

Chondrosarcomes

Traitements en oncologie adulte

Sophie Piperno-Neumann

Institut Curie

Epidémiologie

- 12 à 25 % des tumeurs malignes primitives osseuses (2^e rang après ostéosarcome)
- 150-200 nouveaux cas/an en France
- Age moyen 45 ans (40-70)
- Prédominance masculine
- Fémur>bassin>humerus>tibia
- Signes cliniques tardifs: douleur et tuméfaction
- Primaire sur os normal: 85%
- Secondaire sur lésions bénignes préexistantes (enchondromes, osteochondromes): 15 %

Clinique

- Croissance lente, métastases rares, bon pronostic après chirurgie carcinologique
- 13% récidives d'un grade > TP
- Challenges: prévention rechutes, traitement des formes inopérables ou métastatiques (poumon, ganglions, foie)
- Prise en charge multidisciplinaire, RCP
- Peu radio ou chimiosensible
- Pronostic: grade, bassin, rechute locale, marges de résection

Classification histopathologique

- Groupe hétérogène de tumeurs, production matrice cartilagineuse par les cellules K
- **CS conventionnel 85%**
 - primaire central (cavité médullaire) 75%
 - secondaire périphérique (de surface) sur ostéochondrome 10%
 - périosté ou juxtacortical <1%, rare, fémur distal, bon pronostic
 - Même histologie, mais grade I à III selon cellularité, mitoses, densité matrice chondroïde (hyaline→myxoïde)

Corrélation grade et survie à 10 ans: grade I 83%-II 64%-III 29%

- Dg Dtiel: ostéosarcome chondroblastique: présence tissu ostéoïde
- Difficulté distinction CS bas grade et enchondrome
- **Sous types rares:** dédifférencié 10%, mésenchymateux 2%, à cellules claires 2%

CS dédifférencié (CSDD)

- 10 % des CS
- Age médian 59 ans, sex ratio 1
- Fracture pathologique
- CS grade 1 et sarcome de haut grade (osteoS, fibroS, histiocytofibroS, RMS ou LMS, anaplasique..)
- Métastases et mauvais pronostic: 20 % de survie à 5 ans
- Chimiothérapie ?
- Série IC (CTOS 2010)
- Pas de cible biologique spécifique identifiée

CS mésoenchymateux

- 2 % des CS
- Tout âge, surtout 20-30 ans
- Biphase: CS bas grade et petites cellules rondes indifférenciées
- Bassin, côtes, mandibule, 15-40% formes extra osseuses
- Chimiosensibilité de la composante à cellules rondes
- Radiosensibilité si >60Gy
- Rechutes locales et métastases tardives
- Pronostic: 30 % de survie à 5 ans
- Anomalies BCL2, voies PKC α et PDGFR α

CS à cellules claires

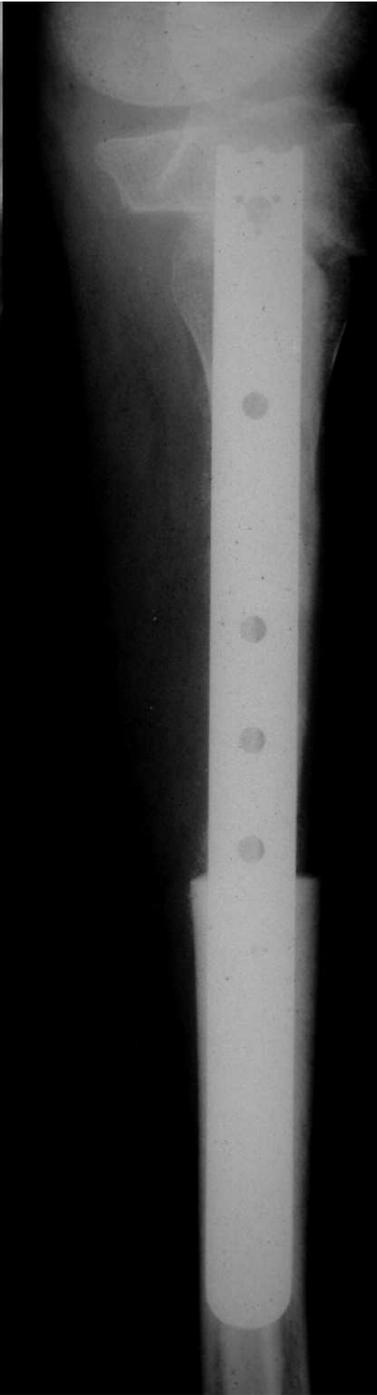
- 2 % des CS
- Tout âge, surtout 30-40 ans
- 2H/ 1 F
- Fracture pathologique (1/3)
- Epiphysaire, fémur et humérus proximal
- Dg Dtiel: chondroblastome
- CS bas grade, cellules claires à cytoplasme vide, matrice chondroïde et ostéoïde
- Bon pronostic, 89% survie à 10 ans, risque de métastases tardives
- Non chimiosensible, peu radiosensible
- Anomalies voies PTHLH, PDGF, MMP2, IHH

CS myxoïde

- Sarcome extra squelettique de différenciation incertaine,
- et NON chondrosarcome conventionnel de haut grade à composante myxoïde
- Erreur de classification car ressemblance avec cartilage (foci PS100+ et matrice hyaline)
- Translocation spécifique (9;22)
- 40-50 ans, 2H/1F, extrémités
- Evolution indolente mais risque élevé de rechute locale et métastases, survie à 10 ans 65%
- Trabectedine

Radiologie

- **Rx standard**: lésion lytique géographique, calcifications intra lésionnelles, amincissement focal et érosion (scalloping) des corticales, parfois extension dans les PM
- **Scintigraphie** distingue mal enchondrome et CS
- **IRM**: masse multilobulaire hétérogène hyperintense en T2,
- **PET/CT 18-F FDG**: infos morphologiques et métaboliques
 - bénin/malin chez 29 pts: sens 90% spé 100%
 - CS bas/haut grade chez 31 pts: SUV corrélation taille, grade et rechute



04/2000



IMAGE 14
SER 1-2
MF 1.25



75



15.4.2011

Stratégie thérapeutique

- Prise en charge multidisciplinaire
- Biopsie chirurgicale
- Bilan d'extension
 - locorégional: radios standard et IRM
 - général: TDM thoracique, scintigraphie osseuse
- Chirurgie
- Surveillance locale et pulmonaire prolongée après traitement même si bas grade (10 ans)

Chirurgie

- Résection large en bloc, emportant la cicatrice de biopsie +/-reconstruction osseuse par prothèse ou allogreffe
- Grade, tumeur du pelvis et récurrence locale sont des facteurs de pronostic indépendants de survie sans métastase et globale
- **Bas grade:**
 - Chirurgie intra lésionnelle possible (curetage) en l'absence de signe radiologique d'agressivité et si tumeur extra pelvienne;
 - Pas de traitement adjuvant
 - Récurrence locale = chirurgie inadéquate, et risque de transformation en CS de haut grade
- **Haut grade:** chirurgie large, RTE si marges étroites, CT si CSDD

Radiothérapie

- Sites non opérables (base du crâne, rachis)
- Traitement palliatif antalgique
- CS peu radiosensible: doses nécessaires >60 Gy
- Dose maximum aux organes sains 50-60 Gy (1.8 à 2 Gy/fraction)
- Intérêt protonthérapie et ions lourds: épargne tissus sains, activité biologique sur tumeur hypoxique (ions carbone)
- Intérêt radiothérapie en modulation d'intensité (IMRT) et conformationnelle stéréotaxique radiochirurgicale
- But: contrôle local et symptômes

Chimiothérapie

- **CS conventionnel avancé**: peu active (Doxo,CDDP,DTIC)

- **CS dédifférencié**

- **CS mésenchymateux**

2 séries rétrospectives

- Rizzoli (2007) CT adjuvante 10-y EFS 76 vs 17%
- Dantonella (CWS and COSS) 2008
- NCCN recommandations: chimiosensibilité et composante à petites cellules rondes → CT à base doxorubicine (schéma Ewing)

Dedifferentiated chondrosarcoma (DDCS): a retrospective study in 15 adult patients treated with planned chemotherapy and surgery (CTOS 2010)

Sophie Piperno-Neumann, Gonzague de Pinieux, Bernard Tomeno, Liliane Ollivier, Valerie Laurence, Frederique Larousserie, Philippe Anract
 Institut Curie, Hôpital Cochin, Paris, Université de Tours - France

Population (1988-2000)

15 patients	M 8/F 7
Mean age (years)	48 (19-72)
Primary/secondary	10/5
Clinical presentation	pain 12 mass 4 pathological fracture 2
Time to diagnosis	6 months (2-12)
Mean Tumor size (cm)	10 (2-20)
Tumor location	long bones 8 (<i>humerus 1, femur 2, tibia 4, fibula 1</i>) axial skeleton 5 (<i>pelvis 5, rib 1, scapula 1</i>)

Results

Follow up >5 years
Median OS 22 months
5-year OS 30%

Radiographic features

Conventional radiographs	15/15
CT scan or MRI	9/15
Soft tissue mass	8/15
Cortical perforation	8/15
Pathological fracture	2/15

Pathologic features

Cartilaginous component grade 1-2	15
Primary/Secondary	10/5
Anaplastic component	
osteosarcoma	2
fibrosarcoma	6
malignant fibrous histiocytoma	3
pleomorphic rhabdomyosarcoma	3
leiomyosarcoma	1

Chemotherapy :HD MTX+AP osteosarcoma based regimen + IFO in 2 patients

	NEOADJ/ADJUVANT	ADJUVANT	PALLIATIVE
N	6/6 neoadj; 4/6 adjuvant	5	4
Conservative surgery	5/6	5/5	NA (RT)
Histologic response	HUVOS % necrosis grade 4 (100%) 3 grade 2 (>50%) 2 grade 1 (<50%) 1	-	-
Local recurrence	1	2	
Metastasis	2	3	
Mean OS	99 mo (8.3 yrs) Range 1.7-18 yrs	50 mo (4.2 yrs) Range 1- 9 yrs	9.5 mo Range 2-18mo
	GR 10-15-18 yrs, all NED PR 20-21-38 mo, all DOD	1 pt NED at 9 yrs 3 pts DOD (lung mets) 1 SDRA 13 mo after end of CT	
5-year OS	50%	40%	0

Dedifferentiated chondrosarcoma (DDCS): a retrospective study in 15 adult patients treated with planned chemotherapy and surgery (CTOS 2010)

Sophie Piperno-Neumann, Gonzague de Pinieux, Bernard Tomeno, Liliane Ollivier, Valerie Laurence, Frederique Larousserie, Philippe Anract- Institut Curie, Hôpital Cochin, Paris, Université de Tours - France

Retrospective studies

Author	Year	N	Neoadj/adj CT	GR	2-yr OS	5-y OS (%)
Frassica (Mayo)	1986	78	0/12			10.5 all (22% CT)
Mitchell (ROH)	2000	22	5/6 (AP)	1/5		18 all (36% CT)
Dickey (Mayo)	2004	42	22 (MTX-AP-I)		20	7
Bruns (Hamburg)	2005	13	0/5 (AI)			8
Staals (Rizzoli)	2006	123	4/20 (MTX-AP-I)	0/4	34	24 all
Grimer (EMSOS)	2007	337	34/56 (MTX-AP-I)	2/13	38	24 all (33% CT)
<i>This study</i>	<i>2010</i>	<i>15</i>	<i>6/5 (MTX-AP-I)</i>	<i>3/6</i>	<i>46</i>	<i>30 all (33% CT)</i>

Conclusion : The prognosis of DDCS is poor in all retrospective studies, chemotherapy seems to improve survival with schedules based on neoadjuvant osteosarcoma regimen.

In our series, 3/6 patients achieved a complete histological response to neoadjuvant CT and are disease-free with a long follow-up (9 to 18 years).

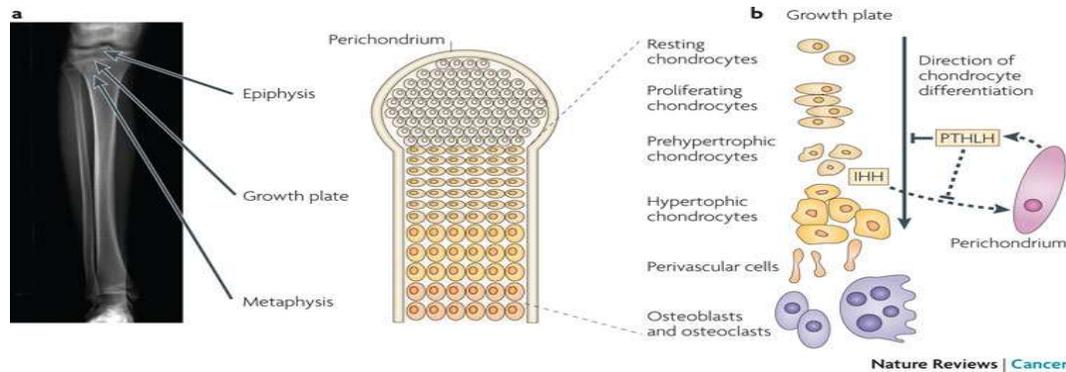
NCCN guidelines (2007): DDCS treatment to be similar to osteosarcoma

Prospective studies are needed to define the exact benefit of neoadjuvant/adjvant chemotherapy in DDCS.

Nouvelles cibles

Tumeurs rares en pédiatrie, SFCE
15.4.2011

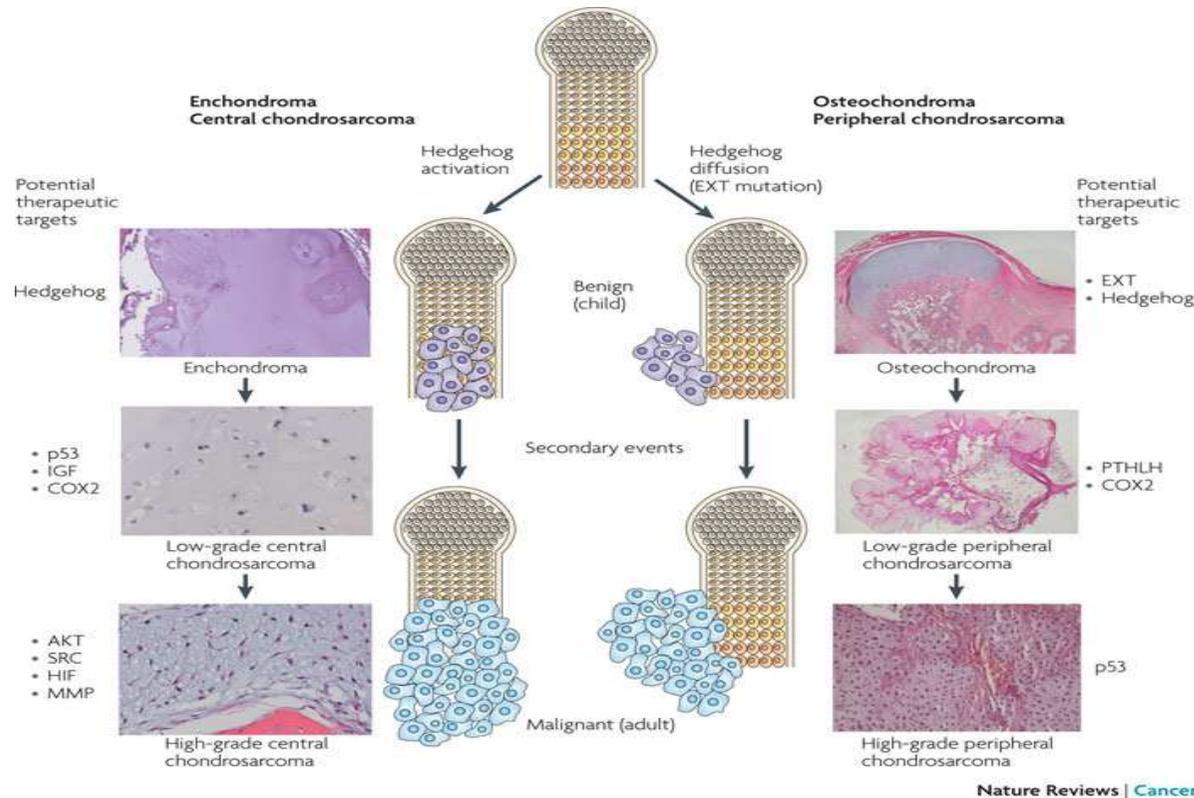
Développement osseux



- Chondrocytes plaque de croissance: différenciation programmée → croissance longitudinale des os
- Régulation négative PTH-like hormone et voie hedgehog: favorise entrée cellules périvasculaires dans le cartilage et remplacement par ostéoblastes: centre primaire ossification

Bovée et al, Nature Reviews, 2010

Tumeurs cartilagineuses



Enchondromes: dérégulation de la différenciation de la plaque de croissance par activation constitutive de la voie hedgehog
 CS de bas grade : anomalies génétiques additionnelles
 CS haut grade: + aberrations chromosomiques de nb et structure
 Cibles thérapeutiques potentielles: voies activées à chaque étape: hedgehog, COX2, HIF, IGF, MMP, PTH1H, SRC et AKT

Target	Drug	Mechanism	Preclinical results	Refs
IHH signalling	Cyclopamine	Hh antagonist	Decreased cell proliferation in explant organ culture	10
	Cyclopamine	Hh antagonist	Decreased cell proliferation in some cell lines and primary cultures	11
	Triparanol	Hh antagonist	Reduced tumour size in xenograft	10
PTH1H signalling	Monoclonal antibody to PTH1H	PTH1H inhibition	Increased apoptosis in SW1353*	72
Oestrogen signalling	Exemestane	Aromatase inhibition	Possible growth inhibition in SW1353 and one primary culture	73
	2-methoxyestradiol	Oestrogen metabolite	Cytotoxicity and increased apoptosis in JJ012 [‡]	74
IGF signalling	IGF1R-specific antibody	IGF1R inhibition	Increased apoptosis in chondrosarcoma explant tissue	39
PDGFRB	Imatinib	Inhibition of KIT, BCR-ABL and PDGFR	Despite active PDGFR, no growth inhibition of cell lines and cultures	50
	SU6668	VEGFR2, PDGFRB and FGFR1 inhibitor	Inhibition of angiogenesis and growth in SW1353 xenograft	75
SRC pathway	Dasatinib	Small molecule kinase inhibitor	Decreased cell proliferation in seven of nine cell lines and primary cultures	50
COX2	Celecoxib	Selective COX2 inhibition	Decreased cell viability in three of four cell lines; studies in mouse xenograft are inconclusive	68
Transcription	Depsipeptide	Histone deacetylase inhibitor	Growth inhibition in SW1353 and OUMS27 [§]	76
	SAHA	Histone deacetylase inhibitor	Apoptosis in SW1353, autophagy-associated cell death in OUMS27 and RCS	77
	15d-PGJ2	PPAR γ agonist	Growth inhibition of OUMS27 by a BAX-BCLX mechanism and p21 upregulation	78
Bone turnover	Alendronate	Bisphosphonate	Inhibition of invasion and migration of JJ012 through MMP2	79
	Minodronate	Bisphosphonate	Cell cycle deregulation in SW1353 and OUMS27, apoptosis in SW1353	80
Telomerase	BIBR1532	Telomerase activity inhibitor	Increased paclitaxel sensitivity in SW1353 and CAL-78	81
Death pathway	TRAIL	Activation of apoptosis through TRAIL receptor	Sensitization to doxorubicin in SW1353	82
CXCR4	AMD3100	CXCR4 antagonist	Decreased invasion and HIF1 α -mediated MMP1 expression in JJ012	83

COX2, cyclooxygenase 2; FGFR, fibroblast growth factor receptor; Hh, hedgehog; HIF1 α , hypoxia-inducible factor 1 α ; IGF, insulin-like growth factor; IGF1R, IGF receptor 1; IHH, Indian Hedgehog; MMP, matrix metalloproteinase; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; PTH1H, parathyroid hormone-like hormone; SAHA, suberoylanilide hydroxamic acid; VEGFR2, vascular endothelial growth factor receptor 2. *SW1353 (also known as HTB-94), [‡]JJ0112 and [§]OUMS27 are well-established and widely used central chondrosarcoma cell lines, and ^{||}CAL-78 is a dedifferentiated chondrosarcoma cell line.

Tumeurs rares en pédiatrie, SFCE

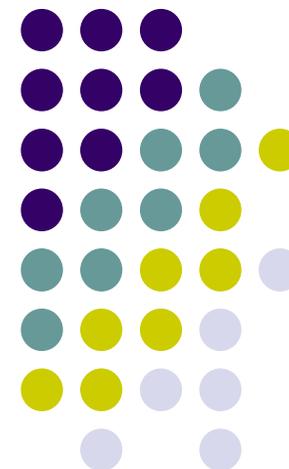
15.4.2011

Etude « CHONDROG »

Promotion Institut Bergonié, Bordeaux

Collaboration NCI-Inca

Investigateur-Coordonnateur : Dr Antoine Italiano
Attachée de recherche clinique : Sabrina Albert



RATIONNEL



- ChondroS:
 - Forte activation de la voie Hedgehog
 - Rôle crucial dans la tumorigénèse cartilagineuse
 - Prolifération cellulaire +++
- Traitement *In vitro* par recombinant Hh:
 - Activation prolifération des cellules chondroS
- Données pré-cliniques/ « blocage » Hh:
 - Prolifération ↘↘↘
 - Taille tumorale ↘↘↘

=> GDC-0449 ???

GDC-0449



- Antagoniste de la voie de signalisation Hedgehog
- Se lie et inhibe SMO
- Bloque le signal de transduction Hh -> SMO

⇒ **Bloque la croissance et active la régression tumorale^(*)**

(*) Rubin and de Sauvage, 2006

INCLUSIONS



- Etude nationale multicentrique de **phase II**
- 6 Centres:
 - Dr A. Italiano (Institut Bergonié – Bordeaux) PI
 - Pr JY. Blay (Centre Léon Berard – Lyon)
 - Dr A. Le Cesne (Institut Gustave Roussy – Villejuif)
 - Dr S. Piperno-Neumann (Institut Curie – Paris)
 - Dr F. Watelle (Centre Oscar Lambret – Lille)
 - Dr F. Duffaud (Hôpital de la Timone – Marseille)
- Indication : patient adulte présentant un chondrosarcome localement avancé, inopérable et/ou métastatique

CALENDRIER DE L'ETUDE



- Avis favorable CPP : 28/04/2010
- Autorisation AFSSAPS (version 2): 15/11/2010
- Période de recrutement : Janvier 2011 à Décembre 2012 (2 ans) / Recrutement compétitif
- Nombre de patients : 41 patients pour 37 évaluables
- Durée globale de l'étude : 48 mois

OBJECTIFS DE L'ETUDE



- Objectif principal:
 - Evaluer l'activité anti-tumorale de GDC-0449 en termes de taux de non-progression (bénéfice clinique) à 6 mois
- Objectifs secondaires:
 - Evaluer le taux de réponse objective
 - Evaluer la survie sans progression à 1 et 2 ans
 - Evaluer la survie globale à 1 et 2 ans
 - Evaluer la tolérance associée à GDC-0449
 - Identification de marqueurs prédictifs de la réponse

STATISTIQUES



Hypothèse : taux de bénéfice clinique à 6 mois = 40%

Modèle de Simon en 2 étapes

Nombre de sujets nécessaires : 37 patients évaluable

- 1^{ère} étape: 17 patients évaluable. Si 3 ou moins sont sans-progression (SD, PR et CR)
=> **STOP**
- 2^{ème} étape : 37 patients évaluable. Si 11 ou plus sont sans-progression (SD, PR et CR)
=> **POURSUITE INVESTIGATIONS**

CRITERES D'INCLUSION



- **Chondrosarcome confirmé histologiquement** (conventionnel, mésoenchymateux, dédifférencié ou à cellules claires)
- Maladie avancée traitée par **au plus 2 lignes de traitement** (450 mg/m² maximum de Doxorubicine). Période de latence d'au moins 3 semaines depuis le dernier traitement (6 semaines en cas de chimiothérapie par nitrosurées ou mitocyne C)
- **Maladie localement avancée (inopérable) ou métastatique**
- **Lésions mesurables** (critères RECIST) en dehors de champs d'irradiation
- **Maladie progressive** (définie selon les critères RECIST) documentée avant l'entrée dans l'étude,
- **Âge ≥ 18 ans, OMS ≤ 2**
- **Consentement éclairé du patient**

CRITERES DE NON INCLUSION

(1/2)



- **Echantillon tumoral indisponible** pour la relecture centralisée et/ou l'étude ancillaire,
- Patients traités par chimiothérapie ou radiothérapie dans les 3 semaines précédant l'entrée dans l'étude (6 semaines en cas de chimiothérapie par nitrosurées ou mitocyne C) ou patients présentant un évènement indésirable dû à un traitement antérieur non résolu,
- Patients participant à un autre essai clinique interventionnel,
- Métastases cérébrales,
- Antécédent d'allergie connu à un produit de composition chimique ou biologique similaire à GDC-0449 ou à l'un des produits utilisé dans l'étude,

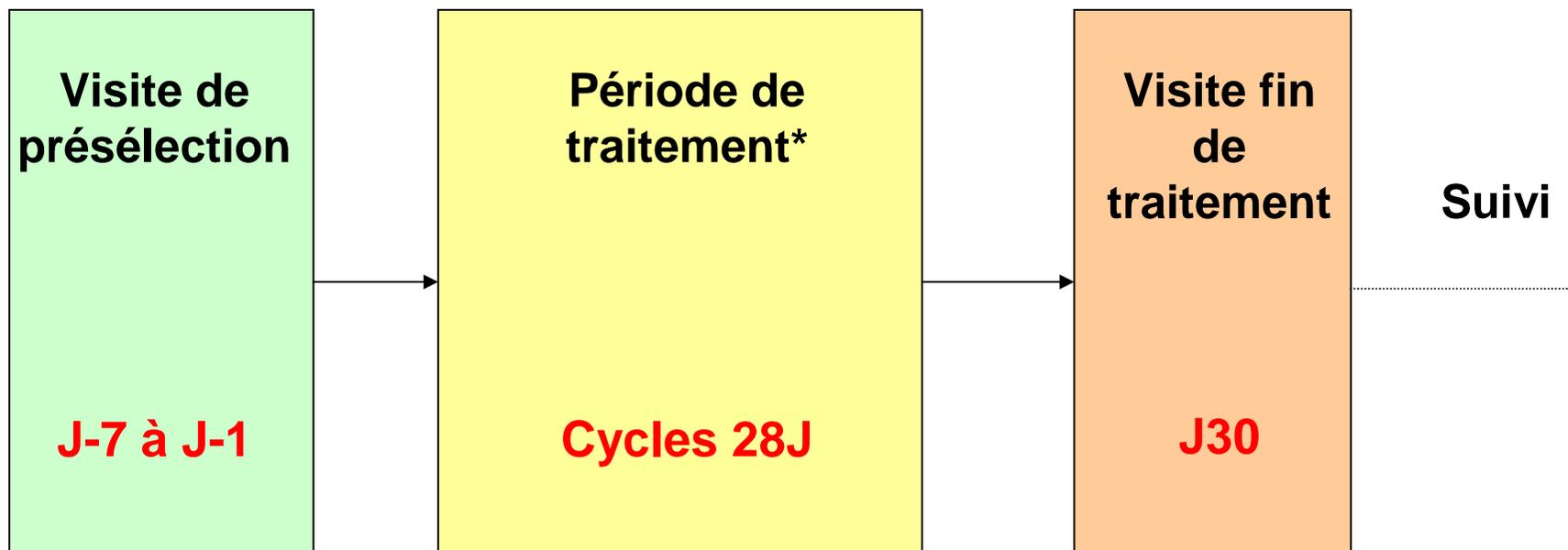
CRITERES DE NON INCLUSION

(2/2)



- Patients présentant un syndrome de malabsorption ou incapacité à ingérer des pilules,
- Patients avec une hypocalcémie, hypomagnésémie, hyponatrémie ou hypokaliémie incontrôlée malgré un traitement concomittant,
- Patients HIV positif
- Patient avec : Maladie intercurrente non contrôlée, Angor instable, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, Infection active instable, Arythmie cardiaque, Facteurs géographiques, sociaux ou psychologiques rendant le patient incapable de se soumettre au suivi et aux procédures de l'étude,
- Femmes enceintes.

SCHEMA DE L'ETUDE



* En cas de progression, de contre-indication à l'administration de GDC-0449, d'évènement indésirable inacceptable, de retrait de consentement du patient, ou sur avis de l'investigateur : **arrêt du traitement**

EVALUATION – PHASE DE TRAITEMENT



- **Chaque semaine :**
 - Tests biologiques/biochimiques
- **A la fin de la 1^{ère} semaine :**
 - Tests sérologiques hépatites A, B et C
- **À J15 :**
 - Consultation : constantes et EI
- **A la fin de chaque cycle :**
 - Test de grossesse (sanguin ou urinaire)
 - Consultation : constantes et EI
 - Recueil du carnet patient
- **Toutes les 8 semaines :**
 - Evaluation tumorale (scanner ou IRM)

PRODUIT A L'ESSAI

SCHEMA DE TRAITEMENT



- **GDC-0449** : capsules de 150 mg grises et roses.
- Conditionnement dans des bouteilles de 32 capsules
- Stockage à température ambiante: 15-30°C
- Fourni par l'Institut Bergonié via le prestataire ALMAC
- ❖ **Administration** par voie orale
- ❖ 150 mg/jour pendant 28 jours (1 cycle)
- Prise à la même heure chaque jour, avec ou sans nourriture.
- En cas d'oubli, ne pas prendre GDC-0449.
- Dispensation de **32 capsules au maximum**

TOXICITES ET SOINS DE SUPPORT



- **Contraception** durant le traitement et dans les 12 mois suivant l'arrêt:
 - Femmes (si applicable) : 2 méthodes de contraception
 - Hommes : 1 méthode de contraception
 - **Toxicité potentielle:**
 - Crampes
 - Dysgueusie
 - Perte de poids
 - Hyponatrémie
- ⇒ En cas de nécessité de $\searrow\searrow$ taux plasmatiques de GDC-0449 : administration orale de **charbon activé**

Bibliographie

- Gelderblom H et al, The Oncologist 2008
- Bovée J et al, Nature Reviews 2010
- Riedel R et al, Current treatment options in Oncology, 2009
- Bovée J et al, the Lancet Oncology, 2005
- Lee F et al, Journal of Bone and Joint Surgery, 1999
- Drilon D et al, Cancer, 2008
- Brenner W et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004
- Feldman f et al, Skeletal Radiol, 2005