

La radio-chimiothérapie concomitante & sarcomes des tissus mous

L Moureau-Zabotto
Institut Paoli Calmettes
Marseille



12emes journées GSF-GETO





Pourquoi? Pour qui?

- Chirurgie + RT post-op = gold standard
- Le but =
 - contrôle local (80-95%) (*O'sullivan 2002, Alektiar 2002*)
 - bon résultat fonctionnel
- Mais progrès nécessaire pour ↗ contrôle local
 - tumeur primitive non résécable ou marges prévisibles nulles
 - Exérèse R2 initiale et reprise chirurgicale impossible
 - Ou marges chirurgicales larges difficiles a obtenir (tête et cou , rétro-peritoine)
contrôle local ~ 50% (*Stojadinovic 2002*)
 - Des tumeurs a haut potentiel de RL (myxofibrosarcomes , MNSP)

RT CT concomitante ??



- radiosensibilisation
- eradiquer la maladie micrométastatique

Pourquoi? Pour qui?

- Autre intérêt : agir sur le risque de dissémination métastatique (50% dans certaines séries pour les t de haut grade...)
- Autre intérêt potentiel:

↘ la dose de RT

→ ↘ la toxicité de RT!!!

- Points négatifs
 - Le cout
 - Pas d'essai randomisé car maladie rare!



La RTCT concomitante

= traitement standard dans beaucoup de localisations
(rectum, canal anal, œsophage, col uterin , etc)

- Dans le sarcome :



En neo-adjuvant

- C'est un peu moins le désert
- Réponse tumorale = surrogate marqueur du pronostic oncologique : « on voit ce qu'on fait, et rapidement »...

Auteurs, Annee	N pts	Rt	Ct	pCR (%)	Exerese R0 (%)	Troubles cicatrisation	Contrôle local (années)	Survies
Eilber 1974-81	77	10*3,5gy	Adria	12%	-	23%	95% a 8 ans	
Eilber 1981-84	137	5*3,5gy	Adria	5%		5%	88% a 4 ans	
Eilber 1984-87	112	8*3,5gy	Adria	6%		10%	95% a 2 ans	
Temple 1997	42	10*3 gy	Adria			15%	97% a 5 ans	
Mac Dermed 2010	34	8*3,5 gy	Ifo	11,8%	100%	17%	89% a 5 ans	
Sauer 1999	23	60gy (2x1,5gy/j) split course 2 parties	Adria Ifosfamide	4/22 (18%)	91% (20/22)	5% (1/22)	100% à 2 ans	68% S sans meta a 3 ans
Ryan 2008	25	8*3,5 gy	Adria (pas pdt rt) Ifosfamide	40 %	88 %	20 % (avec chir) 84% tox gr4	88 % a 2 ans	84% SG a 2 ans 62% DFS a 2 ans
Kraybill 2010	59	2 parties 2x22gy split course	MAID Marges rt 9cm autour gtv !!	27 %	91 %	11 % 83% tox gr4 et 5% gr 5!!!	91 % a 3 ans Mais ,, 77,8% a 5 ans 9,4% amput	SG: 71% (avec ct) vs 45 % a 7 ans DFS 56% @5 ans
Delanney , mullen 2012	48	2x 22 gy (44gy)	MAID x3 pdt RT puis 3 apres RT	29% netropenie febrile 29% complic cutanees 29% tbles cicatrisation 1 SMD			92 % @ 5 ans DFS 70%@ 5 ans vs 42% serie histotique	87% @5 ans (vs 58%) 66% @ 10 ans (haut grade > 8 cm)(vs 38% cohorte historique p=0.03)

Auteurs, Année	N pts	Rt	Ct	pCR (%)	Exerese R0 (%)	Troubles cicatrisation	Contrôle local (années)	Survies
Sauer 1999	23	60gy (2x1,5gy/j) split course 2 parties	Adria Ifosfamide	4/22 (18%)	91% (20/22)	5% (1/22)	100% à 2 ans	68% S sans meta a 3 ans
Ryan 2008	25	8*3,5 gy	Adria (pas pdt rt) Ifosfamide	40 %	88 %	20 % (avec chir) 84% tox gr4	88 % a 2 ans	84% SG a 2 ans 62% DFS a 2 ans
Kraybill 2010	59	2 parties 2x22gy split course	MAID Marges rt 9cm autour gtv !!	27 %	91 %	11 % 83% tox gr4 et 5% gr 5!!!	91 % a 3 ans Mais ,, 77,8% a 5 ans 9,4% amput	SG: 71% (avec ct) vs 45% a 7 ans DFS 56% @5 ans
Delanney , mullen 2012	48	2x 22 gy (44gy)	MAID x3 pdt RT puis 3 apres RT			30% NF 29% compl cutanees 29% troubles cicatrisation 1SMD	92 % @ 5 ans DFS 70%@ 5 ans vs 42% serie histotique	87% @5 ans (vs 58%) 66% @ 10 ans (haut grade > 8 cm)(vs 38% cohorte historique p=0.03)
Stubbe 2016	53	50-64 gy	Adria Ifo2 cycles (64.2% combines a hyperthermie)		81,1%	29.6% tox gr 3 34% tox gr4	89.9% @ 3 5 et 10 ans	83;3%@5 ans 66.6%#5 ans

Neoadjuvant chemoradiation (modified Eilber protocol) versus adjuvant radiotherapy in the treatment of extremity soft tissue sarcoma

Chris Lehane,¹ Frederick Ho,² Stephen R Thompson,^{2,3} David Links,^{1,3} Craig Lewis,^{3,4} Robert Smees,^{2,3} Andrew Parasyn,¹ Michael Friedlander,⁴ Janet Williams² and Phil Crowe^{1,3}



- Etude rétrospective 63 pts eilber RTCT (adria 3 jours suivie de RT 30 gy en 20 fractions bifractionnee (29pts) vs RT post op 60-66 gy (34 pts)
- Contrôle local identique (10% vs 15% rechute locale p=0.87)
- Toxicité aigue identique (4 pts dans chaque bras)
- Toxicité tardive meilleure groupe RTCT (3.4% vs 27% p=0;02)

La RTCT concomitante

EN résumé

- Schémas de RT : hypo fractionnés ou split course : jamais normo-fractionnés!!!
- Adria ou Ifosfamide monothérapie : décevant (5-12% pCR) / toxicité acceptable env 5-15%
- Meilleurs résultats obtenus avec AI ou MAID (18-40% pCR)
 - mais ...



Expérience
toulousaine /
Nancéenne???

- Nécessité suivi au long cours pour effets tardifs



La RTCT concomitante

Essais randomisés : chimio néo/adj :

- contrôle local identique à rtct concomitante
- mais ...



Le fait d'administrer CT ne dispense pas de radiothérapie!!!

Kraybill 2010, Gronchi 2012, woll 2012

Les Thérapeutiques ciblées

- Rationnel
- Sarcomes: surexpression de VEGF dans le sang et les tissus tumoraux (*Verweij 2013*)
- Pazopanib a obtenu AMM dans STM métastatique
- Avec RT concomitante : normalisation vascularisation donc meilleure oxygénation tissu: efficacité RT (*Jain 2002, 2005, li 2005 Senan 2007*)
- Le risque :
 - ↗ tox dans le champs d'irradiation
 - mais aussi toxicité propre au trt cible (ex tox thyroïde, hta, fonction hépatique etc)

Les thérapies ciblées

Auteurs, Année	N pts	Rt	Trt ciblé	pCR (%)	Exeres e R0 (%)	Troubles cicatrisation Complications autres	Contrôle local (années)
Yoon 2011	20	28*1,8	Bevacizumab	20%	75%	20% 20% tox gr 3	95% a 2 ans (1 seule rl retroP)
Canter 2014	8	25*2	Sorafenib 200 mg * 2 / j++	38%	75%	38%	100% à 3 ans
Meyer 2013	16	8*3,5 gy	Ifo +Sorafenib 400 mg / j + AI avant et apres RT	44%	94%	50% neutropénie fébrile 94% NP gr 3/4	100% à 2 ans
Jakob 2015	16 6 mbres 10rp	45-50,4 gy	Sutent 37,5 mg/ j	35%	93%	29% 50% gr 3 (hemato/ dermato) 6% gr 4	87,5% a 3 ans
Haas 2015	11	25*2 gy	Pazopanib 800 mg/j	40%	—	20% 27% tox hépatique gr 3	
Bonvalot	20	28*1,8	nbtxr3	18%		5%	

Les Thérapeutiques ciblées

- Ccl
- Résultats encourageants mais ...
- à confirmer dans essais plus grands
- Nécessité de suivi au long cours (effets tardifs , QOL)
- Chez l'animal : tki ↗ risque métastatique
(Eboz, 2009, Paez-Ribes, 2009): homme??




En adjuvant seulement strategie « sandwich »

Original Article

Cancer Chemotherapy and Pharmacology
March 2012, Volume 69, Issue 3, pp 613-620

First online: 24 September 2011

Adjuvant therapy for resectable high-risk soft tissue sarcoma: feasibility and efficacy of a sandwich chemoradiotherapy strategy

Christian H. Brandts , Christiane Schulz, Normann Willich, Björn Steffen, Jendrik Harges, Georg Gosheger, Winfried Winkelmann, Hubert Serve, Achim Heinecke and 2 more



Phase II 27 patients

2 cycles de CT par AI puis RT puis CT

Tolerance correcte: quasiment pas d'arret ni de retard

81,5% survie @ 5 ans



Conclusion

- Peu de données dans la littérature (néoadjuvant+++)
- Toulouse & Nancy : A vos plumes !!!



- Chimio : peut être mieux en associations sous couvert d'une bonne maîtrise des toxicités
- Trt ciblés : intéressants mais peu d'études et besoin de recul sur les toxicités
- Perspectives: avec CT concomitante : ↓ dose RT?? ↓ effets tardifs?
- Immunothérapie: nouvelle ère?
- Notion de cout????