

La Société Algérienne de Formation et de Recherche en Oncologie (SAFRO)

5^{ème} Cours d'Oncologie Médicale (COM5)

Alger du 14 au 18 novembre 2021

Hôtel AZ Zeralda



الجمعية الجزائرية للتكوين والبحث في علم الأورام
Société Algérienne de Formation
et de Recherche en Oncologie

Les Ostéosarcomes

H.A.DIB

Service d'oncologie médicale
Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Alger 16 novembre 2021

Objectifs pédagogiques

- ↪ Reconnaître les ostéosarcomes .
- ↪ La démarche diagnostique.
- ↪ Les caractéristiques de ces tumeurs.
- ↪ La stratégie thérapeutique

Généralités

- ☞ Ce sont des tumeurs très rares.
- ☞ La qualité de la prise en charge initiale est un facteur déterminant du pronostic.
- ☞ Les stratégies diagnostique et thérapeutique sont complexes.
- ☞ Il existe un risque toxique lié aux traitements.
- ☞ Les bonnes pratiques nécessitent :
 - ☞ une prise en charge spécifique en centre référent sarcomes dès la suspicion diagnostique et avant la biopsie
 - ☞ des médecins et des équipes soignantes très expérimentés
 - ☞ le recours à des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) à chaque étape y compris avant la biopsie
 - ☞ une inclusion dans des protocoles contrôlés est recommandée.

Ostéosarcome

Alexis Boyer (1757-1833)

Un chirurgien de Napoléon

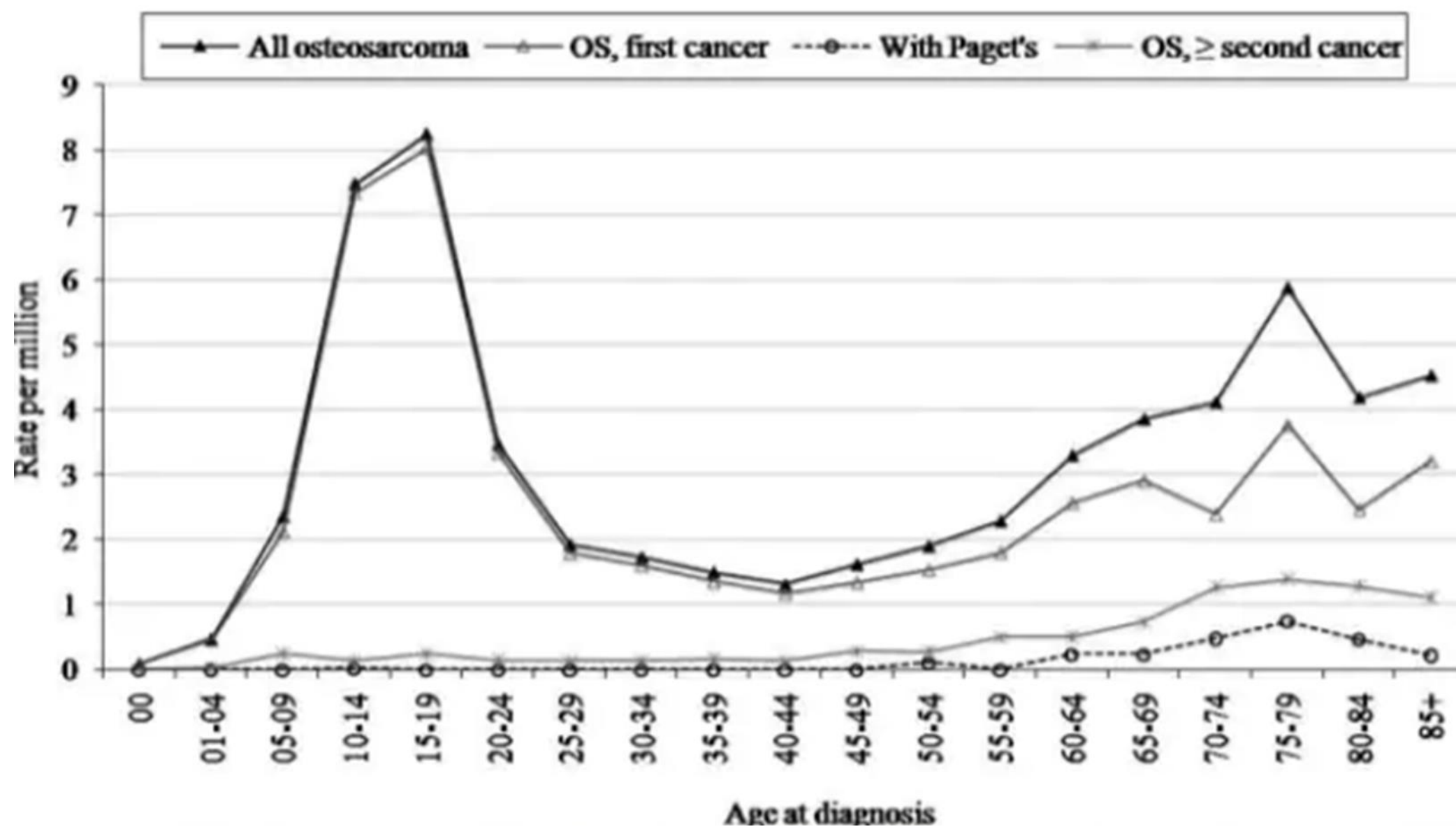
Le premier a évoqué le terme



- La tumeur maligne osseuse la plus fréquente.
- Elle est d'origine mésenchymateuse par la production de cellules ostéoides.

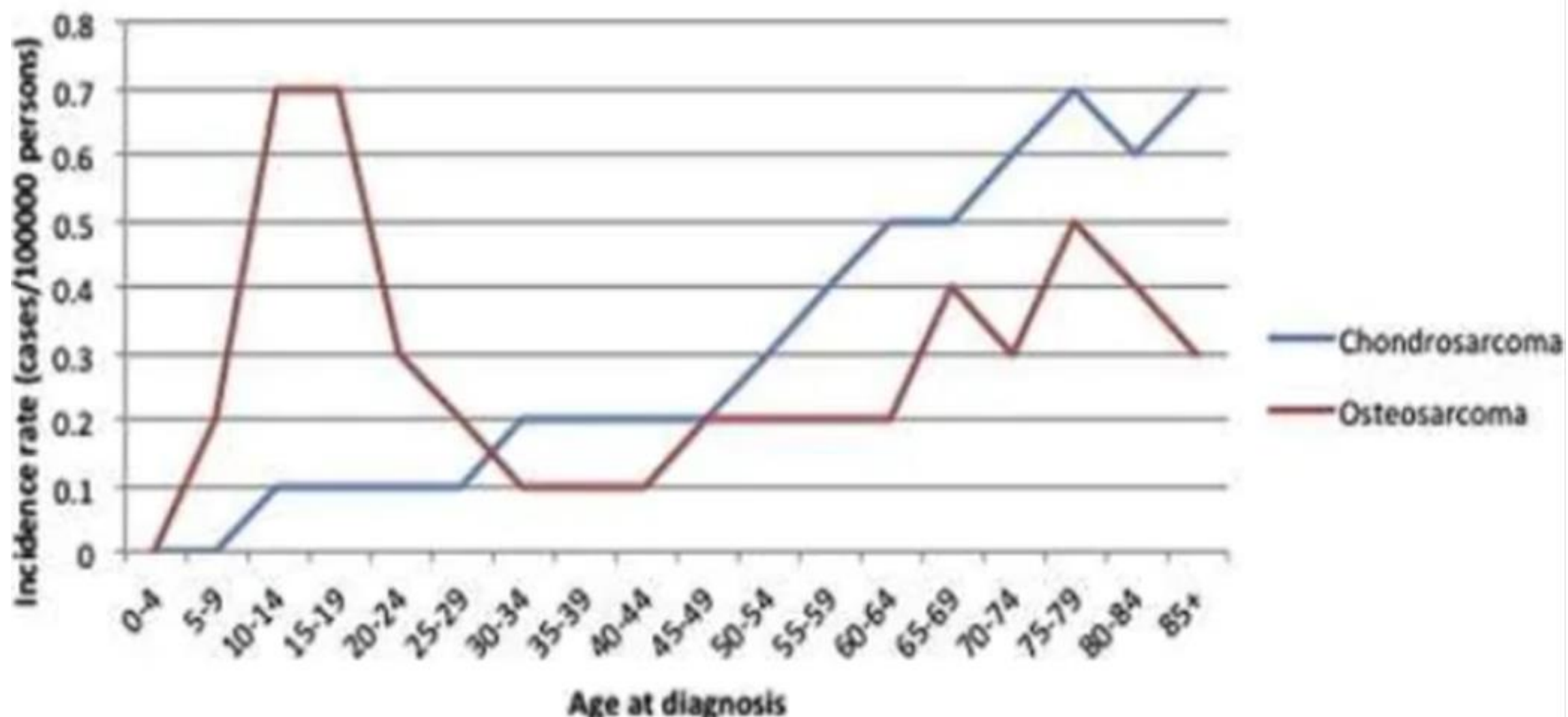
Épidémiologie

- ↪ L'ostéosarcome classique est une tumeur rare très maligne (0,2% de l'ensemble des tumeurs malignes) avec une incidence annuelle estimée à 3 cas par million.
- ↪ L'ostéosarcome apparaît essentiellement dans les os longs et rarement dans les tissus mous.
- ↪ L'âge au diagnostic varie de 10 à 25 ans.
- ↪ 2 à 5% de tous les cancers de l'enfance
- ↪ D'après Geller et Gorlick, :
 - ↪ le 1er pic : ratio G/F : 1,43/1
 - ↪ pour les personnes âgées : ratio H/F : 0,89/1
- ↪ Mirabello et al. confirment en 2009 que l'osteosarcome a une présentation bimodale :
 - ↪ 1er pic (90%) des cas survient dans le 2ème décennie de la vie
 - ↪ 2nd pic est trouvé après le 6ème décennie. 20 % de ces cas sont associés à la maladie de Paget.

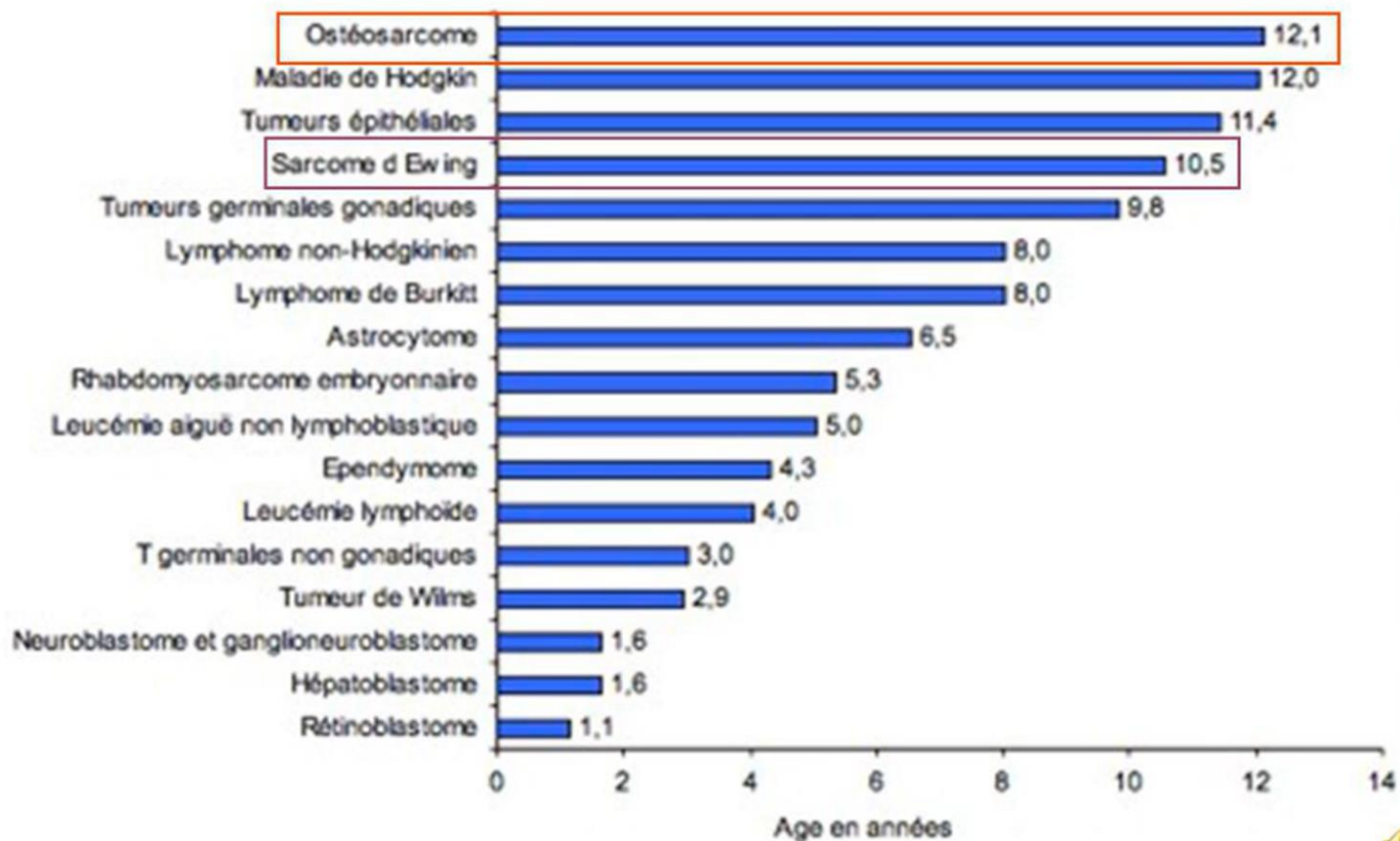


Age specific incidence rates

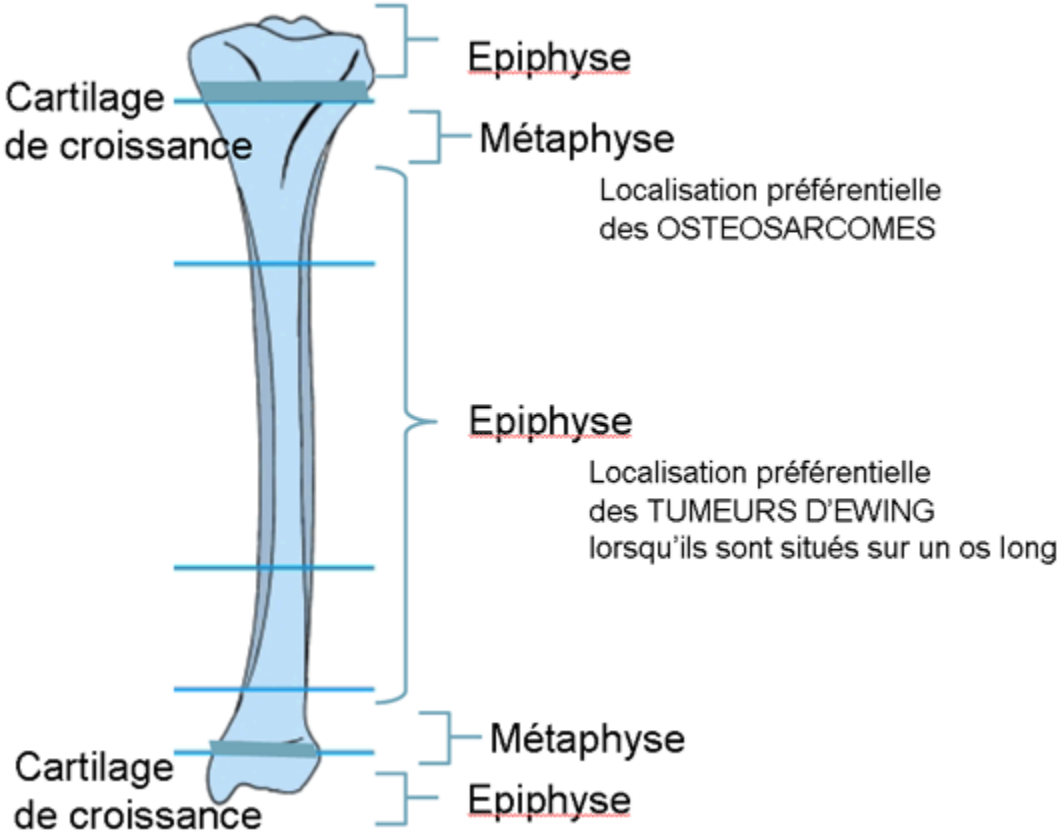
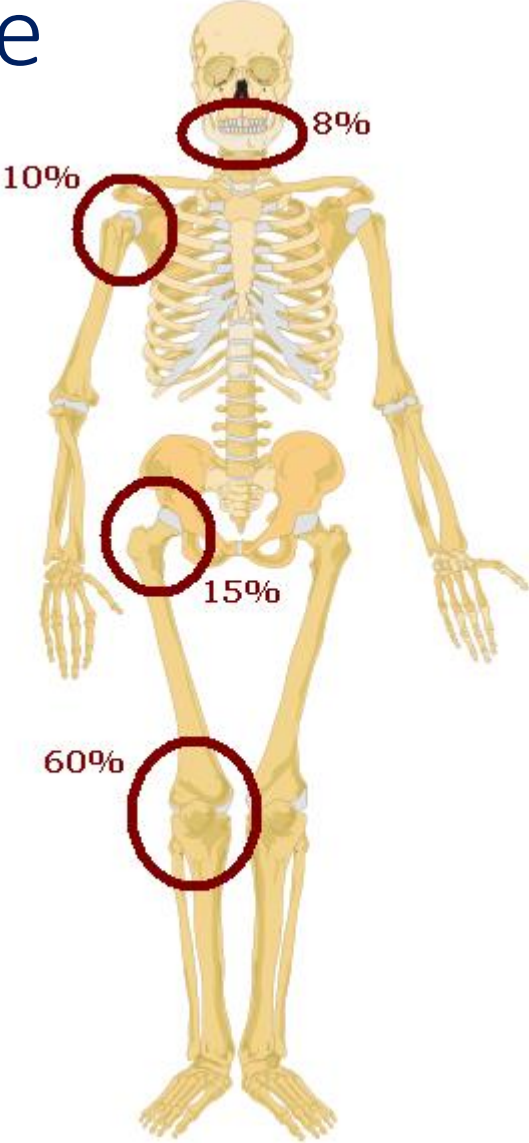
adapted from WHO classification of bone tumours



Age médian d'apparition des différents types de cancers de l'enfant en France
(*Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant et Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant, 2000-2004*)

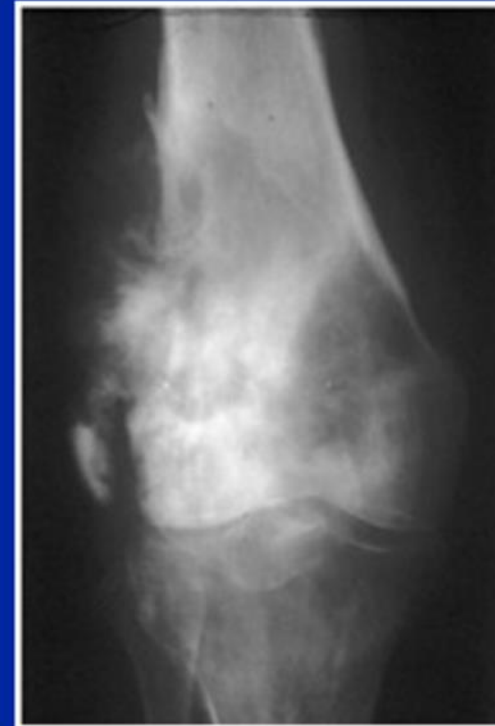
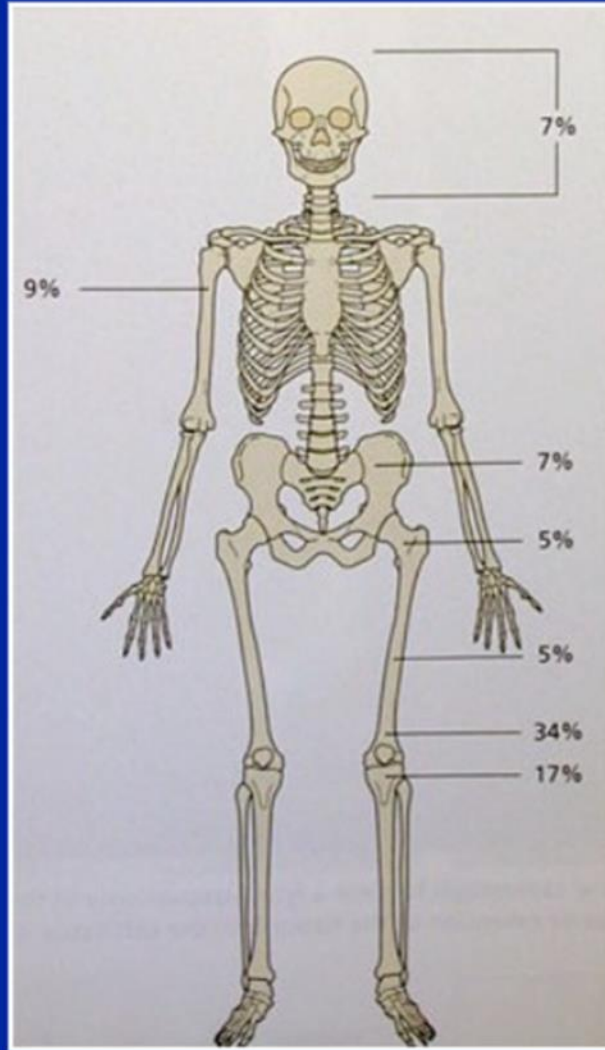


Ostéosarcome





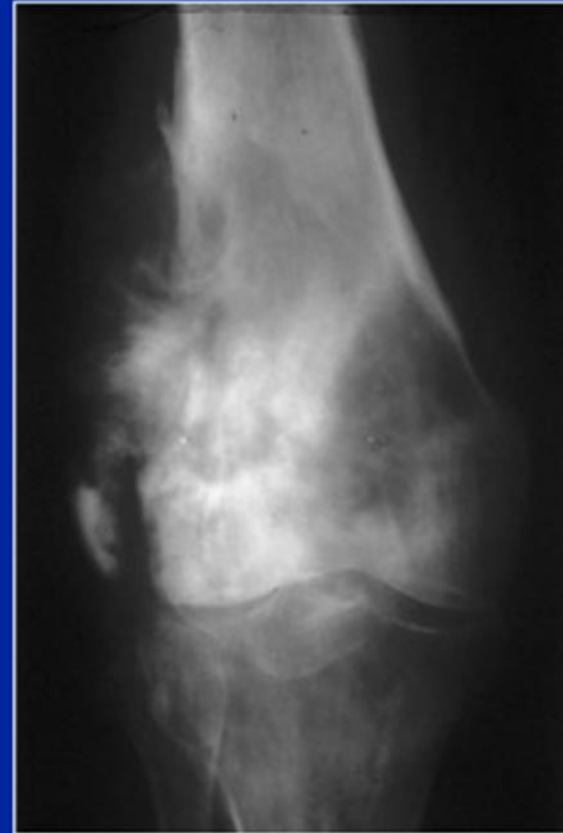
Jamais au pied ni à la main



Radiologie

Forme typique

- Zone lytique dans la métaphyse
- Réaction périostée lamellaire
- Rupture de la corticale



Attention aux formes débutantes :

– petite zone gommée

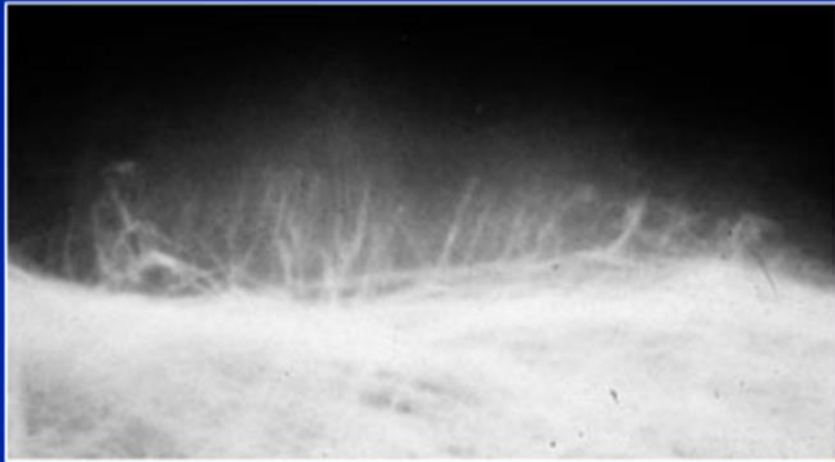


– petite réaction périostée en face d'une zone dense

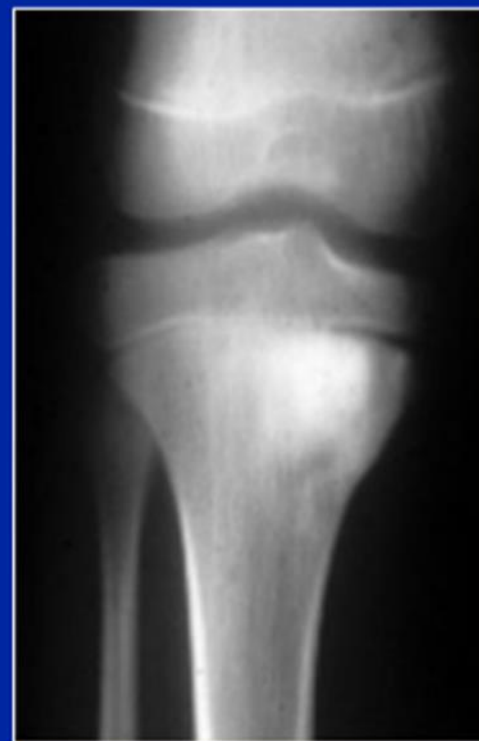
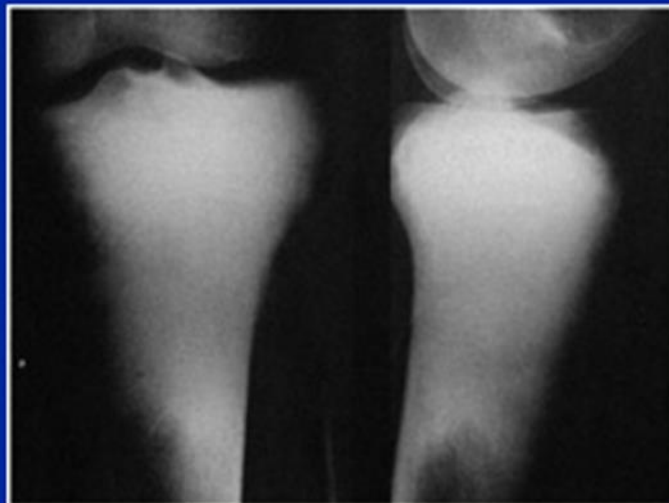


Radiologie

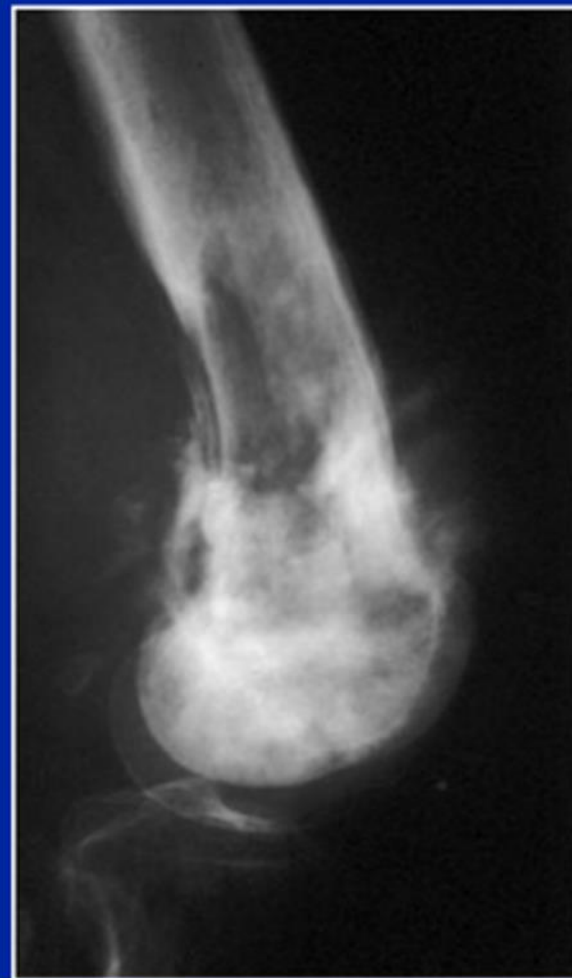
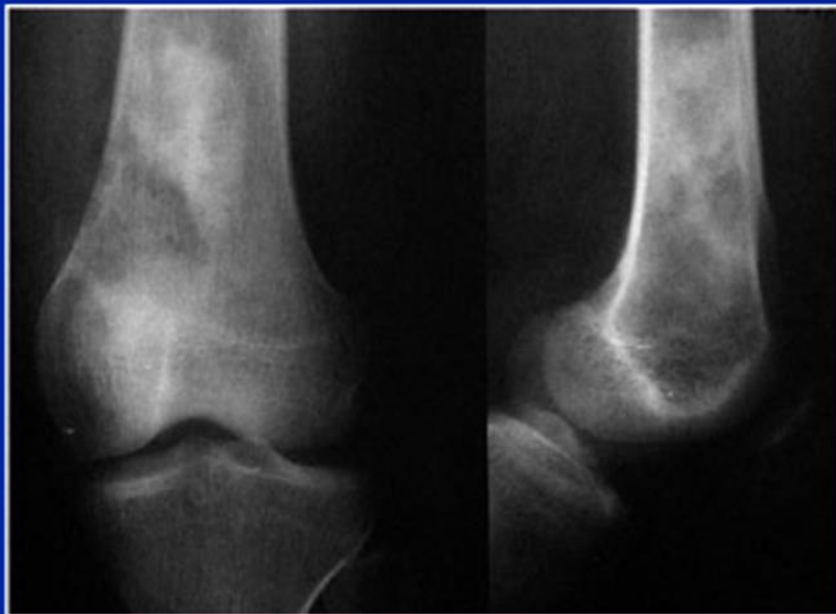
- **Zone lytique dans la métaphyse**
- **Réaction périostée lamellaire**
- **Rupture de la corticale**
- **Image en feu d'herbe et ossifications des parties molles**



- **Formes condensantes**



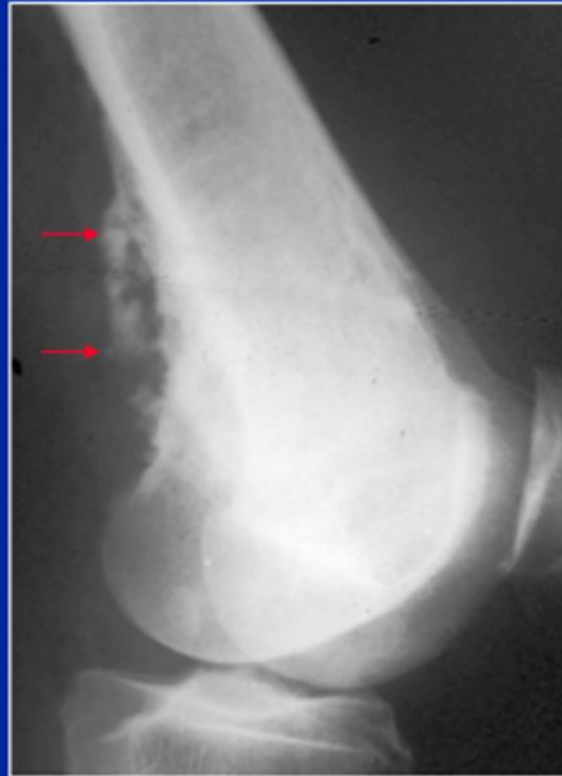
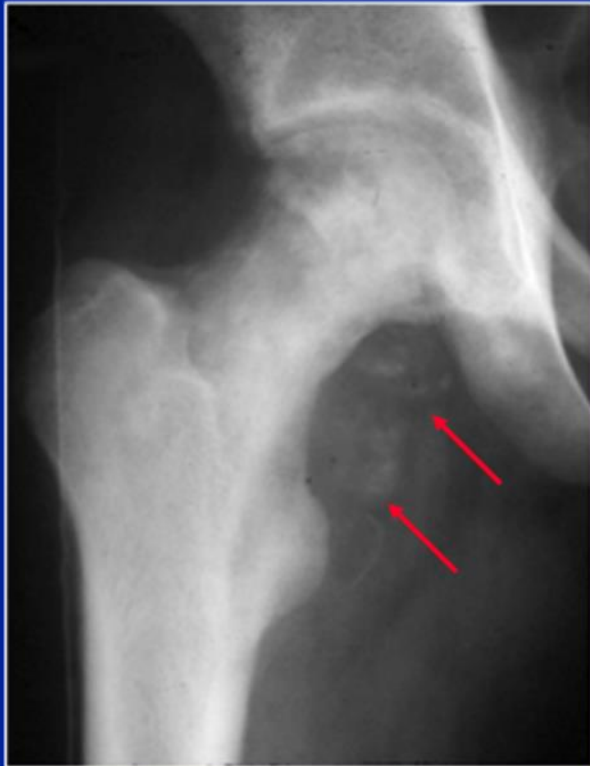
- **Formes lytiques**
- **Formes condensantes**
- **Formes mixtes**



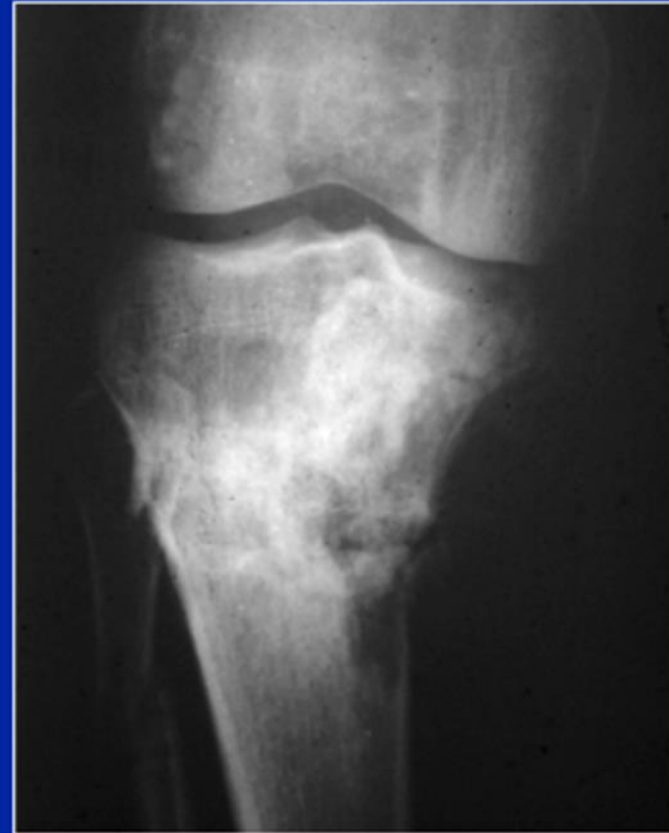
- **Formes lytiques**
- **Formes condensantes**
- **Formes mixtes**
- **Parfois formes centrales, dans le canal médullaire**



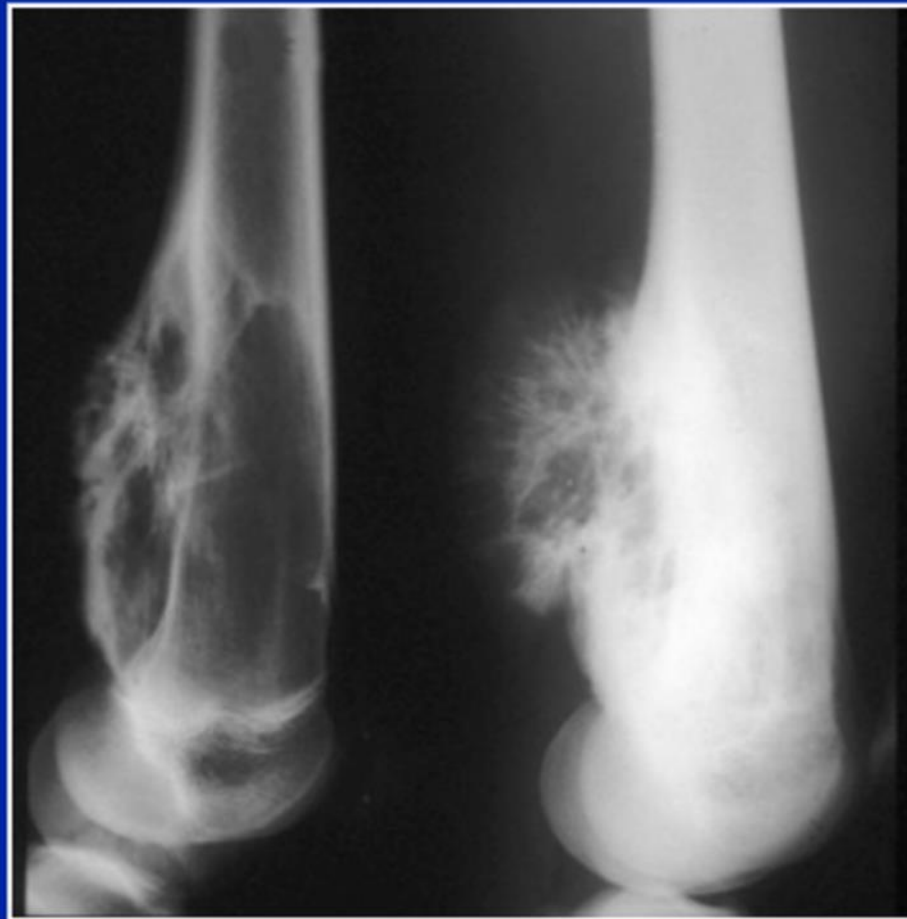
- **Formes lytiques**
- **Formes condensantes**
- **Formes mixtes**
- **Parfois formes centrales, dans le canal médullaire**
- **Parfois formes périostées, dans les parties molles**



- **Fractures pathologiques**



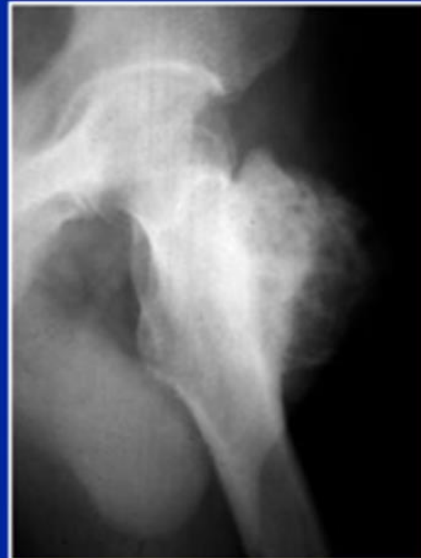
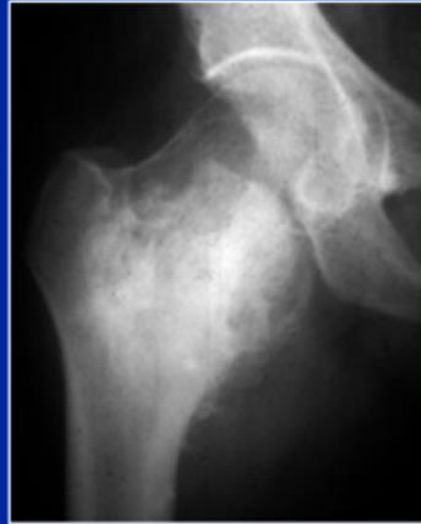
- Prolifération dans les parties molles



15 ans

16 ans

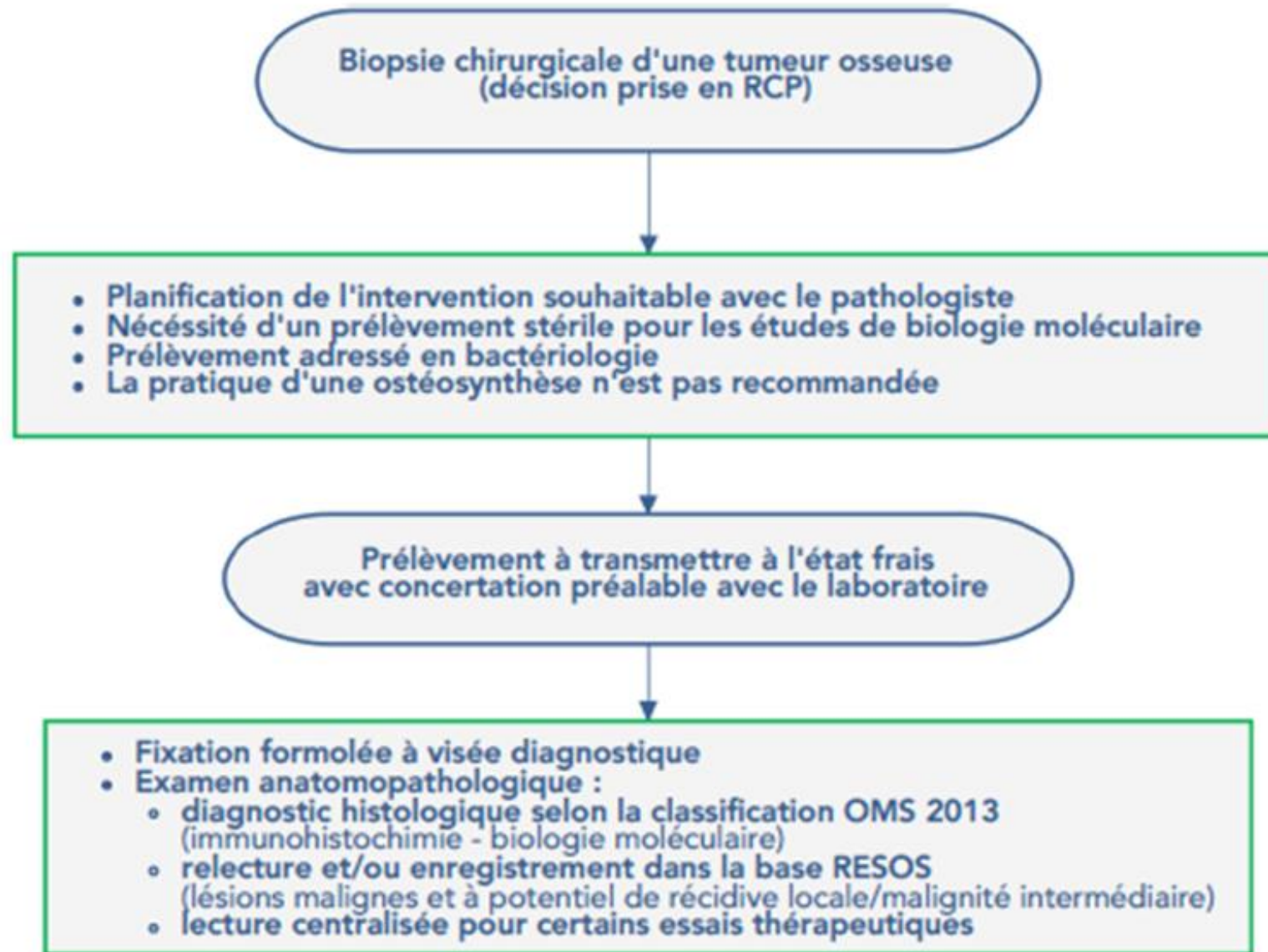
- Prolifération dans les parties molles



Examens indispensables avant la biopsie

- ❑ Examen clinique: douleur , tuméfaction, fracture pathologique, impotence fonctionnelle...
- ❑ Bilan local :
 - ❑ clichés radiologiques de la région lésionnelle
 - ❑ scanner local
 - ❑ IRM du segment osseux entier.
- ❑ Bilan biologique :
 - ❑ Type pré-chimiothérapie: NFS ? Bilan rénal , bilan hépatique, ionogramme sanguin , glycémie
 - + lactate déshydrogénase (LDH)
 - + phosphatases alcalines (PAL).

Modalités de la biopsie chirurgicale



Bonnes pratiques des biopsies parcellaires incisionnelles directes

- ✓ Site à biopsier guidé par l'imagerie.
- ✓ Abord direct (voie d'abord préalablement validée par le chirurgien et guidée par l'imagerie).
- ✓ Modalités de l'incision tenant compte de la chirurgie d'exérèse prévue ultérieurement :
- ✓ Incision longitudinale (selon l'axe du membre)
- ✓ verticale (rachis)
- ✓ parallèle aux côtes (thorax).
- ✓ Éviter le garrot et dans tous les cas ne pas faire d'expression sanguine par une bande d'Esmarch ou équivalent.
- ✓ Sans dissection ni décollement.
- ✓ En préservant de futurs lambeaux.
- ✓ Sans contaminer un autre compartiment.

Bonnes pratiques des biopsies parcellaires incisionnelles directes

- ✓ Volume suffisant de tissu tumoral représentatif (1 à 2 cm).
- ✓ Importance de l'hémostase.
- ✓ Si un drainage est nécessaire, l'extérioriser par la cicatrice.
- ✓ Prévoir des prélèvements à l'état frais et respecter la stérilité de la pièce.
- ✓ L'examen bactériologique est discuté en fonction du contexte chez l'adulte. Il est systématiquement associé en pathologie
- ✓ pédiatrique.
- ✓ Chaque fois que possible, le recours à un surjet intradermique qui limitera l'étendue de l'exérèse cutanée de la chirurgie
- ✓ définitive.
- ✓ Pour les lésions intra-osseuses, il est recommandé d'adresser un capot cortical.
- ✓ La procédure doit faire l'objet d'un compte-rendu opératoire détaillé qui accompagne les prélèvements.

Bonnes pratiques des biopsies radioguidées

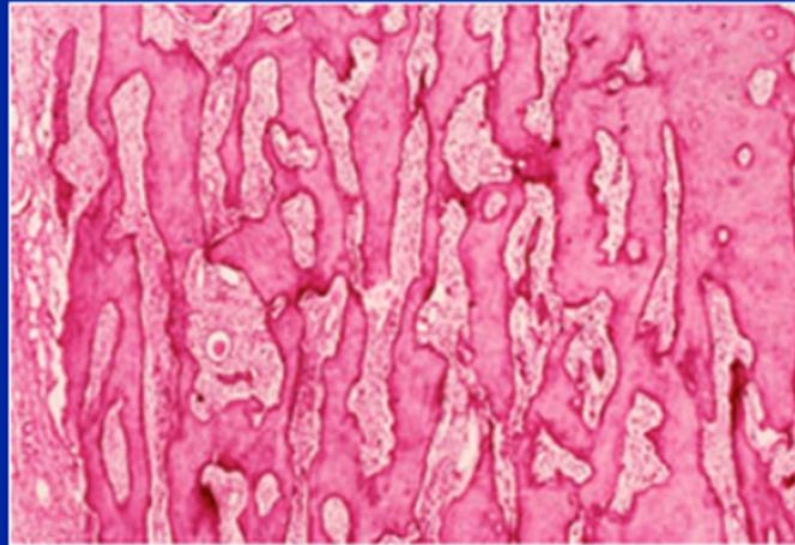
- ✓ Cette procédure est une option qui ne devrait être retenue qu'au terme d'une analyse pluridisciplinaire en RCP impliquant
- ✓ au minimum d'un radiologue, d'un anatomopathologiste et d'un chirurgien.
- ✓ Le point d'entrée et le trajet de la biopsie sont déterminés par le radiologue et le chirurgien.
- ✓ Une procédure de repérage du point d'entrée est définie avec le chirurgien.
- ✓ La lecture des prélèvements doit être confiée à un anatomopathologiste.
- ✓ La procédure doit être planifiée en accord avec le pathologiste et prévoit des prélèvements à l'état frais.
- ✓ La procédure radioguidée doit faire l'objet d'un compte-rendu, accessible.

Anatomie pathologique des ostéosarcomes

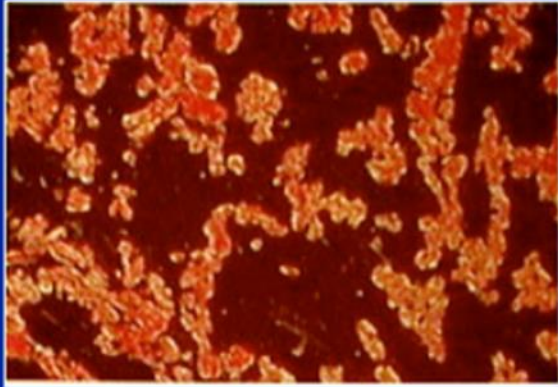
- Tumeur à point de départ médullaire
- Destruction de la corticale constante
- Le cartilage articulaire résiste à l'extension
- L'extension dépasse de plusieurs cm les limites radiologiques
- "Skip lésions": foyers satellites de la tumeur dans le canal médullaire de l'os concerné, ou dans l'os voisin

- **Biopsie chirurgicale : urgente**

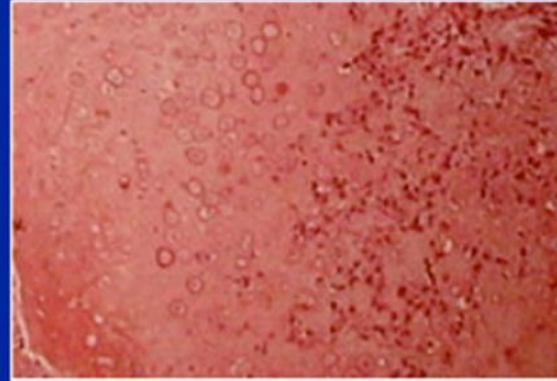
- **Ostéoblastes tumoraux**
- **Production osseuse variable**
- **Destruction tissulaire**
- **Vascularisation anarchique**
- **Remaniements :**
 - nécrose**
 - hémorragies**
 - cavitations**



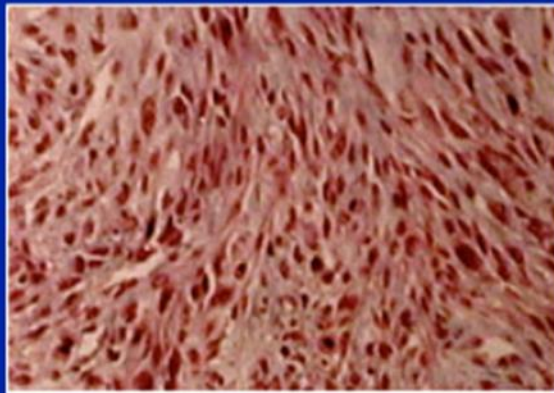
Anatomie pathologique des ostéosarcomes



Sarcome ostéoblastique (50%)



Sarcome chondroblastique (25%)



Sarcome fibroblastique (25%)

Types histologiques

1. Les ostéosarcomes classiques :

- - **Les ostéosarcomes les plus fréquents: 72 % (29)**
 - L'ostéosarcome ostéoblastique (50 %)
 - L'ostéosarcome chondroblastique (25 %)
 - L'ostéosarcome fibroblastique(25 %)
- **Ostéosarcome télangiectasique: 4,2 % (29,82)**
- **Ostéosarcome central de faible degré de malignité: 1,5 %.**
- **Ostéosarcome multicentrique: 0,3%**
- **Ostéosarcome à petites cellules: (2,80).**

2. Les formes particulières d'ostéosarcomes 9 %

- Ostéosarcome juxtacortical :65 %.
- Ostéosarcome périosté :25 %.
- Ostéosarcome de haut grade de surface. :10%

Bonnes pratiques pour l'analyse anatomopathologique

- ✓ taille de la ou des tumeurs
- ✓ extension locale par rapport aux structures anatomiques présentes
- ✓ (parties molles, surface articulaire...)
- ✓ qualité des marges de l'exérèse : distances et localisations des marges les plus proches
- ✓ (intérêt du repérage par le chirurgien)
- ✓ relecture et/ou enregistrement dans la base RESOS
- ✓ (lésions malignes et à potentiel de récurrence locale/malignité intermédiaire)
- ✓ en cas de chimiothérapie préopératoire : évaluation de la quantité de tumeur viable résiduelle
- ✓ (grade de HUVOS selon protocole de ROSEN appréciée en % de cellules tumorales sur une tranche de section complète
- ✓ selon le grand axe de la tumeur)

Bilan d'extension

- Scintigraphie osseuse
- PET-Scan
- Scanner thoracique
- Bilan pré-thérapeutique : cardiaque, rénal , état dentaire...
- Bilan morphologique : par système EOS (système d'imagerie médicale permettant l'acquisition simultanée de 2 images radiographiques de face et de profil) et/ou télésquelette si nécessaire
- Consultation de préservation de la fertilité.

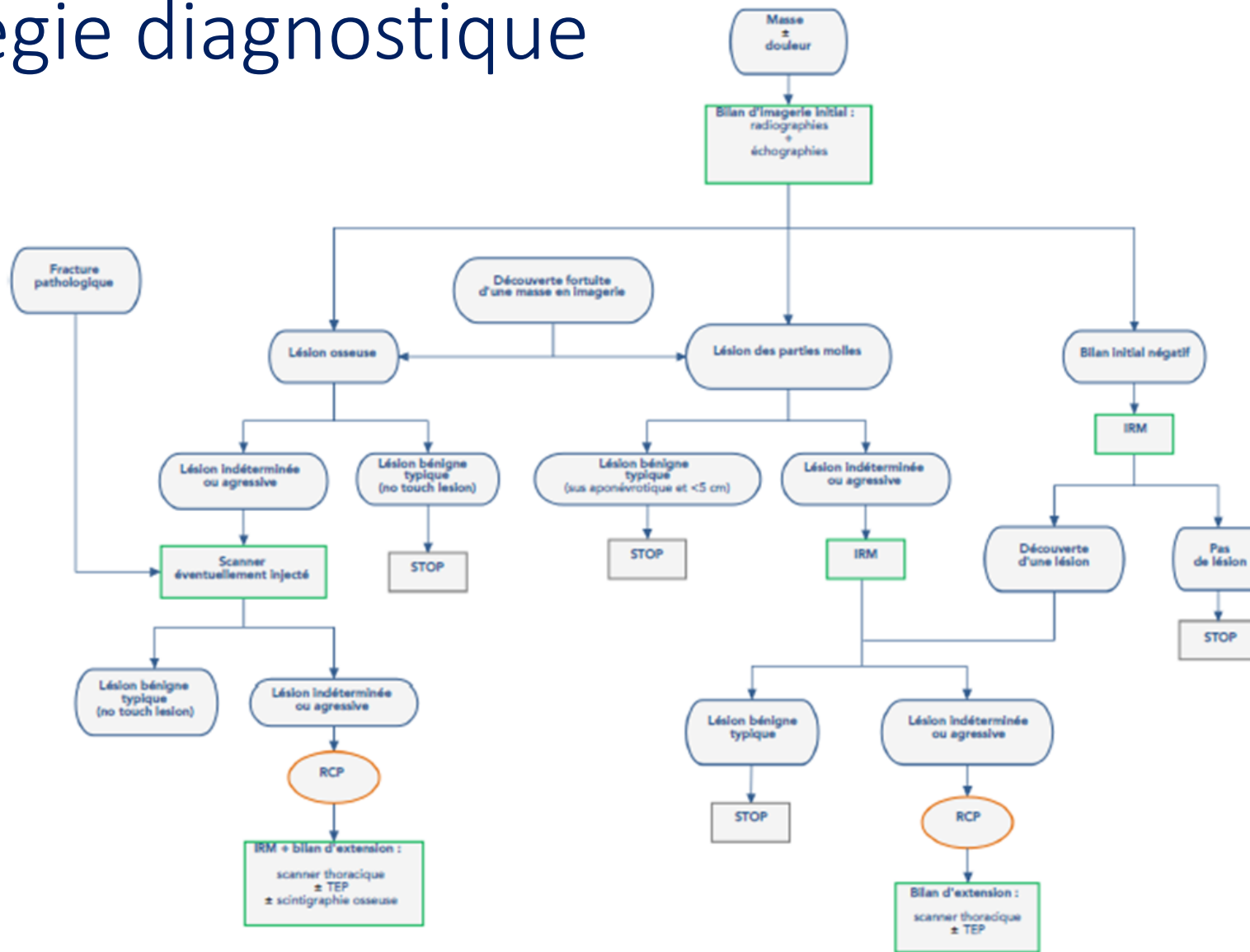
Sites métastatiques

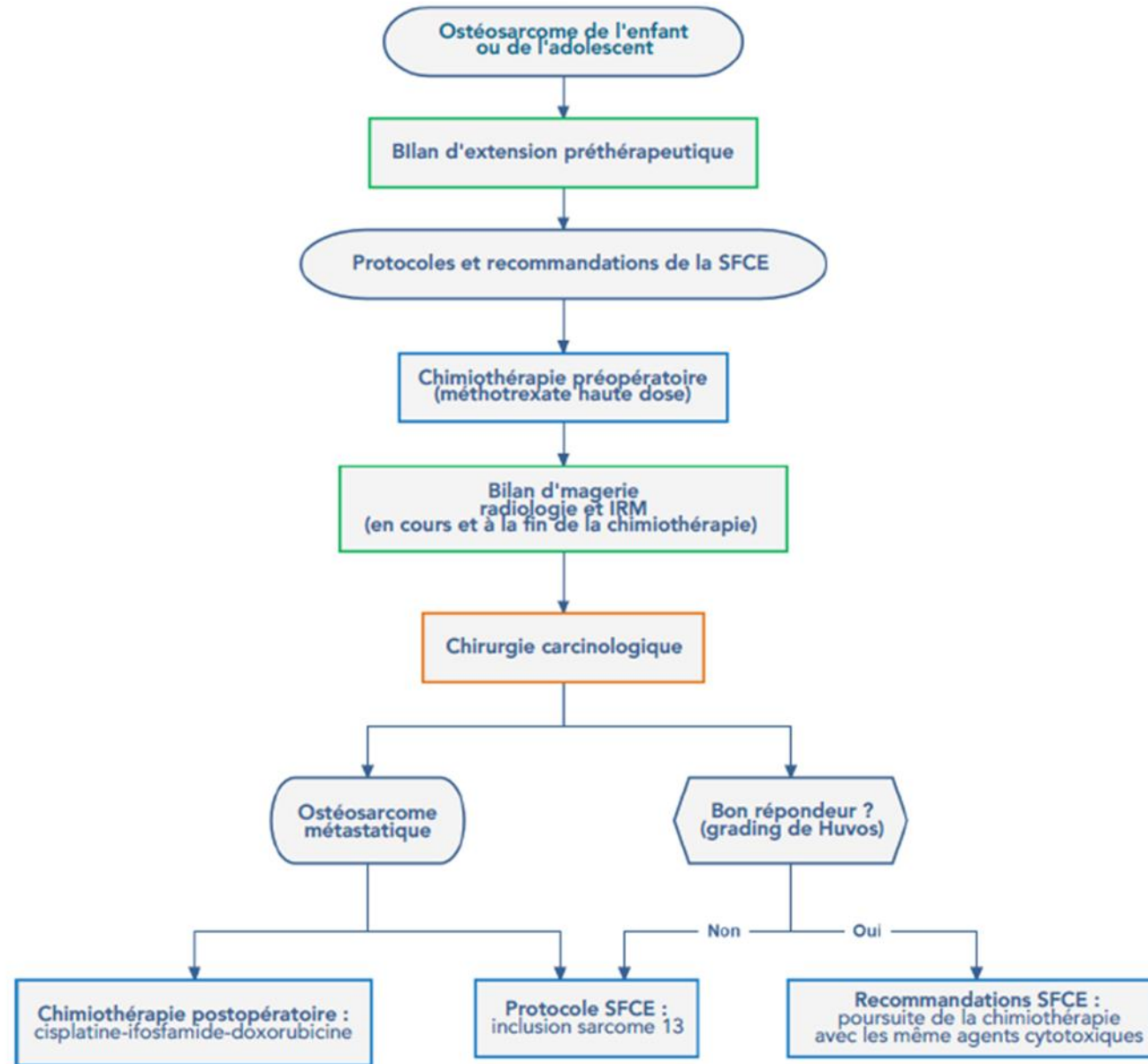
ORGANES ATTEINTS	FREQUENCE (%)
Poumon, plèvre	80,4
Os	29,4
Ganglions	7,6
Méninges	3
Rétropéritoiné	1,5
Foie	0,5
Cerveau	0,5

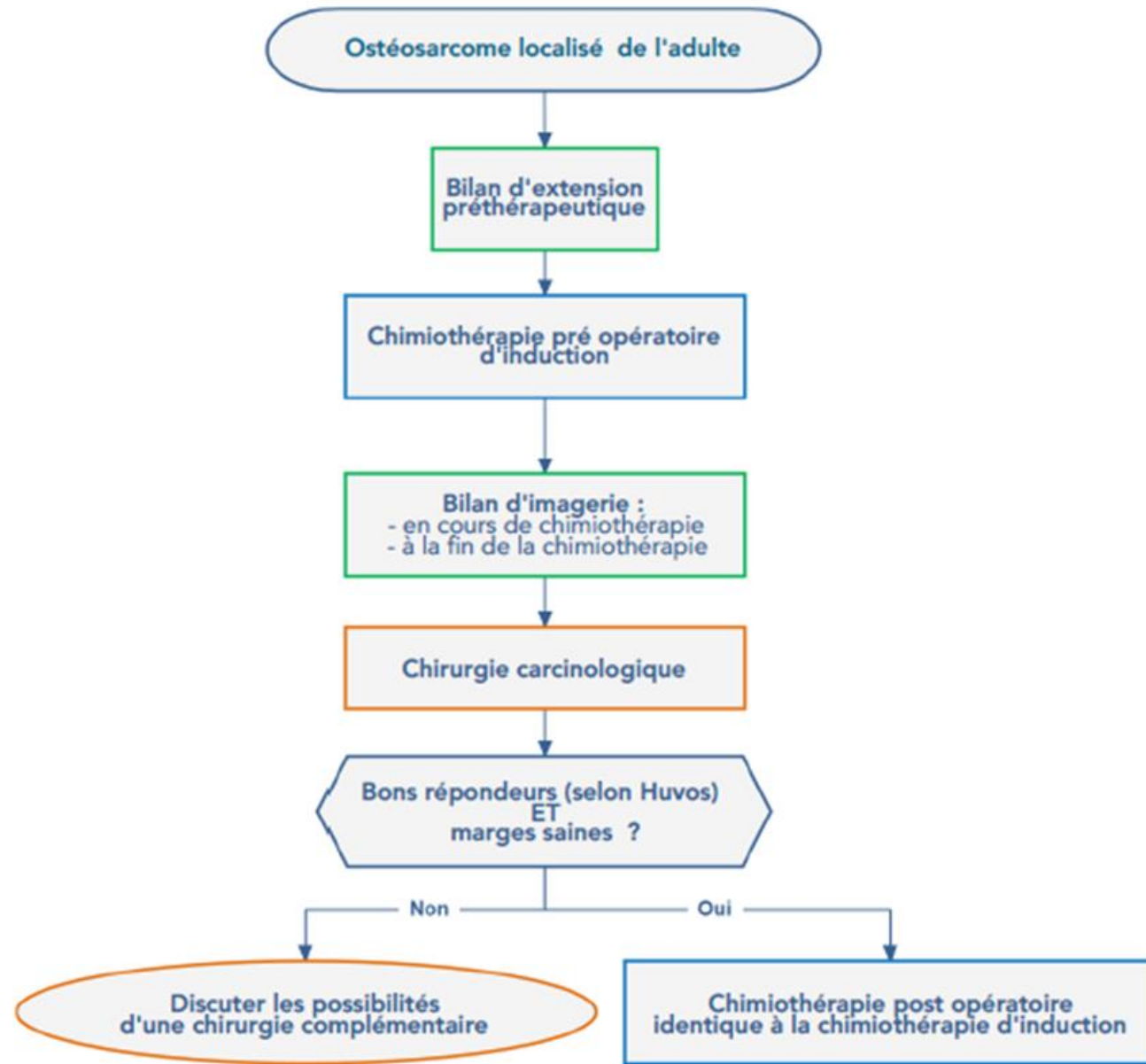
Le total dépasse 100 % en raison des métastases multiples

BRAMWELL et al (1992) (13)

Stratégie diagnostique







La chirurgie de l'ostéosarcome

- 04 Objectifs:

- 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

- 02 Types:

- Conservatrice .

- Radicale par amputation ou désarticulation.

Ostéosarcomes

Facteurs pronostiques

- La réponse à la chimiothérapie préopératoire,
- La localisation de la lésion,
- Le caractère profond ou superficiel de la lésion
- Le taux de la LDH (reflet de la masse tumorale) et des phosphatases alcalines
- Le développement intra- ou extracompartimental
- Le pourcentage de nécrose de la tumeur
- Le grade histologique
- La présence ou non de “ *Skip lesions* ” qui sont des foyers satellites de la tumeur dans le canal médullaire de l’os concerné, ou dans l’os voisin

Classification

- **Marges de résection**

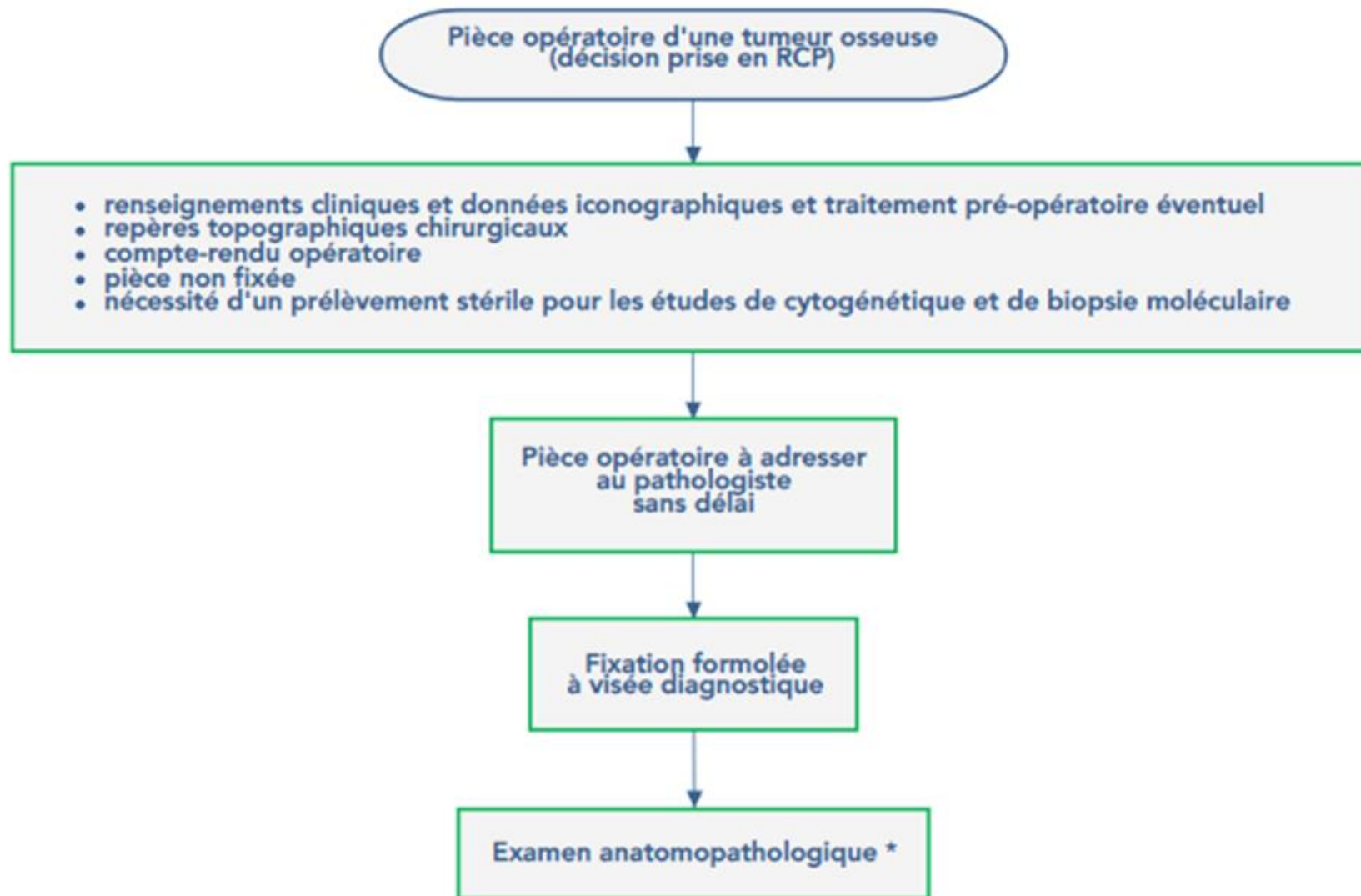
- La classification est décidée en RCP :
 - **R2** : la résection macroscopique est incomplète
 - **R1** : la section chirurgicale passe au ras de la tumeur. Il n'y a pas de marge de tissu sain entre l'extension microscopique du cancer (radiaire ou distal) et la section chirurgicale.
 - **R0** : la section chirurgicale passe à distance de la tumeur en laissant une marge plus ou moins épaisse de tissu sain.

Classification

Grading de Huvos

- **Grade I** : >50 % de cellules tumorales identifiables
 - **Grade II** : 5 % < cellules tumorales identifiables ≤ 50 %
 - **Grade III** : ≤ 5 % de cellules viables ou quelques cellules tumorales résiduelles disséminées sur toute la tranche de section
 - **Grade IV** : aucune cellule viable (absence de cellule tumorale identifiable).
-
- Il permet de définir des patients bons ou mauvais répondeurs et d'adapter le traitement en phase post chirurgicale :
 - **Chez l'adulte** :
 - patient **bon répondeur** : grade III et IV
 - patient **mauvais répondeur** : grade I et II.
 - **En pédiatrie**, le score de Huvos permet d'adapter le traitement en phase post-chirurgicale :
 - patient **bon répondeur** : <10 % de cellules tumorales viables (grade III, IV et grade II <10 %)
 - patient **mauvais répondeur** : ≥ 10 % de cellules tumorales viables (grade I et grade II ≥ 10%).

Bonnes pratiques pour l'acheminement de la pièce opératoire



Ostéosarcomes

• DEUX PROTOCOLES POUR LES FORMES NON MÉTASTATIQUES

PROTOCOLE EORTC > 30 ans

- Cisplatine 100mg/m² J1 en 24 hrs + Doxorubicine 25mg/m² J-1-J3
- 2 cycles en néo adjuvant
- 4 cycles en adjuvant

PROTOLE EURAMOS <30 ans

Induction

- Cisplatine 100mg /m² J1 + Doxorubicine 37.5mg/m² J1-J2 Semaines 0 et 5
- Methotrexate 12mg/m² (dose totale max 20mg) Semaines 3, 4, 8, 9 suivi par leucovorin 24 hrs post MTX et alcalinisation des urines

Consolidation

- Cisplatine 100mg /m² J1 + Doxorubicine 37.5mg/m² semaines 12 et 17
- Doxorubicine seule semaines 22,27
- Methotrexate haute dose Semaines 15, 16, 20, 21, 25, 26, 30, 31

Chimiothérapie post-opératoire et survie à 05 ans

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

SYSTEMIC THERAPY AGENTS

Giant Cell Tumor of Bone
Preferred Regimen • Denosumab ³⁹⁻⁴⁰
Useful in Certain Circumstances • Interferon alfa-2b ⁴¹⁻⁴³

Osteosarcoma			
First-line therapy (primary/neoadjuvant/adjuvant therapy or metastatic disease)	Preferred Regimens • Cisplatin and doxorubicin ⁴⁴⁻⁴⁶ (category 1) • MAP (high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin) ⁴⁶⁻⁴⁹ (category 1) ^g	Other Recommended Regimens • Doxorubicin, cisplatin, ifosfamide, and high-dose methotrexate ^{50,g}	
Second-line therapy (relapsed/refractory or metastatic disease)	Preferred Regimens • Ifosfamide (high dose) ± etoposide ^{35,51} • Regorafenib ⁵² (category 1) • Sorafenib ⁵³	Other Recommended Regimens • Cabozantinib ³⁶ • Cyclophosphamide and topotecan ²⁴ • Docetaxel and gemcitabine ³⁷ • Gemcitabine ⁵⁵ • Sorafenib + everolimus (category 2B) ⁵⁴	Useful in Certain Circumstances • Cyclophosphamide and etoposide ⁵⁶ • Ifosfamide, carboplatin, and etoposide ³⁸ • High-dose methotrexate ^g • High-dose methotrexate, etoposide, and ifosfamide ^{57,g} • Sm ¹⁵³ -EDTMP for relapsed or refractory disease beyond second-line therapy ⁵⁸

High-Grade Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma (UPS)
Follow osteosarcoma regimens (category 2B)

^g In the event a patient receiving high-dose methotrexate experiences delayed elimination due to renal impairment, glucarpidase is strongly recommended.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[References](#)



PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY

Hemithorax Irradiation

- Should be considered for chest wall primaries with extensive ipsilateral pleural involvement
- 15–20 Gy (1.5 Gy/fx) followed by CD to primary site (final dose based on resection margins)

Treatment of Metastatic Disease

- Consider whole lung irradiation for pulmonary metastases following completion of chemotherapy/metastasectomy (category 3)
 - 15 Gy (1.5 Gy/fx) for patients <14 years
 - 18 Gy for patients >14 years
- Current Children's Oncology Group (COG) study stratifies age before or after 6 years (12 vs. 15 Gy)

General Treatment and Dosing Information - Giant Cell Tumor of Bone

Treatment of Primary Site or Metastatic Disease/Dosing Prescription Regimen

- Consider RT (50–60 Gy) for unresectable/progressive/recurrent disease that has not responded to denosumab, serial embolizations, IFN, or other treatments.
- An increased risk of malignant transformation following RT has been noted in some studies.

General Treatment and Dosing Information - Osteosarcoma

Treatment of Primary Tumor/Dosing Prescription Regimen

- Consider RT for positive margins (R1) or gross residual (R2) or unresectable disease.
- Postoperative RT (R1 and R2 resections):¹ 55 Gy with 9–13 Gy boost to microscopic or gross disease (total dose to high-risk sites 64–68 Gy)
- Unresectable disease: 60–70 Gy (total dose will depend on normal tissue tolerance)

Treatment of Metastatic Disease

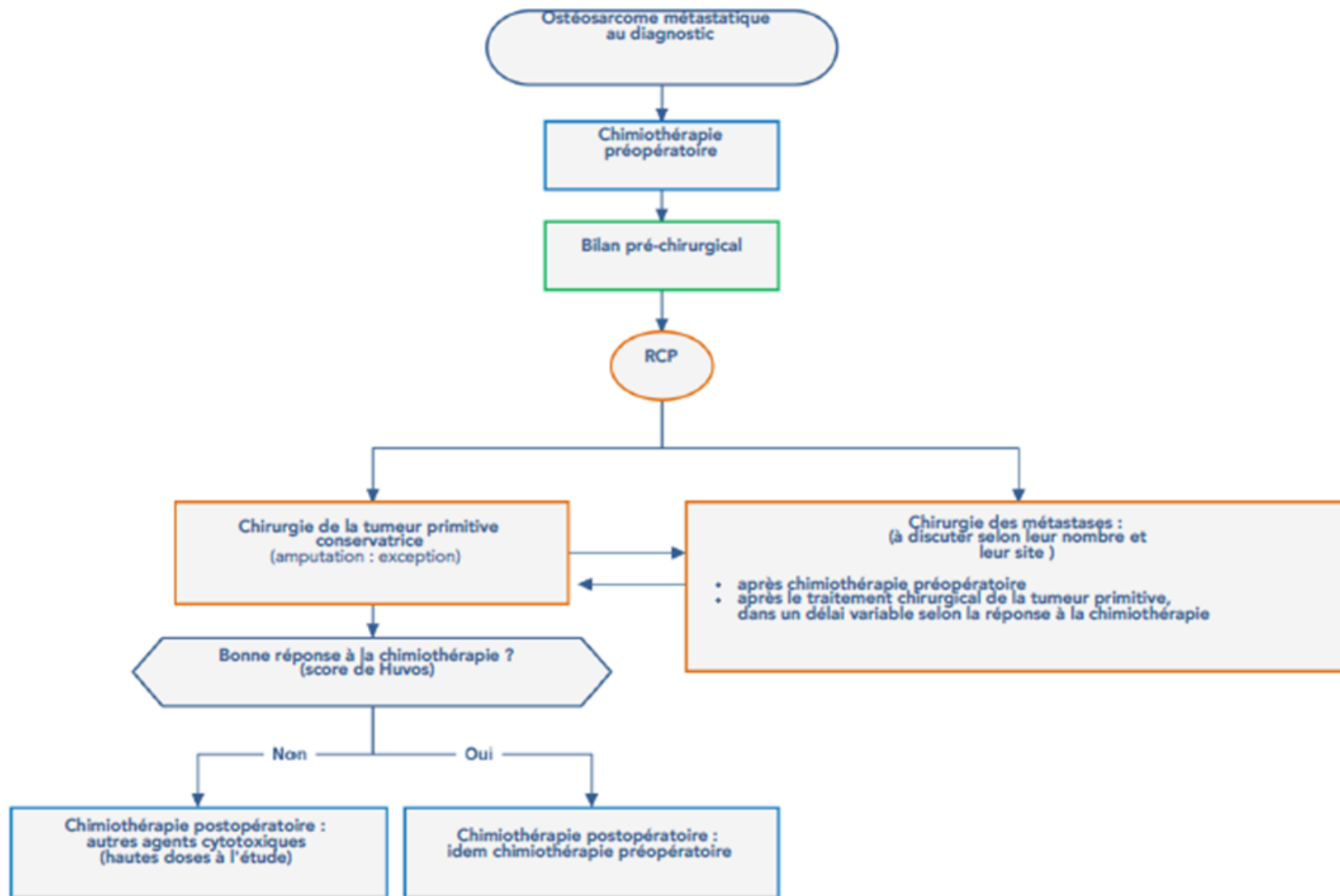
- Consider use of Sm¹⁵³-EDTMP.
- Consider use of SRS, especially for oligometastases.

¹ R0 = No microscopic residual disease, R1 = Microscopic residual disease, R2 = Gross residual disease

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

References

Ostéosarcome métastatique



Surveillance

Surveillance d'un ostéosarcome après rémission complète chez l'adulte

Examens	Examen clinique	Radiographie thoracique	Scanner thoracique
1 ^{ère} et 2 ^{ème} année		tous les 2 à 3 mois	
3 ^{ème} et 4 ^{ème} année		tous les 2 à 4 mois	
5 ^{ème} à 10 ^{ème} année		tous les 6 mois	
Après 10 ans		tous les 6 à 12 mois	

- La surveillance sera à adapter en fonction des toxicités des protocoles utilisés et de l'âge du patient.

Surveillance d'un ostéosarcome après rémission complète chez le sujet de moins de 18 ans

Examens	Radiographie pulmonaire	Scanner thoracique		Scintigraphie osseuse	IRM locale
		os localisé	os métastatique		
1 ^{ère} année	tous les 2 mois	en cas de radiographie pulmonaire anormale	tous les 6 mois	sur point d'appel	en cas de symptômes ou de scintigraphie pathologique
2 ^{ème} et 3 ^{ème} année	tous les 3 mois		tous les ans		
4 ^{ème} et 5 ^{ème} année	tous les 4 mois		tous les ans		
6 ^{ème} à 10 ^{ème} année	tous les ans		tous les ans		

- La surveillance sera à adapter en fonction des toxicités des protocoles utilisés et de l'âge du patient.

Cas clinique

- I.F homme âgé de 20 ans suite à une chute lors d'un match de foot . Apparition d'une douleur au niveau de genou augmente d'intensité .
- Impotence fonctionnelle après une semaine

Cas clinique

- I.F homme âgé de 20 ans suite à une chute lors d'un match de foot .
Apparition d'une douleur au niveau de genou gauche augmente d'intensité .
- Impotence fonctionnelle après une semaine
- Que faire de première intention ?
 1. Radiographie. Du genou
 2. Échographie des paties molles
 3. IRM DU GENOU
 4. Petsacann

Cas clinique

- I.F homme âgé de 20 ans suite à une chute lors d'un match de foot . Apparition d'une douleur au niveau de genou gauche augmente d'intensité .
- Impotence fonctionnelle après une semaine

- Les diagnostics a soulever ?



Diagnostic différentiel

Sarcome d'ewing

Chondrosarcoma

Fibrosarcome

Osteomyelite

Osteoblastome

Lymphome

Kyste Osseux



Cas clinique

- I.F homme âgé de 20 ans suite à une chute lors d'un match de foot . Apparition d'une douleur au niveau de genou gauche augmente d'intensité .
- Impotence fonctionnelle après une semaine

le bilan d'extension ?

Bilan d'extension

- Scintigraphie osseuse
- PET-Scan
- Scanner thoracique
- Bilan pré-thérapeutique : cardiaque, rénal , état dentaire...
- Bilan morphologique : par système EOS (système d'imagerie médicale permettant l'acquisition simultanée de 2 images radiographiques de face et de profil) et/ou télésquelette si nécessaire
- Consultation de préservation de la fertilité.

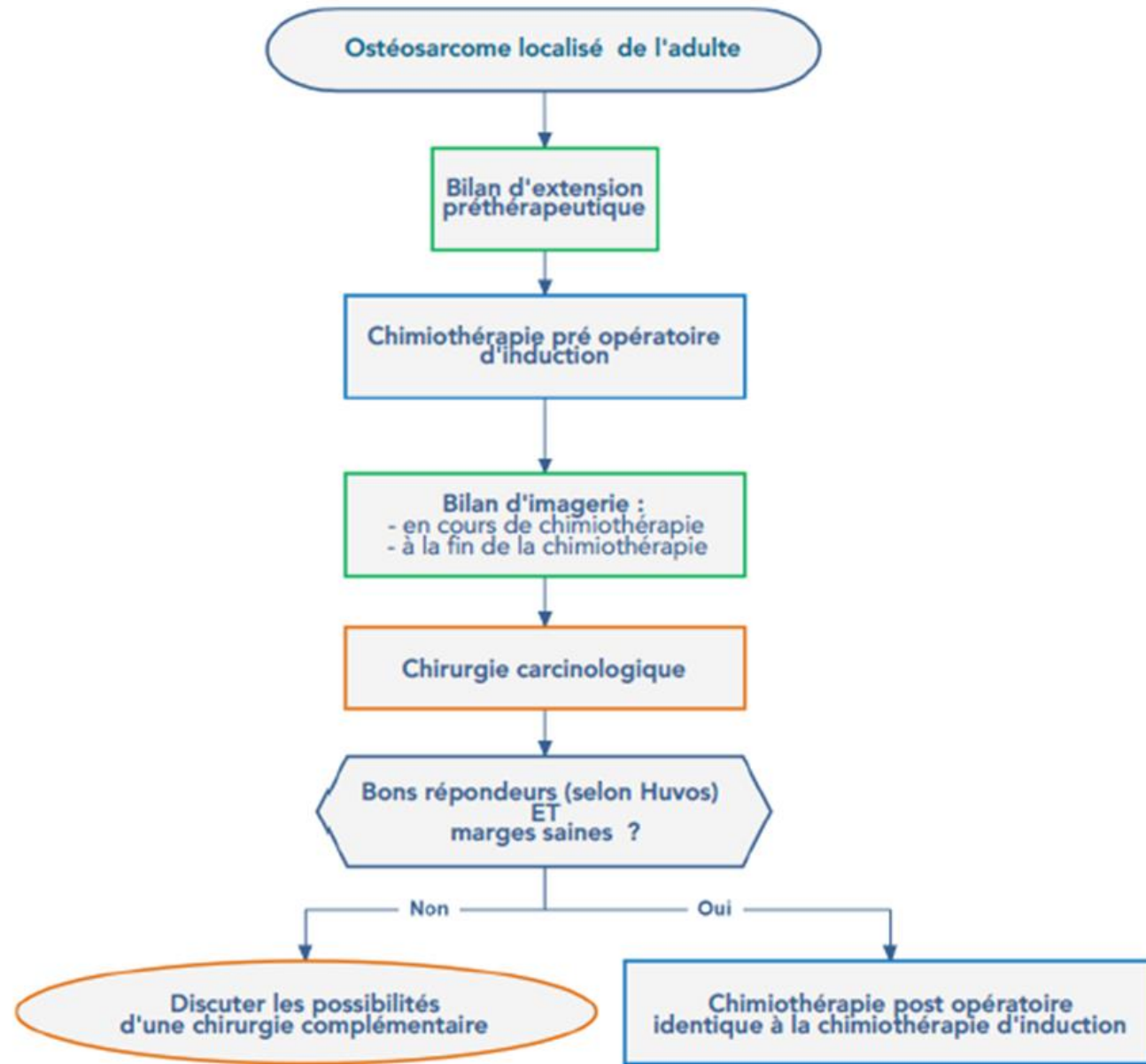
Examens indispensables avant la biopsie

- ❑ Examen clinique: douleur , tuméfaction, fracture pathologique, impotence fonctionnelle...
- ❑ Bilan local :
 - ❑ clichés radiologiques de la région lésionnelle
 - ❑ scanner local
 - ❑ IRM du segment osseux entier.
- ❑ Bilan biologique :
 - ❑ Type pré-chimiothérapie: NFS ? Bilan rénal , bilan hépatique, ionogramme sanguin , glycémie
 - + lactate déshydrogénase (LDH)
 - + phosphatases alcalines (PAL).

Cas clinique

- I.F homme âgé de 20 ans suite à une chute lors d'un match de foot . Apparition d'une douleur au niveau de genou gauche augmente d'intensité .
- Impotence fonctionnelle après une semaine

Conduite pratique devant un ostéosarcome localisé?

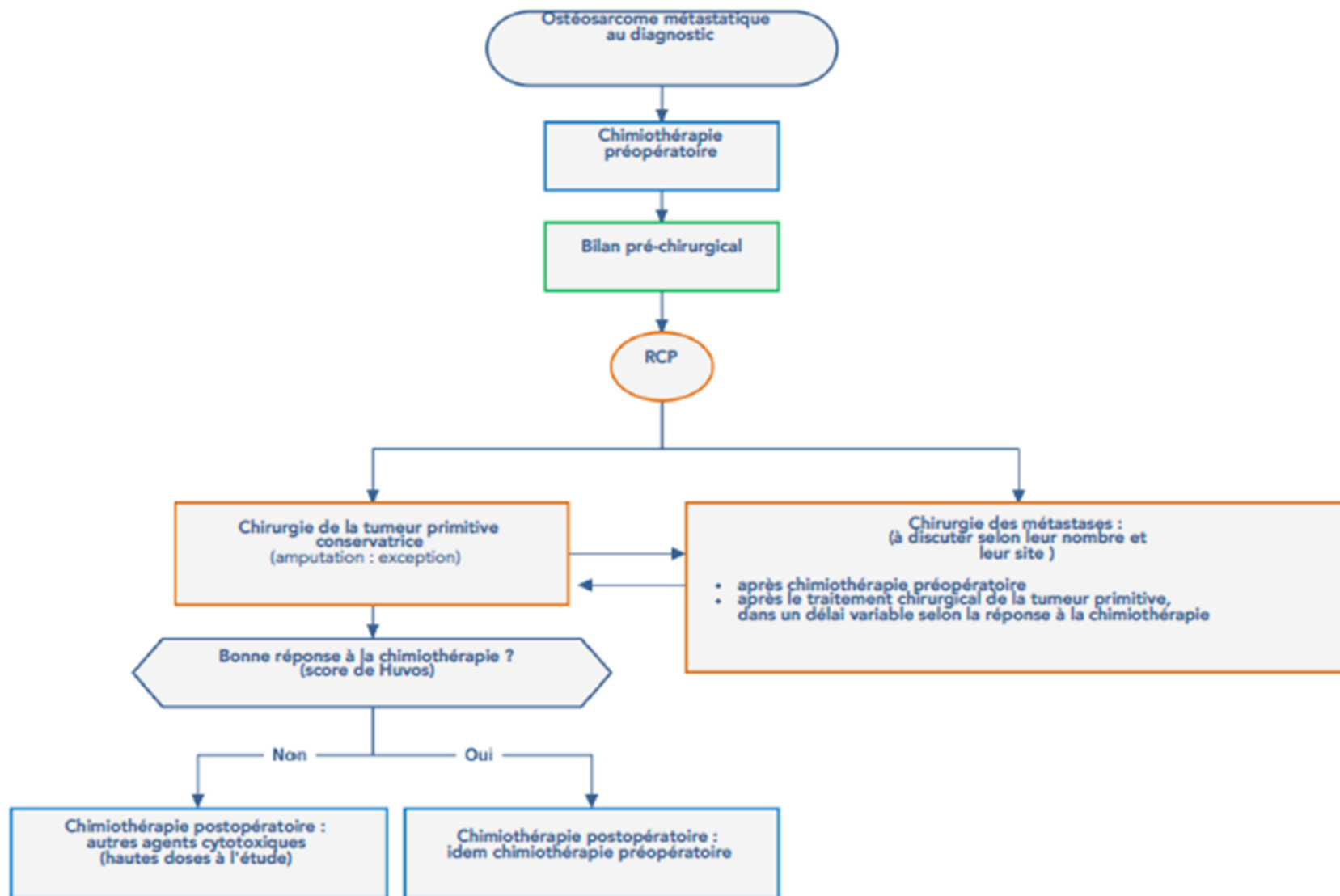


Cas clinique

- I.F homme âgé de 20 ans suite à une chute lors d'un match de foot . Apparition d'une douleur au niveau de genou gauche augmente d'intensité .
- Impotence fonctionnelle après une semaine

Conduite pratique devant un ostéosarcome métastatique?

Ostéosarcome métastatique



Conclusion

- Cancers rares .
- Stratégie diagnostique biopsie ou intervention
- RCP+++++
- Difficultés de décision thérapeutique cas par cas
- Pronostic fonctionnel et vital .



Un proverbe dit
« Vouloir,
c'est pouvoir. »
Courage
Tu vas y arriver

SWWY
Frida.org