

Les recommandations suivantes sont basées sur et adaptées du protocole AOST0331 du COG. Ces adaptations ne sont à utiliser que dans le cadre du traitement des sarcomes pédiatriques pris en charge dans le Centre des sarcomes du CHUV, Lausanne.

Sarcomes de l'enfant : ostéosarcomes	1
2.1. Investigations initiales	2
2.2. Chimiothérapie	3
2.2.1. Schéma général	3
2.2.2. Cures individuelles	3
2.2.3. Examens avant chaque cycle.....	3
2.2.4. Critères de début de cycle.....	3
2.2.5. Evaluation de la réponse.....	4
2.2.6. Critères d'adaptation des doses.....	4
2.2.7. Doses cumulatives théoriques	5
2.3. Chirurgie	5
2.3.1. Biopsie diagnostique	5
2.3.2. Chirurgie définitive.....	5
2.3.3. Indications à une chirurgie conservatrice	6
2.3.4. Indications à une amputation	6
2.3.5. Reconstruction après chirurgie de conservation	6
2.3.6. Chirurgie des métastase primaires	7
2.4. Radiothérapie	7
2.5. Suivi à long terme	7
2.6. Récidives	8
2.7. Références	8

			
Rédaction :	Validation :	Création :	Modification :
Diezi M	Beck-Popovic M, Joseph MJ, Schiapacasse L, Zambelli PY	01.01.2017	12.05.2017

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

INVESTIGATIONS INITIALES

Clinique	☐ Poids ☐ Taille ☐ Surface corporelle ☐ Lansky/Karnofsky
Laboratoire	☐ FSC ☐ Na, K, Ca, Mg, PO4 ☐ Gazo ☐ Créatinine, urée ☐ PO4 urinaire, créatinine urinaire ☐ GFR calculé ☐ AST, ALT, Bilirubine T/D, PAL ☐ Protéines totales, albumine ☐ Crase ☐ Sérologies VZV, HIV, CMV, EBV, HAV, HBV, HCV
Imagerie	☐ ECHO cardiaque ☐ Thorax face/profil ☐ CT Thorax ☐ Rx site primaire face/profil ☐ RM site primaire ☐ RX métastases osseuses face/profil ☐ RM métastases osseuses
Autres	☐ Audiogramme ☐ Préservation fertilité

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

CHIMIOTHÉRAPIE

SCHÉMA GÉNÉRAL

Cycle #1					Cycle #2					CHIRURGIE	Cycle #3					Cycle #4					Cycle #5					Cycle #6				
AP			M	M	AP			M	M		AP			M	M	AP			M	M	A		M	M	A		M	M		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29		

CURES INDIVIDUELLES

AP[1] :

Doxorubicine :

IV sur 20h, J1+2, semaines 1, 6, 12, 17, 22, 26

Dose : 37.5mg/m²/jour (dose totale/cure : 75mg/m²)

Hydratation : 3000ml/m²/j

Cisplatine :

IV sur 4h, J1+J2, semaines 1, 6, 12, 17

Dose : 60mg/m²/jour (dose totale/cure : 120mg/m²)

M[1] :

Méthotrexate :

IV sur 4h, J1, semaines 4, 5, 9, 10, 15, 16, 20, 21, 24, 25, 28, 29

Dose : 12g/m²/cure (dose maximale 20g)

Hydratation : 800ml/m² sur 4h en préhydratation, 3000ml/m²/24h jusqu'à taux MTX <0.1µmol/l (=1x10⁻⁷M), avec alcalinisation pour pH_{urinaire} >7

Leucovorin : 15mg/m² q6h dès T24h et jusqu'à taux MTX <0.1µmol/l (=1x10⁻⁷M)

EXAMENS AVANT CHAQUE CYCLE

- ☐ Poids, taille
- ☐ FSC, Na, K, Ca, Mg, PO₄, gazo, urée, créatinine, ALT, AST, Bilirubine T/D, PAL
- ☐ Créatinine urinaire
- ☐ GFR calculé
- ☐ Audiogramme avant Cisplatine
- ☐ Echo cardiaque avant Doxorubicine

CRITÈRES DE DÉBUT DE CYCLE

ANC ≥ 750/µL, plaquettes ≥ 75'000/µL

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

EVALUATION DE LA RÉPONSE

Réponse complète (CR)	Disparition de toutes les lésions tumorales. Des modifications osseuses persistantes avec disparition des lésions intramédullaires et des composantes des tissus mous peuvent être qualifiées de réponse complète.
Réponse partielle (PR)	Réduction d'au moins 30% du volume tumoral de toutes les lésions tumorales mesurables.
Maladie stable (SD)	Ni PR ni PD
Maladie progressive (PD)	Augmentation d'au moins 20% du volume tumoral ou apparition de nouvelles lésions.

CRITÈRES D'ADAPTATION DES DOSES

CISPLATINE/DOXORUBICINE [1]

Toxicité	Grade	Action																					
Myélosuppression	ANC<750/μL ou Plaquettes <75'000/μL au J1 du cycle	Répéter 3-4 jours plus tard Doses complètes Si retard >7j, GCSF dès 24h post fin chimio jusqu'à Leuco ≥ 5'000 post nadir Si retard >7j malgré GCSF, réduire dose de Cisplatine de 25%																					
Neutropénie fébrile		Si sepsis ou infection documentée microbiologiquement, GCSF dès 24h post fin chimio jusqu'à Leuco ≥ 5'000 post nadir Si répétition sepsis ou infection documentée microbiologiquement malgré GCSF, réduire dose de Cisplatine de 25%																					
Mucite, douleurs abdominales sévères, diarrhées, typhlites	Mucite ou typhlite Gr4 ou mucite Gr3 répétée	Attendre résolution et diminuer dose de Doxorubicine à 60mg/m ² pour les cycles suivants																					
Audiogramme	Perte > 30dB at ≤ 2kHz	Stop Cisplatine																					
Echo cardiaque	LVEF < 50% ou SF ≤ 28%	Répéter Echo à une semaine, si normalisé : ad chimio. Si persistance : stop Doxorubicine																					
Toxicité rénale	Créatinine sérique >2x baseline ou GFR calculé < 70mL/min/1.73 m ²	Retarder d'une semaine. Si pas d'amélioration, interrompre Cisplatine et donner Doxorubicine seule. Recommencer Cisplatine pour les cycles suivants si GFR > 70mL/min/1.73 m ²																					
Toxicité hépatique	Bilirubine totale augmentée	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Concentration</th><th>Dose</th></tr> <tr> <th>μmol/L</th><th>mg/dL</th><th>%</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-21</td><td>0-1.24</td><td>100</td></tr> <tr> <td>22-35</td><td>1.25-2.09</td><td>75</td></tr> <tr> <td>36-52</td><td>2.1-3.05</td><td>50</td></tr> <tr> <td>53-86</td><td>3.06-5.0</td><td>25</td></tr> <tr> <td>>87</td><td>> 5.0</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	Concentration		Dose	μmol/L	mg/dL	%	0-21	0-1.24	100	22-35	1.25-2.09	75	36-52	2.1-3.05	50	53-86	3.06-5.0	25	>87	> 5.0	0
Concentration		Dose																					
μmol/L	mg/dL	%																					
0-21	0-1.24	100																					
22-35	1.25-2.09	75																					
36-52	2.1-3.05	50																					
53-86	3.06-5.0	25																					
>87	> 5.0	0																					
Neuropathie périphérique	Gr 2	Réduire Cisplatine de 25% pour les cycles suivants																					

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

	≥ Gr3	Omettre Cisplatine pour tous les cycles suivants
--	-------	--

MÉTHOTREXATE [1]

Toxicité	Grade	Action
Myélosuppression	J1 : ANC < 250/μL ou Leuco < 1000/μL ou plaquettes < 50'000/μL	Retarder jusqu'à récupération
Mucite, douleurs abdominales sévères, diarrhées	Mucite Gr 3-4	Considérer ajustement Leucovorin, attention aux interactions médicamenteuses
	Si persistance > 1 semaine et apparaît durant semaine 4 d'un cycle MAP	Omettre J29 de MTX (de ce cycle seulement) et continuer avec cycle suivant (ou chirurgie)
Toxicité rénale	GFR calculé < 70mL/min/1.73 m ²	Retarder jusqu'à récupération. Si pas de récupération en une semaine, ne pas donner MTX et continuer avec cycle suivant. Si la fonction rénale s'améliore, le MTX peut être repris.
Toxicité hépatique	Augmentation enzymes hépatiques non liée au MTX	Retarder d'une semaine. Donner si ALT<10Xn
	Augmentation enzymes hépatiques probablement liée au MTX (jusqu'à 3 semaines après administration)	N'est pas considéré comme une toxicité nécessitant une adaptation de la thérapie
	Bilirubine > 1.5xN	Si dure > 3 semaines, interrompre MTX
Toute dose de MTX omise devrait dans la mesure du possible être récupérée à la fin du traitement, si les fonctions rénale et hépatique le permettent.		

DOSES CUMULATIVES THÉORIQUES

- Cisplatine : 240mg/m²
- Doxorubicine : 450mg/m²
- Méthotrexate : 144g/m²

CHIRURGIE

BIOPSIE DIAGNOSTIQUE

- La biopsie diagnostique lors de suspicion d'ostéosarcome se fait dans le centre où le patient sera opéré à la fin de la phase néoadjuvante, par le chirurgien prévu pour cette procédure.
- L'échantillon prélevé est envoyé en pathologie non fixé, enveloppé dans une compresse stérile imbibée de sérum physiologique.

CHIRURGIE DÉFINITIVE

- La chirurgie est le traitement local de choix dans le cas des ostéosarcomes. Une résection complète de toutes les structures impliquées est indispensable.
- La chirurgie de la tumeur primaire est prévue après 2 cycles MAP de chimiothérapie néoadjuvante, à la 11ème semaine de traitement.
- Dans la mesure du possible, une résection avec des marges larges est pratiquée, si possible sans mutilation excessive.
- L'indication à une chirurgie conservatrice doit être en particulier remise en question si la réponse tumorale à la chimiothérapie néo-adjuvante n'est pas adéquate, cliniquement ou radiologiquement.

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

- Une résection marginale ou intratumorale devrait être évitée autant que possible, en raison du risque de récurrence locale.
- Avant toute chirurgie définitive, les paramètres suivants devraient être remplis :
 - Neutrophiles > 1.0 G/L
 - Plaquettes > 80 G/L

INDICATIONS À UNE CHIRURGIE CONSERVATRICE

- Tumeur résécable avec des marges de sécurité adéquates.
- Reconstruction possible et fonctionnellement adéquate.
- Patient au courant des risques et bénéfices d'une telle chirurgie.

INDICATIONS À UNE AMPUTATION

- Impossibilité de réséquer la tumeur sans laisser de résidu.
- Atteinte du paquet vasculo-nerveux étendue.
- Décision du patient.

RECONSTRUCTION APRÈS CHIRURGIE DE CONSERVATION

Le but principal de la chirurgie est la résection complète de la tumeur. En aucun cas une chirurgie de préservation doit prévaloir sur ce principe de base. Dans certaines situations, une amputation peut donner un résultat fonctionnel meilleur que des essais de chirurgie de préservation et reconstruction. Les propositions suivantes sont des options standards mais ne sont pas mutuellement exclusives :

Fémur distal	Dans la plupart des cas, une endoprothèse donne des résultats satisfaisants. Dans les cas où la tumeur infiltre l'articulation du genou, une résection extra-articulaire doit être discutée.
Tibia proximal	Une endoprothèse donne des résultats satisfaisants si l'appareil extenseur peut être reconstruit. Un flap du muscle gastrocnémien devrait faire partie de la reconstruction des tissus mous.
Fémur proximal	Une endoprothèse modulaire donne de bons résultats. En raison du risque de dislocation, une tête unipolaire large ou bipolaire devrait être utilisée.
Humérus proximal	Les options de reconstruction incluent l'utilisation d'une endoprothèse, d'une greffe péroné vascularisée ou d'un retournement de la clavicule (claviculo pro humero).
Pelvis	Toutes les options de reconstruction sont risquées et doivent être discutées en équipe multidisciplinaire
Tumeurs diaphysaires	Quand les articulations peuvent être épargnées au-dessus et au-dessous d'une tumeur localisée dans un os long, une reconstruction par matériel biologique est préférée, soit par allogreffe soit par autogreffe, soit par une combinaison des deux.
Jeunes enfants	Les options de reconstruction chez les jeunes enfants font en général appel à des endoprothèses extensibles. Ce type de chirurgie présente des risques significatifs de complications et la nécessité de réinterventions ultérieures. Dans certains cas, des plasties de rotations ou une amputation doivent être discutées

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

CHIRURGIE DES MÉTASTASE PRIMAIRES

- Une résection complète des métastases présentes au diagnostic devrait être effectuée si la visée thérapeutique est curative.
- La période adéquate pour de telles interventions se situe entre les semaines 11 et 20 du schéma thérapeutique.
- Pour les métastases pulmonaires, une exploration manuelle bilatérale après thoracotomie est indispensable, même si l'imagerie ne montre des lésions que d'un côté.
- L'utilisation de techniques laparoscopiques n'est pas adéquate.
- Afin d'éviter une élimination retardée du méthotrexate en raison d'un 3ème secteur, la thoracotomie ne devrait pas être suivie par une cure de méthotrexate.

RADIOTHÉRAPIE

Les ostéosarcomes ne sont pas des tumeurs radio-sensibles et une radiothérapie n'est en conséquence pas administrée en première intention.

Toutefois les progrès récents de la radiothérapie (RT conformationnelle, cyberknife, hadronthérapie, protonthérapie) permettent d'envisager un traitement locorégional dans certaines situations non chirurgicales ; ces indications sont à discuter au cas par cas en réunion multidisciplinaire.

SUIVI À LONG TERME

Clinique et biologie							Radiologie			
Année	Mois	Examen clinique	Hématologie, Chimie, Urine	Cardiologie	GFR	Audiogramme	IRM et Radiographies standards site primaire	Scintigraphie osseuse	CT thorax	Radiographie thorax
Fin ttt	0	x	x	x	x	x	x	x	x	
1	3	x	x		x		x	x	x	
	6	x	x		x		x	x	x	
	9	x	x		x		x	x	x	
2	0	x	x	x	x	x	x	x	x	
	6	x	x		x		x	x	x	
3	0	x	x	x	x	x	x	x	x	
	6	x	x		x		x	x		x
4	0	x	x	x	x	x	x			x
	6	x	x		x	x	x			x
5	0	x	x	x	x	x	x			x
6	0	x	x	x	x					x
7	0	x	x	x	x					x
8	0	x	x							

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

9	0	x	x	x	x					
10	0	x	x							

RÉCIDIVES

Le meilleur schéma thérapeutique en cas de récurrence n'est pas clairement défini, mais les possibilités thérapeutiques suivantes, seules ou en association, peuvent être discutées :

- Une résection chirurgicale de toutes les lésions mises en évidence radiologiquement, notamment les lésions osseuses et pulmonaires.
- Une chimiothérapie de seconde ligne, telle que :
 - HDMTX, Ifosfamide, Etoposide[3]
 - Ifosfamide, Carboplatine, Etoposide (ICE) [4, 5]
 - Cyclophosphamide, Etoposide[6-8]
 - Gemcitabine, Docetaxel (GEMDOX) [9-11]
 - Cyclophosphamide, Topotecan[12, 13]
 - Pemetrexed, Cisplatine[14]
 - Pazopanib[15, 16]
- Une radiothérapie focale à très haute dose (Cyberknife).

RÉFÉRENCES

- [1] AOST0331
- [2] Hinds PS, Hockenberry M, Rai SN, Zhang L, Razzouk BI, Cremer L, McCarthy K, Rodriguez-Galindo C. Clinical Field Testing of an Enhanced-Activity Intervention in Hospitalized Children with Cancer. *J Pain Symptom Manage*, 2007 33: 686–697.
- [3] Michelagnoli MP, Lewis IJ, Gattamaneni HR, Bailey CC, Lashford LS. Ifosfamide/etoposide alternating with high-dose methotrexate: evaluation of a chemotherapy regimen for poor-risk osteosarcoma. *Br J Cancer*, 1999 79: 1174–1178.
- [4] Kung FH, Desai SJ, Dickerman JD, Goorin AM, Harris MB, Inoue S, Krischer JP, Murphy SB, Pratt CB, Toledano S. Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) for recurrent malignant solid tumors of childhood: a Pediatric Oncology Group Phase I/II study. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1995 17: 265–269.
- [5] Van Winkle P, Angiolillo A, Krailo M, Cheung Y-K, Anderson B, Davenport V, Reaman G, Cairo MS. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma: the Children's Cancer Group (CCG) experience. *Pediatr Blood Cancer*, 2005 44: 338–347.
- [6] Berger M, Massimo B, Grignani G, Giovanni G, Ferrari S, Stefano F, Biasin E, Eleonora B, Brach del Prever A, Adalberto BDP, Aliberti S, Sandra A, Saglio F, Francesco S, Aglietta M, Massimo A, Fagioli F, Franca F. Phase 2 trial of two courses of cyclophosphamide and etoposide for relapsed high-risk osteosarcoma patients. *Cancer*, 2009 115: 2980–2987.
- [7] Mantadakis E, Herrera L, Leavey PJ, Bash RO, Winick NJ, Kamen BA. Fractionated cyclophosphamide and etoposide for children with advanced or refractory solid tumors: a phase II window study. *J Clin Oncol*, 2000 18: 2576–2581.
- [8] Rodriguez-Galindo C, Daw NC, Kaste SC, Meyer WH, Dome JS, Pappo AS, Rao BN, Pratt CB. Treatment of refractory osteosarcoma with fractionated cyclophosphamide and etoposide. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2002 24: 250–255.
- [9] Fox E, Patel S, Wathen JK, Schuetz S, Chawla S, Harmon D, Reinke D, Chugh R, Benjamin RS, Helman LJ. Phase II study of sequential gemcitabine followed by docetaxel for recurrent Ewing sarcoma, osteosarcoma, or unresectable or locally recurrent chondrosarcoma: results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 003. *Oncologist*, 2012 17: 321–e329.
- [10] Lee EM, Rha SY, Lee J, Park KH, Ahn J-H. Phase II study of weekly docetaxel and fixed dose rate gemcitabine in patients with previously treated advanced soft tissue and bone sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012 69: 635–642.
- [11] Rapkin L, Qayed M, Brill P, Martin M, Clark D, George BA, Olson TA, Wasilewski-Masker K, Alazraki A, Katzenstein HM. Gemcitabine and docetaxel (GEMDOX) for the treatment of relapsed and refractory pediatric sarcomas. *Pediatr Blood Cancer*, 2012 59: 854–858.
- [12] Saylor RL, Stine KC, Sullivan J, Kepner JL, Wall DA, Bernstein ML, Harris MB, Hayashi R, Vietti TJ, Pediatric Oncology Group. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol*, 2001 19: 3463–3469.
- [13] Saylor RL, Stewart CF, Zamboni WC, Wall DA, Bell B, Stine KC, Vietti TJ. Phase I study of topotecan in combination with cyclophosphamide in pediatric patients with malignant solid tumors: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 1998 16: 945–952.

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

- [14] Yu W-X, Tang L-N, Lin F, Yao Y, Shen Z. Comparison of pemetrexed plus cisplatin with gemcitabine plus docetaxel in refractory/metastatic osteosarcoma: Clinical outcomes from a retrospective database monitored in a single institute. *Oncol Lett*, 2014 8: 2243–2248.
- [15] Safwat A, Boysen A, Lücke A, Rossen P. Pazopanib in metastatic osteosarcoma: significant clinical response in three consecutive patients. *Acta Oncol*, 2014 53: 1451–1454.
- [16] Glade Bender JL, Lee A, Reid JM, Baruchel S, Roberts T, Voss SD, Wu B, Ahern CH, Ingle AM, Harris P, Weigel BJ, Blaney SM. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of pazopanib in children with soft tissue sarcoma and other refractory solid tumors: a children's oncology group phase I consortium report. *J Clin Oncol*, 2013 31: 3034–3043.