



**HAL**  
open science

# Evaluation de la radiochimiothérapie concomitante adjuvante dans les sarcomes des tissus mous des membres de grade 2 et 3 : étude comparative rétrospective monocentrique

Jean Philippe Nessler

► **To cite this version:**

Jean Philippe Nessler. Evaluation de la radiochimiothérapie concomitante adjuvante dans les sarcomes des tissus mous des membres de grade 2 et 3 : étude comparative rétrospective monocentrique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01931894

**HAL Id: hal-01931894**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931894>**

Submitted on 23 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
2016

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

## **THESE**

pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MÉDECINE**

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de  
Médecine Spécialisée

par

**Jean Philippe NESSELER**

Le 3 juin 2016

### **Evaluation de la radiochimiothérapie concomitante adjuvante dans les sarcomes des tissus mous des membres de grade 2 et 3**

#### **Etude comparative rétrospective monocentrique**

#### **Examineurs de la thèse:**

M.	Didier PEIFFERT	Professeur	Président
M.	Frédéric MARCHAL	Professeur	Juge
M.	Guillaume VOGIN	Docteur	Directeur
M.	Philippe NICKERS	Professeur	Juge
Mme	Maria RIOS	Docteur	Juge



**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Asseseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Dr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*Etudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Chantal KOHLER

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

---

---

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

---

---

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND  
Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel  
BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT  
Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE  
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert  
FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude  
HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre  
LANDES

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard  
LEGRAS

Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre  
MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude  
PERRIN

Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL  
Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT  
Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET  
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé  
VESPIGNANI

Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeure Michèle KESSLER  
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN  
Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC  
Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

---

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON  
Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur François ALLA - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeur Gilbert FAURE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

Professeur Jean-Claude MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeure Annick BARBAUD - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON - Docteure Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER - Docteure Françoise TOUATI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Guillaume GAUCHOTTE

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteure Aurore PERROT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétiq**

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Docteur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Docteure Laure JOLY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====



## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

### 61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON - Docteure Sophie SIEGRIST

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*

*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

**À notre Maître et Président de thèse,  
Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT  
Professeur de Cancérologie-Radiothérapie**

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail.

Ce fut une chance d'apprendre la radiothérapie dans votre service.

Je vous remercie vivement pour l'attention que vous avez portée à mon parcours et les conseils avisés que vous m'avez transmis.

Je suis très fier d'avoir pu me former à vos côtés, d'avoir bénéficié de votre renommée en particulier en curiethérapie, de votre expérience dans l'approche clinique des patients et de votre rigueur dans la qualité et la sécurité des soins.

Merci également pour la qualité de vos enseignements.

Veillez recevoir, Monsieur et cher Maître, l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**À notre Juge,**  
**Monsieur le Professeur Frédéric MARCHAL**  
**Professeur de Cancérologie**

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

Je suis admiratif de votre savoir-faire dans les techniques chirurgicales les plus complexes, de vos connaissances scientifiques et de vos compétences dans les domaines de la recherche et de l'enseignement.

Je vous remercie pour votre proximité envers les plus jeunes, votre humilité est un exemple.

Veillez recevoir, Monsieur, l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**À notre Juge,**

**Monsieur le Docteur Guillaume VOGIN**

**MCU-PH en Cancérologie-Radiothérapie**

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

C'est lors de mon passage comme externe dans le service de radiothérapie lors de ma quatrième année de médecine que j'ai eu la chance de vous rencontrer.

Vous faites partie des premiers à m'avoir donné l'envie d'exercer la radiothérapie.

Depuis j'ai été très admiratif de vos compétences cliniques et en radiobiologie, de votre dynamisme, de votre ouverture sur le monde et de votre humanité.

J'espère sincèrement que nous continuerons à travailler ensemble.

Puisse ce travail témoigner de ma profonde reconnaissance.

**À notre Juge,**

**Monsieur le Professeur Philippe NICKERS**

**Professeur de Cancérologie-Radiothérapie**

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

Certaines rencontres marquent beaucoup dans une vie. Avoir pu travailler à vos côtés fut une véritable chance et un plaisir.

J'admire beaucoup votre enthousiasme, votre générosité et votre passion pour votre métier.  
Merci pour l'élan que vous donnez à la transmission de vos connaissances aux plus jeunes.  
Merci de m'avoir transmis votre intérêt pour la radiobiologie et pour la recherche.

Veillez recevoir, Monsieur et cher Maître, l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**À notre Juge,**

**Madame le Docteur Maria RIOS**

**Oncologue médicale à l'Institut de Cancérologie de Lorraine**

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

Je rends hommage à votre rigueur et à votre grande expérience dans la prise en charge des sarcomes.

Merci pour votre accompagnement lors de ce travail et durant mon passage dans le service d'oncologie médicale.

Veillez recevoir, Madame, l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**À Julia Salleron**, biostatisticienne à l'Institut de Cancérologie de Lorraine,

Merci pour ton enthousiasme, ta disponibilité et ton accompagnement tout au long de ce travail.

**À mes Maîtres d'internat,**

- Monsieur le Dr Christian Marchal, service de radiothérapie du Centre Hospitalier Emile Durkheim à Epinal
- Monsieur le Dr Philippe Quetin, chef du service de radiothérapie au CHR de Metz-Thionville et ses collaborateurs les Drs Xavier Michel, Mohammed Yacoubi et Denis Nguyen
- Monsieur le Dr Stéphane Ruck, chef du service d'oncologie médicale au Centre Hospitalier Emile Durkheim à Epinal et ses collaborateurs les Drs Anne Dietemann-Barabinot et Rafik Diab
- Monsieur le Dr Philippe Henrot, chef du service d'imagerie médicale à l'Institut de Cancérologie de Lorraine et ses collaborateurs les Drs Philippe Troufléau, Bruno Boyer, Guillaume Oldrini, Grégory Lesanne et Andréa Didot-Moisei
- Monsieur le Dr Lionnel Geoffrois, chef du service d'oncologie médicale à l'Institut de Cancérologie de Lorraine et ses collaborateurs les Prs Thierry Conroy et Yvan Krakowski, et les Drs Béatrice Weber, Elisabeth Luporsi, Maria Rios, Marie-Christine Kaminsky, Lionel Uwer, Pierre Lehair, Christelle Clément-Duchêne, Mathilde Deblock, Céline Gavaille, Vincent Massard et Cyril Abdeddaim
- Monsieur le Dr Hubert Rousselot, chef du SSSPO à l'Institut de Cancérologie de Lorraine et ses collaborateurs les Drs Nathalie Créteineau et Aline Henry
- Monsieur le Dr Michel Untereiner, chef du service de radiothérapie au Centre François Baclesse à Esch-sur-Alzette et ses collaborateurs le Pr Philippe Nickers, les Drs Dirk Burie, Bérangère Frédérick, Céline Louis, Sylvie Biver-Roisin et Zsuzsa Bodgal

Je vous remercie chaleureusement pour la qualité de vos enseignements ainsi que pour la bienveillance et la confiance que vous m'avez témoignées.

**À tous les radiothérapeutes de l'Institut de Cancérologie de Lorraine,** anciens ou actuels, auprès desquels j'ai beaucoup appris, avec qui j'ai adoré travailler pendant plusieurs semestres et auxquels je me suis attaché :  
Didier Peiffert, Véronique Beckendorf, Claire Charra-Brunaud, Valérie Bernier-Chastagner, Mihaï Levitchi, Laëtitia Tournier-Rangear, Sophie Renard-Oldrini, Anne-Sophie Baumann, Ciprian Chira, Guillaume Vogin, Anne-Agathe Serre, Natacha Bourry, Jean-Christophe Faivre, Philippe Royer, Maria Jolnerovski et Myriam Khadige.

**À mes co-internes,** de radiothérapie et d'oncologie médicale, qui sont devenus des amis : François, Dany, Andres, Claire, Raphaël, Anne, Marie, Marylisa, Aurélien, Nathalie, Thomas, Julien, Camille, Anaïs, Jean-François, Delphine, Carole, Aude, Paul, Mathilde, Nicolas.

**Aux radiophysiciens,**

**Aux équipes de manipulateurs** des services de l'Institut de Cancérologie de Lorraine, du Centre François Baclesse à Esch-sur-Alzette, du CHR de Metz-Thionville et du Centre Hospitalier Emile Durkheim à Epinal.

**Aux équipes infirmières et aides-soignantes** du 1<sup>er</sup> Daum à l'Institut de Cancérologie de Lorraine, du service d'oncologie médicale au Centre Hospitalier Emile Durkheim à Epinal et du Centre François Baclesse à Esch-sur-Alzette.

**À toutes les secrétaires** des services de radiothérapie de l'Institut de Cancérologie de Lorraine et du Centre François Baclesse à Esch-sur-Alzette.



**À mes Parents,**

Je ne vous remercierai jamais assez pour votre amour et votre soutien inconditionnel pendant toutes ces années.

**À Pierre,**

Mon frère, mon meilleur ami,  
Merci pour ta patience de toujours.

**À toute ma famille,**

**À mes amis de longue date :**

Marie-Caroline, Guillaume, Florence et Antoine, Marie et Adrien, Claire et Maxime, Sébastien, Etienne, Julien, Jean-François, Adeline, Clémence, Benjamin, Romain

Même si nous ne nous voyons plus aussi souvent, vous gardez une place importante dans ma vie et je suis sûr que nous nous retrouverons toujours avec plaisir.

**Je dédie cette thèse,**

## SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

# **TABLES DES MATIERES**

<b>I. Mise au point</b>	<b>19</b>
a. Epidémiologie	19
b. Prise en charge générale	20
c. Classifications	20
d. Traitement local	22
i. Exérèse chirurgicale	22
ii. Irradiation loco-régionale	23
e. Chimiothérapie adjuvante	28
f. Surveillance	29
g. Facteurs pronostiques	30
i. Facteurs pronostiques de rechute locale	30
ii. Facteurs pronostiques de rechute à distance	30
h. Apport de la biologie moléculaire	30
i. La radiochimiothérapie concomitante en cancérologie	31
<b>II. Etude</b>	<b>33</b>
a. Introduction	33
b. Patients et méthodes	34
c. Résultats	37
d. Discussion	46
<b>III. Bibliographie</b>	<b>50</b>
<b>IV. Annexe : article en anglais</b>	<b>57</b>

# I. Mise au point

## a. Epidémiologie

Les sarcomes des tissus mous (STM) sont des tumeurs malignes issues des cellules mésenchymateuses.

Ils représentent environ 4500 nouveaux cas par an en France, soit 1% des cancers de l'adulte. 60% intéressent les membres.

Le pic d'incidence se situe entre 50 et 60 ans, mais il existe une hétérogénéité de distribution selon l'âge en fonction des types histologiques : les synoviosarcomes et les liposarcomes myxoïdes ont tendance à survenir plus précocement ; les léiomyosarcomes et les myxofibrosarcomes touchent en général les sujets plus âgés.

Il existe plus de 50 types histologiques différents correspondant à autant de lignées de différenciation (les principales lignées de différenciation sont : adipeuse, fibroblastique/myofibroblastique, fibrohistocytaire, musculaire lisse, péricytaire/périvasculaire, musculaire striée, vasculaire, chondro-osseuse, issue des gaines nerveuses périphériques).

La biologie moléculaire a encore complexifié cette classification.

Histotype	Proportion des types dans les STM <i>basé sur les données RRePS des 5 dernières années</i> (n=13506) (1)
Liposarcomes dédifférenciés	10.10%
Tumeurs adipeuses atypiques/liposarcomes bien différenciés	9.80%
Sarcomes pléiomorphes / histiocytofibromes malins	14.20%
Léiomyosarcomes	14.10%
Myxofibrosarcomes	5.20%
Tumeurs d'Ewing / PNET des tissus mous	3.30%
Liposarcomes myxoïdes	2.80%
Tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques	2.40%
Autres types histologiques	38.10%

La localisation des STM est ubiquitaire, bien qu'ils prédominent au niveau des membres: 45% au niveau des membres inférieurs, 15% au niveau des membres supérieurs.

## b. Prise en charge générale

Toute suspicion de sarcome doit faire l'objet d'une imagerie adaptée puis d'une présentation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiée, de préférence avant la biopsie et dans tous les cas avant l'exérèse chirurgicale ou tout traitement néoadjuvant.

Avec un contraste tissulaire nettement supérieur aux autres techniques, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen diagnostique de référence de ces lésions. Elle doit comporter au moins une acquisition en pondération T1 avant injection de produit de contraste (en plan axial), deux plans en pondération T2 avec suppression de graisse et une acquisition pondérée T1 après injection de Gadolinium dans les trois plans ( $\pm$  précédée d'une séquence de perfusion et d'une série SE T1 + Fat Sat avant injection de Gadolinium utile à titre de référence pour mieux évaluer la prise de contraste (source Oncolor)). Les séquences de diffusion peuvent fournir un critère de jugement additionnel permettant d'orienter le diagnostic différentiel (bénin vs malin) d'une masse des parties molles (2). Cet examen réalisé dans un centre régional expert permet en outre de réaliser un bilan d'extension locale et d'opérabilité, de définir les indications et voies d'abord des biopsies et des gestes chirurgicaux, et d'identifier des éléments pronostiques : topographie, taille, nécrose, intégrité vasculo-nerveuse (3).

Les indications de micro biopsies ainsi que le programme personnalisé de soins sont systématiquement validés en RCP.

Un patient porteur d'un STM doit préférentiellement être référé à un centre expérimenté, qui dispose d'une expertise multidisciplinaire et prend part aux réseaux nationaux de référence, à la fois clinique (NetSarc) et anatomopathologique avec relecture des lames et enregistrement systématiques (RRePS).

## c. Classifications

### i. Classification TNM 2010

La lettre T symbolise l'extension tumorale sur le site primitif. Elle prend en compte son diamètre maximal et sa localisation superficielle ou profonde par rapport à l'aponévrose musculaire.

La lettre N symbolise l'extension tumorale vers les aires de drainage lymphatique loco-régionales.

La lettre M symbolise l'extension tumorale vers des organes à distance, c'est à dire la notion de métastases.

<b>TX</b>	Tumeur primitive non évaluable
<b>T0</b>	Tumeur primitive non retrouvée
<b>T1</b>	Tumeur <5 cm dans son plus grand diamètre
<b>T1a</b>	Tumeur superficielle
<b>T1b</b>	Tumeur profonde
<b>T2</b>	Tumeur $\geq$ 5 cm dans son plus grand diamètre
<b>T2a</b>	Tumeur superficielle, qui respecte le fascia superficiel
<b>T2b</b>	Tumeur profonde, qui atteint le fascia superficiel ou s'étend au-delà
<b>N0</b>	Absence de ganglion envahi
<b>N1</b>	Envahissement ganglionnaire
<b>M0</b>	Absence de métastase
<b>M1</b>	Métastase(s) à distance

## ii. Stades pronostiques

Le stade pronostique prend en compte la classification TNM et le grade histopronostique proposé par la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC).

<b>Stade IA</b>	T1a	N0	M0	G1, GX
	T1b	N0	M0	G1, GX
<b>Stade IB</b>	T2a	N0	M0	G1, GX
	T2b	N0	M0	G1, GX
<b>Stade IIA</b>	T1a	N0	M0	G2, G3
	T1b	N0	M0	G2, G3
<b>Stade IIB</b>	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	G2
<b>Stade III</b>	T2a	N0	M0	G3
	T2b	N0	M0	G3
	tout T	N1	M0	tout G
<b>Stade IV</b>	tout T	tout N	M1	tout G

## iii. Grading histopronostique de la FNCLCC

3 critères sont évalués au cours de l'examen anatomopathologique microscopique : la différenciation tumorale, l'index mitotique et la nécrose tumorale. Un score de 1 à 3 est attribué à chaque critère. La somme de ces scores permet d'attribuer un grade de I à III au STM.

Le grade histopronostique est le facteur pronostique de survenue de métastase le plus puissant.

<b>Différenciation tumorale</b>	
<b>Score 1</b>	Sarcomes ressemblant à un tissu adulte normal (ex: liposarcome bien différencié)
<b>Score 2</b>	Sarcomes pour lesquels le diagnostic histologique est certain (ex : liposarcome myxoïde)
<b>Score 3</b>	Sarcomes embryonnaires, synoviosarcomes, sarcomes épithélioïdes, à cellules claires, alvéolaires des parties molles, sarcomes indifférenciés et sarcomes pour lesquels le type histologique est incertain
<b>Index mitotique (surface du champ : 0,174 mm<sup>2</sup>)</b>	
<b>Score 1</b>	0 à 9 mitoses pour 10 HPF (pour 10 champs à l'objectif X 40)
<b>Score 2</b>	10 à 19 mitoses pour 10 HPF
<b>Score 3</b>	Plus de 19 mitoses pour 10 HPF
<b>Nécrose tumorale</b>	
<b>Score 0</b>	Absence de nécrose
<b>Score 1</b>	<50 % de nécrose tumorale
<b>Score 2</b>	>50 % de nécrose tumorale
<b>RESULTATS</b>	
<b>Grade I</b>	Somme des scores = 2-3 (risque métastatique faible)
<b>Grade II</b>	Somme des scores = 4-5 (risque métastatique réel)
<b>Grade III</b>	Somme des scores = 6-8 (risque métastatique élevé)

## d. Traitement local

### i. Exérèse chirurgicale

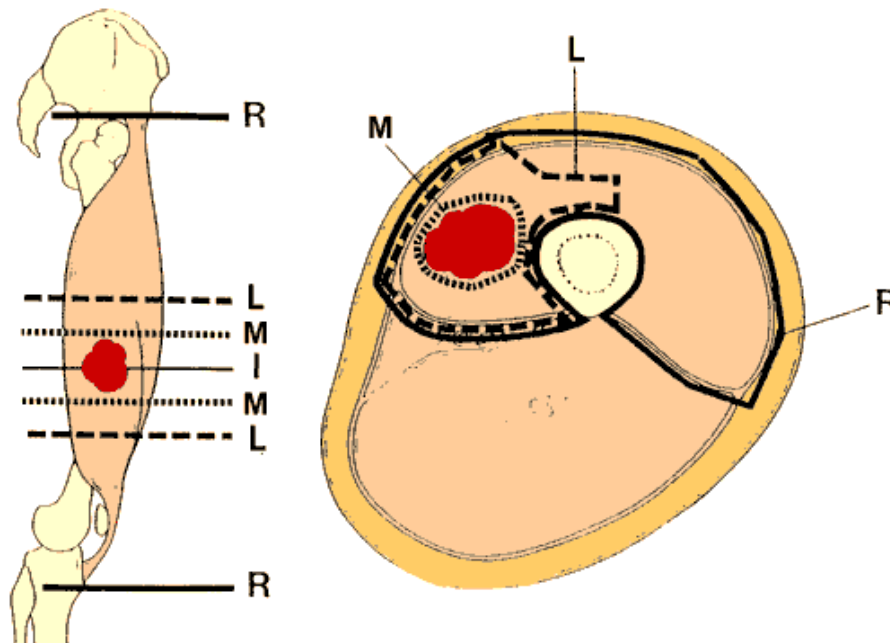
L'exérèse chirurgicale représente la pierre angulaire du traitement des STM des extrémités.

L'acte chirurgical doit correspondre à une exérèse monobloc sans voir la tumeur.

Selon la définition d'Enneking, la résection chirurgicale doit être large, emportant dans l'idéal une couche d'au moins 2 cm de tissu sain autour de la tumeur.

En 1983, dans un ouvrage intitulé *Musculoskeletal Tumor Surgery*, Enneking WF et al. ont décrit différents types d'exérèse chirurgicale des STM :

- l'exérèse intralésionnelle (I) : lésion "énucléée", "épluchée à l'intérieur de sa pseudo-capsule".
- l'exérèse marginale (M) : lésion enlevée en bloc mais seulement recouverte de sa pseudo-capsule, sans réelle marge de tissu sain périlésionnel.
- l'exérèse large (L) : lésion enlevée en bloc et enveloppée de façon uniforme d'une couche de tissu sain.
- l'exérèse radicale (R) : lésion enlevée en bloc au sein de son compartiment anatomique d'origine limité par ses enveloppes naturelles



L'exérèse chirurgicale se doit d'être large car il existe le plus souvent une extension tumorale microscopique au delà de la pseudo-capsule délimitant macroscopiquement la tumeur. Cette extension microscopique s'insinue dans une zone dite réactionnelle correspondant à l'œdème péri-tumoral, bien visible sur l'IRM préopératoire sous la forme d'un hypersignal en séquence T2 (4).

Le but de la chirurgie des sarcomes est l'obtention de berges chirurgicales dépourvues de cellules tumorales à l'examen anatomopathologique microscopique (R0).

En pratique toutefois, la chirurgie initiale n'est R0 que dans 26% des cas, R1 dans 29% des cas et R2 dans 45% des cas (5).



Or il s'agit du principal facteur de risque de récurrence locale, bien que l'effet des marges sur la survie soit controversé (6-9). Une étude rétrospective de grande ampleur publiée en 2010 concernant 997 patients traités pour un STM des membres a toutefois caractérisé l'exérèse chirurgicale R0 comme un facteur prédictif indépendant à la fois de contrôle local et de survie globale (10).

Cependant, des études plus anciennes ont montré que même bien conduit, un traitement chirurgical conservateur exclusif entraînait jusqu'à 30% de récurrence locale (11,12).

## ii. Irradiation loco-régionale

### **Rationnel :**

Deux essais randomisés ont montré que l'association d'une exérèse chirurgicale large conservatrice à une irradiation adjuvante, soit par curiethérapie (13) soit par radiothérapie externe (14), réduisait le risque de récurrence locale, en comparaison à une chirurgie seule.

Cependant, ces essais randomisés ne sont pas parvenus à démontrer une différence significative en terme de survie, même après un suivi prolongé (15).

Il existe en revanche de nombreuses études épidémiologiques rétrospectives plus récentes, incluant un grand nombre de patients, qui ont rapporté une augmentation de la survie globale en cas de radiothérapie externe adjuvante (16-19). Comme exemples, on peut citer Schreiber et al qui ont retrouvé une augmentation de la survie globale après radiothérapie adjuvante en cas de STM de haut grade de diamètre >5cm (16) ou Koshy et al qui ont mis en évidence cette augmentation de survie globale en cas de STM de haut grade (19).

En France actuellement, le traitement local de référence des STM des membres repose ainsi sur l'association d'une exérèse large conservatrice et d'une radiothérapie adjuvante.

La radiothérapie postopératoire doit être systématiquement discutée en présence d'un ou de plusieurs des facteurs pronostiques péjoratifs suivants :

- tumeur de grade 2 ou 3
- taille supérieure ou égale à 5 cm
- tumeur profonde
- en cas de reprise chirurgicale pour exérèse initiale non R0.

Cette approche radio-chirurgicale conservatrice procure les mêmes résultats en terme de contrôle local, de survie spécifique et de survie globale que l'amputation du membre (20).

La question du positionnement chronologique de la radiothérapie par rapport à l'exérèse chirurgicale s'est ensuite posée.

En effet, il existe des avantages théoriques à une radiothérapie néoadjuvante : présence de tissus bien oxygénés réputés plus radiosensibles, dose d'irradiation plus faible, champs d'irradiation moins larges devant l'absence de cicatrice ou de trajet de drain à couvrir en totalité.

Un essai randomisé canadien a comparé une irradiation préopératoire à une radiothérapie standard postopératoire. Cette étude a inclus 190 patients porteurs d'un STM des extrémités, randomisés pour recevoir soit une radiothérapie préopératoire à

la dose de 50 Gy en 25 fractions, soit une radiothérapie postopératoire à la dose de 66 Gy en 33 fractions. Les patients ayant reçu une radiothérapie préopératoire et dont les marges chirurgicales étaient positives bénéficiaient d'un complément d'irradiation postopératoire de 16 Gy en 8 fractions. Après un suivi médian de 3,3 ans, il n'a pas été retrouvé de différence significative en terme de contrôle local (93%), de survenue de métastases à distance (25%) et de survie sans progression (65%). En revanche la toxicité aiguë post-opératoire s'est révélée plus importante dans le groupe radiothérapie préopératoire avec davantage de troubles de la cicatrisation (35% vs 15%) (21).

Un autre article, concernant la même série de patients, a rapporté une tendance à un surcroît de toxicité tardive de grade supérieur ou égal à 2 dans le groupe radiothérapie postopératoire en lien vraisemblablement avec des champs d'irradiation plus larges et des doses plus élevées (48% vs 31%  $p=0.07$ ) (22).

Actuellement en France, la radiothérapie préopératoire des STM localisés des membres ne trouve sa place qu'en cas de masse tumorale non résecable d'emblée à visée conservatrice ou lorsqu'une exérèse R0 d'emblée semble improbable.

Aux Etats-Unis, la prise en charge tend par contre à évoluer vers une radiothérapie préopératoire, avec entre 2000 et 2009, une augmentation de 79% des traitements préopératoires et une diminution de 15% des traitements postopératoires (23). Cependant, la communauté chirurgicale n'a pas validé cette stratégie néoadjuvante comme un standard, considérant les risques de retard dans l'exérèse chirurgicale et de majoration des troubles de la cicatrisation postopératoire.

### **Techniques :**

La radiothérapie conformationnelle 3D demeure la technique standard de traitement des STM des membres. Il est nécessaire que le patient et plus particulièrement le membre traité soit immobilisé dans un système de contention personnalisé, confortable et reproductible, en tenant compte de la balistique ultérieure qui devra éviter le reste du corps. Il faudra également discuter de la nécessité de mettre en place un bolus à la peau.

L'irradiation avec modulation d'intensité (RCMI) est en cours d'investigation. Dans une étude comparant radiothérapie conformationnelle 3D et RCMI en traitement de STM de la cuisse, Hong et al ont montré que les plans de traitement RCMI délivraient une dose moyenne plus faible au fémur avec un volume de fémur irradié moindre tout en conservant une couverture équivalente de la cible (24). Une autre étude portant sur 41 patients traités pour un STM des membres par RCMI a montré que l'obtention d'une meilleure épargne des tissus sains environnants ne compromettait pas la couverture tumorale et le contrôle local (25).

Le recours à la protonthérapie est limité en France en raison du faible nombre de cyclotrons. L'intérêt de la protonthérapie par rapport à l'utilisation des photons réside en une meilleure distribution de la dose autour de la tumeur. Ceci autorise une escalade de dose à l'encontre de tumeurs radiorésistantes tout en épargnant les tissus sains environnants et en limitant la morbidité.

Par ailleurs, la France ne dispose pas à ce jour d'infrastructures permettant l'utilisation de particules lourdes chargées, en particulier les ions carbonés. Ces dernières, outre l'intérêt balistique qu'elles partagent avec les protons, présentent un haut transfert d'énergie linéique et ainsi une meilleure efficacité biologique relative. Elles sont donc d'un intérêt potentiel majeur dans le traitement des tumeurs radiorésistantes comme le sont les STM (26).

### **Volumes cibles :**

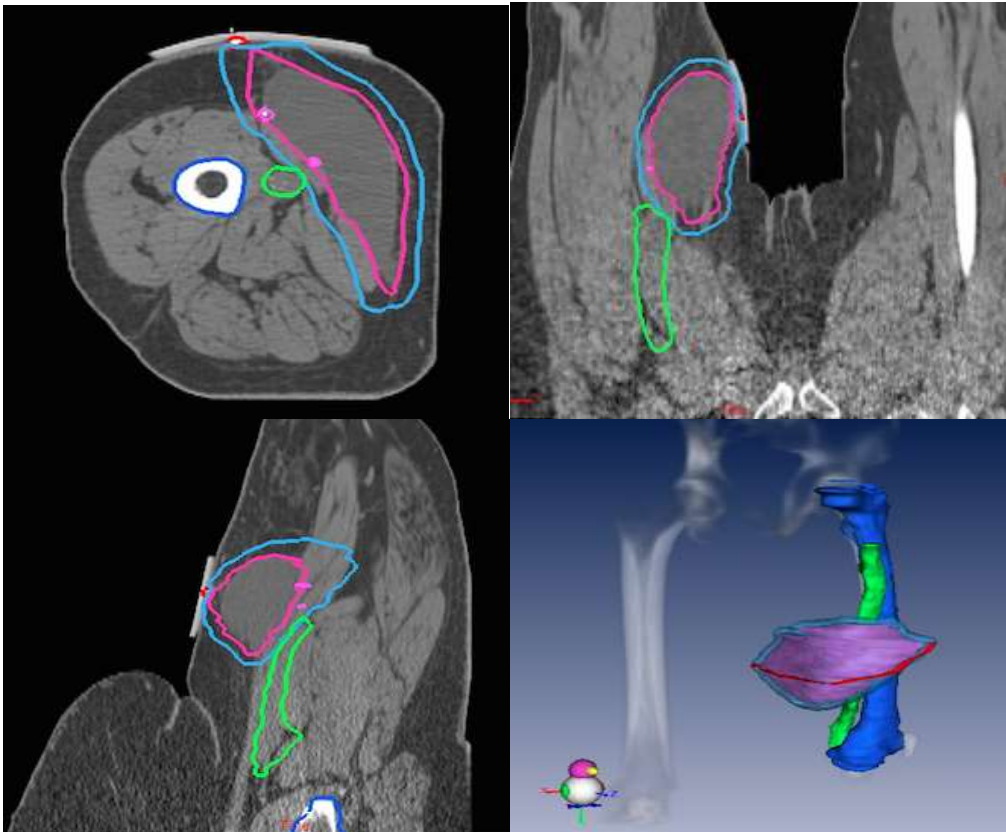
- En situation préopératoire, le GTV (*Gross Tumor Volume*) correspond à la tumeur visible en IRM (T1 gado). Le volume-cible anatomoclinique (*Clinical Target Volume - CTV*) est le volume anatomique à risque d'extension microscopique de la tumeur. Il comprend le GTV auquel on rajoute le volume anatomique à risque d'extension microscopique de la tumeur. Il doit inclure l'œdème péri-tumoral. Le volume cible anatomoclinique est limité par des barrières anatomiques, telles que des aponévroses ou cloisons inter-osseuses qui sont rarement infiltrées. A cette définition anatomo-radiologique s'associe une définition géométrique correspondant au GTV auquel on rajoute une marge de 1,5 cm latéralement et de 4-5 cm longitudinalement. Le volume cible prévisionnel (*Planning Tumor Volume - PTV*) inclut le CTV avec une marge tenant compte de l'imprécision liée à l'incertitude de repositionnement. Le plus souvent, cette marge est de 1 cm.
- En situation postopératoire, il n'y a pas de volume-cible macroscopique. Le CTV correspond au volume « manipulé » par le chirurgien comprenant le ou les muscles envahis, les insertions musculaires de proximité, les axes vasculo-nerveux contigus, les trajets et orifices de drains, la cicatrice. Il est limité par des barrières anatomiques, telles que des aponévroses ou cloisons inter-osseuses qui sont rarement infiltrées. Les hématomes et lymphocèles doivent être inclus dans le CTV. Parallèlement à cette définition anatomique, s'associe une définition géométrique du CTV (incluant la cavité opératoire auquel on rajoute une marge de 1,5 cm latéralement et de 4-5 cm longitudinalement) qui a l'inconvénient d'irradier inutilement des volumes séparés par une barrière anatomique et de ne pas traiter des volumes plus distants et théoriquement à risque comme une extrémité ou une insertion musculaire de proximité. Cette définition géométrique du CTV peut être utilisée quand une localisation anatomique est difficile à préciser. Cette définition est toutefois déconseillée chaque fois que l'option anatomique de définition du CTV est possible. La marge de PTV est généralement de 1 cm.

### **Doses :**

En post-opératoire, elle est dans un premier temps d'au moins 50 Gy en 25 séances sur un volume large, suivi d'un complément de 4 à 16 Gy centré sur le lit opératoire selon la qualité de l'exérèse. En préopératoire, la dose standard est de 45-50 Gy en 25 séances (27). En cas d'exérèse chirurgicale R+ après radiothérapie préopératoire, l'apport d'un complément de radiothérapie post-opératoire à la dose de 10-16 Gy pour l'amélioration du contrôle local n'a pas été démontré (28-30).

*Plannification d'une radiothérapie conformationnelle 3D adjuvante à la dose de 52Gy en 26 fractions à l'encontre d'un léiomyosarcome sous-aponévrotique de la cuisse gauche, de 9cm, grade 2, ayant nécessité une reprise chirurgicale, R0 au final.*

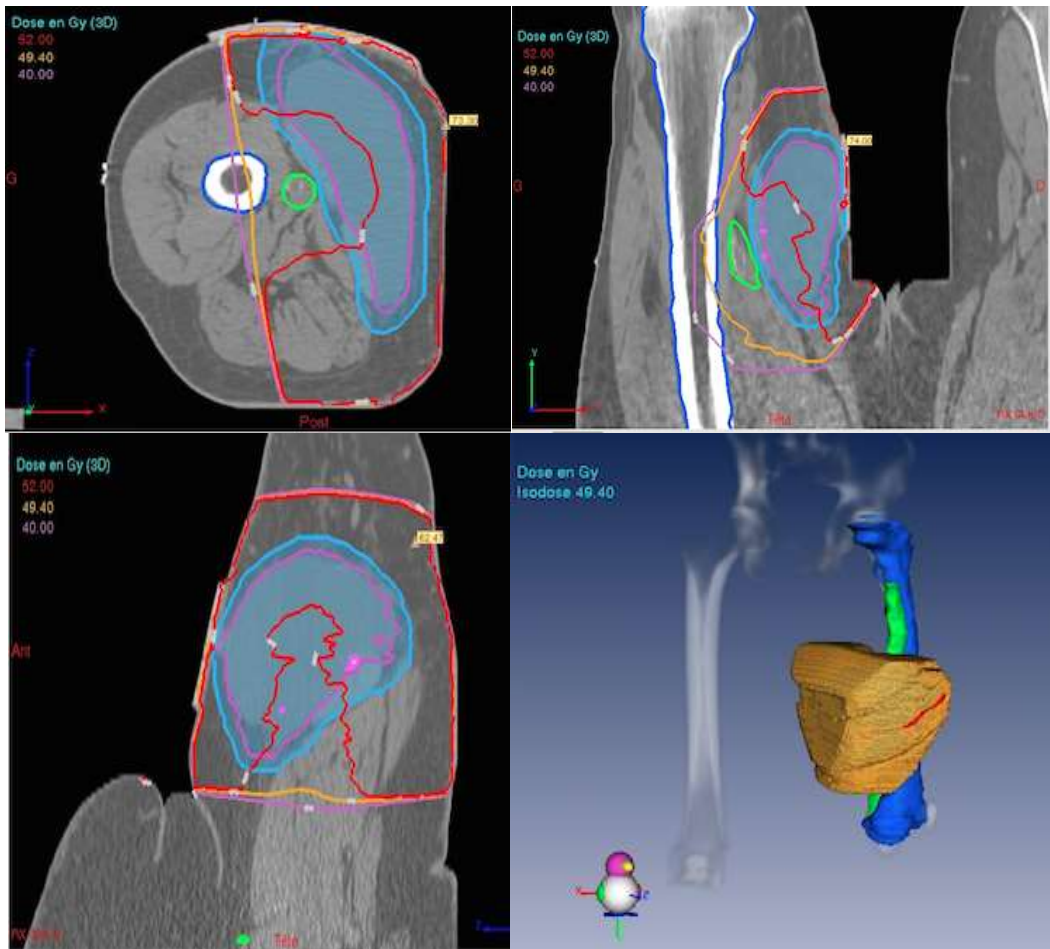
Délinéation dans les 3 dimensions et reconstruction 3D : cicatrice (rouge), clips chirurgicaux (rose clair), CTV (rose) incluant le lymphocèle, PTV (bleu clair), fémur (bleu foncé), axe vasculo-nerveux (vert)



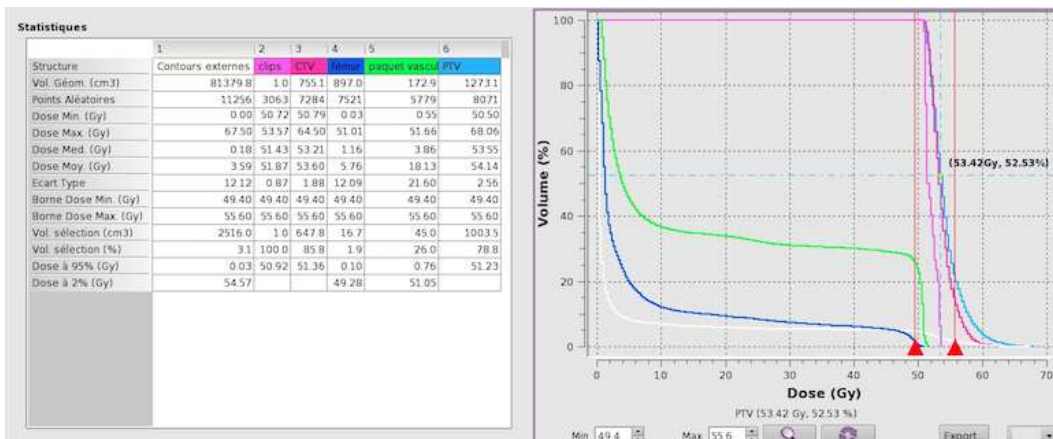
Balistique en coupes axiale et frontale : 2 faisceaux obliques antérieur et postérieur opposés



Courbes isodopes dans les 3 dimensions et sur la reconstruction 3D : à noter l'isodose 49,4Gy (orange) correspondant à 95% de la dose prescrite (52 Gy) qui doit couvrir au minimum 95% du PTV selon les recommandations de l'ICRU 83



Histogramme doses-volumes : 100% du PTV reçoit 95% de la dose prescrite (49,4 Gy), les contraintes de doses au fémur sont respectées



### **Toxicité :**

En phase aigüe, la radiodermite représente la principale toxicité. Son niveau de sévérité est évalué à partir de la classification CTCAE version 4 : le grade 1 correspond à un érythème léger avec desquamation sèche ; le grade 2 correspond à un érythème modéré avec zones de desquamation humide non confluentes ; le grade 3 se définit par la présence de zones de desquamation humide confluentes avec saignements induits par petits traumatismes ; le grade 4 se définit par la présence d'ulcérations, de zones de nécrose ou d'hémorragies spontanées.

En phase aigüe, il peut également exister des troubles de la cicatrisation postopératoire.

Les effets secondaires tardifs les plus fréquents observés après radiothérapie dans les STM des membres sont : la fibrose sous-cutanée, la raideur articulaire, le lymphoedème, la douleur, les fractures osseuses.

Certaines études ont cherché à corréliser le risque de séquelles et de retentissement fonctionnel avec des paramètres dosimétriques, avec pour objectif de définir des contraintes à respecter. Une première étude recommande de ne pas inclure plus de 50% d'une articulation dans le champ d'irradiation, de ne pas irradier un membre sur une longueur de plus de 35cm et de protéger de l'irradiation au moins 25% de la circonférence du membre (31). Une autre étude recommande de limiter le volume recevant une dose supérieure à 55 Gy en prévention de la survenue d'une fibrose, d'une toxicité cutanée, d'une réduction de la force motrice et d'un retentissement fonctionnel (32).

La fracture osseuse est une complication plus rare mais grave, du fait des troubles de la consolidation observés dans ce contexte. Le risque est augmenté en cas de geste chirurgical ayant nécessité un déperiochage (33). Ce risque peut être réduit en respectant certaines contraintes dosimétriques sur l'os concerné : dose moyenne inférieure à 37 Gy, dose maximale inférieure à 59 Gy, volume de l'os recevant 40 Gy inférieure à 67% du volume total (34).

Dans certains cas, devant une tumeur superficielle, de diamètre inférieur à 5cm et de grade 1, un traitement chirurgical exclusif peut être discuté, à condition qu'il soit planifié, large et d'emblée réalisé selon les recommandations (35).

### **e. Chimiothérapie adjuvante**

Une méta-analyse de 14 essais randomisés comparant une chimiothérapie adjuvante à l'absence de chimiothérapie adjuvante en situation localisée a été publiée en 1997. Elle concernait au total 1568 patients. L'analyse statistique des données de suivi des patients à 10 ans n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative en terme de survie globale, bien qu'il existait un avantage à la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante en terme de survie sans rechute locale, de survie sans rechute à distance ou de survie sans récurrence (36).

Des analyses ont cherché à mettre en évidence des sous-groupes de patients qui bénéficieraient davantage de la chimiothérapie adjuvante.

Les données de 1513 patients atteints d'un STM localisé enregistrées dans la base du groupe sarcome français entre 1980 et 1999 ont révélé une amélioration significative

de la survie sans rechute à distance mais surtout de la survie globale grâce à une chimiothérapie adjuvante dans le sous-groupe des patients atteints d'un STM de grade 3 (37).

Une autre étude a réalisé une analyse poolée des données individuelles de 2 essais randomisés comparant chimiothérapie adjuvante à base de doxorubicine versus observation dans la prise en charge de STM localisés de haut grade. Après un suivi médian de 8,2 ans, la chimiothérapie adjuvante a permis une amélioration significative de la survie sans rechute et de la survie globale en cas de résection R1 (38).

Actuellement en France, la chimiothérapie adjuvante est proposée (option) après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire à des patients bien sélectionnés, en particulier en cas de STM de grade 2-3 de grand axe supérieur à 5 cm. Dans ce cas de figure, une association comportant de la doxorubicine et de l'ifosfamide à doses optimales (4 à 6 cycles) est utilisée.

## **f. Surveillance**

L'objectif principal de la surveillance est de diagnostiquer une récurrence de manière suffisamment précoce pour permettre un traitement utile.

En cas de STM des membres de haut grade, les rechutes sont essentiellement métastatiques et surviennent à 75-80% dans les 3 premières années suivant le diagnostic.

En cas de STM des membres de bas grade, les rechutes sont essentiellement locales et peuvent survenir de nombreuses années après le diagnostic.

La surveillance vise aussi à mettre en évidence les séquelles thérapeutiques tardives et les problèmes de réadaptation fonctionnelle de manière à les prendre en charge précocement.

Le référentiel interrégional des régions Lorraine, Alsace, Bourgogne et Franche-Comté recommande :

- pour la surveillance locale, la réalisation d'un examen clinique et d'une IRM du membre
- pour la surveillance à distance, la réalisation d'un scanner thoracique ou d'un scanner thoraco-abdominal avec injection pour les sarcomes avec contingent myxoïde (liposarcome myxoïde, mixofibrosarcome), les sarcomes alvéolaires, les sarcomes à cellules claires et les synoviosarcomes
- tous les 4 mois les deux premières années (tous les 6 mois pour les STM des membres de grade 1), puis tous les 6 mois jusqu'à cinq ans de la fin du traitement puis tous les 12 mois jusqu'à dix ans de la fin du traitement

## **g. Facteurs pronostiques**

### **i. Facteurs pronostiques de rechute locale**

1. Berges d'exérèse positives, macro- ou microscopiquement. Il s'agit du principal facteur prédictif de rechute locale. En cas d'exérèse chirurgicale R1 (berge envahie sur le plan microscopique) ou R2 (existence d'un résidu macroscopique mentionné par le chirurgien dans son compte-rendu opératoire), une reprise chirurgicale élargie doit toujours être discutée (6, 39-41).
2. Topographie. Les STM des membres sont reconnus à moindre risque de récurrence locale, à la différence des sarcomes rétro-péritonéaux, acraux, profonds du tronc ou de la tête et du cou. Ces dernières topographies rendent en effet l'exérèse chirurgicale large plus complexe (41-43).
3. Grade histologique élevé (41-43).
4. Age. Différents seuils au-delà desquels le risque de récurrence locale semble augmenté ont été avancés sur l'analyse de données épidémiologiques rétrospectives (39, 41, 43).

### **ii. Facteurs pronostiques de rechute à distance**

1. Grade histologique élevé. Il s'agit du facteur pronostique le plus puissant pour prédire la survenue de métastases (39, 41-43).
2. Type histologique. Certains types histologiques sont par définition considérés comme des sarcomes de haut grade et donc à risque métastatique élevé. C'est en particulier le cas du liposarcome pléomorphe, du rhabdomyosarcome, de l'angiosarcome, des ostéosarcomes/sarcomes d'EWING/PNET extrasquelettiques.
3. Taille. Il y a un risque plus important de rechute à distance pour les tumeurs volumineuses, avec un seuil de 5 ou 10cm de plus grand diamètre retrouvé dans les études (41-43).
4. Localisation sous-aponévrotique (39, 42, 43).

## **h. Apport de la biologie moléculaire**

En 2013 a été publiée la 4<sup>ème</sup> édition de la classification OMS des tumeurs des tissus mous. Cette actualisation s'inscrit dans le cadre des progrès réalisés en cytogénétique et biologie moléculaire.

La définition d'une entité de cette nouvelle classification est maintenant à la fois histologique, immunohistochimique et moléculaire lorsqu'une anomalie génétique caractéristique de cette entité a été identifiée.

En effet, environ 50% des STM présentent une altération génomique simple.

Cette caractéristique peut avoir plusieurs intérêts : certaines anomalies moléculaires se sont révélées être des marqueurs diagnostiques spécifiques et s'intègrent donc dans



la définition d'une entité ; l'existence d'une anomalie moléculaire dans un sous-type histologique reconnu peut avoir un impact pronostique important ; enfin cette anomalie génétique peut être une cible potentielle pour une thérapeutique ciblée. Il existe 5 types d'altérations génomiques simples: les mutations activatrices (20%), les translocations réciproques aboutissant à un gène de fusion puis à un transcrite de fusion (15%), les amplifications simples (15%) et les mutations inactivatrices (<1%). Les principales techniques de biologie moléculaire identifiant ces anomalies génétiques sont : l'amplification en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) qui est la méthode standard pour détecter des transcrits de fusion, résultat d'une translocation génomique; l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) qui permet de mettre en évidence un réarrangement génique comme une translocation mais qui est également la technique de référence pour détecter des amplifications de gènes ; le séquençage de nouvelle génération à haut débit pour détecter des mutations. L'autre moitié des STM présente un profil génomique complexe avec de nombreuses anomalies du nombre et de la structure des chromosomes. Sur le plan clinique, ces sarcomes ont souvent tendance à toucher les sujets âgés et à présenter un profil évolutif agressif. C'est le cas par exemple des liposarcomes pléomorphes ou rhabdomyosarcomes pléomorphes.

### **i. La radiochimiothérapie concomitante en cancérologie**

La radio-chimiothérapie concomitante représente le traitement standard de nombreux cancers généralement localement avancés, en particulier les cancers du poumon, des voies aéro-digestives supérieures, du col utérin, du canal anal, de la vessie ou le glioblastome.

Cette association repose sur le concept d'additivité voire de supra-additivité de ces deux modalités thérapeutiques, avec potentialisation des effets de la radiothérapie et impact sur le contrôle tumoral local. Cette association peut également permettre de réduire la dose totale de radiothérapie pour diminuer la toxicité tardive radio-induite tout en conservant le même contrôle local.

L'autre intérêt de cette combinaison repose sur la coopération spatiale, avec action précoce de la chimiothérapie à distance sur la maladie micrométastatique, tandis que l'irradiation conserve son rôle locorégional.

La coopération de la chimiothérapie avec l'irradiation existe à l'échelle moléculaire, cellulaire ou tissulaire.

Au niveau moléculaire, la chimiothérapie peut créer des lésions de l'ADN différentes qui s'ajoutent à celles induites par l'irradiation. C'est le cas des adduits de cisplatine qui provoquent une distorsion de l'ADN ; ou des méthylations sur la guanine induites par le témozolomide. La chimiothérapie peut également inhiber la réparation des dommages radio-induits de l'ADN. C'est le cas du 5-FluoroUracile qui, en formant un complexe stable avec la thymidylate synthase, provoque son inhibition et donc la déplétion du pool de thymidine nécessaire à la réparation des lésions de l'ADN. La gemcitabine, qui est le plus puissant des radiosensibilisants, participe également à l'inhibition des réparations par déplétion du pool des nucléotides tri-phosphates.

Combiner chimiothérapie et radiothérapie a également un intérêt pour leur collaboration à l'échelle du cycle cellulaire. Certaines molécules de chimiothérapie, comme la gemcitabine, sont actives en phase S, phase du cycle cellulaire la plus

radiorésistante : on parle de coopération cytotocinétique. D'autres molécules de chimiothérapie, comme les taxanes, induisent un blocage du cycle cellulaire en phase M et synchronisent donc les cellules tumorales en phase radiosensible.

La coopération peut enfin se faire à l'échelle tissulaire. La prescription concomitante d'un anti-angiogénique va générer une normalisation vasculaire et une réoxygénation tumorale aboutissant à une meilleure efficacité biologique des rayonnements ionisants. Les anti-EGFR quant à eux peuvent limiter la repopulation tumorale observée après radiothérapie.

En plus de sa toxicité propre, l'instauration d'une chimiothérapie concomitante majore la toxicité aigüe et tardive spécifique de la radiothérapie. L'étude du rapport bénéfice-risque et de l'index thérapeutique doit être réalisée soigneusement au préalable. La gestion de la toxicité aigüe impose une structure et des moyens spécifiques pour un traitement de support optimal, avec comme objectifs l'absence d'interruption ou d'arrêt anticipé du traitement sans entraîner de décès toxiques. Pour limiter la toxicité tardive, l'irradiation du volume tumoral doit être la plus conforme possible en limitant les volumes de tissus sains irradiés, et peut justifier le recours aux techniques innovantes comme la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

**Nous avons choisi de conduire une étude évaluant la radiochimiothérapie concomitante adjuvante dans la prise en charge des STM des membres de grade 2 et 3.**

**En effet, bien qu'il ne s'agisse pas de la stratégie thérapeutique standard, elle pourrait apporter de nombreux bénéfices cliniques.**

**Tout d'abord, les STM sont des tumeurs réputées peu radiosensibles ; l'association d'une chimiothérapie concomitante pourrait améliorer le contrôle tumoral local grâce à son pouvoir radiosensibilisant.**

**Par ailleurs, les STM de haut grade sont à haut risque de récurrence à distance ; associer une chimiothérapie précoce au traitement adjuvant standard pourrait traiter la maladie micrométastatique et ainsi réduire ce risque. Le traitement concomitant permettrait quant à lui de réduire la durée globale de traitement par rapport à un traitement séquentiel.**

**Enfin, nous avons choisi de nous centrer sur les STM des membres, d'une part car il s'agit de la topographie la plus fréquente, d'autre part devant l'hypothèse d'une toxicité tardive moindre du traitement concomitant lié à l'absence d'organe noble.**

## II. Etude

### a. Introduction

Le traitement standard des STM localisés des membres de grade 2 et 3 repose sur une exérèse chirurgicale large conservatrice et une radiothérapie adjuvante.

Cette approche conservatrice donne des résultats équivalents en terme de contrôle tumoral par rapport à une chirurgie radicale à type d'amputation (20).

Malgré un traitement optimal, les taux de récurrence locale et à distance à 5 ans sont respectivement de l'ordre de 5-10% et de 30-40% (10, 39, 41, 43).

Les principaux facteurs pronostiques de récurrence locale et à distance, sont respectivement la qualité de l'exérèse chirurgicale (6, 10, 39, 41) et le grade histologique (44).

La chimiothérapie adjuvante n'a pas montré d'impact sur la survie globale (36, 45, 46). Elle semble cependant pouvoir améliorer la survie globale en cas de STM de grade 3 (37, 43) ou en cas de résection chirurgicale incomplète (38).

Si la chimiothérapie adjuvante est retenue après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire, elle est le plus souvent réalisée de façon séquentielle, précédant la radiothérapie.

A l'heure actuelle, il n'y a pas d'indication de radiochimiothérapie concomitante hors essai bien qu'il y ait plusieurs avantages théoriques à la réalisation d'un tel traitement en adjuvant. Les agents cytotoxiques peuvent avoir un effet radiosensibilisant sur ce type de tumeur réputée non radiosensible, et ainsi améliorer le contrôle tumoral local. L'introduction précoce, en traitement adjuvant, d'une chimiothérapie peut éradiquer la maladie micro-métastatique, et ainsi améliorer le contrôle tumoral à distance. La durée globale de traitement peut être raccourcie par rapport à un traitement séquentiel.

Cette approche thérapeutique pourrait ainsi permettre d'améliorer les résultats du traitement des STM des membres.

La crainte principale réside en une majoration de la toxicité locale en cas de traitement concomitant.

Ce type de traitement a été réalisé à l'Institut de Cancérologie de Lorraine dans des situations précises péjoratives.

L'objectif de ce travail de thèse est d'évaluer rétrospectivement et au long cours l'efficacité et la tolérance de la radio-chimiothérapie concomitante en traitement adjuvant des STM localisés des membres de grade 2 et 3, en comparant les résultats de deux séries de patients traités soit par radiothérapie adjuvante seule soit par radio-chimiothérapie concomitante adjuvante à l'Institut de Cancérologie de Lorraine.

## **b. Patients et méthodes**

### **- Population source :**

Tous les dossiers des patients porteurs d'un STM traités à l'Institut de Cancérologie de Lorraine entre 1990 et 2012 ont été récupérés à partir du registre des données cliniques hospitalières.

Nous avons retenu les dossiers des patients non pédiatriques (>16 ans) porteurs d'un STM siégeant au niveau des membres ou des ceintures, superficiel ou sous-aponévrotique, de grade 2 ou 3 selon l'échelle de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), ayant bénéficié en primo-traitement d'une chirurgie carcinologique puis d'une radiothérapie adjuvante à une dose biologique équivalente minimale de 45Gy, avec ou sans chimiothérapie concomitante.

Le système de grading de la FNCLCC a été choisi car il s'agit actuellement du système de référence sur le plan international. Il repose sur 3 critères : la différenciation tumorale, l'index mitotique et la présence de nécrose tumorale.

La chirurgie carcinologique dans la prise en charge des sarcomes se définit comme une chirurgie monobloc, large, sans voir la tumeur. Les patients référencés secondairement à notre centre après une exérèse initiale non planifiée, marginale ou fragmentaire n'ont été inclus qu'en cas de reprise chirurgicale élargie, sous réserve d'une préservation de la fonction du membre.

Nous avons exclus les patients de plus de 75 ans au diagnostic initial, les patients porteurs d'un sarcome de grade 1 de la FNCLCC, les patients en mauvais état général (OMS  $\geq 3$ ), ceux ayant bénéficié d'un traitement néo-adjuvant, les sarcomes osseux, les STM siégeant au niveau du tronc, du rétro-péritoine ou de la tête et du cou, certaines histologies comme celles de malignité intermédiaire dites « borderline » à risque métastatique minime (liposarcome bien différencié, dermatofibrosarcome protuberans), les sarcomes d'Ewing, les tumeurs neuroectodermiques primitives ou les ostéosarcomes extraosseux. Les sarcomes en récurrence locale au moment de la prise en charge ont été exclus.

Cette étude a été approuvée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés et par le comité scientifique interne de l'ICL.

### **- Qualification des paramètres clinico-pathologiques**

Nous avons différencié les patients de plus ou moins de 50 ans (39) ainsi que la localisation du sarcome au niveau du membre supérieur ou inférieur.

La taille tumorale initiale a été déterminée à l'examen anatomo-pathologique macroscopique en cas d'exérèse chirurgicale optimale d'emblée ou sur l'IRM préopératoire en cas d'exérèse chirurgicale inappropriée fragmentée. Le plus grand diamètre tumoral initial a été pris en compte, en distinguant les sarcomes de moins ou de plus de 5cm (T1 ou T2 selon la classification de l'AJCC).

Nous avons différencié les sarcomes superficiels, n'envahissant pas l'aponévrose musculaire, dits « a » selon la classification de l'AJCC, des sarcomes profonds, dits « b ».

A partir du système de grading histopronostique du National Cancer Institute NCI et des recommandations de l'« Association of Directors of Anatomic and Surgical

Pathology » (47), les types histologiques ont été classés en « favorables » et « défavorables » selon le risque métastatique. Les types histologiques dits « défavorables » sont les suivants : synoviosarcome, liposarcome pléomorphe, sarcome épithélioïde, sarcome alvéolaire, sarcome à cellules claires, rhabdomyosarcome pléomorphe, rhabdomyosarcome alvéolaire. Le type histologique identifié comme « favorable » est le liposarcome myxoïde qui présente une très bonne sensibilité à la radiothérapie (48, 49).

Nous avons différencié les grades 2 et 3 selon le système de grading de la FNCLCC. Enfin, nous avons précisé les caractéristiques du traitement chirurgical. Nous avons différencié la prise en charge chirurgicale optimale d'emblée, c'est à dire planifiée en réunion de concertation pluridisciplinaire, avec exérèse large en monobloc sans voir la tumeur de celle ayant nécessité une reprise chirurgicale élargie au vu du résultat anatomo-pathologique. Par ailleurs, nous avons différencié les exérèses chirurgicales R0, c'est à dire complète sur le plan macroscopique et histologique, des exérèses R1 et R2 (exérèses complètes macroscopiquement mais avec résidu histologique, et exérèses avec résidu macroscopique).

#### - **Traitements adjuvants:**

L'indication et la nature du traitement adjuvant ont été décidées en réunion de concertation pluridisciplinaire post-chirurgicale.

Parmi les patients ayant reçu une radio-chimiothérapie concomitante adjuvante, les deux protocoles de chimiothérapie les plus utilisés ont été : doxorubicine en monothérapie à la dose de 75mg/m<sup>2</sup>, 6 cycles toutes les 3 semaines et le protocole MAID associant doxorubicine 20mg/m<sup>2</sup>/j, ifosfamide 2100 mg/m<sup>2</sup>/j, déticène 300mg/m<sup>2</sup>/j et mesna 2100mg/m<sup>2</sup>/j, 6 cycles toutes les 3 semaines.

Dans tous les cas, le 1<sup>er</sup> cycle de chimiothérapie était administré au début de la radiothérapie ou précédait de quelques jours le début de la radiothérapie.

La radiothérapie externe a été réalisée selon une technique en deux dimensions ou conformationnelle. Tous les patients ont reçu une dose biologique équivalente en fractions de 2Gy de 50 à 56Gy. Certains patients ont reçu un complément de dose sur le lit opératoire de 10 à 16Gy en cas d'exérèse chirurgicale R1 ou R2 ou de marge chirurgicale jugée insuffisante.

#### - **Critères de jugement :**

Les paramètres pris en compte pour évaluer l'efficacité du traitement ont été le contrôle tumoral local, le contrôle tumoral à distance, la survie sans événement et la survie globale. Pour ce faire ont été relus de manière systématique les comptes rendus des examens d'imagerie et les courriers de consultations effectués au cours du suivi post-thérapeutique. En cas de récurrence, la date de récurrence a été définie comme la date de l'examen d'imagerie qui a objectivé la récurrence.

Les toxicités aiguës radio-induites ont été quantifiées grâce à l'analyse du dossier technique de radiothérapie avec les conclusions des consultations hebdomadaires en cours d'irradiation. L'échelle CTCAE version 4.0 a été utilisée pour décrire leur sévérité. Les toxicités aiguës de grade  $\geq 3$  ont été retenues pour l'analyse statistique comparative. Les toxicités spécifiques de la chimiothérapie ont quant à elles été cotées selon l'échelle de l'OMS.

Les séquelles thérapeutiques locorégionales ont été également quantifiées selon l'échelle CTCAE version 4.0 d'après la description des examens cliniques de suivi réalisés à distance, c'est à dire à au moins 6 mois de la fin du traitement. En cas de survenue de plusieurs types de toxicité, c'est le grade le plus élevé des toxicités observées qui a été pris en compte. Les toxicités tardives de grade  $\geq 2$  ont été retenues pour l'analyse statistique comparative.

- **Analyse statistique :**

Les variables quantitatives ont été décrites avec leurs valeurs médiane et extrêmes; les variables qualitatives avec leurs effectif et pourcentage. La comparaison entre les groupes de traitement adjuvant a été réalisée avec le test du Chi-2 ou le test de Fisher. La progression locale a été décrite par la méthode de l'incidence cumulée (50) dans la mesure où le décès lié au sarcome était considéré comme un risque compétitif. Nous avons utilisé le modèle de régression à risques compétitifs proposé par Fine et Gray pour évaluer chaque facteur pronostique (51). Les patients en vie et sans progression locale ont été censurés au dernier suivi. Les paramètres avec une valeur p inférieure à 0,1 en analyse bivariée ont été considérés comme des facteurs de confusion. Le modèle multivarié a été réalisé en avec comme variables explicatives le groupe de traitement et les facteurs de confusion. Les résultats ont été exprimés avec leur hazard ratio ajusté et leur intervalle de confiance à 95%.

La survie sans métastase à distance a été définie comme l'intervalle de temps jusqu'à récurrence à distance ou décès (toutes causes confondues) si ce dernier événement avait lieu avant qu'une métastase à distance ait été diagnostiquée (52). La survie sans événement a été définie comme l'intervalle de temps jusqu'au premier événement parmi la récurrence locale, la récurrence à distance ou le décès (toutes causes confondues) (52). La survie globale a été définie comme l'intervalle de temps jusqu'au décès (toutes causes confondues).

La description de ces trois paramètres a été effectuée avec la méthode de Kaplan Meier.

Pour chaque critère de jugement (survie sans métastase à distance, survie globale, survie sans événement), l'analyse statistique était réalisée selon trois étapes: 1) La comparaison du critère de jugement entre les groupes de traitement adjuvant a été réalisée en analyse bivariée par un modèle de Cox à risques proportionnels; 2) La relation entre chaque paramètre au moment du diagnostic et le critère de jugement a été évaluée par des modèles de Cox à risques proportionnels. Les paramètres avec une valeur p inférieure à 0,1 ont été considérés comme des facteurs de confusion; 3). Un modèle de Cox multivarié a été utilisé pour comparer les groupes de traitement adjuvant avec ajustement sur les facteurs de confusion. Les résultats ont été exprimés selon leur hazard ratio avec intervalle de confiance à 95%.

Les incidences et pourcentages des toxicités aiguë et tardive ont été calculés dans chaque groupe de traitement adjuvant et comparés avec un test du chi-2. Les résultats ont été décrits selon leur odds ratio et intervalle de confiance de 95%.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel SAS version 9.3 (SAS, Cary, NC, USA).

Le niveau de significativité a été fixé à 0,05.

### c. Résultats

#### - Caractéristiques de la population étudiée :

La population étudiée a comporté 80 patients. Parmi ces patients, 51 ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante seule (RT) et 29 ont bénéficié d'une radiochimiothérapie concomitante adjuvante (RCC). Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le **tableau 1**. L'âge médian au diagnostic était de 53 ans (17-75 ans). 55% des patients (n=44) étaient de sexe masculin. 76% des sarcomes (n=61) étaient développés sur le membre inférieur. Les types histologiques les plus fréquents étaient le liposarcome (22,5%), le sarcome indifférencié à cellules pléomorphes dénommé antérieurement histiocytome fibreux malin (21,3%), le synoviosarcome (11,3%), le myxofibrosarcome (11,3%) et le léiomyosarcome (10%). La taille tumorale médiane au diagnostic était de 7 cm (1-25 cm); il faut préciser que ce paramètre n'était pas évaluable pour 13 patients en raison de l'absence d'IRM préopératoire et d'une exérèse chirurgicale initiale fragmentée. 56% des sarcomes étaient de grade 2 (n=45) et 79% étaient développés en sous-aponévrotique (n=63). Seuls 41 % des patients (n=33) avaient bénéficié d'une exérèse chirurgicale optimale d'emblée mais dans 85% des cas, le traitement chirurgical, avec ou sans reprise locale, était finalement complet sur le plan macro et microscopique.

La durée médiane de suivi a été de 75 mois (30-284).

#### - Caractéristiques des traitements adjuvants :

29 patients ont reçu une RCC. Parmi ces patients, 25 (86%) ont reçu le protocole doxorubicine en monothérapie à la dose de 75mg/m<sup>2</sup>, 6 cycles toutes les 3 semaines; un patient n'a reçu que 5 cures en raison d'une neutropénie de grade 4; un autre n'a reçu que 4 cures en raison d'une radiodermite de grade 3; un troisième n'a reçu que 2 cures en raison de la survenue d'une arthrite septique du genou. 3 patients (10,3%) ont reçu le protocole MAID associant doxorubicine 20mg/m<sup>2</sup>/j, ifosfamide 2100 mg/m<sup>2</sup>/j, dacarbazine 300mg/m<sup>2</sup>/j, 6 cycles toutes les 3 semaines. 1 patient a reçu un protocole associant épirubicine et dacarbazine.

Parmi les patients ayant reçu une radiothérapie adjuvante sans chimiothérapie concomitante, cinq ont plus précisément reçu un traitement adjuvant séquentiel associant chimiothérapie puis radiothérapie. Les protocoles de chimiothérapie utilisés ont été doxorubicine en monothérapie pour 3 patients et l'association doxorubicine-ifosfamide pour 2 patients.

En ce qui concerne les caractéristiques de l'irradiation externe, tous les patients ont bénéficié d'un normofractionnement et d'un étalement standard sauf un patient traité en hypofractionnement à la dose de 40Gy en 10 fractions sans accélération du traitement. 61,3% des patients ont reçu une dose supérieure ou égale à 60Gy, soit l'équivalent d'un complément de dose dans le lit tumoral. Parmi les 29 patients ayant reçu une chimiothérapie concomitante, 2 ont subi une interruption de la radiothérapie, l'un pendant 12 jours en raison d'une neutropénie chimio-induite de grade 4 persistante nécessitant un isolement protecteur, l'autre pendant 76 jours suite à la survenue d'une arthrite septique du genou. Parmi les 51 patients ayant reçu une RT, 3 ont subi une interruption de la radiothérapie, l'un pendant 35 jours en raison d'un lymphocèle de grade 3, les 2 autres pendant 6 et 8 jours en raison d'une radiodermite de grade 3.

Table 1: population characteristics and comparability of groups

PARAMETERS	GLOBAL POPULATION (N=80)	CONCOMITANT CHEMORADIOTHERAPY (N=29)	RADIOTHERAPY (N=51)	p-value
Sex male female	55 (44) 45 (36)	59 (17) 41 (12)	53 (27) 47 (24)	0,62
Age ≤ 50 years > 50 years	45 (36) 55 (44)	55 (16) 45 (13)	39 (20) 61 (31)	0,17
Location Upper limb Lower limb	24 (19) 76 (61)	21 (6) 79 (23)	25 (13) 75 (38)	0,63
Depth Superficial Deep	21 (17) 79 (63)	10 (3) 90 (26)	27 (14) 73 (37)	0,07
Size ≤ 5cm > 5cm	31 (21) 69 (46)	25 (7) 75 (21)	36 (14) 64 (25)	0,34
Histoprognostic group - favorable / undefined - unfavorable	78 (62) 22 (18)	66 (19) 34 (10)	84 (43) 16 (8)	0,05
Grade 2 3	56 (45) 44 (35)	31 (9) 69 (20)	71 (36) 29 (15)	0,0006
Quality of surgery Optimal immediately Revision necessary	41 (33) 59 (47)	52 (15) 48 (14)	35 (18) 65 (33)	0,15
System R final R0 R+	85 (68) 15 (12)	79 (23) 21 (6)	88 (45) 12 (6)	0,34
Radiation boost no yes	39 (31) 61 (49)	31 (9) 69 (20)	43 (22) 57 (29)	0,29

Results presented as percentage (%) and frequency (N)

#### - Comparabilité des 2 groupes : RCC et RT

Les caractéristiques des patients selon leur groupe de traitement adjuvant sont listées dans le **tableau 1**.

Le RCC comportait une proportion significativement plus importante de grade 3 que le groupe RT ( $p < 0.001$ ).

Dans le groupe RCC, 90% des tumeurs étaient sous-aponévrotiques (vs 72% dans le groupe RT,  $p = 0.070$ ) et 34.5% des types histologiques étaient défavorables (vs 16% dans le groupe RT,  $p = 0.050$ ).



- **Progression locale (tableau 2 et figure 1) :**

9 patients ont présenté une récurrence locale et 11 patients sont décédés de leur sarcome sans progression locale. A 5 ans, l'incidence de la progression locale était de 4,1% dans le groupe RCC contre 15,6% dans le groupe RT ( $p=0.1122$ ). En analyse multivariée, après ajustement sur les facteurs de confusion, la RCC a amélioré significativement le contrôle local (HR=0.082, IC 95% 0.011-0.321). L'exérèse chirurgicale incomplète micro- (R1) ou macroscopique (R2) était un facteur de risque de progression locale.

Table 2: Prognostic factors of local progression

PARAMETERS	UNIVARIATE ANALYSIS		MULTIVARIATE ANALYSIS	
	HR and 95% CI	p-value	HR and 95% CI	p-value
Group* RT CCR	1 0.191[0.025;1.473]	0.1122	1 0.082[0.011;0.321]	0.0156
Sex male female	1 1.673[0.411;6.81]	0.4727		
Age ≤ 50 years > 50 years	1 2.978[0.618;14.36]	0.1739		
Location Upper limb Lower limb	1 1.14[0.258;5.033]	0.8627		
Depth Superficial Deep	1 2.251[0.306;16.578]	0.4258		
Size ≤ 5cm > 5cm	1 2.373[0.278;20.232]	0.4294		
Histoprognostic group - favorable / undefined - unfavorable	1 1.76[0.435;7.115]	0.4279		
Grade 2 3	1 0.639[0.159;2.569]	0.5283		
Quality of surgery Optimal immediately Revision necessary	1 1.356[0.349;5.268]	0.6598		
System R final* R0 R+	1 9.971[2.725;36.481]	0.0005	1 19.530[4.383;87.031]	<0.0001
Radiation boost no yes	1 0.723[0.2;2.615]	0.6214		

CCR: adjuvant Concomitant ChemoRadiotherapy ; RT: adjuvant RadioTherapy;

CI: Confidence Interval; HR: Hazard Ratio

\* selected parameters for adjustment in multivariate analysis

- **Survie sans récurrence à distance (tableau 3 et figure 2) :**

24 patients ont présenté une récurrence à distance et 6 sont décédés sans récurrence à distance. A 5 ans, la survie sans récurrence à distance était de 62,1% dans le groupe RCC ; elle était de 80,7% dans le groupe RT (p = 0,1069). En analyse bivariée, le grade 3 était un facteur de risque de récurrence à distance (HR = 2.225, IC95% 1.048 – 4.724).

En analyse multivariée, après ajustement sur les facteurs de confusion, il n'y avait pas de différence entre les groupes RCC et RT (HR = 1.469, IC 95% 0.668-3.228).

Table 3: Prognostic factors of distant metastasis-free survival

PARAMETERS	UNIVARIATE ANALYSIS		MULTIVARIATE ANALYSIS	
	HR and 95% CI	p-value	HR and 95% CI	p-value
Group*				
RT	1		1	
RCC	1.846[0.876;3.890]	0.1069	1.469[0.668;3.228]	0.3384
Sex				
male	1			
female	1.119[0.542;2.311]	0.7615		
Age				
≤ 50 years	1			
> 50 years	1.447[0.695;3.012]	0.3233		
Location				
Upper limb	1			
Lower limb	0.653[0.279;1.529]	0.3263		
Depth				
Superficial	1			
Deep	1.369[0.521;3.598]	0.5245		
Size				
≤ 5cm	1			
> 5cm	1.988[0.733;5.397]	0.1773		
Histoprognostic group				
- favorable / undefined	1			
- unfavorable	1.238[0.553;2.774]	0.6040		
Grade*				
2	1		1	
3	2.225[1.048;4.724]	0.0374	1.966[0.888;4.356]	0.0956
Quality of surgery				
Optimal immediately	1			
Revision necessary	1.174[0.557;2.474]	0.6732		
System R final				
R0	1			
R+	0.950[0.364;2.479]	0.9168		
Radiation boost				
no	1			
yes	0.698[0.337;1.446]	0.3328		

CCR: adjuvant Concomitant ChemoRadiotherapy; RT: adjuvant RadioTherapy;

CI: Confidence Interval; HR: Hazard Ratio

\* selected parameters for adjustment in multivariate analysis

- **Survie sans évènement (tableau 4 et figure 3) :**

34 patients sont soit décédés, ou ont présenté une rechute locale ou à distance. A 5 ans, la survie sans évènement était de 58,2% dans le groupe RCC contre 70% dans le groupe RT (p=0.285). Après ajustement sur l'exérèse chirurgicale et le grade, aucune différence entre les 2 modalités de traitement adjuvant n'a été constatée (HR = 1.096, IC 95% 0.519-2.315).

Table 4: Prognostic factors of disease-free survival

PARAMETERS	UNIVARIATE ANALYSIS		MULTIVARIATE ANALYSIS	
	HR and 95% CI	p-value	HR and 95% CI	p-value
Groupe*				
RT	1		1	
RCC	1.456[0.731;2.902]	0.2854	1.096[0.519;2.315]	0.8104
Sex				
male	1			
female	1.006[0.510;1.987]	0.9853		
Age				
≤ 50 years	1			
> 50 years	1.625[0.803;3.289]	0.1774		
Location				
Upper limb	1			
Lower limb	0.729[0.331;1.605]	0.4328		
Depth				
Superficial	1			
Deep	1.428[0.589;3.463]	0.4299		
Size				
≤ 5cm	1			
> 5cm	2.075[0.826;5.208]	0.1202		
Histoprognostic group				
- favorable / undefined	1			
- unfavorable	1.501[0.710;3.171]	0.2875		
Grade*				
2	1		1	
3	2.049[1.027;4.088]	0.0419	1.759[0.801;3.862]	0.1591
Quality of surgery				
Optimal immediately	1			
Revision necessary	1.098[0.541;2.230]	0.7958		
System R final*				
R0	1		1	
R+	2.010[0.906;4.459]	0.086	1.506[0.627;3.621]	0.3600
Radiation boost				
no	1			
yes	0.631[0.321;1.241]	0.1822		

CCR: adjuvant Concomitant ChemoRadiotherapy; RT: adjuvant RadioTherapy;

CI: Confidence Interval; HR: Hazard Ratio

\* selected parameters for adjustment in multivariate analysis

- **Survie globale (tableau 5 et figure 4) :**

19 patients sont décédés au cours du suivi, parmi lesquels 15 patients sont décédés de l'évolution péjorative du STM. Les autres causes de décès ont été un second cancer pour 2 patients et un choc cardiogénique sur cardiopathie hypokinétique sévère post-anthracyclines pour le 3<sup>ème</sup> patient deux mois après la fin d'une RCC avec doxorubicine 75mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines. Parmi les 15 patients qui sont décédés de l'évolution du STM, 2 patients ont développé une récurrence locale exclusive, 11 patients une récurrence à distance exclusive et 2 patients à la fois une récurrence locale et une récurrence à distance. Il est à noter que les patients qui avaient reçu une RCC ont tous présenté une récurrence à distance exclusive. A 5 ans, la survie globale était de 71,6% dans le groupe RCC et de 90,4% dans le groupe RT (p=0.155). En analyse multivariée, après ajustement sur les facteurs de confusion, aucune différence de survie globale n'a été constatée entre les 2 groupes (HR = 1.378, IC 95% 0.498-3.814). Le grade 3 était un facteur de risque (HR=3.11, IC 95% 1.04-9.32).

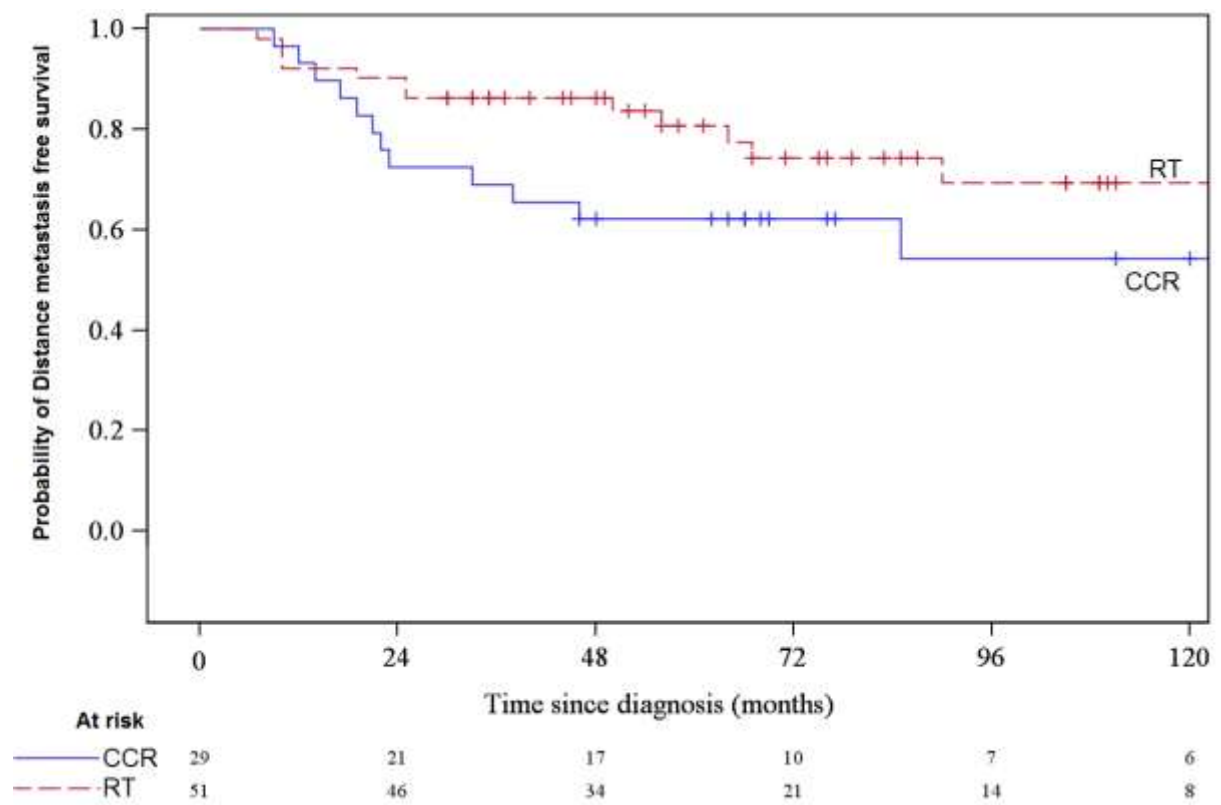
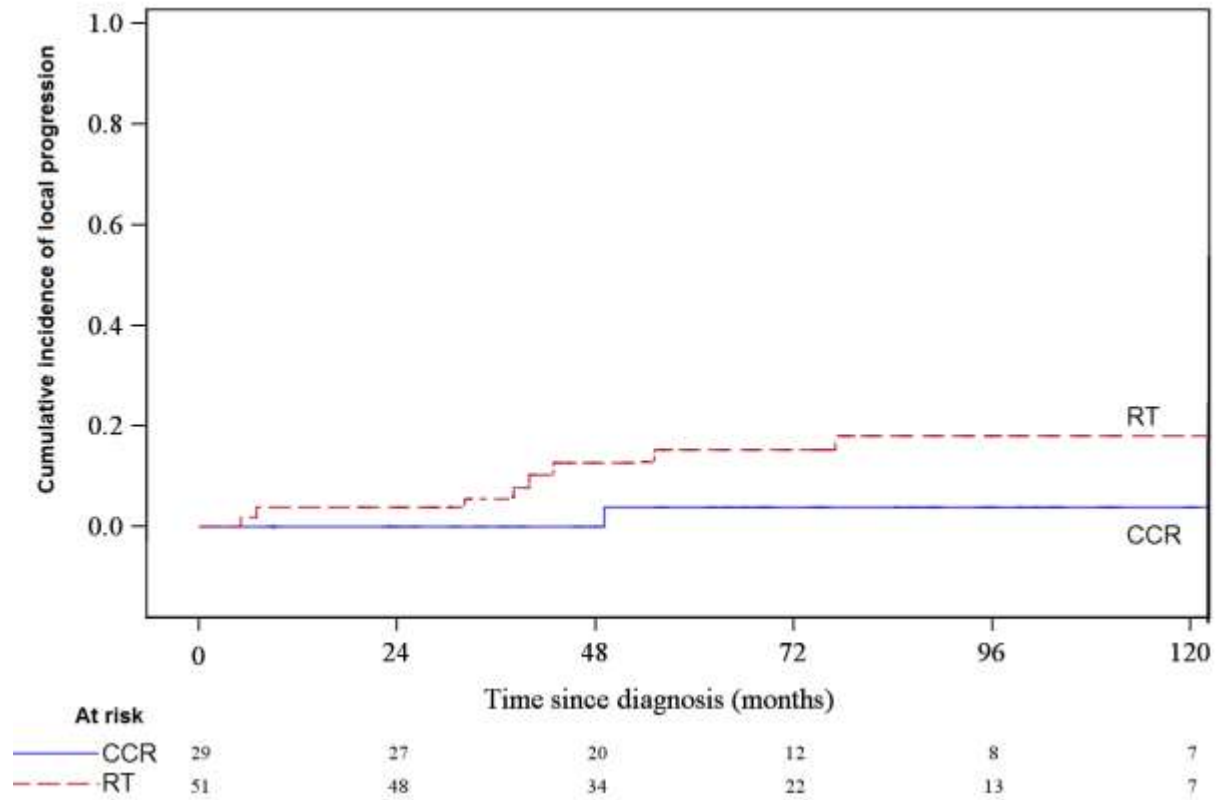
Table 5: Prognostic factors of overall survival

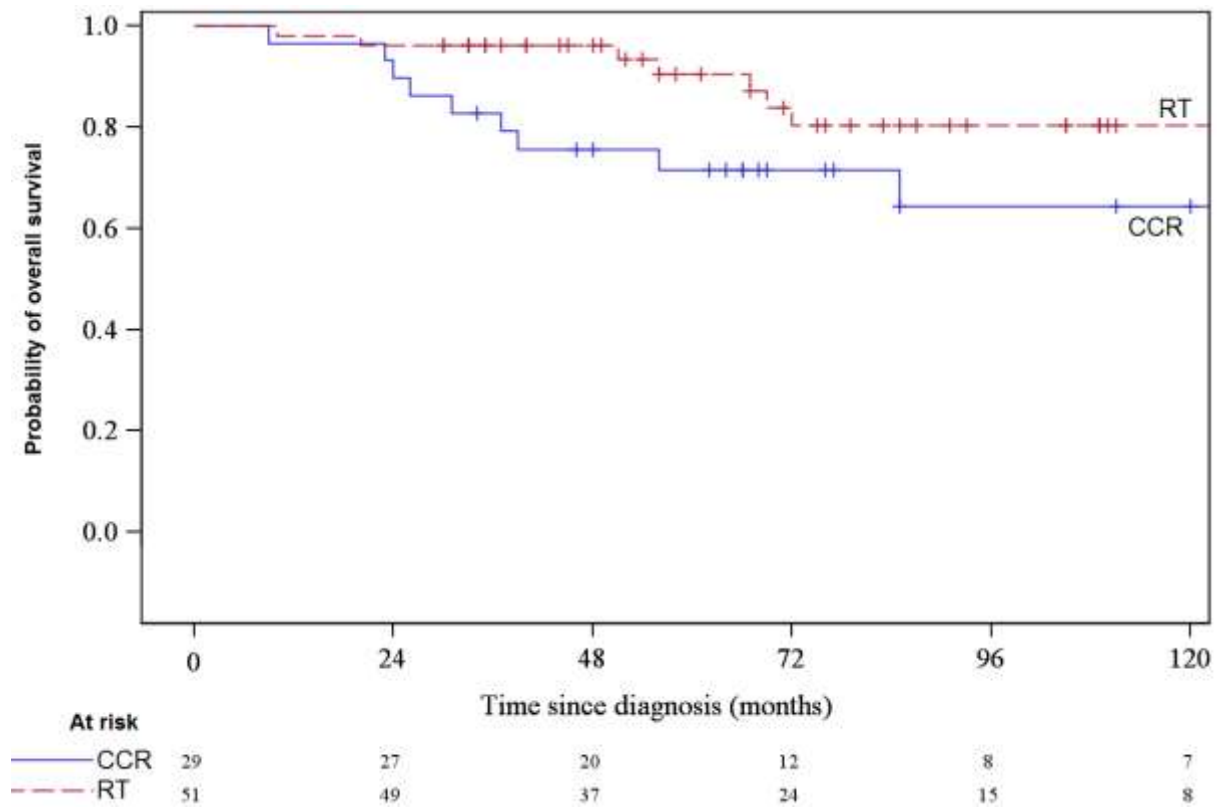
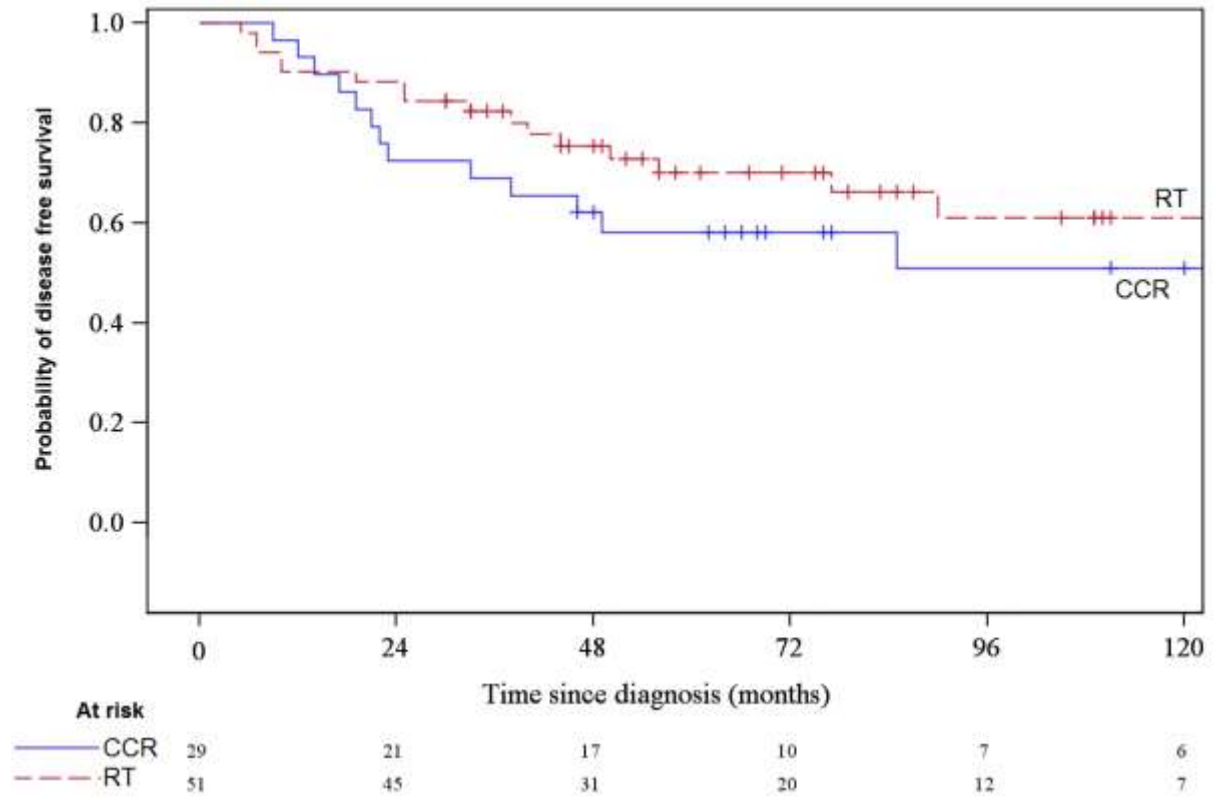
PARAMETERS	UNIVARIATE ANALYSIS		MULTIVARIATE ANALYSIS	
	HR and 95% CI	p-value	HR and 95% CI	p-value
Groupe*				
RT	1		1	
RCC	2.001[0.77;5.199]	0,1546	1.378[0.498;3.814]	0,5365
Sex				
male	1			
female	1.303[0.520;3.266]	0,5722		
Age*				
≤ 50 years	1		1	
> 50 years	2.248[0.848;5.959]	0,1033	2.173[0.800;5.902]	0,1279
Location				
Upper limb	1			
Lower limb	0.720[0.249;2.078]	0,5434		
Depth				
Superficial	1			
Deep	0.847[0.302;2.375]	0,7529		
Size				
≤ 5cm	1			
> 5cm	1.929[0.536;6.946]	0,3148		
Histoprognostic group				
- favorable / undefined	1			
- unfavorable	1.463[0.551;3.879]	0,4449		
Grade*				
2	1		1	
3	3.664[1.307;10.272]	0,0135	3.113[1.040;9.317]	0,0423
Quality of surgery				
Optimal immediately	1			
Revision necessary	1.119[0.439;2.852]	0,8136		
Système R final				
R0	1			
R+	1.397[0.448;4.352]	0,5647		
Radiation boost				
no	1			
yes	1.000[0.389;2.572]	1		

CCR: adjuvant Concomitant ChemoRadiotherapy; RT: adjuvant RadioTherapy;

CI: Confidence Interval; HR: Hazard Ratio

\* selected parameters for adjustment in multivariate analysis





- **Analyses en sous-groupes :**

Dans le sous-groupe de patients présentant une STM de grade 3, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux modalités thérapeutiques en terme de survie sans récurrence locale ( $p=0,3730$ ), de survie sans récurrence à distance ( $p=0,3864$ ), de survie sans événement ( $p=0,6672$ ) ou de survie globale ( $p=0,4920$ )

Dans le sous-groupe de patients ayant subi une exérèse chirurgicale incomplète sur le plan micro ou macroscopique, il y avait une tendance à l'amélioration de la survie sans récurrence locale dans le groupe RCC ( $p=0,0584$ ), sans aucune différence statistiquement significative entre les deux modalités thérapeutiques en terme de survie sans récurrence à distance ( $p=0,2185$ ), de survie sans événement ( $p=0,6251$ ) ou de survie globale ( $p=0,5282$ ).

- **Toxicité aiguë :**

14 sur 29 patients (48.3%) dans le groupe RCC ont présenté une radiodermite aiguë de grade supérieur ou égal à 3, alors que seuls 6 sur 51 patients (11.8%) ont présenté une radiodermite aiguë de grade supérieur ou égal à 3 dans le groupe RT. L'adjonction d'une chimiothérapie concomitante au traitement adjuvant standard par radiothérapie externe a majoré de façon importante et statistiquement significative le risque de radiodermite aiguë de grade supérieur ou égal à 3 (OR = 6.99 IC95% 2.28-21.47  $p=0,0003$ )

Dans le groupe RCC, 14 sur 29 patients (48.3%) ont présenté une toxicité chimio-induite hématologique aiguë de grade supérieur ou égal à 3 ; tandis que 2 sur 29 patients (6.9%) ont présenté une toxicité chimio-induite digestive aiguë de grade supérieur ou égal à 3.

En ce qui concerne les autres toxicités aiguës, il faut préciser que dans le groupe RCC, 1 patient a présenté une arthrite aiguë septique de grade 3 du genou alors que dans le groupe RT, 1 patient a présenté une dermohypodermite infectieuse de grade 3 et un autre un lymphocèle de grade 3.

- **Toxicité tardive :**

Après au moins deux ans et demi de suivi pour chacun des 80 patients, 8 patients (10%) ont présenté des séquelles tardives de grade supérieur ou égal à 2. La plupart de ces patients présentaient plusieurs types de toxicité tardive simultanés. Il a été noté une toxicité cutanée à type de télangiectasies chez 2 patients, une toxicité sous-cutanée à type de fibrose chez 2 patients, un lymphoedème chez 2 patients, une neuropathie sensitive et motrice chez 1 patient, une fracture chez 2 patients et un retentissement fonctionnel chez 3 patients.

6 patients sur 29 (20.7%) ont présenté une toxicité tardive de grade supérieur ou égal à 2 dans le groupe RCC ; tandis que 3 patients sur 51 (5.9%) ont présenté une toxicité tardive de grade supérieur ou égal à 2 dans le groupe RT. Il y a eu une majoration non significative de la toxicité tardive en cas de RCC ( $p=0.0572$ ).

Les 2 cas de fracture ont été observés dans le groupe RCC.

## d. Discussion

Dans cette étude, nous avons choisi de nous intéresser aux STM des membres. Le pronostic de cette pathologie s'est progressivement amélioré ces dernières années grâce à la sensibilisation des praticiens non spécialistes, grâce à la diffusion de recommandations sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique spécifique, grâce au respect de règles strictes concernant l'exérèse chirurgicale qui représente le pilier du traitement et grâce à la mise sur pied de réseaux de prise en charge.

La radiothérapie s'associe au traitement chirurgical comme standard de prise en charge des STM des membres de grade modéré à élevé.

Cependant, cette tumeur est globalement considérée comme radio-résistante et les doses standard d'irradiation délivrées sont probablement insuffisantes pour assurer un contrôle tumoral local optimal.

Pour tenter de préciser le degré de radiosensibilité des principaux types histologiques de STM, une étude de recherche fondamentale en radiobiologie nommée EGRADIS (Etude de la Gamme de RADiosensibilité Intrinsèque des Sarcomes des tissus mous) vient de débiter à l'Institut de Cancérologie de Lorraine. La radiosensibilité tumorale sera évaluée par quantification du nombre de foci  $\gamma$ H2AX et du nombre de foci pATM 10min, 1h, 4h et 24h après irradiation à une dose unique de 2Gy d'une culture cellulaire d'un type histologique donné.

Par ailleurs, jusqu'à 50% des STM de haut grade vont développer des métastases qui finiront par engager le pronostic vital.

Nous avons postulé que la RCC pouvait ainsi améliorer le contrôle tumoral à la fois local et à distance dans cette pathologie.

**Les résultats de notre étude ont montré que l'intensification du traitement adjuvant avec l'ajout d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie se traduisait par une amélioration significative de la survie sans récurrence locale.**

Ce résultat est en accord avec celui concernant les 47 patients inclus dans l'étude randomisée de Yang porteurs d'un STM des extrémités de haut grade et ayant reçu un traitement par radiothérapie en concomitant à une chimiothérapie adjuvante associant doxorubicine et cyclophosphamide, pour lesquels, après un suivi médian de 9.6 ans, aucune récurrence locale n'était survenue (14).

**En revanche, dans notre étude, la RCC n'a pas été associée à une amélioration du contrôle tumoral à distance, de la survie spécifique ou de la survie globale.**

De tels résultats ont également été décrits dans une étude randomisée autrichienne sur 59 patients qui, après traitement chirurgical d'un STM, a comparé une radiothérapie adjuvante bi fractionnée accélérée à la dose de 51Gy avec 2 fractions quotidiennes de 1.7Gy sur une durée totale de 3 semaines, associée ou non à 6 cures de chimiothérapie associant doxorubicine, ifosfamide et déticène, la radiothérapie étant alors réalisée au moment des 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> cycle sans administration de la doxorubicine en concomitant. Après un suivi médian de 97 mois, il n'a pas été mis en évidence de différence significative en terme de temps jusqu'à rechute locale, temps jusqu'à rechute à distance, de survie sans rechute et de survie globale. Il est à noter que la toxicité du traitement concomitant est restée acceptable, ce qui peut s'expliquer par une dose



totale d'irradiation limitée à 51Gy, le bifractionnement qui protège les tissus sains à renouvellement lent et l'arrêt de la doxorubicine pendant la radiothérapie (53,54).

Observer un gain en terme de contrôle tumoral local sans traduction sur le contrôle à distance ou la survie n'est pas en corrélation avec les conclusions de nombreuses études. Une étude concernant des patients traités entre juillet 1982 et juillet 1995 au Memorial Sloan Kettering Cancer Center a montré que la récurrence locale était un facteur de risque de survenue de métastases en cas de STM de haut grade ainsi qu'un facteur de risque de décès spécifique en cas de STM de haut grade ou de taille > 5cm (55). En 1990, Stotter et al avait déjà publié les résultats d'une étude rétrospective sur 177 patients traités pour un STM des membres objectivant une réduction significative de la survie en cas de récurrence locale (56). Comme exemple, on peut également mentionner l'analyse des données de 753 patients traités entre 1975 et 1997 à University of California Los Angeles (UCLA) pour un STM localisé des extrémités de grade intermédiaire ou élevé. Les auteurs ont indiqué qu'une récurrence locale était le facteur de risque de décès le plus significatif, avec un risque multiplié par 3 (57).

Beaucoup plus récemment, une équipe a publié les données de 363 patients traités pour un STM primitif localisé des extrémités entre 1988 et 2007, concluant sur le fait que la récurrence locale avait un impact significatif sur la survie globale (58). Par ailleurs, il est fréquent que la récurrence locale isolée soit la cause du décès par STM. Zagars et al ont ainsi rapporté, dans une étude du M. D. Anderson Cancer Center, l'existence d'une récurrence locale isolée chez 46 des 372 (12%) patients décédés du STM (41).

Cependant, il faut noter que deux anciennes études suédoises publiées dans *Cancer* en 1990 et 1991 n'avaient pas montré de lien entre récurrence locale et récurrence à distance (59, 60).

L'absence d'impact sur le contrôle tumoral à distance peut s'expliquer par le protocole de chimiothérapie choisi pour le traitement concomitant. La doxorubicine 75mg/m<sup>2</sup> en monothérapie toutes les 3 semaines semble jouer un rôle de radiosensibilisation mais être insuffisante pour agir sur la maladie micro-métastatique précoce et ainsi améliorer la survie sans récurrence à distance.

En situation palliative avancée, ce même protocole représente le traitement standard de première ligne. Les résultats obtenus sont médiocres avec un taux de réponse objective classiquement rapporté de 10 à 20%. Il paraît donc logique de ne pas observer d'effet sur la maladie micro-métastatique lors de l'utilisation de cette molécule en traitement adjuvant concomitamment à la radiothérapie.

Quelque soit l'impact sur la survie, le contrôle tumoral local est important afin d'éviter une amputation, de conserver la fonction du membre et la qualité de vie.

Nous avons observé une augmentation du risque de séquelle thérapeutique en cas d'intensification du traitement adjuvant par chimiothérapie concomitante à la radiothérapie, ceci avec une forte tendance statistique malgré l'absence de significativité.

Il faut néanmoins admettre que l'évaluation de la toxicité tardive présente quelques limites. Il est difficile d'apprécier l'impact qu'ont individuellement l'exérèse chirurgicale et les traitements adjuvants sur la survenue de séquelles tardives. De plus, bien que l'évaluation des toxicités ait été réalisée de manière prospective au cours des consultations de suivi, les praticiens n'utilisent que depuis peu des échelles de

cotation permettant une documentation standardisée de ces toxicités tardives. Nous avons ainsi traduit de manière rétrospective la description des séquelles en un grade de l'échelle CTCAE.

Par ailleurs, on ne peut pas exclure que certaines toxicités apparaissent à très long terme, au delà de la période de suivi, dans un contexte particulier, par exemple en cas de survenue de comorbidités cardiovasculaires, de diabète,....

Bien qu'il s'agisse d'une étude non randomisée à effectif limité, notre étude est l'une des rares à évaluer avec un tel recul la RCC adjuvante dans la prise en charge des STM.

Elle a davantage été testée en traitement préopératoire avec comme objectif principal l'obtention d'une résecabilité.

Cependant, la radiothérapie se positionne classiquement en postopératoire en France, avec des résultats modestes pour les STM de grade élevé.

La question d'une intensification du traitement adjuvant se pose dans ce groupe de patients. Les indications pourront encore être affinées, dirigées vers les types histologiques radiorésistants mis en évidence par l'étude EGRADIS.

La force de notre étude réside par ailleurs en l'analyse d'un échantillon homogène de STM des membres de grade 2 ou 3, avec un effectif plus élevé que les deux études sus-citées.

Les traitements combinés, associant radiothérapie et thérapie systémique, ont été évalués en néo-adjuvant depuis plusieurs décennies.

L'ambition de cette intensification thérapeutique préopératoire réside en la réduction du volume tumoral facilitant la réalisation d'un geste chirurgical conservateur. Par ailleurs, cette stratégie permet l'évaluation de la réponse histo-pathologique, critère de jugement précoce de substitution, qui a été montré comme associé au devenir clinique dans certaines séries de patients porteurs d'un STM ayant bénéficié d'un traitement néoadjuvant (61).

Les premières expériences de radiothérapie et chimiothérapie combinées néoadjuvantes ont été introduites par l'équipe de Eilber à UCLA. Au départ, il s'agissait d'un traitement séquentiel avec doxorubicine en administration locorégionale intra-artérielle puis radiothérapie hypofractionnée à la dose de 35Gy en 10 fractions. Devant des taux importants de complications loco-régionales, d'autres schémas de radiothérapie externe ont été testés, notamment 17.5Gy en 5 fractions puis 28Gy en 8 fractions. Puis la chimiothérapie par doxorubicine a été administrée par voie intra-veineuse, sans différence en terme d'efficacité par rapport à la voie intra-artérielle. Enfin, la chimiothérapie a été renforcée avec association de doxorubicine, de cisplatine et d'ifosfamide, augmentant les taux de réponse histologique complète (62-64).

D'autres patients ont été traités selon le protocole dit « Eilber modifié ». Ils recevaient en néoadjuvant une chimiothérapie par doxorubicine à la dose de 30mg/J trois jours de suite, puis une radiothérapie accélérée à la dose de 30Gy en 10 fractions, parfois bifractionnée soit 30Gy en 20 fractions avec deux fractions par jour de manière à limiter la toxicité tardive, puis un traitement chirurgical 4 à 8 semaines après. Le contrôle local obtenu était excellent, supérieur à 90%, avec une toxicité tout à fait acceptable (65, 66).

Un autre protocole de radiochimiothérapie néoadjuvante a été créé avec un schéma interdigité associant 3 cures de chimiothérapie selon le protocole MAID (Mesna, Adriamycine, Ifosfamide et Dacarbazine) en alternance avec une radiothérapie en split

course à la dose de 44Gy (2 cycles de 22Gy). Une étude pilote a été menée puis un essai de phase 2 multicentrique, amenant à de bons résultats en terme de contrôle local et à distance malgré une toxicité aiguë importante (67-70).

D'autres protocoles de chimiothérapie ont été testés en traitement concomitant néoadjuvant. Il s'agissait de monochimiothérapie, comme l'ifosfamide (71) et la gemcitabine (72) ou de polychimiothérapie, comme l'association mitomycine, doxorubicine et cisplatine (73).

Plus récemment, des essais cliniques précoces ont évalué l'association d'une thérapie ciblée antiangiogénique à la radiothérapie néoadjuvante. Yoon et al se sont intéressés au bevacizumab combiné à une irradiation à la dose de 50,4Gy en 28 fractions (74) ; Canter et al ont investigué la prise concomitante de sorafenib à une radiothérapie à la dose de 50Gy en 25 fractions (75); Haas et al ont conduit un essai de phase 1 sur l'association du pazopanib à une radiothérapie néoadjuvante à la dose de 50Gy en 25 fractions (76).

A l'instar de la prise en charge palliative de 1<sup>ère</sup> ligne, le choix de la chimiothérapie concomitante pourrait se faire de manière plus personnalisée. Certaines drogues ont présenté des résultats intéressants dans certains sous-types histologiques, comme l'ifosfamide dans le synovialosarcome ou la trabectidine dans le liposarcome myxoïde.

Par ailleurs, la biologie moléculaire devrait prendre une place prépondérante dans l'avenir. L'identification d'une altération génomique simple, concernant 50% des STM, à type de translocation chromosomique spécifique, d'amplification d'un gène, de mutation activatrice d'un récepteur à tyrosine kinase ou plus rarement d'inactivation d'un gène, ouvre en effet la voie à une thérapie anti-tumorale ciblée, qui pourrait être testée en association à la radiothérapie.

Différentes autres voies de recherche sont en cours ou restent à explorer.

L'amélioration du contrôle tumoral local pourrait passer par l'escalade de dose en radiothérapie externe mais ceci impose une amélioration des techniques balistiques comme le recours à la protonthérapie. Cet objectif pourrait également être atteint par l'utilisation des nanoparticules d'hafnium en injection intra-tumorale, aux propriétés radio-sensibilisantes démontrées.

### III. BIBLIOGRAPHIE

1. Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D, Decouvelaere AV, Peoc'h M, Istier L, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PloS one*. 2011;6(8):e20294.
2. Lee SY, Jee WH, Jung JY, Park MY, Kim SK, Jung CK, et al. Differentiation of malignant from benign soft tissue tumours: use of additive qualitative and quantitative diffusion-weighted MR imaging to standard MR imaging at 3.0 T. *Eur Radiol*. 2016;26(3):743-54
3. Bonarelli C, Teixeira P, Hossu G, Meyer J, Bailiang C, Gay F, et al. Impact of ROI Positioning and Lesion Morphology on AC Value Analysis for the Differentiation between Benign and Malignant Non-Fatty Soft Tissue Lesions. *AJR American journal of roentgenology*. 2015 ;205(1) :W106-13
4. White LM, Wunder JS, Bell RS, O'Sullivan B, Catton C, Ferguson P, et al. Histologic assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(5):1439-45.
5. Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchère-Vince D, Chauvin F, Bobin J-Y, Sunyach M-P, et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. *Ann Oncol*. 2004;15(2):307-15.
6. Stojadinovic A, Leung DHY, Hoos A, Jaques DP, Lewis JJ, Brennan MF. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg*. 2002;235(3):424-34.
7. Stoeckle E, Coindre J-M, Kind M, Kantor G, Bui BN. Evaluating surgery quality in soft tissue sarcoma. *Recent Results Cancer Res*. 2009;179:229-42.
8. Liu C-Y, Yen C-C, Chen W-M, Chen T-H, Chen PC-H, Wu H-TH, et al. Soft tissue sarcoma of extremities: the prognostic significance of adequate surgical margins in primary operation and reoperation after recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(8):2102-11.
9. Brennan MF. Lessons learned from the study of soft tissue sarcoma. *Int J Surg*. 2013;11 Suppl 1:S8-10.
10. Gronchi A, Lo Vullo S, Colombo C, Collini P, Stacchiotti S, Mariani L, et al. Extremity soft tissue sarcoma in a series of patients treated at a single institution: local control directly impacts survival. *Ann Surg*. 2010;251(3):506-11.
11. Barr LC, Stotter AT, A'Hern RP. Influence of local recurrence on survival: a controversy reviewed from the perspective of soft tissue sarcoma. *Br J Surg*. 1991;78(6):648-50.

12. Cantin J, McNeer GP, Chu FC, Booher RJ. The problem of local recurrence after treatment of soft tissue sarcoma. *Ann Surg.* 1968;168(1):47-53.
13. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 1996;14(3):859-68.
14. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):197-203.
15. Beane JD, Yang JC, White D, Steinberg SM, Rosenberg SA, Rudloff U. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(8):2484-9.
16. Schreiber D, Rineer J, Katsoulakis E, Sroufe RL, Lange CS, Nwokedi E, et al. Impact of postoperative radiation on survival for high-grade soft tissue sarcoma of the extremities after limb sparing radical resection. *Am J Clin Oncol.* 2012;35(1):13-7.
17. Alkis N, Muallaoğlu S, Koçer M, Arslan ölkü Y, Durnalı AG, Tokluoğlu S, et al. Primary adult soft tissue sarcomas: analysis of 294 patients. *Med Oncol.* 2011;28(1):391-6.
18. Gutierrez JC, Perez EA, Franceschi D, Moffat FL, Livingstone AS, Koniaris LG. Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry. *J Surg Res.* 2007;141(1):105-14.
19. Koshy M, Rich SE, Mohiuddin MM. Improved survival with radiation therapy in high-grade soft tissue sarcomas of the extremities: a SEER analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(1):203-9.
20. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1982;196(3):305-15.
21. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9325):2235-41.
22. Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2005;75(1):48-53.
23. Sherman KL, Wayne JD, Chung J, Agulnik M, Attar S, Hayes JP, et al. Assessment of multimodality therapy use for extremity sarcoma in the United States. *J Surg Oncol.* 2014;109(5):395-404.

24. Hong L, Alektiar KM, Hunt M, Venkatraman E, Leibel SA. Intensity-modulated radiotherapy for soft tissue sarcoma of the thigh. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(3):752-9.
25. Alektiar KM, Brennan MF, Healey JH, Singer S. Impact of intensity-modulated radiation therapy on local control in primary soft-tissue sarcoma of the extremity. *J Clin Oncol.* 2008;26(20):3440-4.
26. DeLaney TF, Trofimov AV, Engelsman M, Suit HD. Advanced-technology radiation therapy in the management of bone and soft tissue sarcomas. *Cancer Control.* 2005;12(1):27-35.
27. Haas RLM, Delaney TF, O'Sullivan B, Keus RB, Le Pechoux C, Olmi P, et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(3):572-80.
28. Sadoski C, Suit HD, Rosenberg A, Mankin H, Efid J. Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues. *J Surg Oncol.* 1993;52(4):223-30.
29. Al Yami A, Griffin AM, Ferguson PC, Catton CN, Chung PWM, Bell RS, et al. Positive surgical margins in soft tissue sarcoma treated with preoperative radiation: is a postoperative boost necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(4):1191-7.
30. Wilson AN, Davis A, Bell RS, O'Sullivan B, Catton C, Madadi F, et al. Local control of soft tissue sarcoma of the extremity: the experience of a multidisciplinary sarcoma group with definitive surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer.* 1994;30A(6):746-51.
31. Stinson SF, DeLaney TF, Greenberg J, Yang JC, Lampert MH, Hicks JE, et al. Acute and long-term effects on limb function of combined modality limb sparing therapy for extremity soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(6):1493-9.
32. Karasek K, Constine LS, Rosier R. Sarcoma therapy: functional outcome and relationship to treatment parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24(4):651-6.
33. Lin PP, Schupak KD, Boland PJ, Brennan MF, Healey JH. Pathologic femoral fracture after periosteal excision and radiation for the treatment of soft tissue sarcoma. *Cancer.* 1998;82(12):2356-65.
34. Dickie CI, Parent AL, Griffin AM, Fung S, Chung PWM, Catton CN, et al. Bone fractures following external beam radiotherapy and limb-preservation surgery for lower extremity soft tissue sarcoma: relationship to irradiated bone length, volume, tumor location and dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(4):1119-24.

35. Le Pécoux C, Pautier P, Delannes M, Bui BN, Bonichon F, Bonvalot S, et al. [Clinical practice guidelines: 2006 update of recommendations for the radiotherapeutic management of patients with soft tissue sarcoma (sarcoma of the extremity, uterine sarcoma and retroperitoneal sarcoma)]. *Cancer Radiother* 2006;10(4):185-207.
36. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. *Lancet* 1997;350(9092):1647-54.
37. Italiano A, Delva F, Mathoulin-Pelissier S, Le Cesne A, Bonvalot S, Terrier P, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. *Ann Oncol*. 2010;21(12):2436-41.
38. Le Cesne A, Ouali M, Leahy MG, Santoro A, Hoekstra HJ, Hohenberger P, et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol*. 2014;25(12):2425-32.
39. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1679-89.
40. Tanabe KK, Pollock RE, Ellis LM, Murphy A, Sherman N, Romsdahl MM. Influence of surgical margins on outcome in patients with preoperatively irradiated extremity soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1994;73(6):1652-9.
41. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer*. 2003;97(10):2530-43.
42. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. 1996;14(3):869-77.
43. Italiano A, Le Cesne A, Mendiboure J, Blay J-Y, Piperno-Neumann S, Chevreau C, et al. Prognostic factors and impact of adjuvant treatments on local and metastatic relapse of soft-tissue sarcoma patients in the competing risks setting. *Cancer*. 2014;120(21):3361-9.
44. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(1):10-30.
45. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol*. 2001;19(5):1238-47.

46. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra HJ, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):1045-54.
47. Recommendations for reporting soft tissue sarcomas. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Am J Clin Pathol.* 1999;111(5):594-8.
48. Chung PWM, Dehesi BM, Ferguson PC, Wunder JS, Griffin AM, Catton CN, et al. Radiosensitivity translates into excellent local control in extremity myxoid liposarcoma: a comparison with other soft tissue sarcomas. *Cancer.* 2009;115(14):3254-61.
49. Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT, Patel SR, Lewis VO, Benjamin RS, et al. Excellent local control rates and distinctive patterns of failure in myxoid liposarcoma treated with conservation surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(3):760-5.
50. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks. *Stat Med.* 1999;18:695-706
51. Fine JP and Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc.* 1999;94 :496-509
52. Bellera CA, Penel N, Ouali M, Bonvalot S, Casali PG, Nielsen OS, and al. Guidelines for time-to-event end point definitions in sarcomas and gastrointestinal stromal tumors (GIST) trials: results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials). *Ann Oncol.* 2015;26(5):865-72.
53. Brodowicz T, Schwameis E, Widder J, Amann G, Wiltschke C, Dominkus M, et al. Intensified Adjuvant IFADIC Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcoma: A Prospective Randomized Feasibility Trial. *Sarcoma.* 2000;4(4):151-60.
54. Fakhrai N, Ebm C, Kostler WJ, Jantsch M, Abdolvahab F, Dominkus M, et al. Intensified adjuvant IFADIC chemotherapy in combination with radiotherapy versus radiotherapy alone for soft tissue sarcoma: long-term follow-up of a prospective randomized feasibility trial. *Wien Klin Wochenschr.* 2010;122(21-22):614-9.
55. Lewis JJ, Leung D, Heslin M, Woodruff JM, Brennan MF. Association of local recurrence with subsequent survival in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):646-52.
56. Stotter AT, A'Hern RP, Fisher C, Mott AF, Fallowfield ME, Westbury G. The influence of local recurrence of extremity soft tissue sarcoma on metastasis and survival. *Cancer.* 1990;65(5):1119-29.
57. Eilber FC, Rosen G, Nelson SD, Selch M, Dorey F, Eckardt J, et al. High-grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. *Ann Surg.* 2003;237(2):218-26.



58. Potter BK, Hwang PF, Forsberg JA, Hampton CB, Graybill JC, Peoples GE, et al. Impact of margin status and local recurrence on soft-tissue sarcoma outcomes. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(20):e151.
59. Rööser B, Gustafson P, Rydholm A. Is there no influence of local control on the rate of metastases in high-grade soft tissue sarcoma? *Cancer.* 1990;65(8):1727-9.
60. Gustafson P, Rööser B, Rydholm A. Is local recurrence of minor importance for metastases in soft tissue sarcoma? *Cancer.* 1991;67(8):2083-6.
61. Canter RJ, Martinez SR, Tamurian RM, Wilton M, Li C-S, Ryu J, et al. Radiographic and histologic response to neoadjuvant radiotherapy in patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(10):2578-84.
62. Eilber FR, Morton DL, Eckardt J, Grant T, Weisenburger T. Limb salvage for skeletal and soft tissue sarcomas. Multidisciplinary preoperative therapy. *Cancer.* 1984;53(12):2579-84.
63. Eilber FC, Rosen G, Eckardt J, Forscher C, Nelson SD, Selch M, et al. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 2001;19(13):3203-9.
64. MacDermed DM, Miller LL, Peabody TD, Simon MA, Luu HH, Haydon RC, et al. Primary tumor necrosis predicts distant control in locally advanced soft-tissue sarcomas after preoperative concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(4):1147-53.
65. Mack LA, Crowe PJ, Yang JL, Schachar NS, Morris DG, Kurien EC, et al. Preoperative chemoradiotherapy (modified Eilber protocol) provides maximum local control and minimal morbidity in patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(8):646-53.
66. Temple CLF, Ross DC, Magi E, DiFrancesco LM, Kurien E, Temple WJ. Preoperative chemoradiation and flap reconstruction provide high local control and low wound complication rates for patients undergoing limb salvage surgery for upper extremity tumors. *J Surg Oncol.* 2007;95(2):135-41.
67. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, Gebhardt MC, Hornicek FJ, Mankin HJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(4):1117-27.
68. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, Ettinger DS, DeLaney TF, Blum RH, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *J Clin Oncol.* 2006;24(4):619-25.

69. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, Ettinger DS, DeLaney TF, Blum RH, et al. Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *Cancer*. 2010;116(19):4613-21.
70. Mullen JT, Kobayashi W, Wang JJ, Harmon DC, Choy E, Hornicek FJ, et al. Long-term follow-up of patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large, extremity soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2012;118(15):3758-65.
71. Cormier JN, Patel SR, Herzog CE, Ballo MT, Burgess MA, Feig BW, et al. Concurrent ifosfamide-based chemotherapy and irradiation. Analysis of treatment-related toxicity in 43 patients with sarcoma. *Cancer*. 2001;92(6):1550-5.
72. Tseng WW, Zhou S, To CA, Thall PF, Lazar AJ, Pollock RE, et al. Phase 1 adaptive dose-finding study of neoadjuvant gemcitabine combined with radiation therapy for patients with high-risk extremity and trunk soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2015;121(20):3659-67.
73. Edmonson JH, Petersen IA, Shives TC, Mahoney MR, Rock MG, Haddock MG, et al. Chemotherapy, irradiation, and surgery for function-preserving therapy of primary extremity soft tissue sarcomas: initial treatment with ifosfamide, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin plus granulocyte macrophage-colony-stimulating factor. *Cancer*. 2002;94(3):786-92.
74. Yoon SS, Duda DG, Karl DL, Kim T-M, Kambadakone AR, Chen Y-L, et al. Phase II study of neoadjuvant bevacizumab and radiotherapy for resectable soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(4):1081-90.
75. Canter RJ, Borys D, Olusanya A, Li C-S, Lee L-Y, Boutin RD, et al. Phase I trial of neoadjuvant conformal radiotherapy plus sorafenib for patients with locally advanced soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(5):1616-23.
76. Haas RLM, Gelderblom H, Sleijfer S, van Boven HH, Scholten A, Dewit L, et al. A phase I study on the combination of neoadjuvant radiotherapy plus pazopanib in patients with locally advanced soft tissue sarcoma of the extremities. *Acta Oncol*. 2015;54(8):1195-201.

## IV. Annexe: article en anglais

### Adjuvant chemoradiation in high-grade localised soft tissue sarcomas of the extremities : results of a single center retrospective comparative study

Jean Philippe Nessler<sup>a</sup>, Julia Salleron<sup>b</sup>, Maria Rios<sup>c</sup>, Philippe Nickers<sup>d</sup>, Frederic Marchal<sup>e</sup>, Jean-Luc Verhaeghe<sup>e</sup>, François Sirveaux<sup>f</sup>, Cyril Abdeddaim<sup>c</sup>, Christian Marchal<sup>a</sup>, Fabien Brocard<sup>g</sup>, Didier Peiffert<sup>a</sup>, Guillaume Vogin<sup>a</sup>

a *Departement of Radiation Oncology, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-Lès-Nancy, France*

b *Department of Biostatistics and Data Management, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-Lès-Nancy, France*

c *Departement of Medical Oncology, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-Lès-Nancy, France*

d *Departement of Radiation Oncology, Centre François Baclesse, Esch-Sur-Alzette, Luxembourg*

e *Departement of Surgical Oncology, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-Lès-Nancy, France*

f *Department of Orthopedics and Traumatology, Centre Chirurgical Emile Gallé, Nancy, France*

g *Departement of Medical Oncology, Polyclinique de Gentilly, Nancy, France*

#### ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate efficacy and safety of adjuvant concomitant chemoradiotherapy as treatment of grade 2 and 3 localized extremity soft tissue sarcomas, by comparing the results of two series of patients treated either by standard adjuvant radiotherapy (RT) either by adjuvant concomitant chemoradiotherapy (CCR).

**Patients and methods:** Monocentric observational retrospective study about non-paediatric patients (> 16 years) who received at Institut de Cancérologie de Lorraine between 1990 and 2012 an adjuvant radiotherapy +/- chemotherapy after conservative cancer resection of non recurrent, grade 2 or 3, extremity soft tissue sarcoma.

**Results:** 80 patients were evaluated, 29 have received CCR, and 51 have received RT. The most used concomitant chemotherapy regimen was doxorubicin monotherapy 75mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks (25 on 29 patients). The CCR group had a greater proportion of grade 3 (p <0.001). Median follow up was 75 months (30-284). In multivariate analysis, the CCR has improved tumor local control (HR = 0.082, 95% CI 0.011-0.321); incomplete surgical resection was the major risk factor for local recurrence (HR = 19.530, 95% CI 4.383-87.031). No differences were objectified between the CCR and RT groups in terms of distant failure-free survival (HR = 1.469, 95% CI 0.668-3.228), disease-free survival (HR = 1.096, 95% CI 0.519-2.315) or overall survival (HR = 1.378, 95% CI 0.498-3.814). In terms of overall survival, grade 3 was an adverse prognostic factor (HR = 3.11, 95% CI 1.04-9.32). If CRR, there was an increased risk of grade ≥ 3 acute dermatitis (OR = 6.99, 95% CI 2.28-21.47) and a trend toward an increased risk of late toxicity (p = 0.0572).

**Conclusion:** In our study, the CCR has improved tumor local control and could thus avoid amputation, which is standard treatment in case of local relapse. It did not induce any effect on distant tumor control or survival, but caused an increase in toxicity. Advances in molecular biology should lead to the development of targeted therapies, which will be tested in combination with radiotherapy.

## 1. Introduction

The standard treatment for localized grade 2 and 3 (according to the French “Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer” (FNCLCC) classification) soft tissue sarcomas of the extremities is based on a broad conservative surgical excision and adjuvant radiotherapy.

This conservative approach gives equivalent results in terms of tumor control compared to radical surgery (1).

Despite optimal treatment, 5-years local relapse rate is in the range of 5-10% and metastatic relapse rate in the range of 30-40% (2-5).

The main prognostic factor of local recurrence is the quality of surgical excision (2-4,6) and the one of metastatic recurrence is the histologic grade (7).

Adjuvant chemotherapy has showed no impact on overall survival (8-10). However, it seems to improve overall survival in cases of grade 3 soft tissue sarcoma (5,11) or incomplete surgical resection (12).

If tumor board decision opts for adjuvant chemotherapy, it is most often performed sequentially, prior radiotherapy.

At present, there is no indication of concurrent chemoradiotherapy except during a clinical trial, although there appears to be several advantages to achieving such an adjuvant treatment. Cytotoxic agents can have a radiosensitizing effect on such radioresistant tumor, and improve tumor local control. Early adjuvant chemotherapy can eradicate micro-metastatic disease, thus improving metastatic-free survival. The overall adjuvant treatment duration could be shortened compared to a sequential treatment.

This therapeutic approach could thus improve treatment outcomes for extremity soft tissue sarcomas.

The main fear lies in an increase in loco-regional toxicity in concomitant treatment.

This type of treatment was carried out at Institut de Cancérologie de Lorraine in specific pejorative situations.

The aim of this study is to retrospectively evaluate long-term efficacy and safety of concurrent chemoradiotherapy in adjuvant treatment of grade 2 and 3 localized extremity soft tissue sarcomas, comparing the results of two series of patients treated either with adjuvant radiotherapy either with adjuvant concomitant chemoradiotherapy at Institut de Cancérologie de Lorraine.

## 2. Patients and methods

### 2.1. Population

All patients with localized soft tissue sarcoma and treated at Institut de Cancérologie de Lorraine between 1990 and 2012 were retrieved from the Systematic Clinical Database Registry.

We included non paediatric patients (>16 years old) with soft tissue sarcoma sitting in the limbs or girdles, superficial or deep, grade 2 or 3 (FNCLCC), who were first treated by cancer surgery then adjuvant radiotherapy to a minimum biologically equivalent dose of 45Gy with or without concurrent chemotherapy.

Cancer surgery in the treatment of sarcomas is defined as an en-bloc surgery, wide, without seeing the tumor. Thus, patients who underwent initial unplanned, fragmentary or marginal surgical resection have been included only in case of extended surgical recovery, with limb function preservation.

We excluded patients aged over 75 years at initial diagnosis, patients with grade 1 sarcoma, patients in poor general health (WHO  $\geq 3$ ), those who received neoadjuvant treatment, bone sarcomas, soft tissue sarcomas sitting in trunk, retro-peritoneum or head and neck, some histological types like those of intermediate malignancy called "borderline" with a small metastatic risk (well-differentiated liposarcoma, dermatofibrosarcoma protuberans) but also extraskeletal Ewing's sarcoma, primitive neuroectodermal tumors or osteosarcomas. Sarcomas in local recurrence at the time of the treatment were also excluded.

The French Data Protection Authority and the internal scientific committee of Institut de Cancérologie de Lorraine approved this study.

### 2.2. Qualification of clinico-pathological parameters

We differentiated patients aged under or over 50 years (3) and the sarcoma location at the upper or lower limb.

The initial tumor size was determined by the macroscopic pathological examination in case of optimal en-bloc surgical excision or through preoperative MRI in case of fragmented inappropriate surgical resection. The largest initial tumor size was taken into account, distinguishing sarcomas less or more than 5cm (T1 or T2 according to the AJCC classification).

We differentiated superficial sarcomas, not invading the muscle fascia, called "a" by the AJCC classification, and deep sarcomas, called "b".

From histoprognotic grading system of the National Cancer Institute (NCI) and recommendations of the "Association of Directors of Anatomical and Surgical Pathology"(13), histological types were classified as "favorable" and "unfavorable" according to the metastatic risk. The histological types called "unfavorable" are: synovialosarcoma, pleomorphic liposarcoma, epithelioid sarcoma, alveolar sarcoma, clear cell sarcoma, pleomorphic rhabdomyosarcoma, and alveolar rhabdomyosarcoma. The histological type identified as "favorable" is myxoid liposarcoma which has very good sensitivity to radiotherapy (14,15).

We differentiated grades 2 and 3 according to the FNCLCC grading system.

Finally, we clarified the characteristics of surgical treatment. We differentiated optimal

surgical management (planned in multidisciplinary meeting, with wide en-bloc excision without seeing the tumor) from the one requiring an enlarged surgical

revision in view of pathological results. Furthermore, we differentiated R0 surgical resection (complete macroscopically and histologically) from R1 and R2 resection (macroscopically complete resection but with histological residue, and resection with macroscopic residue).

### 2.3. Adjuvant treatments

Indication and type of adjuvant strategy were decided at multidisciplinary tumor board.

Among patients who received adjuvant concurrent chemoradiotherapy, the two most used chemotherapy regimens were: doxorubicin monotherapy at the dose of 75 mg/m<sup>2</sup>, 6 cycles every 3 weeks and MAID protocol with doxorubicin 20 mg/m<sup>2</sup>/d, ifosfamide 2100 mg/m<sup>2</sup>/d, dacarbazine 300mg/m<sup>2</sup>/d and mesna 2100mg/m<sup>2</sup>/d, 6 cycles every 3 weeks.

In all cases, the first cycle of chemotherapy was administered at the start of radiation therapy or a few days before the beginning of the radiation therapy.

External radiation therapy was performed using a two-dimensional or conformal technique. All patients received a 2 Gy per fractions biologically equivalent dose of 50 to 56Gy. Some patients received a boost on the operating bed of 10 to 16Gy in case of R1 or R2 surgical excision or inadequate surgical margins.

### 2.4. Endpoints

Parameters taken into account to evaluate the effectiveness of treatment were: tumor local control, tumor distant control, event free survival and overall survival. To this purpose, imaging and medical consultation reports performed during the post-treatment follow-up were reviewed systematically. In case of relapse, the date of relapse was defined as the date of the imaging examination that objectified it.

Radiation-induced acute toxicities were quantified through analysis of the irradiation technical file with the conclusions of weekly medical consultations. CTCAE version 4.0 was used to describe their severity. Grade 3 or more acute toxicities were selected for statistical analysis. The specific acute toxicities of chemotherapy were listed according to the WHO scale.

Locoregional sequelae have also been quantified according to CTCAE version 4.0 from the description of the clinical examinations performed at least 6 months after the end of treatment. In case of occurrence of several sequelae, the grade of the highest one was selected. Grade 2 or more sequelae were selected for statistical analysis.

### 2.5. Statistical analysis

Quantitative variables were described with median and range; qualitative variables by frequency and percentage.

Comparison between the adjuvant treatment groups was performed with Chi-square test or Fisher exact test.

The local progression was described by the cumulative incidence method (16) since death related to primary cancer was considered as a competing risk. We used proportional subdistribution hazards regression method proposed by Fine and Gray to investigate each prognostic factor (17). Patients alive and free of local progression were censored at the last follow-up. The parameters with a p-value less than 0.1 in bivariate analysis were considered as confounding factors. The

multivariate model was performed with the group and the confounding factors as dependant variables and the results were expressed with the adjusted HR and its 95% confidence intervals.

Distant metastasis-free survival (DMFS) time was defined as time interval between the diagnosis and the date of distant metastasis or death (all causes) whichever occurs first (18). The *Disease-free survival (DFS)* was defined as time interval between the diagnosis and the date of death (whatever the cause), or distant relapse/progression, whichever occurs first(18). The overall survival (OS) was defined as the time to death (all causes).

The description of these three endpoints was performed with the Kaplan Meier method.

For each endpoint (DMFS, OS, DFS), the following analysis was gone down in three steps: 1) Comparison of the endpoint according to the adjuvant treatment group was performed by a bivariate Cox proportional hazard model; 2) The relationship between each parameter at diagnosis and the endpoint was investigated by bivariate Cox proportional hazard models. Parameters with a p-value less than 0.1 were considered as confounding factors. 3) Multivariate cox proportional hazard model was performed with the adjuvant treatment group adjusted on the confounding factors. Results were expressed with hazard ratio and 95% confidence interval.

Frequency and percentage of acute and late toxicity were computed in each group of adjuvant treatment and compared with a Chi-square test. Results were described with the odds ratio and 95% confidence interval.

All statistical analyses were performed using SAS version 9.3 (SAS, Cary, NC, USA). The significance level was set at 0.05.

### 3. Results

#### 3.1 Patient characteristics

80 patients were analysed in this study. Of these patients, 51 received adjuvant single radiotherapy (RT) and 29 received adjuvant concomitant chemoradiotherapy (CCR). The characteristics of the population are summarized in **Table 1**. The median age at diagnosis was 53 years (range:17-75 years). 55% of patients (n = 44) were male. 76% of sarcomas (n = 61) were developed in the lower member. The most common histological types were liposarcoma (22.5%), undifferentiated pleomorphic sarcoma called previously malignant fibrous histiocytoma (21.3%), synovialosarcoma (11.3%), myxofibrosarcoma (11.3%) and leiomyosarcoma (10%). The median tumor size was 7 cm (range:1-25cm); it should be noted that this parameter was not evaluable for 13 patients because of absence of preoperative MRI and fragmented initial excision. 56% of sarcomas were grade 2 (n = 45) and 79% were deep (n = 63). Only 41% of patients (n = 33) had received an initial optimal surgical excision but in 85% of cases, surgical treatment, with or without local recovery, was finally macro and microscopically complete. The median follow-up time was 75 months (range: 30;284).

#### 3.2 Adjuvant treatments characteristics

29 patients received adjuvant concurrent chemoradiotherapy. Of these patients, 25 (86%) received the protocol doxorubicin monotherapy 75mg/m<sup>2</sup>, 6 cycles every 3 weeks; one patient received only 5 cycles because of grade 4 neutropenia; another received only 4 cycles because of grade 3 dermatitis; a third received only 2 cycles because of the onset of a septic arthritis of the knee. 3 patients (10.3%) received MAID protocol with doxorubicin 20mg/m<sup>2</sup>/d, ifosfamide 2100mg/m<sup>2</sup>/d, dacarbazine 300mg/m<sup>2</sup>/d and mesna 2100mg/m<sup>2</sup>/d, 6 cycles every 3 weeks. 1 patient received a protocol with epirubicin and dacarbazine.

Among patients who received adjuvant radiation therapy without concomitant chemotherapy, five have received sequential adjuvant treatment with chemotherapy first, then radiotherapy. The chemotherapy regimens used were doxorubicin monotherapy for 3 patients and ifosfamide-doxorubicin combination for 2 patients.

Concerning external irradiation, all patients received a normofractionated treatment with one session of 2Gy per day and five per week from monday to friday, except one patient who receive an hypofractionated treatment with a total dose of 40Gy in 10 fractions without acceleration. 61.3% of patients received a total dose  $\geq$  60Gy, which means a boost in the tumor bed. Of the 29 patients who received CCR, 2 have stopped the radiation treatment, 1 during 12 days because of a persistent chemotherapy-induced grade 4 neutropenia requiring protective isolation, the other one during 76 days due to septic arthritis of the knee. Of the 51 patients who received RT, 3 have stopped the radiation treatment, 1 during 35 days because of grade 3 seroma, two others for 6 and 8 days due to grade 3 radiation dermatitis.



### 3.3 Comparability of the two groups: CCR and RT

The patients' characteristics according to their adjuvant treatment group are listed in **Table 1**.

The adjuvant concomitant chemoradiotherapy group (CCR) has a significantly greater proportion of grade 3 than adjuvant radiotherapy alone group (RT) ( $p < 0.001$ ).

In the RCC group, 90% of tumors were deep (vs. 72% in the RT group,  $p = 0.070$ ) and 34.5% of histological types were unfavorable (vs. 16% in the RT group,  $p = 0.050$ ).

Table 1 : population characteristics and comparability of groups

PARAMETERS	GLOBAL POPULATION (N=80)	CONCOMITANT CHEMORADIO THERAPY (N=29)	RADIOTHERAPY (N=51)	p-value
Sex male female	55 (44) 45 (36)	59 (17) 41 (12)	53 (27) 47 (24)	0.62
Age ≤ 50 years > 50 years	45 (36) 55 (44)	55 (16) 45 (13)	39 (20) 61 (31)	0.17
Location Upper limb Lower limb	24 (19) 76 (61)	21 (6) 79 (23)	25 (13) 75 (38)	0.63
Depth Superficial Deep	21 (17) 79 (63)	10 (3) 90 (26)	27 (14) 73 (37)	0.07
Size ≤ 5cm > 5cm	31 (21) 69 (46)	25 (7) 75 (21)	36 (14) 64 (25)	0.34
Histoprognostic group - favorable / undefined - unfavorable	78 (62) 22 (18)	66 (19) 34 (10)	84 (43) 16 (8)	0.05
Grade 2 3	56 (45) 44 (35)	31 (9) 69 (20)	71 (36) 29 (15)	0.0006
Quality of surgery Optimal immediately Revision necessary	41 (33) 59 (47)	52 (15) 48 (14)	35 (18) 65 (33)	0.15
System R final R0 R+	85 (68) 15 (12)	79 (23) 21 (6)	88 (45) 12 (6)	0.34
Radiation boost no yes	39 (31) 61 (49)	31 (9) 69 (20)	43 (22) 57 (29)	0.29

Results presented as percentage (%) and frequency (n) : %(n)

### 3.4 Local progression (table 2 and figure 1)

9 patients had a local progression and 11 patients died due to the primary cancer without local progression. At 5 years, the incidence of local progression was 4.1% in the CCR group and 15.6% in the RT group ( $p = 0.1122$ ). In multivariate analysis, after adjusting for confounding factors, the association of concomitant chemotherapy to adjuvant radiotherapy significantly improved local control (HR = 0.082, 95% CI 0.011-0.321). Micro (R1) or macroscopic (R2) incomplete surgical resection was a risk factor for local progression.

Table 2: Prognostic factors of local progression

PARAMETERS	UNIVARIATE ANALYSIS		MULTIVARIATE ANALYSIS	
	HR and 95% CI	p-value	HR and 95% CI	p-value
Group*				
RT	1		1	
CCR	0.191[0.025;1.473]	0.1122	0.082[0.011;0.321]	0.0156
Sex				
male	1			
female	1.673[0.411;6.81]	0.4727		
Age				
≤ 50 years	1			
> 50 years	2.978[0.618;14.36]	0.1739		
Location				
Upper limb	1			
Lower limb	1.14[0.258;5.033]	0.8627		
Depth				
Superficial	1			
Deep	2.251[0.306;16.578]	0.4258		
Size				
≤ 5cm	1			
> 5cm	2.373[0.278;20.232]	0.4294		
Histoprognostic group				
- favorable / undefined	1			
- unfavorable	1.76[0.435;7.115]	0.4279		
Grade				
2	1			
3	0.639[0.159;2.569]	0.5283		
Quality of surgery				
Optimal immediately	1			
Revision necessary	1.356[0.349;5.268]	0.6598		
System R final*				
R0	1		1	
R+	9.971[2.725;36.481]	0.0005	19.530[4.383;87.031]	<0.0001
Radiation boost				
no	1			
yes	0.723[0.2;2.615]	0.6214		

CCR: adjuvant Concomitant ChemoRadiotherapy; RT: adjuvant RadioTherapy;

CI: Confidence Interval; HR: Hazard Ratio

\* selected parameters for adjustment in multivariate analysis

### 3.5 Distant metastasis-free survival (table 3 and figure 2)

24 patients had distant metastasis and 6 died without distance recurrence. A 5-year, distant recurrence-free survival was 62.1% in the CCR group and 80.7% in the RT group ( $p = 0.1069$ ). In bivariate analysis, grade 3 was a risk factor of distant metastasis or death ( $HR = 2.225$ , 95% CI 1.048-4.724). In multivariate analysis, after adjusting for confounding factors, no difference was found between the CCR and RT groups ( $HR = 1.469$ , 95% CI 0.668-3.228).

Table 3: Prognostic factors of distant metastasis-free survival

PARAMETERS	UNIVARIATE ANALYSIS		MULTIVARIATE ANALYSIS	
	HR and 95% CI	p-value	HR and 95% CI	p-value
Group*				
RT	1		1	
RCC	1.846[0.876;3.890]	0.1069	1.469[0.668;3.228]	0.3384
Sex				
male	1			
female	1.119[0.542;2.311]	0.7615		
Age				
≤ 50 years	1			
> 50 years	1.447[0.695;3.012]	0.3233		
Location				
Upper limb	1			
Lower limb	0.653[0.279;1.529]	0.3263		
Depth				
Superficial	1			
Deep	1.369[0.521;3.598]	0.5245		
Size				
≤ 5cm	1			
> 5cm	1.988[0.733;5.397]	0.1773		
Histoprognostic group				
- favorable / undefined	1			
- unfavorable	1.238[0.553;2.774]	0.6040		
Grade*				
2	1		1	
3	2.225[1.048;4.724]	0.0374	1.966[0.888;4.356]	0.0956
Quality of surgery				
Optimal immediately	1			
Revision necessary	1.174[0.557;2.474]	0.6732		
System R final				
R0	1			
R+	0.950[0.364;2.479]	0.9168		
Radiation boost				
no	1			
yes	0.698[0.337;1.446]	0.3328		

CCR: adjuvant Concomitant ChemoRadiotherapy; RT: adjuvant RadioTherapy;  
CI: Confidence Interval; HR: Hazard Ratio

\* selected parameters for adjustment in multivariate analysis

### 3.6 Disease-free survival (table 4 and figure 3)

34 patients experienced at least a local relapse or a distance metastasis or death. At 5 years, the event free survival was 58.2% in the CCR group and 70.0% in the RT group ( $p = 0.285$ ). After adjustment for surgical excision and grade, no difference between the two adjuvant treatment modalities was observed ( $HR = 1.096$ , 95% CI 0.519-2.315).

Table 4: Prognostic factors of disease-free survival

PARAMETERS	UNIVARIATE ANALYSIS		MULTIVARIATE ANALYSIS	
	HR and 95% CI	p-value	HR and 95% CI	p-value
Groupe*				
RT	1		1	
RCC	1.456[0.731;2.902]	0.2854	1.096[0.519;2.315]	0.8104
Sex				
male	1			
female	1.006[0.510;1.987]	0.9853		
Age				
≤ 50 years	1			
> 50 years	1.625[0.803;3.289]	0.1774		
Location				
Upper limb	1			
Lower limb	0.729[0.331;1.605]	0.4328		
Depth				
Superficial	1			
Deep	1.428[0.589;3.463]	0.4299		
Size				
≤ 5cm	1			
> 5cm	2.075[0.826;5.208]	0.1202		
Histoprognostic group				
- favorable / undefined	1			
- unfavorable	1.501[0.710;3.171]	0.2875		
Grade*				
2	1		1	
3	2.049[1.027;4.088]	0.0419	1.759[0.801;3.862]	0.1591
Quality of surgery				
Optimal immediately	1			
Revision necessary	1.098[0.541;2.230]	0.7958		
System R final*				
R0	1		1	
R+	2.010[0.906;4.459]	0.086	1.506[0.627;3.621]	0.3600
Radiation boost				
no	1			
yes	0.631[0.321;1.241]	0.1822		

CCR: adjuvant Concomitant ChemoRadiotherapy; RT: adjuvant RadioTherapy;

CI : Confidence Interval; HR: Hazard Ratio

\* selected parameters for adjustment in multivariate analysis

### 3.7 Overall survival (table 5 and figure 4)

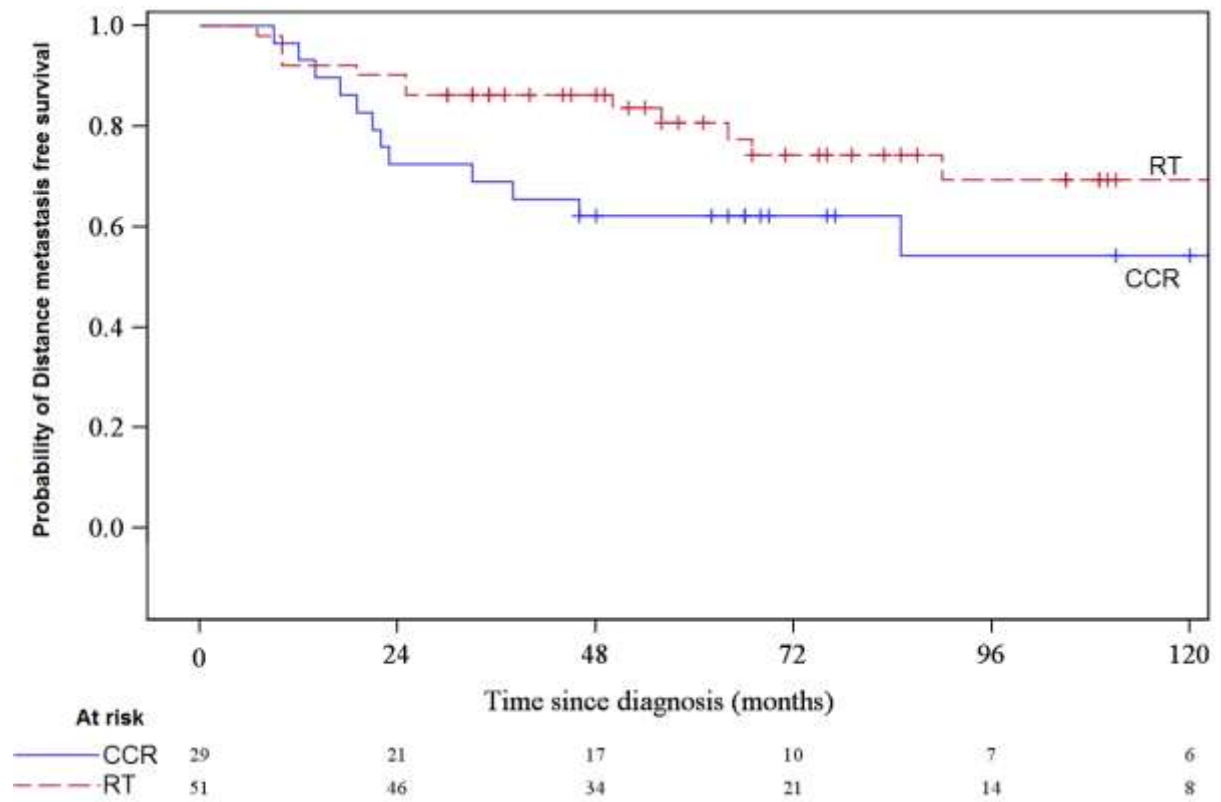
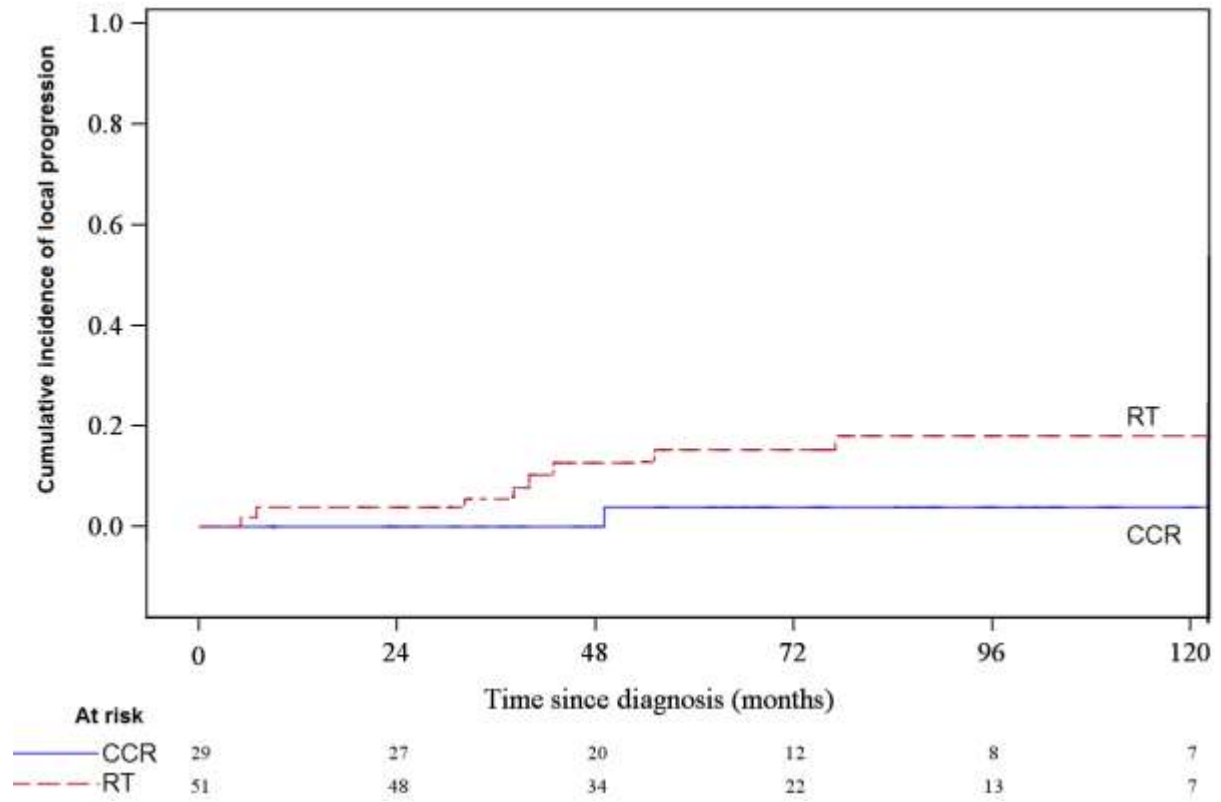
19 patients died during follow-up, including 15 patients who died of pejorative evolution of soft tissue sarcoma. Other causes of death were a second cancer in 2 patients and cardiogenic shock due to post-anthracyclins severe hypokinetic heart disease for the 3rd patient two months after the end of adjuvant concomitant chemoradiotherapy with doxorubicin 75 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks. Among the 15 patients who died due to the evolution of soft tissue sarcoma, 2 patients developed an exclusive local recurrence, 11 patients an exclusive distant recurrence and 2 patients developed both local and distant recurrence. Of note, patients who had received adjuvant concurrent chemoradiotherapy all showed exclusive distant recurrence. At 5 years, the overall survival was 71.6% in the CCR group and 90.4% in the RT group (p = 0.155). In multivariate analysis, after adjustment on confounding factors, no difference on overall survival between the two adjuvant treatment modalities was observed (HR = 1.378, 95% CI 0.498-3.814). Grade 3 was a risk factor (HR = 3.11, 95% CI 1.04-9.32).

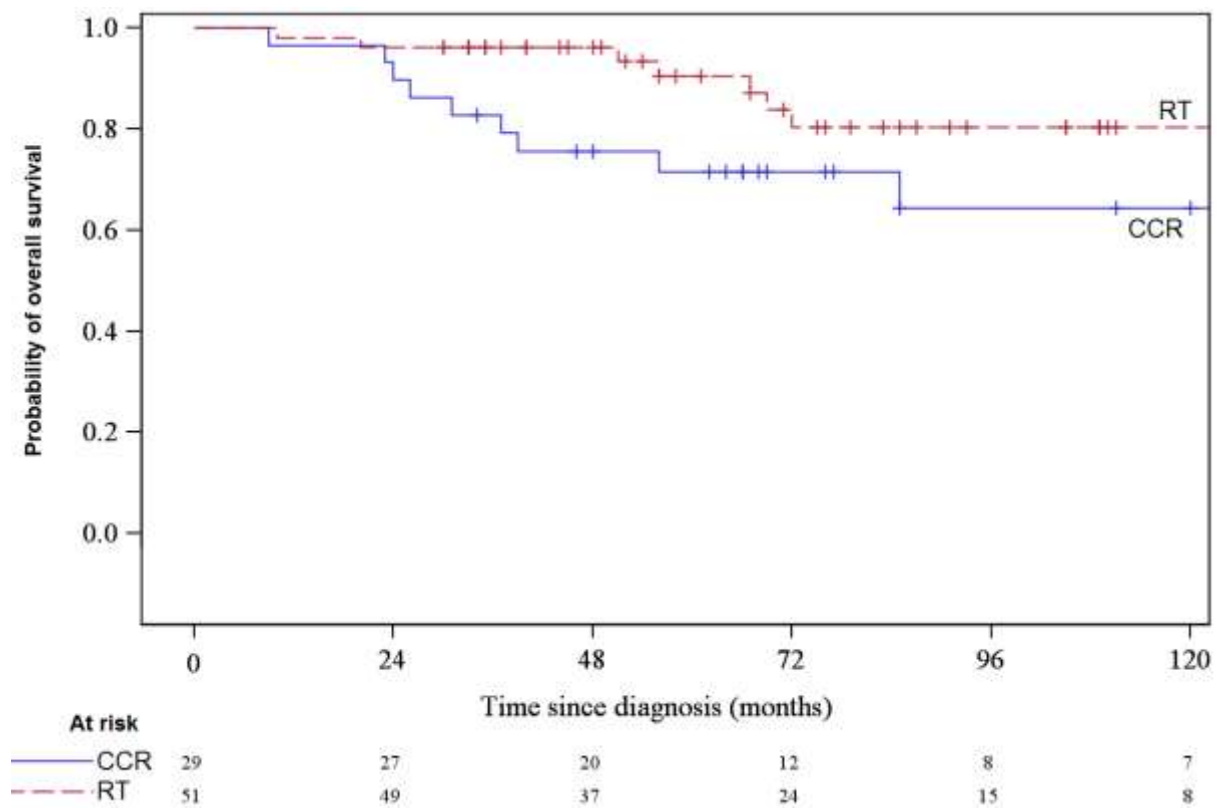
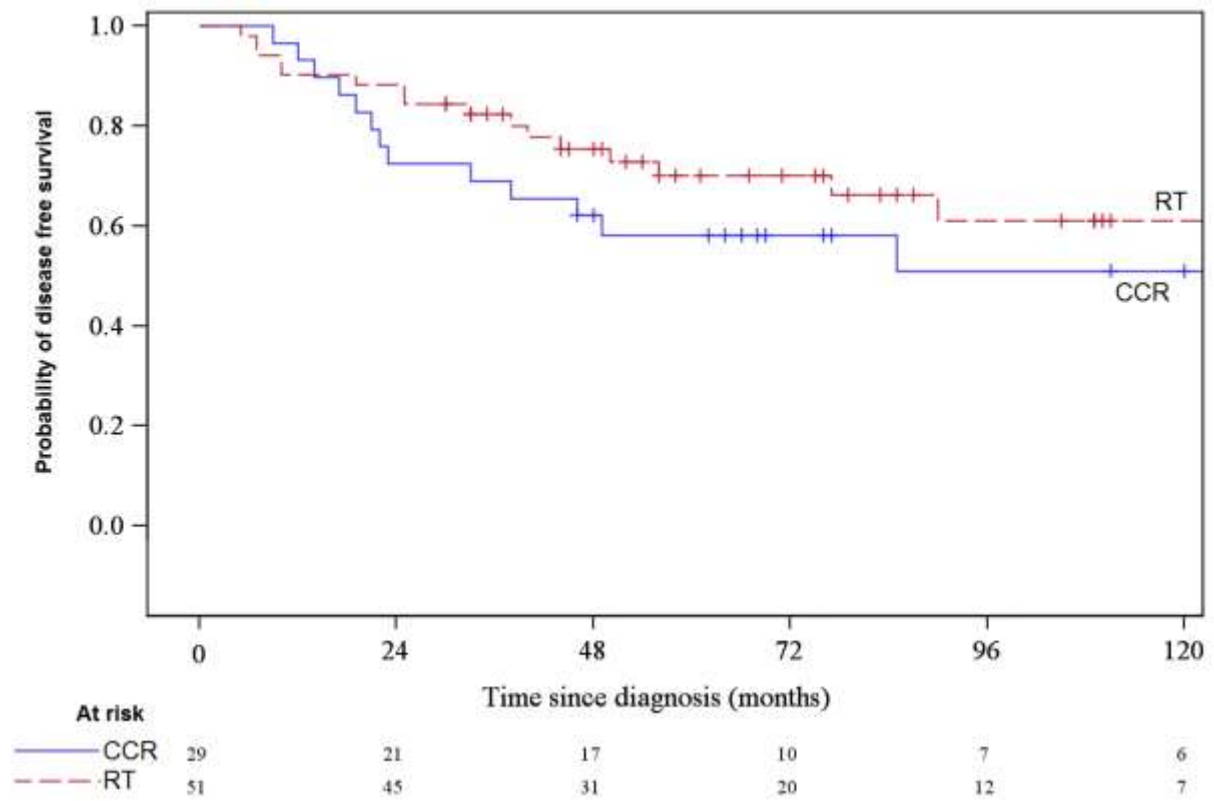
Table 5: Prognostic factors of overall survival

PARAMETERS	UNIVARIATE ANALYSIS		MULTIVARIATE ANALYSIS	
	HR and 95% CI	p-value	HR and 95% CI	p-value
Groupes*				
RT	1		1	
RCC	2.001[0.77;5.199]	0,1546	1.378[0.498;3.814]	0,5365
Sex				
male	1			
female	1.303[0.520;3.266]	0,5722		
Age*				
≤ 50 years	1		1	
> 50 years	2.248[0.848;5.959]	0,1033	2.173[0.800;5.902]	0,1279
Location				
Upper limb	1			
Lower limb	0.720[0.249;2.078]	0,5434		
Depth				
Superficial	1			
Deep	0.847[0.302;2.375]	0,7529		
Size				
≤ 5cm	1			
> 5cm	1.929[0.536;6.946]	0,3148		
Histoprognostic group				
- favorable / undefined	1			
- unfavorable	1.463[0.551;3.879]	0,4449		
Grade*				
2	1		1	
3	3.664[1.307;10.272]	0,0135	3.113[1.040;9.317]	0,0423
Quality of surgery				
Optimal immediately	1			
Revision necessary	1.119[0.439;2.852]	0,8136		
Système R final				
R0	1			
R+	1.397[0.448;4.352]	0,5647		
Radiation boost				
no	1			
yes	1.000[0.389;2.572]	1		

CCR: adjuvant Concomitant ChemoRadiotherapy; RT: adjuvant RadioTherapy; CI: Confidence Interval; HR: Hazard Ratio

\* selected parameters for adjustment in multivariate analysis





### 3.8 Subgroup analysis

In the subgroup of patients with grade 3 soft tissue sarcoma, no statistically significant difference was observed between the two treatment modalities in terms of local recurrence-free survival ( $p = 0.3730$ ), distant recurrence-free survival ( $p = 0.3864$ ), disease-free survival ( $p = 0.6672$ ) and overall survival ( $p = 0.4920$ ).

In the subgroup of patients who underwent R1 or R2 incomplete surgical resection, there was a trend toward an improved local recurrence-free survival in the CCR group ( $p = 0.0584$ ), and no statistically significant difference between the two treatment modalities in terms of distant recurrence-free survival ( $p = 0.2185$ ), disease-free survival ( $p = 0.6251$ ) and overall survival ( $p = 0.5282$ ).

### 3.9 Acute toxicity

14 of 29 patients (48.3%) in the CCR group experienced a grade 3 or more acute dermatitis, whereas only 6 of 51 patients (11.8%) in RT group had a grade 3 or more acute dermatitis. The addition of concurrent chemotherapy to standard adjuvant external beam radiotherapy has increased substantially and statistically significant the risk of acute dermatitis of grade 3 or more (OR = 6.99 95% CI 2.28-21.47,  $p=0.0003$ ). In the CCR group, 14 of 29 patients (48.3%) had grade 3 or more acute chemotherapy-induced hematologic toxicity; while 2 of 29 patients (6.9%) had acute grade 3 or more chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity.

Regarding other acute toxicities, it should be noted that in the CCR group, 1 patient developed grade 3 septic arthritis of the knee, while in the RT group, 1 patient had a grade 3 infectious cellulitis and another a grade 3 seroma.

### 3.10 Sequelae

After more than 2.5 years of follow-up for all the 80 patients, 8 (10%) had grade 2 or more late sequelae. Most of these patients had multiple types of simultaneous late toxicity. It was noted skin toxicity with telangiectasia in 2 patients, subcutaneous toxicity with fibrosis in 2 patients, lymphoedema in 2 patients, sensory and motor neuropathy in 1 patient, a fracture in 2 patients and a functional impairment in 3 patients.

6 of 29 patients (20.7%) had a grade 2 or more late toxicity in the CCR group; while 3 of 51 patients (5.9%) had a grade 2 or more late toxicity in the RT group. No significant increased risk of late toxicity with concomitant chemoradiotherapy was found (OR = 4.17 95% CI 0.96-18.19,  $p = 0.0572$ ).

The 2 cases of fracture were observed in the CCR group.



#### 4. Discussion

In this study, we have chosen to focus on extremity soft tissue sarcomas.

The prognosis of this disease has improved these last years, through awareness of non-specialist practitioners, through dissemination of recommendations on specific diagnosis and treatment, through respect for strict rules regarding surgical excision and through the establishment of clinical and pathological national networks.

Adjuvant radiation therapy is a standard care for moderate to high-grade extremity soft tissue sarcomas. However, this tumor is generally considered radio-resistant and standard radiation doses are probably insufficient to ensure optimal local control. To clarify the degree of radiosensitivity of the major histological types of soft tissue sarcomas, a fundamental research study in radiobiology named EGRADIS just started at Institut de Cancérologie de Lorraine. Tumor radiosensitivity will be assessed by quantifying the number of  $\gamma$ H2AX and pATM foci 10min, 1h, 4h and 24h after irradiation of a cell culture of a histological type to a single dose of 2Gy.

Furthermore, up to 50% of patients with high-grade soft tissue sarcomas will develop metastases that will ultimately be life threatening.

Therefore, we were interested to adjuvant concomitant chemoradiotherapy in speculating that this therapy could improve tumor local and distance control in this pathology.

The results of our study showed that the intensification of adjuvant treatment with concomitant chemoradiotherapy resulted in a significant improvement in local failure-free survival.

This result is consistent with the one concerning 47 patients with high-grade soft tissue sarcoma enrolled in the randomized study of Yang, treated with adjuvant radiotherapy and concomitant chemotherapy combining doxorubicin and cyclophosphamide, who showed no local recurrence after a median follow up of 9.6 years (19).

In contrast in our study, treatment with adjuvant chemoradiation was not associated with improved distant failure-free survival, specific survival or overall survival.

Such results have also been described in an Austrian randomized study of 59 patients which, after surgical treatment of soft tissue sarcoma, compared a bi-fractional accelerated adjuvant radiotherapy with a total dose of 51Gy and 2 daily fractions of 1.7Gy on 3 weeks, with or without 6 chemotherapy cycles combining doxorubicin, ifosfamide and dactinomycin, radiotherapy realized on the 3rd and 4th cycle with no concurrent administration of doxorubicin. After a median follow up of 97 months, it was not revealed any significant difference in terms of time to local recurrence, time to distant relapse, disease-free survival and overall survival. It should be noted that the toxicity of concurrent therapy remained acceptable, which can be explained by an irradiation total dose limited to 51Gy, a bifractionated irradiation which protects healthy tissues with slow renewal and stopping doxorubicin during radiotherapy (20-21).

Observe a gain in terms of tumor local control without translation on distant control or survival does not correlate with the findings of many studies.

A study concerning patients treated between July 1982 and July 1995 at Memorial Sloan Kettering Cancer Center showed that local recurrence was a risk factor of metastases in case of high grade soft tissue sarcoma and a risk factor for specific death in case of high grade soft tissue sarcoma or soft tissue > 5cm (22). In 1990, Stotter and al had already published the results of a retrospective study concerning 177 patients with extremity soft tissue sarcoma objectifying a significant reduction of survival in case of local recurrence (23). As example, we can also mention the outcomes of 753 patients treated between 1975 and 1997 at UCLA for a localized intermediate or high-grade extremity soft tissue sarcoma. The authors reported that local recurrence was the most significant risk factor for death, with a risk multiplied by 3 (24). Much more recently, a team has published the data concerning 363 patients treated for localized primitive soft tissue sarcoma between 1988 and 2007, finding out that local recurrence had a significant impact on overall survival (25). Furthermore, many patients who die of sarcoma have only local recurrence. Zagars and al have so reported in a study at M. D. Anderson Cancer Center, the existence of an isolated local recurrence in 46 of 372 (12%) patients died of soft tissue sarcoma (4). However, it should be noted that two former Swedish studies published in Cancer in 1990 and 1991 had not shown a link between local and distant recurrence (26,27).

The lack of impact on tumor distant control may be due to the chemotherapy regimen chosen for the concomitant therapy. Doxorubicin 75mg/m<sup>2</sup> as a single agent every 3 weeks seems to play a radiosensibilisation role but to be insufficient to act on the micro-metastatic disease and improve distant recurrence-free survival.

In case of advanced metastatic disease, this protocol is the standard first-line treatment. The results obtained are poor with an objective response rate of 10 to 20%. It therefore seems logical not observe any effect on the micro-metastatic disease when using this molecule as adjuvant therapy concomitantly with radiotherapy.

Whatever the impact on survival, tumor local control is important to avoid amputation, preserve limb function and quality of life.

We observed an increased risk of therapeutic sequelae in case of escalation of adjuvant therapy with concurrent chemoradiotherapy, this with a strong statistical trend. But we have to admit that the assessment of late toxicity has some limitations. It is difficult to assess the individual impacts that have surgical resection and adjuvant therapy on the occurrence of late sequelae. In addition, although the evaluation of toxicities was performed prospectively during follow-up visits, practitioners use only recently rating scales for standardized documentation of these late toxicities. So we retrospectively translated described sequelae into a grade of the CTCAE classification..

Moreover, we can not exclude that some toxicities appear tardily, beyond the follow-up period, in a particular context, for example in case of occurrence of cardiovascular comorbidities, diabetes...

Even if it is a non-randomized study with a limited number of patients, this study represents one of the few to evaluate adjuvant concurrent chemoradiotherapy with a such follow-up.

It has further been tested in pre-operative treatment with the main objective to obtain resectability.

However, radiation therapy is typically positioned postoperatively in France, with modest results for high-grade soft tissue sarcomas.

The issue of intensified adjuvant treatment arises in this patient group. Indications could be further specified, directed to radioresistant histological types highlighted by EGRADIS study.

The interest of our study lies also in the analysis of a homogeneous sample of grade 2 or 3 extremity soft tissue sarcomas, with a higher strength than the two above-mentioned studies.

Treatment combinations with radiotherapy and systemic therapies were evaluated preoperatively for decades. The ambition of this preoperative treatment intensification is the reduction of tumor volume to facilitate the realization of a conservative surgical resection. Moreover, this strategy allows the assessment of histopathological response, which is a surrogate early criteria shown as associated with clinical outcome in some series of patients with soft tissue sarcoma who received neoadjuvant treatment (28).

The first experiments of neoadjuvant combined radiotherapy and chemotherapy were introduced by Eilber FR at the University of California Los Angeles. Initially there was a sequential treatment with locoregional intra-arterial administration of doxorubicin and hypofractionated radiotherapy with a total dose of 35Gy in 10 fractions. Faced with high rates of locoregional complications, other external radiotherapy regimens were tested, including 17.5Gy in 5 fractions and 28Gy in 8 fractions. Then doxorubicin was administered intravenously, with no difference in terms of efficiency with respect to intra-arterially. Finally, chemotherapy has been strengthened with doxorubicin, cisplatin and ifosfamide, increasing complete pathologic response rate. (29-31).

Other patients were treated according to a protocol called "Eilber modified". They received a neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin at a dose of 30mg/d for three days straight, then accelerated radiotherapy with a dose of 30Gy in 10 fractions, sometimes bi-fractionated with 30Gy in 20 fractions and two fractions per day, so as to limit the late toxicity, and surgical treatment 4 to 8 weeks later. The local control was excellent, above 90%, with a very acceptable toxicity (32,33).

Another protocol of neoadjuvant chemoradiation was created with an interdigitated regimen combining 3 cycles of chemotherapy with MAID regimen (Mesna, Adriamycin, ifosfamide and dacarbazine) alternating with radiotherapy in split course with a total dose of 44Gy (2 cycles of 22Gy). A pilot study then a phase 2 multicenter trial were conducted, leading to good results in terms of local and distant control despite high acute toxicity (34-37).

Other neoadjuvant chemotherapy regimens were tested with concomitant radiotherapy. There were monochemotherapy as ifosfamide (38) and gemcitabine (39) or polychemotherapy, such as association of mitomycin, doxorubicin, and cisplatin (40).

More recently, early clinical trials have evaluated the association of antiangiogenic-targeted therapy to neoadjuvant radiotherapy. Yoon and al were interested in the bevacizumab combined with irradiation with a total dose of 50,4Gy in 28 fractions (41); Canter et al have investigated concomitant sorafenib and radiotherapy with a total dose of 50Gy in 25 fractions (42); Haas et al conducted a Phase 1 trial about the neoadjuvant combination of pazopanib and radiotherapy with a total dose of 50Gy in 25 fractions (43).

As is sometimes the case for the first palliative chemotherapy line, the choice of concomitant chemotherapy might be more personalized. Some drugs have shown interesting results in some histological subtypes, such as ifosfamide for synovial sarcoma or trabectedin for myxoid liposarcoma.

Moreover, molecular biology should take a leading role in the future.

The identification of a single genomic alteration, which is the case for about 50% of soft tissue sarcomas, as specific chromosomal translocation, gene amplification, activating mutation or rarely inactivation of a gene, opens the way for targeted therapy which could be tested in combination with radiotherapy.

Various other lines of research are under way or yet to be explored.

An improvement of tumor local control could go through a dose escalation by external radiotherapy but this requires improved ballistic techniques such as the use of proton therapy. This goal could also be achieved by using intratumoral injection of hafnium nanoparticles whose radio-sensitizing properties are demonstrated.

## References

1. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1982;196(3):305-15.
2. Gronchi A, Lo Vullo S, Colombo C, Collini P, Stacchiotti S, Mariani L, et al. Extremity soft tissue sarcoma in a series of patients treated at a single institution: local control directly impacts survival. *Ann Surg.* 2010;251(3):506-11.
3. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1996;14(5):1679-89.
4. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer.* 2003;97(10):2530-43.
5. Italiano A, Le Cesne A, Mendiboure J, Blay J-Y, Piperno-Neumann S, Chevreau C, et al. Prognostic factors and impact of adjuvant treatments on local and metastatic relapse of soft-tissue sarcoma patients in the competing risks setting. *Cancer.* 2014;120(21):3361-9.
6. Stojadinovic A, Leung DHY, Hoos A, Jaques DP, Lewis JJ, Brennan MF. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg.* 2002;235(3):424-34.
7. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(1):10-30.
8. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. *Lancet.* 1997;350(9092):1647-54.

9. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol.* 2001;19(5):1238-47.
10. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra HJ, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):1045-54.
11. Italiano A, Delva F, Mathoulin-Pelissier S, Le Cesne A, Bonvalot S, Terrier P, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. *Ann Oncol.* 2010;21(12):2436-41.
12. Le Cesne A, Ouali M, Leahy MG, Santoro A, Hoekstra HJ, Hohenberger P, et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol.* 2014;25(12):2425-32.
13. Recommendations for reporting soft tissue sarcomas. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Am J Clin Pathol.* 1999;111(5):594-8.
14. Chung PWM, Deheshi BM, Ferguson PC, Wunder JS, Griffin AM, Catton CN, et al. Radiosensitivity translates into excellent local control in extremity myxoid liposarcoma: a comparison with other soft tissue sarcomas. *Cancer.* 2009;115(14):3254-61.
15. Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT, Patel SR, Lewis VO, Benjamin RS, et al. Excellent local control rates and distinctive patterns of failure in myxoid liposarcoma treated with conservation surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(3):760-5.
16. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks. *Stat Med.* 1999;18:695-706
17. Fine JP and Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc.* 1999;94 :496-509
18. Bellera CA, Penel N, Ouali M, Bonvalot S, Casali PG, Nielsen OS, and al. Guidelines for time-to-event end point definitions in sarcomas and gastrointestinal stromal tumors (GIST) trials: results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials). *Ann Oncol.* 2015;26(5):865-72.
19. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):197-203.
20. Brodowicz T, Schwameis E, Widder J, Amann G, Wiltshcke C, Dominkus M, et al. Intensified Adjuvant IFADIC Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcoma: A Prospective Randomized Feasibility Trial. *Sarcoma.* 2000;4(4):151-60.
21. Fakhrai N, Ebm C, Kostler WJ, Jantsch M, Abdolvahab F, Dominkus M, et al. Intensified adjuvant IFADIC chemotherapy in combination with radiotherapy versus radiotherapy alone for soft tissue sarcoma: long-term follow-up of a prospective randomized feasibility trial. *Wien Klin Wochenschr.* 2010;122(21-22):614-9.
22. Lewis JJ, Leung D, Heslin M, Woodruff JM, Brennan MF. Association of local recurrence with subsequent survival in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):646-52.
23. Stotter AT, A'Hern RP, Fisher C, Mott AF, Fallowfield ME, Westbury G. The influence of local recurrence of extremity soft tissue sarcoma on metastasis and survival. *Cancer.* 1990;65(5):1119-29.

24. Eilber FC, Rosen G, Nelson SD, Selch M, Dorey F, Eckardt J, et al. High-grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. *Ann Surg.* 2003;237(2):218-26.
25. Potter BK, Hwang PF, Forsberg JA, Hampton CB, Graybill JC, Peoples GE, et al. Impact of margin status and local recurrence on soft-tissue sarcoma outcomes. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(20):e151.
26. Rööser B, Gustafson P, Rydholm A. Is there no influence of local control on the rate of metastases in high-grade soft tissue sarcoma? *Cancer.* 1990;65(8):1727-9.
27. Gustafson P, Rööser B, Rydholm A. Is local recurrence of minor importance for metastases in soft tissue sarcoma? *Cancer.* 1991;67(8):2083-6.
28. Canter RJ, Martinez SR, Tamurian RM, Wilton M, Li C-S, Ryu J, et al. Radiographic and histologic response to neoadjuvant radiotherapy in patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(10):2578-84.
29. Eilber FR, Morton DL, Eckardt J, Grant T, Weisenburger T. Limb salvage for skeletal and soft tissue sarcomas. Multidisciplinary preoperative therapy. *Cancer.* 1984;53(12):2579-84.
30. Eilber FC, Rosen G, Eckardt J, Forscher C, Nelson SD, Selch M, et al. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 2001;19(13):3203-9.
31. MacDermid DM, Miller LL, Peabody TD, Simon MA, Luu HH, Haydon RC, et al. Primary tumor necrosis predicts distant control in locally advanced soft-tissue sarcomas after preoperative concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(4):1147-53.
32. Mack LA, Crowe PJ, Yang JL, Schachar NS, Morris DG, Kurien EC, et al. Preoperative chemoradiotherapy (modified Eilber protocol) provides maximum local control and minimal morbidity in patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(8):646-53.
33. Temple CLF, Ross DC, Magi E, DiFrancesco LM, Kurien E, Temple WJ. Preoperative chemoradiation and flap reconstruction provide high local control and low wound complication rates for patients undergoing limb salvage surgery for upper extremity tumors. *J Surg Oncol.* 2007;95(2):135-41.
34. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, Gebhardt MC, Hornicek FJ, Mankin HJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(4):1117-27.
35. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, Ettinger DS, DeLaney TF, Blum RH, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *J Clin Oncol.* 2006;24(4):619-25.
36. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, Ettinger DS, DeLaney TF, Blum RH, et al. Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *Cancer.* 2010;116(19):4613-21.
37. Mullen JT, Kobayashi W, Wang JJ, Harmon DC, Choy E, Hornicek FJ, et al. Long-term follow-up of patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large, extremity soft tissue sarcomas. *Cancer.* 2012;118(15):3758-65.
38. Cormier JN, Patel SR, Herzog CE, Ballo MT, Burgess MA, Feig BW, et al. Concurrent ifosfamide-based chemotherapy and irradiation. Analysis of treatment-related toxicity in 43 patients with sarcoma. *Cancer.* 2001;92(6):1550-5.

39. Tseng WW, Zhou S, To CA, Thall PF, Lazar AJ, Pollock RE, et al. Phase 1 adaptive dose-finding study of neoadjuvant gemcitabine combined with radiation therapy for patients with high-risk extremity and trunk soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2015;121(20):3659-67.
40. Edmonson JH, Petersen IA, Shives TC, Mahoney MR, Rock MG, Haddock MG, et al. Chemotherapy, irradiation, and surgery for function-preserving therapy of primary extremity soft tissue sarcomas: initial treatment with ifosfamide, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin plus granulocyte macrophage-colony-stimulating factor. *Cancer*. 2002;94(3):786-92.
41. Yoon SS, Duda DG, Karl DL, Kim T-M, Kambadakone AR, Chen Y-L, et al. Phase II study of neoadjuvant bevacizumab and radiotherapy for resectable soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(4):1081-90.
42. Canter RJ, Borys D, Olusanya A, Li C-S, Lee L-Y, Boutin RD, et al. Phase I trial of neoadjuvant conformal radiotherapy plus sorafenib for patients with locally advanced soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(5):1616-23.
43. Haas RLM, Gelderblom H, Sleijfer S, van Boven HH, Scholten A, Dewit L, et al. A phase I study on the combination of neoadjuvant radiotherapy plus pazopanib in patients with locally advanced soft tissue sarcoma of the extremities. *Acta Oncol*. 2015;54(8):1195-201.

VU

NANCY, le **26 avril 2016**

Le Président de Thèse

NANCY, le **29 avril 2016**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Didier PEIFFERT**

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/  
9154

NANCY, le **6 mai**  
**2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE  
LORRAINE,

**Professeur Pierre**  
**MUTZENHARDT**





---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

**Objectifs** : Evaluer l'efficacité et la tolérance de la radio-chimiothérapie concomitante (RCC) en traitement adjuvant des sarcomes des tissus mous (STM) localisés des membres de grade 2 et 3, en comparant les résultats de deux séries de patients traités soit de façon standard par radiothérapie (RT) adjuvante seule soit par RCC.

**Patients et méthodes** : Etude rétrospective observationnelle monocentrique portant sur les patients non pédiatriques (>16 ans) ayant reçu à l'Institut de Cancérologie de Lorraine entre 1990 et 2012 un traitement adjuvant par RT +/- chimiothérapie, après exérèse carcinologique et conservatrice d'un STM des membres, non récidivant, de grade 2 ou 3.

**Résultats** : 80 patients ont été évalués, 29 ont bénéficié d'une RCC, 51 ont reçu une RT. Le protocole de chimiothérapie le plus utilisé en concomitant a été la doxorubicine monothérapie 75mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines. Le groupe RCC comportait une proportion plus importante de grade 3 (p<0.001). La durée médiane de suivi a été de 75 mois (30-284). En analyse multivariée, la RCC a significativement amélioré le contrôle tumoral local (HR=0.082, IC 95% 0.011-0.321) ; l'exérèse chirurgicale incomplète était le facteur de risque majeur de récurrence locale (HR = 19.530, IC 95% 4.383-87.031). Aucune différence n'a été objectivée entre les groupes RCC et RT en terme de survie sans récurrence à distance (HR = 1.469, IC 95% 0.668-3.228), de survie sans événement (HR = 1.096, IC 95% 0.519-2.315) ou de survie globale (HR = 1.378, IC 95% 0.498-3.814). En terme de survie globale, le grade 3 était un facteur pronostique défavorable (HR=3.11, IC 95% 1.04-9.32). En cas de RCC, il y a eu une augmentation du risque de radiodermite aiguë de grade  $\geq 3$  (OR = 6.99, IC95% 2.28-21.47) et une tendance à une majoration du risque de toxicité tardive (p=0.0572).

**Conclusion** : Dans notre étude, la RCC a amélioré le contrôle tumoral local et pourrait ainsi éviter toute amputation de rattrapage en cas de récurrence locale. Elle n'a pas induit d'effet sur le contrôle à distance ou la survie, mais a provoqué une majoration de la toxicité. Les avancées en biologie moléculaire devraient aboutir à des thérapies ciblées, qu'il faudra tester en association avec la RT.

---

**TITRE EN ANGLAIS: ADJUVANT CHEMORADIATION IN HIGH-GRADE LOCALISED SOFT TISSUE SARCOMAS OF THE EXTREMITIES : RESULTS OF A SINGLE CENTER RETROSPECTIVE COMPARATIVE STUDY.**

---

**THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2016**

---

**MOTS CLEFS** : sarcome des tissus mous, membres, radiochimiothérapie concomitante, contrôle local, toxicité

---

**INTITULÉ ET ADRESSE :**

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE Faculté de Médecine de Nancy**  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE-LÈS-NANCE

---