

COLLECTION
**COMPRENDRE
ET AGIR**

Les sarcomes osseux

Fondation
pour la **recherche**
sur le **cancer**



La Fondation ARC pour la recherche sur le cancer
*édite des publications d'information médicale
et scientifique, accessibles à tous. La collection
« Comprendre et agir » s'adresse en priorité aux
personnes concernées par la maladie et à tous les
acteurs de la lutte contre le cancer.*

Ce document participe à la protection de l'environnement.
Il est imprimé avec des encres à base d'huiles végétales
et sur papier issu de forêts gérées durablement.



Édition : Juin 2016 – Réimpression : Juin 2022 – Centr'Imprim
Maquette intérieure **NOISE·FR** – Couverture Léa Avril/Fondation ARC

LES SARCOMES OSSEUX

REMERCIEMENTS

*Cette brochure
a été réalisée grâce
au concours du
Pr Dominique Heymann,
Directeur du laboratoire
« Physiopathologie
de la Résorption Osseuse
et Thérapie des Tumeurs
Osseuses Primitives »,
UMR 957 (Inserm,
Université de Nantes,
CHU de Nantes)
et du Pr François Guoin
du service orthopédie /
traumatologie
(CHU de Nantes)*

*Les mots soulignés
de pointillés sont définis
dans le lexique.*

QU'EST-CE QU'UN CANCER ?
4

QUE SONT
LES SARCOMES OSSEUX ?
8

LES FACTEURS DE RISQUE
14

LES SYMPTÔMES ET LE DIAGNOSTIC
17

LES TRAITEMENTS
22

VIVRE AVEC ET APRÈS LA MALADIE
28

LES ESPOIRS DE LA RECHERCHE
30

LES CONTACTS
33

QU'EST-CE QU'UN CANCER ?

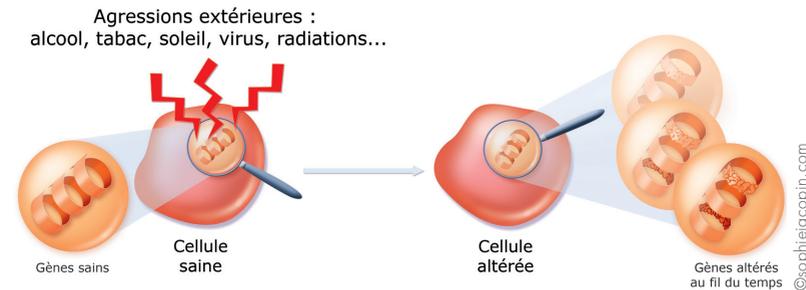
Première cause de mortalité en France, les cancers se développent à partir de cellules anormales qui se multiplient de manière incontrôlée au détriment de l'organisme. La mutation de certains gènes est à l'origine de leur apparition.

La division cellulaire

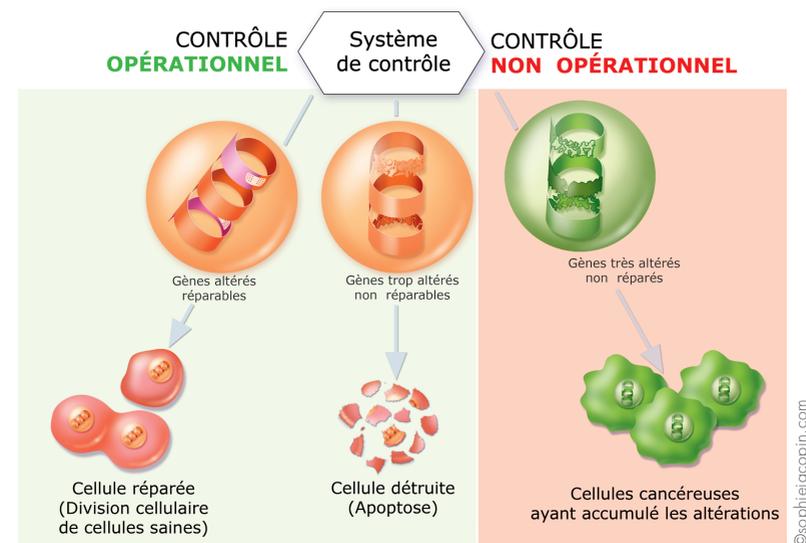
Chaque individu est constitué de près de 50 000 milliards de cellules organisées en tissus (tissu conjonctif, tissu épithélial, tissu nerveux, tissu musculaire) qui vont eux-mêmes former des organes (cœur, cerveau, poumon, peau...). Chaque jour, au sein de chaque organe, des milliers de cellules vont se multiplier (par division cellulaire) et d'autres vont mourir. Ce renouvellement constant permet d'assurer le bon fonctionnement de l'organisme. Il est contrôlé par des milliers de gènes qui agissent ensemble pour « ordonner » aux cellules de se multiplier ou de mourir en fonction de la situation.

Une orchestration précise qui se dérègle

Une agression extérieure (alcool, tabac, soleil, virus, radiations...) ou une prédisposition génétique peut être à l'origine d'altérations de l'ADN dont sont composés les gènes. Ces altérations vont parfois conduire à l'apparition de mutations. Heureusement, les cellules possèdent des systèmes de réparation qui permettent de repérer et de corriger ces anomalies.



Lorsque les mutations sont trop importantes pour être réparées, la cellule va s'autodétruire, par apoptose. Mais parfois, ces systèmes de sécurité fonctionnent mal ou ne fonctionnent plus : la cellule va alors continuer à se multiplier malgré la présence de mutations non réparées. Si ces dernières touchent des gènes impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire ou de l'apoptose, la cellule peut rapidement se multiplier de manière incontrôlable, conduisant à la formation d'une tumeur.



QU'EST-CE QU'UN CANCER ?

Toutefois, en règle générale, une cellule ne devient pas cancéreuse lorsqu'elle possède une ou deux anomalies génétiques acquises. C'est l'accumulation de nombreuses altérations au cours du temps qui la conduit à acquérir les propriétés d'une cellule cancéreuse. Cela explique en partie pourquoi la fréquence des cancers augmente avec l'âge et avec la durée d'exposition à des agents mutagènes.

Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse

Les cellules susceptibles de conduire à la formation d'un cancer présentent plusieurs particularités :

- **elles sont immortelles** : en se multipliant activement sans jamais mourir, elles s'accumulent pour former une tumeur ;
- **elles n'assurent pas les fonctions des cellules normales dont elles dérivent** : une cellule de cancer du sein ne va pas assurer les fonctions d'une cellule mammaire normale ;
- **elles sont capables de détourner les ressources locales pour s'en nourrir** : les tumeurs développent souvent un réseau de vaisseaux sanguins qui leur permet d'être directement alimentées en oxygène, énergie et facteurs de croissance. Ce processus est nommé néoangiogenèse ;
- **elles sont capables d'empêcher les défenses immunitaires de l'organisme de les attaquer.**

C'est l'accumulation de nombreuses altérations au cours du temps qui conduit la cellule saine à acquérir les propriétés d'une cellule cancéreuse.

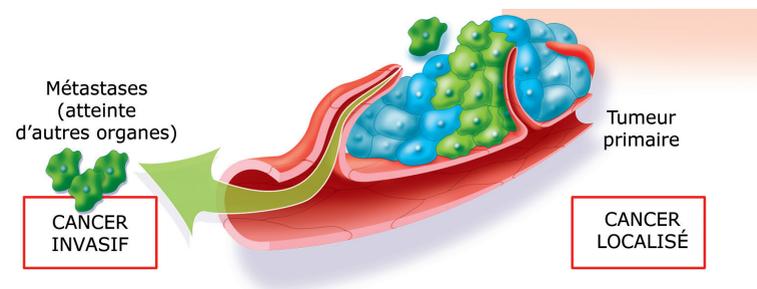
L'évolution d'un cancer au sein de l'organisme

Au fur et à mesure du temps, les cellules cancéreuses continuent à accumuler des anomalies. Elles acquièrent ainsi de nouvelles propriétés qui vont leur permettre de se développer localement. Elles vont finir par envahir tous les tissus de l'organe dans lequel elles sont nées, puis par atteindre les tissus voisins : à ce stade, le cancer est dit « invasif ».

Par ailleurs, certaines cellules tumorales peuvent devenir mobiles, se détacher de la tumeur et migrer à travers les systèmes sanguin ou lymphatique pour former une tumeur secondaire ailleurs dans l'organisme. On parle de métastase.

[POUR EN SAVOIR PLUS, CONSULTEZ LA FICHE « COMBATTRE LES MÉTASTASES »](#)

Les décès par cancer sont surtout dus aux dommages causés par les métastases. C'est pourquoi il est important de diagnostiquer précocement la maladie, avant sa dissémination dans l'organisme.



QUE SONT LES SARCOMES OSSEUX ?

Les sarcomes sont des tumeurs qui se développent aux dépens des tissus de soutien de l'organisme. On distingue les sarcomes des tissus mous et des viscères des sarcomes osseux. Ces derniers font l'objet de cette brochure.

Les sarcomes sont des tumeurs rares (moins de 1% des nouveaux cas de cancers en France) qui se développent dans les tissus de soutien comme les muscles, la graisse (tissu adipeux), le cartilage, les vaisseaux sanguins ou lymphatiques, les nerfs ou encore les os. Selon le tissu fabriqué par les cellules cancéreuses, on parle de liposarcome (quand la tumeur fabrique du tissu proche de la graisse), de fibrosarcome (du tissu fibreux), d'angiosarcome (proche des vaisseaux), de rhabdomyosarcome (muscle squelettique) ou d'ostéosarcome (os)... Les sarcomes qui se développent au niveau des os constituent une famille de sarcomes bien distincts, les sarcomes dits osseux, les autres étant regroupés sous le nom de sarcomes des tissus mous et des viscères.

 POUR EN SAVOIR PLUS, CONSULTEZ LA BROCHURE « LES SARCOMES DES TISSUS MOUS ET DES VISCÈRES »

Les sarcomes osseux

Parmi la vingtaine de sarcomes osseux recensée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les trois principales entités sont l'ostéosarcome, le chondrosarcome et le sarcome d'Ewing. Selon les types de sarcomes, les parties du squelette atteintes et les tranches d'âge concernées peuvent varier.

L'OSTÉOSARCOME

L'ostéosarcome est le plus fréquent des sarcomes osseux. Il se développe dans la grande majorité des cas sur les os longs des membres : l'extrémité inférieure du fémur (os de la cuisse qui relie l'articulation de la hanche à celle du genou), l'extrémité supérieure du tibia (os de la jambe reliant le genou à la cheville) ou encore l'extrémité supérieure de l'humérus (os du bras qui relie l'épaule au coude).

Il s'agit de cancers agressifs qui touchent principalement les enfants et les jeunes adultes, car ils se développent à partir des ostéoblastes, des cellules qui participent à la formation des os.

LE CHONDROSARCOME

Le chondrosarcome peut se développer aux dépens du tissu cartilagineux associé à tous les os, même s'il existe des localisations préférentielles telles que les os plats (bassin, omoplate, côte, rachis) et les os longs (fémur, tibia, humérus). Ce sarcome, qui touche les adultes après l'âge de 40 ans, représente la tumeur osseuse maligne la plus fréquente après l'ostéosarcome. Il existe plusieurs formes de chondrosarcome dont les traitements et le pronostic diffèrent. À côté de la forme la plus courante on trouve aussi des chondrosarcomes méenchymateux, des chondrosarcomes à cellules claires, des chondrosarcomes dédifférenciés ou encore des chondrosarcomes secondaires qui se développent sur des lésions préexistantes de l'os.

CANCERS DES OS OU MÉTASTASES OSSEUSES ?

Trois tumeurs de l'os sur quatre sont bénignes. Les sarcomes osseux sont rares, c'est pourquoi, lorsqu'on évoque un cancer des os, il s'agit le plus souvent de métastases issues d'un cancer

localisé dans un autre organe et qui ont atteint l'os. Les cancers du sein et de la prostate développent préférentiellement des métastases au niveau des os.

QUE SONT LES SARCOMES OSSEUX ?

LE SARCOME D'EWING

Le sarcome d'Ewing est le troisième cancer des os en fréquence mais le deuxième chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes. Ce cancer peut toucher différentes localisations du corps, y compris des tissus mous¹, mais dans la grande majorité des cas ce sont les os qui sont atteints. Les lésions tumorales sont le plus fréquemment localisées au niveau des os plats (bassin et côtes). Quand elles touchent les os longs, c'est la diaphyse des os (partie médiane des os longs) qui est atteinte, beaucoup moins ses extrémités.

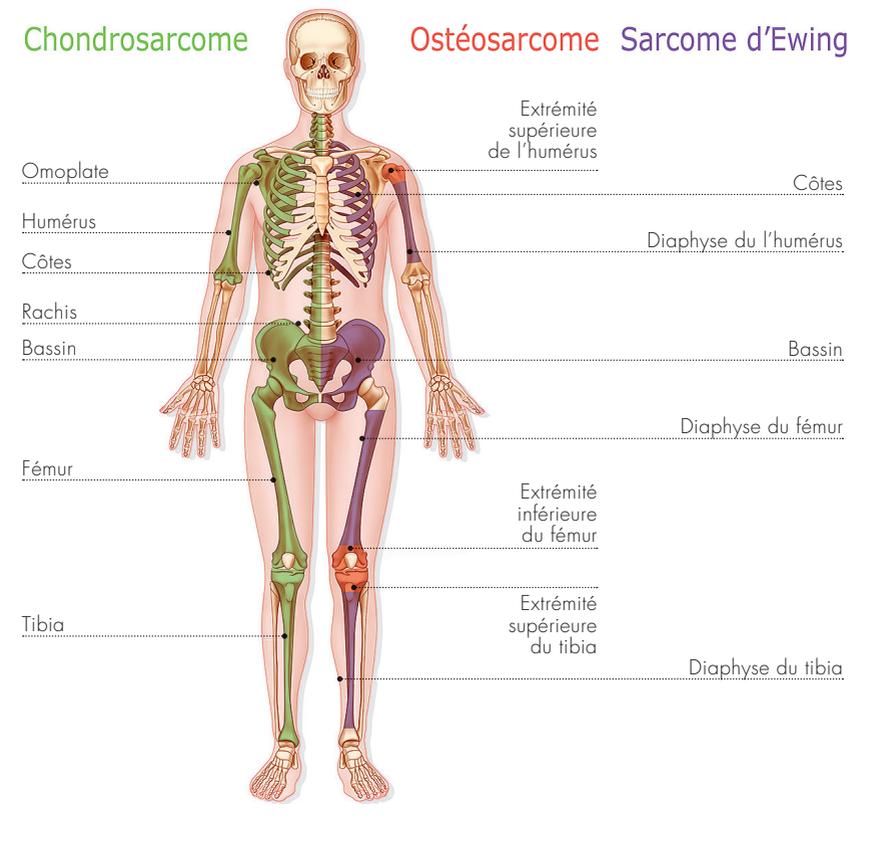
Les différentes cellules en cause

L'ostéosarcome, le chondrosarcome et le sarcome d'Ewing se développent à partir de cellules osseuses et cartilagineuses différentes. L'os est un tissu dont les cellules se renouvellent en permanence ; il est formé (on parle de « formation ou apposition osseuse ») puis détruit (on parle de « résorption osseuse ») continuellement. Ce processus est assuré par deux types de cellules : les ostéoblastes et les ostéoclastes.

Les ostéoblastes sont chargés de la fabrication de l'os tandis que les ostéoclastes de sa résorption. Leurs actions sont parfaitement coordonnées.

La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse suite à un événement oncogénique est la première étape de la formation d'un cancer osseux, suivie par le déséquilibre de la balance fonctionnelle entre les cellules ostéoblastiques et ostéoclastiques. Le développement d'un sarcome osseux peut par exemple activer les ostéoclastes qui en retour facilitent la croissance tumorale associée dans ce cas à une fragilisa-

LES OS LES PLUS FRÉQUEMMENT TOUCHÉS PAR TYPE DE SARCOMES



©sophiejacopin.com

Les sarcomes osseux peuvent se développer indifféremment au sein du système osseux et du cartilage. Toutefois, selon le type de sarcome, certaines localisations sont plus touchées que d'autres.

1. Fletcher et collaborateurs, WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone 4th edition, IARC, Lyon 2013

QUE SONT LES SARCOMES OSSEUX ?



tion de l'os. Le sarcome d'Ewing se développe à partir de cellules appelées mésenchymateuses qui sont des précurseurs des ostéoblastes et des chondrocytes (cellules du cartilage), l'ostéosarcome à partir des ostéoblastes plus ou moins différenciés. Quant aux chondrosarcomes, ce sont les chondrocytes à des stades différents de différenciation qui en sont à l'origine.

LES SARCOMES OSSEUX EN CHIFFRES

Source : ESMO/ European Sarcoma Network Working group²

Les cancers primaires des os sont rares : ils représentent moins de 0,2 % de l'ensemble des tumeurs malignes. L'incidence des **ostéosarcomes**, les plus fréquents des cancers des os, dans la population générale est de 0,2 à 0,3 cas pour 100 000. Cela signifie que sur 100 000 personnes, 0,2 individu sera confronté à un ostéosarcome pendant l'année. Par comparaison, l'incidence du cancer du sein est de 88 cas pour 100 000 femmes (données 2012). Chez les adolescents âgés de 15 à 19 ans, elle s'élève à 0,8 à 1,1 pour 100 000. Dans cette tranche d'âge, les ostéosarcomes

comptent pour plus de 10 % des tumeurs solides (qui excluent les cancers du sang). **Le sarcome d'Ewing** touche également les enfants et les jeunes adultes puisque l'âge moyen du diagnostic se situe autour de 15 ans. Chez les jeunes d'origine caucasienne (voir chapitre Les facteurs de risque, page suivante), l'incidence est de 0,3 pour 100 000. **Les chondrosarcomes** sont les sarcomes osseux les plus fréquents chez les adultes avec une incidence de 0,2 pour 100 000. Pour chacun de ces sarcomes, on dénombre donc une centaine de cas chaque année en France.

2. "Bone sarcomas : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", *Annals of Oncology*, 2014

LES FACTEURS DE RISQUE

Bien qu'il soit impossible de déterminer l'origine exacte d'un sarcome osseux, la recherche a mis en évidence ces dernières années des facteurs pouvant influencer sur la survenue de ce type de tumeur.

Le sexe

On remarque, sans avoir d'explications précises, que les garçons et les hommes sont plus touchés par les sarcomes osseux que les filles et les femmes. Pour les ostéosarcomes, cette proportion est de 1,4 homme touché pour 1 femme ; pour le sarcome d'Ewing de 1,5 pour 1. En revanche, le chondrosarcome touche autant les hommes que les femmes.³

La vitesse de croissance des os

Les ostéosarcomes et le sarcome d'Ewing touchent principalement les enfants et les jeunes adultes. De fait, ils se développent dans des os qui sont en train de croître. On constate que les adolescents atteints sont en général grands pour leur âge⁴. L'hypothèse scientifique : le développement de ces deux sarcomes, en particulier les ostéosarcomes, serait associé à une vitesse de croissance des os spécialement rapide qui favoriserait l'émergence de cellules tumorales et leur prolifération.

Le développement d'un ostéosarcome serait associé à une vitesse de croissance des os spécialement rapide.

3. "Bone sarcomas : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", *Annals of Oncology*, 2014
4. "Stature of young people with malignant bone tumors", *Pediatr Blood Cancer*, 2004



© iStock / Massima Merlini



Le sarcome d'Ewing touche presque exclusivement les enfants ayant la peau blanche.

L'origine ethnique

Le sarcome d'Ewing touche presque exclusivement les personnes ayant la peau blanche. Dans une étude française de 2012⁵, des chercheurs de l'Institut Curie ont mis en évidence que les enfants porteurs de deux variations génétiques particulières présentent deux fois plus de risque de développer une tumeur d'Ewing. Ces deux variants génétiques sont beaucoup plus rares dans les populations d'origine africaine et asiatique, ce qui expliquerait pourquoi les enfants d'origine européenne sont presque les seuls touchés par la maladie.

5. "Variants at TARDBP and EGR2/ADO loci associated with Ewing sarcoma susceptibility", *Nature Genetics*, février 2012

LES FACTEURS DE RISQUE

Les maladies génétiques

- Certaines maladies rares engendrent un risque accru de sarcomes osseux.
 - **La maladie d'Ollier**, ou enchondromatose, se traduit par un risque accru de chondrosarcomes. Cette maladie rare de l'enfant engendre des tumeurs le plus souvent bénignes du cartilage, qui créent des déformations osseuses.
 - **Le rétinoblastome**, une tumeur héréditaire rare de l'œil qui affecte les enfants de moins de cinq ans, est un facteur de risque de survenue d'un ostéosarcome. De fait, le rétinoblastome est souvent suivi d'un autre cancer, un ostéosarcome dans la moitié des cas.
 - **D'autres maladies rares** sont associées à un risque accru de développer un certain nombre de cancers, dont un ostéosarcome : c'est le cas des syndromes de Li-Fraumeni, de Werner, de Bloom et de Rothmund-Thomson⁶. Chez les adultes, la maladie de Paget augmente également le risque de développer un ostéosarcome.

✚ POUR EN SAVOIR PLUS SUR CES MALADIES GÉNÉTIQUES : WWW.ORPHA.NET

Les radiations

Le traitement par radiothérapie augmente le risque de développer un sarcome, plusieurs années après ; il existe des ostéosarcomes radio-induits chez l'adulte. Cependant l'existence de ce risque (que la recherche travaille à diminuer au maximum), qui reste très faible, ne remet pas en question le recours à la radiothérapie chez les patients atteints de cancer.

LES SYMPTÔMES ET LE DIAGNOSTIC

Les symptômes induits par la tumeur osseuse sont assez généraux comme des douleurs, parfois un gonflement. Chaque étape du diagnostic nécessite l'expertise d'une équipe spécialisée dans les sarcomes.

Les symptômes

La douleur, permanente ou transitoire, est le symptôme le plus courant. Son intensité est variable mais tend à s'aggraver avec le temps. Récurrente et ressentie aussi la nuit, elle siège le plus souvent au niveau de l'os touché par la tumeur. Lorsque celle-ci comprime des organes voisins, la douleur peut aussi être ressentie à distance de la lésion. Une tumeur qui se développe au niveau d'une vertèbre peut par exemple comprimer des nerfs et provoquer des douleurs identiques à celles provoquées par une sciatique. Il faut souligner qu'une douleur osseuse qui persiste et sans cause évidente est anormale chez les enfants et les jeunes adultes. Face à ce symptôme, il est ainsi recommandé de consulter un médecin.

En plus de la douleur, la masse cancéreuse présente à l'intérieur ou autour des os peut être à l'origine d'un gonflement. Certains sarcomes osseux forment donc des boules qui grossissent rapidement. D'autres, soit parce qu'ils évoluent lentement soit parce qu'ils siègent sur un os profond (bassin, vertèbre...), ne seront palpables que très tardivement. Comme l'os est affaibli par le développement de la tumeur, il peut se produire des fractures spontanées ou consécutives à un léger traumatisme. C'est à cette occasion que le médecin peut identifier le sarcome.

6. "Etiology of osteosarcoma", Clin Orthop Relat Res, 2002

Autres retentissements qui rendent plus difficile le diagnostic : une masse cancéreuse au niveau du bassin peut se manifester par des troubles de la miction et de la défécation, une tumeur atteignant une côte peut occasionner des problèmes respiratoires...

D'autres manifestations telles que la fièvre ou une fatigue sont rarement présents au moment du diagnostic, ce qui peut rassurer à tort.

Le diagnostic

Le diagnostic repose sur deux types d'exams : l'imagerie et l'analyse des cellules cancéreuses prélevées lors de la biopsie.

Pour orienter le diagnostic, les radiologues étudient plusieurs images : échographie, scanner et imagerie par résonance magnétique (IRM). L'IRM constitue l'examen d'imagerie clef pour s'assurer qu'il s'agit bien d'une tumeur agressive. Même si les images permettent de poser le diagnostic de sarcome osseux de façon quasi-certaine, la réalisation d'une biopsie est toujours nécessaire. L'analyse au microscope d'un échantillon de tissu prélevé lors de la biopsie permet la confirmation du diagnostic de sarcome. Pour les sarcomes osseux, il s'agit le plus souvent d'une biopsie chirurgicale sous anesthésie générale qui est décidée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et réalisée en milieu spécialisé. Le chirurgien réalise une incision sur la peau de sorte à obtenir le trajet le plus direct possible jusqu'à la zone du prélèvement. Cette démarche réduit le risque de dissémination des cellules cancéreuses.

Le fragment d'os prélevé est envoyé dans un laboratoire spécialisé. L'examen anatomopathologique permet d'identifier avec précision le type, voire le sous-type du sarcome et d'orienter le choix thérapeutique.

Même si les images médicales permettent de poser le diagnostic de sarcome osseux de façon quasi-certaine, la réalisation d'une biopsie est toujours nécessaire.



©Burger / Phantie

Les résultats de la biopsie permettent notamment d'orienter le choix thérapeutique.



C'est à l'issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire réunissant plusieurs médecins spécialistes que le diagnostic est confirmé et qu'un plan de traitement est défini.

Il permet aussi de prédire l'agressivité du sarcome. Grâce aux progrès de la biologie moléculaire, il est aussi possible d'identifier les altérations du matériel génétique qui sont à l'origine du développement de la maladie. Aujourd'hui, ce sont 40 % des sarcomes que l'on peut caractériser par une modification spécifique de l'ADN. Dans 90 % des cas de tumeur d'Ewing, on retrouve la même translocation d'ADN, c'est-à-dire un échange de matériel génétique entre les chromosomes 11 et 22.

Le bilan d'extension

Le bilan d'extension permet d'évaluer une possible dissémination de la tumeur. Pour visualiser l'extension de la tumeur à distance et localiser d'éventuelles métastases, le médecin prescrit une scintigraphie osseuse, une radio pulmonaire et un scanner thoracique.

Des métastases sont présentes dès le diagnostic chez 10 à 20 % des patients atteints d'ostéosarcome et 20 % chez les patients atteints de sarcome d'Ewing.

LES SYMPTÔMES ET LE DIAGNOSTIC

Facteurs pronostiques

Pour les ostéosarcomes, plusieurs facteurs pronostiques doivent être pris en compte⁷ :

- la localisation initiale de la tumeur ;
- la taille de la tumeur ;
- la présence de métastases.

Pour les ostéosarcomes et le sarcome d'Ewing, le taux de survie pour les formes localisées, c'est-à-dire ne présentant pas de métastases, à cinq ans est de l'ordre de 70 %. En revanche, en cas de détection de micro-métastases pulmonaires lors du bilan d'extension, ce taux peut chuter à 30 %⁸ en fonction de nombreux paramètres comme le sous-type histologique, la taille ou encore le nombre de métastases. La recherche s'attelle à mettre au point des solutions thérapeutiques pour lutter contre ces métastases (voir chapitre Les espoirs de la recherche, page 30).

LES SPÉCIFICITÉS DU DIAGNOSTIC D'UN SARCOME

Les médecins spécialisés se sont organisés pour sensibiliser leurs confrères à la prise en charge des patients chez qui un sarcome est suspecté. Ils les orientent notamment vers les recommandations européennes⁹ qui servent de référence. Pour poser le diagnostic d'un sarcome, différentes étapes bien établies sont essentielles :

- **en cas de doute devant les douleurs (tendinite persistante du sujet jeune), l'éventuelle masse et les imageries médicales (échographies ou scanner), l'IRM est l'examen à prescrire ;**
- **si les images de la grosseur laissent suspecter un sarcome, le patient doit être adressé à un médecin spécialiste dans l'un des centres de référence du réseau RESOS¹⁰ ; la pertinence d'une biopsie est**

discutée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) réunissant des pathologistes, des radiologues, des chirurgiens, des oncologues et des radiothérapeutes ;

- **si la biopsie est prescrite, elle doit être réalisée par un chirurgien familiarisé avec ce type de cancer afin d'éviter les risques de dissémination des cellules tumorales ;**
- **les échantillons de tissu à analyser sont ensuite envoyés dans un laboratoire spécialisé du réseau NETSARC-RESOS.**

Si le diagnostic de sarcome est confirmé, et après le bilan d'extension, de nouvelles RCP sont organisées pour que l'équipe médicale détermine la prise en charge thérapeutique la plus pertinente.

9. www.esmo.org/Guidelines/Sarcoma-and-GIST/Bone-Sarcomas

10. En 2013, l'Institut national du cancer (INCa) a soutenu la création d'un réseau pluridisciplinaire de référence dans la prise en charge des cas de sarcomes osseux. Dénommé RESOS (Réseau de Référence des Sarcomes Osseux), ce réseau regroupe 14 centres au niveau national et 11 centres de références d'anatomopathologie. En 2017, il sera labellisé par l'INCa.

7. Pakos et coll, "Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma: an international collaboration", Eur J Cancer, 2009.

8. Kager et coll, "Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols", J Clin Oncol. 2003

LES TRAITEMENTS

Grâce au développement de combinaisons de chimiothérapie et de chirurgie, les ostéosarcomes et le sarcome d'Ewing sont de mieux en mieux pris en charge. Pour les chondrosarcomes, seule la chirurgie a prouvé, à ce jour, son efficacité.

La chimiothérapie

La chimiothérapie repose sur une combinaison de différents médicaments : certains détruisent directement les cellules tumorales et d'autres empêchent leur prolifération. Ces médicaments sont administrés par perfusion. Pour éviter un trop grand nombre de piqûres dans les veines, un cathéter peut être mis en place, généralement au niveau de la clavicule. Le traitement est ponctué de phases de repos. On parle de « cycles » de la « cure de chimiothérapie », dont le nombre est déterminé par le médecin.

LA CHIMIOTHÉRAPIE INITIALE

Le traitement des ostéosarcomes et du sarcome d'Ewing commence le plus souvent par une chimiothérapie. Des séances de chimiothérapie peuvent être prescrites avant même l'exérèse chirurgicale pour diminuer la taille de la tumeur et limiter ainsi la mutilation ; on parle de traitement néo-adjuvant. Celui-ci permet également d'éviter une dissémination des métastases et de faire chuter leur nombre (dans le cas de métastases pulmonaires).

Pour les ostéosarcomes, le traitement pré-opératoire, composé de plusieurs médicaments (méthotrexate, ifosfamide et vépéside), dure en général de un mois à trois mois.

Pour le sarcome d'Ewing, le traitement initial est une combinaison d'en général quatre molécules choisies parmi un large panel (doxorubicine, actinomycine D, cyclophosphamide, ifosfamide, vincristine, étoposide, busulfan, melphalan ou carboplatine). Sa durée est variable.

LA CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE

La chimiothérapie adjuvante a pour but de compléter *a posteriori* le traitement chirurgical et de réduire les risques de récurrence et de dissémination du cancer.

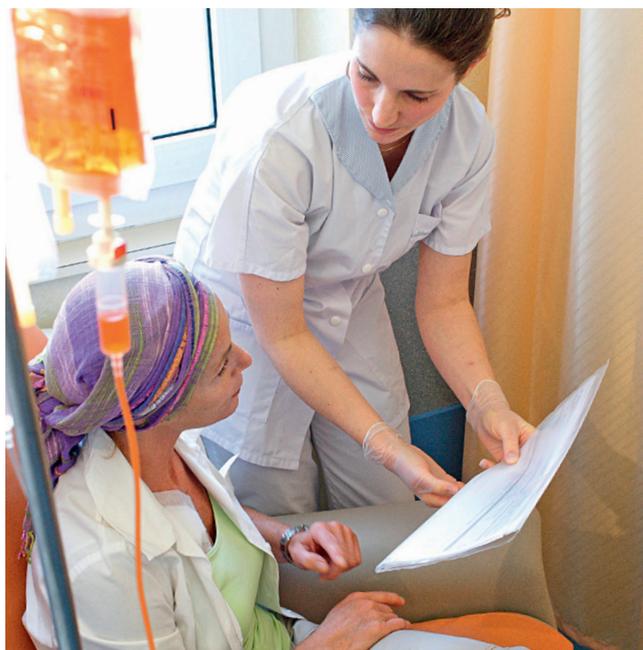
Pour les ostéosarcomes, l'association de médicaments est choisie par les médecins en fonction des résultats d'un nouvel examen anatomopathologique de la tumeur. Après avoir été retirée, la tumeur est en effet de nouveau analysée par un médecin anatomopathologiste. Le pourcentage de cellules cancéreuses vivantes après la chimiothérapie initiale permet de savoir si la chimiothérapie initiale a été efficace, c'est-à-dire si le patient répond bien à la combinaison de médicaments. Lorsque moins de 10 % des cellules cancéreuses sont vivantes après la chimiothérapie, on considère que le patient est bon répondeur. Si ce n'est pas le cas, c'est-à-dire au-delà de 10 % de cellules cancéreuses encore vivantes, le médecin aura recours à d'autres molécules : on parle de « seconde ligne de chimiothérapie ». Débuté quelques semaines après le retrait de la tumeur, le traitement dure entre deux et cinq mois.

Dans le cas d'un sarcome d'Ewing, la chimiothérapie adjuvante emploie les mêmes médicaments que ceux prescrits pour la chimiothérapie initiale. Le traitement dure une année.

Lorsque moins de 10 % des cellules cancéreuses sont vivantes après la chimiothérapie, on considère que le patient est bon répondeur.

Les ostéosarcomes et sarcomes d'Ewing sont de mieux en mieux pris en charge.


 Dans le cas d'un ostéosarcome ou d'un sarcome d'Ewing, la chimiothérapie est prescrite avant et après la chirurgie.



©Burger / Phanie

LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires induits par la chimiothérapie dépendent directement de la nature du médicament utilisé : il peut s'agir de diarrhées, de vomissements, d'une chute de cheveux, d'un risque plus élevé d'infections lié à la baisse du taux de certaines cellules sanguines... Dans la plupart des cas, un traitement est proposé pour réduire, voire éliminer ces manifestations. Pilier du traitement contre l'ostéosarcome, le méthotrexate à haute dose présente une toxicité importante. Pour toutes les molécules utilisées pendant la chimiothérapie, les oncologues prêtent une attention toute particulière à la survenue des premiers signes d'intoxication (comme l'insuffisance rénale pour le méthotrexate ou la toxicité sur la vessie de l'ifosfamide) afin d'y remédier si besoin.¹¹

11. Reutenauer, « Surdosage au méthotrexate : complications, prise en charge et prévention », *Réanimation*, 2009

LE CAS DES CHONDROSARCOMES

Les agents de chimiothérapie ne sont pas très efficaces sur la majorité des chondrosarcomes, ce qui explique que le traitement de ces tumeurs repose surtout sur la chirurgie. Les médecins l'expliquent par une difficulté d'accès à la tumeur à cause d'une trop faible diffusion des médicaments dans le tissu cartilagineux. Des molécules de thérapie ciblée sont évaluées dans le cadre d'essais cliniques.

La chirurgie

Qu'il débute par une chimiothérapie ou pas, le traitement des sarcomes osseux fait toujours intervenir la chirurgie. Le chirurgien joue un rôle clef puisque le risque de rechute est directement lié à la qualité de l'intervention. Cet acte très spécialisé est effectué quelques semaines après la dernière cure de chimiothérapie initiale.

LA TECHNIQUE

Le chirurgien ôte la tumeur lors d'une intervention préparée minutieusement grâce aux clichés d'imagerie. Afin d'éviter une récurrence locale, le chirurgien procède à une ablation élargie pour être certain de ne laisser aucune cellule cancéreuse. Ainsi, la chirurgie d'un sarcome osseux consiste à retirer la tumeur mais aussi les tissus environnants ainsi que ceux qui jonchaient le trajet emprunté pour effectuer la biopsie. L'objectif du chirurgien est également de préserver au mieux l'os, les articulations et les structures anatomiques importantes. Conserver l'articulation et donc la fonctionnalité est une des préoccupations centrales de l'équipe multidisciplinaire en charge des traitements. Parfois, de façon exceptionnelle aujourd'hui, l'amputation s'avère néanmoins nécessaire.

L'équipe médicale reçoit le patient et sa famille en entretien afin d'expliquer l'opération, ses conséquences et les choix envisagés pour la reconstruction.

Le traitement d'un sarcome osseux fait toujours intervenir la chirurgie.

LES TRAITEMENTS

Des séances de radiothérapie, prescrites après la chirurgie, permettent dans certains cas de limiter le risque de récurrence.



©Burger / Phomie

LA RECONSTRUCTION

Généralement réalisée lors de la même intervention que l'exérèse de la tumeur, la reconstruction vise à minimiser les handicaps liés à l'opération. Il s'agit notamment de conserver la mobilité du membre opéré, de se rapprocher au mieux de l'anatomie normale mais aussi de garantir une croissance harmonieuse pour les jeunes patients.

Il existe différentes techniques de reconstruction.¹²

Le chirurgien peut réaliser une reconstruction par greffe osseuse. Il s'agit de remplacer la partie de l'os manquante par un autre morceau d'os. Celui-ci peut provenir du patient lui-même. C'est alors une autogreffe. Mais le plus souvent le morceau d'os provient d'une banque d'os où sont conservés les tissus osseux des donneurs ayant autorisé les prélèvements de tissu ou d'organes après leur décès. On parle d'allogreffe. Dans cette situation, comme l'os n'est pas vivant, la consolidation est difficile et le risque de fracture reste élevé jusqu'à trois ans après l'intervention.

Autre type de greffe particulièrement intéressante pour les enfants : l'auto-greffe d'os vascularisé (le plus souvent le péroné, un des os de la jambe). Le greffon est transplanté avec ses veines et artères. Comme l'os est vivant, la consolidation est meilleure et l'os garde une bonne capacité à croître. Enfin, le chirurgien peut opter pour la pose d'une prothèse. Pour les enfants et adolescents qui grandissent, il existe des prothèses de croissance. Dans tous les cas, l'équipe médicale aura expliqué au patient et sa famille les séquelles possibles de ce type de reconstruction.

La radiothérapie**LE PRINCIPE**

La radiothérapie consiste à administrer des rayons de haute énergie au niveau de la tumeur afin de tuer les cellules cancéreuses. Elle est le plus souvent réalisée après le retrait chirurgical de la tumeur afin de limiter le risque de récurrence ; on parle de radiothérapie adjuvante. Le choix des doses d'irradiation et le volume du corps qui sera soumis aux rayonnements sont déterminés par le radiothérapeute en fonction de chaque patient. En général, la radiothérapie ne fait pas partie des traitements des ostéosarcomes. Quant aux chondrosarcomes, ils sont radiorésistants c'est-à-dire qu'ils sont insensibles aux rayons. En revanche, la radiothérapie reste une modalité thérapeutique pour le sarcome d'Ewing. C'est pourquoi quand l'exérèse est imparfaite, pour des localisations pelviennes ou rachidiennes difficiles à opérer, la chirurgie peut être associée à de la radiothérapie ou la radiothérapie utilisée seule.

LES EFFETS SECONDAIRES

Les radiations chez l'enfant peuvent avoir des effets négatifs sur la croissance de l'os. De ce fait, si la tumeur touchait un os d'un membre, on peut observer des différences de longueur entre les deux bras ou les deux jambes à la fin de la croissance.

12. Mary et coll. « Les séquelles orthopédiques après tumeurs de l'appareil locomoteur », Bull Cancer, 2015

VIVRE AVEC ET APRÈS LA MALADIE

La plupart des patients atteints d'un sarcome des os vivent pendant de nombreuses années après leur cancer. Malgré parfois de grandes difficultés physiques, la prise en charge a pour objectif d'accompagner le malade et ses proches après le traitement.

Le suivi médical

Le suivi médical dépend du type de tumeur. Dans certains cas, un suivi particulièrement long est nécessaire compte tenu de la maladie elle-même ou des effets secondaires des traitements, qui peuvent se manifester des années après l'intervention chirurgicale initiale. L'objectif du suivi est d'identifier le plus précocement possible une récurrence de la maladie.

Chez les patients suivis pour un ostéosarcome, les métastases aux poumons apparaissent généralement dans les trois ans. Après ce délai, les contrôles sont plus espacés : de trimestriels pendant les trois années qui suivent la fin des traitements, ils passent à semestriels jusqu'à cinq ans puis annuels jusqu'à dix ans. Des études sont en faveur d'un suivi plus long afin de détecter les effets à long terme de la chimiothérapie et de la radiothérapie¹³.

Les patients ayant été traités pour un chondrosarcome ou un sarcome d'Ewing sont suivis plus longtemps : durée de la surveillance et fréquence des examens d'imagerie sont définies par l'oncologue selon les cas.

Les suites des traitements chirurgicaux

Le traitement des sarcomes osseux nécessite un suivi à long terme, sur le plan oncologique mais également sur le plan orthopédique.

La chirurgie des sarcomes osseux peut nécessiter une amputation partielle ou complète d'un membre. Une prise en charge et un accompagnement médical et psychologique adaptés doivent alors être mis en place.

L'amputation peut conduire à la mise en place d'une prothèse externe, réalisée sur mesure, qui demande patience et entraînement. Quand le membre est conservé, une reconstruction biologique par greffe (allogreffe ou autogreffe) ou la pose d'une prothèse peuvent être réalisées. Les prothèses peuvent s'adapter à la croissance d'un enfant.

Le recours à un ergothérapeute, un psychomotricien et/ou un kinésithérapeute peut être tout à fait bénéfique et garantit au malade la meilleure qualité de vie possible. Il s'agit pour le patient d'apprendre à vivre, se déplacer, travailler après le traitement de son sarcome. S'il ne retrouvera pas tout à fait sa « vie d'avant », il peut trouver avec l'aide des professionnels des stratégies efficaces afin de poursuivre une vie riche en activités.

Lorsque la reconstruction a été réalisée avec de l'os vivant, la grande majorité des patients peut utiliser son membre de façon tout à fait correcte dans la vie quotidienne. Le taux de satisfaction atteint 90 %¹⁴. Dans tous les cas, au-delà du suivi du cancer, un suivi orthopédique à très long terme est nécessaire pour surveiller la reconstruction. Beaucoup d'études comparent le devenir des patients selon que leur membre ait été conservé ou amputé. Il est intéressant de noter que la plupart des études soulignent que la qualité de vie, l'image et l'estime de soi ou encore l'intégration sociale sont globalement identiques dans les deux situations. Par ailleurs, il faut souligner que sur le long terme une amputation est mieux acceptée quand elle a été réalisée en première intention plutôt qu'après l'échec de traitements conservateurs.

13. Longhi et coll., "Late effects of chemotherapy and radiotherapy in osteosarcoma and Ewing sarcoma patients: the Italian Sarcoma Group Experience (1983-2006)", *Cancer*, 2012

14. Mary et coll., « Les séquelles orthopédiques après tumeurs de l'appareil locomoteur », *Bull Cancer*, 2015

LES ESPOIRS DE LA RECHERCHE

Grâce aux travaux menés ces dernières années par la recherche, la survie des patients atteints d'un sarcome osseux a été améliorée. D'importants progrès sont encore attendus pour perfectionner les traitements médicamenteux, les techniques chirurgicales et de reconstruction.

Cibler le micro-environnement

Un axe prometteur dans le domaine des sarcomes osseux est le ciblage du micro-environnement de la tumeur (« niche tumorale »). L'os est un tissu très particulier : il se forme et se détruit en permanence. Les cellules responsables de la destruction, les ostéoclastes, et celles en charge de la fabrication, les ostéoblastes, sont soumises à de nombreuses régulations. Or les cellules tumorales détournent à leur avantage le fonctionnement du micro-environnement de l'os (« niche osseuse »). Elles conduisent notamment les ostéoclastes à augmenter la dégradation osseuse, ce qui libère des protéines favorables à la croissance de la tumeur. Il en est de même pour l'activité des ostéoblastes qui est dérégulée, tout comme les cellules du système immunitaire (« niche immunitaire ») ou la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (« niche vasculaire »). Les nouvelles molécules de thérapie ciblée en cours de développement dans les laboratoires et pour certains déjà en essais cliniques visent à enrayer ces processus¹⁵.

La recherche s'intéresse notamment
au ciblage du micro-environnement de la tumeur.

Lutter contre les métastases pulmonaires

La présence de métastases ou de micrométastases pulmonaires chez les patients atteints d'un ostéosarcome est un facteur négatif pour le pronostic (voir chapitre Les symptômes et le diagnostic, page 17). On considère que 10 à 20 % des patients diagnostiqués présentent des métastases pulmonaires. Quant aux patients dont l'ostéosarcome est localisé, 30 à 40 % d'entre eux peuvent développer des lésions aux poumons¹⁶. Afin de limiter le développement des lésions pulmonaires, l'administration d'agents de chimiothérapie par inhalation est une approche thérapeutique prometteuse. Ainsi, à titre d'exemple, une équipe américaine du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York) a démontré l'effet bénéfique de délivrer du cisplatine de cette façon à des patients dont les métastases pulmonaires étaient inférieures à deux centimètres¹⁷.

Améliorer la reconstruction de l'os

Bien que les greffes soient un réel succès, les chercheurs poursuivent leurs travaux afin d'améliorer encore plus la reconstruction osseuse après l'exérèse de la tumeur. L'ingénierie biomédicale, champ de recherche très actif, avec des essais chez l'Homme en cours, vise à trouver des alternatives aux greffes biologiques. Une approche intéressante repose sur l'utilisation de biomatériaux associés à des cellules souches adultes (cellules que l'on peut spécialiser et multiplier en ostéoblastes fabriquant du tissu osseux).

Des chercheurs
ont pour objectif
d'améliorer
encore plus
la reconstruction
osseuse.

15. Redini et coll, "Drugs targeting the bone microenvironment : new therapeutic tools in Ewing's sarcoma?", Expert Opin. merging drugs, 2013

16. Bricoli et coll, "Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma", Cancer, 2005

17. Chou et coll, "Inhaled lipid cisplatin in the treatment of patients with relapsed/progressive osteosarcoma metastatic to the lung", Pediatr Blood Cancer, 2013

La Fondation ARC permet la mise en œuvre de projets visant d'une part à comprendre comment se forment les sarcomes osseux et d'autre part à développer et à évaluer des stratégies thérapeutiques plus efficaces contre ces cancers. De 2010 à 2014, 13 projets en lien avec les sarcomes osseux ont reçu le soutien de la Fondation ARC pour un montant global de plus de 1,4 million d'euros.

❖❖❖ **COMPRENDRE LA BIOLOGIE DES SARCOMES OSSEUX**

Plusieurs équipes sélectionnées par la Fondation ARC étudient les mécanismes biologiques impliqués dans la prolifération, la migration et la dissémination des cellules constituant les sarcomes osseux. Le rôle de prédispositions génétiques rares, qui entraînent un fort risque de récurrence après un traitement par radiothérapie ou chimiothérapie, intéresse également les chercheurs.

❖❖❖ **AMÉLIORER LE DIAGNOSTIC DES SARCOMES OSSEUX POUR MIEUX LES TRAITER**

Une étude, menée dans le cadre du réseau européen de recherche translationnelle TRANSCAN ERA-NET et sélectionnée par la Fondation ARC, a pour objectif d'identifier des caractéristiques biologiques spécifiques de certaines tumeurs osseuses bénignes chez l'enfant : celles les plus à risque d'évoluer en sarcomes osseux

à l'âge adulte. Ce projet devrait aussi permettre de découvrir de nouvelles pistes thérapeutiques pour stopper la transformation cancéreuse de ces tumeurs, particulièrement difficiles à traiter par chirurgie chez l'enfant et l'adolescent en cours de croissance.

❖❖❖ **L'ÉVALUATION DE NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES**

Une équipe travaille à l'évaluation préclinique de plusieurs pistes thérapeutiques contre les sarcomes osseux. Ces recherches sont rendues possibles grâce à l'utilisation d'un appareil de radiographie acquis avec le soutien de la Fondation ARC. Il permet de suivre en laboratoire l'effet de ces traitements innovants sur des lésions osseuses provoquées par les sarcomes.

La Fondation ARC a choisi de financer, en partenariat avec l'Institut national du cancer (INCa), un essai clinique de phase I/II qui évalue chez des patients atteints de divers sarcomes et de cancers du sein avancés, la tolérance et l'efficacité de l'association innovante de deux traitements : le premier repose sur l'injection d'un virus oncolytique (qui infecte et détruit de façon spécifique les cellules cancéreuses) et le second consiste à administrer à faible dose une chimiothérapie classique. Ils agissent en synergie pour détruire les cellules cancéreuses tout en activant le système immunitaire des patients.

LES CONTACTS

L'Institut national du cancer (INCa)

propose un site Internet d'information www.e-cancer.fr et un service téléphonique anonyme et confidentiel au 0 805 123 124 (service et appel gratuits du lundi au vendredi, de 9h à 19h et le samedi de 9h à 14h).

ARCAGY

propose sur son site Internet un dossier d'information sur les ostéosarcomes. www.infocancer.org

Société Française de lutte contre les cancers et les leucémies de l'enfant et de l'adolescent

propose un site Internet d'information sur les cancers de l'enfant. sfce.sfpediarie.com

Association Info Sarcomes

propose un site Internet d'information sur les sarcomes en général. www.infosarcomes.org

SPAEN (SarcomaPatient Euronet)

propose un site Internet en anglais pour les patients atteints de sarcome. www.sarcoma-patients.eu

Notre objectif : guérir le cancer, tous les cancers.



© ERIC M / ENCRE NOIRE / FONDATION ARC

Pour agir aux côtés de la **Fondation ARC**

- Faites un don par chèque ou sur notre site sécurisé :
www.fondation-arc.org
- Organisez une collecte
- Pour toute autre initiative, contactez-nous au :
01 45 59 59 09 ou **donateurs@fondation-arc.org**
- Informez-vous sur les legs, donations et assurances-vie au :
01 45 59 59 62



La Fondation ARC pour la **recherche** sur le **cancer**

Notre conviction : seule la recherche vaincra le cancer.

Notre ambition : libérer l'extraordinaire potentiel de la recherche française en cancérologie.

Notre objectif : guérir le cancer, tous les cancers !

Dans un monde où le cancer reste une des premières causes de mortalité, nous avons la conviction que **seuls les progrès de la recherche permettront de guérir les cancers !** C'est pourquoi nous avons mis la recherche au cœur de notre mission, une recherche sur le cancer et pour les individus, une recherche dynamique et positive, accessible au plus grand nombre.

Notre mission au quotidien est de dessiner les orientations stratégiques de la recherche en cancérologie, de soutenir les initiatives les plus innovantes d'aujourd'hui pour demain, d'accélérer les projets les plus prometteurs, de détecter, fédérer et valoriser les meilleurs talents, et de partager avec toutes et tous les connaissances qui permettent d'être mieux armé face à la maladie.

C'est grâce aux découvertes des scientifiques, portés par un **élan de solidarité** des donateurs aux chercheurs, pour les patients et les patientes, qu'aujourd'hui nous contribuons à guérir 60% des cancers. En 2025, nous avons la volonté de porter ce chiffre à 2 cancers sur 3. Demain, nous espérons que nous finirons par remporter la victoire : **parvenir à guérir un jour le cancer, tous les cancers.**



Des publications pour vous informer

DISPONIBLES GRATUITEMENT

→ Sur le site de la Fondation ARC - www.fondation-arc.org

→ Par mail - publications@fondation-arc.org

→ Par courrier à l'adresse suivante :

Fondation ARC pour la recherche sur le cancer

9 rue Guy Môquet – BP 90003 – 94803 VILLEJUIF cedex

COLLECTION COMPRENDRE ET AGIR

Les brochures

- Cancer et hérédité
- Le cancer
- Le cancer colorectal
- Les cancers de la peau
- Les cancers de la prostate
- Les cancers de la thyroïde
- Les cancers de la vessie
- Les cancers de l'endomètre
- Les cancers de l'estomac
- Les cancers de l'ovaire
- Les cancers des voies aérodigestives supérieures
- Les cancers du cerveau
- Les cancers du col de l'utérus
- Les cancers du foie
- Les cancers du pancréas
- Les cancers du poumon
- Les cancers du rein
- Les cancers du sein
- Les cancers du testicule

- Les cancers professionnels
- Les leucémies de l'adulte
- Les leucémies de l'enfant
- Les lymphomes hodgkiniens
- Les lymphomes non hodgkiniens
- Les myélomes multiples
- Les neuroblastomes
- Les sarcomes des tissus mous et des viscères
- Les sarcomes osseux
- Les soins palliatifs
- Personnes âgées et cancer
- Tabac et cancer

Les fiches

- Combattre les métastases
- Participer à un essai clinique en oncologie
- Soigner un cancer par hormonothérapie
- Soigner un cancer par thérapies ciblées
- Soigner un cancer par radiothérapie
- Soigner un cancer par immunothérapie
- Soigner un cancer par chimiothérapie

Le lexique

Événement oncogénique

Événement qui favorise la survenue d'un cancer. Il s'agit par exemple de l'activation de gènes qui favorisent la prolifération cancéreuse ou de l'inactivation de gènes supprimeurs de tumeur.

Examen anatomopathologique

Examen consistant à analyser au microscope un échantillon de tissu prélevé lors de la biopsie. Les médecins parlent souvent d'« examen anapath ». Il permet d'affirmer le diagnostic de cancer. Il permet aussi de connaître les spécificités moléculaires de la tumeur, ce qui oriente le médecin vers le traitement le plus adapté.

Métastase

Tumeur dérivant d'une cellule cancéreuse qui a quitté la tumeur initiale et colonisé un tissu normal distant. Lorsque des métastases se forment dans l'organisme d'un patient atteint de cancer, sa maladie devient plus difficile à soigner.

Scanner thoracique

Examen d'imagerie qui permet de visualiser après l'injection d'un produit de contraste les éventuelles métastases logées au niveau du thorax. Différentes coupes sont obtenues grâce à des rayons X, puis les images sont reconstruites par informatique.

Thérapies ciblées

Médicaments qui agissent directement au niveau de la cellule cancéreuse, soit à l'intérieur où ils bloquent des mécanismes biologiques indispensables à la survie de la cellule, soit sur sa membrane. Les thérapies ciblées ne détruisent que les cellules malades et épargnent les cellules saines, contrairement à la chimiothérapie classique, moins sélective.

Tissu de soutien

Tissu de maintien de l'organisme, synonyme de tissu conjonctif.

