



**RECOMMANDATIONS
POUR LA PRISE EN CHARGE
DES PATIENTS ENFANTS ET ADULTES
PRESENTANT UN SARCOME
DE TYPE EWING
EN PROGRESSION OU EN RECHUTE**

**Recommandations du groupe Tumeur osseuses de la SFCE et
du GSF/GETO**

Rédactrices: Nadège CORRADINI et Valérie LAURENCE
Relectrices: Nathalie GASPARD et Emmanuelle BOMPAS
Mise à jour février 2016



TITRE

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ENFANTS ET ADULTES PRESENTANT UN SARCOME DE LA FAMILLE EWING EN PROGRESSION OU EN RECHUTE.

VERSION ET DATE

V4 février 2016

RATIONNEL

Malgré les progrès dans leur prise en charge, 30 à 40% des patients présentant une tumeur de la famille d'Ewing (ESFT) connaissent une progression ou une rechute, avec un devenir sombre (10 à 30% de survie post-rechute à 5 ans selon les études) [Bacci, Barker]. La moitié de ces rechutes sont métastatiques, 30% sont combinées, et 20% sont locales. Elles surviennent le plus souvent dans les 2 ans qui suivent le diagnostic, ce qui constitue un facteur de mauvais pronostic [Leavey, Stahl]. Les rechutes combinées et extra-pulmonaires sont les plus graves, surtout si elles surviennent chez un malade initialement métastatique. Le traitement chirurgical radical des rechutes locales, la chimiothérapie à hautes doses chez les malades dont la rechute est chimiosensible, et la radiothérapie pulmonaire dans les rechutes métastatiques pulmonaires isolées, améliorent le pronostic [Al-Faris, Rodriguez, Shankar].

Les recommandations actuelles s'appuient sur les données actuelles de la littérature [Casey, Ferrari, Fox, Hunold, Meazza, Mora Navid, Saylor, Wagner].

L'**étude rEECur**, construite sous l'égide de l'EuroEwing Consortium, s'est ouverte en 2016 pour les patients de 4 à 50 ans présentant un ESFT réfractaire ou en rechute. Cette phase II/III comprend un schéma de type MAMS (Multi-Arm MultiStage design) et compare 4 schémas de chimiothérapie avec randomisation selon éligibilité : Temodal-Irinotecan, Topotecan-Cyclophosphamide, Gemcitabine-Docetaxel et Ifosfamide à hautes doses. Cette étude doit être proposée en priorité pour une 1^{ère} rechute de sarcome d'Ewing.

En cas de non possibilité d'inclusion à la 1^{ère} rechute dans l'étude rEECur, les recommandations thérapeutiques restent les recommandations antérieures de la SFCE, avec utilisation de l'association **Temodal-Irinotecan** en lien avec les résultats encourageant des études anglosaxonnes de phase I/II [Casey, Wagner], résultats confirmés en France par une analyse rétrospective réalisée en 2010 sur une centaine de patients traités par cette association pour un sarcome d'Ewing réfractaire ou en rechute (40 à 60% de réponse objective, résultats non publiés).

Dans les rechutes suivantes, l'étude rEECur peut être proposée si elle ne l'a pas été en 1^{ère} rechute et si le patient peut être randomisé dans au moins deux des 4 bras. D'autres essais de phase I et/ou II, utilisant notamment des thérapies ciblées, peuvent être également proposés si existant.

Des études de profilages moléculaires et immunologiques peuvent aussi être proposées dès la 1^{ère} rechute dans les centres ouverts (étude MAPPYACT) pour orienter l'utilisation des thérapies ciblées.

Selon les recommandations de l'Inca, ces patients doivent être en charge dans des centres experts NetSarc/Resos ou SFCE.

BILAN DIAGNOSTIQUE D'UNE RECHUTE

Le diagnostic de rechute s'appuie aussi souvent que possible sur une **documentation histologique**.

Le **bilan d'extension** usuel comporte :

- ✘ **IRM loco-régionale** si rechute locale
- ✘ **TDM thorax +/- abdomino-pelvien**
- ✘ **TEP (+ Scintigraphie osseuse si lésion ostéocondensante)**
- ✘ **Myélogrammes** (au minimum 2 territoires) et au moins **1 BOM**.

Si la rechute semble à priori non curable (exemple : rechute métastatique osseuse multiple ayant déjà été intensifiée), ce bilan d'extension peut être allégé.

Si le patient est inclus dans un protocole, le bilan d'extension sera complété en fonction des pré requis des différentes études.

RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES

Ces recommandations s'adressent à des **patients présentant une progression ou une rechute** après une prise en charge selon les **recommandations du protocole EURO-EWING 99 ou EE 2012 (cf doses cumulées ci-dessous)**.

1. DOSE CUMULÉES ANTÉRIEURS

1.1. EURO EWING 99

Doses cumulées	Induction seule	Induction + Consolidation		
	VIDE x6	VIDE x6 + VAI x8	VIDE x6 + VAI x1 + VAC x7	VIDE x6 + VAI x1 + Bu-Mel
Vincristine	9 mg/m ²	21 mg/m ²	21 mg/m ²	10,5 mg/m ²
Ifosfamide	54 g/m ²	102 g/m ²	60 g/m ²	60 mg/m ²
Doxorubicine	360 mg/m ²	360 mg/m ²	360 mg/m ²	360 mg/m ²
Etoposide	2700 mg/m ²	2700 mg/m ²	2700 mg/m ²	2700 mg/m ²
Actinomycine		12 mg/m ²	12 mg/m ²	1,5 mg/m ²
Cyclophosphamide			10,5 g/m ²	
Busulfan				12,8 à 19,2 mg/kg
Melphalan				140 mg/m ²

1.2. EE 2012

Doses cumulées	Induction seule		Induction + Consolidation		
	<u>Bras A</u>	<u>Bras B</u>	<u>Bras A</u>	<u>Bras A</u>	<u>Bras B</u>
	VIDE x6	VDC x5 + IE x4	VIDE x6 + VAI x8	VIDE x6 + VAC x8	VDC x5 + VC x2 + IE x7
Vincristine	9 mg/m ²	10 mg/m ²	21 mg/m ²	21 mg/m ²	14 mg/m ²
Ifosfamide	54 g/m ²	45 g/m ²	102 g/m ²	54 g/m ²	72 g/m ²
Doxorubicine	360 mg/m ²	375 mg/m ²	360 mg/m ²	360 mg/m ²	360 mg/m ²
Etoposide	2700 mg/m ²	2000 mg/m ²	2700 mg/m ²	2700 mg/m ²	4200 mg/m ²
Actinomycine			12 mg/m ²	12 mg/m ²	12 mg/m ²
Cyclophosphamide		6 g/m ²		12 g/m ²	8,4 g/m ²

2. CHOIX DES CHIMIOThERAPIES

- ✘ En première ligne de rechute :
 - ✘ proposer le **protocole rEECur** si inclusion possible du patient.
 - ✘ si non inclusion ou inclusion impossible, privilégier le schéma TEM – IRI (Temodal–Irinotecan).
- ✘ Le choix de la chimiothérapie de 2ème ligne se fera selon le schéma de 1ère ligne et les essais de phase I-II existants. En cas de schéma antérieur par Temodal–Irinotecan, discuter les schémas Topotecan-Cyclophosphamide et Gemcitabine-Docetaxel, en l'absence d'inclusion possible dans un essai de phase I/ II.
- ✘ Pour les tumeurs **chimiosensibles** qui n'ont pas été traitées antérieurement par Busulfan-Melphalan (BuMel), une **intensification thérapeutique par chimiothérapie à hautes doses** pourra être proposée en minimum tumoral. Un **traitement local** du site de la rechute et/ou des métastases peut être discuté selon les sites et les traitements antérieurs. Un **traitement d'entretien métronomique** de maintenance est recommandé.
- ✘ Pour les rechutes **non progressives sous chimiothérapie** pour lesquelles une intensification n'est pas proposée, un **traitement d'entretien métronomique** de maintenance (en maladie résiduelle minime) peut être proposé.
- ✘ Pour les tumeurs **chimiorésistantes** ou les cas de **récidives avec des facteurs pronostiques de gravité** (traitement local impossible, rechute osseuse multiple), il n'existe pas de solution curative. **Les essais thérapeutiques** doivent être discutés **en priorité**.

Ces recommandations ne sont pas un essai clinique et ont uniquement pour objectif d'aider les oncologues à la prise de décision pour les patients présentant une tumeur de type ESFT progressive ou en rechute.

Il est recommandé de discuter ces dossiers en RCP de recours interrégionale ou nationale, notamment pour préciser la place du traitement local des sites primitif et/ou métastatiques.

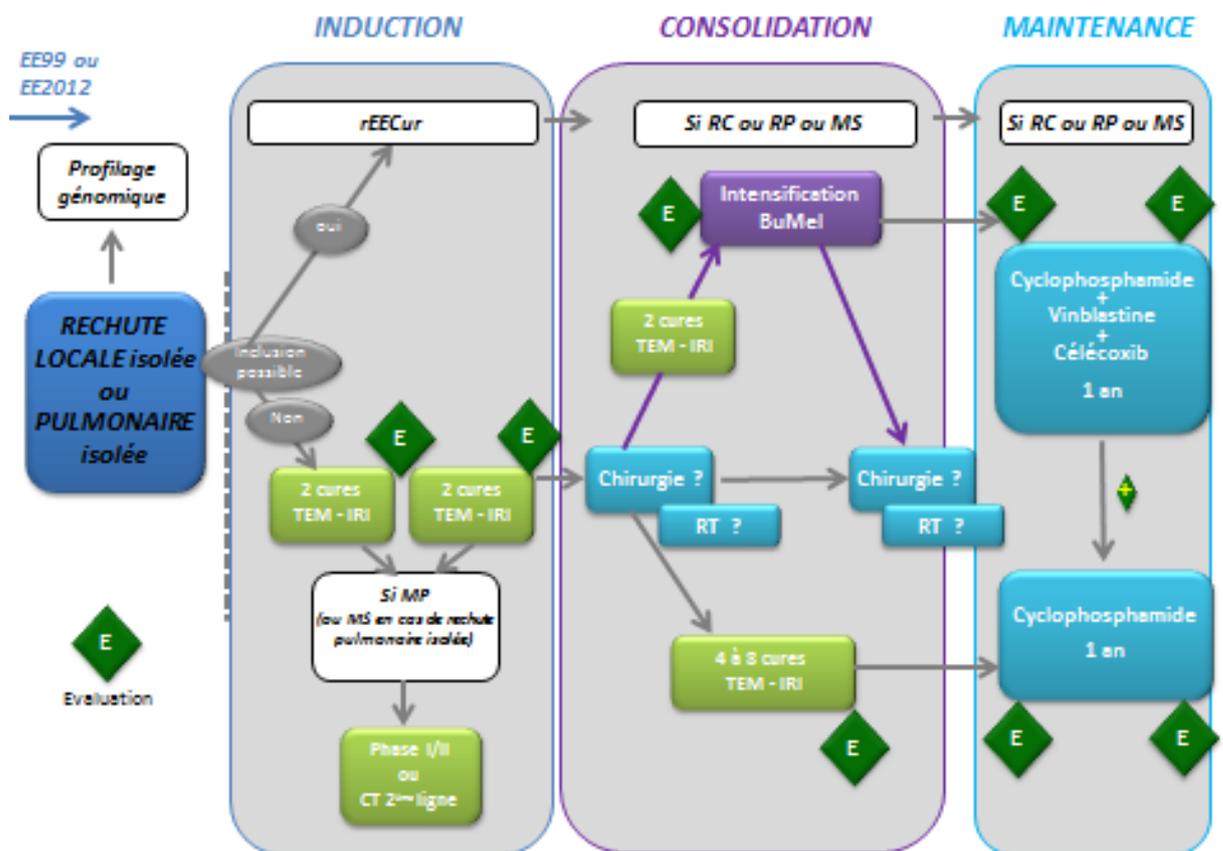
Il est recommandé de discuter les possibilités d'inclusion dans une étude de profilage moléculaire et immunologique dès la 1ère rechute (étude MAPPYACT) pour orienter l'utilisation des thérapies ciblées avec les anomalies moléculaires existante lors de RCP moléculaires.

3. ARBRES DECISIONNELS

Des arbres d'aide à la décision ont été élaborés par le GROUPOS SFCE -GSF/GETO afin de faciliter les choix thérapeutiques et d'homogénéiser la prise en charge des patients présentant une progression ou rechute d'un sarcome de la famille d'Ewing (ESFT) en France.

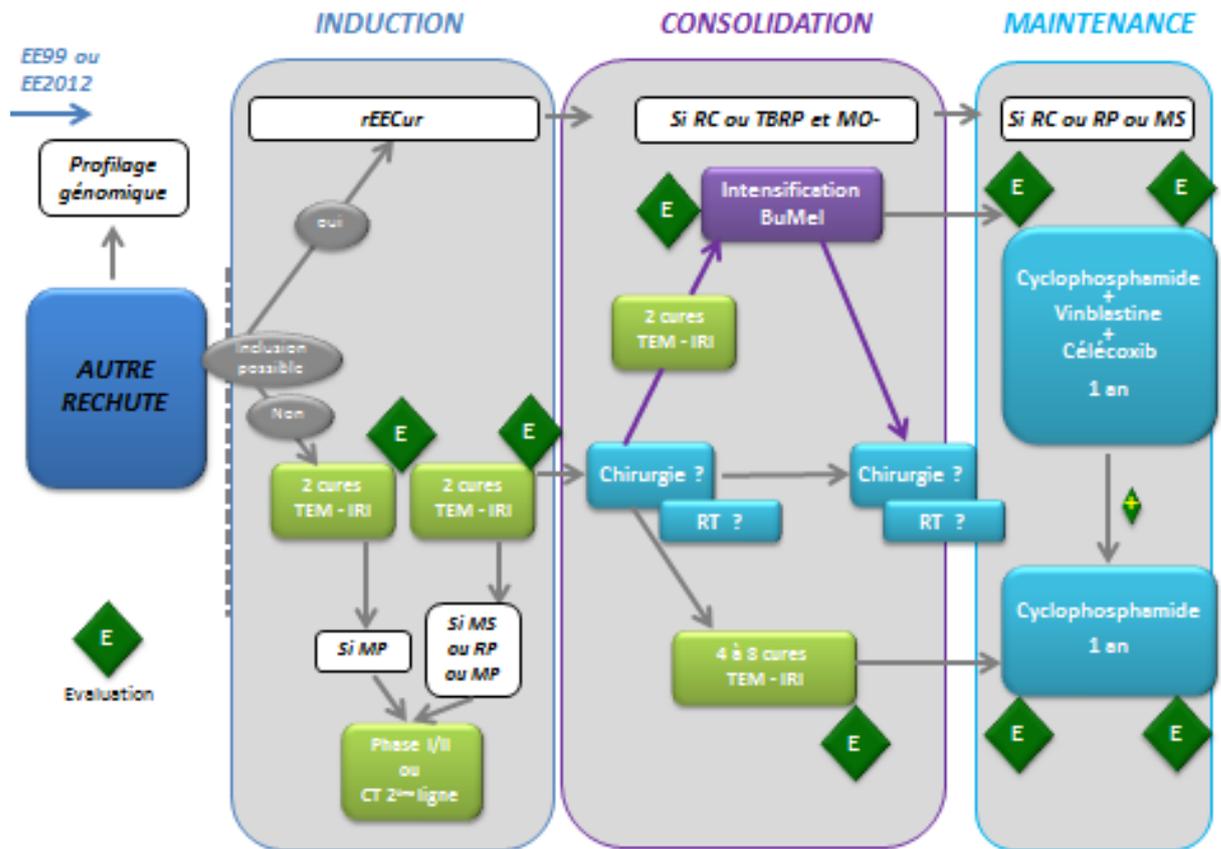
- ✘ Les chimiothérapies recommandées dans ces arbres décisionnels sont à titre indicatif et les doses conseillées sont résumées ci-dessous.
- ✘ Toute utilisation de thérapie ciblée en dehors d'une étude clinique (inhibiteurs de mTor, anti-angiogéniques, ou TKI...) est hors référentielle. Elle doit être motivée par des études cliniques déjà publiées et doit si possible faire l'objet d'une déclaration dans l'observatoire des thérapies ciblées du GSF-GETO (OUTC'S).

3.1. Rechute locale isolée ou pulmonaire isolée



MP : maladie progressive – MS : maladie stable – RC : rémission complète – RP : rémission partielle

3.2. Autre rechute



MP : maladie progressive – MS : maladie stable – RC : rémission complète – RP : rémission partielle – TBRP : très bonne réponse partielle

1. SCHÉMA TEMODAL-IRINOTECAN (TEM - IRI)

TEMOZOLOMIDE	<p>Voie orale : 100 mg/m²/j de J1 à J5.</p> <p>Gel de 5mg, 20mg, et 100 mg (dose arrondie aux 5 mg près).</p> <p>A jeun, et 1 heure avant la perfusion d'Irinotecan.</p> <p>5-HT3 antagoniste 30 min avant.</p> <p>Ne pas ouvrir les gélules.</p> <p>Reprise alimentaire 30 min après la prise.</p>
IRINOTECAN	<p>Voie intra-veineuse IVL 1 heure : 50 mg/m²/j de J1 à J5.</p> <p>Dose diluée dans G5% pour concentration finale entre 0,12 à 1,1 mg/ml.</p> <p>Perfusion réalisée 1 heure après la prise de TEMODAL.</p> <p>Si pronostic défavorable, possibilité de passer à partir de la 3^{ème} cure à la voie orale : 90 mg/m²/j de J1 à J5.</p> <p>Voie orale : solution à diluer de manière extemporanée dans 50 ml de jus de canneberge.</p>
<p>Prophylaxie primaire du risque de douleurs abdominales et/ou diarrhées par Cefixime oral à 4mg/kg x 2/j (max 200 mg x2 /j) de J-2 à J8.</p> <p>Si diarrhées aqueuses : débiter immédiatement Lopéramide.</p>	
<p>Cures répétées tous les 21 jours</p>	

2. SCHEMA TOPOTECAN-CYCLOPHOSPHAMIDE

TOPOTECAN	<p>Voie IVL 30 min : 0.75 mg/m²/j de J1 à J5.</p> <p>5-HT3 antagoniste IVL de J1 à J5 avant la chimiothérapie.</p>
CYCLOPHOSPHAMIDE	<p>Voie IVL 60 min : 250 mg/m²/j de J1 à J5.</p> <p>Pas de nécessité d'hydratation +/- Uromitexan.</p>
<p>Cures répétées tous les 21 jours.</p>	

3. SCHEMA GEMCITABINE DOCETAXEL

GEMCITABINE	<p>Voie IVL 90 min : 900 mg/m²/j au J1 et au J8.</p> <p>5-HT3 antagoniste IVL au J1 et au J8 avant la chimiothérapie.</p>
DOCETAXEL	<p>Voie IVL 2 à 4 heures : 80 mg/m²/j au J8.</p> <p>Perfusion réalisée 30 min après la fin de la perfusion de Gemcitabine.</p>
<p>Prophylaxie primaire du risque allergique au J8 par administration IVL avant la chimiothérapie de ranitidine, diphenhydramine, et dexaméthasone.</p> <p>La dexaméthasone est débutée au J7 ou au J8, et est poursuivie jusqu'au J10.</p> <p>G-CSF 5 µg/kg/j en SC de J9 à J15-J20 (stop lorsque récupération hématologique).</p>	
<p>Cures répétées tous les 21 jours.</p>	

4. TRAITEMENT DE MAINTENANCE METRONOMIQUE :

Le cyclophosphamide et la vinblastine présentent de potentiels effets immunorégulateurs particulièrement intéressants dans le sarcome d'Ewing où le rôle clef des lymphocytes NK dans le contrôle de l'immunité anti-tumorale a été récemment démontré [Cho]. Le cyclophosphamide induit à faible dose chez l'homme une expansion des lymphocytes T helper (CD4⁺, CD4⁺ sécrétant de l'IL-17 (Th17)) [Taieb, van der Most, Nakahara, Viaud], et NK [Ghiringhelli]. De plus, le cyclophosphamide contrôle les lymphocytes T régulateurs qui jouent un rôle négatif dans l'immunité anti-tumorale. La vinblastine induit *in vitro* et *in vivo* chez la souris une activation et une maturation des cellules dendritiques (DC) (sécrétion d'IL-1beta, d'IL-6 et d'IL-12, et expression des molécules activatrices CD40, CD80, CD86, et MHC class II) capables ensuite d'activer l'immunité anti-tumorale NK-dépendante via le cross-talk NK/DC [Chao, Kaneno, Shurin, Tanaka].

Proposition :

✘ 1^{ère} année :

✘ **Vinblastine** : 3 mg/m²/sem IV (sauf pdt radiothérapie : 1,5 mg/m² x 3/sem).

✘ **Cyclophosphamide** : 25 mg/m²/j per os en continu.

✘ **Celecoxib** : 200 mg x 2/j (si <50 kg) ou 400 mg x 2/j (si ≥50 kg) per os (sauf pendant la radiothérapie).

✘ 2^{ème} année : **Cyclophosphamide** : 25 mg/m²/j per os en continu.

Surveillance : imagerie (tumeur primitive et/ou sites métastatiques) tous les 3 mois. Toute suspicion de progression sera à confirmer si possible par une nouvelle imagerie à 1 mois d'intervalle avant d'arrêter définitivement le traitement de maintenance.

REFERENCES

- Al-Faris N, Al Harbi T, Goia C, Pappo A, Doyle J, Gassas A. Does consolidation with autologous stem cell transplantation improve the outcome of children with metastatic or relapsed Ewing sarcoma? *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49:190-5.
- Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Donati D, De Paolis M, Forni C, Versari M, Setola E, Briccoli A, Barbieri E. Therapy and survival after recurrence of Ewing's tumors: the Rizzoli experience in 195 patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy from 1979 to 1997. *Ann Oncol*. 2003;14:1654-9.
- Barker LM, Pendergrass TW, Sanders JE, Hawkins DS. Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23:4354-62.
- Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, Chou AJ, Merola PR, Price AP, Meyers PA. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53:1029-34.
- Ferrari S, Luksch R, Hall KS, Fagioli F, Prete A, Tamburini A, Tienghi A, DiGirolamo S, Paioli A, Abate ME, Podda M, Cammelli S, Eriksson M, Brach Del Prever A. Post-relapse survival in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:994-9.
- Ferrari, S., et al., Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:581-4.
- Fox E, Patel S, Wathen JK, et al. Phase II study of sequential gemcitabine followed by docetaxel for recurrent Ewing sarcoma, osteosarcoma, or unresectable or locally recurrent chondrosarcoma: results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 003. *Oncologist*. 2012;17:321.
- Furman WL, Crews KR, Billups C, Wu J, Gajjar AJ, Daw NC, Patrick CC, Rodriguez-Galindo C, Stewart CF, Dome JS, Panetta JC, Houghton PJ, Santana VM. Cefixime allows greater dose escalation of oral irinotecan: a phase I study in pediatric patients with refractory solid tumors. *J Clin Oncol*. 2006;24:563-70.
- Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, Rajendran JG, Vernon CB, Conrad EU 3rd, Eary JF. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23:8828-34.
- Hunold, A., et al., Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:795-800.
- Leavey PJ, Mascarenhas L, Marina N, et al. Prognostic factors for patients with Ewing sarcoma (EWS) at first recurrence following multi-modality therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51:334-8.
- McTiernan AM, Cassoni AM, Driver D, Michelagnoli MP, Kilby AM, Whelan JS. Improving Outcomes After Relapse in Ewing's Sarcoma: Analysis of 114 Patients From a Single Institution. *Sarcoma*. 2006;2006:83548.
- Meazza, C., et al., Prolonged 14-day continuous infusion of high-dose ifosfamide with an external portable pump: feasibility and efficacy in refractory pediatric sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:617-20.
- Mora J, Cruz CO, Parareda A, de Torres C. Treatment of relapsed/refractory pediatric sarcomas with gemcitabine and docetaxel. Mora et al. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;10:723-9.
- Navid F, Willert JR, McCarville MB, Furman W, Watkins A, Roberts W, Daw NC. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer*. 2008;113:419-25.
- Rasper M, Jabar S, Ranft A, Ju'rgens H, Amler S, Dirksen U. The Value of High-Dose Chemotherapy in Patients With First Relapsed Ewing Sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:1382-6.

Rodriguez-Galindo C, Billups CA, Kun LE, Rao BN, Pratt CB, Merchant TE, Santana VM, Pappo AS. Survival after recurrence of Ewing tumors: the St Jude Children's Research Hospital experience, 1979-1999. *Cancer*. 2002;94(2):561-9.

Saylor, R.L., 3rd, et al., Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol*. 2001;19:3463-9.

Shankar AG, Ashley S, Craft AW, Pinkerton CR. Outcome after relapse in an unselected cohort of children and adolescents with Ewing sarcoma. *Med Pediatr Oncol*. 2003;40:141-7.

Stahl M, Ranft A, Paulussen M, et al. Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57:549-53.

Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, Rausen AR, McNall-Knapp RY, McCarville MB, Albritton K. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:132-9.

Wagner LM. Oral irinotecan for treatment of pediatric solid tumors: ready for prime time? *Pediatr Blood Cancer*. 2010 ;54: 661-2.