80).

2) Les marqueurs génomiques

a) Perte de l'hétérozygotie du gène Rb

Feugeas dans une étude rétrospective composée de 47 cas français (40) montre une relation entre survie et perte d'un allèle du gène Rb. Son inactivation est associée à un mauvais pronostic. Il montre une survie sans récurrence à 5 ans de 100 % pour le groupe sans perte allélique contre 43 % de survie dans le groupe ayant perdu un allèle.

b) Recherche du gène MDR et de son expression (5)

Dans une étude réalisée à l'institut Rizzoli entre 1989 et 1993 sur 105 patients, 23% ont une surexpression de la Pglycoprotéine. Dans 38 cas traités par polychimiothérapie et chirurgie et suivie pendant 24 mois, on a montré une tendance à un pronostic plus défavorable chez les patients avec une surexpression de MDR. Toutefois aucune relation n'a été prouvée entre le niveau d'expression de la Pglycoprotéine et le taux de nécrose tumorale.

En conclusion, l'hyperexpression de la Pglycoprotéine ne peut être utilisée pour sélectionner les patients éligibles pour un traitement plus agressif.

Le tableau IV résume les principaux **facteurs pronostiques**

Tableau IV: LES FACTEURS PRONOSTIQUES

Facteurs pronostiques	Critères retenus	Valeur	Commentaires	Références
Méta au diagnostic	Présence	Défavorable	Facteur essentiel pour tous	45,114
Réponse à la chimiothérapie	Bon répondeur	Favorable	Facteur essentiel pour tous	7,45,99 128
Taille de la tumeur	< 10 cm	Favorable	Retrouvées par tous	45,113,131
Localisation	Franchissement du cartilage de croissance	Défavorable		59
	Humérus, tibia ext. , sup. : extrémité supérieure	Favorable		99,101,128
	T. axiale, T. péroné	Défavorable		99,101,128
Age	< 12 ans > 21 ans	Défavorable	Retrouvés par tous	7,45,50,99 128
Phosphatases alcalines	Elevés > 2 N	Défavorable	Permettent la surveillance	85

TRAITEMENT et SURVEILLANCE

Avant l'introduction de la chimiothérapie (1970) pré ou post opératoire, le pronostic des patients présentant un ostéosarcome était mauvais. Plus de la moitié des patients développaient des métastases pulmonaires dans les six mois suivant la chirurgie radicale et moins de 20 % des patients étaient vivants 5 ans après le diagnostic (79). Le taux de survie à 5 ans est de 17 % pour Marcove au Memorial Hospital.(103). Pour les petites tumeurs, une radiothérapie locale était proposée mais malgré les doses importantes (80 grays) le contrôle local n'est pas toujours obtenu et l'amputation souvent inévitable. Depuis le début des années 1970, un grand nombre d'équipes ont entrepris des études de chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante chez les patients porteurs d'ostéosarcomes

I. CHIMIOThERAPIE

A. HISTORIQUE

Des espoirs sont nés avec l'utilisation du méthotrexate à forte dose par Jaffe (54,55).

A partir de 1974, différentes équipes utilisent, après l'amputation, des chimiothérapies, dites adjuvantes, avec une seule drogue (méthotrexate, melphalan, cyclophosphamide, vincristine ou doxorubicine).

Ces chimiothérapies sont réalisées immédiatement après la chirurgie et associent une ou plusieurs drogues. Leur but est de traiter la maladie métastatique potentiellement présente. Les avantages de ces protocoles sont: l'exérèse rapide de la tumeur primitive, le faible risque de créer des résistances à la chimiothérapie.

Les inconvénients sont une chirurgie conservatrice difficile, une absence de preuve histologique de l'efficacité de la chimiothérapie et la possibilité de dissémination pendant l'intervention tumorale.

A partir de 1977, Rosen, avec le protocole T7, utilisant l'association de l'actinomycine D, de bléomycine, de cyclophosphamide, de vincristine de doxorubicine et de méthotrexate à haute dose (12 g/ m²) essaye le principe de la chimiothérapie préopératoire ou néoadjuvante, avec l'adaptation des drogues en postopératoires après analyse histologique de la pièce opératoire.

La chimiothérapie préopératoire ou néoadjuvante se développe à la fin des années 1977 au Memorial Sloan Kettering Hospital, basée sur le premier protocole T10 de Rosen.

Le but est de stopper l'évolution métastatique de la maladie pendant la période nécessaire à la réalisation d'une prothèse "sur mesure" afin de faire bénéficier le patient d'une chirurgie conservatrice.(102)

Les avantages de cette chimiothérapie préopératoire sont:

- la mise en route rapide après le résultat biopsique d'un traitement actif sur la tumeur et la maladie métastatique,
- la réduction de la masse tumorale facilitant la chirurgie,
- le contrôle de la maladie pendant la réalisation de la prothèse,
- la diminution du risque de dissémination des cellules cancéreuses pendant la chirurgie,
- l'individualisation de 2 groupes, l'un bon répondeur à la chimiothérapie, l'autre mauvais répondeur qui peut bénéficier d'une modification du traitement anticancéreux. Cette réponse est basée sur le taux de nécrose observée sur la pièce opératoire après chimiothérapie selon la méthode de Huvos.(voir p 30)

Ces données constituent la base rationnelle de la prise en charge actuelle.

B. DROGUES UTILISEES DANS L'OSTEOSARCOME

1. Le méthotrexate

C'est un analogue de l'acide folique, il agit en faux substrat inhibant l'activité de la déhydrofolate réductase (DHFR). A noter que la voie de synthèse des bases puriques et pyrimidiques est bloquée.

Le méthotrexate est une drogue utilisée depuis très longtemps dans le traitement des tumeurs malignes avec des doses de 10 à 80 mg/m² de surface corporelle. A ces doses, le Méthotrexate n'a pas d'efficacité sur l'ostéosarcome. Seul le méthotrexate à forte dose (supérieur à 200 mg/kg) a montré son efficacité (protocole T4 et protocole T7 :6g/m²)

Il a une bonne diffusion tissulaire et dans le LCR. et est employé à haute dose depuis JAFFE (54,55) dans les années 70.

Pour éviter le risque toxique tissulaire (rénal, hématologique, viscéral) (121), des conditions d'administration particulières sont nécessaires. Ces précautions consistent en une

hyperhydratation associée à la prise d'Acide Folinique qui constitue l'antidote du médicament (31,56).

Celui-ci est prescrit à la dose de 12 mg/m² par voie IV. L'administration débute 24 heures après le début de la perfusion de méthotrexate et se termine à 48 heures si la méthotrexatémie est inférieure à 1,5.10⁶mol/l, si ce n'est pas le cas, l'administration de folinates sera prolongée jusqu'à l'obtention de ce taux.

En cas de surexposition précoce, il est exceptionnel d'avoir recours à une épuration artificielle.(30,61)

2. La doxorubicine

Classe des anthracyclines - Intercalant (inhibiteur de la topoisomérase II)

A la même époque l'adriamycine a montré dans les essais de phase II une efficacité contre la tumeur ostéogénique avec un taux global de réponses objectives de 30 % chez 53 patients (24,25,26).

Cortes observe 41 % de bonnes réponses chez 17 patients métastatiques.

Elle a pu montrer une amélioration de la survie sans rechute (DFS) de 50 à 60% (27,28).

La dose maximale recommandée est de 550 mg/m².(27)

3. Le Cisplatine (CDDP) (classe alkylant-organoplatine).

Son efficacité a été démontrée sur la tumeur primitive (37) et sur les métastases pulmonaires (90,106) par Rosen et Ochs, lorsqu'il est utilisé par voie intraveineuse.

Cependant son utilisation par voie intra-artérielle a fait l'objet de plusieurs études, qui sont peu convaincantes (58,63) (utilisation trop compliquée et risque de nécroses et séquelles grevant le pronostic fonctionnel ultérieur). Kimo a montré que l'administration intraartérielle de CDDP n'avait d'intérêt thérapeutique que si le traitement était répété au moins 4 fois. (63)

En raison de sa toxicité rénale, le Cisplatine nécessite des précautions d'emploi : durant les 3 heures qui suivent cette perfusion, il faut administrer en Y 60 ml/m²/h de sérum salé et 60 ml/m²/h de mannitol 10 %.

Par voie intra-artérielle, il s'utilise à la même posologie que par voie intraveineuse mais les résultats sont contradictoires (58,63). Winckler n'observe aucune supériorité du CCDP en

artériel dans le protocole COSS86 (131). Par contre Bacci observe une nette supériorité de la voie artérielle avec 77 % de bons répondeurs.

4. Ifosfamide (Classe des Alkylants)

Miser a montré dans des essais de phase II un taux de réponse de 30 % (6 sur 20 dont 17 avaient échappé à un programme de chimiothérapie adjuvante) (12,81)

Modalité d'administration

L'holoxan est administré par perfusion intraveineuse à la posologie de 3 g/m²/j 4 jours de suite, associé à une hydratation abondante et à la prescription de Mesna (Uromitexan) comme protecteur vésical).

5. L'Etoposide (VP16) (classe inhibiteur de la topoisomérase II)

L'efficacité du VP16 a été démontrée par monothérapie par Kung (67) avec un taux de réponse de 30 % dans les ostéosarcomes en rechute. Ce taux de survie est équivalent à celui de l'ifosfamide.

Modalité d'administration

L'étoposide est utilisée par voie intraveineuse à la dose de 200 à 600 mg/m² et par cure à l'abri de la lumière.

6. Etoposide et Ifosfamide

Depuis 1992, la SFOP conduit une étude de phase II avec l'association VP16-ifosfamide dans les rechutes d'ostéosarcomes initialement traités par les par les protocoles T10 ou OS87. Le taux de réponse après deux cures est de 44 % (43,122).

Actuellement l'association est utilisée en première intention dans le protocole OS94.

7. Autres drogues

Le cyclophosphamide a été utilisé par Finkelstein (41). Sa posologie est de 500 à 600 mg/m² avec un cytoprotecteur urinaire.

8. Thiotepa haute dose

Il est actuellement utilisé dans un essai de phase II lors d'une rechute d'un patient traité selon le protocole OS94.

C'est un alkylant de la famille des éthylènes-imines, utilisé chez l'adulte depuis 30 ans dans le cancer du sein et de l'ovaire.

Chez l'enfant, il est administré à la dose de 900 mg/m² après qu'une étude pharmacocinétique ait montré les mêmes caractéristiques qu'avec 75 mg/m² (62).

Des études antérieures de phase II rapportent un taux variable de réponse selon les tumeurs. L'étude de Lucidarme rapporte un taux de 50% de réponse dans l'ostéosarcome. (75).

9. Résultats

Actuellement, les drogues donnant les meilleurs taux de survie sont, le méthotrexate, la doxorubicine, l'ifosfamide, le VP16 et le CDDP.

C. ESSAIS THERAPEUTIQUES

1. Aux USA :

a) Protocole T5-T7

Les premiers protocoles de polychimiothérapie utilisés ont été par Rosen. Le premier protocole T4 comportait 6 perfusions de méthotrexate à la dose de 6 g/m² pour une durée de 8 à 9 mois. La Disease Free Survival (DFS) est de 45 % à 9 ans (107). Trente trois patients étaient inclus dans ce protocole ; la survie sans rechute et la survie globale à 5 ans étaient respectivement de 52 % et de 55 %. La survie globale à 9 ans était de 45%.

De 1976 à 1978, les protocoles T5 et T7 ont été mis en place avec 2 changements importants augmentation du nombre de perfusions (81) de méthotrexate et dans un même temps, l'association bléomycine cyclophosphamide et actinomycine D dont l'efficacité avait été déjà reconnue antérieurement dans le cadre d'un essai de phase II. (89) (VOIR ANNEXE 1)

Trente sept patients étaient inclus dans le protocole T7 ; la survie sans rechute et la survie globale étaient respectivement de 76 % et de 81%.

b) Protocole T10 de Rosen (87 patient inclus)

C'est à cette époque que l'histologie avec l'introduction du grading par Huvos a permis de comparer l'efficacité de la chimiothérapie initiale (52). C'est alors qu'une différence est apparue dans la *Disease Free Survival* (DFS) des patients selon la réponse à la chimiothérapie initiale. Une nécrose tumorale quasi-complète (patients bons répondeurs à la chimiothérapie) était survenue chez la moitié des malades et ceux-ci avaient une survie sans récurrence de 88 %. Tandis que dans l'autre groupe, les rechutes étaient beaucoup plus fréquentes (DFS = 25 %). La survie des patients mauvais répondeurs (MR) était de 55 %. **Ainsi, l'efficacité de la chimiothérapie initiale est devenue un facteur pronostique très important.**

A partir de 1978, l'efficacité du cis platine (CDDP) était acquise sur les ostéosarcomes, il fut donc décidé qu'il remplacerait le méthotrexate dans le traitement postopératoire du groupe de patients dont l'évaluation histologique est jugée insuffisante : Protocole T10 de Rosen portait sur 87 cas dont les résultats sont publiés en 1982 (99).

La DFS des patients était de 93 % à 36 mois et de 77 % à 5 ans. La survie globale était de 82 %. Ce protocole associe en préopératoire, méthotrexate à haute dose, bléomycine, cyclophosphamide, actinomycine D, et doxorubicine pour une durée de 11 semaines.

En postopératoire, les bons répondeurs reçoivent 3 cycles identiques tandis que les mauvais répondeurs reçoivent doxorubicine, cisplatine, bléomycine, cyclophosphamide et actinomycine D.

Ce protocole est la base des traitements actuels, c'est celui qui a été le plus repris au monde. (VOIR ANNEXE 2)

c) Protocole T12

Il repose sur le même principe, mais la question est de savoir si une stérilisation complète observée histologiquement sur la pièce chirurgicale est un argument de suspension complète du traitement. Cinquante et un patients étaient inclus dans le protocole T12, la survie sans rechute et la survie globale à 5 ans est respectivement de 71 % et de 76 %.

(VOIR ANNEXE 3)

Au total, ces protocoles n'ont jamais fait l'objet d'un **essai thérapeutique randomisé**, à l'origine de nombreuses critiques.

Toutefois, il s'agit des plus grandes séries de patients traités par une équipe multidisciplinaire entraînée et ayant les meilleurs résultats (100,105).

2. En Europe :

Au début années 1970, un premier essai a été pratiqué par l'EORTC (essai 02) portant sur l'irradiation pulmonaire prophylactique après amputation. L'idée était que l'irradiation pulmonaire (max. 20 Gy) pourrait détruire les cellules tumorales présentes dans le poumon au moment de l'amputation (14). Le protocole a été arrêté, peut-être prématurément, en raison de publications sur la chimiothérapie.

En 1978, l'essai 03 a été mis en place par l'EORTC avec 3 branches ; le traitement de la tumeur primitive d'emblée, puis chirurgie puis soit une radiothérapie pulmonaire prophylactique, soit une chimiothérapie postopératoire, soit les 2 avec une chimiothérapie postopératoire diminuée et en quantité.

Les résultats de cet essai sont médiocres (DFS entre 25 et 35 % et il n'existe aucune différence entre les 3 bras) (16).

L'essai 04 mis en place en 1983 a été refusé par de nombreux centres français, préférant adopter le protocole T10 de Rosen pour en apprécier la reproductibilité et le succès (IGR à partir de 1981) ; 58 % sans récurrence avec un recul de 18 mois) (59)

En Allemagne, 4 études ont été mises en place. Le protocole COSS 77 (Cooperative Ostéosarcoma Study Group de la Société allemande)(128) qui consiste en une chimiothérapie postopératoire après chirurgie ; le protocole COSS 80 ,155 patients inclus, (129) comporte 2 bras qui diffèrent par la présence du CDDP d'une part et l'association BCD d'autre part. Ce protocole ne tient pas compte de la réponse histologique à la chimiothérapie. La DFS est de 73 % à 5 ans.

Le protocole COSS82, (130) 115 patients répartis en 2 bras de 57 et 58 patients, où la chimiothérapie postopératoire est adaptée au score de HUVOS.

(VOIR ANNEXE 4 ET 5)

Ces deux derniers protocoles inspirés des protocoles de ROSEN s'approchent des résultats du T10 et constituent une confirmation acceptable puisqu'il s'agit d'études multicentriques.

Le protocole COSS 86 (109 patients inclus de 1984 à 1988)

Il comporte un groupe "à bas risque" recevant 3 drogues : Doxorubicine, HDMTX, et CDDP et un groupe à "haut risque" recevant les mêmes drogues et de l'Ifosfamide.

Ce 2ème groupe comprend 2 bras, randomisés, comparant l'administration de CDDP par voie intraveineuse et intra-artérielle. Le pourcentage de survie des bons répondeurs est de 82 % contre 53 % chez les mauvais répondeurs. (131)

Les Scandinaves utilise le protocole SSG VIII (Scandinavian Sarcoma Group). Il a l'avantage de procéder à une étude de la survie des ostéosarcomes métastatiques en plus des formes sans atteintes métastatiques lors du diagnostic.

Les patients ont été inclus de 1989 à 1993. Le protocole associe 2 cures préopératoire de HDMTX et 1 cure de Cis platine plus doxorubicine pendant 3 jours de suite. Les bons répondeurs à la chimiothérapie reçoivent le même traitement; les mauvais répondeurs reçoivent 5 cures d'étoposide et d'ifosfamide.(108)

En France, depuis 1987, la SFOP (Société Française d'Oncologie Pédiatrique) a mis en place une étude multicentrique (OS 87) qui comprend 7 cures de méthotrexate haute dose, à la dose de 8 g/m² et 2 cures d'Adriamycine (70 g/m²) en phase préopératoire. Les patients bons répondeurs à la chimiothérapie reçoivent les mêmes drogues en postopératoire (12 cures de

HDMTX et 3 cures d'adriamycine). Les mauvais répondeurs reçoivent 6 cures de vindésine (4 mg/m²), ifosfamide (3 g/m²) et CDDP (100 mg/m²).

La survie globale à 48 mois est de 78 %. L'Event Free Survival (EFS) est de 58 % à 48 mois (78 % pour les bons répondeurs, 45 % pour les mauvais répondeurs). Le délai de survenue des rechutes est de 9 à 45 mois.

Le traitement chirurgical est conservateur chez 82 % des patients mais 9 récurrences locales après chirurgie ont été observées (20).

3. En France actuellement en oncologie pédiatrique: le protocole OS 94.

Il s'agit du dernier protocole de la SFOP, débuté en 1994 et toujours en cours. Il sera clos en juin 2001. Il se base sur les essais de phase II utilisant le VP16 et l'ifosfamide. Ces essais de phase II de la SFOP ont été utilisés depuis 1992 dans les rechutes d'ostéosarcomes traités par les protocoles T10 et Os 87 (44 % de réponses sur 19 patients inclus) (43,122).

Son but est de déterminer qu'elle est la chimiothérapie préopératoire la plus efficace (HDMTX et adriamycine ou HDMTX et VP16-ifosfamide) sur le résultat mesuré par le taux de bons répondeurs à la chirurgie. L'autre but est de mesurer l'évolution à long terme des bons répondeurs et des mauvais répondeurs des deux bras en terme d'EFS et la toxicité hématologique, cardiaque et rénale des bons répondeurs et des mauvais répondeurs selon le traitement reçu.

Le protocole OS94 comprend en préopératoire 7 cures de HDMTX (12 g/m²) associées soit à 2 cures d'adriamycine (70 g/m²) en perfusion de 6 heures (111) soit 2 cures de VP16 (75 mg/m²/j X 4) et ifosfamide (3 g/m²/jour X 4)

En postopératoire, si le patient est bon répondeur, il reçoit les mêmes drogues qu'en préopératoire, c'est-à-dire 12 cures de MTX et 3 cures d'adriamycine ou 12 cures de MTX et 3 cures de VP16-ifosfamide.

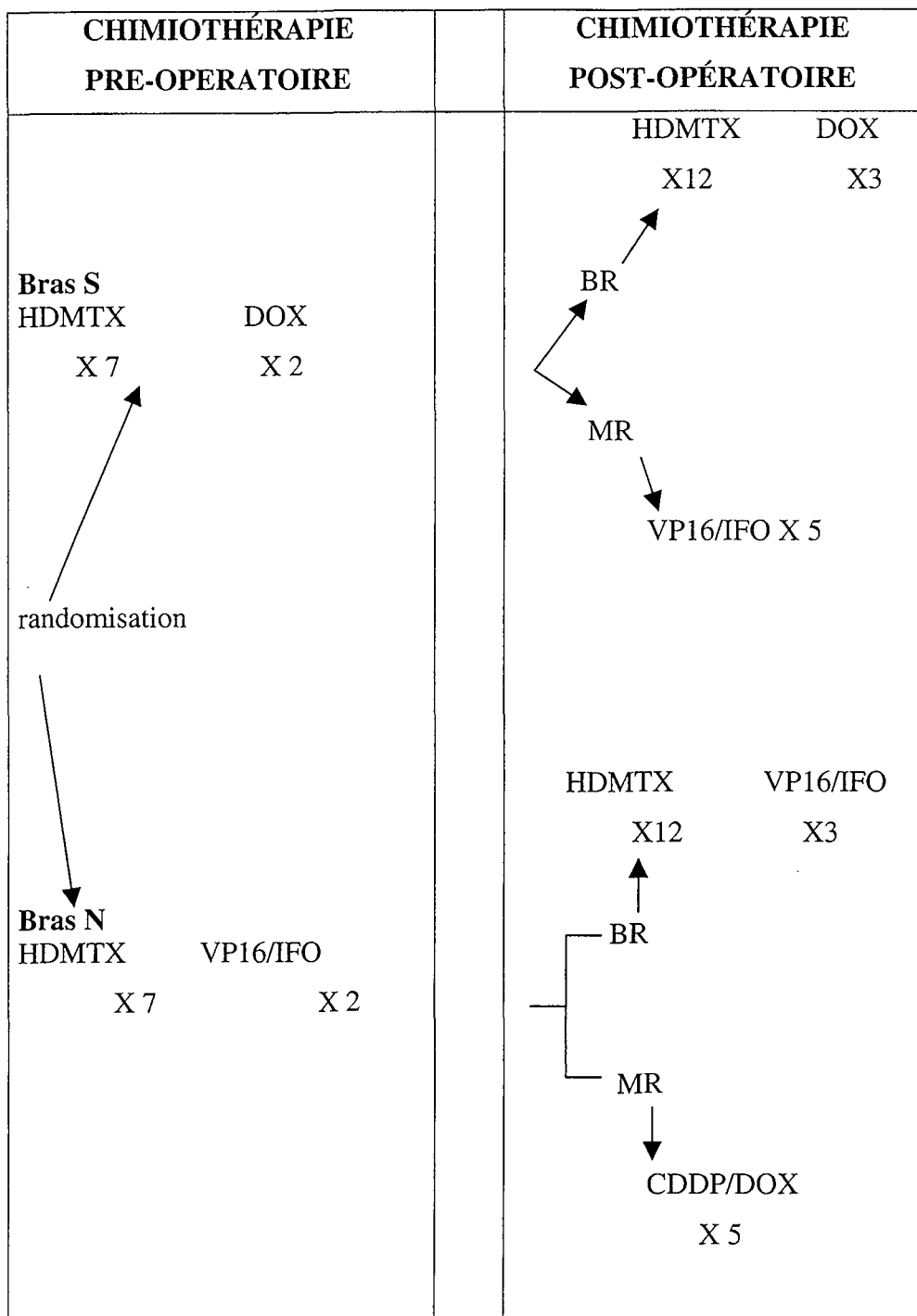
Si le patient (Bras adriamycine, méthotrexate) est mauvais répondeur, il reçoit 5 cures de VP16 (75 mg/m²/jour X 4) et ifosfamide (3 g/m²/j X 4) espacées de 21 jours.

Le patient mauvais répondeur (Bras VP16 - ifosfamide) reçoit 5 cures de CDDP (120 mg/m²) et adriamycine (70 mg/m²) sur 2 jours espacés de 21 jours.

Le protocole OS94 sera clos au mois d'octobre 2001. Il est ressorti d'une réunion des membres de la SFOP en février 01 que le bras VP16-ifosfamide donne des meilleurs résultats en terme de survie (12% NS) et une toxicité moindre. Il n'y aura plus de randomisation lors

des prochains protocoles ; Les patients bénéficieront d'une chimiothérapie préopératoire par Etoposide-ifosfamide. (98)

(VOIR ANNEXES 6 à 9)



Abréviations :

R: Randomisation
 BR : Bon répondeur
 HDMTX : Méthotrexate à haute dose
 DOX : Doxorubicine
 CDDP : Cisplatine
 IFO : Ifosfamide
 VP16 : Etoposide

Doses totales par cure

HDMTX : 12 g/m²
 DOX : 70 mg/m²
 CDDP : 120 mg/m²
 IFO : 12 g/m²
 VP 16 : 300mg/m²

D. RESULTATS DE LA CHIMIOThERAPIE

1. Chimiothérapie préopératoire

Il semble que les protocoles associant une chimiothérapie néoadjuvante et une chimiothérapie adjuvante soit supérieurs aux protocoles adjuvants de même intensité employés seuls (16, 45, 130). Seul Goorin a présenté à Vienne (Autriche) en 1995, une étude randomisée menée de 1986 à 1993 sur 101 patients comparant chimiothérapie pré et postopératoire et chimiothérapie postopératoire qui ne montrerait pas de supériorité entre les 2 bras (46). Les auteurs rapportent une survie sans récurrence à 2 ans de 71,6 % dans le groupe chimiothérapie pré et postopératoire et de 73,5 % dans le groupe chimiothérapie postopératoire seul. La survie à 5 ans est de 63,5 % dans le premier groupe contre 65,5 % dans le second.

Par contre, les grandes séries ont montré que la survie des patients bons répondeurs histologiques à la chimiothérapie est supérieure à celle des mauvais répondeurs histologiques.(cf. tableau V)

Ainsi un des buts de la chimiothérapie serait d'obtenir le plus grand pourcentage de bons répondeurs garant des meilleurs résultats en terme de survie.

Tableau V : Survie globale à 5 ans en fonction du score de Huvos

PROTOCOLES	% DE SURVIE BONS REPONDEURS	% DE SURVIE MAUVAIS REPONDEURS
T7 T10	88	55
COSS80	84	52
COSS82	77	44
COSS86	82	53
EOI	80	39
IOR/OS/N1	67,2	32,3
IOR/OS/N2	71,3	57,4

2. Chimiothérapie postopératoire

L'étude MIOS (Multi-Institutional Osteosarcoma Study), présenté à VIENNE en 1995 et menée de juin 1982 à août 1984 sur 125 patients de 5 à 40 ans dont 36 ont moins de 12 ans, montre que la chimiothérapie postopératoire a démontré sa supériorité quant à la survie des patients. Elle montre une survie à 6 ans de 11 % dans le groupe chirurgie contre 61 % dans le groupe chirurgie suivie d'une chimiothérapie. Dans cette même étude, 32 % du groupe chimiothérapie présentent une récurrence contre 88 % dans le groupe chirurgie seule (47,130). De plus, on note une évolution plus rapide de la maladie dans le groupe chirurgie seule avec 66 % de récurrence dans les 6 premiers mois et 34 % après 6 mois contre 47 % de récurrences dans les 18 premiers mois pour le groupe chimiothérapie plus chirurgie. Pour GOORIN en 1995, la survie globale est d'environ de 77% à 5 ans après chimiothérapie. A noter une augmentation des survies que la plupart des auteurs attribuent à l'utilisation de la Doxorubicine. (113) (tableau VI)

3. Complications et séquelles de la chimiothérapie

Seuls les principales causes de complications rencontrées au cours de la chimiothérapie sont exposées. Les complications sont immédiates ou tardives (cardiotoxicité)(tableau VII)

- la myélosuppression à l'origine de la thrombopénie, de sepsis dus à la leuconéutropénie. La myélosuppression est à l'origine de l'espacement des drogues.

- la cardiotoxicité : elle est due à la Doxorubicine qui peut donner des complications mortelles (27,28).

- la neurotoxicité : il s'agit d'une atteinte nerveuse périphérique due au Cisplatine et notamment d'une ototoxicité touchant les aigus.

- toxicité cutanée : elle est due à l'extravasation des agents anticancéreux (Cisplatine utilisé par voie intra-artérielle),

- toxicité tubulaire rénale, elle est due :

au méthotrexate

au cisplatine

- toxicité vésicorénale à l'ifosfamide

Tableau VI : Survie globale par protocole à 5 ans après chimiothérapie post opératoire (35)

AUTEUR (année)	PROTOCOLES POST OP	NOMBRE DE PATIENTS	% DE SURVIE A 5 ANS	REF
GILCHRIEST (1978)	M/DOX/V TF	36	27	35
CORTEZ (1979)	DOX DOX/M	62	50	35
EDMONSON (1980)	M Pas de chimio	38	42	35
LINK (1982)	BCD/HDMTX/DOX/CDDP Pas de chimio	77 36	59 (12 ANS) 10	35
WINCKLER (1983)	DOX/M/BCD DOX/M/CDDP	155	77	33
LINK (1986)	DOX/M/CDDP/BCD Pas de chimio	77 36	66 17	35
BACCI (1986)	DOX/MM DOX/HDMTX	112	50 55	
EILBER (1987)	DOX/M/BCD Pas de chimio	59 20	55 20	35
KRAILO (1987)	DOX/MM DOX/HDMTX	166	35 38	
WINCKLER (1988)	M/BCD M/BCD/DOX/CDDP	125	49 68	129
GOORIN (1995)	HDMTX/DOX/CDDP/BCD	125	73,5(2 ans)	46

Tableau VII : TOXICITE DE LA CHIMIOTHERAPIE

PROTOCOLES TOXICITE	IOR/OS/ N2	COSS86	EOI/DOX/ CDDP	EOI DOX/CDDP/ HDMTX	OGS PILOT
CARDIAQUE	3%	0%	0%	1%	
CUTANEE	3,6 %	2%	1,2%	0%	
HEMATOLOGIQUE	13,9 %	46%			45%
SEPSIS	36%		14,6	10,2%	
NEUROLOGIQUE		0,6%	0%	0%	4,9 %
RENALE		10%	3%	2%	
DIGESTIVE		53%	74%	92%	4,9%
OTOTOXICITE		46%			
MYCOSE			14%	11%	10%
DECES	2%	0%	1 %	0 %	

II. CHIRURGIE

Classiquement jusqu'au début des années soixante dix, le traitement chirurgical de l'ostéosarcome était l'amputation. En raison des progrès de la chimiothérapie permettant un meilleur contrôle de la masse tumorale, la chirurgie conservatrice s'est développée (65,104) grâce à des équipes américaines avec MARCOVE (78), JAFFE (54) et européennes avec DUBOUSSET(32,33), CAMPANACCI (19), et KOTZ (64) .

L'amputation conserve des indications restreintes. Dans la mesure du possible, il faut pratiquer la chirurgie de résection tumorale qui conserve la fonction du membre et par conséquent améliore le pronostic fonctionnel. La chirurgie doit être pratiquée par des chirurgiens oncologues avertis et expérimentés. En effet, le risque de ce type d'intervention est surtout la survenue ultérieure d'une récurrence locale mais aussi d'une dissémination métastatique.

A. CHIRURGIE LOCALE

1. La chirurgie radicale

a. Indications

Les techniques d'amputation dans l'ostéosarcome ne sont pas spécifiques. Elles conservent des indications qui découlent des contre-indications de la chirurgie conservatrice :

- les tumeurs volumineuses (envahissant le paquet vasculo-nerveux postérieur),
- les envahissements cutanés,
- les infections de la plaie opératoire et de la biopsie,
- les tumeurs ayant reçu une irradiation à une dose supérieure à 30 grays en raison des troubles secondaires,
- les fractures avec grand déplacement initial disséminé dans les parties molles,
- l'erreur de trajet biopsique,
- les reconstructions vouées à un résultat fonctionnel mauvais,

- le jeune âge (inférieur à 10 ans) a été pendant longtemps une contre-indication à la conservation, l'amputation étant réalisée pour éviter une inégalité de longueur du membre trop importante. Actuellement, une épiphysiodèse du même cartilage controlatéral est réalisée ; elle permet de ne pas avoir une inégalité de membre trop importante.
- ❖ Pour le jeune enfant, l'opération la plus courante est l'opération de **Borggrave, Van Ness** (11,123). Elle permet à l'enfant, après résection du genou, de le reconstruire par arthrodèse fémoro-tibiale après avoir retourné jambe et pied. L'indication peut être posée chez l'enfant de moins de 8 ans après discussion avec la famille et l'enfant. A noter que cette opération est peu réalisée pour des raisons psychologiques et grâce aux progrès de la chirurgie (utilisation de prothèses de croissance).

b. Résultats

Glasser et al rapportent un taux de récurrence local de 9,2 % dans le groupe traité par traitement conservateur contre 1,9 % dans le groupe amputation.

Par-contre, ENNEKING ne rapporte aucune différence de survie liée au type de chirurgie sur 53 ostéosarcomes des extrémités (36). Il en est de même pour SIMON sur une série de 227 cas d'ostéosarcomes du fémur distal.

Tableau 8 : survie des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie

période	nombre	Survie sans rec à 2 ans	Survie à 2 ans	Survie à 5 ans
1949-65	145	20 %		17%
1950-73	106	16 %		9%
1950-72	78	19%	26%	17%

2. La chirurgie conservatrice

a. Les techniques d'exérèse

La décision intervient toujours après la chimiothérapie initiale, le temps de celle-ci est mis à profit et permet la construction du matériel prothétique ou la recherche d'une allogreffe. Celle-ci est toujours réalisée sauf en cas de progression tumorale franche.

Technique :

Il est toujours nécessaire de prévenir la famille et le malade de la possibilité d'une décision opératoire d'amputation si les circonstances l'exigent.

La technique se divise en 3 étapes :

- stratégie préopératoire
- exérèse monobloc
- reconstruction

• Stratégie préopératoire :

Elle nécessite de faire le bilan soigneux de l'extension tumorale initiale.

- dans l'os pour connaître la limite diaphysaire et prévoir une marge de sécurité de quelques centimètres (toujours se méfier des skip métastases).
- Du côté épiphysaire, 4 situations distinctes peuvent être analysées:
 - ✓ L'épiphyse n'est pas envahie; la tumeur se limite à la métaphyse et il persiste une marge de sécurité de 2 ou 3 cm vers l'épiphyse: il y a possibilité de conserver l'épiphyse de la zone de croissance et de procéder à une reconstruction de type diaphysaire avec allogreffe ou os vascularisé.
 - ✓ L'épiphyse n'est pas envahie, la tumeur se limite au niveau de la physe. On procédera chaque fois que possible à une reconstruction diaphysaire.

- ✓ L'épiphyse est envahie par la tumeur; son exérèse est indispensable. La reconstruction se fera par une prothèse totale massive.
- ✓ L'articulation est envahie. Le chirurgien procédera à une exérèse extraarticulaire et reconstruction soit par prothèse massive soit par arthrodèse.

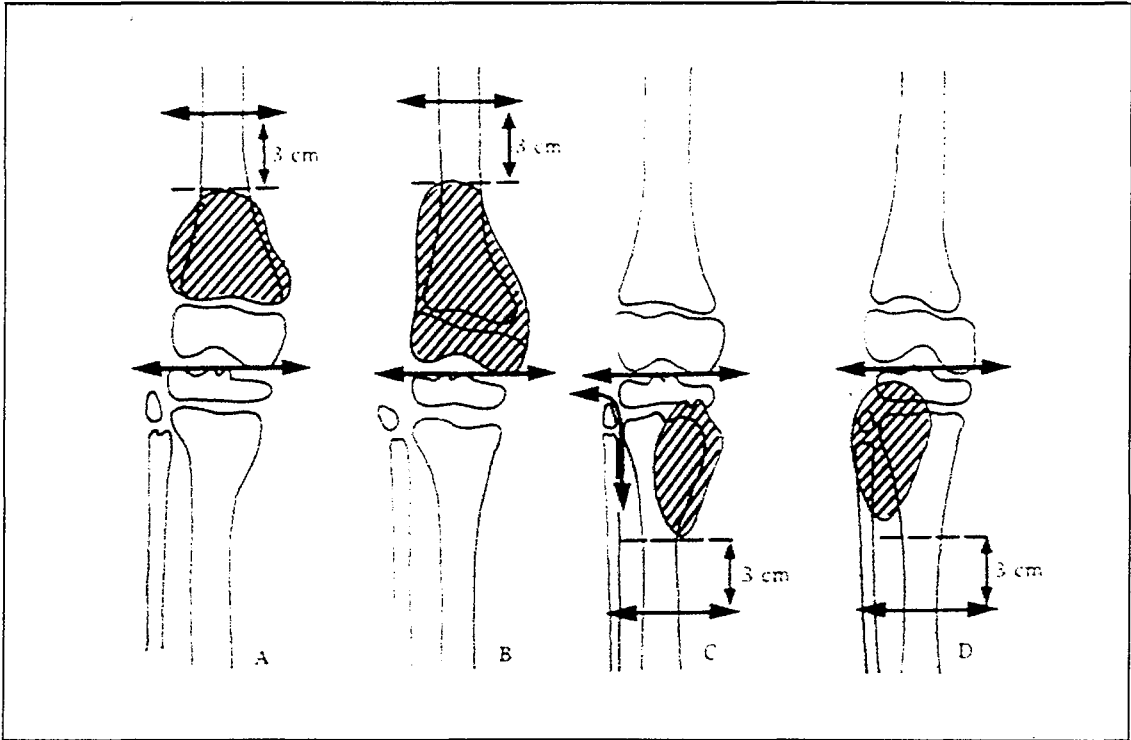


figure 1 : Résection au niveau du genou avec et sans arthréctomie.

- du côté articulaire, il faut décider ou non de sa conservation. Il est rare que l'articulation soit conservée en entier. Si l'on est sûr que l'articulation n'est pas atteinte, il faut être sûr que les parties molles périphériques n'ont pas une extension ligamentaire ou capsulaire jusque dans la zone tumorale.

Certains signes en dehors de l'envahissement épiphysaire font penser à un envahissement articulaire : existence d'un épanchement articulaire constaté cliniquement et l'existence d'un trait de fracture touchant l'épiphyse.

- L'exérèse monobloc :

C'est la phase chirurgicale la plus importante. **Elle doit être parfaitement carcinologique;** par conséquent passer en tissu sain. Le chirurgien ne doit jamais voir la tumeur(33) (type IV selon la classification de ENNEKING (36))

Sur le plan pratique, il est nécessaire de faire une grande voie d'abord permettant un contrôle et une dissection primitive des vaisseaux et des nerfs. Tous les muscles entourant la tumeur et envahis sont excisés. **Le doigt est irremplaçable** pour sentir dans les muscles ce qui est tumoral et ce qui est sain. Le palper est plus doux et plus sûr que n'importe quel instrument.

Lorsque la diaphyse est sectionnée, il faut en théorie faire acheminer la moelle de l'os sus ou sous-jacent pour un examen extemporané et s'assurer que les limites de résection sont saines. En pratique, ce geste est irréalisable; il faudra attendre l'examen histologique classique. Il ne faut pas faire une exérèse carcinologique non satisfaisante pour obtenir une meilleure fonction du membre car seuls les impératifs carcinologiques comptent (le chirurgien peut donc être amené après discussion à sectionner des nerfs et des vaisseaux).

La pièce d'exérèse est ensuite donnée au pathologiste pour examen et grading de Huvos.

- Reconstruction :

Pour obtenir une fonction du membre correcte, il est toujours indispensable de remplacer la perte de substance osseuse.

La reconstruction pose des problèmes plus ou moins faciles selon qu'il s'agit d'un remplacement diaphysaire ou articulaire.

La chirurgie de l'ostéosarcome est régie par quatre préoccupations :

***La guérison**

*** la reprise rapide de la fonction. Pour cela, des matériaux permettant l'appui quasi-immédiat sont utilisés** (en pratique, un délai de 6 mois est toléré).

***l'absence de complications pour une reprise rapide de la chimiothérapie.**

***l'avenir fonctionnel à long terme**

b. Les techniques de reconstruction chirurgicales

❖ Le remplacement diaphysaire : le plus facile.

Il associe un matériel d'ostéosynthèse type clous ou plaques vissées, un comblement de la perte de substance par des greffons autogènes, homogènes ou des matériaux inertes (avec les prothèses inertes, la remise en charge est immédiate alors que l'utilisation des greffons demande avant la mise en charge un délai de 2 à 6 mois). Toutefois, l'idéal à long terme est le greffon osseux vascularisé (péroné).

Cette technique a été employée pour la première fois en traumatologie en 1973. Le péroné est l'os de choix car il est solide et long, ce qui autorise des reconstructions stables. Il est prélevé avec l'artère péronière qui est disséquée jusqu'à son origine au niveau de l'artère tibiale postérieure.

Le péroné vascularisé permet la reconstruction de grands segments diaphysaires. Il doit être fixé à ses deux extrémités pour faciliter la consolidation. Cette fixation est le plus souvent réalisée à l'aide d'un fixateur externe. Lorsque le péroné vascularisé est utilisé pour la reconstruction fémorale, il est volontiers associé à un manchonnage par allogreffe afin d'augmenter la stabilité du montage. Cette technique est surtout utilisée par Campanacci (Bologne) et Wood (Mayo clinic -USA) permet d'apporter un os vivant qui s'intègre facilement au sein du montage et qui résiste beaucoup mieux aux infections.

(cf Imagerie **FIG 10,11 et 12**).

❖ Le remplacement articulaire (32)

- fémur distal

Lorsque l'appareil extenseur est conservé, la prothèse de type **Guépar**, faite sur mesure, scellée, sans remplacement rotulien est utilisée. Le malade se lève au 2ème jour, marche avec appui et canne pendant quelques jours en effectuant la rééducation.

Lorsque toute l'articulation est excisée avec le quadriceps, on peut procéder par résection arthrodeuse type **Juvara**.

Actuellement, ce sont les prothèses contraintes à pivot central autorisant une flexion, une hyperextension et un certain degré de valgus, varus, rotation interne et rotation externe qui tendent à supplanter les prothèses à charnière (flexion- extension seulement). Ces prothèses améliorent le résultat des forces de cisaillement au niveau de l'interface os- prothèse

- tibia proximal:

La chirurgie conservatrice est difficile dans cette région. La mise en place d'une prothèse totale de genou est possible mais la difficulté réside dans la **réinsertion du quadriceps** (34); Une autre méthode consiste en la mise en place d'une **prothèse télescopique** (70) ou d'une prothèse de croissance lorsque le patient est encore jeune. A noter l'existence d'essais clinique d'utilisation de prothèses de croissance motorisées.

Le malade sera immobilisé en extension pour 3 semaines par une attelle. Le début de la mobilisation active se fait au 15ème jour, le patient peut marcher avec une attelle sans appui pendant 3 semaines puis avec appui pendant les 3 semaines suivantes. La marche est ensuite libre.

- tibia distal:

Il existe différents problèmes dus aux articulations tibio-tarsiennes et péronéo-astragaliennes. La résection permet souvent la conservation du péroné, mais les localisations tumorales externes entraînent l'exérèse du tibia, de la membrane interosseuse et d'une tranche longitudinale du péroné avec ou sans conservation de l'articulation tibio-tarsienne suivant la hauteur de la tumeur.

- péroné proximal:

La résection ne nécessite pas de reconstruction si l'extrémité supérieure du tibia est conservée. Lorsque le sciatique poplité externe est sacrifié, le pied "tombant" peut être

corrigé par une arthrodèse ou un transfert musculaire pour éviter un steppage. Les résultats fonctionnels des ces interventions aux membres inférieurs sont généralement très satisfaisants (88).

- péroné distal:

La résection de cette partie de l'os entraîne généralement un sacrifice d'une tranche du tibia externe, d'une tranche de la partie externe de l'astragale, de la péronéo-tibiale inférieure et des muscles péroniers.

- l'extrémité supérieure de l'humérus :

L'exérèse est souvent très délabrante musculairement. La coiffe des rotateurs, le tendon du long biceps, le nerf circonflexe et le deltoïde sont sacrifiés. Les prothèses rotatives mises au point par Campanacci (77) paraissent une excellente solution. L'utilisation du poignet et du coude est normale. Il est également possible d'utiliser des allogreffes ostéoarticulaires de l'extrémité supérieure de l'humérus stabilisées par un système de vis et de plaques.

c. Les résultats fonctionnels

Toutes les équipes utilisent la **cotation de Enneking** pour comparer les résultats fonctionnels après amputation ou chirurgie conservatrice (33). Cette classification tient compte de 7 paramètres cotés de 1 à 4, soit un score maximal de 28 points. Elle est adaptée à 6 régions anatomiques : cheville et pied, genou, hanche, poignet et main, coude, épaule.

Tableau IX RESULTATS FONCTIONNELS COTATION DE ENNEKING (1980) (35)

RÉSULTATS FONCTIONNELS COTATION DE ENNEKING

	1 : mauvais	2 : moyen	3 : bon	4 : excellent
Mobilité articulaire				
Douleur				
Instabilité - Déformation				
Force				
Activité fonctionnelle - Complications				
Acceptation psychologique				

La comparaison entre un patient amputé et bien appareillé et la chirurgie conservatoire est difficile, puisque l'amputation est réservée au cas où la chirurgie conservatoire est impossible.

Les auteurs rapportent des résultats fonctionnels satisfaisants pour la chirurgie conservatoire entre 50 et 75 % sur l'échelle de ENNEKING

CAMPANNA retrouve 51 % de bons résultats avec l'endoprothèse à charnière du genou.

MALAWER obtient un score de 21 pour les localisations tibiales postérieures. BACCI à 74 % de bons résultats pour tous types de reconstructions confondues

Les rotations plasties de VAN NESS ont un bon résultat fonctionnel avec aucune restriction d'activité lorsque la cheville a subi une rééducation adaptée. D'après une étude menée par VEENSTRA, 66 % des adolescents opérés depuis plus de 6 ans ont une qualité de vie comparable à des adolescents sains et ont repris une activité sportive quotidienne. 33 % ont des troubles de leur image et ont peu de vie sociale.(125)

d. Les complications de la chirurgie

Elles sont plus nombreuses dans le groupe sauvetage de membre par rapport à l'amputation ; Winckler reprend 11 % des membres reconstruits par endoprothèses et allogreffes versus 2,2 % pour les amputations (8). De même Bramwell retrouve 11% de complications sévères(13). Bacci décrit 71% de complications dont les 3/4 ont nécessité une reprise chirurgicale. contre 0 % pour les amputations.

Les principales complications sont :

a) Les infections :

Elles peuvent survenir en postopératoire immédiat ou à distance, favorisées par les chimiothérapies. Elles sont très difficiles à stériliser et aboutissent souvent à l'amputation.

b) Les descellements de prothèse :

C'est la complication mécanique la plus fréquente. Ils surviennent en général entre 3 et 7 ans. Unwin constate sur 1001 patients (120) un très grand nombre de descellements de prothèse lié à :

- l'âge du patient : les patients de moins de 20 ans usent rapidement leur matériel,
- le site de la prothèse (93,7 % de descellement au niveau du fémur proximal contre 58 % pour le tibia proximal).
- La quantité d'os réséqué

Avec l'apparition des prothèses d'hydroxyapatite semble s'améliorer cette complication due au « stress shielding »

c) Les autres complications mécaniques :

- rupture de charnière sur les prothèses de genou
- fracture de queue de prothèse, fluage et usure
- rupture de vis, plaques, clous

d) Les pseudarthroses (Plus fréquentes dans les reconstructions comportant des allogreffes)

e) Les fractures osseuses de part et d'autre de la prothèse

f) les instabilités articulaires

g) les complications nerveuses (paralysie des nerfs périphériques : SPE)

h) les complications cutanées (nécroses)

i) les complications vasculaires : elles se terminent souvent par une amputation

B. CHIRURGIE DES METASTASES.

1. Les ostéosarcomes d'emblée métastatiques.

Pour les patients présentant un état général conservé, **le traitement curatif est réalisé.**

La chirurgie carcinologique est réalisée au niveau de la tumeur primitive et au niveau des métastases pulmonaires même si celles-ci ne sont plus visibles au scanner thoracique pré-chirurgical.

Sont récusés les patients présentant des métastases trop évoluées ou inextirpables de part leur topographie ou de part leur grand nombre.

a. Les résultats de la chirurgie

Saeter en 1995 conclut à l'importance de la résection métastatique totale comme le facteur principal en plus de la chimiothérapie (108).

La survie globale passe de 50 % à 5 ans pour les patients ayant bénéficié d'une métastaséctomie complète à 0 % à 5 ans dans le groupe n'ayant pas bénéficié de traitement chirurgical, ou uniquement d'une résection incomplète.

Cela semble indiquer qu'il est recommandé en cas de métastase unique une métastaséctomie.

b. la survie globale

Elle est très faible par rapport aux formes localisées

Tableau X: Survie globale des ostéosarcomes métastatiques

AUTEURS	PROTOCOLE	NB DE PATIENTS	SURVIE GLOBALE
NACHAMN(9)	T10	7	14,3 % à 3 ans
WINKLER(9)	COSS 82	22	59 % à 3 ans
BACCI (3,117)	OS/N2	35	37,1 % à 30 mois
SAETER (107)	SSG VIII	60	24 % à 17 mois

c. Les facteurs pronostiques

- localisation de la lésion primitive

- nombre de métastases :

Pour Bacci, les patients qui ont jusqu'à 4 nodules métastatiques ont un taux de survie jusqu'à 40 % à 17 mois alors que les patients ayant plus de 5 métastases pulmonaires ont une survie de 0 %. (3)

-les autres facteurs n'influencent pas la survie.

2. La chirurgie des récidives métastatiques.

Après le traitement curatif, les patients sont suivis de façon très régulière à la recherche de récidives locales et à distance. Lorsqu'elles sont découvertes, elles peuvent être opérées à un stade précoce et le patient bénéficie d'une nouvelle chimiothérapie s'il a été bon répondeur à la chimiothérapie préopératoire. Dans le cas contraire, le patient ne reçoit pas de nouvelle chimiothérapie.

Dans le cas où le patient est inopérable d'emblée; il pourra bénéficier d'une chimiothérapie première, choisie en fonction des drogues déjà reçues puis d'une opération chirurgicale dans la mesure du possible.

3. La survie globale

La survie des patients ayant des récidives est de très mauvais pronostic.

Très peu d'études existent sur le devenir des patients présentant des récidives locales et/ ou métastatiques

Le tableau ci-dessous montre que les récidives locales sont très minoritaires par rapport aux métastases à distance.

Glasser, sur 18 cas de récidives locales retrouve 11 % de survie à 5 ans. Ces récidives seraient toutes dues à des marges chirurgicales inadaptées (45).

Tableau XI: SURVIE DES OSTEOSARCOMES APRES RECIDIVES METASTATIQUES

PROTOCOLE	NOMBRE DE RECIDIVES	% RECIDIVES A DISTANCE	% RECIDIVE LOCALE	SURVIE GLOBALE
T7 T10	18	55	18	11% à 5 ans
EOI				
DOX/CDDP	41	39	22	?
DOX/CDDP/MTX	55	53	22	?
IOR/OS/N2	55	52	3	22,6% à 16 mois

III. RADIOTHERAPIE

Dans les années 1960, CADE rapporte une survie à 5 ans de 21,8% sur 133 cas traités par radiothérapie seule avec 80 Gray sur 7 à 9 semaines afin d'éviter l'amputation immédiate.

La radiothérapie conventionnelle sans chimiothérapie uniquement associée à la chirurgie dans un but curatif pour les ostéosarcomes des extrémités est actuellement abandonnée en raison de son inefficacité .Il en est de même pour l'irradiation prophylactique pulmonaire.

Les indications de la radiothérapie sont actuellement:

- lorsque pour des raisons topographiques, l'exérèse chirurgicale est impossible.(pelvis)
- à titre palliatif et antalgique, elle est utilisée avec des effets bénéfiques dans les tumeurs inopérables localisées au tronc et dans les tumeurs au stade métastatique, au-delà de toutes possibilités chirurgicales.

IV. SURVEILLANCE :

Elle est absolument nécessaire pour dépister les récurrences :

*** les 2 premières années :**

- surveillance clinique tous les 2 mois
- radiothérapie pulmonaire tous les mois,
- TDM thoracique tous les 6 mois
- scintigraphie osseuse tous les 4 mois
- IRM locale si symptômes.

*** les 3ème et 4ème années :**

- surveillance clinique tous les 3 mois
- radiographie pulmonaire tous les 3 mois
- scanner thoracique tous les 12 mois
- scintigraphie osseuse tous les 6 mois
- IRM locale si symptômes

*** les 5ème et 6ème années :**

- surveillance clinique tous les 6 mois
- radiographie pulmonaire : tous les 6 mois
- scanner thoracique : si doute à la RP
- scintigraphie osseuse si symptôme
- IRM en cas de symptômes

*** Après la 6ème année :**

- surveillance clinique 1 fois par an
- RP 1 fois par an
- TDM thoracique si doute à la RP
- scintigraphie osseuse en cas de symptômes
- IRM locale si symptômes

Standard :

- radiographie pulmonaire
- TDM thoracique
- Scintigraphie osseuse
- IRM locale si possible

Recommandations :**Tableau XII : OSTEOSARCOMES - SURVEILLANCE APRÈS TRAITEMENT**

<i>Examens</i>	<i>1ère et 2ème année</i>	<i>3ème et 4ème année</i>	<i>5ème et 6ème année</i>	<i>> 6ème année</i>
RP	tous les 2 mois	tous les 3 mois	tous les 6 mois	tous les ans
TDM thoracique	tous les 6 mois	tous les ans	–	–
Scintigraphie	tous les 4 mois	tous les 6 mois	en cas de symptômes	
IRM locale	en cas de symptômes			

SERIE PERSONNELLE

L'analyse de la littérature a été reprise dans les **Standards, Options et Recommendations** qui ont pu définir des règles de bonnes pratiques en charge en 1998.

Les principales règles sont :

L'inclusion dans un protocole **évalué** (enfants SFOP) associant une chimiothérapie **néoadjuvante** à une chimiothérapie **adjuvante**.

La réalisation de la chimiothérapie dans une **structure hautement compétente** habituée aux protocoles agressifs et toxiques.

La réalisation d'une tomodensitométrie thoracique en coupes épaisses et en acquisition spiralée volumique.

Un délai le plus court possible entre la biopsie et la chimiothérapie préopératoire.

L'utilisation de méthotrexate haute dose chez l'enfant. Pour son administration, il faut disposer de la possibilité de doser le méthotrexate, mais surtout d'une réanimation avec dialyse en cas de mauvaise élimination.

La réalisation de **l'acte chirurgical** et de la biopsie par le **même chirurgien**.

La lecture des lames de la biopsie et de la pièce opératoire par le **même anatomopathologiste**.

Pour l'évaluation du résultat de la chimiothérapie première, le **Grading de Huvos** doit être utilisé. Il faut tenir compte du chiffre maximal représenté dans les champs étudiés et non pas de la réponse moyenne. Actuellement en France, on accepte la définition de bons répondeurs si on retrouve moins de 5 % de cellules viables.

Nous allons donc reprendre la série rétrospective Lorraine qui compte 39 patients (de 1983 à 1998) et analyser si la prise en charge s'est fait selon ces critères. Les premiers patients n'ont pas pu bénéficier de ces règles qui n'étaient pas encore établies. Nous analyserons aussi les séquelles tardives et la survie de ces patients.

I. DESCRIPTION DE LA POPULATION

Il s'agit d'une série rétrospective sur 16 ans, (1983-1998), établie à partir du Registre Lorrain des cancers de l'enfant. Nous avons arrêté l'étude à 1998 pour avoir un recul de 3 ans par rapport aux derniers patients inclus dans la série.

La série comprend **39 patients** mais **40 ostéosarcomes** (1 patient a présenté 2 ostéosarcomes histologiquement différents à 3 ans d'intervalle). Ils ont été traités dans leur majorité par 3 protocoles différents successifs : **T10, OS87 et OS94**, en fonction de la date de découverte de l'ostéosarcome.

Le protocole T10 a été appliqué entre **1983 et 1987**, le protocole OS87 entre **décembre 1987 et mars 1994** et le protocole OS94 a été suivi de **juin 1994 jusqu'à nos jours**.

Les résultats seront calculés à partir des patients inclus dans ces 3 protocoles soit un total de 30 patients. 9 patients ont été exclus des résultats pour que la série soit homogène. 1 patient de 21 ans avait une tumeur juxtacorticale et n'a donc pas reçu de chimiothérapie, les 8 autres ont été traités par des protocoles différents.

Les protocoles étaient prévus pour des malades non métastatiques au diagnostic ; les malades métastatiques ont été traités avec ses mêmes protocoles selon des recommandations qui sont différentes.

Tableau XIII : présentation des patients

PROTOCOLE	T10 (1983-1987)	OS87 (1987-1994)	OS94 (A partir de 1994)	Autres protocoles
NOMBRE DE PATIENTS	9	12	9	9
TUMEURS LOCALISEES	9	10	4	8
METASTASES AU DIAGNOSTIC	0	2	5	1
CHIMIOOTHERAPIE	9	12	9	8
CHIRURGIE CONSERVATRICE	3	9	7	9
CHIR RADICALE	5	3	2	0
RADIOT 2NDAIRE	1	0	0	6

EPIDEMIOLOGIE

- Nombre d'enfants traités: **39**
- Nombre d'ostéosarcomes traités: **40**
- SEX RATIO:**1,7** (25 garçons pour 14 filles).
- L 'âge de survenu moyen est de **13,5 ans** ; 14 ans pour les garçons (extrême 7-22 ans) et 13 ans pour les filles (extrême 7-18 ans).
- A noter la survenue d'un ostéosarcome juxtacortical chez un patient à l'âge de 21 ans dont nous ne tiendrons pas compte dans les statistiques.(traitement chirurgical seul)

PARTICULARITES EPIDEMIOLOGIQUES

- 2 frères jumeaux ont été touchés par 1 ostéosarcome; un des jumeaux a été atteint en 1977 et a rechuté en 1983 au moment de la découverte du premier ostéosarcome chez son frère. Ce dernier a été touché par un second ostéosarcome histologiquement différent du premier (fémur droit et tibia gauche). Les 2 frères ont été traités par le protocole T12.
- 1 patient, lors de la découverte de sa maladie avait un frère décédé 5 ans plus tôt d'un ostéosarcome et un demi-frère décédé à l'âge de 2 ans d'un rhabdomyosarcome.

OSTEOSARCOME SECONDAIRE

- 1 patient présente un antécédent de médulloblastome (13 ans auparavant) traité par radiothérapie et chimiothérapie; 1 patient présente un antécédent de neuroblastome stade 4 (6 ans auparavant) traité par allogreffe et 1 patient présente un antécédent de rétinoblastome bilatéral (8 ans auparavant) traité par radiothérapie et énucléation bilatérale.

LOCALISATIONS ET SIGNES CLINIQUES

La durée moyenne du premier symptôme, le plus souvent la douleur, avant l'évocation du diagnostic par un médecin est de 6 semaines pour les filles (2 à 20 semaines) et de 7 semaines pour les garçons (de 5 jours à 8 mois présentant des métastases pulmonaires au diagnostic).

31 patients ont des formes localisées d'ostéosarcomes au diagnostic; 8 sont métastatiques.

La localisation principale est au niveau du fémur (52,5 %) puis vient le tibia (17,5 %) et l'humérus (7,5 %) en accord avec les données de la littérature.

Tableau XIV : LOCALISATIONS

	GARCONS	FILLES	TOTAL	%
FEMUR	12	9	21	52,5
TIBIA	6	1	7	17,5
PERONE	1	0	1	2,5
HUMERUS	1	2	3	7,5
CUBITUS	1	0	1	2,5
AILE ILIAQUE	2	0	2	5
VERTEBRE	1	1	2	5
OMOPLATE	1	0	1	2,5
ORBITE	0	1	1	2,5
ROCHER	1	0	1	2,5
TOTAL	26	14	40	100

ANATHOMOPATHOLOGIE

1. TYPE HISTOLOGIQUE DE LA PIÈCE OPÉRATOIRE (39 PATIENTS)

L'histologie la plus fréquente est de type ostéoblastique (42,5%) rejoignant les données de la littérature (29)

Tableau XV : Histologie de la pièce opératoire selon la classification de Mazabraud

	GARCONS	FILLES	TOTAL
OSTEOBLASTIQUE	11	6	17
CHONDROBLASTIQUE	2	1	3
OSTEOGENIQUE	8	2	10
TELANGIECTASIQUE	0	1	1
JUXTACORTICAL	0	1	1
2NDAIRE RADIOT	0	2	2
ANAPLASIQUE	1	0	1
PEU DIFFERENCIE	0	1	1
FIBROBLASTIQUE	0	1	1
Non-ETIQUETE	3	0	3

- Dans 3 cas le type histologique n'est pas précisé dans le compte rendu anatomopathologique.
- Dans 2 cas, il existe un désaccord entre l'histologie de la biopsie et l'histologie de la pièce opératoire.(1 ostéosarcome est étiqueté anaplasique à la biopsie puis télangiectasique sur la pièce opératoire ; un autre est étiqueté télangiectasique à la biopsie puis ostéogénique sur la pièce opératoire)
- Dans 1 cas, une biopsie est étiquetée sarcome d'Ewing puis ostéosarcome à la relecture suite à l'intervention

RESULTAT DU GRADING DE HUVOS:

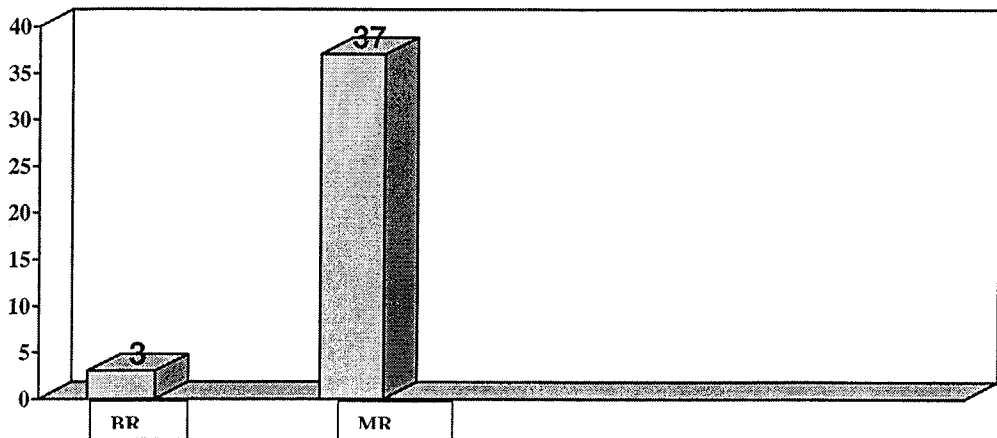
Parmi les **40** ostéosarcomes traités, **3** sont bons répondeurs à la chimiothérapie dont 1 a été traité par le protocole EWING 84 en raison d'une erreur d'interprétation à la biopsie soit **7,5 %**.

On note que dans les autres centres français, la répartition entre bons répondeurs et mauvais répondeurs est de 52 % (Communication SFOP Nov. 98 protocole T10 IGR, OS 87).

Cette répartition soulève des questions.

Figure 1

bons et mauvais répondeurs à la chimiothérapie



Parmi les 30 patients traités selon les 3 protocoles principaux, le pourcentage de tumeur viable est précisé **19** fois (2 / 9 dans le protocole T10, 10 / 12 dans le protocole OS87 et 7 / 9 dans le protocole OS94).

Dans 5 cas, le pourcentage de cellules viables n'est pas indiqué mais l'histologiste précise si le patient est bon ou mauvais répondeur.(3 fois dans le protocole T10, 2 fois dans le protocole OS94)

Dans 6 cas aucun pourcentage et aucune indication ne sont indiqués dans le compte rendu histologique. (3 fois dans le protocole OS87, 3 fois dans le protocole T10) Les patients ont été traités comme des mauvais répondeurs.

On constate que dans 6 cas où le grading de Huvos n'est pas donné, il s'agit du protocole T10, mis en place avant les procédures de bonnes conduites.

C'est pourquoi nous allons faire une analyse détaillée du nombre d'historiogiste qui sont intervenus pour la lecture des pièces opératoires et des biopsies.

2. ANALYSE DETAILLEE PAR PROTOCOLE

- PROTOCOLE T10 (9 ostéosarcomes traités)

On constate l'intervention de **10** histologistes différents. Dans seulement **3** cas, le même médecin a analysé la biopsie et la pièce opératoire.

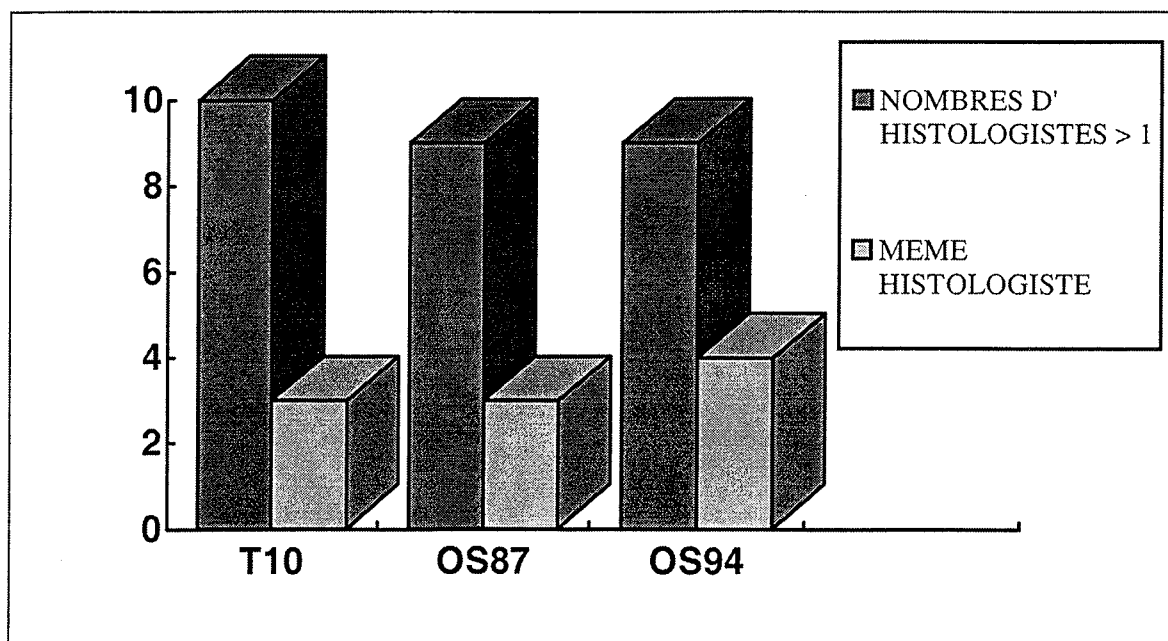
- PROTOCOLE OS87 (12 ostéosarcomes traités)

9 histologistes différents sont intervenus. Dans seulement **3** cas, le même médecin a analysé la pièce opératoire et la biopsie.

- PROTOCOLE OS94 (9 ostéosarcomes traités)

9 histologistes différents sont intervenus; dans uniquement **4** cas le même praticien a analysé la pièce opératoire et la biopsie.

Figure 2: nombre d'historiogistes differents par protocole



II. TRAITEMENT

A. CHIMIOThERAPIE

L'efficacité de la chimiothérapie repose sur la rigueur des intervenants dans l'administration du traitement ainsi que le respect des rythmes et des doses. La chimiothérapie doit être prise en charge par une structure compétente habituée aux protocoles agressifs.

Pour mémoire, les 3 protocoles étudiés sont les protocoles T10, OS87, OS94.(cf annexes 2 à 9 pour le détail)

Ils comprennent des cures de chimiothérapie préopératoire 15 jours après la biopsie, une cure chirurgicale à la treizième semaine de traitement et des cures de chimiothérapie postopératoire dont les drogues sont choisies en fonction du résultat du grading de Huvos. Les bons répondeurs bénéficient de la même chimiothérapie alors que les mauvais répondeurs sont traités par des drogues différentes.

Si certains effets secondaires trop importants surviennent, des modifications aux différents protocoles doivent être réalisées (modification des posologies, décision de ne pas réaliser une ou plusieurs cures, remplacement de certaines drogues en accord avec les coordonateurs).

Nous allons analyser les déviations importantes aux protocoles et leur causes.

PROTOCOLE T10 (9 patients traités/4 déviations)

La durée du traitement préopératoire est en moyenne de **14** semaines.

Dans **4** cas, une amputation est réalisée avant la fin de la chimiothérapie préopératoire pour une augmentation tumorale au cours du traitement.

Dans **2** cas la chimiothérapie postopératoire a été administrée avec une posologie des 2/3 devant une toxicité hématologique de grade II (classification OMS) pour 1 patient et une toxicité digestive de grade II pour un autre patient.

Dans **2** cas l'altération de la fonction rénale (toxicité de grade II) a nécessité un arrêt de l'administration de cisplatine en postopératoire pendant 2 cures.

Dans **1** cas, la patiente n'a pas bénéficié du traitement chirurgical suite à l'apparition d'une métastase osseuse au cours de la chimiothérapie préopératoire. Une chimiothérapie de sauvetage par adriamycine, cisplatine, bléomycine et actinomycine D a été réalisée.

PROTOCOLE OS87 (12 patients traités /5 déviations)

La durée du traitement préopératoire est en moyenne de **15** semaines avec un extrême à 19 semaines.

- **1** patient n'a pas reçu de chimiothérapie postopératoire (pathologie étiquetée chondrosarcome lors de l'histologie de la pièce opératoire)

Dans **2** cas, la posologie du méthotrexate a été modifiée suite à une toxicité digestive et neurologique.

Dans **3** cas un déficit auditif de grade 1 a entraîné un arrêt (1 cas) ou une diminution des deux tiers de la posologie du CDDP lors des 2 dernières cures de chimiothérapie.

PROTOCOLE OS94 (9 patients traités/ 6 déviations)

La durée du traitement préopératoire est en moyenne de **16** semaines avec 2 patients opérés à 21 semaines.

-6 patients ont bénéficié d'une modification du traitement due à une toxicité médicamenteuse ;

soit par une diminution ou un arrêt du CDDP pour un déficit auditif en fin de traitement, soit par une modification de la posologie du méthotrexate pour une tubulopathie hypokaliémiantre retrouvée dans 5 cas ainsi que 3 intolérances au méthotrexate révélés par des troubles cliniques ou biologiques.(Rectite grade II, cytolyse grade II selon la classification OMS).

- 1 patient a eu une intolérance à l'ifosfamide révélée par des convulsions et une mucite. L'ifosfamide n'a pas été repris

Sur 214 patients inclus dans le protocole OS94 en France, 113 déviations au traitement ont été constatées et 19 patients ont été exclus du protocole pour modifications du traitement suite à une progression tumorale. (résultats non publiés)

Il est important de noter en reprenant l'ensemble des dossiers des patients un allongement de la chimiothérapie préopératoire avec une durée moyenne de 14,5 semaines (les protocoles en recommandent 13) avec 2 extrêmes à 21 semaines.

B. CHIRURGIE DE LA TUMEUR PRIMITIVE

La chirurgie des métastases n'est pas envisagée.

Nous avons pu constater que le délai moyen entre les biopsies et le J1 de la première chimiothérapie préopératoire est de 11 jours avec des extrêmes de 7 à 18 jours (étude portant sur tous les dossiers). Le même délai est retrouvé en analysant uniquement le protocole OS94. La durée moyenne entre l'intervention chirurgicale et la reprise de la chimiothérapie postopératoire est de 20 jours. (La durée maximale est de 2 mois pour un patient et 2 enfants ont attendu six semaines.) L'étude du protocole OS94 montre une amélioration: 17 jours en moyenne. Les extrêmes allant de 7 à 28 jours (Le protocole OS94 préconise un maximum de 14 jours.). Les résultats intermédiaires non publiés (février 2001) du protocole OS94 des différents centre français retrouve une médiane de 9 jours de délai entre la biopsie et le début de la chimiothérapie quelle que soit la chimiothérapie préopératoire (bras S et bras N).

PROTOCOLE T10 (9 ostéosarcomes traités ; 0 métastatiques)

-Exclusion : 1 ostéosarcome de l'orbite. (énucléation)

-Huit ostéosarcomes opérés

-Nombre d'intervenants : 5

Dans 6 cas le même chirurgien a procédé à la biopsie et à l'intervention chirurgicale, dans 2 cas nous n'avons pas de précisions.

-Traitement conservateur : 3

-5 patients ont été amputés. Parmi ceux ci, 4 l'ont été rapidement pour une augmentation de la masse tumorale dès le début du traitement médical préopératoire.

Un patient a subi une amputation secondaire suite au passage en zone carcinomateuse lors de la chirurgie.

PROTOCOLE OS87 (12 ostéosarcomes traités/ 8 non métastatiques/ 4 métastatiques)

-Nombre d'intervenants : 3

Tous ont procédé à la biopsie et à l'intervention chirurgicale.

-Traitement conservateur : 10

Un patient a été amputé secondairement suite au passage en zone carcinomateuse lors de la chirurgie. Un autre patient pour progression tumorale lors de la chimiothérapie préopératoire.

PROTOCOLE OS94 (9 ostéosarcomes traités/ 4 localisées/ 5 métastatiques)

-Nombre d'intervenants :5

Dans 8 cas le chirurgien a procédé à la biopsie et à l'intervention chirurgicale; dans 1 cas l'opérateur est différent. (Acte chirurgical non réalisé à l'hôpital d'enfants.)

-Traitement conservateur : 7

1 patient a subi une amputation secondaire suite à une infection, un autre a été amputé d'emblée suite à une progression tumorale malgré la chimiothérapie préopératoire.

Au total, parmi les 30 patients traités, 21 ont bénéficié d'un traitement conservateur soit 70 %. Toutefois, on note que 3/ 9 patients traités par le protocole T10 ont bénéficié d'un traitement conservateur et que 7/ 9 traités par le protocole OS94 ont bénéficié d'un traitement conservateur. Pour l'IGR (étude unicentrique), le taux d'amputation pour le protocole OS87 est de 27%; Dans le service, il est de similaire (25 % ou 3 /12 patients).

Figure 3:

Comparaison entre le nombre d'ostéosarcomes et le nombre de chirurgiens intervenus dans chaque protocole

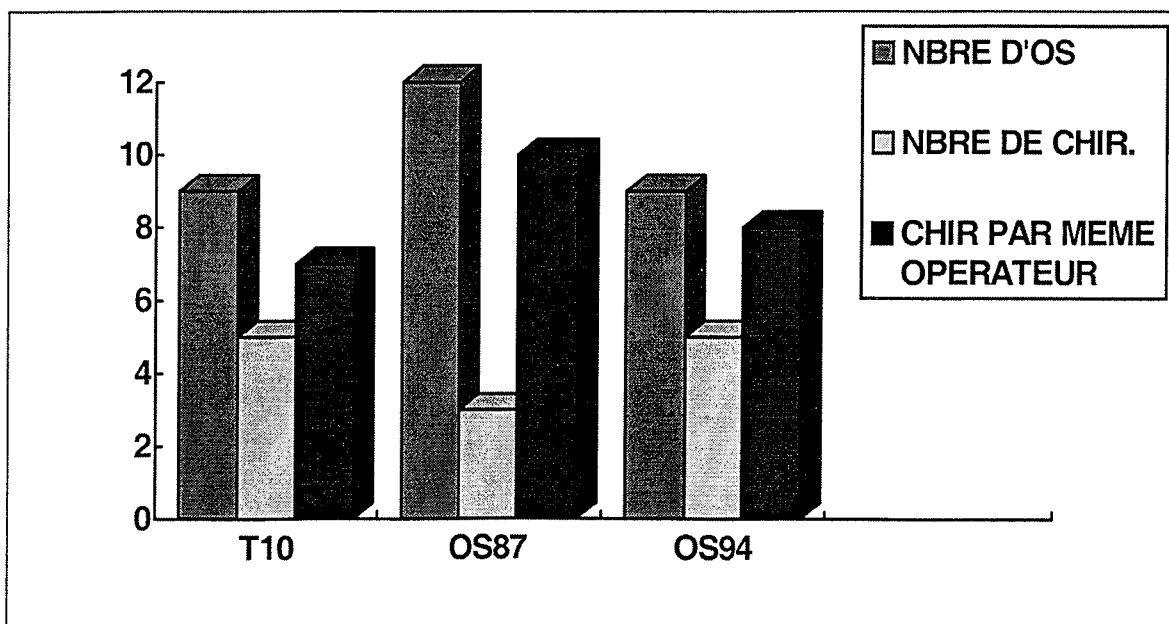


Tableau XVI :Nombre et pourcentage d'amputation des protocoles T10, OS87 et OS94

	T10 /9	OS87 /12	OS94 /9
Amputation (%)	5 (62,5)	3 (25)	2 (22)
Amputation d'emblée (%)	4 (50)	1(8)	1 (11)
Amputation et complication chir.	1	1	1
Amputation après récurrence	0	1	0
Amputation et vivant	4	1	2

III. EVOLUTION ET RESULTATS

On recense dans notre série 17 décès sur 39 patients. Le taux de survie est de **56,4 %**.

Parmi les **31 patients non métastatiques** au diagnostic, le taux de survie global est de **61,2 %** (19/ 31)

L'EFS est de **54,8 %** (17/ 31 patients sont en première rémission complète)

Seul **3/ 8** patients métastatiques au diagnostic sont vivants.

En reprenant plus en détail nos trois grands protocoles, nous obtenons résultats suivants :

PROTOCOLE T10 (9 patients, aucun métastatique au diagnostic)

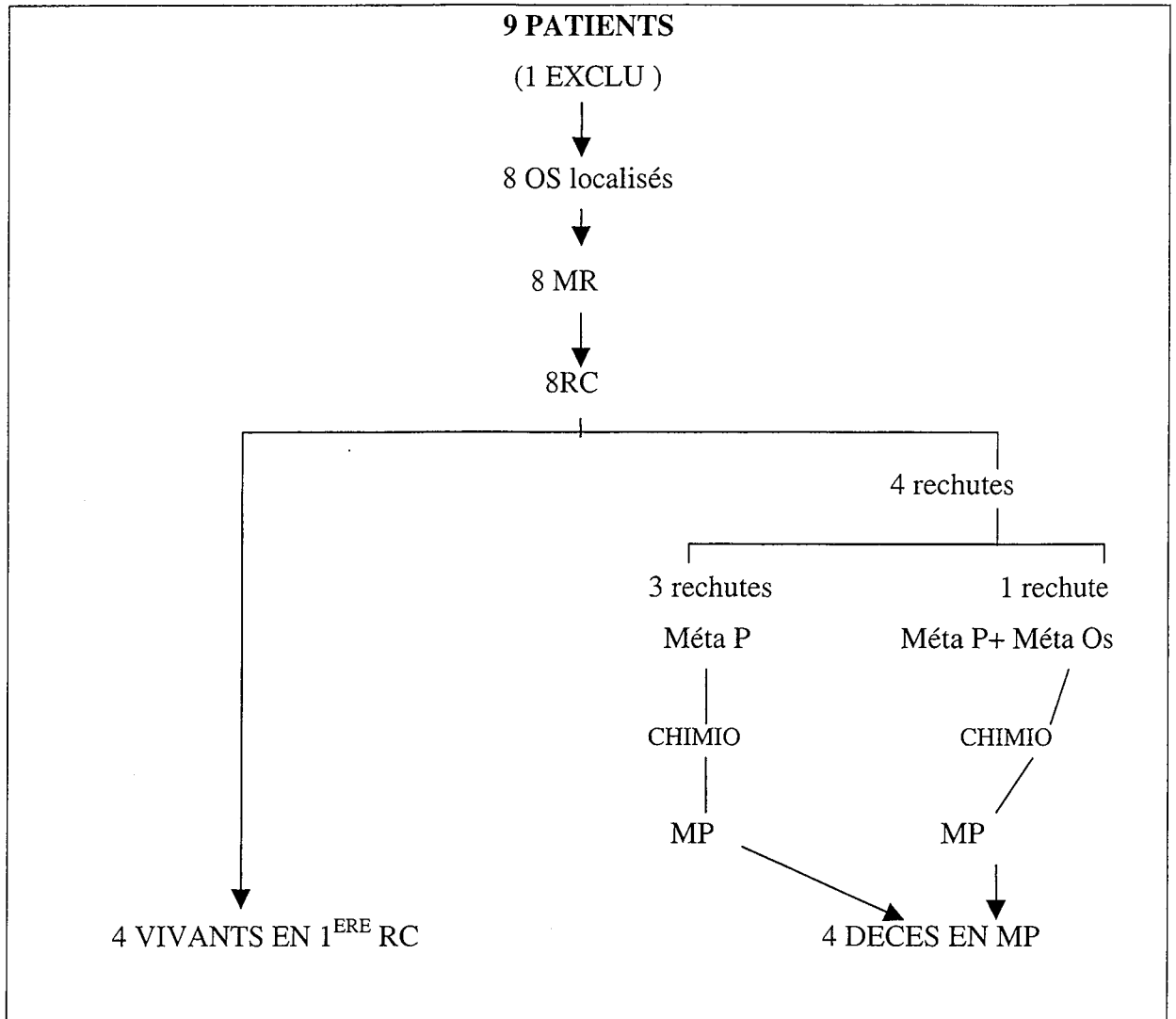
5 patients sont décédés (4 ont présenté des métastases à distance, le patient ayant une tumeur de l'orbite a bénéficié d'une chimiothérapie palliative insuffisante.)

Survie globale: 44 % (4 vivants/ 9)

L'Event Free Survival (EFS) à 24 mois et à 48 mois est de 44 %. Elle est de 66 % si l'on exclut les patients non inclus dans le protocole. (les 3 patients porteurs respectivement d'un ostéosarcome de l'aile iliaque, de l'orbite et d'un ostéosarcome secondaire)

On peut conclure que les métastases sont apparues dans les 2 premières années et que les patients ayant un EFS supérieur à 2 ans n'ont pas rechuté.

PROTOCOLE T10 : RESULTATS



légende :

MP : maladie progressive

Méta P : métastase pulmonaire

OS : ostéosarcome

MR : mauvais répondeur

RC : rémission complète

Méta Os : métastase osseuse

CT HD: chimiothérapie haute dose

PROTOCOLE OS87 (12 patients/ 10 tumeurs localisées / 2 métastatiques au diagnostic)

-10 patients avaient une tumeur localisée au diagnostic : 2 ont eu des métastases pulmonaires et sont décédés, 1 a rechuté localement et est en 2^{ème} rémission complète (8vivants /10).

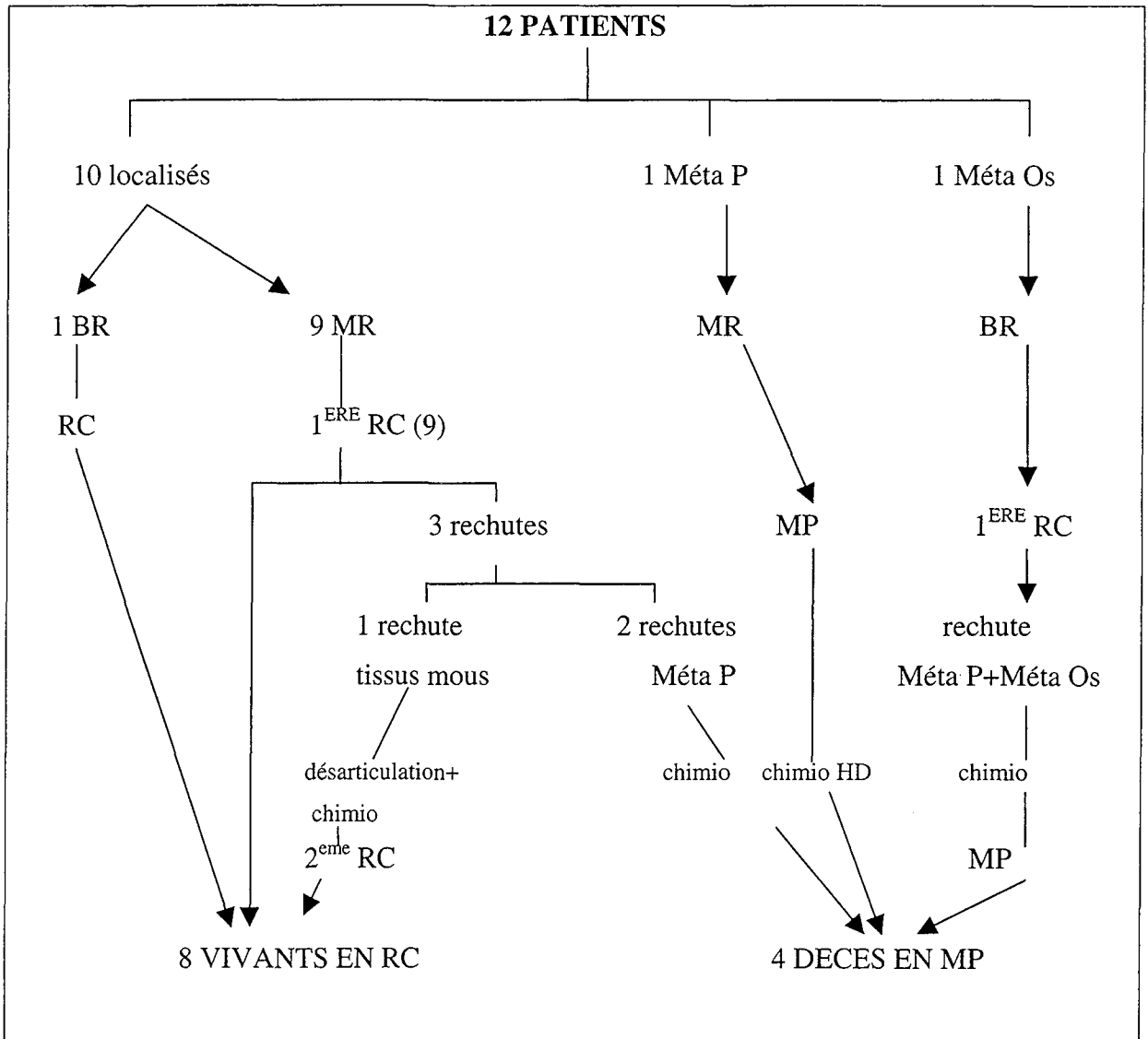
Les patients ayant des métastases au diagnostic sont décédés dont l'un après avoir été mis en rémission complète.

- **Survie globale**: **66 %** à 5 ans (4 décès/12 patients) ou **80 %** si on exclut les patients ayant des métastases au diagnostic.
- L'EFS à 24 mois est de 66 % (4 rechutes/12) ou de **80 %** si on exclut les patients ayant des métastases au diagnostic.
- L'EFS à 48 mois est de 58 % (5 rechutes/12) ou de **70 %** si on exclut les patients ayant des métastases au diagnostic.

Ces résultats sont conformes à la série nationale OS87

- Pour les BONS REPONDEURS (N=2), l'EFS à 24 et à 48 mois est de 50 %. Si les patients ayant des métastases au diagnostic sont exclus la survie à 24 et 48 mois est de 100 %.
- Pour les MAUVAIS REPONDEURS (N=10), l'EFS à 24 mois est de 70 % et à 48 mois de 60 %. Si les patients ayant des MP au diagnostic sont exclus la survie à 24 mois est de **77 %** et à 48 mois de **66 %**.

RESULTATS :



légende :

MP : maladie progressive

Méta P : métastase pulmonaire

OS : ostéosarcome

MR : mauvais répondeur

RC : rémission complète

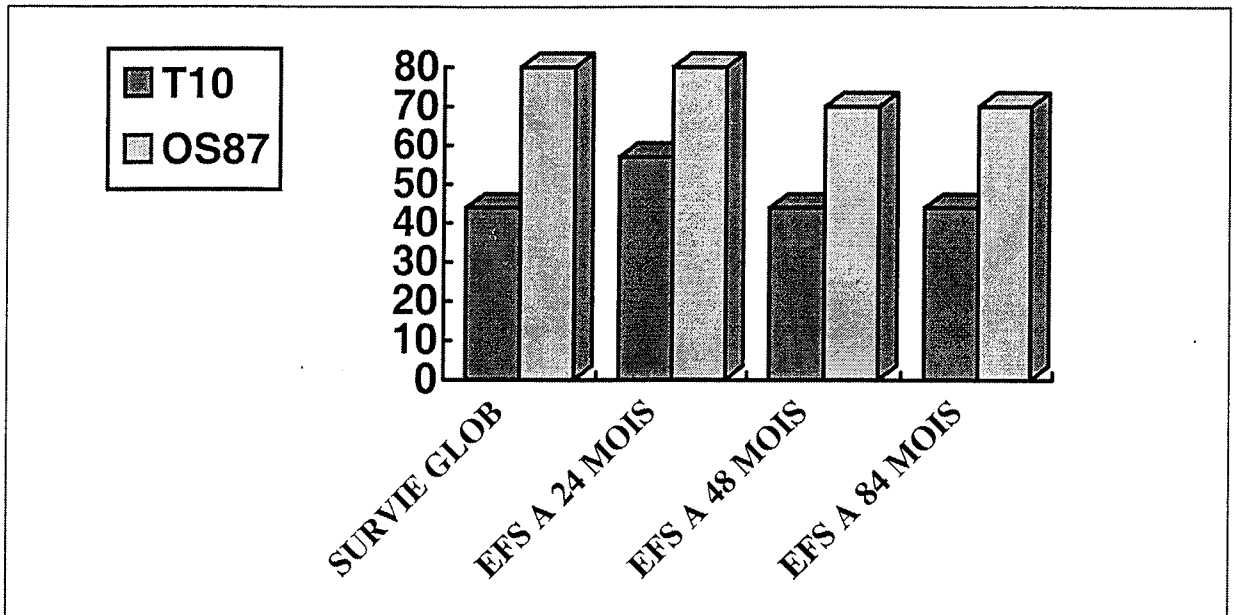
Méta Os : métastase osseuse

CT HD : chimiothérapie haute dose

BR : bon répondeur

Figure 4:

Survie à 5 ans et EFS des patients non métastatiques à 2, 4 et 7 ans inclus dans les protocoles T10 et OS87



PROTOCOLE OS94 (9 patients/ 4 tumeurs localisées / 5 métastatiques au diagnostic)

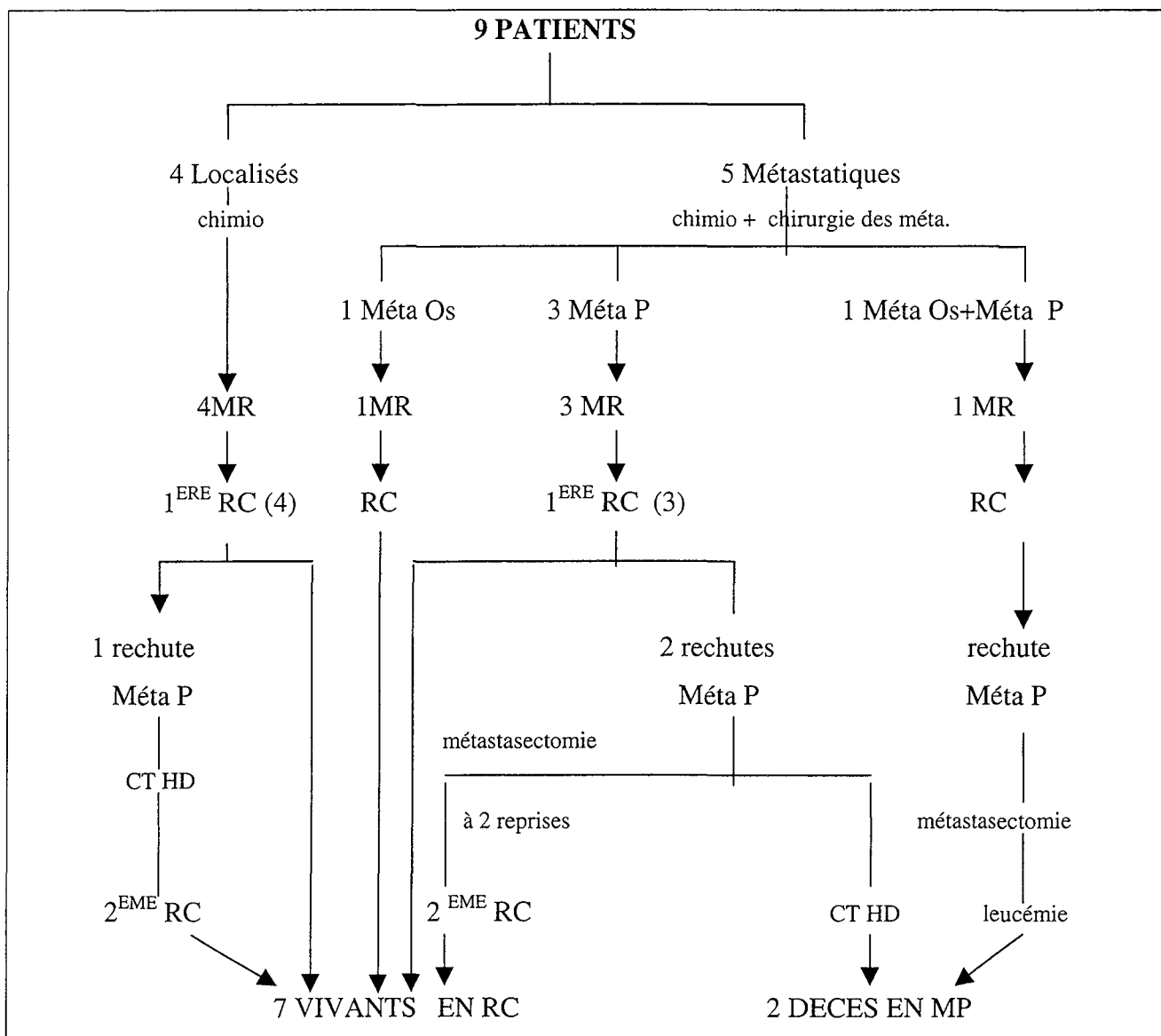
- 4 patients avaient une tumeur localisée au diagnostic : 1 a rechuté et est en 2^{ème} rémission complète. Tous sont vivants.
- 5 patients avaient une tumeur métastatique au diagnostic : 4 ont rechuté après avoir été mis en rémission complète et 2 sont décédés.

Au total 78% (n = 7) des patients traités par le protocole OS94 sont encore vivants après 3 années de recul.

L'EFS à 36 mois est de 55 % (5/ 9)

PROTOCOLE OS94 (9 patients, 5 patients sont métastatiques au diagnostic)

RESULTATS :



légende :

MP : maladie progressive

Méta P : métastase pulmonaire

OS : ostéosarcome

MR : mauvais répondeur

RC : rémission complète

Méta Os : métastase osseuse

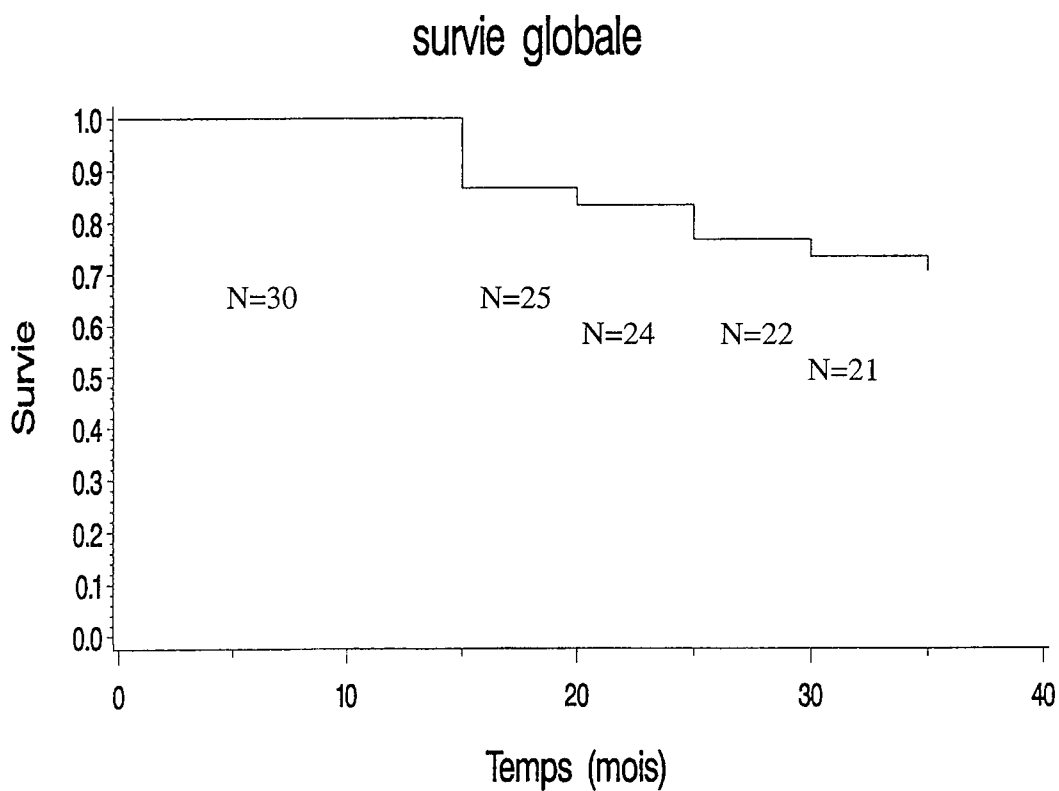
CT : chimiothérapie haute dose

Le tableau XVII résume l'évolution des patients dans les 3 principaux protocoles.

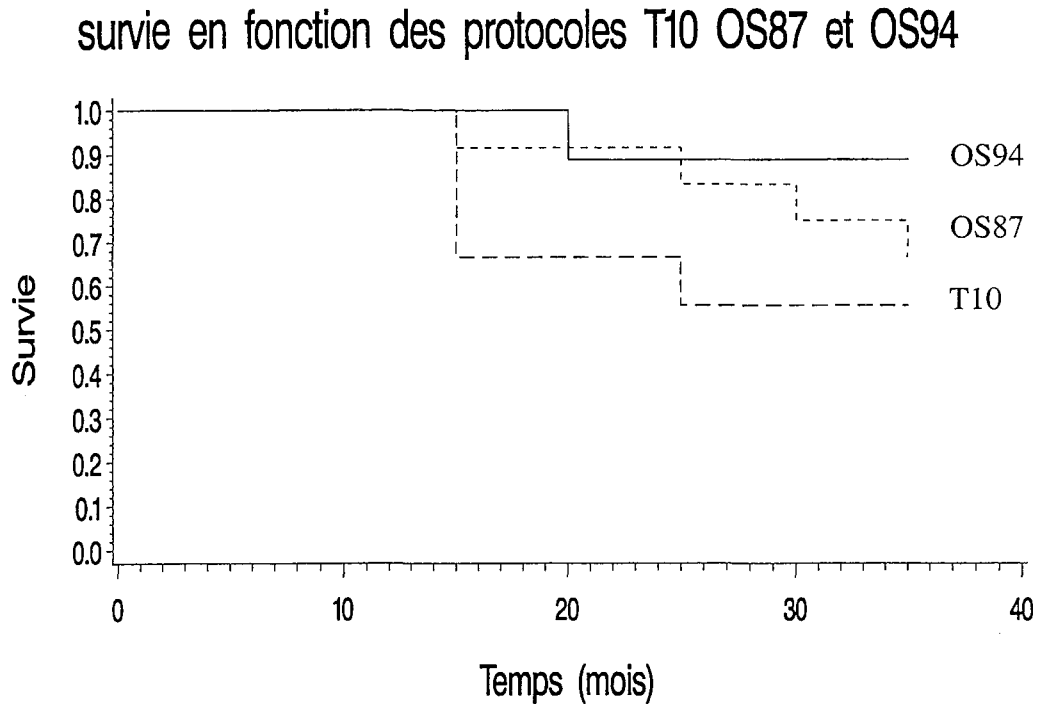
Tableau XVII : Evolution des patients

<i>PROTOCOLES</i>	T10	OS87	OS94
<i>EVOLUTION META (ou progression tumorale)</i>	4 (DCD)	5(1 VIVANT)	4
<i>EFS à 5 ANS</i>	4 (45%)	7(58%)	5(3 ans)(55%)
<i>DECEDES</i>	5 (55%)	4(33%)	2 (22%)

La courbe de survie globale selon la méthode actuarielle montre une survie à 36 mois de 70%.



La courbe de survie en fonction des différents protocoles selon la méthode actuarielle montre une amélioration de la survie des patients traités respectivement par le protocole de chimiothérapie OS94 par rapport aux patients traités par les protocoles OS87 et T10.



EVOLUTION DES PATIENTS AYANT PRESENTE UNE METASTASE SECONDAIREMENT

Dans notre série globale (39 patients), 11 enfants ont présenté des métastases pulmonaires, 1 seul a présenté une métastase osseuse et 3 ont eu des métastases pulmonaires et osseuses. **Au total 15 patients soit 37,5% ont présenté une rechute métastatique.**

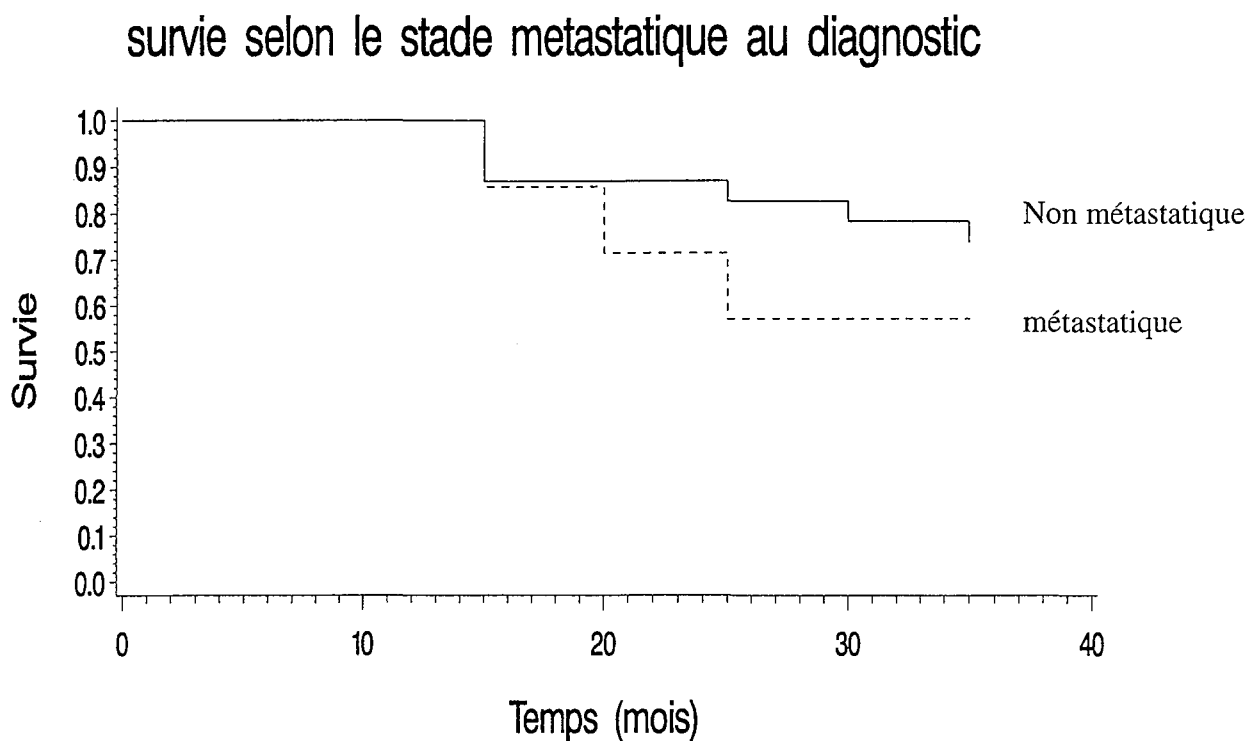
En reprenant la série des patients traités par les trois grands protocoles, soit 30 patients, on constate que parmi les 12 patients qui ont présenté une évolution métastatique, **3 sont vivants.**

Le premier a été traité initialement par le protocole OS87, puis lors de la rechute a bénéficié d'un traitement chirurgical (désarticulation) puis d'une chimiothérapie par VP16/IFO et CDDP/ADM.

Le second a été traité selon le protocole OS94, a eu une amputation précoce pour progression tumorale puis a bénéficié d'une chirurgie et d'un traitement de phase II comprenant de la chimiothérapie par Thiotépa haute dose et greffe de CSP. Le troisième avait une métastase au diagnostic, a été traité selon le protocole OS94 et a bénéficié à d'une métastaséctomie pulmonaire pour une réapparition d'un nodule pulmonaire.

EVOLUTION DES PATIENTS METASTATIQUE AU DIAGNOSTIC

Parmi les 7/30 patients métastatiques au diagnostic, seuls 2 sont encore en rémission complète. (Absence de rechute après la chimiothérapie.). Ils ont été traités par le protocole OS94, bras VP16-IFOSFAMIDE.



IV. COMPLICATIONS TARDIVES ET SEQUELLES

A. MEDICALES

protocole T10

- trois patients ont un déficit auditif de grade 1
- un patient a une exploration fonctionnelle respiratoire altérée (syndrome restrictif)
- un patient a une fraction d'éjection de 54 %

protocole OS87

- 3 patients ont un déficit auditif de grade 1
- aucun patient n'a eu de toxicité cardiaque.

protocole OS94

- 7 patients ont un déficit auditif ; 4 patients ont une toxicité de grade 1, 2 de grade 2 et 1 de grade 3
- Un des patients est porteur d'une prothèse auditive
- 1 patient est atteint d'une insuffisance cardiaque (Fraction d'éjection =24 %) et bénéficie d'un traitement par IEC

Tableau XVIII : COMPLICATIONS MEDICALES TARDIVES ET SEQUELLAIRES

	OS94	OS87	T10	TOTAL
DEFICIT AUDITIF	7	3	3	13
INSUFFISANCE CARDIAQUE	1	0	0	1
EFR ALTERE	0	0	1	1
LEUCEMIE 2NDAIRE	1	0	0	1

B. CHIRURGICALES

a) protocole T10

Nous avons déjà cité l'amputation secondaire à un passage en zone carcinomateuse lors de la chirurgie.

b) protocole OS87

Amputation secondaire due à un passage en zone carcinomateuse lors de la chirurgie.

Les complications de la chirurgie conservatrices sont :

- une paralysie du sciatique poplité externe (SPE)
- 2 ruptures de clous
- 1 descellement de prothèse
- une prothèse bloquée en flexion à 10 %
- 1 raccourcissement de membre.

c) protocole OS94

Les complications de la chirurgie conservatrices sont :

- Une paralysie du sciatique poplité externe.
- Une douleur persistante due à l'amputation du membre.
- Une rupture de clou.
- Une amputation secondaire suite à une infection postopératoire

EN RESUME

Tableau XIX : COMPLICATIONS CHIRURGICALES

	OS87	OS94
PARALYSIE DU SPE	1	1
PROTHESE BLOQUEE	1	0
RUPTURE DE CLOU	2	1
DESCELLEMENT	1	0
RACCOURCISSEMENT	1	0
DLEUR MBE FANTOME	0	1
AMPUTATION 2DAIRE	1	1

V. COMMENTAIRES PERSONNELS

Le taux de survie globale au CHU de Nancy entre 1983 et 1998 est de 56,4 % (tous patients confondus, métastatiques au diagnostic et non métastatiques). Le taux de survie des patients non métastatiques est de 61,2 %. Le dernier essai multicentrique publié (OS87) montre un taux de survie à 66 %. Par ailleurs, l'analyse rétrospective des patients inclus dans les protocoles T10 et OS87 montre une amélioration du taux de survie avec le temps : T10 44%, OS94 78% (tous patients confondus). Cette amélioration est probablement à mettre sur le compte de progrès scientifiques (chirurgie et chimiothérapie), et à un respect plus rigoureux des règles de bonnes pratiques cliniques.

Dans notre série, 20 % des patients sont métastatiques au diagnostic (nombre plus élevé pour la série de patients traités par le protocole OS94)

Cette série rétrospective a la particularité d'avoir un taux très bas de bons répondeurs à la chimiothérapie (3 /40 ostéosarcomes). Nous avons dit préalablement que dans les grandes séries, on retrouve environ 50 % de bons répondeurs.

Pourquoi un taux de bons répondeurs aussi faible ?

Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées:

Le taux élevé de mauvais répondeur explique peut être la survie globale plus faible (61,2 %). Cette série est petite. Peut être s'agit-il, du fait d'un petit nombre de patients d'un effet du hasard ?

Une autre hypothèse serait une réponse diminuée à la chimiothérapie préopératoire des ostéosarcomes étiquetés par l'histologiste « ostéoblastique » qui représentent dans notre étude 42,5 %. Cette hypothèse est étayée par l'étude de Bacci publiée en mai 2001 portant sur 510 patients entre 1983 et 1995. Il conclut à un taux de nécrose totale pour ce type d'ostéosarcome de 15 % contre 41 % pour les ostéosarcomes télangiectasiques et 36 % pour les fibroblastiques. Toutefois, cette hypothèse est probablement fausse car le taux de 42,5 % d'ostéosarcome ostéoblastique est le taux moyen par les grandes séries européennes.

Une troisième hypothèse serait liée à la difficulté de lecture des lames après la chimiothérapie préopératoire. Il peut être difficile de faire une différence entre 5 et 10 % de cellules viables. 9 patients dans l'étude ont un pourcentage évalué entre 6 et 10 %, après relecture par d'autres pathologistes, ils auraient peut-être été de bons répondeurs ?

De plus, un nombre important d'histologistes ont participé à la lecture des lames alors qu'il s'agit d'une petite série. L'idéal serait que les deux analyses microscopiques (biopsie et pièce opératoire) d'une même tumeur chez un même patient soient réalisées par un même médecin spécialiste. Même si le "grading de Huvos" est une technique fiable et reproductible, il faut être entraîné pour résoudre le problème cité ci-dessus.

De plus, les protocoles, sauf le protocole OS94, n'ont pas prévu de relecture des lames par un panel de spécialistes.

Une quatrième hypothèse concerne le respect de chaque phase du protocole thérapeutique par tous les membres de l'équipe médicale.

Il faut prendre en compte :

Le délai préconiser de dix jours entre la biopsie et la première chimiothérapie. (maximum de 18 jours dans notre étude).

Les modifications des médecins prescripteurs pour les doses et l'espacement des cures. On a pu constater des variations (modifications des posologies, allongement de la durée des

intercures) aux différents traitements mais celles-ci sont essentiellement postopératoires et n'ont donc pas pu influencer sur le caractère bon ou mauvais répondeur. Les modifications de la chimiothérapie préopératoire portent sur les progressions tumorales et surtout sur un allongement modéré de la durée des intercures. (14 semaines au lieu de 13).

Ces hypothèses ne peuvent être vérifiées, cependant on peut souligner que la qualité de la prise en charge : (chimiothérapie, délai de prise en charge respecté, équipe hautement qualifiée et spécialisée (chirurgien, oncologue, histologiste) influe probablement sur la survie. Actuellement, ce qui influence la survie c'est d'être bons ou mauvais répondeurs mais, on ne sait pas au jour d'aujourd'hui pourquoi il y a 50 % de bons répondeurs à la chimiothérapie. Le but serait de repérer les mauvais répondeurs pour qu'ils bénéficient d'un traitement adéquat de façon à avoir un protocole qui donnerait le plus grand nombre de bons répondeurs.

La qualité de la survie passe par la qualité de la chirurgie.

L'amélioration des techniques chirurgicales et l'utilisation des nouveaux matériaux a permis une amélioration de la qualité de vie. L'analyse des différents protocoles a montré une nette diminution de l'amputation de première intention.

Cependant le recul reste encore très insuffisant pour l'avenir fonctionnel de ces jeunes patients; un changement de prothèse voire une amputation secondaire restent une éventualité dans l'avenir fonctionnel de ces malades.

Parmi les 20 patients vus en consultation au cours de l'année 2001, 15 ne présentent aucun problèmes orthopédiques, 1 se déplace à l'aide de cannes anglaises et 4 se plaignent de douleurs récidivantes ou d'une gêne fonctionnelle sans diminution de la mobilité.

Sur le plan de l'insertion professionnelle, tous les patients sont scolarisés sans retard important (collège, lycée), en formation (étude supérieure ou professionnelle) ou ont une profession. Deux patientes sont mariées dont l'une est mère de famille.

Un certain nombre de patients ont un handicap consécutif à la chimiothérapie (déficit auditif de grade II ou III pour 3 patients, insuffisance cardiaque pour un patient.)

Le recul reste insuffisant pour juger des séquelles cardiaques toutefois la place des anthracyclines dans les nouveaux protocoles est discutée.

Dans la série, il n'y a qu'un cancer secondaire (leucémie aiguë et métastase pulmonaire concomittente).

CONCLUSION

La survie des patients atteints d'ostéosarcome localisé a considérablement progressé au cours de dernières années. Actuellement, les meilleures équipes obtiennent un taux de survie de 70 % à 5 ans pour cette tumeur osseuse maligne rare.

Ces résultats ont été obtenus grâce à des protocoles de polychimiothérapie utilisant la plupart du temps des agents anti-néoplasiques tels que le méthotrexate à haute dose, le cisplatine, l'adriamycine et plus récemment l'étoposide et l'ifosfamide. La chimiothérapie garantit la survie en prévenant la rechute métastatique (pulmonaire ou osseuse). De plus, ces résultats ont été possible grâce à l'amélioration des techniques chirurgicales qui permettant le contrôle de la tumeur (empêchant la récurrence locale et restaurant une bonne fonction). 80 % des patients peuvent bénéficier actuellement d'une chirurgie conservatrice.

La recherche des facteurs pronostiques aux cours des essais cliniques successifs a permis de montrer le rôle prédominant de la réponse à la chimiothérapie. Ainsi les protocoles thérapeutiques qui incluent une chimiothérapie néoadjuvante semblent obtenir les meilleurs taux de guérison. Lorsque le pourcentage de cellules tumorales viables est inférieur à 5 % après la chimiothérapie adjuvante, la survie est meilleure ; elle est supérieure à 80 %. Cependant dans la plupart des grandes séries publiées, seulement 50 % des patients sont définis ainsi.

De nombreux progrès restent à faire pour augmenter le taux de survie car de nombreuses questions n'ont pas encore de réponse.

Comment augmenter le nombre de bons répondeurs ?

En ajoutant de nouveaux antimétabolites ? En intensifiant les doses ?

Quels sont les facteurs corrélés à la chimiosensibilité ?

Existent-ils des approches autres que les antimétabolites ?

Dans l'attente de ces réponses, et quelles qu'elles soient, la prise en charge optimale des patients atteints d'ostéosarcome ne peut être réalisée que par une équipe référente unie sur un même site hautement spécialisé. C'est la coopération entre les différents partenaires que découle une survie de bonne qualité.

L'équipe d'oncologues doit maîtriser la délivrance du protocole de chimiothérapie pourvoyeur de complications immédiates pouvant mettre en jeu le pronostic vital immédiat (insuffisance rénale ou cardiologique) et responsable de séquelles morbides tardives (surdité, cardiomyopathie....)

L'équipe chirurgicale doit maîtriser une chirurgie techniquement difficile et qui devra être « sur mesure » : une exérèse rigoureusement carcinologique restaurera une fonction ostéoarticulaire de bonne qualité, n'entravant pas la croissance.

L'équipe de radiologues doit définir avec la meilleure résolution les rapports de la tumeur avec son environnement et rechercher tout au long de la prise en charge la récurrence locale ou métastatique.

L'équipe d'anatomopathologiste a pour responsabilité la définition exacte de la chimiosensibilité et la technique mise au point par Huvos nécessite une longue expérience.

Quels que soient les avancées thérapeutiques, le respect des bonnes pratiques cliniques et leur évaluation régulière permettront l'obtention de meilleurs résultats et une qualité de survie améliorée.

ANNEXES

ANNEXE 1

JOURS	DROGUES	DOSES
J1	Actinomycine D	450 mg/m ²
J2	Bléomycine Cyclophosphamide	12 mg/m ² 600 mg/m ²
J15	Vincristine Méthotrexate	1,5 mg/m ² 8 mg/m ² + acide folinique
J22	Vincristine Méthotrexate	1,5 mg/m ² 8 mg/m ² + acide folinique
J43	Doxorubicine	45 mg/m ²
J44	Doxorubicine	45 mg/m ²
J59	Vincristine + Méthotrexate	1,5 mg/m ² 8 mg/m ² + acide folinique
J66	Vincristine + Méthotrexate	1,5 mg/m ² 8 mg/m ² + acide folinique

Tableau 1: PROTOCOLE T7 de ROSEN

ANNEXE 2

JOURS	DROGUES	DOSES
J1	Méthotrexate	8 mg/m ²
J8	Méthotrexate	8 mg/m ²
J19	Méthotrexate	8 mg/m ²
J22	Actinomycine D	0,6 mg/m ²
J23	Bléomycine Cyclophosphamide	15 mg/m ² 600 mg/m ²
J37	Méthotrexate	8 mg/m ²
J44	Méthotrexate	8 mg/m ²
J51	Méthotrexate	8 mg/m ²
J52	Doxorubicine	45 mg/m ²
J66	Méthotrexate	8 mg/m ²
J73	Méthotrexate	8 mg/m ²

T10 B : CHIMIOTHÉRAPIE POST-OPÉRATOIRE CHEZ LES BONS RÉPONDEURS X 3

JOURS	DROGUES	DOSES (mg/m ²)
J1	Actinomycine D	0,6
J2	Bléomycine Cyclophosphamide	15 600
J21	Méthotrexate	8 g/m ²
J28	Méthotrexate	8 g/m ²
J35	Doxorubicine	30
J56	Méthotrexate	8 g/m ²
J63	Méthotrexate	8 g/m ²

Tableau 2 T10 CHIMIOTHÉRAPIE PRÉOPÉRATOIRE

ANNEXE 3

JOURS	DROGUES	DOSES
J1	Doxorubicine Cisplatine	30 mg/m ² 120 mg/m ²
J2	Doxorubicine	30 mg/m ²
J21	Doxorubicine Cisplatine	30 mg/m ² 120 mg/m ²
J22	Doxorubicine	30 mg/m ²
J41	Actinomycine D	0,6 mg/m ²
J42	Bléomycine	15 mg/m ²

Tableau 3: T12 A CHIMIOTHÉRAPIE POST-OPÉRATOIRE CHEZ

LES MAUVAIS RÉPONDEURS

ANNEXE 4

SEMAINES	DROGUES	DOSES	DUREE D'ADMINISTRATION
S1	Bléomycine Cyclophosphamide Actinomycine D	15 mg/m ² 600 mg/m ² 0,6 mg/m ²	2 jours
S3	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S4	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S5	Bléomycine Cyclophosphamide Actinomycine D	15 mg/m ² 600 mg/m ² 0,6 mg/m ²	2 jours
S7	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S8	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
CHIRURGIE			
S1 postopératoire	Cisplatine Doxorubicine	20 mg/m ² /j 30 mg/m ² /jour	5 jours 2 jours
S4 postopératoire	Cisplatine Doxorubicine	20 mg/m ² /j 30 mg/m ² /j	5 jours 2 jours
S7 "	Cisplatine Doxorubicine	20 mg/m ² /j 30 mg/m ² /jour	5 jours 2 jours
S10 "	Cisplatine Doxorubicine	20 mg/m ² /j 30 mg/m ² /jour	5 jours 2 jours
S13 "	Cisplatine Doxorubicine	20 mg/m ² /j 30 mg/m ² /jour	5 jours 2 jours
S16 "	Cisplatine Doxorubicine	20 mg/m ² /j 30 mg/m ² /jour	5 jours 2 jours

Tableau 4 : PROTOCOLE COSS 82 chimiothérapie bras 1 mauvais répondeur

ANNEXE 5

SEMAINES	DROGUES	DOSES	DUREE D'ADMINISTRATION
S1	Cisplatine Doxorubicine	120 mg/m ² 30 mg/m ²	4 heures en bolus sur 2 jours
S4	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S5	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S6	Cisplatine Doxorubicine	120 mg/m ² 30 mg/m ²	4 heures en bolus sur 2 jours
S9	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S10	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
CHIRURGIE			
S1 postopératoire	Cisplatine Ifosfamide	20 mg/m ² 2 g/m ²	5 jours 5 jours
S4 "	Bléomycine Cyclophosphamide Actinomycine D	15 mg/m ² 600 mg/m ² 0,6 mg/m ²	2 jours 2 jours 2 jours
S6 "	Cisplatine Ifosfamide	20 mg/m ² 2 g/m ²	5 jours 5 jours
S9 "	Bléomycine Cyclophosphamide Actinomycine D	15 mg/m ² 600 mg/m ² 0,6 mg/m ²	2 jours 2 jours 2 jours
S11 "	Cisplatine Ifosfamide	20 mg/m ² 2 g/m ²	5 jours 5 jours
S14 "	Bléomycine Cyclophosphamide Actinomycine D	15 mg/m ² 600 mg/m ² 0,6 mg/m ²	2 jours 2 jours 2 jours

Tableau 1 : COSS82-chimiothérapie bras 2 mauvais répondeurs

ANNEXE 6

SEMAINES	DROGUES	DOSES	DUREE D'ADMINISTRATION
S1	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S2	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S3	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S4	Doxorubicine	70 mg/m ²	48 heures
S6	Méthotrexate	12 mg/m ²	4 heures
S7	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S8	Doxorubicine	70 mg/m ²	48 heures
S10	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S11	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S12-S13	CHIRURGIE		
S14	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S15	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S16	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S17	Doxorubicine	70 mg/m ²	48 heures
S19	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S20	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S21	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S22	Doxorubicine	70 mg/m ²	48 heures
S24	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S25	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S26	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S27	Doxorubicine	70 mg/m ²	48 heures
S29	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S30	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S31	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures

Tableau 2 : PROTOCOLE OS 94

BRAS S BONS RÉPONDEURS

ANNEXE 7

SEMAINES	DROGUES	DOSES	DUREE D'ADMINISTRATION
S1	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S2	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S3	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S4	Doxorubicine	70 mg/m ²	48 heures
S6	Méthotrexate	12 mg/m ²	4 heures
S7	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S8	Doxorubicine	70 mg/m ²	48 heures
S10	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S11	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S12-S13	CHIRURGIE		
S14	Etoposide	75 mg/m ² /jour	4 jours
	Ifosfamide	3 g/m ² /jour	4 jours
S17	Etoposide	75 mg/m ² /jour	4 jours
	Ifosfamide	3 g/m ² /jour	4 jours
S20	Etoposide	75 mg/m ² /jour	4 jours
	Ifosfamide	3 g/m ² /jour	4 jours
S23	Etoposide	75 mg/m ² /jour	4 jours
	Ifosfamide	3 g/m ² /jour	4 jours
S26	Etoposide	75 mg/m ² /jour	4 jours
	Ifosfamide	3 g/m ² /jour	4 jours

Tableau 3: PROTOCOLE OS 94

BRAS S MAUVAIS RÉPONDEURS

ANNEXE 8

SEMAINES	DROGUES	DOSES	DUREE D'ADMINISTRATION
S1	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S2	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S3	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S4	Etoposide Ifosfamide	75 mg/m ² /j 3 g/m ² /j	4 jours 4 jours
S7	Méthotrexate	12 mg/m ²	4 heures
S8	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S9	Etoposide Ifosfamide	75 mg/m ² /j 3 g/m ² /j	4 jours 4 jours
S12	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S13	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S14-S15	CHIRURGIE		
S16	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S17	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S18	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S19	Etoposide Ifosfamide	75 mg/m ² /j 3 g/m ² /j	4 jours 4 jours
S22	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S23	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S24	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S25	Etoposide Ifosfamide	75 mg/m ² /j 3 g/m ² /j	4 jours 4 jours
S28	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S29	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S30	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S31	Etoposide Ifosfamide	75 mg/m ² /j 3 g/m ² /j	4 jours 4 jours
S34	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S35	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S36	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures

Tableau 4 TABLEAU 25 C : PROTOCOLE OS 94

BRAS N BONS RÉPONDEURS

ANNEXE 9

SEMAINES	DROGUES	DOSES	DUREE D'ADMINISTRATION
S1	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S2	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S3	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S4	Etoposide Ifosfamide	75 mg/m ² /j 3 g/m ² /j	4 jours 4 jours
S7	Méthotrexate	12 mg/m ²	4 heures
S8	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S9	Etoposide Ifosfamide	75 mg/m ² /j 3 g/m ² /j	4 jours 4 jours
S12	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S13	Méthotrexate	12 g/m ²	4 heures
S14-S15	CHIRURGIE		
S16	Cisplatine Doxorubicine	120 g/m ² 70 mg/m ²	3 heures à J1 4 heures à J2
S19	Cisplatine Doxorubicine	120 g/m ² 70 mg/m ²	3 heures à J1 4 heures à J2
S22	Cisplatine Doxorubicine	120 g/m ² 70 mg/m ²	3 heures à J1 4 heures à J2
S25	Cisplatine Doxorubicine	120 g/m ² 70 mg/m ²	3 heures à J1 4 heures à J2
S28	Cisplatine Doxorubicine	120 g/m ² 70 mg/m ²	3 heures à J1 4 heures à J2

Tableau 5 TABLEAU 25 D : PROTOCOLE OS 94

BRAS N MAUVAIS RÉPONDEURS

IMAGERIE

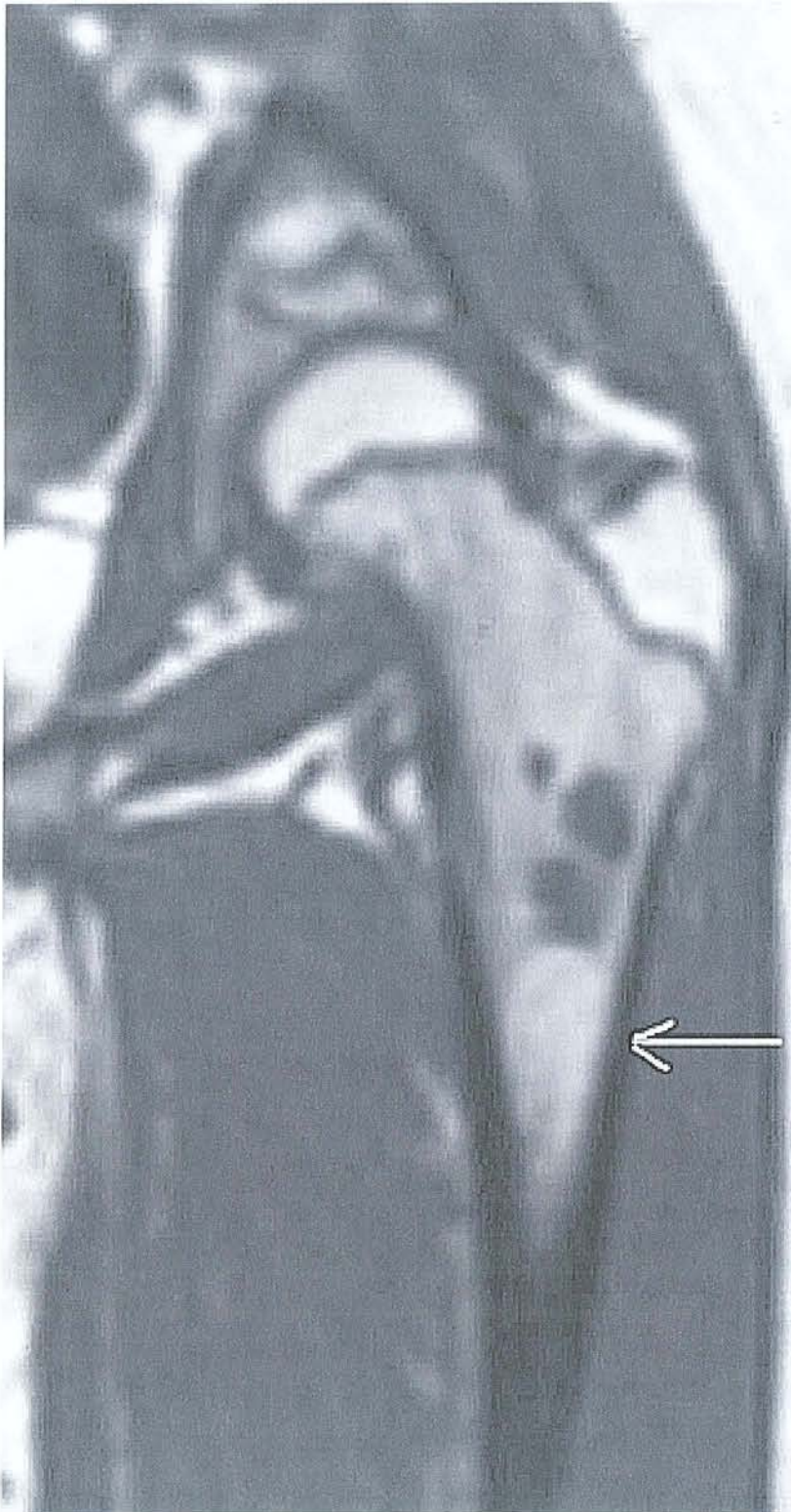


FIG 1 : Skip métastase

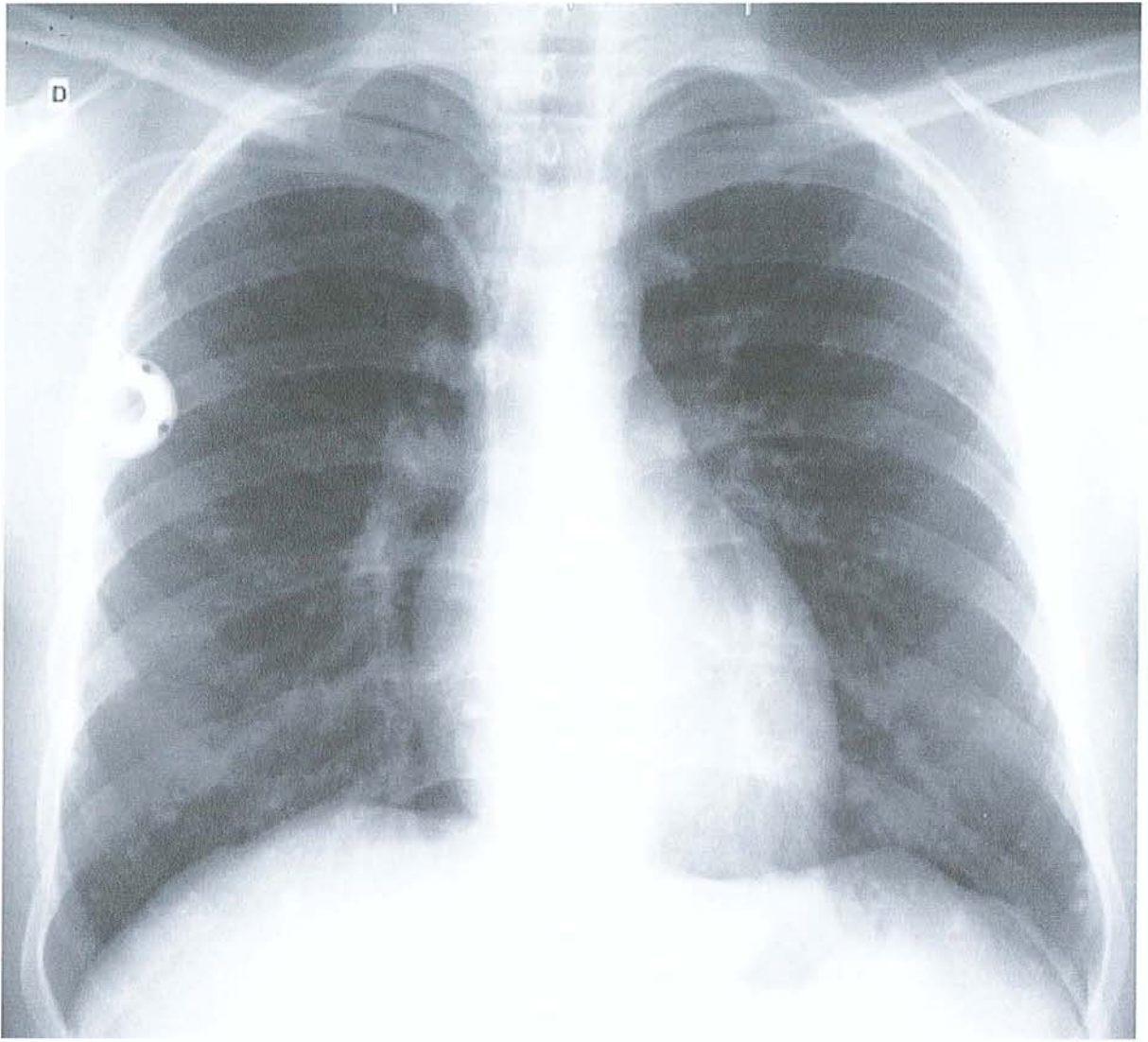


FIG 2 : Radiographie, métastases pulmonaires



FIG 3 : Ostéosarcome fémoral, image dite en « feu d'herbe »

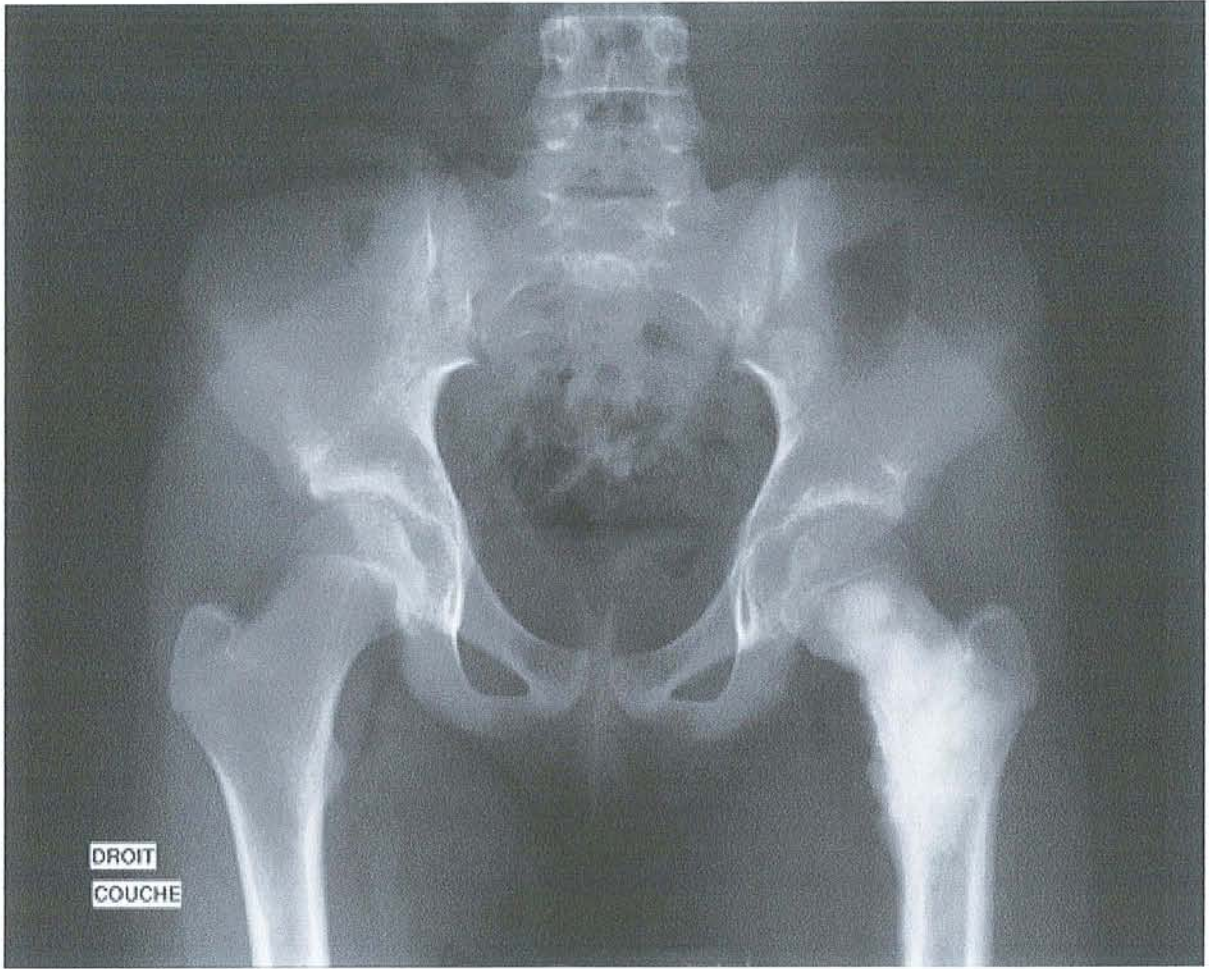


FIG 4 : Ostéosarcome de la tête fémorale gauche



FIG 5 : Ostéosarcome fémoral, image dite en « feu d'herbe »

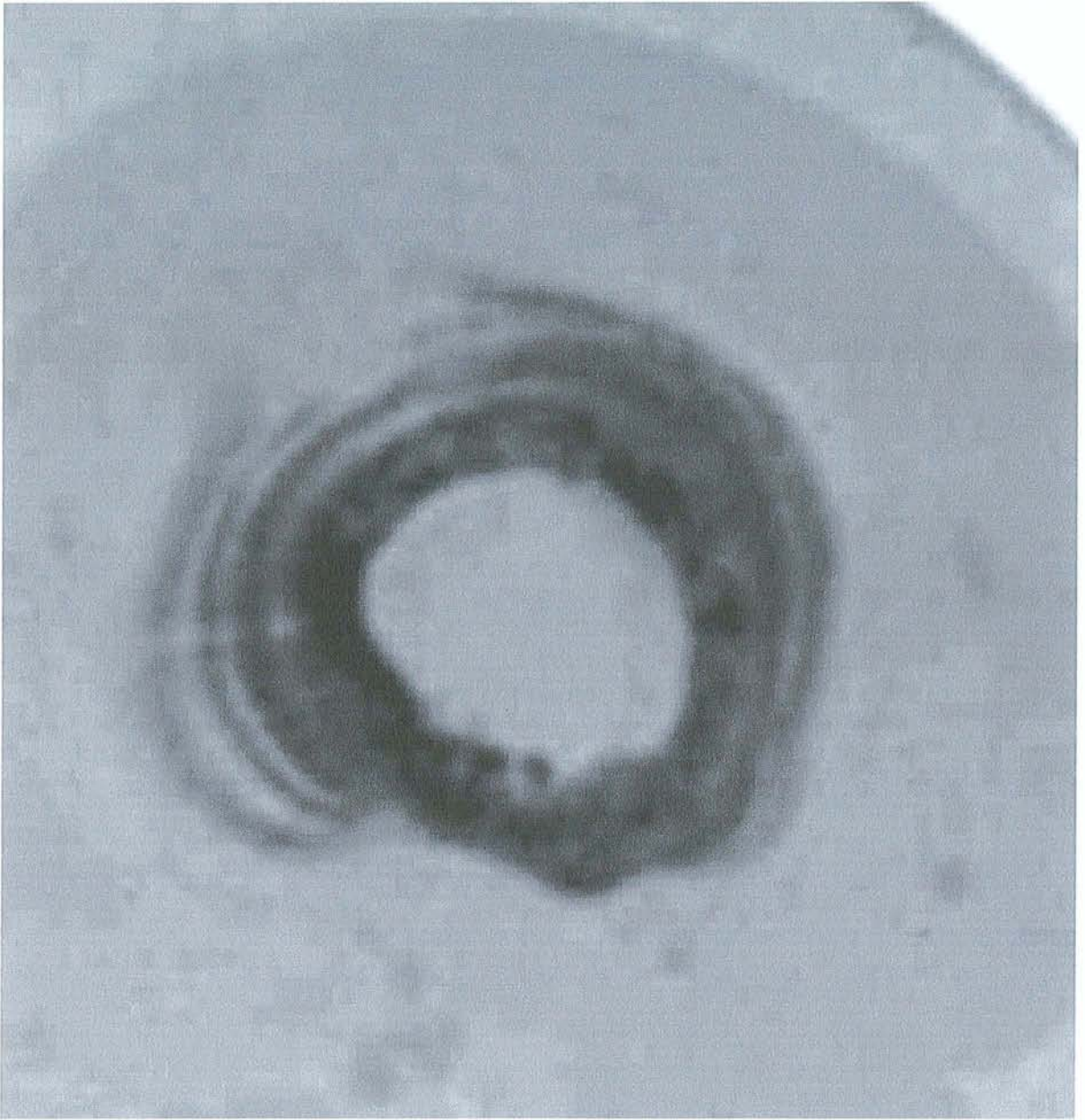


FIG 6 : Scanner fémoral, effraction médullaire

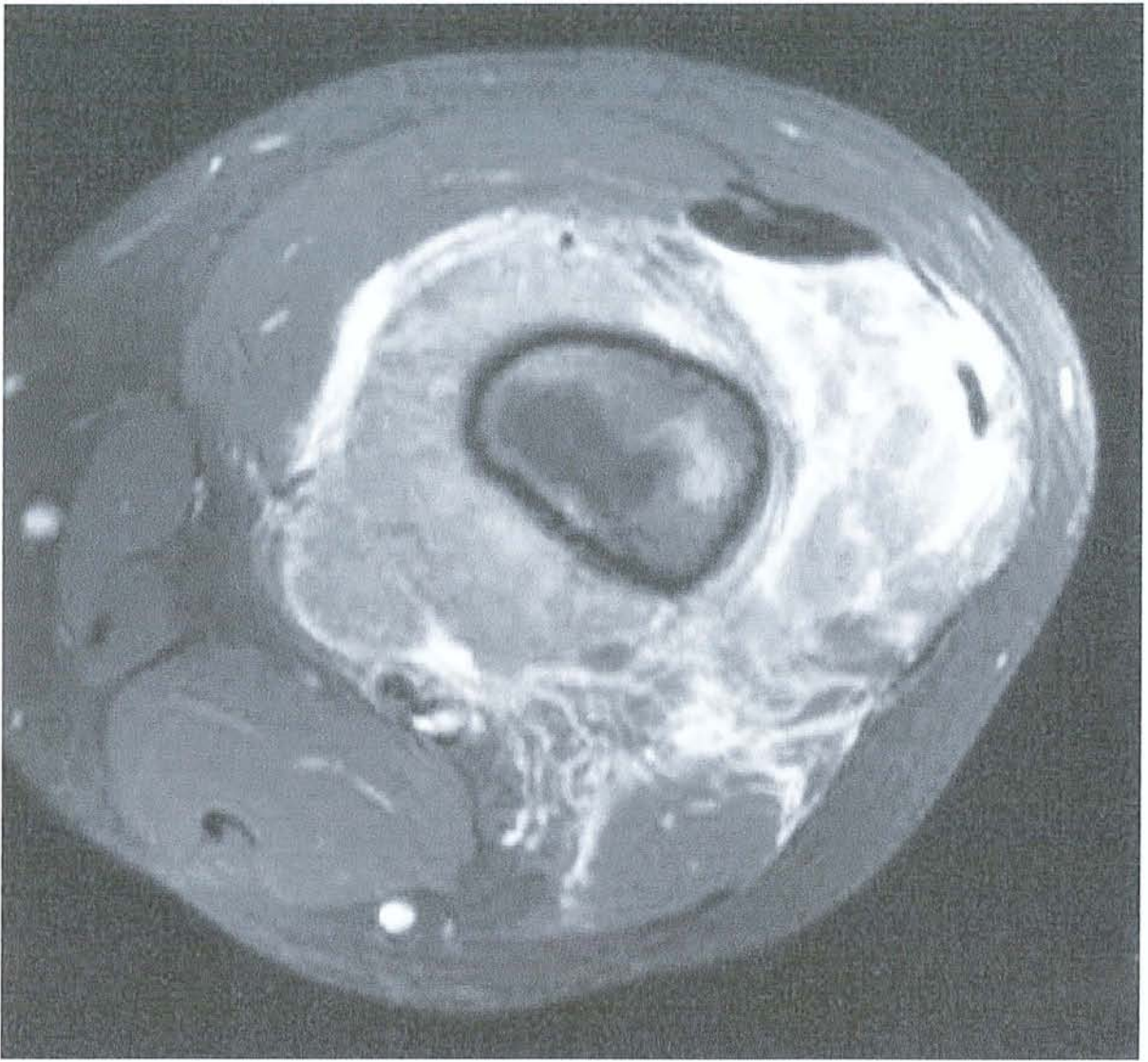


FIG 7 : Envahissement médullaire tumorale

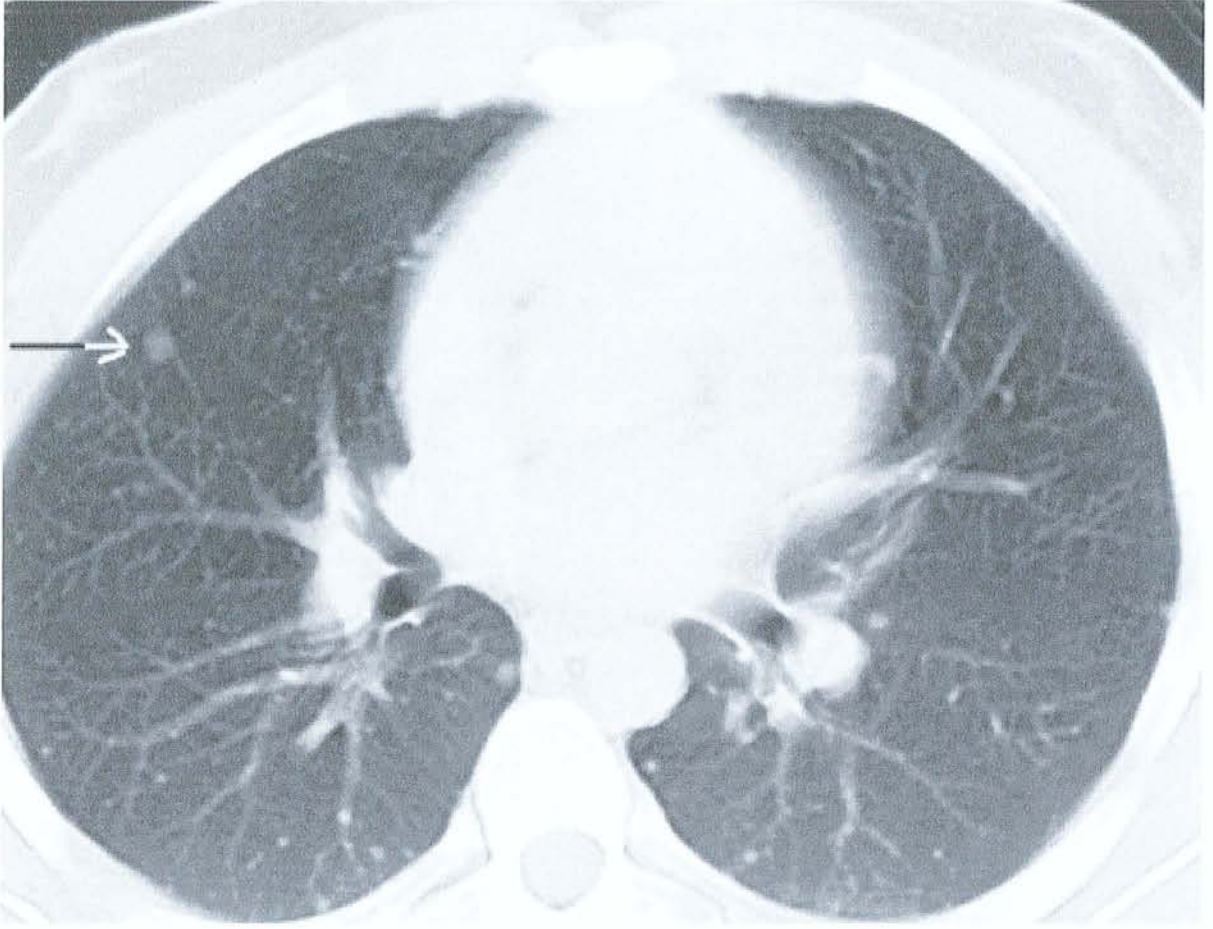


FIG 8 : Scanner thoracique, métastases pulmonaires



FIG 9 : Angiographie



FIG 10 : Reconstruction fémorale par clou médullaire



FIG 11 : Reconstruction tibiale par plaque vis



FIG 12 : Reconstruction tibiale par fixateur externe

BIBLIOGRAPHIE

1-Ayala AG, Raymond AK, Jaffe N:

The pathologist's role and the diagnosis and treatment of osteosarcoma in children.

Hum Pathol **1984** ; 15 : 258-66

2-Ayala AG, Ro J, Raymond A et al:

Small cell osteosarcoma, a clinicopathologic study of 27 cases

Cancer **1989** ; 64 : 2162-73

3-Bacci G, Briccolia, Ferrari S et al:

Osteosarcoma delle estremita con metastasi all' esordio. Risultati ottenuti con chemioterapia primaria seguita dall' intervento contemporaneo sulla lesione primitiva e metastatica

Minerva Chir **1993** ; 48:35-45

4-Baldini N, Feugeas Q, Babin-Boilletot A

Groupe d'Etude des Tumeurs Osseuses (GETO). Table ronde sur les facteurs pronostiques des ostéosarcomes: Les facteurs biologiques.

Rev Chir Ortho Repar App Mot **1998**; 84:661-5

5-Baldini N, Scotlandi K, Barbanti -Brodano G et al :

Expression of Pglycoprotein in high grade osteosarcomas in relation to clinical outcome

N Engl J Med **1995**; 333:1380-5

6-Bauer H:

DNA cytometry of osteosarcoma

Acta Orthop Scand suppl **1988**, 228 :39p

7-Bentzen SM, Poulsen HS, Kaae S et al

Prognostic factors in osteosarcomas. A regression analysis

Cancer **1988**; 62:194-202

8-Bielack S, Kempf -Bielack B, Winckler K:

Osteosarcoma relationship of response to preoperative chemotherapy and type of surgery to local recurrence.

Med Pediatr Oncol **1996**;14:683-4

9-Bielack S, Wulf B, Delling G, Göbel U, Kotz R, Ritter J, Winckler K.

Osteosarcoma of the trunk treated by multimodal therapy; experience of the cooperative osteosarcoma study group (COSS)

Med Pediatr Oncol **1995**; 24:6-12.

10-Bieling P, Rehan N, Winckler P et al

Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma

Med Pediatr Oncol **1996**; 14:848-58

11-Borggraeve:

Kriegelenksersatz durch das in der Beinlängsachse um 180° gedrehte füssgelenk :

Arch Orthop Umfal Chir **1930** ; 28 : 175-178

12-Bowman LC, Meyer WE, Parham D et al:

Activity of ifosfamide in metastatic and unresectable osteosarcoma

Proc Am Soc Clin Oncol **1987**;6:214 (abstr):

13-Bramwell V, Burgers M, Sneath R et al.

A comparaisn of two shorts intensive adjuvant chemotherapy regimen in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: The first study of the European Osteosarcoma Intergroup.

J Clin Oncol **1992**;10: 1579-91

14-Breur C, Cohen P, Schweisguth O et al:

Irradiation of the lung as an adjuvant therapy in the treatment of the osteosarcoma limbs. Result of controled clinical trial by the clinical cooperative group on radiotherapy of the EORTC:

Eur J Cancer **1977** ; 14 : 461-471

15-Brunat-Mentigny M et membres du groupe de travail des Standards, Options et Recommandations dans l'ostéosarcome in : Sarcome des tissus mous et ostéosarcomes.

Arnette Blackwell **1995** pp115-54

16-Burgers JMV, van Glabbeke M, Busson A et al:

Report of the EORTC-SIOP 03 trial 20781, Investigating the value of adjuvant treatment with chemotherapy and/ or prophylactic lung irradiation:

Cancer **1988**; 61:1024-31

17- Calle R, Chavane G:

Tumeurs osseuses.

In R Trial. Traité de radiodiagnostic, vol10. Os, Pathologie générale *Masson*, Paris **1969**; pp351-468

18-Caluser CI, Abdel-Dayem HM, Huvos A et al.

The value of thallium and three phase bone scans in the evolution of bone and soft tissue sarcomas.

Eur J Nucl Med **1994**; 21:1198-205

19-Campanacci M, Ruggieri P

Tumeurs osseuses à l'histogenèse osseuse

Encycl Med Chir Appareil Locomoteur,14030D10,**1992**,29p

20-Carrasco CH, Charnsangawej C, Raymond AU et al

Osteosarcoma: angiographic assessment of response to preoperative chemotherapy

Radiology **1989**; 170(3Pt1): 839-42

21-Charissoux E

Préparation expérimentale à la thérapie génique de l'ostéosarcome humain- Etude in vitro et in vivo de l'efficacité d'un gène suicide, la thymidine kinase du virus de l'herpes virus retroviral-118p

Th :Med. :Limoges **1998** ;102

22-Charreau I, Kalifa C:

Expérience du protocole os 87 mise au point étude SFOP

Bull Cancer **1992**

23-Contesso G, Zafrani B, Mazabraud et al:

Place de l'anatomopathologiste dans le traitement des sarcomes ostéogènes.

Rev Chir Orthop **1987** ; 73 : 301-306

24-Cortes EP.

Chemotherapy for osteosarcoma Inc Greenspan EM, Ed Clinical Interpretation and practice of cancer chemotherapy.

New York: Raven Press **1982**:343-59

25-Cortes EP, Holland JF, Wang JJ et al:

Amputation and adriamycin in primary osteosarcoma:

*N Engl J Med.***1974** ; 291:998-1000

26-Cortes EP, Holland JF, Wang JJ et al:

Doxo in disseminated osteosarcoma:

JAMA **1972**; 221 :1132-8

27-Cortes EP, Lutman G, Wanka J et al:

Adriamycin (NSC 123-127) cardiotoxicity or clinicopathologic correlation

Cancer **1975** ;68 :215-225.

28-Cortes EP, Holland JF, Wang JJ, Glindewell O:

Adriamycin (NSC 123127) in 87 patients with osteogenic sarcoma. Cancer Chemother:

Cancer **1975** ; 6 : 305-13.

29-Dahlin DC, UNNI KK:

Osteosarcoma of bone and it's important recognizable varieties:

Am J Surg Pathol **1977** ;1 :61-72

- 30-Djerassi I, Cleselka W, Kim J :
Removed of methotrexate by filtration absorption using charcoal filters hemodialysis
Cancer Treat Rep **1977**; 61:751-2
- 31-Djerassi I, Rominger CJ, Kim JS et al:
Phase I Study of high doses of MTX with citrovorum factor in patients with lung cancer:
Cancer **1977** ; 30(1) :22-30
- 32-Dubousset J, Missenard G, Carlioz H:
Traitement chirurgical de la lésion primitive
Chir Ped **1985** ; 26 : 238-48
- 33-Dubousset J, Missenard G, Genin J:
Traitement chirurgical conservateur des sarcomes ostéogéniques des membres. Techniques et résultats fonctionnels.
Rev Chir Orthop 1985 ; 71 : 453-70.
- 34-Dubousset J, Missenard G:
Resection du genou reconstruit par prothèse massive.
Rev Chir Orthop 1990 ;116 :296-302.
- 35-Eilber FR, Rosen G:
Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma .
Seminar Oncol, **1989** ; 16 : 4312-23
- 36-Enneking W, Spanier S :
A system of the surgical staging of musculoskeletal sarcoma
Clin Orthop.1980 ;153 :106-20
- 37-Ettinger LJ, Douglass HO et al:
Adjuvant Adriamycin and CDDP in primary osteosarcoma:
Cancer 1981 ; 47(2) :248-54
- 38-Eustace S, Suojanem PJ, Maranacci E, Rahemtulla A, Buff B Poulin:
Osteosarcoma of the hard palate
Skeletal Radiol 1995; 24:392-94
- 39-Farrugia DC, Rashid AM, Parker MC:
Primary osteosarcoma of the breast
Eur J Surg Oncol 1995; 21:686-8
- 40-Feugeas O, Guriec N Oberling F et al
LOH of the RB gene is a poor prognostic factor in patient with osteosarcoma.
Am Soc Clin Oncol 1996 ; 14(2) 467-72

- 41-Finklestein J, Hittle R, Hammond G:
Evaluation of high dose CPM in Childhood Tumors:
Cancer 1969; 23:1239-42
- 42-Forest M:
Ostéosarcome Anathomopathologie In :Les tumeurs osseuses de l'appareil locomoteur /ed
Schering plough
Paris hôpital Cochin ; 1995, pp367-375 (*Tumeurs malignes primitives*)
- 43-Gentet JC, Brunat-Mentigny M et al:
Ifosfamide and Etoposide in Childhood Osteosarcoma. A phase 2 study of the French Society
of Paediatric Oncology:
Eur J Cancer 1997 ; 33(2) : 232-37
- 44-Glass AG, Fraumeni JF:
Epidemiology of bone:
Cancer INCI 1970 ; 44 : 187-199
- 45-Glasser E, Dale B, Huvos et al:
Survival Pronostic and therapeutic response in osteogenic sarcoma. The Memorial Hospital
Experience.
Cancer 1992; 69:698-707.
- 46-Goorin A, Gieser P, Baker A et al:
No evidence for improved event free survival prechirurgical chemotherapy for non metastatic
extremity osteosarcoma. Preliminary results of randomized pediatric oncology group trial.
1995; SIOP 28th meeting.Vienne.
- 47-Goorin A, Shuster J, Barber A et al:
Changing pattern of pulmonary metastases with adjuvant chemotherapy in patients with
osteosarcoma: Results from the multiinstitutionnal osteosarcoma study:
J Clin Oncol 1991; 9 : 600-605.
- 48-Hazarika P, Nayak DR, Sahoto JS, Ra OD, Kapadia RD:
Osteogenic sarcoma of sphenoid bone : an extended lateral skull approach
J Laringol Otol: 1995; 109:1101-04
- 49-Herlin K, Willen RA, Wiebe T:
Flare Phenomenon in osteosarcoma after complete remission
J Nucl Med 1995; 36:1429-31

50-Hudson M, Jaffe MR, Jaffe N et al:

Pediatric osteosarcoma: therapeutic strategies, results, and prognostic factors derived from a ten year experience

J Clin Oncol 1990; 8:1988-97

51-Huvos A:

Bone Tumors: Diagnosis, Treatment and Pronosis 1991 2nd edition.

52-Huvos AG, Rosen G, Marcove RC:

Primary osteogenic sarcoma Pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy. En bloc resection, and prosthetic bone replacement:

Arch Pathol Lab Med 1977 ; 101 :14-18

53-Imbriaco M, Yeh S, Yeung H et al:

Thallium 201 Scintigraphy for the evaluation of response to preoperative chemotherapy in patients with osteosarcoma

Cancer 1997; 80:1507-12

54-Jaffe N:

Recent advances in the chemotherapy of metastatic osteogenic sarcoma:

Cancer 1972; 30:1627-31

55-Jaffe N, Frei E:

High dose MTX and osteogenic sarcoma : a five year experience:

Cancer Treat Rep 1978; 62:259-264

56-Jaffe N, Frei E, Traggis D, Watts H:

Weekly high dose Methotrexate Citrovorium factor in osteogenic sarcoma:

Cancer 1977 ; 39 :45-50

57-Jaffe N, Jaffe DM:

Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma.

Med Pediatr Oncol 1996 ; 14 :2399-400

58-Jaffe N, Knapp J, Chuang VP et al: Osteosarcoma: Intraarteriel treatment of the primary tumor with CDPP .Angiographic:

Cancer 1983 ; 51 :402-7

59-Kalifa C, Dubousset J, Contesso G Lumbroso J:

Experience of the T10 protocole for the treatment of osteosarcoma in the pediatric service at the Gustave Roussy Institute:

Bull Cancer 1988 ; 75: 207-11

60-Kalifa C, Oberlin, Contesso et al:

Tumeurs osseuses malignes. In: Cancer de l'enfant/ ed J LEMERLE
Paris : Flammarion-Medecine Sciences 1989 pp 481-515 (Encyclopédie des Cancers)

61-Kamen BA, Weitman SD:

High dose Methotrexate Is it warranted?

Paediatr Hematol Oncol 1994 ;; 11 :135-7

62- Ketzl M, Kearns GL, Wells TG et al:

Pharmacokinetics of high dose thiotepa in children undergoing autologous bone marrow transplantation

Bone Mar transplant, 1992 ;10 :171-5

63-Kimo C, Stine J, Marilyn J et al:

Systemic Doxorubicin and intraarterial Cisplatin Preoperative chemotherapy plus postoperative Adjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma:

Cancer 1989; 63:848-53

64-Kotz R, Salzer M:

Rotation plasty for childhood osteosarcoma of the distal part of the femur:

J Bone Joint Surg 1982 ;64A(7) :959-69

65-Kreicbergs A, Brostrom LA, Lewrien G et al:

Cellular DNA content of human osteosarcoma. Aspects in diagnosis and prognosis:

Cancer 1982, 50 : 2476-81

66-Kumpan W et al:

The angiographic response of osteosarcoma following preoperative chemotherapy

Skeletal Radiol 1986; 15:96-102

67-Kung F, Hayes A, Krischer J:

VP16-213 children with recurrent malignant solid tumors; A phase II study. (Abstr):

Proc Am Clin Oncol 1985; 4:235

68-Lang P, Vahlensick M, Mattay KK, Johnston JO et al:

Monitoring neovascularity as an indicator to response to chemotherapy in osteogenic Ewing sarcoma using magnetic resonance angiography

Med Pediatr Oncol 1996 ;329-33

69- Le Charpentier, Boisnic S, Bellefquih S:

Formes histologiques particulières des ostéosarcomes et histologie des ostéosarcomes traités.

In :Les tumeurs osseuses de l'appareil locomoteur /ed Schering plough

Paris hôpital Cochin ; 1995, pp376-386 (*Tumeurs malignes primitives*)

70-Lewis M.

The use of an expendable and adjustable protheses in the treatment of childhood malignant bone tumors of the extremity

Cancer 1986 ;57 :499-502

71-Lin J, Leung WT, Ho SK et al:

Quantitative evaluation of thallium 201 uptake in predicting chemotherapeutic response of osteosarcoma

Eur J Nucl Med 1995; 22:553-5

72-Look AT, Douglass EC, Meyers WH:

Clinical importance of near diploid tumor stem lines in patient with osteosarcoma of an extremity.

New Engl J of Med 1988; 24:1567-72

73-Lopez-Perez JM, Fojon -Polanco S, Vilaba -Martin C et al:

Sarcoma osteogenico cardiaco con diferenciacion condroblastica

An Med Interna 1996; 13:178-80

74-Loyzaga JM, Fernandez Machin P, Sala J:

Osteogenic sarcoma of the the tongue Case report and review of the literature

Pathol Res Pract 1996; 192:75-78 Discussion 79-80

75- Lucidarme N, Valteau-Couanet D, Oberlin O et al:

Phase II study of High thiotepa and hematopoietic stem cell transplantation in children with solid tumors.

Bone Mar Transplant, 1998;22:535-40

76-Malawer MM, Link MP, Donaldson SS:

Sarcoma of bone, principe and practice of oncology

Cancer 1993,4,chapter 44

77-Mankin HG, Dupel T:

Osteoarticular intercellary allografts transplants in the treatment of malignant bone tumors:

Cancer 1982, 50 ; 613-30

78-Marcove RC:

En bloc resections for osteogenic sarcoma:

Cancer 1980 ;45, 3040-44

79-Marcove R, Mike V, Haych JC et al:

Osteogenic sarcoma under the age of 21. A review of 145 operative cases

J Bone Joint Surg 1970 ; 52 : 411-23

80-Martin SE, Dwyer A, Kissane JM et al:

Small cell osteosarcoma:

Cancer 1982 ; 50 : 990-96

81-Marty C, Kroner T, Remagen W et al:

High dose ifo in advanced osteosarcoma:

Cancer Treat Rep 1985; 69:115-17

82-Matsuno T, Unni KK, McLeod RA, Dahlin DC:

Telangiectatic osteogenic sarcoma:

Cancer 1976 ; 38 : 2538-47

83-Menedez LR, Fideler BM, Mirra J:

Thallium 201 scanning for the evaluation of osteosarcoma and soft tissue sarcoma. A study of the evaluation and predictability of the histological response to chemotherapy

J Bone Joint Surg 1993; 75:526-31

84-Messen S, Bondhoff H, Bruck M, Steffen J:

Primary renal osteosarcoma Case report and review of the literature

Urol Int 1995;55:158-61

85-Meyers PA, Heller G, Healey J, Huvos A, Marcove R, Rosen G:

Chemotherapy for non metastatic osteogenic sarcoma. The Memorial Sloan Kettering Experience.

J Clin Oncol 1992; 10:5-15.

86-Meyers P, Heller G, Vlamis V:

Osteosarcoma of the extremities: Chemotherapy experience at Memorial Sloan Kettering in osteosarcoma in adolescents and young adults.

Cancer Treat Rep 1993 ;62 :309-22

87-Minic AJ :

Periosteal osteosarcoma of the mandible

Int J Oral Maxillofac Surg 1995; 24:226-28

88-Missenard G, Dubousset J:

Comparison of functional results of 26 patients with osteogenic sarcoma of the distal femur treated conservatively or by amputation In Proceeding International Symposium on limbs salvage in musculoskeletal oncology.

Orlando 1985

- 89-Mosende C, Guittierez M, Capparos B et al:
Combination chemotherapy with bleomycin, cyclophosphamide and dactinomycin for the treatment of osteogenic sarcoma.
Cancer 1977; 40:2779-86
- 90-Ochs JJ, Freeman AI, Douglass HO JR et al:
Cisdichloro-Diameplatinumin advanced osteogenic sarcoma:
Cancer Treat Rep 1978; 62:239-45
- 91-Onda M, Matsuda S, Higaki S et al:
ErbB2 expression is correlated with poor prognosis for patients with osteosarcoma.
Cancer, 1996 ; 77:71-8
- 92-Ontomo K, Terui S:
Thallium 201 Scintigraphy to Assess Effect of Chemotherapy in Osteosarcoma.
J Nucl Med 1996; 37: 1444-48.
- 93-Panuel M:
IRM et nécrose cellulaire après chimiothérapie
Chirurgie 1994; 120:201
- 94-Panuel M, Poncer M, Martin-Bouyer P, Coatrieux A:
Résultats fournis par la densitométrie et l'IRM dans le bilan d'extension des sarcomes osseux
Chirurgie 1994; 12:199-200
- 95-Pui MH, Tan MM, Kuan JH, Pho RW:
Haematopoietic marrow hyperplasia simulating skip metastasis trans articular skip metastasic in osteosarcoma.
Australas Radiol 1995; 39:303-05
- 96-Remaldi S, Doussis-Anagnostopoulo I, Mae Gee W:
Primary osteosarcoma of the breast
Pathol Res Pract 1995;191:471-4 discussion 475-7
- 97-Remy Jardin M, Remy J, Giraud F, Marquette CH:
Pulmonary nodules: detection with thick-section spiral CT versus conventional CT
Radiology 1993;187:513-20
- 98-Rodary C, Dupouy N, Pacquement H, Gentet JC, Philip T, Schmitt C, Bellon N, Kalifa C (SFOP):
Randomised trial comparing high dose methotrexate plusdoxorubicine versus high dose methotrexate plus étoposide-ifosfamide as preoperative treatment for osteosarcoma
33TH Meeting of International Society of Pediatric Oncology. Brisbane 10-13 OCT 2001

99-Rosen G, Caparros B, Huvos, Nirenberg A:

Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy.

Cancer 1982; 49:1221-30

100-Rosen G, Caparros B, Nirenberg A:

Primary osteogenic sarcoma of the extremity: eight years experience with adjuvant chemotherapy Proc.

SIOP, Bern 1980

101-Rosen G, Loren GJ, Brien EW, et al:

Serial Thallium-201 scintigraphy in Osteosarcoma; correlation with tumor necrosis after preoperative chemotherapy.

Clin Orthop 1993; 293: 302-306.

102-Rosen G, Marcove R, Caparros B, Nirenberg A, Kosslof C, Huvos A:

Primary osteogenic sarcoma. The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery.

Cancer 1979; 43:2163-77

103-Rosen G, Marcove RC, Huvos AG et al:

Primary osteogenic sarcoma eight years experience with adjuvant chemotherapy:

Cancer Res Clin Oncol 1983 ; 106 (Suppl) : 55-67

104-Rosen G, Murphy MC, Huvos AG, et al:

Chemotherapy en bloc resection and prosthetic bone replacement in the treatment of osteogenic sarcoma:

Cancer 1976 ;33 : 1151-1163

105-Rosen G, Nirenberg A:

Chemotherapy for osteogenic sarcoma : an investigative method, not a recipe:

Cancer Treat Rep 1982 ; 66 : 1687-97

106-Rosen G, Nirenberg A, Caparros B et al:

Cisplatin in metastatic osteogenic sarcoma In Prestaylo AW, Croo Ke ST Carter SK ed
Cisplatin Current and New Developpments

New York Academic Press 1980 ;465-75

107-Rosen G, Suvanisirikal S, Kwon C et al:

High dose MTX with citrovorum factor rescue and adriamycin in childhood osteogenic sarcoma:

Cancer, 1974, 33, 1151-1163

108-Saeter G, Hoie J, Stenwig A et al:

Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma. Pronostic factors for long term survival.

Cancer 1995 ;75 : 1084-93

109-Sasaki K, Jaffe N, Jaffe DM:

Radiographic prognostic factors for response to chemotherapy in children and adolescents with osteosarcoma. Standardisation of tumor size according to length of tumor affected bone and host femur

Reg Cancer Treat 1993; 1:19-25

110-Schajowitz F, Ackerman LV, Sisson HA:

Histologic typing of bone tumors

International Histological of Tumors n°6, Geneva 1972-WHO

111-Shapira J, Gotfried M, Lischner M et al:

Reduced cardiotoxicity of Doxo by a 6 hour infusion regimen:

Cancer 1990; 65:870-73

112-Smeele LE, Kostense PJ, Snow GB:

Effect of chemotherapy on survival craniofacial osteosarcoma a systemic review of 201 patients

J Clin Oncol 1997; 15:363-7

113-Smith MA, Ungerleider RS, Horowitz ME, Simon R:

Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma

J Natl Cancer Inst 1991;83:1460-70

114-Spanier SS, Shuster JJ, van der Griend R:

The effect of local extent of the tumor on prognosis in osteosarcoma.

*J Bone Joint Surg.*1990; 72A(5):643-53.

115-Springfield DS, Schmidt, Graham Pole J et al:

Surgical treatment for osteosarcoma.

J Bone Joint Surg 1991; 70 A (8);112-30.

116-Tomero B, Courpied JE:

Ostéosarcome ; Introduction In : Les tumeurs osseuses de l'appareil locomoteur /ed Schering plough

Paris hôpital Cochin ; 1995, pp357-365 (*Tumeurs malignes primitives*)

- 117-Trifaud A, Mazabraud A, Jasmin C:
Les sarcomes ostéogènes:
Encycl Med Chir 1980 Paris Appareil locomoteur, 14030 D, 10, 11
- 118-Unni KK, Dahlin DC, Beabout JW:
Periosteal osteogenic sarcoma:
Cancer 1976 ; 37 : 2476-85
- 119-Unni KK, Dahlin DC:
Osteosarcoma: Pathology and classification
Seminars Roentgenol. 1989 ;24(3):143-52
- 120-Unwinn P, Cannon SR, Grimer R:
Aseptic loosening in cemented custom-made prosthetic replacements for bone tumors of the lower limb.
J Bone Joint Surg. 1996; 78B:5-13.
- 121-Van Hoff DD, Penta JS, Helman L et al:
Incidence of drug related death secondary to high dose Methotrexate and Citrovorum factor administration:
Cancer Treat Rep 1977 ; 61 :745-48
- 122-Van Hoff J, Holcombe E, Grier F et al:
Etoposide, Ifosfamide Therapy for refractory Solid Tumor:
Cancer 1995; 75:2966-70
- 123-Van Ness CP:
Rotationplasty in the treatment of congenital defects of the femur:
J Bone Joint Surg 1950 ;32B: 12-16
- 124-Vanel D, Henry Amar M, Lumbroso J et al Pulmonary evaluation of patients with osteosarcoma: roles of standard radiography, tomography, CT, scintigraphy and tomoscintigraphy
Am J Roentgenol 1984; 143:519-23
- 125- Veenstra KM, Sprangers MA, van der Eyken JW et al.
Quality of life in survivors with a Van Ness-Borrgreve rotation plasty after bone tumor resection.
J Surg Oncol 2000 ;73(4) :192-7
- 126-Vigorita VJ, Ghelman B, Jones JK, Marcove RC:
Intracortical osteosarcoma:
Am J Surg Pathol 1984 ; 8 : 65-71

- 127-Weingartner K, Gerhoz EW, Neumann K, Riedmiller H:
Primary osteosarcoma of the kidney. Case report and review of the literature.
Eur Urol 1995; 28:81-4
- 128-Wincker K, Beron G, Schellon G et al:
Kooperativ osteosarcomstudie Coss 77. Ergebnisse nach über 4 jahren:
Klin Padiatr 1982 ; 194 : 251-256
- 129-Winckler K, Beron G, Kotz R et al:
Neoadjuvant chemotherapy of osteogenic sarcoma results of a cooperative german/ austrian
study (COSS 80):
J Clin Oncol 1984; 2:617-624
- 130-Winckler K, Beron G, Delling G et al:
Neoadjuvant chemotherapy of ostogenic sarcoma: Results of randomized cooperative trial
(COSS 82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response:
J Clin Oncol 1988; 6:329-337
- 131-Winckler K, Bielack S Delling G et al:
Effect of intraarteriel versus intravenous cisplatin in addition to systemic doxorubicin, high
dose methotrexate and ifosfamide on histologic tumor response in osteosarcoma (study COSS
86) .
Cancer 1990; 66:1703-10
- 132-Zucker JM, Quintana E, Pacquement et al:
Rétinoblastome In : Cancer de l'enfant/ ed par J LEMERLE
Paris : Flammarion- Médecine Sciences, 1989 pp579-96 (Encyclopédie des cancers)

VU

NANCY, le **17 SEPTEMBRE 2001**

Le Président de Thèse

NANCY, le **19 SEPTEMBRE 2001**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Mme le Professeur **D. SOMMELET**

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **24 SEPTEMBRE 2001**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RÉSUMÉ DE LA THESE

L'ostéosarcome représente 4% des cancers de l'enfant. Le taux de survie est passé de 20 % dans les années 1970 à plus 70 % actuellement dans les formes non métastatiques. Ces progrès sont dus à la démonstration de la chimio-sensibilité de cette tumeur, aux progrès de la chirurgie conservatrice et à une meilleure connaissance des facteurs pronostiques. Ceux-ci reposent essentiellement sur l'analyse anatomopathologique de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (grading de Huvos).

L'auteur présente une série rétrospective de 39 malades traités pour ostéosarcome au CHU de Nancy, de 1983 à 1998. Grâce à l'amélioration de la prise en charge multidisciplinaire, le taux de survie des patients est passé de 44 % en 1983 à 78 % en 1998. Ceci est le reflet de l'expérience acquise par les équipes prenant en charge ces patients, en concertation pluridisciplinaire, avec l'objectif de respecter au mieux les règles de bonnes pratiques thérapeutiques visant à assurer aux patients la meilleure qualité de vie.

TITRE EN ANGLAIS: OSTEOSARCOMA TREATMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS Retrospective study 1983-1998

THESE : MEDECINE SPECIALISÉE- NANCY- ANNEE 2001

MOTS CLEFS : Ostéosarcome- Enfant- Adolescent

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505- VANDOEUVRE LES NANCY Cedex