

UNIVERSITE TOULOUSE III – Paul SABATIER

FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2013

2013 TOU3 15XX

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Cécile BOULANGER

Interne des Hôpitaux de Toulouse

Le 12 avril 2013

**Les ostéosarcomes de surface de l'enfant.
Etude française multicentrique (SURFOS).**

Directeur de thèse : Docteur Marie-Pierre CASTEX

JURY

Monsieur le Professeur Jérôme SALES DE GAUZY

Madame le Professeur Anne GOMEZ-BROUCHET

Monsieur le Professeur Franck ACCADBLED

Madame le Docteur Marie-Pierre CASTEX

Madame le Docteur Julie VIAL

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant



A Monsieur le Professeur Jérôme SALES DE GAUZY

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chirurgie Orthopédique Pédiatrique

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse.

Merci pour votre aide à réaliser ce travail qui croise les mondes
de la chirurgie et de l'oncologie pédiatrique.

J'espère que ce travail sera à la hauteur des exigences de votre spécialité.

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma gratitude, de mon profond respect
et de mes sincères remerciements.

A Madame le Professeur Anne GOMEZ-BROUCHET

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Anatomo-pathologie

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Merci d'avoir apporté votre regard de pathologiste à ce travail.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Franck ACCADBLE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chirurgie Orthopédique Pédiatrique

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de ma plus grande estime.

A Madame le Docteur Marie-Pierre CASTEX

Praticien Hospitalier

Onco-Hématologie Pédiatrique

Un grand merci de m'avoir proposé ce travail.

Ce fut un vrai plaisir de travailler avec toi, tant tes conseils sont éclairés
et ta disponibilité inégalable !

Merci pour ton soutien et la confiance que tu me témoignes.

Je suis ravie de vous rejoindre très bientôt dans l'équipe.

Je te remercie et te prie de trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame le Docteur Julie VIAL

Praticien Hospitalier

Radiologie Pédiatrique

Vous m'avez fait le plaisir d'accepter de siéger dans mon jury de thèse.
Je vous en remercie et vous prie de trouver ici l'expression de ma gratitude et de
mon profond respect.

REMERCIEMENTS

A mes parents, un énorme merci d'avoir toujours été présents pour moi dans ce long parcours, et de m'avoir permis de réaliser mes projets. Des jus de fruits frais plein de vitamines avant chacun de mes exams strasbourgeois aux multiples textos d'encouragements, merci pour toutes ces petites attentions qui m'ont aidée à tenir ! Merci pour votre soutien inébranlable si précieux...

A mes sœurettes adorées Claire et Sophie, Paris-Lyon-Toulouse...à la fois si proche et si loin...merci d'être toujours là. Merci pour cette belle complicité qui nous lie. Vous êtes mon oxygène.

A François, mon modèle musical, merci de m'avoir fait découvrir ce bel instrument qu'est le cor, parce qu'il n'y a pas que la médecine dans la vie ! Je suis ravie que tu fasses maintenant partie de la famille. Prends bien soin de ma sœurette... et j'attends maintenant des coups de fil pour avis pédiatriques, alors...au boulot !

A ma Mamie, merci pour tout l'amour que tu portes à tes petits enfants, merci pour ta porte toujours ouverte pour des retrouvailles familiales agréables. Il manque une ligne aérienne Vieux-Villez/Toulouse, mais tu es avec nous par la pensée aujourd'hui.

A ma famille, oncles, tantes, cousins, cousines, c'est toujours un plaisir de vous retrouver ! Un merci tout particulier à mon parrain et ma « parraine » d'avoir choisi la ville rose comme destination pour un weekend printanier ; au plaisir de vous voir un peu plus sur Paris dans les prochains mois ! Une petite pensée pour les Olivétains qui n'ont pas pu venir et merci à Anne pour ta relecture de spécialiste.

A Edith, Jean, Nathalie, Guy, qui m'ont vu grandir. Ma belle chouette orange va enfin avoir une place d'honneur sur mon bureau de pédiatre !

A Antoine et Emilie, mes "petits voisins" devenus grands maintenant mais qui sont très probablement à l'origine de ma vocation pour la pédiatrie...

A Roomila, ma belle mauricienne débarquée au fin fond de l'Alsace en plein hiver, quelle idée ! Une rencontre inoubliable et une amitié qui n'a cessé de grandir ! Merci pour ton amitié sans faille, ton optimisme, ton soutien dans les moments difficiles et un grand merci pour ta relecture et tes précieux conseils de thésarde!

A toute la petite bande Strasbourgeoise: Mathilde (mon binôme d'un été en Amérique du Sud, il paraît qu'on a toute la vie pour apprendre la médecine mais qu'on avait que deux mois pour découvrir l'Argentine...ce n'est pas tombé dans l'oreille de sourdes !), **Delphine** (une découverte de l'externat plus tardive et un voyage au Mexique bien sympa ! Tu es une fille extra, ne change rien !), **Florence** (Flo et ses jambes de rêve qui font envier toutes les filles de la fac, mais pas seulement... Flo toujours de bonne humeur et Flo au grand cœur !), **Marco** (« eh, t'es dans le mescht ?! »... un été espagnol festif et inoubliable, rien de tel après une rude année de préparation de l'ECN...), **Marie** (ma réanimatrice-anesthésiste-chirurgien et « sous-colleuse » préférée ! Qui avait dit que l'item 201 ne tomberait jamais à l'internat ?!), sans oublier **Laurence, Flavie, Céline, Marie-Aude, JP, et Matthieu**. « Das grüp »... que de bons souvenirs de ces six années de fac et encore plein de beaux moments à partager grâce à nos weekends retrouvailles ! Une grande pensée à vous tous, malgré l'éloignement notre amitié est précieuse.

A Eric, mon "voisin d'alphabet" de P1 devenu meilleur ami... Ta présence à mes côtés pendant toutes ces années m'a été indispensable. De Colmar à Nîmes en passant par Cap de Vol, révisions et moment de détente sportive ou festive, un parfait cocktail pour réussir !
Merci à la famille Groc-Boulenc de m'accueillir à chaque fois et une mention toute particulière à Biquetou, merci pour ce joli surnom qui m'est maintenant attribué !
Et sinon, Besançon c'est sympa mais je suis sûre qu'ils ont besoin d'un bon radiologue comme toi à Toulouse...alors, tu viens quand ?! On ne se voit pas assez !

A Marie-Hélène et Alexandra, mes copines d'enfance avec qui j'ai fait les 400 coups en primaire et au collège et que je retrouve toujours avec grand plaisir lors de mes retours aux sources.

A toutes mes co-internes de pédi, merci d'avoir contribué à ces quatre années d'internat mémorables: **Aline** par ton accueil et ta gentillesse lors de mon arrivée à Toulouse, **Steph** par ton amitié et ta « zen attitude » à toute épreuve, **Sophie** par ton caractère pétillant et notre implication commune dans le bureau d'Atip , **Fanny** par ton efficacité remarquable lors de notre semestre en Pneumo, **Myriam** par tous les bons moments partagés même si nous n'avons malheureusement pas eu l'occasion d'être co-internes, **Flora** par ton sourire et ton soutien pendant un semestre de Neuro pas tous les jours facile, **Kildine** par nos échanges de textos lors des marathons de staff du mardi en Neuro, **Julie A.** par ton encadrement et ta patience lors de mes premiers pas au bloc naissance, et **Julie P.** dommage que nous n'ayons pas eu l'occasion de partager un semestre !

A mes co-internes des Urgences Pédiatriques : **Simon** (A la tienne Kiki ! Mojitos forever !), **Laurence** (ça fait tellement de bien de faire parfois du grand n'importe quoi !), **Anaëlle** (la plus sérieuse du groupe...sauf après deux gorgées !), **Marie-Eve** (la douceur incarnée), **Ophélie** (ravie d'avoir pu te découvrir un peu plus à La Réunion. Vive nos dej' et aprèm sur la plage de Boucan ! et bienvenue à votre petite Cassandra – made in RUN !) et **Mika** (la force tranquille), une joyeuse petite troupe et probablement un de mes meilleur semestre d'interne !
Merci à vous tous pour ce stage estival dans la bonne humeur.

A **Raph** et **Camille**, mes chefs de clinique adorées qui ont marqué mon internat par leurs compétences, leur pédagogie et leur amitié.

A toute l'équipe d'Onco-Hémato (**Alain**, **Hervé**, **Anne-Isa**, **M-Pierre**, **Geneviève**, **Marlène**, **Marion**, les réz'elles, les secrétaires, les IDE et les auxi) avec qui j'aurai le plaisir de travailler par la suite. Mon stage d'externe m'avait mis la puce à l'oreille et mon 1^{er} semestre d'interne parmi vous n'a fait que renforcer mon envie de faire partie de cette belle famille de l'Onco-Hémato Pédiatrie ! Merci pour votre accompagnement lors de mes débuts d'interne et merci pour la bonne ambiance qui règne dans l'équipe malgré des moments parfois difficiles.

Au personnel soignant des différents services de l'Hôpital des Enfants et un merci tout particulier à notre **Domi** nationale pour ta bonne humeur quotidienne et nos pauses café-voyages et merci aux **PGettes** complètement déjantées, avec une mention spéciale pour **Vaness** (et son petit mot si touchant en fin de stage... J'espère bien te retrouver en D2 !).

A toutes les personnes rencontrées à la Réunion, mes colocos **Martin, Anaïs, Glenn, Béber** (que de moments extras à la « caz jaune », sans oublier nos we randos au cœur des magnifiques cirques et nos soirées sur la plage !); mes co-internes **Selma, Maeva, Agnès, Marie, Pauline, Margot** (une équipe féminine de choc !) et les autres. Merci d'avoir fait de ce semestre Outre-Mer une expérience inoubliable.

A toute l'équipe de Radiothérapie (manip, physiciens et dosimétristes) merci de m'avoir accueillie le temps d'un semestre en dehors du monde des Bisnouns ! Un merci tout particulier à **François**, l'Homme aux Snickers glacés mais surtout un binôme de choc ! C'est bien la première fois que je rencontre quelqu'un qui voit des voxels en mangeant une part de gâteau au chocolat ! Passionné, curieux, pédagogue,... Tu seras un grand radiothérapeute je n'en doute pas ! Merci à **Caro** pour ta gentillesse et ta disponibilité pour répondre à mes questions. Merci à **Juliette** et **Charlotte** pour nos pauses thé (à défaut de pauses clopes pour prendre l'air et se changer les idées !). Merci à **Omar** pour ton sourire quotidien et ton accent rigolo. Et merci à **Anne** et **Sabrina**, mes 2 assistantes toujours dispo !

A toutes ces belles rencontres sur la colline... En commençant par **Camille** (même pas peur de cette fille au cocard rencontrée lors de mon arrivée à l'internat un 02 novembre gris et pluvieux ! On peut dire que le hasard fait bien les choses car c'était génial de t'avoir comme voisine de chambre et de savoir que je pouvais venir toquer à ta porte à tout moment !), à **David**, sa moitié, un mec en or, et à ma filleule **Jeanne** (dont je suis déjà complètement gaga et tellement touchée d'avoir été élue dans ce rôle...) bon retour dans vos montagnes, vous allez me manquer !!! A **Steph et Thomas** (les Clermontois du 3^{ème} ! Merci d'avoir largement contribué à une adaptation toulousaine réussie ; sorties ciné, we ski, brunchs en ville, picnics en bord de Garonne...trop dure la vie à l'internat !), à **Marie** (toujours partante, toujours souriante, toujours à fond, j'adore ! Ne change rien ! Et merci de m'avoir présenté mon cher ami Zotéro ;-), et son futur, **Sébastien** (un chirurgien qui a la tête sur les épaules, le parfait équilibre !), à **Popo** (notre grande sportive et surtout ma compatriote du Nord – Reims et Strasbourg c'est pareil non ? Bref c'est dans le nord...au-dessus de Montauban quoi !), à **Jo** (le « cerveau » de la troupe), et à **Vassiléna** (une bulgare-marocaine-bordelaise atterrie dans la ville rose ! et une certaine soirée au coin du feu en pleine tempête... tout simplement mémorable !). Merci à vous tous pour tous les moments partagés sur la colline puis en bas...

A Pauline, une belle étoile dans le ciel...

LES OSTEOSARCOMES DE SURFACE DE L'ENFANT.

ETUDE FRANCAISE MULTICENTRIQUE

(SURFOS)

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	4
1. INTRODUCTION.....	5
2. GENERALITES.....	6
2.1. Classification des ostéosarcomes de surface.....	6
2.1.1. Ostéosarcome para-ostéal.....	6
2.1.2. Ostéosarcome périosté.....	9
2.1.3. Ostéosarcome de surface de haut grade.....	11
2.2. Principes thérapeutiques.....	13
2.2.1. Traitement médical : chimiothérapie.....	13
2.2.2. Traitement chirurgical.....	15
2.2.2.1. La biopsie.....	16
2.2.2.2. Bilan pré-opératoire.....	16
2.2.2.3. Résection tumorale.....	16
2.2.2.4. Méthodes de reconstruction.....	17
2.2.2.4.1. Prothèse.....	18
2.2.2.4.2. Greffe osseuse et péroné vascularisé.....	19
2.2.2.4.3. Membrane induite.....	21
3. MATERIEL ET METHODES.....	23
3.1. Type d'étude.....	23
3.2. Population étudiée.....	23
3.3. Variables étudiées.....	24
3.4. Recueil des données.....	24
3.5. Analyses statistiques.....	25

4. RESULTATS	26
4.1. Données épidémiologiques.....	26
4.2. Ostéosarcomes para-ostéaux.....	32
4.3. Ostéosarcomes périostés.....	37
4.4. Ostéosarcomes de surface de haut grade.....	42
4.5. Comparatifs.....	43
4.6. Particularités.....	46
5. DISCUSSION	47
5.1. Ostéosarcomes para-ostéaux.....	48
5.2. Ostéosarcomes périostés.....	52
5.3. Ostéosarcomes de surface de haut grade.....	55
5.4. Cas particuliers.....	56
5.4.1. Traitement par radiothérapie.....	56
5.4.2. Ostéosarcomes de surface radio-induits.....	56
6. CONCLUSION	57
BIBLIOGRAPHIE	58
ANNEXES.....	64
Annexe I : Classification OMS 2002 des tumeurs osseuses bénignes et malignes..	64
Annexe II : Classification Huvos et Rosen.....	65
Annexe III : Notes d'informations Parents.....	66
Annexe IV : Notes d'information Enfants.....	68
Annexe V : Cahier d'observation (CRF).....	69
Annexe VI : Tableau récapitulatif des 28 patients inclus.....	73

ABREVIATIONS

BR : Bon répondeur

CCI : Carcinome canalaire infiltrant

CRF: Case Report Form (cahier d'observation)

DC: Décès

EFS : Event Free Survival (survie sans évènement)

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

LFS : Syndrome de Li Fraumeni

MTX: Méthotrexate

MR: Mauvais répondeur

OS : Ostéosarcome

POS : Ostéosarcome para-ostéal

RC : Rémission complète

RFS : Relapse Free Survival (survie sans rechute)

SFCE: Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent

TDM : Tomodensitométrie

1. INTRODUCTION

Les tumeurs osseuses primitives malignes constituent 5% de l'ensemble des tumeurs malignes pédiatriques^{1,2}. Dans la population globale, les tumeurs osseuses sont rares, représentant une incidence annuelle de 1 pour 100 000 chez l'homme et de 0,6 pour 100 000 chez la femme. Cette incidence varie en fonction des tranches d'âge. Les tumeurs osseuses malignes restent exceptionnelles en dessous de 5 ans. Plus de la moitié des cas sont diagnostiqués entre 10 et 14 ans. C'est le 3^{ème} cancer survenant chez les 10-24 ans.

Les deux principaux diagnostics histologiques sont l'ostéosarcome (OS) et le sarcome d'Ewing qui représentent respectivement 50% et 40% des tumeurs osseuses malignes de l'enfant^{3,4}.

Selon la classification OMS 2002⁵ (*Annexe I*), on distingue différents sous-types d'ostéosarcomes (OS) parmi lesquels on retrouve les OS de surface (environ 7% des OS), eux-mêmes divisés en trois sous-types : para-ostéal (ou juxta-cortical), périosté, et OS de surface de haut grade. Il s'agit de tumeurs rares, dont la prise en charge thérapeutique reste discutée et non protocolisée à l'heure actuelle.

Les patients pris en charge pour un OS de surface ne sont pas inclus dans les protocoles d'OS standard. De ce fait les données de leur traitement n'ont jamais été analysées. L'objectif de notre étude était d'améliorer la connaissance de cette pathologie rare ainsi que d'optimiser et homogénéiser la prise en charge thérapeutique des enfants atteints d'OS de surface.

2. GENERALITES

2.1. Classification des ostéosarcomes de surface

2.1.1. Ostéosarcome para-ostéal

Décrit par Geschickter et Copeland en 1951 ⁶, c'est le sous-type d'OS de surface le plus fréquent. Il représente 4% de tous les OS et 65% des OS de surface ⁷.

Il existe une légère prédominance féminine et la plupart des patients atteints sont de jeunes adultes, avec un pic d'incidence dans la 3^{ème} décennie ^{8,10}. Il s'agit d'un ostéosarcome d'évolution lente intéressant les os longs, à développement métaphysaire, le plus souvent (70% des cas) à la face postérieure de la partie distale du fémur ^{7,9}, à la partie proximale du tibia ou à la partie proximale de l'humérus. C'est une tumeur bien différenciée qui présente un faible potentiel métastatique, en l'absence de dédifférenciation.

Il s'agit d'une tumeur de bas grade de malignité, de bon pronostic. Cependant, on retrouve dans environ 20% des cas, un contingent dédifférencié de haut grade de malignité^{11,12}. Dans ces cas-là, le pronostic et la prise en charge sont différents.

Sur le plan radiologique, il s'agit d'une masse ossifiée à la surface de l'os, largement implantée sur la zone externe, se développant dans les parties molles avec des contours lobulés (*Fig 1 et 2*)¹³. A un stade plus avancé, la tumeur peut encercler l'os dont elle reste séparée par un liseré clair (aspect de plan radio-transparent « de clivage » séparant la tumeur de la corticale). Des zones de radiotransparence peuvent par ailleurs correspondre soit à des territoires fibroblastiques ou cartilagineux, soit à des zones de dédifférenciation (importants à échantillonner en cas de biopsies). Il existe parfois un épaissement cortical sans réaction périostée agressive. D'autre part, un envahissement médullaire est possible dans les formes évoluées.



Fig 1 : OS para-ostéal : lésion ostéocondensante de la métaphyse fémorale distale à développement exophytique, à contours réguliers, sans réaction périostée visible⁵.



Fig 2 : OS para-ostéal : masse ossifiée, de contour lobulée, attachée à la corticale osseuse⁵.

Sur le plan anatomopathologique : macroscopiquement on observe une masse lobulée dure, en forme de champignon à base large, fixée à la corticale, avec possibilité de nodules cartilagineux, pouvant former une coiffe incomplète, parfois plus molle en périphérie. On voit quelques fois un envahissement des tissus mous ou un englobement des pédicules vasculo-nerveux (refoulés le plus souvent). Des plages molles ou charnues, quand elles sont présentes, évoquent une dédifférenciation. A la coupe on trouve fréquemment une hétérogénéité, avec alternance de plages chondroïdes et fibreuses (*Fig 3*).

Sur le plan histologique, il s'agit d'une structure très ordonnée constituée d'os mature en travées parallèles, d'ostéoïde, parfois de collagène en travées irrégulières (pas de réseau) bordées ou non par une couche unique d'ostéoblastes ou de cellules fusiformes et d'un stroma fusiforme de type desmoïde, ou hypocellulaire formé de cellules fusiformes sans atypies cytonucléaires (*Fig 4 et 5*). Dans 50% des cas, on peut voir des secteurs de différenciation cartilagineuse et dans 15% à 20% des cas, des plages dédifférenciées en un sarcome fusiforme de haut grade.

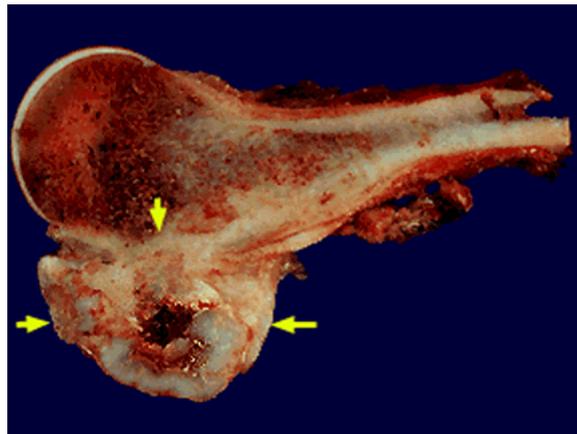


Fig 3 : OS para-ostéal avec une partie centrale nécrotico-hémorragique⁵.

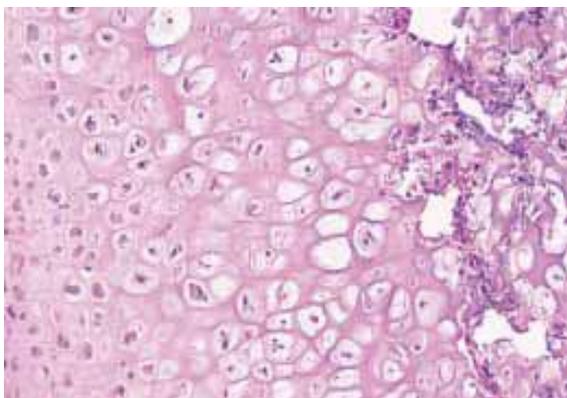


Fig 4 : OS para-ostéal: Une différenciation cartilagineuse étendue n'est pas rare⁵.

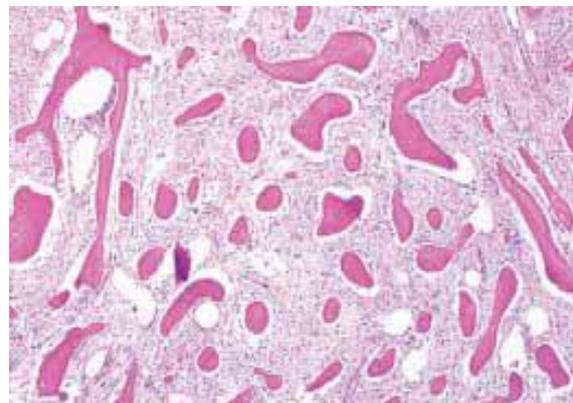


Fig 5 : OS para-ostéal: Travées osseuses bien développées au sein d'un stroma fusiforme paucicellulaire⁵.

2.1.2. Ostéosarcome périosté

Forme d'OS reconnue pour la première fois par Ewing en 1939¹⁴ et décrite comme une entité à part entière par Lichtenstein en 1955¹⁵.

Il s'agit d'une forme rare d'ostéosarcome (moins de 2% des OS) et il correspond approximativement à un quart des OS de surface¹⁶. La tumeur se développe superficiellement au niveau de la surface des os longs, touchant surtout la diaphyse. La localisation la plus fréquente est le tibia¹⁷. Le pic d'incidence a lieu pendant la 2^{ème} décennie, avec une légère prédominance masculine.

Sur la radiographie, on observe des spicules calcifiées, hétérogènes, disposées perpendiculairement à la corticale osseuse, en « rayons de soleil » en regard d'un épaissement de cette corticale (*Fig 6 et 7*)^{18,19}.



Fig 6 : OS périosté : masse fusiforme, large, développée perpendiculairement à la corticale du fémur⁵.



Fig 7 : OS périosté : tumeur bien délimitée, développée aux dépens de la corticale tibiale⁵.

Sur le plan anatomo-pathologique, macroscopiquement, les lésions sont limitées à la corticale et n'envahissent que rarement la cavité médullaire. Cette corticale épaissie est bordée par une zone tumorale dense, ossifiée. On observe un aspect spiculé, les spicules les plus grands étant au centre, et la périphérie étant non- ou peu calcifiée. On peut observer la présence de cartilage ainsi qu'une délimitation de la lésion par une pseudo-capsule.

Sur le plan histologique, il s'agit de tumeurs de grade relativement élevé avec une composante cartilagineuse plus ou moins atypique, importante. L'ostéoïde tumorale est souvent réduite (*Fig 8 et 9*).

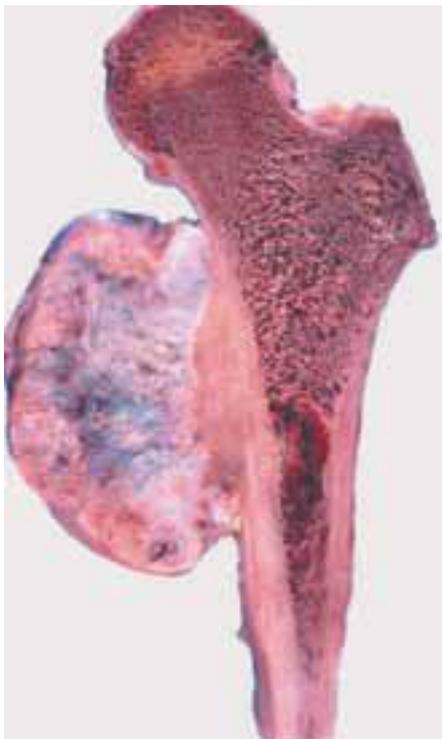


Fig 8 : OS périosté de la partie proximale du fémur - Volumineuse tumeur superficielle exophytique à base d'insertion large réalisant une zone ossifiée épaisse jouxtant la corticale. Une volumineuse composante mésenchymateuse recouvre cette zone, délimitant ainsi deux couches tissulaires⁵.

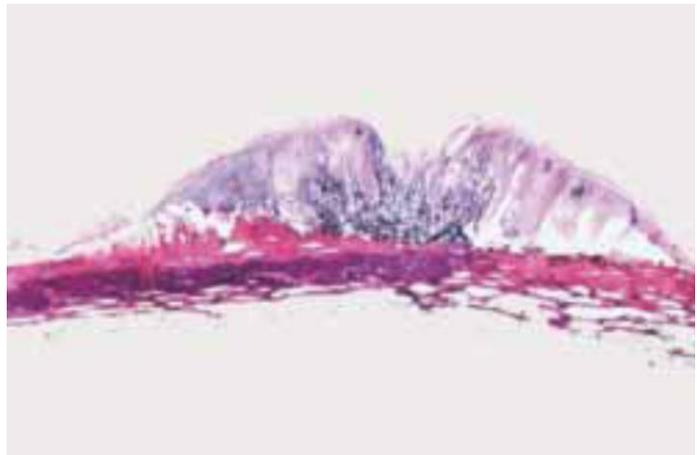


Fig 9 : OS périosté - Tranche de section de tumeur tibiale montrant une masse ossifiée jouxtant et épaississant la corticale, recouverte par une composante non ossifiée⁵.

2.1.3. Ostéosarcome de surface de haut grade

Cette tumeur a été décrite pour la première fois par Francis en 1964²⁰ puis Wold a décrit 9 cas en 1984 [10]. Les OS de surface de haut grade sont les OS de surface les plus rares, ils représentent moins de 1% des OS et environ 10% des OS de surface^{11,21}. Le pic d'incidence a lieu dans la 2^{ème} décennie, avec une légère prédominance masculine. Ces tumeurs touchent préférentiellement le fémur, suivi de l'humérus et du tibia^{22,23}.

Sur le plan de l'imagerie, la tumeur se présente comme une masse se développant à la surface de l'os, partiellement calcifiée et s'étendant aux tissus mous adjacents. La corticale osseuse sous-jacente est souvent partiellement détruite et on peut voir du périoste néoformé à la périphérie de la tumeur. On peut parfois observer un envahissement médullaire minime (mieux visible sur une Imagerie par Résonance Magnétique –IRM) mais la tumeur est le plus souvent bien circonscrite (*Fig 10 et 11*)²⁴.

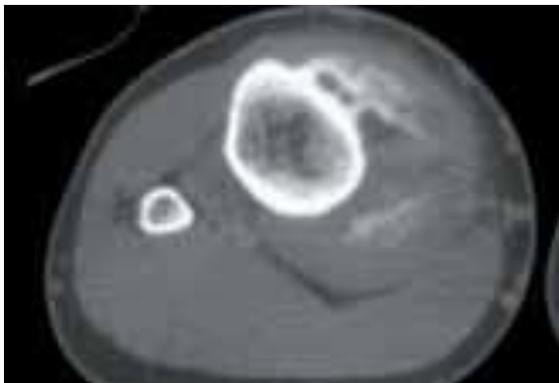


Fig 10 : OS de surface de haut grade : TDM : foyer de minéralisation et large composante de tissu mou déminéralisé⁵.



Fig 11 : OS de surface de haut grade: IRM: absence d'envahissement médullaire⁵.

Sur le plan anatomopathologique, la tumeur est située à la surface de l'os et érode la corticale osseuse sous-jacente. Sa consistance et son aspect sont variables selon sa prédominance ostéoblastique, chondroblastique ou fibroblastique. Toutes ces tumeurs contiennent des zones de consistance molle, correspondant aux secteurs de haut grade, ce qui les différencie des précédents sous type d'OS de surface (Fig 12).

Sur le plan histologique, la tumeur est indiscernable d'un OS conventionnel. La seule différence est son origine à la partie externe de la corticale osseuse.

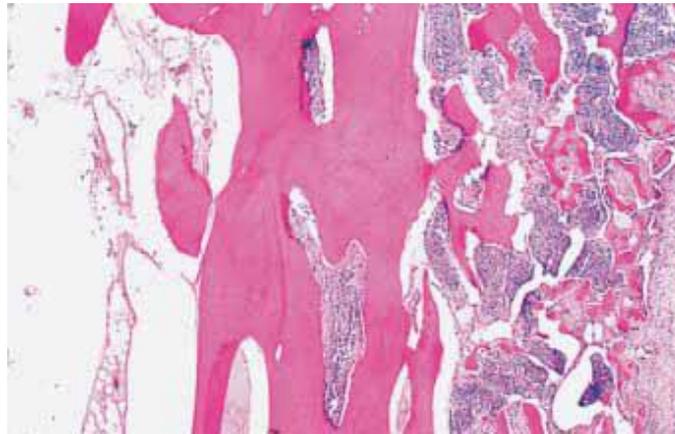


Fig 12 : OS de surface de haut grade: larges amas osseux (à droite). Le cortex (au milieu) et la médullaire (à gauche) sont respectés⁵.

Le pronostic des OS de surface de haut grade était initialement considéré comme similaire à celui des ostéosarcomes conventionnels^{11,22}, mais des études plus récentes mettent en évidence un meilleur pronostic^{24,25}.

2.2. Principes thérapeutiques

Jusqu'au début des années 80, le pronostic des OS était redoutable sur le plan fonctionnel et vital. Le seul traitement était l'amputation du membre atteint, mais chez 80% des malades, des métastases pulmonaires apparaissaient dans les semaines ou les mois suivant l'amputation et conduisaient au décès. Depuis 20 ans, les progrès de la chimiothérapie pour la prophylaxie des métastases pulmonaires et l'amélioration des techniques chirurgicales conservatrices ont considérablement amélioré la prise en charge de ces patients.

2.2.1. Traitement médical : chimiothérapie

En ce qui concerne les OS de surface, le traitement par chimiothérapie est discuté. De plus, les combinaisons et modalités d'administration sont variables d'une équipe à l'autre. La chimiothérapie peut être indiquée en préopératoire (néo-adjuvante) et/ou en post-opératoire (adjuvante). Dans les cas où elle est indiquée, voici les médicaments utilisés :

❖ *En première ligne :*

- ◆ Le méthotrexate (MTX) haute dose : 8 à 12 g/m² associé à un traitement par acide folinique. Sa prescription doit être surveillée de façon très stricte, les complications dues à une mauvaise élimination pouvant être très graves.
- ◆ L'ifosfamide à la dose de 3 g/m²/j. Sa toxicité rénale et neurologique limite parfois son utilisation. Une prophylaxie de la cystite hémorragique est nécessaire (hyperhydratation et traitement associé par uromitexan). C'est actuellement un des médicaments les plus prometteurs pour améliorer le traitement des ostéosarcomes.
- ◆ L'étoposide (VP16) est utilisé à la dose de 75 mg/m²/j.

❖ *En seconde intention, chez les patients mauvais répondeurs :*

- ♦ La doxorubicine en combinaison avec le méthotrexate, à la dose de 45 mg/m² et par cure avec une toxicité cardiaque nécessitant des échocardiographies répétées.
- ♦ Le cisplatine, à la dose de 60 à 120 mg/m². Sa toxicité est surtout rénale, une surveillance de la fonction rénale et une hyperhydratation sont donc nécessaires ; il existe aussi une toxicité auditive (les audiogrammes seront donc à répéter). Le carboplatine, moins toxique, n'a pas remplacé le cisplatine, aucun essai n'ayant établi son efficacité dans l'ostéosarcome.

La réponse à la chimiothérapie pré-opératoire peut être évaluée sur la pièce opératoire. Celle-ci répond à la Classification de Huvos et Rosen (*Annexe II*) qui définit les patients comme Mauvais Répondeurs (MR) si lors de l'examen anatomopathologique les foyers tumoraux histologiquement viables représentent plus de 10 % de la masse tumorale ; et comme Bons Répondeurs (BR) si la présence de foyers épars de cellules tumorales viables est $\leq 10\%$ de la masse tumorale ou en cas d'absence de cellules tumorales viables.

2.2.2. Traitement chirurgical

La prise en charge actuelle des tumeurs osseuses ne se conçoit que dans un cadre pluridisciplinaire dont le traitement chirurgical n'est qu'un aspect. Cela suppose la définition d'une stratégie thérapeutique, possible grâce au bilan lésionnel et d'extension réalisé en pré-opératoire. Outre les protocoles de chimiothérapie, cette stratégie doit inclure un premier geste chirurgical, fondamental pour le diagnostic lésionnel exact, et déterminant pour les possibilités chirurgicales ultérieures : la biopsie tumorale. Dans un second temps, l'équipe chirurgicale pourra procéder à la résection de la tumeur, suivie d'une reconstruction quand elle est possible. Ce traitement chirurgical d'excision-reconstruction est long et doit être entrepris dans un centre spécialisé et entraîné à ce type de pathologie.

2.2.2.1. La biopsie

La biopsie est à la fois un acte diagnostique et la première étape du traitement chirurgical ²⁶. Sa réalisation conditionne le bon déroulement du traitement. Son but est de prélever un fragment de tissu pathologique qui sera adressé à l'anatomopathologiste afin de permettre, en association avec les éléments cliniques et radiologiques, d'aboutir à un diagnostic. Elle doit être réalisée après le bilan d'extension locale, afin d'éviter de perturber celui-ci par les artefacts dus à l'œdème ou à un hématome post-opératoire.

Les impératifs du traitement local ultérieur rendent souhaitable que la biopsie soit faite par le chirurgien qui prendra en charge la suite du traitement. Le choix de la voie d'abord doit être soigneux du fait du risque de dissémination. La voie d'abord de la biopsie doit être longitudinale, selon l'axe du membre et mener directement sur la tumeur, sans disséquer les éléments anatomiques nobles comme les vaisseaux ou les nerfs. Les fragments prélevés doivent être en quantité suffisante, porter sur des tissus vivants et comporter un prélèvement pour une analyse bactériologique. Le chirurgien réalise en général au minimum six prélèvements pour analyse dans le formol, dans le sérum physiologique et des prélèvements pour les études cytologiques et pour la conservation en tumorothèque.

On notera également la possibilité de réaliser une biopsie percutanée, celle-ci s'effectue sous scanner, le plus souvent après une simple anesthésie locale. Elle est faite soit par le chirurgien, soit par le radiologue, de préférence avec un trocart de quelques millimètres de diamètre (plutôt qu'une aiguille fine). Le trajet doit être tatoué pour être enlevé lors de la résection carcinologique. Les avantages de cette technique sont évidents mais ses inconvénients ne sont pas négligeables de par un prélèvement de plus faible volume et un plus grand risque de biopsie blanche. Cependant cette méthode n'est pas à condamner dans la mesure où ses échecs peuvent être repris par une biopsie chirurgicale ultérieure. On la conseille généralement dans les lésions où l'abord chirurgical n'est pas anodin et dans les cas où un diagnostic presque certain cherche une simple confirmation.

2.2.2.2. Bilan pré-opératoire

Une planification pré-opératoire des limites de résection est indispensable. L'IRM est l'examen de référence. Elle permet d'évaluer l'étendue de la tumeur dans l'os et les parties molles. Elle doit être réalisée au moment du diagnostic avant la biopsie puis en pré-opératoire immédiat après la chimiothérapie (si celle-ci était indiquée). Chaque IRM doit évaluer la totalité de l'os et les articulations adjacentes à la recherche de skip métastases (même si peu fréquentes dans les OS de surface).

Pour les tumeurs épiphysaires, l'étude de l'extension épiphysaire est essentielle dans la planification. En effet, le cartilage de croissance ne constitue pas une barrière infranchissable, l'extension épiphysaire pouvant se faire soit par franchissement direct de la physe, soit par extension latérale au niveau de la virole péri-chondrale et de la capsule. Une extension articulaire doit également être recherchée, sa fréquence est d'environ 20% pour les tumeurs proches des articulations. L'IRM permet également d'évaluer de façon précise l'extension aux tissus mous. De plus, l'extension aux axes vasculo-nerveux doit être recherchée précisément en pré-opératoire sur l'IRM. Dans certains cas de tumeurs volumineuses, les rapports avec les paquets vasculo-nerveux adjacents peuvent être étudiés avec une angio-IRM.

2.2.2.3. Résection tumorale

Le traitement chirurgical a pour but d'enlever toutes les cellules tumorales présentes au siège de la tumeur primitive. Il se fait après planification pré-opératoire à l'aide de l'IRM. Une information claire doit être donnée aux parents et à l'enfant, notamment sur les limites de résection, ses conséquences, dans l'éventualité où un sacrifice nerveux est envisagé, ainsi qu'une information sur le type de reconstruction envisagée.

Il faut enlever en bloc la tumeur et le trajet de la biopsie, potentiellement contaminé, et garder autour de la lésion une marge de tissu sain. La tumeur ne doit jamais être ouverte, ni même vue par le chirurgien lors de la résection en raison du risque de dissémination des cellules tumorales dans le champ opératoire, facteur de récurrence locale. L'intégralité de la pièce opératoire est adressée au laboratoire d'anatomopathologie après photographies et radiographies.

Quand la tumeur a été ouverte, la résection est dite intra-lésionnelle ; quand elle passe au ras de la tumeur, dans la zone réactive péri-lésionnelle, la résection est dite marginale ; et quand la résection passe en tissu sain, à distance de la tumeur, ce qui devrait toujours être le cas, la résection est dite large.

Même si de moins en moins utilisée à l'heure actuelle, l'amputation peut parfois être le seul traitement local, pour des raisons oncologiques ou fonctionnelles. Ses indications découlent en fait des contre-indications des résections : envahissement des parties molles important, atteinte neuro-vasculaire, interventions multiples, infection et récurrence locale.

2.2.2.4. Modalités de reconstruction

Plusieurs techniques de reconstruction peuvent être envisagées, soit biologique par greffe osseuse, soit non biologique par prothèse, soit mixte associant prothèse et greffe osseuse²⁷.

Il importe que la qualité de cette reconstruction autorise au moins une mobilisation rapide, qui seule permettra d'obtenir un bon résultat fonctionnel à terme. La difficulté chez l'enfant est due à la possible inégalité de longueur de membres induite par la chirurgie, ce d'autant plus que l'enfant est jeune et que la tumeur est proche d'une zone de croissance et d'une articulation.

Le choix du procédé de reconstruction dépend de la localisation de la résection osseuse. Pour les résections diaphysaires ou métaphysaires, le choix se fait entre le péroné vascularisé associé ou non à une allogreffe d'une part et technique de la membrane induite (technique de Masquelet) d'autre part. Pour les résections articulaires transarticulaires ou les arthrectomies complètes, le choix se fait entre la prothèse de reconstruction (méthode la plus utilisée), l'allogreffe, la prothèse associée à une allogreffe et le transfert épiphysaire.

2.2.2.4.1. Prothèse

La prothèse est utilisée pour les zones tumorales proches des articulations et elle est surtout indiquée au niveau du genou ou de la hanche. La taille de la prothèse est variable selon l'âge et la maturation de l'enfant, il est donc intéressant de disposer de prothèses faites sur mesure (*Fig 13*). Il existe plusieurs types de prothèses : les prothèses de reconstruction et les prothèses de croissance ou « télescopiques ».

Les prothèses de reconstruction standard sont utilisées chez le grand enfant et l'adolescent selon les mêmes techniques que chez l'adulte

Le fémur distal, le tibia proximal et l'humérus proximal étant les sites où se font la majeure partie de la croissance en longueur des os longs et où se développent la majorité des OS de surface, la résection osseuse risque d'entraîner une inégalité de longueur des membres avec la croissance et ce sont donc le plus souvent des prothèses « télescopiques » dite de croissance qui sont alors utilisées (*Fig 14*). Actuellement les nouvelles prothèses utilisent des procédés de distraction non invasifs principalement par l'intermédiaire d'une commande électromagnétique. L'allongement se fait facilement, sans nécessité d'une anesthésie. Il n'y a pas de nouvelle exposition de la prothèse, ce qui limite le risque septique. Ce procédé présente néanmoins quelques inconvénients : le système est fragile et expose à des risques de rupture et de démontage, le système d'allongement magnétique contre-indique l'IRM, enfin et surtout, l'inconvénient majeur est que la résection doit toujours être importante car la totalité du potentiel d'allongement se situe dans la prothèse qui, nécessairement, doit être volumineuse.



Fig 13 : OS du fémur : prothèse de genou après résection tumorale ²⁷.

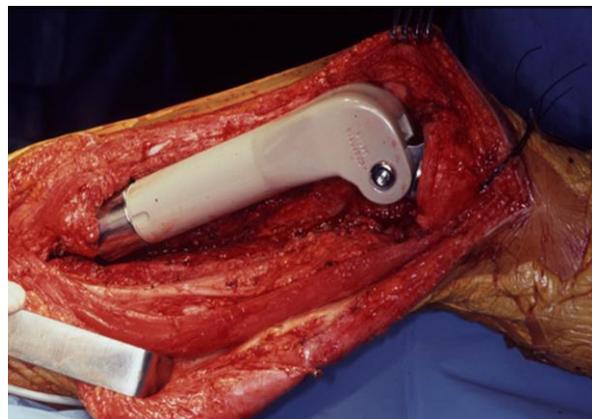
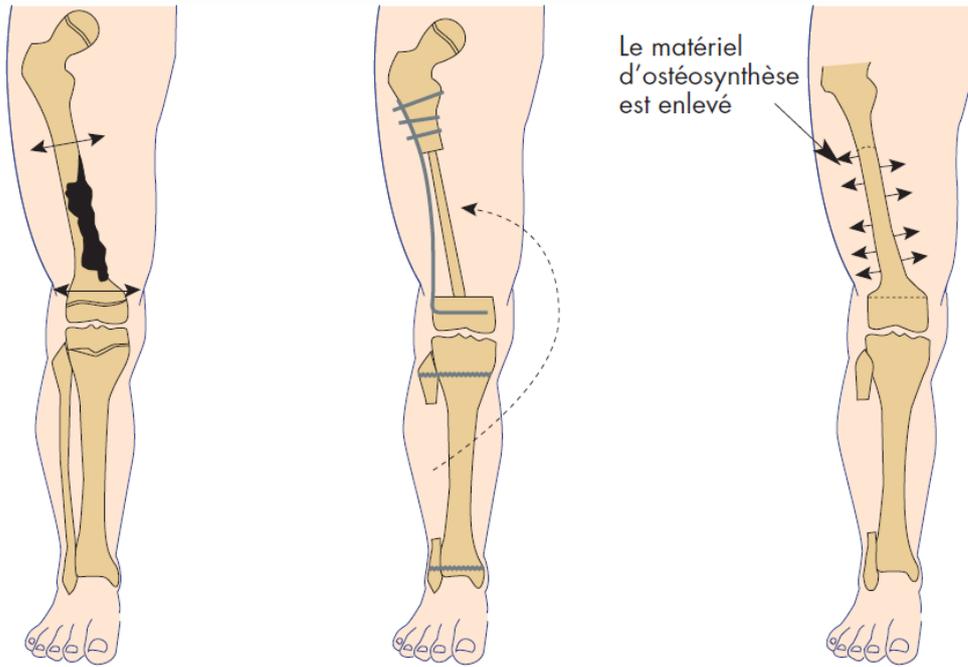


Fig 14 : Prothèse de croissance ²⁷.

2.2.2.4.2. Greffe osseuse et péroné vascularisé

Une greffe est possible lorsque l'ostéosarcome est situé sur la diaphyse ou la métaphyse de l'os d'un membre et que l'épiphyse de chaque extrémité est intacte.

Des techniques microchirurgicales récentes permettent de déplacer le péroné avec ses vaisseaux sanguins (artère et veine). Ceux-ci sont branchés sur les vaisseaux sanguins présents à l'endroit de la greffe. Cette technique est appelée greffe de péroné vascularisé (*Fig 15*). L'os ainsi prélevé reste vivant. Sa consolidation est plus rapide et il est capable de grossir en fonction des contraintes qu'il reçoit. Ainsi un morceau de péroné peut prendre en quelques mois le diamètre d'un fémur ou d'un tibia. Cette technique de greffe vascularisée peut être pratiquée sur le membre supérieur comme sur le membre inférieur. Les extrémités hautes et basses du péroné doivent être soigneusement laissées en place car elles permettent de stabiliser les articulations voisines. Ce prélèvement est responsable d'une deuxième cicatrice, mais ne gêne pas le fonctionnement du membre concerné. Pour protéger le péroné greffé et pour qu'il se fortifie, le chirurgien réalise une ostéosynthèse, c'est-à-dire qu'il fixe la greffe sur les deux extrémités de l'os de chaque côté à l'aide d'une plaque ou d'une vis. Petit à petit, la greffe se transforme : elle adhère à l'os pour n'en faire qu'un. La plaque pourra être enlevée au bout de plusieurs années, en fonction de la consolidation obtenue. À la suite de l'intervention, le greffon doit se consolider (comme après une fracture) pendant une durée de 3 à 6 mois. Durant cette période, il n'est pas possible de se servir du membre greffé : il est immobilisé par un plâtre ou une attelle (*Fig 16 et 17*).



Ablation de la tumeur au niveau du fémur Autogreffe par péroné vascularisé et ostéosynthèse Croissance en largeur de la greffe vascularisée

Fig 15 : La reconstruction par greffe d'un péroné vascularisé.

Sources : Guide Standards Options et Recommandations, SAVOIR patient, comprendre l'ostéosarcome.

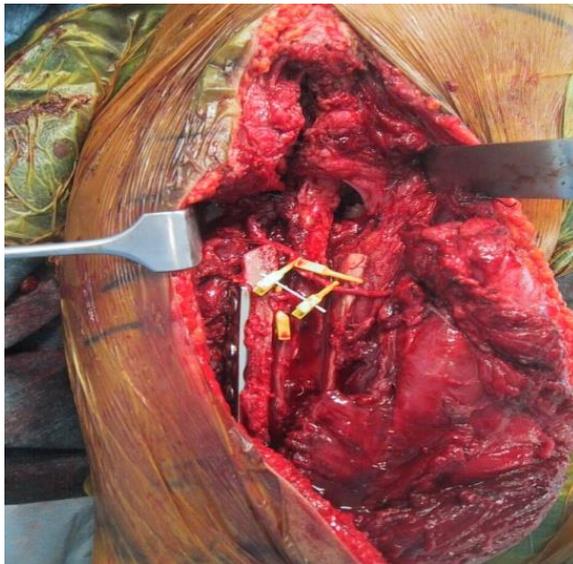


Fig 16 : Aspect per-opératoire. Reconstruction par transfert épiphysaire de péroné vascularisé. Il a été associé une allogreffe en zone métaphysodiaphysaire²⁷.



Fig 17 : Aspect radiographique post-opératoire²⁷.

2.2.2.4.3. Membrane induite (type Masquelet)

La membrane qui entoure un tissu bio-inerte présente les caractéristiques du périoste. Le principe de cette technique est donc d'initier dans un premier temps une membrane par une entretouise en ciment, puis, dans un second temps de réaliser une greffe spongieuse.

Cette technique, réalisée en deux parties, est utilisée pour les os longs. En premier lieu, la zone de résection est comblée par du ciment chirurgical associé à une ostéosynthèse (*Fig 18 et 19*). Le ciment doit couvrir l'ensemble de la perte de substance osseuse dans les trois dimensions. En deuxième lieu (délai d'environ 6 semaines), l'ablation du ciment et la greffe osseuse sont réalisées. La membrane induite est ouverte à l'aide d'un bistouri froid. Le ciment est enlevé sans endommager la membrane. Aux extrémités, l'os restant est décortiqué et le fût reperméabilisé. On met alors en place des greffons spongieux prélevés sur les crêtes iliaques. Dans le même temps, on contrôle et on renforce au besoin l'ostéosynthèse, qui doit être la plus rigide possible (*Fig 20*). Une remise en charge précoce doit être effectuée dans la mesure du possible, au moins partielle car elle permet une augmentation des contraintes qui favorise la corticalisation de la greffe.



Fig 18 : OS fémur : reconstruction temporaire par un « spacer » en ciment chirurgical²⁷.



Fig 19 : Aspect radiographique post-opératoire du 1^{er} temps chirurgical de la technique de Masquelet²⁷.



Fig 20 : Second temps opératoire : ablation du ciment et interposition de greffons corticospongieux. Epiphysiodèse controlatérale par vis²⁷.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de référentiel thérapeutique national pour la prise en charge des OS de surface, qui sont le plus souvent traités, par défaut, comme des OS conventionnels. L'objectif de notre étude était d'améliorer la connaissance de cette pathologie rare afin d'optimiser et d'homogénéiser la prise en charge thérapeutique des enfants atteints d'OS de surface. Si elle était justifiée, une désescalade thérapeutique permettrait de ne pas traiter inutilement par chimiothérapie des enfants qui n'en tirent pas de bénéfices prouvés.

3. MATERIEL ET METHODES

3.1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude d'observation rétrospective, multicentrique, nationale sur une cohorte de patients pédiatriques.

Nous avons obtenu un avis favorable du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) ainsi que l'accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Devant la difficulté majeure d'obtenir un consentement de patients traités il y a plusieurs années, qui ne sont pour la plupart plus suivis et qui ne pouvaient être contactés que par courrier, nous avons mis en place une procédure simplifiée. Il s'agissait d'informer les patients par courrier que nous allions faire des recherches sur cette maladie et que nous avions besoin d'étudier leurs dossiers médicaux. Sauf refus de leur part, nous avons alors accédé à leurs dossiers (*Annexes III et IV*).

3.2. Population étudiée

Les critères d'inclusion étaient :

- Diagnostic histopathologique d'ostéosarcome de surface (OS para-ostéal, OS périosté, ou OS de surface de haut grade).
- Patients âgés de moins de 18 ans au diagnostic.
- Patients traités pour un ostéosarcome de surface entre le 01/01/1990 et le 01/01/2011 en France métropolitaine.

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Diagnostic anatomopathologique d'ostéosarcome conventionnel.
- Age au diagnostic supérieur à 18 ans.

3.3. Variables étudiées

Les données ont été recueillies à l'aide d'un cahier d'observation (Case Report Form – CRF) (*Annexe V*) :

- Données personnelles : date de naissance et sexe.
- Données de la maladie : date de diagnostic, stade, localisation et dimensions de la tumeur, anatomopathologie.
- Données de traitement : description de la chirurgie et types de chimiothérapie reçue, statut en fin de traitement.
- Données de suivi : rechute et traitement de rechute, état aux dernières nouvelles.

3.4. Recueil des données

Les données ont été recueillies dans les dossiers médicaux des patients ayant été traités pour un ostéosarcome de surface en France métropolitaine entre le 01/01/90 et le 01/01/2011.

Les patients traités pour un ostéosarcome de surface n'étant pas inclus dans des protocoles, nous n'avons pas pu consulter de registre national. Aussi, nous avons dû faire appel à la mémoire des cliniciens et des pathologistes afin de retrouver un maximum de patients à inclure dans notre étude.

Les cahiers d'observations (CRF) ont été fournis électroniquement aux 28 centres français de la Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE) par le service d'Hémo-Oncologie de l'Hôpital des Enfants de Toulouse. Dans la plupart des centres, les Attachés de Recherche Clinique et les Médecins des différents services concernés ont pu remplir le cahier en s'appuyant sur le dossier patient. Dans certains centres, nous nous sommes rendus sur place afin de remplir les CRF à l'aide des dossiers.

3.5. Analyses statistiques

Les variables continues, ne suivant pas une loi normale, ont été analysées par des méthodes non paramétriques. Les variables qualitatives ont été testées par un χ^2 ou un test de Fisher lorsque les conditions d'effectif le nécessitaient ²⁸. Une analyse de survie a été effectuée selon la méthode de Kaplan Meier ²⁹. La date de diagnostic a été choisie comme date de début et les variables recueillies ont été la date de dernière visite, la date de rechute, de survenue de second cancer et de décès ou de perte de vue le cas échéant. Les effectifs et le nombre d'évènement n'ont pas permis de tester les survies en multivarié. Les analyses ont été effectuées avec le logiciel SAS, version 9.1. Pour toutes ces analyses, une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

4. RESULTATS

4.1. Données épidémiologiques

Nous avons contactés 28 centres de la Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE) et avons obtenu une réponse de 27 d'entre eux, soit un taux de réponse à 96%.

Nous avons recueilli un total de 32 patients et nous en avons retenu 28 avec un diagnostic histopathologique d'ostéosarcome de surface (para-ostéal, périosté, ou de haut grade), âgés de moins de 18 ans au diagnostic et traités entre le 01/01/1990 et le 01/01/2011 en France métropolitaine. 4 patients ont été exclus car ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion (2 patients âgés de plus de 18 ans au diagnostic et 2 patients avec un diagnostic final d'OS conventionnel).

Des cas d'OS de surface ont été reportés dans 11 centres français. La répartition géographique de la population incluse dans notre étude était la suivante (*Fig 21*) :

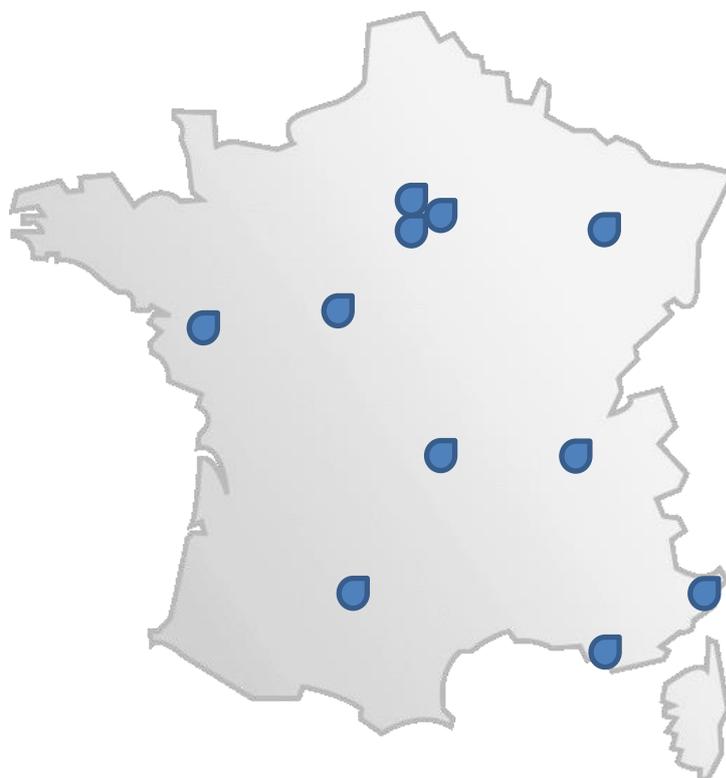


Fig 21 : Nombre de patients (et pourcentages) pris en charge pour un OS de surface dans les différents centres de la SFCE : Clermont Ferrand : 1 (3,57%), Lyon : 7 (25%), Marseille : 4 (14,29%), Nancy : 1 (3,57%), Nantes : 3 (10,71%), Nice : 1 (3,57%), Paris IGR : 7 (25%), Paris Necker : 1 (3,57%), Paris Trousseau (3,57%), Toulouse : 1 (3,57%), Tours : 1 (3,57%).

Sur ces 28 patients, 7 patients (25%) étaient de sexe masculin et 21 patients de sexe féminin (75%) soit un sex-ratio de 1:3 (Fig 22).

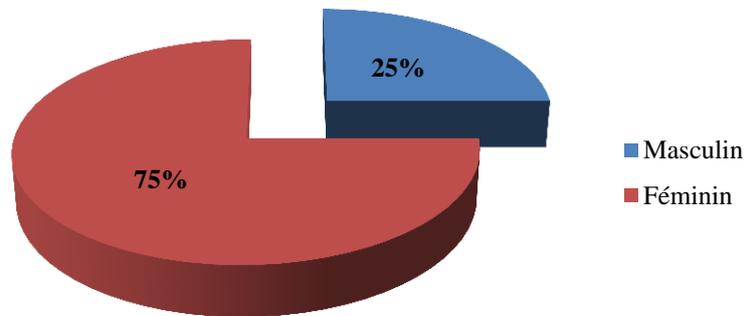


Fig 22 : Sex ratio.

L'âge médian au diagnostic était de 14,3 ans (âge moyen : 13,6 ans). Le patient le plus jeune était âgé de 5,8 ans et le plus âgé de 17,9 ans (Fig 23).

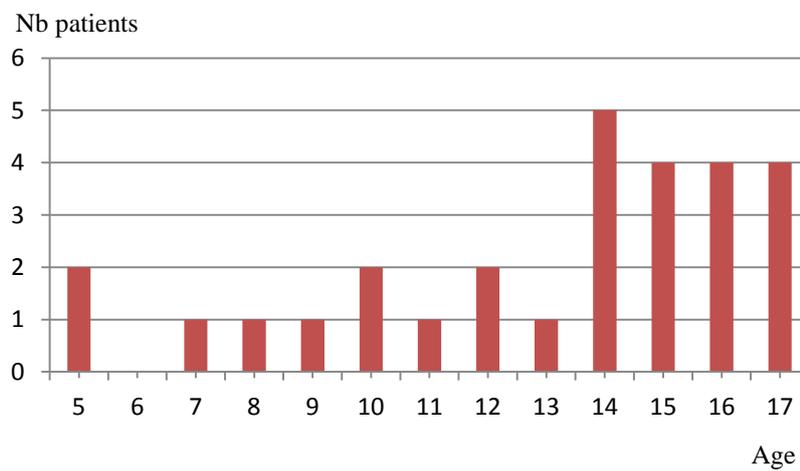


Fig 23 : Répartitions du nombre de patients par âge au diagnostic initial.

Les OS de surface ont pu être classés selon les trois sous-types histologiques lors du diagnostic initial : 11 patients (39,3%) ont été pris en charge pour un OS para-ostéal, 16 patients (57,1%) pour un OS périosté et un seul patient (3,6%) pour un OS de surface de haut grade (Fig 24).

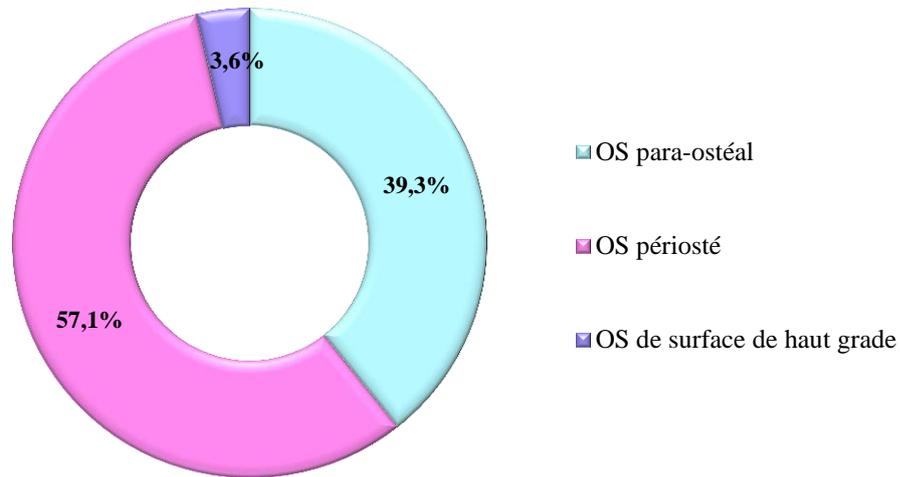


Fig 24 : Répartition des trois sous-types histologiques d'OS de surface.

Concernant le stade au diagnostic, les 28 patients (100%) ont présenté une maladie localisée au diagnostic initial (les patients ont tous bénéficié d'un bilan d'extension à la recherche de métastases et celui-ci est revenu négatif dans les 28 cas).

Les os concernés étaient principalement le fémur - 14 patients (50%) puis le tibia - 6 patients (21,5%), l'humérus - 3 patients (10,7%), le péroné et le radius avec 2 patients chacun (7,1%) et enfin 1 patient (3,6%) a présenté un OS localisé au niveau de l'acromion.

Les différentes localisations osseuses par sous-type histologique sont représentées sur le schéma ci-dessous (Fig 25).

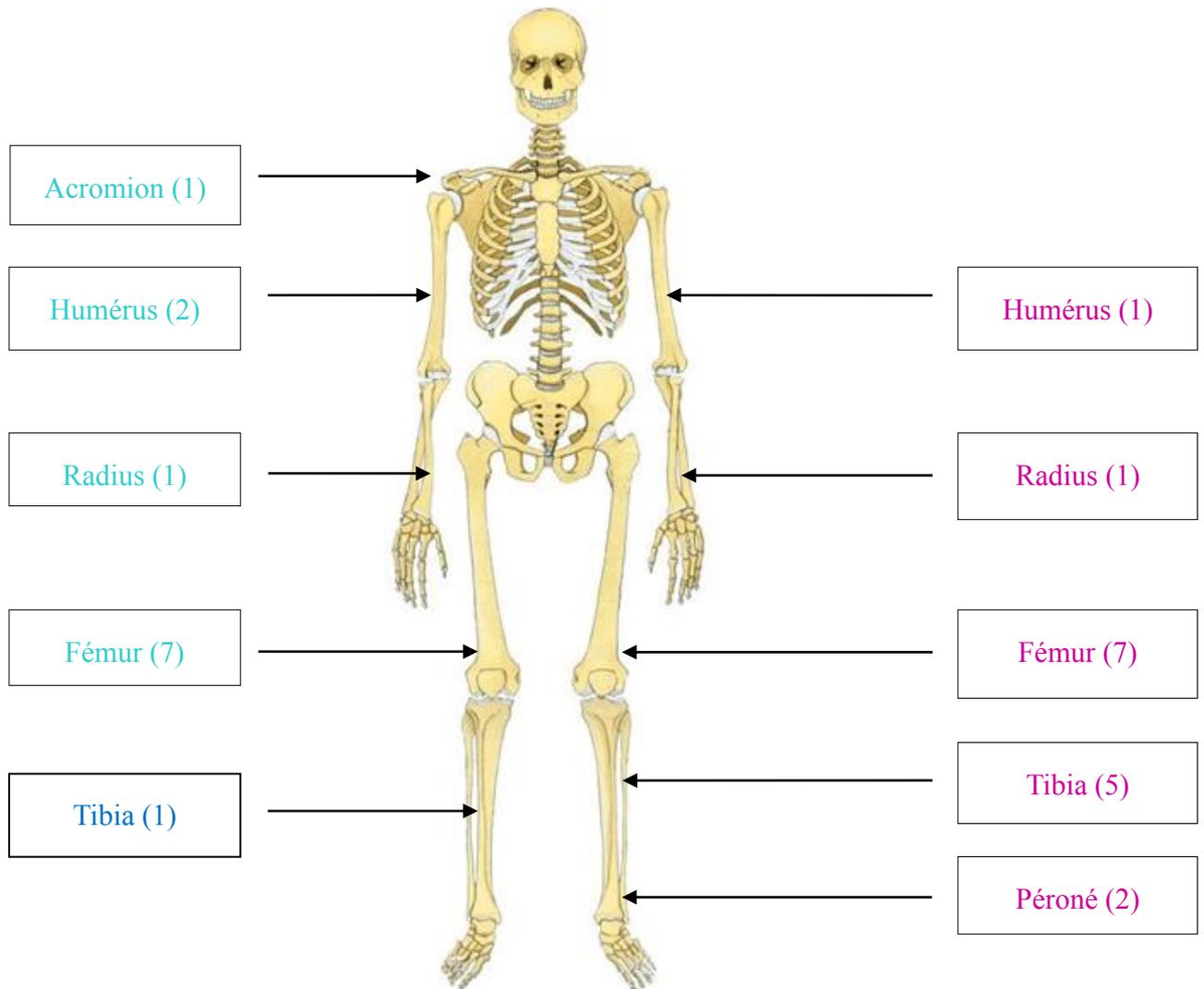


Fig 25 : Localisations osseuses des OS para-ostéaux, des OS périostés et de l'OS de surface de haut grade.

En ce qui concerne la localisation osseuse précise (diaphyse, métaphyse, épiphyse), les données étaient disponibles pour 18 des 28 patients (64%). L'OS était localisé au niveau métaphysaire pour 6 cas d'OS para-ostéaux et au niveau juxta-diaphysaire pour un cas. L'OS était localisé au niveau de la diaphyse osseuse pour 10 cas d'OS périostés.

Si l'on analyse les dimensions tumorales des deux sous-types histologiques d'OS de surface les plus fréquents dans notre cohorte, on note une taille moyenne de 62mm de grand axe [50mm - 75mm] pour les OS para-ostéaux et de 93mm [42mm - 216mm] pour les OS périostés.

Concernant le schéma global du traitement initial (jusqu'à obtention d'une rémission complète - RC), nous l'avons récapitulé dans les deux organigrammes ci-dessous. 22 patients (78,5%) ont bénéficié d'une biopsie en première intention (*Fig 26*) et 6 patients (21,5%) ont été pris en charge par une chirurgie d'exérèse première (*Fig 27*).

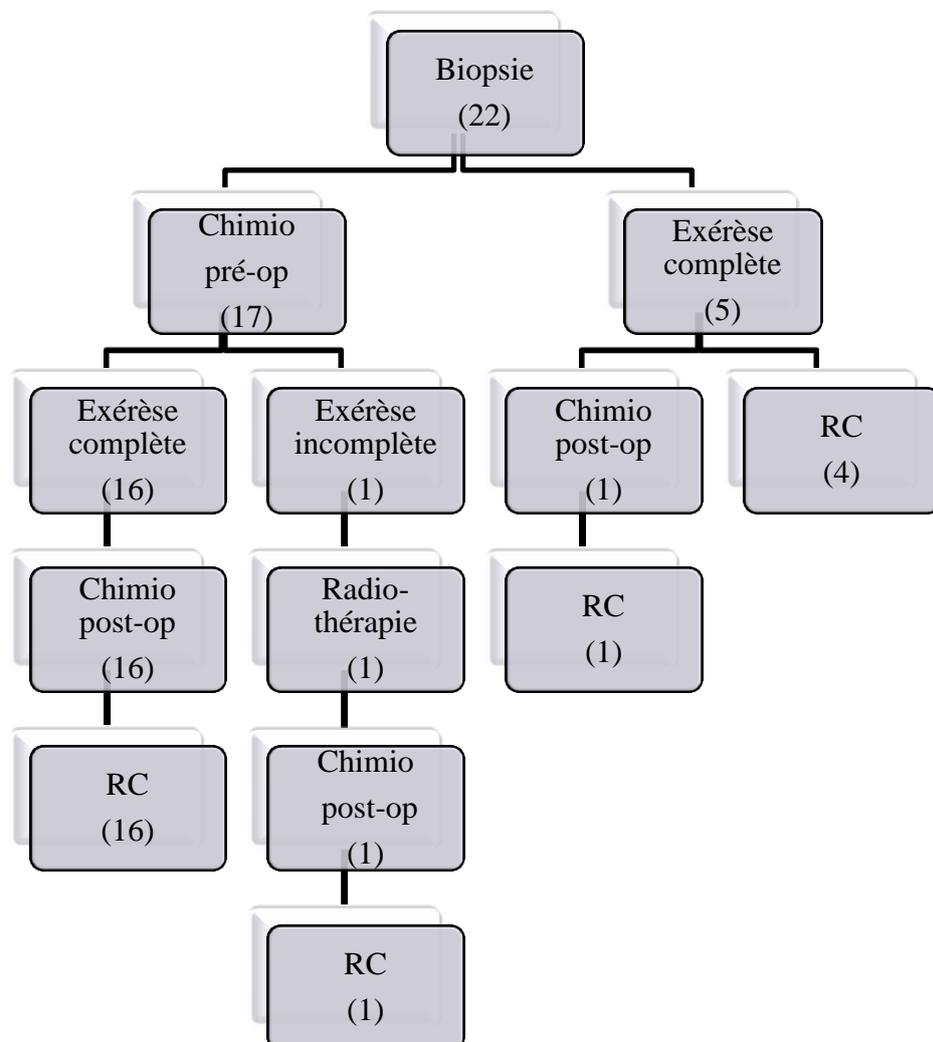


Fig 26 : Schéma global de traitement après biopsie première.

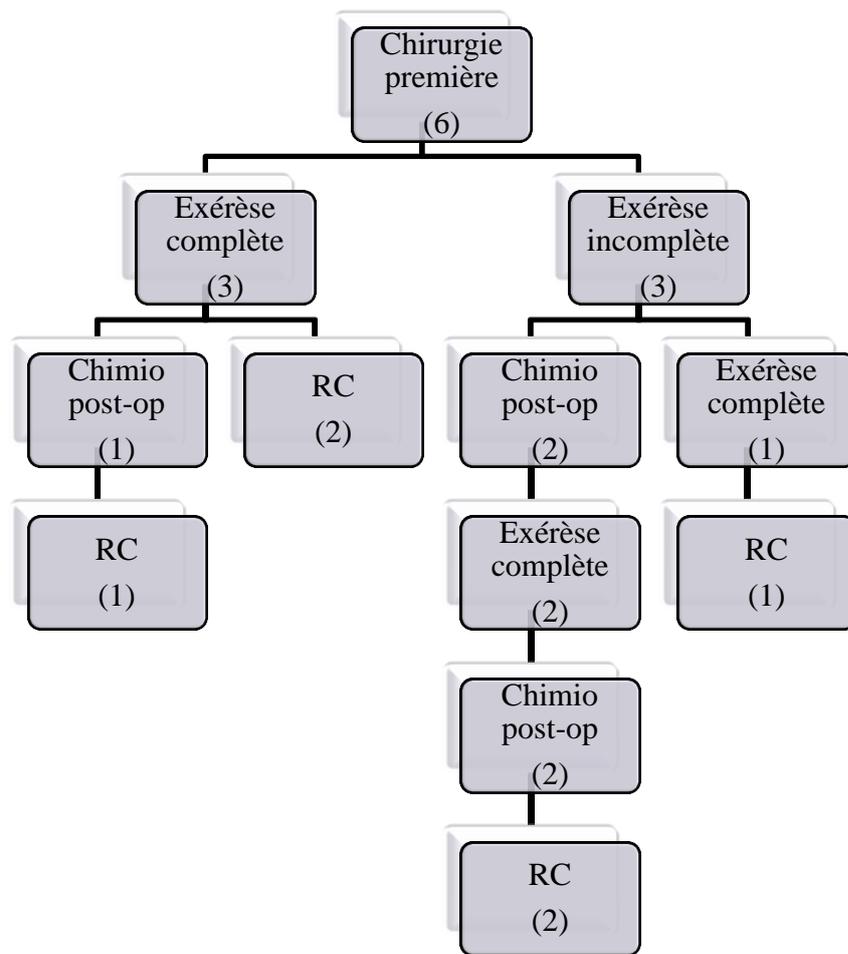


Fig 27 : Schéma global de traitement après chirurgie d'exérèse en première intention.

A la fin du traitement initial, les 28 patients (100%) étaient en rémission complète.

La médiane de suivi des patients inclus dans notre étude est de 8,3 ans [1,4ans-19ans].

On dénombre un total de trois rechutes (10,7%) et 4 cancers secondaires (14,3%) : un carcinome canalaire infiltrant (CCI) du sein, un liposarcome de la cuisse et deux tumeurs cérébrales.

4.2. Ostéosarcomes para-ostéaux

Nous avons pu relever 11 patients ayant été traités pour un OS de surface à type d'OS para-ostéal. Nous pouvons analyser quelle a été leur prise en charge et quels en sont les résultats.

Parmi ces 11 patients, 7 (63,6%) ont bénéficié d'une biopsie chirurgicale en première intention, celle-ci a permis de faire le diagnostic histopathologique d'OS para-ostéal (*Fig 28*). Les 4 autres patients (36,4%) ont eu une chirurgie d'exérèse en première intention (*Fig 29*).

Sur les 7 patients dont le diagnostic initial a été fait à l'aide d'une biopsie, 3 patients (42,8%) ont eu un schéma thérapeutique à type de chimiothérapie pré-opératoire, suivie d'une exérèse complète et d'une chimiothérapie post-opératoire. Ce schéma leur a permis d'être en rémission complète à la fin du traitement. Un patient (14,3%) a eu une chimiothérapie pré-opératoire, suivie d'une prise en charge chirurgicale n'ayant permis qu'une exérèse incomplète ; il a ensuite reçu une chimiothérapie post-opératoire associée à un traitement par radiothérapie externe qui ont permis une rémission complète. Enfin 3 patients (42,8%) ont été traités par chirurgie seule qui a permis une exérèse complète et un statut de rémission complète en fin de traitement pour 2 d'entre eux et une évolution du diagnostic pour l'un d'entre eux (*cf.* cas particuliers ci-dessous).

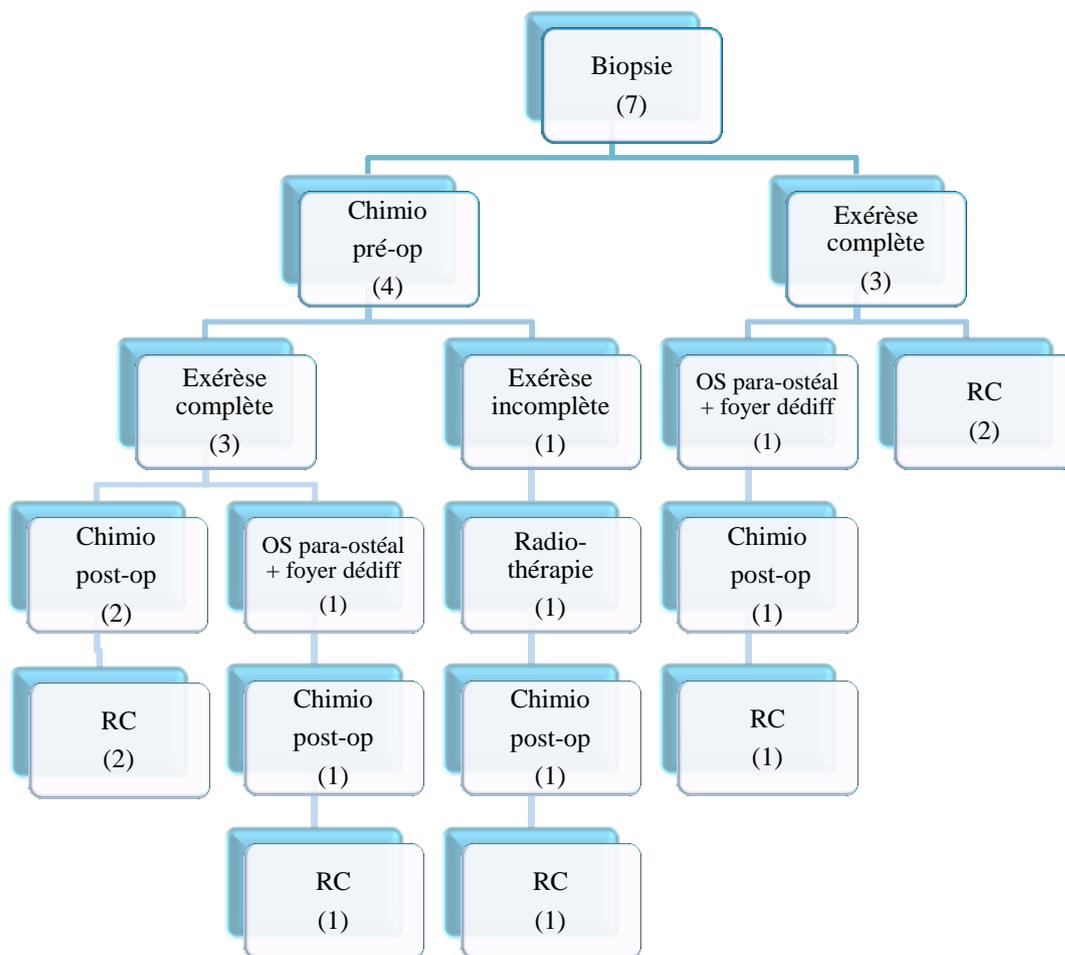


Fig 28 : Prise en charge des OS para-ostéaux après biopsie première.

Parmi les 4 patients ayant eu une chirurgie d'exérèse première, celle-ci s'est avérée complète pour 1 patient (25%) et incomplète pour 3 patients (75%). Le patient ayant bénéficié d'une exérèse complète était en rémission complète et n'as pas eu de traitement complémentaire. L'un des patients avec exérèse incomplète a été repris chirurgicalement afin de bénéficier d'une exérèse complète et de le mettre en rémission complète, les 2 autres ont eu une chimiothérapie pré-opératoire, suivie d'une exérèse complète et d'une chimiothérapie post-opératoire après laquelle ils étaient en rémission complète.

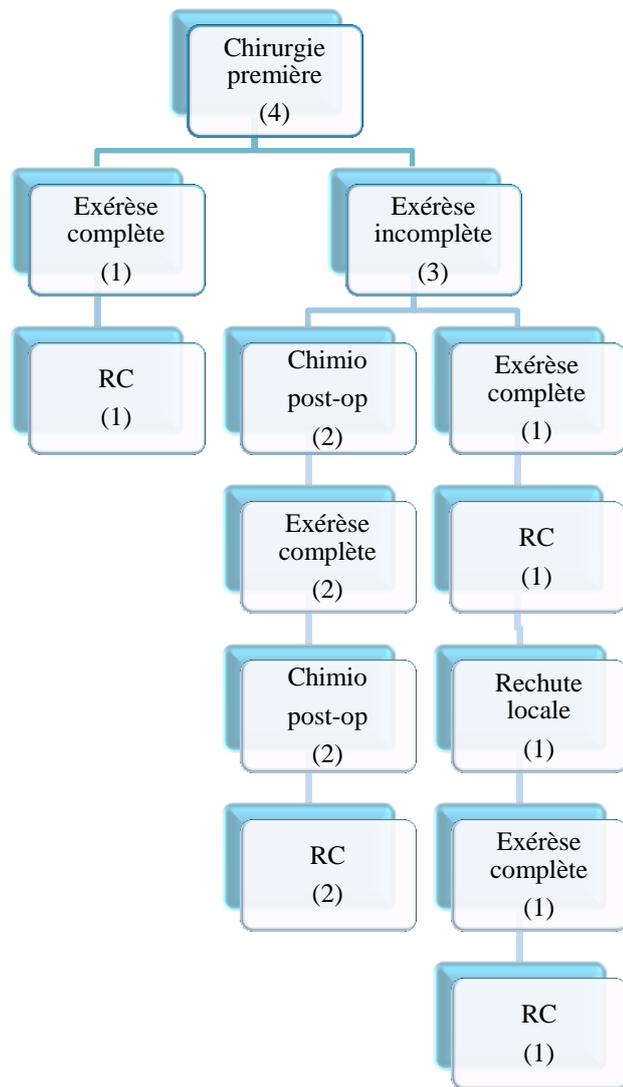


Fig 29 : Prise en charge des OS para-ostéaux après chirurgie première.

En ce qui concerne les différentes chimiothérapies utilisées, celles-ci sont répertoriées dans le tableau ci-dessous (*Tableau 1*).

Drogue	Chimiothérapie pré-opératoire		Chimiothérapie post-opératoire	
	N	%	N	%
Méthotrexate	6	100	2	28,6
VP16	1	16,7	5	71,4
Platines	1	16,7	4	57,1
Ifosfamide	2	33,3	6	85,7
Adriamycine	4	66,7	2	28,6
Heldesine	0	0	1	14,3

Tableau 1 : Différentes drogues utilisées pour les chimiothérapies pré-opératoires et post-opératoires des OS para-ostéaux (Nombres absolus et pourcentages des patients ayant eu de la chimiothérapie).

Le schéma de chimiothérapie pré-opératoire comprenait du Méthotrexate (MTX) pour 6 patients (soit 100% des patients ayant eu une chimiothérapie pré-opératoire) et la combinaison MTX-Adriamycine a été la plus utilisée (66,7%). L’Ifosfamide était la drogue la plus utilisée en post-opératoire et associée au VP16 dans 71,4% des cas.

Lorsque l’on analyse la réponse à la chimiothérapie pré-opératoire, on constate que les 6 patients ayant eu une chimiothérapie pré-opératoire (soit 100% des cas) sont considérés comme Mauvais Répondeurs.

Un protocole thérapeutique a été suivi pour 3 des 7 patients ayant été traités par chimiothérapie, il s'agissait du protocole OS 94 dans les 3 cas (OS 94 : étude multicentrique randomisée effectuée entre 1994 et 2001 pour étudier la chimiothérapie pré-opératoire dans les OS (conventionnels) non métastatiques des os longs chez des patients de moins de 20 ans).

Concernant les techniques chirurgicales utilisées, tous les patients ont bénéficié d'une chirurgie conservatrice : 5 patients (45,4%) ont bénéficié de la mise en place d'une prothèse, 3 patients (27,3%) ont eu une ostéosynthèse, 4 patients (36,4%) ont bénéficié d'une greffe osseuse et enfin la technique du péroné vascularisé a été utilisée pour 3 patients (27,3%).

Les 11 patients (100%) étaient en rémission complète à la fin du traitement.

Un seul patient (9%) a rechuté, il s'agissait d'une rechute locale avec un délai de 3,6 ans par rapport à la fin du traitement. Ce patient avait eu une exérèse incomplète en première intention puis une chimiothérapie suivie d'une reprise chirurgicale avec exérèse complète, suivie d'une chimiothérapie post-opératoire. Pour la rechute, il a bénéficié d'un traitement chirurgical seul qui a permis d'obtenir une rémission complète.

Cas particuliers :

Deux patients (soit 18,2 % des OS para-ostéaux) ont vu leur diagnostic évoluer au cours de la prise en charge et cela mérite d'être souligné.

La biopsie initiale de ces deux patients mettait en évidence un OS para-ostéal. L'un des deux a bénéficié d'une chimiothérapie pré-opératoire, l'autre non. Lors de la chirurgie d'exérèse, l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire retrouvait dans les deux cas un OS para-ostéal avec des foyers de dédifférenciation, ce qui les fait passer d'une tumeur de bas grade de malignité à une tumeur de haut grade de malignité. Il y a alors eu une chimiothérapie post-opératoire dans les deux cas, ce qui a permis d'obtenir une rémission complète et l'absence de rechute connue aux dernières nouvelles de ces deux patients.

4.3. Ostéosarcomes périostés

Le diagnostic d'OS périosté a été retenu pour 16 patients de notre cohorte (57,1%). Les différentes prises en charge thérapeutiques pour ces 16 cas vont être détaillées.

Une biopsie a été réalisée au diagnostic pour 15 patients (93,5%). Parmi eux, 13 patients (81,2%) ont bénéficié d'un schéma classique : chimiothérapie pré-opératoire, exérèse complète puis chimiothérapie post-opératoire qui a permis d'obtenir une rémission complète en fin de traitement. 2 patients (18,8%) n'ont pas eu de chimiothérapie et ont eu un traitement chirurgical seul qui a permis une exérèse complète et un statut de RC en fin de traitement.

Un patient de la série (6,2%) a été pris en charge d'emblée par une chirurgie d'exérèse, celle-ci a pu être complète. Ce patient était alors en rémission complète et n'as eu aucune chimiothérapie.

Le schéma global de prise en charge des OS périostés est récapitulé dans la figure suivante (*Fig 30*).

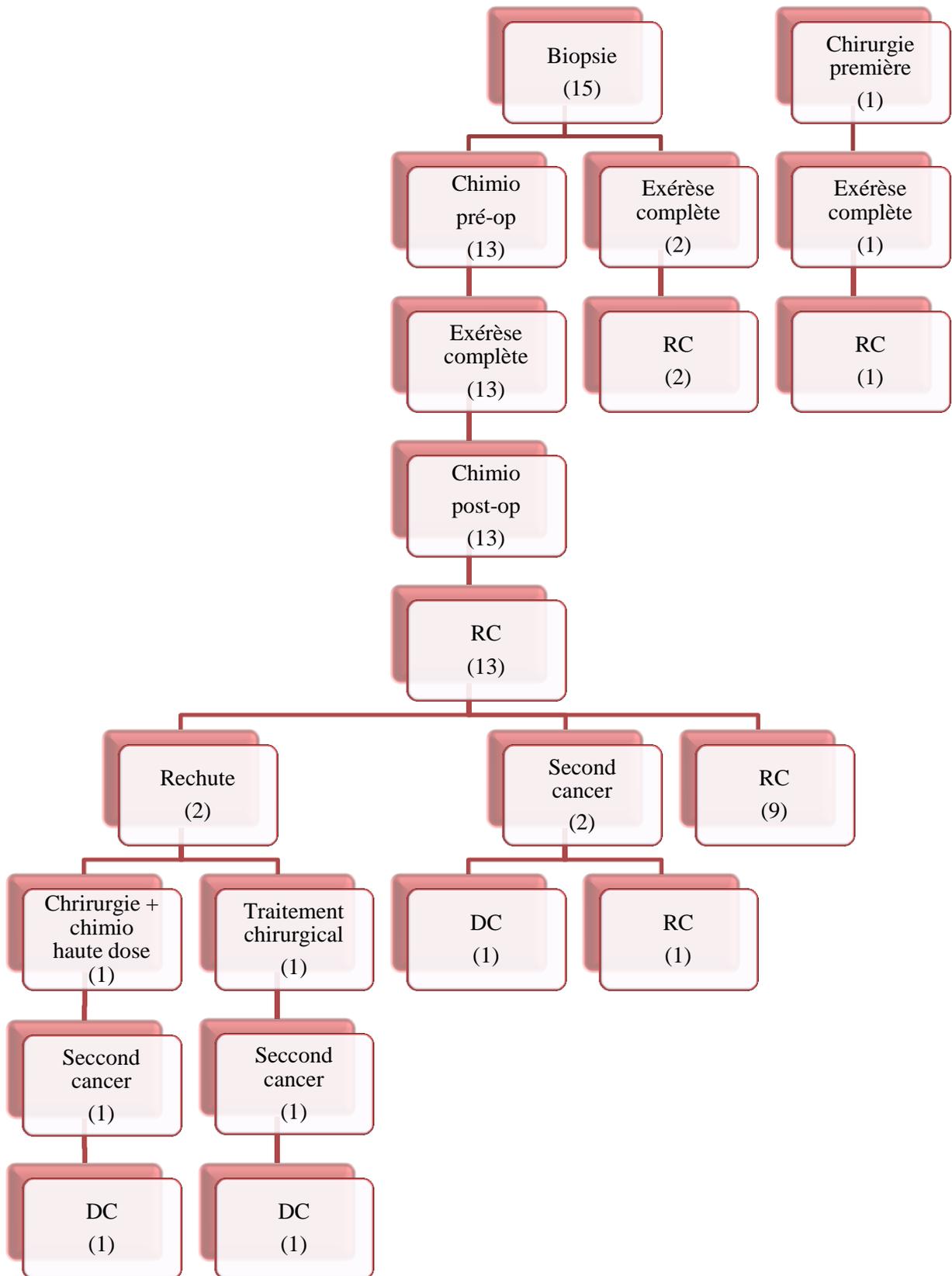


Fig 30 : Schéma récapitulatif de la prise en charge et du devenir des 16 cas d'OS périostés.

La grande majorité des patients (n=13) a donc été traitée en partie par chimiothérapie mais les drogues utilisées diffèrent (*Tableau 2*).

Drogue	Chimiothérapie pré-opératoire		Chimiothérapie post-opératoire	
	N	%	N	%
Méthotrexate	12	92,3	11	84,6
VP16	8	61,5	5	38,4
Platines	1	7,7	4	30,8
Ifosfamide	9	69,2	6	46,1
Adriamycine	5	38,4	6	46,1
Vindésine	1	7,7	0	0

Tableau 2 : Différentes drogues utilisées pour les chimiothérapies pré-opératoires et post-opératoires des OS périostés (Nombres absolus et pourcentages des patients ayant eu de la chimiothérapie).

Le MTX a été utilisé en pré-opératoire dans 92,3% des cas, en association à l’Ifosfamide dans 61,5% des cas et en association au VP 16 dans 53,8% des cas.

En post-opératoire c’est le MTX qui domine également, puisqu’il a été utilisé dans 84,6% des cas. Il a été associé à l’Ifosfamide dans 38,4% des cas et à l’Adriamycine dans 38,4% des cas également.

Sur les 13 patients qui ont bénéficié d’une chimiothérapie, on a observé que 10 patients (76,9%) étaient Bons Répondeurs et 3 patients (23,1%) étaient Mauvais Répondeurs.

Le traitement par chimiothérapie des 13 patients a été réalisé selon le protocole de traitement des OS conventionnels du moment : OS 87 pour 2 patients, OS 94 pour 6 patients et OS 2006 pour les 5 derniers patients.

La prise en charge chirurgicale a été conservatrice pour les 16 patients : réalisation d'une ostéosynthèse pour 7 patients (43,7%), associée à la technique du péroné vascularisé pour 5 patients (31,2%), et associée à une greffe osseuse pour un patient (6,2%). 4 patients (25%) ont bénéficié d'une reconstruction par la technique du péroné vascularisé seule. Un patient (6,2%) a bénéficié d'une greffe osseuse seule. Un patient (6,2%) a bénéficié de la mise en place d'une prothèse. Enfin, deux patients (12,5%) ont eu une résection carcinologique seule, sans reconstruction (tumeurs du péroné).

Les 16 patients (100%) étaient en rémission complète en fin de traitement.

Deux patients (12,5%) ont présenté une rechute dans un délai de 11 mois par rapport à la fin du traitement pour l'un et un délai de 23 mois pour le deuxième. La rechute du premier patient a été prise en charge uniquement chirurgicalement, alors que pour le deuxième patient, le traitement chirurgical a été associé à une chimiothérapie haute dose. Tous deux ont ensuite présenté un cancer secondaire avec un délai de 9,5 ans par rapport au diagnostic de l'OS de surface pour le premier et un délai de 7 ans pour le deuxième patient. Ces deux patients sont décédés de leur cancer secondaire.

Deux patients (12,5%) ont présenté un cancer secondaire (sans rechute de la maladie initiale) à 10 ans du diagnostic d'OS de surface pour le premier et à 12 mois pour le deuxième patient. Aux dernières nouvelles, le premier patient est en rémission complète de son second cancer, le deuxième en est décédé.

La survie sans second cancer est de $94 \pm 6\%$ à 5 ans et de $50 \pm 19\%$ à 11 ans (Fig 31).

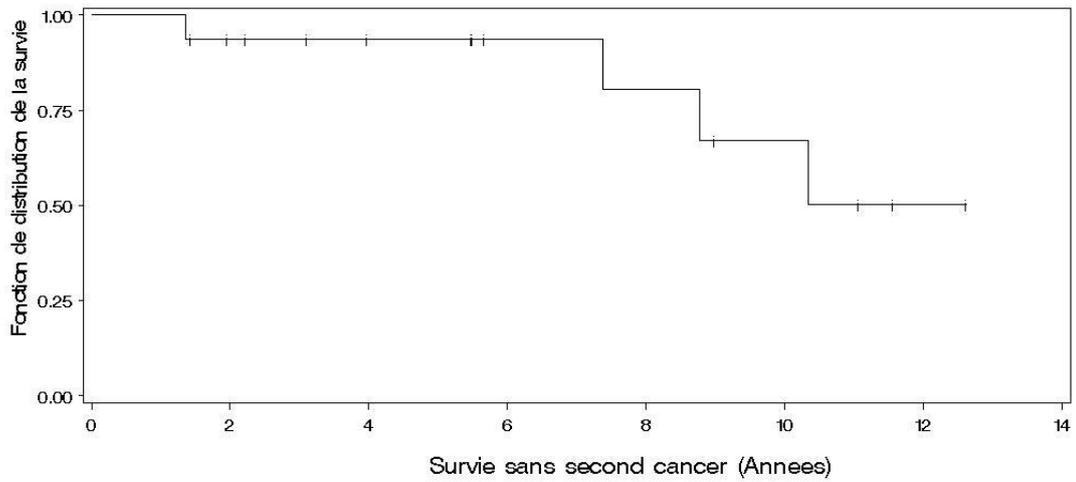


Fig 31 : Courbe de survie sans second cancer des OS périostés.

La survie sans rechute (Relapse Free Survival – RFS) est de $86 \pm 10\%$ à 5 ans et 11 ans (Fig 32).

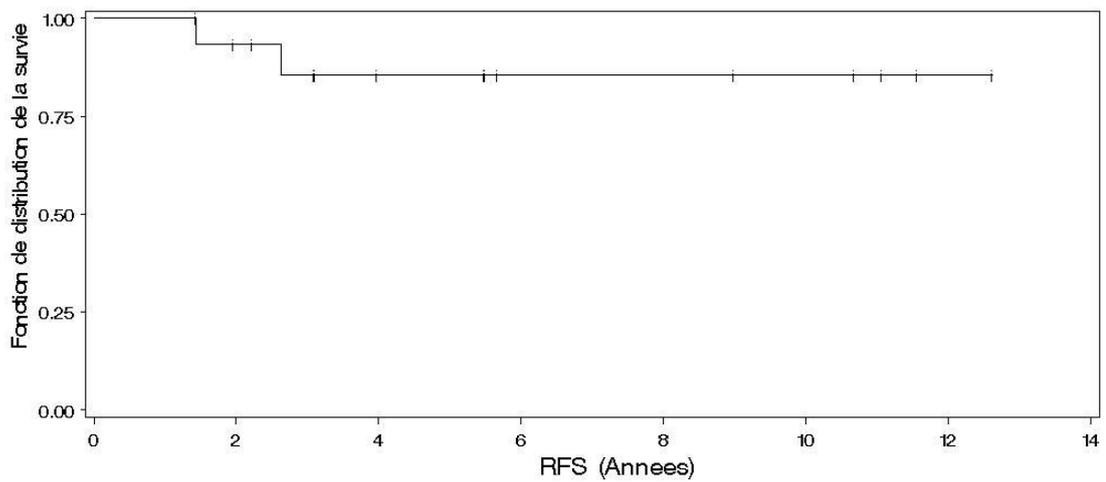


Fig 32: Courbe de survie sans rechute des OS périostés.

4.4. Ostéosarcomes de surface de haut grade

Un seul patient (3,6%) a été pris en charge pour un OS de surface de haut grade.

Il s'agit d'une jeune fille âgée de 16 ans ayant présenté une tumeur osseuse localisée au niveau de la diaphyse tibiale.

Elle a bénéficié en premier lieu d'une cytoponction de la tumeur osseuse associée à des microbiopsies écho-guidées. L'anatomopathologie révèle alors le diagnostic d'OS de surface avec un important contingent chondroblastique et conclut à une difficulté à trancher entre un OS périosté de grade intermédiaire et un OS de surface de haut grade.

Il a alors été décidé de réaliser une chirurgie carcinologique d'emblée. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire a finalement retenu le diagnostic d'OS de surface de haut grade.

La patiente a alors bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante à type de MTX, VP16 et Ifosfamide, selon le protocole OS 2006.

Cette patiente était en RC à la fin du traitement et l'est toujours aux dernières nouvelles (à 4 ans de la fin du traitement).

4.5. Comparatifs

En comparant les taux de réponse à la chimiothérapie pré-opératoire entre les OS para-ostéaux et les OS périostés, il est observé que les patients atteints d'un OS périosté ont une meilleure réponse que les patients atteints d'un OS para-ostéal (76,92% de BR dans le groupe des OS périostés versus 0% de BR dans le groupe des OS para-ostéaux) soit un p à 0.003 (significatif).

On notera que la réalisation d'une chimiothérapie pré-opératoire, et donc l'analyse de la réponse histologique (statut BR ou MR), concerne les OS périostés dans 68% des cas et les OS para-ostéaux dans 32% des cas.

L'analyse du taux de rechute en fonction de la réponse à la chimiothérapie première a montré que, sur les 3 patients qui ont présenté une rechute (1 patient avec un OS para-ostéal et 2 patients avec un OS périosté), deux patients étaient bons répondeurs et un patient était mauvais répondeur (p non significatif) (*Tableau 3*).

RECHUTE	BONS REPONDEURS	MAUVAIS REPONDEURS
OUI	2	1
NON	8	8

Tableau 3 : Nombre de rechutes en fonction de la réponse à la chimiothérapie première.

La survie sans rechute (Relapse Free Survival - RFS) à 5 ans pour les Bons Répondeurs à la chimiothérapie pré-opératoire est de $78,75 \pm 13,4\%$. Elle est identique à 10 ans. Pour les Mauvais Répondeurs, elle est de 100% à 5 ans et de $83 \pm 5\%$ à 10 ans. La différence entre les deux courbes n'est pas statistiquement significative : $p=0,5$ (Fig 33).

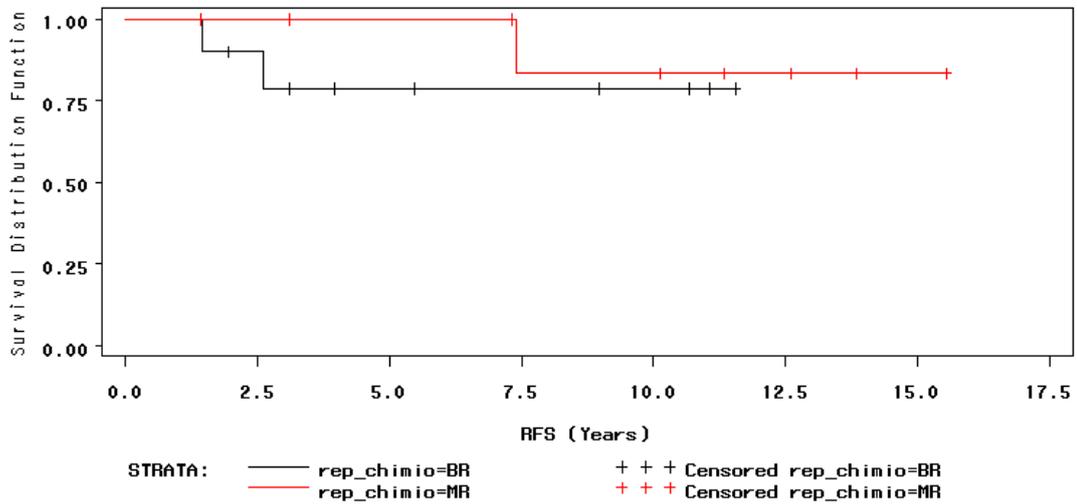


Fig 33 : Courbes de survie sans rechute en fonction de la réponse à la chimiothérapie.

La survie sans rechute (RFS) est de 100% à 5 ans et de $88 \pm 12\%$ à 11 ans pour les OS para-ostéaux, elle est de $79 \pm 11\%$ à 5 ans et de $59 \pm 19\%$ à 11 ans pour les OS périostés, et elle est de 100% pour l'OS de surface de haut grade (Fig 34).

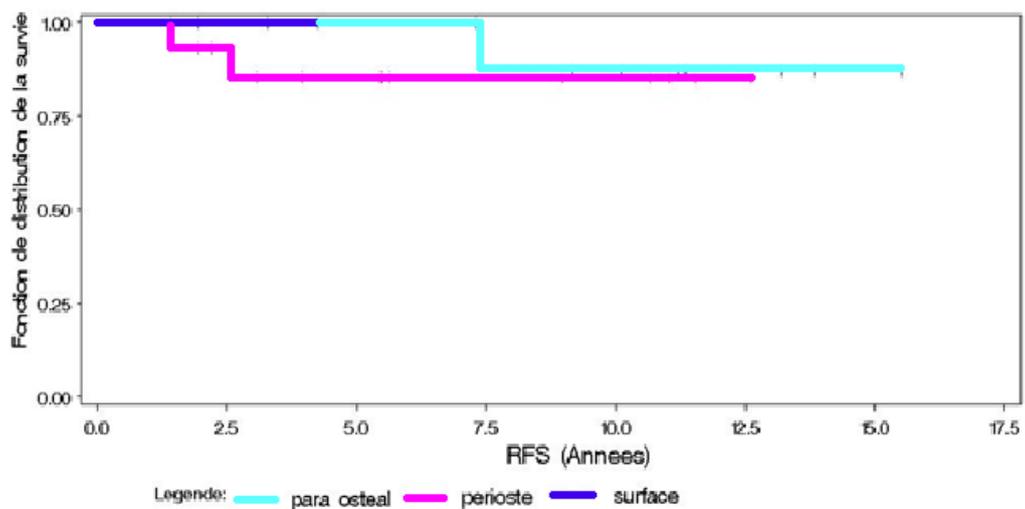


Fig 34 : Courbes de survie sans rechute en fonction du sous-type histologique.

La survie sans évènement (rechute ou second cancer) est de 100% à 5 ans et $87 \pm 12\%$ à 11 ans pour les OS para-ostéaux, elle est de $79 \pm 11\%$ à 5 ans et de $59 \pm 19\%$ à 11 ans pour les OS périostés, et elle est de 100% à 5 et 11 ans pour l'OS de surface de haut grade (Fig 35).

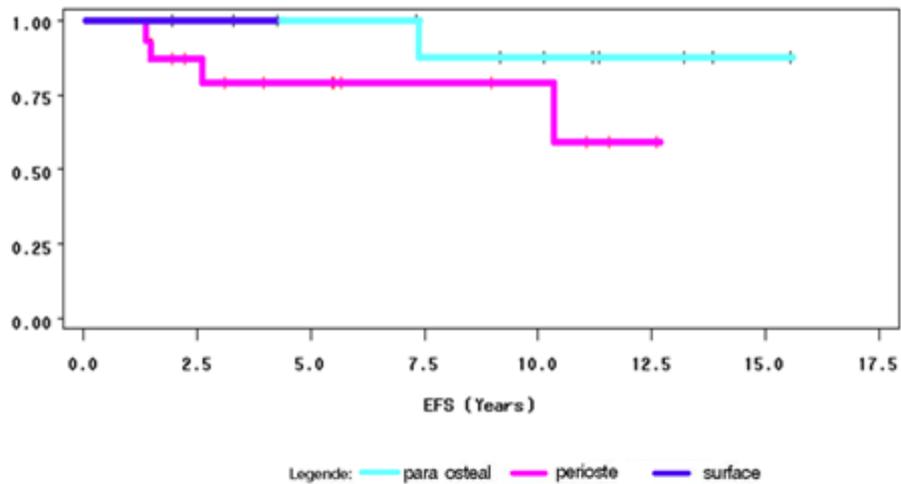


Fig 35 : Courbes de survie sans évènement (EFS) en fonction du sous-type histologique.

Les effectifs et le nombre d'évènements ne sont pas suffisants pour faire une analyse de survie multivariée.

En comparant la survie globale (Overall Survival) en fonction du sous-type histologique, on constate que celle-ci est de 100% à 11 ans pour les OS para-ostéaux et les OS de surface de haut grade, alors qu'elle est de $92 \pm 7\%$ à 5 ans et de $63 \pm 18\%$ à 11 ans pour les OS périostés (Fig 36).

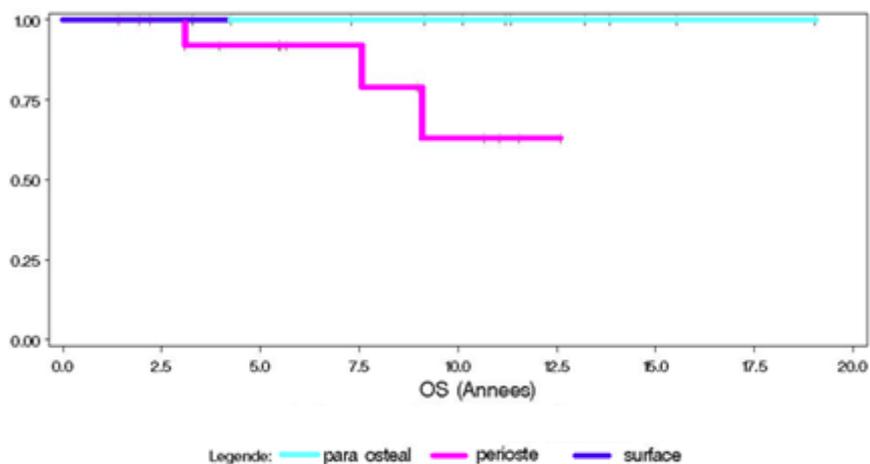


Fig 36 : Courbes de survie globale en fonction du sous type histologique.

4.6. Particularités

∞ Antécédents

Nous avons retrouvé chez 3 patients appartenant au sous-groupe des OS périostés des antécédents de pathologies malignes. Un patient avait été pris en charge pour un rhabdomyosarcome de la cuisse et a présenté secondairement un OS de surface en territoire irradié 10 ans et demi plus tard ; un patient avait été traité au préalable pour un néphroblastome ; enfin un dernier patient avait des antécédents de corticosurréalome et de rhabdomyosarcome du menton.

∞ Second cancer

Nous avons relevés des cancers secondaires chez 4 patients de notre cohorte appartenant au sous-groupe des OS périostés. Un patient a présenté un carcinome canalaire infiltrant du sein dix ans après le diagnostic d'OS de surface, un patient a été pris en charge pour un liposarcome de la cuisse d'emblée métastatique (au niveau pulmonaire, hépatique, osseux et médullaire) à 9 ans et demi du diagnostic d'OS de surface ; deux patients ont présenté des seconds cancers à type de tumeur cérébrale un an et 7 ans après le diagnostic de tumeur osseuse (oligodendrogliome anaplasique du lobe temporal pour le premier patient et tumeur cérébrale non précisée pour le deuxième).

∞ Génétique

Dans le dossier de certains patients des éléments génétiques ont été précisés, notamment chez les patients ayant présenté des pathologies malignes à répétition. C'est le cas de trois patients pour lesquels le diagnostic du syndrome de Li Fraumeni (LFS) a été mis en évidence. Chez un patient, la recherche de Li Fraumeni était négative. En revanche, nous ne disposons pas d'informations pour tous les autres patients et nous ne savons donc pas si une étude génétique a été réalisée et si oui quels en ont été les résultats.

Les trois patients pour lesquels un syndrome de Li Fraumeni a été retrouvé appartiennent au sous-groupe des OS périostés.

5. DISCUSSION

Nous avons décrit la prise en charge des patients de moins de 18 ans ayant présenté un OS de surface (para-ostéal, périosté ou de surface de haut grade) lors de ces vingt dernières années en France métropolitaine. C'est la première fois qu'une étude de ce type est menée en France sur les OS de surface.

Les limites de notre étude sont : sa nature rétrospective, le petit nombre de patients concernés et les différentes ères thérapeutiques durant lesquelles les patients ont été pris en charge. De plus, nous avons dû faire appel à la mémoire des cliniciens et l'absence de registre a rendu difficile l'exhaustivité de la série.

En comparant les données épidémiologiques globales à celles de la littérature, on constate dans notre étude un sex-ratio largement en faveur du sexe féminin (75% des patients de notre étude sont des filles) alors que dans la littérature, on retrouve le plus souvent un sex-ratio aux environs de 1 :1 avec une légère prédominance féminine pour les OS para-ostéaux^{7,10,30} et une légère prédominance masculine pour les OS périostés^{18,31,32}.

Concernant l'âge médian au diagnostic, on retrouve une seule étude exclusivement pédiatrique sur les OS de surface, il s'agit de l'étude américaine de Kaste *et al.*, qui reprend tous les cas pédiatriques pris en charge dans le St Jude Children Research Hospital entre 1970 et 2003³³. Cette étude concerne 14 patients et retrouve un âge médian de 16,2 ans alors qu'il est de 14,3 ans dans notre étude comprenant 28 patients.

En ce qui concerne la répartition des trois sous-types histologiques, nos données divergent également avec celles de la littérature puisque les OS de surface sont des OS para-ostéaux dans 2/3 des cas⁷ et des OS périostés dans 1/4 des cas¹⁶ dans la littérature alors que dans notre étude nous avons une majorité d'OS périostés (57,1%) et seulement 39,3% d'OS para-ostéaux. Ceci peut s'expliquer par le fait que la prise en charge des OS para-ostéaux étant le plus souvent exclusivement chirurgicale, certains patients ont dû être pris en charge directement dans les services de Chirurgie Orthopédique et ne sont donc pas connus des cliniciens des services d'Oncologie Pédiatrique. Pour ce qui est des OS de surface de haut grade, ils sont toujours très rares et représentent moins de 10% des cas dans la littérature^{11,21} ce qui explique que nous n'ayons qu'un seul cas dans notre étude.

Les OS de surface sont des tumeurs peu agressives et ne présentent qu'exceptionnellement des métastases d'emblée. Aussi, nos 28 patients ont présenté une maladie initialement localisée comme c'est le cas dans la littérature ³³.

Les trois sous-types histologiques d'OS de surface étant différents de par leur prise en charge thérapeutique et leur devenir, nous allons en discuter séparément.

5.1. Ostéosarcomes para-ostéaux

L'OS para-ostéal est une tumeur de bas grade de malignité, qui a une croissance exophytique à la surface des os longs (au niveau métaphysaire le plus souvent) sans modifier le périoste. Ce sous-type histologique d'OS de surface concernait un peu plus d'un tiers des patients inclus dans notre étude. La localisation osseuse la plus fréquente est le fémur distal ⁷, ce qui est également le cas dans notre étude.

Le diagnostic clinique, radiologique et histologique n'est pas toujours évident. Et en raison de la nature non agressive et non invasive des OS para-ostéaux, il est parfois difficile de les différencier de lésions osseuses bénignes ³⁴. Les diagnostics différentiels sont nombreux : myosite ossifiante, cal fracturaire, hématome ossifié, OS extra-osseux, ostéochondrome ^{6,30}. Ainsi, plusieurs cas de confusion de diagnostic d'OS para-ostéal avec un ostéochondrome ³⁵⁻³⁷ ou avec un hématome calcifié ³⁸ ont été publiés. Ces erreurs sont le plus souvent à l'origine d'un traitement inadéquat et sont responsables de rechutes locales à plus ou moins long terme, rechutes lors desquelles le diagnostic initial est alors corrigé. Il est donc très important d'avoir un diagnostic anatomopathologique certain, avec relecture si nécessaire, afin de traiter correctement ces patients.

La résection chirurgicale complète exclusive semble être le traitement adéquat de ce type de tumeur et a montré d'excellents résultats dans des séries combinant des populations pédiatriques et adultes ^{7,9,30}. Dans notre étude, quatre patients (sur 11) ont été traités par chirurgie seule et une résection complète de la tumeur d'emblée pour trois d'entre eux a permis l'obtention d'une rémission complète, sans rechute par la suite.

Le pronostic de ces tumeurs et notamment le risque de rechute locale semble étroitement lié à la qualité de la résection chirurgicale effectuée. En effet, comme l'ont montré Ahuja *et al.* en 1977³⁹ ou Enneking *et al.* en 1985⁴⁰, la réalisation d'une résection intra-lésionnelle entraîne une rechute locale dans presque 100% des cas, une résection marginale entraîne une rechute locale dans environ 50% des cas, alors qu'une résection large permet d'obtenir un risque de rechute locale négligeable. En ce qui concerne les résections radicales (amputations), leurs indications ont évolué au fil des différentes ères thérapeutiques. Alors que Gordon *et al.* recommandaient l'amputation « dans la plupart des OS para-ostéaux » en 1959⁴¹, les chirurgiens actuels semblent penser qu'un traitement radical n'est pas nécessaire systématiquement pour obtenir un traitement réussi dans ce type de tumeur⁴².

Comme l'ont récemment démontré Song *et al.* dans une étude qui reprenait le devenir des patients ayant bénéficié d'une reprise chirurgicale après traitement intra-lésionnel de leur OS para-ostéal⁴³, en cas de résection incomplète première, il est important d'effectuer rapidement une reprise chirurgicale réalisant une exérèse complète. Ceci permet de diminuer considérablement le risque de rechute locale et d'améliorer le pronostic oncologique à long terme de ces patients. Un seul patient de notre étude a présenté une rechute locale, il avait bénéficié d'une exérèse incomplète en première intention puis d'une reprise chirurgicale qui était dite complète. Ce qui, dans son cas, n'a pas été suffisant puisque ce patient a présenté une rechute à 3,5 ans de la fin du traitement. Ceci semble un peu plus long que le délai de rechute décrit dans la littérature qui serait entre 4 mois et 2 ans (avec une corrélation à la qualité des marges chirurgicales)³⁰.

Concernant le type de chirurgie de reconstruction à préférer, peu d'études ont été réalisées à ce sujet. Cependant en 2011, Funovics *et al.* ont étudié le devenir oncologique, chirurgical et fonctionnel des patients traités pour un OS para-ostéal par prothèse versus reconstruction biologique⁴⁴. Il en ressort que les résultats sont satisfaisants pour les deux types de chirurgie. La reconstruction à l'aide d'une prothèse semble diminuer le risque de rechute locale mais en contrepartie cette technique nécessite plus souvent une ou plusieurs reprises chirurgicales en raison de la durée de vie limitée d'une prothèse. Quant aux techniques de reconstruction biologique, elles semblent présenter des résultats fonctionnels meilleurs. Dans tous les cas, le choix de la technique utilisée doit être décidé après réalisation d'un bilan d'extension local par une imagerie adaptée (IRM) et l'indication dépendra de l'extension locale, de la proximité des paquets vasculo-nerveux et/ou d'une articulation, ainsi que de l'âge de l'enfant.

En ce qui concerne l'utilisation d'un traitement par chimiothérapie, celui-ci n'est pas recommandé. D'ailleurs on constate dans notre étude que les 6 patients pris en charge pour un OS para-ostéal par une chimiothérapie pré-opératoire sont « classés » dans le groupe des « Mauvais Répondeurs » lors de l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire. Ceci prouve bien que les différentes chimiothérapies utilisées ne sont pas efficaces sur ce type de tumeur.

Il s'agit d'une tumeur de bon pronostic, pour laquelle on retrouve une survie globale de 100% dans notre étude comprenant un petit nombre de patients et d'âge exclusivement pédiatrique. Sur des études plus importantes menées dans la population pédiatrique et adulte, la survie globale à long terme est plutôt aux alentours de 80%^{30,45}. Il est toutefois important de suivre ces patients sur le long terme, car des rechutes locales tardives et l'apparition de métastases tardives ont pu être décrites dans la littérature^{46,47}.

Enfin, il est important de souligner que les OS para-ostéaux ont une propension à se « dédifférencier », en développant des foyers cellulaires anaplasiques de haut grade de malignité, ce qui majore l'agressivité de ces tumeurs et augmente le risque métastatique⁴⁸⁻⁵⁰. Ce risque de dédifférenciation est non négligeable puisqu'il est de 16 à 27% selon les séries^{30,51,52}, mais semble tout de même plus fréquent dans la population adulte que dans la population pédiatrique⁵³.

Les foyers de dédifférenciations peuvent être présents au diagnostic ou lors des récurrences ultérieures. Les rechutes locales des OS para-ostéaux augmentent ce risque de dédifférenciation. Sachant qu'un traitement chirurgical inadéquat augmente le risque de récurrence de la maladie, on en conclut qu'un traitement chirurgical adéquat avec une résection large permet de diminuer le risque de dédifférenciation et d'évolution vers une maladie tumorale de haut grade de malignité^{45,51}.

Certains signes radiologiques peuvent faire évoquer des foyers de dédifférenciation, tel que la présence de radiotransparences intra-lésionnelles⁵⁴.

Par ailleurs, il est important d'avoir une biopsie initiale fiable, c'est-à-dire suffisamment large pour minorer le risque de passer à côté de la présence de plages de dédifférenciation. En effet, en cas d'OS para-ostéal avec foyers de dédifférenciation, on passe dans une maladie de haut grade de malignité, de moins bon pronostic que les OS para-ostéaux de bas grade et dont la prise en charge est alors identique aux OS conventionnels avec prise en charge chirurgicale associée à un traitement par chimiothérapie^{11,52}.

Cette progression vers le haut grade de malignité a été observée pour deux patients de notre étude, lors de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire, alors que la biopsie initiale avait fait le diagnostic d'OS para-ostéal. On peut difficilement savoir a posteriori si la biopsie première était non représentative ou s'il s'agit du développement secondaire de foyers de dédifférenciation. Les deux patients ont bénéficiés d'une chimiothérapie post-opératoire et aucun des deux n'a présenté pour le moment de rechute locale ou de métastases à distance (avec un recul de plus de 10 ans pour les deux patients).

Au total, il conviendrait d'établir un protocole national pour ces tumeurs afin d'uniformiser la prise en charge thérapeutique. A la lumière des résultats de notre étude et de ceux de la littérature, nous recommandons un traitement chirurgical adéquat et exclusif sans adjoindre de chimiothérapie. Pour ce faire, il est bien sûr primordial d'avoir un diagnostic anatomopathologique certain.

5.2 Ostéosarcomes périostés

Les OS périostés sont des tumeurs de grade intermédiaire. Leur croissance s'effectue sous le périoste des os longs, en le surélevant ce qui est à l'origine d'une importante formation périostée⁵⁵.

Dans notre série, il s'agit du sous-type d'OS de surface le plus représenté, contrairement à la littérature où on les retrouve plutôt en seconde position après les OS parastéaux¹⁶. Comme cela a pu être reporté précédemment dans la littérature, les OS périostés sont le plus souvent situés au niveau de la diaphyse osseuse des os longs, préférentiellement au niveau du fémur ou du tibia^{9,56}. Mais on retrouve aussi des cas d'OS périostés sur des sites atypiques tels que la clavicule^{57,58} ou la mandibule⁵⁹.

Le principal diagnostic différentiel de l'OS périosté est le chondrosarcome périosté³¹. Toutefois, il s'agit de deux entités bien distinctes par leur histologie mais aussi par des signes cliniques et radiologiques différents⁶⁰.

L'indication de la chimiothérapie dans ce type de tumeur est discutée et controversée. Hall *et al.* concluaient dans leur étude que l'adjonction de chimiothérapie n'est pas nécessaire pour le traitement des OS périostés¹⁷. L'étude la plus importante à ce sujet est celle de l'European Musculo-Skeletal Oncology Society incluant 119 patients⁶¹. Dans cette étude, un traitement par chimiothérapie a été effectué dans 74% des cas. Les combinaisons de drogues utilisées étaient Cisplatine-Doxorubicine dans 46% des cas et Cisplatine-Doxorubicine-MTX-Ifosfamide dans 36% des cas. Cette étude n'a pas retrouvé de différence significative de la survie des patients traités avec ou sans chimiothérapie et il n'y a pas eu plus de rechutes chez les patients sans chimiothérapie que chez les patients ayant eu une chimiothérapie⁶¹. Mais les limites de cette étude ne sont pas négligeables : aucune relecture radiologique et histologique n'a été effectuée et le grade tumoral n'était pas renseigné pour 43% des patients. Toutefois, on constate que les OS périostés sont des tumeurs sensibles à la chimiothérapie puisqu'on retrouve le plus souvent un taux de nécrose > 90% après chimiothérapie pré-opératoire^{31,61}. Dans notre étude, parmi les patients ayant bénéficié de chimiothérapie pré-opératoire, 76,9% étaient Bons Répondeurs (taux de nécrose tumorale > 90%).

Dans notre étude, trois patients (sur les 16) ont été traités par chirurgie seule, celle-ci a permis l'obtention d'une rémission complète et aux dernières nouvelles, aucun des trois n'as progressé ou rechuté. Les 13 autres patients ont bénéficié d'une chimiothérapie pré et post-opératoire en complément du traitement chirurgical.

Concernant les techniques chirurgicales de reconstruction à privilégier, comme pour les OS para-ostéaux, le choix se fait entre une reconstruction par prothèse et une reconstruction biologique. Les avis diffèrent. Revell *et al.* semblent préférer une reconstruction par prothèse qui permet une bonne garantie du contrôle local ainsi qu'une récupération fonctionnelle rapide mais pour laquelle on observe un plus grand nombre de complications à long terme ³¹.

Les risques de rechutes de ce type de tumeur sont relativement importants. Cesari *et al.* retrouvent dans leur série de 33 patients un taux de récurrence de 33% avec une prédominance de rechutes locales ³² contrairement aux OS conventionnels qui ont plutôt tendance à rechuter à distance (sous forme de métastases pulmonaires le plus souvent) ⁶². En étudiant le devenir à long terme des patients ayant présenté un OS périosté, on note une majorité de récurrence locale ou de métastases dans les trois premières années qui suivent le diagnostic initial ⁶³. C'est le cas de nos deux patients qui ont présenté une rechute dans des délais de 11 et 23 mois. On constate par ailleurs que la survenue d'une rechute augmente l'incidence des métastases secondaires et majore le risque de décès ⁶¹. C'est le cas de deux patients de notre étude qui ont présenté successivement une rechute à distance puis un second cancer et qui en sont tous deux décédés.

La survenue d'un second cancer concerne un quart des patients de notre série d'OS périostés ce qui semble plus important que ce que l'on peut retrouver dans la littérature où l'on note des seconds cancers dans environ 10% des cas ^{31,32}. Quant à la survenue d'un OS périosté chez des patients ayant déjà eu un autre cancer auparavant, c'était le cas de 3 de nos patients. La survenue de cancers multiples chez un même patient peut faire suspecter un syndrome de prédisposition génétique au cancer. On pense notamment au Syndrome de Li Fraumeni (LFS), affection rare du sujet jeune consistant en une prédisposition à diverses tumeurs. La définition historique et classique est basée sur des critères familiaux : elle repose sur l'observation d'un sarcome chez un sujet atteint de moins de 45 ans apparenté au premier degré à une personne ayant eu un cancer de n'importe quel type avant 45 ans ou au deuxième degré à une personne ayant eu un cancer ou un sarcome à moins de 45 ans. Le LFS se transmet sur le mode autosomique dominant.

Une mutation germinale du gène p53 est retrouvée dans environ 70% des familles LFS ainsi que dans certaines familles ou cas, évocateurs du syndrome, sans en remplir strictement les critères. Les tumeurs les plus caractéristiques sont les ostéosarcomes, les sarcomes des tissus mous, les cancers du sein du sujet jeune, les leucémies/lymphomes, les tumeurs cérébrales et les corticosurrénales ; néanmoins tous les types de tumeurs peuvent être observés. Les cas d'OS retrouvés dans les familles de LFS sont principalement de type conventionnels^{64,65}, mais des cas d'OS de surface ont également été décrits^{66,67}. Ainsi, on retrouve dans notre étude trois patients pour lesquels une étude cytogénétique a été réalisée et a mis en évidence un LFS. Mais trois autres patients ont présenté des cancers multiples (≥ 2) sans qu'une analyse génétique n'ait été faite ce qui ne permet pas de conclure, comme c'est le cas dans plusieurs articles de la littérature^{58,61}.

Le décès des patients pris en charge pour un OS périosté est le plus souvent indépendant de l'OS périosté en lui-même mais semble majoritairement dû à un second cancer^{31,68}. Dans notre étude, 3 patients sont décédés et dans les trois cas le décès est survenu suite à un second cancer.

La survie globale des OS périostés est de 92% à 5 ans et 63% à 11 ans, ce qui semble moins bon que dans des études précédentes où l'on retrouve plutôt une survie globale aux environs de 80% à 10 ans^{31,32,61,68}.

Au total, le rôle de la chimiothérapie dans les OS périostés reste controversé et cette question semble difficile à résoudre en raison du caractère rare de ce type de tumeur et du petit nombre de patients inclus dans les différentes études.

Concernant l'association des OS périostés au syndrome de Li Fraumeni, celle-ci semble non négligeable et il pourrait être intéressant de rechercher la mutation p53 dans deux situations : l'existence d'une histoire familiale de Li Fraumeni chez un enfant présentant un premier cancer à type d'OS périosté ainsi que la survenue d'un second cancer chez un patient aux antécédents d'OS périosté ou inversement l'apparition d'un OS périosté chez un patient ayant déjà un antécédent de cancer.

5.3. Ostéosarcomes de surface de haut grade

Les OS de surface de haut grade sont les plus rares des OS de surface. Seul un cas a été retrouvé dans notre étude rétrospective nationale. Leur apparence histologique ne peut être distinguée de celle des OS conventionnels et seule la localisation de la tumeur à la surface de l'os permet de les classer dans la catégorie des OS de surface de haut grade ¹¹.

Le patient a été pris en charge par une chirurgie première avec exérèse complète. L'anatomopathologie de la pièce opératoire a révélé le diagnostic histopathologique d'OS de surface de haut grade, et le patient a alors bénéficié d'une chimiothérapie post-opératoire. Aux dernières nouvelles (à 4 ans du diagnostic) ce patient est toujours en rémission complète. Cependant aucune conclusion ne peut être tirée de ce cas unique.

Selon la littérature, le traitement adéquat consiste en une résection large, qui permet de diminuer le risque de rechute locale ⁶⁹, associé à une chimiothérapie pré et post-opératoire le plus souvent identique à celle des OS conventionnels ⁷⁰ et qui permet d'améliorer le pronostic de ces tumeurs.

Les OS de surface de haut grade ont un fort potentiel métastatique ⁷⁰⁻⁷² mais les métastases (pulmonaires le plus souvent) ne sont pas toujours responsables d'un décès.

Le pronostic de ces tumeurs est généralement mauvais. Okada *et al.* mettent en évidence dans leur série de 46 patients une survie globale à 5 ans de 46,1% et concluent à un pronostic similaire à celui des OS conventionnels ²². Dans l'étude de Staals *et al.* à l'Institut Rizzoli ²⁵ la survie globale à 5 ans est bien meilleure puisqu'elle est de 82%, mais ceci peut s'expliquer par le faible nombre de patients inclus dans l'étude.

5.4. Cas particuliers

5.4.1. Traitement par radiothérapie

Un patient de notre série a bénéficié d'un traitement adjuvant par radiothérapie. Il s'agissait d'un patient pris en charge pour un OS para-ostéal. Le diagnostic avait été porté à l'aide d'une biopsie, il avait ensuite bénéficié d'une chimiothérapie pré-opératoire puis d'une chirurgie. En raison de la proximité de la tumeur avec les structures vasculo-nerveuses adjacentes, les marges chirurgicales étaient douteuses et c'est pour cette raison qu'une radiothérapie locale adjuvante a été réalisée. On ne retrouve dans la littérature aucune indication de radiothérapie pour le traitement des OS de surface.

5.4.2 Ostéosarcomes de surface radio-induits

Nous avons retrouvé dans notre étude un cas d'OS périosté du fémur gauche en territoire irradié chez un patient qui avait été traité 11 ans auparavant pour un rhabdomyosarcome de la cuisse gauche. Il n'est pas possible a posteriori de savoir si celui-ci était secondaire à l'irradiation ou s'il s'agissait d'un évènement fortuit. Cependant, de nombreux cas d'OS conventionnels radio-induits ont pu être décrits dans la littérature⁷³⁻⁷⁵ et il est également retrouvé des cas d'OS de surface radio-induits : para-ostéaux, périostés et de surface de haut grade⁷⁶⁻⁷⁸.

6. CONCLUSION

Le diagnostic correct d'OS de surface est un challenge pour les oncologues, chirurgiens, radiologues et anatomopathologistes.

Le sous-type histologique d'OS de surface est prédictif de son devenir clinique. Les OS para-ostéaux étant les tumeurs les moins agressives avec le meilleur pronostic, les OS périostés étant de grade intermédiaire et les OS de surface de haut grade étant les plus agressifs avec, le plus souvent un mauvais pronostic.

Le traitement chirurgical avec réalisation d'une résection complète de la tumeur est indispensable pour les trois sous-types d'OS de surface.

Pour les OS para-ostéaux, le traitement chirurgical doit être exclusif et la chimiothérapie ne nous semble pas indiquée, sous réserve d'un diagnostic anatomopathologique certain avec étude de la pièce opératoire dans son intégralité et relecture nationale ; et en l'absence de foyers de dédifférenciation qui font passer cette tumeur dans la catégorie des hauts grades et qui en modifie la prise en charge et le pronostic.

Quant aux OS périostés, la nécessité d'un traitement par chimiothérapie associée au traitement chirurgical reste controversée. Cependant, la rareté de cette pathologie ne permet pas la réalisation d'une large étude randomisée prospective qui analyserait l'utilité de la chimiothérapie dans les OS périostés. Pour les OS périostés, on peut souligner l'intérêt d'une recherche génétique (syndrome de Li Fraumeni) en cas de cancers multiples et/ou d'une histoire familiale oncologique suspecte.

Enfin, les OS de surface de haut grade sont les plus rares et ne posent pas de soucis pour la prise en charge qui est identique à celle des OS conventionnels.

BIBLIOGRAPHIE

1. Parkin, D. M., Stiller, C. A. & Nectoux, J. International variations in the incidence of childhood bone tumours. *Int. J. Cancer* **53**, 371–376 (1993).
2. Lacour, B. *et al.* Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000–2004. *European Journal of Cancer Prevention* **19**, 173–181 (2010).
3. Stiller, C. ., Craft, A. . & Corazziari, I. Survival of children with bone sarcoma in Europe since 1978: results from the EURO CARE study. *European Journal of Cancer* **37**, 760–766 (2001).
4. Stiller, C. A., Bielack, S. S., Jundt, G. & Steliarova-Foucher, E. Bone tumours in European children and adolescents, 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer* **42**, 2124–2135 (2006).
5. Fletcher C. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. WHO Classification of Tumours. (2002).
6. Geschickter, C. F. & Copeland, M. M. Parosteal Osteoma of Bone: A New Entity. *Annals of Surgery* **133**, 790 (1951).
7. Campanacci, M. *et al.* Parosteal osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br* **66**, 313–321 (1984).
8. Jelinek, J. S. *et al.* Parosteal osteosarcoma: value of MR imaging and CT in the prediction of histologic grade. *Radiology* **201**, 837–842 (1996).
9. Unni, K. K., Dahlin, D. C. & Beabout, J. W. Periosteal osteogenic sarcoma. *Cancer* **37**, 2476–2485 (1976).
10. The surgical treatment of parosteal osteosarcoma in long bones. *J Bone Joint Surg Am* **67**, 125–135 (1985).
11. Wold, L. E., Unni, K. K., Beabout, J. W. & Pritchard, D. J. High-grade surface osteosarcomas. *Am. J. Surg. Pathol.* **8**, 181–186 (1984).
12. Bertoni, F. & Bacchini, P. Classification of bone tumors. *Eur J Radiol* **27 Suppl 1**, S74–76 (1998).
13. Yarmish, G., Klein, M. J., Landa, J., Lefkowitz, R. A. & Hwang, S. Imaging Characteristics of Primary Osteosarcoma: Nonconventional Subtypes¹. *Radiographics* **30**, 1653–1672 (2010).
14. Ewing, J. A review of the classification of bone tumours. (1939).
15. Lichtenstein, L. Tumors of periosteal origin. *Cancer* **8**, 1060–1069 (1955).
16. Murphey, M. D. *et al.* The many faces of osteosarcoma. *Radiographics* **17**, 1205–1231 (1997).
17. Hall, R. B., Robinson, L. H., Malawar, M. M. & Dunham, W. K. Periosteal osteosarcoma. *Cancer* **55**, 165–171 (1985).
18. Murphey, M. D., Jelinek, J. S., Temple, H. T., Flemming, D. J. & Gannon, F. H. Imaging of Periosteal Osteosarcoma: Radiologic-Pathologic Comparison¹. *Radiology* **233**, 129–138 (2004).

19. deSantos, L. A., Murray, J. A., Finklestein, J. B., Spjut, H. J. & Ayala, A. G. The radiographic spectrum of periosteal osteosarcoma. *Radiology* **127**, 123–129 (1978).
20. Francis KC & Hutter RVP. *Treatment of osteogenic sarcoma*. (1964).
21. Levine, E., De Smet, A. A. & Huntrakoon, M. Juxtacortical osteosarcoma: a radiologic and histologic spectrum. *Skeletal Radiol.* **14**, 38–46 (1985).
22. Okada, K., Unni, K. K., Swee, R. G. & Sim, F. H. High grade surface osteosarcoma: a clinicopathologic study of 46 cases. *Cancer* **85**, 1044–1054 (1999).
23. Damron, T. A., Ward, W. G. & Stewart, A. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma: National Cancer Data Base Report. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **459**, 40–47 (2007).
24. Vanel, D., Picci, P., De Paolis, M. & Mercuri, M. Radiological study of 12 high-grade surface osteosarcomas. *Skeletal Radiol.* **30**, 667–671 (2001).
25. Staals, E. L., Bacchini, P. & Bertoni, F. High-grade surface osteosarcoma. *Cancer* **112**, 1592–1599 (2008).
26. Tomeno, B. Biopsie pour tumeurs des os. (2004).
27. Sales de Gauzy J., Accadbled F., Aziz A., Knorr G. & Darodes P. Résection-reconstruction dans les tumeurs osseuses malignes chez l'enfant. 44–100 (2009).
28. Fisher R.A. in (1925).
29. Kaplan EL & Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. 457–481 (1958).
30. Parosteal osteosarcoma. A clinicopathological study. *J Bone Joint Surg Am* **76**, 366–378 (1994).
31. Revell, M. P., Deshmukh, N., Grimer, R. J., Carter, S. R. & Tillman, R. M. Periosteal Osteosarcoma: A Review of 17 Cases with Mean Follow-up of 52 Months. *Sarcoma* **6**, 123–130 (2002).
32. Cesari, M. *et al.* Periosteal osteosarcoma. *Cancer* **117**, 1731–1735 (2011).
33. Kaste, S. C. *et al.* Pediatric surface osteosarcoma: Clinical, pathologic, and radiologic features. *Pediatric Blood & Cancer* **47**, 152–162 (2006).
34. Huang, T., Monsour, P. & Chahoud, C. Parosteal osteosarcoma: report of a case and review of the literature. *Australian Dental Journal* **55**, 86–91 (2010).
35. Lin, J., Yao, L., Mirra, J. M. & Bahk, W. J. Osteochondromalike parosteal osteosarcoma: a report of six cases of a new entity. *AJR Am J Roentgenol* **170**, 1571–1577 (1998).
36. Krishna Swaroop, D. S., Bai, S. J., Shanthi, V. & Ramakrishna, B. A. Osteochondroma-like parosteal osteosarcoma. *Indian J Pathol Microbiol* **51**, 58–60 (2008).
37. Papatianassiou, Z. G. *et al.* Parosteal osteosarcoma mimicking osteochondroma: A radio-histologic approach on two cases. *Clinical Sarcoma Research* **1**, 2 (2011).
38. Combalia, A., Muñoz-Mahamud, E., Palacín, A., Pomés, J. & López, V. Local recurrence of a parosteal osteosarcoma 21 years after incomplete resection. *Chin J Cancer* **30**, 861–866 (2011).
39. Ahuja, S. C. *et al.* Juxtacortical (parosteal) osteogenic sarcoma: histological grading and prognosis. *J Bone Joint Surg Am* **59**, 632–647 (1977).

40. Enneking, W. F., Springfield, D. & Gross, M. The surgical treatment of parosteal osteosarcoma in long bones. *J Bone Joint Surg Am* **67**, 125–135 (1985).
41. Brand, R. A. Parosteal osteogenic sarcoma: treatment by block resection. Everett J. Gordon MD CORR 1959;14:171-178. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **468**, 3135–3136 (2010).
42. Rao, B. N. *et al.* Limb salvage procedures for children with osteosarcoma: an alternative to amputation. *J. Pediatr. Surg.* **18**, 901–908 (1983).
43. Song, W. S., Jeon, D.-G., Kong, C.-B., Cho, W. H. & Lee, S.-Y. Outcome of re-excision for intralesionally treated parosteal osteosarcoma. *Journal of Surgical Oncology* **103**, 264–268 (2011).
44. Funovics, P. T., Bucher, F., Toma, C. D., Kotz, R. I. & Dominkus, M. Treatment and outcome of parosteal osteosarcoma: Biological versus endoprosthetic reconstruction. *Journal of Surgical Oncology* **103**, 782–789 (2011).
45. Ding, Y., Cai, Y. & Zhang, Q. [Parosteal osteosarcoma: a clinical study of 48 cases]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* **41**, 832–836 (2003).
46. El Ajmi, M. *et al.* Abdominal metastasis of a parosteal osteosarcoma of the femur: an unusual cause of large-bowel obstruction. *Acta Chir. Belg.* **109**, 633–634 (2009).
47. Lau, T. W. *et al.* Local recurrence of parosteal osteosarcoma adjacent to a prosthesis after 20 years: a case report. *J Orthop Surg (Hong Kong)* **12**, 263–266 (2004).
48. Bertoni, F., Bacchini, P., Staals, E. L. & Davidovitz, P. Dedifferentiated parosteal osteosarcoma: the experience of the Rizzoli Institute. *Cancer* **103**, 2373–2382 (2005).
49. Sheth, D. S. *et al.* Conventional and dedifferentiated parosteal osteosarcoma. Diagnosis, treatment, and outcome. *Cancer* **78**, 2136–2145 (1996).
50. Futani, H., Okayama, A., Maruo, S., Kinoshita, G. & Ishikura, R. The role of imaging modalities in the diagnosis of primary dedifferentiated parosteal osteosarcoma. *J Orthop Sci* **6**, 290–294 (2001).
51. Dedifferentiated parosteal osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Am* **66**, 53–59 (1984).
52. Schwab, J. *et al.* A Comparison of Intramedullary and Juxtacortical Low-grade Osteogenic Sarcoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research®* **466**, 1318–1322 (2008).
53. Benjamin, R. S. & Patel, S. R. Pediatric and adult osteosarcoma: comparisons and contrasts in presentation and therapy. *Cancer Treat. Res.* **152**, 355–363 (2009).
54. Bertoni, F., Present, D., Hudson, T. & Enneking, W. F. The meaning of radiolucencies in parosteal osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Am* **67**, 901–910 (1985).
55. Dorfman H & Czerniak B. Bone tumors. (1998).
56. Fechner RE & Mills SE. in *Atlas of tumour pathology* (1993).
57. Oda, Y., Hashimoto, H., Tsuneyoshi, M. & Masuda, S. Case report 793. Periosteal osteosarcoma of the clavicle. *Skeletal Radiol.* **22**, 375–377 (1993).

58. Lim, C. *et al.* Case report: periosteal osteosarcoma of the clavicle. *Skeletal Radiology* **41**, 1011–1015 (2012).
59. Wang, G. D., Zhao, Y. F., Liu, Y., Jiang, L. & Jiang, X. Z. Periosteal Osteosarcoma of the Mandible: Case Report and Review of the Literature. *J Oral Maxillofac Surg* **69**, 1831–1835 (2011).
60. Bertoni, F., Boriani, S., Laus, M. & Campanacci, M. Periosteal chondrosarcoma and periosteal osteosarcoma. Two distinct entities. *J Bone Joint Surg Br* **64**, 370–376 (1982).
61. Grimer, R. J. *et al.* Periosteal osteosarcoma – a European review of outcome. *European Journal of Cancer* **41**, 2806–2811 (2005).
62. Bacci, G. *et al.* Long-Term Outcome for Patients With Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremity Treated at the Istituto Ortopedico Rizzoli According to the Istituto Ortopedico Rizzoli/Osteosarcoma-2 Protocol: An Updated Report. *JCO* **18**, 4016–4027 (2000).
63. Rose, P. S., Dickey, I. D., Wenger, D. E., Unni, K. K. & Sim, F. H. Periosteal osteosarcoma: long-term outcome and risk of late recurrence. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **453**, 314–317 (2006).
64. Kleihues, P., Schäuble, B., Hausen, A. zur, Estève, J. & Ohgaki, H. Tumors associated with p53 germline mutations: a synopsis of 91 families. *The American Journal of Pathology* **150**, 1 (1997).
65. Ji, J. & Hemminki, K. Familial risk for histology-specific bone cancers: an updated study in Sweden. *Eur. J. Cancer* **42**, 2343–2349 (2006).
66. Radig, K., Schneider-Stock, R., Haeckel, C., Neumann, W. & Roessner, A. p53 gene mutations in osteosarcomas of low-grade malignancy. *Hum. Pathol.* **29**, 1310–1316 (1998).
67. Hauben, E. I. *et al.* Multiple primary malignancies in osteosarcoma patients. Incidence and predictive value of osteosarcoma subtype for cancer syndromes related with osteosarcoma. *Eur. J. Hum. Genet.* **11**, 611–618 (2003).
68. Ritts, G. D., Pritchard, D. J., Unni, K. K., Beabout, J. W. & Eckardt, J. J. Periosteal osteosarcoma. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 299–307 (1987).
69. Kawaguchi, N., Ahmed, A. R., Matsumoto, S., Manabe, J. & Matsushita, Y. The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 165–172 (2004).
70. Hoshi, M. *et al.* Report of four cases with high-grade surface osteosarcoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **36**, 180–184 (2006).
71. Yamaguchi, H., Nojima, T., Yagi, T., Masuda, T. & Sasaki, T. High-grade surface osteosarcoma of the left ilium. A case report and review of the literature. *Acta Pathol. Jpn.* **38**, 235–240 (1988).
72. Hermann, G., Abdelwahab, I. F., Kenan, S., Lewis, M. M. & Klein, M. J. Case report 795. High-grade surface osteosarcoma of the radius. *Skeletal Radiol.* **22**, 383–385 (1993).
73. Patel, A. J. *et al.* Radiation-induced osteosarcomas of the calvarium and skull base. *Cancer* **117**, 2120–2126 (2011).
74. Ottaviani, G. & Jaffe, N. The etiology of osteosarcoma. *Cancer Treat. Res.* **152**, 15–32 (2009).

75. Hawkins, M. M., Draper, G. J. & Kingston, J. E. Incidence of second primary tumours among childhood cancer survivors. *Br. J. Cancer* **56**, 339–347 (1987).
76. Hsieh, S.-T., Guo, Y.-C., Tsai, T.-L., Li, W.-Y. & Lin, C.-Z. Parosteal osteosarcoma of the mastoid bone following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *J Chin Med Assoc* **67**, 314–316 (2004).
77. Masuda, S. & Murakawa, Y. Postirradiation parosteal osteosarcoma. A case report. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 204–207 (1984).
78. Tabone, M. D. *et al.* Outcome of radiation-related osteosarcoma after treatment of childhood and adolescent cancer: a study of 23 cases. *J. Clin. Oncol.* **17**, 2789–2795 (1999).

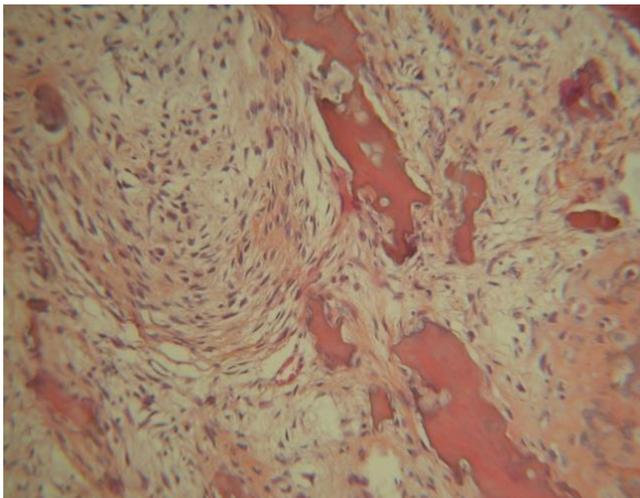
ANNEXES

Annexe I : Classification OMS 2002 des tumeurs osseuses bénignes et malignes

CARTILAGE TUMOURS Osteochondroma Chondroma Enchondroma Periosteal chondroma Multiple chondromatosis Chondroblastoma Chondromyxoid fibroma Chondrosarcoma Central, primary, and secondary Peripheral Dedifferentiated Mesenchymal Clear cell	OSTEOGENIC TUMOURS Osteoid osteoma Osteoblastoma Osteosarcoma Conventional chondroblastic fibroblastic osteoblastic Telangiectatic Small cell Low grade central Secondary Parosteal Periosteal High grade surface
FIBROGENIC TUMOURS Desmoplastic fibroma Fibrosarcoma	FIBROHISTIOCYTIC TUMOURS Benign fibrous histiocytoma Malignant fibrous histiocytoma
EWING SARCOMA/PRIMITIVE NEUROECTODERMAL TUMOUR Ewing sarcoma	HAEMATOPOIETIC TUMOURS Plasma cell myeloma Malignant lymphoma, NOS
GIANT CELL TUMOUR Giant cell tumour Malignancy in giant cell tumour	NOTOCHORDAL TUMOURS Chordoma
VASCULAR TUMOURS Haemangioma Angiosarcoma	SMOOTH MUSCLE TUMOURS Leiomyoma Leiomyosarcoma
LIPOGENIC TUMOURS Lipoma Liposarcoma	NEURAL TUMOURS Neurilemmoma
MISCELLANEOUS TUMOURS Adamantinoma Metastatic malignancy	MISCELLANEOUS LESIONS Aneurysmal bone cyst Simple cyst Fibrous dysplasia Osteofibrous dysplasia Langerhans cell histiocytosis Erdheim-Chester disease Chest wall hamartoma
JOINT LESIONS Synovial chondromatosis	

Annexe II : Classification Huvos et Rosen

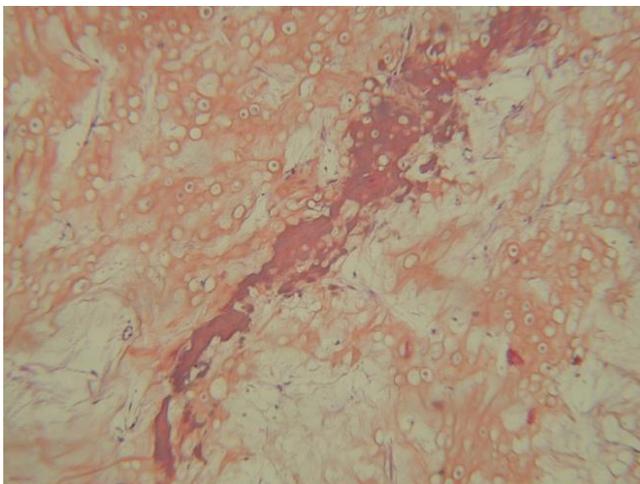
Grade	Pourcentage de cellules tumorales viables
I	>95
II a	50 à 94
II b	6 à 49
III	1 à 5
IV	0



Grade 1 → peu ou pas de nécrose

Grade 2 → foyers tumoraux histologiquement viables > 10 % masse tumorale

⇒ Mauvais Répondeur (MR)



Grade 3 → foyers épars de cellules tumorales viables \leq 10 % masse tumorale

Grade 4 → pas de cellules tumorales viables

⇒ Bon Répondeur (BR)

Annexe III : Notes d'informations Parents

Docteur XXX

....., le XX/XX/20XX

Monsieur OU Madame XXXX

Madame, Monsieur,

Le Dr Castex de l'équipe d'oncologie du CHU de Toulouse souhaite étudier une maladie rare pour laquelle votre enfant a été traité dans le passé : l'ostéosarcome de surface.

Cette maladie a été peu étudiée. L'objectif de ce travail est d'analyser le plus de données possible sur les traitements de cette maladie pour pouvoir écrire des recommandations thérapeutiques pour les patients à venir. Cette étude n'apportera aucun bénéfice pour votre enfant mais aidera à améliorer la prise en charge des enfants qui seront traités dans les années à venir.

Il est prévu d'étudier les dossiers médicaux des enfants (environ 15) ayant été traités pour un ostéosarcome de surface entre le 1^{er} janvier 1990 et le 1^{er} janvier 2011 en France. Le Dr Castex aurait donc besoin d'étudier le dossier médical de votre enfant. Il ne vous sera demandé aucune information supplémentaire. Ainsi, si vous ne vous y opposez pas, nous autoriserons l'accès à son dossier.

Tous vos droits prévus par la CNIL* (Commission nationale de l'informatique et des Libertés) seront respectés. Les données concernant votre enfant seront codées et vous pouvez à tout moment vous opposer à l'utilisation des données concernant votre enfant.

Si vous ne désirez pas accorder le droit d'analyser les données concernant votre enfant, vous pouvez le signaler par écrit à l'adresse suivante :

Gwennaëlle Le Roy
Coordinatrice d'Etudes Cliniques Hémato-oncologie
Recherche clinique Hémato-Oncologie
Bâtiment modulaire - Hôpital des enfants
330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034
31 059 TOULOUSE CEDEX 9

ou par mail : leroy.g@chu-toulouse.fr , ou encore par téléphone au N° : 05 67 77 13 94

Dans ce cas son dossier ne sera pas étudié.

Dans le cas contraire, le Dr Castex de Toulouse se tient à votre disposition pour de plus amples renseignements. Vous pouvez la contacter via Mlle Le Roy (coordonnées ci-dessus).

Veillez agréer, Madame, Monsieur, nos plus sincères remerciements.

Dr XXXXXXXX

** loi n° 2004-801 du 6/08/2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6/01/1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.*

Annexe IV : Note d'information Enfants

Docteur XXX

....., le XX/XX/20XX

Le Dr Castex de l'hôpital des enfants de Toulouse souhaite étudier une maladie rare que tu as eue et dont tu as été guéri: l'ostéosarcome de surface.

Cette maladie a été peu étudiée. On veut mieux la comprendre et écrire des conseils pour aider à guérir les futurs enfants malades.

Pour mieux comprendre cette maladie, le Dr Castex a besoin d'étudier ton dossier médical où sont notées toutes les informations sur ta maladie.

On ne te demandera rien de plus.

Si tu ne veux pas qu'on regarde ton dossier, tu as le droit de le dire à tes parents et ils refuseront pour toi.

Dans ce cas ton dossier ne sera pas étudié.

Si tu es d'accord, nous te remercions car cela va beaucoup nous aider.

Dr XXXXXXXX

Annexe V : Cahier d'observation (CRF)

Ostéosarcomes de surface

Date du recueil de données -- / -- / -- jj/mm/yy

Critères d'inclusion validés: diagnostique d'ostéosarcome de surface, traité entre le 01/01/1990 et le 01/01/2011

(cocher)

oui

non

si "non" : préciser: -----

si non, arrêt du recueil.

Refus d'un parent ou du majeur: *Oui*

non

si oui, arrêt du recueil.

Date naissance -- / -- / --

Sexe *M*

F

Diagnostic

Date diagnostic -- / -- / --

localisé

métastatique

localisation: quel os? -----

dimensions en x

x

*mm*mm*mm*

Traitement

Chirurgie diagnostique: *oui* *non* date / /

biopsie

si reconstruction: type

exérèse complète

prothèse

résidu micro

greffe osseuse

résidu macro

*péroné
vascularisé*

autre:

Chimiothérapie pré op: *oui* *non* date / /

méthotrexate

ifosfamide

VP16

adriamycine

platines

autre:

Chirurgie post chimio *oui* *non* date / /

exérèse complète

si reconstruction: type

prothèse

résidu micro

greffe osseuse

résidu macro

*péroné
vascularisé*

% de cellules viables (sur %
CR anapath)

Chimiothérapie post-op *oui* *non*

date __/__/__

méthotrexate

ifosfamide

VP16

adriamycine

platines

autre:

Si traitement selon un protocole? Nom du protocole: _____

Fin de traitement et Suivi

Statut en fin de traitement:

RC

Date évaluation __/__/__

VGPR

PR

NR

Progression

Progression ou rechute post fin de traitement

Rechute

oui *non*

date

__/__/__

Progression

oui *non*

date

__/__/__

Traitement complémentaire pour la rechute ou progression:

statut au dernier follow-up

Date dernières nouvelles:

__/__/__

RC

Résidu micro stable

Résidu macro stable

Progression

date (si différente ci-dessus)

__/__/__

Rechute

date

__/__/__

Décès

date

__/__/__

cause

Date

__/__/__

Signature

Annexe VI : Tableau récapitulatif des 28 patients inclus

N°	Sexe	Age au diag	Os concerné	Chirurgie première	Anapath	Chimio pré-op	Chirurgie Exérèse	Grade réponse	Chimio post op	Statut en fin de traitement	Rechute	Second cancer	Statut aux dernières nouvelles	Particularités
1	F	5,9	Péroné	Exérèse complète	Périosté	non			non	RC			RC	
2	F	16,5	Fémur	Biopsie	Para-ostéal	oui	complète	MR	oui	RC			RC	
3	F	10,1	Fémur	Biopsie	Para-ostéal	non	complète		oui	RC			RC	Anapath (2) : POS + foyer dédiff.
4	F	16,3	Fémur	Biopsie	Périosté	oui	complète	MR	oui	RC			RC	
6	F	15,5	Fémur	Biopsie	Périosté	oui	complète	BR	oui	RC			RC	
7	F	14,5	Tibia	Biopsie	Périosté	non	complète		non	RC			RC	
8	M	10,4	Acromion	Biopsie	Para-ostéal	oui	complète	MR	oui	RC			RC	Anapath (2) : POS + foyer dédiff.
9	F	16,4	Tibia	Exérèse complète	Surface de haut grade				oui	RC			RC	
10	M	17,5	Fémur	Biopsie	Para-ostéal	oui	complète	MR	oui	RC			RC	
11	F	17,1	Fémur	Biopsie	Para-ostéal	oui	incomplète	MR	oui	RC			RC	Radiothérapie
12	M	15,9	Fémur	Biopsie	Périosté	oui	complète	BR	oui	RC			RC	
13	F	14	Fémur	Biopsie	Périosté	oui	complète	BR	oui	RC		CCI sein	RC	OS en territoire irradié (rhabdomyosarcome de la cuisse)
14	F	17,9	Humérus	Exérèse complète	Para-ostéal	non			non	RC			RC	

N°	Sexe	Age au diag	Os concerné	Chirurgie première	Anapath	Chimio pré-op	Chirurgie Exérèse	Grade réponse	Chimio post op	Statut en fin de traitement	Rechute	Second cancer	Statut aux dernières nouvelles	Particularités
15	F	13,5	Fémur	Biopsie	Para-ostéal	non	complète		non	RC			RC	
16	M	15,7	Tibia	Biopsie	Périosté	oui	complète	BR	oui	RC			RC	
18	M	9,8	Tibia	Biopsie	Périosté	oui	complète	BR	oui	RC	Localisations secondaires (côte, fémur G, tibia D) ⚡ TTT chirurgical	Liposarcome cuisse + métastases	DC	
19	F	7,9	Tibia	Biopsie	Périosté	oui	complète	BR	oui	RC		Tumeur cérébrale	DC	Li Fraumeni
20	F	12,4	Radius	Biopsie	Périosté	oui	complète	BR	oui	RC			RC	
21	F	12,6	Fémur	Biopsie	Périosté	oui	complète	BR	oui	RC			RC	ATCD néphroblastome
22	F	8,9	Fémur	Biopsie	Périosté	oui	complète	MR	oui	RC			RC	Li Fraumeni
23	F	14,2	Humérus	Biopsie	Périosté	oui	complète	BR	oui	RC	Localisations secondaires (os et poumon) ⚡ Chirurgie et chimio haute dose	Tumeur cérébrale	DC	ATCD Corticosurrénalome et rhabdomyosarcome Li Fraumeni
25	M	11,6	Fémur	Exérèse incomplète	Para-ostéal	oui	complète	MR	oui	RC			RC	
26	M	14,6	Tibia	Biopsie	Périosté	oui	complète	BR	oui	RC			RC	
27	F	5,8	Péroné	Biopsie	Périosté	non	complète		non	RC			RC	
28	F	16,3	Humérus	Biopsie	Para-ostéal	non	complète		non	RC			RC	
29	F	15,5	Radius	Exérèse incomplète	Para-ostéal	non	complète		non	RC			RC	
30	F	17,9	Fémur	Exérèse incomplète	Para-ostéal	oui	complète	MR	oui	RC	Rechute locale ⚡ TTT chirurgical		RC	
32	F	14,1	Fémur	Biopsie	Périosté	oui	complète	MR	oui	RC			RC	

TITRE EN ANGLAIS : Pediatrics Surface Osteosarcomas. A french multicenter study (SURFOS).

RESUME EN ANGLAIS :

Background and objectives : The great majority of osteosarcomas (OS) are intra-medullary lesions, but a small proportion arise from the surface of bone. Surface OS can be divided into three distinct histologic subtypes : parosteal OS, periosteal OS and high-grade surface OS. The objective of this study was to review and analyse the treatments of these tumors in order to upgrade and homogenize practises for the managment of surface OS in children.

Methods : We reviewed the therapeutic managment of 28 cases of pediatric (under 18 years) surface OS treated in 11 french Cancer Center between 1990 et 2010.

Results : Eleven patients had parosteal, sixteen patients had periosteal and one patient had high-grade surface OS. The median age at the diagnosis was 14,3 years (range, 5,8 – 17,9 years). Seven patients were male. None had metastatic disease at diagnosis. All 28 patients were treated with surgery, and 21 (7 with parosteal, 13 with periosteal and 1 with high-grade tumors) received chemotherapy. Three patients relapsed (local relapse for 1 patient with parosteal OS and distant relapses for 2 patients with periosteal OS) and four patients with periosteal OS developped a second cancer (at the origin of the deaths for three of them). The 11-year overall survival rate was 100% for parosteal OS and $63 \pm 18\%$ for periosteal OS.

Conclusions : The histologic grade predicts the clinical behavior of pediatric surface OS. Complete resection is the treatment of choice regardless of tumor subtype. Whereas chemotherapy is not indicated for parosteal OS, its role in periosteal OS remains controversial.

NOM : BOULANGER

Prénom : Cécile

TITRE : Les ostéosarcomes de surface de l'enfant. Etude française multicentrique (SURFOS).

Toulouse, le 12 avril 2013

RESUME :

Introduction : La grande majorité des ostéosarcomes (OS) sont des lésions intra-médullaires, mais une petite proportion d'entre eux se développent à la surface des os. Les OS de surface peuvent être séparés en trois sous-types histologiques distincts : les OS para-ostéaux, les OS périostés et les OS de surface de haut grade. L'objectif de cette étude était d'améliorer la connaissance de cette pathologie rare ainsi que d'optimiser et homogénéiser la prise en charge thérapeutique des enfants atteints d'OS de surface.

Matériel et Méthodes : Nous avons étudié la prise en charge thérapeutique de 28 cas pédiatriques (patients de moins de 18 ans) traités dans 11 centres français de la SFCE pour un OS de surface entre 1990 et 2010.

Résultats : Onze patients ont été pris en charge pour un OS para-ostéal, 16 patients pour un OS périosté et un seul patient pour un OS de surface de haut grade. L'âge médian au diagnostic était de 14,3 ans [5,8 ans – 17,9 ans]. Sept patients étaient de sexe masculin. Tous les patients avaient une maladie localisée au diagnostic. Les 28 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical et 21 patients (7 avec un OS para-ostéal, 13 avec un OS périosté et un avec un OS de surface de haut grade) ont également été traités par chimiothérapie. Trois patients ont présenté une rechute (rechute locale pour un patient avec un OS para-ostéal et rechutes à distance pour 2 patients avec un OS périosté) et 4 patients avec un OS périosté ont développé un second cancer (dont 3 en sont décédés). La survie globale à 11 ans était de 100% pour les OS para-ostéaux et $63 \pm 18\%$ pour les OS périostés.

Conclusion : Le sous-type histologique prédit le comportement clinique des OS de surface. La résection chirurgicale complète est le traitement de choix pour les trois sous-types. Alors que la chimiothérapie n'est pas indiquée pour les OS para-ostéaux, son rôle dans les OS périostés reste controversé.

TITRE EN ANGLAIS : Pediatrics Surface Osteosarcomas. A french multicenter study (SURFOS).

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE: Médecine spécialisée clinique

MOTS CLES : ostéosarcome de surface; pédiatrie ; para-ostéal ; périosté ; surface de haut grade

Faculté de Médecine Toulouse Purpan – 37 Allée Jules Guesde – BP 7202

31073 Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse : Docteur Marie-Pierre Castex
