

LA RADIOTHÉRAPIE MODERNE PRÉ- OU POSTOPÉRATOIRE POUR LES SARCOMES DES TISSUS MOUS DES MEMBRES

N. JANSEN (1), P. COUCKE (2), Z. JÁNVÁRY (3)

RÉSUMÉ : Les sarcomes des tissus mous sont des cancers rares qui nécessitent une approche multidisciplinaire, au niveau diagnostique et en ce qui concerne le traitement et le suivi. La chirurgie (exérèse tumorale large en marges saines) est la base du traitement. Le risque de récurrence étant élevé pour certains sous-groupes de patients, une radiothérapie adjuvante est le plus souvent préconisée. Classiquement, ce traitement était donné en postopératoire, mais une radiothérapie préopératoire, dite «néo-adjuvante», offre un certain nombre d'avantages. Nous discutons également l'adaptation de la radiothérapie à la chirurgie et vice versa, ainsi que le parcours classique d'un patient traité pour un sarcome des tissus mous. Finalement, quelques évolutions techniques futures sont brièvement présentées.

MOTS-CLÉS : *Sarcome des tissus mous - Radiothérapie néo-adjuvante - Itinéraire clinique*

PRE- OR POSTOPERATIVE ADJUVANT RADIOTHERAPY FOR SOFT TISSUE SARCOMAS OF LIMBS

SUMMARY : Soft tissue sarcomas are rare tumours requiring a multidisciplinary approach of the diagnostic process, the treatment and the follow up. Radical surgery remains the basis of the oncological treatment. Adjuvant radiotherapy is often added to surgery because of a high risk of local recurrence for specified patient groups. Nowadays, the adjuvant approach is often replaced by a neo-adjuvant approach as this pre-operative radiotherapy offers several advantages. We will also discuss the adaptation of the surgery to the radiotherapy and vice versa, and we present the clinical pathway for most of soft tissue sarcoma patients. We conclude with a series of technical innovations.

KEYWORDS : *Soft tissue sarcoma - Neo-adjuvant radiotherapy - Clinical pathway*

INTRODUCTION

Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs malignes rares, se présentant au niveau des divers tissus conjonctifs extra-squelettiques. Ils représentent moins que 0,5% des tumeurs malignes. Selon le dernier rapport du Registre Belge de Cancer (2004-2008), on découvre de 42 à 65 tumeurs des tissus mous par année en Wallonie, contre 14 à 19 à Bruxelles et 84 à 105 en Flandre. On les retrouve à tout âge autant chez l'homme que la femme. Leur origine est le plus souvent complètement inconnue, bien que l'information sur des translocations génétiques soit maintenant disponible pour certaines lésions. Un grand nombre de variations anatomiques existe et, généralement, on distingue les tumeurs des membres de celles au niveau du tronc. Nous nous limiterons à la discussion des sarcomes des membres, partant du principe que les localisations tronculaires et, en particulier, rétropéritonéales, ont une approche spécifique. De même, nous ne discuterons pas les localisations viscérales dont le traitement ressemble souvent à la prise en charge d'une tumeur de l'organe concerné. Par ailleurs, il existe une grande variation de types histologiques et certaines formes déterminent un profil de progression différent (exemple : la progression par voie

lymphatique caractéristique du synoviosarcome). Du point de vue d'un radiothérapeute, la signification thérapeutique du sous-type histologique n'est pas évidente.

LA PLACE CENTRALE DE LA CHIRURGIE

Quand on découvre les tumeurs des tissus mous, elles sont souvent déjà relativement volumineuses sans pour autant être douloureuses. La taille tumorale et leur «radiatorésistance» relative excluent l'approche par radiothérapie seule, l'exception étant les indications palliatives. En plus, une chirurgie suboptimale (marges de résection positives, ...) ne peut pas être compensée par une dose de radiothérapie plus élevée. Donc la chirurgie radicale (avec tranches de section microscopiquement et macroscopiquement saines) est le traitement de base d'un sarcome des tissus mous. Il est donc indispensable qu'un patient potentiellement atteint d'une telle lésion soit, en première ligne également, vu par le chirurgien oncologique intéressé par ce type de tumeur. La résection de masse volumineuse et/ou en contact avec des structures fonctionnelles neuro-vasculaires ou musculaires nécessite une compétence spécifique, surtout s'il faut obtenir une résection oncologiquement complète. Le bilan oncologique, l'évaluation fonctionnelle, les modalités pratiques de la biopsie ainsi que les considérations qualitatives de la chirurgie ont été amplement discutés préalablement par les Dr Kurth et Gillet dans cette Revue (1). Les directives proposées sont toujours d'application.

(1) Chef de Clinique, (2) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

(3) Radiothérapeute-Oncologue, University of Debrecen, Medical and Health Science Center, Hongrie.

LES RÈGLES DE BASE DE LA CHIRURGIE

La publication précitée insiste sur un certain nombre de règles à respecter par l'équipe chirurgicale pour réaliser une chirurgie de qualité. Certaines de ces règles sont directement liées à la radiothérapie à (éventuellement) réaliser dans un deuxième temps. On évitera, notamment, la création de cicatrices inutilement longues, ou mal orientées (par exemple perpendiculaires à l'axe du membre) par rapport à la masse à opérer, car toute la région touchée lors de la chirurgie (et donc toute la cicatrice) est à prendre comme volume cible lors de la radiothérapie. L'orientation et la taille de la cicatrice peuvent fortement agrandir le volume cible, avec un risque qu'au niveau d'un membre, la radiothérapie devienne quasi «circonférentielle», ce qui augmente fortement le risque de lymphoedème post-traitement.

Ceci est également le cas pour la cicatrice de la biopsie : comme le trajet de la biopsie est à risque pour être ensemencé, ce canal est idéalement réséqué lors de la chirurgie principale.

LA RADIOTHÉRAPIE POSTOPÉRATOIRE : APPROCHE CLASSIQUE

Quelques séries randomisées prospectives ont clairement démontré l'avantage de la radiothérapie adjuvante post-chirurgie. Cette radiothérapie est délivrée sous forme d'une radiothérapie externe, une curiathérapie, ou la combinaison des deux. Citons la série la plus récente du National Cancer Institute (2) : après une résection large, 44 patients n'ont pas reçu de radiothérapie et 47 une radiothérapie. Après un suivi moyen de 9,6 ans, une réduction significative des récidives locales a été observée (22% *versus* 0%). L'efficacité de la radiothérapie a été observée pour les tumeurs bien ou moins bien différenciées. Notons toutefois que les patients avec un sarcome de haut grade avaient également reçu une chimiothérapie adjuvante. Cette série prospective, comme d'autres, n'a pourtant pas pu démontrer un effet sur la survie. Une analyse rétrospective de la base de données SEER («Surveillance Epidemiology and End Results») du «National Cancer Institute» a, par contre, démontré une amélioration potentielle de la survie après une radiothérapie adjuvante de sarcomes de haut grade (3) (73% à 3 ans *versus* 63%). Notons que, dans cette série, certains patients ont eu leur radiothérapie en préopératoire.

LA RADIOTHÉRAPIE PRÉOPÉRATOIRE : TRAITEMENT DE CHOIX

En postopératoire, le volume cible de la radiothérapie est le lit opératoire, le trajet des drains ainsi que le trajet de la biopsie, normalement déjà réséqué lors de la chirurgie récente. L'identification précise de cette région n'est pas facile et elle sera, en tout cas, plus volumineuse que la tumeur initiale. En y ajoutant des marges de sécurité, on arrive à un volume cible assez volumineux.

Un traitement préopératoire ne prend en compte que la masse tumorale clairement visible sur IRM. En plus, il est espéré que la radiothérapie préopératoire diminue le volume de la masse tumorale et son éventuelle adhérence aux structures avoisinantes, ce qui pourrait en améliorer l'opérabilité et la possibilité d'obtenir des marges de résection au large de la lésion tumorale. On peut également espérer que la tumeur, nettement moins viable après une radiothérapie, aura moins tendance à être dispersée dans la cavité de résection. L'inconvénient de cette radiothérapie préopératoire est la guérison plus difficile de la plaie en postopératoire (risque d'infection, de déhiscence cicatricielle, ...). Les équipes de radiothérapie préfèrent l'approche néoadjuvante. Celle-ci a été évaluée dans des séries randomisées (4). Après un suivi moyen de 3,3 ans, il y a une légère amélioration de la survie suite à l'approche néoadjuvante, mais ceci au détriment des complications chirurgicales (35% *versus* 17%). L'amélioration potentielle de la survie a également été retrouvée, en rétrospectif, dans une analyse de 821 patients avec un suivi moyen de 63 mois : la survie globale ainsi que la survie sans maladie sont améliorées d'environ 5% par rapport à une approche postopératoire (5).

L'ITINÉRAIRE CLASSIQUE D'UN PATIENT TRAITÉ PAR CHIRURGIE ET RADIOTHÉRAPIE D'UN SARCOME DES TISSUS MOUS

Nous résumons l'itinéraire clinique potentiel d'un patient traité en préopératoire par radiothérapie (tableau I).

ÉVOLUTIONS EN RADIOTHÉRAPIE

ÉVOLUTION DE LA DÉFINITION DU VOLUME CIBLE DE LA RADIOTHÉRAPIE

Indépendant de l'ordre du traitement, une deuxième évolution des dernières années est la réduction du volume cible. Là où les manuels

TABLEAU I. PRÉSENTATION DE L'ITINÉRAIRE CLINIQUE POTENTIEL D'UN PATIENT TRAITÉ EN PRÉOPÉRATOIRE PAR RADIOTHÉRAPIE

- Suspicion de la présence d'un sarcome par le médecin référent;
- Consultation chez le chirurgien oncologique ou tout autre oncologue;
- Réalisation d'un bilan métastatique complet, avec une évaluation locale par IRM;
- Discussion multidisciplinaire en présence du chirurgien oncologique, le radiothérapeute-oncologue, l'oncologue médical, le radiologue spécialisé et, si possible également, l'anatomopathologiste;
- Réalisation d'une biopsie par le chirurgien spécialisé mais pas de résection tumorale;
- En fonction du patient et de l'intervention prévue, éventuellement avis des ergothérapeutes, kinésithérapeutes, psychologues, nutritionnistes, ...;
- Nouvelle discussion multidisciplinaire en connaissance des données anatomopathologiques de la biopsie, entre autres éléments, la nature de la lésion et le grade de différenciation, le nombre de mitoses, ...;
- Simulation en vue de la radiothérapie, avec éventuellement un PET-CT scan en position de traitement. Lors de la simulation, un système de contention est proposé pour immobiliser le patient (ce système sera souvent basé sur un grand ou petit matelas sous vide, parfois avec une fixation supplémentaire par une feuille thermoplastique);
- Réalisation de la radiothérapie préopératoire pendant environ 5 semaines;
- Attendre la disparition de la réaction inflammatoire locale post-radiothérapie;
- Documentation de la réponse tumorale par IRM environ 4-6 semaines après la radiothérapie
- Chirurgie (résection large);
- Nouvelle discussion du résultat définitif en réunion multidisciplinaire;
- Suivi oncologique local et à distance, et suivi chirurgical spécifique (revalidation, prothèses, ...).

de radiothérapie proposaient, il y a quelques années encore, l'irradiation de l'entièreté de la loge musculaire dans laquelle se trouve ou se trouvait le sarcome, on définit maintenant un volume cible plus restreint, bien que toujours influencé par l'anatomie musculaire et, en particulier, les fascias musculaires. L'avantage d'un traitement en préopératoire est déjà qu'il y a peu de doute sur la localisation tumorale primitive, puisque largement documentée par l'IRM. On identifie ce volume comme GTV («Gross Tumor Volume»). Sa définition est assez fiable quand on utilise l'image en T1 et ce «contourage» est reproductible quand on compare les résultats obtenus par différents radiothérapeutes. Ensuite, comme pour tout traitement radiothérapeutique, une marge de sécurité est ajoutée de façon à compenser pour l'extension tumorale microscopique potentielle (CTV = «Clinical Target Volume»). C'est là qu'on pourrait s'attendre à plus de variation entre radiothérapeutes, mais en utilisant des recommandations de l'organisation RTOG («Radiation Oncology Therapy Group», Philadelphie, États-Unis) (6), on arrive facilement à un consensus sur le CTV (7). Les directives sont présentées sous forme d'un atlas illustré disponible sur le site web du

RTOG. A noter que les marges définies sont encore plus petites que celles retrouvées dans les études randomisées concernant la valeur de la radiothérapie préopératoire. Pour cette raison, certaines écoles auraient préféré garder des marges d'ordre de grandeur de 5 cm au lieu de 3 cm dans l'axe du membre. La marge radiaire (circonférentielle) est, en routine, d'un ordre de grandeur de 1,5 cm.

Ensuite, on ajoute encore une marge supplémentaire pour arriver au PTV («Planning Target Volume»). Cette dernière marge compense pour les imprécisions et erreurs possibles dans la chaîne de préparation et exécution du traitement. Ceci comporte aussi l'imprécision du positionnement liée aux mouvements éventuels du patient lors de la radiothérapie. En règle générale, la marge sera adaptée en fonction des efforts d'immobilisation ainsi qu'à la possibilité de réaliser avant la fraction de radiothérapie une imagerie de contrôle en position de traitement (IGRT : «Image Guided RadioTherapy») permettant de limiter la marge PTV à une valeur de 0,5 à 1 cm.

ÉVOLUTION DE LA TECHNIQUE DE RADIOTHÉRAPIE

La technique IMRT («Intensity Modulated RadioTherapy») et sa version plus poussée, l'arthérapie/tomothérapie, permettent d'améliorer également l'exécution de la radiothérapie. Ces techniques de radiothérapie sont essentiellement basées sur la possibilité de faire varier l'intensité du traitement dans chaque champ de radiothérapie par la création de «sous-champs». Ainsi, la distribution de dose obtenue couvrira avec plus d'homogénéité et de précision le volume cible, et souvent, il sera possible de diminuer la dose sur les organes à risque. Cette approche a fait ses preuves en radiothérapie ORL et prostatique, mais la supériorité clinique n'en a jamais été formellement démontrée prospectivement pour les sarcomes. Il paraît évident que, pour ce type de tumeurs plutôt rares, il est difficile d'obtenir un recrutement suffisant pour conduire des études comparatives destinées à démontrer la supériorité de ces techniques particulières de radiothérapie. Il n'en reste pas moins que par leur forme, par leur volume et par rapport aux tissus mous, ces tumeurs conviennent théoriquement parfaitement bien pour de telles approches techniques (8).

ÉVOLUTION DE LA DOSE ET LA NATURE DE LA RADIOTHÉRAPIE

Pendant des décennies, les schémas de dose totale et dose par fraction sont restés stables pour un grand nombre de localisations tumorales. Ceci est également le cas pour les sarcomes des tissus mous. On propose 25-27 fractions de 2 Gray (Gy) comme traitement adjuvant en postopératoire en cas de marges suffisantes, 33-35 fractions en cas de marges positives, insuffisantes ou inconnues, et 25-30 fractions en préopératoire. Là où, dans d'autres domaines de la radiothérapie, l'amélioration de la précision a permis d'augmenter la dose par fraction, ou de passer à des traitements en conditions stéréotaxiques, ceci n'a pas (encore) été évalué pour les sarcomes des tissus mous. Le volume tumoral, déjà discuté, n'y est pas étranger.

Par contre, pour les néoplasies dites «radio-résistantes», on peut envisager d'augmenter la dose, mais on peut également modifier la nature de la radiothérapie. Nous évoquons ici les possibilités techniques dosimétriques et radiobiologiques de l'utilisation de faisceaux de particules en radiothérapie (hadronthérapie).

Ce type de traitement est réservé, généralement, pour les lésions inopérables, et relativement peu de séries cliniques sont actuellement disponibles. Cette approche n'est pas encore disponible en Belgique. Un aperçu détaillé francophone des données cliniques a été publié récemment (9).

AJOUT DE LA CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE ET AUTRES INNOVATIONS

Nous avons déjà attiré l'attention sur les avantages de réaliser une radiothérapie néoadjuvante, avant la chirurgie. Sans entrer dans les détails concernant le rôle de la chimiothérapie dans le traitement des sarcomes des tissus mous, il convient de préciser qu'il y a aussi des séries de chimiothérapie néoadjuvante, dont certaines combinent la chimiothérapie et la radiothérapie. Les données ne sont pourtant pas encore assez matures et, en tout cas, l'approche combinée semble associée à une toxicité importante (10). Pour les sarcomes agressifs, il faudra espérer que les drogues et méthodes d'administration plus ciblées arriveront à obtenir un effet antitumoral et/ou radiosensibilisant, tout en évitant la toxicité d'un traitement moins ciblé. Un domaine prometteur, mais encore embryonnaire, est celui des nanoparticules (11). Ces nanoparticules sont utilisées comme

vecteurs pour transporter des drogues actives de façon ciblée au niveau des cellules tumorales. Certains chercheurs évoquent même la possibilité d'activer les nanoparticules afin qu'elles larguent les composants actifs localement et ce, par un stimulus externe comme, par exemple, l'hyperthermie. Les nouveaux concepts thérapeutiques sont déjà en cours d'évaluation clinique. Surtout cette dernière combinaison semble prometteuse car l'hyperthermie en soi, et en combinaison avec la chimiothérapie et/ou la radiothérapie, a déjà été investiguée avec succès pour les sarcomes des tissus mous (12).

CONCLUSION

Pour les sarcomes des tissus mous des membres, la radiothérapie adjuvante est de plus en plus remplacée par la radiothérapie préopératoire. Tout traitement par radiothérapie s'adapte à la chirurgie, et vice versa. La radiothérapie moderne offre des traitements de plus en plus précis, mais d'autres évolutions techniques comme la stéréotaxie ou l'hypofractionnement ne sont probablement pas indiqués à cause du volume tumoral. Des données intéressantes indiquent qu'il pourrait y avoir prochainement une place pour l'hyperthermie et d'autres évolutions techniques. Pour des patients sélectionnés, l'hadronthérapie permettra d'améliorer la réponse à la radiothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kurth W, Gillet P.— Boules et autres masses. Prise en charge rationnelle des tumeurs des tissus mous. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 763-770.
2. Yang JC, Chang AE, Baker AR, 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**, 197-203.
3. 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**, 203-209.
4. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al.— Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*, 2002, **359**, 2235-2241.
5. Sampath S, Schultheiss TE, Hitchcock YJ, et al.— Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma : multi-institutional analysis of 821 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, **81**, 498-505.
6. Wang D, Bosch W, Roberge D, 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**, e525-528.

7. Wang D, Bosch W, Kirsch DG, et al.— Variation in the gross tumor volume and clinical target volume for pre-operative radiotherapy of primary large high-grade soft tissue sarcoma of the extremity among RTOG sarcoma radiation oncologists. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, **81**, e775-780.
8. Stewart AJ, Lee YK, Saran FH.— Comparison of conventional radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for post-operative radiotherapy for primary extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol*, 2009, **93**, 125-130.
9. Pommier P, Sunyach M-P, Hu Yi, et al.— Radiothérapie des sarcomes : hadronthérapie, pour qui, pour quoi ? *Bulletin du Cancer*, 2010, **97**, 657-672.
10. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, 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**, 4613-4621.
11. Susa M, Milane L, Amiji MM, et al.— Nanoparticles: a promising modality in the treatment of sarcomas. *Pharm Res*, 2011, **28**, 260-272.
12. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al.— Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. European Organisation for

Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG); European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO). *Lancet Oncol*, 2010, **11**, 561-570.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr N. Jansen, Service de Radiothérapie-Oncologie, CHU de Liège, Belgique.
Email : nicolas.jansen@chu.ulg.ac.be