

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD –LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2014 N° 62

**METASTASES PULMONAIRES DES OSTEOSARCOMES
ZOOM SUR VINGT ANS DE PRISE EN CHARGE
EVOLUTIONS ET PERSPECTIVES D’AVENIR**

THESE

Présentée
A l’Université Claude Bernard Lyon 1
et soutenue publiquement le 23 avril 2014
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Gaétane ROQUET
Née le 25 aout 1982 à Valenciennes

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Secrétaire Général	Alain HELLEU

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE LYON SUD - CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directrice: Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Pierre FARGE

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Claude COLLIGNON
POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T.	Directeur : Christian COULET
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Véronique MAUME-DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE	Directeur : Gérard PIGNAULT

Faculté de Médecine Lyon Est

Liste des enseignants 2013/2014

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 2

Chatelain	Pierre	Pédiatrie (surnombre)
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Kohler	Rémy	Chirurgie infantile
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond	Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant	Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 1

Baverel	Gabriel	Physiologie
Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Finet	Gérard	Cardiologie
Fouque	Denis	Néphrologie
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Laville	Maurice	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Perrin	Gilles	Neurochirurgie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Scoazec	Jean-Yves	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bastien	Olivier	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Jegaden	Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Gérard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mertens	Patrick	Anatomie
Mion	François	Physiologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion	Alain	Urologie
Ryvin	Philippe	Neurologie
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Tilikete	Caroline	Physiologie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie

Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Seconde Classe

Allouachiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Calender	Alain	Génétique
Chapet	Olivier	Cancérologie ; radiothérapie
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Cotton	François	Anatomie
Dalle	Stéphane	Dermato-vénéréologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Filippo	Sylvie	Cardiologie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Amaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Hot	Amaud	Médecine interne
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;

Richard Rossetti	Jean-Christophe Yves	gynécologie médicale
Rouvière	Olivier	Réanimation ; médecine d'urgence
Saoud	Mohamed	Physiologie
Schaeffer	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Psychiatrie d'adultes
Souquet	Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Vukusic	Sandra	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Wattel	Eric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
		Neurologie
		Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain

Professeurs associés de Médecine Générale

Flori	Marie
Zerbib	Yves

Professeurs émérites

Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile
Boulanger	Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Hi	Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp	Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Tissot	Etienne	Chirurgie générale
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Paul	Neurologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie

Maîtres de Conférence - Praticiens Hospitaliers Hors classe

Benchai	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Bui-Xuan	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Germain	Michèle	Physiologie
Hadj-Aissa	Aoumeur	Physiologie
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques

Le Bars Lièvre	Didier Michel	Biophysique et médecine nucléaire Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Normand Persat Pharaboz-Joly Piaton Rigal Sappey-Marinier Timour-Chah	Jean-Claude Florence Marie-Odile Eric Dominique Dominique Quadiri	Médecine et santé au travail Parasitologie et mycologie Biochimie et biologie moléculaire Cytologie et histologie Hématologie ; transfusion Biophysique et médecine nucléaire Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Maîtres de Conférence - Praticiens Hospitaliers Première classe

Ader Barnoud Bontemps Bricca	Florence Raphaëlle Laurence Giampiero	Maladies infectieuses ; maladies tropicales Anatomie et cytologie pathologiques Biophysique et médecine nucléaire Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Cellier Chalabreysse	Colette Lara	Biochimie et biologie moléculaire Anatomie et cytologie pathologiques
Charbotel-Coing-Boyat Collardeau Frachon Cozon Dubourg Escuret Poncin Franco-Gillioen Hervieu Jarraud Kolopp-Sarda Lasset Laurent Lesca Maucort Boulch	Barbara Sophie Grégoire Laurence Vanessa Patricia Valérie Sophie Marie Nathalie Christine Frédéric Gaëtan Delphine	Médecine et santé au travail Anatomie et cytologie pathologiques Immunologie Physiologie Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière Physiologie Anatomie et cytologie pathologiques Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière Immunologie Epidémiologie, économie de la santé et prévention Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière Génétique Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet Peretti Pina-Jomir Plotton Rabilloud	David Noel Géraldine Ingrid Muriel	Anatomie et cytologie pathologiques Nutrition Biophysique et médecine nucléaire Biochimie et biologie moléculaire Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter Roman Streichenberger Tardy Guidollet Tristan Vlaeminck-Guillem Voiglio Wallon	Jacques Sabine Nathalie Véronique Anne Virginie Eric Martine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention Physiologie Anatomie et cytologie pathologiques Biochimie et biologie moléculaire Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière Biochimie et biologie moléculaire Anatomie Parasitologie et mycologie

Maîtres de Conférences – Praticien Hospitalier

Seconde classe

Buzluca Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Charrière	Sybil	Nutrition
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Rheims	Sylvain	Neurologie (stag.)
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence (stag.)
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Thibault	Hélène	Physiologie
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques (stag.)
Venet	Fabienne	Immunologie

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Figon	Sophie
Lainé	Xavier

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur François TRONC

Membres : Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY

Monsieur le Professeur Gilles FREYER

Monsieur le Docteur Dominique Louis

Monsieur le Docteur Jean-Michel MAURY

A Monsieur le Professeur François TRONC

Merci d'avoir accepté de présider ce jury et de nous avoir proposé ce travail. C'est à votre contact que nous avons découvert la chirurgie thoracique et que nous avons décidé d'en faire notre métier. Nous apprécions votre disponibilité et votre grande gentillesse qui nous ont permis de progresser tout au long de ces années. Votre calme et votre humilité sont des exemples pour nous. Nous avons hâte de débiter le clinicat à vos côtés.

A Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et nous avoir si gentiment et rapidement ouvert les portes du Centre Léon Bérard quand ce travail l'a nécessité. Nous espérons continuer la collaboration entre nos deux services.

A Monsieur le Professeur Gilles FREYER

Merci d'avoir su vous rendre disponible pour venir juger ce travail. Lors de nos semestres au CHLS, nous avons apprécié votre naturel et votre humilité, que ce soit au chevet des malades ou en réunion de concertation pluri-disciplinaire.

A Monsieur le Docteur Dominique LOUIS

Merci d'avoir accepté de venir juger ce travail. Nous avons apprécié de travailler à vos côtés, grâce à votre gentillesse et à la richesse de votre expérience. Nous souhaitons pouvoir continuer à bénéficier de vos enseignements encore longtemps.

A Monsieur le Docteur Jean-Michel MAURY

Merci d'avoir accepté de venir juger ce travail. Nous apprécions votre gentillesse et votre stimulation permanente au travail. Vos qualités humaines et pédagogiques sont un exemple pour nous. Nous vous sommes reconnaissant de nous avoir fait si vite confiance et de nous avoir grandement aidé à progresser. Nous sommes heureux de venir travailler à vos côtés.

A mes Maîtres d'internat,

Pr M. ADHAM, le TGV de la DPC

Pr C. PARTENSKY

Pr J BOULEZ

Pr O. BOILLOT

Pr JP GAMONDES

Pr F. TRONC, j'espère un jour atteindre ton calme et ta sérénité

Pr JL CAILLOT

Dr EJ VOIGLIO

Dr A. MARCHAND, à notre complicité

Dr I. BOILLOT, ou comment monter cinq étages en robe sexy et en courant sans une goutte de sueur ni essoufflement

Dr B. GUIBERT, j'ai apprécié travailler à vos côtés, j'aurais aimé que cela dure un peu plus

Dr PIERRE MULSANT, la chirurgie thoracique en douceur

Dr Gaëtan SINGIER

Pr JL PEIX

Pr JC LIFANTE

Pr O. GLEHEN

Dr Y. FRANCOIS, j'ai apprécié de vous retrouver les week-ends dans la belle salle d'internat de Saint-Jo

Pr JF OBADIA, je pense encore à mes quelques points mitraux coelio

Pr J. NINET, là où la chirurgie cardiaque devient un art

Dr J. ROBIN

Dr O. METTON

Dr R. HENAINE

Dr JM MAURY, tu es mon tonton de la chirurgie, tu m'as appris tant de choses, ta bonne humeur et ta bonhomie sont un réel plaisir au quotidien, merci encore de m'avoir envoyée découvrir les méandres de la porte de Saint-Ouen, j'en ressors grandie et pleine de belles rencontres

Dr R. GRIMA, mélange détonnant de force tranquille et d'explosivité, un vrai portrait Corse, je suis ravie de bientôt travailler avec toi, mais ne tape pas trop fort hein ?

Pr P. LERMUSIAUX, merci de m'avoir montré comme la chirurgie vasculaire aussi peut être passionnante, de m'avoir encouragée à me diversifier, j'ai hâte de venir travailler à vos côtés

Pr P. FEUGIER, irréductible de la feuille bleue, pourrais-je un jour vous convertir à l'ordi ?

Dr A. MILLON, merci de faire partie de ceux qui m'ouvert les bras et qui m'ont encouragée à m'impliquer dans le vasculaire, je vais bientôt pouvoir revenir te faire chier

Pr Y. CASTIER

Pr. G LESECHE

Dr F. FRANCIS, J2M m'avait prévenue mais je ne m'attendais pas à trouver un tel puits d'enseignement, merci de m'avoir aidée sur quasi tous les malades qu'on a fait ensemble, ce fut trop court, et j'espère un jour sortir du salon de jardinage

Dr P. CERCEAU,

Dr O. CERCEAU

A mes Chefs de clinique et Assistants

Dr G. DI GIURO, merci de m'avoir supportée pendant mon terrible premier semestre

Dr G. PITTAU,

Dr M. ROBERT, merci d'avoir su me faire confiance et de m'avoir aidée sur mes premières appendicectomies

Dr A. CENEDESE, ma toute première garde de chirurgie, j'en tremble encore

Dr M. NGUYEN VAN,

Dr S. LE PAGE,

Dr L. MAILLARD,

Dr D. VAUDOYER, Dr G. PASSOT, Dr E. COTTE, j'ai apprécié les gardes à vos côtés

Dr M. VERGNAT,

Dr E. PARIETTI,

Dr M. TABUTIN, j'ai bien aimé travailler avec toi, que ce soit pendant les gardes à G, ou plus tard sur Cardio, dommage que tu sois parti, j'aurais sûrement eu besoin d'un grand frère

Dr PO THINEY, le petit escargot te remercie de la pousser encore et encore à s'améliorer, j'ai bien apprécié être par deux fois ton interne, et tu vas manquer à M

Dr JL MATHEVET, dommage que tu sois parti, j'aurai aimé continuer à travailler avec toi

Dr V. BRIZZI

Dr Q. PELLENC, “coupe ! mais couuuuupe !!!!” digne héritier de J2M et Fady mélangés, tu as su quand même prendre le temps de me guider, tu es impressionnant de bonne humeur et d’entrain en toutes circonstances, rien ne te fait peur

Dr S. ABOU TAAM, mes premières aortes, les pizzas à 4 h du mat les soirs de garde, les pmo, et bien sûr nos expéditions in extremis dans paris le vendredi soir pour choper nos trains !! ta gentillesse et ta sympathie m’ont énormément aidé a supporter mes 6 mois d’exil, pour tout ça : merci !

Dr P. GHIBU, non je ne monterai pas sur ton scooter !

Dr N. DELLASCHIAVA, tu es un exemple pour moi du type de femme chirurgien que je voudrais devenir : féminine, rigolote, hyperactive, compétente et d’un calme inattendu au bloc

Dr F HELLER, d’abord co-interne puis chef, la transition s’est plutôt bien passée non ? j’aime ta dérision et ta manière de parler aux malades

Dr T. BOUDJELIT

A mes Co-internes,

Rémy THIEVENAZ, nous sommes arrivés tremblants au pavillon D un beau matin de novembre, et nous avons trouvé l’un en l’autre une complémentarité, un soutien, une complicité qui nous ont fait rempiler pour trois semestres supplémentaires ensemble, malgré ta grande gueule j’ai apprécié de travailler avec toi et te souhaite tout le bonheur dans ta nouvelle vie de famille,

Michel El BECHWATY, toujours des histoires incroyables à raconter,

Hassan DEMIAN et Guillaume BOZIO, merci d’avoir joué le rôle des grands frères du pavillon D,

Jean Sébastien LANE, bourreau de travail,

Hannah PFLIEGER,

Aurélien SCALABRE,

Guillaume BLACHE,

Sara FILIPPINI, tu es une fille incroyable de générosité et d’hospitalité, tu vas beaucoup me manquer à cardio, j’espère pouvoir rapidement de rendre visite où que tu sois

Thomas CASTEL,

Camille LALLOUE,

Pierre JANNOT, j’ai adoré être co-interne avec toi, t’es vraiment un mec super,

Mohamed El ALYAMI, merci de ta gentillesse et de tes supers petits (gros !!!) plats, on remet ça quand tu veux,

Fanny LALLOUE,

Thibault CHARRIER,

Aux parisiens : Florence JEUNE, Mathieu COBLENCE et Thibault COUTURE, merci de m'avoir ouvert grand les bras pendant ces 6 mois, j'ai été ravie de vous rencontrer, vous tenez une place précieuse dans mon cœur,

Nicolas ARFI, ou comment enrober les gens en 5 leçons...

Meryl FAVIER DE LACHOMETTE, je suis ravie de t'avoir eue comme co-interne, et j'ai hâte de te retrouver comme co-chef dans 2 ans

Gabrielle DREVET, malgré notre spécialité commune, il aura fallu attendre le dernier stage pour être ensemble, profite bien du Canada tu vas sûrement y acquérir une énorme expérience, je te chauffe la place pour ton retour !

Aux collègues de tous les jours

Les infirmières de l'unité 30, de l'unité 20, du bloc cardio, j'ai été heureuse de travailler avec vous, j'ai hâte de vous retrouver

Les infirmières du bloc de M, et les infirmières de M1, préparez-vous je vais revenir. Malo par contre toi tu vas énormément me manquer

L'équipe du bloc de G, qui aura sûrement l'occasion de me revoir par ci par là

Marie-Christine, Agnès, Carole, et Brigitte, Marie-Pierre, Catherine, Frédérique, notre vraie collaboration va vraiment commencer

Aux représentants de laboratoire et particulièrement Vincent PICHAT

Aux plus importants

Benoit, mon homme à moi, sans toi je ne suis rien, tu me soutiens et me supportes en toutes circonstances depuis un sacré bout de temps déjà. Tu me fais rire, rêver, vibrer. Chaque jour qui passe me rattache plus à toi que le précédent, chaque jour qui passe mon amour est plus grand. Dans les épreuves nous sommes restés soudés, et je connais peu d'hommes qui auraient endossé avec tant de facilité la charge de parent solo 6mois durant pour permettre à sa conjointe de s'accomplir professionnellement. Sans toi cette thèse ne serait pas, ou du moins pas dans l'état où elle est maintenant. Tu m'as donné le plus beaux des cadeaux, et je sais qu'avec toi comme papa elle est bien partie dans la vie

Alice, ma fille chérie, mon rayon de soleil, qui me donne chaque jour tant d'amour, ton existence m'a rendue plus forte, avant ta venue je ne m'imaginais qu'on puisse aimer quelqu'un si fort, je suis admirative de la petite fille que tu es, et de cette grande fille que tu deviens chaque jour un peu plus

Mes parents, depuis toute petite vous m'avez poussée à me surpasser et à avancer dans la vie, sans votre soutien tout ceci ne serait pas. Je n'ai sûrement pas été l'adolescente modèle dont vous rêviez, mais j'espère que vous êtes fiers de l'adulte que je suis devenue

Mathilde, depuis le début on est comme chien et chat, mais au fond un profond attachement nous unit, et j'espère que tu trouveras ta voie dans la vie

Carmella, grande sœur de cœur, tu sais être présente et me soutenir quand j'en ai besoin, et ta bonne humeur et ton entrain sont communicatifs, je te souhaite enfin le bonheur et la paix que tu mérites

Monique et Max, merci de m'avoir accueillie les bras ouverts dès notre première rencontre, vous savez vous rendre disponibles à chaque fois que cela est nécessaire, merci de m'avoir ouvert les portes de cette deuxième belle et grande famille

Maria et Joseph, vous m'avez accueillie chez vous chaque jour pendant 10 ans, et cela a créé un réel attachement qui perdure tout au long du chemin. Merci de m'avoir donné le goût de la cuisine italienne et quelques bribes d'italien

Mes grand-parents, c'est grâce à eux que mes parents sont ce qu'ils sont, j'aurais voulu vous connaître plus longtemps

Jérôme et Léa, notre amitié solide est un pilier de mon bien-être, j'ai hâte qu'on se prévoie de nouvelles escapades

Marion, Caroline, Gwénaëlle, le temps et la distance nous ont séparées, j'espère un jour vous retrouver, vous me manquez

Nicolas, Elodie, Sylvain, Aurélie, je suis heureuse de vous avoir rencontrés, chaque trop rare occasion de vous revoir me remplit de joie

Nicolas, Aurore, Julien, Camille, ces vacances au ski auront été mémorables, je souhaite vivement réitérer l'aventure, mais sans ordinateur !

A tous ceux que j'ai oublié....

Je dédie cette thèse.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	2
GENERALITES.....	4
1. Définition – Histologie	5
2. Epidémiologie	6
3. Facteurs favorisants	11
4. Diagnostic de l'ostéosarcome	11
5. Localisation tumorale.....	25
6. Atteinte métastatique.....	26
7. Stratégies thérapeutiques.....	28
8. Facteurs pronostiques.....	46
MATERIEL ET METHODE	49
RESULTATS	54
1. Chirurgies thoraciques	55
2. Métastases	55
3. Suivi au long cours.....	56
4. Facteurs pronostiques.....	58
DISCUSSION.....	63
1. Indication de métastasectomie	64
2. Métastasectomies répétées.....	66
3. Critères de résécabilité	67
4. Voie(s) d'abord chirurgical.....	67
5. Exploration thoracique controlatérale.....	69
6. Modalités de résection parenchymateuse.....	70
7. Curage ganglionnaire	71
8. Chimiothérapie.....	72
9. Survie	72
10. Facteurs pronostiques.....	73
11. Alternatives de traitements locaux	76
12. Limites	88
CONCLUSIONS.....	89
BIBLIOGRAPHIE	91

INTRODUCTION

L'ostéosarcome est la tumeur osseuse maligne la plus fréquente, devant le chondrosarcome et le sarcome d'Ewing [1,2]. Il affecte environ 400 enfants et adolescents par an aux Etats-Unis [3]. L'incidence en France est estimée entre 100 et 150 cas par an [4].

Le taux de survie à 5 ans en cas d'ostéosarcome localisé est de 65 à 75% [5-7]. Environ 15 à 20% des patients présentent des métastases synchrones au diagnostic [5,8], dont 60 à 85 % sont situés uniquement au poumon [8-12]. Pour les autres patients, avec un ostéosarcome initialement localisé, des rechutes cancéreuses avec métastases pulmonaires métachrones surviennent chez plus de 30% des cas [8,12-14]. Malgré le développement de la chimiothérapie, le pronostic de ces jeunes patients métastatiques au poumon reste faible avec des taux de survie entre 20 et 40% à 5 ans [12,13,15]. Par conséquent, la prise en charge thérapeutique constitue toujours un véritable challenge pour le corps médical. La résection chirurgicale des métastases pulmonaires a, dans de nombreuses séries permis l'allongement de la survie, et fait désormais partie intégrante de la prise thérapeutique curative [15,16].

Après un descriptif de l'ostéosarcome et de sa prise en charge actuelle, nous présentons les résultats d'une étude que nous avons entreprise afin d'évaluer la survie à long terme, les facteurs pronostics et la morbi-mortalité post-opératoire après prise en charge chirurgicale des métastases pulmonaire des ostéosarcomes de l'enfant et de l'adulte.

Il s'agit d'une étude rétrospective basée sur les données du groupement hospitalier universitaire Lyonnais, en colligeant tous les patients opérés pour la première fois d'une ou plusieurs métastases pulmonaires d'ostéosarcome entre 1992 et 2013.

Les caractéristiques techniques, les facteurs pronostiques ainsi que les alternatives thérapeutiques locales seront discutés.

GENERALITES

1. Définition – Histologie

L'ostéosarcome provient des cellules mésenchymateuses, et est anatomopathologiquement caractérisé par la présence de cellules fusiformes et d'une formation ostéoïde aberrante [17].

Les cellules tumorales ont la capacité de produire du tissu ostéoïde [4,18].

Il existe plusieurs variétés histologiques d'ostéosarcome. Les plus fréquents sont les ostéosarcomes de haut grade, définis ainsi en raison d'un index mitotique élevé et sur la base d'anomalies cytonucléaires prononcées. Il en existe plusieurs sous-types, sur la base d'une différenciation variable : l'ostéosarcome ostéoblastique, correspondant à la forme classique, l'ostéosarcome chondroblastique, associé à du tissu tumoral produisant du cartilage et atteignant plus fréquemment les os plats, l'ostéosarcome fibroblastique, et plus rarement l'ostéosarcome télangiectasique marqué par sa richesse en néovaisseaux, l'ostéosarcome à petites cellules ou à cellules géantes [18].

Les ostéosarcomes de faible grade sont encore plus rares, sont moins agressifs sur le plan clinique et moins pourvoyeurs de métastases [18].

Nous traiterons dans cette thèse de l'ostéosarcome de haut-grade, qui rassemble entre 80 et 90% de l'ensemble des ostéosarcomes [19].

L'ostéosarcome peut également être un cancer secondaire, après rétinoblastome, sarcome (sarcome d'Ewing, rhabdomyosarcome, fibrosarcome, chondrosarcome), carcinome (utérin, pulmonaire, gastrique), cancer testiculaire, médulloblastome et hémopathie (lymphome Hodgkinien et non-Hodgkinien, leucémie aigue) [5].

Les patients présentant un ostéosarcome secondaire sont plus âgés, et présentent une tendance à une localisation plutôt axiale [5].

2. Epidémiologie

Les ostéosarcomes sont des tumeurs rares, touchant environ 1 à 2 individus par million d'habitants et par an dans les pays occidentaux [18], et correspondent à moins de 1% des cancers de l'adulte. Cette pathologie est considérée comme une maladie orpheline [20].

2.1 Incidence

L'incidence globale de l'ostéosarcome est de 0.2 à 0.3/100 000/an. Celle-ci est plus élevée chez les adolescents de 11 à 19 ans, à 0.8 à 1.1/100 000/an, chez qui l'ostéosarcome correspond à plus de 10 % des cancers solides [2,21].

L'âge moyen au diagnostic est de 15 à 17 ans [5,22]. L'ostéosarcome chez les très jeunes enfants est très rare, avec seulement 0,8% d'ostéosarcomes durant les cinq premières années de vie [2,21].

Chez l'enfant et l'adolescent, l'ostéosarcome est la tumeur osseuse maligne la plus fréquente (55%) devant le sarcome d'Ewing (36%) [1]. Parmi les cancers de l'enfance, l'ostéosarcome est le huitième en incidence parmi les principales tumeurs pédiatriques [3] :

- Leucémie (30%)
- Tumeurs cérébrales ou du système nerveux (22,3%)
- Neuroblastome (7,3%)
- Tumeur de Wilms (5,6%)
- Lymphome non hogkinien (4,5%)
- Rhabdomyosarcome (3,1%)
- Rétinoblastome (2,8%)
- Ostéosarcome (2,4%)
- Sarcome d'Ewing (1,4%)

On observe une différence d'incidence selon l'origine raciale, avec une incidence de 6,8/an/million chez les patients noirs, de 6,5/an/million chez les patients hispaniques et de 4,6/an/million chez les patients de type caucasien (intervalle de confiance de 95%) [3].

L'incidence de l'ostéosarcome a une distribution bimodale avec un pic à l'adolescence et un deuxième pic survenant pendant la septième et la huitième décade de la vie [4]. Ce dernier, est souvent considéré comme un cancer secondaire lié à une transformation sarcomateuse d'une maladie de Paget osseuse ou d'autres lésions osseuses bénignes [1,3,23,24].

On peut noter que le premier pic d'incidence chez les adolescents de 10 à 14 ans coïncide avec la poussée de croissance pubertaire, suggérant une étroite relation entre la croissance pubertaire et l'ostéosarcome [3]. Ainsi, le premier pic d'incidence survient plus tôt chez les filles que chez les garçons (12 ans versus 16 ans). Cela est corrélé à la survenue plus précoce du pic de la puberté et de la poussée de croissance, et pourrait suggérer que la croissance osseuse ou les modifications hormonales de la puberté pourraient contribuer à l'étiopathogénie des ostéosarcomes [1].

Lorsqu'on regarde la répartition des ostéosarcomes par classe d'âge, on observe que 11,8% des ostéosarcomes sont diagnostiqués pendant la première décade, 68,2% dans la deuxième, 13,1% dans la troisième, 3,7% dans la quatrième décade, et seulement 3,2% sont mis en évidence plus tardivement dans la vie [5].

2.2 Sex ratio

Quel que soit l'âge, les hommes sont plus atteints que les femmes, avec un sex-ratio de 1.22 à 1.4:1. [1,2,25]. Chez l'enfant, le sex-ratio atteint 1,34 :1 [1]. Chez les patients de plus de 60 ans, l'ostéosarcome survient moins souvent chez les hommes avec un sex-ratio de 0,89 :1, en particulier lorsque l'ostéosarcome est un deuxième cancer ou une évolution d'une autre pathologie (sex-ratio à 0,66 :1) [1]. Dans certaines études, la prédominance masculine atteint les 60% [5,22].

2.3 Survie

Les cancers osseux ou des articulations représentent 8,9% des décès chez les enfants et les adolescents [3].

Avant les années 1980, le taux de survie des patients atteints d'ostéosarcome était d'environ 20%. Les études cliniques incluant de la chimiothérapie néoadjuvante avant résection chirurgicale définitive puis une chimiothérapie adjuvante ont débuté dans les années 1980. De ces études résulte une rapide amélioration de la survie à 5 ans jusque des taux de 70% [1,3]. En 2002, Bielack et al rapportent des taux de survie à 5, 10 et 15 ans de 65,3%, 59,8%, et 57,3% respectivement [5]. La survie des ostéosarcomes métastatiques est retrouvée entre 13 et 57% [21,26] (figure 2).

Cependant, sur la dernière décennie, il n'y a pas eu d'amélioration nette du taux de survie (figure 1) [1].

La progression tumorale est la cause de décès dans 90% des cas. Les plus fréquentes autres causes de décès sont les effets secondaires d'une seconde ligne de chimiothérapie, le plus souvent conséquence de la myélosuppression, de la cardiopathie induite par les anthracyclines, un deuxième cancer et des complications péri-opératoires. Les décès en phase de traitement sont à rapporter aux complications de type pancytopénie, et les décès tardifs en phase de rémission sont plutôt liés à la cardiomyopathie induite par les anthracyclines ou à un deuxième cancer [5].

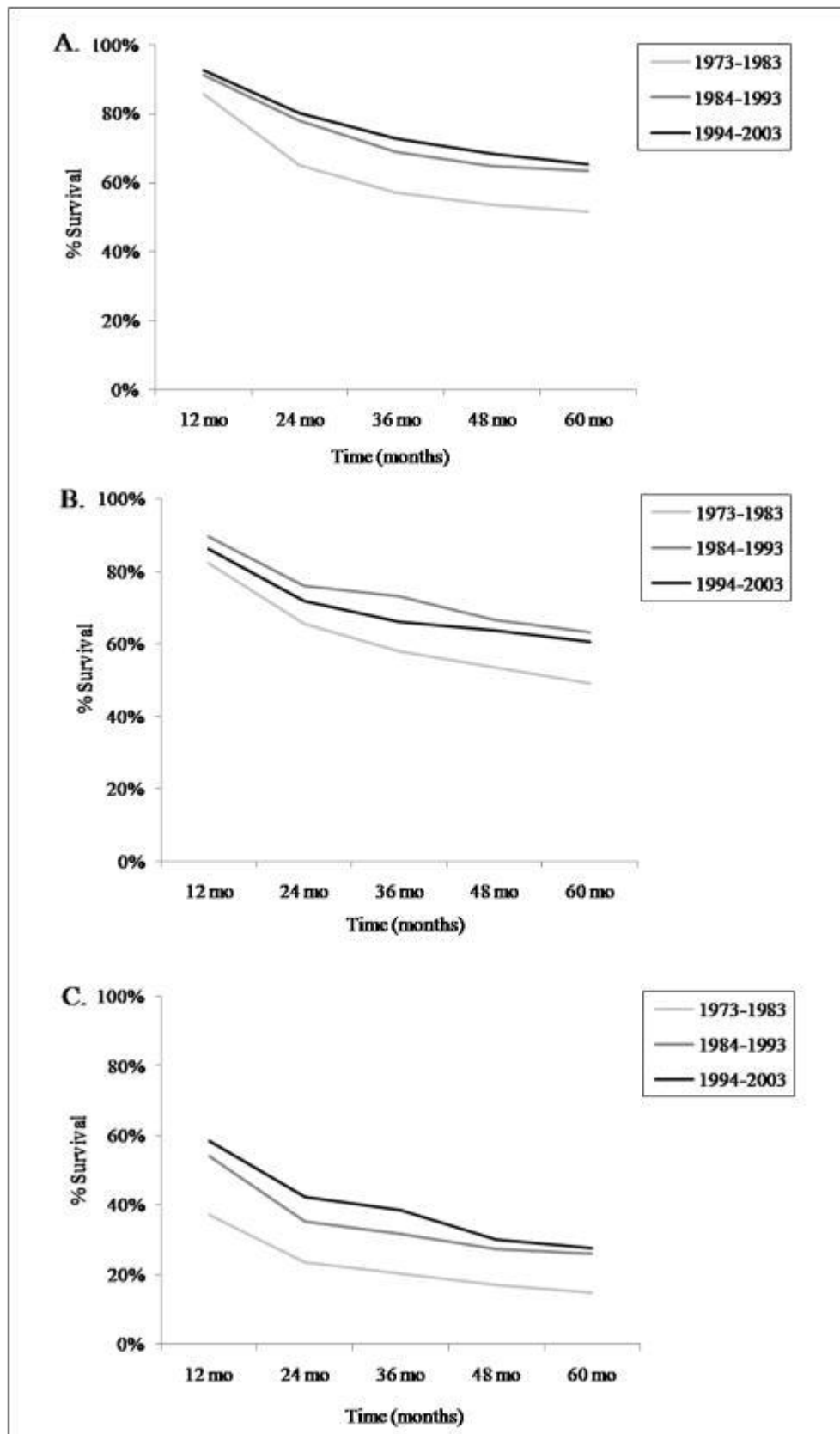


Figure 1 : Survie à 5ans de l'ostéosarcome, sur des intervalles de 10 ans, selon des groupes d'âges : de 0 à 24 ans (A), de 25 à 59 ans (B), et supérieur à 60 ans (C). La survie a augmenté significativement entre la période allant de 1973 à 1983 et celle allant de 1984 à 1993, et par la suite on observe peu de changements [1].

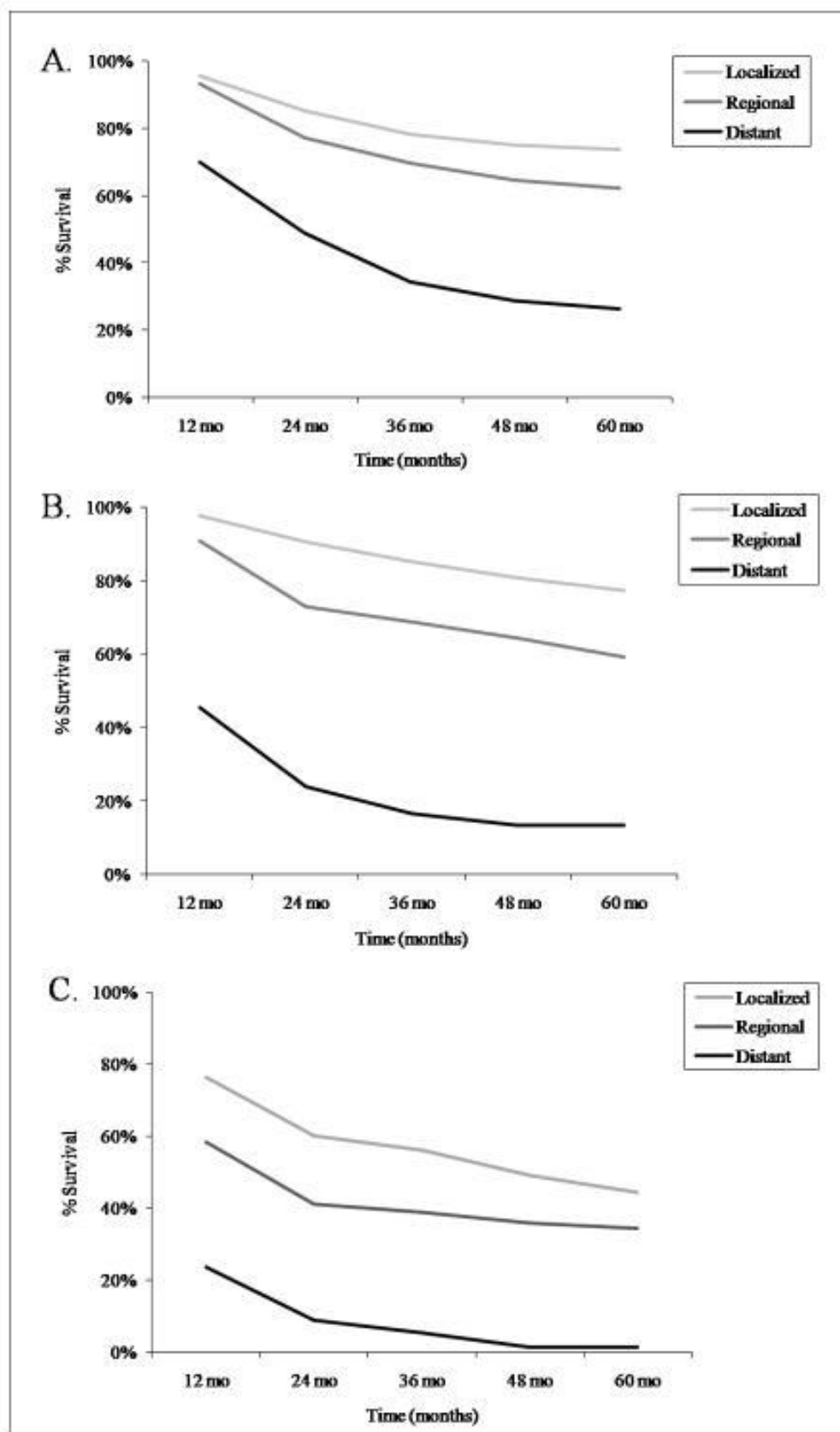


Figure 2 : Survie à 5 ans de l'ostéosarcome selon des groupes d'âge et selon le stade localisé, avec atteinte métastatique régionale ou à distance. A : de 0 à 24 ans ; B : de 25 à 59 ans ; C : plus de 60 ans [1]

3. Facteurs favorisants

Dans la majorité des ostéosarcomes primitifs l'étiologie est inconnue [21]. La plupart des ostéosarcomes sont sporadiques [4].

Les études cytogénétiques ont retrouvés des facteurs de risque constitutionnels, comme une mutation germinale du gène du rétinoblastome, le syndrome de Li-Fraumeni (mutation de p53), le syndrome de Werner, le syndrome de Rothmund-Thomson, le syndrome de Bloom [4,18].

Quelques facteurs de risque non constitutionnels sont associés au risque d'ostéosarcome, comme une irradiation antérieure, qu'elle ait été effectuée pour une tumeur bénigne ou maligne ou un antécédent de chimiothérapie comportant des agents alkylants ou des anthracyclines [4].

L'ostéosarcome peut également être secondaire, à une maladie de Paget (1%), à une tumeur bénigne (tumeur à cellules géantes, notamment irradiée), ou à une tumeur maligne de faible grade comme le chondrosarcome de grade 1 [18].

4. Diagnostic de l'ostéosarcome

4.1 Examen clinique

La symptomatologie est composée principalement d'une triade : douleur, tuméfaction et impotence fonctionnelle.

Les douleurs sont quasi constantes, de type inflammatoire, nocturnes, et persistantes sur plusieurs jours ou semaines. Elles apparaissent parfois à la suite d'un traumatisme minime [18].

La tuméfaction est inflammatoire, chaude, sensible à la palpation. Elle peut être associée à un envahissement cutané ou à une symptomatologie d'aval, liée à une compression vasculaire ou nerveuse. Cette tuméfaction est moins évidente dans les ostéosarcomes de topographie axiale [18].

L'impotence fonctionnelle est également variable en fonction de la localisation tumorale. Une boiterie est fréquemment retrouvée dans le cas d'ostéosarcomes localisés aux membres inférieurs [18].

Des symptômes généraux peuvent être retrouvés, de type altération de l'état général, amaigrissement ou fièvre [18]. Parfois la lésion tumorale est révélée par une fracture pathologique.

L'examen clinique ne permet que rarement de retrouver des localisations métastatiques, hormis en cas de métastases osseuse [18].

La durée entre le début de la symptomatologie et le diagnostic est d'environ 69 jours. En cas de tuméfaction osseuse perceptible cliniquement, cette durée est raccourcie à 40 jours [5]. De même, les ostéosarcomes métastatiques d'emblée bénéficient d'un plus court délai au diagnostic, attribué au comportement plus agressif de la tumeur [27]. Les tumeurs axiales, les métastases pulmonaires inaugurales ou l'âge avancé sont associés à une plus longue anamnèse [5].

4.2 Imagerie

Le « Children's Oncology Group » a proposé des guidelines concernant les examens d'imagerie (tableau 1) [28].

Site	Anatomic imaging	Functional imaging
At presentation and prior to surgery/local control		
Primary and bone metastases	AP and lateral radiographs	
Primary tumor	MRI with gadolinium (pre-surgery exam should be performed within 4 weeks of surgery)	
Bone metastases	MRI with gadolinium or CT scan with contrast (recommended for possible bone metastases if diagnosis uncertain)	
Chest	CT	
Chest	AP and lateral radiographs (Recommended at presentation only)	
Whole body		MDP bone scintigraphy (with addition of SPECT recommended)
Whole body		FDG-PET (Recommended)

Tableau 1 : Imagerie de l'ostéosarcome : Guidelines du Children's Oncology Group [28]

Site	Anatomic imaging	Functional imaging	Timing
Baseline after surgery/local control			
Primary and bone metastases	AP and lateral radiographs		Within 2 weeks of surgery
Primary tumor	MRI with gadolinium or CT scan with IV contrast (in patient's without significant metallic artifact at primary tumor site)		3–4 months after local control
Bone metastases	MRI with gadolinium or CT scan with contrast (recommended for possible bone metastases if diagnosis uncertain)		
Surveillance on chemotherapy			
Primary and bone metastases	AP and lateral radiographs		After 3 cycles (approximately 50% through post-op chemotherapy)
Chest	CT		After 4 cycles (approximately 50% through post-op chemotherapy)
Whole body		MDP bone scintigraphy (add SPECT of lungs if pulmonary metastases suspected)	At the end of cytotoxic chemotherapy, sooner if symptoms or abnormal imaging (if surgical or other intervention contemplated)
Whole body		FDG-PET	Recommended—at the end of cytotoxic chemotherapy, sooner if symptoms or abnormal imaging (and surgical or other intervention contemplated AND positive on prior FDG-PET)
Primary and bone metastases	MRI with gadolinium or CT scan with IV contrast		Recommended if symptoms or abnormal imaging (and surgical or other intervention contemplated)
Surveillance post-chemotherapy			
Primary and bone metastases	AP and lateral radiographs		q 3 months × 8, then q 6 months × 6, then q 12 months × 5
Chest	CT		q 3 months × 8, then q 6 months × 2, then q 12 months × 2
Chest	AP and lateral radiographs		q 12 months × 5 (starting after last scheduled chest CT)
Whole body		MDP bone scintigraphy	If symptoms or abnormal imaging (and surgical or other intervention contemplated)
Whole body		FDG-PET	Recommended if symptoms or abnormal imaging (and surgical or other intervention contemplated AND positive on prior FDG-PET)
Primary and bone metastases	MRI with gadolinium or CT scan with IV contrast		Recommended if symptoms or abnormal imaging (and surgical or other intervention contemplated)

4.2.1 Bilan local

4.2.1.1 Radiographie

Les clichés radiographiques standards en regard de la tuméfaction osseuse sont la première étape du diagnostic morphologique [29].

Il est retrouvé une masse tumorale avec destruction de l'architecture osseuse, envahissement fréquent des tissus mous adjacents, et rupture corticale. On retrouve en particulier des images de calcifications irrégulières des tissus mous, souvent qualifiées d'images en feu d'herbe [18] (figures 3 et 4).



Figure 3 : Ostéosarcome de l'extrémité supérieure du tibia [30]



Figure 4 : Ostéosarcome de l'extrémité inférieure du radius

L'identification d'une tumeur osseuse dont la malignité ne peut être exclue sur les radiographies standards conduit à la réalisation systématique d'une imagerie complémentaire. Cela permet de préciser la localisation de la tumeur osseuse et son extension aux os, muscles, articulations, vaisseaux sanguins et nerfs adjacents [28].

4.2.1.2 IRM

Bien que certaines études n'aient pas retrouvé de différence significative entre le scanner et l'IRM dans l'étude de l'extension locale de la tumeur osseuse [31], l'IRM du compartiment atteint étendue aux articulations adjacentes est considérée par certaines équipes comme l'examen d'imagerie complémentaire à réaliser systématiquement et en première intention après la mise en évidence sur des radiographies standard d'une tumeur osseuse [2,28]. L'IRM est de surcroît un examen non irradiant.

L'IRM avec séquences T1 et T2 et injection de produit de contraste est indispensable, notamment pour les ostéosarcomes des extrémités. Elle permet de préciser la taille de la lésion, son extension aux tissus mous environnants et d'identifier ses rapports avec les structures adjacentes et notamment les paquets vasculo-nerveux [18] (Figure 5). L'IRM permet également de mettre en évidence la présence de skip métastases [28].



Figure 5 : Ostéosarcome de l'extrémité inférieure du fémur [32]

L'IRM doit être au mieux effectuée avant la réalisation de la biopsie osseuse, d'une part car elle peut aider à déterminer le meilleur site de biopsie possible, et d'autre part afin d'éviter les modifications induites par le geste biopsique [28,29].

Un autre IRM est effectuée juste avant le geste chirurgical définitif, dans le but d'évaluer l'évolution tumorale sous chimiothérapie et l'extension de l'œdème péri-tumoral, afin de pouvoir redresser si besoin le geste chirurgical à prévoir, d'autant plus si le sauvetage de membre était discuté [28].

4.2.1.3 Tomodensitométrie

L'examen tomodensitométrique ne devrait être utilisé qu'en cas de doute ou de problème diagnostique, afin de visualiser plus précisément les calcifications, formations péri-ostiales, destructions corticales ou envahissement des tissus mous [2].

La scannographie va retrouver les images ostéolytiques et de rupture corticale identifiées sur la radiographie standard. L'examen permettra de préciser l'extension aux parties molles adjacentes, et de réaliser une étude de taille et de volume de la lésion tumorale (figure6). Le scanner sera préféré pour le bilan local des ostéosarcomes de localisation axiale [18].



Figure 6 : Ostéosarcome de l'extrémité inférieure du fémur [33]

4.2.2 Bilan d'extension

4.2.2.1 Radiographie thoracique

La radiographie thoracique initiale à la recherche de lésions pulmonaires métastatiques est recommandée, mais non obligatoire [28]. Elle permet de servir de base de comparaison lors des radiographies thoraciques de surveillance effectuées lors du suivi au long cours [28] (figure 7).

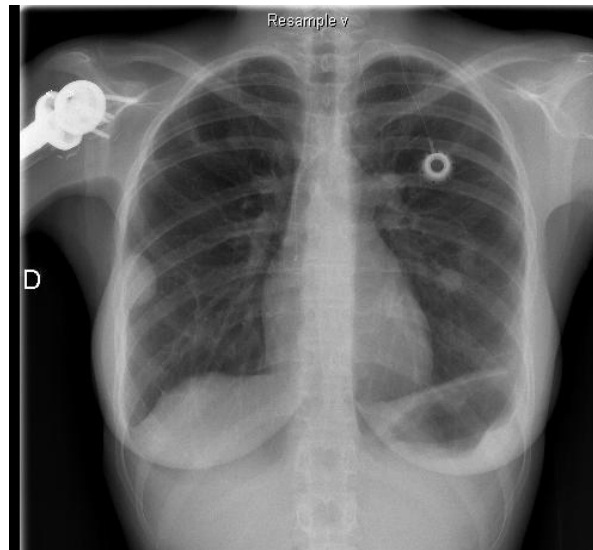


Figure 7 : Métastases pulmonaires bilatérales

4.2.2.2 Scanner thoracique

Le scanner thoracique est considéré comme le gold standard dans la recherche de métastases pulmonaires [21]. En effet le scanner est très supérieur à la radiologie conventionnelle pour la recherche de métastases pulmonaires [34]. L'injection de produit de contraste n'est pas nécessaire, sauf en cas d'envahissement hilair, médiastinal ou de la paroi thoracique, afin de déterminer avec précision les limites et extensions tumorales [28].

Il est également fortement recommandé de réaliser le scanner thoracique avant la réalisation de la biopsie, afin d'éviter un doute diagnostique avec la présence d'atélectasies induites au décours du geste sous anesthésie générale ou sédation profonde [28].

Les lésions métastatiques apparaissent calcifiées, rondes ou ovoïdes, à bords nets, et le plus souvent localisées en périphérie [35] (figures 8 et 9).

Des critères diagnostiques ont été définis par le groupe d'étude de l'ostéosarcome européen et américain (European and American Osteosarcoma Study Group 1 EURAMOS)[36] 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 »

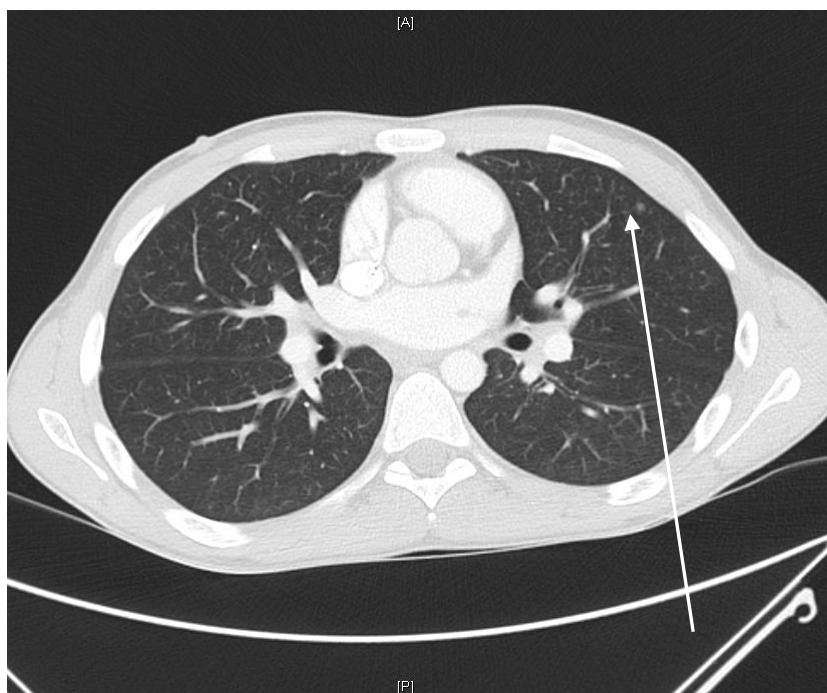


Figure 8 : Métastase pulmonaire d'un ostéosarcome (flèche).
On voit la difficulté diagnostique avec une lésion autre, notamment du fait sa petite taille.

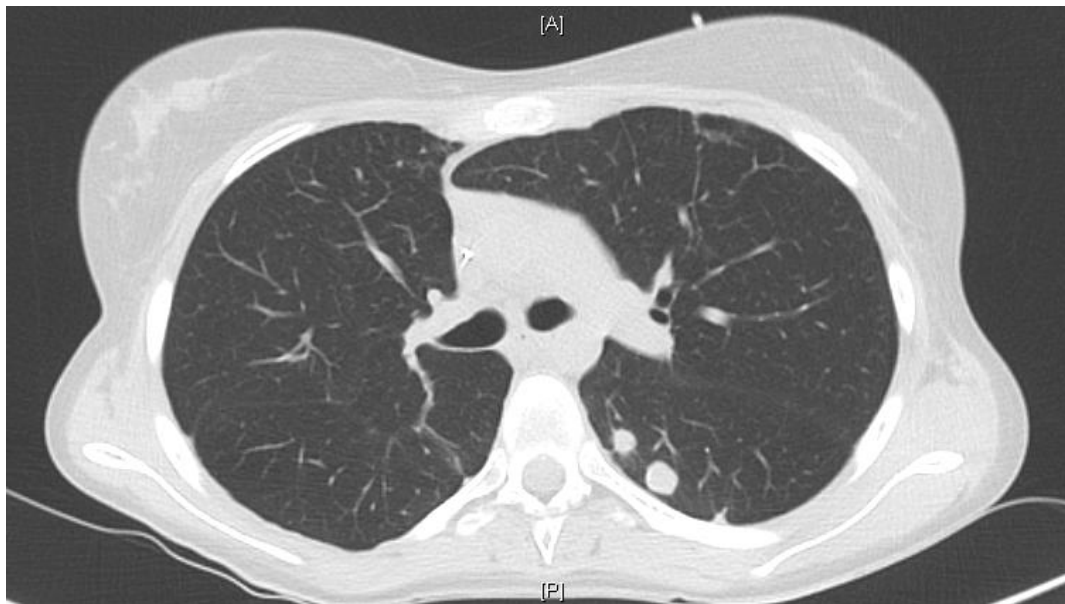


Figure 9 : Métastases pulmonaires d'un ostéosarcome

4.2.3 Imagerie fonctionnelle

L'imagerie fonctionnelle est utile pour la recherche de métastases osseuses ou de « skip métastases ». En cas de prise de contraste, les régions concernées feront par la suite l'objet de radiographies standard et d'imagerie complémentaire comme l'IRM ou le scanner.

Deux types d'examens sont réalisés en routine, la scintigraphie osseuse au technetium-99m-méthylène-diphosphonate (MDP), et le PET-scanner au Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose (FDG) (figure 10).

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 [37] et des métastases pulmonaires [38]. La comparaison entre le FDG-PET/TDM et le FDG-PET seul retrouve une supériorité du FDG-PET/TDM dans la pertinence diagnostique [37].

Une étude comparative entre la scintigraphie à l'acide dimercaptosuccinique pentavalent marqué au ^{99m}Tc -DMSA et le PET-scanner au ^{18}F -DFG a retrouvé une



Figure 10 : Prise de contraste intense au [^{18}F]FDG (a et b) et en $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA (c) de la tumeur primaire située au niveau du fémur droit, ainsi que du nodule pulmonaire située au niveau du lobe inférieur gauche [39]

équivalence entre les deux examens concernant l'évaluation de la tumeur primaire et la détection de lésions métastatiques de plus de 1 cm, le PET-scanner étant plus sensible à la détection des lésions métastatiques infra-centimétriques [39]. Néanmoins, le scanner spiralé reste supérieur au FDG-PET/TDM dans la détection des métastases pulmonaires [37].

Le PET-TDM est recommandé mais non obligatoire lors de la prise en charge [28]. La scintigraphie osseuse au MDP est recommandée à la fin de la chimiothérapie afin de servir de base de comparaison pour les examens futurs [28].

4.2.4 Surveillance

La surveillance après la chirurgie de résection tumorale consiste tout d'abord en une radiographie standard du site tumoral à 2 semaines de l'intervention, puis d'un scanner ou d'une IRM à 3-4 mois [28]. L'IRM sera très sensible aux anomalies des tissus mous adjacents, et le scanner montrera mieux la présence de formation osseuse sclérotique [28].

La surveillance post-thérapeutique a pour but de détecter rapidement une rechute tumorale curable. Elle est effectuée pendant 10 ans [28].

Elle consiste en des radiographies standard du site primaire de l'ostéosarcome, associées à des radiographies thoraciques intercalées avec des tomodensitométries thoraciques durant les cinq premières années. Des scintigraphies osseuses au MDP et/ou des FDG-PET/TDM seront effectués en cas d'anomalie à l'examen clinique ou sur les autres examens radiologiques [28].

4.3 Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique de la lésion tumorale est indispensable à la prise en charge thérapeutique du patient.

La biopsie doit être effectuée par un chirurgien ou un radiologue d'une équipe multidisciplinaire dans un centre de référence [2]. Du fait du risque majeur d'ensemencement tumoral tout le long du trajet de biopsie, l'incision chirurgicale devra être la plus courte possible. Dans certaines situations, la biopsie au trocard sous contrôle radiographique peut être une technique appropriée [2,29].

Les trajets de ponction ainsi que la cicatrice cutanée en cas de biopsie chirurgicale sont considérés comme contaminés par la tumeur, et devront être réséqués au décours du geste chirurgical définitif afin d'éviter une récurrence locale. Pour ce faire, les trajets de trocards sont tatoués en fin de procédure.

L'étude du fragment biopsique permet de confirmer le diagnostic d'ostéosarcome, de préciser le sous-type histologique et d'effectuer des techniques d'immunohistochimie et de diagnostic moléculaire par PCR. Celle-ci devra être réalisée par un praticien anatomopathologiste expérimenté [2].

Des fragments biopsiques doivent être de façon systématique envoyés pour analyse bactériologique pour diagnostic différentiel [2].

Une partie du produit de la biopsie sera congelée, en vue d'analyses ultérieures, en particulier pour de futures analyses moléculaires dont pourrait bénéficier le patient.

L'analyse anatomopathologique va permettre de classifier le type d'ostéosarcome.

Les cellules tumorales présentent des atypies cytonucléaires témoignant de leur malignité :

- Cellules de grande taille avec rapport nucléocytoplasmique augmenté
- Anisonucléose importante
- Anomalies chromatinienne
- Mitoses abondantes et fréquemment anormales

Ces anomalies cytologiques permettent de classer les ostéosarcomes en quatre grades de malignité selon la classification de Broders. La plupart des ostéosarcomes sont de haut grade de malignité (grade 3 ou 4) [40].

La classification de Dahlin des ostéosarcomes va distinguer trois sous-types [40]:

- Ostéoblastique : lorsque les cellules tumorales produisent exclusivement de l'os (50% des cas) (figure 11)

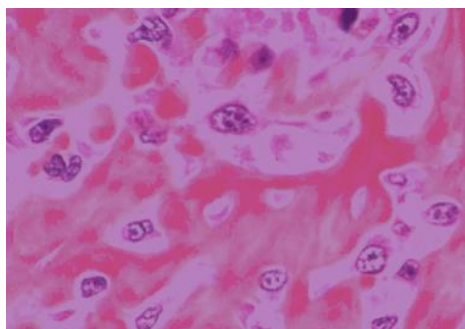


Figure 11 : Ostéosarcome ostéoblastique [41]

- Chondroblastique : lorsque la tumeur crée du cartilage, parfois de façon prédominante (25% des cas) (figure 12)

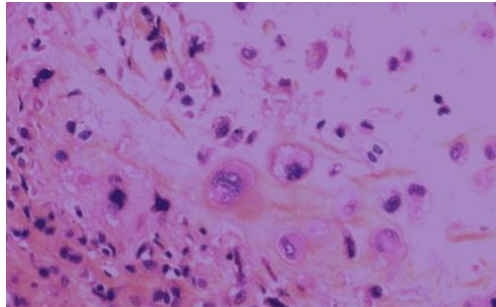


Figure 12 : Ostéosarcome chondroblastique [41]

- Fibroblastique : lorsque les cellules sarcomateuses prennent l'allure de fibroblastes et produisent essentiellement du tissu fibreux et très peu de substance osseuse, rendant parfois difficile le diagnostic différentiel avec un fibrosarcome (figure13)

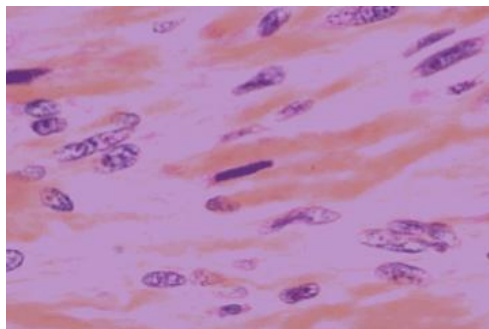


Figure 13 : Ostéosarcome fibroblastique [41]

4.4 Biologie

La physiopathologie du processus métastatique des ostéosarcomes est encore mal comprise. La mise en évidence des caractéristiques moléculaires à valeur pronostique de la tumeur primaire pourrait permettre d'adapter la prise en charge au niveau de risque. Ainsi les patients à haut risque recevraient le traitement le plus agressif, alors que les patients à risque moindre pourraient en être épargnés [42]. Des études récentes ont montré que certains facteurs étaient associés à un moins bon pronostic : une forte expression du cytochrome P450 (CYP3A4/5) [43], l'expression de Her-2/neu (human epidermal growth factor) [44], l'expression de télomérase [45], une faible expression de ErbB2 [46], une forte

expression de VEGF [47], une surexpression de p53 [48] et d'autres encore. L'association potentielle entre le profil moléculaire de la tumeur primaire et le pronostic sont en attente de validation par des études cliniques prospectives [42]. De même, chez les mauvais répondeurs à la chimiothérapie, aucun marqueur n'a été validé afin d'orienter le choix thérapeutique entre les protocoles de chimiothérapie connus, les nouvelles thérapies ou une escalade thérapeutique [17].

5. Localisation tumorale

L'ostéosarcome de haut grade peut survenir au niveau de n'importe quel os. Le plus souvent, il est juxtaposé à l'articulation du genou, avec l'atteinte du fémur (42-43%), dont 75% des atteintes surviennent au niveau distal, et du tibia (19-23%), dont 80% des cas se situent au niveau proximal. L'humérus proximal, représente 10% des cas, et pour 90% des patients l'ostéosarcome est localisé au niveau de l'humérus proximal [1,3,5,18,49,50]. L'étude de Bielack portant sur 1702 ostéosarcomes retrouve 93% de localisation aux extrémités, et 6,3% au niveau du tronc. Parmi les tumeurs des extrémités, 87,7% sont situées dans la jambe et 12,3 % au niveau des bras. Les tumeurs primaires impliquent le genou (fémur distal, tibia ou péroné proximal) dans 75,7% des tumeurs des jambes et 71% de l'ensemble des ostéosarcomes [5].

Les autres localisations se trouvent au niveau du crâne ou de la mâchoire (8%) et du pelvis (8%) [3].

Ces os présentent une division cellulaire rapide en lien avec la vitesse de croissance accélérée pendant l'adolescence [21].

L'ostéosarcome survient typiquement au niveau de la métaphyse à proximité de la plaque de croissance [29]. Les signaux de stimulation associés à la croissance pubertaire seraient un événement déclenchant l'oncogenèse de l'ostéosarcome. Bien qu'ayant une localisation principalement métaphysaire, les ostéosarcomes de haut grade peuvent aussi se situer au niveau diaphysaire ou épiphysaire [3,18].

En comparaison avec les lésions atteignant les extrémités, les ostéosarcomes du squelette axial sont associés à un âge plus élevé, une plus longue durée des symptômes, une plus forte probabilité de métastases, une plus grande proportion à être un ostéosarcome secondaire et enfin à un moins bon pronostic [5,21].

Chez les patients âgés, la distribution anatomique de l'ostéosarcome varie. En effet bien que la majorité des sites tumoraux s'effectue toujours au niveau des longs os des membres inférieurs, avec une incidence moindre (27%), le deuxième site le plus atteint est la région pelvienne (19%). Ainsi, l'atteinte du squelette axial et des os du crâne et de la face est principalement observée chez l'adulte [2,5]. De même, la tumeur survient plus fréquemment au niveau de zones qui ont déjà été irradiées ou qui présentent des anomalies osseuses [51].

6. Atteinte métastatique

La plupart des patients ont un ostéosarcome localisé au moment du diagnostic. Environ 15 à 25 % des patients ont des métastases détectables lors du diagnostic initial. Le poumon est le site le plus fréquent de métastase, atteignant plus de 85% des atteintes métastatiques (figure 14). L'os est le deuxième site le plus fréquent d'atteinte métastatique (8-10%) [5,21]. Les autres sites métastatiques, sont le cerveau, et plus rarement les tissus mous et les ganglions lymphatiques [18,21].

Les patients présentent une atteinte osseuse régionale synchrone (skip métastase) entre 0,7 et 25% des cas [52,53]. Le pronostic de ces patients est controversé entre les différentes études, de 0 à 50% de survivants à 5 ans [53].

Avant l'ère de la chimiothérapie, plus de 80% des ostéosarcomes localisés, traités par amputation seule développaient des métastases, le plus souvent survenant dans la première année après le diagnostic [54]. On considère que 80 à 90% des patients ont des micro-métastases, infra-cliniques ou non détectées par les techniques d'imagerie actuelles [21].

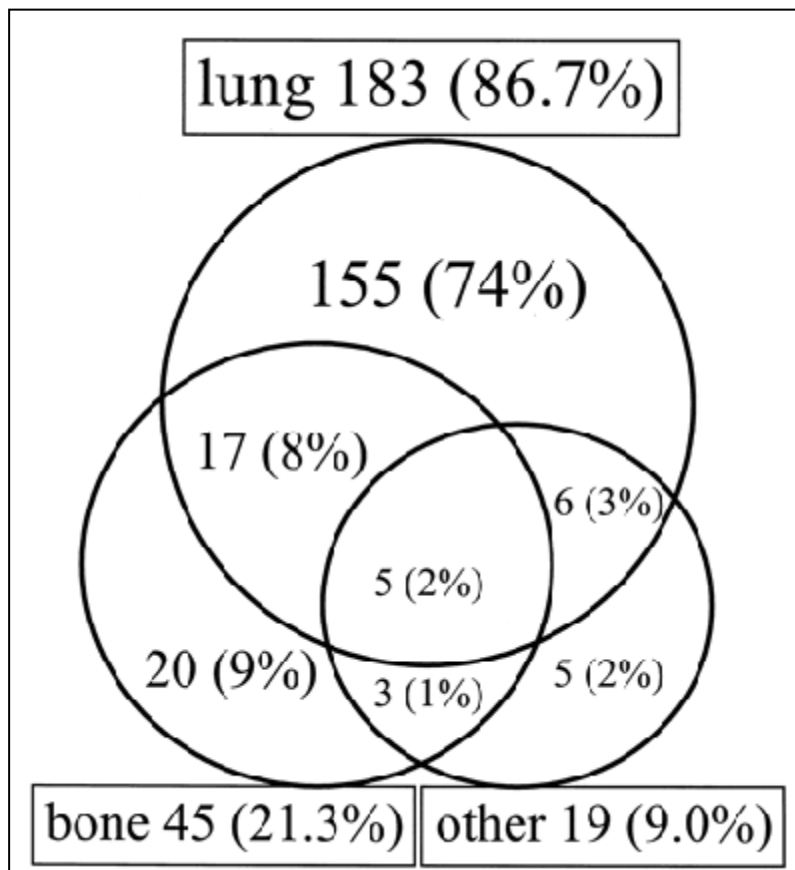


Figure 14 : Site d'envahissement métastatique primaire chez 211 patients [5]

6.1 Métastases pulmonaires

Le poumon est le site électif des métastases des ostéosarcomes [14]. Dans 20 % des cas, les métastases pulmonaires sont synchrones au diagnostic initial de l'ostéosarcome [8]. Secondairement, 30 à 40 % patients présentant un ostéosarcome localisé vont développer une métastase pulmonaire. Parmi les ostéosarcomes métastatiques, 50 à 60% vont récidiver uniquement au poumon [15].

La première métastasectomie a été rapportée par Divis en 1927. Par la suite, d'autres études ont montré que la métastasectomie pouvait être curatrice [55]. La résection des métastases pulmonaires permet de prolonger la survie et est partie intégrante du traitement des ostéosarcomes [15,16]. De nombreuses séries rétrospectives ont montré

qu'une approche chirurgicale agressive pour les métastases pulmonaires des ostéosarcomes améliore la survie des patients [14,15,56-59]. Les patients présentant des métastases pulmonaires sont de meilleur pronostic que ceux présentant des métastases autres [5].

Les critères de sélection des patients éligibles à la chirurgie de résection des métastases pulmonaires sont les suivants :

- Résécabilité de la lésion
- Etat général du patient et réserve respiratoire
- Contrôle de la tumeur initiale
- Absence d'autre métastase extra-thoracique [60]

7. Stratégies thérapeutiques

Le traitement actuel des ostéosarcomes de haut grade consiste en une chimiothérapie néoadjuvante, suivie par la résection chirurgicale de toutes les lésions détectées (y compris les métastases), puis d'une chimiothérapie adjuvante, de préférence dans le cadre d'études cliniques [2,21].

Plus de la moitié des patients se présentant avec un ostéosarcome des extrémités ou du tronc, de haut grade et vierge de tout traitement peuvent devenir de long survivants s'ils bénéficient du traitement adapté [5].

7.1 Chirurgie

La prise en charge chirurgicale doit s'effectuer au sein d'une équipe expérimentée, et riche d'un large panel de modalités de chirurgies reconstructrices [2].

Le but de la chirurgie est à la fois de réséquer la lésion tumorale, et de préserver le maximum de fonction possible. Il faut s'efforcer d'obtenir des marges chirurgicales

suffisantes, étant donné que des marges chirurgicales étroites sont associées à un risque augmenté de récurrence locale [61].

La chirurgie consiste dans 54,8% à une résection tumorale, et dans 44,8% à une chirurgie délabrante (amputation, désarticulation, ou rotation plastie) [5]. Les travaux actuels en chirurgie oncologique orthopédique se concentrent sur des moyens de préserver les tissus non envahis, et sur le développement de nouvelles techniques de reconstructions biologiques et non biologiques du compartiment osseux et des tissus mous adjacents, dans le but d'optimiser la fonction [62]. La pratique des chirurgies délabrantes a diminué de 60,1% dans les années 1980 à 31,4% dans les années 1990, jusqu'à atteindre 20% de nos jours [5,21]. On observe des taux de récurrence locale de 2 à 3% après une amputation et de 5 à 7% après une chirurgie conservatrice, sans différence significative sur la survie [21]. De même, il n'a pas été retrouvé de corrélation entre le type de chirurgie (chirurgie majeure délabrante ou sauvetage de membre) et la survie [5].

Seule une minorité des lésions axiales peut être ôtée de façon carcinologiquement satisfaisante [5].

7.2 Chimiothérapie

De nos jours, 99,9% des patients bénéficient de chimiothérapie [5]. Celle-ci est administrée au sein d'une équipe d'oncologie adulte ou pédiatrique dans les infrastructures appropriées.

Avant l'ère de la chimiothérapie, plus de 80% des patients ayant un ostéosarcome localisé et traité par chirurgie seule développaient des métastases, le plus souvent dans la première année après le diagnostic [54].

Le bénéfice de la chimiothérapie a été validé dans les années 1980, avec une étude multi-centrique randomisée comparant la survie sans rechute puis la survie globale entre des

patients ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale seule ou d'une prise en charge chirurgicale suivie d'une chimiothérapie adjuvante [6]. La survie sans récurrence est passée de 10 - 20 % à plus de 60 % [2,6,17], et cette différence significative s'est maintenue sur un suivi de plus de 5 ans, entérinant le fait que la chimiothérapie améliore la survie globale et ne retarde pas uniquement la progression tumorale.

L'initiation de la chimiothérapie néo-adjuvante provient de certains centres, qui, voulant éviter une chirurgie délabrante et dans l'attente de la construction d'une prothèse sur mesure, ce qui à l'époque prenait plusieurs mois, plaçaient les patients sous chimiothérapie en pont à la chirurgie [7]. L'étude anatomopathologique des pièces de résection chirurgicales avait alors retrouvé une destruction tumorale plus ou moins importante, allant d'un très faible effet à l'absence de cellule tumorale viable. Les patients qui étaient en rémission complète étaient ceux dont la réponse tumorale à la chimiothérapie avait été la plus importante [7]. L'étude italienne de Bacci en 1998 rapportait, pour des patients âgés de 40 à 60 ans avec un ostéosarcome de haut grade des extrémités une augmentation de la survie sans récurrence à 8 ans de 17% à 57% et de la survie globale à 8 ans de 17% à 62% s'ils avaient bénéficié de chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante versus ceux qui avaient uniquement bénéficié de la chirurgie seule [63].

Cette attitude est controversée. En effet une étude randomisée comparant la chimiothérapie néo-adjuvante à la chirurgie première suivie d'une chimiothérapie adjuvante a montré que la chirurgie immédiate ne fournissait aucun bénéfice par rapport à la chirurgie retardée [61].

D'autres arguments maintiennent cette pratique de la chimiothérapie néo-adjuvante : l'intérêt de connaître le degré de réponse tumorale à la chimiothérapie, la volonté d'initier rapidement un traitement systémique afin d'agir rapidement sur la dissémination de la maladie, et la potentielle réduction de taille tumorale et de l'œdème péri-lésionnel avant la résection chirurgicale [64]. Cette dernière croyance a été balayée par l'étude de Jones en 2012, qui a comparé les indications chirurgicales posées par les chirurgiens orthopédiques à partir d'IRM réalisées avant et après chimiothérapie. Il s'est avéré qu'il était alors proposé plus d'indications d'amputations en post-chimiothérapie qu'à partir de l'IRM initiale [64].

Cependant, et malgré l'amélioration des délais de fabrication des prothèses, cet héritage persiste, et la plupart des protocoles prévoient entre dix et douze semaines de chimiothérapie néo-adjuvante avant de procéder à la résection définitive.

Un autre héritage de cette chimiothérapie néo-adjuvante est l'évaluation de la réponse tumorale à la chimiothérapie, par la quantification de la nécrose tumorale.

Cette réponse à la chimiothérapie a été initialement quantifiée selon le grading de Huvos :

- Grade I : plus de 50% de cellules tumorales identifiables
- Grade II : de 5 à 50% de cellules tumorales identifiables
- Grade III : < ou = à 5 % de cellules viables ou quelques cellules tumorales résiduelles disséminées sur toute la tranche de section
- Grade IV : aucune cellule viable (absence de cellule tumorale identifiable)

De nos jours, c'est le pourcentage de nécrose tumorale au sein de la lésion réséquée qui est évalué [17]. Il a été montré que le degré de nécrose tumorale après chimiothérapie néoajuvante était prédictif de la survie globale [13]. Les patients avec un grade Huvos III ou IV, correspondant à plus de 90% de nécrose sont généralement considérés comme bons répondeurs, et observent une survie sans récurrence de plus de 65% [17]. Inversement, la survie sans récurrence des non-répondeurs approche de 50 % [65]. Le degré de réponse tumorale à la chimiothérapie est également fortement associé au risque de récurrence locale [66].

Il a par ailleurs été démontré que l'augmentation du nombre de molécules de chimiothérapie associées durant la période néoadjuvante augmentait le nombre de patients avec de hauts degrés de nécrose [65]. L'allongement de la durée de la chimiothérapie néo-adjuvante, ainsi que son intensification augmenterait également le degré de nécrose tumorale [67]. Cependant, ces études portent sur un effet biologique des agents cytotoxiques, et non sur un effet anti-cancéreux amenant une amélioration de la survie. En effet, l'augmentation des doses des agents cytotoxiques conventionnels, même s'ils peuvent augmenter le taux de nécrose tumorale après chimiothérapie, n'ont pas modifié le taux de

survie à long terme de 20% pour les patients présentant une métastase ou une rechute locale d'ostéosarcome [67]

Cinquante-cinq pour cent des patients présentent une bonne réponse à la chimiothérapie (< 10% de cellule néoplasique viable). Le sexe masculin, la localisation axiale de la tumeur, une longue anamnèse de symptômes et un long délai de traitement après la biopsie sont associés à une tendance à une moins bonne réponse. Ces patients peu répondeurs sont ceux qui bénéficient le moins de sauvetage de membre, et qui ont moins tendance à obtenir une rémission complète [5].

7.2.1 Chimiothérapie conventionnelle

Différents agents cytotoxiques ont été essayés dans le traitement de l'ostéosarcome, afin d'améliorer la survie et le devenir des patients.

Parmi les molécules actives sur l'ostéosarcome (doxorubicine, cisplatine, methotrexate à haute dose, ifosfamide et etoposide), trois sont fréquemment utilisées comme base du traitement chimiothérapeutique : la doxorubicine, le cisplatine et le méthotrexate à hautes doses (MAP) [2,17].

Le schéma idéal sur les différentes associations médicamenteuses, la durée de traitement et sa chronologie d'administration par rapport à la chirurgie doit encore être défini [2].

Les effets secondaires aigus de type alopecie, immunosuppression, mucite, nausées et vomissements sont communs à la plupart des protocoles chimiothérapeutiques [21]. Les principales causes de décès sont liées à l'insuffisance cardiaque précoce ou tardive induite par la doxorubicine, et aux sepsis survenant chez les malades neutropéniques [21].

7.2.1.1 Méthotrexate

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique. Sa cible cellulaire est la dihydrofolate réductase, qui transforme le dihydrofolate en tétrahydrofolate. L'action inhibitrice du méthotrexate sur la dihydrofolate réductase conduit à la synthèse d'une purine anormale [17].

L'utilisation du METHOTREXATE dans le traitement de l'ostéosarcome date des années 1970 [68]. A l'époque, l'administration de méthotrexate seul toutes les 3 semaines dans une série de 20 patients avait, au décours d'un suivi de 2 à 23 mois montré une survie sans événement de plus de 70% [69].

En 1998, Bacci et al ont observé que les patients atteints d'un ostéosarcome métastatique présentaient une moins bonne chimiosensibilité au méthotrexate, d'autant plus si les doses de méthotrexate administrées avaient été faibles (pic de méthotrexate < 700 $\mu\text{mol/L}$), argumentant ainsi pour la réalisation de hautes doses de méthotrexate [70]. Actuellement, le méthotrexate est administré à hautes doses, le plus souvent de 12g/m², parfois de 20g, en bolus de quatre heures [17,21]. Cette administration est suivie d'une hyperhydratation avec alcalinisation afin d'augmenter l'élimination du méthotrexate [21]. Vingt-quatre heures après administration, le patient bénéficie d'une injection de leucovorine, qui est une version réduite de l'acide folique, et qui évite le cycle de la dihydrofolate réductase, afin de protéger les cellules normales de la déplétion en folates [17,21].

Malgré ces précautions, 1,8% des patients va présenter une dysfonction rénale liée à l'administration de méthotrexate, et la mortalité parmi ces patients avoisine 4,4% [21]. Une dysfonction neurologique aigüe est retrouvée dans 0,4 à 5% des enfants atteints d'ostéosarcome [71]. Ces troubles neurologiques consistent en des modifications du comportement allant de rires inappropriés à la léthargie, au coma ou à l'aphasie, ainsi qu'en des troubles sensitivomoteurs focaux avec cécité cortical et parésies. Ces troubles se manifestent en moyenne 6 jours après l'administration de méthotrexate et se résolvent spontanément en 15 minutes à 72 heures après leur installation. L'étiologie de cette neurotoxicité induite par le méthotrexate n'est pas connue. Il pourrait s'agir d'un œdème de la

substance blanche provoqué par un métabolite du méthotrexate ou des changements de concentrations des cofacteurs du méthotrexate. Le dextrométhorphan, antagoniste du récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) pourrait aider dans la résolution des symptômes [128].

7.2.1.2 Doxorubicine

La doxorubicine a également été utilisée en traitement de l'ostéosarcome à partir des années 1970 [72]. Une série de 21 cas ayant bénéficié de doxorubicine seule avait permis de démontrer son activité sur l'ostéosarcome avec l'obtention d'une survie sans récurrence de 45% sur un suivi de 1 à 32 mois [73].

Plusieurs mécanismes d'action sont attribués à la doxorubicine : formation de radicaux libres, lésions de l'ADN, agent intercalant, inhibition de la topoisomérase II [17].

De nos jours, la doxorubicine est administrée à des doses de 75mg/m² par cycle, réparties sur 2 ou 3 jours, via une perfusion continue ou des injections en bolus.

Une des principales complications de la doxorubicine est la cardiotoxicité, présente jusque dans 4% des cas [21]. La physiopathologie est mal comprise, mais pourrait provenir de la mort des cardiomyocytes liée à la production de radicaux libres et au stress oxydatif [74]. Celle-ci se révèle entre 1 et 12 semaines après la fin du traitement [21]. Ce risque de cardiotoxicité est lié à l'intensité de la dose administrée, mais surtout la dose totale cumulée reçue [74]. Une augmentation significative de défaillance cardiaque apparaît à partir de 550 mg/m² [21]. Le Dexrazoxane est un inhibiteur de la topoisomérase II. Il piège les radicaux libres et chélate les métaux lourds [74]. Il aurait une action dans la cardioprotection contre la doxorubicine, en formant des complexes avec le fer, et en évitant à la fois les lésions tissulaires et la formation de radicaux libres [74]. Cependant, du fait de la mise en évidence chez les enfants traités par dexrazoxane d'une augmentation de risque de cancer secondaire (leucémie myéloïde aiguë et syndrome myélodysplasique), de myélosuppressions sévères et

d'infections graves, en l'absence de preuve d'efficacité clinique dans cette population, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a restreint l'utilisation du dexrazoxane aux patients adultes atteints de cancer du sein avancé et/ou métastatique [71].

7.2.1.3 Cisplatine

Le cisplatine agit par formation d'adduits entre deux brins d'ADN. Il s'agit le plus souvent de réticulations entre deux bases adjacentes, mais des liens intrabrin et interbrin peuvent être observés [17].

Cette molécule a été introduite dans le traitement de l'ostéosarcome à la fin des années 1970 [75]. A la suite de cette première étude montrant une efficacité de l'administration du cisplatine chez des patients présentant un ostéosarcome métastatique [75], de multiples séries ont démontré une augmentation de l'activité du cisplatine lors de son administration en intra-artériel dans le lit tumoral [17]. L'étude randomisée de Winkler et al n'a pas montré de bénéfice à l'administration intra-artérielle de cisplatine en comparaison à son administration intra-veineuse [76]. Désormais, dans la plupart des protocoles le cisplatine est administré en intra-veineux à la dose de 120 mg/m² en un ou deux jours [17].

En 2013, Chou et al ont testé l'administration par aérosol de cisplatine encapsulé dans des lipides chez des patients présentant un ostéosarcome progressif ou récidivant uniquement au poumon [77]. Ce traitement a été bien toléré, avec une toxicité modérée de type toux et dyspnée transitoires et réversibles. Il n'a pas été observé de nausées ni de vomissement pour la majorité des patients, et il a été retrouvé une faible exposition systémique au cisplatine. Cette étude mettait en évidence un bénéfice pour les patients qui avaient des lésions pulmonaires de moins de deux centimètres, et ceux qui avaient pu bénéficier d'une résection chirurgicale complète [77].

Les effets secondaires du cisplatine sont une perte auditive, une néphrotoxicité et une dysfonction gonadique [17]. Le cisplatine lèse directement les cellules épithéliales tubulaires rénales, induisant une symptomatologie proche de la nécrose tubulaire aigue [74]. On observe alors une diminution du débit de filtration glomérulaire, et des perturbations électrolytiques (hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie) [74]. Le risque de néphrotoxicité du cisplatine est associé à des doses et intensités élevées. Par conséquent, les perfusions prolongées ou un fractionnement des doses administrées sur plusieurs jours ont été recommandées [74]. Le taux d'ototoxicité liée au cisplatine varie selon les études et la dose administrée [74]. Cependant, suite à l'administration des doses recommandées dans les protocoles MAP actuels (60 mg/m²/jour pendant 2 jours avec une dose cumulative de 480 mg/m²), 4% des patients développent une perte auditive de grade 2 ou pire [78]. Le risque d'ototoxicité du cisplatine augmente significativement avec de hautes doses cumulatives, de hautes doses individuelles, chez les jeunes patients et en cas de co-administration d'aminoglycosides [74]. Trente-six pour cent des hommes avec spermogramme normal développe une oligospermie ou une azoospermie après traitement par cisplatine [74]. Ce risque est lié à la dose cumulée de cisplatine [74]. Les études sur la dysfonction gonadique féminine sont limitées. Des cas d'aménorrhée et de perturbations hormonales ont été rapportés [79].

7.2.1.4 Ifosfamide

L'ifosfamide est utilisé depuis les années 1980. C'est un agent alkylant, analogue du cyclophosphamide [17]. L'ajout de l'ifosfamide au protocole MAP augmente le nombre de patients avec une bonne réponse tumorale à la chimiothérapie [17]. Cependant, diverses études ont montré son absence d'impact sur la survie [80-82], la survie sans récurrence [80-83]. En 2011, une équipe scandinave a étudié l'impact de l'ifosfamide en adjuvant chez des patients peu répondeurs à la chimiothérapie classique (MAP) [84]. Il n'a pas été retrouvé d'amélioration de la survie sans récurrence qui est restée à 47% à 5 ans [84]. Néanmoins, l'ifosfamide est toujours utilisé dans les protocoles, afin de tenter de définir son utilité dans le traitement de l'ostéosarcome [17]. Daw et al ont étudié la survie de patients ayant

bénéficié d'un protocole de chimiothérapie comportant du carboplatine, de l'ifosfamide et de la doxorubicine, sans méthotrexate : la survie globale et la survie sans récurrence ont été retrouvée à 78,9% et 66,7% respectivement, sans différence significative avec la survie à 5 ans chez les patients ayant bénéficié de carboplatine, ifosfamide, doxorubicine et méthotrexate à haute dose (66% et 74% respectivement) [85].

Un métabolite de l'ifosfamide, l'acroléine, est un irritant de l'uroendothélium, responsable d'une irritation vésicale majeure avec cystite hémorragique. Un fractionnement de la dose, une hyper-hydratation et l'administration de 2-mercaptoéthane sulphonate (mesna) ont diminué la survenue de ces lésions uroendothéliales, permettant l'administration de doses plus importantes [86,87]. L'ifosfamide peut engendrer dans 1 à 20 % des cas une neurotoxicité aiguë et transitoire [74]. Un état mental altéré, une faiblesse et rarement une dysfonction cérébelleuse peuvent se retrouver [74]. Le mécanisme serait lié à un défaut de transfert d'électrons aux flavoprotéines [74]. Le bleu de méthylène est utilisé dans le traitement des patients présentant une encéphalopathie à l'ifosfamide ou en préventif en cas d'antécédent d'encéphalopathie à l'ifosfamide. Une toxicité rénale tubulaire modérée est retrouvée dans 66 % des patients traités par ifosfamide. Le syndrome de Fanconi peut être retrouvé dans 7% des cas. Cette toxicité néphrologique est aggravée par l'administration concomitante de cisplatine [74,88], par des hautes doses cumulées, le jeune âge, une dysfonction rénale préexistante et par l'exposition à d'autres molécules néphrotoxiques [74]. L'atteinte rénale est le plus souvent tardive dans le temps [74]. Le traitement est symptomatique, par supplémentation électrolytique [74]. L'ifosfamide présente également une toxicité gonadique, plus importante pour le sexe masculin [74].

7.2.1.5 Etoposide

L'étoposide est une podophyllotoxine, et présente une action sur la topoisomérase II, en réalisant des complexes liant la topoisomérase II et l'ADN [17]. L'étoposide est souvent associé à l'ifosfamide dans le traitement des sarcomes, bien que son activité propre n'ait pas été démontrée [17]. L'activité de cette combinaison étoposide-ifosfamide a été montrée dans le cadre d'ostéosarcomes récidivants ou réfractaires [89] ou pour des ostéosarcomes

métastatiques d'emblée [90]. En 2007, une étude française a montré que l'association d'étoposide, ifosfamide et méthotrexate à haute dose avec un meilleur taux de réponse que l'association de doxorubicine et de méthotrexate à haute dose [91]. Dans cette étude, 43% des patients ayant bénéficié de l'association étoposide-ifosfamide étaient en rémission complète à trois ans, sans avoir reçu de doxorubicine ni de cisplatine, et évitant ainsi le risque de cardiotoxicité ou d'ototoxicité à long terme [91]. Actuellement, EURAMOS I, une étude phase de III, étudie, pour des patients récemment diagnostiqués, et peu répondeurs à la chimiothérapie, l'intérêt de rajouter de l'étoposide et de l'ifosfamide au protocole MAP habituel.

Une des principales toxicité de l'étoposide est hématologique. En effet, il a été observé des leucémies myéloblastiques aiguës, souvent monocytiques et des myélodysplasies, avec une latence courte de l'ordre de 24 mois. Le risque cumulé à 5 ans est retrouvé entre 1 et 5 %. Cet effet est dose dépendant, apparaissant à partir de 2000 mg/m², et multiplié par 200 au-delà de 6000 mg/m² [40].

7.2.2 Nouvelles molécules en évaluation

Des molécules expérimentales sont en cours d'évaluation (figure 15).

7.2.2.1 Immunomodulation

○ Mifamurtide

Le mifamurtide (muramyl tripeptide-phosphatidyl éthanolamine, MTP-PE) est un analogue du dipeptide muramyl. Le muramyl dipeptide est un composant de la paroi cellulaire du Bacille de Calmette et Guérin. Il active les monocytes et les macrophages [17]. Il est administré sous forme liposomale [92]. En 1995, une étude de phase II a retrouvé un allongement de significatif de survie sans récidence (9 mois contre 4,5 mois), en cas de traitement par MTP-PE pendant 24 semaines chez des patients présentant un ostéosarcome

métastatique au poumon, après résection chirurgicale complète [92]. L'addition de mifurtamide a permis un allongement de la survie chez les patients présentant un ostéosarcome non métastatique [82], et une tendance à l'augmentation du taux de survie chez les patients présentant des métastases synchrones au diagnostic [93].

- **Interféron α -2b**

Il s'agit d'un immunomodulateur qui inhibe in-vitro la croissance des cellules tumorales d'ostéosarcome [17]. Il a également une activité anti-angiogénique, anti-tumorale [94]. Il est testé depuis 20 ans en tant qu'agent chimiothérapeutique adjuvant, avec une activité clinique apparente [94]. Sa forme pégylée permet l'administration de plus hautes doses au rythme d'une fois par semaine [94]. In vitro, l'efficacité du cisplatine est augmentée par l'addition d'interféron α [95].

- **Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)**

L'effet immunomodulateur du GM-CSF a été montré chez des souris inoculées avec des cellules de mélanome [17]. Une étude de phase II a montré la faisabilité de l'administration de GM-CSF en aérosol chez des patients présentant une première récurrence métastatique pulmonaire d'ostéosarcome [96]. Néanmoins, il n'a pas été retrouvé d'amélioration de la survie.

7.2.2.2 Voies de signalisation osseuse

- **Biphosphonates**

Les biphosphonates inhibent la résorption osseuse. Ils peuvent affecter les cellules tumorales ostéosarcomateuses via plusieurs mécanismes, dont d'entre eux est d'induire une apoptose [1]. In vitro, l'alendronate inhibe l'invasion cellulaire et induit l'apoptose [97]. Le zolédronate augmente le taux d'apoptose, inhibe la migration cellulaire et diminue l'expression de VEGF [98]. Sur un modèle animal, il diminue la croissance de la tumeur primaire ainsi que le développement des métastases pulmonaires [98]. L'ajout du

zolendronate aux protocoles de traitement est en cours d'étude dans plusieurs essais de phase I/II et II/III [17].

- **Dénosumab**

Le dénosumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le RANK-ligand (ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire κ B), et induit une inhibition de l'activation de RANK [17]. L'utilisation du dénosumab s'est révélée efficace dans le traitement des tumeurs osseuses à cellules géantes, en permettant une réduction tumorale, une amélioration du statut fonctionnel et une diminution des douleurs [99]. Les patients avec un ostéosarcome présentant une forte expression du RANK-ligand montrent des taux de survie sans récurrence à 5 ans faibles, de l'ordre de 17.8% [100]. Le dénosumab pourrait jouer un rôle dans la prise en charge de ces patients.

7.2.2.3. Inhibiteurs du récepteur membranaire tyrosine kinase

Les cellules ostéosarcomateuses expriment à des degrés divers des récepteurs de surface cellulaire transmembranaires. Il s'agit entre autres du VEGF (vascular endothelial growth factor), le PDGF (platelet-derived growth factor), l'IGF (insuline-like growth factor), le HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2), et MET. Ils ont en commun d'être des récepteurs transmembranaires avec une activité tyrosine kinase, et ils activent des cascades de signalisation intracellulaires qui ont été impliquées dans l'oncogenèse [17].

Un inhibiteur du récepteur au VEGF, le sorafenib, a montré une efficacité en terme de survie sans récurrence à 4 mois, lorsqu'il était administré en deuxième ou troisième ligne à des patients présentant un ostéosarcome métastatique non résécable qui progressait sous chimiothérapie standard [101].

Le pazopanib, un inhibiteur non spécifique de la tyrosine kinase, a été testé au cours d'une étude de phase III incluant des patients présentant un sarcome des tissus mous métastatiques. Le pazopanib a montré un allongement de temps moyen de progression à 4 mois, contre 1.6 mois dans le bras placebo [102]. Bien que les patients présentant un

ostéosarcome n'aient pas été inclus dans l'étude, cette activité chez les patients avec un sarcome des tissus mous chimio-résistants suggère que ce type de molécule pourrait avoir un rôle dans le traitement d'autres sarcomes [17].

L'inhibition des récepteurs au PDGF n'a montré d'efficacité pour l'ostéosarcome [17].

Le trastuzumab, un anticorps monoclonal de HER-2, a été administré chez des patients présentant une sur-expression de HER-2. Il n'a pas été montré de différence en terme de survie globale ou sans récurrence [103].

Des inhibiteurs aux récepteurs de l'IGF ont été testés. L'administration de robatumumab a permis une diminution de la croissance de diverses tumeurs solides pédiatriques dont l'ostéosarcome chez des souris [104]. Un autre anticorps monoclonal du récepteur de l'IGF, le cituxumamab, n'a pas montré d'efficacité chez des patients présentant un ostéosarcome réfractaire [105].

Un inhibiteur de MET administré par voie orale, le crizotinib, après avoir montré une limitation de la croissance des ostéosarcomes chez les souris [106], fait actuellement l'objet d'une étude de phase I/II concernant des enfants présentant une tumeur solide réfractaire [17].

7.2.2.4 Inhibition de la signalisation intra-cellulaire

Les tyrosines kinases intracellulaires, à l'instar de leurs homologues transmembranaires, sont des intermédiaires dans la cascade de signalisation pouvant être la cible de nouvelles molécules dans le traitement des ostéosarcomes [17].

- **Src**

Le src est une tyrosine kinase intra-cellulaire, qui pourrait favoriser la mobilité et l'invasivité des cellules, contribuant à la progression tumorale [107]. Le dasatinib, inhibiteur des tyrosine kinases classiquement utilisé dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques [17], n'a pas montré d'efficacité sur la croissance tumorale ou le potentiel métastatique de l'ostéosarcome chez des souris [108]. Le saracatinib, administré par voie

orale, fait actuellement l'objet d'une étude de phase II contre placebo pour des patients en rémission complète après récurrence métastatique [17].

- **mTOR**

mTOR (pour mammalian target of rapamycin ou cible de la rapamycine chez les mammifères) est une enzyme de type sérine/thréonine kinase qui stimule la progression du cycle cellulaire, de la phase G1 (croissance cellulaire) à la phase S (réplication de l'ADN) [17]. L'inhibition de mTOR par la rapamycine, aussi connue sous le nom de sirolimus, sur les cellules ostéosarcomateuses in vitro a induit l'arrêt de la phase G1 [17]. Testée sur un panel de tumeurs pédiatriques, la rapamycine a montré une inhibition de la croissance cellulaire tumorale in vitro et une amélioration de la survie sans récurrence chez des souris [109].

Un analogue de la rapamycine, le ridaforolimus, a permis une stabilisation de la maladie avec une survie sans progression de 15.4 semaines chez des patients atteints de sarcomes osseux métastatiques et/ou non résécables [110]. D'autres études portant sur les analogues de la rapamycine sont en cours [17].

- **Akt**

A la suite de l'inhibition de mTOR, Akt, une autre sérine-thréonine est activée. Elle induit une résistance à l'apoptose et augmente la croissance cellulaire. Cet effet est contré par l'inhibition du récepteur 1 de l'IGF [111]. L'administration combinée de cixutumumab et de temsirolimus, un analogue de la rapamycine, a montré une efficacité en terme de survie sans progression, retrouvée à 12 semaines chez des patients présentant un sarcome des tissus mous ou un ostéosarcome avancé [112]. Plusieurs de phase I et II sont en cours.

- **Kinase Aurora**

Les kinases Aurora sont une autre famille de sérine/thréonine kinases, impliquées dans la préparation chromosomique à la division cellulaire [17]. MLN8237 est une petite molécule inhibant la kinase Aurora A. Elle a montré une activité anti-tumorale sur l'ostéosarcome chez des souris [113]. Une étude de phase I a observé une réponse partielle et 6 stabilisations parmi 35 patients présentant une tumeur solide [114].

7.2.2.5 Antifolates

Afin de tenter de contrer les résistances au méthotrexate, d'autres antifolates ont été développés.

En 2009, le trimétrexate a permis l'obtention d'une réponse complète et d'une réponse partielle parmi 7 patients présentant un ostéosarcome réfractaire [115]. Chez des patients présentant un ostéosarcome métastatique ou réfractaire, il a été observé une réponse partielle et 5 stabilisations sous pemétréxed [116].

7.2.2.6 Instabilité génomique

La plupart des ostéosarcomes présentent un caryotype complexe, avec une hétérogénéité cytogénétique entre les cellules d'une même tumeur [117]. Ces anomalies pourraient être liées aux aberrations de p53 connues dans l'ostéosarcome. Ainsi p53 et son inhibiteur MDM2, font l'objet de recherches pré-cliniques, avec notamment les Nutlins (1, 2, 3), qui sont de petites molécules inhibitrices de l'interaction entre p53 et MDM2 [17].

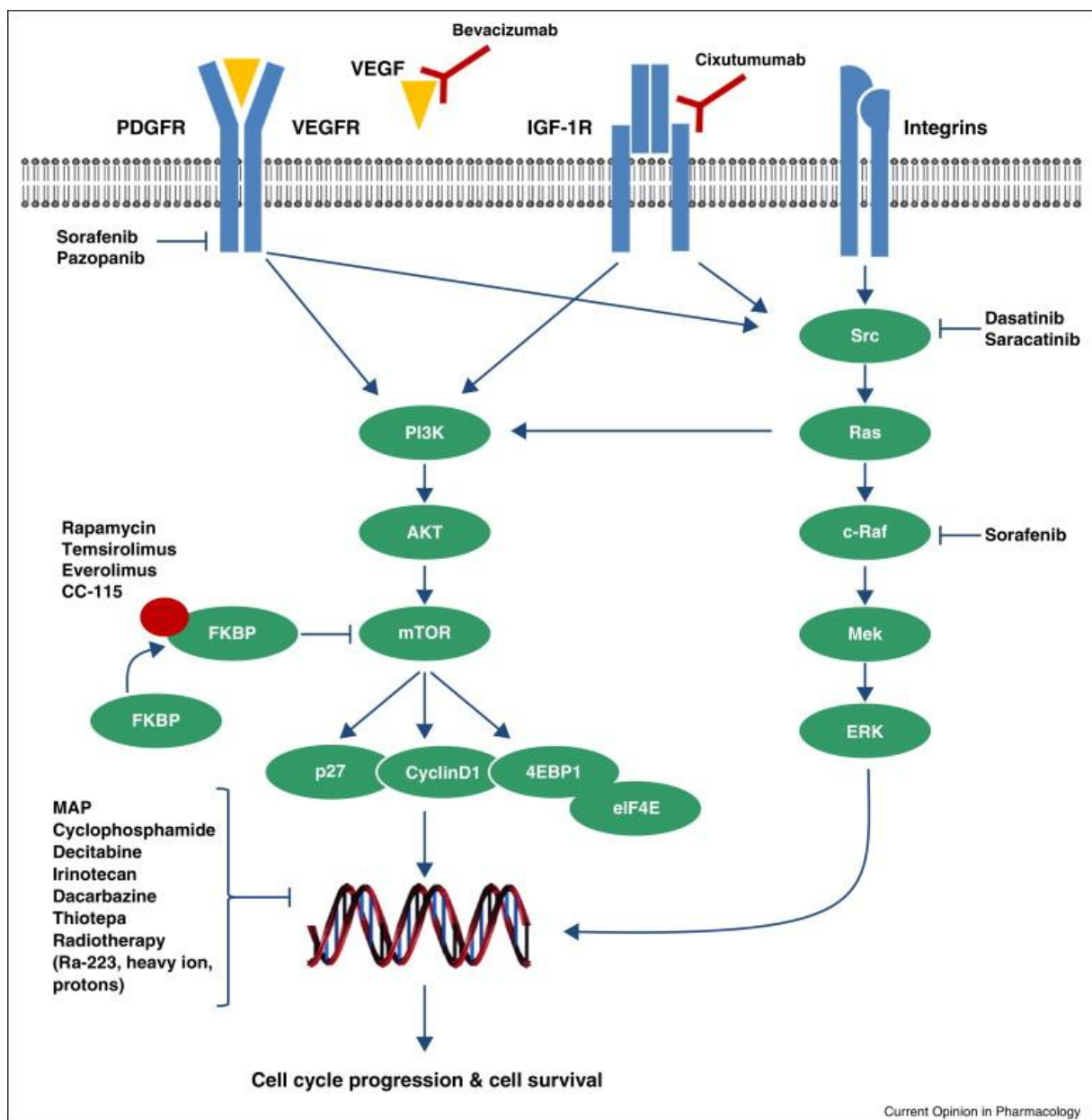


Figure 15 : vue globale schématique des thérapies ciblées dans l'ostéosarcome [118]

7.3 Radiothérapie

L'ostéosarcome est considéré comme une tumeur radiorésistante [21]. Cependant, la radiothérapie peut être une option dans le traitement local de tumeurs non résécables, à la suite de résections chirurgicales avec marges envahies, ou à visée palliative pour les métastases symptomatiques [119].

Les recommandations actuelles [120] sont les suivantes :

- Excepté en cas de tumeur non accessible à la chirurgie ou de refus de la chirurgie, l'irradiation locale exclusive à visée curative n'est pas indiquée dans le traitement de l'ostéosarcome en première intention (niveau de preuve D) ou dans le traitement des récurrences locales opérables (accord d'experts).
- Excepté en cas de résection chirurgicale R1 ou R2 non réopérable, l'irradiation locale adjuvante prophylactique n'est pas indiquée dans le traitement de l'ostéosarcome après chimiothérapie (néoadjuvante et/ou adjuvante) et chirurgie complète macro et microscopique (niveau de preuve D)
- L'irradiation pulmonaire totale prophylactique n'est pas indiquée dans l'ostéosarcome non-métastatique.
- La radiothérapie métabolique à visée antalgique utilisant le samarium-153-éthylène diamine tétraméthylène phosphonate (153Sm-EDTMP) peut être proposée aux patients atteints d'ostéosarcomes métastatiques douloureux ou en récurrence avec localisations osseuses non accessibles aux traitements locaux (chirurgie, radiothérapie externe) (niveau de preuve D). Un support de cellules souches périphériques est souhaitable pour limiter les risques de toxicité hématologique sévère (niveau de preuve D)

La radiothérapie métabolique peut avoir un intérêt antalgique dans le traitement des ostéosarcomes multifocaux ou en récurrence avec localisations osseuses multiples, lorsque les localisations tumorales ne sont accessibles ni par chirurgie, ni par radiothérapie externe

conventionnelle. L'action thérapeutique des radioéléments en source non scellée repose sur la destruction des cellules tumorales par les rayonnements bêta émis par un radiopharmaceutique concentré sélectivement par la tumeur [24]. Le samarium-153-éthylène diamine tétraméthylène phosphonate ($^{153}\text{SM-EDTMP}$) est une substance radioactive actuellement utilisée ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (ampliation AMM européenne du 5 février 1998) « dans le traitement antalgique des métastases osseuses ostéoblastiques douloureuses multiples qui fixent les biphosphonates marqués au technétium [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] à la scintigraphie osseuse quelle que soit l'origine du cancer primitif », avec une activité de 37 MBq/kg (1 mCi/kg) [24]. La toxicité limitante est hématologique, par irradiation de la moelle osseuse à partir du radio-isotope fixé sur la surface de l'os, responsable d'une myélosuppression. Dans le traitement des ostéosarcomes, le $^{153}\text{SM-EDTMP}$ est administré à hautes doses, et suivi d'une greffe de cellules souches autologues [17].

8. Facteurs pronostiques

Les principaux facteurs pronostiques décrits sont le site et la taille tumorale [5,121,122], la présence de métastases synchrones [5], le degré de réponse à la chimiothérapie [5,123,122], et la résection complète de la lésion [5]. L'âge au diagnostic [19], des taux élevés de phosphatases alcalines ou de lactate déshydrogénase [122], une chimiorésistance avec la glycoprotéine P [124], la perte de l'hétérozygotie du gène RB [125] et l'expression de HER/erbB-2 [126,127] sont également décrits.

La localisation au tibia semble être un facteur pronostic positif [5], alors que la localisation à l'humérus est selon les études de bon pronostic [122] ou un facteur de mauvais pronostic [5]. Cependant cet impact n'est pas retrouvé chez les patients présentant des métastases synchrones au diagnostic initial [8].

La taille tumorale est un facteur pronostic. Cependant, il n'y a pas de corrélation entre la taille tumorale et la réponse à la chimiothérapie. Le risque plus élevé de rechute

chez les patients présentant une tumeur de grande taille doit être attribué à une charge métastatique plus importante, évoluant en parallèle avec la taille tumorale. Ainsi on observe, en cas de tumeur volumineuse, une plus grande tendance à présenter des métastases synchrones, ainsi que des micro-métastases. [5]

Bielack et al ont montré que les métastases synchrones cliniquement détectées au diagnostic sont un facteur de mauvais pronostic indépendant [5]. L'étude du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center a retrouvé une survie de 11% chez les patients présentant une métastase synchrone [8]. L'étude de Bacci en 1998 rapporte, chez les patients présentant une métastase synchrone au diagnostic un taux de survie à 5 ans de 14%, ce qui bien moins bons que pour les patients ayant bénéficié du même protocole thérapeutique mais ayant un ostéosarcome non métastatique au diagnostic (79% de survie globale) [128]. La présence de métastases osseuses au diagnostic a été montrée comme étant de mauvais pronostic [8].

Le degré de réponse à la chimiothérapie pré-opératoire est un facteur pronostique majeur retrouvé dans de nombreuses études [8,15]. Une bonne réponse à la chimiothérapie au niveau de la tumeur primaire est un facteur pronostic positif. Il est également retrouvé une bonne corrélation concernant le degré de réponse tumorale au niveau de la tumeur primaire et au niveau des métastases [8].

L'obtention d'une résection chirurgicale complète est retrouvée comme un facteur pronostique essentiel dans toutes les séries. Elle est même parfois considérée comme indispensable à la survie [8].

Un taux élevé de phosphatases alcalines et de lactates déshydrogénase est retrouvé comme facteur pronostic péjoratif de survie chez les patients présentant un ostéosarcome localisé [122]. Dans le cas des ostéosarcomes métastatiques, il n'a pas été retrouvé de corrélation avec la survie [8].

Les cellules tumorales d'ostéosarcome expriment Er-2 dans 42% des cas. Cette expression est fortement corrélée à une survenue plus précoce des métastases pulmonaires

et à de faibles taux de survie. Ceci suggère que ErbB-2 joue un rôle significatif dans la croissance des tumeurs agressives et dans le potentiel métastatique des ostéosarcomes [126].

L'impact du sexe du patient sur la survie est controversé. L'étude scandinave de Saeter en 1997 retrouve de moindres rechutes et une meilleure survie chez les femmes que chez les hommes [129]. Cependant l'étude de Bielack en 2002 montrent que bien que le sexe féminin soit associé à une tendance à être meilleur répondeur à la chimiothérapie, il n'y a pas de corrélation entre le sexe et la survie globale ou sans récurrence [5].

MATERIEL ET METHODE

De janvier 1992 à décembre 2013, 32 patients présentant une métastase pulmonaire d'ostéosarcome ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale au sein de notre institution.

Parmi ces 32 patients, 31 présentaient une première atteinte métastatique ostéosarcomateuse, et un seul autre présentait une deuxième occurrence de métastase pulmonaire, la première ayant été prise en charge et opérée en 1990. Ce dernier patient a été exclu pour l'analyse statistique de survie et des facteurs pronostiques.

Le diagnostic d'ostéosarcome, initialement suspecté sur l'histoire clinique et les explorations radiologiques, avait été prouvé par l'étude anatomopathologique de fragments tumoraux obtenus par biopsie puis sur la pièce opératoire après exérèse de la tumeur primaire. L'évaluation et la surveillance de la tumeur primaire s'effectuait par l'examen clinique associé à des radiographies standards, scanner et IRM. La recherche de métastases à distance s'effectuait en routine par l'examen clinique ainsi que par des radiographies thoraciques plus ou moins associées à des tomodensitométries, ainsi que par des scintigraphies osseuses.

Il y avait 16 hommes et 16 femmes, de 6 à 69 ans lors du diagnostic initial de l'ostéosarcome (médiane : 15,3 ans). Vingt-quatre avaient moins de 20 ans, et parmi les huit plus vieux, tous avaient moins de 30 ans sauf une qui accusait 69 ans.

Au sein des 32 patients de notre cohorte, 16 patients étaient atteints d'un ostéosarcome du membre inférieur et à proximité de l'articulation du genou (tibia supérieur, fémur inférieur, péroné supérieur), 4 présentaient un ostéosarcome au niveau des membres supérieurs mais à distance de l'articulation du coude (radius inférieur, humérus supérieur), 4 ostéosarcomes étaient situés au niveau des extrémités mais de topographie différente aux deux précédentes classifications (tibia inférieur, fémur supérieur, diaphyse fémorale), 3 malades présentaient une atteinte plutôt axiale (aile iliaque, mandibule) et pour les quatre autres la topographie initiale était mal précisée (fémur sans précision de localisation, une atteinte multifocale, et deux données manquantes)

Les patients étaient éligibles à la résection des métastases pulmonaires s'ils remplissaient les conditions suivantes : résection complète de la tumeur osseuse primaire, sans récurrence loco-régionale ni présence d'autre métastase extra-pulmonaire, et un faible risque opératoire associé à une capacité respiratoire post-opératoire prévisible autorisant la résection complète de toute l'atteinte pulmonaire.

La stratégie thérapeutique était basée par l'objectif d'obtention d'une résection chirurgicale complète associée la plupart du temps à de la chimiothérapie et parfois à de la radiothérapie. Un seul patient a bénéficié de radiofréquence en traitement d'une troisième métastase pulmonaire. Les protocoles chimiothérapeutiques étaient variables en fonction du sous-type histologique d'ostéosarcome, de la tolérance du malade, et de la période de prise en charge thérapeutique. En fonction des patients, la chimiothérapie pouvait être administrée en néo adjuvant plus ou moins associé à une administration en adjuvant, ainsi qu'entre les interventions chirurgicales lorsqu'il s'agissait de traiter des métastases bilatérales. Seuls deux patients ont bénéficié de radiothérapie post-opératoire.

L'âge moyen pour la première métastasectomie est de 20,55 ans (de 7 à 72 ans, médiane à 18,26 ans). Huit métastases étaient de découverte synchrone au diagnostic de l'ostéosarcome. Le délai moyen de survenue de la première métastase pulmonaire après le diagnostic initial de l'ostéosarcome est de 29 mois, avec une médiane à 15,82 mois. En excluant les métastases synchrones, le délai moyen de survenue de la première métastase pulmonaire métachrone est de 38,67 mois (médiane 18,6 mois). Le délai maximum de diagnostic entre la tumeur initiale et la première métastase a été pour un patient de 258 mois.

La voie d'abord chirurgicale préférentielle a été une thoracotomie postéro-latérale, dont 4 ont été vidéo-assistées. Un seul patient a bénéficié d'une thoracoscopie diagnostique de première intention, suivie d'une biopsie chirurgicale simple sans nécessité de conversion. Lors de chaque thoracotomie il a été réalisé une palpation systématique et méticuleuse de la plèvre et de l'ensemble du parenchyme pulmonaire à la recherche de métastases non identifiées au scanner. La résection des métastases s'est déroulée selon la combinaison de deux règles essentielles : l'obtention d'une résection complète avec marges chirurgicales

saines, associée à la nécessité de préservation la plus maximaliste possible de parenchyme pulmonaire. Ainsi les résections atypiques sont les interventions les plus fréquemment effectuées, suivies par les segmentectomies. Les lobectomies ou les pneumonectomies ont été réalisées chez des patients qui présentaient des métastases centrales ou hilaires respectivement. Parfois deux techniques chirurgicales étaient associées (résection atypique associée à une segmentectomie ou à une lobectomie).

Tout au long de la période étudiée, quatorze patients ont présenté des métastases pulmonaires bilatérales, et un patient supplémentaire a présenté par deux fois une récurrence bilatérale pulmonaire. Chez ces patients, un seul a bénéficié d'une thoracotomie bilatérale au décours de la même intervention chirurgicale, toutes les autres prises en charge ont été séquentielles.

Cinq patients, présentant des métastases bilatérales au scanner n'ont pu bénéficier de l'exploration pulmonaire contralatérale, du fait de la constatation per-opératoire d'un envahissement métastatique massif et non résécable en totalité (deux cas), ou de la mise en évidence d'une progression métastatique pulmonaire ou générale sous chimiothérapie avant la deuxième intervention (3 cas).

Pour chaque patient a été notifiée la localisation initiale de l'ostéosarcome, et sa date de diagnostic. Nous avons également noté pour chaque chirurgie de métastase pulmonaire la date du diagnostic de la métastase, le traitement médical associé (chimiothérapie et/ou radiothérapie), le nombre de métastases diagnostiquées sur l'imagerie, le nombre de nodules suspects réséqués chirurgicalement, le nombre de métastases prouvées à l'examen anatomopathologique en indiquant de surcroît le nombre de métastases présentant des cellules encore vivaces.

Les données post-opératoires de type durée de drainage et d'hospitalisation, survenue d'un décès, nécessité d'une reprise pour hémorragie, et nécessité d'un redrainage au cours de l'hospitalisation ont été recherchées.

Enfin le recensement des données s'attarde sur la date de survenue de la récurrence fatale, son mode de survenue, et le statut vital de chaque patient. Le recensement des données s'est effectué via les dossiers papiers et informatisés des patients, ainsi que par appel téléphonique pour les patients considérés comme guéris et au suivi médical arrêté, et enfin par questionnaire à l'état civil pour certains patients décédés.

Analyse statistique

La probabilité de survie a été analysée selon la méthode de Kaplan-Meier en utilisant la date de la première résection pulmonaire comme point de départ. La significativité des différences entre les sous-groupes a été calculée selon le log-rank test.

La comparaison des différentes caractéristiques entre les sous-groupes a été effectuée en utilisant le t test (pour les moyennes). Des valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

Les analyses statistiques ont été effectuées via le logiciel S+ version 7.0.

RESULTATS

1. Chirurgies thoraciques

Au total 67 interventions chirurgicales pour résection de métastases pulmonaires ont été effectuées. Certains patients ont bénéficié d'une seule métastasectomie (14 cas), d'autres ont bénéficié de deux (10 cas), trois (2cas), quatre (4 cas), cinq (1 cas) ou 6 résections (1 cas). Le type de résection a consisté en 2 pneumonectomies, 2 lobectomies, 52 résections atypiques, 2 segmentectomies, et en des gestes mixtes (5 wedges associés à une segmentectomie, un wedge associé à une lobectomie). La technique chirurgicale n'a pu être retrouvée avec précision pour deux patients, et un dernier a bénéficié uniquement d'une biopsie chirurgicale devant l'ampleur de l'envahissement métastatique constaté en per-opératoire. La résection a été élargie à la plèvre dans deux cas, au diaphragme dans deux cas, au péricarde dans 1 cas, et aux côtes dans 3 cas. Dans un cas, il a été réalisé une résection ganglionnaire localisée, et un autre patient a bénéficié d'un curage ganglionnaire.

Il n'y a eu à déplorer aucun décès post-opératoire immédiat ni hémorragie nécessitant une reprise chirurgicale. La durée moyenne de drainage a été de 4,48 jours (de 1 jours à 34 jours). Il a été mis en évidence 11 défauts d'accolement du parenchyme pulmonaire à l'ablation des drains (7.37%), un seul patient a dû bénéficier de la pose d'un nouveau drain (0.67%). Chez les autres patients il a été observé la disparition progressive du pneumothorax résiduel, hormis chez un patient qui a dû être réhospitalisé pour aggravation progressive du décollement parenchymateux. La durée moyenne d'hospitalisation a été de 7,23 jours (de 3 à 35 jours).

La répétition des interventions chirurgicales pour les métastases pulmonaires récidivantes n'a pas été associée à un surcroît de morbidité ni à l'augmentation de la durée moyenne de drainage ou d'hospitalisation.

2. Métastases

Toutes interventions confondues, le nombre moyen de métastases diagnostiquées en pré-opératoire est de 4,48, le nombre de nodules retirés est de 6,23, le nombre de

métastases prouvées à l'examen anatomopathologique est de 6,02, et enfin le nombre de métastases encore vivaces est de 4,80. On retrouve une tendance à un plus grand nombre de métastases retirées que diagnostiquées ($p=0,10$).

Lorsqu'on regarde en fonction de la période 1992-2002 et 2003-2013, on n'observe pas de différence significative entre le nombre moyen de nodules retirés (6,00 vs 6,46), de métastases prouvées à l'examen anatomopathologique (5,77 vs 6,26) et du nombre de métastases vivaces (4,87 vs 4,74). Par contre il existe une tendance à une augmentation du nombre de métastases diagnostiquées (3,32 vs 5,44) entre la période 1992-2002 et 2003-2013 ($p=0,10$).

La résection chirurgicale a été incomplète dans 4 cas.

3. Suivi au long cours

La durée moyenne de suivi après la première chirurgie thoracique a été de 5,11 ans (de 7 mois à 21 ans).

Sur l'ensemble de la cohorte, il y a eu 19 décès et 12 survivants. La survie globale à 1 an a été de 86,7% (75,3-99,7 ; 95%IC). A partir de 4 ans de suivi, il n'a plus été observé de décès, ainsi la survie à 5 ans et 10 ans est la même : 34,5% (20,7%-57,5% 95%IC) (figure 16). Au sein de notre cohorte, tous les décès étaient en relation avec une progression de la maladie.

Le délai moyen de survenue d'une première récurrence métastatique a été de 5,76 mois, avec un maximum à 25 mois (médiane : 4,23 mois). La survie sans récurrence à 1 an après la première métastasectomie est de 36,4% (22,4%-59,1% 95%IC), à 5 ans et 10 ans la survie sans récurrence est de 28,3% (15,6%-51,4% 95%IC) (figure 17).

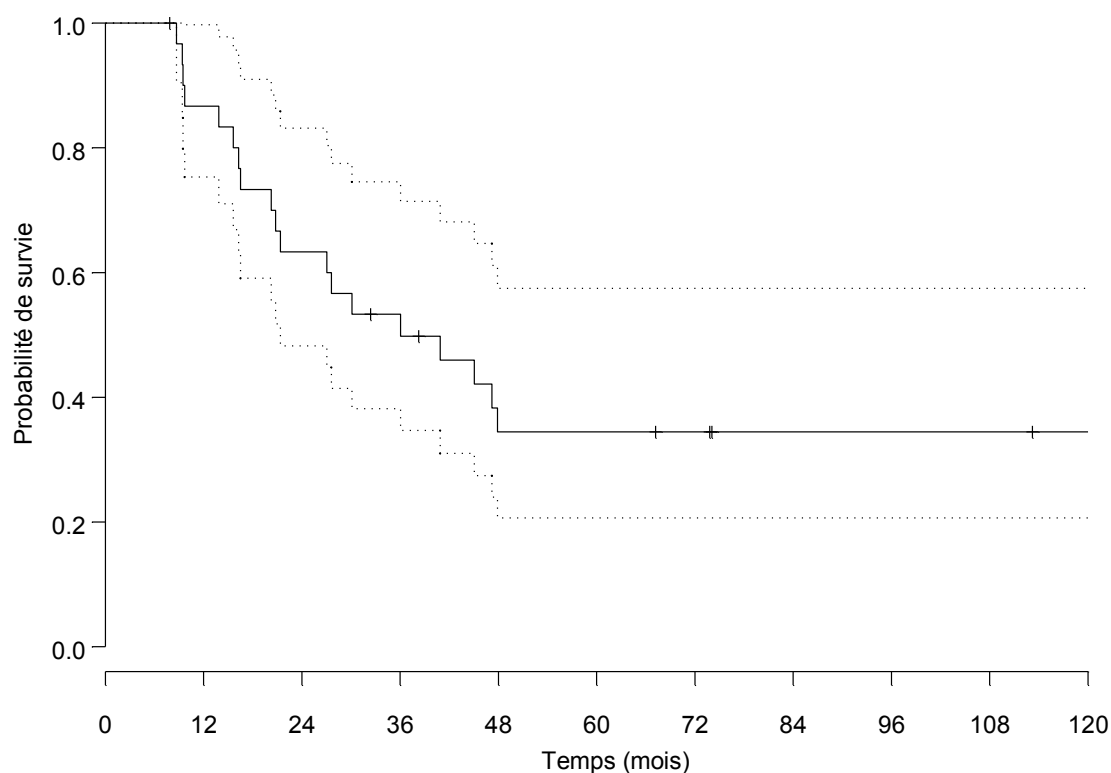


Figure 16 : survie globale sur l'ensemble de la cohorte

Huit patients n'ont pas présenté de récurrence métastatique à la suite de la chirurgie pulmonaire et sont survivants.

L'évolution fatale de la maladie a été le résultat chez trois patients d'une progression générale de l'ostéosarcome, chez huit patients il s'agit d'une récurrence pulmonaire fatale, chez sept patients la récurrence pulmonaire s'est accompagnée d'une progression générale de la maladie, et deux autres ont présenté une récurrence locale osseuse associée à une rechute pulmonaire. Deux autres patients n'ont pas présenté de récurrence stricto sensu, étant donné que leur dernière tentative de métastasectomie n'avait pu faire obtenir de rémission complète.

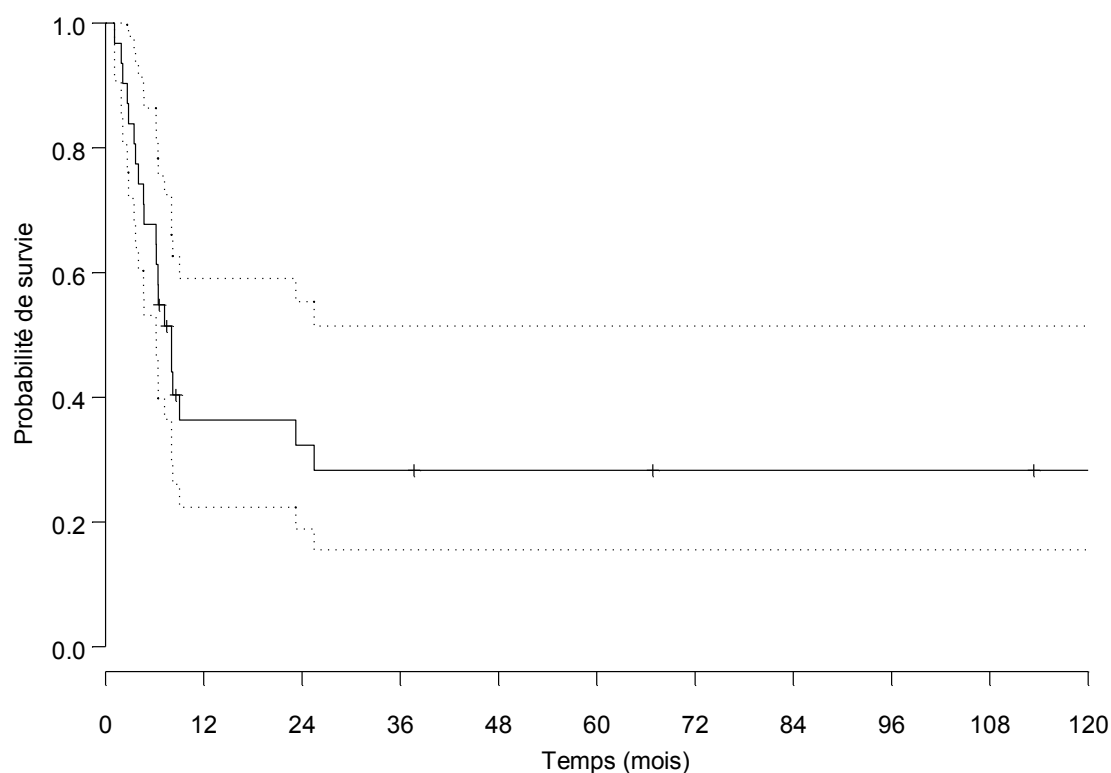


Figure 17 : survie sans récurrence après la première métastasectomie

4. Facteurs pronostiques

En analyse univariée, le sexe, la période de prise en charge (1992-2002 vs 2003-2013), l'âge et la localisation initiale de l'ostéosarcome n'ont pas montré d'impact significatif sur la survie.

Quatre facteurs pronostiques ont été retrouvés statistiquement significatifs.

4.1 Délai de survenue

Nous avons cherché à comparer les patients dont la métastase pulmonaire était synchrone ou apparue dans les 24 premiers mois après le diagnostic de l'ostéosarcome, avec

ceux qui présentaient une métastase métachrone apparue plus de 24 mois après le diagnostic initial.

Huit patients présentaient une métastase pulmonaire synchrone, il a été découvert une métastase pulmonaire moins de 24 mois après le diagnostic initial chez 13 patients, et chez les 10 patients restants le délai a été supérieur à 24 mois. La survie à 1 an chez les patients présentant une métastase précoce est de 80% (64-99% 95IC) contre 100% chez les patients présentant une métastase plus tardive. A 5 ans et à 10 ans, la différence entre les deux groupes est plus flagrante : 7,2% versus 80% ($p=0,0005$) (figure 18).

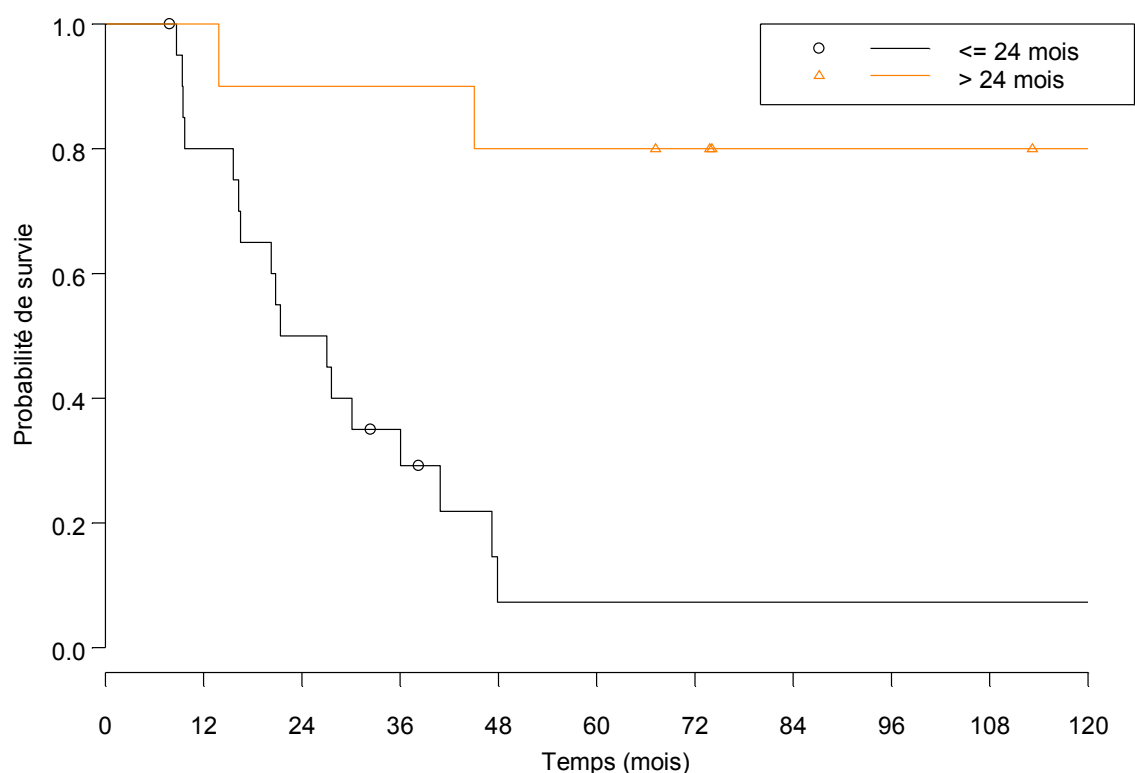


Figure 18 : survie globale selon le délai entre la tumeur initiale et le diagnostic de métastase

4.2 Métastases uni ou bilatérales

Le caractère unilatéral ou bilatéral des métastases semble avoir également un impact sur la survie. En effet, au sein des 14 patients présentant une ou des métastases localisées au niveau d'un seul héli-thorax, la survie à 1 an est de 100%. A 5 ans et 10 ans, la

survie est retrouvée à 65,8% (43%-100% 95%IC). Chez les 17 patients présentant des métastases bilatérales, la survie à 1 an est de 76,5% (58,7%-99,5% 95%IC), et les survies à 5 et 10 ans sont retrouvées à 11,8% (3,2%-43,2% 95%IC) ($p=0,0015$) (figure 19).

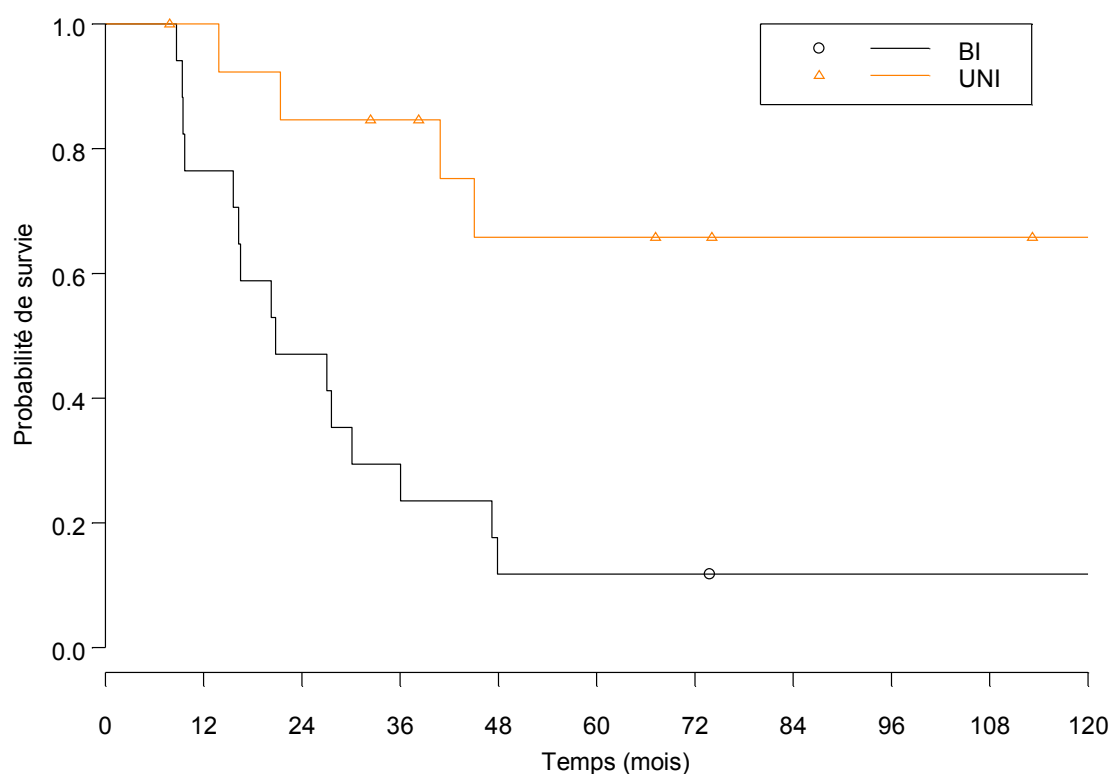


Figure 19 : survie globale selon le caractère uni ou bilatéral des métastases

4.3 Nombre de métastases

Le nombre de métastases global incluant les métastases stérilisées et les lésions présentant des cellules vivaces, ainsi que le nombre de métastases viables uniquement ont été analysés. Les données ont pu être retrouvées pour 30 patients. Quinze patients présentaient plus de deux métastases viables, 15 autres n'en présentaient au maximum que deux. Chez les quinze premiers patients, la survie à 1 an est de 80% (62,1%-100% 95%IC), et à 5 ans et 10 ans elle est de 8,3% (1,3%-52,6% 95%IC). Chez les quinze autres patients qui présentaient au maximum deux métastases vivaces, la survie à 1 an est de 100%, et à 5 ans et 10 ans de 62,9% (41,6%-95% 95%IC) ($p=0,0025$). Lorsqu'on regarde le nombre global de

métastases stérilisées ou vivaces, la survie à 1 an pour les 16 patients présentant plus de deux métastases est de 81,2% (64,2%-100% 95%IC), et la survie à 5 ans et 10 ans est de 7,8% (1,2%-49,5% 95%IC) (figure 20). Lorsqu'au maximum deux métastases viables ou non avaient été retrouvées sur l'analyse anatomopathologique des pièces de résection pulmonaire, la survie à 1 an est de 100%, et à 5 ans et 10 ans, elle est de 67,7% (46%-99,7% 95%IC) ($p=0,0009$).

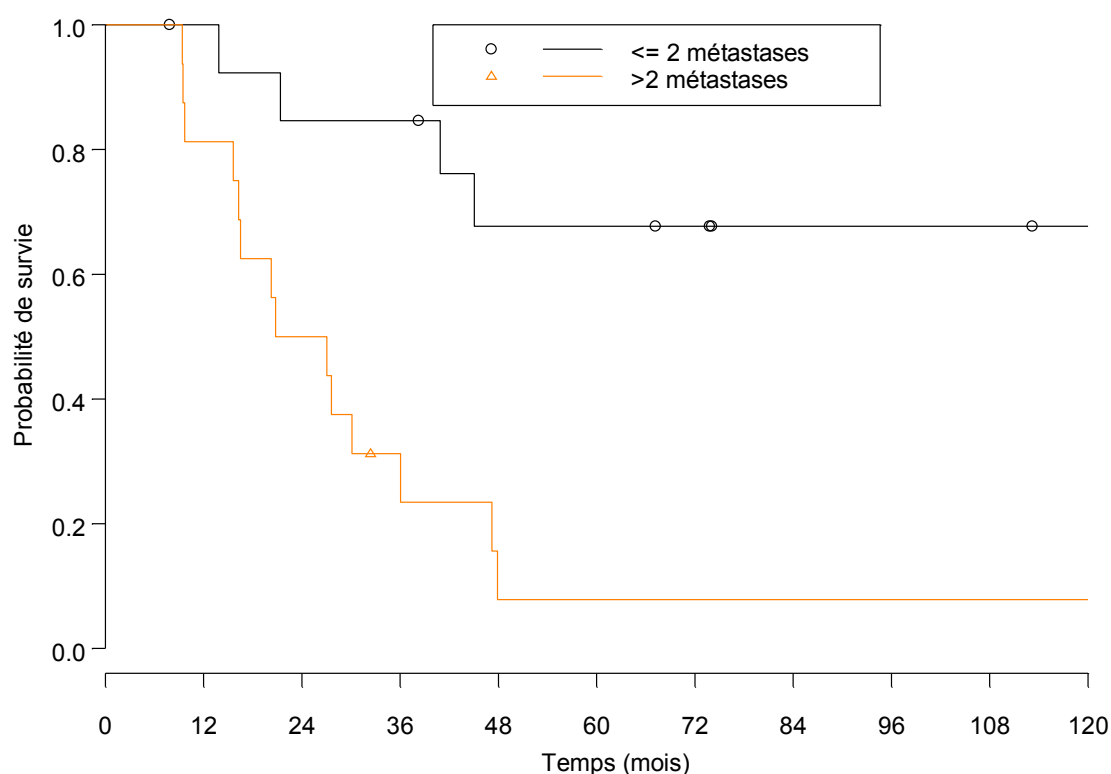


Figure 20 : survie globale selon le nombre total de métastases, qu'elles soient stérilisées ou vivaces

4.4 Résection chirurgicale complète

Le caractère complet ou incomplet de la résection chirurgicale a également fait l'objet d'une analyse statistique. Vingt-quatre patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale complète de leurs lésions métastatiques. Leur survie à 1 an a été de 87% (74,2%-100% 95%IC) et leur survie à 5 et 10 ans a été de 31,1% (16,3%-59,1% 95%IC). Seulement

quatre patients n'ont bénéficié que d'une résection chirurgicale incomplète. Leur survie à 1 an a été de 75%, et tous étaient décédés à 5 et 10 ans ($p=0,017$) (figure 21).

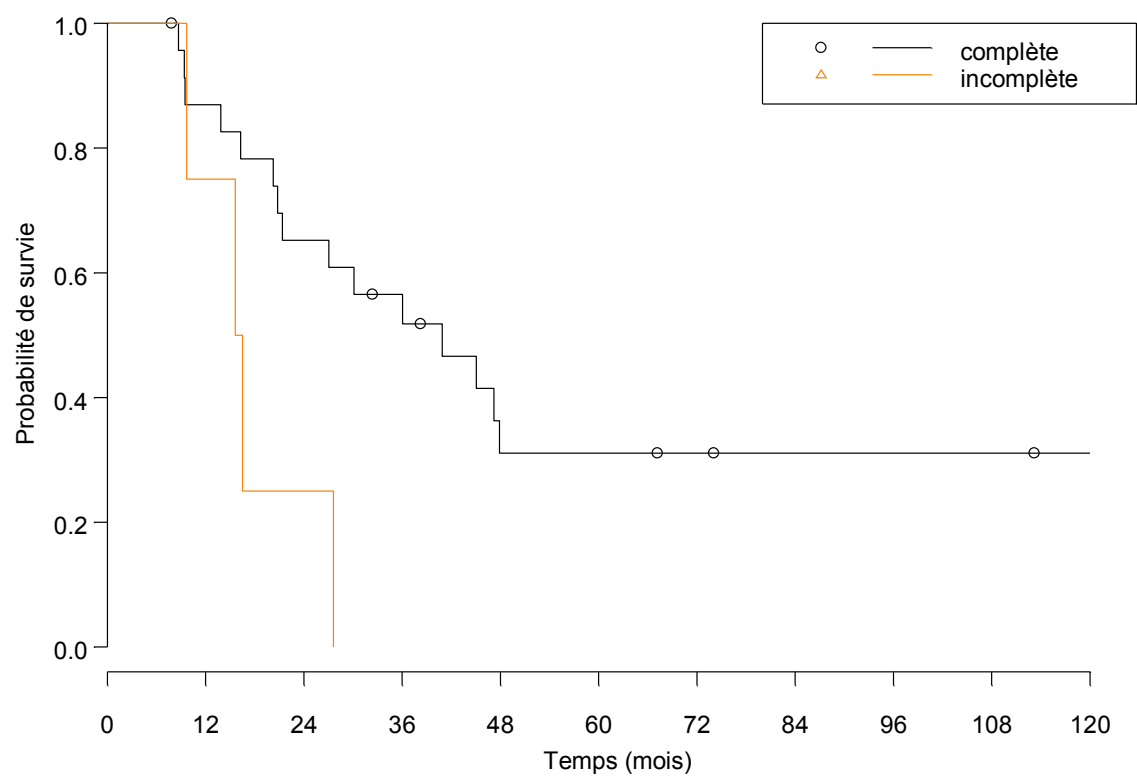


Figure 21 : survie globale selon le type de résection complète ou incomplète

DISCUSSION

La présente étude a été effectuée afin de rechercher des facteurs pronostiques de décès lors de la prise en charge des patients atteints d'ostéosarcome métastatique au poumon, et de rechercher une amélioration de la survie au cours des dix dernières années. Le traitement des métastases pulmonaires reste de nos jours un challenge. Les modalités de prise en charge thérapeutique sont plurielles. En effet une étude rétrospective de 2005 portant sur les métastases pulmonaires non résécables des cancers colo-rectaux et comparant une prise en charge multimodale (chimiothérapie, radiothérapie et radiofréquence) à une prise en charge par chimiothérapie seule a montré une amélioration significative de la survie chez les patients ayant bénéficié d'une prise en charge multi-modale [130].

1. Indication de métastasectomie

Il n'existe pas dans la littérature d'étude prospective randomisée comparant la métastasectomie à un groupe contrôle (thérapeutique médicamenteuse ou abstention). Cependant, suite à de nombreuses études rétrospectives montrant un bénéfice de survie chez les patients réséqués par rapport aux patients non résécables, la métastasectomie pulmonaire est devenue un traitement standard de plusieurs néoplasies métastatiques pulmonaires.

En effet, la métastasectomie pulmonaire semble être le traitement le plus efficace pour les métastases pulmonaires, et améliorerait la survie des patients [12,13,131]. Cinquante à 60 % des patients récidivent uniquement au niveau pulmonaire, ce qui fait de la métastasectomie pulmonaire une option thérapeutique viable [15]. 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 [13].

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 [59]. 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 [59].

La métastasectomie pulmonaire est par ailleurs assez bien tolérée par les patients [132]. Ainsi, au sein de notre cohorte, la mortalité post-opératoire est nulle, et la morbidité est faible.

Banduyck et al ont étudié l'évolution de la qualité de vie de patients ayant bénéficié d'une métastasectomie pulmonaire par thoracotomie. Les cancers primitifs étaient de deux types, carcinomes (colorectaux, urothéliaux etc.) et sarcomes. Il s'est avéré que pendant les trois premiers mois, les patients ont présenté plusieurs plaintes : dyspnée, toux, asthénie, douleur thoracique, impotence fonctionnelle scapulaire, diminution des fonctions physiques et du fonctionnement personnel. Six mois après la chirurgie, tous ces derniers étaient revenus à l'état pré-opératoire, hormis le score évaluant le fonctionnement émotionnel qui montrait une amélioration [132].

Dans son étude, Salah ne retrouvait pas de différence significative sur la fonction respiratoire entre les patients ayant une métastase pulmonaire de sarcome résécable et réséquée, et ceux ayant une métastase résécable et non réséquée, ou ceux porteurs d'une métastase non résécable [59]. De même, il était observé une moins longue durée d'hospitalisation chez les patients ayant bénéficié d'une métastasectomie (4,2% de la durée de suivi), en comparaison à ceux traités par chimiothérapie seule (15,2% pour les patients présentant une métastase résécable non opérée et 25,2% pour les patients présentant des métastases non résécables).

Néanmoins, du fait de l'absence de preuve issue de l' «evidence-based medicine », on ne peut affirmer scientifiquement que la survie des patients est améliorée par la résection chirurgicale. Lorsque la survie chez les patients présentant une métastase pulmonaire résécable est supérieure à la survie des autres patients, il est possible que ce soit la résécabilité de la lésion qui soit le facteur pronostique le plus important, plus que la résection chirurgicale en elle-même [133].

2. Métastasectomies répétées

La récurrence pulmonaire après une métastasectomie n'est pas un événement rare [15]. En 2005, Briccoli retrouve chez 40% de ses patients une rechute pulmonaire après avoir auparavant bénéficié d'une métastasectomie pulmonaire [15].

La majorité de nos patients a bénéficié de plus d'une métastasectomie, allant jusqu'à cinq voire six interventions chirurgicales pour certains, sans majoration de la morbi-mortalité post-opératoire. Ceci est en adéquation avec les conclusions de l'étude de Briccoli et al en 2010, qui retrouvait que les thoracotomies devaient être réalisées tant que la résection complète des lésions secondaires était faisable. Aucun des patients qui n'en bénéficiait pas ne survivait [56]. D'autres études étudiant des patients bénéficiant de métastasectomies répétées n'ont pas mis en évidence de mortalité per-opératoire ni de survenue de complications majeures [14]. Dans l'étude de Duffaud et al, certains patients ayant bénéficié de plus de 3 thoracotomies étaient parmi les longs survivants [14]. Une attitude chirurgicale agressive associée à une chimiothérapie multi-agent peut guérir certains patients présentant un ostéosarcome métastatique ou au moins prolonger leur survie [14]. En 2009, Bielack et al retrouvait une survie à 5 ans et une survie sans récurrence de 16% et 9% pour la deuxième récurrence métastatique, 14% et 0% pour la troisième, 13% et 6% pour la quatrième, et 18% et 0% pour la cinquième rechute métastatique [57]. L'intervalle moyen entre la première et la deuxième récurrence était de 9 mois, puis d'environ 6 mois pour les récurrences métastatiques suivantes [57]. La survie à 5 ans après la deuxième récurrence pulmonaire passait de 16% à 32% en cas de résection chirurgicale complète [57]. Briccoli en 2005 met en évidence que les patients qui ont une deuxième métastasectomie ont la même probabilité de survie que ceux

opérés une seule fois [15]. Chen en 2009 trouve également que la courbe de survie des patients après une première métastasectomie avec résection complète est quasiment la même que celle de patients après une deuxième métastasectomie avec résection complète [58].

La revue de la littérature de Treasure en 2012 pointe du doigt le fait que ce n'est pas tant le fait de bénéficier de multiples thoracotomies pour métastasectomie qui permet d'augmenter la survie des patients, mais également les critères de sélection de ces patients qui font choisir ceux qui auraient pu survivre [22]. Il n'y a en effet aucune étude randomisée comparant le devenir de patients éligibles pour la chirurgie et opérés avec ceux éligibles pour la chirurgie mais non opérés. Néanmoins une telle étude semble difficile à mettre en œuvre sur le plan éthique.

3. Critères de résécabilité

Les critères de résécabilité des métastases pulmonaires ont été choisis en accord avec la littérature médicale. En effet, ces conditions sont communes à plusieurs autres études portant sur les métastasectomies pulmonaires d'ostéosarcome : tumeur primaire éradiquée, contrôlée ou sous contrôle [14,15,56,58,59,133-137], résection complète de la métastase pulmonaire techniquement réalisable [16,59,134-136], absence de métastase extra-pulmonaire [14,15,56,58,133-135,137,138], capacité respiratoire post-opératoire prévisible suffisante [14-16,56,133,134,137,138].

D'autres critères peuvent se retrouver dans certaines études : absence d'envahissement péricardique ou pleural [14,56,138], absence d'autre traitement efficace [139], l'absence d'envahissement hilair [14] ou médiastinal [15], risque opératoire acceptable [15,136], mise en évidence d'une croissance en terme de taille tumorale et non de nombre de lésions au décours d'une période de surveillance de deux mois [137].

4. Voie(s) d'abord chirurgical

La voie d'abord préférentielle au décours de notre étude était une thoracotomie postéro-latérale. Dans 4 cas celle-ci a été précédée d'une vidéo-thoracoscopie diagnostique.

A chaque fois l'ensemble du parenchyme pulmonaire a fait l'objet d'une palpation soignée par un voire deux opérateurs confirmés afin de rechercher des métastases non identifiées au scanner. Cette préférence est commune à d'autres études [56].

Fernandez-Pineda et al suggèrent la réalisation d'une thoracoscopie chez les patients présentant un unique nodule pulmonaire métachrone détecté au scanner [140]. Diverses méthodes de marquage pré-opératoire sont testées, dans le but d'améliorer la résécabilité en thoracoscopie des lésions métastatiques vues au scanner mais n'affleurant pas la plèvre viscérale : crochets [141,142], bleu de méthylène [143], rouge carmin [144], traceurs radio-marqués [145], microcoïls [146], baryum [147], lipiodol [148] ou des guides en nitinol [149]. Cette approche vidéo-thoroscopique pour la résection des métastases pulmonaires est tentante, car chez ces patients, qui sont à risque de multiples récives pulmonaires, les adhérences engendrées par le geste opératoire sont moindres [133]. De même, la thoracoscopie permet de plus petites incision, une douleur post-opératoire moins importante, une plus courte durée de séjour, et une meilleur compliance à une thérapie adjuvante si nécessaire [133]. La convalescence après vidéo-thoracoscopie est plus rapide, comparée aux thoracotomies, permettant une reprise plus précoce de la chimiothérapie. En 2009, Gossot et al ont examiné rétrospectivement une cohorte de 60 patients présentant au maximum deux lésions métastatiques pulmonaires de sarcome par champ pulmonaire, et ayant été opérés par thoracotomie ou thoracoscopie [137]. Il n'a pas été retrouvé de différence de survie globale, de survie sans récive, de taux de récive locale [137].

Kayton et al ont étudié la corrélation entre le nombre métastases diagnostiquées au scanner, et le nombre de métastases prouvées à l'examen anatomopathologique [150]. Il est retrouvé une sous-estimation d'environ 35% du nombre réel de métastases. D'autres, comparant les métastases tout venant, trouvent un taux de métastases non vues au scanner entre 22 et 47%, malgré l'apport des nouveaux scanners hélicoïdaux multi-barrette [151-153]. Bacci et al en 2003 posent deux limites à l'interprétation du scanner thoracique : tous les nodules retrouvés grâce à la palpation ne sont pas visibles au scanner, et tous les nodules visibles au scanner ne sont pas des lésions métastatiques, en particulier pour les lésions de moins de 5 mm [80].

En 2010, la société européenne de chirurgie thoracique recommande de préférer l'utilisation de la thoracoscopie vidéo-assistée à but diagnostique essentiellement. La thoracoscopie à visée thérapeutique n'est pas recommandée, car la mise en évidence de métastases pulmonaires est toujours plus efficace par la palpation manuelle du parenchyme pulmonaire [149-151,154,155].

Aucune sternotomie n'a été effectuée au sein de notre cohorte. Celle-ci n'est pas recommandée, au vu des difficultés qu'elle engendre pour explorer les segments pulmonaires postérieurs, de la morbidité en cas de chirurgie redux et pour des raisons esthétiques chez cette majorité de jeunes patients [15].

D'autres auteurs estiment que la sternotomie est une procédure simple, efficace et non dangereuse pour effectuer la résection de métastases pulmonaires bilatérales [156,157]. La sternotomie peut éviter la réalisation d'une deuxième intervention chirurgicale, et ainsi diminuer le délai avant chimiothérapie adjuvante [157].

De même, la thoracotomie bilatérale trans-sternale (voie de Clamshell) peut être permettre l'évaluation simultanée de l'ensemble du parenchyme pulmonaire, afin de juger la résécabilité dans le cas de métastases bilatérales multiples [133].

5. Exploration thoracique controlatérale

Dans aucun cas, il n'a été réalisé de thoracotomie exploratrice chez les patients présentant une atteinte métastatique unilatérale. Cette attitude est controversée. En effet, Younes et al [158] ont étudié la nécessité de réaliser une thoracotomie exploratrice controlatérale chez des patients présentant une atteinte métastatique unilatérale de plusieurs types de tumeurs cancéreuses solides. Dans cette étude, la récurrence controlatérale était globalement de 22%, mais en analyse en sous-groupe il était retrouvé un taux de rechute pulmonaire controlatérale de 50% chez les patients atteints d'ostéosarcome. Su et al en 2004 [155] ont retrouvé au décours de thoracotomies exploratrices un taux élevé d'atteinte controlatérale malgré la négativité du scanner, ce d'autant plus que la métastase pulmonaire unilatérale avait été mise en évidence dans les deux premières années après le

diagnostic de l'ostéosarcome. Les auteurs suggèrent l'exploration systématique de l'hémithorax controlatéral pour ce type de patient.

Dans notre étude, parmi les 15 patients qui présentaient une atteinte unilatérale, sept ont présenté une rechute pulmonaire diagnostiquée entre 3 mois et 5 ans après la première chirurgie thoracique, sans prédominance de côté ipsi- ou controlatéral et sans impact de la précocité de diagnostic des métastases pulmonaires. En 2005, Briccoli retrouve 51,5% de rechute ispilatérale ou bilatérale chez des patients ayant bénéficié d'une première métastasectomie [15].

De surcroît, notre étude comparative entre la première et la deuxième décennie de l'étude retrouve une amélioration significative du diagnostic pré-opératoire des métastases pulmonaires, suggérant l'efficacité du développement des techniques scannographiques, permettant grâce aux scanner hélicoïdaux multi-barrettes de détecter des lésions de moins de 5 mm.

De fait, l'attitude de notre équipe reste de ne pas intervenir du côté controlatéral sans forte suspicion évoquée sur l'étude scannographique des poumons.

6. Modalités de résection parenchymateuse

Parmi les 67 interventions chirurgicales effectuées au décours de notre étude, le type de résection chirurgicale le plus souvent effectué a été la résection atypique ou wedge (77%). Les résections anatomiques (segmentectomie, lobectomie ou pneumonectomie) ont été réservées aux lésions centrales proches des vaisseaux ou bronches segmentaires, lobaires ou hilaires. Dans la littérature, le wedge est le type de résection le plus effectué, afin de maintenir un maximum de réserve pulmonaire, et est le plus souvent suffisant, car les métastases d'ostéosarcome sont fréquemment situées en sous-pleural ou à proximité d'une cicatrice de résection antérieure [15,42]. Les lobectomies et pneumonectomies sont le plus souvent réservées aux patients dont les métastases atteignent le hile [15,42].

En 2011, Letourneau et al ont étudié l'impact de la localisation de la métastase pulmonaire sur la survie, en se basant sur l'analyse du scanner pré-opératoire. Il a été observé une meilleure survie si la lésion était périphérique (41% à trois ans) plutôt que centrale, c'est-à-dire atteignant au minimum une bronche lobaire ou des vaisseaux de 1er degré (7% à trois ans) [159].

7. Curage ganglionnaire

Au sein de notre cohorte, il n'a pas été réalisé de curage ganglionnaire systématique, ni de biopsies ganglionnaires étagées. Cette attitude résulte du faible envahissement ganglionnaire médiastinal lié à l'ostéosarcome. De nombreuses études ne réalisent pas non plus de curage ganglionnaire.

Pfannschmidt et al ont réalisés de façon systématique un curage ganglionnaire chez 245 patients présentant des lésions pulmonaires secondaires, dont 21 ostéosarcomes [160]. Parmi ces 21 patients, 2 envahissements ganglionnaires médiastinaux ont été retrouvés (9.52%). Toutes malignités primaires confondues, l'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostique significatif d'une moins bonne survie globale [160]. Cette équipe suggère la réalisation systématique d'un curage ganglionnaire, même en cas de négativité des explorations pré-opératoires, afin de mettre en place des stratégies adaptées. En 2001, Loehe et al avaient également montré que le curage ganglionnaire systématique avait permis le diagnostic d'envahissement métastatique pour un nombre significatif de patients. Cette information pourrait modifier la décision d'administrer un traitement adjuvant [161].

Néanmoins, un questionnaire portant sur la pratique des chirurgiens européens membres de la société européenne de chirurgie thoracique (ESTS) a montré que 55.5 % des chirurgiens thoraciques effectuaient des biopsies ganglionnaires médiastinales, tandis que 13% réalisaient un curage ganglionnaire complet. Un tiers des chirurgiens n'effectuent jamais de biopsie ganglionnaire [162].

8. Chimiothérapie

Dans notre étude, la chimiothérapie a été administrée en pré-opératoire seul, en post-opératoire seul ou en pré- et post-opératoire.

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 [8]. 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 [56].

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 [57]. 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 % $p=0.005$) [26].

9. Survie

La survie chez des patients atteints d'ostéosarcomes localisés est retrouvée entre 60% et 70% [163]. Pour les patients métastatiques, la survie à 5 ans est de 20 à 37% [56,164] et à long terme entre 10 et 30% [163]. Avec le développement de la chimiothérapie, on a pu observer une augmentation des taux de survie entre 30 et 50% [165,166].

Dans notre étude nous retrouvons une survie globale de 34,5%, ce qui est comparable. Nous avons comparé la période de 1992 à 2002, où on observe une survie à long terme de 31,3% et la période de 2003 à 2013 où la survie à long terme est de 37,5%, mais sans différence significative. Malgré le faible effectif de notre cohorte, on peut penser qu'il n'y a pas eu de réelle progression de la prise en charge et de son efficacité au cours des vingt dernières années. De même, à l'instar d'autres cancers de l'enfant comme le lymphome de Hodgkin, le neuroblastome ou le sarcome d'Ewing, il n'a pas été retrouvé d'amélioration de la survie chez les patients atteints d'ostéosarcome en Europe entre 1999

et 2007 [167]. De nouvelles molécules de chimiothérapie pourraient aider à accroître le taux de rémissions complètes.

Par ailleurs, au sein de notre cohorte, aucune récurrence après chirurgie des métastases pulmonaires n'est survenue plus de 25 mois après la prise en charge chirurgicale. Dans son étude sur les facteurs pronostiques des ostéosarcomes de haut grade, Bielack et al retrouvent un temps moyen entre le diagnostic de l'ostéosarcome et la récurrence de 1,5 ans. Deux tiers des récurrences surviennent dans les deux premières années, et 95,6% des récurrences auront été mises en évidence dans les cinq ans après le diagnostic [5].

10. Facteurs pronostiques

10.1 Délai de survenue

Le délai de survenue de la métastase pulmonaire apparaît comme un facteur pronostique important dans notre étude. En effet, la survie globale passe de 7,2 % à 80% à 5 ans en cas de métastase diagnostiquée plus de 24 mois après la prise en charge de l'ostéosarcome primitif. En 2009, Chen et al retrouvent une survie nulle pour les patients dont les métastases avaient été diagnostiquées moins d'un an après le diagnostic initial de l'ostéosarcome, contre 25% si la rechute métastatique était survenue à plus d'un an [58]. Hawkins et al trouvent, comme au sein de notre cohorte, un impact péjoratif sur la survie lorsque les métastases surviennent moins de 24 mois après le diagnostic initial [26]. D'autres ont observé que la présence de métastases pulmonaires lors du diagnostic de l'ostéosarcome n'était pas un facteur pronostique péjoratif [13,135]. La survenue des métastases pulmonaires sous chimiothérapie pré ou post-opératoire est également un facteur péjoratif de survie [13,58,135]. Huang retrouve une meilleure survie chez les patients développant des métastases tardives après la fin du traitement chimiothérapeutique [164]. En 2005 Briccoli et al retrouvent une diminution de 3% de mortalité pour chaque mois additionnel de survie sans récurrence [15]. De même, un court intervalle avant une récurrence pulmonaire est un facteur pronostique péjoratif [57].

10.2 Métastases uni ou bilatérales

Au sein de notre étude, le caractère unilatéral ou bilatéral de l'envahissement métastatique pulmonaire présente un impact sur la survie des patients. Ce facteur pronostique est également retrouvé par Meyers et al, qui observent une meilleure survie dans le cas de métastases pulmonaires unilatérales plutôt que bilatérales [8]. En 2003, Hawkins et al mettent observent que le taux de survie à 4 ans dans le cas d'une atteinte pulmonaire bilatérale est nulle, alors 37% des patients ayant une atteinte pulmonaire unilatérale survivent [26].

10.3 Nombre de métastases

L'impact sur la survie du nombre de métastases pulmonaires a été étudié. Nous retrouvons une meilleure survie parmi les patients qui présentent moins de deux métastases lors de la prise en charge pour la première métastasectomie pulmonaire. D'autres études retrouvent cet effet sur la survie [12,15,26,57,131,164]. Huang et al observent un taux de survie à 2 et 5 ans dans le cas d'un nodule unique pulmonaire de 62% et 50% respectivement, contre 45% et 5% dans le cas de nodules multiples [164]. Chen retrouve en 2008 un meilleur pronostic chez les patients présentant moins de cinq métastases [135]. Tsuchiya et al retrouvent un taux de survie significativement meilleur chez les patients présentant moins de quatre métastases [13].

10.4 Résection complète

Dans notre étude, quatre patients n'ont pu bénéficier d'une résection chirurgicale complète lors de la métastasectomie pulmonaire (12,5 %). La survie à 5 ans de ces patients est nulle. Ainsi, la capacité à réaliser une résection complète est un facteur pronostique significatif dans la survie des patients ($p=0,017$). De nombreuses autres études considèrent que l'obtention d'une clairance tumorale totale est un facteur pronostique majeur dans la prise en charge des patients [3,12,26,57,58]. Dans l'étude de Duffaud et al tous les patients en rémission complète avaient bénéficié d'un traitement chirurgical complet, et aucun de ceux qui n'avaient pu en bénéficier avaient survécu [14]. De même, en 1998, parmi 44 patients présentant un ostéosarcome avec métastase pulmonaire synchrone et n'ayant pu bénéficier d'une résection chirurgicale complète, la survie à 8 ans est nulle [128].

10.5 Age

Nous avons recherché un impact de l'âge du patient sur la survie, en comparant les groupes de patients ayant plus ou moins de 12 ans lors du diagnostic initial de l'ostéosarcome. Il n'a pas été retrouvé de différence significative de survie chez ces deux groupes ($p=0,236$).

L'impact de l'âge du patient sur la survie est controversé. En effet certaines études ne retrouvent pas, à l'instar de notre étude, de différence de survie en fonction de l'âge des patients [165]. D'autres études portant sur l'ostéosarcome en général retrouvent une différence significative entre certains groupes d'âge. Bielack SS et al mettent en évidence un pronostic défavorable pour les patients âgés de plus de 40 ans [5]. L'impression que les patients plus âgés ont de plus mauvais pronostics est plus en rapport avec une plus importante proportion à présenter des lésions axiales défavorables lorsqu'on avance en âge. En effet la survie à 10 ans dans cette étude, pour des patients de plus de 40 ans avec des ostéosarcomes des extrémités est de 56,4%, soit quasiment identique aux plus jeunes patients [5]. Plusieurs autres études [168-170] retrouvent un meilleur devenir pour les patients âgés de moins de 14 ans. L'équipe italienne de l'Institut Rizzoli retrouvent au contraire une moins bonne évolution chez les patients âgés de moins de 14 ans, cependant sans prendre en compte dans leur cohorte les patients métastatiques.

Néanmoins, il semble y avoir une tendance à la dégradation du pronostic avec la révélation plus tardive de la maladie. En comparaison avec les plus jeunes, les patients de plus de 40 ans présentent plutôt une tumeur de localisation axiale, un ostéosarcome secondaire, ou un plus long délai au diagnostic. Ils subissent également un délai plus long au début du traitement [5]. Les explications pourraient se trouver dans un profil immuno-histochimique ou à une réponse tumorale moins efficiente au sein des différents groupes d'âge, sans donnée exploitable à ce jour. .

10.6 Localisation tumorale initiale

Au sein de notre cohorte, nous avons tenté en vain de mettre en évidence un impact du site initial de l'ostéosarcome chez les patients présentant des métastases pulmonaires. Huang et al en 2009 avaient trouvé un meilleur pronostic chez les patients dont l'ostéosarcome était initialement situé au niveau du fémur distal ou du tibia proximal [164].

10.7 Rechute locale

La survenue d'une récidive locale au niveau pulmonaire n'a pu être documentée dans ce travail. En 2005, Briccoli et al retrouvaient un impact péjoratif sur la survie du développement d'une récidive locale après métastasectomie pulmonaire [15].

11. Alternatives de traitements locaux

En parallèle avec le développement continu et la recherche sur la chimiothérapie, de nouvelles techniques ont émergé et commencent à être utilisées et étudiées dans leur faisabilité et leur efficacité dans le traitement local des métastases pulmonaires.

11.1 Techniques de chimiothérapie régionale pulmonaire

La chimiothérapie est responsable d'une morbidité systémique non négligeable allant parfois jusqu'au décès. L'administration de chimiothérapie uniquement dans la partie d'un organe touché par le cancer peut diminuer les risques de toxicité systémique tout en permettant d'augmenter la dose reçue au niveau des cellules tumorales [171,172].

Les principales techniques d'administration localisée de chimiothérapie sont au nombre de quatre.

11.1.1 Infusion de chimiothérapie par les artères bronchiques

L'infusion de chimiothérapie par les artères bronchiques peut être utilisée lorsque la vascularisation tumorale est assurée par la vascularisation bronchique [171]. Cette technique nécessite l'introduction d'un cathéter dans une artère bronchique sous fluoroscopie. Les microcathéters permettent une cathétérisation artérielle supersélective. Ce traitement peut être répété plusieurs fois [171].

Des régressions tumorales de carcinomes bronchiques non à petites cellules ont pu être observées, mais sans impact sur la survie [173,174]. En 2004, trois patients atteints de multiples métastases de cancer colo-rectal ont vu leur symptomatologie thoracique et leur qualité de vie améliorée après perfusion bronchique artérielle de cisplatine et d'irinotecan, malgré l'inefficacité de la chimiothérapie par voie systémique [175]. Cependant les complications de cette technique incluent des lésions médullaires, ulcérations bronchiques ou oesophagiennes, fistules oeso-bronchiques [171].

11.1.2 Chémo-embolisation artérielle pulmonaire

La chémo-embolisation artérielle pulmonaire est réalisée via la mise en place d'un introducteur dans une veine fémorale, et un cathéter-ballon est introduit au niveau de l'artère pulmonaire sous contrôle scopique. Le but est d'obstruer sélectivement l'artère nourricière afin d'induire une nécrose ischémique de la tumeur avec un minimum d'atteinte du parenchyme pulmonaire normal, tout en administrant un agent chimiothérapeutique. L'embolisation évite le wash-out de la chimiothérapie et permet son administration à haute dose. Elle peut être temporaire, en utilisant du lipiodol, des microsphères en amidon dégradable ou des éponges en gélatine, ou définitive, en utilisant de l'alcool polyvinyl ou des coils métalliques. Cette technique ne nécessite pas de thoracotomie, peut être réalisée plusieurs fois, et peut également être effectuée par voie percutanée [171].

En 2002, Schneider a comparé chez des rats présentant des métastases pulmonaires d'adénocarcinome colique l'effet de la chémo-embolisation et de la perfusion isolée de chimiothérapie pulmonaire de carboplatine. Les rats ayant bénéficié d'une chimiothérapie régionale ont montré une régression de la taille des nodules métastatiques, contrairement à ceux qui avaient bénéficié d'une chimiothérapie intra-veineuse [176]. La faisabilité et l'absence de toxicité à long terme d'une chémo-embolisation de carboplatine chez un modèle porcin ont été montrées en 2007 [177]. En 2011, Baylatry et al ont montré la faisabilité de l'administration intra-artérielle pulmonaire de perles à élution médicamenteuse imprégnées d'irinotecan chez des chèvres [178]. Parmi 52 patients présentant des métastases pulmonaires non résécables, la chémo-embolisation artérielle pulmonaire a été réalisée sans complication ou effet secondaire majeur, et a permis d'obtenir une régression tumorale partielle dans 16 cas et une stabilisation de la maladie dans 11 cas [179]. Parmi les rares complications potentielles, on retrouve le syndrome post-embolisation associant douleur, nausées et fièvre, un infarctus pulmonaire avec par la suite pneumopathie, épanchement pleural et atélectasie, une dissection de l'artère pulmonaire liée à la progression du cathéter [180], et une paraplégie par ischémie médullaire liée à la perte d'artères spinales communiquant avec les vaisseaux bronchiques ou embolisées par inadvertance [171].

11.1.3 Perfusion pulmonaire isolée

La chimiothérapie artérielle a été décrite au niveau des membres pour des cas de mélanomes et de sarcome, et au niveau hépatique pour les tumeurs hépatiques ou métastases de cancer colorectal non réséquables [171]. L'administration de chimiothérapie par perfusion isolée de poumon a été décrite pour la première fois par Creech et al en 1958 [100]. Elle offre l'opportunité d'administrer une dose intensive de chimiothérapie tout en minimisant les effets systémiques [182,183]. La perfusion isolée de poumon est réalisée, après thoracotomie et contrôle des vaisseaux hilaires, par la cannulation de l'artère et des veines pulmonaires ipsilatérales et leur connexion à un système de circulation extra-corporelle qui établit la circulation dans le circuit [171,182]. La température d'administration de la chimiothérapie est contrôlée, permettant la réalisation d'une hyperthermie localisée

pouvant augmenter l'imprégnation tissulaire et la cytotoxicité des drogues [171]. La tolérance pulmonaire à la perfusion hyperthermique a été étudiée chez des chiens, et il n'a pas été retrouvé d'effet délétère tant que la température était inférieure à 44.4 degrés C [184]. Cependant, malgré le fait que l'hyperthermie pourrait augmenter les effets cytotoxiques de la chimiothérapie, et que son utilisation chez des chiens n'a pas montré d'effets délétères, il n'y pas de preuve de sa supériorité dans des études cliniques humaines [182].

En 2004, Hendriks et al ont rapporté les résultats d'une étude de phase I sur la perfusion pulmonaire isolée de melphalan suivie de la résection pulmonaire des métastases. Cette étude a montré la faisabilité de la technique, avec une mortalité nulle, et l'absence de toxicité systémique. La dose maximum tolérée est de 45 mg de melphalan à 42°C [185]. L'extension de cette étude a mis en évidence des complications de type empyème, rhabdomyolyse et hémorragie post-opératoire après perfusion isolée de melphalan en hyperthermie à 42°C. La dose maximale tolérée a donc été modifiée par les auteurs à 45 mg de melphalan à 37°C [186]. Un suivi à long terme de ces patients a été effectué [187]. La médiane de survie sans récurrence est à 19 mois, avec un taux de survie sans récurrence à 5 ans de 27.5%. La médiane de survie globale est à 84 mois, avec un taux de survie à 5 ans à 54.8%. La fonction respiratoire des patients, initialement diminuée à 1 mois post-opératoire, s'est lentement améliorée. La surveillance du parenchyme pulmonaire par scanner n'a pas montré de toxicité à long terme [187].

Une étude multicentrique de phase II sur les métastases pulmonaires résécables de cancers colorectaux et de sarcome, traitées par perfusion pulmonaire isolée de melphalan suivie de la résection de tous les nodules métastatiques palpables a été conduite par la même équipe [188]. Il a été retrouvé 14 % de récurrence au niveau du poumon ipsilatéral, et 46 % de rechutes autres (poumon controlatéral, foie, cerveau, site primaire...). La survie globale des patients atteints d'ostéosarcome métastatique est de 31% à 4 ans. La survie sans récurrence est de 27% à 4 ans [188].

Cette technique est néanmoins très invasive, nécessite la réalisation d'une thoracotomie pourvoyeuse potentielle de douleurs post-opératoires [171] et ne permet pas d'administrations de chimiothérapie répétitives [183].

Une étude expérimentale sur des chiens a montré la faisabilité de la perfusion pulmonaire isolée par une méthode moins agressive, mixte, comprenant l'occlusion de la circulation artérielle pulmonaire par un cathéter-ballon endovasculaire introduit à partir de la veine fémorale, et la mise en place de cannules de récupération au niveau des veines pulmonaires par thoracoscopie [189].

Néanmoins, la comparaison de la qualité de vie après une métastasectomie pulmonaire par thoracotomie associée ou non à une perfusion pulmonaire isolée de Melphalan ne retrouve pas de différence significative sur le plan de la dyspnée, de la toux, de l'asthénie. Mis à part un niveau plus élevé de douleurs thoraciques, d'impotence fonctionnelle scapulaire et de dysphagie, les patients ayant bénéficié en plus de la métastasectomie d'une perfusion pulmonaire isolée de Melphalan n'avaient pas présenté des symptômes significativement différents [132].

11.1.4 Perfusion sélective de l'artère pulmonaire

Une variante de la technique de perfusion isolée pulmonaire est la perfusion sélective de l'artère pulmonaire par un cathéter sans contrôle de la circulation veineuse. Elle consiste à l'introduction d'un cathéter-ballon au niveau de l'artère pulmonaire, et à l'administration, une fois le ballon insufflé, de la chimiothérapie par la lumière du cathéter [190]. Cette technique, moins invasive, est plus adaptée à la réalisation de plusieurs administrations de chimiothérapie.

Etudiée chez le porc, cette technique non chirurgicale permet l'administration de hautes-doses de chimiothérapie au niveau pulmonaire, tout en permettant une exposition systémique adéquate au traitement des micrométastases extra-pulmonaires [190] et des adénopathies médiastinales [191].

Une étude comparative de pharmacocinétique, d'efficacité et de survie entre la perfusion pulmonaire isolée, la perfusion sélective de l'artère pulmonaire et la perfusion intra-veineuse de melphalan chez des rats présentant des métastases pulmonaires de rhabdomyosarcome a été menée par Den Hengst et al en 2012 [192]. La perfusion sélective de l'artère pulmonaire s'est révélée aussi efficace que la perfusion isolée pulmonaire en terme de concentration pulmonaire, de nombre de nodules retrouvés et de survie. Les deux techniques ont montré des résultats supérieurs à la chimiothérapie administrée en intra-veineux [192].

11.2 Thermo-ablation

Dans notre étude, un jeune patient a présenté une récurrence pulmonaire un mois et demi après une deuxième thoracotomie pour métastases pulmonaires. Refusant toute nouvelle prise en charge chirurgicale, il a bénéficié d'une thermo-ablation de ce nodule par radiofréquence. Seize mois plus tard, il est indemne de récurrence, notamment au niveau pulmonaire.

Depuis une quinzaine d'années se sont développées des techniques percutanées de destruction tumorale comme alternative à la chirurgie. Traiter localement des métastases est un enjeu pour les patients non seulement en termes de contrôle de la maladie mais aussi dans le sens où l'organe hébergeant ces métastases doit être épargné pour continuer de fonctionner correctement. La faible morbidité est un atout essentiel pour la prise en charge des patients métastatiques dont la maladie chronique nécessitera parfois plusieurs temps de traitement local [193].

11.2.1 Radiofréquence

La radiofréquence est la technique de thermo-ablation la plus répandue et la plus évaluée. Son efficacité est soumise au respect de ses limites thérapeutiques : lésion de moins de 4 cm, et absence de contact vasculaire [193]. La radiofréquence utilise des courants électromagnétiques de 300 à 500 kHz, qui induisent dans les tissus une élévation thermique par agitation ionique. Vingt à 30 minutes sont nécessaires pour coaguler une

tumeur de 3 cm de diamètre. Au-delà de 4 cm, il est difficile d'obtenir une coagulation de tout le volume tumoral, et les séries rapportent une plus grande tendance à la récurrence locale pour les nodules de plus de 2 cm [194,195]. La proximité des vaisseaux joue un rôle dans la transmission de la chaleur. A proximité de vaisseaux de plus de 4 mm de diamètre le flux sanguin refroidit par convection et limite l'extension de la nécrose de coagulation, d'où le risque d'un traitement incomplet. L'efficacité de la RF est excellente pour des tumeurs de moins de 3 cm, avec une grande reproductibilité des lésions thermiques [193].

Les caractéristiques et l'architecture du tissu pulmonaire expliquent les résultats positifs de la radiofréquence dans la prise en charge des métastases pulmonaires [193]. En effet, du fait de la faible inertie thermique de l'air, les sacs alvéolaires péri-tumoraux remplis d'air chauffent plus vite que la tumeur, créent un gradient thermique positif autour de celle-ci et jouent ainsi le rôle d'un four (effet four) en limitant la diffusion de chaleur hors de la tumeur [193].

Les tumeurs centrales proches du hile posent le problème de la proximité des vaisseaux responsable d'un refroidissement lié au flux sanguin, et aux risques hémorragiques lors de la ponction [193]. Dans certains cas, afin de limiter l'effet de refroidissement néfaste à la distribution thermique, il est possible d'effectuer un clampage vasculaire per-opératoire ou par voie endovasculaire percutanée [193].

Le contact tumoral avec la plèvre n'est pas une contre-indication, cependant en créant un pneumothorax, on peut éviter de chauffer la plèvre et la paroi thoracique pour limiter les douleurs post-opératoires [193].

Il n'y a pas de limite formelle liée au nombre de métastases, néanmoins parmi les diverses séries publiées, les patients présentent au plus 5 métastases [193-196].

Les complications liées à la radiofréquence sont la survenue d'un pneumothorax (10-70%), nécessitant dans 3 à 10% un drainage thoracique [194-196], une hémorragie alvéolaire plus ou moins accompagnée d'hémoptysie dans 10% des cas, rarement abondantes et ne nécessitant généralement pas de prise en charge spécifique [193].

Une série de 66 patients présentant des métastases pulmonaires a bénéficié en 2006 de 163 ablations par radiofréquence [194]. 97% des métastases ont pu être traitées, avec un taux de 7% de traitement récidive locale à 18 mois [194]. En 2008, Lencioni et al ont rapporté une série de 106 patients présentant une tumeur maligne pulmonaire (carcinome bronchique non à petites cellules, et métastases pulmonaires d'autres primitifs). Le taux de réponse complète à 1 an a été retrouvé à 88%, sans différence significative en fonction de l'histologie de la tumeur [197]. Une équipe bordelaise a publié en 2011 les résultats de l'ablation de métastases pulmonaires de sarcomes chez 29 patients dont 2 ostéosarcomes [195]. Quarante-sept métastases de 4 à 40 mm ont ainsi été traitées par radiofréquence. Les survies à 1 an et 3 ans ont été retrouvées à 92.2% et 65.2%. La survie sans récidive a été de 7 mois, et seulement 5 récidives locales ont été recensées sur un suivi de plus de 4 ans. La principale complication a été la survenue d'un pneumothorax dans 68.7% des procédures, dont 59% a nécessité un drainage thoracique. En 2014, Koelblinger rapporte une série de 22 patients présentant 55 métastases pulmonaires de sarcome, dont 3 ostéosarcomes [196]. Le taux de contrôle local après traitement avoisine les 95%, la survie globale à 3 ans est retrouvée à 94% [196]. En 2013, Nakamura et al ont étudié la prise en charge des métastases pulmonaires de sarcome par métastasectomie et/ou par radiofréquence chez les patients âgés de plus de 65 ans [198]. Les taux de survie après le traitement des métastases pulmonaires dans le groupe des patients âgés de plus de 65 ans est retrouvé à 81.8% à 1 an et à 38,4% à 3 ans, sans différence significative avec le groupe des patients de moins de 65 ans [198]. Une autre étude japonaise rapporte une absence de différence significative de survie globale entre 3 groupes de patients : traités par chirurgie seule, radiofréquence seule ou l'association des deux, avec une survie globale à 5 ans de 24.2% [199]. Ces résultats sont similaires à ceux de la prise en charge chirurgicale seule.

Dans toutes les séries rapportant leurs résultats après traitement des métastases pulmonaires par radiofréquence, les patients sélectionnés ne répondaient pas aux critères favorables à une métastasectomie chirurgicale, du fait de leur état général, de leur fonction respiratoire, de la localisation des métastases pulmonaires, d'une absence de contrôle de la maladie extra-thoracique ou par refus du patient de la chirurgie [194-196]. A la veille de la mise en presse de ce travail, aucun résultat d'étude contrôlée randomisée comparant la radiofréquence à la métastasectomie chirurgicale n'a été retrouvé dans la littérature.

La chirurgie reste le gold standard pour la prise en charge des patients résécables, cependant la radiofréquence offre une option thérapeutique pour les patients inopérables [200,201].

11.2.2 Micro-ondes

La thermo-ablation des métastases peut également être effectuée par micro-ondes. Le principe est proche de la radiofréquence, avec l'emploi de courants électromagnétiques de 900 à 2450 MHz [193]. Dans ce cas, l'élévation thermique est induite par des micro-mouvements d'eau. Avec les micro-ondes, le chauffage est plus rapide et plus important, ce qui permet de raccourcir la durée de procédure, et permettrait de mieux s'affranchir des effets de refroidissement liés au voisinage du flux sanguin, et de traiter avec plus d'efficacité les tumeurs de plus de 3.5 cm [193]. Cela n'a pas encore été démontré.

La comparaison entre la radiofréquence et les micro-ondes sur un modèle porcin a montré une supériorité des micro-ondes en terme de largeur et de régularité des zones traitées [202].

En 2011, Vogl et al ont rapporté le traitement par micro-ondes de 130 métastases pulmonaires non résécables chez 88 patients [203]. L'ablation complète des lésions a été obtenue pour 73.1% des lésions. La réussite de la procédure était plus fréquente pour des lésions de 3 cm de diamètre maximum, et localisées préférentiellement en périphérie. Un pneumothorax a été mis en évidence en fin de geste dans 8.5 % des cas, nécessitant un drainage thoracique dans 0.8% des cas, et 6.2% des procédures se sont compliquées d'une hémorragie intra-pulmonaire et une hémoptysie est survenue après 4.6 % des procédures. Ces deux dernières complications ont été de résolution spontanée [203].

En 2012, l'étude de l'utilisation des micro-ondes dans le traitement de lésions pulmonaires malignes primitives ou secondaires non opérables chez 69 patients a montré une survie globale à 1 an et 3 ans de 66.7% et 24.6% [204]. La récurrence locale a atteint 16.3% à 3 ans. Vingt-quatre pour cent de complications ont été recensées, à type de pneumothorax

(18.84%), hémoptysie (7.25%), hémothorax (2.9%), pneumopathies (4.35%), douleurs thoraciques (2.90%) et état subfébrile (2.90%) [204].

11.2.3 Cryothérapie

A l'inverse de la radiofréquence et des micro-ondes, la cryothérapie agit par le froid. La congélation se produit grâce à la circulation d'argon sous pression dans une sonde placée dans la tumeur. À partir de -20 °C, la mort cellulaire intervient par destruction des membranes cellulaires et dénaturation des protéines. Pour parvenir à une destruction la plus complète possible, il importe de créer un choc thermique avec plusieurs phases : une congélation à l'argon puis une phase de décongélation et de nouveau une congélation à l'argon. Un tel procédé dure environ 30 minutes et permet de détruire des volumes variables en fonction du nombre de sondes utilisées [193].

En 2005, une équipe chinoise a rapporté son expérience de 200 procédures de cryothérapie pour masses pulmonaires [205]. Il a été retrouvé une diminution ou une stabilisation de taille pour 86 % des lésions. Un pneumothorax post-opératoire est survenu dans 12% des cas [205]. En 2006, Ahmed A et al ont traité par cryothérapie deux patients atteints de sarcome métastatique au poumon et il n'a pas été observé de récurrence sur un suivi de 1 an [206]. Dix-neuf patients présentant des lésions pulmonaires malignes primitives ou secondaires non opérables ont bénéficié de la cryothérapie en 2011 [207]. Il a été observé sur le scanner de contrôle 56.5 % de régression tumorale, sans récurrence à 6 mois, les autres tumeurs sont restées pour moitié stables ou ont pour l'autre moitié progressé [207].

11.2.4 Electroporation irréversible

L'électroporation irréversible soumet les cellules à un champ électrique sous forme de nanopulses qui ouvrent les pores cellulaires de manière irréversible, induisant une apoptose et donc une destruction tumorale plus lente que la nécrose de coagulation. La destruction n'est pas thermique et s'affranchit des effets de refroidissement ou de réchauffement lié au flux vasculaire, ce qui est potentiellement intéressant pour les tumeurs

centrales près des gros vaisseaux hilaires [193,208]. L'électroporation nécessite la mise en place de plusieurs applicateurs avec un alignement parallèle précis permettant de créer une zone de traitement modérée [208]. La procédure nécessite une anesthésie générale avec agents paralytiques, car les courants électriques peuvent créer des altération dans les transports ioniques, pouvant induire des arythmies cardiaques et des contractions musculaires [208]. Les arythmies cardiaques peuvent être évitées en synchronisant l'électroporation irréversible à l'électrocardiogramme [209].

En 2011, une étude sur un modèle porcin a illustré l'action non-thermo-induite de l'électroporation irréversible, ainsi que la préservation des tissus conjonctifs, ce qui pourrait avoir un effet protecteur contre les lésions bronchiques et vasculaire, et d'offrir une alternative thérapeutique pour les lésions centrales [210]. Une autre étude sur 9 cochons a montré l'absence d'effet indésirable majeur [211]. Usman M et al ont rapporté en 2012 deux cas de lésions pulmonaires traitées par électroporation irréversible [212]. L'un deux était une récurrence métastatique d'un synoviosarcome, localisée au niveau du hile pulmonaire droit. Six mois après le traitement, il a été mis en évidence une récurrence locale [212].

11.3 Radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie stéréotaxique est une technique d'irradiation thérapeutique externe utilisant l'association de plusieurs petits faisceaux ciblant avec haute précision une lésion spécifique [213]. Elle a montré d'excellents taux de contrôle local avec une toxicité limitée des tissus environnants. Intégrée à la prise en charge des lésions néoplasiques intracrâniennes depuis les années 1980, elle est décrite pour des localisations extra-crâniennes depuis 1996 [213]. A l'inverse de la radiothérapie conventionnelle, qui délivre de multiples fractions sur une période de plusieurs semaines, la radiothérapie stéréotaxique, étant plus ciblée, permet une moindre irradiation aux tissus sains tout en augmentant la dose reçue par la lésion tumorale [213].

Un des challenges techniques de la réalisation de la radiothérapie stéréotaxique pour des lésions pulmonaires est le fait que les tumeurs pulmonaires suivent les mouvements respiratoires, dans les trois dimensions avec parfois des mouvements de rotation surajoutés. Deux stratégies sont développées pour maintenir le ciblage précis de la lésion : le faisceau peut suivre les mouvements de la cible, ou le faisceau être administré en mode on/off, s'arrêtant lorsque la cible disparaît du cadre thérapeutique [213].

En 2008, Lagerwaard et al ont étudié l'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique chez 206 patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules de stade I, qui n'étaient pas aptes à supporter une intervention chirurgicale ou qui l'avaient refusée [214]. Malgré un groupe hétérogène avec seulement 31 % de cancers prouvés par biopsie, le taux de contrôle local à 1 an de 98% et le taux de survie à 81% étaient en faveur d'une réelle efficacité de ce type de thérapeutique [214]. Onishi et al ont montré que le taux de récurrence locale et le taux de survie à 5 ans étaient significativement supérieurs après administration d'une dose de 100 BED (Biological Equivalent Dose) ou plus [215]. Diverses études rétrospectives ont retrouvé un taux de contrôle local à 2 ans et 3 ans de 89-92% et 83-85% respectivement, ainsi qu'une survie globale à 2 ans et 3 ans de 66-76% et 52-53% respectivement [216,217]. Une cohorte rétrospective de 71 patients présentant des métastases pulmonaires (dont 11.3% de sarcome) a bénéficié de radiothérapie stéréotaxique, et a montré un taux de contrôle local à 5 ans de 75.4% [218]. En 2014, Yu a présenté les résultats d'une étude rétrospective comparant la prise en charge des métastases pulmonaires métachrones d'ostéosarcome par résection chirurgicale ou par radiothérapie stéréotaxique [138]. Un tiers des patients ont présenté une pneumopathie radique de stade 1-2. La survie sans récurrence et la survie globale ont été retrouvées équivalentes dans le groupe radiothérapie stéréotaxique et le groupe chirurgie [138]. Cette étude montre que la radiothérapie stéréotaxique est une alternative thérapeutique à la prise en charge des métastases pulmonaires d'ostéosarcome, en particulier pour les patients qui seraient non opérables par leur âge ou leur comorbidité, ou qui refusent la réalisation d'une intervention chirurgicale [138].

Les facteurs de risque de survenue d'une pneumopathie radique sont une dose supérieure à 30 Gy par fraction, ou 25 Gy par fraction en cas d'antécédent de radiothérapie,

une taille tumorale de plus de 50 ml, une localisation centrale plutôt que périphérique [213]. La plupart de ces pneumopathies radiques surviennent un à deux mois après traitement, et s'amendent en encore un mois ou deux [213]. Les autres complications pouvant survenir sont la survenue d'épanchements pleuraux ou péricardiques, hémoptysie, fistule oeso-trachéale, constitution d'un pneumothorax à la suite de la mise en place des repères pour les petites tumeurs [213].

12. Limites

Notre étude présente plusieurs limites. Une des premières limites est celle du faible nombre de patients inclus dans notre cohorte. Néanmoins, au vu de la faible incidence de la maladie, notre cohorte de 32 patients est honorable et comparable à certaines autres études [14,55,58,135,140,158,163,195,196,219].

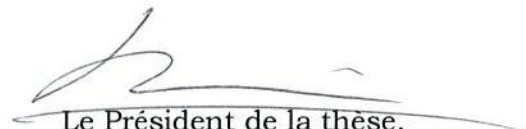
Le modèle rétrospectif est le plus pratique pour réunir un certain nombre de cas du fait de la faible incidence de l'ostéosarcome, mais les résultats doivent être étudiés avec attention. Les protocoles de chimiothérapie appliqués aux patients ont évolué tout au long de ces deux décennies, et leurs modalités restent fortement liées à l'individualité du patient ainsi qu'aux caractéristiques propres de chaque type de tumeur. Cela n'a pu être analysé dans notre étude du fait d'un manque de données complètes. De même, l'évolution des techniques d'imagerie, notamment avec le développement du PET-scanner, a pu affecter les résultats.

CONCLUSIONS

Nom, prénom du candidat : ROQUET Gaétane

CONCLUSIONS

L'ostéosarcome de haut grade est une maladie orpheline touchant principalement les enfants et les adolescents. L'approche chirurgicale agressive des métastases pulmonaires, dans le cadre d'une prise en charge multimodale, permet de prolonger la survie de ces jeunes patients au prix d'une très faible morbidité, et d'une absence de mortalité. Dans certains cas, la métastasectomie pulmonaire, même répétée, peut être curative à long terme. Un délai de récurrence métastatique de plus de 24 mois, une charge tumorale peu importante (moins de deux nodules métastatiques, une atteinte unilatérale), ainsi que l'obtention d'une résection chirurgicale complète sont des facteurs pronostiques favorables pour une survie prolongée. Même pour les patients présentant plusieurs facteurs pronostiques péjoratifs, la résection chirurgicale, si celle-ci est réalisable, reste bénéfique. Nonobstant l'amélioration des techniques d'imagerie à la recherche des métastases pulmonaires, la palpation directe du parenchyme pulmonaire par le chirurgien reste la méthode la plus fiable pour réaliser la résection complète de toutes les lésions secondaires. Cependant, malgré les progrès de la chimiothérapie, le pronostic des ostéosarcomes métastatiques reste péjoratif, avec une survie à 5 ans de moins de 40%. Cette survie n'a que peu progressé au cours des vingt dernières années. Des thérapeutiques alternatives incluant par exemple les nouvelles thérapies ciblées ou l'administration de chimiothérapie intra-artérielle pulmonaire sont en cours d'évaluation.


Le Président de la thèse,
Professeur François TRONC

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le **- 2 AVR. 2014**

VU :
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est


Professeur Jérôme ETIENNE

VU :
Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales


Professeur François-Noël GILLY

BIBLIOGRAPHIE

- [1]Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer*. 2009;115(7):1531-43
- [2]The ESMO. Bone sarcomas : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23(7):vii100-vii109
- [3]Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res*. 2009;152:3-13
- [4]Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, Decouvelaere AV, Isaac S et al. Incidence, épidémiologie des sarcomes et biologie moléculaire. Résultats préliminaires de l'étude EMS en Rhône-Alpes. *Bull Cancer*. 2010;97(6):629-41
- [5]Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Fledge S, Helmke K et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol*. 2002;20(3):776-90.
- [6]Link MP, Goorin AM, Miser AW, Green AA, Pratt CB, Belasco JB et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med*. 1986;314(25):1600-6
- [7]Rosen G, Marcove RC, Caparros B, Nirenberg A, Kosloff C, Huvos AG. Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer*. 1979;43(6):2163-77
- [8]Meyers PA, Heller G, Healey JH, Huvos A, Applewhite A, Sun M et al. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol*. 1993;11(3):449-53
- [9]Kandioler D, Kromer E, Tuchler H, End A, Muller MR, Wolner E et al. Long-term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(4):909-12
- [10]Bacci G, Picci P, Briccoli A, Avella M, Ferrari S, Femino FP et al. Osteosarcoma of the extremity metastatic at presentation: results achieved in 26 patients treated with combined therapy (primary chemotherapy followed by simultaneous resection of the primary and metastatic lesions). *Tumori*. 1992;78(3):200-6
- [11]Kager L, Zoubek A, Potschger 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. *J Clin Oncol*. 2003;21(10):2011-8
- [12]Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H, Branscheid D, Berdel WE, Exner GU et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy : an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol*. 2005;23(3):559-68
- [13]Tsuchiya H, Kanazawa Y, Abdel-Wanis ME, Asada N, Abe S, Isu K et al. Effect of timing of pulmonary metastases identification on prognosis of patients with osteosarcoma: the Japanese Musculoskeletal Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3470-7

- [14]Duffaud F, Digue L, Mercier C, Dales JP, Baciuchka-Palmaro M, Volot F et al. Recurrences following primary osteosarcoma in adolescents and adults previously treated with chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2003;39(14):2050-7
- [15]Briccoli A, Rocca M, Salone M, Bacci G, Ferrari S, Balladelli A et al. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer*. 2005;104(8):1721-25
- [16]Harting MT, Blakely ML, Jaffe N, Cox Jr CS, Hayes-Jordan A, Benjamin RS et al. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children et adolescents with osteosarcoma. *J Pediatr Surg*. 2006;41(1):194-9
- [17]Gill J, Ahluwalia MK, Geller D, Gorlick R. New targets and approaches in osteosarcoma. *Pharmacol Ther*. 2013;137(1):89-99
- [18]Blay JY, Ray-Coquard I : Cancers osseux primitifs : ostéosarcomes. Polycopié national de cancérologie. 2006
- [19]Bielack S, Carrle D, Casali PG. Osteosarcoma : ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20(4):137-9
- [20]Orphanet. Liste des maladies rares et de leurs synonymes classées par ordre alphabétique. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Liste_maladies_rares_par_ordre_alphabétique.pdf (consulté le 09/04/2014)
- [21]Luetke A, Meyers PA, Lewis I, Juergens H. Osteosarcoma treatment – Where do we stand ? a state of the art review. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(4):523-32
- [22]Treasure T, Fiorentino F, Scarci M, Møller H, Utlei M. Pulmonary metastasectomy for sarcoma : a systematic review of reported outcomes in the context of Thames Cancer Registry data. *BMJ Open*. 2012;2(5)
- [23]Unni KK. Osteosarcoma. In: Dahlin DC, ed. *Dahlin's Bone Tumors: General Aspects and Data on 11,087 Cases*, 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1996:143-83
- [24]Dorfman HA, Czerniak B. *Bone Tumors*. St Louis, Mo: Mosby; 1997
- [25]Damron TA, Ward WG, Stewart A. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma: National Cancer Data Base Report. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;459:40-7
- [26]Hawkins DS, Arndt CA. Pattern of disease recurrence and prognostic factors in patients with osteosarcoma treated with contemporary chemotherapy. *Cancer*. 2003;98(11):2447-56
- [27]Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Mellano D, Giacomini S, Forni C. Delay in diagnosis of high-grade osteosarcoma of the extremities: Has it any effect on the stage of disease? *Tumori*. 2000;86(3):204-6
- [28]Meyer JS, Nadel HR, Marina N, Womer RB, Brown KL, Eary JF et al. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma et osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(2):163-70
- [29]Philip T, Blay JY, Brunat-Mentigny M, Carrie C, Chauvot P, Farsi F et al. Osteosarcoma. *Br J Cancer*. 2001;84 suppl 2:78-80
- [30]Cahuzac JP, Lechevallier Joël. Troubles de la démarche et boiteries. <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-pediatrie/cycle2/poly/4642ico.asp> (consulté le 19.03.2014)

- [31]Panicek DM, Gatsonis C, Rosenthal DI, Seeger LL, Huvos AG, Moore SG et al. CT and MR imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms : Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. Radiology. 1997;202(1):237-46
- [32]EURORAD. Teaching case n°1830. <http://www.eurorad.org/eurorad/case.php?id=1830&teaching=true> (consulté le 19/03/2014)
- [33]Centre du cancer et d'hématologie. Tumeurs de l'appareil locomoteur ou sarcome. <http://www.centreducancer.be/fr/groups/3/Tumeurs+de+l'appareil++locomoteur+ou+Sarcomes> (consulté le 19/03/2014)
- [34]Vanel D, Henry-Amar M, Lumbroso J, Lemalet E, Couanet D, Piekarski JD et al. Pulmonary evaluation of patients with osteosarcoma: Roles of standard radiography, tomography, CT, scintigraphy, and tomoscintigraphy. AJR Am J Roentgenol. 1984;143(3):519-23
- [35]Herold CJ, Bankier AA, Fleischmann D. Lung metastases. Eur Radiol 1996;6(5):596-606
- [36]EURAMOS 1. Appendix https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDEQFjAA&url=https%3A%2F%2Fwww.skion.nl%2Fworkspace%2Fuploads%2Feuramos_appendix_bv0-06oktober2004_last_version2.doc&ei=U8IKU5DuM-O60wW-s4CgCQ&usg=AFQjCNFKHC3D8MmcOKxEdpgvyYyAmO1c1Q&sig2=ZmiKDxgrkQSq3e0szclPug&bvm=bv.64542518,d.d2k&cad=rja (consulté le 13/04/2014)
- [37]Quartuccio N, Treglia G, Salsano M, Mattoli MV, Muoio B, Piccardo A et al. The role of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in staging and restaging of patients with osteosarcoma. Radiol Oncol. 2013;47(2):97-102
- [38]Cistaro A, Lopci E, Gastaldo L, Fania P, Brach del Prever A, Fagiolo F. The role of 18F-FDG PET/CT in metabolic characterization of lung nodules in pediatric patients with bone sarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2012;59(7):1206-10
- [39]Bandopadhyaya G.P, Gupta P, Singh A, Shukla J, Rastogi S, Kumar R et al. (99m)Tc-DMSA (V) in Evaluation of Osteosarcoma : Comparative Studies with (18)F-FDG PET/CT in Detection of Primary and Malignant Lesions. IRSN Oncology. 2012;2012:371830. doi: 10.5402/2012/371830. Epub 2012 May 7
- [40]Aerio-oncologie. L'ostéosarcome. <http://www.aerio-oncologie.org/wp-content/uploads/2012/03/Ost%C3%A9osarcome.pdf> (consulté le 13/04/2014)
- [41]de PIGNEUX G. DU pathologie de la hanche. http://www.clubortho.fr/cariboost_files/anapath_20tumeurs_20osseuses.pdf (consulté le 13/04/2014)
- [42]Harting MT, Blakely ML. Management of osteosarcoma pulmonary metastases. Sem Pediatr Surg. 2006;15:25-29
- [43]Dhaini HR, Thomas DG, Giordano TJ, Johnson TD, Biermann JS, Leu K et al. Cytochrome P450 CYP3A4/5 expression as a biomarker of outcome in osteosarcoma. J Clin Oncol. 2003 21(13):2481-5
- [44]Zhou H, Randall RL, Brothman AR, Maxwell T, Coffin CM, Golsby RE. Her-2/neu expression in osteosarcoma increases risk of lung metastasis and can be associated with gene amplification. J Pediatr Hematol Onol. 2003;25(1):27-32

- [45]Sanders RP, Drissi R, Billups CA, Daw NC, Valentine MB, Dome JS. Telomerase expression predicts unfavourable outcome in osteosarcoma. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3790-7
- [46]Akatsuka T, Wada T, Kokai Y, Kawaguchi S, Isu K, Yamashiro K et al. ErbB2 expression is correlated with increased survival of patients with osteosarcoma. *Cancer.* 2002;94(5):1397-404
- [47]Lammler J, Fan M, Rosenthal HG, Patni M, Rinehart E, Vergara G et al. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor correlates with the advance of clinical osteosarcoma. *Int Orthop.* 2012;36(11):2307-13
- [48]Fu HL, Shao L, Wang Q, Jia T, Li M Yang DP et al. A systematic review of p53 as a biomarker of survival in patients with osteosarcoma. *Tumour Biol.* 2013;34(6):3817-21
- [49]Kramarova E, Stiller CA. The international classification of childhood cancer. *Int J Cancer.* 1996;68(6):759-65
- [50]Fletcher CDM, Unni KK, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Soft Tissue and Bone. Lyon, France: IARC Press; 2002
- [51]Hayden JB, Hoang BH. Osteosarcoma: basic science and clinical implications. *Orthop Clin North Am.* 2006;37(1):1-7
- [52]Sajadi KR, Heck RK, Neel MD, Rao BN, Daw N, Rodriguez-Galindo C et al. The incidence and prognosis of osteosarcoma skip metastases. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;426:92-6
- [53]Kager L, Zoubek A, Kastner U, Kempf-Bielack B, Potratz J, Exner GU et al. Skip metastases in osteosarcoma : experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(10):1535-41
- [54]Marcove RC, Miké V, Hajek JV, Levn AG, Hutter RV. Osteogenic sarcoma under the age of twenty-one. A review of one hundred and forty-five operative cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1970;52(3):411-23
- [55]Su WT, Chewning J, Abramson S, Rosen N, Gholizadeh M, Healy J et al. Surgical management and outcome of osteosarcoma patients with unilateral pulmonary metastases. *J Pediatr Surg.* 2004;39(3):418-23
- [56]Briccoli A, Rocca M, Salone M, Guzzardella GA, Balladelli A, Bacci G. 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(4):193-9
- [57]Bielack SS, Kempf-Bielack B, Branscheid D, Carrle D, Friedel G, Helmke K et al. Second and subsequent recurrences of osteosarcoma : presentation, treatment, and outcomes of 249 consecutive Cooperative Osteosarcoma Study Group patients. *J Clin Oncol.* 2009;27:557-65
- [58]Chen F, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Watanabe K, Nakayama T et al. Repeat resection of pulmonary metastasis is beneficial for patients with osteosarcoma of the extremities. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 2009;9:649-53
- [59]Salah S, Fayoumi S, Alibraheem A, Massad E, Abdel Jalil R, Yaser S et al. The influence of pulmonary métastasectomie on survival in osteosarcoma and soft-tissue sarcomas: a retrospective analysis of survival outcomes, hospitalizations and requirements of home oxygen therapy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(2):296-302

- [60]Pfannschmidt J1, Egerer G, Bischof M, Thomas M, Dienemann H. Surgical intervention for pulmonary metastases. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(40):645-51
- [61]Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, Gebhardt MC, Ayala AG, Harris MB et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. J Clin Oncol. 2003;21(8):1574-80
- [62]Yasko AW. Surgical management of primary osteosarcoma. Cancer Treat Res. 2009;152:125-45
- [63]Bacci G, Ferrari S, Donati D, Longhi A, Bertoni F, Di Fiore M et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity in patients in the fourth and fifth decade of life. Oncol Rep. 1998;5(5):1259-63
- [64]Jones KB, Ferguson PC, Lam B, Biau DJ, Hopyan S, Deheshi B et al. Effects of neoadjuvant chemotherapy on image-directed planning of surgical resection for distal femoral osteosarcoma. J Bone Joint Surg Am. 2012;94(15):1399-1405
- [65]Bacci G, Mercuri M, Longhi A, Ferrari S, Bertoni F, Versari M et al. Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and systemic control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution. Eur J Cancer. 2005;41:2079-85
- [66]Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT, Neff JR, Casadei R, Campanacci M. Relationship of Chemotherapy-Induced Necrosis and Surgical Margins to Local Recurrence in Osteosarcoma. J Clin Oncol. 1994;12(12):2699-705
- [67]Meyers PA, Gorlick R, Heller G, Casper E, Lane J, Huvos AG et al. intensification of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma : results of the Memorial Sloan-Kettering (T12) protocol. J Clin Oncol. 1998;16:2452-8
- [68]Jaffe N. Recent advances in the chemotherapy of metastatic osteogenic sarcoma. Cancer. 1972;30(6):1627-31
- [69]Jaffe N, Frei E 3rd, Traggis D, Bishop Y. Adjuvant methotrexate and citrovorum-factor treatment of osteogenic sarcoma. N Engl J Med. 1974;291(19):994-7
- [70]Bacci G, Ferrari S, Delepine N, Bertoni F, Picci P, Mercuri M et al. Predictive factors of histologic response to primary chemotherapy in osteosarcoma of the extremity: Study of 272 patients preoperatively treated with high-dose methotrexate, doxorubicin, and cisplatin. J Clin Oncol. 1998;16(2):658-63
- [71]ANSM. Information importante de sécurité concernant les restrictions d'emploi de Cardioxane (dexrazoxane). <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Restrictions-d-emploi-de-Cardioxane-R-dexrazoxane-Information-importante-de-securite-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (consulté le 29/03/2014)
- [72]Cortes EP, Holland JF, Wang JJ, Sinks LF. Doxorubicin in disseminated osteosarcoma. JAMA. 1972;221(10):1132-8
- [73]Cortes EP, Holland JF, Wang JJ, Sinks LF, Blom J, Senn H et al. Amputation and adriamycin in primary osteosarcoma. N Engl J Med. 1974;291(19):998-1000.

- [74]Janeway KA, Grier HE. Sequelae of osteosarcoma medical therapy: a review of rare acute toxicities and late effects. *Lancet Oncol.* 2010;11(7):670-8
- [75]Ochs JJ, Freeman AI, Douglass HO Jr, Higby DS, Mindell ER, Sinks LF. cis-Dichlorodiammineplatinum (II) in advanced osteogenic sarcoma. 1978;63(2):239-45
- [76]Winkler K, Bielack S, Delling G, Salzer-Kuntschik M, Kotz R, Greenshaw C, et al. Effect of intraarterial versus intravenous cisplatin in addition to systemic doxorubicin, high-dose methotrexate and ifosfamide on histologic tumor response in osteosarcoma (study COSS-86). *Cancer.* 1990;66(8):1703-10
- [77]Chou AJ, Gupta R, Bell MD, Riewe KO, Meyers PA, Gorlick R. Inhaled lipid cisplatin (ILC) in the treatment of patients with relapsed/progressive osteosarcoma metastatic to the lung. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(4):580-6
- [78]Lewis MJ, DuBois SG, Fligor B, Li X, Goorin A, Gier HE. Ototoxicity in children treated for osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(3):387-91
- [79]Wallace WH, Shalet SM, Crowne EC, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR, Price DA. Gonadal dysfunction due to cis-platinum. *Med Pediatr Oncol.* 1989;17(5):409-13
- [80]Bacci G, Briccoli A, Rocca M, Ferrari S, Donati D, Longhi A 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 Oncol.* 2003;14(7):1126-34
- [81]Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, Bertoni F, Longhi A, Ruggieri P et al. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremities: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol.* 2005;23:8845-52
- [82]Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival – a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):633-38
- [83]Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, Kleinerman ES, Betcher D, Bernstein ML et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol.* 2005;23(9):2004-11
- [84]Smeland S, Bruland OS, Hjorth L, Brosjo O, Bjerkehagen B, Osterlundh G, et al. Results of the Scandinavian Sarcoma Group XIV protocol for classical osteosarcoma: 63 patients with a minimum follow-up of 4 years. *Acta Orthop.* 2011;82:211-6
- [85]Daw NC, Neel MD, Rao BN, Billups CA, Wu J, Jenkins JJ et al. Frontline treatment of localized osteosarcoma without methotrexate: results of the St. Jude Children's Research Hospital OS99 trial. *Cancer.* 2011;117:2770-8
- [86]Ajani JA, Abbruzese JL, Goudeau P, Faintuch JS, Yeomans AC, Boman BM et al. Ifosfamide and Mesna: marginally active in patients with advanced carcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol.* 1988;6:1703-07
- [87]Bryant BM, Jarman M, Ford HT, Smith IE. Prevention of isophosphamide-induced urothelial toxicity with 2-mercaptoethane sulphonate sodium (mernum) in patients with advanced carcinoma. *Lancet.* 1980;2(8196):657-59

- [88]Rossi R, Gödde A, Kleinebrand A, Riepenhausen , Boos J, Ritter J et al. Unilateral nephrectomy and cisplatin as risk factors of ifosfamide-induced nephrotoxicity: analysis of 120 patients. *J Clin Oncol.* 1994;12(1):159-65
- [89]Gentet JC, Brunat-Mentigny M, Demaille MC, Pein F, Avet-Loiseau H, Berger C et al. Ifosfamide and etoposide in childhood osteosarcoma. A phase II study of the French Society of Paediatric Oncology. *Eur J Cancer.* 1997;33(2):232-37
- [90]Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, Ferguson W, Devidas M, Siegal GP et al. Phase II/III trial of etoposide and high dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncologic group trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(2):426-33
- [91]Le Deley MC, Guinebretiere JM, Gentet JC, Pacquemon H, Pichon F, Marec-Berard P et al. SFOP OS94 : a randomized trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. *Eur J Cancer.* 2007;43:752-61
- [92]Kleiner ES, Gano JB, Johnston DA, Benjamin RS, Jaffe N. Efficacy of liposomal muramyl tripeptide (CGP 19835A) in the treatment of relapsed osteosarcoma. *Am J Clin Oncol.* 1995;18(2):93-99
- [93]Chou AJ, Kleiner ES, Krailo MD, Chen Z, Betcher DL, Healey JH et al. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2009;115(22):5339-48
- [94]Whelan J, Patterson D, Perisoglou M, Bielack S, Marina N, Smeland S et al. The role of interferons in the treatment of osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54(3):350-54
- [95]Zhao J, Wang M, Li Z, Chen J, Yin Z, Chang J et al. Interferon- α suppresses invasion and enhances cisplatin-mediated apoptosis and autophagy in human osteosarcoma cells. *Oncol Lett.* 2014;7(3):827-33
- [96]Arndt CA, Koshkina NV, Inwards CY, Hawkins DS, Krailo MD, Villaluna D et al. Inhaled granulocyte-macrophage colony stimulating factor for first pulmonary recurrence of osteosarcoma: effects on disease-free survival and immunomodulation. A report from the Children's Oncology Group. *Clin Cancer Res.* 2010;16(15):4024-34
- [97]Cheng YY, Huang L, Lee KM, Li K, Kumta SM. Alendronate regulates cell invasion and MMP-2 secretion in human osteosarcoma cell lines. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42:410-15
- [98]Dass CR, Choong PF. Zoledronic acid inhibits osteosarcoma growth in an orthotopic model. *Mol Cancer Ther.* 2007;6:3263-70
- [99]Branstetter DG, Nelson SD, Mannivel JC, Blay JY, Chawla S, Thomas DM et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of the bone. *Clin Cancer Res.* 2012;18(16):4415-24
- [100]Lee JA, Jung JS, Kim DH, Lim JS, Kim MS, Kong CB et al. RANKL expression is related to treatment outcome of patients with localized, high-grade osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56:738-43
- [101]Grignani G, Palmerini E, Dileo P, Asaferi SD, D'Ambrosio L, Pignochino Y 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.* 2012;23(2):508-16

- [102]van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379(9829):1879-86
- [103]Ebb D, Meyers P, Grier H, Bernstein M, Gorlick R, Lipshultz SE et al. Phase II trial of trastuzumab in combination with cytotoxic chemotherapy for treatment of metastatic osteosarcoma with human epidermal growth factor receptor 2 overexpression: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2545-51
- [104]Wang Y, Lipari P, Wang X, Hailey J, Liang L, Ramos R et al. A fully human insulin-like growth factor-I receptor antibody SCH717454 (Robatumumab) has antitumor activity as a single agent and in combination with cytotoxics in pediatric tumor xenografts. *Mol Cancer Ther*. 2010;9(2):410-8
- [105]Weigel B, Malempati S, Reid JM, Voss SD, Cho SY, Chen HX et al. phase 2 trial of cixutumumab in children, adolescents, and young adults with refractory solid tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(3):452-6
- [106]Sampson ER, Martin BA, Morris AE, Xie C, Schwarz EM, O'Keefe RJ et al. The orally bioavailable met inhibitor PF-2341066 inhibits osteosarcoma growth and osteolysis/matrix production in a xenograft model. *J Bone Miner Res*. 2011;26(6):1283-94
- [107]Yeaman TJ. A renaissance for SRC. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(6):470-80
- [108]Hingorani P, Zhang W, Gorlick R, Kolb EA. Inhibition of Src phosphorylation alters metastatic potential of osteosarcoma in vitro but not in vivo. *Clin Cancer Res*. 2009;15(10):3416-22
- [109]Houghton PJ, Morton CL, Kolb EA, Gorlick R, Lock R, Carol H et al. Initial testing (stage1) of the mTOR inhibitor rapamycin by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(4):799-805
- [110]Chawla SP, Staddon AP, Baker LH, Schuetze SM, Tolcher AW, D'Amato GZ et al. Phase II study of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus in patients with advanced bone and soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(1):78-84
- [111]Wan X, Harkavy B, Shen N, Grohar P, Helman LJ. Rapamycin induces feedback activation of Akt signaling through an IGF-1R-dependent mechanism. *Oncogene*. 2007;26(13):1932-40
- [112]Schwartz GK, Tap DW, Qin LX, Livingston MG, Undevia SD, Chmielowski B et al. Cixutumumab and temsirolimus for patients with bone and soft-tissue sarcoma: a multi-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):371-82
- [113]Maris JM, Morton CL, Gorlick R, Kolb EA, Lock R, Carol H et al. Initial testing of the aurora kinase A inhibitor MLN8237 by the Pediatric Testing Program (PPTP). *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(1):26-34
- [114]Mossé YP, Lipsitz E, Fox E, Teachey DT, Maris JM, Weigel B et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of MLN8237, an investigational oral selective small-molecule inhibitor of Aurora kinase-A: a Children's Oncology Group Phase I Consortium study. *Clin Cancer Res*. 2012;18(21):6058-64
- [115]Trippett T, Meyers P, Gorlick R, Stienherz P, Wollner N, Bertino JR. High-dose trimetrexate with leucovorin protection in recurrent childhood malignancies: a phase II trial. *Journal of Clinical Oncology (ASCO Annual Meeting Abstracts)*. 1999;18:231

- [116]Duffaud F, Egerer G, Ferrari S, Rassam H, Boecker U, Bui-Nguyen B. A phase II trial of second-line pemetrexed in adults with advanced/metastatic osteosarcoma. *Eur J Cancer*. 2012;48:564-70
- [117]Bridge JA, Nelson M, McComb E, McGuire MH, Rosenthal H, Vergara G et al. Cytogenetic findings in 73 osteosarcoma specimens and a review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet*. 1997;95(1):74-87
- [118]Botter SM, Neru D, Fuchs B. Recent advances in osteosarcoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2014;16C:15-23
- [119]Schwarz R, Bruland O, Cassoni A, Schomberg P, Bielack S. The role of radiotherapy in osteosarcoma. *Cancer Treat Res*. 2009;152:147-64
- [120]Claude L, Rousmans S, Carrie C, Breteau N, Dijoud F, Gentet JC. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options 2004 pour la prise en charge des patients atteints d'ostéosarcome, Mise à jour 2004 du chapitre radiothérapie, Validation du rapport initial : mars 1995, 1 ère validation de la mise à jour du chapitre radiothérapie : décembre 1998, 2 e validation de la mise à jour du chapitre radiothérapie : septembre 2004. *Cancer Radiother*. 2005;9(2):104-21
- [121]Bieling P, Rehan N, Winkler P, Helmke K, Maas R, Fuchs N et al. Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 1996;14(3):848-58
- [122]Meyers PA, Heller G, Healey J, Huvos A, Lane J, Marcove R et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol*. 1992;10(1):5-15
- [123]Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *J Clin Oncol*. 1994;12(2):423-31
- [124]Baldini N, Scotlandi K, Barbanti-Brodano G, Manara MC, Maurici D, Bacci G et al. Expression of P-glycoprotein in high-grade osteosarcomas in relation to clinical outcome. *N Engl J Med*. 1995;333(21):1380-5
- [125]Feugeas O, Guriec N, Babin-Boilletot A, Marcellin L, Simon P, Babin S et al. Loss of heterozygosity of the RB gene is a poor prognostic factor in patients with osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 1996;14(2):467-72
- [126]Onda M, Matsuda S, Higaki S, Iijima T, Fukushima J, Yokokura A et al. ErbB-2 expression is correlated with poor prognosis for patients with osteosarcoma. *Cancer*. 1996;77(1):71-8
- [127]Gorlick R, Huvos AG, Heller G, Aledo A, Beardsley GP, Healey JH et al. Expression of HER2/erbB-2 correlates with survival in osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2781-8
- [128]Bacci G, Briccoli A, Mercuri M, Ferrari S, Bertoni F, Gasbarrini A et al. Osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: Long-term results in 44 patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Chemother*. 1998;10(1):69-76
- [129]Saeter G, Elomaa I, Wahlqvist Y, Alvegard TA, Wiebe T, Monge O et al. Prognostic factors in bone sarcomas. *Acta Orthop Scand Suppl*. 1997;273:156-60
- [130]Inoue Y, Miki C, Hiro J, Ojima E, Yamakado K, Takeda K et al. Improved survival using multi-modality therapy in patients with lung metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Oncol Rep*. 2005;14(6):1572-6

- [131] Buddingh EP, Anninga JK, Versteegh MI, Taminiau AH, Egeler RM, van Rijswijk CS et al. Prognostic factors in pulmonary metastasized high-grade osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(2):216-21
- [132] Balduyck B, Van Thielen J, Cogen A, Den Hengst W, Hendricks J, Lauwers P et al. Quality of life evolution after pulmonary metastasectomy. A prospective study comparing isolated lung perfusion with standard metastasectomy. *J Thorac Oncol*. 2012;7:1567-73
- [133] Erhunmwunsee L, D'Amico TA. Surgical management of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(6):2052-60
- [134] Antunes M, Bernardo J, Salete M, Prieto D, Eugénio L, Tavares P. Excision of pulmonary metastases of osteogenic sarcoma of the limbs. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1999;15(5):592-6
- [135] Chen F, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Watanabe K, Nakayama T et al. Prognostic factors of pulmonary metastasectomy for osteosarcomas of the extremities. *Eur J Cardiothoracic Surg*. 2008;34(8):1235-9
- [136] Pfannschmidt J, Egerer G, Bischof M, Thomas M, Dienemann H. Surgical intervention for pulmonary metastases. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(40):645-51
- [137] Gossot D, Radu C, Girard P, Le Cesne A, Bonvalot S, Boudaya MS et al. Resection of pulmonary metastases from sarcoma : can some patients benefit from a less invasive approach ? *Ann Thorac Surg*. 2009;87(1):238-43
- [138] Yu W, Tang L, Lin F, Li D, Wang J, Yang Y et al. Stereotactic radiosurgery, a potential alternative treatment for pulmonary metastases from osteosarcoma. *Int J Oncol*. 2014;44(4):1091-8
- [139] Su X, Ma G, Zhang X, Long H, Rong Th. Surgical approach and outcomes for treatment of pulmonary metastases. *Ann Thorac Med*. 2013;8(3):160-4
- [140] Fernandez-Pineda I, Draw NC, McCarville B, Emanus LJ, Rao BN, Davidoff AM et al. Patients with osteosarcoma with a single pulmonary nodule on computed tomography : a single-institution experience. *J Pediatr Surg*. 2012;47(6):1250-4
- [141] Parida L, Fernandez-Pineda I, Uffman J, Davidoff AM, Gold R, Rao BN. Thoracoscopic resection of computed tomography-localized lung nodules in children. *J Pediatr Surg*. 2013;48(4):750-6
- [142] Dendo S, Kanazawa S, Ando A, Hyodo T, Kouno Y, Yasui K et al. Preoperative localization of small pulmonary lesions with a short hook wire and suture system : experience with 168 procedures. *Radiology*. 2002;225(2):511-8
- [143] Partrick DA, Bensard DD, Teitelbaum DH, Geiger JD, Strouse P, Harned RK. Successful thoracoscopic lung biopsy in children utilizing preoperative CT-guided localization. *J Pediatr Surg*. 2002;37(7):970-3
- [144] Endo M, Kotani Y, Satouchi M, Takada Y, Sakamoto T, Tsubota N et al. CT fluoroscopy-guided bronchoscopic dye marking for resection of small peripheral pulmonary nodules. *Chest*. 2004;125(5):1747-52
- [145] Stiles BM, Altes TA, Jones DR, Shen KR, Ailawadi G, Gay SB et al. Clinical experience with radiotracer-guided thoracoscopic biopsy of small, indeterminate lung nodules. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(4):1191-6

- [146]Powell TI, Jangra D, Clifton JC, Lara-Guerra H, Church N, English J et al. Peripheral lung nodules : fluroscopically guided video-assisted thoracoscopic resection after computed tomography-guided localization using platinum microcoils. *Ann Surg.* 2004;240(3):481-8
- [147]Iwasaki Y, Nagata K, Yuba T, Hosogi S, Kohno K, Ohsugi S et al. Fluoroscopy-guided barium marking for localizing small pulmonary lesions before video-assisted thoracic surgery. *Respiratory Medicine.* 2005;99:285-9
- [148]Watanabe K, Nomori H, Ohtsuka T, Kaji M, Naruke T, Suemasu K. Usefulness and complications of computed tomography-guided lipiodol marking for fluoroscopy-assisted thoracoscopic resection of small pulmonary nodules : experience with 174 nodules. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(2):320-4
- [149]Hänninen EL, Langrehr J, Raakow R, Röttgen R, Schmidt S, Pech M et al. Computed tomography-guided pulmonary nodule localization before thoracoscopic resection. *Acta Radiol.* 2004;45(3):284-8
- [150]Kayton ML, Huvos AG, Casher J, Abramson SJ, Rosen NS, Wexler LH et al. Computed tomographic scan of the chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma. *Journal of Pediatric Surgery.* 2006;41(1):200-6
- [151]Parsons AM, Ennis EK, Yankaskas BC, Parker LA Jr, Hyslop WB, Detterbeck FC. Helical computed tomography inaccuracy in the detection of pulmonary metastases: can it be improved? *Ann Thorac Surg.* 2007;84(6):1830-6
- [152]Parsons AM, Detterbeck FC, Parker LA. Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: is intraoperative palpation still necessary? *Ann Thorac surg.* 2004;78(6):1910-6
- [153]Kang MC, Kang CH, Lee HJ, Goo JM, Kim YT, Kim JH. Accuracy of 16-channel multi-detector row chest computed tomography with thin sections in the detection of metastatic pulmonary nodules. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33(3):473-9
- [154]Molnar TF, Gebitekin C, Turna A. What are the considerations in the surgical approach in pulmonary metastasectomy ? *J Thorac Oncol.* 2010;5(6 Suppl 2):S140-4
- [155]Ellis MC, Hessman CJ, Weerasinghe R, Schipper PH, Vetto JT. Comparison of pulmonary nodule detection rates between preoperative CT imaging and intraoperative lung palpation. *Am J Surg.* 2011;201(5):619-22
- [156]de Oliveira-Filho AG, Neto LS, Epelman S. Median sternotomy for the resection of bilateral pulmonary metastases in children. *Pediatr Surg Int.* 1998;13(8):560-63
- [157]Tsai J, Mattei P. Median sternotomy for bilateral pulmonary metastasectomy in children. *J Pediatr Surg.* 2012;47(7):1345-48
- [158]Younes RN, Gross JL, DeheinzenD. Surgical resection of unilateral lung metastases: Is bilateral thoracotomy necessary? *World J Surg.* 2002;26(9):1112-6
- [159]Letourneau PA, Xiao L, Harting MT, Lally KP, Cox CS Jr, Andrassy RJ et al. Location of pulmonary metastasis in pediatric osteosarcoma is predictive of outcome. *EJ Pediatr Surg.* 2011;46(7):1333-7

- [160]Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, Dienemann H, Hoffmann H. Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy : experiences in 245 patients. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(2):448-54
- [161]Loehe F, Kobinger S, Hatz RA, Helmberger T, Loehrs U, Fuerst H. Value of systematic mediastinal lymph node dissection during pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(1):225-9
- [162]Internullo E, Cassivi SD, Van Raemdonck D, Friedel G, Treasure T, ESTS Pulmonary Working Group. Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol.* 2008;3(11):1257-66
- [163]Goorin AM, Delorey MJ, Lack EE, Gelber RD, Price K, Cassady JR et al. Prognostic significance of complete surgical resection of pulmonary metastases in patients with osteogenic sarcoma: analysis of 32 patients. *J Clin Oncol.* 1984;2(5):425-31
- [164]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;14(3):99-105
- [165]Glasser DB, Lane JM, Huvos AG, Marcove RC, Rosen G. Survival, prognosis, and therapeutic response in osteogenic sarcoma. The Memorial Hospital experience. *Cancer.* 1992;69(3):698-708
- [166]Tsuchiya H, Tomita K, Mori Y, Asada N, Yamamoto N. Marginal excision for osteosarcoma with caffeine assisted chemotherapy. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;(358):27-35
- [167]Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007 : results of EUROCARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):35-47
- [168]Hagleitner MM, Hoogerbrugge PM, van der Graaf WT, Flucke U, Schreuder HW, te Loo DM. Age as prognostic factor in patients with osteosarcoma. *Bone.* 2011;49(6):1173-7
- [169]Mankin HJ, Hornicek FJ, Rosenberg AE, Harmon DC, Gebhardt MC. Survival data for 648 patients with osteosarcoma treated at one institution. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;(429):286-91
- [170]Lee JA, Kim MS, Kim DH, Lim JS, Park KD, Song WS et al. Risk stratification based on clinical factors at diagnosis is closely related to the survival of localized osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(3):340-5
- [171]Mallick R, Demmy T. Regional lung chemotherapy techniques. *Innovations.* 2011;6:1-9
- [172]Van Schil PE, Hendriks JM, Van Putte BP, Stockman BA, Lauwers PR, Ten Broecke PW et al. Isolated lung perfusion and related techniques for the treatment of pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33:486-95
- [173]Ekholm S, Albrechtsson U, Tylén U. Bronchial artery infusion of mitomycin C in carcinoma of the lung. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1983;6(2):86-96
- [174]Osaki T, Hanagiri T, Nakanishi R, Yoshino I, Taga S, Yasumoto K. Bronchial artery infusion is an effective therapeutic modality for centrally located early-stage lung cancer: results of a pilot study. *Chest.* 1999;115(5):1424-8

- [175]Koshiishi H, Yoshimura T, Okamura T, Taramoto F, Takahashi E, Hayashi N et al. Evaluation of bronchial artery infusion (BAI) for metastatic lung tumor from colorectal cancer. *Gan To KAGAKU Ryoho*. 2004;31(11):1838-41
- [176]Schneider P, Kampfer S, Loddenkemper C, Foitzik T, Buhr HJ. Chemoembolization of the lung improves tumor control in a rat model. *Clin Cancer Res*. 2002;8(7):2463-8
- [177]Pohlen U, Rieger H, Albrecht T, Loddenkemper C, Buhr HJ, Schneider P. Chemoembolization with carboplatin of the lung. Feasibility and toxicity in a pig model. *Anticancer Res*. 2007;27(3B):1503-8
- [178]Baylatry MT, Pelage JP, Wassef M, Ghegediban H, Joly AC, Lewis A et al. Pulmonary artery chemoembolization in a sheep model: evaluation of performance and safety in irinotecan eluting beads (DEB-IRI). *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2011;98(2):351-9
- [179]Vogl TJ, Lehnert T, Zangos S, Eichler K, Hammerstingl R, Korkusuz H et al. Transpulmonary chemoembolization (TPCE) as a treatment for unresectable lung metastases. *Eur Radiol*. 2008;18(11):2449-55
- [180]Lindemayr S, Lehnert T, Korkusuz H, Hammerstingl, Vogl T. Transpulmonary chemoembolization: a novel approach for the treatment of unresectable lung tumors. *Tech Vasc Interventional Rad*. 2007;10:114-9
- [181]Creech O Jr, Kremens ET, Ryan RF, Winblad JN. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg*. 1958;148(4):616-32
- [182]Grootenboers MJ, Heeren J, Van Putte BP, Hendriks JM, Van Boven WJ, Van Schil PE et al. Isolated lung perfusion for pulmonary metastases, a review and work in progress. *Perfusion*. 2006;21:267-76
- [183]Grootenboers MJ, Hendriks JM, van Boven WJ, Knibbe CA, van Putte B, Stockman B et al. Pharmacokinetics of isolated lung perfusion with melphalan for resectable pulmonary metastases, a phase I and extension trial. *J Surg Oncol*. 2007;96(7):583-9
- [184]Rickaby DA, Fehring JF, Johnston MR, Dawson CA. Tolerance of the isolated perfused lung to hyperthermia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101(4):732-39
- [185]Hendriks JM, Grootenboers MJ, Schramel FM, van Boven WJ, Stockman B, Seldenrijk CA et al. Isolated lung perfusion with melphalan for resectable lung metastases: a phase I clinical trial. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1919-26
- [186]Grootenboers MJ, Schramel FM, van Boven WJ, van Putte BP, Hendriks JM, Van Schil PE. Re-evaluation of toxicity and long-term follow-up of isolated lung perfusion with melphalan in patients with resectable pulmonary metastases: a phase I and extension trial. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(3):1235-6
- [187]Den Hengst WA, van Putte BP, Hendriks JM, Stockman B, van Boven WJ, Weyler J et al. Long-term survival of a phase I clinical trial of isolated lung perfusion with melphalan for resectable lung metastases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38:621-7
- [188]Den Hengst W, Hendricks JM, Balduyck B, Rodrigus I, Vermoken JB, Lardon F et al. Phase II multicenter clinical trial of isolated lung perfusion (ILuP) with melphalan (MN) in patients (PTS) with resectable lung metastases (LM). *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl; abstr 7534)
- [189]Jinbo M, Ueda K, Kaneda Y, Sudo M, Li TS, Hamano K. Video-assisted transcatheter lung perfusion regional chemotherapy. *Eur J Cardiothorac surg*. 2005;27(6):1079-82

- [190]Grootenboers MJ, Schramel FM, van Boven WJ, Hendriks JM, van Schil PE, De Wit PE et al. Selective pulmonary artery perfusion followed by blood flow occlusion: new challenge for the treatment of pulmonary malignancies. *Lung Cancer*. 2009;63(3):400-4
- [191]Van Putte BP, Grootenboers MJ, van Boven WJ, van Oosterhout M, Pasterkamp G, Folkerts G et al. Selective pulmonary artery perfusion for the treatment of primary lung cancer: improved drug exposure of the lung. *Lung Cancer*. 2009;65(2):208-13
- [192]Den Hengst WA, Hendriks JM, Van Hoof T, Heytens K, Guetens G, de Boeck G et al. Selective pulmonary artery perfusion with melphalan is equal to isolated lung perfusion but superior to intravenous melphalan for the treatment of sarcoma lung metastases in a rodent model. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42:341-7
- [193]Palussière J, Buy X, Fonck M. Percutaneous ablation of metastases : where are we and new techniques. *Bull Cancer*. 2013;100(4):373-9
- [194]De Baère T, Palussière J, Aupérin A, Hakime A, Abdel-Rehim M, Kind M et al. Medterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year : prospective evaluation. *Radiology*. 2006;240:587-96
- [195]Palussière J, Italiano A, Descat E, Ferron S, Cornélis F, Avril A et al. Sarcoma lung metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation : results from 29 patients. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(13):3771-77
- [196]Koelblinger C, Strauss S, Gillams A. Outcome after radiofrequency ablation of sarcoma lung metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(1):147-53
- [197]Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Suh R, Glenn D, Regge D et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours : a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol*. 2008;9(7):621-8
- [198]Nakamura T, Matsumine A, Yamakado K, Takao M, Uchida A, Sudo A. Clinical significance of radiofrequency ablation and metastasectomy in elderly patients with lung metastases from musculoskeletal sarcomas. *J Cancer Res Ther*. 2013;9(2):219-23
- [199]Tempaku H, Talao M, Shimamoto A, Murashima S, Yamakado K, Nakamura T et al. [Outcome of pulmonary metastases from malignant osteogenic and soft tissue sarcoma]. *Kyobu Geka*. 2013;66(4):311-4
- [200]Pennathur A, Abbas G, Gooding WE, Schubert MJ, Gilbert S, Christie NA et al. Image-guided radiofrequency ablation of lung neoplasm in 100 consecutive patients by a thoracic surgical service. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(5):1601-6
- [201]Pennathur A, Abbas G, Qureshi I, Schubert MJ, Wang Y, Gilbert S et al. Radiofrequency ablation for the treatment of pulmonary metastases. *Ann Surg Thorac*. 2009;87(4):1036-9
- [202]Brace CL, Hinshaw JL, Laeseke PF, Sampson LA, Lee FT Jr. Pulmonary thermal ablation: comparison of radiofrequency and microwave devices by using gross pathologic and CT findings in a swine model. *Radiology*. 2009;251(3):705-11
- [203]Vogl TJ, Naguib NN, Bruber-Touh T, Koitka K, Lehnert T, Nour-Eldin NE. Microwave ablation therapy : clinical utility in treatment of pulmonary metastases. *Radiology*. 2011;261(2):643-51
- [204]Lu Q, Cao W, Huang L, Wan Y, Liu T, Cheng Q et al. CT-guided percutaneous microwave ablation of pulmonary malignancies : results in 69 cases. *World J Surg Oncol*. 2012;10:80

- [205]Wang H, Littrup PJ, Duan Y, Zhang Y, Feng H, Nie Z. Thoracic masses treated with percutaneous cryotherapy : initial experience with more than 200 procedures. *Radiology*. 2005;235(1):289-98
- [206]Ahmed A, Littrup P. Percutaneous cryotherapy of the thorax: safety considerations for complex cases. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(6):1703-6
- [207]Chan SC, Liu HP, Chu WC, Chen TP. Percutaneous computed tomography-guided cryotherapy of thoracic masses in nonsurgical candidates: experience in 19 patients. *J Formos Med Assoc*. 2011;110(7):460-6
- [208]Knavel EM, Brace CL. Tumor ablation: common modalities and general practices. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2013;16(4):192-200
- [209]Deodhar A, Diskfeld T, Single GW, Hamilton WC Jr, Thornton RH, Sofocleous CT et al. Irreversible electroporation near the heart: ventricular arrhythmias can be prevented with ECG synchronization. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(3):W330-5
- [210]Deodhar A, Monette S, Single GW Jr, Hamilton WC Jr, Thornton RH, Sofocleous CT et al. Percutaneous irreversible electroporation lung ablation: preliminary results in a porcine model. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34(6):1278-87
- [211]Dupuy DE, Aswad B, Ng T. Irreversible electroporation in a swine lung model. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34(2):391-5
- [212]Usman M, Moore W, Talati R, Watkins K, Bilfinger TV. Irreversible electroporation of lung neoplasm: a case series. *Med Sci Monit*. 2012;18(6):CS43-7
- [213]Whyte RI. Stereotactic radiosurgery for lung tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;22(1):59-66
- [214]Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(3):685-92
- [215]Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small-cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol*. 2007;2(7 suppl 3):S94-100
- [216]Baschnagel AM, Mangona VS, Robertson JM, Welsh RJ, Kestin LL, Grill IS. Lung metastases treated with image-guided stereotactic body radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25(4):236-41
- [217]Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Ragona R, Mantovani C, Giglioli F et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung Cancer*. 2012;75(1):77-81
- [218]Zhang Y, Xiao JP, Zhang HZ, Yin WB, Hu YM, Song YX et al. Stereotactic body radiation therapy favors long-term overall survival in patients with lung metastases : five-year experience of a single institution. *Chin Med J*. 2011;124(24):4132-37
- [219]Tronc F, Conter C, Marec-Berard P, Bossard N, Remontet L, Orsini A et al. Prognostic factors and long-term results of pulmonary metastasectomy for pediatric histologies. *European Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34(6):1240-6

ROQUET Gaétane : Métastases pulmonaires des ostéosarcomes. Zoom sur vingt ans de prise en charge. Evolutions et perspectives d'avenir.

105 p, 20 fig., 1 tab., Th. Méd : Lyon 2014 n° 62

RESUME :

L'ostéosarcome de haut grade est une maladie orpheline touchant principalement les enfants et les adolescents. Le taux de survie à 5 ans en cas d'ostéosarcome localisé est de 65 à 75%. Environ 15 à 20% des patients présentent des métastases synchrones au diagnostic, dont 60 à 85 % sont situées uniquement au poumon. Dans plus de 30% de cas survient une récurrence métastatique pulmonaire.

Nous avons entrepris une étude rétrospective basée sur les données du groupement hospitalier universitaire Lyonnais, en colligeant tous les patients opérés pour la première fois d'une ou plusieurs métastases pulmonaires d'ostéosarcome entre 1992 et 2013. Au total, 32 patients ont bénéficié de 67 interventions chirurgicales par thoracotomie permettant l'ablation d'en moyenne 6,02 métastases. Les patients ont bénéficié de chimiothérapie pré et/ou postopératoire selon les protocoles en vigueur à l'époque et à la discrétion de l'oncologue. On retrouve une tendance à une augmentation du nombre de métastases diagnostiquées (3,32 vs 5,44) entre la période 1992-2002 et 2003-2013 ($p=0,10$), sans modification significative du nombre de métastases retirées. En incluant les 8 patients avec métastases synchrones, le délai moyen de survenue de la première métastase pulmonaire après le diagnostic initial de l'ostéosarcome a été de 29 mois, avec une médiane à 15,82 mois. La mortalité per et post-opératoire a été nulle. La durée moyenne de drainage a été de 4,48 jours (de 1 à 34 j), avec par la suite 11 pneumothorax résiduels dont 1 seul a nécessité la pose d'un nouveau drain. La durée moyenne d'hospitalisation a été de 7,23 jours (de 3 à 35 jours). Aucune récurrence métastatique n'est survenue plus de 25 mois et aucun décès n'est survenu 4 ans après la métastasectomie. Les taux de survie globale à 1 an et 10 ans sont 86,7% (75,3-99,7 ; 95%IC) et 34,5% (20,7%-57,5% 95%IC) respectivement. Les taux de survie sans récurrence à 1 an et 10 ans sont 36,4% (22,4%-59,1% 95%IC) et 28,3% (15,6%-51,4% 95%IC). Un délai de survenue métastatique de plus de 24 mois, une atteinte unilatérale du parenchyme pulmonaire, la présence de moins de 2 métastases et la réalisation d'une résection chirurgicale complète ont été retrouvés comme facteurs pronostiques positifs de survie.

La métastasectomie pulmonaire est un mode de traitement efficace, bien toléré, et pouvant être réalisé dans un but curatif. Malgré les progrès des examens d'imagerie, la thoracotomie avec palpation manuelle du parenchyme pulmonaire reste le gold standard. Cependant le pronostic dramatique des ostéosarcomes métastatiques a connu peu d'évolution ces vingt dernières années. Le développement des thérapies ciblées, de la chimiothérapie locale pulmonaire et des techniques de thermo-ablation et de radiofréquence pourrait accroître le devenir de ces jeunes patients.

MOTS CLES : ostéosarcome – métastase pulmonaire – métastasectomie – oncologie

JURY

Président : Monsieur le Professeur François TRONC

Membres : Monsieur le Professeur Jean-Yves BLAY.....

Monsieur le Professeur Gilles FREYER.....

Monsieur le Docteur Dominique LOUIS.....

Monsieur le Docteur Jean-Michel MAURY

DATE DE SOUTENANCE : le 23 avril 2014

ADRESSE DE L'AUTEUR : 44 rue Alsace Lorraine 69500 BRON, roquet.gaetane@gmail.com