



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Les sarcomes osseux primitifs rares de l'enfant, de l'adolescent et
du jeune adulte :
étude rétrospective descriptive nationale de 2012 à 2021**

Présentée et soutenue publiquement le 17 avril 2023 à 18 heures
au Pôle Formation
par **Rafaël MOISAN**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseurs :

Madame le Professeur Sylvie NGUYEN

Monsieur le Professeur Sébastien AUBERT

Monsieur le Docteur Damien FRON

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Cyril LERVAT

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses.

celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des sigles et acronymes

ACT	tumeur cartilagineuse atypique
ADN	acide désoxyribonucléique
AJA	adolescent et jeune adulte
BCB	base clinico—biologique
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CNIL	Commission nationale de l'Informatique et des Libertés
GSF-GETO	Groupe Sarcome Français – Groupe d'Etude des Tumeurs Osseuses
ICD-O	<i>International Classification of Diseases for Oncology</i>
INCa	Institut National du Cancer
IRM	imagerie par résonance magnétique
ITK	inhibiteur de protéines kinases
MFH	histiocytome fibreux malin
NOS	<i>not otherwise specified</i>
OFD-like	<i>ostéofibrodysplasie-like</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
CPD	chordome peu différencié
CSX	chondrosarcome de grade X
PDGFR	<i>platelet-derived growth factor receptor</i>
PO	per os
PS100	protéine S100
RC1	rémission complète après premier traitement
RRePS	Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes des tissus mous et des viscères
SFCE	Société Française de Lutte contre les Cancers et Leucémies de l'Enfant et de l'adolescent
TDM	tomodensitométrie
TEP-TDM au FDG	tomographie par émission de positrons au fluorodésoxyglucose
UPS	sarcome pléomorphe indifférencié
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
I. Les sarcomes osseux primitifs	9
I.1. Généralités	9
I.1.1. Définition	9
I.1.2. Epidémiologie	9
I.1.3. Présentation clinique	9
I.1.4. Diagnostic	10
I.1.5. Traitement	10
a) Traitement systémique	11
b) Traitement loco-régional	11
I.1.6. Suivi	12
I.2. Classification des tumeurs osseuses	13
I.3. Sarcomes osseux les plus fréquents	14
I.3.1. Ostéosarcome	14
I.3.2. Sarcome d'Ewing	17
I.3.3. Chondrosarcome	18
II. Sarcomes osseux primitifs rares	21
II.1. Définition	21
II.2. Classification	22
II.3. Présentation des entités les plus fréquentes	25
II.3.1. Sarcome indifférencié pléomorphe (UPS)	25
II.3.2. Adamantinome	27
II.3.3. Chordome	29
II.3.4. Léiomyosarcome	32
II.3.5. Angiosarcome	33
III. NETSARC+ et les bases de données	35
III.1. Les réseaux nationaux	35
III.2. La BCB sarcomes	36
IV. Rationnel et objectif de l'étude	36

METHODOLOGIE	41
I. Données de l'étude	41
I.1. Critères d'inclusion et d'exclusion	41
I.2. Données recueillies	42
I.3. Déroulement du recueil	43
II. Analyse statistique	44
III. Aspects réglementaires	45
RESULTATS	47
I. Population étudiée	47
II. Caractéristiques cliniques et thérapeutiques	47
II.1. Tumeurs de bas risque	49
II.1.1. Adamantinomes	49
II.1.2. Chordomes	49
II.2. Tumeurs de haut risque	50
II.2.1. Sarcomes indifférenciés	50
II.2.2. Groupe « autres »	50
III. Devenir des patients	52
III.1. Tumeurs de bas risque	52
III.1.1. Adamantinomes	52
III.1.2. Chordomes	52
III.2. Tumeurs de haut risque	53
III.2.1. Sarcomes indifférenciés	53
a) Patients mis en RC1	53
b) Patients ayant rechuté ou progressé	55
c) Traitements des rechutes et progressions	55
III.2.2. Groupe « autres »	56
a) Léiomyosarcomes	56
b) Angiosarcome	56
III.3. Données de survie	60
III.4. Facteurs pronostiques	63

DISCUSSION	67
I. A propos des entités histologiques décrites	68
I.1. Choix des entités incluses	68
I.2. Difficultés de nomenclatures	68
I.3. Comparaison de la distribution avec l'adulte	70
II. Facteurs prédisposants	71
III. Tumeurs de bas risque	72
III.1. Adamantinome	72
III.2. Chordome	73
IV. Tumeurs de haut risque	74
IV.1. Sarcomes indifférenciés	75
IV.1.1. Présentation clinique	75
IV.1.2. Traitement	77
IV.2. Léiomyosarcome	79
IV.3. Angiosarcome	79
V. Limites de l'étude	80
CONCLUSION	83
BIBLIOGRAPHIE	85
RESUME	94

INTRODUCTION

I. Les sarcomes osseux primitifs

I.1. Généralités

I.1.1. Définition

Un sarcome est une tumeur maligne dérivant d'une cellule mésenchymateuse. Les cellules mésenchymateuses sont à l'origine des tissus conjonctifs comme les os, le cartilage, les muscles et la graisse (1). Les sarcomes sont susceptibles de se développer dans toutes les régions anatomiques et sont subdivisés en deux principaux groupes : les sarcomes des tissus mous et les sarcomes osseux (2).

I.1.2. Epidémiologie

Les sarcomes osseux comptent pour moins de 0,2% des néoplasies malignes tous âges confondus. Les trois sarcomes osseux les plus fréquents en population générale sont par ordre décroissant : l'ostéosarcome, le chondrosarcome et le sarcome d'Ewing. L'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing affectent essentiellement les enfants et AJA alors que le chondrosarcome concerne quant à lui surtout les sujets plus âgés (2,3).

I.1.3. Présentation clinique

La pathologie peut être révélée par des douleurs osseuses, une masse ou tuméfaction, ou un signe de compression viscérale ou neurologique (2,3).

La radiographie standard, complétée éventuellement par une TDM, permet de rechercher des signes d'agressivité d'une lésion développée au niveau d'un segment

osseux. Une IRM de tout ce segment est nécessaire afin de mieux décrire la lésion et ses rapports et de guider une biopsie en cas de critères péjoratifs à l'imagerie (3).

I.1.4. Diagnostic

Le diagnostic est posé par l'analyse anatomopathologique d'une biopsie lésionnelle obtenue par voie chirurgicale ou percutanée sous repérage radiologique. En cas de biopsie chirurgicale, le geste doit être réalisé par l'équipe qui réalisera l'exérèse carcinologique ultérieure. Le diagnostic final est établi par un pathologiste expert en sarcomes osseux, suivant les critères de l'OMS mis à jour en 2020 (1).

Le bilan d'extension, outre l'IRM du segment osseux atteint dans son intégralité (incluant les articulations de contiguïté), comprend une TDM thoracique et éventuellement une scintigraphie osseuse ou une TDM-TEP au FDG selon le type de tumeur (2,3).

I.1.5. Traitement

Toute prise en charge de sarcome osseux repose sur une décision collégiale en réunion de concertation pluridisciplinaire et dépendra du type de tumeur et de son extension (2–4).

Les sarcomes osseux sont le plus souvent traités successivement par :

- une chimiothérapie néoadjuvante ;
- un traitement direct de la tumeur par geste loco-régional (chirurgie et/ou radiothérapie) ;
- une chimiothérapie adjuvante.

a) *Traitement systémique*

La majorité des sarcomes osseux de haut grade est traitée par chimiothérapie. Les protocoles de chimiothérapie sont souvent administrés dans le cadre d'études cliniques. Ces thérapeutiques, comme les traitements locaux, doivent être menées dans des centres experts de la SFCE et/ou GSF-GETO. Les thérapies ciblées sont dans ce domaine en plein essor (2–4).

b) *Traitement loco-régional*

La chirurgie est le traitement local de référence des sarcomes. Dans la mesure du possible, elle doit être totale avec des marges d'exérèses larges et la plus conservatrice possible. Le rachis et le bassin demeurent des localisations complexes pour ces interventions (3,4).

La chirurgie conservatrice comporte une première étape d'exérèse carcinologique souvent suivie d'une reconstruction osseuse.

L'amputation doit toujours être discutée, notamment si l'exérèse totale paraît difficile ou impossible et/ou en cas de risque ultérieur de mauvaise cicatrisation, d'infection ou de séquelles fonctionnelles. Le souhait du patient est un élément à prendre en compte.

La reconstruction a pour objectifs la restauration de la fonction et/ou de l'esthétisme.

Les techniques employées sont (4) :

- l'allogreffe osseuse ;
- l'autogreffe osseuse ;
- l'endoprothèse ;
- l'arthrodèse.

Les sarcomes osseux ont des différences de sensibilité à la radiothérapie. Elle a un rôle majeur dans le sarcome d'Ewing que ce soit en post-opératoire pour les tumeurs n'ayant pas eu de résection complète, une réponse histologique inadéquate à la chimiothérapie et/ou pour certaines localisations à haut risque de récurrence locale (comme le bassin ou les vertèbres) ou en cas de gros volume initial (2,3). Aussi, en cas de métastases pulmonaires, la radiothérapie bipulmonaire est indiquée chez les patients en rémission complète après la chimiothérapie (5). La radiothérapie est également considérée pour les autres entités histologiques en cas de maladie (tumeur primitive ou métastases) (2–4).

I.1.6. Suivi

Le suivi après traitement des sarcomes osseux recommandé par les sociétés européennes comprendra au minimum un examen physique, une imagerie du site primitif, ainsi qu'une radiographie ou une TDM thoracique à la recherche de métastase (3).

Pour les formes de haut grade, les examens doivent être réalisés : tous les 3 mois pour les 2 premières années, puis tous les 6 mois de la 3^{ème} à la 5^{ème} année, puis tous les 6 à 12 mois de la 6^{ème} à la 10^{ème} année et enfin annuellement.

Pour les formes de bas grade, la fréquence de suivi peut être moins élevée : tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuellement.

La durée totale de suivi est de 5 à 10 ans selon les pratiques locales et le contexte clinique.

Les effets toxiques à long terme de la chimiothérapie, de la chirurgie et de la radiothérapie doivent être évalués pendant plus de 10 ans après le traitement, en fonction du protocole utilisé.

I.2. Classification des tumeurs osseuses

La classification de l'OMS des tumeurs osseuses, mise à jour en 2020 est la référence pour le diagnostic des tumeurs osseuses. Elle vise à une homogénéisation des pratiques. Il y a neufs groupes tumoraux classés selon la lignée cellulaire d'origine (1) :

- les tumeurs chondrogéniques ;
- les tumeurs ostéogéniques ;
- les tumeurs fibrogéniques ;
- les tumeurs vasculaires de l'os ;
- les tumeurs ostéoclastiques riches en cellules géantes ;
- les tumeurs notochordales ;
- les autres tumeurs mésenchymateuses de l'os ;
- les néoplasies hématologiques de l'os.

Par ailleurs, la classification de l'OMS 2020 fait apparaître un nouveau chapitre distinct appelé « sarcomes indifférenciés à petites cellules rondes de l'os et des tissus mous ».

Chaque catégorie peut inclure des sous-types avec des caractéristiques cliniques et pathologiques bien distinctes.

Pour chaque entité, il est décrit :

- son code d'identification ICD-O ;
- le groupe tumoral auquel elle appartient ;
- le potentiel de malignité (bénin, intermédiaire, malin) ;

- les caractéristiques cliniques ;
- les caractéristiques histologiques ;
- les caractéristiques immunohistochimiques ;
- les caractéristiques de biologie moléculaire.

Les découvertes anatomopathologiques, cytogénétiques, immunohistochimiques et en biologie moléculaire ont conduit aux reclassements d'entités ainsi qu'à la description de sous-classes (1).

I.3. Sarcomes osseux les plus fréquents

I.3.1. Ostéosarcome

L'ostéosarcome est un sarcome osseux primitif dont les cellules tumorales produisent de la matrice ostéoïde (1).

Il s'agit du principal cancer osseux primitif. Le ratio homme-femme est de 1.4:1 avec deux pics d'incidences (6,7) :

- entre 10 et 25 ans, majoritaire et sporadique. Ce pic s'accroît entre 15 et 19 ans où l'on observe une incidence annuelle de 8 à 11 par million ;
- après 60 ans, souvent secondaire à de la radiothérapie ou à une dysplasie osseuse.

Une prédisposition génétique existe dans environ 10% des cas, souvent par mutation du gène p53 ou de Rb (8).

Tous les os peuvent être atteints, mais la distribution squelettique prédomine au niveau des os longs avec une atteinte métaphyso-épiphysaire. Les trois localisations les plus fréquentes sont le fémur distal (30%), le tibia proximal (15%) et l'humérus (15%) (9).

En radiographie standard, l'ostéosarcome peut avoir un aspect d'ostéocondensation, d'ostéolyse ou mixte. Les tissus mous sont souvent envahis. Le triangle de Codman est une image typique consistant en une zone triangulaire de calcification périostée à la limite séparant la tumeur du tissu sain (6).

Le bilan d'extension associe une IRM osseuse, une TDM thoracique et une scintigraphie osseuse (3). Les métastases sont présentes au diagnostic dans 15 à 20% des cas et sont préférentiellement pulmonaires (10). La présence d'une maladie initiale disséminée est le facteur de mauvais pronostic principal (9,10).

L'anatomopathologie visualise une tumeur productrice d'ostéoïdes c'est-à-dire de matrice osseuse. La classification de l'OMS distingue six sous-classes en fonction de leurs histologies et de leur localisations (1):

- ostéosarcome central de bas grade ;
- ostéosarcome non spécifié (ou NOS) ;
- ostéosarcome parostéal ;
- ostéosarcome périosté ;
- ostéosarcome périphérique de haut grade ;
- ostéosarcome secondaire.

Aucun profil immunologique spécifique n'a été identifié (1). Les mutations génétiques intratumorales sont nombreuses et dominées par des inactivations de TP53 et Rb (11).

La chirurgie carcinologique à marges larges réalisée par une équipe spécialisée est un prérequis au contrôle local de la maladie (3,7).

En France, elle est réalisée après une chimiothérapie d'induction de type méthotrexate, étoposide et ifosfamide) (12) ou de type API-AI (doxorubicine, cisplatine et ifosfamide) (13), selon l'âge. La réponse tumorale initiale visualisée sur la pièce chirurgicale est un facteur pronostic majeur et guide le traitement adjuvant. Une bonne réponse histologique est définie comme la présence de moins de 10% de cellules viables (9). La chimiothérapie adjuvante est adaptée à la réponse histologique ou au caractère métastatique initial (7,14,15). Actuellement, l'étude randomisée de phase 2 SARCOME 13/OS2016 évalue l'efficacité du mifamurtide en association à la chimiothérapie postopératoire chez des patients ayant un ostéosarcome de haut grade à haut risque de rechute (mauvaise réponse histologique à la chimiothérapie ou ostéosarcome métastatique) (16).

L'ostéosarcome est radio-résistant et les indications d'irradiation sont principalement retenues en cas de tumeur non opérable (7,17).

En cas de forme métastatique, le traitement chirurgical de toutes les lésions est un prérequis à la survie (10,18).

Les rechutes, le plus souvent pulmonaires, surviennent dans environ 25% des cas. L'exérèse est essentielle à la survie et la place d'un traitement systémique est plus controversée (19–21).

La survie globale à 5 ans des formes localisées est de 70% et baisse à 40% en cas de maladie d'emblée métastatique. En cas de rechute, elle se situe entre 20 et 40% (22).

I.3.2. Sarcome d'Ewing

Le sarcome d'Ewing appartient au groupe des néoplasies mésenchymateuses à cellules rondes indifférenciées de haute agressivité (1).

Il s'agit de la troisième tumeur osseuse primitive maligne la plus fréquente. Le pic d'incidence apparaît à 15 ans avec une prédominance masculine à 3 pour 1. Il n'y a pas de prédisposition génétique franche (2,3,23).

La découverte est fréquemment associée à des signes neurologiques de compression médullaire et d'une extension importante dans les tissus mous. Les localisations principales sont les diaphyses des os long (50%), le bassin, les côtes et les os plats. Cependant, la tumeur a pour origine les tissus mous dans 30% des cas et il existe des formes viscérales (2,3,23).

L'image radiographique classique est une image ostéolytique au niveau de la diaphyse-métaphyse osseuse avec un aspect en peau d'oignon caractéristique. Le bilan d'extension fait appel à une TDM thoracique et une TDM-TEP au FDG. Il met en évidence des métastases dans 25-30% des cas, préférentiellement pulmonaires (2,3,23).

En anatomopathologie, le sarcome d'Ewing a un aspect de tumeur à petites cellules rondes bleues marquant le CD99+. La mise en évidence d'un transcrite spécifique impliquant EWSR1 confirme le diagnostic (1).

Les facteurs de mauvais pronostic sont la présence de métastases, un volume tumoral important, une atteinte axiale ou pelvienne, un âge de plus de 15 ans et une mauvaise réponse histologique après la chimiothérapie d'induction (24).

Le traitement habituel débute par une polychimiothérapie séquentielle alternant vincristine/doxorubicine/cyclophosphamide et ifosfamide/étoposide (VDC/IE). Un traitement local par chirurgie et/ou radiothérapie selon les possibilités d'exérèse est par la suite requis. Le traitement adjuvant des patients à risque standard (non métastatiques, bon répondeurs) est une alternance d'ifosfamide/étoposide et vincristine/cyclophosphamide (IE/VC) (3,23,24)

Pour les formes de haut risque (métastatiques ou en cas de mauvaises réponses histologiques) d'autres traitements sont proposés (5,25) dont :

- irradiation bi-pulmonaire dans les formes métastatiques pulmonaires isolées ;
- chimiothérapie à haute dose par busulfan et de melphalan avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

La survie à 5 ans en cas de maladie localisée est de 70 à 80% et est égale à 50% en cas de métastase. Les rechutes sont associées à un pronostic sombre avec une survie à 5 ans de moins de 10% (5,25).

I.3.3. Chondrosarcome

a) En population adulte

Les chondrosarcomes constituent un groupe hétérogène de tumeurs osseuses malignes productrices de matrice cartilagineuse (1).

Le chondrosarcome conventionnel est la sous-classe la plus fréquente avec une incidence annuelle de 0.2 pour 100 000. L'âge médian au diagnostic se situe entre 30 et 60 ans. Le sex ratio est proche de 1. Les autres sous-types sont extrêmement rares (3).

Le chondrosarcome peut être secondaire à une lésion pré-cancéreuse comme l'enchondrome et l'ostéochondrome (3).

Le grade histologique est l'un des indicateurs les plus importants du comportement clinique et du pronostic (26,27). Les chondrosarcomes sont classés sur une échelle de 1 à 3, en fonction de la taille et de la couleur des noyaux cellulaires, de l'activité mitotique et du degré de cellularité (1). On distingue :

- les chondrosarcomes de classe 1 (CS1) avec une agressivité locale mais qui ne métastasent pas. La survie à dix ans est de 83 à 95 % (26–28) ;
- les chondrosarcomes de classe 2 (CS2) avec un potentiel métastatique intermédiaire. La survie à dix ans est d'environ 64 à 86 % (26–28) ;
- les chondrosarcomes de classe 3 (CS3) avec potentiel métastatique élevé. Le taux de survie à 10 ans est d'environ 29 à 55 % (26–28).

Le terme « tumeur cartilagineuse atypique » (ACT) définit des lésions de bas grade d'agressivité locale et qui ne métastasent pas en tenant compte des différences de comportement biologique en fonction de la localisation. Les ACT comprennent les tumeurs du squelette appendiculaire (os tubulaires longs et courts), tandis que le CS1 est utilisé pour désigner les tumeurs du squelette axial (y compris le bassin, l'omoplate et la base du crâne) (1).

La majorité des chondrosarcomes conventionnels sont des ACT/CS1 ou CS2 (28,29).

Les progrès de la génétique, de l'épigénétique et de la biologie ont considérablement éclairé l'oncogénèse de cette maladie (30).

La distinction radiologique entre les lésions cartilagineuses bénignes et malignes peut être difficile. Une atteinte du squelette axial et une taille > 5 cm sont en faveur du

caractère malin. L'IRM est l'examen d'imagerie ayant la meilleure sensibilité (31). Le pouvoir discriminant de la TDM-TEP au FDG est à l'étude (32).

Le poumon est le principal site métastatique. Les patients atteints de CS1 ont un risque métastatique de moins de 10 % et ne nécessitent donc pas d'imagerie des poumons. A l'inverse, les patients atteints de CS2 et 3 ont un plus haut taux métastatique, allant de 10 à 50 % pour les CS2 et de 50 à 70 % pour les CS3. Dans cette population, une TDM thoracique est nécessaire (26,28).

Le traitement chirurgical est primordial à la guérison de tout chondrosarcome (3,27).

L'efficacité de la chimiothérapie chez les patients dépend de l'histologie (3,33) :

- son efficacité n'est pas établie chez les patients ayant une résection complète d'ACT/CS1 ou de chondrosarcome à cellules claires ;
- la chimiothérapie à base de doxorubicine a une activité dans les chondrosarcomes mésenchymateux ;
- les données sont contradictoires quant à l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante dans le chondrosarcome dédifférencié.

Les chondrosarcomes sont des tumeurs radio-résistantes,. Néanmoins, la radiothérapie reste indiquée (3,34,35) :

- à visée curative pour les patients présentant une résection incomplète d'un chondrosarcome conventionnel, dédifférencié ou mésenchymateux de haut grade ;
- à visée palliative pour les patients pour lesquels la résection n'est pas réalisable ou entraînerait une morbidité inacceptable.

Jusqu'à 13 % des récurrences présentent un degré de malignité plus élevé (26,28,29).

Si la récurrence est purement locale et sans progression de grade, une résection intra-lésionnelle répétée avec éventuellement un traitement local adjuvant est recommandé (36).

Les options thérapeutiques en cas de maladies réfractaires à la chimiothérapie sont :

- le pazopanib pour les chondrosarcomes conventionnel (37) ;
- les anti PD-1 comme le le pembrolizumab ou le nivolumab pour les chondrosarcomes dédifférenciés (38,39).

D'autres thérapies incluant les inhibiteurs de l'IDH1, de mTOR, peuvent être utilisées (40).

b) Chez l'enfant

Les chondrosarcomes chez les enfants et les adolescents sont exceptionnels et peu étudiés. La maladie semble se comporter comme chez l'adulte, et le pronostic identique (41).

II. Sarcomes osseux primitifs rares

II.1. Définition

Le terme de « sarcomes osseux rares » n'apparaît pas dans la classification OMS 2020 des tumeurs osseuses (1).

En 2020, Palmerini et al les définissaient comme « l'ensemble des sarcomes primitifs osseux de variétés extrêmement rares qui ne sont ni ostéosarcome, ni Ewing, ni chondrosarcome [traduction libre]» et les catégorisaient en sarcomes à cellules rondes, à cellules fusiformes, vasculaires ou à différenciation notocordale (42).

Le terme "sarcomes osseux à cellules fusiformes" est parfois utilisé pour décrire les sarcomes des tissus mous survenant dans l'os et englobe en réalité une variété d'entités comme le léiomyosarcome, la tumeur maligne des gaines nerveuses, le sarcome synovial et le fibrosarcome (42).

Les cohortes des tumeurs osseuses malignes rares chez l'adulte s'intéressent également à l'histiocytome fibreux malin (MFH). Cette entité représentait 25% des sarcomes de l'adulte, mais cette nomenclature est désormais considérée comme obsolète car regroupe une variété d'entités bien distinctes, principalement représentées par le sarcome pléomorphe indifférencié (UPS). Toutefois, le terme MFH est parfois encore utilisé dans la littérature (42).

II.2. Classification

Les caractéristiques histologiques des tumeurs osseuses les plus fréquentes sont bien définies et font consensus entre cliniciens, chirurgiens et anatomopathologistes (1). Le diagnostic des tumeurs ne pouvant être classées comme ostéosarcome, sarcome d'Ewing ou chondrosarcome, peut quant à lui parfois représenter un défi (43).

La cytogénétique a d'abord permis de classer les sarcomes en deux groupes :

- les sarcomes avec altérations génétiques spécifiques et caryotypes simples ;
- les sarcomes avec des altérations génétiques non spécifiques et caryotypes complexes.

De nos jours, les avancées en immunohistochimie, cytogénétique et en biologie moléculaire précisent les caractéristiques de chaque tumeur, entraînant des reclassifications et l'apparition de nouvelles terminologies, notamment pour des sous-types histologiques sans tissu ou cellule d'origine identifiée, dits « indifférenciés » (42).

Les tumeurs malignes non ostéosarcome, non Ewing et non chondrosarcome apparaissant dans la classification des tumeurs osseuses de l'OMS peuvent être ainsi détaillées (1) :

➤ **Les tumeurs malignes à cellules mésenchymateuses**

Elles comprennent l'adamantinome, le léiomyosarcome, l'UPS et certaines métastases osseuses.

➤ **Les tumeurs malignes fibrogéniques**

Le fibrosarcome osseux est une entité rare mais distincte constituée de cellules fusiformes indifférenciées produisant du collagène. Il peut présenter des similitudes histologiques avec d'autres types de tumeurs osseuses et est donc considéré comme un diagnostic d'exclusion. En présence d'atypie cellulaire marquée, on évoquera plutôt le diagnostic d'UPS classé dans le groupe des tumeurs mésenchymateuses (cf supra).

➤ **Les tumeurs malignes vasculaires**

Elles correspondent à l'angiosarcome et à l'hémangioendothéliome épithélioïde. Ce dernier se distingue par une translocation WWTR1-CAMTA1 pathognomonique.

➤ **Les tumeurs malignes à différenciation notocordale**

Ce groupe comporte les chordomes.

➤ **La tumeur maligne à cellules géantes**

Bien qu'exceptionnelle, la tumeur à cellules géantes entité peut exister sous sa forme maligne.

➤ **Les néoplasies hématologiques osseuses**

Correspondant à des pathologies hématologiques de localisation osseuses, elles ne seront pas traitées dans cette thèse.

➤ **Les sarcomes indifférenciés à petites cellules rondes des os et des tissus mous**

Les sarcomes rares de ce groupes correspondent à trois catégories de tumeurs anciennement dites « Ewing-like » (44). Celles-ci se distinguent à l'échelle moléculaire par :

- une fusion de EWSR1 avec un gène n'appartenant pas à la famille apparentés ETS ;
- un réarrangement de CIC ;
- une translocation BCOR ou apparentée aux tumeurs BCOR réarrangées.

Leurs ressemblances cliniques et anatomopathologiques avec le sarcome d'Ewing rendent obligatoire la mise en évidence du transcrit de fusion EWSR1-FLI1 afin de les distinguer. Ces tumeurs ont des différences significatives de réponses aux traitements et de survie.

Néanmoins, 11% des sarcomes indifférenciés à petites cellules rondes restent inclassés (42).

II.3. Présentation des entités les plus fréquentes

II.3.1. Sarcome indifférencié pléomorphe (UPS)

a) En population adulte

L'UPS est habituellement un sarcome indifférencié des tissus mous mais compte pour 1 à 2% des tumeurs osseuses primitives. Il remplace officiellement depuis 2013 l'ancien terme d'histiocytome fibreux malin (1).

L'UPS osseux touche surtout le sujet de plus de 50 ans avec un sex ratio de 1:1. L'exposition à des radiations ionisantes est reconnue comme facteur de risque tout comme la maladie de Paget et la dysplasie osseuse (45–49).

Les extrémités de membres sont atteintes dans 70% des cas et les 30% restant se divise entre le pelvis et l'axe. Vingt-cinq pourcents des patients sont d'emblée métastatiques au diagnostic avec des localisations essentiellement pulmonaires, mais aussi osseuses et ganglionnaires (45–49).

L'imagerie est très évocatrice mais non spécifique. Elle se présente sous forme de lésions ostéolytiques agressives avec pénétration dans l'os et une réaction périostée peut y être associée (50,51).

Il s'agit d'un diagnostic anatomopathologique d'exclusion. L'histologie décrit un sarcome de haut grade composé de cellules fusiformes épithélioïdes atypiques avec un pléomorphisme marqué sans différenciation spécifique ni production de matière osseuse. L'immunohistochimie recherche des marqueurs de différenciation en faveur d'une autre tumeur (1). L'expression génique de l'UPS semble différente des autres sarcomes notamment de l'ostéosarcome (52,53). Deux groupes de profils

immunitaires ont été identifiés et présenteraient des différences cliniques, pronostiques et de réponses aux traitements (54).

Les facteurs de mauvais pronostic semblent être la présence de métastase, le stade tumoral et l'âge élevé au diagnostic (45–48).

Actuellement, les traitements proposés sont les mêmes que ceux de l'ostéosarcome. La chirurgie est l'étape la plus importante. L'adjonction de la chimiothérapie semble améliorer la survie globale (45–49). Peu d'études ont évalué l'efficacité de la radiothérapie et leurs résultats sont insuffisants (49,55).

La survie globale à 5 ans se situe entre 30 à 60% et serait donc plus sombre que celle des ostéosarcomes. Elle devient catastrophique pour les formes métastatiques. La gravité de l'UPS résulterait de l'âge avancé des patients atteints mais également d'une importante agressivité tumorale (45–49). Le pronostic des UPS osseux semble plus mauvais que celui des UPS des tissus mous (56).

b) *Chez l'enfant*

L'UPS osseux affecterait les enfants dans 2,2% des cas (45) et compterait pour 0.4% des tumeurs osseuses primitives du sujet de moins de 14 ans (57).

Nous ne retrouvons pas dans la littérature de série pédiatrique d'UPS osseux.

En 2012, Alaggio et al décrivaient 10 cas pédiatriques d'UPS non osseux. Le sex ratio était de 1:1 et les âges allaient de 2 à 14 ans. Huit se situaient dans les tissus mous, dont la moitié aux extrémités, 2 à la tête et 2 dans le cou. Il y avait 2 atteintes cérébrales. Toutes les tumeurs étaient localisées au moment du diagnostic et ont été traitées par chirurgie exclusive. Après une période de suivi moyen de 6 ans, 7 étaient en rémission complète (6 après le premier traitement et 1 après rechute), 2 sont

décédés d'une maladie métastatique et 1 était vivant avec une maladie métastatique. Il était rapporté des formes radio-induites notamment après le traitement d'un rétinoblastome (58).

II.3.2. Adamantinome

a) En population adulte

L'adamantinome est une tumeur de bas grade d'origine épithéliale à croissance lente (1).

Cette entité représente 0,5% des tumeurs osseuses. Elle touche plus l'homme que la femme avec un âge de survenue habituellement entre 20 et 50 ans (59).

L'apparition est insidieuse et se présente typiquement sous forme d'une masse indolore mais la maladie peut débiter brutalement par une fracture pathologique dans 16 à 23% des cas. Les localisations primaires sont dominées par les diaphyses des os longs, dont les tibias dans 80-85% des cas. L'adamantinome est à risque de métastase dans 15% des cas majoritairement au niveau pulmonaire et ganglionnaire (59).

En radiologie, l'adamantinome apparaît généralement comme une lésion lytique lobulaire avec des marges sclérotiques dite en aspect de « bulles de savon » (59).

L'analyse histologique montre une tumeur biphasique avec une portion épithéliale marquant la kératine 14 et 19 associée à un tissu interne fibreux à cellules fusiformes. On distingue une forme classique vers 40 ans dite basaloïde et une forme différenciée chez les plus jeunes vers 20 ans dite « dysplasie ostéofibreuse-like » (OFD-like) (1). Le sous-type OFD-like ne semble pas avoir de pouvoir métastatique et est associé à une survie à 5 ans proche des 100% (60). Au niveau moléculaire, des études

cytogénétiques ont détecté pour l'adamantinome des trisomies des chromosomes 7, 8,12, 19 et/ou 21 (61,62) et 38% des tumeurs ont une modification récurrente du gène KMT2D (86).

La dysplasie ostéofibreuse, de nature non cancéreuse, partage avec l'adamantinome des caractéristiques cliniques, radiographiques et anatomopathologiques. Son pronostic est excellent. L'immunohistochimie et plus récemment la biologie moléculaire permettent d'éliminer ce diagnostic différentiel trompeur. Son rôle en tant que lésion précancéreuse est controversé (63).

	Adamantinome	Dysplasie ostéofibreuse
Nature	Localement agressif/malin	Non cancéreux
Localisation	Tibia (90%), fibula, ulna, carpe, métacarpe, humérus, fémur	Tibia
Lésion	Parfois multiples	Unifocale
Anamnèse	Antécédent de traumatisme fréquent	Pas d'antécédent de traumatisme
Symptômes	Œdème local, douleur	Asymptomatique, fractures pathologiques fréquentes
Imagerie	Lésion ostéolytique ronde excentrée avec marges sclérosées Pas de réaction périostée	Marges sclérosées Réaction périostée
Evolution	Tendance à la récurrence (moins chez les enfants), risque de métastases pulmonaires	Régression spontanée 33%, pas de récurrence locale

Tableau 1 - Différences cliniques entre l'adamantinome et la dysplasie ostéofibreuse, d'après Van Rijn et al. (63)

Le traitement historique de l'adamantinome est l'amputation mais la résection en bloc suivie d'une reconstruction a montré des résultats similaires (64).

Les formes métastatiques, par leur caractère de bas grade, sont non répondeuses à la chimiothérapie et radiothérapie (59). Le traitement par sunitinib et pazopanib, anti-VEGF, pourraient être des options thérapeutiques notamment en cas d'expression de VEGFR, PDGFR, c-kit (CD117) (65,66).

Le pronostic chez l'adulte est excellent avec une survie globale à 5 ans supérieure à 95%. Les rechutes locales arrivent dans un quart des cas, sont non prédictibles et malheureusement plus agressives. Les métastases peuvent survenir tardivement et questionnent sur les modalités de la surveillance (59,67,68).

b) Chez l'enfant

Par une revue de littérature, Van Rejn et al. regroupaient 119 patients de moins de 18 ans traités pour un adamantinome. Le sex ratio était proche de 1. L'âge suivait une distribution bimodale avec un premier petit pic à 5 ans et un plus important à 15 ans pour une moyenne de 12 ans. Comme chez l'adulte, la localisation était essentiellement tibiale. Les métastases survenaient chez 13,4% des malades et étaient surtout pulmonaires. Après une période de suivi médian de 8 années, il était décrit une récurrence chez 7 patients (5,9%) et un décès des suites de la maladie chez 11 patients (9,2%) dont 7 (63,6%) étaient métastatiques (69).

II.3.3. Chordome

a) En population adulte

Le chordome est une néoplasie osseuse dérivant du tissu notocordal, considérée de bas à moyen grade mais à haut risque de récurrence (1).

On estime l'incidence globale à 0.08 pour 100 000, le plus souvent entre 40 et 60 ans. Le sex ratio est proche de 1 (70,71).

L'évolution clinique est insidieuse et mène à la découverte de grosses masses infiltrantes. Les localisations suivent les vestiges du notochorde et se répartissent entre trois endroits : 50% sacrococcygiennes, 35% crânielles et 15% spinales. Il existe des formes extra-osseuses exceptionnelles (70,71).

La maladie n'est métastatique que dans 5% des cas au diagnostic, essentiellement pulmonaire, mais elle le deviendrait dans 65% des formes avancées (70,71).

En imagerie, il existe souvent une image destructrice le long de la ligne médiane avec un envahissement des espaces intervertébraux et une propagation au corps vertébral (71).

On distingue 3 sous-types histologiques : conventionnel (majoritaire), dédifférencié et peu différencié (PDC). L'immunophénotypage marque la PS100, certains antigènes épithéliaux et la brachyury. Dans sa composante de haut grade, le chordome dédifférencié perd en partie l'expression des kératines et de la brachyury. La plupart des chordomes conventionnels présentent une expression nucléaire de SMARCB1/INI-1 qui peut être perdue dans les chordomes peu différenciés (1).

Le traitement repose sur l'exérèse la plus large possible, souvent mise à défaut par la grosse taille des lésions et l'envahissement des structures avoisinantes. Ainsi, la chirurgie ne peut être totale que dans 50% des atteintes sacrées et l'est encore moins pour les formes rachidiennes et intracrâniennes. La radiothérapie complète le plus souvent la chirurgie et le développement de la protonthérapie permettrait d'être moins iatrogène. Il n'existe actuellement aucun traitement médicamenteux approuvé pour le chordome (70–72).

Les récurrences seront le plus souvent réopérées et/ou irradiées (73). L'absence de chimiosensibilité des chordomes nécessite de trouver des traitements systémiques, notamment pour les formes non opérables ou récidivantes (71). On envisage la pistes des ITK mais les taux de réponses, à ce jour, sont faibles et difficilement interprétables. Lebellec et al ont mené une étude rétrospective sur une cohorte de 80 patients atteints de chordomes avancés et traités par thérapie moléculaire ciblée, utilisant des

médicaments tels que l'imatinib, le sorafenib, l'erlotinib, le sunitinib et le temsirolimus. Les résultats ont montré que seulement 6,3 % des patients ont connu une réponse partielle, tandis que 72,5 % ont pu stabiliser leurs maladies et 12,5 % ont progressé. L'étude a également identifié certains facteurs pronostiques cliniques qui pourraient aider à guider le traitement des patients atteints de chordomes avancés. Cependant, il n'y avait pas de différence statistiquement significative de la survie sans progression et globale entre les différentes molécules utilisées (74).

En population générale, la survie globale à 5 ans est de 72% et semble moins bonne à 10 ans pour les formes sacro-coxygiennes. La gravité du chordome tient surtout à son agressivité locale (70).

b) Chez l'enfant

L'incidence chez l'enfant est estimée à 0,8 pour 10 millions en Europe et seulement 5% des chordomes apparaissent avant 20 ans. L'âge moyen au diagnostic est de 10 ans avec un sex ratio proche de 1 (75,76).

Les atteintes intracrâniennes, notamment au niveau du clivus, concernent la majorité des formes pédiatriques. La maladie est métastatique dans 8,6 à 58% des cas, surtout chez les moins de 5 ans (75,76).

Au niveau moléculaire, les chordomes pédiatriques ont une occurrence plus marquée de mutation p53, de perte d'INI1, ainsi qu'un indice de marquage MIB-1 plus élevé par rapport à leurs homologues adultes. Une forme histologique particulièrement agressive chez l'enfant est le PDC avec perte d'expression SMARCB1. La perte d'expression de l'E-cadherine pourrait être corrélée avec une meilleure survie (75,76).

Le traitement chez l'enfant suit les standards de l'adulte. Une exérèse complète, obtenue dans seulement 0 à 36,4% des cas, a un impact significatif sur la survie par rapport à une chirurgie subtotale (76).

Aucune étude comparative n'a à ce jour pu prouver le bénéfice de la radiothérapie post-chirurgicale sur la survie et les précautions pédiatriques en limitent son emploi. La protonthérapie est une solution proposée (76).

L'utilisation de traitements systémiques chez l'enfant est anecdotique et repose sur quelques cas rapportés (75).

Beccaria et al. ont réalisé une étude multicentrique comprenant 40 chordomes pédiatriques afin de tester un système de classement anatomopathologique et immunohistochimique conçu pour l'adulte qui était significativement corrélé, dans une analyse multivariée, avec le devenir du malade (76).

La survie globale de l'enfant semble meilleure sauf avant 5 ans où la maladie est plus métastatique et sacro-coccygienne (75,77).

II.3.4. Léiomyosarcome

a) En population adulte

Le léiomyosarcome est une néoplasie caractérisée par une différenciation musculaire lisse non productrice de matière osseuse (1).

L'âge médian au diagnostic est de 50 ans. Les formes radio-induites comptent pour 15% (78–80).

Les localisations préférentielles sont les tissus mous. Les formes osseuses primitives sont rares et surviennent près du genou. Les atteintes crânio-faciales sont l'apanage des formes radio-induites. La maladie est d'emblée métastatique chez 14,6% des patients, principalement au niveau pulmonaire (78–80).

La présentation radiologique est similaire à l'UPS. La lyse osseuse est quasi-constante et pénètre la cavité médullaire (51).

Sur le plan anatomopathologique, la cellule est fusiforme avec un cytoplasme éosinophile et marque la desmine, l'actine muscle lisse et la caldesmone. L'absence d'ostéogénèse et chondrogenèse élimine les diagnostics différentiels. La génétique témoigne d'aberrations chromosomiques complexes non récurrentes (1).

A ce jour, la pierre angulaire du traitement est la chirurgie à larges marges quand celle-ci est possible. L'efficacité de la chimiothérapie et de la radiothérapie en complément de la chirurgie n'a pas été démontrée (49,78–80).

La survie globale à 5 ans se situe entre 62% et 78%. (78–80).

b) Chez l'enfant

Les études chez l'enfant ne comprennent que de rares cas rapportés (81,82).

II.3.5. Angiosarcome

a) En population adulte

L'angiosarcome est un sarcome malin hautement agressif d'origine endothéliale (1).

L'incidence de l'angiosarcome est de 2 cas par million, et touche surtout le sujet âgé.

On distingue les formes classiques aux formes radio-induites, notamment après traitement d'un cancer du sein.

Les autres facteurs de risque sont (83,84) :

- les anomalies congénitales des gènes de réparation de l'ADN tel que BRCA1 BRCA2 et l'amplification MYC pour les formes radio-induites ;
- le lymphœdème chronique, l'amplification KDR-VEGFR2 ou de FLT4-VEGFR3, la neurofibromatose, le syndrome de Maffucci et de Klippel Trenaunay pour les formes classiques.

L'angiosarcome se situe majoritairement au niveau des tissus mous et sous-cutanés et n'est osseux que dans 3.6% des cas (83). Ainsi, l'angiosarcome osseux compte pour 1% de tous les sarcomes osseux primitifs et l'incidence est maximale entre 50 et 70 ans. L'homme est plus touché que la femme (85).

Le fémur et le pelvis sont les os les plus atteints. Quarante pour cent des malades sont métastatiques d'emblée dont la moitié de façon multifocales avec des atteintes surtout osseuses puis pulmonaires (85).

La tumeur a une architecture vasculaire chaotique et exprime des marqueurs endothéliaux comme le facteur Von Willebrand, le CD34, CD21, l'Ulex europaeus agglutinine 1 ou encore le VEGF. Il est important de vérifier l'absence de marqueurs mélanocytaires afin de ne pas omettre ce diagnostic différentiel. La biologie moléculaire est non spécifique (1).

L'agressivité locale de l'angiosarcome osseux met souvent la chirurgie en échec. Celle-ci n'est possible que chez 76% des malades et consiste dans 30% des cas en une amputation. Un traitement adjuvant par radiothérapie aurait un effet significatif sur la survie sans progression pour les formes localisées. La chimiothérapie, classiquement proposée, n'a pas prouvé son efficacité (85).

Malgré la démonstration en étude préclinique d'une surexpression du VEGF, l'utilisation d'anticorps monoclonal anti-VEGF ne montre qu'une réponse modeste (86). Le pazopanib, un ITK, pourrait être une voie prometteuse (87).

Le pronostic des angiosarcomes osseux est redoutable avec une survie globale à 5 ans de 27% pour les formes localisées et de 8% pour les formes métastatiques (85).

b) Chez l'enfant

Les tumeurs vasculaires bénignes sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes de l'enfant, alors que les formes malignes sont extrêmement rares. Les cas rapportés d'angiosarcomes osseux sont très limités (88).

III. NETSARC+ et les bases de données

III.1. Les réseaux nationaux

NetSarc est un réseau de référence clinique. Il est constitué des équipes régionales comprenant des cliniciens référents dans la prise en charge des patients atteints de sarcomes ou tumeurs conjonctives des tissus mous et des viscères. Les RCP sarcomes spécialisées et de recours sont opérationnelles depuis 2010.

Le RRePS est un réseau de référence en pathologie des sarcomes et propose une relecture systématique des nouveaux diagnostics.

Le ResOS regroupe à la fois des pathologistes et des cliniciens spécialisés dans les sarcomes osseux et propose une relecture systématiques des nouveaux diagnostics et une discussion pluridisciplinaire des dossiers en RCP spécialisées depuis 2013.

En 2019, ces trois réseaux fusionnent pour devenir le réseau NETSARC+ afin de d'offrir une meilleure lisibilité.

III.2. La BCB sarcomes

Depuis 2011, 14 bases de données clinico-biologiques BCB ont été créées avec le soutien de l'INCa. La BCB Sarcome est une infrastructure nationale dédiée à la recherche sur la prise en charge de sarcomes qui utilise des ressources cliniques et biologiques. Elles rassemblent actuellement plus de 116 000 patients atteints de sarcomes ou de tumeurs conjonctives à malignité intermédiaire dont les données sont issues des centres experts en sarcomes.

La BCB sarcomes héberge les bases de données :

- NetSarc : recueil des données cliniques et décisions de RCP ;
- RRePS : recueil des données anatomopathologiques et de relectures des tumeurs des tissus mous et des viscères ;
- ResOS : recueil des données anatomopathologiques et de relectures des tumeurs osseuses depuis 2012;
- Conticabase : recueil des données cliniques, anatomopathologiques, moléculaires, thérapeutiques et sur le devenir des patients suivis pour un sarcome.

IV. Rationnel et objectif de l'étude

Au cours des quarante dernières années, les trois principales tumeurs osseuses malignes primitives ont fait l'objet d'études fondamentales et cliniques, souvent dans le cadre de collaborations internationales, permettant de mieux les décrire, d'en identifier des facteurs pronostiques et de réaliser des progrès thérapeutiques (3).

En revanche, les sarcomes osseux rares ne sont étudiés que par le biais de cas rapportés ou d'études rétrospectives à faibles échantillons de patients, et ce d'autant dans la population pédiatrique et AJA.

Le tableau 2 rapporte les principales études rétrospectives menées chez des patients adultes atteints de sarcomes osseux rares.

Dans ces études, les histologies sont dominées par les UPS et le léiomyosarcome suivis d'entités plus exceptionnelles, comme les sarcomes à cellules fusiformes, le fibrosarcome, l'angiosarcome, la tumeur maligne osseuse des gaines périphériques, les sarcomes dits indifférenciés et les sarcomes radio-induits.

Ces études ont décrit les caractéristiques de ces tumeurs, et ont tenté d'en isoler des facteurs pronostiques et d'évaluer l'efficacité des traitements, notamment de la chimiothérapie (en l'absence de consensus de traitement systémique). Aucune étude n'a clairement prouvé le bénéfice d'un traitement adjuvant systématique dans le traitement des sarcomes primitifs osseux rares chez l'adulte. Néanmoins Boudou et al. ont récemment démontré que les patients adultes avec une atteinte locale d'UPS, léiomyosarcomes ou sarcomes radio-induits osseux tendaient à avoir une meilleure survie sans maladie grâce à l'ajout d'une chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante, sans pouvoir pour autant montrer un impact significatif sur la survie globale (29). Le rôle de la chimiothérapie et de la radiothérapie reste indéterminé, soulignant la nécessité de réaliser des essais prospectifs, notamment pour les formes métastatiques.

A notre connaissance, aucune étude similaire n'a encore été réalisée dans un échantillon de patients pédiatriques, adolescents et jeunes adultes.

Notre étude a pour objectif principal de décrire la répartition des sarcomes primitifs osseux non ostéosarcomes, non chondrosarcomes et non Ewing (et apparentés) dans une population de patients d'âges pédiatriques et AJA, à partir d'une base nationale. Les objectifs secondaires sont l'analyse des caractéristiques cliniques, des traitements réalisés et du devenir des patients (survie globale et sans événement) et l'éventuelle détermination de facteurs pronostics.

Auteur	Année	Nombre de patient n	Population étudiée	Distribution des histologies (%)	Métastase au diagnostic (%)	Age médian (ans)	Survie
Pakos (89)	2011	196	Sarcomes à cellules fusiformes Tout âge	41,5% SCS 32,5 MFH 12,8 LMS 8,5% FS 4,7% AGS	15%	45 ans	SG à 5 ans : 67,0%* SG à 10 ans : 60,0%*
Reichardt (90)	2018	113	Sarcomes osseux de haut grade traités dans le cadre du protocole EURO-B.O.S.S (91) et qui ne sont pas des ostéosarcomes De 41 à 65 ans	77,8% UPS 17,7 LMS 2,6% FS 1,8% AGS	Non renseigné	52 ans	SG à 5 ans pour les UPS : 62,4% SG à 5 ans pour les léiomyosarcomes : 52,0%
Berner (92)	2019	104	FS, LMS et UPS osseux Tout âge	62,5% UPS 24,0% FS 13,4% LMS	Non renseigné	60 ans	SSS à 5 ans : 45% (IC95 : 32-57)
Veitch (93)	2020	106	Patients atteints de sarcomes osseux Exclusion des ostéosarcome et Ewing Formes localisées uniquement	41,5% UPS 20,8% LMS 11,3% FS 8,5% AGS 5,7% MPNST 12,3% Autres	-	46 ans	SSM à 10 an : 45,7% (IC95 : 35.7-55.8) SG à 10 ans : 53,4% (IC95 : 41.7-62.2) SSS à 10 ans : 63,9%, (IC95 : 53.9-72.5)
Nagano (94)	2021	330	Tumeurs osseuses malignes primitives Exclusion des ostéosarcomes, Ewing et chondrosarcomes Tout âge	49,7% UPS 14,5% LMS 6,1% US 5,8% AGS 5,5% FS 18,5% Autres	15%	63 ans	SG à 5 ans : 59,9% (IC95 :46.4-71.0) SSM à 5 ans : 39,8% (IC95 : 33.5-46.0)
Boudou-Rouquette (49)	2021	145	LMS, UPS ou SRI > ou = 18 ans	58% UPS 33% LMS 9% SRI	19%	53 ans	SG à 5 ans : 53% (IC95 : 42; 62)

Tableau 2 - Caractéristiques liées aux patients des séries de la littérature.

* intervalle de confiance non renseigné.

SCS : sarcome à cellules fusiformes ; MFH : histiocytome fibreux malin ; LMS : léiomyosarcome ; FS : fibrosarcome ; AGS : angiosarcome ; SRI : sarcome radio-induit ; SG : survie globale ; SSM : survie sans maladie ; SSS : survie spécifique sans sarcome.

METHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude nationale rétrospective multicentrique impliquant 17 centres du GSF-GETO.

I. Données de l'étude

I.1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients sont issus des bases de données NETSARC+. Nous avons inclus les patients âgés de 0 à 25 ans au moment du diagnostic et traités pour un sarcome osseux primitif rare, défini comme une néoplasie maligne ayant comme origine l'os, avec exclusion des ostéosarcomes, chondrosarcomes, sarcomes d'Ewing et à cellules rondes indifférenciées, ainsi que les néoplasies de nature hématologique.

La période étudiée s'étend du 1^{er} janvier 2012 au 31 décembre 2021 couvrant ainsi 10 années.

Les histologies étaient confirmées par les experts pathologistes du ResOs s'appuyant sur les recommandations de l'OMS en vigueur au moment des diagnostics. Les échantillons étaient obtenus à partir des biopsies tumorales initiales et pièces d'exérèses.

I.2. Données recueillies

Nous nous sommes intéressés aux informations cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques ainsi qu'au devenir des patients.

La date du diagnostic était celle du compte rendu anatomopathologique initial.

Les informations sur le traitement comprenaient :

- l'existence d'un traitement systémique. Le cas échéant : les molécules utilisées ainsi que la séquence d'administration (néoadjuvante, adjuvante ou exclusive) ;
- l'existence d'une chirurgie. Le cas échéant : le moment de sa réalisation, le type d'intervention ainsi que la qualité des marges d'exérèses ;
- l'existence d'une radiothérapie. Le cas échéant : la séquence d'administration (néoadjuvante, adjuvante ou exclusive).

La qualité d'exérèse était déterminée sur la pièce opératoire et définie comme microscopiquement complète lorsque la tumeur était à plus 2 mm du bord de l'échantillon (R0), macroscopiquement complète lorsque la tumeur était à moins de 2 mm du bord (R1) ou marginale lorsque la tumeur s'étendait jusqu'au bord de l'échantillon et/ou s'il y a eu contamination pendant l'opération (R2).

La rémission complète du cancer après traitement de première ligne (RC1) était déterminée comme l'absence de maladie clinique ou radiologique détectable.

I.3. Déroulement du recueil

Ce projet de recherche a été présenté au conseil d'administration du GSF-GETO via la BCB sarcomes et a été validé le 27 juillet 2021.

La recherche initiale a été réalisée par la chef de projet du groupe Sarcomes au sein du centre Léon Bérard à Lyon. Le terme "bone sarcoma" a été utilisé dans le moteur de recherche de la base de donnée Conticabase. Le résultat a été filtré selon l'âge en ne gardant que les patients de moins de 25 ans. Les histologies "ostéosarcoma", "ewing sarcoma", "chondrosarcoma", "undifferentiated round cell sarcoma" ont été retirées.

Les centres participants ont été contactés via courriel au mois d'août 2021 par l'intermédiaire du « référent sarcomes » nommé par le GSF-GETO, afin d'obtenir son accord pour participer à cette étude.

La collecte nationale des données s'est organisée d'octobre 2021 à juin 2022. Les données ont été extraites à partir de la Conticabase et par relecture des dossiers directement dans les centres investigateurs.

Cent vingt patients répondaient aux critères d'inclusion. Après relecture des diagnostics anatomopathologiques, 58 patients ont été exclus. Par conséquent, 62 patients étaient éligibles à l'étude (Figure 1). Plus de détails sont donnés dans la figure 1.

Les informations ont été anonymisées et colligées dans un fichier Excel sécurisé par un mot de passe.

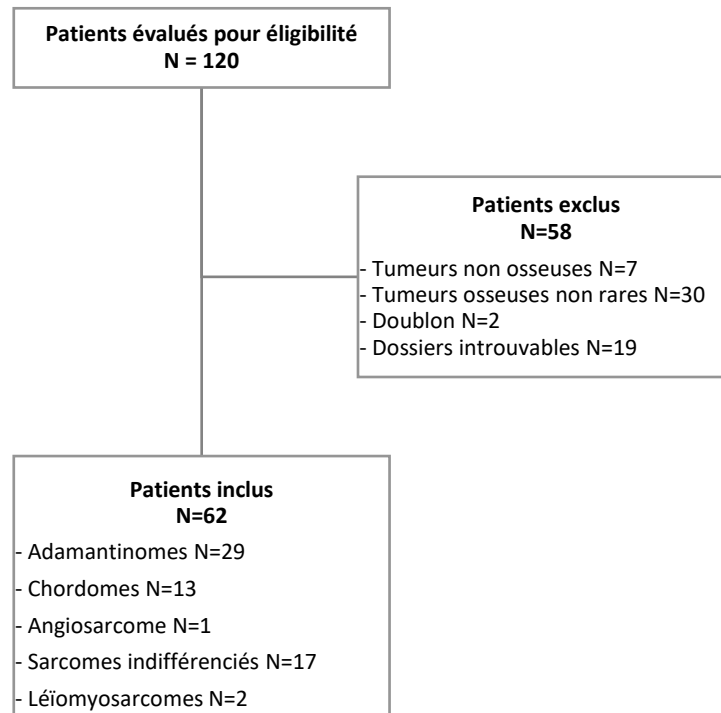


Figure 1- Diagramme en flux des patients éligibles à l'étude.

II. Analyse statistique

Les données recueillies ont été analysées par les méthodes classiques de la statistique descriptive. Les variables catégorielles ont été présentées sous forme de fréquence et de pourcentage. Les variables continues ont été présentées sous forme de médianes avec leurs extrêmes ou interquartiles, et sous forme de moyennes avec écart types. Le nombre de données manquantes a été précisé pour chaque variable. Le suivi médian des patients a été estimé par la méthode de Kaplan-Meier inversé (méthode de Schemper). La survie globale a été calculée comme le délai entre le diagnostic et le décès. Le délai a été censuré à la date des dernières nouvelles pour les patients vivants aux dernières nouvelles. La survie sans progression a été calculée comme le délai entre la date de diagnostic et la progression quel que soit le site de la progression ou le décès. Le délai a été censuré à la date des dernières nouvelles pour les patients vivants aux dernières nouvelles. Les courbes de survie sans progression

et de survie globale ont été estimées par la méthode de Kaplan Meier. Ces courbes ont été estimées en considérant séparément les lésions de haut risque et de bas risque. La valeur pronostique des facteurs étudiés a été testée par des modèles de Cox univariés. Le niveau de significativité est fixé à $p < 0.05$.

Le logiciel utilisé pour l'analyse statistique était Stata v17.0 (StataCorp. 2022. Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX: StataCorp LP).

III. Aspects réglementaires

La BCB Sarcome possède les autorisations CCTIRS et CNIL.

Les données sont sécurisées avec des codes d'accès temporaires, un cryptage des données, une traçabilité des modifications et une sauvegarde quotidienne. Les données individuelles des patients sont accessibles en lecture et/ou en écriture avec deux règles de base : un professionnel de santé est propriétaire des données des patients de son centre et n'a accès qu'aux données individuelles des patients de son centre.

Une note d'information était transmise aux établissements participants afin de s'assurer de la non-opposition des patients.

RESULTATS

I. Population étudiée

Sur les 62 patients initialement éligibles à l'étude, 10 ont été exclus de l'analyse finale, non évaluables pour cause de données insuffisantes concernant les modalités de traitements ou de suivi (4 adamantinomes, 5 chordomes et 1 UPS). Par conséquent, **52 patients** ont été analysés. Il y avait 19 patients de sexe masculin (36,5%) et 33 de sexe féminin (63,5%), avec un âge médian au diagnostic de 15 ans [3-25]. Le suivi médian des patients calculé par la méthode de Kaplan-Meier inversé est de 33.9 mois (IC95% : 27.2 – 43.3). Les sous-types histologiques étaient :

- adamantinomes : 25 cas (48,1%) ;
- sarcomes indifférenciés : 16 cas (30,8%) ;
- chordomes : 8 cas (15,4%) ;
- léiomyosarcomes : 2 cas (3,8%) ;
- angiosarcome : 1 cas (1,9%).

II. Caractéristiques cliniques et thérapeutiques

Nous présentons ici les résultats en regroupant ces entités histologiques en deux groupes à risque selon les données disponibles dans la littérature : les tumeurs de bas risque avec l'adamantinome et le chordome et les tumeurs de haut risque constituées par les sarcomes indifférenciés, les léiomyosarcomes et l'angiosarcome.

Les caractéristiques de l'ensemble des patients sont présentées dans le tableau 3.

Caractéristiques	Tumeurs de bas risque		Tumeurs de haut risque		Total N=52
	Adamantinome N=25	Chordome N=8	Sarcomes indifféren- ciés N=16	Autres N=3	
Age au diagnostic					
Médiane (étendue)	12.0 (3.0 ; 24.0)	18.0 (3.0 ; 25.0)	18.5 (9.0 ; 25.0)	15.0 (7.0 ; 22.0)	15.0 (3.0 ; 25.0)
Moyenne (SD)	12.2 (5.5)	16.0 (7.9)	19.2 (4.6)	14.7 (7.5)	15.1 (6.4)
Sexe N (%)					
Homme	5 (20.0)	5 (62.5)	8 (50.0)	1 (33.3)	19 (36.5)
Femme	20 (80.0)	3 (37.5)	8 (50.0)	2 (66,7)	33 (63.5)
Localisation primitif N (%)					
Rachis	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (18.8)	1 (33.3)	7 (13.5)
Bassin	0 (0.0)	1 (12.5)	3 (18.8)	0 (0.0)	4 (7.7)
Crane	0 (0.0)	4 (50.0)	3 (18.8)	1 (33.3)	8 (15.4)
Membre	25 (100.0)	0 (0.0)	7 (43.8)	1 (33.3)	36 (65.5)
Métastases au diagnostic (%)					
Oui	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (43.8)	2 (66.7)	9 (17.3)
Dont localisation					
Poumons	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (37.5)	1 (33.3)	7 (13.5)
Osseuse	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	1 (33.3)	3 (5.8)
Ganglionnaire	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (3.8)
Taille tumeur initiale (mm) pour [N patients]					
Médiane (étendue)	83.5 (10.0 ; 210.0) [N = 24]	30.0 (12.0 ; 73.0) [N = 5]	101.5 (14.0 ; 150.0) [N = 14]	64.0 (30.0 ; 105.0) [N = 3]	73.5 (10.0 ; 210.0) [N = 46]
Moyenne (SD)	92.5 (51.5)	37.2 (26.1)	87.9 (46.8)	63.0. (37.6)	83.4 (49.2)

Tableau 3 - Description clinique des patients par groupe tumoral.

II.1. Tumeurs de bas risque

La description des traitements des tumeurs de bas risque est donnée dans le tableau 4.

II.1.1. Adamantinomes (N=25)

On retrouve une nette prédominance féminine avec un ratio de 4:1. Les symptômes aux diagnostics étaient consultables chez 24 patients et étaient dominés par des douleurs chez 16 patients (66,7%), une masse chez 14 patients (58,3%) et l'existence d'une fracture pathologique chez 4 patients (16,7%). La tumeur primitive se situait au tibia chez 23 patients (92%). Il n'y avait aucun cas de métastase. L'anatomopathologie corrigeait un diagnostic présumé de dysplasie osseuse chez 7 patients (28,0%). Le sous-groupe histologique OFD-like était décrit chez 10 patients (40%). Tous les patients ont été opérés en marges microscopiquement saines et aucun traitement complémentaire n'a été entrepris.

II.1.2. Chordomes (N=8)

Les symptômes au diagnostic étaient disponibles pour 6 malades. Quatre patients présentaient des douleurs (66,7%), 4 une atteinte neurologique (66,7%) et 1 une atteinte ORL (12,5%). La tumeur se situait au niveau du clivus chez 4 patients (50%), au niveau du rachis chez 3 (37,5%) et au niveau du bassin chez 1 (12,5%). On n'observait aucun cas de métastase. Il n'est pas rapporté de perte d'expression de l'E-cadhérine. Tous les patients ont été opérés, et seulement 1 patient avait une marge microscopique saine. Aucun patient n'a reçu de traitement systémique. Trois patients (37,5%) ont bénéficié de radiothérapie adjuvante. Les marges d'exérèses pour ces patients étaient envahies dans 2 cas et saine dans 1 cas. Pour ce dernier, la raison de l'irradiation n'est pas connu.

	Adamantinomes N=25	Chordomes N=8
Chirurgie	25	8
Marges		
R0	25	1
R1 ou 2	0	6
Inconnues	0	1
Radiothérapie	0	3
Chimiothérapie	0	0

Tableau 4 - Traitement des tumeurs de bas risque.

II.2. Tumeurs de haut risque

La description des traitements des patients atteints de sarcomes de haut risque est donnée dans le tableau 5.

Quarante pour cent des patients du groupe haut risque étaient métastatiques au diagnostic.

II.2.1. Sarcomes indifférenciés (N=16)

Le diagnostic anatomopathologique final était « sarcome indifférencié pléomorphique » pour 7 patients (43,7%), « sarcome indifférencié » pour 6 (37,5%) et « sarcome à cellules fusiformes indifférenciés » pour 3 (18,7%). Dans un cas il s'agissait d'un second cancer survenu en base du crâne après radiothérapie d'un rétinoblastome bilatéral. Au diagnostic, il existait une douleur chez 15 patients (93,8%), une fracture pathologique chez 5 patients (31,3%) et une fièvre avec un syndrome inflammatoire biologique chez 3 patients (18,8%). La tumeur initiale se situait au niveau du fémur chez 5 patients (31,3%). La maladie était d'emblée métastatique chez 7 patients (43,8%) dont 6 au niveau pulmonaire (37,5%). Quatorze patients (87,5%) ont reçu de la chimiothérapie : 13 en position néoadjuvantes et adjuvantes et une seulement en position adjuvante (après chirurgie de réduction tumorale). Les molécules administrées variaient et étaient souvent calquées sur des régimes utilisés

dans l'ostéosarcome c'est-à-dire des associations variables de doxorubicine, de cisplatine, d'ifosfamide et de méthotrexate à haute dose. Les deux patients n'ayant pas eu de chimiothérapie ont été uniquement opérés. Treize patients (81,3%) ont été opérés avec une marge microscopiquement saine dans 11 cas (84,6%). Sept patients ont reçu de la radiothérapie (43,8 %) : 4 après chirurgie (dont 3 avec des marges saines) et un comme seul traitement local.

II.2.2. Groupe « autres »

Sont répertoriés un cas d'angiosarcome et 2 léiomyosarcomes.

	Sarcomes indifférenciés N=16	Angiosarcome N=1	Léiomyosarcomes N=2
Chirurgie	13	0	2
Amputation	2	-	0
Conservatrice	11	-	2
Marge	-	-	-
R0	11	-	1
R1 ou 2	2	-	1
Radiothérapie	7	1	0
Chimiothérapie	14	1	1
IFO-DOX	4	-	-
IFO-DOX-CDDP	2	-	-
IFO-DOX-ActD	-	1	-
IFO-DOX-ActD-VCR-CPM-BVZ	1	-	-
IFO-DOX-ActD-VCR-CDDP	1	-	-
IFO-DOXO-VP16-CDDP	-	-	1
IFO-DOX-VP16-VCR	1	-	-
IFO-DOX-VP16-CPM-VCR-ActD	1	-	-
IFO-VP16-MTX	1	-	-
IFO-DOX-VP16-MTX	3	-	-

Tableau 5 - Traitement des tumeurs de haut risque.

IFO : ifosfamide ; DOX : Doxorubicine ; VP16 : étoposide ; CDDP : cisplatine ; ActD : actinomycine ; VCR : vincristine ; MTX : méthotrexate haute dose ; CPM : cyclophosphamide ; BVZ : bévacizumab

III. Devenir des patients

III.1. Tumeurs de bas risque

III.2.1. Adamantinomes

Pour le groupe adamantinomes, aucun décès ou rechute n'a été rapporté.

III.2.2. Chordomes

Les caractéristiques cliniques, thérapeutiques et le devenir des 8 patients traités pour un chordome sont données dans le tableau 6.

Pour le groupe « chordome », on dénombre 4 progressions, toutes locales (50%). Aucun décès n'a été rapporté.

Parmi ceux qui n'ont pas progressé, un a été opéré en marge saine, deux en marge envahie macroscopiquement et l'information manque pour le dernier patient. Deux malades ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante dont un dont les marges chirurgicales étaient inadéquates.

Patient	Age (année)	Sexe	Localisation	Taille (mm)	Chirurgie	RT	Devenir
1	19	F	Sacrum	nr	Exérèse complète	Oui	RC1 En rémission à 15,0 mois
2	15	H	Rachis cervical	12	Exérèse incomplète	Oui	RC1 En rémission depuis 33,9 mois
3	24	H	Clivus	30	Exérèse incomplète	Non	Maladie stable depuis 83,91 mois
4	3	H	Clivus	55	Exérèse Qualité des marges inconnues	Non	Maladie stable depuis 36,7 mois
5	24	F	Rachis cervical	73	Exérèse incomplète	Non	Progression locale à 22,6 mois En vie à 53,6 mois
6	19	F	Clivus	nr	Exérèse incomplète	Oui	Progression locale à 32,6 mois En vie à 39,75 mois
7	20	H	Clivus	16	Exérèse incomplète	Non	Progression locale à 9,8 mois En vie à 83,1 mois
8	14	H	Rachis lombaire	nr	Exérèse incomplète	Non	Progression locale à 7,6 mois En vie à 7,6 mois

Tableau 6 - Caractéristiques cliniques, thérapeutiques et devenirs des 8 patients traités pour un chordome.

F : femme ; H : homme ; RT : radiothérapie de première ligne ; RC1 : rémission complète après premier traitement ; nr : non renseigné

Parmi les 4 chordomes ayant progressé, aucun n'a été opéré en marge saine et un seul a bénéficié d'une radiothérapie adjuvante. En traitement de deuxième ligne, deux patients ont été réopérés et un a été uniquement irradié. Le traitement du quatrième patient était toujours en discussion au moment de l'analyse.

III.2. Tumeurs de haut risque

III.2.1. Sarcomes indifférenciés

a) Patients mis en RC1

Neuf patients ont pu être mis en rémission complète après traitement de première ligne.

Les patients n°5 et 9 ont été traités exclusivement par chirurgie en marges saines et non pas reçu de traitement systémique.

Le traitement des sept autres patients a comporté :

- pour tous une chimiothérapie ;
- pour tous une chirurgie qui a pu être complète chez 6 patients. Le patient n°4 dont l'exérèse était incomplète a bénéficié de radiothérapie adjuvante ;
- pour quatre de la radiothérapie en position adjuvante.

Le patient n°15 est le seul patient d'emblée métastatique (au niveau osseux) ayant été mis en rémission.

Patient	Histologie	Age (ans)	Sexe	Localisation primitif	Taille (mm)	Métastase	Chirurgie	CT	RT	RC1	Devenir
1	Angiosarcome	7	F	Rachis thoracique	64	Poumon	Aucune	IFO-DOX-ActD	Oui	Non	PRO locale et métastatique à 0,4 mois Décès de sa maladie à 19,1 mois
2	Léiomyosarcome	22	F	Fémur	105	Os	Exérèse complète	IFO-DOXO-VP16-CDDP	Non	Oui	Rechute locale et métastatique après 9,3 mois En vie à 44,2 mois
3	Léiomyosarcome	15	H	Sphénoïde	30	0	Exérèse incomplète	Non	Non	Non	PRO locale à 16,0 mois Décès à 52,6 mois
4	Sarcome indifférencié NOS	14	F	Costal	65	0	Exérèse incomplète	IFO-DOX-VP16-CPM-VCR-ActD	Oui	Oui	En rémission à 43,4 mois
5	Sarcome indifférencié NOS	9	F	Mandibule	NR	0	Exérèse complète	Non	Non	Oui	En rémission à 12,9 mois
6	UPS	24	F	Aile iliaque	NR	Poumon	Aucune	IFO-DOX-CDDP	Oui	Non	PRO locale à 1,4 mois et métastatique à 1,6 mois Décès à 8,9 mois
7	UPS	13	F	Humérus	74	0	Exérèse complète	IFO-VP16-MTX	Non	Oui	En rémission à 35,3 mois
8	UPS	21	F	Sphénoïde	22	0	Aucune	IFO-DOX	Oui	Non	PRO locale à 19,9 mois Décès à 60,4 mois
9	Sarcome à cellules fusiformes indifférenciés	24	F	Mandibule	25	0	Exérèse complète	Non	Non	Oui	En rémission à 72,2 mois
10	Sarcome indifférencié NOS	18	M	Fémur	150	Poumon	Amputation	IFO-DOX-VP16-MTX	Non	Non	Progression métastatique à 4,43 mois Décès à 17,0 mois
11	UPS	25	M	Humérus	108	0	Exérèse complète	IFO-DOX-VP16-VCR	Non	Oui	Rechute locale et métastatique à 11,9 mois Décès à 26,9 mois
12	Sarcome indifférencié NOS	18	M	Fémur	150	Poumon	Amputation	IFO-DOX-VP16-MTX	Non	Non	Progression métastatique à 4,5 mois Décès à 17,1 mois
13	UPS	19	M	Fémur	14	0	Exérèse complète	IFO-DOX	Oui	Oui	En rémission à 36,8 mois
14	Sarcome indifférencié NOS	21	M	Fémur	130	0	Exérèse complète	IFO-DOX-VP16-MTX	Non	Oui	Rechute locale à 1,5 mois et métastatique à 8,34 En vie à 24,28 mois
15	Sarcome à cellules fusiformes indifférenciés	16	M	Rachis thoracique	50	Os	Exérèse complète	IFO-DOX-ActD-VCR-CPM-BVZ	Oui	Oui	En rémission à 99,8 mois
16	Sarcome indifférencié NOS	18	M	Fémur	98	Poumon, Ganglion	Exérèse incomplète	IFO-DOX-ActD-VCR-CDDP	Non	Non	Progression locale à 5,7 mois et métastatique à 5,5 mois Décès à 8,4 mois
17	UPS	24	M	Aile iliaque	105	0	Exérèse complète	IFO-DOX	Oui	Oui	En rémission à 33,8 mois
18	Sarcome à cellules fusiformes indifférenciés	17	F	Rachis thoracique	110	Poumon, Os, Ggllion	Aucune	IFO-DOX	Oui	Non	Progression locale et métastatique à 6,8 mois Décès à 9,0 mois
19	UPS	24	F	Aile iliaque	130	Poumon, SNC	Exérèse complète	IFO-DOX-CDDP	Non	Non	Progression locale et métastatique à 5,3 mois Décès à 11,2 mois

Tableau 7 - Caractéristiques cliniques, thérapeutiques et devenir des 19 patients traités pour un sarcome de haut risque.

F : femme ; H : homme ; Ggllion : ganglion ; SNC : système nerveux central ; RC1 : rémission complète après première ligne de traitement ; PRO, progression ; CT : chimiothérapie de première ligne ; RT : radiothérapie de première ligne ; IFO : ifosfamide ; DOX : doxorubicine ; ActD : actinomycine ; CDDP : cisplatine ; VP16 : etoposide ; VCR : vincristine ; CPM : cyclophosphamide ; MTX : methotrexate ; BVZ : bevacizumab ; UPS : sarcome indifférencié pléomorphe

b) Patients ayant rechuté ou progressé

Sept patients ont progressé et deux patients ont rechuté (avec une récurrence à la fois locale et métastatique chez les patients n°11 et 14) :

- tous avaient reçu une chimiothérapie ;
- 6 patients avaient été opérés : 5 en marges saines et seul le patient n°16 en marges envahies. Aucun de ces patients n'a eu de radiothérapie ;
- 3 avaient reçu une radiothérapie comme seul traitement local.

c) Traitement des rechutes et progressions

Tous les malades ayant rechuté ou progressé ont bénéficié d'un traitement systémique ; deux ont été réopérés et trois irradiés.

Aucun patient n'a pu être mis en rémission complète et tous ont de nouveau progressé,

Un traitement de 3^{ème} ligne a été mis en œuvre dans 7 cas et de 4^{ème} ligne dans 3 cas.

Les traitements des rechutes et progressions des sarcomes indifférenciés sont donnés dans le tableau 8.

Patient	Traitement seconde ligne	Traitement de troisième ligne	Traitement de quatrième ligne
6	Pazopanib+Etoposide Radiothérapie	-	-
8	Gemcitabine	Navelgine+Endoxan	Radiothérapie
10	Carbozantinib	Pembrozilumab+Endoxan	-
11	Carbozantinib Chirurgie	Cyclophosphamide	Gemcitabine Radiothérapie
12	Carbozantinib	Cyclophosphamide+pembrozilumab	-
14	Etoposide+Methotrexate Chirurgie	Chirurgie	Chirurgie
16	Témozolomide+Irinotécan	Etoposide	-
18	Pazopanib Radiothérapie	Radiothérapie	-
19	Ifosfamide+Doxorubicine, Radiothérapie	-	-

Tableau 8 - Traitement des rechutes et progressions des sarcomes indifférenciés

III.2.2. Groupe « Autres »

a) *Léiomyosarcomes*

La patiente 2 était d'emblée métastatique et n'a pas été mise en rémission clinique après un traitement par chimiothérapie et chirurgie. Elle a été traitée en seconde intention par pazopanib et chirurgie incomplète, puis successivement par carbozantinib et regorafenib ne permettant pas une mise en rémission clinique.

Le patient 3 avait un antécédent de rétinoblastome bilatéral traité par chimiothérapie et radiothérapie et d'un rhabdomyosarcome maxillaire traité par chimiothérapie et radiothérapie. Il présentait un léiomyosarcome localisé au niveau du sphénoïde qui a été traité initialement par une chirurgie incomplète. La progression locale était prise en charge par protonthérapie ne permettant pas d'obtenir une rémission clinique et le patient est malheureusement décédé à la suites de saignements d'origine ORL.

b) *Angiosarcome*

Nous détaillons le cas d'une enfant de 7 ans atteinte du seul angiosarcome osseux pédiatrique qui nous semble remarquable de par ce caractère unique, son agressivité et de la présence d'arguments suggérant une prédisposition génétique sous-jacente.

Les antécédents familiaux étaient marqués par un séminome testiculaire gauche chez le père et par un lymphome de Burkitt à 28 ans chez un cousin côté maternel. On rapporte chez ce même apparenté, ainsi que chez une cousine, un retard psychomoteur. Dans les antécédents personnels de l'enfant on notait un retard de croissance intra-utérin accompagné d'un retard staturopondéral et psychomoteur. Il est évoqué dans les comptes-rendus médicaux une dysmorphie sans précision. Elle avait bénéficié d'un caryotype, d'une étude des télomères ainsi que d'une puce d'hybridation génomique comparative qui étaient normaux.

L'histoire de la maladie a débuté en avril 2012, lors de l'exploration d'une scoliose thoracique associée à des douleurs dorsales. La radiographie du rachis mettait en évidence une discrète ostéolyse de la vertèbre T10 sans tassement associé. Par la suite, on notait l'aggravation des douleurs devenant invalidantes à partir du mois d'août à laquelle s'est rapidement ajoutée une altération de l'état général avec perte de poids. Lors de l'examen clinique initial, la palpation du rachis retrouvait une douleur et une voussure en regard de T10 avec un examen neurologique normal. L'exploration biologique était sans particularité. Une TDM thoraco-abdomino-pelvien objectivait un processus tumoral ostéolytique évalué à 60*38mm en axial, centré sur T10, avec tassement complet de T10, atteinte de l'arc postérieur, envahissement intracanalair et compression médullaire responsable d'un épanchement pleural droit réactionnel et troubles ventilatoires lobaires inférieurs droits (Figure 2). Ce tableau faisait évoquer en première intention un sarcome d'Ewing. Il existait un micronodule parenchymateux pulmonaire lobaire inférieur droit de 2 mm aspécifique qui sera décrit à 9 mm et suspect 20 jours plus tard. Une IRM corps entier estimait un volume tumoral global à 46*64/53 mm (156mL) avec un envahissement probable des vertèbres T9 et T11 (Figure 3). Une scintigraphie osseuse faisait part uniquement d'une lésion osseuse de T10 purement lytique et la TDM-TEP au FDG démontrait un hypermétabolisme franc et hétérogène de la formation paravertébrale droite s'étendant de T9 à T11 avec un probable envahissement du canal médullaire et une petite opacité pulmonaire postérieure gauche très discrètement fixante non spécifique. L'exploration médullaire osseuse (2 biopsies ostéo-médullaires et 4 myélogrammes) était normale. Une biopsie scanno-guidée de la lésion permettait de porter le diagnostic d'angiosarcome de haut grade avec marquage fort de l'anticorps ERG en immunohistochimie. Il n'y avait pas

de transcrit en biologie moléculaire, notamment absence des transcrits habituels des sarcomes d'Ewing et apparentés, ainsi que du synovialosarcome.

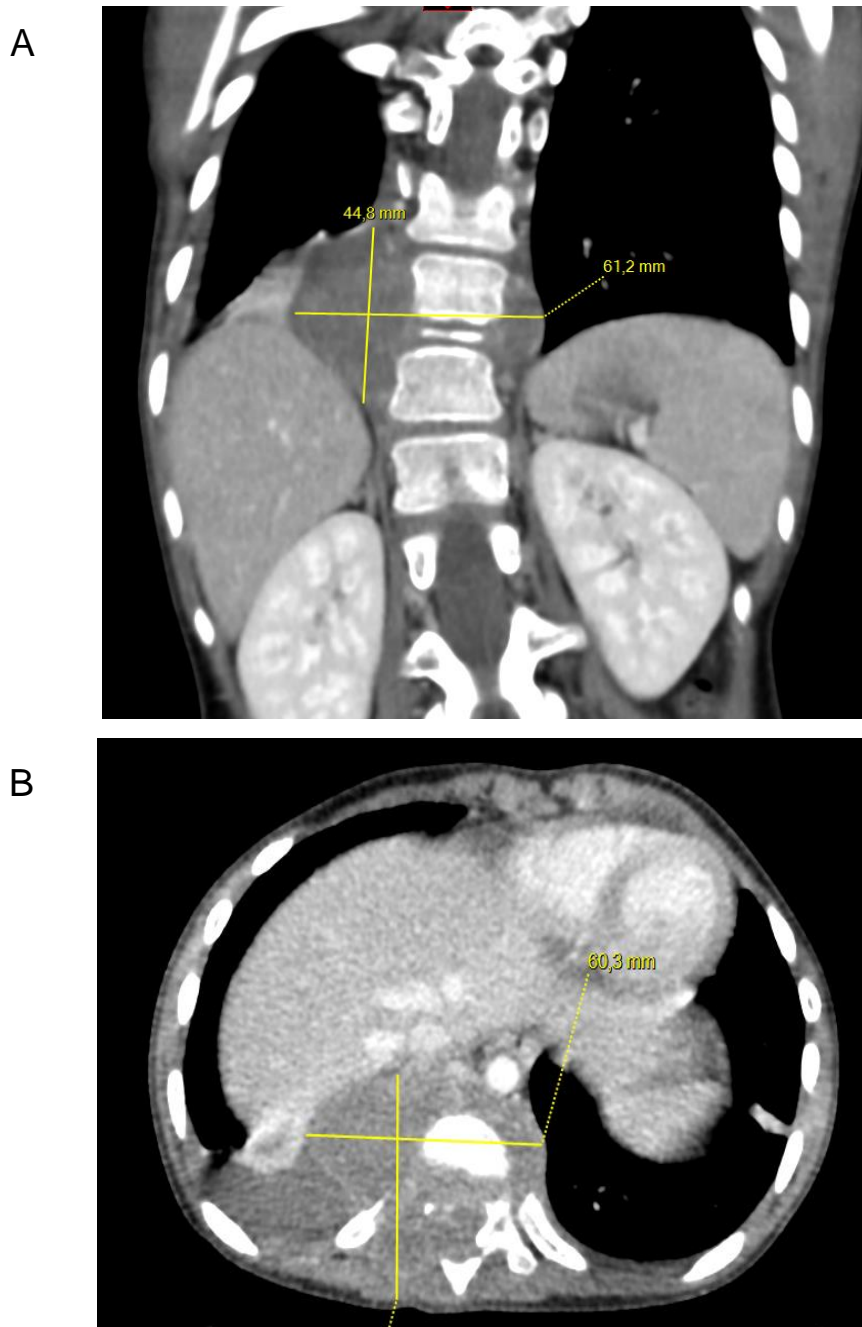


Figure 2 - TDM thoraco-abdomino-pelvienne initiale. (A) Coupe coronale (B) Coupe sagittale.

*Processus tumoral ostéolytique évalué à 60*38mm en axial, centré sur T10, avec tassement complet de T10, atteinte de l'arc postérieur, envahissement intracanalair et compression médullaire. Epanchement pleural droit réactionnel et troubles ventilatoires lobaires inférieurs droit secondaire. Micronodule de 2 mm spécifique lobaire inférieur droit.*



Figure 3 - IRM du rachis initiale en coupe sagittale.

Processus tumoral centré sur T10 avec tassement vertébral complet de T10 provoquant un trouble de la statique rachidienne avec recul du mur postérieur et compression médullaire d'une part par le trouble statique mais également par infiltrat tumoral intra canalaire latéralisé du côté droit comprimant le cordon médullaire. Volumineuse masse péri vertébrale en T10 latéralisée à droite avec envahissement du cul de sac pleural postérieur droit avec épanchement pleural droit abondant et troubles ventilatoires et minime lame d'épanchement pleural du côté gauche. Masse tumorale globale évaluée à 46x64x53 mm. Probable envahissement des vertèbres sus ou sous-jacentes T9 et T11.

Dans ce contexte d'angiosarcome de haut grade primitif osseux, avec envahissement locorégional endo-canalaire médullaire et pleural droit et avec atteinte métastatique pulmonaire gauche, on mettait en œuvre une polychimiothérapie de type IVADO (ifosfamide (J1, J2), vincristine (J1), actinomycine D (J1) doxorubicine (J1)). L'évaluation tumorale après 2 cycles objectivant une progression, il a été décidé de changer le traitement systémique par du paclitaxel hebdomadaire. La patiente a été hospitalisée après le premier cycle de traitement pour un pneumothorax gauche complet. La réévaluation scannographique après le deuxième cycle de traitement montrait une augmentation du volume tumorale au pourtour de T10 et dans l'hémichamps pulmonaire droit mesurée à 71*79 mm, avec une extension endocanalaire majorée et progression des métastases pulmonaires.

Une irradiation palliative sur le canal a été mise en œuvre 2 mois après le début du paclitaxel en raison de la menace de compression permettant une diminution de l'infiltration tumorale latérovértébrale gauche au TDM de contrôle et une antalgie sur les douleurs osseuses. Les lésions pulmonaires progressaient 2 mois après et la patiente était incluse dans le protocole de phase 2 SFCE METRO 01 selon le schéma vinblastine IV (J1, J8, J15, J22, J29, J36 et J43), celecoxib PO 2 fois /J (J1-J43), cyclophosphamide PO (J1 - J21) et méthotrexate PO 2 fois par semaine (J22 - J43). Devant une reprise évolutive de la maladie après 1 mois de traitement, l'enfant était incluse dans un essai thérapeutique de phase 1 étudiant le volasertib, un inhibiteur de polo-like kinase.

Elle présentait un pneumothorax gauche compliquant une pneumopathie d'inhalation à J21 de ce nouveau traitement et décédait à 19,1 mois du diagnostic.

III.3. Données de survie

Au total, on compte dans la population des tumeurs de haut risque 12 progressions ou rechutes :

- UPS : 9 cas ;
- léiomyosarcomes : 2 cas ;
- angiosarcome : 1 cas.

Dix patients sont décédés. :

- UPS : 8 cas ;
- léiomyosarcome : 1 cas ;
- angiosarcome : 1 cas.

Pour l'ensemble de la population étudiée (tumeurs de bas et haut risque), les taux de survie globale à 2 ans et 5 ans sont respectivement de 83.8% (IC95% : 68.8 – 92.0%) et 75.3% (IC95% :55.4 – 87.2%).

Pour les tumeurs de bas risque :

- la survie sans progression médiane est non atteinte car il y a trop peu d'évènements ;
- les taux de survie sans progression à 2 ans et 5 ans sont respectivement de 91.9% (IC95 : 70.6 – 98.0%) et 82.7% (IC95 :51.3 – 94.8%).
- les taux de survie globale sont de 100% ;

Pour les tumeurs de haut risque :

- la survie sans progression médiane est de 26.9 mois ;
- les taux de survie sans progression à 2 ans et 5 ans sont respectivement de 52.1% (IC95% : 28.0 – 71.6%) et 23.2% (IC95% :4.5 – 50.1%) ;
- la survie globale médiane est de 52.6 mois ;
- les taux de survie globale à 2 ans et 5 ans sont respectivement de 62.0% (IC95% : 36.4 – 79.3%) et 41.9% (IC95% :14.3 – 67.8%) ;
- sur les 9 patients ayant des métastases au diagnostic, 8 d'entre eux ont progressé (89%) et 7 patients (77.8%) sont décédés.

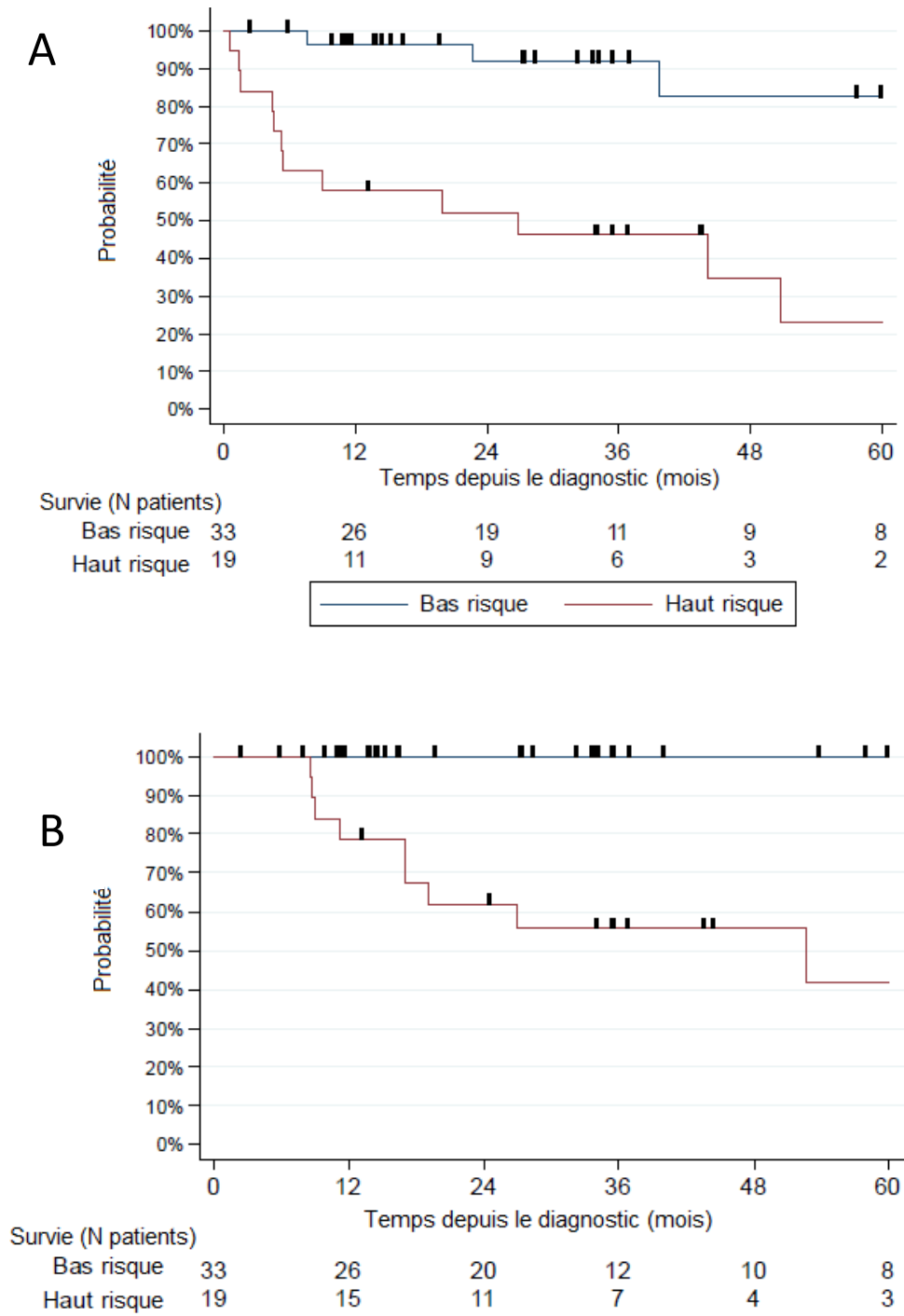


Figure 4 - Survie sans progression (A) et survie globale (B) des groupes bas et haut risque.

III.4. Facteurs pronostiques

Caractéristiques	Analyse univariée (N=19)		
	Evènements	HR (IC 95%)	p-value
Age			0.77
< 15 ans	1/3	1	-
≥ 15 ans	11/16	1.37 (0.17 – 10.9)	-
Sexe			1.0
Homme	6/9	1	-
Femme	6/10	1.00 (0.32 – 3.13)	-
Histologie			0.63
UPS	9/16	1	-
Autres	3/3	1.39 (0.36 – 5.44)	-
Métastase			0.03
Non	4/10	1	-
Oui	8/9	3.74 (1.10 – 12.77)	-
Traitement systémique			0.16
Non	1/3	1	-
Oui	11/16	4.61 (0.55 – 38.7)	-
Marge chirurgie (DM=4)			0.98
R0	6/12	1	-
R1 – R2	2/3	1.02 (0.20 – 5.08)	-

Tableau 9 - Facteurs pronostiques de la survie sans progression pour les tumeurs de haut risque

UPS : sarcome indifférencié pléomorphe ; HR : Hazard Ratio ; DM : Données manquantes

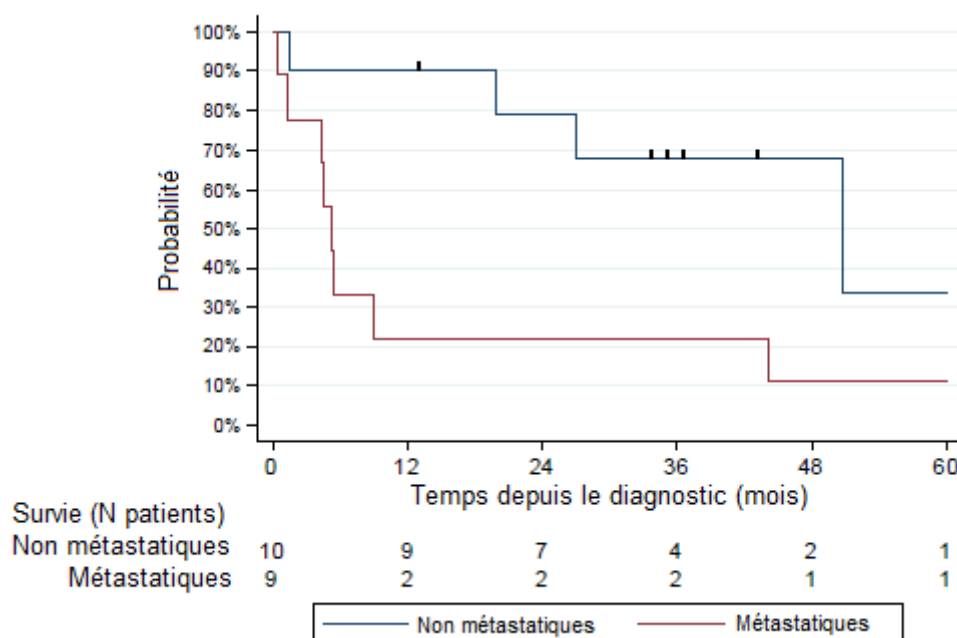


Figure 5 - Survie sans progression selon la présence de métastases au diagnostic pour les tumeurs de haut risque

En analyse univariée, le seul facteur significatif associé au risque de décès d'une part et de progression ou de décès d'autre part au seuil $p < 0.05$ est la présence de métastases au diagnostic ($p = 0.03$).

Caractéristiques	Analyse univariée (N=19)		
	Evènements	HR (IC 95%)	p-value
Age			0.81
< 15 ans	1/3	1	-
≥ 15 ans	9/16	1.30 (0.16 – 10.6)	-
Sexe			0.91
Homme	5/9	1	-
Femme	5/10	0.93 (0.27 – 3.26)	-
Histologie			0.89
UPS	8/16	1	-
Autres	2/3	1.12 (0.23 – 5.41)	-
Métastase			0.03
Non	3/10	1	-
Oui	7/9	4.78 (1.21 – 18.90)	-
Traitement systémique			0.36
Non	1/3	1	-
Oui	9/16	2.66 (0.32 – 22.04)	-
Marge chirurgie (DM*=4)			0.45
R0	4/12	1	-
R1 – R2	2/3	1.94 (0.35 – 10.9)	-

Tableau 10 - Facteurs pronostiques de survie globale pour les tumeurs de haut risque.

UPS : sarcome indifférencié pléomorphe ; HR : Hazard Ratio ; DM : Données manquantes

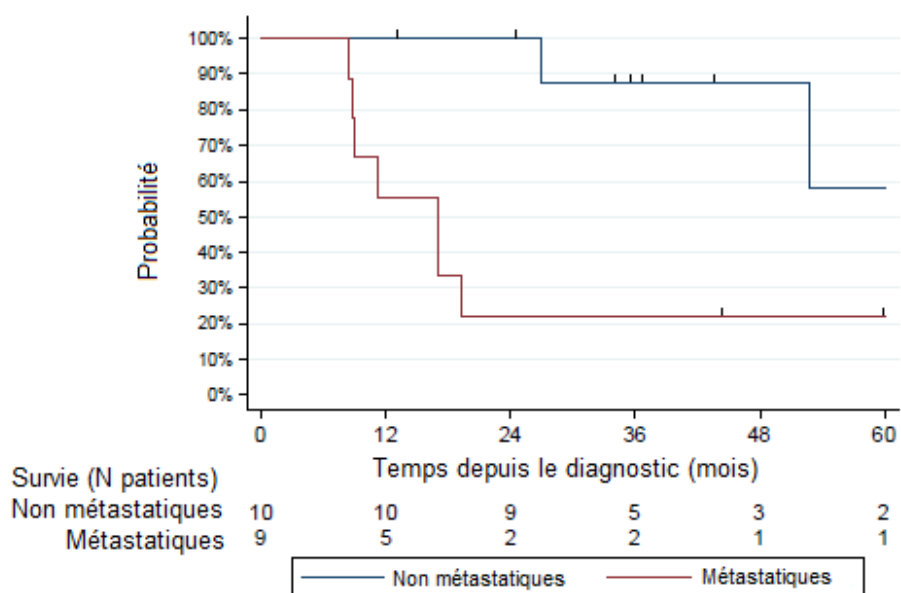


Figure 6 - Survie globale selon la présence de métastases au diagnostic pour les tumeurs de haut risque.

La comparaison avec les données publiées en octobre 2021 sur une population de 145 adultes par Boudou et al ne permet pas de mettre en évidence de différence significative des taux de survie à 3 ans et 5 ans ($p=0.49$ et $p=0.36$ respectivement) entre la population de notre étude présentant une tumeur de haut risque et la population de cette publication.

DISCUSSION

Cette étude rétrospective multicentrique nationale est la première à décrire la distribution, les caractéristiques cliniques, les modalités thérapeutiques, ainsi que le devenir des sarcomes osseux primitifs rares chez l'enfant et AJA en France. La répartition des entités dans notre étude est similaire à celle décrite par Fukushima et al. dans leur analyse épidémiologique des sarcomes osseux à partir d'une base de données nationale japonaise (57). Leurs résultats ont montré que les tumeurs non ostéosarcomes, chondrosarcomes, Ewing et apparentés chez les enfants et AJA étaient principalement des MFH et des chordomes, auxquelles s'ajoutent d'autres sarcomes de haut et bas grade non précisés.

Les 5 sous-types histologiques que nous avons répertoriés correspondent à deux catégories de risque :

- des tumeurs de bas risque, composées de l'adamantinome et du chordome pour lesquelles le pronostic est très bon avec 100% de survie globale ;
- des tumeurs de haut risque composées des sarcomes indifférenciés, du léïomyosarcome et de l'angiosarcome dont le pronostic est sombre avec une survie globale à 5 ans de 41.9% (IC95% : 14.3 – 67.8%).

I. A propos des entités histologiques décrites

I.1. Choix des entités incluses

Initialement, notre objectif principal était de décrire la répartition, rarement détaillée (57) des sarcomes osseux rares chez le sujet jeune.

Les sarcomes indifférenciés à petites cellules rondes à transcrits sont plus fréquemment rencontrés chez l'enfant et l'AJA que les histologies retenues dans notre série et font déjà, de plus en plus, l'objet d'études spécifiques (44,95,96). Non prises en compte dans les études publiées antérieurement sur les sarcomes osseux rares non ostéosarcomes, non chondrosarcomes non Ewing de l'adulte, nous avons choisi de ne pas les considérer dans notre travail et ainsi pouvoir nous rapprocher au plus près d'une comparabilité avec ces études.

En revanche et contrairement aux études menées chez l'adulte (49,89,90,92–94), nous avons décidé de ne pas exclure les tumeurs malignes de bas grade que sont l'adamantinome et le chordome, authentiques sarcomes, rares voire exceptionnels en population pédiatrique ou jeune (69,75), que l'on considérerait comme d'intérêt d'analyse à côté des tumeurs de haut grade. Ces sous-types histologiques font l'objet de publications spécifiques chez l'adulte.

I.2. Difficultés de nomenclatures

Ce recueil a mis en évidence une hétérogénéité des nomenclatures de diagnostics histologiques au sein du groupe des sarcomes « indifférenciés » qui rassemble vraisemblablement des entités distinctes. Une réévaluation au regard des recommandations de l'OMS de 2020 classerait peut-être ces tumeurs autrement. A titre d'exemple, une étude rétrospective au sein du réseau européen EuroBonet dédiée

à la pathologie et la biologie des tumeurs osseuses a été menée sur 67 cas d'histiocytomes fibreux malins et de fibrosarcomes osseux diagnostiqués entre 1990 et 2009 (97). Les pièces d'anatomopathologie avaient été relues en utilisant les critères de l'OMS de 2002 qui étaient en vigueur à l'époque, ce qui avait entraîné le reclassement de 18 pièces.

Il apparaît alors essentiel, à l'initiative du réseau NETSARC+, que les anatomopathologistes experts collaborent afin de déterminer le diagnostic histologique le plus consensuel face à des cas complexes. Les futures classifications de l'OMS s'appuieront sur l'apport des nouvelles techniques de biologie moléculaire pour mieux caractériser ces tumeurs rares et peut être mieux les soigner.

Un exemple significatif est celui des sarcomes indifférenciés à petites cellules rondes, non étudiés dans notre travail. En effet, ces tumeurs étaient considérées, il y a quelques années, comme une entité unique. Désormais, la classification les sépare en sous-groupes distincts en fonction de leurs caractéristiques moléculaires, ce qui a permis de mieux identifier leurs pronostics et de définir des approches thérapeutiques spécifiques (24,44,96).

La segmentation de la classification des sarcomes par la biologie moléculaire a ses limites puisque : d'une part elle demande l'utilisation de techniques très spécifiques et réservées à quelques plateformes seulement, et d'autre part n'a pas toujours d'impact curatif concret (98). Toutefois, nous citerons deux études qui illustrent l'importance des techniques modernes dans le traitement des sarcomes :

- Tikalinos et al. alertaient en 2021 sur les erreurs fréquemment rencontrées dans le diagnostic des sarcomes d'Ewing et les tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes. Dans une série de 115 patients atteints de ces tumeurs, les

diagnostics initiaux étaient erronés pour un nombre de cas significatif et la mise en évidence d'un réarrangement EWSR1 a souvent été utile à la confirmation diagnostique. Ces corrections ont permis par la suite de choisir des traitements plus adaptés (99) ;

- concernant les UPS, Toulmonde et al. ont montré par l'analyse multiomique de 3 cohortes indépendantes d'UPS l'existence de deux groupes tumoraux ayant des caractéristiques biologiques, cliniques et radiographiques spécifiques mais également des sensibilités distinctes aux agents anticancéreux *in vitro* et *in vivo* (34).

I.3. Comparaison de la distribution avec l'adulte

Si l'on se concentre sur le groupe de sarcomes osseux à haut risque, il apparaît clairement que leur incidence est beaucoup plus faible chez les sujets jeunes, l'âge médian de survenue étant de 53 ans (49). Au cours des dix dernières années, nous n'avons identifié que 19 cas de ces tumeurs chez les jeunes, alors que Boudou et al., utilisant la même base de données nationale, ont trouvé 145 adultes traités pour un sarcome osseux primitif rare (UPS, léiomyosarcomes ou sarcomes radio-induits) entre 1974 et 2004 (49).

Chez les patients jeunes comme chez les adultes, les sarcomes indifférenciés sont les tumeurs de haut risque les plus retrouvées (49,89,90,92–94). Cependant, nous n'avons pas retrouvé de fibrosarcome osseux et de MFH, à la différence de certaines études menées chez l'adulte qui en faisaient état. Pour rappel, les MFH n'apparaissent pas dans la classification de l'OMS 2020 et le terme officiel actuel est l'UPS (1). On peut toutefois s'interroger sur des chevauchements de terminologies eu égard aux difficultés de nomenclatures évoquées ci-dessus.

Les études menées chez l'adulte sur les sarcomes osseux rares primitifs se rapportent à un plus grand nombre de patients que dans notre étude, ce qui permet d'effectuer des analyses pronostiques et des évaluations thérapeutiques (49,89,92–94). Malgré ces efforts, les sarcomes osseux rares n'ont pas de traitement standardisé. Néanmoins, les traitements de l'ostéosarcome sont reconnus pour l'UPS (42,49,94).

II. Facteurs prédisposants

Il existe une association entre cancer et syndrome génétique dans environ 10% des cas (8). Nous ne rapportons aucun cas documenté de prédisposition génétique à un sarcome osseux rare. Cependant, dans notre étude, seule la patiente atteinte d'un angiosarcome, du fait de ses antécédents, semble avoir bénéficié d'un bilan génétique. Celui-ci s'est avéré négatif. Un dépistage génétique systématique en cas de sarcomes osseux très rares chez le sujet jeune pourrait aider à identifier des prédispositions à ces maladies exceptionnelles.

Nous retrouvons un antécédent d'irradiation pour le traitement d'un rétinoblastome bilatéral chez 2 malades atteints respectivement d'un léiomyosarcome et d'un sarcome indifférencié, tous deux localisés au sphénoïde. Il est largement reconnu que la radiothérapie est un facteur de risque majeur de sarcomes primitifs chez les adultes, en particulier chez les patients jeunes et les entités secondaires les plus fréquentes seraient l'angiosarcome et l'UPS (101). Chez l'enfant, Temming et al. ont estimé un risque cumulé de seconde néoplasie après traitement d'un rétinoblastome avec altération RB1 hétérozygote de 5,8% (102). Le dépistage d'un second cancer primitif doit être un impératif du suivi oncologique chez les patients traités pour un rétinoblastome héréditaire.

III. Tumeurs de bas risque

III.1. Adamantinome

L'adamantinome survient essentiellement chez l'adulte entre 20 et 50 ans (59) mais nous rapportons chez l'enfant et l'adulte jeune un âge médian de 12 ans et le cas d'un enfant de 3 ans. Les auteurs suggèrent une origine fœtale de l'adamantinome qui résulterait d'un mauvais agencement des cellules épithéliales dérivées de la crête neurale ou d'une implantation traumatique de cellules épithéliales dans le cortex tibial au cours de l'embryogenèse en raison de la proximité *in utero* de la tête fœtale avec le tibia (103). L'existence de cas chez de très jeunes patient pourrait supporter cette hypothèse.

Nous retrouvons, contrairement aux données publiées, une prédominance franche de sujets féminins (59,69).

Le diagnostic d'adamantinome chez l'enfant et l'adulte jeune est source d'erreurs. Dans notre étude, il existait un diagnostic initial erroné de dysplasie ostéofibreuse chez 28% des malades atteints d'adamantinome. Les similitudes cliniques et radiographiques avec cette entité non cancéreuse ainsi que la rareté de l'adamantinome dans la population jeune peuvent en être la cause. L'immunohistochimie et plus récemment la biologie moléculaire sont les examens clés pour éliminer ce diagnostic différentiel majeur (63).

Aucun cas métastatique n'est rapporté dans notre étude. Cependant, dans l'étude de Van Rijn et al., où sont analysés 119 patients de moins de 18 ans, le taux de métastase est de 13.4% et essentiellement au niveau pulmonaire (69). De plus, une étude de cas chez une adolescente a rapporté la survenue de métastases pulmonaires plus de vingt

ans après traitement (104). Dans notre étude, le faible échantillon de patients et la courte durée de suivi ont pu sous-estimer l'évolution métastatique. Nous pensons qu'un bilan d'extension par TDM thoracique reste indiqué dans l'évaluation initiale de la maladie et dans son suivi.

Nous ne rapportons aucun cas de décès ou de rechute locale et aucun patient n'a été amputé. La chirurgie semble offrir un pronostic global et local excellent chez le sujet jeune (69).

La sous-entité particulière OFD-like, que nous retrouvons dans 40% des cas, n'aurait pas de potentiel métastatique et est associée à un taux de survie à 5 ans proche des 100% (60). Sa proportion élevée chez le sujet jeune pourrait expliquer l'excellent pronostic de cette population. Ces considérations font envisager la surveillance simple devant la découverte d'un adamantinome OFD-like chez un sujet jeune asymptomatique.

III.2. Chordome

Nous retrouvons une atteinte du clivus chez la moitié des patients. Il s'agit effectivement d'une localisation particulière du sujet jeune (70,75). La distribution topographique du chordome suit les vestiges de la notochorde et un défaut de migration précoce pourrait en être la cause.

Nous ne rapportons pas de cas métastatique, possiblement en lien avec notre faible échantillon de patients. Dans les études, le chordome ne semble pas plus disséminé dans la population jeune sauf chez l'enfant de moins de 5 ans (75,76).

La chirurgie est le traitement privilégié du chordome chez les adultes comme chez l'enfant. Celle-ci doit être la plus totale possible (72,75). Dans notre étude, seulement

un patient opéré a bénéficié d'une marge R0 et aucun des patients qui ont rechuté localement n'avait été opéré en marges saines. Effectivement, le taux d'exérèse complète chez l'enfant rapporté dans les études est faible, entre 0% et 36,4% (72). Chez les jeunes patients, la fréquence élevée des récurrences locales peut s'expliquer par des difficultés d'exérèse similaires à celles de l'adulte, d'autant plus que les localisations intracrâniennes, plus nombreuses, compliquent l'abord chirurgical (75). Un traitement adjuvant par radiothérapie permettrait d'épargner au maximum les tissus avoisinants, bien que son efficacité reste un sujet de débat en raison de l'absence d'études comparatives randomisées chez l'adulte comme chez l'enfant (71,75). Par ailleurs, la protonthérapie pourrait être une solution à proposer afin de limiter les doses et champs d'irradiation particulièrement nocifs chez l'enfant (105).

La gravité du chordome est principalement liée à son risque élevé de récurrence locale (71), comme le démontrent les 4 cas de progression rapportés dans notre étude. Néanmoins, nous ne rapportons aucun décès pendant la courte période de suivi de l'étude. La survie à 5 ans pour les patients atteints de chordome est de 60% dans la population générale et semble meilleure chez les enfants, à l'exception des moins de 5 ans (75).

Dans notre étude, toutes les récurrences locales ont été réopérées ou irradiées et aucun traitement systémique n'a été utilisé. En 2017, le Chordoma Global Consensus Group a publié des recommandations pour la prise en charge des récurrences de chordomes (73). La chirurgie est à proposer en première intention lorsqu'elle est possible. La radiothérapie est également une option courante pour les rechutes localisées ou pour les tumeurs qui ne sont pas accessibles chirurgicalement. Les thérapies ciblées et l'immunothérapie peuvent être utilisées pour les rechutes

métastatiques ou inopérables. La combinaison de ces différents types de traitement doit être discutée au cas par cas.

IV. Tumeurs de haut risque

Ce groupe tend à avoir une survie inférieure à celles des patients atteints d'ostéosarcomes et de sarcomes d'Ewing (5,22,25).

Comme attendu, nous avons mis en évidence un impact significatif des métastases sur la survie globale et sans progression dans le groupe des tumeurs de haut risque.

Les chiffres et courbes semblent montrer une survie inférieure à celles retrouvées dans les études sur les sarcomes osseux rares primitifs de l'adulte (49,89,90,92–94). Cette différence d'agressivité pourrait s'expliquer par le fait que la maladie était disséminée dans notre étude chez près de 40% des patients au diagnostic, contre 15% à 29% dans les études adultes. Cependant, aucune différence significative n'a été mise en évidence avec la population adulte de l'étude de Boudou et al (49). Les populations étant peu comparables en termes d'effectifs et de caractéristiques, ce résultat n'a pas la puissance statistique nécessaire pour amener à une quelconque conclusion.

IV.1. Sarcomes indifférenciés

IV.1.1. Présentation clinique

Les patients atteints d'UPS sont généralement plus âgés que pour l'ostéosarcome (45–48). Néanmoins, dans notre échantillon, l'âge médian est de 19 ans et nous rapportons 4 cas d'enfants dont le plus jeune avait 9 ans au diagnostic.

Nous remarquons que 18,8% des patients atteints de sarcomes indifférenciés présentaient au diagnostic une altération de l'état général, une hyperthermie et un syndrome inflammatoire biologique. Ces symptômes sont classiquement absents dans

l'ostéosarcome (6). Wang et al. ont retrouvé chez 183 patients atteints d'un UPS des tissus mous la présence d'une fièvre chez 3,83% des malades, possiblement en lien avec l'existence d'une nécrose dans le corps de la tumeur et à l'extension de l'œdème dans les tissus mous (106). Ils décrivent chez ces malades un taux de métastases plus faible et un taux de survie à 3 ans plus élevé que les patients avec UPS sans fièvre néoplasique. Paradoxalement, dans notre étude, les patients qui avaient de tels symptômes étaient tous d'emblée métastatiques et sont malheureusement décédés. A l'instar de certaines images radiographiques très évocatrices mais non spécifiques décrites dans la littérature (51), la présence de ces signes généraux pourrait faire évoquer un UPS lors de la découverte d'une tumeur ayant un aspect d'ostéosarcome.

Aussi, dans notre étude, l'UPS touche le squelette axial (rachis ou crâne) chez plus de 50% des patients alors que les localisations prédominent nettement au niveau des membres dans l'ostéosarcome et ne touchent l'axe que dans 10% des cas (9). Effectivement, bien qu'issue de séries à faibles nombres de malades, cette différence de répartition apparaît également dans les études de l'adulte (45–48).

Presque la moitié des sujets de notre étude ont une maladie d'emblée métastatique, dont 12,5% d'envahissements ganglionnaires. Ce haut taux métastatique et cette localisation sont inhabituels dans l'ostéosarcome (18). Chez l'adulte, les sarcomes indifférenciés semblent, de la même façon que l'ostéosarcome, métastatiques dans seulement 15 à 30% des cas, mais les localisations ganglionnaires sont également rapportées (45–48).

Notre étude suggère une nette agressivité chez le sujet jeune puisque, sur l'ensemble des 16 malades, 8 sont décédés ou ont rechuté. Ce pronostic s'alourdit pour les formes d'emblée métastatiques puisque sur 7 patients, 6 sont décédés. Pourtant, différentes

études montrent que le jeune âge pourrait être associé à un meilleur devenir (45–47). Nous devons tenir compte du fait que celles-ci sont réalisées en population adulte et comptent en majorité des patients nettement plus âgés risquant d'avoir plus de comorbidités.

Ces particularités cliniques du sujet jeune suggèrent des comportements tumoraux différents selon les âges. Des études ultérieures devront confirmer ces découvertes sur un plus grand nombre de malades.

IV.1.2. Traitement

La chirurgie en marges saines est considérée comme la pierre angulaire du traitement de tout sarcome indifférencié (42,49). Les patients de notre étude qui ont été opérés, présentaient des marges de résection saines dans 81,8% des cas, soit un taux conforme à ceux retrouvés dans l'ostéosarcome et les sarcomes osseux primitifs rares de l'adulte (6,29). Par ailleurs, l'agressivité de la maladie transparait dans la fréquence des amputations. Boudou et al. attribuaient chez l'adulte ce fort taux de chirurgie radicale à la fréquence des fractures pathologiques et de l'envahissement important des tissus mous (29). La chirurgie en marges saines semble effectivement un prérequis au contrôle de la maladie. Dans notre étude, parmi les 7 patients ayant pu être mis en rémission clinique, 6 ont eu une exérèse complète. Elle peut même suffire au contrôle de la maladie, comme le suggère l'évolution des patients n°5 et 9 atteints de sarcomes indifférenciés localisés et traités par chirurgie exclusive. Néanmoins, nous rapportons le cas du patient n°4, dont les marges étaient envahies et qui a tout de même pu être mis en rémission avec un traitement adjuvant conséquent faisant appel à de la chimiothérapie et radiothérapie.

Les traitements adjuvants de l'ostéosarcome sont utilisés également pour les sarcomes osseux rares dont l'UPS. L'ajout d'une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante en plus de la chirurgie semble améliorer la survie des patients adultes atteints d'UPS osseux (25–29). De ce fait, les sujets de notre étude traités par chimiothérapie ont bénéficié des mêmes schémas que décrits dans la littérature adulte associant le plus souvent de l'ifosfamide et de la doxorubicine avec d'autres molécules. Le méthotrexate à haute dose, utilisé chez 4 patients, semblait inefficace. Nous ne pouvons dès lors émettre de recommandation sur le traitement systémique à choisir.

Dans notre étude, les sarcomes indifférenciés n'ont une réponse histologique favorable que dans 25% des cas, soit de façon moindre que dans l'ostéosarcome. Ce faible taux de réponse a également été mis en évidence chez l'adulte (107). Earl et al. ont montré qu'en cas de meilleure réponse histologique, la survie sans maladie semblait meilleure (108). Du fait de notre faible échantillon, nous n'avons pu réaliser les analyses adéquates pour appuyer cette hypothèse, mais nous remarquons que les deux patients ayant un taux de nécrose supérieur à 90% sont actuellement en rémission.

L'efficacité de la radiothérapie en position adjuvante dans le traitement de l'UPS osseux n'est pas démontrée, bien que Nishida et al aient rapporté le cas de patients bons répondeurs par radiothérapie seule (55). Néanmoins, dans notre étude, les patients ayant bénéficié de radiothérapie comme seul traitement focal ont tous eu une évolution défavorable, démontrant les limites de cette approche.

IV.2. Léiomyosarcome

Le léiomyosarcome est une tumeur à haute agressivité locale et métastatique comme le montre l'évolution des 2 patients de notre étude.

Aussi, leurs prises en charges illustrent effectivement que la chirurgie de cette tumeur est souvent mise en échec et que la radiothérapie semble inefficace (78–80). De plus, le léiomyosarcome est considéré comme une tumeur chimio-résistante, ce qui souligne la nécessité de trouver de nouvelles approches thérapeutiques (78–80).

IV.3. Angiosarcome

Dans le cas que nous présentons, le jeune âge, la présence d'antécédents oncologiques familiaux, les retards staturo-pondéraux et psychomoteurs ainsi qu'une dysmorphie font évoquer un terrain prédisposant à cette entité exceptionnelle, l'angiosarcome pouvant être associé à des anomalies génétiques (83,84). Néanmoins, aucune anomalie n'a été identifiée chez cette patiente.

L'histoire de notre cas clinique et les données de la littérature montrent que les lésions osseuses au diagnostic sont multiples chez plus de la moitié des patients et le pronostic est extrêmement sombre. Bruder et al. rapportaient 5 cas d'angiosarcomes osseux pédiatriques pour lesquels plus de la moitié des patients avaient une atteinte multi-métastatique dès le diagnostic avec un seul survivant au moment de la publication (88). Cette gravité s'explique en grande partie par la résecabilité quasi systématiquement incomplète, voire impossible, de toutes les lésions. Dans le cas présenté, la chirurgie n'a pas été réalisée et le traitement local par radiothérapie n'a pas permis la rémission clinique.

Face à la gravité de cette maladie et les difficultés de son contrôle local, la recherche s'efforce de trouver des traitements systémiques efficaces. Des études de phases I/ II étudient actuellement l'olaratumab en addition à la doxorubicine ou encore l'utilisation du paclitaxel en monothérapie qui, chez la patiente, n'a pu contrôler la maladie (86,87).

V. Limites de l'étude

La première limite de cette étude est son caractère rétrospectif avec les biais qui y sont associés.

La courte période de recrutement entre 2012 et 2021 a contribué au faible échantillon de patients, auquel on s'attendait par définition pour une maladie rare. En outre le faible recul que nous avons sur certains patients traités à partir de la fin de la période d'inclusion ne nous permet pas d'avoir accès à de possibles évolutions défavorables plus tardives. Il était néanmoins difficile de remonter avant 2012, date de création de la Conticabase.

Une des principales difficultés rencontrées dans le recrutement concerne le fait que les bases de données nationales ne sont pas toujours systématiquement ou correctement remplies, imposant un recueil direct de données dans les dossiers des patients sur site. De plus, l'évaluation de notre critère de jugement principal est rendue difficile par un biais de recrutement du fait de la révision des classifications et des diagnostics anatomopathologiques entraînant l'élimination de dossiers pour n'en retenir que 52 sur les 120 de patients éligibles au départ.

Même si le petit nombre de patients de notre étude n'a pas permis une analyse statistique fiable, nous avons obtenu des informations sur les caractéristiques de ces maladies exceptionnelles qui pourront servir de base pour des études futures.

Nous pensons qu'une collaboration internationale permettrait de faciliter l'accès aux informations pour ces maladies rares et d'analyser un plus grand nombre de cas.

CONCLUSION

Cette étude est la première décrivant la répartition, les caractéristiques et le devenir des sarcomes osseux primitifs rares de l'enfant et AJA en France, au travers d'une série rétrospective multicentrique. Ces sarcomes sont en effet exceptionnels. Ils sont dominés par des tumeurs de bas risque de bon pronostic et traités par chirurgie exclusive. A l'inverse, les tumeurs de haut risque semblent avoir un pronostic encore plus sombre que leurs homologues chez l'adulte et sont traitées par des associations de chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie pouvant s'appuyer sur les protocoles type ostéosarcome. Elles sont composées majoritairement d'un groupe hétérogène de sarcomes dits indifférenciés que les futures recherches devront s'efforcer de préciser. La rareté de ces maladies nécessiterait des collaborations internationales pour caractériser ces entités exceptionnelles et évaluer l'impact des traitements sur leur devenir.

BIBLIOGRAPHIE

1. The WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours Soft Tissue and Bone Tumours, 5th ed. Lyon: IARC Press; 2020.
2. Ferrari A, Dirksen U, Bielack S. Sarcomas of Soft Tissue and Bone. Tumors Adolesc Young Adults. 2016;43:128–41.
3. Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2021 Dec;32(12):1520–36.
4. Gutowski CJ, Basu-Mallick A, Abraham JA. Management of Bone Sarcoma. Surg Clin North Am. 2016 Oct;96(5):1077–106.
5. Dirksen U, Brennan B, Le Deley MC, Cozic N, van den Berg H, Bhadri V, et al. High-Dose Chemotherapy Compared With Standard Chemotherapy and Lung Radiation in Ewing Sarcoma With Pulmonary Metastases: Results of the European Ewing Tumour Working Initiative of National Groups, 99 Trial and EWING 2008. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2019 Dec 1;37(34):3192–202.
6. Ritter J, Bielack SS. Osteosarcoma. Ann Oncol. 2010 Oct 1;21:vii320–5.
7. Eaton BR, Schwarz R, Vatner R, Yeh B, Claude L, Indelicato DJ, et al. Osteosarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2021;68(S2):e28352.
8. Kratz CP, Jongmans MC, Cavé H, Wimmer K, Behjati S, Guerrini-Rousseau L, et al. Predisposition to cancer in children and adolescents. Lancet Child Adolesc Health. 2021 Feb;5(2):142–54.
9. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2002 Feb 1;20(3):776–90.
10. Mialou V, Philip T, Kalifa C, Perol D, Gentet JC, Marec-Bérard P, et al. Metastatic osteosarcoma at diagnosis: prognostic factors and long-term outcome--the French pediatric experience. Cancer. 2005 Sep 1;104(5):1100–9.
11. Saraf AJ, Fenger JM, Roberts RD. Osteosarcoma: Accelerating Progress Makes for a Hopeful Future. Front Oncol. 2018;8:4.
12. Le Deley MC, Guinebretière JM, Gentet JC, Pacquement H, Pichon F, Marec-Bérard P, et al. SFOP OS94: a randomised trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2007 Mar;43(4):752–61.
13. Assi H, Missenard G, Terrier P, Le Pechoux C, Bonvalot S, Vanel D, et al. Intensive induction chemotherapy without methotrexate in adult patients with localized osteosarcoma: results of the Institut Gustave-Roussy phase II trial. Curr Oncol Tor Ont. 2010 Nov;17(6):23–31.

14. Piperno-Neumann S, Le Deley MC, Rédini F, Pacquement H, Marec-Bérard P, Petit P, et al. Zoledronate in combination with chemotherapy and surgery to treat osteosarcoma (OS2006): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1070–80.
15. Piperno-Neumann S, Ray-Coquard I, Occean BV, Laurence V, Cupissol D, Perrin C, et al. Results of API-AI based regimen in osteosarcoma adult patients included in the French OS2006/Sarcome-09 study. *Int J Cancer*. 2020 Jan 15;146(2):413–23.
16. UNICANCER. Multicentre, Randomised, Phase 2 Trial of Mifamurtide Combined With Post-operative Chemotherapy for Newly Diagnosed High Risk Osteosarcoma Patients (Metastatic Osteosarcoma at Diagnosis or Localised Disease With Poor Histological Response) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 Dec [cited 2023 Mar 16]. Report No.: NCT03643133. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03643133>
17. Harrison DJ, Geller DS, Gill JD, Lewis VO, Gorlick R. Current and future therapeutic approaches for osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Jan;18(1):39–50.
18. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 May 15;21(10):2011–8.
19. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H, Branscheid D, Berdel WE, Exner GU, et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Jan 20;23(3):559–68.
20. Thebault E, Piperno-Neumann S, Tran D, Pacquement H, Marec-Bérard P, Lervat C, et al. Successive Osteosarcoma Relapses after the First Line O2006/Sarcome-09 Trial: What Can We Learn for Further Phase-II Trials? *Cancers*. 2021 Apr 2;13(7):1683.
21. Tamamyian G, Dominkus M, Lang S, Diakos C, Mittheisz E, Horcher E, et al. Multiple relapses in high-grade osteosarcoma: when to stop aggressive therapy? *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Mar;62(3):529–30.
22. Anderson ME. Update on Survival in Osteosarcoma. *Orthop Clin North Am*. 2016 Jan;47(1):283–92.
23. Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, Tomazou EM, de Álava E, Kovar H, et al. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primer*. 2018 Jul 5;4(1):1–22.
24. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, Lewis IJ, Ferrari S, Le Deley MC, et al. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Sep 20;33(27):3036–46.
25. Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, Le Teuff G, Brennan B, Gaspar N, et al. High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Sep 6;36(31):JCO2018782516.

26. Evans HL, Ayala AG, Romsdahl MM. Prognostic factors in chondrosarcoma of bone: a clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading. *Cancer*. 1977 Aug;40(2):818–31.
27. Fiorenza F, Abudu A, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Ayoub K, et al. Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone. *J Bone Joint Surg Br*. 2002 Jan;84(1):93–9.
28. Angelini A, Guerra G, Mavrogenis AF, Pala E, Picci P, Ruggieri P. Clinical outcome of central conventional chondrosarcoma. *J Surg Oncol*. 2012 Dec;106(8):929–37.
29. Björnsson J, McLeod RA, Unni KK, Ilstrup DM, Pritchard DJ. Primary chondrosarcoma of long bones and limb girdles. *Cancer*. 1998 Nov 15;83(10):2105–19.
30. Chow WA. Chondrosarcoma: biology, genetics, and epigenetics. *F1000Research*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1826.
31. Gelderblom H, Hogendoorn PCW, Dijkstra SD, van Rijswijk CS, Krol AD, Taminiau AHM, et al. The clinical approach towards chondrosarcoma. *The Oncologist*. 2008 Mar;13(3):320–9.
32. Lee FYI, Yu J, Chang SS, Fawwaz R, Parisien MV. Diagnostic value and limitations of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for cartilaginous tumors of bone. *J Bone Joint Surg Am*. 2004 Dec;86(12):2677–85.
33. Italiano A, Mir O, Cioffi A, Palmerini E, Piperno-Neumann S, Perrin C, et al. Advanced chondrosarcomas: role of chemotherapy and survival. *Ann Oncol*. 2013 Nov;24(11):2916–22.
34. Catanzano AA, Kerr DL, Lazarides AL, Dial BL, Lane WO, Blazer DG, et al. Revisiting the Role of Radiation Therapy in Chondrosarcoma: A National Cancer Database Study. *Sarcoma*. 2019;2019:4878512.
35. Goda JS, Ferguson PC, O’Sullivan B, Catton CN, Griffin AM, Wunder JS, et al. High-risk extracranial chondrosarcoma: long-term results of surgery and radiation therapy. *Cancer*. 2011 Jun 1;117(11):2513–9.
36. Schwab JH, Wenger D, Unni K, Sim FH. Does local recurrence impact survival in low-grade chondrosarcoma of the long bones? *Clin Orthop*. 2007 Sep;462:175–80.
37. Chow W, Frankel P, Ruel C, Araujo DM, Milhem M, Okuno S, et al. Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with surgically unresectable or metastatic chondrosarcoma. *Cancer*. 2020 Jan 1;126(1):105–11.
38. Paoluzzi L, Cacavio A, Ghesani M, Karambelkar A, Rapkiewicz A, Weber J, et al. Response to anti-PD1 therapy with nivolumab in metastatic sarcomas. *Clin Sarcoma Res*. 2016;6:24.
39. Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, Van Tine BA, Schuetze SM, Hu J, et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Nov;18(11):1493–501.

40. Speetjens FM, de Jong Y, Gelderblom H, Bovée JVMG. Molecular oncogenesis of chondrosarcoma: impact for targeted treatment. *Curr Opin Oncol*. 2016 Jul;28(4):314–22.
41. Puri A. Chondrosarcomas in children and adolescents. *EFORT Open Rev*. 2020 Feb 26;5(2):90–5.
42. Palmerini E, Righi A, Staals EL. Rare Primary Malignant Bone Sarcomas. *Cancers*. 2020 Oct 23;12(11):E3092.
43. Franchi A. Epidemiology and classification of bone tumors. *Clin Cases Miner Bone Metab Off J Ital Soc Osteoporos Miner Metab Skelet Dis*. 2012 May;9(2):92–5.
44. Sbaraglia M, Righi A, Gambarotti M, Dei Tos AP. Ewing sarcoma and Ewing-like tumors. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2020 Jan;476(1):109–19.
45. Malik AT, Baek J, Alexander JH, Voskuil RT, Khan SN, Scharschmidt TJ. Malignant fibrous histiocytoma of bone: A survival analysis from the National Cancer Database. *J Surg Oncol*. 2020;121(7):1097–103.
46. Liu B, Wei H, Ren YJ, Zou D, Zhang K, Ma Q, et al. Clinicopathological characteristics and survival of malignant fibrous histiocytoma of the bone: A population-based study using the SEER database. *PLoS ONE*. 2020 Jun 3;15(6):e0232466.
47. Kobayashi H, Zhang L, Hirai T, Tsuda Y, Ikegami M, Tanaka S. Clinical characteristics of undifferentiated pleomorphic sarcoma of bone and the impact of adjuvant chemotherapy on the affected patients: a population-based cohort study. *Jpn J Clin Oncol*. 2022 May 31;52(6):589–98.
48. Jeon DG, Song WS, Kong CB, Kim JR, Lee SY. MFH of Bone and Osteosarcoma Show Similar Survival and Chemosensitivity. *Clin Orthop Relat Res*. 2011 Feb;469(2):584–90.
49. Boudou-Rouquette P, Martin E, Kempf E, Penel N, Toulmonde M, Bompas E, et al. Rare bone sarcomas: A retrospective analysis of 145 adult patients from the French Sarcoma Group. *Int J Cancer*. 2022 Mar 1;150(5):825–36.
50. Koplak MC, Lefkowitz RA, Bauer TW, Joyce MJ, Ilaslan H, Landa J, et al. Imaging findings, prevalence and outcome of de novo and secondary malignant fibrous histiocytoma of bone. *Skeletal Radiol*. 2010 Aug;39(8):791–8.
51. Berkeley R, Andrei V, Saifuddin A. The rare primary bone sarcomas: imaging-pathological correlation. *Skeletal Radiol*. 2021 Aug 1;50(8):1491–511.
52. Ali NM, Niada S, Brini AT, Morris MR, Kurusamy S, Alholle A, et al. Genomic and transcriptomic characterisation of undifferentiated pleomorphic sarcoma of bone. *J Pathol*. 2019 Feb;247(2):166–76.
53. Tarkkanen M, Larramendy ML, Böhling T, Serra M, Hattinger CM, Kivioja A, et al. Malignant fibrous histiocytoma of bone: Analysis of genomic imbalances by comparative genomic hybridisation and C-MYC expression by immunohistochemistry. *Eur J Cancer*. 2006 May 1;42(8):1172–80.
54. Toulmonde M, Lucchesi C, Verbeke S, Crombe A, Adam J, Geneste D, et al. High throughput profiling of undifferentiated pleomorphic sarcomas identifies two

main subgroups with distinct immune profile, clinical outcome and sensitivity to targeted therapies. *EBioMedicine*. 2020 Dec;62:103131.

55. Nishida J, Sim FH, Wenger DE, Unni KK. Malignant fibrous histiocytoma of bone. A clinicopathologic study of 81 patients. *Cancer*. 1997 Feb 1;79(3):482–93.
56. Gusho CA, Lee L, Guntin J, Blank AT. Comparison of Features and Outcomes of Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma of Bone and Soft Tissue. *J Surg Res*. 2022 Feb;270:313–20.
57. Fukushima T, Ogura K, Akiyama T, Takeshita K, Kawai A. Descriptive epidemiology and outcomes of bone sarcomas in adolescent and young adult patients in Japan. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Aug 18;19(1):297.
58. Alaggio R, Collini P, Randall RL, Barnette P, Million L, Coffin CM. Undifferentiated high-grade pleomorphic sarcomas in children: a clinicopathologic study of 10 cases and review of literature. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 2010;13(3):209–17.
59. Varvarousis DN, Skandalakis GP, Barbouti A, Papathanakos G, Filis P, Tepelenis K, et al. Adamantinoma: An Updated Review. *In Vivo*. 2021 Nov 1;35(6):3045–52.
60. Ali NM, Niada S, Morris MR, Brini AT, Huen D, Sumathi V, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Adamantinoma and OFD-like Adamantinoma Bone Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2019 Jul;43(7):965–74.
61. Sozzi G, Miozzo M, Di Palma S, Minelli A, Calderone C, Danesino C, et al. Involvement of the region 13q14 in a patient with adamantinoma of the long bones. *Hum Genet*. 1990 Oct;85(5):513–5.
62. Hazelbag HM, Wessels JW, Mollevangers P, van den Berg E, Molenaar WM, Hogendoorn PC. Cytogenetic analysis of adamantinoma of long bones: further indications for a common histogenesis with osteofibrous dysplasia. *Cancer Genet Cytogenet*. 1997 Aug;97(1):5–11.
63. El Beaino M, Wang WL, Alaraj SF, Gugala Z, Lin PP. Osteofibrous dysplasia and adamantinoma: A summary of diagnostic challenges and surgical techniques. *Surg Oncol*. 2021 Sep;38:101626.
64. Qureshi AA, Shott S, Mallin BA, Gitelis S. Current trends in the management of adamantinoma of long bones. An international study. *J Bone Joint Surg Am*. 2000 Aug;82(8):1122–31.
65. Liman AD, Liman AK, Shields J, Englert B, Shah R. A Case of Metastatic Adamantinoma That Responded Well to Sunitinib. *Case Rep Oncol Med*. 2016 Aug 17;2016:e5982313.
66. Cohen Y, Cohen JE, Zick A, Orevi M, Doviner V, Rubinstein R, et al. A case of metastatic adamantinoma responding to treatment with pazopanib. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2013 Aug;52(6):1229–30.
67. Houdek MT, Sherman CE, Inwards CY, Wenger DE, Rose PS, Sim FH. Adamantinoma of bone: Long-term follow-up of 46 consecutive patients. *J Surg Oncol*. 2018;118(7):1150–4.

68. Schwarzkopf E, Tavarez Y, Healey JH, Hameed M, Prince DE. Adamantinomatous tumors: Long-term follow-up study of 20 patients treated at a single institution. *J Surg Oncol*. 2020;122(2):273–82.
69. Van Rijn R, Bras J, Schaap G, van den Berg H, Maas M. Adamantinoma in childhood: report of six cases and review of the literature. *Pediatr Radiol*. 2006 Oct;36(10):1068–74.
70. Frezza AM, Botta L, Trama A, Dei Tos AP, Stacchiotti S. Chordoma: update on disease, epidemiology, biology and medical therapies. *Curr Opin Oncol*. 2019 Mar;31(2):114–20.
71. Wedekind MF, Widemann BC, Cote G. Chordoma: Current status, problems, and future directions. *Curr Probl Cancer*. 2021 Aug;45(4):100771.
72. Stacchiotti S, Sommer J, Chordoma Global Consensus Group. Building a global consensus approach to chordoma: a position paper from the medical and patient community. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):e71-83.
73. Stacchiotti S, Gronchi A, Fossati P, Akiyama T, Alapetite C, Baumann M, et al. Best practices for the management of local-regional recurrent chordoma: a position paper by the Chordoma Global Consensus Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Jun 1;28(6):1230–42.
74. Lebellec L, Chauffert B, Blay JY, Le Cesne A, Chevreau C, Bompas E, et al. Advanced chordoma treated by first-line molecular targeted therapies: Outcomes and prognostic factors. A retrospective study of the French Sarcoma Group (GSF/GETO) and the Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2017 Jul;79:119–28.
75. Beccaria K, Sainte-Rose C, Zerah M, Puget S. Paediatric Chordomas. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Sep 22;10:116.
76. Beccaria K, Tauziède-Espariat A, Monnien F, Adle-Biassette H, Masliah-Planchon J, Pierron G, et al. Pediatric Chordomas: Results of a Multicentric Study of 40 Children and Proposal for a Histopathological Prognostic Grading System and New Therapeutic Strategies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2018 Mar 1;77(3):207–15.
77. Lau CSM, Mahendraraj K, Ward A, Chamberlain RS. Pediatric Chordomas: A Population-Based Clinical Outcome Study Involving 86 Patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) Database (1973-2011). *Pediatr Neurosurg*. 2016;51(3):127–36.
78. Antonescu CR, Erlandson RA, Huvos AG. Primary leiomyosarcoma of bone: a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of 33 patients and a literature review. *Am J Surg Pathol*. 1997 Nov;21(11):1281–94.
79. Mori T, Nakayama R, Endo M, Hiraga H, Tomita M, Fukase N, et al. Forty-eight cases of leiomyosarcoma of bone in Japan: A multicenter study from the Japanese musculoskeletal oncology group. *J Surg Oncol*. 2016 Sep;114(4):495–500.
80. Wang GY, Lucas DR. Primary Leiomyosarcoma of Bone: Review and Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2019 Nov;143(11):1332–7.

81. Carter LC, Aguirre A, Boyd B, DeLacure MD. Primary leiomyosarcoma of the mandible in a 7-year-old girl: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999 Apr;87(4):477–84.
82. Husain MA, Shahangian J, Dovigi A. Primary Leiomyosarcoma of the Mandible in a Child. *J Dent Child Chic Ill.* 2020 Sep 15;87(3):171–4.
83. Young RJ, Brown NJ, Reed MW, Hughes D, Woll PJ. Angiosarcoma. *Lancet Oncol.* 2010 Oct;11(10):983–91.
84. Mansfield SA, Williams RF, Iacobas I. Vascular tumors. *Semin Pediatr Surg.* 2020 Oct;29(5):150975.
85. Palmerini E, Leithner A, Windhager R, Gosheger G, Boye K, Laitinen M, et al. Angiosarcoma of bone: a retrospective study of the European Musculoskeletal Oncology Society (EMSOS). *Sci Rep.* 2020 Jul 2;10(1):10853.
86. Florou V, Wilky BA. Current and Future Directions for Angiosarcoma Therapy. *Curr Treat Options Oncol.* 2018 Mar 8;19(3):14.
87. Thiebaud JA, Ravi V, Litwin S, Schuetze SM, Movva S, Agulnik M, et al. OER-073: A multicenter phase 2 study evaluating the role of pazopanib in angiosarcoma. *Cancer.* 2022 Oct 1;128(19):3516–22.
88. Bruder E, Perez-Atayde AR, Jundt G, Alomari AI, Rischewski J, Fishman SJ, et al. Vascular lesions of bone in children, adolescents, and young adults. A clinicopathologic reappraisal and application of the ISSVA classification. *Virchows Arch Int J Pathol.* 2009 Feb;454(2):161–79.
89. Pakos EE, Grimer RJ, Peake D, Spooner D, Carter SR, Tillman RM, et al. The “other” bone sarcomas: prognostic factors and outcomes of spindle cell sarcomas of bone. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Sep;93(9):1271–8.
90. Reichardt P, Hall KS, Bertulli R, Bielack SS, Comandone A, Egerer G, et al. EURO-B.O.S.S.: Outcome in rare non-osteosarcoma bone sarcoma. *Ann Oncol.* 2019 Oct 1;30:v687.
91. Ferrari S, Bielack SS, Smeland S, Longhi A, Egerer G, Sundby Hall K, et al. EURO-B.O.S.S.: A European study on chemotherapy in bone-sarcoma patients aged over 40: Outcome in primary high-grade osteosarcoma. *Tumori.* 2018;104(1):30–6.
92. Berner K, Johannesen TB, Hall KS, Bruland ØS. Clinical epidemiology and treatment outcomes of spindle cell non-osteogenic bone sarcomas - A nationwide population-based study. *J Bone Oncol.* 2019 Feb;14:002–002.
93. Veitch ZW, Fasih S, Griffin AM, Al-Ezzi EM, Gupta AA, Ferguson PC, et al. Clinical outcomes of non-osteogenic, non-Ewing soft-tissue sarcoma of bone--experience of the Toronto Sarcoma Program. *Cancer Med.* 2020 Dec;9(24):9282–92.
94. Nagano A, Tsugita M, Nishimoto Y, Akiyama H, Kawai A. The “other” bone sarcomas in Japan: a retrospective study of primary bone sarcomas other than osteosarcoma, Ewing sarcoma and chondrosarcoma, using data from the Bone Tumor Registry in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2021 Jun 9;hyab090.
95. Renzi S, Anderson ND, Light N, Gupta A. Ewing-like sarcoma: An emerging family of round cell sarcomas. *J Cell Physiol.* 2019 Jun;234(6):7999–8007.

96. Machado I, Navarro L, Pellin A, Navarro S, Agaimy A, Tardío JC, et al. Defining Ewing and Ewing-like small round cell tumors (SRCT): The need for molecular techniques in their categorization and differential diagnosis. A study of 200 cases. *Ann Diagn Pathol*. 2016 Jun;22:25–32.
97. Romeo S, Bovée JVMG, Kroon HM, Tirabosco R, Natali C, Zanatta L, et al. Malignant fibrous histiocytoma and fibrosarcoma of bone: a re-assessment in the light of currently employed morphological, immunohistochemical and molecular approaches. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2012 Nov;461(5):561–70.
98. Crombé A, Roulleau-Dugage M, Italiano A. The diagnosis, classification, and treatment of sarcoma in this era of artificial intelligence and immunotherapy. *Cancer Commun*. 2022 Oct 19;42(12):1288–313.
99. Trikalinos NA, Chrisinger JSA, Van Tine BA. Common Pitfalls in Ewing Sarcoma and Desmoplastic Small Round Cell Tumor Diagnosis Seen in a Study of 115 Cases. *Med Sci*. 2021 Oct 15;9(4):62.
100. Durer S, Shaikh H. Ewing Sarcoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Mar 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559183/>
101. Virtanen A, Pukkala E, Auvinen A. Incidence of bone and soft tissue sarcoma after radiotherapy: a cohort study of 295,712 Finnish cancer patients. *Int J Cancer*. 2006 Feb 15;118(4):1017–21.
102. Temming P, Viehmann A, Arendt M, Eisele L, Spix C, Bornfeld N, et al. Pediatric second primary malignancies after retinoblastoma treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Oct;62(10):1799–804.
103. Jain D, Jain VK, Vasishta RK, Ranjan P, Kumar Y. Adamantinoma: a clinicopathological review and update. *Diagn Pathol*. 2008 Feb 15;3:8.
104. De Keyser F, Vansteenkiste J, Van Den Brande P, Demedts M, Van de Woestijne KP. Pulmonary metastases of a tibia adamantinoma. Case report and review of the literature. *Acta Clin Belg*. 1990;45(1):31–3.
105. Thomas H, Timmermann B. Paediatric proton therapy. *Br J Radiol*. 2020 Mar;93(1107):20190601.
106. Wang J, Dong S, Zhang J, Gao S, Li Z, Li P, et al. Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma with Neoplastic Fever: A Retrospective Study. *Cancer Manag Res*. 2021;13:8481–7.
107. Picci P, Bacci G, Ferrari S, Mercuri M. Neoadjuvant chemotherapy in malignant fibrous histiocytoma of bone and in osteosarcoma located in the extremities: analogies and differences between the two tumors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1997 Nov;8(11):1107–15.
108. Earl HM, Pringle J, Kemp H, Morittu L, Miles D, Souhami R. Chemotherapy of malignant fibrous histiocytoma of bone. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1993 May;4(5):409–15.

AUTEUR : Nom : MOISAN

Prénom : Rafaël

Date de soutenance : 17/04/2023

Titre de la thèse : Les sarcomes osseux primitifs rares de l'enfant, adolescent et adulte jeune : étude rétrospective descriptive nationale de 2012 à 2021

Thèse - Médecine - Lille « 2023 »

Cadre de classement : Oncologie médicale

DES + FST/option : Pédiatrie + FST Hémato-oncologie pédiatrique

Mots-clés : sarcome, tumeur, osseux, rare, étude rétrospective, pédiatrie, adolescent, adamantinome, UPS, chordome, NETSARC, étude rétrospective.

Résumé :

Contexte : Les sarcomes osseux primitifs chez l'enfant, adolescent et jeune adulte sont exceptionnels et les données concernant leur évolution et leur pronostic sont peu nombreuses.

Matériel et méthodes : Nous avons rétrospectivement recensé les sarcomes osseux primitifs non ostéosarcome, non Ewing et apparentés, non chondrosarcome relus et pris en charge au sein du Groupe Sarcome Français-Groupe d'Etude des Tumeurs Osseuses entre 2012 et 2021. Les caractéristiques cliniques et thérapeutiques ont été décrites. Les courbes de survie ont été calculées par la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats : Cinquante-deux patients pris en charge dans 17 centres ont été inclus dans l'analyse finale. L'âge médian était de 15 ans (3.0 ; 25.0) et le sex-ratio 0.58. Le suivi médian est de 35.3 mois. On comptait 25 adamantinomes (48.1%), 8 chordomes (15.4%), 16 sarcomes indifférenciés (30.8%), 2 léiomyosarcomes (3,8%) et un angiosarcome (1.9%). Aucun des patients atteints d'adamantinome et de chordome n'est décédé et les taux de survie sans progression à 2 ans et 5 ans sont respectivement de 91.9% (IC95 : 70.6 – 98.0%) et 82.7% (IC95 : 51.3 – 94.8%). Les autres patients atteints de sarcome indifférencié, léiomyosarcome et angiosarcome ont des taux de survie globale à 2 ans et 5 ans respectivement de 62.0% (IC95% : 36.4 – 79.3%) et 41.9% (IC95% : 14.3 – 67.8%) et des taux de survie sans progression à 2 ans et 5 ans respectivement de 52.1% (IC95% : 28.0 – 71.6%) et 23.2% (IC95% : 4.5 – 50.1%).

Conclusion : Les sarcomes osseux primitifs rares de l'enfant, adolescent et du jeune adulte sont dominés par des tumeurs de bas risque le plus souvent contrôlées par chirurgie exclusive. Les tumeurs de haut risque ont un pronostic sombre malgré un traitement par des associations de chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie. Des études prospectives font défaut et sont nécessaires pour améliorer la prise en charge de ces patients.

Composition du Jury :

Président : Pr Nicolas PENEL

Assesseurs : Pr Sébastien AUBERT Pr Sylvie NGUYEN, , Dr Damien FRON

Directeur de thèse : Dr Cyril LERVAT