Directives de traitement de la Société Suisse de Radio-Oncologie (SSRO)

Radiothérapie des sarcomes des parties molles des extrémités chez les adultes

Stefan Brodmann[a], Gabriela Studer[b], Frank Zimmermann[c] Daniel Zwahlen[d], Norbert Lombriser[e]

[a] Clinique de Radio-oncologie, Hôpital cantonal de Winterthour; [b] Clinique de Radio-oncologie, Hôpital universitaire de Zurich;
[c] Clinique de Radiothérapie et de radio-oncologie, Hôpital universitaire de Bâle; [d] Institut de radiothérapie, Hôpital cantonal des Grisons, Coire;
[e] Clinique de Radio-oncologie, Hôpital du Triemli, Zurich

Les articles de la rubrique «Page des sociétés de discipline» ne reflètent pas forcément l'opinion de la rédaction. Les contenus relèvent de la responsabilité rédactionnelle de la société de discipline médicale ou du groupe de travail signataire.

Préambule

Les sarcomes des parties molles sont des tumeurs (très) rares rencontrées chez les adultes (ils représentent moins de 0,1% des tumeurs malignes), qui touchent 4,74/100 000 personnes chaque année et sont à l'origine de 2% [1, 2] de décès liés aux cancers. Un dépistage précoce, suivi d'un premier traitement, est déterminant pour le pronostic vital; en effet, un tissu non affecté pouvait, autrefois, être contaminé par une biopsie mal pratiquée, qui pouvait, dans le pire des cas, entraîner une amputation inutile. Afin d'uniformiser et optimiser ces résultats du traitement des sarcomes des parties molles, la *Swiss National Sarcoma Advisory Board* a rédigé, l'année dernière, plusieurs directives relatives au diagnostic, au traitement et au suivi des sarcomes des parties molles qui sont accessibles par internet (www.sarcoma.ch).
La Société Suisse de Radio-Oncologie a, sur le modèle de la *Swiss National Sarcoma Advisory Board*, élaboré des directives en matière de traitement des sarcomes des parties molles des extrémités et du rétropéritoine chez les adultes. Dans le cadre de l'élaboration de ces normes, les directives supplémentaires suivantes ont été prises en compte: European Society for Medical Oncology ESMO [3], British Sarcoma Group BSG [4], National Comprehensive Cancer Network® NCCN, version 2.2014 [5].

Introduction

Etant donné que, dans le traitement des sarcomes des parties molles des extrémités, l'amputation, contrairement à la chirurgie conservatrice associée à la radiothérapie, n'a pas d'effet significatif [6, 7], la conservation de l'extrémité et de sa fonction est capitale de nos jours; en effet, l'on enregistre actuellement seulement 5–10% de cas d'amputation [7, 8]. Le traitement des tumeurs résécables consiste, dans la plupart des

SRO Swiss Society for Radiation Oncology
Schweizer Gesellschaft für Radio-Onkologie
Société Suisse de Radio-Oncologie
Società Svizzera della Radio-Oncologia

cas, en une chirurgie conservatrice des extrémités et une radiothérapie; en effet, les deux études prospectives randomisées menées ont démontré une amélioration du contrôle local de la tumeur, de 70 à plus de 95%, grâce à la radiothérapie associée. Cela vaut aussi bien pour les sarcomes bien différenciés (G1) que pour les sarcomes moyennement à peu et peu différenciés (G2–G3) [9–11]. La période entre la radiothérapie préopératoire et la résection varie généralement entre 3 et 6 semaines [12] et l'intervalle entre l'intervention chirurgicale et la radiothérapie postopératoire varie, elle, entre 4 et 6 semaines. Les écarts entre les périodes dépendent, entre autres, de la cicatrisation de la peau après une radiothérapie, ou de la cicatrisation de la plaie après une résection et peuvent être rallongés si nécessaire.
Les facteurs de risque les plus importants pouvant entraîner une récidive locale [13, 14] sont le degré de différenciation (HR 4,8), certains sous-types histopathologiques (fibrosarcome, tumeur périphérique des gaines nerveuses, HR 2,5), la couche sous-fasciale («profonde»), la localisation anatomique (corps vs extrémités, HR 1,4), et la taille de la tumeur (>5–10 cm, HR 1,3). Par ailleurs, il existe toujours un risque de récidive locale avec des résections histologiquement incomplètes (R1) lorsqu'elles ne sont pas préparées 37,5% [15]. Il y a de l'expérience non randomisée que l'on puisse renoncer à la radiothérapie comme traitement adjuvant chez les patients avec des sarcomes des parties molles avec un risque bas pour une récidive locale [16].
Le groupe de Princess Margaret Hospital (PMH) de Toronto a publié, jusqu'ici, la seule étude prospective randomisée (SR2) [12], dans laquelle on a comparé la radiothérapie préopératoire avec des doses modérées

qui ont été utilisées (50 Gy en 25 fractions, 5 fractions par semaine), associées à de plus petits volumes cibles, et la radiothérapie postopératoire avec des doses plus importantes (66–70 Gy en 33–35 fractions, 5 fractions par semaine) et des volumes cibles plus grands. Dans les deux cas, l'on a enregistré le même niveau de régression de la tumeur. Bien que des infections postopératoires soient très fréquentes après une radiothérapie préopératoire (35 vs 17%, p = 0,01), l'on a noté une nette amélioration de l'état de santé chez les patients (sur 129 cas étudiés) ayant subi une radiothérapie préopératoire: fibrose ≥ degré 2 (31,5 vs 48,2%, p = 0,07), raideurs articulaires (17,8 vs 23,2%, p = 0,51), œdèmes (15,1 vs 23,2%, p = 0,26) [17]. Ces données ont été récoltées avant l'existence en clinique de la radiothérapie moderne «radiothérapie par modulation d'intensité» (voir ci-dessous). L'objectif était de réduire davantage la toxicité à long terme grâce à l'introduction de ladite technique de radiothérapie.

Comme conséquences sur le long terme, des fractures de l'os long surviennent généralement après l'administration de hautes doses de radiation (environ 50 Gy). Des doses précises, à ne pas dépasser, ont donc été définies [18]. La charge sur l'os (durée d'irradiation et dose totale de radiation) est réduite avant opération et l'est davantage avec l'introduction des techniques d'irradiation modulées (cf. ci-dessous).

Grâce à une technique de radiothérapie modulée (radiothérapie à intensité modulée: RCMI, à la volumetric modulated Arc therapy: VMAT), la dose peut être mieux adaptée en fonction du volume cible, contrairement à la technique non modulée. La quantité de la dose peut être réduite pour les tissus normaux (peau, tissus mous, os, nerfs). Bien qu'aucune analyse ne prouve actuellement que la technique de radiothérapie modulée permet de réduire les taux d'infections postopératoires ou les dommages sur le long terme [19], il est important d'utiliser, par défaut, les techniques modernes par modulation d'intensité dans toutes les situations, grâce auxquelles il est possible de réduire considérablement la dose en dehors des volumes cibles (notamment en ce qui concerne les structures de risque). L'association d'une radiothérapie intraopératoire (brachythérapie ou une irradiation intraopératoire appliquée par électrons, dose 12,5–15 Gy) à une radiothérapie externe est une solution adéquate, permettant d'appliquer, sur les zones hautement exposées et situées très près des organes à risque, la dose requise de radiation [20, 21].

Dans le cas des sarcomes non résécables/non opérés, la radiothérapie (souvent palliative) apparaît, en fonction des situations, comme l'unique alternative à l'amputation, et nécessite de fortes doses d'irradiation: La régression locale de la tumeur est remarquable après 5 ans, lorsqu'une dose de radiation supérieure à 63 Gy est administrée (60 vs 22%, p = 0,02) [22].

L'association d'une irradiation avec des protons à une hyperthermie est un traitement expérimental pour les tumeurs non résécables, autorisé exclusivement dans le cadre d'études cliniques; actuellement, la sélection des patients pour la phase I/II HYPROSAR de l'étude suisse (NCT01904565) est en cours.

Tableau 1: Indications de radiothérapie des sarcomes des tissus mous des extrémités.

1. Méthode curative radiothérapie avant ou après la chirurgie d'épargne des extrémités
A Radiothérapie obligatoire
Grade de différenciation modéré et faible (G2–3)
T1b (<5 cm, sous-fasciale)
T2a/b (>5 cm, superficiel ou sous-fasciale)
Bon grade de différenciation (G1)
T2b (>5 cm, sous-fasciale)
B Radiothérapie facultative
Grade de différenciation modéré et faible (G2–3)
T1a (<5 cm, superficiel)
Bon grade de différenciation (G1)
T2a (>5 cm, superficiel)
C Radiothérapie généralement déconseillée
Bon grade de différenciation (G1)
T1a/b (<5 cm, superficiel ou sous-fasciale)
2. Méthode palliative (fréquente): sarcome non amputable

Les stades de la tumeur sont présentés dans la classification de l'AJCC (AJCC Cancer Staging Handbook 7th Ed, Springer 2010, ISBN 978-0-387-88442-4).

Traitement curatif par chirurgie conservatrice et radiothérapie

Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction, une dose plus importante d'irradiation suffit lors de la phase préopératoire – contrairement à la phase postopératoire. En outre, cette dose peut être administrée par des petits volumes sur une période plus courte (5 semaines au lieu de 6½), permettant ainsi une meilleure tolérance au traitement sur le long terme et plus de confort pour le patient. C'est la raison pour laquelle la radiothérapie préopératoire est idéale, lorsque l'imagerie permet de détecter la largeur exacte de la tumeur et lorsque le diagnostic histopathologique confirme la maladie, les spécialistes dans la question de la chirurgie oncologique et ceux de la radio-oncologie discutent, entre autres (Tumorboard), de la séquence de traitement de la maladie. Dans tous les cas où un tissu normal peut être épargné, il est important d'utiliser les techniques de radiothérapie à modula-

tion d'intensité. Généralement, une radiothérapie est indiquée pour le traitement des sarcomes modérément et peu différenciés (G2–G3), des sarcomes sous-fasciaux et des grands sarcomes (>5 cm, G1 inclus). Les sarcomes non réséqués en tissu sain (R1), ne pouvant être repris chirurgicalement, sont une indication classique pour la radiothérapie postopératoire.

Le tableau 1 est un récapitulatif des indications relatives à une radiothérapie: obligatoire (A), facultatif (B). La radiothérapie ne sera pas recommandée que dans très peu de cas, bien définis (C). Il convient de noter que des facteurs additionnels – comme des marges de résection, un contact direct du sarcome avec le faisceau neuro-vasculaire ou une infiltration dans ladite structure, une histopathologie à haut risque – sont déterminants dans la thérapie. Il est possible, que, sur la base des facteurs sus-évoqués, l'indication pour une radiothérapie vaille également pour un stade tumoral du groupe C. Les présentes directives de traitement ne reflètent pas entièrement toutes les situations cliniques possibles; la recommandation thérapeutique individuelle doit être déterminée dans le cadre de consultations spécialisées.

Radiothérapie préopératoire

Comme indiqué dans le tableau 2, la dose délivrée de radiothérapie préopératoire percutanée, normalement fractionnée (2 Gy par fraction), est de 50 Gy: Dans l'étude SR2 [12], un complément d'irradiation percutanée postopératoire de 16 à 20 Gy a été délivré dans les sarcomes non réséqués en tissu sain micro- et macroscopiquement. Dans une analyse subséquente et non randomisée du même groupe [23], conçu sur une base de données recensées de manière prospective, le complément d'irradiation postopératoire n'a pas amélioré le contrôle local de la tumeur. Toutefois, cette analyse été remise en cause en raison de la présence de plusieurs biais [24]: Par exemple, chez une partie des patients n'ayant pas reçu de complément d'irradiation de radiothérapie, la région R1 a été reprise chirurgicalement. L'on sait que le risque de récidive locale dans différents scénarios R1 est varié: Dans une analyse prospective [15], les taux de récidives locales sur une période d'observation médiane de 5,4 ans dans des résections R1 planifiées à cause de la conservation d'une structure vitale (par ex. un nerf) ou dans des liposarcomes bien différenciés non réséqués en tissu sain (R1) sont de 3,6 ou 4,2%. En revanche, les taux de récidive locale, dans une résection R1 non planifiée après une résection primaire de sarcome ou sur des résections complémentaires R1 suite à une excision de sarcome primaire et imprévue, étaient extrêmement élevés, soit 37,5 et 31,6%. Par conséquent, il faut déterminer si le complément d'irradiation postopératoire doit être appliqué, à ce moment-là dans un contexte clinique individuel dans lequel les usages potentiels contre le risque élevé de dommages durables doivent être jaugés. Une radiothérapie intraopératoire (comme susmentionné dans l'introduction) constitue, dans une telle situation, une alternative pour couvrir les zones à haut risque avec une dose adéquate. Cette option de traitement n'est pas disponible dans tous les centres de radiothérapie de la Suisse.

Pour la définition les volumes cibles, la tomographie assistée par ordinateur (CT) pour la planification doit être fusionnée aux images IRM de diagnostic enregistrées avec et sans contraste intraveineux et prises en position de traitement de la future radiothérapie. Si la tomographie assistée par ordinateur (CT) pour la planification est peut être faite avec du produit de contraste, exclusivement à l'aide d'un agent de contraste intraveineux, cela peut faciliter la délimitation de la tumeur, en particulier dans les situations où la fusion correcte au plan anatomique avec les images IRM est impossible [25].

Il est recommandé de définir les volumes cibles d'après les indications de Dickie et O'Sullivan [26].

Radiothérapie postopératoire

Comme indiqué dans le tableau 2, la dose postopératoire, normalement fractionnée (2 Gy par fraction), est de 66 à 70 Gy délivrée en deux séries: A partir de 50 Gy, les volumes cibles d'irradiation sont réduits (complément d'irradiation). Alternativement, la tech-

Tableau 2: Fractionnement de la radiothérapie des sarcomes des tissus mous des extrémités.

A Radiothérapie préopératoire
25 × 2 Gy = 50 Gy, 5 fractions par semaine
Option: Complément d'irradiation postopératoire après les résections R1–R2
8–10 × 2 Gy = 16–20 Gy, 5 fractions par semaine
B Radiothérapie postopératoire
33–35 × 2 Gy = 66–70 Gy, 5 fractions par semaine en 2 séries
Série 1: 25 × 2 Gy = 50 Gy, 5 fractions par semaine
Série 2 (complément d'irradiation): 8–10 × 2 Gy = 16–20 Gy, 5 fractions par semaine
Alternative 1: Complément d'irradiation intégré simultané (SIB)*
Zones à faible risque de récidive: 33 × 1,7 Gy = 56,1 Gy, 5 fractions par semaine
Zones à haut risque de récidive: 33 × 2 Gy = 66 Gy, 5 fractions par semaine
Alternative 2: Complément d'irradiation peropératoire
1 × 12,5–15 Gy, suivi d'une radiothérapie percutanée 25 × 2 Gy = 50 Gy, 5 fractions par semaine
C Sarcome inopérable
35–40 × 2 Gy = 70–80 Gy, 5 fractions par semaine, technique modulée

* A chaque session, une forte dose variable est délivrée dans les différentes zones définies.

nique de radiothérapie modulée peut être menée à l'aide d'un complément d'irradiation intégré simultané (SIB): Au lieu de ladite réduction des volumes à partir de 50 Gy, on irradiera une série dans laquelle une dose plus élevée par rapport aux autres zones est délivrée dans la zone à haut risque [26]. Une autre alternative consiste en l'application d'un complément d'irradiation de radiothérapie intraopératoire de 12,5 à 15 Gy, complétée après un intervalle de temps de 3 à 6 semaines par une radiothérapie postopératoire percutanée normalement fractionnée de 50 Gy. Cette alternative, coûteuse en termes de logistique et qui ne s'opère pas de façon routinière, nécessite une bonne préparation/coordination des équipes chargées de l'opération et de la radiothérapie.

Pour permettre une identification exacte de la région à risque à irradier après l'opération, le chirurgien doit marquer la périphérie du lit tumoral ou la zone critique et d'autres structures importantes à l'aide de clips posés pendant l'intervention [5].

L'approche de la tomographie assistée par ordinateur (CT) pour la planification a déjà été décrite dans la section radiothérapie préopératoire. Les volumes cibles doivent être définis d'après Dickie et O'Sullivan [26].

Sarcomes non résecables

La dose maximale tolérable (70 à 80 Gy en 35 à 40 fractions, 5 fractions par semaine) doit être administrée (voir le tab. 2). Pour la protection des tissus normaux, on doit avoir recours à des techniques de radiothérapie avec modulation d'intensité [5].

Financement / Conflits d'intérêts potentiels
Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article. Nous nous remercions PD Dr Sabine Bieri pour l'édition de la traduction française.

Références

1 Badellino F, Toma S. Treatment of soft tissue carcoma: a European approach. Surg Oncol Clin N Am. 2008;17(3):649–72.
2 Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. Eur J Cancer. 2013;49(3):684–95.
3 The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25(Suppl 3):-iii102–iii112.
4 Grimer R, Judson I, Peake D, Seddon B. Guidelines for the Management of Soft Tissue Sarcomas. Sarcoma 2010. Article ID 506182.
5 nccn.org [Internetseite, Zugriff am 21.11.2014]. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network®.
6 Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, et al. Treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities. Ann Surg. 1982;196(3):305–15.
7 Alamanda VK, Crosby SN, Archer KR, Song Y, Schwartz HS, Holt GE. Amputation for extremity soft tissue sarcoma does not increase overall survival: A retrospective cohort study. Eur J Surg Oncol. 2012; 38(12):1178–83.
8 Clark MA, Thomas JM. Amputation for soft-tissue sarcoma. Lancet Oncol. 2003;4(6):335–42.
9 Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomised 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.
10 Pisters PWT, Harrison LB, Leung DHY, 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.
11 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):2484–89.
12 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.
13 Pisters PTW, Leung DHY, 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.
14 Jebsen NL, Trovic CS, Bauer HCF, Rydholm A, Monge OR, Hall KS, et al. Radiotherapy to improve local control regardless of surgical margin and malignancy grade in extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: a Scandinavian sarcoma group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;71(4):1196–1203.
15 Gerrand CH, Wunder JS, Kandel RA, O'Sullivan B, Catton CN, Bell, et al. Classification of positive margins after resection of soft-tissue sarcoma of the limb predicts the risk of local recurrence. J Bone Joint Surg 2001.
16 Pisters PTW, Pollock RE, Lewis VO, Yasko AW, Cormier JN, Respondek PN, et al. Long-term results of prospective trial of surgery alone with selective use of radiation for patients with T1 extremity and trunk soft tissue sarcomas. Ann Surg. 2007;246(4):675–82.
17 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.
18 Dickie CI, Parent AL, Griffin AN, Fung S, Chung PWN, 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):1119–1124.
19 O'Sullivan B, Griffin AM, Dickie CI, Sharpe MB, Chung PWM, Catton CM, et al. Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma. Cancer. 2013;119(10):1878–84.
20 Calvo FA, Sole CV, Polo A, Cambeiro M, Montero A, Alvarez A, et al. Limb-sparing management with surgical resection, external-beam and intraoperative electron-beam radiation therapy boost for patients with primary soft tissue sarcoma of the extremity. Strahlenther Onkol. 2014;190(10):891–98.
21 Nag S, Shasha D, Janjan N, Petersen I, Zaider M. The American brachytherapy society recommendations for brachytherapy of soft tissue sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;49(4):1033–43.
22 Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, Goldberg SI. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63(3):852–9.
23 Yami AA, Griffin AM, Ferguson PC, Catton CN, Chung PWN, 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(5):1191–7.
24 DeLaney TF, Chen YL. Positive surgical margins in soft tissue sarcoma treated with preoperative radiation: is a postoperative boost necessary: in regard to Al Yami et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:1191–1197). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80(3):959–60.
25 Wang D, Bosch W, Roberge D, Finkelstein SE, Petersen I, Haddock M, et al. RTOG sarcoma radiation oncologists reach consensus on gross tumor volume and clinical target volume on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in radiation therapy oncology group studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81(4):e525–528.
26 Dickie CI, O'Sullivan B. Soft tissue sarcoma. In: Lee NY and Lu JJ, editors. Volume Delineation and Field Setup. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. p. 277–286.

Correspondance:
Daniel Zwahlen, M.D., M.B.A.
Radiation Oncology
Loëstrasse 170
CH-7000 Chur
daniel.zwahlen[at]gmx.ch