



RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ENFANTS ET ADULTES PRESENTANT UN OSTEOSARCOME EN RECHUTE

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

Rédactrices: N Entz-Werle et S Piperno-Neumann

Relecteurs: JC Gentet, C Chevreau et MD Tabone

Mise à jour du 26/02/2016



TITRE

PRISE EN CHARGE DES RECHUTES D'OSTEOSARCOMES DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE

VERSION ET DATE

Mise à jour : Février 2016

RATIONNEL

Après la prise en charge initiale d'un ostéosarcome, environ 30 à 40 % des patients rechutent dans un délai médian de 20 mois (range 3 mois - 10 ans) (*Duchman et al, 2015, Janeway et al, 2012, Ferrari et al, 2009*). Il s'agit plus souvent de rechutes métastatiques que locales.

La survie globale à 5 ans après une première rechute d'ostéosarcome est comprise entre 23 % et 28 %, avec une médiane située entre 10 et 17 mois selon les études (*Duchman et al, 2015, Janeway et al, 2012, Bacci et al, 2005*). A noter qu'il existe de nombreux cas de rechutes successives et que la médiane de survenue de la deuxième rechute dans l'étude du COSS est de 9 mois (*Bielack et al, 2009*).

Dans la série française pédiatrique (129 patients ayant rechuté après traitement selon les protocoles OS94 et OS87), la survie globale et la survie sans événement à 5 ans est respectivement de 16% [16-24%] et 24% [17-33%]. Les principaux facteurs de pronostic sont:

- ✘ le délai de rechute : la survie globale à 3 ans est de 21% pour les rechutes survenant dans l'année après le diagnostic versus 37% pour les rechutes plus tardives.
- ✘ le siège de la rechute: la survie globale à 3 ans atteint 63% pour les rechutes locales isolées, 38% pour les rechutes pulmonaires isolées et 29% pour les rechutes osseuses.
- ✘ et surtout l'opérabilité, avec une survie globale à 3 ans dépassant 40% pour les patients opérés de façon complète et de moins de 10% pour les autres.

Plusieurs études se sont intéressées aux facteurs de pronostic de la survie après rechute. **L'opérabilité des lésions** est l'élément déterminant et toute rechute non opérable doit être considérée comme non accessible à un traitement curatif. Toutefois les progrès récents de la radiothérapie (RT conformationnelle, cyberknife, hadronthérapie, protonthérapie) mais aussi des techniques comme la cryothérapie ou la radiofréquence permettent d'envisager un traitement loco-régional dans certaines situations non chirurgicales; ces indications sont à discuter au cas par cas en réunion multidisciplinaire.

Les autres facteurs de pronostic sont le caractère isolé (*Tabone et al, 1994*), et le caractère tardif de la rechute (> 12 mois de la fin du traitement) (*Kempf-Bielack et al, 2005*).

BILAN DIAGNOSTIQUE DE LA RECHUTE

Dans la mesure du possible et en l'absence de certitude, une rechute devra bénéficier **d'une documentation histologique** et d'un **bilan d'extension** comportant

- ✘ Scanner thoracique
- ✘ Scintigraphie osseuse
- ✘ +/- Pet scan optionnel

Les rechutes doivent faire l'objet d'une **déclaration** dans le cadre de l'essai dans lequel le patient a été traité (OS 94, OS 2005, OS 2006, Sarcome 3).

RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES

Le traitement curatif n'est envisageable que si la rechute est opérable.

Dans le cas contraire le pronostic est péjoratif et doit faire prendre des décisions respectant la qualité de vie du patient.

Il n'y a pas de traitement systémique de référence recommandé en cas de rechute non opérable d'ostéosarcome.

Il est usuel d'utiliser les cytotoxiques non reçus par le patient en première intention, en tenant compte des toxicités antérieures et des doses cumulées reçues.

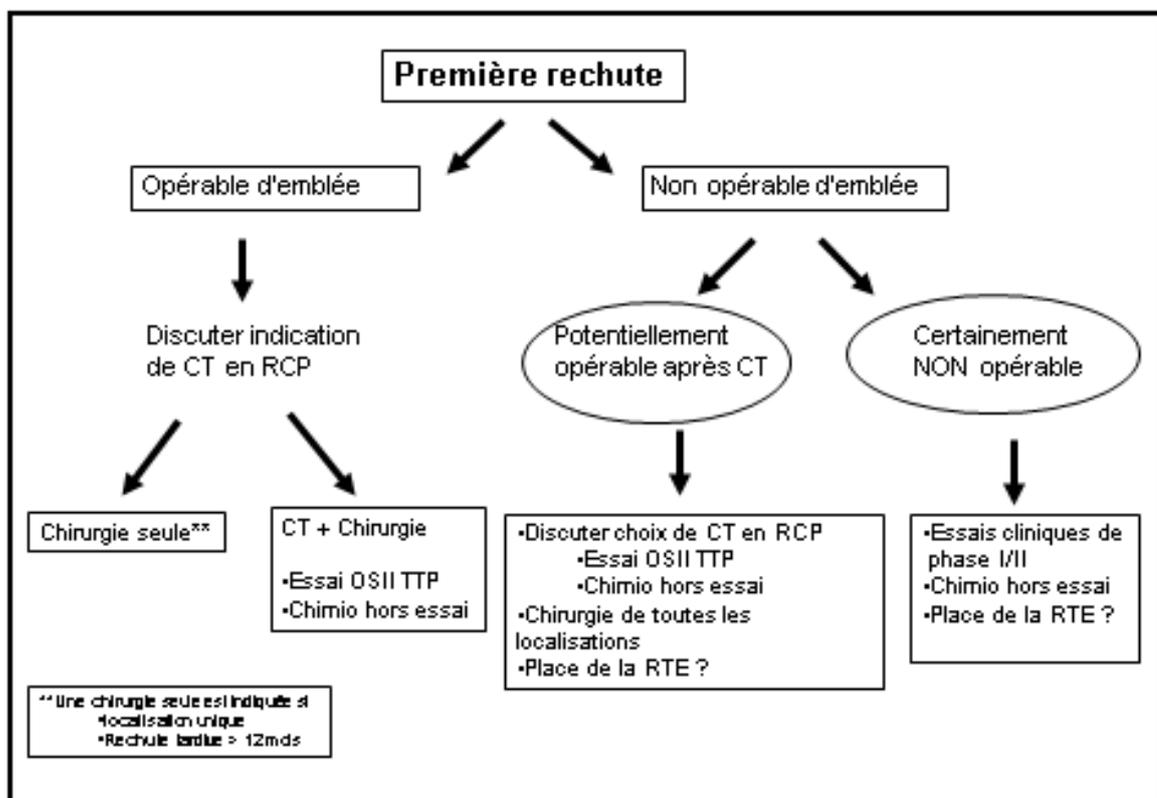
Un arbre d'aide à la décision a été élaboré par le groupe SFCE et GSF/GETO afin de faciliter les choix thérapeutiques et d'homogénéiser la prise en charge des rechutes d'ostéosarcomes en France.

- ✘ Les chimiothérapies recommandées dans cet arbre décisionnel le sont à titre indicatif.
- ✘ Toute utilisation de thérapie ciblée (rapamycine, autres inhibiteurs de mTor, anti angiogéniques...) dans l'ostéosarcome est hors AMM. Elle doit être motivée par des études cliniques publiées et si possible faire l'objet d'une déclaration dans l'observatoire des thérapeutiques ciblées du GSF-GETO (OUTC'S, *Penel-Page et al, 2015*)

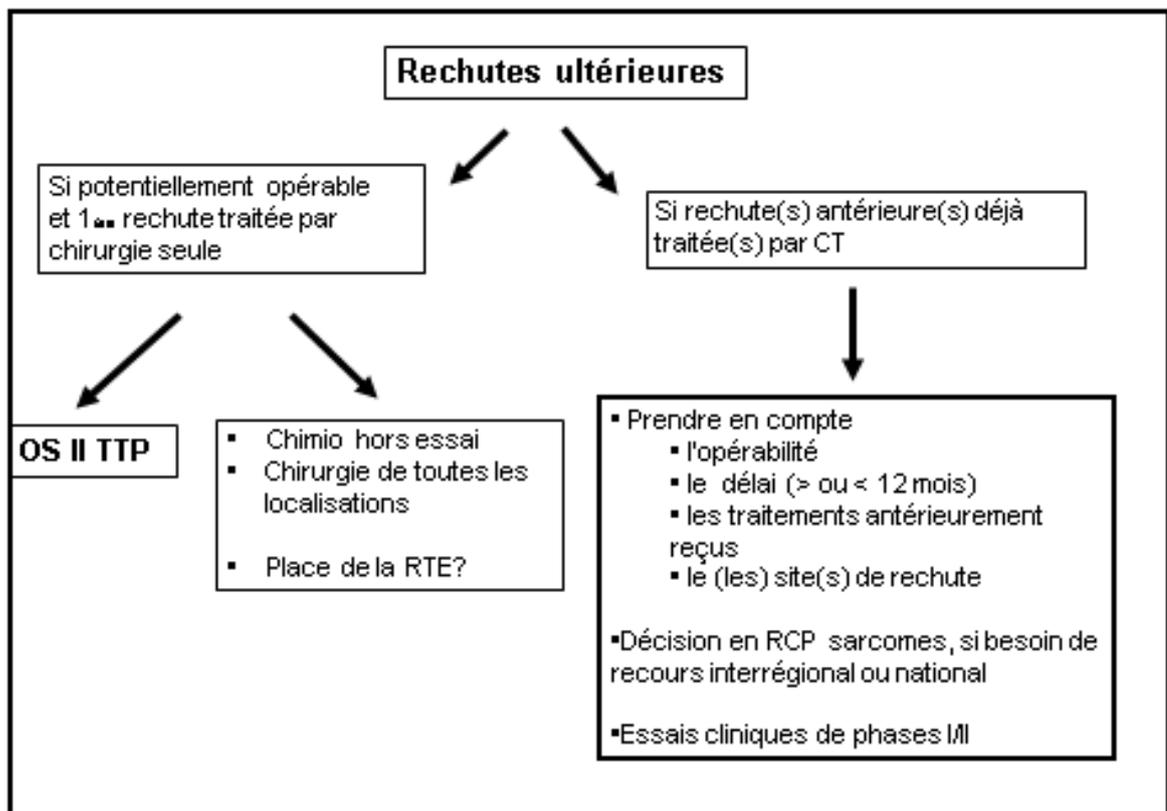
Ces recommandations ne sont pas un essai clinique et ont pour unique objectif d'aider les oncologues d'adultes et pédiatres à la prise de décision concernant une rechute d'ostéosarcome.

Les cas difficiles devront être discutés en RCP de recours interrégionale ou en RCP nationale CIRTAL.

ARBRES DECISIONNELS



Arbre décisionnel 1: prise en charge d'une première rechute d'ostéosarcome



Arbre décisionnel 2 : prise en charge des rechutes ultérieures d'ostéosarcome

CHOIX DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

La chimiothérapie peut ne pas être indiquée en cas de rechute pulmonaire unique et tardive (> 1 an). Cette décision doit être validée par une RCP sarcomes, si besoin de recours interrégional ou national.

Dans tous les autres cas, une chimiothérapie est recommandée en privilégiant les essais cliniques en cours.

✧ Dans le cadre du protocole OSII TTP (Marec-Berard et al. 2014)

- ✧ la chimiothérapie conventionnelle à proposer fait l'objet d'une recommandation mais est laissée au libre choix de l'investigateur (cf protocole). Pour les malades « mauvais répondeurs » initiaux, qui ont déjà reçu les médicaments de référence, il est possible de proposer l'association Gemcitabine-Docetaxel (cf plus bas)

- ✧ Pour les patients rechutant après inclusion dans OS II TTP, il est recommandé :
 - De ne pas faire de TTP à un patient randomisé bras standard avant 2 ans
 - **Si malade opérable** → Chirurgie première et entretien métronomique avec
 - Cyclophosphamide 25mg/m²/j
 - Rapamycine 2 mg/m²/j
 - **Si malade non opérable** → inclusion dans les essais de phase I/II en cours
 - Recueil des informations dans la fiche de déclaration des rechutes du protocole

✧ Hors protocole, différentes associations (cf annexe) peuvent être proposées en fonction des traitements reçus lors des lignes antérieures et des doses maximales administrables.

Il s'agit d'options thérapeutiques et non de standard de traitement:

- ✧ Gemcitabine-Docetaxel,
- ✧ Carboplatine-Etoposide,

- ✘ Cyclophosphamide-Etoposide,
- ✘ Sorafenib
- ✘ HELP

Il est usuel de ne pas dépasser chez l'enfant les doses cumulées totales suivantes

- ✘ Adriamycine → 450 mg/m²
- ✘ Ifosfamide → 120 g/m²
- ✘ Cisplatine → 600 mg/m²
- ✘ Etoposide → 3000mg /m²

- ✘ L'association **Cyclophosphamide métronomique et Rapamycine** repose sur des données précliniques notamment dans les chondrosarcomes. Utilisée dans le cadre de l'observatoire des thérapeutiques ciblées (OUTC'S), publiée en 2015 (*Penel-Page et al, 2015*), elle a montré une stabilité chez 7/13 patients traités dont 3 étaient en rémission complète après chirurgie et chimiothérapie. Dans l'étude SUCCEED, un entretien par ridaforolimus versus placebo après stabilisation ou réponse à la chimiothérapie chez 711 patients atteints de sarcomes avancés ou métastatiques (dont 10% de sarcomes osseux), a montré une amélioration de la PFS y compris dans le sous-groupe des sarcomes osseux (*Demetri et al, 2013*).

Les doses recommandées sont :

- ✘ **Cyclophosphamide 25mg/m²/j ou 50 mg/jour**
- ✘ **Rapamycine 2mg/m²/j ou 3 mg/jour**

✘ Essais de phase I /II incluant des ostéosarcomes

Les essais cliniques évoluant très vite, il est recommandé de contacter les centres du réseau RESOS et les centres habilités aux essais précoces pour connaître les protocoles en cours.

A la date du 1.02.2016, sont testés en phase I/II en France dans les ostéosarcomes

- ✘ Regorafenib
- ✘ Cabozantinib
- ✘ Lenvatinib
- ✘ l'association Cyclophosphamide métronomique-zoledronate-sirolimus
- ✘ l'association Cyclophosphamide métronomique-Pembrolizumab.

Les membres du groupe ostéosarcomes pourront aussi vous renseigner sur les essais en cours ou à venir.

ANNEXE: Détail des chimiothérapies

Gemcitabine-Docetaxel (Leu KM, 2004 ; Navid F, 2008)	Gemcitabine 1000 mg/m ² /j J1 et J8 Docetaxel 100 mg/m ² J8
Carboplatine/Etoposide ICE (Khül, SIOF 1982, van Winkle 2005)	Carboplatine 200 mg/m ² /j J1 à J3 Etoposide 150 mg/m ² /j J1 à J3
Cyclophosphamide/ Etoposide (Berger M. 2009)	Cyclophosphamide 4 g/m ² + rescue Mesna J1 Etoposide 200 mg/m ² /j J2 J3 J4
Sorafenib (Grignani G, 2012)	Sorafenib 400 mg x2/jour en continu
Cyclophosphamide/ Rapamycine (Chawla SP, 2012 ; Schuetze SM, 2012 ; Demetri G, 2013 ; Penel-Page M, 2015)	Cyclophosphamide 25mg/m ² /j ou 50 mg/j Rapamycine 2mg/m ² /j ou 3 mg/j
HELP ou HELP/Adria (Philip T, 1999)	Ifosfamide 3g/m ² J1 et J2 Vindésine 4g/m ² J1 CDDP 100mg/m ² J3 + /- Adriamycine 30mg/m ² J1 et J2

REFERENCES

- Duchman KR, Gao Y, Miller BJ. Prognostic factors for survival in patients with high-grade osteosarcoma using the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program database. *Cancer Epidemiol.* 2015 Aug;39(4):593-9. doi: 10.1016/j.canep.2015.05.001. Epub 2015 May 20.
- Janeway KA1, Barkauskas DA, Krailo MD, Meyers PA, Schwartz CL, Ebb DH, Seibel NL, Grier HE, Gorlick R, Marina N. Outcome for adolescent and young adult patients with osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2012 Sep 15;118 (18):4597-605. doi: 10.1002/cncr.27414. Epub 2012 Jan 17.
- Ferrari S, Palmerini E, Staals EL, Mercuri M, Franco B, Picci P, Bacci G. The treatment of nonmetastatic high grade osteosarcoma of the extremity: review of the Italian Rizzoli experience. Impact on the future. *Cancer Treat Res.* 2009;152:275-87. doi: 10.1007/978-1-4419-0284-9_14.
- Bacci G, Longhi A, Fagioli F, Briccoli A, Versari M, Picci P. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities: 27 year experience at Rizzoli Institute, Italy. *Eur J Cancer.* 2005 Dec;41(18):2836-45. Epub 2005 Nov 17.
- Bielack SS, Kempf-Bielack B, Branscheid D, Carrle D, Friedel G, Helmke K, Kevric M, Jundt G, Kühne T, Maas R, Schwarz R, Zoubek A, Jürgens H. Second and subsequent recurrences of osteosarcoma: presentation, treatment, and outcomes of 249 consecutive cooperative osteosarcoma study group patients. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 1;27(4):557-65. doi: 10.1200/JCO.2008.16.2305. Epub 2008 Dec 15.
- Tabone MD, Kalifa C, Rodary C, Raquin M, Valteau-Couanet D, Lemerle J. Osteosarcoma recurrences in pediatric patients previously treated with intensive chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1994 Dec;12(12):2614-20.
- Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H, Branscheid D, Berdel WE, Exner GU, Göbel U, Helmke K, Jundt G, Kabisch H, Kevric M, Klingebiel T, Kotz R, Maas R, Schwarz R, Semik M, Treuner J, Zoubek A, Winkler K. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol.* 2005 Jan 20;23(3):559-68.
- Penel-Page M, Ray-Coquard I, Larcade J, Girodet M, Bouclier L, Rogasik M, Corradini N, Entz-Werle N, Brugieres L, Domont J, Lervat C, Piperno-Neumann S, Pacquement H, Bay JO, Gentet JC, Thyss A, Chaigneau L, Narciso B, Cornille H, Blay JY, Marec-Bérard P. Off-label use of targeted therapies in osteosarcomas: data from the French registry OUTC'S (Observatoire de l'Utilisation des Thérapies Ciblées dans les Sarcomes). *BMC Cancer.* 2015 Nov 5;15:854. doi: 10.1186/s12885-015-1894-5.
- Marec-Berard P, Segura-Ferlay C, Tabone MD, Pacquement H, Lervat C, Gentet JC, Schmitt C, Gaspar N, Brugières L. High Dose Thiotepa in Patients with Relapsed or Refractory Osteosarcomas: Experience of the SFCE Group. *Sarcoma.* 2014;2014:475067. doi: 10.1155/2014/475067. Epub 2014 Feb 4.
- Leu KM, Ostruszka LJ, Shewach D, Zalupski M, Sondak V, Biermann JS, Lee JS, Couwlier C, Palazzolo K, Baker LH. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. *J Clin Oncol.* 2004 May 1;22(9):1706-12.
- 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 Jul 15;113(2):419-25. doi: 10.1002/cncr.23586.

Van Winkle P, Angiolillo A, Krailo M, Cheung YK, Anderson B, Davenport V, Reaman G, Cairo MS. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma: the Children's Cancer Group (CCG) experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 Apr;44(4):338-47.

Berger M, Grignani G, Ferrari S, Biasin E, Brach del Prever A, Aliberti S, Saglio F, Aglietta M, Fagioli F. Phase 2 trial of two courses of cyclophosphamide and etoposide for relapsed high-risk osteosarcoma patients. *Cancer*. 2009 Jul 1;115(13):2980-7. doi: 10.1002/cncr.24368. Erratum in: *Cancer*. 2009 Nov 1;115(21):5126

Grignani G, Palmerini E, Dileo P, Asaftei SD, D'Ambrosio L, Pignochino Y, Mercuri M, Picci P, Fagioli F, Casali PG, Ferrari S, Aglietta M. 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 Feb;23(2):508-16. doi: 10.1093/annonc/mdr151. Epub 2011 Apr 28.

Chawla SP¹, Staddon AP, Baker LH, Schuetze SM, Tolcher AW, D'Amato GZ, Blay JY, Mita MM, Sankhala KK, Berk L, Rivera VM, Clackson T, Loewy JW, Haluska FG, Demetri GD. Phase II study of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus in patients with advanced bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 1;30(1):78-84. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6329. Epub 2011 Nov 7.

Schuetze SM¹, Zhao L, Chugh R, Thomas DG, Lucas DR, Metko G, Zalupski MM, Baker LH. Results of a phase II study of sirolimus and cyclophosphamide in patients with advanced sarcoma. *Eur J Cancer*. 2012 Jun;48(9):1347-53. doi: 10.1016/j.ejca.2012.03.022. Epub 2012 Apr 21.

Demetri GD¹, Chawla SP, Ray-Coquard I, Le Cesne A, Staddon AP, Milhem MM, Penel N, Riedel RF, Bui-Nguyen B, Cranmer LD, Reichardt P, Bompas E, Alcindor T, Rushing D, Song Y, Lee RM, Ebbinghaus S, Eid JE, Loewy JW, Haluska FG, Dodion PF, Blay JY. Results of an international randomized phase III trial of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus versus placebo to control metastatic sarcomas in patients after benefit from prior chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2485-92. doi: 10.1200/JCO.2012.45.5766. Epub 2013 May 28.

Philip T, Iliescu C, Demaille MC, Pacquement H, Gentet JC, Krakowski I, Soler-Michel P, Thiesse P, Chauvin F, Blay JY, Brunat-Mentigny M. High-dose methotrexate and HELP [HoloXan (ifosfamide), eldesine (vindesine), platinum]-doxorubicin in non-metastatic osteosarcoma of the extremity: a French multicentre pilot study. *Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer and Société Française d'Oncologie Pédiatrique*. *Ann Oncol*. 1999 Sep;10(9):1065-71.