

Radio-chimiothérapie concomitante dans les sarcomes des tissus mous

Dr Clémence BLANCH

Service de Radiothérapie, CHU Besançon

Réunion Annuelle Sarcome Bourgogne-Franche-Comté du 07/11/2024

Contexte

- Standard = chirurgie + RT (contrôle local 80-95%)
- STM : cancers peu radiosensibles
Pouvoir radio-sensibilisant de la CT
- **Amélioration du contrôle local**
Tumeur non résécable ou R1/R2 prévisible
Marges difficiles selon localisation
Risque de récurrence locale important (myxofibrosarcome, MPNST)
- **Diminution des récurrences à distance et de la mortalité**
STM haut grade : traitement de la maladie micro-métastatique
- **Diminution des doses de RT et donc des toxicités/complications post-op**
- **Evaluation de la réponse au traitement**
Pronostic + traitements adjuvants

RT-CT néoadjuvante – RT split course

Auteurs/année	Type étude	Nombre patients	Histologie	CT	RT	pCR (%)	Exérèse R0 (%)	Toxicités	Contrôle local à 5 ans	Survie à 5 ans
Delaney and al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003	Essai de phase II	48	STS haut grade ≥ 8 cm (grade II et III)	MAID (Mesna, Adriamycine, Ifosfamide et Dacarbazine) 3 cycles préop 3 cycles postop	44 Gy en 22 f préop (2 sessions de 22 Gy 2 j après C1 puis C2) +/- 16 Gy en adjuvant si marges positives (marges du GTV au CTV de 6 à 9 cm)	Chirurgie 3 sem après RT pCR = 8 % Nécrose ≥ 99% = 21% Méd nécrosis = 95% Moy = 85%	85,4 % (94% chir conservatrice)	81,3% patients GCSF 25% neutropénie fébrile 2 fractures tardives Pas de données sur la fibrose tardive 1 myélodysplasie (grade 5)	92% (vs 86% groupe contrôle historique)	SSM = 75% (vs 47%) SSR = 70% (vs 42%) SG = 87% (vs 58%)
Kraybill and al. Cancer, 2010	Essai de phase II RTOG 9514	64	STM haut grade ≥ 8 cm (grade II et III)	MAID 3 cycles préop 3 cycles postop	44 Gy en 22f (split course de 22 Gy entre C1 et C2 et C2 et C3) CTV = GTV + 9 cm	27% (sur 51 patients)	91% (amputation 9,4 %) 3/61 R1	97% toxicité grade ≥ 3 (25% à 1 an, 7% à 2 ans, 3% à 4 et 5 ans) 83% de grade 4 5% décès dont 2 LAM	77,8%	SSM = 64.1% SSR = 56.1% SG = 71.2%
Look Hong and al. Eur J Cancer, 2013	Etude monocentrique retrospective	66	STM grade II et III	MAID 3 cycles préop 3 cycles postop	44 Gy en 22 f (split course de 22 Gy entre C1 et C2 et C2 et C3) +/- boost postop si R1	Chirurgie 3 à 6 sem après RT	89%	52% toxicités aiguës grade 3 ou 4 (héματο)	91%	SSM = 64% SG = 86% Survie spécifique = 89%
Mullen and al. Cancer, 2014 Valeur pronostique pCR après RTCT néoadj	Etude monocentrique retrospective	113	STM grade II et III	MAID 3 cycles préop 3 cycles postop	44 Gy en 22 f (split course de 22 Gy entre C1 et C2 et C2 et C3) +/- boost postop si R1	Chirurgie 3 sem après RTCT pCR = 8% Nécrose ≥ 95% = 44%	88%	/	Pas de différence significative en CL selon nécrose T < 95% ou ≥ 95% = 93%	Pas de différence significative selon réponse < 95% ou ≥ 95% : SG = 86,7/ 85%
Hazell and al. Advances in Radiation Oncology, 2020	Etude retrospective monocentrique	64	STM grade II et III	MAID ou MAI	44 Gy en 22 f (split course de 22 Gy entre C1 et C2 et C2 et C3) Vs RT seule 50Gy		91,2%	Dermite : 18% (vs 3%) Complication chirurgicale : 32% (vs 17%)	CL 3 ans = 87,3% (vs 86%)	SSmaladie 3 ans = 58,5% (vs 56,6%) SG 3 ans = 75,6% (vs 69 %) Pas de différence entre RT et RTCT

RT-CT néoadjuvante – RT split course

- Faibles effectifs
- Absence d'étude de phase III
- PolyCT type MAID + RT split course 44 Gy en 22f
- CL à 5 ans = 78-91%
- *Lien entre pCR et CL/survie ?*
- *Bénéfice de l'ajout de la CT ?*

RT-CT néoadjuvante – RT normofractionnée

Auteurs Année	Type étude	Nombre patients	Histologie	CT	RT	pCR (%)	Exérèse R0 (%)	Toxicités	Contrôle local à 5 ans	Survie à 5 ans
Edmonson and al. Cancer, 2002	Essai de phase II monocentrique	39	STM haut grade	IMAP (Ifosfamide, Mitomycine, Doxorubicine, Cisplatine) + GCSF 2 cycles puis MAP en concomitant de la RT (J0 -21-42)	45 Gy en 25f de 1,8 Gy en concomitant du MAP + 10 à 20 Gy (électrons perop/curiethérapie/RT post op)	Chirurgie 1 mois après RT	Chirurgie conservatrice 5% amputation	Toxicité hématologique G ≥ 3 = 77%		SG = 80 % SSM à 2 ans = 85% 25% d'évolution M+ à 5 ans
Pisters and al. J Clin Oncol 2004	Etude de phase I	27	STM grade II ou III	Doxorubicine : bolus initial 4mg/m ² puis perfusion continue sur 4 j	50 Gy en 25 f de 2 Gy	pCR = 7% Nécrose > 90% = 50%	26 patients chir R0 ou R1	Dermite G3 = 30%	/	/
Curtis and al. Radiat Oncol, 2011	Série retrospective (chir/RT/RTCT néoadj)	39	STM extrémités grade II et III	Doxo Ifosfamide/MAID + cisplatine/ Gemzar Docetaxel/ MAP/Cisplatine hebdo	Dose médiane : 50,4 Gy en 28 fractions de 1,8 Gy	/	91% 8 % amputation	Complication plaie = 50% Absence de données complications tardives	96% à 3 ans	SSM à 3 ans = 58% SG à 3 ans = 73 %
Palassini and al. J Clin Oncol, 2015	Evaluation faisabilité CT +/- RT dans le cadre d'un essai de phase III de l'ISG/GEIS	152	STM haut grade	Epirubicine Ifosfamide 3 cycles préop 2 cycles post op	44 à 50 Gy (concomitant C2 et C3) +/- intraop boost 10 Gy ou post op de 16 Gy selon marges		Chir 3 à 4 sem post CT/ 4 sem post RT	Leucopénie G4 = 66 % (vs 61%) Anémie G3-4 = 24 % (vs 22 %) Thrombocytopénie G3-4 = 32 % (vs 24%) Complication plaie = 17% (vs 10%)	/	/
Tseng WW and al. Cancer , 2015	Etude de phase I	36	STM grade II ou III	Gemcitabine J1-8-22-29-43 (4h avant séance RT)	50 Gy en 25 f de 2 Gy	pCR = 39% Nécrose ≥ 90% = 47%	R0 = 100%	Dermite = 33% (grade 3 +++) Dermite G 4 = 8 %	85%	SSM = 80% SG = 86%

RT-CT néoadjuvante – RT normofractionnée

Auteurs Année	Type étude	Nombre patients	Histologie	CT	RT	pCR (%)	Exérèse R0 (%)	Toxicités	Contrôle local à 5 ans	Survie à 5 ans
Stubbe and al. 2016 <i>Efficacité/faisabilité RTCT</i>	Étude monocentrique rétrospective	53	STM grade (I), II, III Extrémités, tronc, rétroP	Doxorubicine Ifosfamide 2 cycles (+ hyperthermie dans 64,2% cas)	Dose médiane = 60 Gy (50 à 64 Gy) RT hyperfractionnée 2 x 1,5 Gy/j S1 et S5 (concomitant CT) sinon normofractionnée	pCR = 15%	R0 = 81,1%	Toxicité cutanée G3 = 5,7% Leucopénies G3 = 29,6% / G4 = 34% Toxicités tardives : 1,9% tox sous cutanée G4, lymphoedème 18%, fracture patho 6%, RT ulcère/gangrène 3%	89,9%	SSM = 66,6% SG = 83,3%
Gronchi and al. EClincalMedicine, 2019	Essai de phase I « TRASTS » du GEIS/ISG/FSG	14	Liposarcome myxoïde	Trabectidine 3 cycles 1,1 mg /m ² ou 1,3 mg/m ² ou 1,5 mg/m ²	RT 45 Gy en 25 f de 1,8 Gy +/- boost post op de 16 Gy si R1	pCR = 25%	50% (sur 12 patients)	Toxicités G 3 -4 : ALAT (6%) GGT, neutropénie, anémie, dermite, sepsis (2%)	/	/
Byun and al. Am J Clin Oncol 2021	Etude rétrospective monocentrique	29	STS haut grade	Ifosfamide	50 Gy (délai RT –chir > 6 sem dans 20.7% cas)	13,8% (pas de cell viables)	100% (marge < 1 mm dans 27,6 % cas)	/	86.7%	Suivi médian 40,3 mois SG = 86.1 % SSM = 75.2% SSansMaladie = 70.2%
Sanfilippo and al. JAMA Oncol, 2023	Essai de phase II	46	Liposarcome myxoïde (bas grade et haut grade)	Trabectidine 1,5 mg/m ² tous les 21 j pour 3 cycles	45 Gy en 25f de 1,8 Gy	13% pCR 51 % ≥ 90% nécrose	79%	Neutropénie G3-4 = 26%/ Leucopénie G3-4 = 4%/ Anémie G3-4 = 2%/ Dermite radique G3 = 2 % / Complication plaie G3 = 2 %/ Epithélite G3 = 2%	/	SG à 4 ans = 100% SSR 4 ans = 84%
Danieli and al. Cancer, 2023 (réponse pathologique et radiologique après ttt néoadjuvant = nCT/ nRT/nRTCT)	Etude rétrospective monocentrique	88	Myxofibrosarcome ou indifférencié (grade I à III)	CT à base d'antracyclines + Ifosfamide	Dose médiane 50 Gy (40-50 Gy)	Nécrose > 95% = 45,4%	90,9%	/	99%	SG = 63,7 %

RT-CT néoadjuvante – RT normofractionnée

- Effectifs faibles
- Absence de phase III
- Hétérogénéité des CT
 - PolyCT : IMAP/MAID + Cisplatine/Gemzar Docetaxel/Antracycline + Ifosfamide*
 - MonoCT : Doxorubicine, Gemzar, Trabectedine, Ifosfamide*
- RT : 45 à 50 Gy
- CL à 5 ans : mono CT = 85% / polyCT = 90-99%
- Toxicités aiguës : hématologiques (polyCT ++), dermite 2% (Trabectedine), sinon jusqu'à 30% de G3, complication plaie 17-50%
- Très peu d'évaluation des toxicités tardives

RT-CT néoadjuvante – RT hypofractionnée

Auteurs Année	Type étude	Nombre patients	Histologie	CT	RT	pCR (%)	Exérèse R0 (%)	Toxicités	Contrôle local à 5 ans	Survie à 5 ans
Eilber and al.		77 137 112		Doxorubicine intrartériel Doxorubicine + Cisplatine + +/- Ifosfamide	5 schémas : 35 Gy en 10 x 3,5 Gy 17,5 Gy en 5 x 3,5 Gy 28 Gy en 8 x 3,5 Gy 28 Gy en 8 x 3,5 Gy					
Eilber and al. J Clin Oncol, 2001		496	STM grade II et III			Réponse ≥ 95% = 14% (48% si addition Ifosfamide) Association significative au CL et SG			CL 5 ans = 94% (vs 83%) CL 10 ans = 89% (vs 77%)	SG à 10 ans = 66%
Ryan and al. Cancer, 2008	Etude de phase II multicentri que	25	STM haut grade	Epirubicine (pas en conco RT) Ifosfamide 3 cycles préop + 3 cycles post op	28 Gy en 8 x 3,5 Gy (concomitant du 2 nd cycle préopératoire)	Réponse ≥ 95% = 40%	88%	11% troubles cicatrisation 84% toxicité hématologique de G4	CL à 2 ans = 88%	SG à 2 ans = 84% Ssans maladie 2 ans = 62%
Rivard and al. Ann Surg Oncol, 2015	Etude prospective	52	STM	Doxorubicine 3 j	30 Gy en 10 x 3 Gy (débutée au 3 ^{ème} jour de CT)			13.5% complication majeure plaie (réopération)		

RT-CT néoadjuvante – RT hypofractionnée

Auteurs Année	Type étude	Nombre patients	Histologie	CT	RT	pCR (%)	Exérèse R0 (%)	Toxicités	Contrôle local à 5 ans	Survie à 5 ans
Lu and al. Annals of Surgical Oncology 2018	Essai de phase II	25 (phase II) + 51 (rétrospectif)	STM int ou haut grade	Epirubicine 30 mg/m2/jour et ifosfamide 2,5 g/m2/jour de J1 à J4 tous les 21 jours pendant 3 cycles préopératoires et 3 cycles postopératoires	28 Gy en 8f de 3,5 Gy (cycle 2 préop, sans Epirubicine)	30% de réponse pathologique > ou = 90%	/	Complications cutanées plaies 32%	87,2%	SG = 70.4% SSMeta à distance = 55.9%
Silva and al. Radiother Oncol, 2021	Etude prospective	18	STM grade II ou III	Doxorubicine Ifosfamide 3 cycles néoadjuvant	25 Gy en 5 x 5 Gy (débuté à C2J1) +/- boost de 16 Gy en 8 f si marges positives	33% (dont la moitié liposarcome myxoïde)	83%	33% complication plaie Pas de dermite de G3 ou G4.		
Spalek and al. Rad Oncol Biology	Essai phase II	42	STM grade II et III	AI 3 cycles préop	25 Gy en 5 x 5 Gy (1 semaine après C1)	pCR = 10% Réponse > 95% = 14%	72% 3 amputations	Complication plaie ≥ G3 = 17% Complication CT avec réduction dose ≥ G3 = 38%	CL 2 ans = 67%	SG à 3 ans = 53%
Lehane and al. J Med Imaging Radiat Oncol, 2016	Etude monocentrique retrospective	29	STM grade I à III	Doxorubicine perfusion continue sur 72h (90mg) puis RT	RTCT néoadjuvant « eilber modifié » = 30 Gy en 20 f bifractionné (comparée à RT adjuvante 60-66 Gy)	/	93%	Pas de différence toxicité aigue : complication aigue plaie 14% 3,4% toxicité tardive G3- 4 : douleur, œdème (vs 27% groupe RT adjuvante)	90%	SG = 87%

RT-CT néoadjuvante – RT hypofractionnée

- Absence d'étude randomisée
- Schémas RT hétérogènes +++
- CT : monoCT Doxorubicine, polyCT Antracycline/Ifosfamide
- CL = 70-95%
- Complications cutanées aiguës = 10 – 30%
- Très peu de données concernant les toxicités tardives

RT-CT adjuvante

Auteurs Année	Type étude	Nombre patients	Histologie	CT	RT	pCR (%)	Exérèse R0 (%)	Toxicités	Contrôle local à 5 ans	Survie à 5 ans
Fakhai and al. Wien Klin Wochenschr, 2010 <i>Comparaison RTCT vs RT seule</i>	Etude prospective randomisée	59 (31 RTCT)		Doxorubicine, Ifosfamide, deticene/ 15 j 6 cycles	51 Gy en bifractionné sur 3 sem (pdt C3 et C4 sans Doxorubicine)					Pas de différence délai RL ou SG.
Jebsen and al. Int J Radiat Oncol Biol Phy, 2011	Etude prospective monocentri que	119	STM GIII	Doxorubicine Ifosfamide/ 3 sem (décalée d'1 sem lors de la RT intercalée)	36 Gy en 20f de 1,8Gy (bifractionné) + boost 9Gy si R1 (45 Gy) Entre C2 et C3 CT, boost entre C3 et C4 (split course)	/	/		CL = 88%	SSM = 41% SG = 32%
Nesslerer and al. Radiotherapy and Oncology, 2017 <i>Efficacité/tolérance RTCT vs RT</i>	Etude monocentri que rétrospecti ve	80 patients (29 RTCT)	STM GII et III extrémités	Doxorubicine seule <u>ou</u> MAID (6 cycles / 3 sem) Début entre J1 et J7 de la RT	RT 2D ou 3D 50-56 Gy en 25 à 28 f +/- boost séquentiel 10-16 Gy en 5 à 8 f si R1 (vs RT hypofractionnée 40 Gy en 10 f si Rt seule)	/	79% (vs 88%)	Augmentation dermite aigue ≥ G3 (14 vs 6) Et toxicités tardives ≥ G2 (6 vs 3)	CL = 96% (vs 85% RT) <i>Significatif en MV, lié au caractère R1</i>	SG = 71,6 % (vs 90,4%) SSR = 62,1% (vs 80%) <i>Pas de différence en survie, groupes non équilibrés</i>
Greto and al. Tumori, 2018 <i>Efficacité/faisabilité RTCT adj</i>	Etude retrospecti ve	54	STM			/		Leucopénie 11,4% Tox cutanée 60% (12% interruption ttt) 12% fibrose G2 Raideur articulaire 10%		SG = 64,6%

Etudes en cours

- A Retrospective Cohort Study to Assess Adjuvant Concurrent Chemoradiation (CCRT) Compared to Adjuvant Radiation Therapy (RT) in the Treatment of Grade 2 and 3 Extremity Soft Tissue Sarcomas
- A Phase I Study of Preoperative Concurrent Chemoradiation for High-Risk Extremity and Trunk Soft Tissue Sarcomas
Doxorubicine + RT 50 Gy en 2Gy/f
- Antiangiogenic Potentiation of Preoperative Chemoradiotherapy for High Risk Extremity Soft Tissue Sarcomas: A Phase I Study of Sorafenib With Epirubicin, Ifosfamide, Hypofractionated Radiation, and Surgery
CT 6 cycles/21j + RT 28Gy en 8 f de 3,5 Gy pdt C2 (sans Epirubicine) puis chir entre C3 et C4 +/- complément postop de 12Gy en 6 f si R1
- A Phase I Study of Preoperative Concomitant Gemcitabine and External-Beam Radiation Therapy and Surgical Resection for Patients With Extremity and Trunk Soft Tissue Sarcomas
RT 50 Gy en 25f + gemcitabine J1-8-22-29-43-50
- A Phase I Study of Post-Operative Concurrent Chemoradiation for Extremity and Trunk Soft Tissue Sarcoma
Doxorubicine bolus à J1 de chaque sem de RT puis perfusion continue sur 4 j + RT 60 Gy(R0) à 66 Gy(R1) en 2Gy/f
- Phase I-II Prospective Trial, Multicenter, Open Label, Exploring the Combination of Trabectedin Plus Radiotherapy in Soft Tissue Sarcoma Patients (TRASTS)
Trabectidine 1,5 mg/m² + RT 30 Gy en 10 f (cohorte A : non operable/oligoM+) ou 45 Gy en 25 f (cohortes B, C,D)

Conclusion

- RTCT évaluée en situation néoadjuvante +++
- Absence d'essais de phase III randomisés
- Hétérogénéité des schémas thérapeutiques
 - Mono vs polychimiothérapie
 - RT split course, hypo/normofractionnée voire hyperfractionnée
- Amélioration du CL avec RT + polyCT
- Risque de toxicité hématologique aiguë, dermite, complication plaie
- Nécessité d'évaluation des toxicités tardives