



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+052101+ | +015115+ Λ +0.0X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°201/21

LES FACTEURS PRONOSTIQUES DE L'OSTÉOSARCOME MÉTASTATIQUE CHEZ L'ADULTE (à propos de 18 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/05/2021

PAR

M. SOUFIANE BELLOUQ

Né le 28 Janvier 1996 à Taounate

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Ostéosarcome métastatique – Facteurs pronostiques – Adulte – Chimiothérapie

JURY

M. MELLAS NAWFEL..... PRÉSIDENT

Professeur d'Oncologie Médicale

Mme. ARIFI SAMIA RAPPORTEUR

Professeur agrégé de Biologie cellulaire

M. BAZINE AZIZ } JUGES

Professeur agrégé d'Oncologie Médicale

M. EL IDRISI MOHAMMED..... }

Professeur agrégé de Traumatologie-orthopédie

PLAN

PLAN	1
LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	10
GENERALITES	13
I. Épidémiologie des ostéosarcomes	14
1. Incidence/prévalence	14
2. Age.....	14
3. Sexe ratio	14
4. Facteurs de risque.....	15
5. Répartition selon les stades.....	16
II. Classification anatomopathologique, et caractéristiques moléculaires ...	19
1. Rappel histologique et histoire naturelle de l'ostéosarcome	19
2. Classification anatomopathologique	33
3. Caractéristiques moléculaires des ostéosarcomes métastatiques	36
III. Prise en charge thérapeutique des ostéosarcomes métastatiques	43
1. Traitement médicale	43
2. Place de la chirurgie dans la prise en charge des ostéosarcomes métastatiques.....	58
MATERIELS ET METHODES	64
I. Type de l'étude	65
II. Objectifs de l'étude	65
III. Critères d'inclusion	65
IV. Critères d'exclusion	66
V. Recueil des données.....	66
VI. Analyse statistique	66

RESULTATS	67
I. Étude épidémiologique.....	68
1. Fréquence.....	68
2. Sexe	68
3. Age.....	69
4. Facteurs de risque.....	69
II. Description clinique	70
1. Délai de consultation	70
2. Motif de consultation	70
3. Examen clinique.....	71
a. Examen général	71
b. Taille de la tumeur primitive	72
c. Topographie	73
III. Données para cliniques	74
1. Explorations radiologiques.....	74
a. Bilan d'extension loco régional.....	74
b. Bilan d'extension à distance	76
c. Résultats des examens radiologiques :	77
2. Bilan biologique	79
a. NFS.....	79
b. Fonction rénale et bilan hépatique	79
c. Albuminémie	80
d. LDH	81
e. PAL.....	81
IV. Confirmation histologique.....	82

Les Facteurs pronostiques de l'ostéosarcome métastatique chez l'adulte

1. Biopsie.....	82
2. Type histologique	82
3. Grade	83
V. Traitement.....	84
1. Chimiothérapie	84
2. Chirurgie	85
VI. Évolution et surveillance.....	86
1. Taux de réponse sous traitement	86
2. La survie.....	87
3. Les toxicités aiguës et tardives.....	87
DISCUSSION.....	88
I. limites de l'étude	89
II. Etude épidémiologique.....	89
1. Age.....	89
2. Sexe	90
3. Facteurs de risque.....	90
III. Description clinique	90
1. Taille	90
2. Topographie	92
IV. Données paraclinique	94
1. Explorations radiologiques.....	94
a. bilan d'extension loco regional	94
b. bilan d'extension a distance.....	99
c. site et nombre des metastases	102
2. Bilan biologique.....	104

Les Facteurs pronostiques de l'ostéosarcome métastatique chez l'adulte

a. PAL.....	104
b. LDH.....	106
3. Etude histologique	107
V. Traitement.....	109
1. Chimiothérapie	109
a. Le méthotrexate, l'Ifosfamide, le cisplatine et la doxorubicine	109
b. Le cyclophosphamide et l'étoposide	110
c. Gemcitabine et docetaxel.....	111
d. Cisplatine et adriamycine	112
2. Chirurgie	113
a. chirurgie de la tumeur primitive	113
b. chirurgie des metastases.....	114
CONCLUSION	119
RESUMES	121
BIBLIOGRAPHIE.....	127

Liste des abréviations

ABLB	Beta-lysine N-acetyltransferase
ADN	Acide désoxyribonucléique
ACT	Thérapie adoptive par les lymphocytes T
API	Adriamycine, cisplatine, ifosfamide
AP	Adriamycine, cisplatine
AI	Adriamycine, ifosfamide
ATV	Volume absolue de la tumeur
BP	Bisphosphonates
CCN	Communication network factor
CAR	Récepteur De l'antigène Chimérique
CTLA	Cytotoxic t lymphocyte antigen
CTOS	Connective tissue oncology society
COSS	Cooperative osteosarcoma study
DHFR	Dihydrofolate réductase
DFS	Disease free survivor
ECOG	Eastern cooperative oncology group
EDTMP	Acide éthylènediaminetétraméthylène phosphonique
EI	Événements indésirables
EFS	Event free survivor
F	Femmes
H	Hommes
HIF	Hypoxia-inducible factor
HDC	High-dose chemotherapy

Les Facteurs pronostiques de l'ostéosarcome métastatique chez l'adulte

HER	Human epidermal growth factor receptor
HGS	Sarcome de haut grade
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IL	Interleukines
IC	Indice de coïncidence
IFN	Interférons
IGF	Insulin-like growth factor
GFPO	Groupe français de pathologie osseuse
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
GM-CSF	Facteur stimulant les colonies de macrophages et de granulocytes
G-D	Gemcitabine-docetaxel
KIR	Immunoglobulin-like-receptor
LAK	Lymphocytes natural killer
LDH	Lactates déshydrogénases
MTX	Méthotrexate
MTP-PE	Muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine
NK	Natural killer
MDM	Murine double minute
MTOR	Mammalian target of rapamycin
MAPK	Mitogen-activated protein kinases
NFS	Numération de la formule sanguine
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Overall risk
ORR	Objective response rate

OS	Osteosarcome
PAL	Phosphatase alcaline
PET	La tomographie par émission de positons
PGP	Glycoprotéine P
POG	Oncologie pédiatrique Groupe
PBSC	Cellules souches du sang périphérique
PKR	Protéine kinase R
PD	Progressive disease
RR	Risque relatif
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RECQL	Recq like helicase
RUNX2	Runt-related transcription factor 2
RGPH	Rcensement general de la population et de l'habitat
SLIT	Sustained release lipid inhalation targeting
SCFV	Single-chain variable fragment
SSP	Survie sans progression
SSR	Suurvie sans recidive
SPR	Survie post recidive
SG	Survie globale
SD	Stable disease
SOR	Standard option et reccomandation
SCR	Surgical complete response
SABR	Radiothérapie ablative stéréotaxique
TDM	Tomodensitométrie
TAP	Thoraco-abdomino-pelvienne

Les Facteurs pronostiques de l'ostéosarcome métastatique chez l'adulte

TGF	Facteur de croissance transformant
TNF	Facteur de nécrose tumorale
TCR	Récepteur des cellules T
VHS	Virus de l'herpès simplex
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VATS	Chirurgie thoracique vidéo-assistée
YAP	Yes-associated protein

INTRODUCTION

l'ostéosarcome se définit comme « tumeur maligne caractérisée par l'élaboration d'os ou de substance ostéoïde par les cellules tumorales »⁽¹⁾ .

L'ostéosarcome est la plus fréquente des tumeurs malignes osseuses primitives, et représente environ 20% des tumeurs malignes, et près du double des cas de sarcome d'Ewing et de chondrosarcome⁽²⁾. Il touche dans la majorité des cas l'enfant, l'adolescent ou l'adulte jeune ⁽³⁾. C'est une tumeur de la métaphyse des os longs tels que le fémur, le tibia, et l'humérus, elle se développe rarement au niveau des os plats ⁽⁴⁾.

Le plus souvent les circonstances de découverte sont la douleur, plus rarement il s'agit d'une tuméfaction osseuse ou d'une fracture « pathologique » soit spontanée soit à la suite d'un traumatisme minime. Il peut aussi s'agir d'une découverte radiologique fortuite ou dans le cadre d'un bilan d'extension, sous la forme d'une plage d'ostéolyse, d'une zone d'ostéo-condensation, ou encore d'une image mixte⁽⁵⁾.

Le diagnostic peut être évoqué devant l'ensemble des données de l'anamnèse, l'examen clinique, et radiologique, mais la biopsie est l'étape fondamentale de cette démarche diagnostique, et la confirmation repose sur l'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse ⁽⁶⁾.

La prise en charge doit impérativement être multidisciplinaire et préalablement définie dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) sarcomes et le traitement ne doit être envisagé qu'après avoir réalisé un bilan d'extension local, régional, et général permettant ainsi d'élaborer des schémas thérapeutiques plus efficaces.

L'association de la chimiothérapie néo-adjuvante et de l'exérèse chirurgicale a permis d'améliorer considérablement le pronostic dans les années 1980, et est aujourd'hui le traitement de référence. Malgré les progrès apportés par la polychimiothérapie, la survie à cinq ans reste d'environ 70 % et il n'y a pas eu d'amélioration significative au cours des deux dernières décennies. A ce jour, les deux principaux facteurs pronostiques sont la réponse au traitement et la présence ou non de métastases, ces dernières faisant chuter la survie à cinq ans à 30%⁽⁷⁾.

La présence de métastases est alors le facteur pronostique le plus défavorable. Cependant, il n'est pas clair si toutes les formes métastatiques ont le même profil évolutif. Cette étude a pour but d'identifier des facteurs pronostiques qui pourraient distinguer des groupes de patients atteints d'ostéosarcome métastatique de pronostic différents et qui pourraient relever d'une prise en charge singulière.

GENERALITES

I. ÉPIDEMIOLOGIE DES OSTEOSARCOMES

1. Incidence/prévalence

L'ostéosarcome est une tumeur rare, son incidence est de 1 à 3 cas par un million d'habitants et par an à l'échelle mondiale, de 3.5 par ans pour 1 million d'habitants Aux États-Unis⁽⁸⁾, et de 0,2 à 0,3 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an en Europe^(9,10); environ 150 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année en France.⁽¹¹⁾ C'est la plus fréquente des tumeurs malignes primitives de l'os, il représente environ 20% des tumeurs malignes, et près du double des cas de sarcome d'Ewing et de chondrosarcome ⁽¹²⁾.

2. Age

L'ostéosarcome est une tumeur du sujet jeune, avec un pic de fréquence entre 10 et 20 ans, il est rare avant 10 ans, exceptionnel avant 5 ans, quelque cas d'ostéosarcomes congénitaux ont été décrits, très rare aussi après 60 ans ou il survient sur un terrain prédisposé.

L'ostéosarcome survenant après 40 ans est généralement secondaire (pathologies osseuses prédisposantes), il existe un 2eme pic de fréquence dans la classe d'âge 50–60 ans dû à ces formes secondaires ⁽¹²⁾.

3. Sexe ratio

L'ostéosarcome est plus fréquent dans le sexe masculin avec un sexe ratio 1.5 à 2. Ceci est dû probablement à une période de croissance osseuse plus prolongée ⁽¹³⁾.

4. Facteurs de risque

a. Croissance et taille

Le pic d'incidence lors de la puberté est favorisé par le renouvellement rapide de l'os lors de cette période de croissance. De même, la localisation préférentielle au niveau des épiphyses dites « fertiles » chez les patients jeunes renforce l'hypothèse d'un lien entre croissance et ostéosarcome. Plusieurs études ont rapporté qu'une taille supérieure à la moyenne était un facteur de risque de survenue d'un ostéosarcome. Un poids de naissance élevé (supérieur à 4,045 kg) semblerait être également un facteur de risque. ⁽¹⁴⁾

b. Pathologies osseuses

Chez l'adulte, l'ostéosarcome est secondaire dans plus de la moitié des cas. Le principal facteur de risque est la maladie de Paget, retrouvée dans environ 50% des ostéosarcomes survenant après 60 ans. ⁽¹⁵⁾ La maladie de Paget est en effet responsable d'une augmentation du remodelage osseux. La transformation en ostéosarcomes survient dans 1% des cas. Les ostéosarcomes secondaires se développent également en territoire irradié ⁽¹⁶⁾ ou sur une pathologie osseuse préexistante telle que l'infarctus osseux, la dysplasie fibreuse, un kyste osseux simple ou une tumeur fibromyxoïde liposclérosante⁽¹⁷⁾.

c. Syndromes de prédisposition au cancer

Le syndrome de Li-Fraumeni, caractérisé sur le plan génétique par une mutation germinale du gène TP53 sur le chromosome 17p13, est associé à un risque accru de survenue de cancers, et en particulier les sarcomes dont les ostéosarcomes. Ce risque global (RG) augmente avec l'âge (RG : 1,41 avant 20 ans, RG : 4,61 après 20 ans). ⁽¹⁸⁾

Les Facteurs pronostiques de l'ostéosarcome métastatique chez l'adulte

Les patients atteints d'un rétinoblastome héréditaire, porteurs d'une mutation du gène RB1 sur le chromosome 13q14, ont un risque de 25 à 30% de développer un ostéosarcome secondaire. Dans 60% des cas, ces ostéosarcomes ont été favorisés par la radiothérapie et surviennent dans le champ d'irradiation ⁽¹⁹⁾.

Le syndrome de Rothmund–Thomson est dû à une mutation du gène *RECQL4* en 8q24. 30% des patients atteints développent un ostéosarcome.

Le syndrome de Werner, dû à une mutation du gène WRN codant la RECQL2 et responsable d'un vieillissement prématuré, est associé à un ostéosarcome dans 10% des cas.

Le syndrome de Bloom, causé par une mutation de BLM et responsable d'un retard de croissance pré et postnatal, est également associé à un risque accru d'ostéosarcome.

Le syndrome Rapadilino est associé à un ostéosarcome dans 13% des cas. Il est dû, comme le syndrome Rothmund–Thomson, à une mutation du gène *RECQL4*. ^(20, 21,22)

5. Répartition selon les stades

Le stade des tumeurs osseuses malignes est défini en fonction de la classification TNM et du grade histopathologique, on distingue quatre stades, et plus le stade est élevé, plus le cancer est propagé dans le corps. Les stades 1 à 3 correspondent à des formes localisées. Le stade 4 désigne surtout les formes métastatiques ⁽²³⁾.

a. Classification TNM 2002

◆ T : TUMEUR PRIMITIVE :

TX : tumeur non évaluable

T0 : pas de tumeur primitive décelable

Les Facteurs pronostiques de l'ostéosarcome métastatique chez l'adulte

T1 : tumeur dont le grand axe \leq 8cm

T2 : tumeur dont le grand axe $>$ 8 cm

T3 : tumeur discontinue dans le même site osseux

♦ **N : GANGLIONS :**

NX : ganglions régionaux ne peuvent pas être évalués

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional

N1 : métastase ganglionnaire régionale

♦ **M : METASTASE A DISTANCE :**

MX : métastases à distance ne peuvent pas être évaluées

M0 : absence de métastase à distance

M1 : présence de métastase à distance

M1a : poumon

M1b : autre site

b. **Classification selon le grade histopathologique**

Tableau 1 : Grade histologique de Broders (système de 4 grades).

Bas grade	Grade 1	0 à 25% des cellules indifférenciées
	Grade 2	25 à 50% des cellules indifférenciées
Haut grade	Grade 3	50 à 75% des cellules indifférenciées
	Grade 4	75 à 100% des cellules indifférenciées

Les Facteurs pronostiques de l'ostéosarcome métastatique chez l'adulte

Le stade des tumeurs osseuses malignes est défini en fonction de la classification

TNM et du grade :

Tableau 2 : Stades en fonction de la classification TNM 2002 et du grade ^(24, 25).

Stade	T	N	M	Grade
IA	T1	N0	M0	Bas grade
IB	T2	N0	M0	Bas grade
II A	T1	N0	M0	Haut grade
IIB	T2	N0	M0	Haut grade
III	T3	N0	M0	Haut grade
IVA	Quelle que soit T	N0	M1a	Quel que soit le grade
IVB	Quelle que soit T	N1	Quelle que soit M	Quel que soit le grade
	Quelle que soit T	Quel que soit N	M1b	Quel que soit le grade

II. CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE, ET

CARACTERISTIQUES MOLECULAIRES

1. Rappel histologique et histoire naturelle de l'ostéosarcome

a. Généralité sur la structure osseuse

◆ Anatomie macroscopique :

▪ Structure d'un os long : (figure 1)

- La diaphyse : ou corps osseux, est de forme tubulaire et constitue l'axe longitudinal de l'os. Elle consiste en un cylindre d'os compact relativement épais qui renferme un canal médullaire central, ce canal contient la moelle jaune, composée principalement de lipide(26).
- Les épiphyses : sont les extrémités de l'os, elles sont plus épaisses que la diaphyse. L'extérieur des épiphyses est formé d'une fine couche d'os compact, l'intérieur est constitué d'os spongieux. La partie osseuse de l'épiphyse par laquelle les os s'articulent est couverte d'une mince couche comme un coussin sur l'extrémité de l'os et amortit la pression lors des mouvements de l'articulation, à la jonction de la diaphyse et de chaque épiphyse d'un os long adulte se trouve la ligne épiphysaire, cette ligne représente le reliquat du cartilage épiphysaire(26).
- Les métaphyses : c'est la partie de l'os comprise entre l'épiphyse et la diaphyse, elle contient le cartilage de conjugaison qui permet la croissance de l'os et qui disparaît à l'âge adulte(26).
- Les membranes : la surface externe de la diaphyse est recouverte et protégée par une membrane double : le périoste(26).

Les Facteurs pronostiques de l'ostéosarcome métastatique chez l'adulte

La couche fibreuse externe du périoste est composée du tissu conjonctif dense, la couche ostéogénique interne repose sur la surface osseuse, elle comporte surtout des ostéoblastes (cellule productrice de la matière osseuse) et des ostéoclastes (cellules qui détruisent la matière osseuse) ⁽²⁶⁾.

Le périoste est riche en neurofibres et en vaisseaux lymphatiques et sanguins qui pénètrent l'os de la diaphyse par des foramens nourriciers, il est fixé à l'os sous-jacent par des touffes de fibres collagènes nommées fibres de Sharpey, qui s'étendent de la couche fibreuse jusqu'à l'intérieur de la matrice osseuse. Le périoste constitue également une zone de points d'insertion ou d'ancrage des tendons et des ligaments, les fibres de Sharpey sont extrêmement denses en ces points ⁽²⁶⁾.

Les surfaces internes de l'os sont garnies d'une fine membrane de tissu conjonctif nommée endoste, recouvre les travées de l'os spongieux dans les cavités médullaires et tapisse les canaux qui traversent l'os compact, tout comme le périoste, l'endoste contient à la fois des ostéoblastes et des ostéoclastes ⁽²⁶⁾.

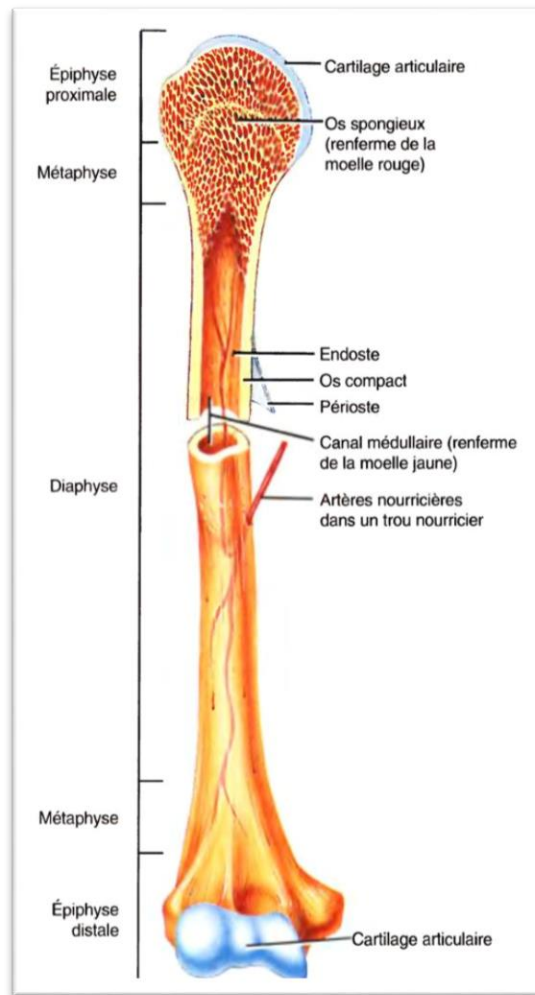


Figure 1 : Structure macroscopique d'un os long ⁽²⁷⁾.

- **Structure des os plats: (figure 2)**

Ils présentent une structure simple : leur surface externe est constituée d'une fine couche d'os compact recouvert de périoste et l'intérieur est formé d'os spongieux tapissé d'endoste. Comme ces os ne sont pas cylindriques, ils ne possèdent ni diaphyse ni épiphyses, ils contiennent de la moelle osseuse mais aucun canal médullaire ⁽¹⁰⁾.

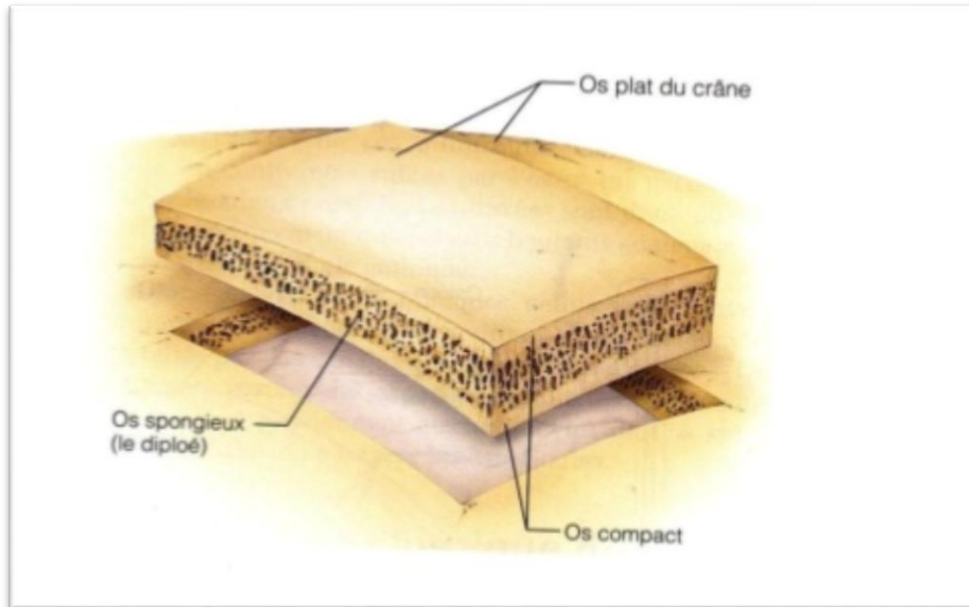


Figure.2 : Structure macroscopique d'un os plat ⁽²⁸⁾.

◆ **Anatomie microscopique :**

▪ **L'os compact : (figure 3)**

L'unité structurale de l'os compact est appelée ostéon ou système de Havers. Chaque ostéon a la forme d'un cylindre allongé et se trouve parallèle à l'axe longitudinal de l'os.

Le centre de chaque ostéon forme un canal central de l'ostéon ou canal de Havers, où passent les petits vaisseaux et les neurofibres. Des canaux d'un autre type sont orientés perpendiculairement à ceux de l'ostéon, ce sont les canaux perforants de l'os compact ou canaux de Volkmann, qui permettent la connexion nerveuses et vasculaires entre le périoste, les canaux centraux de l'ostéon et le canal médullaire

(22,26)

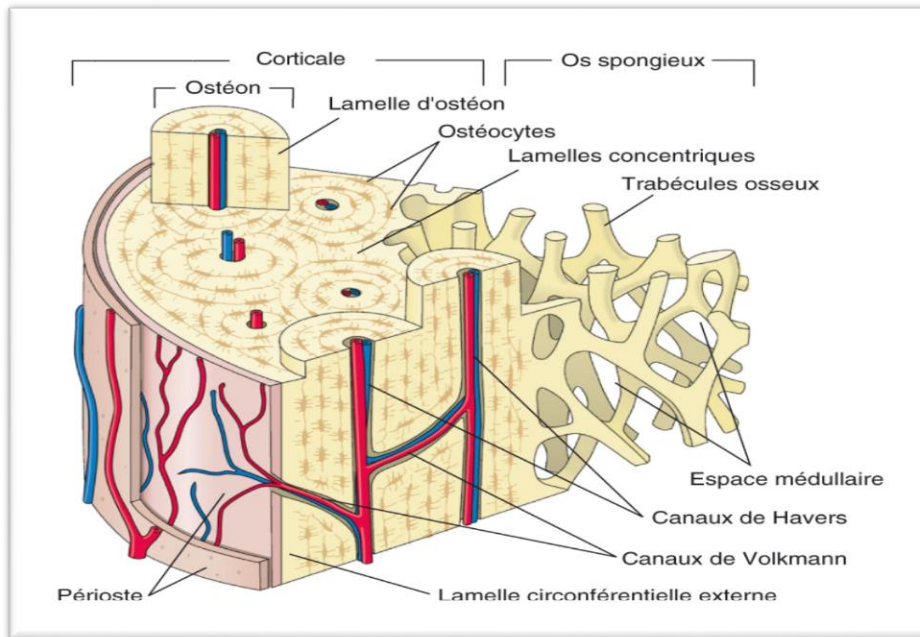


Figure.3 : Structure microscopique d'un os compact (29).

▪ **L'os spongieux: (figure 4)**

Contrairement à l'os compact, l'os spongieux qui est constitué de travées, semble être un tissu moins structuré, les travées comportent des lamelles irrégulières et des ostéocytes, inter liés par des canalicules, et il n'y a pas d'ostéons(22,26).

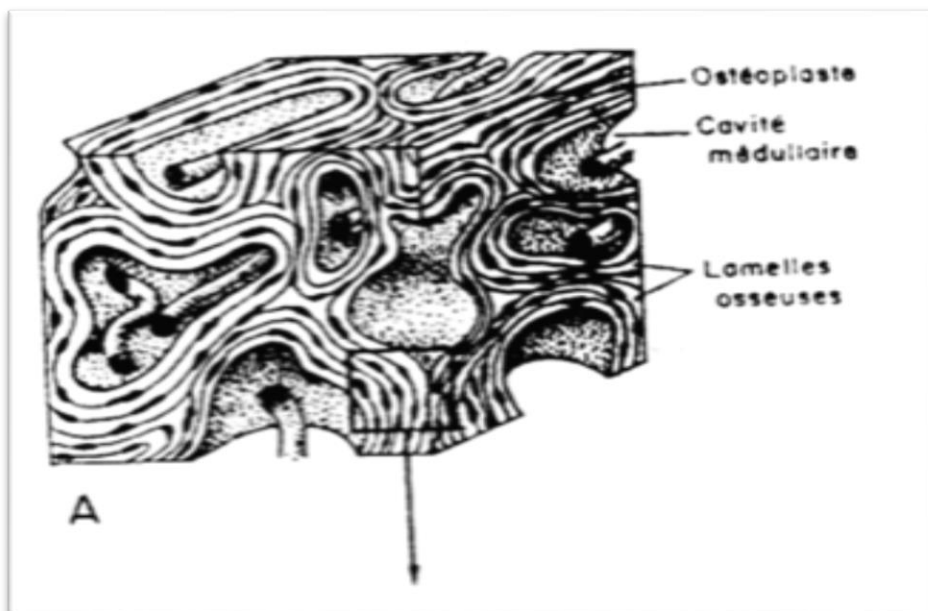


Figure.4: Structure microscopique d'un os spongieux (30).

- Les cellules osseuses :

- **Les ostéoclastes :(figure 5)**

Ce sont les cellules responsables de la résorption osseuse. C'est une cellule très spécialisée dont la fonction principale est de contrôler l'homéostasie du calcium, en résorbant le tissu osseux. Les ostéoclastes sont localisés sur les surfaces osseuses de l'endoste, dans les systèmes de Havers et occasionnellement sur la surface du périoste. Ils sont trouvés aux sites actifs de remodelage osseux ^(22,26)

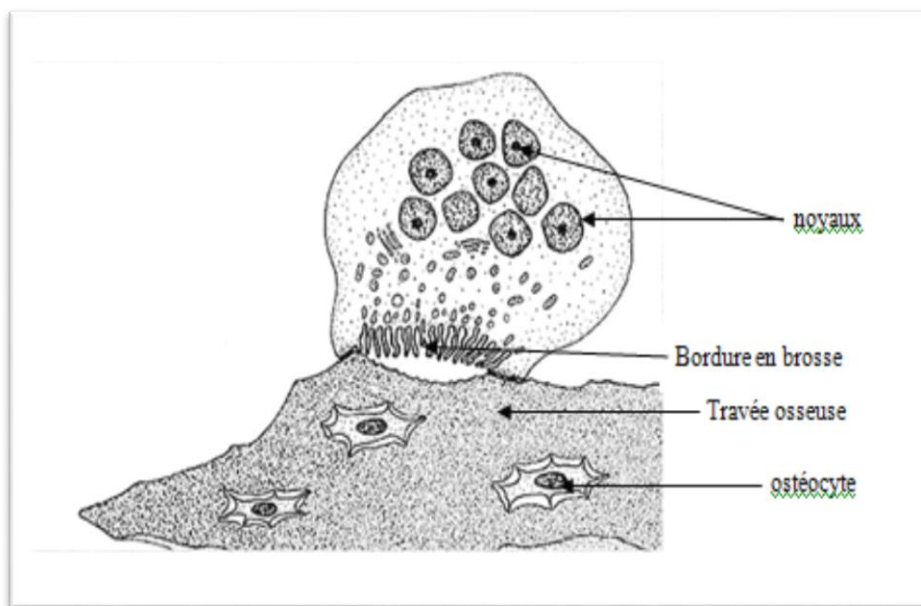


Figure.5 : Les ostéoclastes ⁽³⁰⁾.

- **Les ostéoblastes :(figure 6)**

Les ostéoblastes sont par définition les cellules responsables de la production de la matrice osseuse.

Les ostéoblastes matures incluent trois sous populations :

Les ostéoblastes qui synthétisent la matrice osseuse, caractérisés par la présence en grande quantité de phosphatase alcaline. A la fin de leur période de sécrétion, les ostéoblastes deviennent des cellules bordantes ou des ostéocytes ; les cellules bordantes trouvées le long des surfaces des trabécules et de l'endoste ; et les

ostéocytes dans leurs lacunes, qui communiquent avec d'autres ostéocytes et les cellules de la surface osseuse (22,26).

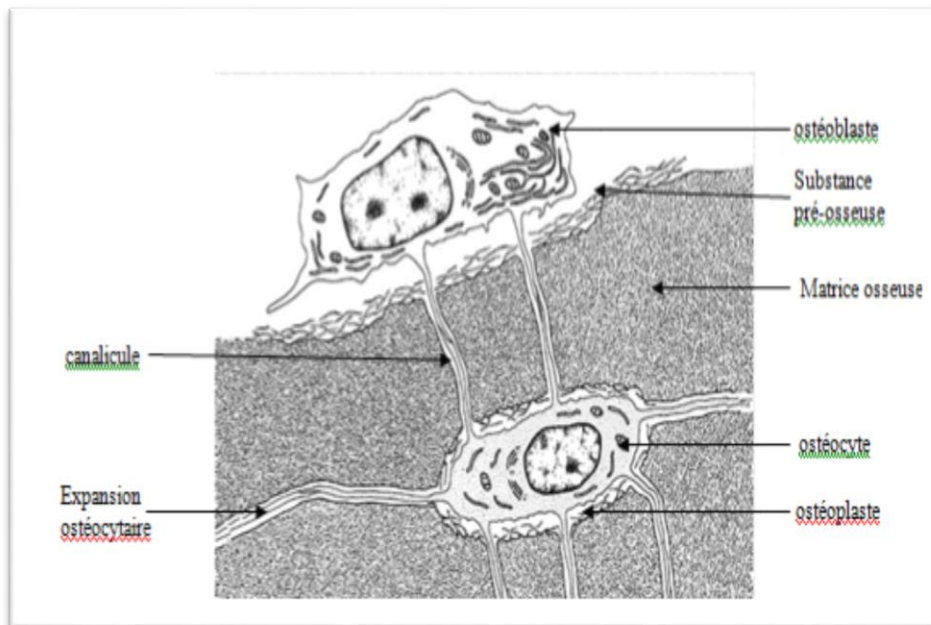


Figure.6 : Les ostéoblastes (30).

- **La matrice extracellulaire**

Comporte une phase organique et une phase minérale :

- **La matrice organique** :(figure 7)

La matrice extracellulaire organique est composée de microfibre de collagène I, de protéoglycane, d'ostéopontine (reliant l'hydroxyapatite aux cellules osseuses), d'ostéonectine (intervenant dans la minéralisation par son affinité pour le collagène I et aux calcium), d'ostéocalcine (marqueurs des ostéoblastes matures, intervenant dans la minéralisation), de sialoprotéine osseuse et de thrombospondine (permettant l'attache des cellules osseuses à la matrice extracellulaire via un récepteur membranaire de la famille des intégrines). La matrice extracellulaire contient des cytokines et des facteurs de croissance sécrétés par des ostéoblastes et jouant un rôle fondamental dans la régulation du remodelage du tissu osseux et de la minéralisation de la matrice extracellulaire (22,26).

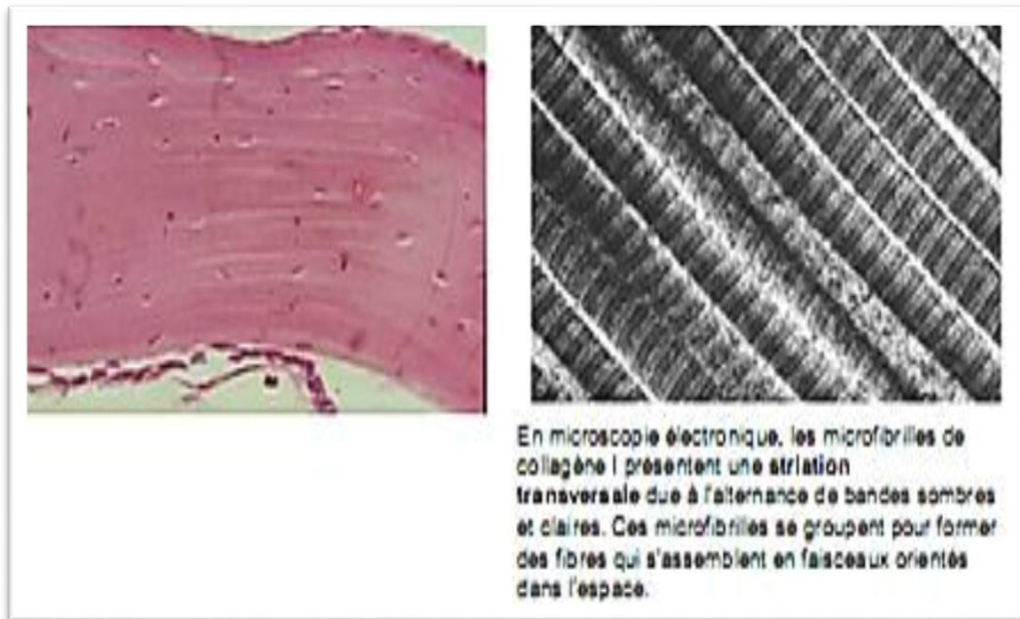


Figure.7 : Phase organique de la matrice osseuse ⁽³¹⁾.

- La phase minérale :(figure 8)

Elle est constituée de cristaux d'hydroxyapatite (phosphate de calcium cristallisé) et de carbonate de calcium, ces cristaux sont visibles au microscope électronique entre les fibres de collagènes et /ou à l'intérieur de celle-ci sous forme de petites aiguilles hexagonales, l'os qui contient 98% du calcium de l'organisme représente un réservoir du calcium et joue un rôle primordial dans le métabolisme phosphocalcique ⁽³²⁾.

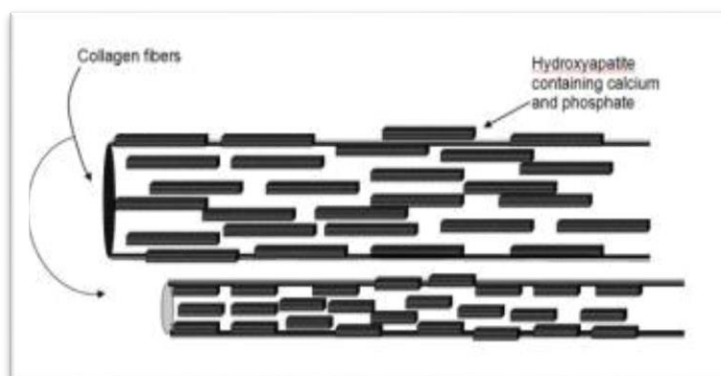


Figure.8 : Phase minérale de la matrice osseuse ⁽³¹⁾.

◆ Modelage et remodelage osseux :

Pendant l'enfance, le modelage et le remodelage osseux coexistent, alors que chez l'adulte seul le remodelage persiste ⁽²²⁾.

▪ Le modelage osseux

Il assure la formation de l'os in utero, pendant l'enfance, jusqu'à la maturité du squelette à l'adolescence. Il résulte de deux mécanismes, l'ossification endochondrale et l'ossification de membrane ⁽²²⁾.

• **Ossification endochondrale :(figure 9)**

Elle assure la formation des os longs chez l'embryon. Les cellules mésenchymateuses se différencient en chondroblastes puis en chondrocytes responsables de la synthèse d'une matrice extracellulaire riche en protéoglycanes et collagènes de type II qui secondairement se calcifie. Ce cartilage calcifié est envahi par les bourgeons vasculaires qui véhiculent les précurseurs des ostéoclastes et des ostéoblastes, ce cartilage est ensuite envahi par des ostéoblastes qui synthétisent un tissu osseux immature de texture tissée, ce tissu est finalement résorbé par les ostéoclastes et est remplacé par un tissu osseux lamellaire ⁽²²⁾.

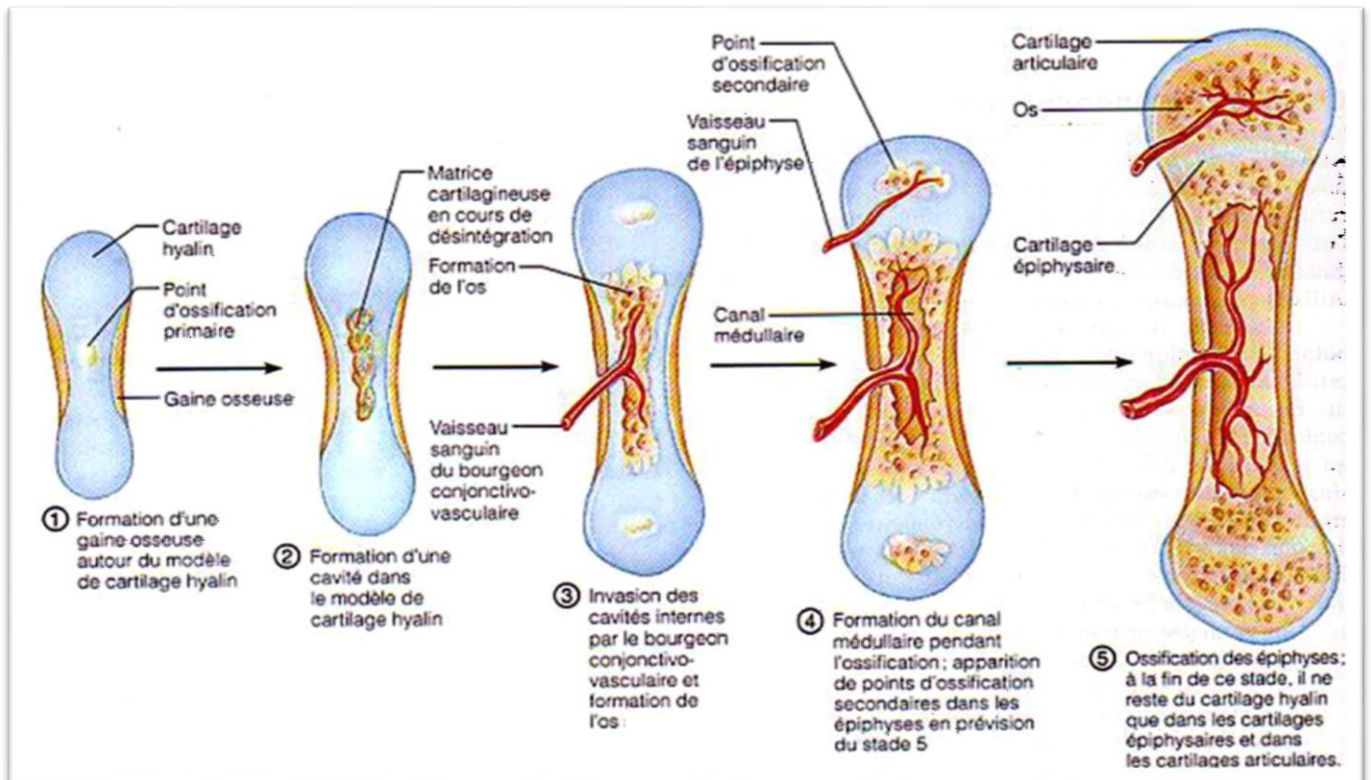


Figure.9 : Ossification enchondrale (33).

- **Ossification membraneuse :**

Elle siège au niveau des os plats, et contrairement à l'ossification endochondrale, les cellules mésenchymateuses se différencient directement en ostéoblastes qui élaborent une matrice osseuse de texture tissée, plus tard cet os est progressivement remplacé par un os lamellaire (22).

- **Le remodelage osseux (figure 10)**

Tout au long de la vie, l'os est le siège de remaniements permanents, ce processus permet de préserver les propriétés biomécaniques du tissu osseux et d'assurer l'homéostasie minérale.

A chaque instant, environ 5% des surfaces intra corticales et 20% des surfaces trabéculaires sont le siège d'un remodelage ; ce processus implique un couplage étroit entre la phase de résorption et la phase de formation, la durée moyenne d'une séquence de remodelage est de 4 à 6 mois (22).

- **Phase d'activation**

La séquence de remodelage débute en un point d'une surface osseuse quiescente recouverte par les cellules bordantes. Ces cellules seraient capables de percevoir un signal d'initiation dont la nature exacte est inconnue mais qui pourrait être hormonale, transmis par des cytokines produites localement ou relevé d'un stimulus mécanique, la captation de ce signal conduirait à la dégradation de la fine couche de matrice non minéralisée située sous les cellules bordantes exposant ainsi la matrice minéralisée à l'action des ostéoclastes ⁽²²⁾.

- **Phase de résorption**

Elles débutent par l'activation des précurseurs ostéoclastiques présents dans la moelle osseuse au site de remodelage et conduit à leur différenciation en ostéoclastes matures et leur attachement à la surface osseuse.

Une fois attaché à la matrice osseuse, l'ostéoclaste crée un microenvironnement acide qui permet la dissolution de la phase inorganique qui précède la dégradation de la fraction protéique de la matrice osseuse grâce à l'équipement enzymatique de l'ostéoclaste, la lacune de résorption ainsi créée est appelée lacune de Howship, cette phase dure environ 30 jours ⁽²²⁾.

- **Phase de réversion**

C'est durant cette phase de transition qu'intervient le couplage entre résorption et formation, la surface osseuse libérée par les ostéoclastes correspond au fond de la lacune de Howship, appelée ligne cémentante est riche en élément tel l'ostéopontine qui activerait les ostéoblastes ⁽²²⁾.

- **Phase de formation**

Elle débute par la prolifération des cellules ostéoprogénitrices qui vont ensuite tapisser le fond de la lacune de Howship, les ostéoclastes vont alors synthétiser les

Les Facteurs pronostiques de l'ostéosarcome métastatique chez l'adulte

constituants de la matrice protéique osseuse non encore minéralisée appelée ostéoïde, puis après un délai de 10 à 15 jours le tissu ostéoïde se minéralise par l'apposition de cristaux d'hydroxyapatite dans les espaces inter fibrillaires du collagène, cette phase dure 4 à 5 mois ⁽²²⁾.

- **Phase quiescente**

Une fois la phase de formation est achevée, les ostéoblastes laissent la place aux cellules bordantes qui vont recouvrir la surface osseuse et demeurer quiescentes jusqu'à une prochaine activation focale des ostéoclastes ⁽²²⁾.

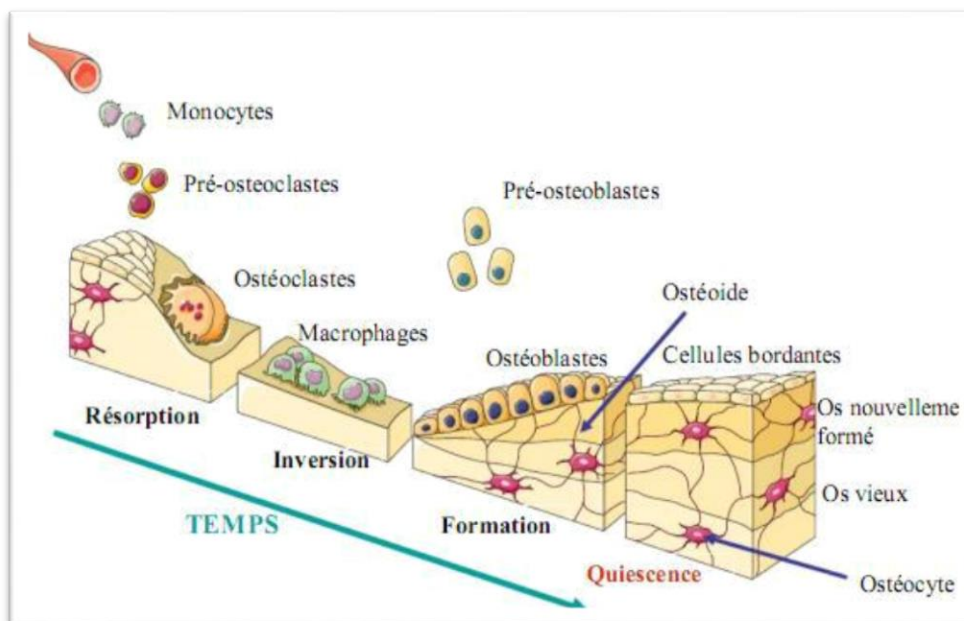


Figure.10 : Le cycle de remodelage osseux ⁽³¹⁾.

b. Histoire naturelle de l'ostéosarcome :

◆ Croissance tumorale :

L'ostéosarcome prend naissance essentiellement au niveau des métaphyses des os longs, rarement au niveau de leur diaphyse, exceptionnellement au niveau de l'épiphyse mais il peut l'envahir. Il naît en profondeur de l'os, et subit une croissance centrifuge pour envahir la corticale, traverser le périoste et gagner le tissu mou, comme il peut naître à la surface de l'os, et peut dans ce cas traverser la corticale pour envahir le canal médullaire. Les cellules tumorales les plus différenciées se trouvent à la périphérie de la lésion⁽³⁴⁾.

Il est bordé d'une pseudo-capsule constituée de cellules tumorales et d'une zone fibrovasculaire à composante inflammatoire qui pénètre le tissu sain adjacent.

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⁽³⁴⁾ :

- Compression du tissu sain ;
- Résorption du tissu osseux par une activité ostéoclastique ;
- Destruction directe du tissu sain caractéristique des tumeurs osseuses malignes.

Les sarcomes osseux progressent en suivant des 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⁽³⁴⁾.

◆ 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 4 mécanismes :

- Péri capsulaire ;
- Extension directe le long des structures intra articulaire ;
- Extension directe à travers le cartilage articulaire ;
 - Fracture pathologique(34).

◆ Skip métastase

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 dû à une embolisation des cellules tumorales à travers des vaisseaux sinusoides de la moelle osseuse. Elle représente une micro métastase locale mais qui ne diffuse pas par la circulation systémique. Elle peut être à l'origine de récurrences locales si elles ne sont pas recherchées avec soins. Il peut y avoir une ou plusieurs skip métastases ⁽³⁴⁾.

◆ Métastase à distance

L'ostéosarcome métastase presque exclusivement par voie hématogène à cause de l'absence du système lymphatique au sein de l'os. La dissémination métastatique survient aussi rapidement. Il constitue le principal mode de dissémination, avec une prédilection pour les poumons (de véritables lâchers de ballon se développent, souvent en quelques semaines et peuvent conduire au décès rapide du patient), parfois d'autres pièces osseuses ou la plèvre. Les métastases ganglionnaires sont inhabituelles, et sont observées dans 1 à 10% des cas ⁽³⁴⁾.

2. Classification anatomopathologique

a. Classification histologique

L'organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe les ostéosarcomes en fonction de leur localisation sur l'os par rapport au cortex, et en fonction du grade de malignité⁽³⁵⁾. Elle distingue ainsi les ostéosarcomes centraux (ou intra- médullaires) et les ostéosarcomes de surface (tableau 3).

Les ostéosarcomes centraux peuvent être de bas grade, ou de haut grade et sont alors de type conventionnel, télangiectasique ou à petites cellules.

Les ostéosarcomes conventionnels se développent dans plus de 90% des cas au niveau de la métaphyse des os long. Ce sont les plus fréquents et représentent environ 85% de tous les ostéosarcomes.

Il en existe trois principaux sous-types en fonction de la matrice prédominante synthétisée par les cellules néoplasiques⁽³⁵⁾ :

- Ostéosarcomes ostéoblastiques, les plus fréquents (77-80% des cas)
- Ostéosarcomes chondroblastique (10-13%)
- Ostéosarcomes fibroblastiques (10%)

Ces différents sous-types d'ostéosarcomes conventionnels sont distingués uniquement par des caractéristiques histologiques, ils ne modifient ni le traitement, ni le pronostic. L'OMS distingue également des variants des ostéosarcomes conventionnels riche en cellules géantes, ostéosarcomes ressemblant à l'ostéoblastome (ostéoblastoma-like), ostéosarcomes épithélioïde, ostéosarcomes à cellules claires et ostéosarcomes ressemblant au chondroblastome (chondroblastoma-like). Ils ont le même pronostic que les ostéosarcomes conventionnels. Les ostéosarcomes de surface sont classés en ostéosarcomes paraostéals de bas grade, en

Les Facteurs pronostiques de l'ostéosarcome métastatique chez l'adulte

ostéosarcomes périostés de grade intermédiaire ou ostéosarcomes de surface de haut grade. Ils représentent moins de 7% des ostéosarcomes ⁽²⁵⁾.

Tableau.3: Classification des ostéosarcomes selon l'OMS 2013⁽³⁶⁾.

	Sous-type	Grade	Fréquence
Ostéosarcomes centraux	Ostéosarcome central de bas grade	Bas grade	1-2%
	Ostéosarcome conventionnel: - ostéoblastique - chondroblastique - fibroblastique	Haut grade	85%
	Ostéosarcome télangiectasique	Haut grade	4%
	Ostéosarcome à petites cellules	Haut grade	1,5%
	Ostéosarcome secondaire ✓ sur Maladie de Paget ✓ en territoire irradié	Haut grade	1% 2,7-5,5%
Ostéosarcomes de surface	Ostéosarcome paraostéal	Bas grade	4%
	Ostéosarcome périosté	Grade intermédiaire	< 2%
	Ostéosarcome de surface de haut grade	Haut grade	< 1%

b. Immunohistochimie des ostéosarcomes conventionnels

L'étude immunohistochimique n'est en règle générale d'aucune utilité dans le diagnostic d'ostéosarcome conventionnel. Cependant, deux marqueurs utilisés en immunohistochimie en pratique quotidienne, ont récemment été étudiés au sein du groupe français de pathologie osseuse (GFPO) et sont rapportés comme étant des outils diagnostiques utiles pour distinguer les ostéosarcomes chondroblastiques des

chondrosarcomes conventionnels, dont la prise en charge thérapeutique est différente, exclusivement chirurgicale pour le chondrosarcome .Il s'agit de l'Ezrine (protéine impliquée dans l'adhérence des cellules à la matrice extracellulaire et dans les interactions cellule/cellule) et la Galectine 1 (molécule de la famille des lectines qui possède de nombreux résidus bêta-galactosides). Il a été montré que l'Ezrine ⁽³⁷⁾ était exprimée dans les ostéosarcomes de type chondroblastique avec une spécificité de 100% et qu'elle était en plus associée, comme déjà rapporté dans la littérature, à un sous-type histologique agressif. La Galectine 1 ⁽³⁸⁾ s'avère également exprimée dans les ostéosarcomes chondroblastiques versus chondrosarcomes conventionnels, avec une sensibilité de 92 %, incitant le pathologiste à effectuer ces deux marqueurs pour améliorer le diagnostic.

Sur un plan génétique, les ostéosarcomes présentent des aberrations chromosomiques complexes, qui correspondent à des altérations numériques et structurales. Aucune translocation spécifique ni autre altération structurale chromosomique n'a été décelée dans les ostéosarcomes de haut grade ⁽³⁷⁾.

3. Caractéristiques moléculaires des ostéosarcomes métastatiques

L'ostéosarcome est un sarcome à génomique complexe se caractérisant par un caryotype complexe et de nombreuses altérations moléculaires. A l'heure actuelle les drivers génomiques à l'origine de cette tumeur ne sont pas encore bien connus cependant certains d'entre eux sont identifiés et vont être présentés ici.

Certaines altérations génétiques peuvent prédisposer à l'ostéosarcome et certaines mutations sont retrouvées dans quasiment tous les ostéosarcomes. En effet, cette tumeur est caractérisée par un caryotype complexe, la présence de nombreuses variations structurales ainsi que des variations du nombre de chromosomes. Certaines de ses anomalies favorisent et prédisposent à son développement.

a. Les voies de signalisation oncogéniques et les voies de résistances aux traitements

La résistance aux traitements est médiée par de nombreux mécanismes dont le transport des médicaments, l'inhibition de l'apoptose, la réparation des dommages à l'acide désoxyribonucléique (ADN), et les défauts dans le contrôle du cycle cellulaire entre autres.

◆ Alterations du cycle cellulaire

▪ Wnt / β -caténine

Plus récemment, des études ont mis en évidence le rôle de la β -caténine dans l'homéostasie osseuse ⁽³⁹⁾. La β -caténine intervient à différentes étapes de la différenciation des ostéoblastes ⁽⁴⁰⁾. Dans les stades précoces de la différenciation, une inactivation de la β -caténine dans les précurseurs mésenchymateux ou dans les ostéoblastes immatures bloque leur différenciation et conduit à une déficience en ostéoblastes matures ⁽⁴¹⁾.

Une grande proportion d'ostéosarcome (75 %) présente une surexpression ou une mutation Wnt, se traduisant par une stimulation de la prolifération cellulaire. La surexpression de Wnt10b dans les ostéosarcomes est associée à un mauvais pronostic dans la survie à 5 ans des patients ⁽⁴²⁾.

▪ PI3K / Akt / mTOR

La voie de signalisation intracellulaire PI3K / AKT / mTOR est impliquée dans la croissance, la prolifération cellulaire, et l'angiogenèse ainsi que dans la chimiorésistance de l'ostéosarcome ⁽⁴³⁻⁴⁴⁾.

Les différentes altérations de cette voie de signalisation sont recensées et mènent à son activation soutenue favorisant la tumorigenèse et la résistance thérapeutique ⁽⁴⁵⁾. Ces principales altérations sont des surexpressions des RTK, des mutations activatrices

de PI3K, Akt, mTOR et la diminution de l'expression de PTEN impliquée dans le contrôle négatif de la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR⁽⁴⁵⁾.

- **IGF-1 et IGF-1R**

La voie de IGF-1 (Insulin-like growth factor) est impliquée dans l'homéostasie du tissu osseux ; elle est notamment impliquée dans la différenciation ostéogénique des ostéoblastes ⁽⁴⁶⁾ et la mise en place du périoste ⁽³⁰⁾. Dans un contexte physiologique normal, l'interaction entre IGF-1 et son récepteur IGF-1R cause l'autophosphorylation du récepteur et déclenche l'activation de plusieurs voies de signalisation impliquées dans la croissance cellulaire dont les voies PI3K / Akt / mTOR et la voie des MAP Kinases ⁽⁶⁴⁾. De nombreuses mutations dans la cascade de signalisation de l'IGF-1 dont l'amplification d'IGF-1R sont présentes dans l'ostéosarcome ⁽⁴⁸⁾.

- **TGF-β**

Le TGF-β est une cytokine présente en abondance dans le tissu osseux ^(67,68). Il active la voie PI3K/mTOR, et stimule la migration et la prolifération des cellules souches mésenchymateuses lors de la différenciation ostéoblastique ⁽⁴⁹⁾, suggérant un rôle important dans le développement de l'ostéosarcome.

- **YAP et TAZ**

YAP et TAZ sont des facteurs de transcription induits par la voie de signalisation Hippo. Cette voie est notamment impliquée dans la prolifération cellulaire et l'apoptose, mais elle régule également la prolifération des ostéoblastes immatures et leur maturation en ostéoblastes non prolifératifs. Les dérégulations de la signalisation Hippo sont rencontrées dans de nombreux cas d'ostéosarcomes ⁽⁵⁰⁾.

◆ Echappement à l'apoptose et à la mort cellulaire

L'ostéosarcome est un sarcome à génomique complexe se caractérisant par un caryotype complexe et de nombreuses altérations moléculaires. A l'heure actuelle les drivers génomiques à l'origine de cette tumeur ne sont pas encore bien connus cependant certains d'entre eux sont identifiés et vont être présentés ici.

▪ MDM2 et P53

Dans les conditions physiologiques de non stress, P53 est présente en faible quantité dans la cellule grâce à la boucle de répression induite par MDM2. La protéine MDM2 (Mouse double minute 2 homolog) est une ubiquitine ligase responsable de la régulation négative de P53 lors de la liaison directe entre les deux protéines. MDM2 va ubiquitiner P53, cette modification permet ainsi la sortie du noyau vers le cytoplasme de P53 et entraîne sa dégradation par le protéasome ⁽⁵¹⁾. L'interaction entre les deux protéines est très forte. Lors d'un stress cellulaire, MDM2 va être phosphorylée, déstabilisant sa liaison à P53 qui sera de nouveau active et pourra alors induire des réparations à l'ADN, l'arrêt du cycle ou l'entrée en apoptose de la cellule ⁽⁵²⁾. L'expression de chacune de ces protéines est altérée dans l'ostéosarcome et l'interaction entre les deux protéines représentent une cible thérapeutique prometteuse.

▪ Apoptose

L'apoptose est une voie de signalisation fortement dérégulée dans les cancers et apparait comme l'un des marqueurs de la tumorigenèse.

Les cellules tumorales mettent en place différentes stratégies pour contourner l'apoptose. La stratégie la plus fréquemment retrouvée est la perte de la fonction suppresseur de tumeur P53, qui élimine ce capteur de dommages critiques du circuit induisant l'apoptose ⁽⁵³⁾.

Il est aussi possible pour les cellules tumorales d'échapper à cette mort cellulaire en augmentant l'expression des régulateurs antiapoptotiques (Bcl-2, Bcl-xl), en régulant négativement les facteurs pro-apoptotiques (Bax, Bim, Puma) acteurs de la voie intrinsèque de l'apoptose ⁽⁵³⁾.

- **Famille Bcl-2**

Dans l'ostéosarcome, des analyses immunohistochimiques ont montré qu'une expression membranaire et / ou cytoplasmique de Bcl-2 est observée dans 25 % des cas étudiés et sa surpression est associée à une survie à 3 ans plus faible ⁽⁵⁴⁾. La surexpression de Bcl-xl, une autre protéine anti-apoptotique de la même famille, est aussi associée à une survie diminuée chez ces patients ($p=0.039$) ⁽⁵⁵⁾. Les membres de cette famille représentent des cibles thérapeutiques intéressantes pour la prise en charge de l'ostéosarcome. En plus d'échapper à l'apoptose, les cellules d'ostéosarcome détournent la machinerie du cycle cellulaire pour favoriser leur prolifération et entraîner la croissance tumorale. De nombreuses voies de signalisation impliquées dans la régulation du cycle cellulaire peuvent être mutées dans l'ostéosarcome, nous allons dans les sous-parties suivantes en présenter quelques-unes ⁽⁵⁵⁾.

- ♦ **Chimiorésistance, pompes à efflux et récepteurs membranaires**

En réponse aux chimiothérapies, les cellules tumorales mettent en place des mécanismes de résistance pour échapper aux effets cytotoxiques de ces agents. Un des principaux mécanismes d'échappement aux chimiothérapies telles que la doxorubicine ou le méthotrexate est la surexpression des pompes à efflux.

- **Surexpression de MDR1**

Le gène ABCB1 ou MDR1 code pour une glycoprotéine transmembranaire la P-gp ou Glycoprotéine P qui permet le transport des substrats exogènes et endogènes de

l'intérieur de la cellule vers l'extérieur ⁽⁵⁶⁾. La surexpression de P-gp est l'un des principaux mécanismes de résistance des cellules d'ostéosarcome ⁽⁵⁷⁾ dans lequel elle permet l'élimination non spécifique des chimiothérapies comme la doxorubicine hors des cellules tumorales ⁽⁵⁸⁾. Des études ont révélé qu'une forte expression de P-gp était corrélée avec la résistance aux chimiothérapies comme la doxorubicine dans les lignées humaines d'ostéosarcome ⁽⁵⁹⁾.

▪ Sous expression de DHFR

Le méthotrexate (MTX) est administré à fortes doses pour le traitement des ostéosarcomes pédiatriques. Le méthotrexate pénètre dans la cellule par une voie de transport des folates réduits ⁽⁶⁰⁾. Une fois accumulé dans la cellule, le MTX interagit avec la dihydrofolate réductase (DHFR) une enzyme qui convertit le dihydrofolate en tétrahydrofolate, qui est essentiel pour la synthèse de l'ADN de novo ⁽⁶¹⁾. L'administration du MTX va donc inhiber la synthèse de l'ADN. Dans l'ostéosarcome une diminution de l'expression de la DHFR et de ses partenaires est retrouvée et est associée à une plus forte chimiorésistance de la tumeur ⁽⁶²⁾.

◆ La radiorésistance de l'ostéosarcome

Même si l'ostéosarcome est considéré comme une tumeur résistante aux radiations, la radiothérapie peut être utilisée dans certains cas. Si les mécanismes d'action à l'origine de la radiorésistance de l'ostéosarcome sont encore à s'éclaircir ; sa nature hypoxique est un facteur favorisant la résistance aux radiations ⁽⁶³⁾. L'importance de l'hypoxie et de la présence du facteur inductible d'hypoxie (HIF) dans l'agressivité tumorale est retrouvée chez les patients : une forte expression de HIF est associée à une survie globale et sans métastase plus faible que pour des patients qui n'exprime pas ou très peu la protéine ⁽⁶⁴⁾.

b. Marqueurs moléculaires pronostiques dans l'ostéosarcome

Aujourd'hui, le facteur pronostique majeur de l'ostéosarcome reste la réponse aux chimiothérapies. D'autres facteurs cliniques tels que la présence de métastases au diagnostic sont aussi des éléments pronostiques ⁽⁶⁵⁾. La qualité de la résection chirurgicale est également un élément de pronostic : des études ont montré que des marges de résection inférieures à 2 mm sont associées à une mauvaise survie globale ⁽⁶⁶⁾.

En plus de ces facteurs cliniques, le niveau d'expression de certains gènes apparaît comme étant des éléments pronostiques. Une forte expression du facteur de transcription Runx2 impliqué dans la différenciation ostéoblastique est significativement liée à un risque métastatique plus important ⁽⁶⁷⁾. L'expression de la P-gp, impliquée dans la chimiorésistance, est aussi considérée comme un marqueur pronostique prometteur. En effet, il a été montré dans une cohorte de 94 ostéosarcomes que l'expression accrue de P-gp était liée à une mauvaise réponse aux traitements et une survie réduite des patients ⁽⁶⁸⁾. Une forte expression de Communication network factor (CCN3), protéine impliquée dans la différenciation des chondrocytes et l'ossification endochondrale ⁽⁶⁹⁾, dans le tissu tumoral est significativement corrélée à un mauvais pronostic dans l'ostéosarcome ⁽⁷⁰⁾. L'altération génomique conduisant à la perte de Rb est elle aussi associée à un mauvais pronostic de la tumeur ⁽⁷¹⁾.

L'ostéosarcome reste une tumeur complexe où de nombreuses altérations moléculaires sont retrouvées, activent la prolifération et rendent la tumeur résistante aux traitements conventionnels. L'identification de facteurs pronostiques de la réponse aux traitements permet une médecine plus personnalisée pour la prise en charge de cette tumeur.

III. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES OSTEOSARCOMES

METASTATIQUES

1. Traitement médicale

a. Traitement spécifique :

◆ Chimiothérapie :

▪ Métastases pulmonaires :

La plupart des patients atteints des ostéosarcomes de haut grade métastatiques considérés comme pouvant subir une résection chirurgicale complète reçoivent le même schéma thérapeutique de la chimiothérapie que les patients atteints des ostéosarcomes de haut grade localisée, mais certains auteurs suggèrent quatre médicaments, en ajoutant de l'ifosfamide afin d'utiliser tous les médicaments qui sont révélés plus efficaces dans le traitement de cette maladie.

MARTI et AL. Ont rapporté pour la première fois un taux de réponse à l'ifosfamide de 33% lors de récives pulmonaires d'ostéosarcomes, d'autres groupes ont confirmé son activité comme monothérapie ⁽⁷²⁾ par la suite. Il faut toutefois garder à l'esprit le manque d'avantages et la plus grande toxicité constatés au cours des essais récents.

D'autres auteurs ont même administré une chimiothérapie sans méthotrexate à forte dose, y compris la doxorubicine, l'étoposide et l'ifosfamide ⁽⁷³⁾. Malgré un traitement aussi lourd, le pronostic de ces patients reste pauvre en raison du développement des métastases pulmonaires supplémentaires. En fait, les deux tiers de ces patients rechutent après avoir reçu des traitements combinés.

Seuls quelques rapports sur des séries incluant des patients atteints d'ostéosarcomes présentant des métastases détectables sont disponibles dans la littérature et concernent un nombre limité des patients sélectionnés selon différents critères, avec différents modèles de maladie métastatique.

MEYERS et AL. Ont signalé un taux de survie à 5 ans de 11% dans une série de 62 patients (48/62 avec atteinte pulmonaire) traités avec du méthotrexate à forte dose, doxorubicine, bléomycine, cyclophosphamide et dactinomycine, ainsi que la chirurgie chaque fois que possible ⁽⁷⁴⁾.

BACCI et AL. Ont rapporté un taux de survie à 2ans de 53% chez 23 patients présentant une métastase pulmonaire traités avec une dose élevée de méthotrexate, doxorubicine, cisplatine et doses standard d'ifosfamide ⁽⁷⁵⁾,

Un nouveau protocole a été lancé, basé sur l'ajout des doses élevées de l'ifosfamide (15 g / m²) à une dose élevée de méthotrexate (augmentation de la dose jusqu'à 18 g / m² si les concentrations sériques du médicament étaient <1000 µm / L), la doxorubicine et le cisplatine ⁽⁷⁶⁾. Mais malheureusement, l'augmentation du dosage d'ifosfamide et de Le MTX n'a pas amélioré le pronostic d'ostéosarcome métastatique. Il est important de souligner qu'aucun patient avec des métastases en dehors du poumon n'est resté indemne de la maladie.

Ces résultats sont en contraste avec ceux rapportés par GOORIN et AL. Groupe d'oncologie pédiatrique de phase II / III (POG), ce groupe a traité 41 patients atteints d'ostéosarcome métastatique (pulmonaire ou osseuse) avec une combinaison de l'étoposide (500 mg / m²) et l'ifosfamide (17,5 g / m²) pendant 5 jours à la dose maximale tolérée (sur la base d'une synergie probable entre l'étoposide et l'ifosfamide), suivie du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) ⁽⁷⁷⁾. L'étude a montré un taux de réponse intéressant 59% des patients avec un taux de survie sans

progression à 2ans chez 58% des patients avec des métastases pulmonaires et chez 39% avec des métastases osseuses.

Certains auteurs ont étudié l'efficacité d'autres médicaments dans le traitement d'ostéosarcome métastatique. En particulier, Le protocole OS-91 a testé l'activité d'une association de carboplatine (moins néphrotoxique et ototoxique que cisplatine) et l'ifosfamide en tant que traitement de première intention par fenêtres ⁽⁷⁸⁾. Le taux de survie à 5 ans était de 11,8%, c'est-à-dire inférieur que la survie estimée chez les patients traités par un schéma à base de cisplatine.

SEIBEL et AL. Ont aussi testé la topotécan comme option de fenêtre initiale, et n'ont trouvé aucune réponse chez 11 patients traités à une dose de (3 mg / m² par jour), ainsi qu'une seule réponse partielle et d'autre clinique chez 15 patients traités par le topotécan à (3,5 mg / m² par jour) ⁽⁷⁹⁾.

L'association de gemcitabine et de docétaxel a également été évaluée dans les sarcomes des tissus mous métastatiques et ostéosarcomes récurrents ou réfractaires, avec quelques résultats intéressants, mais des études complémentaires sont nécessaires ⁽⁸⁰⁾.

Pour tenter d'améliorer le taux de réponse histologique et le nombre des patients susceptibles d'être complétés par résection chirurgicale, une étude pilote a été lancée en 1995 qui visait à obtenir une réponse rapide et maximale à la chimiothérapie, avant tout traitement chirurgical ⁽⁸¹⁾ des agents ayant une activité prouvée contre les ostéosarcomes (cisplatine, doxorubicine, étoposide, ifosfamide à 18 g / m² et méthotrexate à haute dose) ont été utilisés à doses maximales sur une période relativement courte (toutes les 2 semaines), avec l'ajout de G-CSF ,et après la chirurgie (quand c'était possible) les patients ont reçu une chimiothérapie à haute dose avec carboplatine, étoposide et cyclophosphamide, avec sauvetage de cellules souches du

sang périphérique (PBSC) ⁽⁸²⁾. Le taux de survie à 3 ans était de 21% et la toxicité était particulièrement sévère.

D'autres auteurs ont néanmoins étudié le rôle de la chimiothérapie à haute doses: BOYE et AL. Ont rapporté un taux de survie sans risque et un taux de survie globale à 5 ans de 27% et 31%, respectivement, en utilisant un schéma de chimiothérapie qui comprenait du MAP et de l'ifosfamide à forte dose, ainsi que des doses élevées de la chimiothérapie (HDC) avec de l'étoposide et du carboplatine, suivis de PBSC sauvetage. Bien que le schéma posologique soit réalisable, il a été associé à une toxicité hématologique et non hématologique significative. Rien n'indique que le HDC produise une amélioration cliniquement significative, puisque les résultats des patients étaient comparables à ceux obtenus avec les schémas thérapeutiques classiques de chimiothérapie.

Différentes stratégies ont été utilisées pour tenter d'améliorer le taux de guérison actuel des patients atteints des ostéosarcomes métastatiques, comme l'amélioration de l'efficacité locale de la chimiothérapie pour les métastases pulmonaires en utilisant des formulations médicamenteuses liposomales et en aérosol. Un essai clinique de phase I-II sur une formulation de cisplatine sous forme d'aérosol liposomale (ciblage de l'inhalation de lipides à libération prolongée (SLIT™) cisplatine) a été lancé en 2005 pour traiter les patients atteints des ostéosarcomes métastatiques afin de délivrer des concentrations locales élevées de cisplatine aux métastases pulmonaires ⁽⁸³⁾. Bien que cette étude soit terminée, aucun résultat concluant n'a été rapporté à ce jour.

- **Métastases osseuses:**

Le traitement des métastases osseuses consiste, dans la mesure du possible, en une combinaison de chimiothérapie et de la chirurgie, en particulier pour les métastases osseuses solitaires. En cas de métastases osseuses multiples, tout

traitement doit être considéré avec un très mauvais pronostic, il peut inclure une chimiothérapie standard associée à une radiothérapie ou une intervention chirurgicale, mais la possibilité d'administrer un traitement expérimental doit être envisagée. Quoiqu'il en soit, la radiothérapie peut être utile et rapidement efficace en cas de lésions osseuses douloureuses, en particulier lorsqu'une résection radicale pose problème en raison de l'impossibilité d'une résection complète ou de la morbidité potentielle de la chirurgie. Cependant, une dose de rayonnement élevée est nécessaire pour être efficace, le proton et l'ion carbone semblent offrir une nouvelle option thérapeutique prometteuse, puisque leur distribution de dose biologique supérieure permet une irradiation à fortes doses, même au voisinage d'organes critiques.

Plusieurs chercheurs ont examiné l'effet potentiel des médicaments régulant les ostéoclastes sur le contrôle de la croissance tumorale. Les bisphosphonates (acide zolédronique de CC) constituent une classe importante de molécules pour le traitement des maladies osseuses: inhibent le recrutement, la prolifération et la différenciation des préostéoclastes, induisent l'apoptose des ostéoclastes, régulent négativement le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et l'expression du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR1). Plusieurs études ont montré que l'acide zolédronique diminuait la prolifération cellulaire tumorale in vitro et avait un effet inhibiteur sur la migration cellulaire et l'invasion ^(84,85). L'observation in vivo, en revanche, a été contradictoire ⁽⁸⁶⁾. De plus, des preuves selon lesquelles l'acide zolédronique peut être associé à des médicaments utilisés en chimiothérapie du système d'exploitation ont également été rapportées. La combinaison d'acide zolédronique et d'ifosfamide s'est avérée plus efficace que le médicament seul dans la prévention de la récurrence de la tumeur, l'amélioration de la réparation des tissus et l'augmentation de la formation osseuse dans un modèle de rat pour les ostéosarcomes.

À l'heure actuelle, différents essais cliniques utilisant l'acide zolédronique pour le traitement de patients atteints d'ostéosarcome sont en cours. Compte tenu de tout ce qui précède, il est important de souligner que l'acide zolédronique peut constituer un traitement palliatif utile, car il peut réduire l'ampleur de la lyse et de la douleur associée.

◆ Immunothérapie et thérapie ciblée :

La résistance chimiothérapeutique a conduit au développement de nouvelles stratégies en immunothérapie comme L'immunomodulation, immunothérapie adoptive, virothérapie oncolytique et la thérapie ciblée.

L'immunomodulation ajuste le système immunitaire de manière à cibler le cancer lui-même : un analogue synthétique lipophile du muramyl dipeptide, muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine (MTP-PE), a été encapsulé dans des liposomes (L-MTP-PE) comme un moyen de thérapie ciblée pour permettre aux monocytes et aux macrophages d'induire des qualités tumoricides ⁽⁸⁷⁾ en aidant les cellules immunitaires à libérer des facteurs tels que la nécrose tumorale, facteur α (TNF- α), interleukine-6 (IL-6) et interleukine. 1β (IL- 1β).

Les interférons sont des cytokines pléiotropes qui sont impliqués comme des antitumoraux, antiangiogéniques, apoptotiques, antiviraux et dans la réponse immunitaire cellulaire. Trois sous-types d'interférons, IFN- α , IFN- β et IFN- γ , qui ont une activation directe et indirecte des cellules T et des cellules B ⁽⁸⁸⁾. Il a été démontré que l'IFN- α inhibe et arrête la croissance des ostéosarcomes, par conséquent, il est couramment utilisé comme traitement de choix ⁽¹¹⁸⁾. Une petite étude de trois patients atteints d'ostéosarcomes métastatiques au niveau pulmonaire ont subi un traitement par l'interféron. Ils ont observé que Le traitement a réduit la taille de la tumeur temporairement 6-8 mois après l'administration ⁽⁸⁹⁾.

Les Facteurs pronostiques de l'ostéosarcome métastatique chez l'adulte

Dans un 2eme essai chez 20 patients souffrant d'ostéosarcomes de haut grade, le traitement par IFN- α 2a n'a provoqué qu'une régression tumorale partielle chez trois patients ⁽⁹⁰⁾.

Le facteur stimulant les colonies de macrophages et de granulocytes (GM-CSF) a également été montré pour induire la différenciation et l'apoptose des cellules ostéosarcomateuses. Dans une étude, le traitement quotidien de la lignée cellulaire d'ostéosarcome humain avec GM-CSF a promu la différenciation et la fonction de ces cellules comprenant la minéralisation de la matrice extracellulaire et la production de collagène. Cependant 14 jours après le traitement par GM-CSF, la lignée cellulaire s'est avérée avoir des taux élevés de la mort cellulaire apoptotique par rapport aux contrôles via cryométrie en flux ⁽⁹¹⁾.

Interleukine-2 (IL-2) a été ajouté aux traitements standards pour aider à augmenter le pronostic des patients atteints d'ostéosarcome. L'IL-2 peut stimuler et réguler positivement les cellules T et les cellules tueuses naturelles (NK) qui activent les lymphocytes pour devenir des cellules lymphocytaires tueuses actives (LAK). Les cellules LAK ont la capacité de cibler et de tuer les cellules tumorales. Des études montrent que le traitement par l'IL-2 peut prévenir la récurrence et augmenter taux de survie. Ce traitement a été montré considérablement pour augmenter les globules blancs et diminuer la phosphatase alcaline, mais peut provoquer des symptômes pseudo-grippaux et une forte fièvre ^(92,93).

La thérapie adoptive par les lymphocytes T (ACT) utilise des lymphocytes T présentant une activité antitumorale pour médier les réponses. Le génie génétique des cellules T, des cellules T modifiées par le récepteur des cellules T (TCR), des cellules T modifiées par le récepteur de l'antigène chimérique (CAR) et des cellules NK s'est révélé prometteur pour cibler les cellules tumorales et a été examiné de manière approfondie, sont brièvement résumés ci-dessous ^(92,93).

Les lymphocytes T qui ont été retiré d'un patient, expansé in vitro, génétiquement conçu et réintroduit dans le patient ont été s'est avéré très efficace pour la régression tumorale. Des gènes pour Les TCR peuvent être clonés dans des lentivirus ou des rétrovirus et utiliser pour l'infection de cellules T autologues. Récepteurs synthétiques avec fragments variable à chaîne unique extracellulaires (SCFV) dérivés d'anticorps monoclonaux, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine intracellulaire avec des groupes de différenciation connus sous le nom de CAR peuvent également être utilisés comme traitement efficace des tumeurs ⁽⁹⁴⁾. CAR T-Cell ont été développés contre le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER-2) et Récepteur alpha de l'IL-11 ($R\alpha$) ⁽⁹⁵⁾. Par exemple, une majorité des patients atteints d'ostéosarcome, expriment des faibles taux de HER2 dans leurs cellules d'ostéosarcome. En conséquence, les anticorps monoclonal HER2 utilisés pour traiter les cellules tumorales sont inefficaces.

AHMED et AL. Ont démontré que la modification génétique des cellules T pour un antigène spécifique tel que HER-2 peut provoquer une régression des lésions établies d'ostéosarcome chez un modèle de souris métastatique. Bien que les thérapies CAR aient eu un côté sérieux d'effets secondaires, y compris la détresse respiratoire sévère et le décès ⁽⁹⁶⁾.

Les cellules tueuses naturelles (NK) jouent un rôle important dans la surveillance et reconnaissance des tumeurs et peut être importantes pour l'élimination des cellules tumorales ⁽⁹⁷⁾. Récemment, des données ont démontré que la réduction de l'expression du récepteur KIR (Immunoglobulin-Like-Receptor) dans les cellules d'ostéosarcome pourrait augmenter la sensibilité des cellules tumorales à la médiation des cellules NK ⁽⁹⁸⁾. Autres études soutiennent ces données en démontrant que perturber l'interaction de KIR avec leurs ligands sur des cellules tumorales in vivo peut provoquer une réponse antitumorale ⁽⁹⁹⁾.

Les vaccins utilisant des facteurs associés à la tumeur pour induire une réponse immunitaire antitumorale est en cours de développement. Les facteurs associés aux tumeurs incluent les gangliosides, protéines de choc thermique, cellules dendritiques autologues, peptides ou protéines tumoraux et cellules tumorales autologues ou allogéniques. IL-2 et GM-CSF, ou les autres immunostimulants peuvent être utilisés dans les vaccins pour améliorer la réponse thérapeutique ⁽¹⁰⁰⁾.

L'Inhibiteur de point de contrôle immunitaire, Cytotoxic t lymphocyte antigène-4 (CTLA-4) et PD-1, font actuellement l'objet de recherches dans l'immunothérapie des ostéosarcomes. CTLA-4 est une molécule immunitaire régulatrice pour atténuer les réponses antitumorales en aval de l'activation des lymphocytes T. Ipilimumab, est un anticorps monoclonal bloquant CTLA-4 pour améliorer la réponse antitumorale en inhibant les capacités régulatrices immunosuppressives ⁽¹⁰¹⁾ des cellules T et augmentant la production de la cytokine chez les patients atteints de mélanome, cancer des cellules rénales, cancer du poumon non à petites cellules, bien que son utilisation ait été limité dans l'ostéosarcome ⁽¹⁰²⁾.

La virothérapie oncolytique est une nouvelle approche thérapeutique utilise des virus compétents pour la réplication afin d'infecter et endommager les tissus cancéreux sans nuire au tissu normal, y compris ostéosarcome ⁽¹⁰³⁾. Adénovirus sont des virus à ADN double brin (ADNdb) associés aux infections respiratoires bénignes, alimentaires et les conjonctivites. Les adénovirus infectent les cellules à l'aide des récepteurs d'endocytoses, libérant les gènes précoces pour commencer la transcription, avec ces gènes se liant aux protéines Rb et p53 ⁽¹⁰⁴⁾. Les mutants atténués de l'adénovirus se sont révélés capables de lyser les cellules tumorales déficientes en p53, mais non les cellules exprimant la protéine suppressive de tumeur fonctionnelle p53. L'injection de cet adénovirus dans des carcinomes du col utérin chez un modèle de souris nude était capable de réduire la taille de la tumeur ⁽¹⁰⁵⁾. Une étude de phase 1 utilisant Onyx-15, un adénovirus ciblant les cellules déficientes en p53, a été bien tolérée par les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou. On a constaté que cinq des 22 patients avaient une certaine réponse au traitement, ce qui a nécessité des investigations supplémentaires ⁽¹⁰⁶⁾. Un autre virus oncolytique possible utilisait les virus de l'herpès simplex (HSV). Les VHS sont des virus ADNdb neurotropes avec deux sérotypes, HSV-1 et HSV-2, qui infectent la muqueuse de la bouche, des yeux et du tractus anogénital ⁽¹⁰⁷⁾. L'infection naturelle par le HSV provoque l'interruption de la synthèse des protéines chez l'hôte, ce qui stoppe la synthèse des protéines du HSV. Le gène primaire de neuropathogénicité dans le VHS est le γ -34,5; sa protéine provoque la déphosphorylation d'eIF-2 en supprimant l'inhibition de la synthèse des protéines ^(107,108). La voie de signalisation de Ras est généralement mutée dans le cancer, ce qui supprime la protéine kinase (PKR) qui inhibe le γ -34.5, permettant ainsi au HSV de se répliquer dans les cellules cancéreuses ⁽¹⁰⁹⁾. L'ICP-6 est une sous-unité de la ribonucléotide réductase essentielle à la réplication virale de l'ADN et est fortement

exprimée dans les cellules cancéreuses. Le HSV ICP-6 est muté, le rendant capable de se diviser uniquement dans les cellules cancéreuses et non cellules normales. Par conséquent, un vaccin avec HSV ayant une délétion ICP-6 / γ -34.5 peut lui permettre de cibler spécifiquement les cellules cancéreuses ^(110,111).

- ◆ La Thérapie ciblée

- Cabozantinib

L'ostéosarcome comprend une angiogénèse aberrante et des niveaux élevés de surexpression de MET, qui sont associés à des résultats indésirables.

Le cabozantinib est un puissant inhibiteur de c-MET, VEGFR-2 et AXL disponible par voie orale qui a démontré la réponse la plus forte observée à ce jour parmi tous les inhibiteurs de la multikinase qui ont montré une activité dans le sarcome osseux, selon les résultats de l'essai CABONE qui ont été rapportés lors de la réunion annuelle 2018 du Connective tissue oncology society (CTOS)⁽²¹²⁾.

L'essai a satisfait à tous les critères d'évaluation chez les patients atteints d'une maladie osseuse non résécable et / ou métastatique avancée. Les patients atteints d'ostéosarcome ont démontré un taux de réponse objective (ORR) de 11,9%, et 33,3% ont vécu plus de 6 mois sans progression de la maladie.

Chaque bras d'étude contenait 45 patients âgés de 12 ans et plus atteints d'ostéosarcome avancé, non résécable et / ou métastatique ou de sarcome d'Ewing. Les adultes ont été traités par cabozantinib oral à raison de 60 mg par jour et les patients de moins de 18 ans ont reçu 40 mg / m² par jour en cycles de 28 jours.

Le bras ostéosarcome comprenait 42 patients évaluable avec un âge médian de 34 ans (extrêmes, 13 à 73 ans) et 61,9% étaient des hommes. Une majorité de patients (57,1%) avaient un indice de performance de l'Eastern cooperative oncology group (ECOG) de 1 et 92,9% des patients avaient une maladie métastatique. La plupart des patients avaient été lourdement prétraités pour une maladie en rechute / métastatique; 54,8%, 26,2% et 19,0% des patients avaient reçu au préalable ≥ 2 , 2 et 1 lignes de chimiothérapie, respectivement, pour une récurrence ^(213,214).

L'évaluation radiologique des tumeurs selon RECIST 1.1 a été réalisée au départ et toutes les 8 semaines et des revues histologiques et radiologiques centralisées ont été effectuées. L'essai en 2 phases à un seul bras était conçu pour se poursuivre si ≥ 2 réponses objectives étaient observées sous traitement. Le bras ostéosarcome avait un critère composite de non-progression à 6 mois ou ORR, le tout par revue centralisée.

Sur les 45 patients traités dans le bras ostéosarcome, 41 patients étaient évaluable pour l'efficacité; 13,3% des patients étaient restés sous traitement. Le traitement a été arrêté chez 86,7% des patients, principalement en raison d'une progression de la maladie chez 62,3% des patients, l'apparition des événements indésirables (EI) chez 13,3%, et le décès chez 1 patient.

Les patients atteints des ostéosarcomes restants ont montré une réponse robuste au cabozantinib; 5 patients ont montré une réponse objective, pour un ORR de 11,9%, et 41% des patients ont démontré une réduction de la charge tumorale. La survie médiane sans progression (SSP) était de 6,2 mois et la survie globale (SG) médiane était de 10,6 mois ⁽¹¹⁵⁾.

L'analyse de tolérance a été réalisée chez ces patients, avec des EI rapportés, comprenaient la fatigue, la diarrhée, la mucite buccale, l'hypothyroïdie, l'anorexie et les nausées ⁽¹¹⁵⁾.

- sorafénib

Le sorafénib agit en inhibant une variété de protéines. La majorité de ceux-ci sont des récepteurs de la tyrosine kinase et le mécanisme principal est l'inhibition de la voie MAPK / ERK.

Deux études ont évalué l'utilisation du sorafénib seul comme traitement de l'ostéosarcome. Le premier était un essai clinique de phase II mené par le groupe italien Sarcoma en 2012⁽¹¹⁶⁾. Elle concernait 35 patients de plus de 14 ans présentant des tumeurs récidivantes non résécables réfractaires au cisplatine, à la doxorubicine, à l'ifosfamide et au méthotrexate à forte dose. La réponse a été modérément réussie, 46% des patients ayant une survie sans progression à 4 mois. Cependant, seuls 29% avaient une maladie stable à 6 mois: les bénéfices étaient finalement transitoires ⁽¹¹⁶⁾. L'autre essai portait sur 4 patients atteints d'ostéosarcome chimioréfractaire récidivant traités par sorafénib. Parmi ces patients, trois ont obtenu une stabilisation de la maladie. Cependant, la durée médiane de réponse était de 3 mois, après quoi la maladie a continué à progresser. Cette étude a testé un certain nombre d'autres médicaments tels que le sunitimab dans des circonstances identiques, et chacun de ces agents a stabilisé la progression de la maladie pendant une durée plus longue que le sorafénib⁽¹¹⁷⁾.

Le groupe italien Sarcoma a mené un autre essai clinique de phase II⁽¹¹⁸⁾. Il n'a pas été randomisé, car les chercheurs ont sélectionné de manière sélective des patients atteints de tumeurs non résécables réfractaires à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Cet essai a testé le sorafénib en association avec l'évérolimus⁽¹¹⁹⁾.

Trente-huit patients ont été inclus dans l'essai, et 17 (45%) d'entre eux étaient sans progression à 6 mois. 37% des patients étaient en vie après 12 mois, mais seulement 5% étaient en vie après 24 mois ⁽¹¹⁹⁾. L'objectif de l'essai était d'atteindre 50%

des patients avec une survie sans progression à 6 mois pour justifier un essai de phase III. Ainsi, le sorafénib et l'évérolimus n'ont pas atteint l'objectif mais mérite d'être évalué dans de futures investigations ⁽¹²⁰⁾.

- **Régorafénib**

SARC024 est un essai clinique de phase II de l'inhibiteur multikinase régorafénib dans des sous-types de sarcome spécifiques, y compris l'ostéosarcome avancé. Nous avons émis l'hypothèse que le régorafénib améliorerait la SSP chez les patients atteints de sarcome et rapporter les résultats de la cohorte d'ostéosarcome ⁽¹²¹⁾.

Cet essai a recruté des patients atteints d'ostéosarcome métastatique progressif avec une maladie mesurable par RECIST qui avaient reçu au moins une ligne de traitement antérieur. Les patients ont été répartis au hasard dans un rapport d'un pour un au régorafénib ou au placebo. Le croisement était autorisé au moment de la progression de la maladie. La SSP était le principal critère d'évaluation de l'étude, qui était capable de détecter une différence d'au moins 3 mois dans la SSP médiane ⁽¹²¹⁾.

Quarante-deux patients de 12 centres ont été recrutés dans une durée de 4 ans. L'âge médian était de 37 ans (de 18 à 76 ans). Les patients avaient reçu en moyenne 2,3 schémas thérapeutiques antérieurs. Dix patients recevant le placebo sont passés au médicament actif au moment de la progression. Le recrutement de l'étude a été arrêté prématurément, après un examen par le comité de surveillance de la sécurité des données. La SSP médiane était significativement améliorée avec le régorafénib par rapport au placebo: 3,6 mois versus 1,7 mois, respectivement ⁽¹²¹⁾.

L'étude a atteint son objectif principal, démontrant l'activité du régorafénib chez les patients atteints d'ostéosarcome métastatique progressif. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé. Le régorafénib doit être considéré comme une option thérapeutique chez les patients atteints d'ostéosarcome métastatique récidivant ⁽¹²¹⁾.

b. Traitement adjuvant :

◆ Facteurs de croissance :

- Chimiothérapie basée sur le MTX : Le G-CSF n'est pas recommandé à titre systématique, son utilisation n'est recommandée en prophylaxie secondaire (lénograstim 150 µg/m²/j) qu'en cas de problème infectieux sévère ou d'aplasie fébrile prolongée retardant le début de la cure suivante.

L'érythropoïétine n'est pas recommandée à titre systématique, son indication est laissée à l'appréciation de chaque centre ⁽¹¹²²⁾.

- Chimiothérapie par API-AI : le G-CSF est systématique après chaque cure de J6 à J12 ; lénograstim 150 µg/m²/j, soit en pratique un flacon (263 µg) par jour.
- Chimiothérapie par AI-IP et par V-I : le G-CSF est systématique après chaque cure de J6 à J12 : lénograstim 150 µg/m²/j, soit en pratique un flacon (263 µg) par jour.

◆ Support nutritionnel :

Les malades porteurs d'un ostéosarcome et traités par une chimiothérapie basée sur le MTX sont à risque de dénutrition. Il est important chez ces malades d'évaluer de façon régulière l'état nutritionnel et de proposer un support nutritionnel en cas de perte de poids importante. Par ailleurs, chez les patients de moins de 25 ans, un apport systématique vitamino-calcique sera mis en place pendant toute la durée du traitement, indépendamment du traitement (avec ou sans Zometa®) tandis que chez les patients adultes de 25 ans et plus, il sera introduit de façon systématique chez les patients recevant du Zometa® et de façon systématique chez les patients sans Zometa® en cas d'hypocalcémie (inférieure à 2 mmol/L), pour limiter les risques d'ostéoporose secondaire à des apports calciques insuffisants. Il est par ailleurs recommandé de

dépister et de traiter les hypophosphorémies ⁽¹²²⁾

2. Place de la chirurgie dans la prise en charge des ostéosarcomes métastatiques

Malgré certaines controverses ^(123,124), la métastasectomie pulmonaire pour l'ostéosarcome est le traitement de choix pour les patients présentant une maladie stable et une tumeur primitive guérie, elle devrait être considérée comme une option même chez les patients présentant des facteurs pronostiques médiocres ^(125,126) lorsqu'une résection complète peut être réalisée ⁽¹²⁷⁾.

Le registre international des métastases pulmonaires enregistre les résultats obtenus chez 734 patients atteints d'ostéosarcome métastatique traités avec une métastasectomie pulmonaire radicale: ils atteignaient une survie médiane globale de 40 mois, un taux de survie à 5 ans de 33% et un taux de survie à 10 ans de 27% ⁽¹²⁸⁾.

Une approche multidisciplinaire est fortement recommandée, en tenant compte des caractéristiques locales et systémiques des patients. Les métastases pulmonaires synchrones associées à un ostéosarcome extrêmement malin pourraient être abordées chirurgicalement après une chimiothérapie et une chirurgie radicale du site primaire, même si ces patients ont un pronostic plus sombre que ceux avec une dissémination métastatique métachrone ⁽¹²⁹⁻¹³⁰⁾.

Les lésions pulmonaires dues aux ostéosarcomes sont généralement périphériques, mais la chirurgie thoracique vidéo-assistée (VATS) devrait être réservée aux patients présentant une métastase unique, car elle peut négliger des petites lésions radiologiquement non identifiables mais palpables, laissant la résection incomplète ^(131,132).

Une bonne approche mini-invasive consiste en une thoracotomie latérale totale épargnant les muscles, qui permet la palpation de tout le poumon avec un impact limité et une douleur moins postopératoire, en particulier lorsqu'elle est associée à une analgésie épidurale ⁽¹³³⁾.

Le nombre de métastases est certes un facteur pronostique, mais le vrai problème est la possibilité de réaliser une résection complète (R0).

Les résections anatomiques (segmentectomie, lobectomie ou pneumonectomie) doivent être réservées à certains cas, car le parenchyme scarifiant ne peut être justifié que s'il comporte un réel avantage oncologique. Cela pourrait être le cas d'une thoracotomie de reprise pour une maladie oligométastatique pulmonaire récurrente, par exemple, lorsque la chirurgie constitue l'unique chance de guérison ⁽¹³⁴⁾.

Grâce aux progrès de l'imagerie thoracique au cours de la dernière décennie, il convient de remplacer l'habitude de procéder à des explorations chirurgicales chez les patients en rémission radiologique complète ou dans le poumon controlatéral pour des buts prophylactiques par un suivi radiologique à court terme par tomographie assistée par ordinateur en série.

Les métastasesectomies sont planifiées en fonction de l'état physique du patient, du protocole de l'établissement et de l'évaluation multidisciplinaire de chaque cas. Certains centres préfèrent une intervention chirurgicale différente, ou combinent la chirurgie sur la tumeur primitive et les métastases ⁽¹³⁵⁾ d'autres ont tendance à reporter la métastasesectomie une fois la résection de la tumeur primitive terminée. La raison de la résection simultanée de la maladie primaire et de la maladie métastatique est d'éviter de laisser les nodules métastatiques en place trop longtemps, d'éviter de stresser le patient lors de deux opérations distinctes et de réduire le délai postopératoire avant la chimiothérapie ⁽¹³⁵⁾.

Lorsque la maladie métastatique est jugée non résécable, la tumeur primitive n'est pas toujours réséquée. Une chimiothérapie est administrée et les lésions primaires et métastatiques sont régulièrement réévaluées pour déterminer leur résécabilité. Les situations les plus douteuses, c'est-à-dire les plus difficiles et jugées à la limite de la non-restitution pourraient être en premier, puis si cette procédure est réussite, les autres sites peuvent être réséqués par la suite. Certains auteurs pratiquent une métastasectomie même chez des patients présentant une maladie résiduelle sur le site primaire: cette approche est controversée, mais pourrait être envisagée pour quelques patients sélectionnés ⁽¹³⁶⁾.

Après une métastasectomie pulmonaire, l'examen histopathologique est un outil important pour identifier l'étendue de la nécrose post-chimiothérapie: il s'agit d'un indicateur d'une importance capitale pour confirmer le programme thérapeutique et établir si le pronostic est mauvais ⁽¹³⁶⁾.

La radiothérapie stéréotaxique ablative peut être une option pour les patients avec un ou plusieurs nodules pulmonaires si la chirurgie est contre-indiquée ou si le patient a des antécédents de récurrence répétée. Des nouvelles techniques telles que la radiothérapie ablative stéréotaxique (SABR) de CyberKnife peuvent permettre un contrôle local tout en préservant les structures environnantes et sans limiter la faisabilité de futures résections pulmonaires ⁽¹³⁷⁾. Il ne fait aucun doute que la résection chirurgicale complète reste prédictive et nécessaire à la survie, les patients incapables d'obtenir une rémission complète ont un taux de survie global faible, allant de 0% à 8%.

Les Facteurs pronostiques de l'ostéosarcome métastatique chez l'adulte

Le traitement de ces patients doit par conséquent inclure une chirurgie agressive et des thoracotomies multiples si un chirurgien considère que la maladie pulmonaire est résécable. Seuls les patients ayant subi une résection chirurgicale complète de tous les sites de la maladie ont une chance de devenir des survivants à long terme, et des métastases répétées peuvent guérir certains patients ⁽¹³⁷⁾.

Les Facteurs pronostiques de l'ostéosarcome métastatique chez l'adulte

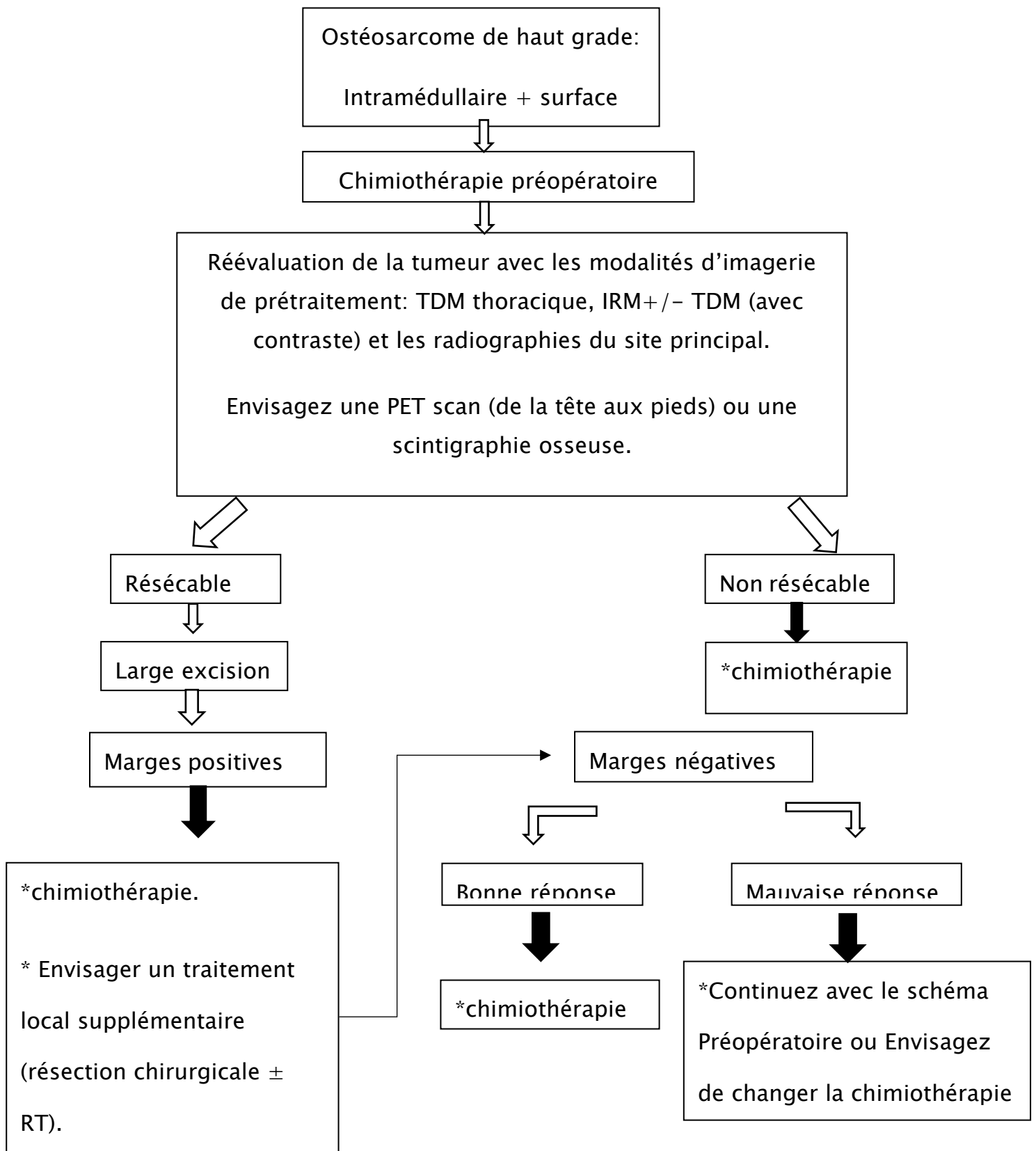


Figure.10 : CAT devant un ostéosarcome de haut grade (recommandation du National Comprehensive Cancer Network(NCCN)) (138).

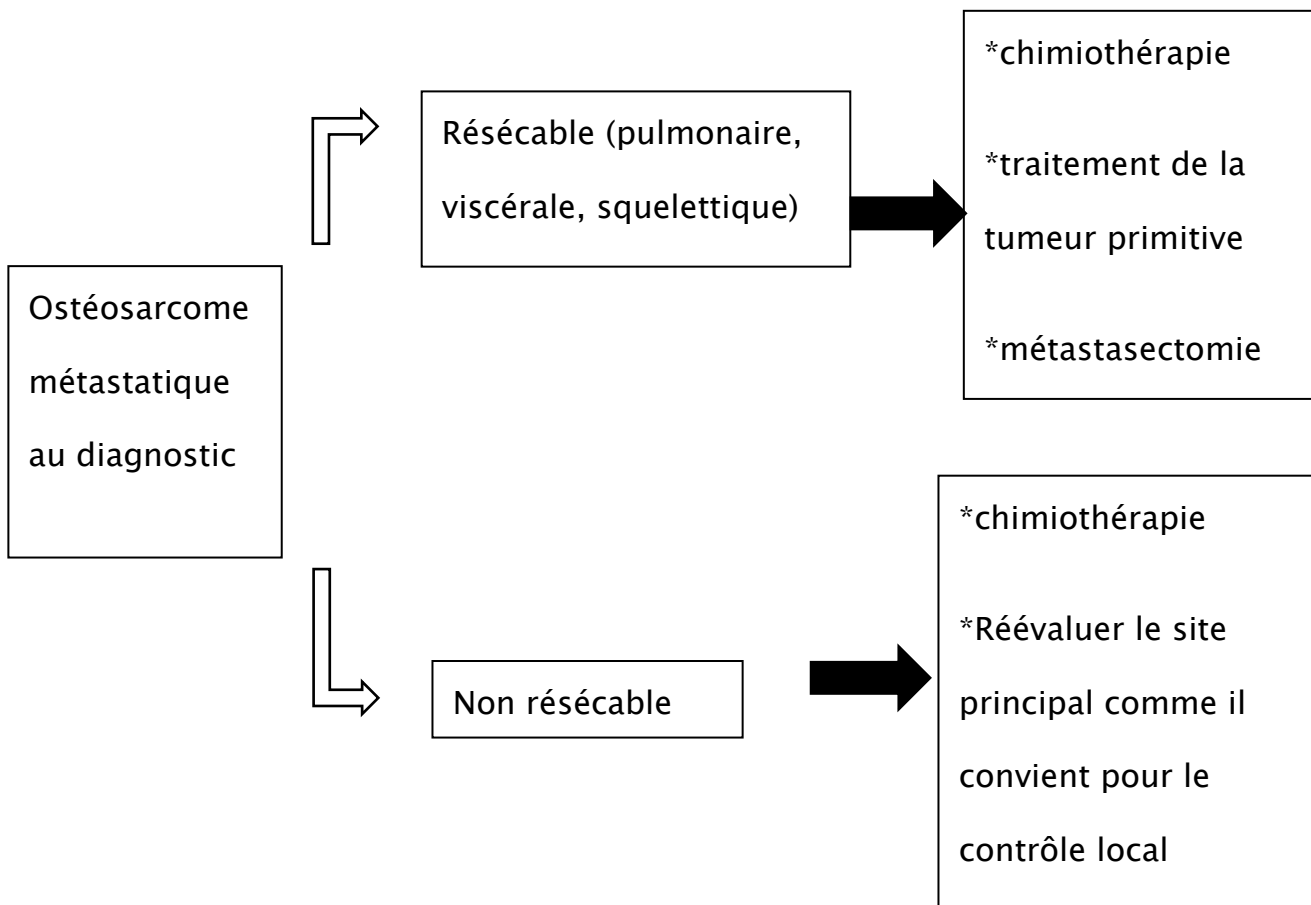


Figure.11 : CAT devant un ostéosarcome métastatique (recommandation du NCCN)

(138)

MATERIELS ET METHODES

I. TYPE DE L'ETUDE

C'est une étude descriptive et analytique d'une cohorte de patients adultes, traités et suivis pour ostéosarcomes métastatiques au service d'oncologie médicale du centre hospitalier universitaire (CHU) HASSAN II de Fès, entre Janvier 2013 et décembre 2018.

Les informations sont recueillies de façon rétrospective à partir du dossier médical pour chaque malade.

L'analyse a porté sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des patients inclus.

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

- Evaluer les aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques, et évolutifs des ostéosarcomes métastatiques traités au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II.
- Comparer les résultats de cette série à ceux de la littérature.
- Identifier des facteurs pronostiques de survie des ostéosarcomes métastatiques.

III. CRITERES D'INCLUSION

Nous avons inclus tout patient de plus de 15 ans, présentant un ostéosarcome métastatique au diagnostic ou présentant une rechute métastatique, ayant une preuve histologique de leur cancer dont la prise en charge thérapeutique a été assurée à l'hôpital d'oncologie du CHU Hassan II Fès.

IV. CRITERES D'EXCLUSION

- Absence de preuve histologique.
- Dossier incomplet ou introuvable.
- Patients d'âge <15ans
- Ostéosarcomes non métastatiques

V. RECUEIL DES DONNEES

A partir d'une fiche d'exploitation établit pour chaque patient, une base de données Excel a été constituée comportant : Les données démographiques et cliniques: à savoir l'âge, le sexe, les antécédents personnels et familiaux, les circonstances de découverte, les données cliniques, les données histologiques, les données des examens complémentaires, le stade de la maladie, le site et le nombre des métastases, les données des examens biologiques, les traitements reçus (la chirurgie, la chimiothérapie et la thérapie ciblée), l'efficacité des traitements, la toxicité, et le suivi. L'ensemble de ces informations sont recueillies à partir du dossier médical électronique sur le réseau hospitalier Hosixnet et/ou du dossier papier de chaque malade.

VI. ANALYSE STATISTIQUE

Les données recueillies ont été saisies et traitées statistiquement à l'aide d'un logiciel Excel 2013.

Pour l'étude descriptive on a utilisé comme paramètres :

- La fréquence, le ratio, La moyenne la médiane et l'écart type.
- Pour l'étude analytique on a eu recours à :
- L'analyse de la survie sans progression, de la survie globale selon Kaplan Meier.

RESULTATS

I. ÉTUDE EPIDEMIOLOGIQUE

1. Fréquence

L'ostéosarcome représente 0,43 % de l'ensemble des cancers colligés au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II durant la même période (janvier 2013-décembre 2018) et 12,6 % des autres sarcomes. Les formes métastatiques représentent 45,6 % de l'ensemble des ostéosarcomes.

Ainsi 18 cas au total répondant aux critères d'inclusions fixées par l'étude ont été analysés dans la présente série. Parmi ces 18 cas : 11 cas (61,1%) étaient métastatiques d'emblée et 7 cas (48,9%) étaient des rechutes métastatiques (38,9%).

2. Sexe

Parmi les 18 patients, on a trouvé 5 femmes (soit 28%) contre 13 hommes (soit 72%) soit un sex-ratio H/F de 2,6.

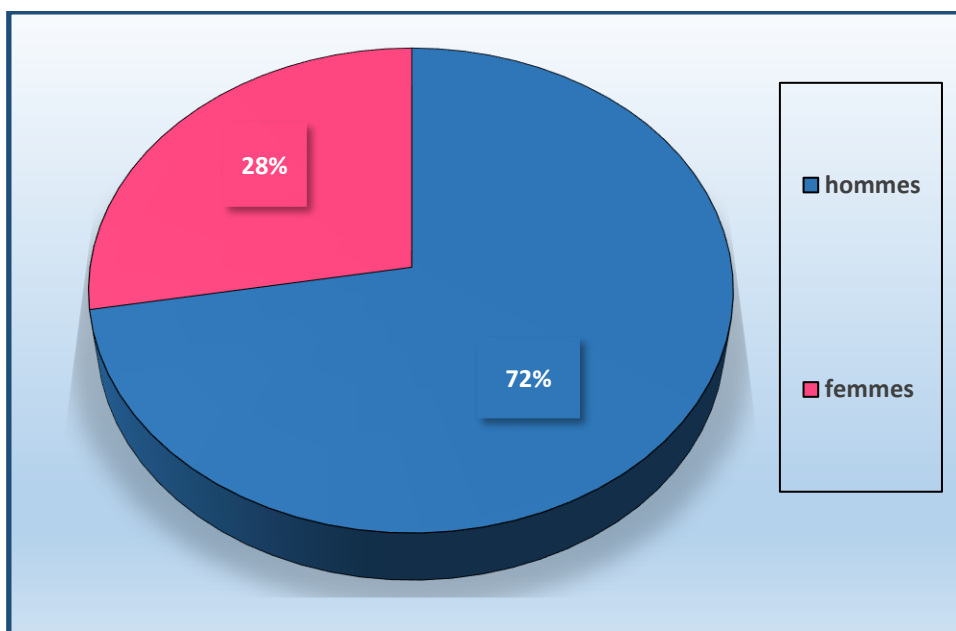


Figure.12 : Répartition des patients en fonction du sexe.

3. Age

La tranche d'âge entre 15 et 39 ans représente 83.33% des cas,

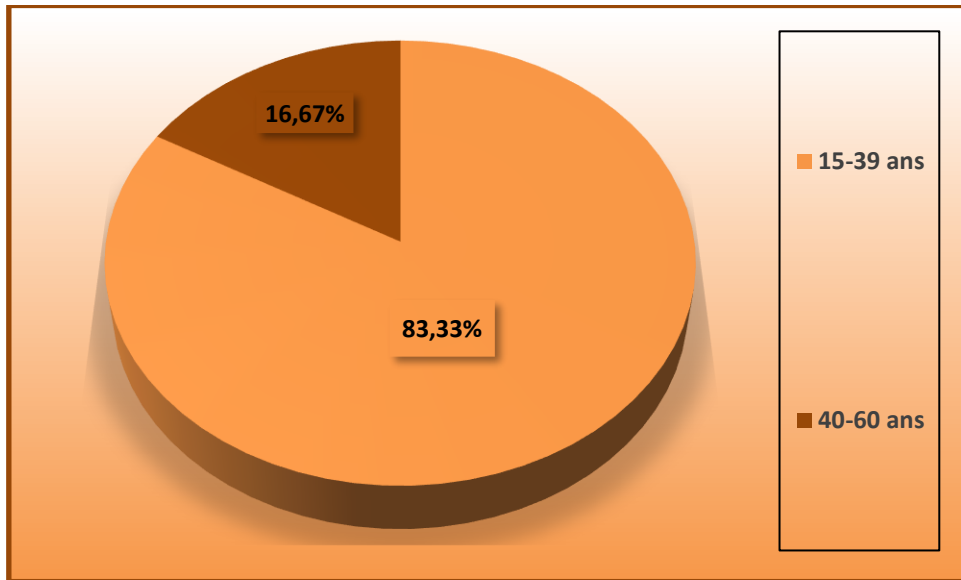


Figure.13 : Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge.

4. Facteurs de risque

Chez les patients de notre série, on n'a pas trouvé des facteurs de risques. Noter cependant 11% d'antécédents de tabagisme.

II. DESCRIPTION CLINIQUE

1. Délai de consultation

Dans notre étude le délai de consultation variait entre 1 mois et 10 mois avec une médiane de 4 mois.

2. Motif de consultation

Le motif de consultation prédominant dans cette série est la tuméfaction, décrit chez 52% des patients, tandis que 41% des cas ont consulté à cause de la douleur et 11% des cas avaient la notion du traumatisme.

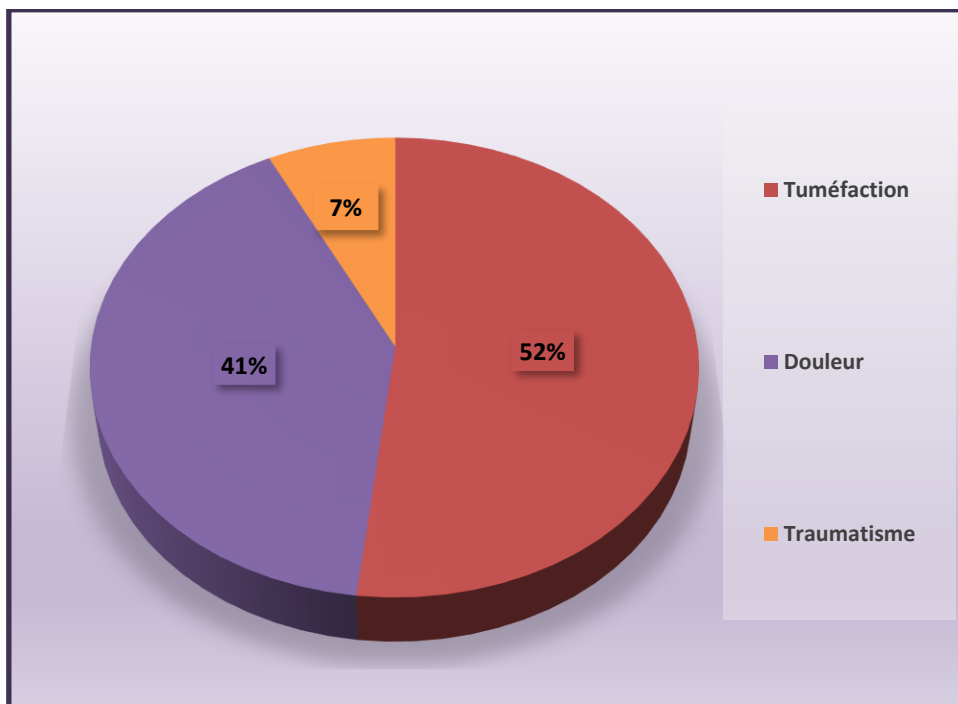


Figure.14 : Répartition des malades selon les signes fonctionnels.

3. Examen clinique

a. Examen général

A travers l'étude de notre série, les données de l'état général, évalué selon l'échelle de l'OMS, étaient les suivantes :

La majorité des patients (83% des cas ; N=15) ont gardé un état général assez conservé (OMS à 1), par contre les 3 malades qui restent se présentaient avec un OMS à

2.

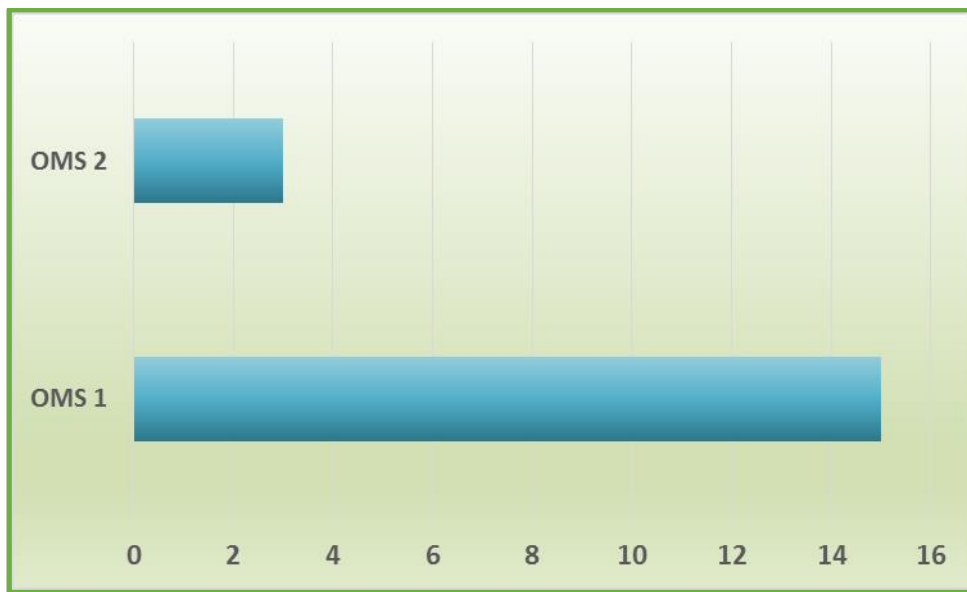


Figure.15 : L'échelle de performance selon OMS chez les patients de notre série.

b. Taille de la tumeur primitive

Dans notre série la taille tumorale varie entre 4 et 20cm avec une taille médiane de 10cm sachant que 22% des patients avaient une taille inférieure à 9 cm et 78% avaient une taille supérieure ou égale à 9cm.

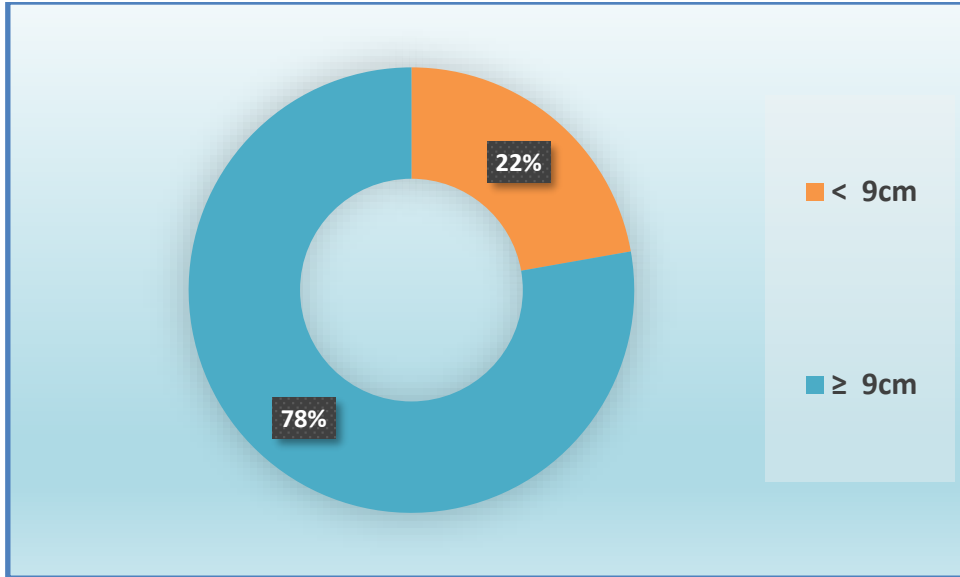


Figure.16 : Répartition des patients en fonction de la taille tumorale.

c. Topographie

On observe une prédilection au niveau de l'extrémité inférieure du fémur et de l'extrémité supérieure du tibia chez 9 et 5 patients soit 50% et 28% respectivement, une localisation sur l'extrémité supérieure de l'humérus chez 2 patients (12%).

Un seul patient avec atteinte de la tête du péroné (5%) et un autre avec localisation iliaque (5%).

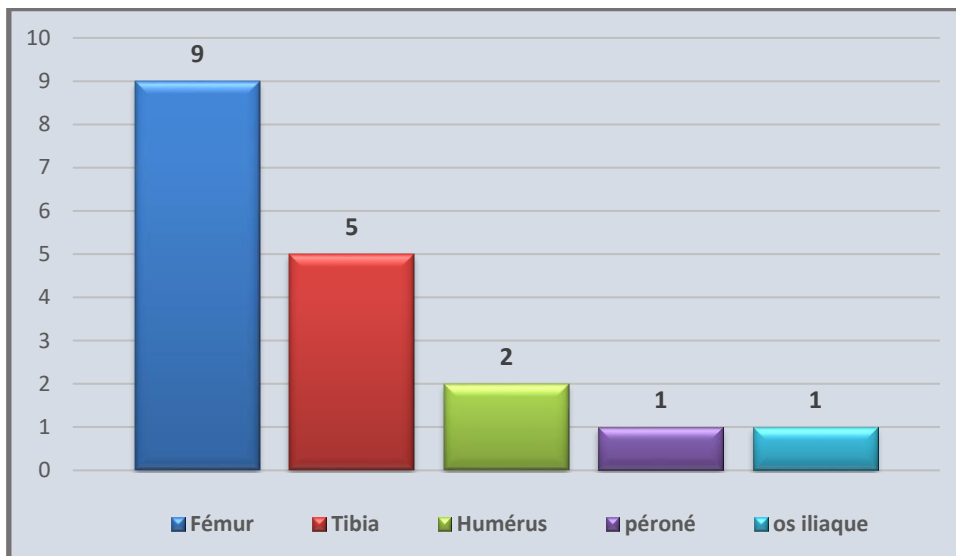


Figure.17 : Les différentes localisations tumorales chez nos patients.

III. DONNEES PARA CLINIQUES

1. Explorations radiologiques

a. Bilan d'extension loco régional

◆ La radiographie standard

La radiographie standard avec ses incidences face et profils ont été réalisés chez 28% nos patients.

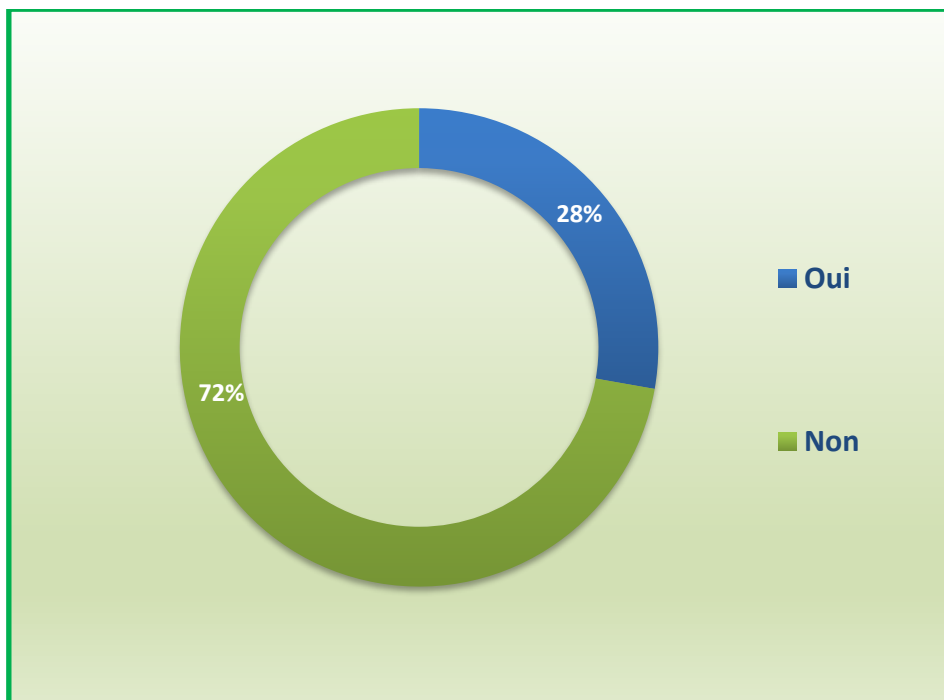


Figure.18 : Le pourcentage de patients ayant réalisés une radiographie standard.

◆ TDM

La Tomodensitométrie du membre atteint a été réalisée chez 6 patients de notre série soit 33%.

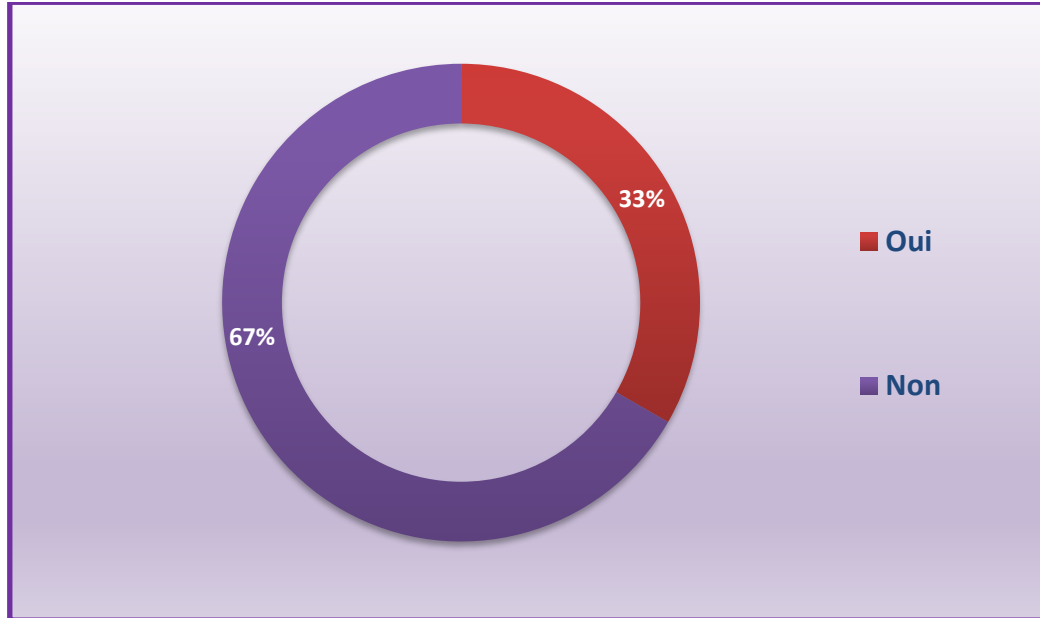


Figure.19 : Le pourcentage de patients ayant réalisés une TDM.

◆ IRM

L'imagerie par résonance magnétique du membre atteint a été réalisée chez 16 patients soit 89%.

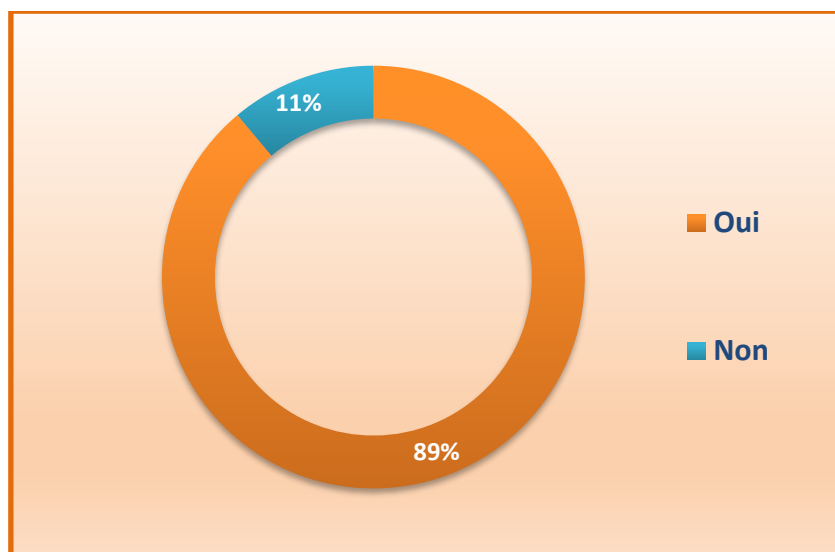


Figure.20 : Le pourcentage de patients ayant réalisés une IRM.

b. Bilan d'extension à distance

◆ TDM TAP

Le TDM a été réalisée chez tous les patients de la série dans le but de chercher des métastases thoraciques, abdominales ou pelviennes et qui a permis également une étude précise sur la taille, la localisation, et le nombre des lésions métastatiques.



Figure 21. Coupe tomographique thoracique montrant des nodules pulmonaire d'origines métastatiques d'un ostéosarcome du genou dans notre série.

◆ IRM corps entiers

Un seul patient a été bénéficié d'une IRM du corps entiers a la recherche de localisations secondaires.

◆ Scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse a été réalisé chez la moitié des patients soit 50%.

◆ PET-scan

Dans notre serie un seul patient a bénéficié d'une tomographie par émission de positons (PET-scan).

c. Résultats des examens radiologiques :

◆ Siège des lésions :

Une atteinte Epiphyso-métaphyso-diaphysaire a été trouvée chez 6 patients soit 33%, une atteinte Epiphyso-métaphysaire chez 6 patients soit 33%, une localisation Métaphyso-diaphysaire chez 4 malades soit 22% et une localisation diaphysaire chez un seul patient (6%).

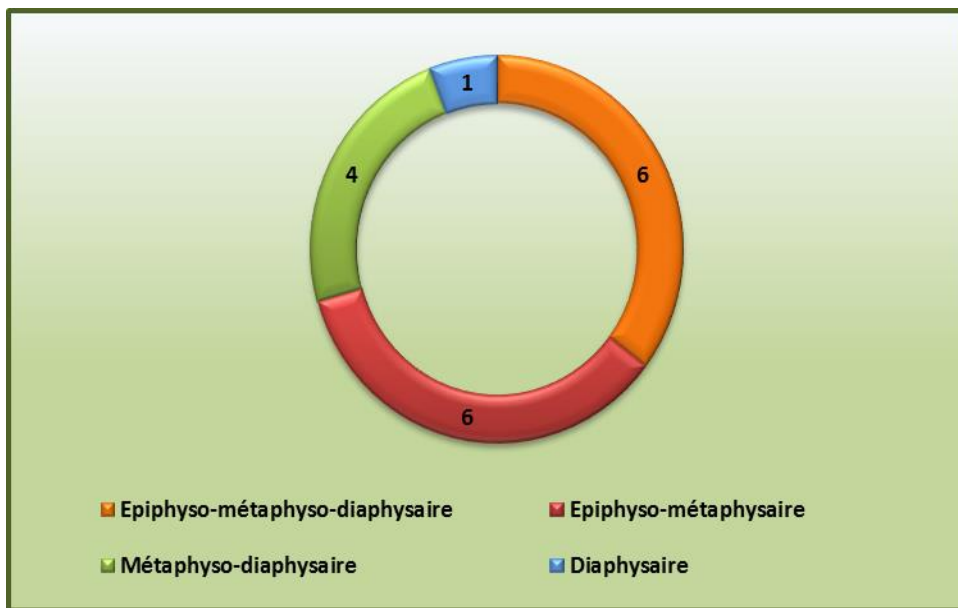


Figure.22 : Répartition des patients selon le siège de la tumeur.

◆ Les aspects radiologiques :

3 aspects radiologiques ont été mis en évidence dans notre série :

Un aspect mixte chez 8 cas soit 44,44%, un aspect lytique retrouvé chez 7 cas soit 38,88%, et un aspect condensant chez 3 cas soit 16,66%.

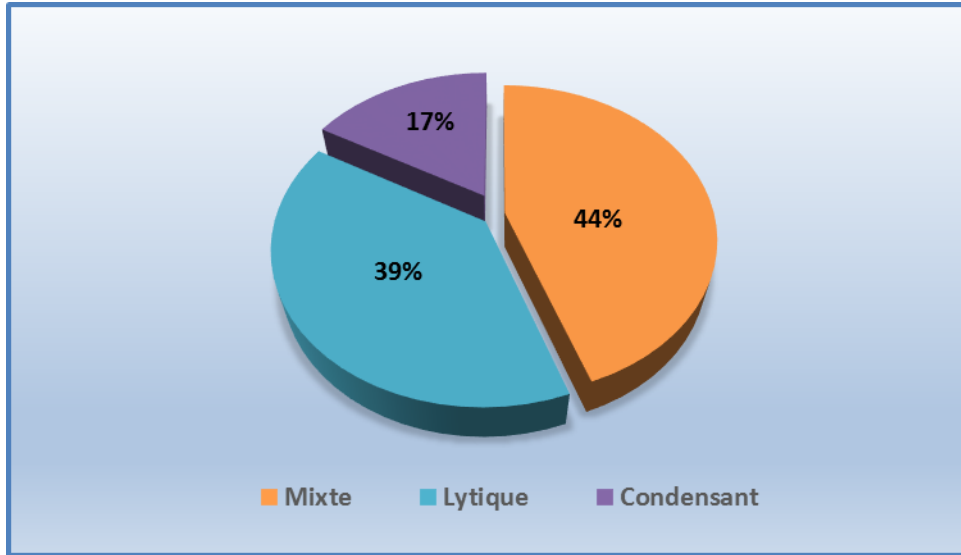


Figure.23 : Le pourcentage des différents aspects radiologique de l'ostéosarcome.

◆ Nombres et sites des métastases

78% des malades présentent un seul site métastatique par contre 22% présentent 2 localisation secondaires ou plus :

- La majorité des patients soit 94% avaient des métastases pulmonaires.
- Trois patients avec des skip métastases (16.6%).
- Deux malades avec une métastase hépatique (11%) et un malade avec une localisation pancréatique (5,5%).

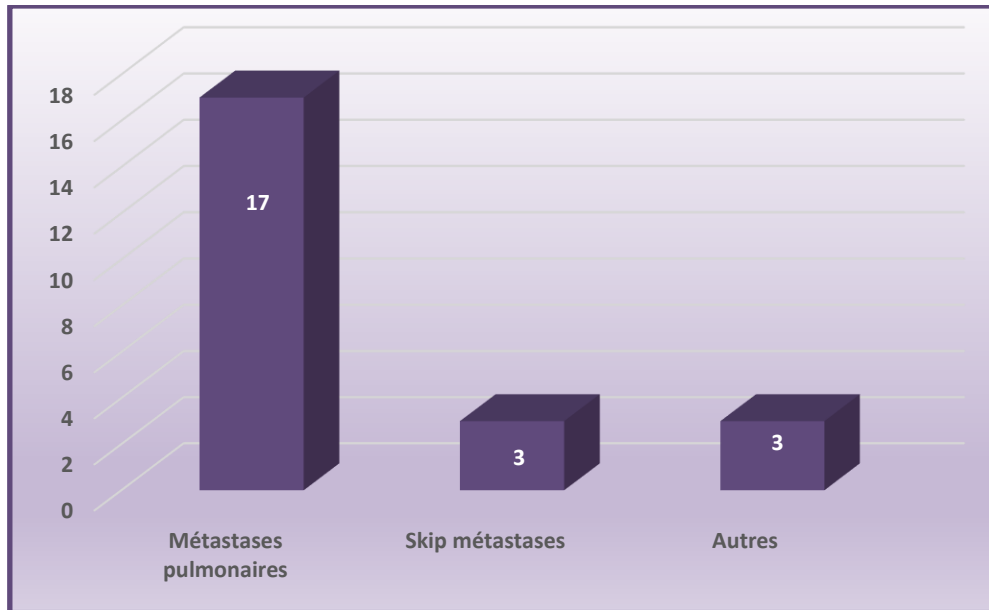


Figure.24 : Les localisations métastatiques chez les patients de notre série.

2. Bilan biologique

a. NFS

On note que 61% des patients présentaient une anémie hypochrome microcytaire à l'admission, cependant 39% des patients avaient un hémogramme normal.

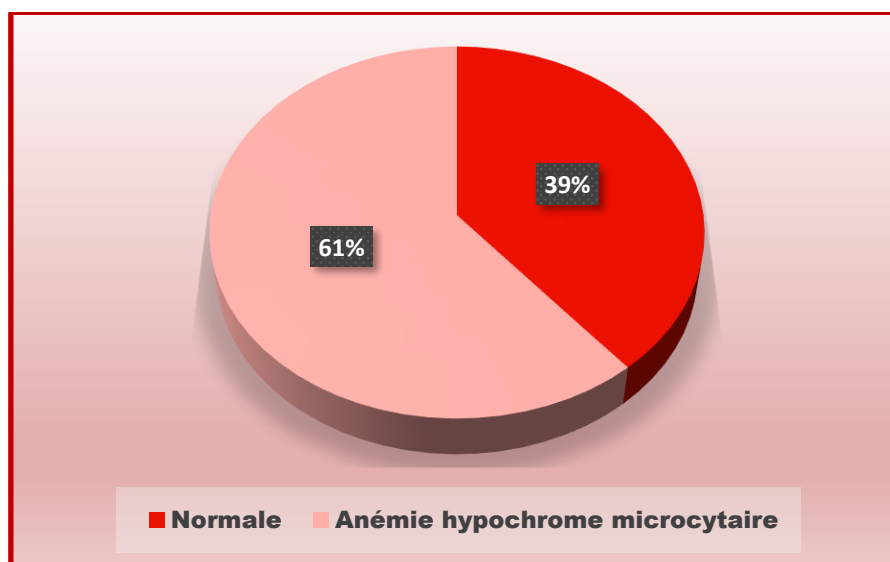


Figure.25 : Effectif de malades présentant une anémie a la NFS (numération de la formule sanguine)

b. Fonction rénale et bilan hépatique

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'un bilan rénal et hépatique qui est revenu sans anomalie.

c. Albuminémie

Un dosage d'albumine a été réalisé chez la moitié des patients, il était bas chez 6 malades (67% des patients).

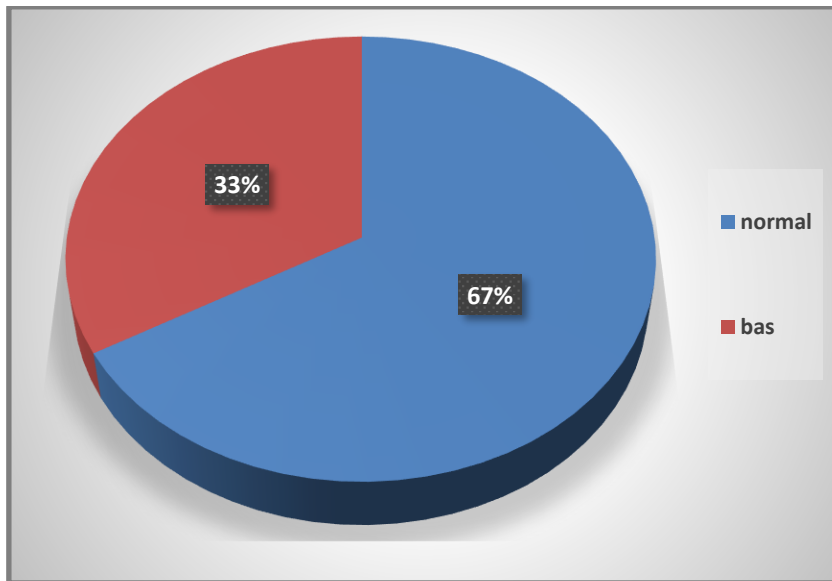


Figure.26 : Répartition des malades selon le taux d'albuminémie.

d. LDH

La moitié des patients ont bénéficié d'un dosage de LDH (lactates déshydrogénases) qui est revenu élevé chez 7 patients soit 78%.

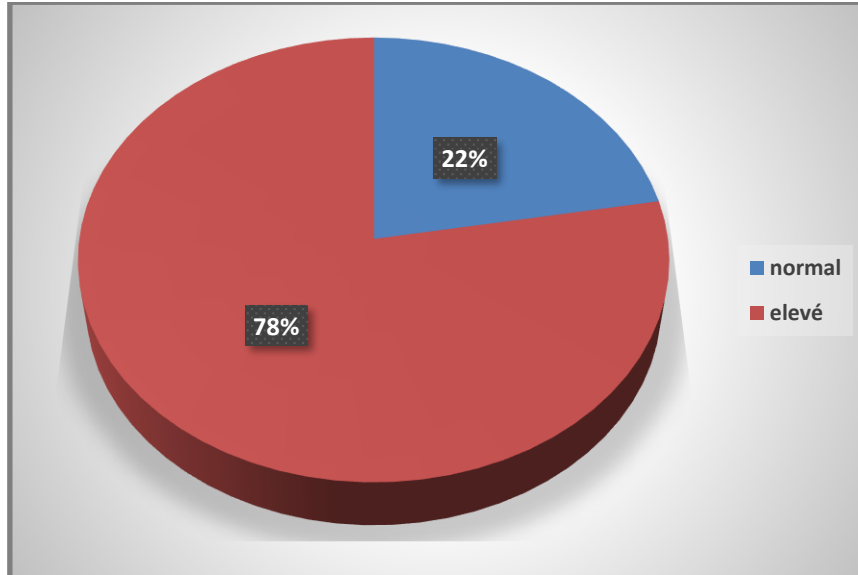


Figure.27 : Répartition des malades selon le taux de LDH.

e. PAL

Un dosage du PAL (phosphatase alcaline) a été réalisé chez 10 patients dont 90% avaient un taux anormalement élevé.

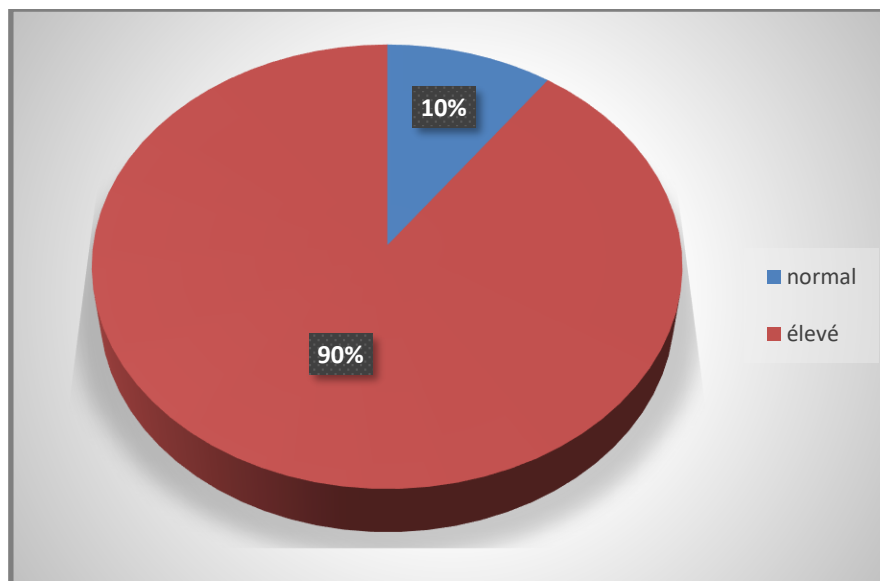


Figure.28 : Répartition des malades selon le taux de PAL

IV. CONFIRMATION HISTOLOGIQUE

1. Biopsie

Afin de confirmer le diagnostic d'ostéosarcome et affirmer sa malignité, une biopsie chirurgicale a été réalisée chez tous les patients.

2. Type histologique

Dans notre série le type histologique le plus fréquent est l'ostéosarcome de forme commune haut grade chez 17 patients (94,5%) répartie en 3 sous-groupes :

- Ostéoblastique chez 13 cas soit 73%,
- Chondroblastique chez 3 cas soit 17%,
- Fibroblastique chez un seul cas soit 5%.

Par contre 1 patient présente un ostéosarcome polymorphe (5%).

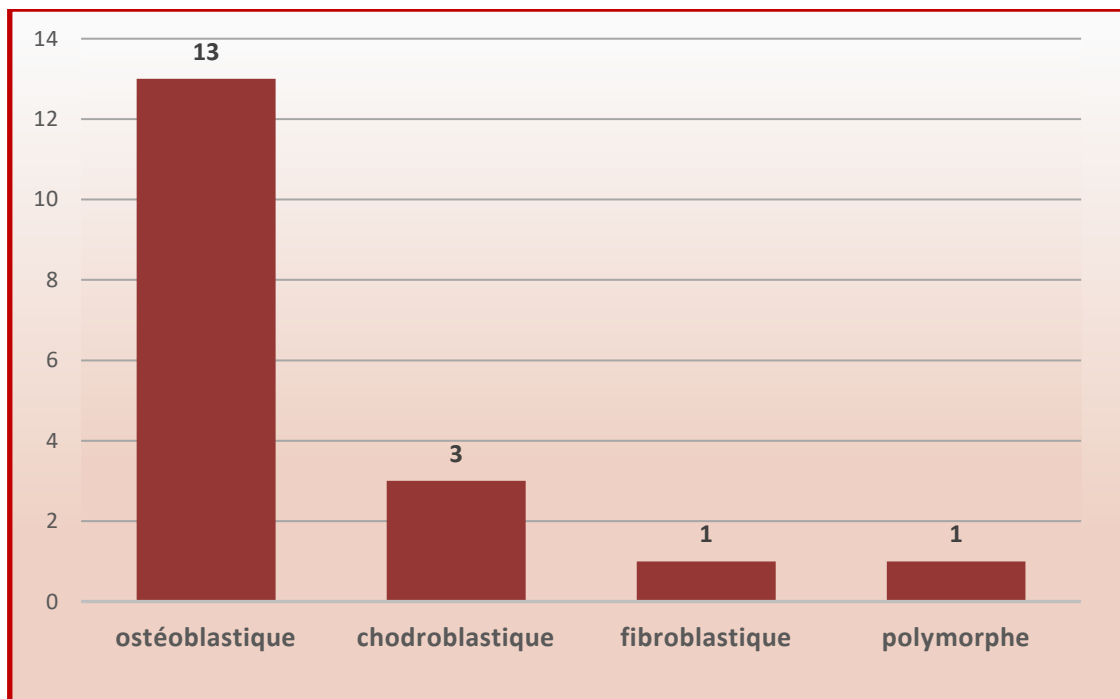


Figure.29 : Répartition des patients en fonction de type histologique.

3. Grade

On a trouvé que 83,3% des patients avaient un ostéosarcome de haut grade par contre 16,6% étaient de bas grade.

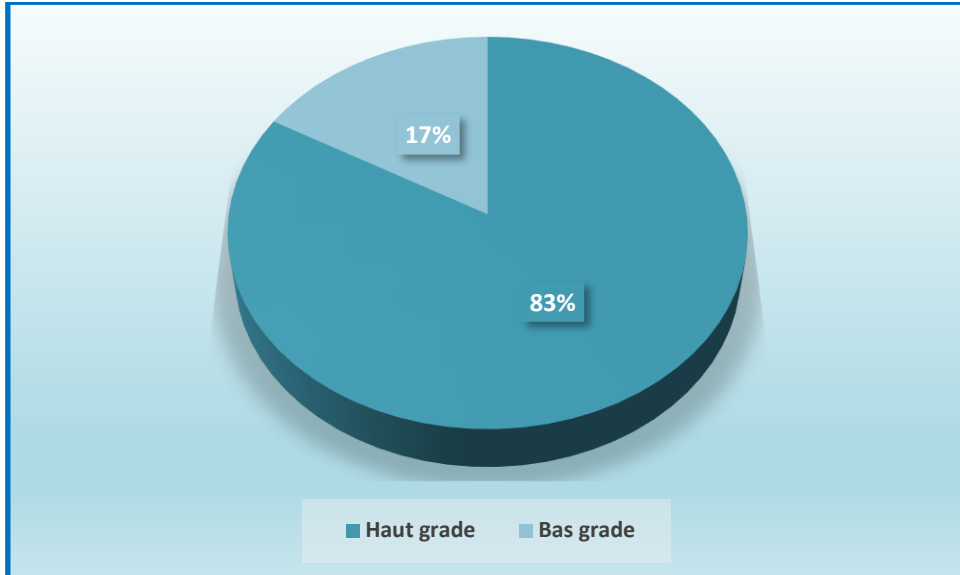


Figure.30 : Le grade histologique.

V. TRAITEMENT

1. Chimiothérapie

Tous les patients de notre série ont reçu une chimiothérapie systémique selon le tableau suivant :

Tableau.4: Protocoles de la chimiothérapie chez nos patients.

Protocoles de chimiothérapie	Ligne de traitement	effectif
API-AI (Adriamycine + Cisplatine + Ifosfamide)	1ere ligne	10 (55,5%)
	2eme ligne	2 (11,1%)
AP (Adriamycine + Cisplatine)	1ere ligne	3 (16,6%)
IE (Ifosfamide + Etoposide)	2eme ligne	9 (50%)
	3eme ligne	1 (5,5%)
G-D (Gemcitabine + Docetaxel)	2eme ligne	1 (5,5%)
	3eme ligne	6 (33,3%)

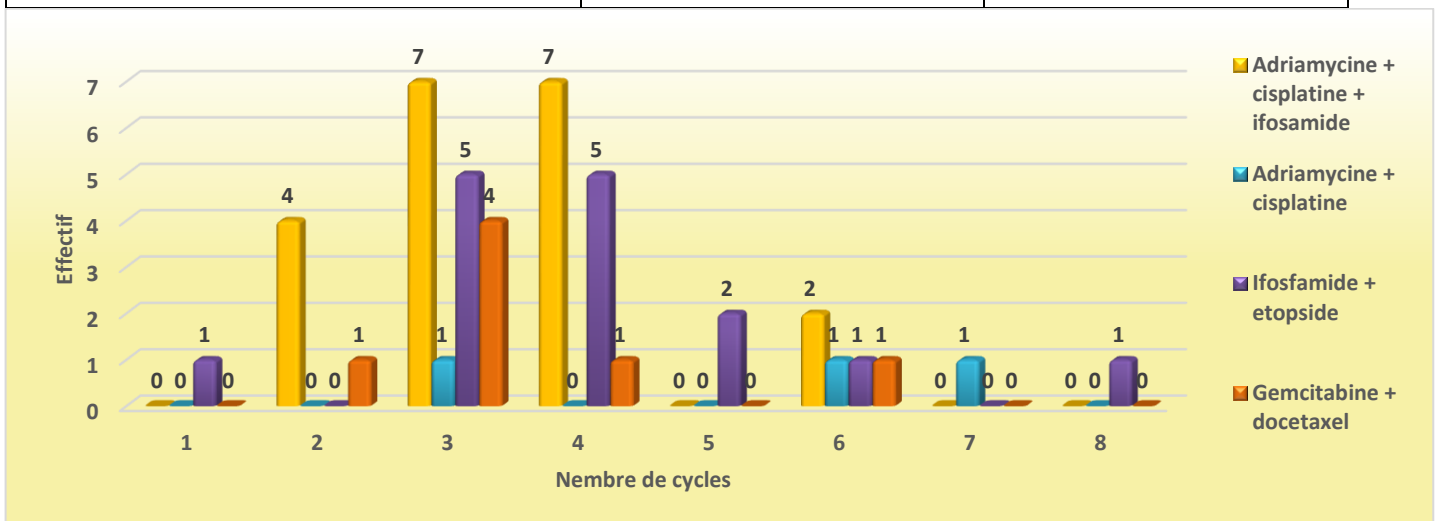


Figure.31 : Répartition des malades en fonction du protocole de chimiothérapie et du nombre de cycles.

2. Chirurgie

a. Chirurgie de la tumeur primitive

Une amputation transfémorale fut adopté chez 7 patients soit 39% qui ont bénéficié d'un traitement chirurgical.

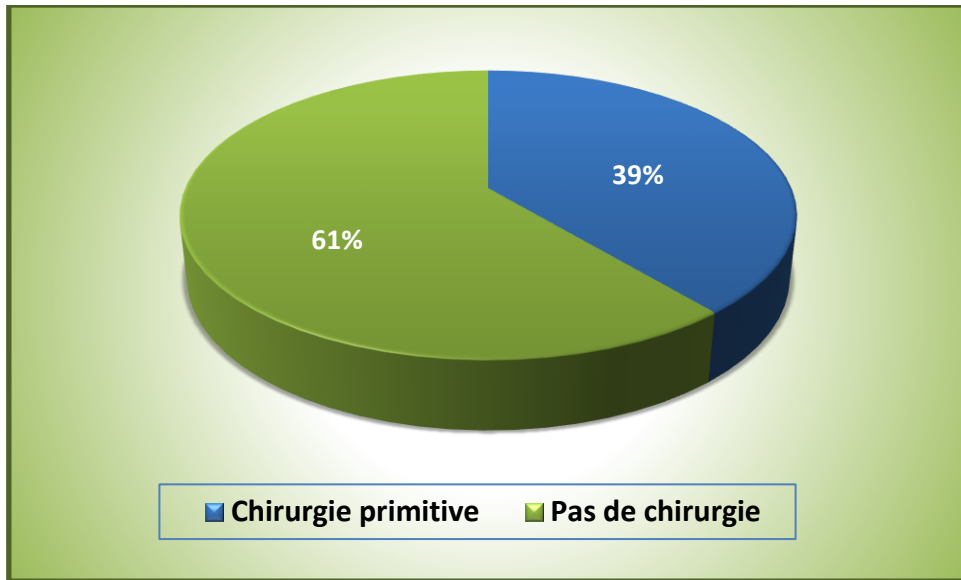


Figure.32 : Pourcentage de patients ayant bénéficié de la chirurgie.

b. Chirurgie des métastases

2 patients de notre série soit 11% des patients ont bénéficié d'une métastasectomie pulmonaire.

VI. ÉVOLUTION ET SURVEILLANCE

1. Taux de réponse sous traitement

La réponse à la chimiothérapie a été évaluée chez 15 malades selon les résultats suivants :

a. La stabilité :

La stabilité radiologique a été maintenue chez 7 patients (7/15 ; 47% des cas).

b. La progression :

La progression radiologique a été notée chez 8 patients (8/15 ; 53% des cas). Il s'agissait d'une augmentation en taille et en nombre de la tumeur et des métastases, des récurrences locales ou des rechutes métastatiques.

L'intervalle médian de rechute est de 17 mois allant de 5 mois à 21 mois.

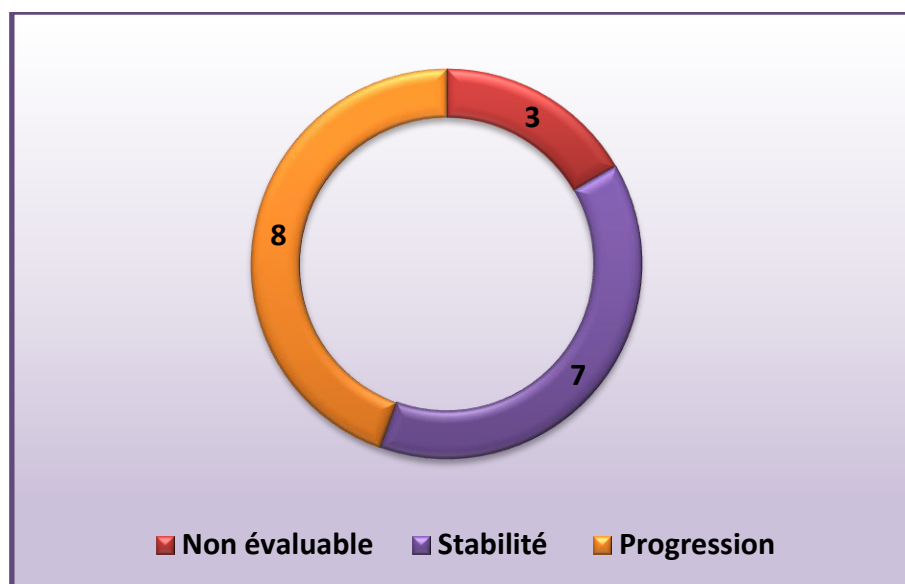


Figure.33 : Répartition des cas en fonction de la réponse à la chimiothérapie

2. La survie

Après une médiane de suivi de 13 mois allant de 6 mois à 50 mois on trouve que :

-27,7% des malades sont toujours en vie

-27,7% des malades sont décédés

-44,4% des malades sont perdus de vue

3. Les toxicités aiguës et tardives

a. Neutropénie fébrile

7 malades ont présenté une neutropénie fébrile

b. Autres toxicités

Dans notre étude, 13 patients ont présenté des nausées et des vomissements, 4 malades ont installé une mucite, avec des épisodes d'épistaxis chez 3 patients et une hématurie chez 2 patients.

Tous les malades de notre série présentaient une anémie à l'admission par ailleurs 4 malades ont aggravés leur anémie d'où la nécessité de leur transfusion.

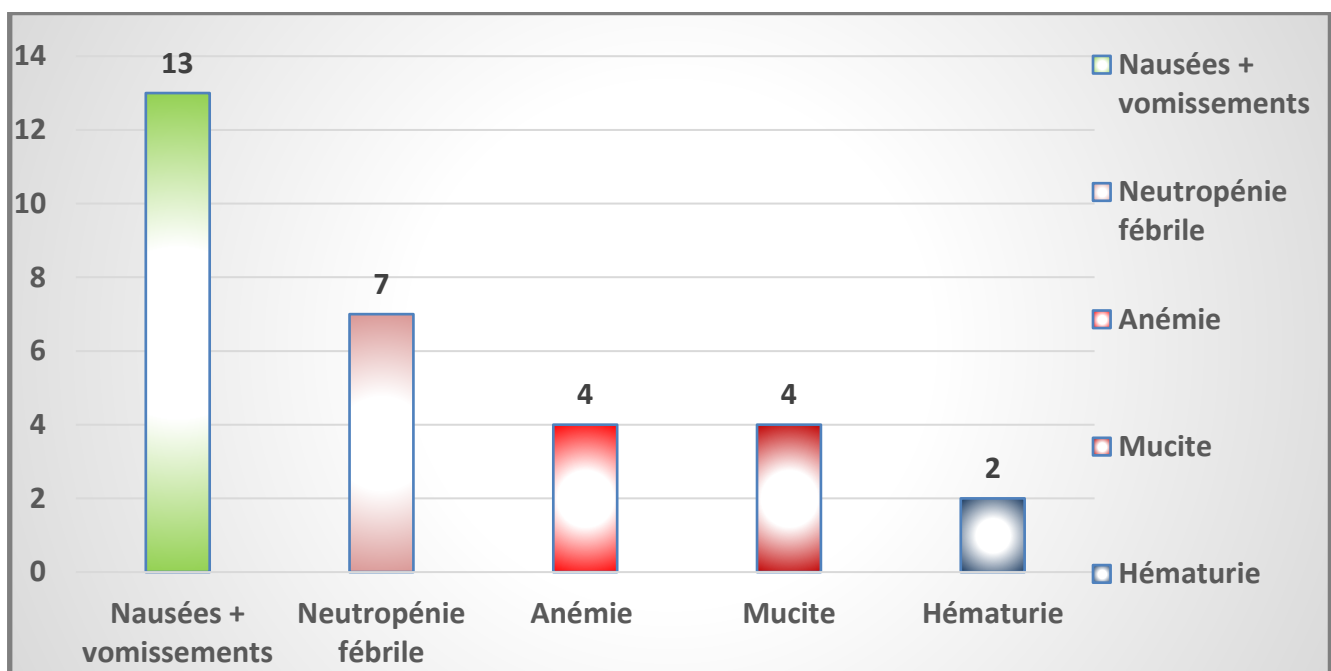


Figure.34 : Nombre de patients présentant une toxicité suite à la chimiothérapie

DISCUSSION

I. LIMITES DE L'ETUDE

La nature rétrospective de cette étude constitue une limite méthodologique intrinsèque et source de plusieurs biais méthodologique. De plus la taille de l'échantillon (n=18) est très faible ne permettant pas l'évaluation des facteurs pronostiques de survie, un des objectifs initiaux de ce travail. Le faible effectif de cette étude malgré une analyse portant sur une durée relativement longue (6 ans) est dû en grande partie à La rareté de la pathologie étudiée notamment chez l'adulte, et le faible recrutement de CHU en matière de sarcome osseux en l'absence de centralisation de la prise en charge des sarcomes entre les différents centres d'oncologie au Maroc.

II. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

1. Age

L'âge du patient au moment du diagnostic est un facteur pronostique déjà évoqué par certains auteurs.

D'après SON (2010): la découverte de la tumeur chez des patients de plus de 40 ans est nettement défavorable (survie à 5 ans : > 40 ans: 40,1% vs <40 ans: 61,5%)⁽¹³⁹⁾.

Ainsi que L'étude rétrospective réalisée par GRIMER (2003) sur 481 patients, montre 3 catégories de patients (inférieur à 40 ans, entre 40 et 60 ans et supérieur à 60 ans) pour lesquels la survie globale diminue avec l'augmentation de l'âge (survie à 5ans:40-60 ans: 53% vs >60 ans: 30%; $p<0,001$)⁽¹³⁹⁾.

Dans les résultats d'une étude réalisée par KAGER ET AL. Sur les ostéosarcomes métastatiques qui ont arbitrairement divisé les patients en trois groupes: moins de 20 ans, 20 à 39 ans et supérieurs à 40 ans ont trouvé que La survie était corrélée à l'âge dans l'analyse univariée et était significativement meilleure pour les patients de moins de 20 ans⁽¹⁴⁰⁾.

2. Sexe

La plupart des études réalisées sur l'ostéosarcome n'ont pas montré une corrélation significative entre le sexe et la survie des patients ⁽¹⁴⁰⁾.

3. Facteurs de risque

L'étiologie des ostéosarcomes est le plus souvent primitive et de cause inconnue, mais plusieurs facteurs étiologiques ont été incriminés.

Dans l'étude de LONGHI (2008): 13 patients avec maladie de Paget, 1 patient avec antécédents d'irradiation, n'ont pas trouvé de différence significative sur la survie entre l'ostéosarcome primitif et secondaire ⁽¹³⁹⁾.

Mêmes résultats trouvés dans l'étude rétrospective réalisée par le Centre de référence des tumeurs osseuses à l'hôpital Cochin, France (survie primitif: 3,8ans vs secondaire: 3,6 ans) ⁽¹³⁹⁾.

III. DESCRIPTION CLINIQUE

1. Taille

Dans l'étude réalisée par DAVIS, BELL et GOODWIN ⁽¹⁴¹⁾. Incluant 8 études sur les ostéosarcomes de haut grade trouvaient que toutes les études, à l'exception de celle rapportée par GLASSER et AL ⁽¹⁸⁴⁾, "incluaient la taille de la tumeur comme variable pronostique, bien qu'il n'y ait pas eu de cohérence dans la définition de la variable dans l'analyse. Quatre des six études ont déterminé la signification statistique par une analyse univariée.

WUISMAN et AL ⁽¹⁸⁶⁾, RAYMOND et AL ⁽¹⁸⁸⁾, LINK et AL ⁽¹⁸⁹⁾, et SPANIER et AL ⁽¹⁸⁷⁾ ont tous trouvé en analyse univariée que la taille était significative, avec les tumeurs plus petites ayant un meilleur pronostic pour la survie sans récurrence. Cependant l'analyse multi variée ne montre pas de différence statistiquement significative selon la taille. PETRELLI et AL ⁽¹⁹⁰⁾ ont rapporté que la taille était un prédicteur significatif de la

Les Facteurs pronostiques de l'ostéosarcome métastatique chez l'adulte

survie globale par analyse multivariée.

First Author, Year	Definition (maximum dimension in cm)	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
		Statistical Method	P	Statistical Method	P
Krailo, 1987 ¹⁵	≤ 8	Log-rank	NS		
	≥ 9				
Goorin, 1987 ¹⁷	Not given	Fisher's exact	NS		
Petrelli,* 1991 ¹⁴	≤ 14			Cox	Significant
	≥ 15				
Spanier, 1990 ¹⁹	< 10	Log-rank			
	10-15				
	> 15		.036		
	< 10 versus ≥ 10			Cox	NS
	< 15 versus ≥ 15			Cox	NS
Link, 1991 ²¹	< 5	Log-rank	.002	Cox	NS
	> 5				
Raymond, 1987 ²⁰	Not defined	Not given	Significant	Cox	NS
Wuisman, 1992 ¹⁸	Not defined	Not given	Significant	Cox	NS

*Overall survival was the outcome evaluated; all other reports used DFS as the outcome.

Figure.34 : Taille tumorale et survie globale (141).

Les premières radiographies antéro-postérieures (AP) et latérales de 128 patients traités dans le cadre des essais d'étude coopérative sur l'ostéosarcome (COSS) par BIELING et AL. Ont été évaluées pour les trois diamètres de la tumeur suivants: longueur, largeur et profondeur. Les analyses de survie sans métastase ont été réalisées dans des modèles univariés et multivariés avec une, deux et trois dimensions de la tumeur comme mesures absolues ou relatives (longueur de la tumeur, en fonction de la longueur osseuse, du plan et du volume par rapport à la surface corporelle). Les analyses univariées ont montré une signification pronostique élevée de toutes les mesures absolues (142).

Au mieux, les mesures relatives ont montré une valeur prédictive comparable. L'analyse de régression de Cox a indiqué la signification pronostique élevée du volume absolu de la tumeur (ATV; P <.0001) et de la réponse histologique (P <.0001). Aucun des 19 patients avec un ATV <ou = 70 cm³, et seulement quatre des 53 patients avec un ATV <ou = 150 cm³ ont rechuté, tandis que chez les patients avec un ATV supérieur

à 150 cm³, le taux de rechute est resté de 40% à 60%, indépendamment de toute augmentation supplémentaire du volume ⁽¹⁴²⁾.

2. Topographie

Dans l'étude réalisé par KAGER et AL. Sur 202 patients, un total de 181 (89,6%) tumeurs primaires ont été localisées dans une extrémité, tandis que 21 (10,4%) sont survenues dans le squelette axial. En analyse univariée, la localisation de la tumeur primaire était significativement corrélée à la survie . Sur les 21 patients avec un site tumoral axial, un seul patient a obtenu une rémission chirurgicale complète et était vivant 4,6 ans après le diagnostic. Un autre patient atteint d'une maladie non résécable a reçu une thérapie multimodale, y compris une radiothérapie interne ciblée avec du samarium-153 EDTMP, et était vivant 3,7 ans après le diagnostic; tous les autres sont décédés en médiane de 1,3 an (intervalle de 102 jours à 3 ans) après le diagnostic⁽¹⁴⁰⁾.

Site of Primary Tumors	
Localization	No. of Patients
Extremity	181 (89.6%)
Femur	107
Tibia	34
Humerus	25
Fibula	11
Foot	2
Radius	1
Ulna	1
Axial	21 (10.4%)
Pelvis	17
Thorax or spine	3
Scapula	1

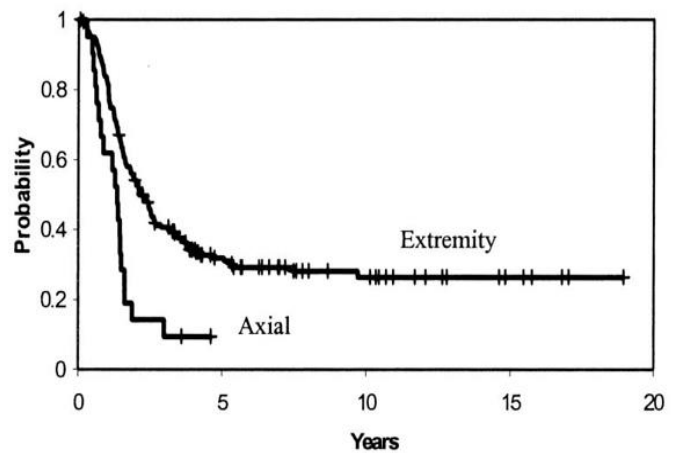


Figure.35: Repartition et survie globale des patients selon le site de la tumeur primaire⁽¹⁴⁰⁾.

Cependant, en analyse univariée, les résultats de LINK ⁽¹⁸⁹⁾, WUISMAN et AL ⁽¹⁸⁶⁾. Décrivent un avantage pour les localisations proximales du tibia. GLASSER, GOORIN et AL ^(184,185). Ont décrit un pronostic plus faible pour les lésions du fémur et de l'humérus proximal, respectivement. RAYMOND et AL ⁽¹⁸⁸⁾. Ont également trouvé que le site était significatif, mais la variable n'était pas définie. GOORIN et AL ⁽¹⁸⁵⁾ étaient les seuls chercheurs à rapporter que le site dichotomisé en humérus proximal par rapport à

d'autres localisations anatomiques a conservé sa signification pour une période de survie sans récurrence allant jusqu'à 3 ans par analyse multivariée utilisant la régression logistique.

IV. DONNES PARACLINIQUE

1. Explorations radiologiques

a. bilan d'extension loco regionale

IL repose principalement sur l'IRM qui permet une étude morphologique locorégionale et sur la scintigraphie osseuse qui donne des renseignements fonctionnels sur la tumeur. La TDM n'est plus à demander de façon systématique, elle reste indiquée dans les os plats et les os de morphologie complexe⁽¹⁴³⁾.

◆ Radiographie standard

C'est le premier examen à réaliser et doit comporter des clichés comparatifs. Dans la majorité des cas, les clichés standards de face et profil suffisent à évoquer le diagnostic (par exemple dans une étude de DELEPINE dont 47 cas sur 52 le diagnostic d'ostéosarcome a été évoqué)⁽¹⁴⁴⁾.

Les images radiologiques des ostéosarcomes sont très diverses souvent en rapport avec les différents types histologiques⁽¹⁴⁵⁾. La plupart des ostéosarcomes surviennent dans la région métaphysaire de l'os qui présente radiologiquement des anomalies de la trame osseuse à type d'ostéolyse et d'ostéocondensation. Les caractères structuraux peuvent être de trois types, lytique avec effacement des trabéculations osseuses, condensant, ou mixte associant à des degrés divers.

Les critères de malignité d'une lésion osseuse reposent sur l'existence :

- D'une lésion à limites floues.
- D'une destruction ou d'une rupture de la corticale d'abord interrompue puis qui disparaît complètement dans une zone plus ou moins étendue.

- D'une réaction périostée de voisinage.
- D'un envahissement des parties molles qui se traduit par une opacité débordant largement les limites de la lésion osseuse associé à une rupture de la corticale (aspect en feu d'herbe) ⁽¹⁴⁵⁾.

◆ TDM

L'analyse en coupes axiales et l'excellente résolution en contraste et en densité apportent des renseignements très intéressants sur les contours lésionnels, la structure osseuse et les parties molles adjacentes ; elle permet de guider ainsi le chirurgien sur les limites de l'exérèse ⁽¹⁴⁶⁾.

L'angioscanner est la méthode de choix pour analyser ces éléments. Pour N. EL GHAZOULI ⁽¹⁸³⁾ la TDM en coupes axiales avec une épaisseur de coupes variant de 3 à 5mm avant et après injection de produit de contraste a été demandée dans 3 cas sur 30 cas d'ostéosarcome des membres ⁽¹⁴⁷⁾. Elle permet une meilleure analyse de:

- L'état osseux : les micros lacunes de la corticale et la disparition des trabéculations de l'os spongieux sont bien mieux visualisées et la réaction périostée mieux dissociée de la corticale.
- La minéralisation de la matrice tumorale : lorsqu'elle est peu intense et lorsque l'image radiologique montre une lésion purement lytique.
- L'étendue de l'extension aux parties molles : masse de densité tissulaire qui refoule et/ou envahit les muscles adjacents ; l'injection intraveineuse de produit de contraste iodé aidera à mieux préciser cette extension et à déceler des zones de nécrose intra tumorale (non rehaussées par cette injection).
- l'extension tumorale au sein de la médullaire des os longs : inaccessible à la radiologie conventionnelle, sa hauteur est mesurable avec précision ; il

s'agit, au centre des diaphyses des os longs, du remplacement des densités graisseuses (- 70 à - 100 UH) habituelles à ce niveau, par le tissu tumoral, de densité élevée (de l'ordre de 100 UH).

Cependant, elle ne permet pas de balayer tout le membre à la recherche de skip métastases, d'apprécier l'extension de la tumeur vers les cartilages de conjugaison et les articulations, de rechercher un envahissement de la moelle osseuse et d'apprécier l'infiltration des axes vasculaires ⁽¹⁴⁶⁾.

Dans notre série La TDM a été réalisé chez 6 patients soit 33% montrant des images d'ostéolyse chez 4 patients (22,2%) et des lésions mixtes chez 2 patients (11,1%).

◆ IRM

L'IRM occupe actuellement une place essentielle dans l'extension locale des tumeurs osseuses en raison notamment du contraste tissulaire entre les différentes structures (moelle osseuse, corticale, muscle, graisse, structures vasculo-nerveuses) et de la possibilité de faire une étude multiplanair.

Deux points essentiels doivent être présents à l'esprit lorsque l'on envisage de faire une IRM d'une tumeur osseuse :

- Toute lésion rapidement évolutive pour laquelle une étude histologique est envisagée doit bénéficier d'une IRM avant la biopsie(147).
- Les radiographies simples sont indispensables pour l'analyse d'une tumeur osseuse en IRM, ce qui permet d'éviter de nombreux pièges.

▪ Place de l'IRM dans le bilan d'extension pré thérapeutique:

Les clichés simples permettent presque toujours de faire le diagnostic de tumeur maligne. L'IRM est le complément de ces clichés simples et ses objectifs sont plutôt orientés par les questions qui vont conditionner le geste thérapeutique. L'IRM doit être

réalisée avant la biopsie chirurgicale en raison de l'hémorragie et de l'œdème responsables d'une majoration de l'extension péri osseuse. Elle permet de guider la biopsie vers la zone la plus active de la tumeur.

Deux objectifs sont fondamentaux : la définition de l'opérabilité et la recherche des facteurs du pronostic (tableau 5) ⁽¹⁴⁸⁾.

L'examen est orienté par la recherche d'une définition anatomique de l'extension et d'une analyse de la matrice tumorale.

- Évaluation tumorale: sont évalués la taille ou le volume tumoral ainsi que l'extension intra- et péri osseuse ; l'IRM permet également une analyse morphologique de la matrice tumorale (zones actives, ossifiées, de nécrose, œdème péri tumoral).
- Évaluation orthopédique: les acquisitions dans le grand axe de l'os autorisent la réalisation de mesures nécessaires à la définition du geste chirurgical et à la fabrication de la prothèse orthopédique.

Cette évaluation est complétée par un bilan d'extension général qui fait le bilan de la maladie métastatique éventuelle : scintigraphie osseuse à la recherche d'une diffusion osseuse, radiographie pulmonaire et scanner thoracique ⁽¹⁴⁹⁾ pour l'atteinte du parenchyme pulmonaire ; les autres examens ne sont prescrits qu'en fonction des points d'appel clinique ou biologique.

- **L'IRM donne les résultats suivants :**

- **Réalisation des mesures orthopédiques :**

- La longueur globale de la tumeur.
- Le diamètre endocanalaire de la diaphyse 5 cm au-dessus et au-dessous de la tumeur.
- La distance tumeur-repère anatomique évident.

Analyse de l'extension ⁽¹⁵⁰⁾ :

- Extension intra-osseuse: L'IRM montre l'atteinte médullaire mais également l'ostéolyse corticale et la réaction périostée. Elle précise bien l'existence ou non d'une extension au-delà du cartilage de conjugaison vers, l'épiphyse adjacente et recherche la présence de métastases intra médullaires à distance de la lésion primitive (skip lésions).
- Extension extra-osseuse : L'IRM précise s'il existe une rupture de cette pseudo capsule avec réel envahissement des structures adjacentes, cette extension péri osseuse doit être bien analysée au niveau anatomique car sa résection ultérieure conditionnera le résultat fonctionnel du geste chirurgical.
- L'extension intra articulaire est suspectée chaque fois qu'il y a un épanchement ou dès que les insertions capsuloligamentaires sont concernées par le processus tumoral.

Evaluation de l'architecture tumorale :

L'examen permet d'évaluer les zones actives qui se rehaussent avec le contraste, les zones ossifiées (visibles sur les clichés simples) et les zones nécrotiques qui ne se rehaussent pas avec le contraste.

Pour N. EL GHAZOULI, W. ZAMIATI, L'IRM en séquences écho de spin en pondération T1 et T2 sans et avec suppression du signal de la graisse dans les 3 plans de l'espace avant et après injection de gadolinium en bolus a été faite chez 10 patients sur 30. Elle a montré la présence d'un processus ostéolytique en hyposignal T1, hyper signal T2 et prise de contraste avec rupture corticale et envahissement des parties molles dans les 10 cas avec présence de skip métastases dans 1 cas et épanchement intra articulaire dans 2 cas ⁽¹⁵⁰⁾.

Les Facteurs pronostiques de l'ostéosarcome métastatique chez l'adulte

Dans notre série le bilan locorégional a été essentiellement dominé par l'IRM suivi par le scanner. Alors que la radiographie standard, n'a été réalisée que chez 5 malades, très probablement à cause du contexte métastatique de la maladie.

Tableau.5 : Facteurs pronostiques des ostéosarcomes (d'après les standards options et recommandations (SOR) ⁽¹⁴⁸⁾.

Facteurs pronostiques	Critères retenus	Valeurs
Taille de la tumeur ou extension locale	Moins de 10 cm Franchissement du cartilage de conjugaison	Favorable Défavorable
Localisation	Humérus, tibia (extrémité supérieure) Tumeur axiale, péroné	Favorable Défavorable
LDH Phosphatases alcalines	Élevées : plus de 2 N	Défavorables
Réponse à la chimiothérapie	Bon répondeur	Favorable
Métastase d'emblée	Présence	Défavorable
Âge	Moins de 12 ans Plus de 21 ans	Défavorables

b. bilan d'extension a distance

Le bilan d'extension à distance des ostéosarcomes repose sur la scintigraphie osseuse, les radiographies du thorax et la TDM thoracique ou mieux la TDM thoraco-abdomino-pelvienne(TAP). En présence de signes d'appels cliniques, on recherchera d'autres localisations secondaires, plus rares, qui peuvent être des métastases cérébrales ou hépatiques. Ce bilan général est effectué à la recherche de métastases souvent déjà présentes au moment du diagnostic chez 10 à 15 % des patients⁽¹⁵¹⁾.

◆ TDM TAP

Les localisations pulmonaires de loin sont les plus fréquentes, la TDM permet de détecter très précocement les métastases pulmonaires non visibles sur le cliché thoracique. Il est recommandé de réaliser la TDM thoracique en coupes épaisses (péricentimétriques) et si possible en acquisition spiralée volumique ⁽¹⁵²⁾.

Toutefois, des faux négatifs peuvent être observés, puisque les métastases de moins de cinq millimètres ne sont pas perceptibles à la TDM, ces métastases pulmonaires ont la particularité d'être souvent calcifiées et sous-pleurales ⁽¹⁵³⁾.

VANEL et COLL rapportent que 193 métastases au total sont identifiées par le scanner, contre 59 en radiographie standard et 82 en tomographie. Leur localisation se fait à part égale en sous pleurale (51%) et parenchymateuse (49%). Sur 57 patients ayant eu une tomodensitométrie et des clichés standards 16 clichés étaient positifs contre 23 scanners, détectant respectivement 59 et 124 foyers. Sur 37 patients tomographiés et scannographiés, le rapport est de 16/17, avec respectivement 82 et 171 métastases décelées.

Bien qu'ils s'agissent de métastases de sarcomes ostéogènes, souvent calcifiées, les résultats de cette étude comparative de VANEL sont proches de ceux publiés antérieurement par MUHM et COHEN portant sur les nodules pulmonaires en général.

Pour la détection, la sensibilité relative des clichés par rapport à la tomodensitométrie est de 57%, et celle des tomographies de 88%.

L'intérêt est triple, diagnostique, pronostique et thérapeutique, le nombre et la localisation des foyers permettant d'évaluer le traitement le plus adapté, chirurgical s'il s'agit de métastases isolées, radio-thérapeutique et/ou chimiothérapique si elles sont multiples.

Des critères diagnostic ont été définis par le groupe d'étude de l'ostéosarcome européen et américain (European and American Osteosarcoma Study Group 1 EURAMOS) ⁽¹⁵⁴⁾ afin d'aider les praticiens à affirmer ou infirmer la présence de métastases pulmonaires :

- S'il est retrouvé un ou plusieurs nodules pulmonaires ou pleuraux de plus de 1 cm, ou trois ou plus nodules de plus de 0,5cm de diamètre, on parle

de métastase pulmonaire « certaine ».

- S'il est retrouvé des lésions plus petites ou moins nombreuses, on parle d'atteinte métastatique possible.

Dans notre série la TDM TAP a été réalisée chez tous les patients, ayant révélée des métastases au moment du diagnostic chez 11 patients, ou biens au cours de la surveillance de la maladie chez sept patients.

◆ Scintigraphie osseuse

Elle est indiquée devant toute suspicion clinique ou radiologique de pathologie osseuse maligne (recherche de la tumeur et des skips métastases ainsi qu'exploration corps entier). Pour l'évaluation du bilan local, une étude en trois phases est recommandée : dynamique (pendant les cinq minutes qui suivent l'injection du traceur, pour apprécier la composante vasculaire locale), statique tardive (à 3h, étudiant la composante métabolique osseuse). La fixation osseuse du MDP est donc proportionnelle au flux vasculaire et à l'activité ostéométabolique locale ⁽¹⁵⁵⁾.

La scintigraphie au gadolinium reste pour certains auteurs plus sensibles pour l'évaluation de l'extension locale des tumeurs malignes ⁽¹⁵⁵⁾.

Dans notre étude la scintigraphie osseuse est faite pour la moitié de nos malades, son but est la recherche des métastases.

◆ PET-FDG

Le FDG-PET/TDM permet, grâce aux informations combinées métaboliques et morphologiques, d'atteindre une grande précision diagnostique dans la détection des ostéosarcomes et notamment des métastases osseuses et des métastases pulmonaires ⁽¹⁵⁶⁾.

c. site et nombre des métastases

Dans l'étude réalisé par KAGER et AL chez 202 patients ,ils ont trouvé que Le site métastatique le plus fréquent était le poumon (164 patients; 81,2%). La survie à 5 ans était de 33% (SE 4%) chez 124 patients présentant des métastases confinées au poumon et de 20% (SE 7%) chez 40 patients présentant des métastases pulmonaires associées à d'autres sites .Des métastases osseuses ont été détectées chez 69 patients (34,2%). Parmi ceux-ci, 24 (11,9%) avaient des skips metastases (15 isolées, neuf combinées avec le poumon) et 45 (22,3%) avaient des métastases sur des os distants (17 isolés, 28 combinés avec le poumon ou d'autres sites). Le pronostic ne différait pas entre les isolées (taux de survie à 5 ans, 53%; SE 13%) ou des skips metastases combinés (taux de survie à 5 ans, 56%; SE 17%). Les 17 patients avec des métastases osseuses à distance isolées avaient le même faible taux de survie (taux de survie à 5 ans, 13%; SE 8%) que les 28 patients qui présentaient une atteinte osseuse à distance combinée (taux de survie à 5 ans, 10%; SE 6%; P. 771). Sur 45 patients présentant des lésions osseuses distantes, sept patients (15%) étaient en vie à une durée médiane de 3,3 ans (intervalle de 59 jours à 12 ans); tous les autres sont décédés en médiane de 1,1 an (intervalle de 55 jours à 3,7 ans) après le diagnostic. Seuls quatre des 45 patients ont survécu plus de 3 ans. Les 18 patients (8,9%) présentant des métastases vers d'autres sites avaient un mauvais pronostic, avec un taux de survie de 8% (SE 7%) à 5 ans. Quatre patients (2%) avaient une atteinte ganglionnaire isolée (un est vivant à 6,7 ans après le diagnostic; trois sont décédés de la maladie); les 14 autres (6,9%) avaient des métastases combinées avec deux (sept patients) ou plus (sept patients) des systèmes organiques impliqués⁽¹⁴⁰⁾.

Les Facteurs pronostiques de l'ostéosarcome métastatique chez l'adulte

Tous les patients présentant des métastases au niveau des organes parenchymateux (trois système nerveux central, un foie et une glande surrénale) et des tissus mous (deux muscles, une peau) ont présenté une maladie généralisée et sont décédés en médiane de 1,2 an (extrêmes, 1 à 1,5 an) après le diagnostic. Sur les 11 patients avec atteinte ganglionnaire combinée, un seul était vivant avec la maladie à 4,1 ans; tous les autres sont décédés après une médiane de 1,1 an (intervalle de 110 jours à 1,6 an). Dans l'analyse univariée, les patients avec des dépôts dans un seul système organique ont eu un meilleur résultat que ceux avec plus de systèmes impliqués ⁽¹⁴⁰⁾.

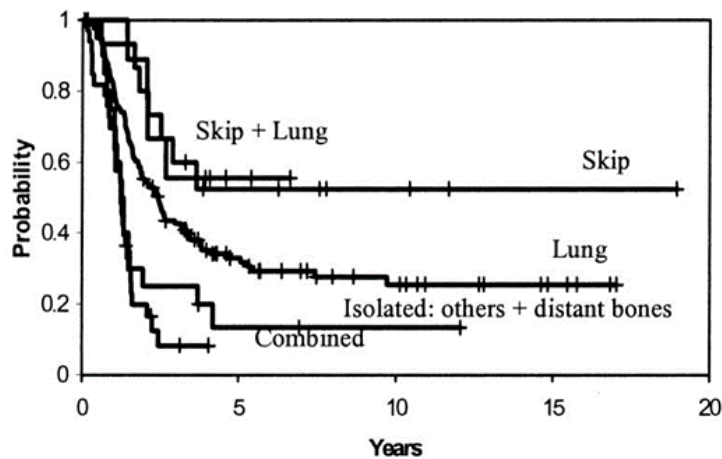


Figure.36: Courbe de Kaplan-Meier de survie globale en analyse univariée pour le site de métastases⁽¹⁴⁰⁾.

2. Bilan biologique

a. PAL

Dans les premières études, des taux élevés de PAL(phosphatases alcalines) avaient été rapportés chez 40% à 80% des patients atteints d'ostéosarcome.

Une présente méta-analyse a suggéré que les patients atteints d'ostéosarcome avec des niveaux élevés de PAL ont une SG ou une survie sans événement (EFS) significativement plus faible que ceux avec des niveaux normaux. Les résultats ont également montré que les patients avec une PAL élevée étaient significativement corrélés avec un rapport plus élevé de présence de métastases au moment du diagnostic, indiquant que les métastases d'ostéosarcome sont évidemment liées à des niveaux de PAL plus élevés. Cependant, il n'a pas réussi à obtenir une corrélation significative entre le niveau de PAL et le développement des métastases chez les patients atteints d'ostéosarcome non métastatique, le risque relatif (RR) combiné étant de 1,95 (indice de coïncidence (IC) à 95%: 0,98-2,91)⁽¹⁵⁸⁾.

Les analyses ont indiqué que l'association entre les niveaux de PAL et les résultats de survie étaient tous deux significatifs pour les patients atteints de métastases ou non, tandis que la valeur prédictive semble être plus forte chez les patients présentant des métastases. Une PAL élevée pourrait avoir tendance à prédire plus efficacement les résultats cliniques chez les patients atteints d'ostéosarcome métastatique. Il est rapporté que les niveaux de PAL étaient significativement augmentés dans le sous-type ostéoblastique de l'ostéosarcome que dans les autres sous-types⁽¹⁵⁸⁾.

BRAMER et AL. et HAN et AL. ont indiqué qu'une valeur postchimiothérapie élevée de PAL était corrélée à une survie plus courte et une plus grande incidence de métastases pulmonaires ainsi qu'à une faible réponse à la chimiothérapie, bien que les corrélations avec la rechute n'étaient pas non plus évidentes dans ces deux études. La

diminution du taux de PAL pendant le traitement clinique peut être un symptôme d'une réaction positive au traitement et d'une rémission de la maladie. PAL qui reste élevée après le traitement pourrait indiquer une réponse au traitement défavorable et prédire un mauvais pronostic⁽¹⁵⁸⁾. Donc Le niveau de PAL élevé est évidemment associé à une mauvaise SG ou EFS et à la présence de métastases lors du diagnostic ⁽¹⁵⁸⁾.

Les niveaux de PAL pretherapeutique chez 656 patients atteints d'ostéosarcome des extrémités (107 métastatiques et 549 localisés à la présentation) ont été examinés par BACCI et AL. pour évaluer si les niveaux d'enzymes avaient une valeur clinique dans la prédiction de l'évolution de la maladie. Le pourcentage des patients avec une augmentation des taux de PAL était significativement plus élevé dans le groupe métastatique que dans le groupe de patients avec une maladie localisée (91,5% contre 61,3%; $P < 0,001$). Dans ce dernier groupe, traité par chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante, le taux de rechute était significativement plus élevé chez les patients avec des taux élevés de PAL avant traitement que chez ceux avec des taux normaux (55,1% contre 26,4%; $P < 0,001$). Parmi les patients présentant des taux élevés de PAL, le pourcentage de rechutes était plus élevé chez les patients présentant des niveaux élevés de l'enzyme par rapport aux patients présentant des valeurs modérément élevées (66,4% contre 47%; $P < 0,05$)⁽¹⁸⁸⁾. Après le traitement, les niveaux de PAL reviennent presque toujours à des valeurs normales et une corrélation entre les niveaux postopératoires de l'enzyme et le pronostic n'a pas pu être établie. Ces données démontrent que dans l'ostéosarcome des extrémités, les niveaux de PAL préthérapeutique ont une valeur pronostique et doivent être pris en compte lors de la comparaison des résultats obtenus avec différents protocoles thérapeutiques et lors de la planification de nouveaux essais cliniques randomisés⁽¹⁵⁹⁾.

b. LDH

LDH (Lactate déshydrogénase) était l'un des les indices de tests cliniques les plus courants qui pourraient être facilement mesurés dans le sang et à peine augmentés dans les tissus normaux. Certaines études de cohorte ont rapporté que la LDH sérique était un indicateur de pronostic chez les patients atteints d'ostéosarcome. Le niveau inférieur de LDH sérique, généralement accompagné d'autres biomarqueurs tels que la phosphatase alcaline, était associé à un meilleur pronostic⁽¹⁶⁰⁾.

Bacci et al ont rapporté des taux sériques de LDH significativement plus élevés chez les patients atteints de métastases au moment de la présentation que chez les patients avec une maladie localisée (36,6% vs 18,8%; $P < .0001$) . La survie sans récurrence (DFS) à 5 ans était corrélée avec les taux sériques de LDH (39,5% pour les normales)⁽¹⁶¹⁾.

Même résultats trouvés dans la méta-analyse réalisée par C. Kok. Sur 18 études portant sur 2543 patients atteints d'ostéosarcome qu'ils ont trouvé que les patients présentant un taux de LDH sérique élevé avaient un taux de SG ou d'EFS plus faible.

La LDH sérique est un paramètre clinique simple, rapide et abordable qui pourrait être utilisé comme biomarqueur favorable pour prédire le pronostic des patients atteints d'ostéosarcome. De plus, la LDH pourrait être considérée comme une cible thérapeutique potentielle pour améliorer le pronostic des patients atteints de tumeurs malignes⁽¹⁶⁰⁾.

3. Etude histologique

Actuellement malgré tous les efforts pour obtenir des classifications précises, la multiplication de tous ces types histologiques ne sont pas forcément sanctionnés par une évolution particulière. Il semble que le degré histologique de malignité constitue un des facteurs pronostiques.

Deux formes extrêmes sont d'individualisation aisée :

- Les lésions très différenciées sont d'évolution lente.
- Les lésions anaplasiques sont d'évolution rapide.

Aucun des nombreux critères analysés n'apparaît fiable (anomalie cytologiques, densité mitotique, ostéogenèse, réactions lymphocytaires). Même l'incidence des formes ostéoblastiques, chondroblastiques, fibroblastiques apparaît variable selon les séries^(162,163,164): les formes ostéoblastiques auraient une évolution plus rapide avec un moins bon pourcentage de survie sans récurrence à 5 ans, par exemple dans l'étude rapportant l'expérience au MD ANDERSON de HOUSTON ; 57% contre 80% pour les formes fibroblastiques, ces chiffres ne sont pas confirmés par d'autres études comme celle du MEMORIAL HOSPITAL avec une même survie sans récurrence à 5ans de 67% pour les formes ostéoblastiques et chondroblastiques et de 93% pour les formes fibroblastiques (tableau6).

Dans la série de DAHLIN, il n'y a pas de différence de pronostic entre la forme télangiectasique et conventionnelle. La forme télangiectasique a un pronostic très variable suivant les séries puisque leur pronostic est meilleur dans la série RAYMOND et JAFFE (TIOS) (survie sans récurrence à 5ans de 40%).

Tableau.6 : Récapitulatif des résultats de trois séries étudiant la survie à 5 ans selon certains sous types histologiques^(162,163,164).

Sous type d'ostéosarcomes (OS)	TIOS (AYALA JAFFE)	Memorial Hospital	Mayo clinic (DAHLIN.1967)
OS ostéoblastiques	57 %	67 %	17,1 %
OS fibroblastiques	75 %	93 %	25,5 %
OS à petites cellules	100%		
OS télangictasiques	40%	73%	
OS chondroblastiques	80%	67%	22,3%

V. TRAITEMENT

1. Chimiothérapie

En 1993, Meyers et al ne retrouvaient pas de différence de survie si les patients présentant un ostéosarcome métastatique d'emblée avaient bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante ou non avant la prise en charge chirurgicale. Briccoli et al. ne retrouvaient pas de différence significative en terme de survie entre les patients qui recevaient une seconde ligne de chimiothérapie à l'occasion de la récurrence pulmonaire et ceux qui étaient uniquement traités par résection chirurgicale⁽¹⁶⁵⁾.

Pour certains auteurs, l'absence d'administration de chimiothérapie dans la prise en charge de la récurrence métastatique est un facteur pronostique péjoratif après la deuxième récurrence pulmonaire. Pour d'autres, la survie est retrouvée meilleure chez les patients traités par chirurgie seule que s'ils avaient été traités par chirurgie et chimiothérapie (47% vs 13 % $p=0.005$)⁽¹⁶⁵⁾.

a. Le méthotrexate, l'ifosfamide, le cisplatine et la doxorubicine

Les résultats des patients atteints d'ostéosarcome métastatique traités dans deux essais consécutifs de 1986 à 1997 ont été analysés pour évaluer l'efficacité de la chimiothérapie multi-agents à base de carboplatine et pour identifier les facteurs pronostiques. L'étude initiale (OS-86) a utilisé l'ifosfamide, le cisplatine, la doxorubicine et le méthotrexate à forte dose, et l'étude ultérieure (OS-91) a utilisé les mêmes agents à des doses similaires, mais le cisplatine a été remplacé par le carboplatine. Douze patients (âge médian, 15,1 ans) ont été traités sous OS-86 pour un ostéosarcome métastatique au poumon uniquement (11 patients) ou osseux uniquement (1 patient), et 17 patients (âge médian, 15,1 ans) ont été traités sous OS-91 pour l'ostéosarcome métastatique au poumon uniquement (12 patients), aux os uniquement (2 patients), aux poumons et aux os (2 patients) ou à un autre site (1

patient). Les patients atteints d'une maladie métastatique inclus dans l'OS-86 et ceux atteints d'une maladie métastatique inclus dans l'OS-91 ne différaient pas en termes de caractéristiques démographiques, de sous-type histologique, de site de la tumeur primaire ou de site de métastases. Il y avait une différence de survie selon le protocole de traitement (P 0,054). Tous les survivants (dont quatre étaient inscrits dans OS-86 et dont un était inscrit dans OS-91) avaient des métastases pulmonaires seulement. Les estimations de survie à cinq ans pour les patients présentant uniquement des métastases pulmonaires étaient de $45,5 \pm 13,7$ (OS-86) et $8,3 \pm 5,6\%$ (OS-91) (P 0,084). Les métastases pulmonaires unilatérales (P 0,006), pas plus de trois nodules pulmonaires (P 0,014) et la rémission chirurgicale (P 0,001) étaient associés à une meilleure probabilité de survie. Le mauvais résultat des patients atteints d'ostéosarcome métastatique traités par OS-91 justifie l'utilisation du cisplatine avec sa toxicité associée chez les patients présentant une maladie à haut risque⁽¹⁶⁶⁾.

b. Le cyclophosphamide et l'étoposide

Le cyclophosphamide et l'étoposide 2 ont été étudiés sur des patients en rechute pour évaluer leur activité antiostéosarcome. MANTADAKIS⁽¹⁶⁷⁾ a rapporté une série dans laquelle divers patients atteints de sarcome, y compris l'ostéosarcome, ont été traités par cyclophosphamide et étoposide (cyclophosphamide 500 mg / m² / jour, dose totale 2500 mg / m² et étoposide 100 mg / m² / jour, dose totale 500 mg / m²). La survie médiane de tous les patients en rechute était de 11 mois à compter du début du cyclophosphamide et de l'étoposide. SALEH et AL⁽¹⁶⁸⁾. ont rapporté d'excellents résultats (88% de réponse) pour les patients atteints d'ostéosarcome traités par cyclophosphamide et étoposide (cyclophosphamide 6 impulsions de 300 mg / m² toutes les 12 heures par 6 doses, dose totale 1800 mg / m² et étoposide 200 mg / m² / jour, dose totale 600 mg / m²), mais tous ont été traités comme une chimiothérapie

de première intention. Surtout, 3 des 5 patients atteints d'une maladie métastatique ont obtenu des réponses complètes ou partielles (60%). Enfin, RODRIGUEZ–GALINDO⁽¹⁶⁹⁾ a rapporté 14 patients traités par cyclophosphamide et étoposide (cyclophosphamide 500 mg / m² / jour, dose totale 2500 mg / m² et étoposide 100 mg / m² / jour, dose totale 500 mg / m²) avec un ostéosarcome réfractaire dans lequel le taux de réponse global était de 28,5%⁽¹⁷⁰⁾.

Un autre essai de phase 2 a été réalisé pour évaluer l'activité antinéoplasique de cyclophosphamide–étoposide chez 26 patients atteints d'ostéosarcome en rechute avec un âge médian de 18,5 ans (8,3–47,1). Sept patients étaient en première rechute (27%), 11 en deuxième rechute (42%), 7 en troisième rechute (27%) et 1 en quatrième rechute (4%). Dix–huit patients avaient des métastases osseuses à l'entrée de l'étude (69%). Le cyclophosphamide a été administré à 4 g / m² le jour 1, suivi de l'étoposide à 200 mg / m² les jours 2, 3 et 4. Un deuxième cyclophosphamide et étoposide a été planifié entre 21 et 28 jours après le précédent. La survie sans progression à 4 mois était de 42%. Cinq patients ont obtenu des réponses (19%), 9 patients avaient une maladie stable (35%) et 12 avaient une progression tumorale (46%). La SG à 1 an était de 50%. Six patients (23%) ont subi une chirurgie radicale après cyclophosphamide et étoposide⁽¹⁷⁰⁾.

Le cyclophosphamide et l'étoposide peuvent arrêter la progression de l'ostéosarcome chez un nombre significatif de patients (54%) et se traduit par une meilleure SG.

c. Gemcitabine et docetaxel

PALMERINI et AL. ont évalué rétrospectivement l'activité de la gemcitabine (G) plus docétaxel (D) chez 51 patients atteints d'ostéosarcome récidivant de haut grade et de sarcome osseux à cellules fusiformes de haut grade (HGS). L'âge médian des patients

était 17 ans (8–71), 26 (51%) étaient des patients pédiatriques. Ligne de traitement GD: 2e sur 14 patients, ≥ 3 e sur 37. 25 (49%) patients avaient des métastases limitées aux poumons, 26 (51%) sites multiples. Histologie: 40 ostéosarcomes (78%), 11 (22%) HGS. Huit (16%) patients ont obtenu une réponse chirurgicale complète (SCR2) après GD. Le taux de SSP à quatre mois était de 46% et significativement meilleur pour les patients avec état de performance (ECOG) 0 (ECOG 0: 54% vs ECOG 1: 43% vs ECOG 2: 0%; $p = 0,003$), pour les patients subissant une métastasectomie après GD (SCR2 75 % vs no-SCR2 40%, $p = 0,02$) et pour l'ostéosarcome (ostéosarcome 56% vs HGS 18%; $p = 0,05$), sans différence selon l'âge, la ligne de traitement et le profil des métastases. Maladie mesurable RECIST: 6 (13%) patients avaient une réponse partielle (PR), 20 (43%) avaient une maladie stable (SD) et 20 (43%) avaient une maladie progressive (PD). La SG à 1 an était de 30% ; 67% pour PR, 54% pour SD et 20% pour PD ($p = 0,005$)⁽¹⁷¹⁾.

d. Cisplatine et adriamycine

Pour trouver le taux de réponse à la chimiothérapie de première ligne de combinaison cisplatine et adriamycine chez les patients atteints d'ostéosarcome métastatique initial ,71 patients diagnostiqués avec un ostéosarcome au Madras Medical College ont été identifiés rétrospectivement de janvier 2013 à décembre 2017 (5 ans). Parmi ces patients, 32 (45,1%) avaient une maladie métastatique à la présentation. 25 patients étaient des hommes (78,1%) et 7 étaient des femmes (21,9%). L'âge médian des patients était de 20,5 ans. Deux patients avaient un diabète sucré de type 2, 20 patients avaient un ECOG 2 (62,5%) et 12 un ECOG 1 (37,5%). Le tibia et le fémur étaient le site primaire le plus fréquent (71,9%). 5 patients avaient des métastases pulmonaires résécables et ont subi une métastasectomie pulmonaire et ont été exclus de l'analyse. Parmi les 27 patients restants, 24 avaient de multiples métastases pulmonaires (88,9%) et 3 avaient des métastases osseuses (11,1%). Tous

les patients ont reçu 6 cycles de chimiothérapie avec de l'adriamycine 25 mg / m² le j1-j3 et du cisplatine 100 mg / m² le jour 1 répété tous les 21 jours. À la fin des 6 cycles, 20 patients (74,1%) avaient une réponse partielle, 5 patients (18,5%) avaient une maladie stable et 2 patients (7,4%) avaient une maladie progressive. Le délai médian de progression était de 12 mois; La SG à 2 ans était de 77,8%⁽¹⁷²⁾.

Dans notre série 3 patients(16,6%) ont bénéficié d'une chimiothérapie à base de Cisplatine + Adriamycine(AP) comme 1^{ere} ligne.

2. Chirurgie

a. chirurgie de la tumeur primitive

Les patients atteints d'ostéosarcome récidivant ont un très mauvais pronostic. Dans l'une des plus grandes séries, rapportées par FERRARI et AL. Les patients ayant une première rechute avaient une survie post-rechute de 0% à 3 ans si la chirurgie n'était pas pratiquée, contre 39% pour les patients ayant subi une chirurgie. De plus, Ferrari a constaté que les patients métastatiques pulmonaires avaient une survie à 5 ans de 33% contre 11% pour la première rechute extra-pulmonaire⁽¹⁷³⁾.

dans les résultats des études coopératives COSS-80-(Cooperative Osteosarcoma Study Group) sur 202 patients avec des ostéosarcomes métastatiques au diagnostic , 11 patients sont décédés au cours des 6 premiers mois après le diagnostic et 2 ont eu une période d'observation de moins de 6 mois. Par conséquent, ces 13 patients ont été exclus de cette analyse. Parmi les 189 patients éligibles, l'exhaustivité et le moment de la rémission chirurgicale ont eu un impact significatif sur les taux de survie . Une résection chirurgicale macroscopiquement complète de tous les sites tumoraux a été réalisée chez 103 patients à un délai médian de 6 mois après le diagnostic (intervalle de 3 jours à 1,7 an). Sur les 86 patients chez lesquels aucune rémission chirurgicale complète n'avait été obtenue, 79 sont décédés à une médiane de 1,3 an (intervalle, 7

mois à 3,7 ans) après le diagnostic; les sept autres patients étaient en vie à une médiane de 3,4 ans après le diagnostic (intervalle de 1,4 à 4 ans). Les patients présentant une charge tumorale macroscopique non résécable présentaient un risque de décès cinq fois plus élevé (taux de risque relatif 4,9; intervalle de confiance à 95%, 3,3 à 7,3; P 0,001) que les patients chez lesquels une résection chirurgicale complète de toute la tumeur avait été effectuée⁽¹⁴⁰⁾.

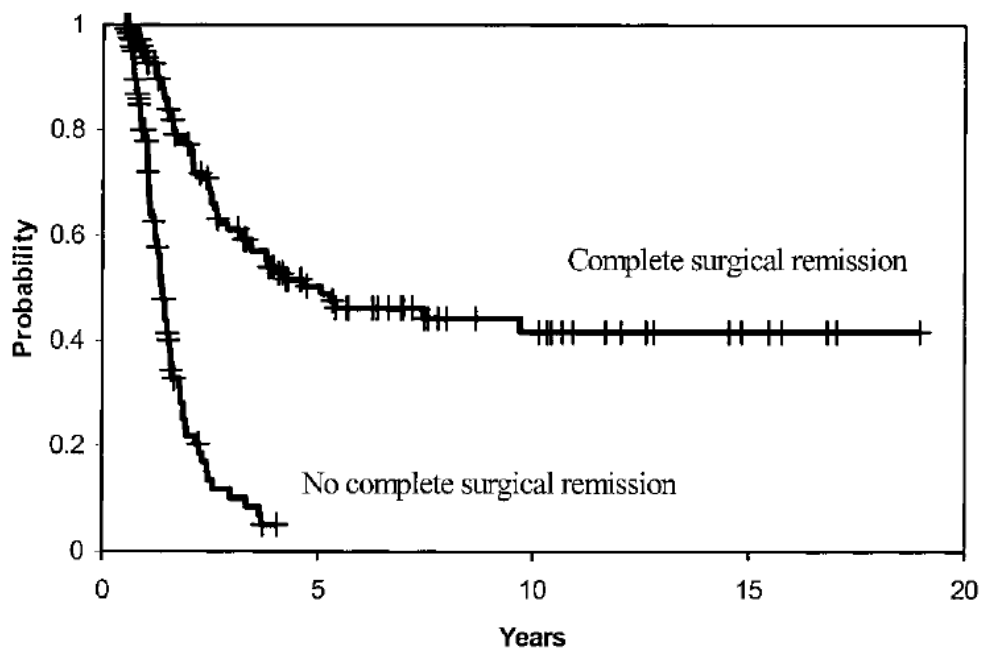


Figure.37: Courbes de survie globale des patients en fonction de la rémission chirurgicale ⁽¹⁴⁰⁾.

b. chirurgie des métastases

Dans le cadre du suivi des patients présentant des ostéosarcomes métastatiques au niveau pulmonaire dans le service de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, hôpital Abderrahmen-Mami, Ariana, Tunisie, 33 patients (13 hommes/20 femmes, âge médian 22 ans) ont bénéficiés des métastastectomies. Le côté droit était plus fréquemment atteint (42,4 %). L'atteinte était bilatérale chez 7 patients. Il s'agissait de métastase unique dans 25 cas avec un nombre moyen de nodules de 4. Trente et un patients ont eu des résections en wedge et deux ont eu des lobectomies. Une

progression tumorale postopératoire était observée chez 6 patients (18,18 %). Quatre patients ont présenté une récurrence controlatérale, un patient a présenté une récurrence sur le poumon opéré et un patient une récurrence bilatérale. La récurrence locale est survenue à 12 et 24 mois après métastasectomie. Ces 6 patients ont eu une chirurgie itérative par thoracotomie. La survie à 5 ans, calculée pour 29 patients, était de 56 % et de 75 % pour les patients avec récurrence ipsilatérale ($p = 0,5$). Elle était de 82 % pour les patients qui ont un nodule métastatique unique et qui n'ont pas fait de récurrence ($p = 0,03$). Donc les patients opérés pour des métastases pulmonaires d'ostéosarcome ont un pronostic et une survie meilleurs par rapport à ceux non opérés, surtout en cas de métastase unique ⁽¹⁷⁴⁾.

Parmi les 280 patients de l'étude de Tsuchiya en 2002, les 163 qui ont bénéficié d'une métastasectomie ont montré un meilleur devenir que ceux qui n'en bénéficiaient pas, même pour ceux qui présentaient de mauvais facteurs pronostiques ⁽¹⁶⁵⁾.

En 2013, SALAH et AL. Ont comparé trois groupes de patients présentant des métastases pulmonaires de sarcomes : un premier groupe de patients présentant des métastases résécables et réséquées, un deuxième groupe avec des métastases résécables et non réséquées et traitées par chimiothérapie, ces patients n'ayant pas été adressés au chirurgien thoracique pour avis, et un troisième groupe de patients présentant des métastases non résécables, traitées par chimiothérapie. En sous-analyse focalisée sur les ostéosarcomes, il a été observé une survie sans récurrence de 21,6 mois si les métastases résécables avaient été opérées versus 3,65 mois si les lésions résécables n'avaient pas été ôtées ($p=0,011$). De même, la survie globale est retrouvée à 34,00 mois versus 12,39 mois dans le deuxième groupe ($p=0,0044$). Cette différence n'est pas significative pour les autres types de sarcome. Les patients atteints d'ostéosarcome avec métastases pulmonaires résécables mais non pris en charge

chirurgicalement ont, en comparaison avec ceux pris en charge chirurgicalement, 5 fois plus de risque de progression locale, et 4 fois plus de risque de décès ⁽¹⁶⁵⁾.

Dans l'étude réalisée par FERRARI et AL, BRICCOLI et AL. Sur une grande série des patients atteints d'ostéosarcome des extrémités récidivant après une chirurgie complète et une chimiothérapie néoadjuvante basée sur les médicaments les plus actifs contre l'ostéosarcome – MTX à haute dose, Adriamycine, Cisplatine, Ifosfamide. Ils ont observé une relation étroite entre le modèle de récurrence, la résectabilité chirurgicale de la récurrence et la survie post récurrence (SPR). Au total, 125 patients (77%) ont subi une intervention chirurgicale qui a abouti à une résection complète des lésions métastatiques chez 114 des patients. Par conséquent, 70% des patients ont eu une rémission chirurgicale complète. Le pourcentage de patients qui pouvaient être guéris chirurgicalement de la maladie était de 74,5% lorsque les métastases étaient confinées au poumon, contre 57% chez les patients avec des métastases qui se trouvaient ailleurs (P 0,044). Tous les 48 patients qui n'ont pas eu de rémission chirurgicale complète sont morts de la maladie, tandis que ceux qui ont pu être rendus chirurgicaux sans maladie avaient une probabilité de survie de 39% à 5 ans ⁽¹⁷³⁾.

Un autre facteur qui a influencé la survie était la SSR (survie sans récurrence). La SSR médiane observée dans la série était de 23,5 mois, 5% des patients ayant une SSR de plus de 60 mois; la dernière récurrence est survenue après 11 ans et 5 mois de suivi, ce qui montre la nécessité d'un suivi prolongé chez les patients atteints d'ostéosarcome non métastatique ⁽¹⁷⁵⁾.

Une relation étroite a été trouvée dans l'étude entre la durée de la SSR et la SPR ; SPR à 5 ans n'était que de 8% chez les patients avec une SSR de 1 an ou moins, et elle a augmenté à 23%, 50% et 74% avec une SSR de 2 ans, une SSR de 3 ans ou plus longue, respectivement. Des données contrastées sont rapportées à ce sujet. Dans l'analyse de

SAETER et AL ⁽¹⁷⁶⁾. La SSR, avec un seuil fixé à 21 mois, a perdu sa signification après une analyse multivariée. D'autres articles ont rapporté une influence possible de la durée de la SSR sur la survie, mais seulement lorsque le seuil était fixé à 8 mois ⁽¹⁷⁷⁾, alors que dans l'analyse de SKINNER et AL ⁽¹⁷⁸⁾, la SSR n'était pas corrélée avec la SPR. Dans une large analyse des résultats à long terme après résection de métastases pulmonaires de différents types de tumeurs malignes, la SSR a significativement influencé la survie, avec un seuil fixé à 36 mois ⁽¹⁷⁵⁾.

Dans une grande série rapportée par HUTH et EILBER ⁽¹⁷⁹⁾, une chirurgie complète a été réalisée chez 60% des patients avec des métastases confinées au poumon et chez 31% de ceux avec des métastases dans des endroits autres que les poumons. La survie à 3 ans chez les patients ayant subi une chirurgie complète des métastases pulmonaires était de 36% et de 0% pour ceux qui n'en avaient pas. Dans l'expérience du Groupe scandinave de sarcome ⁽¹⁸⁰⁾, 28 (47%) des 60 patients métastatiques ont subi une chirurgie complète: 27 (51%) des 53 patients avec des métastases pulmonaires et un (14%) des sept patients avec récurrence dans un autre site. La survie à 5 ans des patients traités avec ou sans chirurgie complète était de 50% et 0%, respectivement.

Le nombre de nodules pulmonaires réséqués était un facteur pronostique de SPR, avec un pronostic significativement meilleur pour les patients présentant une ou deux métastases pulmonaires. Des résultats similaires ont été rapportés par SAETER et AL ⁽¹⁷⁶⁾, WARD et AL ⁽¹⁷⁷⁾, et SKINNER et AL ⁽¹⁷⁸⁾, alors que dans le rapport de GOORIN et AL ⁽¹⁸¹⁾, le nombre de métastases pulmonaires n'a pas influencé le SPR. Des sous-groupes avec des pronostics significativement différents ont été identifiés en combinant le nombre de métastases pulmonaires réséquées et la durée de SSR. Un très bon pronostic (SPR à 5 ans, 72%) a été retrouvé chez les patients présentant une SSR de plus de 24 mois et un ou deux nodules pulmonaires, alors qu'un très mauvais pronostic (SPR à 5

Les Facteurs pronostiques de l'ostéosarcome métastatique chez l'adulte

ans, 5%) a été observé chez les patients SSR plus courte et trois nodules métastatiques ou plus. Les patients avec un à deux nodules pulmonaires et un SSR court et ceux avec une SSR longue mais trois nodules ou plus avaient une probabilité intermédiaire de SPR (SPR à 5 ans, 41% et 33%, respectivement) ⁽¹⁸²⁾.

CONCLUSION

Les Facteurs pronostiques de l'ostéosarcome métastatique chez l'adulte

L'ostéosarcome est la plus fréquente des tumeurs malignes primitive des os.

Son diagnostic suspecté à partir de l'examen clinique et radiologique sera affirmé par l'anatomopathologie pratiquée sur le produit de la biopsie chirurgicale.

L'IRM est l'examen de seconde intention afin d'évaluer l'extension locorégionale au sein de l'os et dans les parties molles adjacentes ainsi que la détection des skip métastases et de déterminer la zone la plus appropriée pour une biopsie.

Du fait de son caractère irradiant, le scanner trouve ses indications de plus en plus remplacés par l'IRM.

Grâce aux progrès de la chirurgie conservatrice, la plupart des amputations de membres sont évitées.

Le pronostic de l'ostéosarcome métastatique, qui reste lié à l'âge, la taille et à l'extension de la tumeur lors du diagnostic, a été grandement amélioré par l'utilisation de la chimiothérapie comme primo-traitement et de la chirurgie des métastases. La survie à 3 ans est ainsi passée, pour les patients chimiosensibles ou bons répondeurs, de 20 à 75 %,

Il apparaît important d'insister sur les modalités de la prise en charge de l'ostéosarcome métastatique qui doit être pluridisciplinaire comprenant oncologues, radiologues, anatomopathologistes, chirurgiens orthopédistes et thoraciques

La prise en charge de nos patients pose encore beaucoup de problèmes inhérents essentiellement aux difficultés matérielles de nos patients, le retard à la consultation, et l'abandon thérapeutique.

RESUMES

RESUME

Nous avons mené une étude rétrospective à propos de 18 cas d'ostéosarcome des membres, colligés entre 2013 et 2018 dans le service d'oncologie médicale au CHU Hassan II de Fès.

Notre objectif à travers cette série a été d'évaluer les aspects épidémiologiques, diagnostiques thérapeutiques et les facteurs pronostiques des ostéosarcomes métastatiques dans notre service.

Il s'agissait de 13 hommes et 5 femmes avec un âge médian de 21 ans (15-60ans).

Le délai de consultation variait entre 1 mois et 10 mois avec une médiane de 4 mois.

Le membre inférieur a été le plus atteint dans notre série dans 83% des cas. La tumeur siégeait au niveau de l'extrémité inférieure du fémur chez 9 cas, au niveau de l'extrémité supérieure du Tibia chez 5 cas, et au niveau de l'extrémité supérieure de l'Humérus chez 2 cas.

La symptomatologie clinique a été dominée par la douleur et la tuméfaction.

L'IRM a été l'examen le plus demandé et constituait un examen fondamental permettant de visualiser les limites d'extension intra-osseuses et des parties molles.

On a pu répertorier 3 aspects radiologiques évocateurs, dont le plus fréquent a été l'aspect mixte chez 8 patients, suivi de l'aspect lytique chez 7 patients et l'aspect condensant chez 3 patients.

Le bilan d'extension local et général doit être le plus précis possible, se basant essentiellement sur l'IRM et la TDM TAP.

La biopsie est un élément essentiel pour le diagnostic, et permet de classer la tumeur selon les sous-types histologiques ; la variété ostéoblastique était la plus

fréquente

Le traitement consistait en une chimiothérapie associée à une chirurgie radicale de la tumeur primitive chez 7 patients, et une métastasectomie chez 2 patients, par contre 10 cas ont bénéficié uniquement d'une chimiothérapie palliative.

Le pronostic est lié à l'âge, la taille tumorale, le délai de consultation et de l'extension tumorale surtout sur le plan général, notamment la présence de métastases pulmonaires.

La prise en charge de cette tumeur doit être la plus rapide possible et multidisciplinaire comportant : chirurgiens orthopédistes, chirurgien thoracique radiologues, oncologues et kinésithérapeutes.

ABSTRACT

We conducted a retrospective study of 18 cases of osteosarcoma of the limbs, collected between 2013 and 2018 in the medical oncology department at CHU Hassan II in Fez.

Our objective through this series has been to evaluate the epidemiological aspects, therapeutic diagnostic and prognostic factors of metastatic osteosarcomas in our department.

These were 13 men and 5 women with a median age of 21 years (15–60 years).

The consultation time varied between 1 month and 10 months with a median of 4 months.

The lower limb was the most affected in our series in 83% of cases. The tumor was located at the lower end of the femur in 9 cases, at the upper extremity of the tibia in 5 cases, and at the upper extremity of the humerus in 2 cases.

The clinical symptomatology was dominated by pain and swelling.

MRI was the most requested examination and was a fundamental examination to visualize the limits of intraosseous and soft tissue extension.

We were able to identify 3 suggestive radiological aspects, the most frequent of which was the mixed aspect in 8 patients, followed by the lytic aspect in 7 patients and the condensing aspect in 3 patients.

The local and general extension assessment must be as precise as possible, based mainly on MRI and TAP CT.

The biopsy is an essential element for the diagnosis, and makes it possible to classify the tumor according to the histological subtypes; the osteoblastic variety was the most common

Treatment consisted of chemotherapy combined with radical surgery on the primary tumor in 7 patients, and metastasectomy in 2 patients, however 10 cases received only palliative chemotherapy.

The prognosis is related to age, tumor size, consultation time and tumor extension, especially in general terms, especially the presence of pulmonary metastases.

The management of this tumor must be as rapid as possible and multidisciplinary including: orthopedic surgeons, thoracic surgeon, radiologists, oncologists and physiotherapists.

ملخص

أجرينا دراسة بأثر رجعي لـ 18 حالة من الساركوما العظمية للأطراف، تم جمعها بين عامي 2013 و2018 في قسم الأورام الطبية في مستشفى الحسن الثاني في فاس.

كان هدفنا من خلال هذه السلسلة هو تقييم الجوانب الباثية، والعوامل التشخيصية العلاجية والتنبئية لساركوما العظام المنتشر في الجسم في قسما.

كان عددهم 13 رجلاً و5 نساء بمتوسط عمر 21 عامًا (15-60 عامًا).

تراوح وقت الاستشارة بين شهر واحد و10 أشهر بمتوسط 4 أشهر.

كان الطرف السفلي هو الأكثر تضرراً في سلسلتنا عند 83% من الحالات. كان الورم يقع في الطرف السفلي من عظم

الفخذ عند 9 حالات، وفي الطرف العلوي من عظمة القصبة عند 5 حالات، وفي الطرف العلوي من عظم العضد في حالتين.

سيطر الألم والتورم على الأعراض السريرية.

كان التصوير بالرنين المغناطيسي هو الفحص الأكثر طلباً وكان فحصاً أساسياً لتصوير حدود امتداد الأنسجة الرخوة داخل

العظام.

تمكنا من تحديد 3 جوانب إشعاعية موحية، كان أكثرها شيوعاً هو الجانب المختلط عند 8 مرضى، يليه الجانب التحليلي

عند 7 مرضى وجانب التكثيف عند 3 مرضى.

يجب أن يكون تقييم الإرشاد المحلي والعام دقيقاً قدر الإمكان، ويعتمد بشكل أساسي على التصوير بالرنين المغناطيسي

والتصوير المقطعي للحوض والبطن والصدر.

تعتبر الخزعة عنصراً أساسياً للتشخيص، وتتيح تصنيف الورم وفقاً لأنواع الفرعية النسيجية؛ كان الصنف العظمي الأكثر

شيوفاً

يتألف العلاج من العلاج الكيميائي إلى جانب الجراحة الجذرية على الورم الرئيسي عند 7 مرضى، واستئصال النقائل

عند مريضين، ومع ذلك، تم تلقي 10 حالات فقط العلاج الكيميائي الملطف.

يرتبط التشخيص بالعمر وحجم الورم ووقت الاستشارة وامتداد الورم في الجسم، خاصة امتداده وانتشاره بالرئة.

يجب أن تكون إدارة هذا الورم سريعة قدر الإمكان ومتعددة التخصصات بما في ذلك: جراحو العظام وجراح الصدر

وأخصائي الأشعة وأطباء الأورام وأخصائي العلاج الطبيعي.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Masson E. Ostéosarcome de forme commune [Internet]. EM-Consulte. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.emconsulte.com/article/8309/osteosarcome-de-forme-commune>
- [2]. Huvos A., Ostéogenic sarcoma (2nd ed), Philadelphia, WB Saunders, 1991, 85-156.
- [3]. Feugeas O., Guriec N., Babin-Boilletot A., Marcellin L., Simon P., Babin S., Thyss A., Hofman P., Terrier P., Kalifa C., Brunat-Mentigny M., Patricot L.M. and Oberling F., Loss of heterozygosity of the RB gene is poor prognostic factor in patient with osteosarcoma, Journal of Clinical Oncology, 1996, 14467-472.
- [4]. Guinebretière J.M., Le Cesne A., Le Péchoux C., Missenard G., Bonvalot S., Terrier P. et Vanel D., Ostéosarcome de forme commune. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Appareil locomoteur, 2001, 14-704.
- [5]. tumeurs des os primitives et secondaires auteur : Pr Laffosse Jean-Michel ITEM ECN.
- [6]. Tomeno B., Diagnosis of tumors and pseudotumoral lesions of bone and joint, Orthopedic surgical pathology, 1998, 717-728.
- [7]. université toulouse iii - paul sabatier facultés de médecine année 2016 2016 tou3 1538 thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine médecine spécialisée clinique présentée et soutenue publiquement par claire illac-vauquelin.
- [8]. P. Anract, D. Biau, A. Babinet, V. Dumaine, B. Tomeno .Ostéosarcomes : diagnostic et résultats du traitement Osteosarcoma: diagnosis and results of the treatment .

- [9]. Group, T. E. S. N. W. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 25, iii113–iii123 (2014).
- [10]. Kansara, M., Teng, M. W., Smyth, M. J. & Thomas, D. M. Translational biology of
- [11]. osteosarcoma. *Nat. Rev. Cancer* 14, 722–735 (2014). Ducimetière, F. et al. Incidence, épidémiologie des sarcomes et biologie moléculaire. Résultats préliminaires de l'étude EMS en Rhône-Alpes. *Bull. Cancer (Paris)* 97, 629– 641 (2010).
- [12]. Huvos A., *Ostéogenic sarcoma* (2nd ed), Philadelphia, WB Saunders, 1991, 85–156.
- [13]. Kalifa C., Oberlin, Contesso et al., Tumeurs osseuse malignes, In :cancer de l'enfant, edition J LEMERLE, Paris :flammarion–medecine sciences, 1989, 481–515(encyclopedie des cancer).
- [14]. Mirabello, L. et al. Height at diagnosis and birth-weight as risk factors for osteosarcoma. *Cancer Causes Control* 22, 899–908 (2011).
- [15]. Hansen, M. F., Seton, M. & Merchant, A. Osteosarcoma in Paget's Disease of Bone. *J. Bone Miner. Res.* 21, P58–P63 (2006).
- [16]. Wiklund, T. A. et al. Postirradiation sarcoma. Analysis of a nationwide cancer registry material. *Cancer* 68, 524–531 (1991).
- [17]. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. (IARC Press, 2013).
- [18]. Ognjanovic, S., Olivier, M., Bergemann, T. L. & Hainaut, P. Sarcomas in TP53 germline mutation carriers: A review of the IARC TP53 database. *Cancer* 118, 1387–1396 (2012).
- [19]. Kleinerman, R. A., Schonfeld, S. J. & Tucker, M. A. Sarcomas in hereditary retinoblastoma. *Clin. Sarcoma Res.* 2, 1 (2012).

- [20]. Kansara, M., Teng, M. W., Smyth, M. J. & Thomas, D. M. Translational biology of osteosarcoma. *Nat. Rev. Cancer* 14, 722–735 (2014).
- [21]. Savage, S. A. & Mirabello, L. Using Epidemiology and Genomics to Understand Osteosarcoma Etiology. *Sarcoma* 2011, 1–13 (2011).
- [22]. Chavassieux P. et Meunier P., *Histologie et cytologie de l'os normal*, Encycl Méd chir (Edition scientifique et médicales Elsevier SAS, appareil locomoteur, 2003, 14–002–A–10. *Sarcoma* 2012, 1–9 (2012).
- [23]. « Ostéosarcome ». 2018. <https://www.passeportsante.net/>. 7 décembre 2018.
- [24]. C. Fletcher, K. Unni, F. Mertens: *Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. World Health Organization Classification of Tumours 2002.
- [25]. H. Dorfman, B. Czerniak. *Bone Tumors*, Chapter 5. Mosby 1998:1197.
- [26]. Elaine Marieb E.N., *Anatomie et physiologie humaine*, Edition community college, Holyoke Community College, Emeritus, 1999.
- [27]. <http://amar-constantine.e-monsite.com/pages/cours-pour-autres-specialites/anatomie-physiologie/osteologie.html>.
- [28]. killua zoldyck. Généralités sur l'osteologie2012 [Internet]. Disponible sur: <https://fr.slideshare.net/happpppy/gnralites-sur-l-osteologie2012-15575553>
- [29]. Elsevier. s. d. « Les différents tissus de l'organisme ». Elsevier Connect
- [30]. *Le Tissu Osseux – Biologie Animale–Umbb*.
- [31]. Mark M. TISSU OSSEUX: I. CELLULES ET MATRICE EXTRACELLULAIRE. :83.
- [32]. Youmachev G. *Traumatologie et orthopédie*, Edition Mir–Moscou, 1981.
- [33]. TPE – Les tissus osseux – Le tissu osseux [Internet]. [cité 18 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.tpe-les-tissus-osseux.sitew.fr/>

- [34]. Mandelcwojg A. Traitement de l'ostéosarcome chez l'enfant et l'adolescent, Etude rétrospective 1983–1998, thèse de doctorat, université Henri Poincaré Nancy, 2001.
- [35]. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. (IARC Press, 2013).
- [36]. Guo J, Reddick WE, Glass JO, Ji Q, Billups CA, Wu J, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a prognostic factor in predicting event-free and overall survival in pediatric patients with osteosarcoma: DCE-MRI Prognostic in Osteosarcoma. *Cancer*. 1 août 2012;118(15):3776-85.
- [37]. Salas S, de Pinieux G, Gomez-Bouchet A, Larrousserie F, Leroy X, Aubert S, et al. Ezrin immunohistochemical expression in cartilaginous tumours: a useful tool for differential diagnosis between chondroblastic osteosarcoma and chondrosarcoma. *Virchows Arch* 2009;454:81–7.
- [38]. Gomez-Bouchet A, Mourcin F, Gourraud PA, Bouvier C, De Pinieux G, Le Guelec S, et al. Galectin-1 is a powerful marker to distinguish chondroblastic osteosarcoma and conventional chondrosarcoma. *Hum Pathol* 2010;41:1220—30.
- [39]. Baron, R. & Kneissel, M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat. Med.* 19, 179–192 (2013).
- [40]. Bain, G., Müller, T., Wang, X. & Papkoff, J. Activated beta-catenin induces osteoblast differentiation of C3H10T1/2 cells and participates in BMP2 mediated signal transduction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 301, 84–91 (2003).
- [41]. Day, T. F., Guo, X., Garrett-Beal, L. & Yang, Y. Wnt/beta-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. *Dev. Cell* 8, 739–50 (2005).

- [42]. Rodda, S. J. & McMahon, A. P. Distinct roles for Hedgehog and canonical Wnt signaling in specification, differentiation and maintenance of osteoblast progenitors. *Development* 133, 3231–44 (2006).
- [43]. Manning, B. D. & Cantley, L. C. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell* 129, 1261–74 (2007).
- [44]. Engelman, J. A. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations. *Nat. Rev. Cancer* 9, 550–62 (2009).
- [45]. Perry, J. A. et al. Complementary genomic approaches highlight the PI3K/mTOR pathway as a common vulnerability in osteosarcoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, E5564–73 (2014).
- [46]. Guo, Y. et al. Insulin-like growth factor-1 promotes osteogenic differentiation and collagen I alpha 2 synthesis via induction of mRNA-binding protein LARP6 expression. *Dev. Growth Differ.* 59, 94–103 (2017).
- [47]. Li, Z., Miard, S., Laplante, M., Sonenberg, N. & Picard, F. Insulin stimulates IGFBP-2 expression in 3T3-L1 adipocytes through the PI3K/mTOR pathway. *Mol. Cell. Endocrinol.* 358, 63–68 (2012).
- [48]. Behjati, S. et al. Recurrent mutation of IGF signalling genes and distinct patterns of genomic rearrangement in osteosarcoma. *Nat. Commun.* 8, 15936 (2017).
- [49]. Juárez, P. & Guise, T. A. TGF- β in cancer and bone: Implications for treatment of bone metastases. *Bone* 48, 23–29 (2011).
- [50]. Piccolo, S., Dupont, S. & Cordenonsi, M. The biology of YAP/TAZ: hippo signaling and beyond. *Physiol. Rev.* 94, 1287–312 (2014).
- [51]. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 144, 646–674 (2011).

- [52]. Valdez, J. M., Nichols, K. E. & Kesserwan, C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *Br. J. Haematol.* 176, 539–552 (2017).
- [53]. Labrinidis A, hay S, Liapis V, et al. Zoledronic acid inhibits both the osteolytic and osteoblastic components of osteosarcoma lesions in a mouse model. *Clin Cancer Res* 2009,14:3451–61.
- [54]. Wu, X., Cai, Z., Lou, L. & Zhu, Y. Expressions of p53, c-MYC, BCL-2 and apoptotic index in human osteosarcoma and their correlations with prognosis of patients. *Cancer Epidemiol.* 36, 212–6 (2012).
- [55]. Wang, Z.-X. et al. Functional and biological analysis of Bcl-xL expression in human osteosarcoma. *Bone* 47, 445–54 (2010).
- [56]. Pauli-Magnus, C. & Kroetz, D. L. Functional implications of genetic polymorphisms in the multidrug resistance gene MDR1 (ABCB1). *Pharm. Res.* 21, 904–13 (2004).
- [57]. Brambilla, D. et al. P-glycoprotein binds to ezrin at amino acid residues 149–242 in the FERM domain and plays a key role in the multidrug resistance of human osteosarcoma. *Int. J. Cancer* 130, 2824–2834 (2012).
- [58]. Limtrakul, P., Khantamat, O. & Pintha, K. Inhibition of P-Glycoprotein Function and Expression by Kaempferol and Quercetin. *J. Chemother.* 17, 86–95 (2005).
- [59]. Gillet, J.-P. & Gottesman, M. M. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer. *In* 47–76 (2010). doi:10.1007/978-1-60761-416-6_4.
- [60]. van der Heijden, J. W., Dijkmans, B. A. C., Scheper, R. J. & Jansen, G. Drug Insight: resistance to methotrexate and other disease-modifying antirheumatic drugs—from bench to bedside. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 3, 26–34 (2007).

- [61]. Bertino, Göker, Gorlick, Li & Banerjee. Resistance Mechanisms to Methotrexate in Tumors. *Oncologist* 1, 223–226 (1996).
- [62]. Jabeen, S. et al. Impact of genetic variants of RFC1, DHFR and MTHFR in osteosarcoma patients treated with high-dose methotrexate. *Pharmacogenomics J.* 15, 385–390 (2015).
- [63]. Meijer, T. W. H., Kaanders, J. H. A. M., Span, P. N. & Bussink, J. Targeting Hypoxia, HIF-1, and Tumor Glucose Metabolism to Improve Radiotherapy Efficacy. *Clin. Cancer Res.* 18, 5585–5594 (2012).
- [64]. Yang, Q.-C. et al. Overexpression of Hypoxia-Inducible Factor-1 α in Human Osteosarcoma: Correlation with Clinicopathological Parameters and Survival Outcome. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 37, 127–134 (2007).
- [65]. Mirabello, L., Troisi, R. J. & Savage, S. A. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004. *Cancer* 115, 1531–1543 (2009).
- [66]. Cates, J. M. M. Reporting Surgical Resection Margin Status for Osteosarcoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 41, 633–642 (2017).
- [67]. Won, K. Y., Park, H.-R. & Park, Y.-K. Prognostic implication of immunohistochemical Runx2 expression in osteosarcoma. *Tumori* 95, 311–6.
- [68]. Serra, M. et al. May P-glycoprotein status be used to stratify high-grade osteosarcoma patients? Results from the Italian/Scandinavian Sarcoma Group 1 treatment protocol. *Int. J. Oncol.* 29, 1459–68 (2006).
- [69]. Ivkovic, S. et al. Connective tissue growth factor coordinates chondrogenesis and angiogenesis during skeletal development. *Development* 130, 2779–91 (2003).
- [70]. Perbal, B. et al. Prognostic Value of CCN3 in Osteosarcoma. *Clin. Cancer Res.* 14, 701–709 (2008).

- [71]. Kitajima, S. & Takahashi, C. Intersection of retinoblastoma tumor suppressor function, stem cells, metabolism, and inflammation. *Cancer Sci.* 108, 1726–1731 (2017).
- [72]. Marti C, Kroner T, Remagen W. Et al. High-dose ifosfamide in advanced osteosarcoma. *Cancer Treat Rep* 1985;69:115–118.
- [73]. Nataraj V, Rastogi S, Khan SA, et al. Prognosticating metastatic osteosarcoma treated with uniform chemotherapy protocol without high dose methotrexate and delayed metastasectomy: a single center experience of 102 patients. *Clin Transl Oncol* 2016. DOI 10.1007/s12094-015-1467-8.
- [74]. Meyers Pa, Haller G, Healey JH, et al. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol* 1993;11:449–453.
- [75]. Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, et al. Osteogenic sarcoma of the extremity with detectable lung metastases at presentation. Results of treatment of 23 patients with chemotherapy followed by simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *Cancer* 1997;15:245–254.
- [76]. Bacci G, Briccoli A, M Rocca, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: recent experience at the Rizzoli Institute in 57 patients treated with cisplatin, doxorubicin, and a high dose of methotrexate and ifosfamide. *Ann of Oncol* 2003;14:1126–34.
- [77]. Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, et al. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a Pediatric Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2002,20(2):426–433.

- [78]. Daw Nc, Billups CA, Rodriguez-Galindo C, et al. Metastatic Osteosarcoma: results of two consecutive therapeutic trials at St. Jude Children's Research Hospital. *Cancer* 2006;106(2):403-11.
- [79]. Seibel NL, Krailo M, Chen Z, et al. Upfront window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with poor prognosis metastatic osteosarcoma. Children's Cancer group (CCG) 7943. *Cancer* 2007;109:1646-53.
- [80]. Song BS, Seo J, Kim DH, et al. Gemcitabine and docetaxel for the treatment of children and adolescents with recurrent or refractory osteosarcoma: Korea Cancer Center Hospital Experience. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1376-81.
- [81]. Janinis J, McTiernan A, Mitchell C, et al. A pilot study of short-course intensive multiagent chemotherapy in metastatic and axial skeletal osteosarcoma. *Ann Oncol* 2002;13:1935-44.
- [82]. Boye K, Brach Del Prever A, Eriksson M, et al. High-dose chemotherapy with stem cell rescue in the primary treatment of metastatic and pelvic osteosarcoma: final results of the ISG/SSG II Study. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:840-45.
- [83]. O'Day K, Gorlick R. Novel therapeutic agents for osteosarcoma. *Exp Rev Anticancer Ther* 2009;9:511-23.
- [84]. Akiyama T, Dass Cr, Choong PF. Novel therapeutic strategy for osteosarcoma targeting osteoclast differentiation, bone-resorbing activity, and apoptosis pathway. *Mol Cancer Ther* 2008;7:3461-9.
- [85]. Labrinidis A, hay S, Liapis V, et al. Zoledronic acid inhibits both the osteolytic and osteoblastic components of osteosarcoma lesions in a mouse model. *Clin Cancer Res* 2009,14:3451-61.

- [86]. Wolfe TD, Pillai SPS, Hildreth III BE, et al. Effect of zoledronic acid and amputation on bone invasion and lung metastasis of canine osteosarcoma in nude mice. *Clin Exp Metastasis* 2011;28:377–89.
- [87]. Wan J, Zhang X, Liu T. “Strategies and developments of immunotherapies in osteosarcoma”. *Oncol Lett.* 11: 511–520.
- [88]. S. P. D’Angelo, W. D. Tap, G. K. Schwartz and R. D. Carvajal, “Sarcoma immunotherapy: past approaches and future directions”, *Sarcoma* 2014: 391967.
- [89]. Ito H, Murakami K, Yanagawa T, et al. “Effect of human leukocyte interferon on the metastatic lung tumor of osteosarcoma: case reports”, *Cancer.* 1980; 46: 1562–5.
- [90]. Edmonson JH, Long HJ, Frytak S, et al. “Phase II study of recombinant alfa-2a interferon in patients with advanced bone sarcomas”. *Cancer Treat Rep.* 1987; 71: 747–8.
- [91]. Postiglione L, Di Domenico G, Giordano-Lanza G, et al. “Effect of human granulocyte macrophage-colony stimulating factor on differentiation and apoptosis of the human osteosarcoma cell line SaOS-2”. *Eur J Histochem.* 2003; 47: 309–16.
- [92]. Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. “Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response”. *Nat Rev Immunol.* 12: 269–81.
- [93]. Ruella M, Kalos M. “Adoptive immunotherapy for cancer”, *Immunol Rev.* 257: 14–38.
- [94]. Vitale M, Pelusi G, Taroni B, et al. “HLA class I antigen down-regulation in primary ovary carcinoma lesions: association with disease stage”. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 67–72.

- [95]. Ahmed N, Salsman VS, Yvon E, et al. "Immunotherapy for osteosarcoma: genetic modification of T cells overcomes low levels of tumor antigen expression". *Mol Ther.* 2009; 17: 1779–87.
- [96]. Morgan RA, Yang JC, Kitano M, et al. "Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2". *Mol Ther.* 18: 843–51.
- [97]. Raulet DH, Guerra N. "Oncogenic stress sensed by the immune system: role of natural killer cell receptors". *Nat Rev Immunol.* 2009; 9: 568–80.
- [98]. Delgado D, Webster DE, DeSantes KB, et al. "KIR receptor–ligand incompatibility predicts killing of osteosarcoma cell lines by allogeneic NK cells". *Pediatr Blood Cancer.* 55: 1300–5.
- [99]. Bakker AB, Phillips JH, Figdor CG, et al. "Killer cell inhibitory receptors for MHC class I molecules regulate lysis of melanoma cells mediated by NK cells, gamma delta T cells, and antigen–specific CTL". *J Immunol.* 1998; 160: 5239–45.
- [100]. Dillman R, Barth N, Selvan S, et al. "Phase I/II trial of autologous tumor cell line–derived vaccines for recurrent or metastatic sarcomas". *Cancer Biother Radiopharm.* 2004; 19: 581–8.
- [101]. Yano H, Thakur, A Tomaszewski EN, et al. "Ipilimumab augments antitumor activity of bispecific antibody–armed T cells". *J Transl Med.* 12: 191.
- [102]. Iwai Y, Terawaki S, Honjo T. "PD–1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells". *Int Immunol.* 2005; 17: 133–44.
- [103]. Hingorani P, Sampson V, Lettieri C, et al. "Oncolytic viruses for potential osteosarcoma therapy". *Adv Exp Med Biol.* 804: 259–83.

- [104]. Tomko RP, Xu R, Philipson L. "HCAR and MCAR: the human and mouse cellular receptors for subgroup C adenoviruses and group B coxsackieviruses". *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997; 94: 3352–6.
- [105]. Bischoff JR, Kirn DH, Williams A, et al. Sampson-Johannes, A. Fattaey and F. McCormick, "An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells". *Science*. 1996; 274: 373–6.
- [106]. Chu RL, Post DE, Khuri FR, et al. "Use of replicating oncolytic adenoviruses in combination therapy for cancer". *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 5299–312.
- [107]. Liu S, Dai M, You L, et al. "Advance in herpes simplex viruses for cancer therapy". *Sci China Life Sci*. 56: 298–305.
- [108]. Liu TC, Kirn D. "Viruses with deletions in antiapoptotic genes as potential oncolytic agents". *Oncogene*. 2005; 24: 6069–79.
- [109]. Smith KD, Mezhir JJ, Bickenbach K, et al. "Activated MEK suppresses activation of PKR and enables efficient replication and in vivo oncolysis by Deltagamma(1)34.5 mutants of herpes simplex virus 1". *J Virol*. 2006; 80: 1110–20.
- [110]. Bharatan NS, Currier MA, Cripe TP. "Differential susceptibility of pediatric sarcoma cells to oncolysis by conditionally replicationcompetent herpes simplex viruses". *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002; 24: 447–53.
- [111]. He S, Li P, Chen CH, et al. "Effective oncolytic vaccinia therapy for human sarcomas". *J Surg Res*. 175: e53–60.
- [112]. Italiano A, Penel N, Bompas E, et al. Cabozantinib in patients with advanced osteosarcomas and Ewing sarcomas: a French Sarcoma Group (FSG)/US National Cancer Institute phase II collaborative study. Presented at: 2018 CTOS Annual Meeting; November 14–17, 2018; Rome, Italy. Paper 042.

- [113]. McTiernan AM, Cassoni AM, Driver D, et al. Improving outcomes after relapse in Ewing's sarcoma: analysis of 114 patients from a single institution. *Sarcoma*. 2006;83548. doi: 10.1155/SRCM/2006/83548.
- [114]. Leary SE, Wozniac AW, Billups, CA et al. Survival of pediatric patients after relapsed osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer*. 2013;119(14):2645–2653. doi: 10.1002/cncr.28111.
- [115]. Cabozantinib Prolongs Survival in Patients with Advanced Osteosarcoma and Ewing Sarcoma [Internet]. Targeted Oncology. [cité 24 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.targetedonc.com/view/cabozantinib-prolongs-survival-in-patients-with-advanced-osteosarcoma-and-ewing-sarcoma>.
- [116]. G. Grignani, E. Palmerini, P. Dileo, S.D. Asaftei, L. D'Ambrosio, Y. Pignochino, *et al.* A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study *Ann. Oncol.*, 23 (2) (2012), pp. 508–516.
- [117]. M. Penel_Page, I. RCoquard, J. Larcade, M. Girodet, L. Bouclier, M. Rogasik, *et al.* Off-label use of targeted therapies in osteosarcomas: data from the French registry OUTC'S (Observatoire de l'Utilisation des Therapies Ciblees dans les Sarcomes) *BMC Cancer*, 15 (2015), p. 854.
- [118]. G. Grignani, E. Palmerini, V. Ferraresi, L. D'Ambrosio, R. Bertulli, S.D. Asaftei, *et al.* Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: a non-randomised phase 2 clinical trial *Lancet Oncol.*, 16 (1) (2015), pp. 98–107.

- [119]. Y. Pignochino, C. Dell'Aglio, M. Basirico, F. Capozzi, M. Soster, S. Marchio, *et al.* The combination of sorafenib and Everolimus abrogates mTORC1 and mTORC2 upregulation in osteosarcoma preclinical models Clin. Cancer Res., 19 (8) (2013), pp. 2117–2131.
- [120]. Coventon J. A review of the mechanism of action and clinical applications of sorafenib in advanced osteosarcoma. Journal of Bone Oncology. 1 sept 2017;8:4–7.
- [121]. Davis LE, Bolejack V, Ryan CW, Ganjoo KN, Loggers ET, Chawla S, *et al.* Randomized Double–Blind Phase II Study of Regorafenib in Patients With Metastatic Osteosarcoma. JCO. 23 avr 2019;37(16):1424–31.
- [122]. Brugières, Laurence, Institut Gustave–Roussy, et Sophie Piperno–Neumann. « Titre abrégé du protocole : OS 2006 », 2005, 224.
- [123]. Treasure T, Milosevic M, Fiorentino F, Macbeth F. Pulmonary metastasectomy: what is the practice and where is the evidence for effectiveness? Thorax 2014; 69:946–9.
- [124]. Treasure T, Macbeth F. Is surgery warranted for oligometastatic disease? Thorac Surg Clin 2016;26: 79–90.
- [125]. Mizuno T, Taniguchi T, Ishikawa Y, *et al.* Pulmonary metastasectomy for osteogenic and soft tissue sarcoma: who really benefits from surgical treatment? Eur J Cardiothorac Surg. 2013;43:795–9. doi: 10.1093/ejcts/ezs419 . Interesting retrospective study presenting long–term results of pulmonary metastasectomy.
- [126]. Harting MT, Blakely ML, Jaffe N, *et al.* Long–term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. J Pediatr Surg 2006;41:194–9.

- [127]. Briccoli A, Rocca M, Salone M, et al. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985–2005. *Surg Oncol* 2010;19:193–9. ..Key paper presenting the results of a single-institution, outlining changes of treatment in a thirty-year period.
- [128]. Pastorino U. History of the surgical management of pulmonary metastases and development of the International Registry. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002;14:18–28. ..History and importance of the International Registry of Lung Metastases.
- [129]. Bacci G, Rocca M, Salone M, et al. High grade osteosarcoma of the extremities with lung metastases at presentation: treatment with neoadjuvant chemotherapy and simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *J Surg Oncol* 2008; 98(6):415–20.
- [130]. Pfannschmidt J, Egerer G, Bischof M, et al. Surgical intervention for pulmonary metastases. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109:645–51.
- [131]. Huang YM, Hou CH, Hou SM, Yang RS. The metastasectomy and timing of pulmonary metastases on the outcome of osteosarcoma patients. *Clin Med Oncol* 2009;3:99–105.
- [132]. Daw NC, Chou AJ, Jaffe N, et al. Recurrent osteosarcoma with a single pulmonary metastasis: a multi-institutional review. *Br J Cancer* 2015;112:278–82.
- [133]. Fernandez-Pineda I, Daw NC, McCarville B, et al. Patients with osteosarcoma with a single pulmonary nodule on computed tomography: a single-institution experience. *J Pediatr Surg*. 2012;47:1250–4.

- [134]. Durkovic S, Scanagatta P. Muscle-Sparing Thoracotomy: A Systematic Literature Review and the "AVE" Classification. *J Surg Surgical Res* 2015; 1(3): 035–044. .. A classification of "minimally invasive" approaches for open surgery, which could allow a more accurate palpation of the lung than video-assisted thoracic surgery (VATS), without being too aggressive.
- [135]. Fell SC, DeCamp MM. Technical Aspects of Lobectomy. In: Shields TW, LoCicero J, Reed CE, Feins RH. *General Thoracic Surgery*, 7th Edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2009; 479–85.
- [136]. Rolle A, Pereszlenyi A, Koch R, Richard M, Baier B. Is surgery for multiple lung metastases reasonable? A total of 328 consecutive patients with multiple–laser metastasectomies with a new 1318–nm Nd:YAG laser. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006 ;131(6):1236–42.
- [137]. Meazza C, Scanagatta P, Luksch R, Massimino M. How far can we go with surgery in metastatic osteosarcoma patients? *Med Oncol*. 2015 Sep;32(9):223.
- [138]. Biermann JS, Chow W, Adkins DR, Benjamin RS, Boles S, Brigman B, et al. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. *Bone Cancer*. 2019;96.
- [139]. Tempelaere C. Étude de l'ostéosarcome chez le patient de plus de 50 ans. :22.
- [140]. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, Kastner U, Flege S, Kempf–Bielack B, et al. Primary Metastatic Osteosarcoma: Presentation and Outcome of Patients Treated on Neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group Protocols. *JCO*. 15 mai 2003;21(10):2011–8.
- [141]. Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *JCO*. févr 1994;12(2):423–31.

- [142]. Bieling P, Rehan N, Winkler P, Helmke K, Maas R, Fuchs N, et al. Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma. :11.
- [143]. C. Fletcher, K. Unni, F. Mertens: Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. World Health Organization Classification of Tumours 2002.
- [144]. N. Deplene, G. Deplene, J. Laval : Comparaison des différentes méthodes d'imagerie médicales dans le bilan d'extension locale des sarcomes ostéogènes. Rev Rhuma 2000, 52, 463-471.
- [145]. Edeiking-Monroe B, Edeiking J : Importance of radiologic evaluation of osteosarcoma . Cancer bul 1990 , vol 42 n°5293-304.
- [146]. Machak gennady N : Neoadjuvant chemotherapy and local radiotherapy for High-Grade Osteosarcoma of the extremities Mayo Clin Proc. 2003; 78: 147-155.
- [147]. Brisse H, Couanet D, Michon J, Glorion C, Neuenschwander S: Place de l'imagerie au cours du traitement des tumeurs malignes localisées des os longs chez l'enfant : évaluation en cours de chimiothérapie néo adjuvante et préopératoire. Réunion annuelle de la société française d'imagerie pédiatrique, Saint-Malo, 2002.
- [148]. Philip TH, Blay JY, Brunat-Mentigny M, Carrie C, Chauvot P, Farsi F, Fervers B et al : Standards, options et recommandations (SOR) pour le diagnostic, le traitement et la surveillance de l'ostéosarcome. Bull Cancer 1999; 86:159-176.
- [149]. Rémy-Jardin M, Rémy J, Giraud F, Marquette CH. Pulmonary nodules: detection with thick-section spiral CT versus conventional CT. Radiology 1993 ; 187 : 513-520).

- [150]. Iwasawa T, Tanaka Y, Aida N, Okuzumi S, Nishihira H, Nishimura G: Microscopic intraosseous extension of osteosarcoma: assessment on dynamic contrast-enhanced MRI. *Skeletal Radiol* 1997; 26: 214–221.
- [151]. FOREST M : le pathologiste face aux pièges diagnostiques et à l'évaluation de la réponse thérapeutique dans les ostéosarcomes ; *Path Biol*, 1991.39,944–949.
- [152]. C. Fletcher, K. Unni, F. Mertens: *Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. World Health Organization Classification of Tumours 2002.
- [153]. S.R. Babin, P. Simon, A. Babin-Boilletot, J.P. Bellocq, L. Marcellin, J.C.L. Dosch : Ostéosarcome de haut grade de malignité du membre inférieur Complications et résultats du traitement de 20 patients *Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique* Vol 82, N° 1 – février 1996 p. 14.
- [154]. Smeland S, Bielack SS, Whelan J, Bernstein M, Hogendoorn P, Krailo MD, et al. Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *European Journal of Cancer*. mars 2019;109:36–50.
- [155]. Giammarile F. Chauvot P : Place de la scintigraphie osseuse dans les tumeurs osseuses primitives de l'enfant. *Medecine nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique-2001* -vol 25-n°4 227–232.
- [156]. Gabrielle Colleran, MD, MRCSI, MB BCh BAO, John Maddewell, et al : *Imaging of Soft Tissue and Osseous Sarcomas of the Extremities*, *Seminars in Ultrasound, CT, and MRI*, Volume 32, Issue 5, October 2011, Pages 442– 455.
- [157]. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, et al. Primary Metastatic Osteosarcoma: Presentation and Outcome of Patients Treated on Neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group Protocols. *JCO*. 15 mai 2003;21(10):2011–8.

- [158]. Ren H-Y, Sun L-L, Li H-Y, Ye Z-M. Prognostic Significance of Serum Alkaline Phosphatase Level in Osteosarcoma: A Meta-Analysis of Published Data. Fan D, éditeur. BioMed Research International. 4 nov 2015;2015:160835.
- [159]. Bacci G, Orlandi M, Ferraro A. Prognostic significance of serum alkaline phosphatase measurements in patients with osteosarcoma treated with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. :7.
- [160]. Fu Y, Lan T, Cai H, Lu A, Yu W. Meta-analysis of serum lactate dehydrogenase and prognosis for osteosarcoma. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(19):e0741. doi:10.1097/MD.00000000000010741.
- [161]. Biermann JS, Chow W, Adkins DR, Benjamin RS, Boles S, Brigman B, et al. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. *Bone Cancer*. 2019;96.
- [162]. W .E EVANS, PRATT C .B, CHAMPION J.E, MANESH KUMAR, GREEN A A : Adjuvant chemotherapy for osteosarcome of the extremity .long term Results of two consecutive prospective protocol studies .*Cancer* 1990, 65,439-445.
- [163]. MEYERS P A ,HELLERG ,HUVOS A ,MARCOVE R , ROSSEN G et Col :chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma :the Memorial Sloan-Kettering Experience .*J Clin Oncol*,1992,10,5-15.
- [164]. DAHLIN D C, COWENTRY : Osteogenic sarcoma : a study of 600 cases ; *J Bone Joint Surgeon* 1977,49A 308-311.
- [165]. Gaétane R. METASTASES PULMONAIRES DES OSTEOSARCOMES ZOOM SUR VINGT ANS DE PRISE EN CHARGE EVOLUTIONS ET PERSPECTIVES D AVENIR. :123.
- [166]. Daw NC, Billups CA, Rodriguez-Galindo C, McCarville MB, Rao BN, Cain AM, et al. Metastatic osteosarcoma: Results of two consecutive therapeutic trials at St. Jude Children's Research Hospital. *Cancer*. 15 janv 2006;106(2):403-12.

- [167]. 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.
- [168]. Saleh RA, Graham–Pole J, Cassano W, et al. Response of osteogenic sarcoma to the combination of etoposide and cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 1990;65:861–865.
- [169]. Rodriguez–Galindo C, Daw NC, Kaste SC, et al. Treatment of refractory osteosarcoma with fractionated cyclophosphamide and etoposide. *J Pediatr Hematol Oncol.*2002;24:250–255.
- [170]. Massimo B, Giovanni G, Stefano F, Eleonora B, Adalberto B del P, Sandra A, et al. Phase 2 trial of two courses of cyclophosphamide and etoposide for relapsed high–risk osteosarcoma patients. *Cancer.* 1 juill 2009;115(13):2980–7.
- [171]. Palmerini E, Jones RL, Marchesi E, Paioli A, Cesari M, Longhi A, et al. Gemcitabine and docetaxel in relapsed and unresectable high–grade osteosarcoma and spindle cell sarcoma of bone. *BMC Cancer.* déc 2016;16(1):280.
- [172]. Kumaravelu S, Kvs L, Elumalai S. 1648P Response rate and time to progression after first line chemotherapy with cisplatin and adriamycin in patients with metastatic osteosarcoma at presentation. *Annals of Oncology.* sept 2020;31:S985.
- [173]. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, Bertoni F, Picci P, Tienghi A, et al. Postrelapse Survival in Osteosarcoma of the Extremities: Prognostic Factors for Long–Term Survival. *JCO.* 15 févr 2003;21(4):710–5.

- [174]. Zribi H, Abdelkbir A, Bouacida I, Abdennadher M, Zairi S, Marghli A. T-20 – Métastases pulmonaires des ostéosarcomes : place de la chirurgie et pronostic. À propos de 33 cas. :3.
- [175]. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al: Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases. J Thorac Cardiovasc Surg 113:37-49, 1997.
- [176]. Skinner KA, Eilber FR, Holmes EC, et al: Surgical treatment and chemotherapy for pulmonary metastases from osteosarcoma. Arch Surg 127:1065-1071, 1992.
- [177]. Ward WG, Mikaelian K, Dorey F, et al: Pulmonary metastases of stage IIB extremity osteosarcoma and subsequent pulmonary metastases. J Clin Oncol 12:1849-1858, 1994.
- [178]. Saeter G, Hoie J, Stenwig AE, et al: Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma: Prognostic factors for long term survival. Cancer 75:1084-1093, 1995.
- [179]. Huth JF, Eilber FR: Patterns of recurrence after resection of osteosarcoma of the extremity: Strategies for treatment of metastases. Arch Surg 124:122-126, 1989.
- [180]. Skinner KA, Eilber FR, Holmes EC, et al: Surgical treatment and chemotherapy for pulmonary metastases from osteosarcoma. Arch Surg 127:1065-1071, 1992.
- [181]. Goorin AM, Shuster JJ, Baker A, et al: Changing pattern of pulmonary metastases with adjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma: Results from the multi-institutional osteosarcoma study. J Clin Oncol 9:600-605, 1991.

- [182]. Daw N, Rodriguez-Galindo C, Rao B, et al: Outcome of patients presenting with a single pulmonary metastasis more than one year after diagnosis of osteosarcoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:596, 2000 (abstr 2345).
- [183]. N. El Ghazouli, W. Zamiaty, S. Lezar, R. Kadiri: Apport de l'imagerie dans l'ostéosarcome Service Central de Radiologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc *Rev Maroc Chir Orthop Traumatol* 2006 ; 28 : 25-29.
- [184]. Glasser DB, Lane JM, Huvos AG: Survival, prognosis, and therapeutic response in osteogenic sarcoma. *Cancer* 69:698-708, 1992.
- [185]. Goorin AM, Perez-Atayde A, Gebhardt M: Weekly high-dose methotrexate and doxorubicin for osteosarcoma: The Dana-Farber Cancer Institute/The Children's Hospital-Study III. *J Clin Oncol* 5:1178-1184, 1987.
- [186]. Wuisman P, Enneking WF, Roesner A: Local growth and the prognosis of osteosarcoma. *Int Orthopaed* 16:55-58, 1992.
- [187]. Spanier SS, Shuster JJ, VanderGriend RA: The effect of local extent of the tumor on prognosis in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg* 72-A:643-654, 1990.
- [188]. Raymond AK, Chawla SP, Carrasco CH: Osteosarcoma chemotherapy effect: A prognostic factor. *Semin Diagn Pathol* 4:212-236, 1987.
- [189]. Link MP, Goorin AM, Horowitz M: Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. *Clin Orthop* 270:8-14, 1991.
- [190]. Petrelli AS, Gentil FC, Epelman S: Increased survival, limb preservation, and prognostic factors for osteosarcoma. *Cancer* 68:733-737, 1991.



Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21/201

سنة 2021

العوامل التكهنية لساركوما العظام النقيلي عند البالغين
(بصدد 18 حالة)
الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/05/26

من طرف

السيد سفيان بلوق

المزاداد في 28 يناير 1996 بتاونات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب
كلمات مفتاحية

الساركوما العظمية المنتشرة - العوامل التكهنية - الكبار - العلاج الكيميائي

اللجنة

السيد ملاس نوفل الرئيس

أستاذ في الأنكولوجيا الطبية

السيدة أريفي سامية المشرف

أستاذة مبرزة في بيولوجيا الخلية

السيد بازين عزيز
أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
السيد الإدريسي محمد

أستاذ مبرز في جراحة العظام والمفاصل