

Université de Montréal

**Évaluation de la survie et de la progression de la
maladie des patients diagnostiqués avec un
sarcome métastatique des tissus mous traité par
chimiothérapie palliative**

par
Coralie Laflamme Lefebvre

Programme de Sciences biomédicales
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de M.Sc. en Sciences biomédicales
en Sciences biomédicales
option musculosquelettique

Septembre 2016

© Coralie Laflamme Lefebvre, 2015

Résumé

Les sarcomes de haut grade présentent une progression métastatique dans approximativement 50 % des cas. Les bénéfices des traitements de chimiothérapie palliatifs pour les métastases à distance restent modestes. L'objectif primaire de cette étude est d'évaluer la progression de la maladie et la survie des patients diagnostiqués avec un sarcome des tissus mous métastatique traité par chimiothérapie palliative.

Une revue de dossiers rétrospective des 68 patients ayant reçu de la chimiothérapie palliative pour leurs sarcomes métastatiques entre 2003 et 2013 à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont a été réalisée. Une mise en banque des données d'un groupe n'ayant pas eu de chimiothérapie de 36 patients ayant eu un diagnostic de sarcomes métastatiques des tissus mous sans traitement de chimiothérapie a été effectuée rétrospectivement.

La survie globale médiane obtenue avec traitements de chimiothérapie était plus du double de celle sans traitement, soit de 20 mois et 7 mois, respectivement ($p=0.0001$). La survie globale de tous les groupes histologiques ayant eu des traitements de chimiothérapie était améliorée, particulièrement pour les léiomyosarcomes et sarcomes synoviaux, bien que la différence entre les groupes traités et non traités n'était pas statistiquement significative. Lorsque la chimiothérapie était administrée en thérapie combinée lors de la première ligne de traitement, la survie sans événement était significativement augmentée ($p=0.0184$) et les taux de réponse favorables étaient deux fois plus élevés.

En conclusion, les résultats ont montré une survie significativement améliorée pour tous les groupes histologiques ayant eu des traitements de chimiothérapie. Néanmoins, les patients avec une réponse favorable demeurent avec une faible espérance de vie. D'autres options de traitements sont nécessaires.

Mots-clés : Sarcomes des tissus mous, métastases, palliative, chimiothérapie, survie.

Abstract

High-grade sarcomas present a metastatic progression in approximately 50% of cases. The effectiveness of palliative chemotherapy as a treatment of systemic metastases is still modest. The main objective of this study is to assess disease progression and survival of patients diagnosed with metastatic soft tissue sarcomas treated with palliative chemotherapy.

A retrospective chart review of 68 patients treated with palliative chemotherapy for metastatic soft tissue sarcomas between 2003 and 2013 at Maisonneuve-Rosemont Hospital was achieved. Data for control group of 36 patients with metastatic soft tissue sarcomas not treated with chemotherapy was collected retrospectively.

Median overall survival with chemotherapy treatments was more than two times overall survival without treatments, which were 20 months and 7 months, respectively ($p=0.0001$). Overall survival was improved for all histologic subtypes with chemotherapy treatments, especially for leiomyosarcomas and synovial sarcomas, even though the difference in survival was not statistically significant between treated and untreated groups. When chemotherapy was given in combined therapy during first line of treatment, event-free survival was statistically longer ($p=0.0184$) and favourable responses rates were doubled.

In conclusion, results have shown a significantly improved overall survival in all histological groups with chemotherapy treatments. Nevertheless, patients with favourable response to chemotherapy have poor outcomes. Additional treatment options are needed.

Keywords: Soft-tissue sarcomas, metastasis, palliative, chemotherapy, survival.

Table des matières

Résumé.....	ii
Abstract.....	iii
Table des matières.....	iv
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures	vii
Liste des sigles et abréviations	viii
Remerciement	x
SECTION 1. INTRODUCTION - LE SARCOME PRIMAIRE	2
Épidémiologie.....	2
Étiologie.....	3
Présentation clinique.....	4
Diagnostic	5
Diagnostic radiologique.....	6
Biopsie.....	8
Diagnostic histologique	9
Stadification	9
Facteurs pronostic	12
Prise en charge.....	14
SECTION 2. MALADIE MÉTASTATIQUE.....	17
SECTION 3. CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE.....	19
Critères de sélection.....	20
Agents de chimiothérapie	21
Les anthracyclines.....	21
Dacarbazine	23
Cyclophosphamide.....	24
Ifosfamide	24
Gemcitabine et docétaxel	25
Taxanes	26

Trabectedine.....	27
Pazopanib	27
Histologie tumorale.....	28
Évaluation de la réponse	28
SECTION 4. MÉTHODOLOGIE	30
Sélection des patients	30
Critères d'inclusion.....	30
Critères d'exclusion.....	31
Données recueillies	31
Traitement des données	33
Éthique et confidentialité	33
SECTION 5 : OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	34
Objectifs primaires	34
Objectifs secondaires.....	34
SECTION 6 : RÉSULTATS	35
Caractéristiques démographiques et cliniques	35
Groupes traités et non traités par chimiothérapie.....	37
Histologie	38
Régimes de chimiothérapie	42
Monothérapie ou thérapie combinée.....	43
L'âge	45
Survie sans évènement (EFS)	46
Taux de réponse à la chimiothérapie	48
SECTION 7. DISCUSSION.....	50
SECTION 8. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	64
SECTION 9. BIBLIOGRAPHIE	68

Liste des tableaux

Tableau I. Système de stadification AJCC pour les sarcomes des tissus mous	11
Tableau II. Assignation du grade selon l'échelle de statut de performance ECOG	21
Tableau III. Caractéristiques cliniques des groupes ayant eu des traitements de chimiothérapie et n'ayant pas eu de traitement	36
Tableau IV. Survies médianes et globales pour les groupes de patients traités et non traités par chimiothérapie	38
Tableau V : Survie globale des patients ayant eu de la chimiothérapie selon les types histologiques de sarcomes	39
Tableau VI : Survie médiane des patients ayant ou non reçu de la chimiothérapie et survie globale selon les différentes histologies	41
Tableau VII : Traitements de chimiothérapie administrés au groupe de patients traités	43
Tableau VIII : Survie médiane parmi les types histologiques selon le groupe de traitement (monothérapie versus thérapie combinée)	45
Tableau IX : Survie sans évènement (EFS) médian pour chaque ligne de traitement.	46
Tableau X : Survies médianes sans évènement selon le groupe de traitement (monothérapie ou thérapie combinée)	47
Tableau XI. Taux de réponse aux traitements de première ligne selon monothérapie ou thérapie combinée	49

Liste des figures

Figure 1. Description des marges de résection chirurgicale selon Enneking et coll.	14
Figure 2. Représentation graphique des différentes histologies de sarcomes des groupes ayant eu de la chimiothérapie et n'ayant pas eu de chimiothérapie	36
Figure 3. Survie globale des patients selon le groupe traité ou non traité par chimiothérapie	37
Figure 4. Survie globale des patients ayant eu de la chimiothérapie selon les types histologiques de sarcomes	39
Figure 5. Survie globale selon les types histologiques de sarcomes ayant ou n'ayant pas été traité avec de la chimiothérapie	41
Figure 6. Survie globale selon le groupe de traitement (monothérapie ou thérapie combinée)	44
Figure 7. Survie sans évènement selon le groupe de traitement (monothérapie ou thérapie combinée) depuis la première ligne de traitement	47
Figure 8. Répartition des réponses aux traitements de chimiothérapie selon les lignes de chimiothérapie.....	48

Liste des sigles et abréviations

AJCC : *American Joint Committee on Cancer*

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

CYVADIC : Combinaison de cyclophosphamide, vincristine, adriamycine et dacarbazine

DTIC : Dacarbazine

ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*

ETC. : Et cætera

EORTC : *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

¹⁸F-FDG : Fluorodéoxyglucose

FNCLCC : Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer

GIST : *Gastrointestinal Stromal Tumor*

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IC : Intervalle de confiance

MFH : *Malignant Fibrous Histiocytoma*

MPNST : *Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors*

MSTS : *Musculoskeletal Tumors Society*

NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*

NCI : *National Cancer Institute*

ND : Non déterminé

NF1 : Gène codant la protéine neurofibromine

OMS : Organisation mondiale de la santé

PVC : Polychlorure de vinyle

RECIST : *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*

RB1 et RB2 : Gènes de la famille du rétinoblastome ayant un rôle de répression tumorale

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positrons

TNM : Classification tumeur, nodule, métastase

TP53 : Gène codant une protéine, P53, ayant un rôle de répression tumorale

US : *Ultrasound*

*À ma famille, qui m'a
toujours encouragée à
persévérer et poursuivre
mes rêves.*

Remerciement

J'aimerais tout d'abord remercier ma directrice et mon codirecteur de maîtrise, Dre Sophie Mottard et Dr Jean-Luc Dionne, pour avoir eu confiance en moi et m'avoir guidé dans ce projet passionnant de longue haleine en oncologie musculosquelettique au travers duquel j'ai énormément appris.

Je tiens à souligner la précieuse aide du Dr Imran Ahmad dans toutes les analyses statistiques de ce projet et le remercier de m'avoir transmis plusieurs de ses connaissances qui me seront pertinentes tout au long de mes études.

Je remercie les assistants de recherche du centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve - Rosemont en oncologie orthopédique, Janie Barry et Hugo St -Yves, pour leur aide tout au long de ce travail.

Je voudrais également souligner l'aide du Dr Élias Matouk, qui a généreusement pris le temps de lire et commenter mon travail et m'a donné des outils précieux pour passer au travers de ce mémoire.

Finalement, j'aimerais chaleureusement remercier ma famille pour leur amour inconditionnel qui m'a permis de surmonter différentes épreuves et pour m'avoir toujours encouragé à persévérer. Merci à mes précieuses amies, pour leur présence dans ma vie et mon quotidien.

SECTION 1. INTRODUCTION - LE SARCOME PRIMAIRE

Épidémiologie

Les sarcomes des tissus mous et osseux sont des pathologies musculo-squelettiques rares et représentent environ 1 % de tous les cancers adultes diagnostiqués et 15 % des cancers pédiatriques. En 2014, on estimait le taux d'incidence à 3-5 sarcomes par 100 000 habitants chaque année en Europe, 12 020 et 1 175 nouveaux cas par année aux États-Unis et au Canada, respectivement.^{1,2 3}

Les sarcomes constituent un groupe très hétérogène de tumeurs au comportement biologique variable et de pronostic distinct. Ces rares tumeurs se développent aux dépens des tissus de soutien d'origine mésodermique, soit les muscles, tissus adipeux et conjonctifs, tendons, membranes synoviales, nerfs et vaisseaux sanguins. Il existe plus de 50 types histologiques de sarcomes, que l'on peut diviser en 2 grandes classes; soit en sarcomes des tissus mous ou osseux. Les sarcomes des tissus mous les plus communément retrouvés sont les suivants : sarcomes pléomorphes indifférenciés (28 %), liposarcomes (15 %), léiomyosarcomes (12 %), sarcomes synoviaux (10 %) et tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (MPNST) (6 %).⁴⁻⁷

Approximativement la moitié des patients diagnostiqués avec un sarcome de grade intermédiaire à élevé développeront une maladie métastatique, requérant un traitement systémique avec une survie à 5 ans de 16 %.⁸

Étiologie

Dans la plupart des cas, l'étiologie des sarcomes est inconnue. Toutefois, divers facteurs de risques, regroupés en facteurs environnementaux et génétiques, ont été identifiés.⁹

Certains syndromes causés par des mutations génétiques sont associés à une prédisposition inhérente de développer un sarcome des tissus mous. On distingue deux types d'altérations génétiques, soit les altérations spécifiques et les mutations spontanées.¹⁰ Parmi les syndromes causés par des altérations génétiques spécifiques, les plus connus sont les suivants : le syndrome de Li-Fraumeni, causé par une mutation dans la lignée germinale du gène suppresseur de tumeur (*TP53*), la neurofibromatose de type 1, lors de la mutation du gène *NFI* et le rétinoblastome familial, engendré par la mutation du gène suppresseur de tumeur du rétinoblastome (*RBI* ou *RB2*).¹¹ Approximativement 12-21 % des individus présentant la mutation dans le gène *TP53* développeront un sarcome des tissus mous.¹² Le léiomyosarcome est le type histologique le plus souvent diagnostiqué dans les cas de neurofibromatose de type 1, soit dans 78 % des cas.¹³ Le risque de développer une tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (MPNST) est d'environ 10 % lorsqu'un individu est atteint de la mutation du gène du rétinoblastome.¹⁴ D'autres syndromes tels que les syndromes de Werner, de Garner, de Maffucci, la maladie d'Ollier, la polypose adénomateuse familiale sont causés par des mutations génétiques spécifiques prédisposant au développement de sarcomes.

Néanmoins, les récentes avancées en caractérisation moléculaire démontrent que deux - tiers des sarcomes présentent des altérations génétiques non spécifiques résultant en la perte ou le gain de chromosomes. En comparaison, on peut associer un syndrome génétique connu possédant une signature génétique spécifique à un tiers des sarcomes.¹⁵

Les traitements de radiothérapie utilisés pour les maladies telles que le cancer du sein, de la prostate, des ovaires et des lymphomes constituent un facteur de risque pour le développement de sarcomes radio-induits. Ces tumeurs radio-induites se développent plusieurs années (4-20 ans) suite au traitement initial et se manifestent généralement en marge de la zone irradiée, suggérant que les doses de radiation sont suffisantes pour engendrer des mutations, mais insuffisantes pour éliminer les cellules mutées.⁹ Les études estiment entre 0,5 - 5,5 % le pourcentage de sarcomes radio-induits.¹⁶

Bien que les études soient controversées, il semblerait que divers agents chimiques dont le polychlorure de vinyle (PVC), le Thorotrast (utilisé en angiographie) et l'arsenic inorganique seraient associés avec des risques d'angiosarcomes hépatique.⁹ D'autres agents utilisés en agriculture pourraient également être impliqués dans le développement de sarcomes tels que les acides phenoxy et le chlorophénol.¹⁷

Présentation clinique

Les sarcomes des tissus mous peuvent se développer dans n'importe quelle région anatomique, soit au niveau des extrémités et du tronc superficiel (60 %), des viscères (15 %), du rétropéritoine (15 %) ou de la tête et du cou (10 %).¹⁸ Ces tumeurs se présentent généralement sous forme de masses solides de tailles variables pouvant

occasionner des douleurs, soit dans 20-30 % des cas, ou d'autres dysfonctions lorsque leur présence entraîne la compression de structures adjacentes comme des nerfs ou des muscles.¹⁹ Ainsi, les masses peuvent atteindre des tailles volumineuses avant que les compressions causent des douleurs, de l'œdème ou du gonflement et suscitent des symptômes chez le patient.²⁰ Par conséquent, la localisation anatomique du sarcome agira sur les délais de détection de la tumeur, de prise en charge et influencera le pronostic du patient.

Les guides de recommandation actuels suggèrent de référer à un centre spécialisé en sarcomes tout patient présentant une masse de tissus mous lorsque cette dernière répond à au moins un des critères de malignité suivants : augmentation de la taille, plus de 5 cm de diamètre, profonde au fascia, douloureuse ou récurrente à la suite d'une excision.^{1,5,6} Effectivement, pour des considérations liées à la biopsie et la résection oncologique complète, tout patient avec un sarcome des tissus mous suspecté devrait être évalué et pris en charge par une équipe multidisciplinaire ayant une expertise en sarcomes avant le début de tout traitement.²¹ La population pédiatrique atteinte de sarcomes des tissus mous (rhabdomyosarcomes ou non-rhabdomyosarcomes) devrait également avoir une biopsie par un chirurgien expérimenté en sarcomes et être pris en charge dans un centre multidisciplinaire spécialisé en oncologie pédiatrique, comme le soutient le Comité Québécois de Lutte contre le Cancer.^{22,23}

Diagnostic

Malgré les recommandations mises en place en cas de suspicion de sarcomes, les délais dans le diagnostic de ces tumeurs demeurent importants. Diverses études attribuent

en grande partie ces délais au manque de suspicion clinique et de reconnaissance des critères de malignité des professionnels de la santé qui réfèrent leurs patients dans des centres non spécialisés, ce qui contribue à augmenter le délai de prise en charge. En effet, un diagnostic précoce demeure la clé d'un traitement optimal et ainsi d'une survie améliorée.

Diagnostic radiologique

Malgré que la plupart des sarcomes des tissus mous ne soient pas visibles sur une radiographie simple, cette méthode d'imagerie révèle parfois des informations pertinentes afin de préciser le diagnostic. Par exemple, des calcifications ou ossifications hétérotopiques nous orientent vers un sarcome synovial, un regroupement de phlébolites peut être suggestif d'un hémangiome et un amas de calcifications juxta-articulaires peut orienter le diagnostic vers une chondromatose synoviale.^{24,25} Ainsi, bien que la radiographie simple demeure nécessaire pour la caractérisation de tumeurs bénignes, d'autres techniques d'imagerie telle de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomodensitométrie (TDM), l'ultrason (US) et le scan par tomographie d'émission de positrons (TEP) sont nécessaires afin d'établir l'étendue de la lésion, sa relation aux structures adjacentes et effectuer un bilan complet.²⁶

La méthode privilégiée d'imagerie pour les sarcomes des tissus mous est l'IRM.^{1,5,6} En effet, cette technique d'imagerie présente un contraste des tissus mous supérieur aux autres méthodes d'imagerie couramment utilisées, soit un contraste excédant 50 % comparativement à approximativement 1 % pour la radiographie simple et 7 % pour la tomographie.²⁷ L'IRM assure les fonctions de mesure du stade local, de

détection d'envahissement neurovasculaire, d'identification de nécrose tumorale, de détection des récurrences locales et de planification chirurgicale. Cette méthode est également utilisée pour la surveillance des récurrences locales. Néanmoins, étant donné le nombre élevé de similarités entre les tumeurs bénignes et malignes sur l'IRM, cette approche a des limitations quant à la caractérisation de certaines lésions ayant des apparences non spécifiques.^{24,25,28} Par conséquent, il est possible d'établir un diagnostic radiologique uniquement basé sur l'IRM dans seulement 25-35 % des cas.^{24,29} Ultiment, le patient subira une biopsie afin d'exclure toute malignité.²⁴

Contrairement aux sarcomes des extrémités, de la tête et du cou, les sarcomes abdominaux, du pelvis ou du médiastin sont habituellement imagés avec une tomographie.²⁰ Comme l'IRM, la tomographie est également employée pour l'imagerie du sarcome primaire, toutefois, l'IRM demeure la modalité d'imagerie privilégiée en néoplasie musculosquelettique due à sa qualité de contraste nettement supérieure. Néanmoins, la tomographie a l'avantage d'être moins sensible aux artéfacts liés aux mouvements et donc, elle constitue l'outil standard de choix pour le bilan à distance des métastases pulmonaires et abdominales.²⁷ Effectivement, la tomographie pulmonaire devrait être effectuée chez tout patient présentant une lésion des tissus mous maligne. Selon certains auteurs, cette méthode de diagnostic pourrait permettre de détecter 93 % des métastases pulmonaires.³⁰

Les sarcomes étant un groupe de tumeurs extrêmement hétérogènes, une méthode d'évaluation non invasive permettant de mettre en évidence les zones au métabolisme plus actif s'avère utile pour la différenciation des zones de bas ou haut grade, la détection de récurrences locales ou de métastases et l'évaluation de la réponse suite aux traitements locaux ou systémiques. Le FDG-TEP est un appareil qui utilise un analogue du glucose légèrement radioactif, communément le ^{18}F -fluorodésoxyglucose (^{18}F -FDG), afin d'observer et de quantifier *in vivo* l'activité métabolique des tissus anormaux dont le rythme de captation et rétention du glucose est supérieur aux tissus non néoplasiques.³¹ L'utilisation du TEP avec ^{18}F -FDG de manière routinière est injustifiée selon une récente méta analyse³² et son utilisation pour la détection de métastases pulmonaires changerait la prise en charge que dans 5 % des cas.³³ Néanmoins, en combinant la sensibilité du TEP aux informations anatomiques de haute résolution spatiale de la TDM ou de l'IRM dans les TEP-CT / TEP-IRM, il est possible d'améliorer l'interprétation du diagnostic et le traitement grâce aux localisations anatomiques plus précises, selon certaines études.^{34,35}

Biopsie

Un examen histologique de la tumeur est nécessaire avant le début de tout traitement. En présence d'une masse suspecte, l'approche standard est la biopsie à l'aiguille ou au trocart. Cette technique est une méthode sécuritaire et précise pour le diagnostic histologique et la détermination du grade tumoral dans 80 % des cas et pouvant atteindre 95-99 % d'exactitude, lorsqu'analysé par un pathologiste expérimenté en sarcomes.^{36,37} En revanche, dans les cas où le résultat serait non concluant, une biopsie incisionnelle, effectuée par un chirurgien expérimenté en sarcomes est la méthode à privilégier alors que la biopsie excisionnelle est recommandée pour les lésions

superficielles de moins de 5 cm.³⁸ Néanmoins, l'importance d'effectuer la biopsie dans un centre tertiaire spécialisé en sarcomes est cruciale. Effectivement, une biopsie ouverte effectuée par un chirurgien non expérimenté en sarcomes peut entraîner la propagation de la maladie dans des sites non affectés et rendre l'opération finale plus complexe.³⁹ Les risques d'erreurs, les complications, les changements dans la prise en charge et l'évolution ont été évalués comme étant de 2 à 12 fois plus importants lorsque la biopsie est effectuée dans le centre de référence par rapport au centre de traitement en sarcomes.⁴⁰

Diagnostic histologique

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe les tumeurs des tissus mous et catégorise les néoplasies des tissus mous selon le type de tumeurs en se basant sur trois critères, soit la morphologie, l'immunohistochimie et la génétique. De plus, chaque catégorie histologique est divisée en différents groupes, soit bénin, malin ou intermédiaire, c'est-à-dire à risque élevé de récurrences locales, mais à faible risque de formation métastatique.^{7,41}

Stadification

Alors que certains types histologiques ont un comportement clinique prévisible et consistant, d'autres types de tumeurs présentent des comportements variables et difficilement prévisibles. Par conséquent, le grade histologique évalue le degré de malignité de la tumeur, la probabilité de développement de métastases et prédit la survie globale.^{7,42,43} Actuellement, les deux systèmes de gradation les plus communément utilisés sont le système de gradation français, le French Federation Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (FNCLCC) et le système américain United States National

Cancer Institute (NCI). Les deux méthodes de gradation utilisent un système de pointage se basant sur différents paramètres afin d'assigner un grade aux tumeurs.^{7,44} Le potentiel métastatique des sarcomes des tissus mous selon le grade a été évalué comme suit : 5-10 % pour les lésions de bas grade, 25-30 % de grade intermédiaire et 50-60 % pour les tumeurs de haut grade.⁴³ La reproductibilité du système de gradation français a été testée par un groupe de pathologistes et l'accord sur le grade histologique était significativement supérieur au type histologique, soit de 75 % pour le grade comparativement à 61 % pour le type histologique.⁴⁵ Les deux systèmes ont été comparés dans une analyse univariée et leur valeur pour le pronostic du développement de métastases et du degré de mortalité était égale.⁴⁶ Toutefois, l'utilisation du système français a montré une meilleure corrélation avec la survie globale et la survie sans métastase dans une analyse multivariée.⁴⁶ Il est à noter que le grade de certains types histologiques de sarcomes n'a pas de valeur pronostic, tel que pour les MPNST, où l'assignation du grade n'est pas recommandée comme c'est le cas pour les angiosarcomes, chondrosarcomes myxoïdes extrasquellétiques, sarcomes alvéolaires, sarcomes à cellules claires et sarcomes épithélioïdes.⁷

Plusieurs systèmes de stadification ont été développés dans l'espoir de prédire le pronostic des patients et déterminer la thérapie à préconiser. Actuellement, les deux systèmes de stadification les plus communément utilisés ont été mis en place par l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) et le *Musculoskeletal Tumors Society* (MSTS). Après plusieurs modifications au fil des ans, la dernière version du système de stadification établi par l'AJCC se base sur la taille tumorale (T) et sa profondeur, la

présence d'envahissement nodulaire (N), la présence de métastases (M) ainsi que le grade histologique de la tumeur (G) (tableau I).⁴⁷ Le MSTS est un système utilisé pour les sarcomes des tissus osseux également et qui contient 3 stades déterminés selon le grade (G), la localisation anatomique (intracompartmentale ou extracompartmentale) et la présence de métastases (M).⁴⁸

Tableau I. Système de stadification AJCC pour les sarcomes des tissus mous (version 7).⁴⁷

Tumeur primaire (T)				
Tx	Tumeur primaire ne peut être évaluée			
T0	Aucune indication de tumeur primaire			
T1	Tumeur de 5 cm ou moins dans dimensions maximales			
	T1a	Tumeur superficielle		
	T1b	Tumeur profonde		
T2	Tumeur de plus de 5 cm dans dimensions maximales			
	T2a	Tumeur superficielle		
	T2b	Tumeur profonde		
Note : Les tumeurs superficielles sont localisées au-dessus du fascia superficiel sans invasion; les tumeurs profondes sont localisées soit exclusivement au-dessous du fascia superficiel, ou au-dessus du fascia avec invasion ou tous deux superficiels sous le fascia.				
Atteinte des ganglions lymphatiques (N)				
Nx	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués			
N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux			
N1	Métastases des ganglions lymphatiques régionaux			
Note : La présence de ganglions lymphatiques positifs (N1) dans les tumeurs M0 est considérée comme un stade III.				
Métastases à distance (M)				
M0	Pas de métastase à distance			
M1	Métastases à distance			
STADE ANATOMIQUE / GROUPE PRONOSTIC				
Stade IA	T1a	N0	M0	G1, Gx
	T1b	N0	M0	G1, Gx
Stade IB	T2a	N0	M0	G1, Gx
	T2b	N0	M0	G1, Gx
Stade IIA	T1a	N0	M0	G2, G3
	T1b	N0	M0	G2, G3
Stade IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	G2
Stade III	T2a	N0	M0	G3
	T2b	N0	M0	G3
Stade IV	Tout T	N1	M0	Tout G
	Tout T	Tout N	M1	Tout T

* Traduction faite par l'auteure de ce travail.

Facteurs pronostic

Tel que mentionné précédemment, le grade histologique est un facteur pronostic déterminant sur le risque de développement de métastases et la survie des patients, tout comme la taille de la tumeur ainsi que sa profondeur relative au fascia.^{42,43,49} Effectivement, une étude évaluant la survie sur 5 ans des patients atteints de sarcomes ayant les tailles suivantes : moins de 5 cm, 5 à moins de 10 cm, 10 à 15 cm et plus de 15 cm ont été corrélées avec des survies à 5 ans de 84 %, 70 %, 50 % et 33 %, respectivement.⁵⁰ Il est estimé que pour chaque centimètre d'augmentation en taille des sarcomes, les chances de guérison diminuent de 3-5 %, soulignant l'importance de la détection précoce de ces tumeurs rares.^{51,52} Par ailleurs, les facteurs pronostics influençant le contrôle local de la maladie incluent les marges de résection chirurgicale, le diagnostic histopathologique, la localisation du sarcome primaire ainsi que l'âge du patient, bien que la contribution de chacun de ces derniers facteurs demeure controversée.^{42,43}

Dans les années 1980, Enneking et coll. ont décrit les marges de résection chirurgicale comme intralésionnelles lorsque la résection se faisait à l'intérieur de la pseudocapsule tumorale, marginale pour les résections au sein de la zone réactive (ou inflammatoire) entourant la pseudocapsule, larges dans les cas de tumeurs réséquées hors de la zone réactive à même le tissu sain et finalement radicale lorsque le compartiment entier était réséqué (figure 1). Pour les marges de résection marginales, larges et radicales, les taux de récurrences locales étaient de 50 %, 25 % et 4 %, respectivement.⁵³ Diverses classifications ont suivi celle de Enneking et coll., dont une de Kawaguchi et

coll., classifiant les marges chirurgicales comme curatives, adéquates ou inadéquates, dépendamment de la largeur et la qualité du tissu présent dans cette marge de résection.⁵⁴ Aujourd'hui, avec les procédés de chirurgie conservatrice et les traitements adjuvants, les marges sont plus communément décrites comme positives ou négatives. En somme, une marge de résection positive, définie par la présence de tumeur résiduelle dans la zone de résection, est associée avec un risque accru de récurrence locale.^{42,55-57} Bien que la chirurgie vise une résection avec des marges négatives, soit l'excision complète de la tumeur incluant une marge de tissu sain, ce qui définit une marge acceptable n'est pas universellement déterminé. Dans certaines occasions où les contraintes anatomiques ne permettraient pas d'épargner certaines structures critiques, une marge de résection microscopiquement positive planifiée peut être acceptable, lorsque les risques de récurrences et morbidités d'une chirurgie plus radicale ont été évalués. Effectivement, un risque relativement bas de récurrences locales, soit de 10 %, est estimé pour une résection avec des marges microscopiquement positives planifiées ou pour un sarcome de bas grade bien différencié. Toutefois, ce risque de récurrence augmente à 30 % lorsque la résection est non planifiée ou qu'une résection avec des marges microscopiquement positive est nécessaire.⁵⁸

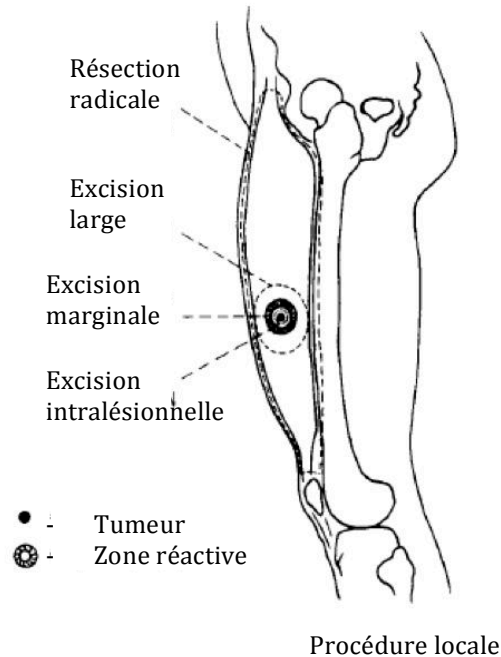


Figure 1. Description des marges de résection chirurgicale selon Enneking et coll.⁴⁸

*Traduction faite par l'auteure de ce travail

Prise en charge

Historiquement, l'amputation du membre atteint constituait l'approche standard pour les sarcomes des tissus mous des extrémités. Aujourd'hui, cette pratique a considérablement diminué et est pratiquée dans seulement environ 5-10 % des cas de sarcomes. L'amputation est réservée pour un faible nombre de sarcomes qui sont habituellement volumineux, de haut grade et/ou qui engainent des structures neurovasculaires majeures pour lesquelles la chirurgie résulterait en une perte critique de fonction ou une survie compromise du membre.⁵⁹ Cependant, la chirurgie du sarcome primaire avec des marges de résection négatives demeure la pierre angulaire de la thérapie des sarcomes, où la grande majorité des patients avec une maladie localisée

subiront un traitement par chirurgie conservatrice. Une étude menée par le National Cancer Institute a fait la comparaison entre deux différents groupes assignés soit à la chirurgie conservatrice avec de la radiothérapie adjuvante, soit à une amputation, tous deux bénéficiant également de chimiothérapie adjuvante. L'étude a montré que pour les membres du groupe traités par chirurgie conservatrice, les taux de survie globale et de survie sans maladie étaient semblables à ceux ayant subi une amputation, avec en plus une fonctionnalité préservée du membre opéré, plaçant la chirurgie conservatrice comme traitement standard pour les sarcomes localisés des extrémités.⁶⁰

Certains patients nécessitant une thérapie multimodale peuvent bénéficier de radiothérapie adjuvante. Cette modalité de traitement est recommandée pour les patients présentant des tumeurs de grade intermédiaires à élevés, profondes au fascia ou incomplètement réséquées avec des marges positives. Effectivement, une chirurgie avec des marges de résections positives jumelée à de la radiothérapie adjuvante a montré des taux de contrôle local similaires à ceux observés pour des résections larges telles que lors d'une amputation.⁶¹⁻⁶³ Toutefois, la radiothérapie postopératoire n'est pas nécessaire pour la plupart des patients présentant des tumeurs de bas grade.⁶⁴ Par ailleurs, la radiothérapie préopératoire permet de faciliter la résection de tumeurs des membres difficilement opérables, tout particulièrement pour certains types histologiques radiosensibles qui diminuent en taille avec la radiothérapie, comme les liposarcomes myxoïdes.⁶⁵

La rareté et l'hétérogénéité des tumeurs musculo-squelettiques ont mené à des études controversées sur l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante. Certaines méta analyses ont suggéré une amélioration de la survie sans progression chez les patients atteints de sarcomes des tissus mous des extrémités. Or, les données concernant les avantages sur la survie globale demeurent contradictoires.⁶⁶⁻⁶⁸ En contrepartie, la chimiothérapie néoadjuvante peut permettre de réduire la taille de la tumeur et en faciliter l'opération, particulièrement lorsque ces masses sont adjacentes à des organes critiques, et qu'elles sont chimiosensibles, comme c'est le cas pour le sarcome synovial pouvant outrepasser des taux de réponse de 50 %.^{6,69}

Dans les années 1950, aucune des modalités de chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie n'avait d'impact significatif sur la survie des patients, où les taux de survie à 5 ans étaient d'environ 22 % pour les sarcomes osseux.⁷⁰ Avec l'arrivée des techniques de fortes doses et de combinaison d'agents de chimiothérapie dans les années 70, les taux de survie à 5 ans ont grimpé à 81,6 % pour les sarcomes ostéogéniques, montrant les bénéfices du traitement systémique.⁷¹ Néanmoins, encore aujourd'hui, les sarcomes des tissus mous, présentent des taux de survie à 5 ans allant de 45-65 %, tous stades confondus.³ Lorsqu'un patient est diagnostiqué avec une maladie métastatique de stade IV, les taux de survie à 5 ans diminuent à 16 %.⁸ Ces chiffres montrent le pronostic limité des patients diagnostiqués avec une maladie métastatique auparavant estimés par de nombreuses études à environ 12 mois.^{72,73} Par ailleurs, cette survie a augmenté et est aujourd'hui estimée à 18 mois.⁷⁴

SECTION 2. MALADIE MÉTASTATIQUE

Il est estimé que 20 % des patients présentant un sarcome des tissus mous des extrémités développeront une maladie métastatique et parmi ces derniers, 73 % auront une maladie métastatique pulmonaire.^{75,76} Effectivement, les poumons sont le site le plus fréquent de métastases bien que d'autres sites puissent être atteints dont, entre autres, les os (7 %), le foie (4 %) et les nodules lymphatiques (moins de 4 %) et parfois l'abdomen et le pelvis, comme c'est le cas des liposarcomes myxoïdes.^{77,78}

Dans le cadre du bilan à distance de la maladie, la tomодensitométrie pulmonaire est recommandée pour tous patients à haut risque de développer une maladie métastatique ou pour ceux présentant une lésion suspecte à la radiographie simple.²⁷ En effet, la radiographie pulmonaire peut suffire pour exclure la présence de métastases de certaines tumeurs primaires de bas grade, peu profondes et de taille inférieure à 5 cm, où le taux de découverte d'un nodule pulmonaire est estimé à 0,5 %.³⁰ Cependant, la grande résolution et sensibilité de la tomодensitométrie font de cet instrument diagnostique la méthode de détection privilégiée chez les patients à haut risque de développer des métastases pulmonaires.^{26,30} D'autre part, les bénéfices du TEP scan pour la détection de métastases pulmonaire restent à clarifier, bien que cette méthode d'imagerie semble être moins sensible, mais plus spécifique que la tomодensitométrie pour la détection de métastases pulmonaire, selon une étude de Iagaru *et coll.*⁷⁹ Par ailleurs, certains types histologiques de sarcomes tels que les liposarcomes myxoïdes ont tendance à produire des métastases à des sites inhabituels, d'où le bénéfice d'ajouter un scan abdomino-pelvien pour la stadification initiale de ces tumeurs.

En absence de métastases extrapulmonaires ou de comorbidités importantes, la métastasectomie est une option envisagée pour les cas de métastases pulmonaires isolées qui sont techniquement opérables par le chirurgien thoracique. Certains prédicteurs préopératoires permettent de cibler les patients pouvant bénéficier de survies prolongées avec une métastasectomie, soit le temps de doublement tumoral, le nombre de métastases, la survie sans maladie depuis la chirurgie du sarcome primaire, la présentation unilatérale des métastases et certaines histologies, dont les histiocytomes fibreux malins (HFM) qui présentent des survies prolongées.^{80,81} La résection complète des métastases demeure le prédicteur le plus important de la survie à long terme des patients.^{76,82} Par conséquent, la métastasectomie est le traitement à privilégier pour les métastases non disséminées et est associée avec des taux de survie à trois ans de 30-42 %.⁸¹ Toutefois, même si la survie à long terme est possible avec cette intervention chirurgicale, la majorité des patients auront une récurrence de leur maladie métastatique nécessitant une rerésection.⁷⁶

Une étude de Whooley et coll. a révélé que parmi les patients ayant eu un diagnostic de métastases pulmonaires d'un sarcome, seulement 38 % éprouvait des symptômes menant à la détection de leurs métastases.⁸³ Ainsi, un suivi rapproché des patients présentant des métastases disséminées asymptomatiques peut être suffisant, tout particulièrement dans les cas où les nodules pulmonaires sont infracentimétriques.¹ Effectivement, la relation positive entre la taille du nodule pulmonaire et sa malignité a été clairement démontrée.^{84,85} Néanmoins, il advient que des métastases précoces ayant progressé rapidement peuvent se développer, et ce sans symptôme apparent, pour

certaines histologies, telles que les sarcomes synoviaux, rhabdomyosarcomes ou sarcomes à cellules claires, lorsque ces tumeurs sont hautement malignes.

Les patients présentant des métastases pulmonaires disséminées symptomatiques peuvent bénéficier de traitements palliatifs, soient de radiothérapie, chirurgie ou chimiothérapie. Ces diverses modalités non curatives visent le contrôle des symptômes par le rétrécissement de la taille des métastases, le ralentissement de la progression de la maladie et dans certains cas, la prolongation de la survie des patients. Malgré tout, les taux de réponse de chimiothérapie palliative varient entre 10-50 %, dépendamment des agents utilisés et du type histologique de sarcomes, soulignant la rareté des molécules efficaces pour les sarcomes métastatiques.^{6,73}

SECTION 3. CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE

De manière générale, les patients atteints de sarcomes métastatiques ne peuvent bénéficier de chirurgie ou de radiothérapie dû à l'extension de la maladie et l'impossibilité d'effectuer un traitement radical sur les sites métastatiques. Dans ces cas de maladie avancée ou métastatique, l'approche conventionnelle est la chimiothérapie palliative, où les taux de survie médian sont maintenant de 18 mois.^{1,5,72-74,86} La prise en charge des sarcomes métastatique est complexe et l'approche utilisée dépend entre autres de l'étendue des symptômes. Effectivement, dans le but de contrôler les symptômes tels que la douleur ou la dyspnée, il peut s'avérer nécessaire de réduire la taille des métastases. L'approche alternative consiste à stabiliser la maladie afin de retarder l'apparition des symptômes. La chimiothérapie en monothérapie (dacarbazine,

doxorubicine, épirubicine ou ifosfamide) ou en thérapie combinée avec les anthracyclines a été largement utilisée pour les patients atteints de maladie métastatique (doxorubicine ou épirubicine avec ifosfamide et/ou dacarbazine). D'autres agents de chimiothérapie comme la gemcitabine, le docetaxel, la trabectedine sont également utilisés dans ce contexte palliatif et plus récemment des thérapies ciblées tels que le pazopanibe ou l'imatinibe.^{1,5,6}

Critères de sélection

Une étude menée par Van Glabbeke et coll. a montré qu'un jeune âge, un bon statut de performance et l'absence de métastases hépatiques constituaient des facteurs pronostics favorables pour la survie des patients et les taux de réponse à la chimiothérapie.⁷³ Par l'entremise d'un pointage allant de 0 à 5, le statut de performance définie par le Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) permet de déterminer l'habileté actuelle des patients à prendre soin d'eux-mêmes et est un facteur pronostic pour la survie des patients souffrant de différentes formes de cancer (tableau II).⁸⁷ Afin de tester la reproductibilité de l'assignation d'un indice de performance, la variabilité interindividuelle pour l'attribution de ces pointages par les oncologues a été évaluée et une variation modérée a été observée lorsque tous les statuts de performance ECOG étaient présentés alors que la variation était faible lorsque les groupes étaient divisés comme suit : 0-2 par rapport à 3-4. Cette dernière division est d'intérêt puisqu'elle constitue la coupure présente dans différentes études cliniques.⁸⁸

Tableau II. Assignment du grade selon l'échelle de statut de performance ECOG.^{87*}

Statut de performance ECOG	
Grade	ECOG
0	Pleinement actif, capable d'exercer les mêmes activités prémorbides sans restriction
1	Restreint dans l'activité physique, mais ambulatoire et capable d'effectuer des activités légères ou sédentaires, par ex. travaux ménagers légers ou tâches administratives
2	Ambulatoire et capable de s'occuper de soi, incapable d'effectuer des activités. Debout durant plus de 50% de la journée
3	Capable de soins personnels limités, alité ou au fauteuil plus de 50% de la journée
4	Complètement handicapé, ne pouvant s'occuper de soi. Totalemment confiné au lit ou au fauteuil
5	Décédé

*traduction faite par l'auteure de ce travail du *Journal of Clinical oncology* : Oken, M.M., Creeche, R.M., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P. : *Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol* 5 :649-655, 1982.

Agents de chimiothérapie

Les anthracyclines

La doxorubicine, membre de la famille des anthracyclines, est l'agent de chimiothérapie palliative en monothérapie le plus largement accepté comme traitement standard permettant de prolonger la survie des patients. En monothérapie, à la dose optimale de 75mg/m², cet agent antitumoral présente des taux de réponse variant entre 16-27 % et une survie globale médiane comprise entre 7.7 et 12.0 mois.⁸⁹⁻⁹² Cependant, l'utilisation d'anthracyclines est limitée par la myélosuppression majeure et la toxicité cumulative cardiaque que cette classe de médicament engendre.⁹³ Effectivement, la durée possible d'administration de la doxorubicine est réduite due à la cardiomyopathie qui se

manifeste cliniquement par une insuffisance cardiaque congestive dont l'incidence globale est de 2.2 % et qui touche 15-30 % des patients ayant reçu une dose supérieure à 500 mg/m², soit l'équivalent de 5-9 mois de traitement.⁹⁴

Par conséquent, un analogue de la doxorubicine, l'épirubicine a été testé afin de comparer leur efficacité et toxicité. Une étude de Mouridsen et coll. a montré qu'à des doses équimolaires, les taux de réponse étaient de 25 % et 18 % pour la doxorubicine et l'épirubicine, respectivement, sans différence statistiquement significative, et ce au coût d'une toxicité plus prononcée pour la doxorubicine.⁹⁵ Dans le but d'améliorer l'efficacité de cet analogue sans toutefois augmenter la toxicité, Nielsen et coll. ont étudié des régimes à doses intensifiées d'épirubicine. En plus d'une toxicité augmentée pour l'épirubicine à hautes doses, ces données n'ont pas montré de bénéfices en terme de progression sans maladie, survie globale et taux de réponse, comparativement à la doxorubicine à dose standard.⁹⁶ Ainsi, sur la base d'une efficacité équivalente et d'une toxicité amoindrie en comparaison à l'épirubicine à hautes doses, la doxorubicine demeure le traitement de choix en sarcomes des tissus mous pour plusieurs auteurs.⁹⁵⁻⁹⁷

Depuis les 30 dernières années, plusieurs études ont tenté de comparer la supériorité de la doxorubicine en monothérapie à la doxorubicine en combinaison avec d'autres agents antitumoraux, dont une étude EORTC de Judson et coll., n'ayant trouvé aucune différence sur la survie globale des patients recevant de la doxorubicine en comparaison à la thérapie combinée de doxorubicine et ifosfamide.^{90-92,98-100} Aucune de ces autres études n'ont démontré d'avantages sur la survie globale, mais trois d'entres-

elles ont relevé des taux de réponse supérieurs lorsque les agents étaient donnés de façon combinée, dont celle de Judson et coll.^{90,92,100} Toutefois, une méta analyse subséquent des études mentionnées ci-haut a montré une augmentation marginale en terme des taux de réponse pour les régimes combinés, au profit d'une toxicité augmentée et aucune différence significative sur la survie globale, favorisant l'utilisation de la doxorubicine en monothérapie pour les sarcomes avancés ou métastatiques.¹⁰¹

Dacarbazine

La dacarbazine (DTIC) est un agent antitumoral ayant été commercialisé peu de temps après la doxorubicine dont les études ont rapporté des taux de réponse prometteurs, lorsqu'administré en monothérapie, soit de 17 %.¹⁰² Des études subséquentes se sont penchées sur la combinaison de la DTIC avec la doxorubicine. La première de cette lignée d'études a démontré des taux de réponse nettement supérieurs, soit de 41 %.¹⁰³ Puis, une étude randomisée à trois bras de Borden et coll. comprenant deux régimes de doxorubicine en monothérapie (60 mg/m² et 75 mg/m²) et un régime de doxorubicine (60 mg/m²) en combinaison avec la DTIC a démontré des taux de réponse de 18 %, 16 % et 30 %, respectivement. Toutefois, cette dernière combinaison a engendré une toxicité significativement supérieure aux deux autres bras de l'étude, soit de grade 3, tel que défini par la dernière version du *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v.3.0), sans avoir aucun impact sur la survie médiane.^{92,104}

Cyclophosphamide

Au début des années 1980, une étude de Yap et coll. a rapporté des taux de réponse de 50 % pour les patients atteints de sarcomes des tissus mous avancés ayant reçu de la cyclophosphamide combinée avec la vincristine, la doxorubicine et la dacarbazine (CYVADIC). Ce régime de chimiothérapie combiné constituait alors le traitement de choix pour les sarcomes des tissus mous avancés.¹⁰⁵ Néanmoins, l'avantage d'ajouter de la cyclophosphamide à l'adriamycine a été remise en question suite à une étude de phase III démontrant un meilleur taux de réponse et moins de toxicité pour l'adriamycine en monothérapie en comparaison à la combinaison de vincristine, adriamycine et cyclophosphamide.⁹⁹ À la lumière de cette étude, la thérapie standard pour plusieurs demeurerait la doxorubicine en monothérapie (75 mg/m²).

Ifosfamide

Un des agents de chimiothérapie largement utilisé, l'ifosfamide, a également fait ses preuves comme agent antitumoral pour les sarcomes métastatiques autant en monothérapie qu'en combinaison avec la doxorubicine. Effectivement, en monothérapie, cette molécule a rapporté des taux de réponse de 20-25 % et une survie globale médiane d'un an, résultats similaires à ceux obtenus pour la doxorubicine en monothérapie.¹⁰⁶ Par ailleurs, contrairement à la doxorubicine, l'ifosfamide peut être donné à des doses intensifiées en monothérapie, où des taux de réponse de 25 % ont été observés à hautes doses, comparativement à 10 % lorsque l'ifosfamide était administré à dose standard.¹⁰⁶ Cependant, une étude de Lorigan et coll. n'a montré aucun avantage en terme de survie, survie sans progression et taux de réponse pour l'ifosfamide à hautes doses en comparaison avec la doxorubicine à doses standard, plaçant une fois de plus la

doxorubicine comme traitement en monothérapie le mieux toléré et avec le plus d'avantages en terme de survie.¹⁰⁷

Par ailleurs, en combinaison, les agents de doxorubicine et d'ifosfamide n'ont pas montré d'avantages au niveau de la survie des patients, mais une myélosuppression significativement supérieure à celle retrouvée pour la doxorubicine seule.^{90,91} Dans une étude de Patel et coll., des taux de réponse de l'ordre de 66 % ont été observés pour la combinaison de doxorubicine (75 mg/m²) et ifosfamide (10 g/m²) avec une neutropénie fébrile chez 31 % des patients traités avec cette combinaison et chez 56 % des patients traités avec doxorubicine (90 mg/m²) et ifosfamide (10 g/m²).¹⁰⁸ Une étude de Leyvaz et coll. a aussi obtenu des taux de réponse de 55 % pour la combinaison doxorubicine (90 mg/m²) et ifosfamide (10 g/m²), au détriment de leucopénie de grade 4 dans 58 % des cas, de thrombopénie grade 3-4 dans 42 % des cas et d'anémie chez 31 % des patients.¹⁰⁹ Par conséquent, malgré les taux de réponse supérieurs observés dans certaines études, l'utilisation de doses intensifiées reste controversée quant à la toxicité additionnelle substantielle qu'elle engendre.

Gemcitabine et docétaxel

La gemcitabine et le docétaxel sont deux agents cytotoxiques qui, en monothérapie, présentent des taux de réponse allant de 3 à 18 % et 0 à 18 %, respectivement.¹¹⁰⁻¹¹² Or, l'administration de gemcitabine suivie du docétaxel a été étudiée et des taux de réponse de 43 % ont été enregistrés, suggérant une forme de synergie entre les deux molécules plutôt qu'un effet additif.¹¹³ À l'opposé, l'administration simultanée des deux antinéoplasiques semblerait provoquer un effet

antagoniste.^{113,114} Par ailleurs, une étude de Maki et coll. a montré un avantage en terme de survie globale pour la combinaison des ces agents de chimiothérapie, soit de 17.9 mois pour le duo et 11.5 mois pour la gemcitabine seule. Une survie sans progression de 6.2 mois a été obtenue pour les agents combinés en comparaison à 3.0 mois pour la gemcitabine en monothérapie, au détriment toutefois d'une toxicité augmentée.¹¹⁵ Une étude récente de Seddon et coll. (GeDDIS) comparant les traitements de doxorubicine à la thérapie combinée gemcitabine-docétaxel a montré la supériorité de la doxorubicine en monothérapie et a indiqué que ce traitement devrait demeurer le traitement de première ligne standard à cause, entre autres, de sa toxicité moindre.¹¹⁶

Taxanes

Les taxanes appartiennent à une classe de médicaments antinéoplasique regroupant le paclitaxel et le docétaxel, communément appelés taxol et taxotère, respectivement. Dans le but de trouver des agents efficaces pour les patients atteints de sarcomes avancés ou métastatiques n'ayant pas eu de réponses aux premières lignes de traitements standards de chimiothérapie, l'activité antitumorale des taxanes a été étudiée. Toutefois, ces molécules n'ont pas démontré d'activité antitumorale significative sur les sarcomes, lorsqu'administrées en monothérapie à des patients n'ayant pas répondu aux premières lignes de traitement.^{112,117} Cependant, dans un premier temps, le paclitaxel a montré une activité intéressante avec les angiosarcomes du visage et du cuir chevelu, dans une étude rétrospective menée par Fata et coll. Puis, l'activité du paclitaxel a été démontrée pour les angiosarcomes des tissus mous en général dans une étude subséquente de Schlemmer et coll.^{118,119} Parallèlement, l'étude ANGIOTAX menée par Penel et coll. visant à évaluer l'efficacité et la toxicité du paclitaxel chez les patients

atteints d'angiosarcomes métastatiques ou non-résécables, a montré des bénéfices cliniques et des toxicités bien tolérées.¹²⁰

Trabectédine

La trabectédine est un agent antitumoral approuvé en Europe en 2007 et plus récemment en 2015 par la *Food and Drug Administration* pour le traitement des patients diagnostiqués avec un léiomyosarcome ou un liposarcome métastatique ou non résécable ayant préalablement eu des traitements d'anthracyclines. Une étude de phase III de Demetri et coll. comparant la trabectédine à la dacarbazine a montré un contrôle significativement supérieur de la maladie avec la trabectédine chez les liposarcomes et léiomyosarcomes en comparaison à la dacarbazine, mais aucune différence en terme de survie globale.¹²¹ Par ailleurs, un taux de réponse particulièrement élevé a été observé pour les liposarcomes myxoïdes avancés, avec 51% des patients ayant une réponse complète ou partielle.¹²²

Pazopanib

Le pazopanib, inhibiteur de différentes tyrosines kinase, a montré une activité importante dans une étude de phase III internationale randomisée (PALETTE) visant à comparer le pazopanib à un groupe placebo chez une variété de types histologiques de sarcomes des tissus mous, à l'exception des sarcomes adipeux et GIST. La survie sans progression médiane était significativement supérieure pour le groupe de patients ayant reçu du pazopanib en comparaison au placebo, et les bénéfices étaient observés pour tous les types histologiques à l'étude, bien qu'aucune différence significative entre les deux groupes n'ait été relevée pour la survie globale.¹²³ Ainsi, le pazopanib est recommandé

chez les patients atteints de sarcomes des tissus mous métastatiques autres que liposarcomes ou GIST et ayant progressé suite à l'administration d'un agent contenant de l'anthracycline, de l'ifosfamide, de la gemcitabine ou une combinaison de gemcitabine.

Histologie tumorale

La réponse à la chimiothérapie en fonction des histologies tumorales est difficile à déterminer étant donné le faible nombre de patients avec des histologies spécifiques de sarcomes dans les études, ce même dans de grandes études randomisées. Néanmoins, certains sous-types histologiques ont des chimiosensibilités variables connues aux agents de chimiothérapie. En l'occurrence, des sensibilités inexistantes ou peu fréquentes à la chimiothérapie ont été observées pour les chondrosarcomes myxoïdes extrasquelettiques, sarcomes à cellules claires et sarcomes alvéolaires.¹²⁴⁻¹²⁶ Les liposarcomes, léiomyosarcomes, sarcomes synoviaux et angiosarcomes ont démontré des sensibilités modérées à la chimiothérapie alors que les études sur les sarcomes d'Ewing extrasquelettique et les rhabdomyosarcomes ont rapportées des chimiosensibilités élevés à la chimiothérapie.^{6,127}

Évaluation de la réponse

Le rétrécissement de la taille de la tumeur et la progression de la maladie sont deux éléments clés utilisés dans les études cliniques visant l'évaluation des régimes thérapeutiques. Effectivement, l'effet antitumoral des agents de chimiothérapie est communément évalué conformément aux critères de réponses du guide d'évaluation de la réponse des tumeurs solides, le *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST).¹²⁸ Dans la dernière version de ce guide, l'évaluation objective de la réponse à

la chimiothérapie des lésions cibles est évaluée comme suit : réponse complète, réponse partielle, maladie stable ou maladie progressive. Une réponse complète est caractérisée par la disparition de toutes les lésions ciblées par le traitement, alors qu'une réponse partielle requiert au moins 30 % de diminution dans la somme des diamètres des lésions (en comparaison au diamètre initial). Par contre, une maladie progressive répond au critère d'augmentation relative dans la somme des diamètres d'au moins 20 % en référence à la somme la plus petite précédemment obtenue de ces lésions; ou une augmentation absolue de 5 mm; ou l'apparition de toute nouvelle lésion. Par ailleurs, la maladie est dite stable quand la différence dans la somme des diamètres des lésions cibles ne présente ni le rétrécissement ni l'augmentation suffisant pour être considéré comme une réponse partielle ou une maladie progressive. Les réponses complètes, partielles et maladies stables sont considérées comme étant des réponses favorables aux traitements.¹²⁸

SECTION 4. MÉTHODOLOGIE

Sélection des patients

Le premier défi de l'étude consistait à créer une base de données comprenant le plus grand nombre de patients ayant eu à la fois un diagnostic de sarcomes des tissus mous métastatiques et des traitements de chimiothérapie palliative dans les 10 dernières années, soit entre 2003 et 2010. Les patients furent identifiés grâce à l'aide des archivistes et du département de pharmacie. Les cas communs aux deux listes fournies par les archivistes et la pharmacie ont été révisés dans le dossier médical et le logiciel Vision afin de confirmer la présence de métastases et de chimiothérapie pour ces patients. Par la suite, approximativement 500 patients figuraient uniquement sur la liste de l'archiviste. Les dossiers de ces patients ont été révisés individuellement afin, d'une part, confirmer la présence de métastases et, d'autre part, la présence d'un traitement de chimiothérapie palliative. Ainsi, des 500 patients ayant un diagnostic de sarcome des tissus mous confirmé, 68 ont reçu de la chimiothérapie pour leurs métastases et 36 patients n'ont eu aucun traitement de chimiothérapie.

Critères d'inclusion

Les données étaient compilées pour les patients répondant à l'ensemble des critères suivants :

- Patients de tous âges au moment du diagnostic du sarcome
- Avoir un diagnostic de sarcome primaire des tissus mous (retropéritonéaux et abdominal inclus)
- Patients ayant reçu au moins un traitement de chimiothérapie pour les métastases du sarcome primaire des tissus mous entre 2003 et 2013

- Patients n'ayant pas terminé leurs traitements de chimiothérapie
- Patients n'ayant pas eu de traitement de chimiothérapie pour leurs métastases (groupe sans traitement de chimiothérapie)

Critères d'exclusion

Les patients répondant à un des critères suivants étaient exclus :

- Patients ayant eu un sarcome primaire de la tête et du cou
- Les patients ayant un diagnostic histologique de sarcomes chimiosensibles tels que les sarcomes d'Ewing et les rhabdomyosarcomes ainsi que les ostéosarcomes extrasquelettiques et tumeurs stromale gastro-intestinales (GIST)

Données recueillies

Les données recueillies dans les dossiers incluaient des données démographiques (sexe, âge, nationalité, occupations, antécédents familiaux et habitudes de vie), des données sur la tumeur primaire, les métastases ainsi que sur les traitements de chimiothérapie. Les données mises en banque concernant la tumeur primaire comprenaient les informations recueillies à même le rapport pathologique suivant la biopsie ou la chirurgie de la tumeur (date de diagnostic, site, histologie, grade, marges de résections, etc.) et le stade de la tumeur fut déterminé selon les critères de l'AJCC. Les informations concernant les métastases (site, dispositions, etc.) ont été acquises principalement via les rapports radiologiques (radiographies, tomographie pulmonaires, abdominales, TEP-scan, etc.) et certaines informations pertinentes liées aux chirurgies pulmonaires ont également été relevées (date de la chirurgie, type de chirurgie, nombre

de nodules, etc.). Finalement, les données reliées aux traitements de chimiothérapie (dates, statut de performance ECOG, nombre de lignes, agents de chimiothérapie, réponse et toxicité) ont été mises en banque. Les patients ayant eu de la chimiothérapie ou radiothérapie pour leur sarcome primaire ou de la radiothérapie palliative ont également été mentionnés dans la base de données.

Les réponses aux traitements ont été déterminées par l'auteure de ce travail en révisant l'ensemble des données des rapports radiologiques en se conformant aux critères RECIST 1.1.¹²⁸ Par exemple, une réponse partielle a été évaluée lorsqu'il y avait au moins 30 % de diminution dans la somme des diamètres des lésions, comme stipulé par les critères RECIST 1.1, en se fiant aux mesures du rapport radiologique et non aux conclusions émises dans ce rapport.

Étant donné la nature rétrospective de l'étude, il n'a pas été possible de relever les dates de progression de la maladie, mais seulement les dates de début de lignes de traitement. Par conséquent, l'appellation survie sans évènement, par opposition à survie sans progression, a été utilisée dans cette étude. La survie sans évènement se définit comme l'intervalle de temps entre le début d'une ligne de chimiothérapie et le premier évènement à survenir parmi 4 scénarios différents. Les évènements peuvent être soit, le décès du patient ou la date de dernier suivi, le début d'une nouvelle ligne de chimiothérapie ou la fin d'une ligne de chimiothérapie. La fin d'une ligne de chimiothérapie inclut les patients n'ayant pas eu de réponse favorable à une ligne de traitement et n'ayant pas reçu de ligne subséquente ainsi que les patients ayant eu une

réponse favorable, mais n'ayant pas reçu de ligne subséquente due à une toxicité trop importante.

Traitement des données

Les survies globales ont été obtenues à partir de la date du diagnostic de la maladie métastatique jusqu'au décès ou dernier suivi alors que les survies sans évènement ont été calculées à partir des dates du début de la première ligne de chimiothérapie. Les courbes de Kaplan-Meier ont été utilisées pour l'estimation des survies globales et sans évènement. La comparabilité des groupes avec et sans traitement de chimiothérapie a été déterminée avec un test de Student et Chi-deux. Les analyses statistiques ont été obtenues en utilisant STATA version x. Un *P value* inférieure à 0,05 sera considérée comme significative.

Éthique et confidentialité

Ce projet de recherche a été réalisé conformément aux normes d'éthique en recherche du Centre hospitalier Maisonneuve-Rosemont et a été approuvé par la Direction des Services professionnels de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont pour l'autorisation de la revue de dossiers des patients à l'étude. Les données recueillies ont été traitées de manière strictement confidentielle. Les noms des sujets à l'étude ne seront pas dévoilés au public et les informations utilisées ne permettront pas d'identifier les sujets.

SECTION 5 : OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Objectifs primaires

L'objectif primaire de cette étude rétrospective visait à évaluer la progression de la maladie pour les sarcomes métastatiques traités par chimiothérapie palliative. Cette évaluation se fera par l'entremise de la survie des patients, la période de survie sans évènement et du contrôle systémique de la maladie.

Objectifs secondaires

- Déterminer l'utilisation des différentes lignes de chimiothérapie palliative en sarcome dans une institution
- Déterminer la réponse à la chimiothérapie palliative en utilisant les critères de réponse établis selon RECIST ¹²⁸
- Analyser la survie des patients en fonction :
 - du diagnostique histologique
 - des groupes de traitement : monothérapie ou thérapie combinée
 - de l'âge des patients
- Analyser la survie sans évènement selon :
 - chaque ligne de traitement
 - les groupes de traitements : monothérapie ou thérapie combinée

SECTION 6 : RÉSULTATS

Caractéristiques démographiques et cliniques

Entre 2000 et 2013, la médiane d'âge des 68 patients ayant reçu de la chimiothérapie était de 52 ans (écart : 16-79) au moment du diagnostic de leur maladie métastatique (tableau III). De ces patients, 25 étaient de sexe féminin et 43 de sexe masculin. Au moment du diagnostic de la tumeur primaire, 38 % des patients présentaient des métastases (stade IV). Au sein de l'ensemble de la population à l'étude, les poumons étaient le site de métastases le plus fréquent (87 %), suivi des tissus osseux (31 %), des tissus mous (24 %) puis du foie (16 %). Parmi les patients ayant eu des métastases aux poumons, 31 % ont eu une métastasectomie. De la chimiothérapie néo-adjuvante a été administré à 12 % des patients alors que 2% des patients ont reçu de la chimiothérapie adjuvante. Les histologies de sarcomes les plus représentées étaient les léiomyosarcomes (n=17; 25 %), suivi des sarcomes synoviaux (n= 12; 18 %) (figure 2).

Le groupe de patients n'ayant pas eu de chimiothérapie était constitué de 36 patients (14 femmes et 22 hommes) dont l'âge médian de la cohorte était de 69 ans (écart : 21-83). Parmi les patients ayant eu des métastases pulmonaires, 22 % ont eu une chirurgie pour leurs métastases. De ce groupe de patient, 19 % étaient d'emblé métastatique. Les histologies les plus communes du groupe n'ayant pas eu de chimiothérapie étaient les léiomyosarcomes (n=12; 33 %), suivi des myxofibrosarcomes (n=6; 17 %), puis des liposarcomes (n= 5; 14 %) (figure 2).

Tableau III. Caractéristiques cliniques des groupes ayant eu des traitements de chimiothérapie et n'ayant pas eu de traitements.

	Chimiothérapie	Sans chimiothérapie
Patients	68	36
Âge médian au diagnostic de la maladie métastatique	52	69
Écart	16-79	21-83
Femmes / Hommes	25 (37 %) / 43 (63 %)	14 (39 %) / 22 (61 %)

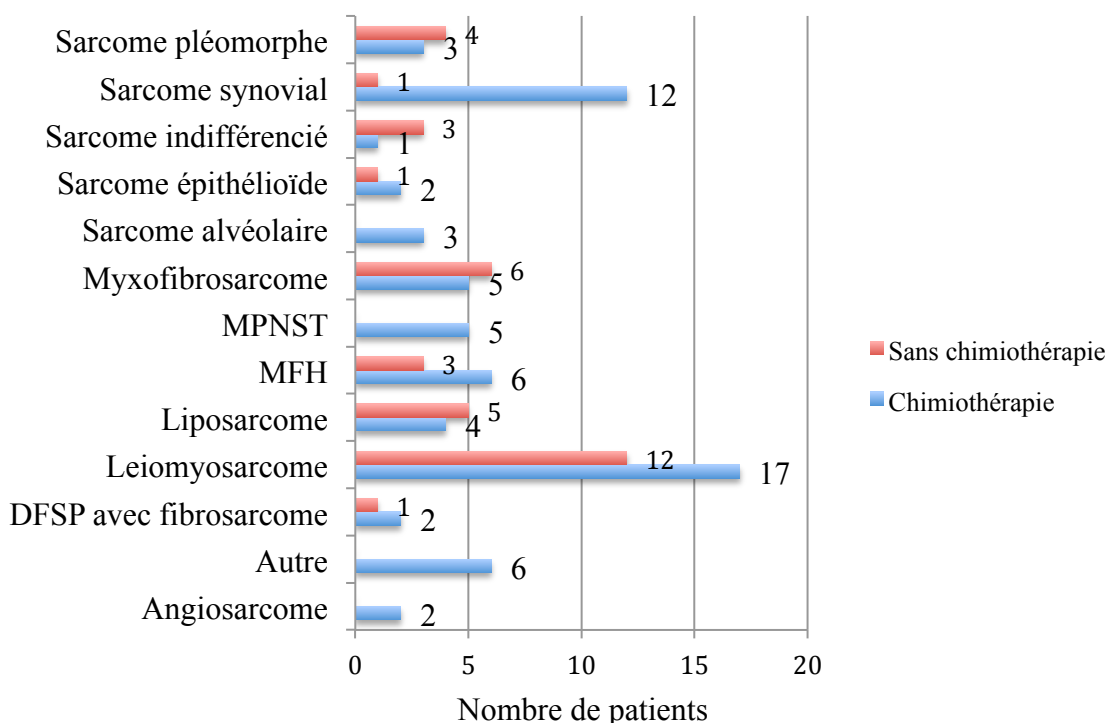


Figure 2. Représentation graphique des différentes histologies de sarcomes des groupes ayant eu de la chimiothérapie et n'ayant pas eu de chimiothérapie. MFH : Histiocytome fibreux malin, MPNST : Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques, DFSP : Dermatofibrosarcome protubérans. Autres : fibrosarcome épithélioïde sclérosant, histiocytome fibreux angiomatoïde, myopéricytome malin, sarcome à cellules fusiformes, sarcome à cellules claires et tumeur fibreuse solitaire maligne.

Groupes traités et non traités par chimiothérapie

La figure 3 montre les courbes de survie des groupes avec et sans traitement de chimiothérapie. Les survies médianes des groupes avec et sans chimiothérapie étaient de 20 mois (95 % IC 14–27) et 7 mois (95 % IC 5–15) à partir du diagnostic de la maladie métastatique, respectivement. La différence entre ces deux groupes était statistiquement significative avec une P-value de 0.0001. La survie médiane globale de la cohorte entière était de 16 mois (95 % IC 13-19). À la fin de l'étude, 13.2 % des patients étaient en vie et 86.8 % décédés dans le groupe ayant eu de la chimiothérapie alors que le groupe sans traitement comprenait 5.6 % de survivants et 94.4 % de patients décédés.

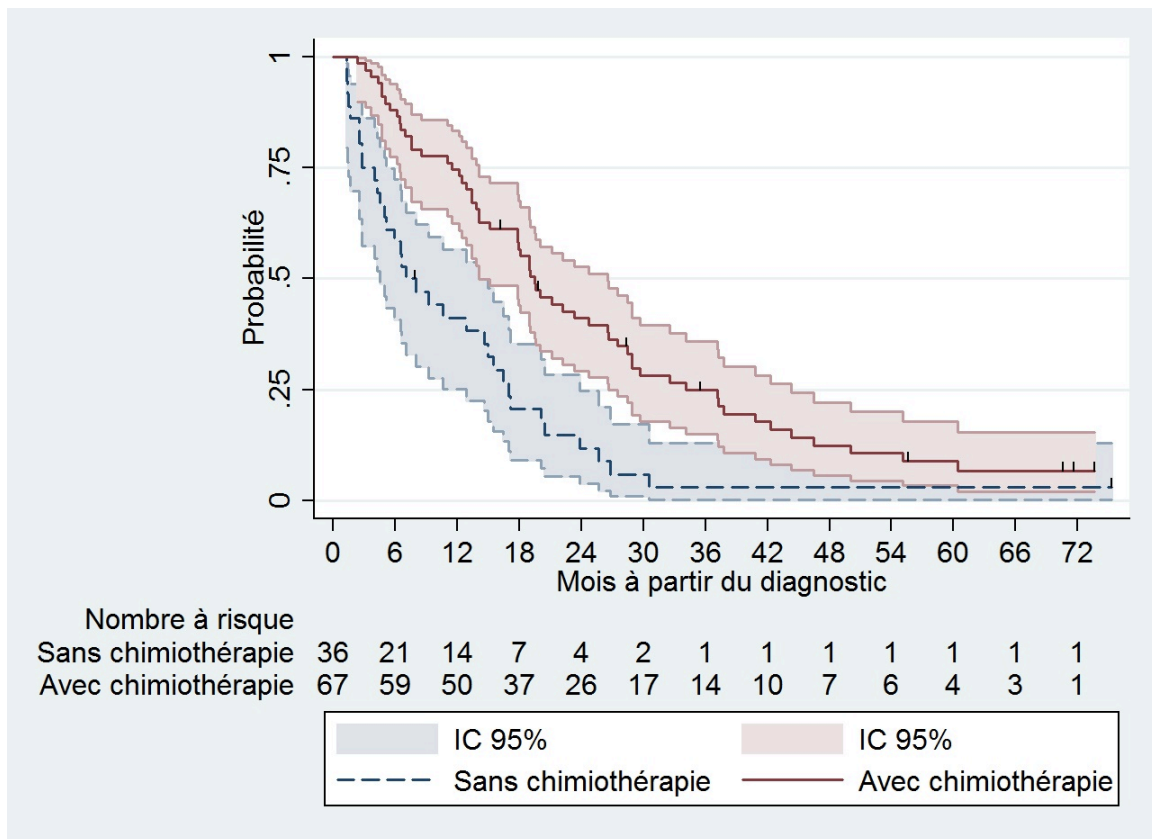


Figure 3. Survie globale des patients selon le groupe traité ou non traité par chimiothérapie.

Le tableau IV montre les survies pour les groupes traités ou non traités par chimiothérapie, ainsi que la survie globale de la cohorte entière à 1 an et 3 ans. Les intervalles de confiance montrent une différence statistiquement significative entre les survies médianes des deux groupes, soit de 75 % (95 % IC 62–83) et 41 % (95 % IC 25–57) à un an et de 25 % (95 % IC 15-36) et 3 % (95 % IC 0-13) à trois ans pour les groupes traités et non traités, respectivement.

Tableau IV. Survies pour les groupes de patients traités et non traités par chimiothérapie et survie globale de la cohorte.

Temps (mois)	Survie chimio (%)	IC 95%	Survie sans chimio (%)	IC 95%	Survie globale (%)	IC 95%
12	75	62-83	41	25-57	63	53-72
36	25	15-36	3	0-13	17	11-25

Histologie

Les survies globales du groupe de patients ayant reçu de la chimiothérapie ont été analysées en fonction du type histologique de sarcomes, soit les léiomyosarcomes (L), les sarcomes synoviaux (S) ou les « autres sarcomes » (O) (graphique 3). Le détail des types histologiques de sarcome regroupés dans la catégorie autre sarcomes (O) est décrit à la figure 2. Le chevauchement des intervalles de confiance décrit au tableau V montre qu’il n’y avait pas de différence statistiquement significative de survie entre les différentes histologies, malgré que la courbe de survie des sarcomes synoviaux semblait plus favorable comparativement aux autres histologies. Tel que présenté dans le tableau V, la survie globale des patients atteints de sarcomes synoviaux semblait supérieure à 1 an (100 %), comparativement à celle des léiomyosarcomes (65 %; 95 % IC 38-82) ou de la catégorie « autre sarcome » (72%; 95 % IC 55-83). Néanmoins, cette tendance n’était pas

statistiquement significative. Par ailleurs, il n’y avait pas de différence importante dans la survie entre les histologies des léiomyosarcomes et « autre sarcome » à travers notre période d’étude.

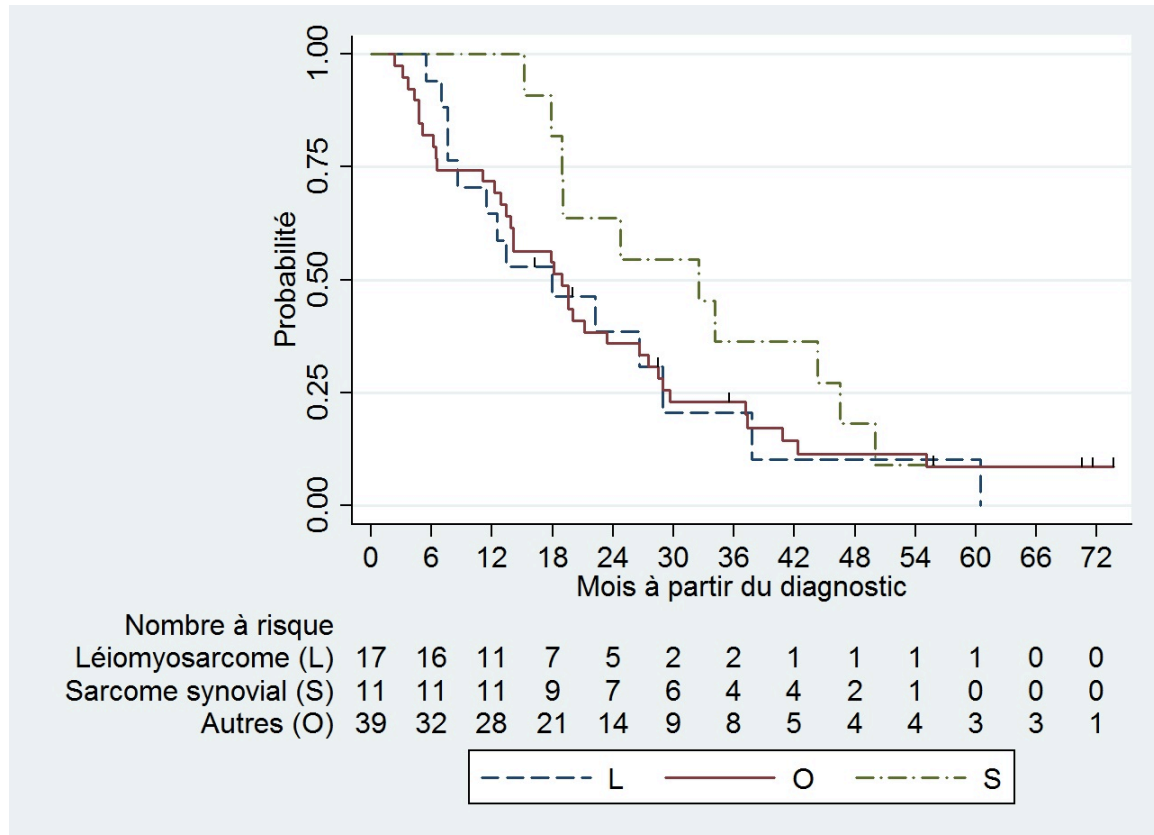


Figure 4. Survie globale des patients ayant eu de la chimiothérapie selon les types histologiques de sarcomes. L : léiomyosarcome, S : sarcome synovial, O : autre sarcome.

Tableau V: Survies globales des patients ayant eu de la chimiothérapie selon les types histologiques de sarcomes.

Histologies	Temps (mois)	Survie globale (%)	IC 95%
L	12	65	38-82
	36	22	5-46
S	12	100	-
	36	36	11-63
O	12	72	55-83
	36	23	11-37

Par la suite, les survies des différentes histologies de sarcomes ont été évaluées selon le groupe : traités ou non traités avec de la chimiothérapie afin de voir l'avantage de survie chez les patients traités avec de la chimiothérapie (figure 5). Tel que présenté dans le tableau IV, les chiffres absolus suggéraient un bénéfice de la chimiothérapie sur les léiomyosarcomes, avec une survie médiane de 18 mois (95 % IC 8-29) en comparaison à 7 mois (95 % IC 2-20) sans traitement. Toutefois, cette différence s'avérait non significative (P-value = 0.2014). De façon similaire, la catégorie «autre sarcome» présentait une survie plus importante pour les patients traités, soit de 19 mois (95 % IC 13-27) versus 11 mois (95 % IC 5-16) sans traitement, et cette différence était statistiquement significative (P-value = 0.0014). Par ailleurs, l'unique patient appartenant au groupe des sarcomes synoviaux n'ayant pas eu de chimiothérapie n'a pas permis d'établir un intervalle de confiance. Néanmoins, la survie des patients traités par chimiothérapie et appartenant au groupe des sarcomes synoviaux était significativement supérieure (33 mois) à celle des autres histologies (P-value = 0.0009).

Par ailleurs, une analyse de régression univariée avec stratification par histologie a démontré un meilleur devenir des patients traités par chimiothérapie dans les deux groupes histologiques représentés, soit les léiomyosarcomes et les autres sarcomes, sans toutefois atteindre de signification statistique dans les léiomyosarcomes (P-value = 0.206, HR= 0.59). La catégorie «autre sarcome» a atteint la signification statistique (P-value = 0.002; HR= 0.40). Les sarcomes synoviaux non traités étant trop rares pour obtenir un résultat.

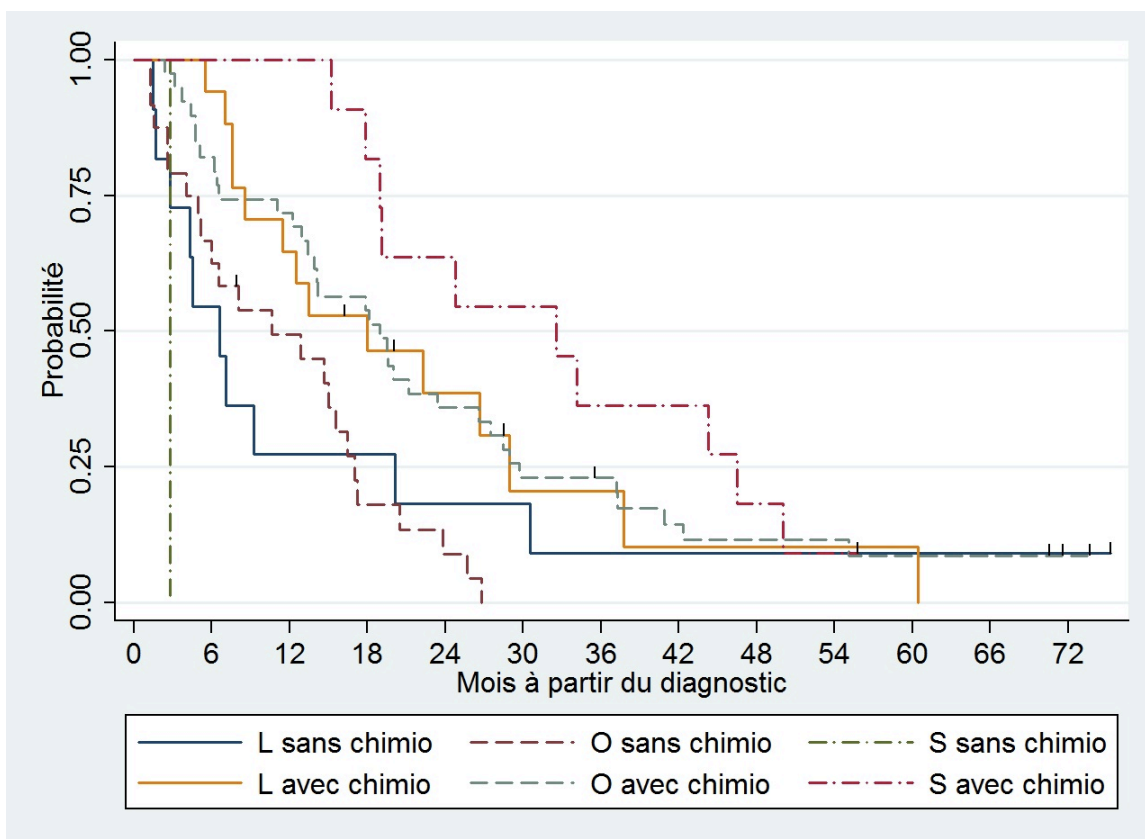


Figure 5. Survies globales selon les types histologiques de sarcomes ayant ou n’ayant pas été traités avec de la chimiothérapie. L : léiomyosarcome, S : sarcome synovial, O : autre sarcome

Tableau VI: Survies médianes des patients ayant ou non reçu de la chimiothérapie.

Histologies	Survie chimio (mois)	IC 95 %	Survie sans chimio (mois)	IC 95 %	P-value
L	18	8-29	7	2-20	0.2014
S	33	18-46	-	-	0.0009
O	19	13-27	11	5-16	0.0014

Régimes de chimiothérapie

Les agents de chimiothérapie utilisés en monothérapie ou en thérapie combinée sont présentés dans le tableau VII. L'ensemble des 68 patients a reçu une première ligne de chimiothérapie alors que 40 patients ont reçu une deuxième ligne et 14 patients une troisième ligne, pour total de 122 lignes de chimiothérapie administrées. L'agent de chimiothérapie le plus communément utilisé en première ligne était la doxorubicine (51 %), suivi des molécules de doxorubicine et d'ifosfamide en thérapie combinée (24%). En deuxième ligne, l'ifosfamide était la molécule la plus prévalente (48 %) alors qu'en troisième ligne, la combinaison de gemcitabine et docetaxel était la plus couramment utilisée (43 %). Au travers des lignes de traitement, les régimes les plus répandus étaient la doxorubicine (30 %), l'ifosfamide (20 %) et finalement la combinaison de doxorubicine et ifosfamide (13 %). De toutes les lignes de chimiothérapie (n=122), la majorité ont été administré en monothérapie (72 %). Les autres monothérapies utilisées en première ligne comprenaient l'étoposide (n=1) et l'imatinib (n=2). En deuxième ligne, les autres monothérapies étaient le pazopanibe (n=1), dacarbazine (n=1), imatinib (n=3), cisplatine (n=1) et vinorelbine (n=1) alors qu'en troisième ligne les autres thérapies comprenaient le pazopanibe (n=2) et le dacarbazine (n=1). Finalement, la thérapie combinée appartenant à la catégorie «autre» en première ligne était constituée de doxorubicine, cyclophosphamide et vincristine.

Tableau VII: Traitements de chimiothérapie administrés au groupe de patients traités.

Lignes	1	2	3	Total
Nombre de lignes	68 (100%)	40 (59%)	14 (21%)	122
Monothérapie	49 (72%)	31 (78%)	8 (57%)	88 (72%)
Doxorubicine	35 (51%)	1 (3%)	1 (7%)	37 (30%)
Ifosfamide	3 (4%)	19 (48%)	2 (14%)	24 (20%)
Gemcitabine	5 (7%)	2 (5%)	2 (14%)	9 (7%)
Placitaxel	3 (4%)	0	0	3 (3%)
Autre monothérapie	3 (4%)	7 (18%)	3 (21%)	13 (11%)
Thérapie combinée	18 (26%)	6 (15%)	6 (43%)	30 (25%)
Doxorubicine - Ifosfamide	16 (24%)	0	0	16 (13%)
Gemcitabine - Docetaxel	1 (2%)	6 (15%)	6 (43%)	13 (11%)
Autre thérapie combinée	1 (2%)	0	0	1 (1%)
Données manquantes	1 (2%)	2 (5%)	0	4 (3%)

Monothérapie ou thérapie combinée

La figure 6 montre les courbes de survie des patients ayant reçu des traitements de chimiothérapie en monothérapie ou en thérapie combinée. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes ayant reçu un agent ou plusieurs agents de chimiothérapie. Par ailleurs, à un an, une différence de 27 % a été observée entre les deux groupes, soit une survie de 94 % (95 % IC 67-99) pour le groupe ayant eu un traitement combiné et de 67% (95 % IC 51-78) pour le groupe ayant eu une monothérapie, bien que cette différence n'était statistiquement pas significative (P-value = 0.1343). Les survies médianes en monothérapie et thérapie combinée étaient de 19 mois (95 % IC 12-25) et 22 mois (95% IC 14-44), respectivement.

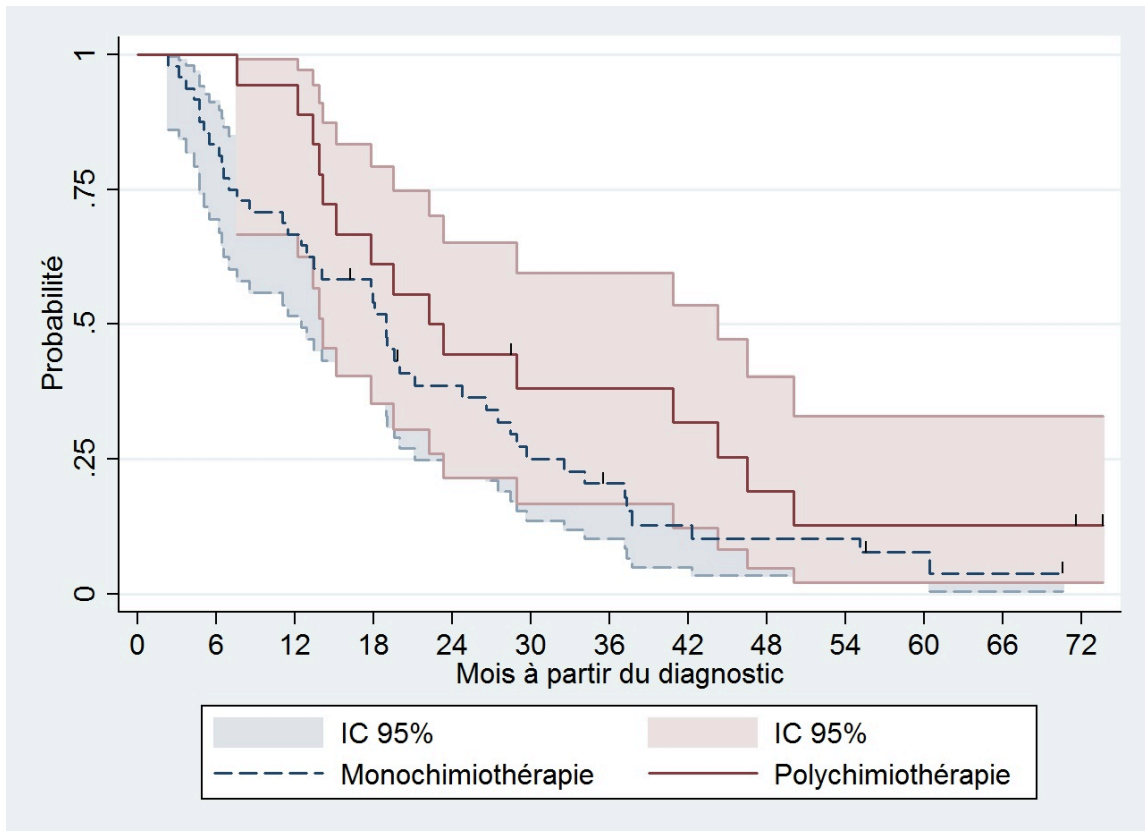


Figure 6. Survie globale selon le groupe de traitement (monothérapie ou thérapie combinée).

Les survies médianes des patients présentant différentes histologies ont été évaluées en fonction du mode d'administration de la chimiothérapie, soit en monothérapie ou en thérapie combinée (tableau VIII). Aucune des histologies ne présentait une différence statistiquement significative entre l'administration de la chimiothérapie en monothérapie ou en thérapie combinée. Toutefois, on a noté une possible différence en faveur de la thérapie combinée chez les léiomyosarcomes (22 mois; 95 % IC 8-ND) en comparaison au groupe ayant reçu une monothérapie (12 mois; 95% IC 7-38). Il en est de même pour les sarcomes synoviaux, où la survie des patients ayant eu une thérapie combinée (44 mois; 95 % IC 15-ND) était supérieure à la survie des patients ayant eu une monothérapie (25; 95 % IC 19-ND). Par contre, ces différences

étaient statistiquement non significatives. Il n’y avait pas de différence entre les sarcomes appartenant à la catégorie « autre sarcomes » ayant eu de la chimiothérapie en monothérapie (18 mois; 95 % IC 7-27) et en thérapie combinée (20 mois; 95 % IC 12-ND).

Tableau VIII: Survies médianes parmi les types histologiques selon le groupe de traitement (monothérapie versus thérapie combinée).

Histologies	Survie monothérapie (mois)	IC 95%	Survie thérapie combinée (mois)	IC 95%
L	12	7-38	22	8-ND
S	25	19-ND	44	15-ND
O	18	7-27	20	12-ND

L’âge

Les analyses effectuées ont montré que les tranches d’âge des patients recevant de la chimiothérapie, soit moins de 40 ans, 40 à 60 ans et plus de 60 ans, ne semblaient pas avoir d’impact significatif sur la survie des patients. Bien qu’il aurait été intéressant d’avoir une distribution d’âge qui regroupe les moins de 20 ans et aussi la population dite gériatrique, soit plus de 70 ans, il n’y avait pas un nombre suffisant de patients dans chacune de ces catégories d’âge pour faire ces regroupements. Par ailleurs, étant donné que les sarcomes d’Ewing et les rhabdomyosarcomes ont été exclus de cette étude due à leur schéma thérapeutique et pronostic distinct, très peu de patients appartenaient à la catégorie d’âge moins de 20 ans. Par conséquent, les groupes d’âge ont été formés en se basant sur une distribution aléatoire afin d’avoir un nombre assez élevé de patients dans chacun des groupes.

Survie sans évènement (EFS)

Les survies sans évènement médian des patients ayant reçu une première ligne de chimiothérapie étaient de 6 mois (95 % IC 3-9), 4 mois (95 % IC 3-5) pour la deuxième ligne et 3 mois (95 % IC 1-17) pour la troisième ligne de traitement (tableau IX).

Tableau IX: Survies sans évènement (EFS) médian pour chaque ligne de traitement.

Ligne	Nombre de patients	EFS Médian (mois)	IC 95%
1	60	6	3-9
2	36	4	3-5
3	11	3	1-17

Les courbes de survies sans évènement pour les groupes de patients traités en monothérapie ou en thérapie combinée après la première ligne de traitement sont présentées dans la figure 7. Une amélioration de la survie sans évènement a été obtenue chez les patients ayant une thérapie combinée en première ligne (9 mois; 95 % IC 3-24) comparé à une monothérapie (4 mois; 95 % IC 2-8) (tableau X). Cette différence, statistiquement significative (P-value = 0.0184), se manifestait au cours de la première année de traitement. Une légère différence de survie a été observée en faveur du groupe ayant eu une monothérapie pour la 2e ligne de traitement (5 mois; 95 % IC 3-6) comparativement au groupe ayant eu une thérapie combinée (3 mois; 95 % IC 0-4), bien que cette dernière n'était pas statistiquement significative (P-value = 0.0648). Aucune différence ne fut observée entre les deux groupes de traitement pour les lignes successives de chimiothérapie.

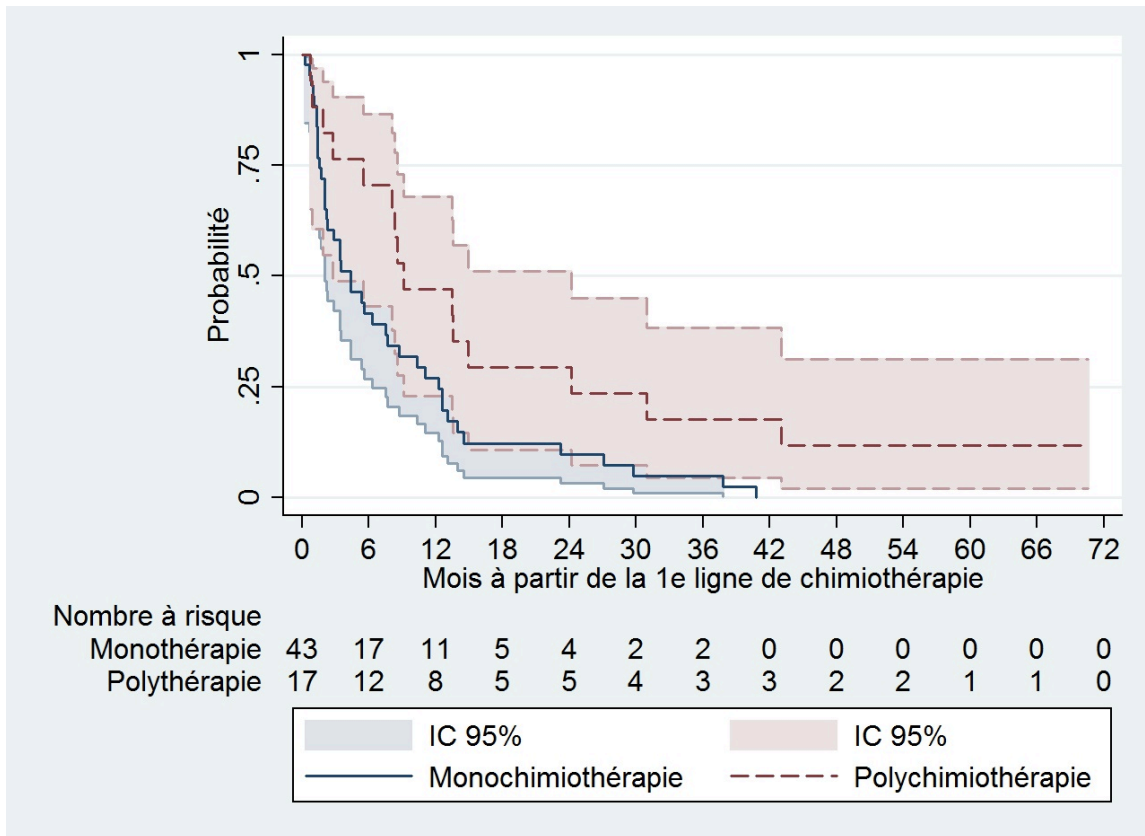


Figure 7. Survie sans évènement selon le groupe de traitement (monothérapie ou thérapie combinée) depuis la première ligne de traitement.

Tableau X: Survies sans évènement selon le groupe de traitement (monothérapie ou thérapie combinée).

Ligne	Survie monothérapie (mois)	IC 95%	Survie thérapie combinée (mois)	IC 95%	P-value
1	4	2-8	9	3-24	0.0184
2	5	3-6	3	0-4	0.0648
3	Pas de différence				ND

Taux de réponse à la chimiothérapie

La figure 8 montre la répartition des patients ayant eu une réponse favorable aux traitements de chimiothérapie, c'est-à-dire une réponse complète, partielle ou maladie stable, et les patients ayant eu une réponse défavorable, soit une progression de la maladie. Les réponses aux traitements ont été déterminées conformément aux critères d'évaluation de la réponse RECIST.¹²⁸ Une réponse partielle a été obtenue dans 16 % (95% IC 9-28) des cas en première ligne de traitement alors qu'une stabilité de la maladie a été observée chez 30 % (95% IC 20-43), 35 % (95% IC 21-53) et 43 % (95% IC 21-67) des patients pour les lignes 1,2 et 3, respectivement. Une réponse défavorable a été observée chez 54 % (95% IC 41-66), 65 % (95% IC 47-79) et 57 % (95% IC 33-79) des patients traités lors des lignes respectives de traitement 1,2 et 3. Il n'y avait pas de différence statistiquement entre les différentes lignes de traitements pour réponses favorables et défavorables.

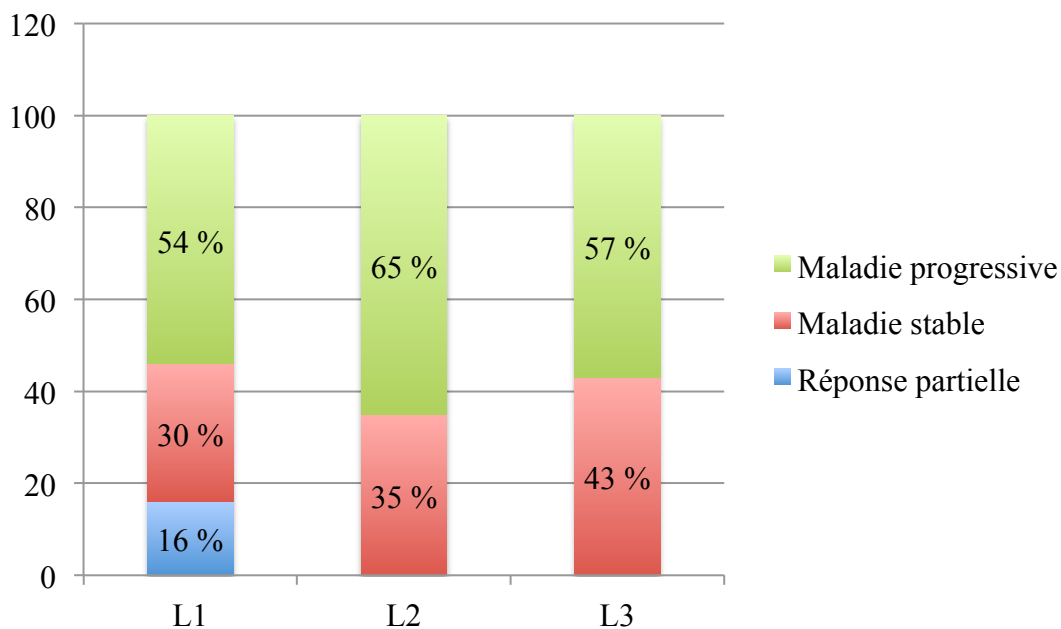


Figure 8. Répartition des réponses aux traitements de chimiothérapie selon les lignes de chimiothérapie.

Le tableau XI présente les taux de réponses favorables (réponse complète, partielle et stabilité de la maladie) et défavorables (maladie progressive) obtenues en première ligne de traitement selon le groupe de traitement : monothérapie ou thérapie combinée. Une réponse partielle a été obtenue chez 10 % (95 % IC 4-23) des patients ayant reçu un traitement en monothérapie comparativement à 31 % (95 % IC 14-56) en thérapie combinée, soit plus du triple de réponse favorable pour une thérapie combinée, bien que cette statistique n'était pas significative. Une stabilité de la maladie a été relevée chez 25 % (95 % IC 14-40) et 44 % (95 % IC 23-67) des patients ayant reçu une monothérapie et thérapie combinée, respectivement. La différence n'était toutefois pas statistiquement significative. Une réponse défavorable a été relevée chez 65% (95 % IC 50-78) des patients ayant eu une monothérapie et 25% (95 % IC 10-50) des patients ayant eu une thérapie combinée. Cette différence n'était toutefois pas statistiquement significative, malgré que plus du double des patients ayant eu une monothérapie ont eu une réponse défavorable en comparaison à ceux ayant eu une thérapie combinée.

Tableau XI. Taux de réponse aux traitements de première ligne selon monothérapie ou thérapie combinée.

		Monothérapie	IC 95 %	Thérapie combinée	IC 95 %
Réponse favorable	Réponse complète	0%	-	0%	-
	Réponse partielle	10%	4-23	31%	14-56
	Stabilité de la maladie	25%	14-40	44%	23-67
Réponse défavorable	Progression de la maladie	65%	50-78	25%	10-50

SECTION 7. DISCUSSION

Deux groupes de patients ont été comparés un à l'autre, soit le groupe ayant eu de la chimiothérapie palliative et celui n'ayant pas eu de chimiothérapie pour cause de comorbidités importantes ou de refus de traitement. Toutefois, étant donnée la nature rétrospective de l'étude, il n'a pas été possible de déterminer les pourcentages respectifs de patients ayant refusé les traitements, ayant eu des comorbidités trop importantes pour recevoir de la chimiothérapie ou un ECOG trop faible. Par ailleurs, bien que cette étude rétrospective n'a pas permis d'avoir un groupe contrôle identique au groupe traité, les deux groupes étaient comparables quant à la répartition des sexes, soit environ 63 % et 61 % d'hommes pour les groupes avec chimiothérapie et sans chimiothérapie, respectivement (P-value = 0.831), la présence d'une chirurgie pour les métastases pulmonaires (P-value = 0.326) et la distribution des histologies (P-value = 0.092) (tableau III). Néanmoins, une différence statistiquement significative entre les deux groupes a été obtenue pour l'âge médian des patients au moment du diagnostic de la maladie métastatique, soit de 52 ans et 69 ans pour les groupes avec et sans chimiothérapie, respectivement (P-value < 0.001).

La survie médiane des patients ayant eu de la chimiothérapie pour leurs sarcomes métastatiques (20 mois) était supérieure à celle des patients n'ayant pas eu de traitement de chimiothérapie (7 mois) et cette différence était statistiquement significative (P-value = 0.0001) (figure 3). Les survies présentées dans le tableau IV étaient plus élevées à un an pour le groupe ayant reçu de la chimiothérapie palliative (75 % ; IC 62-83) comparativement au groupe n'en ayant pas reçu (41 % ; IC 25-57) et les intervalles de

confiances montrent que cette différence était statistiquement significative. Une différence somme toute importante persistait à trois ans entre les groupes ayant eu de la chimiothérapie (25 %; IC 15-36) et n'ayant pas eu de chimiothérapie (3 %; IC 0-13). Par contre, cette statistique n'est pas extrapolable, étant donné que le nombre de patients vivants appartenant au groupe n'ayant pas eu de chimiothérapie était limité (n=1).

La survie médiane obtenue pour les patients ayant eu de la chimiothérapie est toutefois supérieure à celles retrouvées dans de nombreuses études.⁷³ Cette survie plus élevée peut être partiellement expliquée par le fait que la survie médiane a été déterminée à partir du diagnostic de la maladie métastatique et non à partir du début des traitements de chimiothérapie, ce qui peut expliquer une différence de quelques semaines. Par contre, la présente étude n'incluait que les patients avec maladie métastatique connue et non les patients avec un sarcome localement avancé non opérable, considéré dans la littérature comme des stades IV. Inclure les patients avec une maladie locale avancée aurait surestimé la période de survie moyenne étant donné le sursis variable entre l'apparition de la maladie locale et le développement de la maladie métastatique.

L'augmentation apparente de la survie du groupe ayant reçu de la chimiothérapie suggère un bénéfice de ces traitements en comparaison au groupe n'ayant pas reçu de chimiothérapie. Différents facteurs confondants sont importants à considérer dans l'analyse de ces résultats tels que :

- 1-La sélection des patients ayant reçu des traitements.
- 2-Le type histologique plus favorable à une bonne réponse.
- 3-Le statut de performance ECOG au moment de la décision de traitement.
- 4-Les comorbidités des patients.
- 5-L'âge des patients.

Plusieurs publications ont démontré un certain degré de chimiosensibilité pour quelques types histologiques de sarcomes des tissus mous tels que les liposarcomes à cellules rondes, rhabdomyosarcomes ou les sarcomes synoviaux. Étant donné le nombre restreint de candidats pour chacun des sous-groupes histologiques dans cette étude, il a été impossible de déterminer si le type histologique de tumeur était entré en ligne de compte quant à la décision de mettre un patient sous chimiothérapie palliative. Néanmoins, le peu de littérature sur la chimiosensibilité de la majorité des types histologiques présentés dans cette étude ne nous permet pas de penser que ce fut un facteur déterminant sur les résultats présentés dans ce mémoire.

La majorité des patients recevant de la chimiothérapie présentent des statuts de performance ECOG variant entre 0 et 2. Cependant, étant donné la nature rétrospective de l'étude et les nombreuses données manquantes, il a été laborieux d'assigner un ECOG à l'ensemble des participants. L'analyse des courbes de survie en fonction du statut de performance des patients ECOG fut donc impossible à obtenir. Toutefois, ce statut de performance serait intéressant à obtenir si une étude prospective sur le sujet était envisagée, étant donné que le ECOG est considéré comme un facteur pronostic principal

pour la survie des patients avec une maladie avancée ou métastatique^{73,92,129}. Par conséquent, cette donnée manquante explique en grande partie le débalancement entre les patients traités et non traités puisque le groupe non traité comprend les patients avec des comorbidités importantes et/ou des statuts de performance supérieur ou égal à 3.

Les comorbidités et l'âge sont deux autres facteurs confondants qui ne sont pas évalués dans ce résultat et qui sont des facteurs pouvant aussi influencer la survie des patients. Bien que l'âge des patients sera abordé plus tardivement au cours de cette discussion, il convient de mentionner que le jeune âge a été relevé comme facteur pronostic favorable pour la survie des patients dans certaines études et doit être pris en compte dans l'analyse de ces résultats.^{72,73,130} Les comorbidités importantes, par ailleurs, augmentent la toxicité de la chimiothérapie, ce qui a pour effet de limiter le type de traitement pouvant être offert aux patients. En outre, la présence de comorbidités importantes diminue l'éligibilité des patients à subir une métastasectomie, qui est reconnue comme un prédicteur important influençant favorablement la survie des patients à long terme lorsque les métastases sont complètement réséquées.^{76,131}

L'analyse de survie des différentes histologies de sarcomes dans le groupe de patients ayant eu de la chimiothérapie n'a montré aucune différence statistiquement significative (figure 4 et tableau V). Cependant, bien que statistiquement non significatif, une tendance semblait favoriser le sarcome synovial avec une survie à 1 an de 100 % comparativement à 65 % (95% IC 38-82) pour les léiomyosarcomes et 72 % (95% IC 55-83) pour la catégorie «autre sarcome» (tableau V). Cette tendance correspond aux

conclusions d'études ayant obtenu des survies supérieures pour les patients atteints de sarcomes synoviaux ou de liposarcomes.^{72,73,130}

Lorsque les survies des différentes histologies étaient analysées selon le groupe de traitement, soit avec ou sans chimiothérapie, une différence statistiquement significative de survie a été obtenue pour les sarcomes synoviaux avec une survie de 33 mois (95% IC 18-46) (P-value = 0.0009) ainsi que pour la catégorie «autre sarcome» ayant eu une survie de 19 mois (95% IC 13-37) avec de la chimiothérapie comparativement à 11 mois (95% IC 5-16) sans chimiothérapie (P-value = 0.0014) (figure 5 et tableau VI). Par ailleurs, bien que non statistiquement significatif, une tendance montrait une survie supérieure pour les léiomyosarcomes ayant eu de la chimiothérapie (18 mois; IC 8-29) comparativement à ceux n'ayant pas eu de chimiothérapie (7 mois; IC 2-20) (P-value = 0.2014).

La grande diversité de sous-types histologiques de sarcomes et la rareté des ces tumeurs musculosquelettiques rendent difficile l'évaluation de leur sensibilité respective à la chimiothérapie, et ce même dans de grandes études randomisées prospectives.¹²⁷ Néanmoins, il est aujourd'hui établi que la réponse à la chimiothérapie varie de 10-50 % en fonction de l'agent antitumoral utilisé, l'état du patient, du grade de la tumeur et finalement du type histologique de sarcomes, qui présentent des chimiosensibilités différentes.⁷³ En ce qui concerne les léiomyosarcomes, une étude de Van Glabbeke et coll. a rapporté des taux de réponse à la chimiothérapie plus faibles pour le groupe de léiomyosarcomes en comparaison aux sarcomes synoviaux ou aux liposarcomes. Cette

différence fut explicable par le taux de métastases hépatiques élevé dans le groupe de léiomyosarcomes, contredisant toutefois d'autres études publiées préalablement.^{73,92} Or, à l'époque, plusieurs études ont analysé la réponse à la chimiothérapie des léiomyosarcomes en incluant les tumeurs gastro-intestinales stromales (GIST) dans le même groupe, étant donné leur importante ressemblance microscopique. Néanmoins, ces tumeurs gastro-intestinales ont une propension à former des métastases hépatiques qui font de ces tumeurs des sarcomes plus résistants à la chimiothérapie, comparativement aux léiomyosarcomes qui tendent à former des métastases pulmonaires.¹³² Ainsi, ce regroupement peut expliquer les taux de réponse plus faibles pour les groupes de léiomyosarcomes incluant les GIST, contrairement à cette étude, où les léiomyosarcomes sont exclusivement des extrémités, donnant des taux de survie supérieurs observés en présence de chimiothérapie (18 mois versus 7 mois).

D'autre part, les sarcomes synoviaux sont reconnus pour être très sensibles à la chimiothérapie, voire même les sarcomes des tissus mous les plus chimiosensibles après les sarcomes d'Ewing, ce qui est en accord avec le temps de survie médian de 33 mois obtenus pour le groupe de sarcomes synoviaux ayant eu de la chimiothérapie (tableau VI).⁶⁹ Cette importante chimiosensibilité peut expliquer la survie augmentée pour ce groupe de tumeurs ayant eu de la chimiothérapie. L'unique patient appartenant au groupe n'ayant pas eu de chimiothérapie est probablement expliqué en majeure partie par l'effet de faible nombre du groupe de patients appartenant aux sarcomes synoviaux (n=12).

Pour ce qui est de la catégorie « autre sarcomes », l'interprétation de l'effet de la chimiothérapie sur ce groupe est difficile à définir étant donné les nombreux types histologiques appartenant à cette catégorie qui présentent tous différentes sensibilités à la chimiothérapie (figure 2). À titre d'exemple, dans le groupe « autre sarcomes », les MPNST (n=5) ont une sensibilité modérée alors que les sarcomes alvéolaires (n=3) sont considérés comme chimio résistant. Cependant, la majorité des sarcomes se retrouvant dans la catégorie «autre sarcome» avaient une sensibilité dite modérée.⁶ Par ailleurs, une analyse de régression univariée avec stratification par histologie a montré l'avantage de la chimiothérapie sur le devenir des patients ayant des léiomyosarcomes (HR=0.59) bien que cette catégorie de sarcome n'aies pas atteint la signification statistique (P-value = 0.206) ou ayant un sarcome appartenant à la catégorie «autre sarcomes» (HR= 0.40; P-value = 0.002). L'unique patient ayant eu un sarcome synovial non traité n'a pas permis d'obtenir de résultat.

Malgré cela, il est impossible de prédire la résistance et la réponse d'un type histologique de sarcome à la chimiothérapie en raison du phénomène de l'évolution clonale. Effectivement, pour deux patients aux caractéristiques cliniques similaires atteints d'un sarcome de même histologie, leur réponse à la chimiothérapie peut être complètement différente, comme c'est le cas pour la plupart des cancers solides. L'évolution clonale constitue donc un autre facteur confondant à tenir en compte dans ces résultats, bien que ce soit un facteur difficilement mesurable. Aucun autre sous-groupe histologique n'était assez nombreux pour procéder à des analyses plus spécifiques en fonction de l'histologie.

Les survies ne semblaient pas être influencées par les tranches d'âge des patients recevant de la chimiothérapie, soit moins de 40 ans, 40 à 60 ans et plus de 60 ans. Ainsi, il ne faudrait donc pas limiter l'administration de chimiothérapie aux patients d'un certain âge. Par conséquent, à la différence de quelques études qui considèrent le jeune âge des patients comme un facteur pronostic significatif favorable à la survie, cette étude ne permet pas de placer l'âge des patients comme facteur déterminant dans le choix de prescrire de la chimiothérapie ou non, d'autant plus que la répartition d'âge de notre étude est aléatoire.^{72,73,130}

Le faible nombre de patients appartenant au groupe ayant eu à la fois de la chimiothérapie palliative et une métastasectomie pour leurs métastases pulmonaires ainsi que le biais de sélection en faveur des patients ayant eu une chirurgie n'a pas permis d'effectuer les analyses de survie selon la présence ou non d'une métastasectomie. Effectivement, les patients opérés présentent souvent des maladies plus restreintes leur permettant de tolérer une thoracotomie et ont souvent une présentation unilatérale de leur maladie métastatique.⁷⁶ Par contre, il est à noter que ce biais de sélection potentiel est atténué par le fait que le pourcentage de patients ayant eu une métastasectomie est similaire dans le groupe chimiothérapie et sans chimiothérapie, soit 31% dans le groupe avec traitement de chimiothérapie et 22% des patients dans le groupe sans chimiothérapie, ce qui suggère que les deux groupes sont similaires en terme de sélection de la population ayant eu une métastasectomie.

Les régimes de chimiothérapie les plus communément utilisés en première ligne étaient la doxorubicine en monothérapie (51 %) ou en thérapie combinée avec l'ifosfamide (24 %) (tableau VII). Ainsi, 75 % des patients ont reçu de la doxorubicine lors de leur première ligne de traitement, en monothérapie ou en thérapie combinée, ce qui est en accord avec les recommandations émises relatives aux traitements de première ligne avec des anthracyclines pour les sarcomes métastatiques traités par chimiothérapie.^{1,5,6} En comparaison à la première ligne thérapeutique, la deuxième ligne et troisième ligne de traitement obtiennent un consensus moins universel dans les guides de recommandations. L'ifosfamide était la molécule la plus communément utilisée en deuxième ligne (48 %) alors que la thérapie combinée gemcitabine et docetaxel était la plus répandue en troisième ligne (43 %). De nombreux changements de pratique en oncologie médicale ont eu lieu au cours des 10 dernières années ce qui rend les types de chimiothérapie hétérogènes et dilue le nombre de patients appartenant à chaque sous-groupe. Par conséquent, le nombre de patients se rapportant à chacune des classes énumérées dans le tableau VII est trop restreint pour pouvoir faire des analyses de survie sur ces agents de chimiothérapie. À titre d'exemple, il n'a donc pas été possible de comparer la survie des groupes ayant reçu de la gemcitabine à ceux ayant eu une thérapie combinée de gemcitabine et taxotère, ce qui aurait pu être une analyse intéressante. Ainsi, l'évaluation d'une nouvelle molécule de chimiothérapie ou le choix de traitement entre deux agents antitumoral aurait nécessité un nombre de patients plus important, et une étude plus restreinte dans le temps afin de diminuer l'hétérogénéité des agents de chimiothérapie. De plus, pour cette raison il n'a pas été possible de faire des analyses de

choix de régime en fonction de l'histologie dû aux variations de traitements au cours des 10 dernières années.

Au cours des différentes lignes de chimiothérapie administrées, 72 % des patients ont reçu des traitements en monothérapie et 25 % en thérapie combinée (tableau VII). Il n'y a pas de différence statistiquement significative sur la survie globale des patients entre les deux groupes de traitement : monothérapie ou thérapie combinée, bien qu'une différence de 27 % a été notée à un an en faveur du groupe ayant eu une thérapie combinée (figure 6). Cette différence aurait pu être significative si la taille de l'échantillon avait été supérieure. Cependant, les études publiées de phase III ne démontrent pas de bénéfice sur la survie des patients traités par thérapie combinée en comparaison avec une monothérapie.^{90,91,133} Au contraire, il est démontré que les thérapies de traitements combinés sont associées avec une toxicité supérieure aux traitements en monothérapie, ce qui affecte la survie globale des patients.¹³⁴

La survie des patients selon les différents types histologiques de sarcomes n'était pas significativement influencée par la chimiothérapie en monothérapie ou thérapie combinée. Une différence en faveur des groupes de patients ayant eu une thérapie combinée a toutefois été décelée pour les léiomyosarcomes avec une survie en thérapie combinée de 22 mois en comparaison à 12 mois en monothérapie et les sarcomes synoviaux avec 44 mois et 25 mois en thérapie combinée et monothérapie, respectivement (tableau VIII). Il n'existait pas de différence marquée pour la catégorie « autre sarcomes ». Bien qu'une différence semblait présente en faveur de la thérapie

combinée pour les léiomyosarcomes et les sarcomes synoviaux, il est difficile de tirer des conclusions sur ces chiffres étant donné le faible nombre de patients pour chaque sous-type histologique ayant eu des thérapies combinées ou monothérapies.

Diverses études ont documenté des taux de réponse plus élevés lorsque les traitements étaient donnés en thérapie combinée.^{90,91,133} Tel que mentionné précédemment, la présente étude n'a pas démontré une survie globale augmentée en présence d'une thérapie combinée. Toutefois, une survie sans évènement, soit la période de temps suivant chaque ligne de traitement durant laquelle le patient n'est pas atteint par un des évènements suivants : décès, dernier suivi, début d'une nouvelle ligne de traitement ou fin d'une ligne de traitement, plus longue a été observée lors de l'administration d'une chimiothérapie en thérapie combinée (9 mois) comparativement au groupe ayant reçu une monothérapie (4 mois) lors de la première ligne de traitement. Cette différence était statistiquement significative (P-value =0.0184) (figure 7 et tableau X). Par ailleurs, une légère différence de survie en faveur du groupe ayant eu une monothérapie (5 mois) comparativement à la polychimiothérapie (3 mois) a également été observée pour la 2e ligne de traitement, bien que cette dernière n'était statistiquement pas significative (P-value = 0.0648). Par contre, aucune différence ne fut observée entre les deux groupes de traitement pour la troisième ligne de chimiothérapie, étant donné le nombre restreint de patients inclus dans ce groupe (n=11) (tableau IX).

Cette survie sans évènement prolongée pour le groupe ayant eu des traitements de chimiothérapie combinés s'explique en partie par les taux de réponse supérieurs obtenus pour ce groupe de traitement en première année. Effectivement, en première ligne de traitement, une réponse favorable a été obtenue chez 75 % des patients ayant eu une thérapie combinée en comparaison à 35 % des patients ayant eu une monothérapie, soit plus du double de patients, bien que cette différence n'était statistiquement pas significative (tableau XI). Le petit nombre de patients appartenant aux groupes ayant eu une monothérapie et une thérapie combinée explique la statistique non significative puisque les chiffres absolus expriment une différence marquée entre les réponses favorables et défavorables pour les patients ayant eu une monothérapie ou une thérapie combinée.

Les réponses favorables et défavorables obtenues au travers des lignes de traitements suggèrent une stabilité dans les taux de réponse aux agents de chimiothérapie. Effectivement, 46 %, 35 % et 43 % des patients ont eu une réponse favorable aux traitements de chimiothérapie alors qu'une réponse défavorable a été obtenue chez 54 %, 65 % et 57 % des patients traités lors des lignes 1,2, et 3, respectivement (figure 8). Bien que la réponse aux traitements soit plus faible en deuxième et troisième ligne, elle demeure somme toute assez constante au fil des lignes de traitements. Cette stabilité suggère que la réponse à la chimiothérapie en première ligne dicte la chimiosensibilité individualisée de la tumeur pour les lignes subséquentes. Ainsi, une réponse favorable en première ligne laisse présager une réponse favorable pour les lignes subséquentes de traitement, et vice versa. Ce résultat souligne l'importance de sélectionner adéquatement

les patients qui pourraient répondre aux traitements de chimiothérapie de première ligne et donc répondre favorablement aux deuxième et troisième lignes. Cela dit, le maintien de la réponse au fil des lignes de traitement va à l'encontre du phénomène de l'évolution clonale. Le faible nombre de patients en troisième ligne de traitement (n=11) ainsi que la distribution des histologies plus favorables aux traitements en dernière ligne peuvent contribuer à la stabilité de la réponse observée.

Par ailleurs, quelques facteurs peuvent influencer la sélection des patients choisis pour une chimiothérapie combinée, ce qui pourrait partiellement expliquer la survie sans évènement augmentée retrouvée dans le groupe de patients ayant reçu une thérapie combinée. Effectivement, étant donné la toxicité plus importante du traitement combiné, la combinaison d'agents est souvent administrée aux patients plus jeunes ayant moins de comorbidités et qui peuvent par conséquent mieux tolérer le traitement combiné. Or, ce biais de sélection en faveur des plus jeunes patients est partiellement annulé par le fait que ce groupe de patients a souvent des biologies plus agressives que les patients plus âgés à qui on donne plus communément une monothérapie.¹³⁵ De plus, pour certains patients avec une maladie potentiellement résécable, l'utilisation d'une chimiothérapie combinée peut être envisagée dans le but de réduire la charge tumorale et en permettre la résection. Dans les cas de métastases pulmonaires potentiellement résécables, l'utilisation d'une thérapie combinée permettra d'augmenter les taux de réponse afin de réduire la taille tumorale et faciliter la métastasectomie. Par contre, ce traitement médical se traduira par une survie augmentée uniquement si la métastasectomie est possible suite à la réduction de la charge tumorale. Dans le cas contraire, la survie des patients sera

diminuée par la toxicité liée à la thérapie combinée. Les patients plurimétastatiques traités dans une optique non curative seront habituellement traités par monothérapie afin de diminuer la toxicité reliée au traitement. Bien que le combo semble être à privilégier en ce qui a trait à la survie sans évènement durant les premières années de traitement, cette décision doit également tenir compte de la qualité de vie des patients en considérant le risque de toxicité.

SECTION 8. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

La force majeure de cette étude rétrospective repose sur la description détaillée des caractéristiques cliniques et des traitements reçus, en plus d'avoir établi un comparatif par l'entremise d'un groupe n'ayant pas reçu de traitement. Toutefois, la nature rétrospective de l'étude engendre certaines limitations qui ne peuvent qu'être partiellement contrecarrées par l'analyse méthodique des données. En effet, certaines données d'intérêts, telles que le statut de performance ECOG des patients, une échelle de comorbidités, les raisons de discontinuation des traitements, les doses cumulatives de chimiothérapie, les toxicités reliées aux traitements et les causes de décès n'ont pu être que partiellement relevées lors de la revue de dossier ce qui constitue la limitation majeure de cette étude. De plus, étant donné la faible incidence de sarcomes des tissus mous métastatiques, cette étude contient un nombre de patients relativement faible qui restreint le nombre de sujets appartenant à chacune des classes d'histologies et de chimiothérapie. Afin de contrebalancer le faible nombre de patients, la durée de l'étude s'échelonne sur 10 ans, ce qui entraîne aussi une limitation puisque les pratiques et traitements administrés en oncologie ont énormément varié au cours des 10 dernières années. Par conséquent, les différents régimes de chimiothérapie sont dilués et certaines analyses en fonction des agents de chimiothérapie n'ont pu être faites. Finalement, la présence de patients encore vivants au moment de la revue de dossiers, soit 13 %, constitue une limitation potentielle à l'étude, puisque certaines des données relatives aux traitements de ces patients peuvent être manquantes.

Cette étude rétrospective démontre la nécessité de la création d'une base de données permettant de colliger l'information en oncologie, soit les données cliniques telles que l'ECOG, les données relatives aux traitements (agents de chimiothérapie, doses, durée, etc.) ainsi que les raisons de discontinuation des traitements et les toxicités. Une telle base de données faciliterait la tenue d'études rétrospectives et prospectives et simplifierait le travail du clinicien en lui permettant d'avoir un accès facile à l'historique du patient traité et des autres cas semblables.

Les résultats ont montré une survie globale significativement améliorée pour le groupe de patient ayant eu de la chimiothérapie palliative, soit de 20 mois, comparativement aux groupes sans chimiothérapie, avec une survie de 7 mois. L'avantage de survie des patients ayant eu des traitements de chimiothérapie semble se manifester, peu importe le groupe histologique, mais particulièrement pour les sarcomes synoviaux et les léiomyosarcomes. La survie sans évènement et les taux de réponse sont significativement augmentés par un traitement en thérapie combinée durant la première année de traitement, bien que la modalité de traitement en thérapie combinée ne se traduit pas par une survie globale augmentée.

Par conséquent, à la lumière des résultats de survie significativement augmentés avec des traitements de chimiothérapie, nous suggérons qu'il est avantageux de donner de la chimiothérapie aux patients atteints de sarcomes métastatiques. Les léiomyosarcomes et sarcomes synoviaux semblent être des histologies davantage chimiosensibles et présentent des survies améliorées en présence de chimiothérapie. Les taux de réponse

favorables supérieurs obtenus en thérapie combinée lors de la première ligne de traitement montrent que ce mode d'administration permet de réduire la charge tumorale. Ainsi, en première ligne de traitement, les patients n'ayant pas de comorbidités importantes et qui sont candidats à une chirurgie pour une résection des métastases devraient bénéficier d'une thérapie combinée.

Or, la thérapie combinée introduit une toxicité qui affecte la survie globale des patients qui doit être partiellement contrée par de nouvelles thérapies plus ciblées permettant de diminuer la toxicité reliée au traitement. Actuellement, quelques thérapies ciblées existent et ont montré des résultats prometteurs tels que les agents anti tyrosine kinase comme le pazopanib, ayant montré des survies sans progression prolongées pour tous les types histologiques non adipeux traités.¹²³ La trabectedine est un autre agent ayant montré une activité anti tumorale importante avec une toxicité au traitement contrôlée.¹³⁶⁻¹³⁸ Néanmoins, d'autres études cliniques sont nécessaires afin d'évaluer de nouvelles avenues de thérapie ciblées.

Mis à part les nouvelles avenues thérapeutiques en développement, il est décevant de constater que très peu de données existent sur la qualité de vie des patients atteints de sarcomes métastatiques ayant poursuivi des traitements de chimiothérapie palliative. À la suite de cette étude, nous espérons d'une part optimiser le traitement des patients atteints de sarcomes des tissus mous ayant à l'heure actuelle une survie médiane estimée de 16 mois et également, par la présente étude, poser les bases qui entraîneront la concrétisation

d'une étude prospective se penchant sur la qualité de vie des patients recevant des traitements de chimiothérapie en palliation.

SECTION 9. BIBLIOGRAPHIE

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. . *National Comprehensive Cancer Network, Inc.* 2014.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* Jan-Feb 2014;64(1):9-29.
3. Society CC. Soft tissue sarcoma statistics. 2014; <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/soft-tissue-sarcoma/statistics/?region=nu>.
4. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer.* May 15 2001;91(10):1914-1926.
5. Casali PG, Jost L, Sleijfer S, Verweij J, Blay JY, Group EGW. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* May 2008;19 Suppl 2:ii89-93.
6. Grimer R, Judson I, Peake D, Seddon B. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Sarcoma.* 2010;2010:506182.
7. C.D.M. Fletcher KKU, F. Merten, et al. . *Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone.* Lyon, France: IARC Press; 2002.
8. Net C. Sarcoma, Soft Tissue Guide. 2015; <http://www.cancer.net/cancer-types/sarcoma-soft-tissue/statistics>.
9. Lahat G, Lazar A, Lev D. Sarcoma epidemiology and etiology: potential environmental and genetic factors. *The Surgical clinics of North America.* Jun 2008;88(3):451-481, v.
10. Brennan MF, Antonescu CR, Maki RG, SpringerLink (Service en ligne). *Management of Soft Tissue Sarcoma.* New York, NY: Springer New York : Imprint: Springer; 2013.
11. Nichols KE, Malkin D, Garber JE, Fraumeni JF, Jr., Li FP. Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* Feb 2001;10(2):83-87.
12. Mitchell G, Ballinger ML, Wong S, et al. High frequency of germline TP53 mutations in a prospective adult-onset sarcoma cohort. *PLoS One.* 2013;8(7):e69026.
13. Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH, Seddon JM, Tarone RE, Fraumeni JF, Jr. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *Journal of the National Cancer Institute.* Jan 3 2007;99(1):24-31.
14. Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol.* Jan 1 2000;151(1):33-40.
15. Antonescu CR. The role of genetic testing in soft tissue sarcoma. *Histopathology.* Jan 2006;48(1):13-21.

16. Davidson T, Westbury G, Harmer CL. Radiation-induced soft-tissue sarcoma. *Br J Surg*. Apr 1986;73(4):308-309.
17. Eriksson M, Hardell L, Berg NO, Moller T, Axelson O. Soft-tissue sarcomas and exposure to chemical substances: a case-referent study. *Br J Ind Med*. Feb 1981;38(1):27-33.
18. Pisters PWT WM, Maki R. Soft-Tissue Sarcomas. 2014; Edition 14:<http://www.cancernetwork.com>.
19. Humes HD. *Kelley's Essentials of Internal Medicine*. 2ND Edition ed. Philadelphia, USA2001.
20. Pollock RE. *Soft Tissue Sarcomas*. Hamilton, Ontario: American Cancer Society; 2002.
21. Clasby R, Tilling K, Smith MA, Fletcher CD. Variable management of soft tissue sarcoma: regional audit with implications for specialist care. *Br J Surg*. Dec 1997;84(12):1692-1696.
22. Loeb DM, Thornton K, Shokek O. Pediatric soft tissue sarcomas. *The Surgical clinics of North America*. Jun 2008;88(3):615-627, vii.
23. Québec SeSS. Lutte contre le cancer. 2015; <http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/organisation/lutte-contre-le-cancer/organisation>.
24. Kransdorf MJ, Murphey MD. Radiologic evaluation of soft-tissue masses: a current perspective. *AJR Am J Roentgenol*. Sep 2000;175(3):575-587.
25. Wu JS, Hochman MG. Soft-tissue tumors and tumorlike lesions: a systematic imaging approach. *Radiology*. Nov 2009;253(2):297-316.
26. Aga P, Singh R, Parihar A, Parashari U. Imaging spectrum in soft tissue sarcomas. *Indian J Surg Oncol*. Dec 2011;2(4):271-279.
27. Sanders TG, Parsons TW, 3rd. Radiographic imaging of musculoskeletal neoplasia. *Cancer Control*. May-Jun 2001;8(3):221-231.
28. De Schepper AM, De Beuckeleer L, Vandevenne J, Somville J. Magnetic resonance imaging of soft tissue tumors. *Eur Radiol*. 2000;10(2):213-223.
29. Faizi NA, Thulkar S, Sharma R, et al. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography-computed tomography evaluation of soft tissue sarcoma with surgical and histopathological correlation. *Indian J Nucl Med*. Oct 2012;27(4):213-220.
30. Christie-Large M, James SL, Tiessen L, Davies AM, Grimer RJ. Imaging strategy for detecting lung metastases at presentation in patients with soft tissue sarcomas. *European journal of cancer*. Sep 2008;44(13):1841-1845.
31. Schepper AMAd, SpringerLink (Service en ligne). Imaging of soft tissue tumors. 3rd ed. Berlin ; New York: Springer;; 2006: <http://dx.doi.org/10.1007/3-540-30792-3> Accès réservé UdeM.
32. Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, et al. The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. *Cancer treatment reviews*. Feb 2004;30(1):83-101.
33. Roberge D, Vakilian S, Alabed YZ, Turcotte RE, Freeman CR, Hickeys M. FDG PET/CT in Initial Staging of Adult Soft-Tissue Sarcoma. *Sarcoma*. 2012;2012:960194.

34. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med*. Aug 2003;44(8):1200-1209.
35. Somer EJ, Marsden PK, Benatar NA, Goodey J, O'Doherty MJ, Smith MA. PET-MR image fusion in soft tissue sarcoma: accuracy, reliability and practicality of interactive point-based and automated mutual information techniques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Jan 2003;30(1):54-62.
36. Heslin MJ, Lewis JJ, Woodruff JM, Brennan MF. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. Jul-Aug 1997;4(5):425-431.
37. Hoeber I, Spillane AJ, Fisher C, Thomas JM. Accuracy of biopsy techniques for limb and limb girdle soft tissue tumors. *Ann Surg Oncol*. Jan-Feb 2001;8(1):80-87.
38. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med*. Aug 18 2005;353(7):701-711.
39. Gustafson P, Dreinhofer KE, Rydholm A. Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients. *Acta Orthop Scand*. Feb 1994;65(1):47-50.
40. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am*. May 1996;78(5):656-663.
41. Jo VY, Fletcher CD. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology*. Feb 2014;46(2):95-104.
42. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. May 1996;14(5):1679-1689.
43. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Mar 1996;14(3):869-877.
44. Weiss SW, Goldblum JR, Enzinger FM. *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. 5e ed. St-Louis: Mosby Elsevier; 2008.
45. Coindre JM, Trojani M, Contesso G, et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer*. Jul 15 1986;58(2):306-309.
46. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jan 1997;15(1):350-362.
47. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. Jun 2010;17(6):1471-1474.

48. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. 1980. *Clinical orthopaedics and related research*. Oct 2003(415):4-18.
49. Stefanovski PD, Bidoli E, De Paoli A, et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas: a study of 395 patients. *Eur J Surg Oncol*. Mar 2002;28(2):153-164.
50. Ramanathan RC, A'Hern R, Fisher C, Thomas JM. Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol*. Jan-Feb 1999;6(1):57-69.
51. Grimer RJ. Size matters for sarcomas! *Ann R Coll Surg Engl*. Oct 2006;88(6):519-524.
52. Grimer RJ, Briggs TW. Earlier diagnosis of bone and soft-tissue tumours. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*. Nov 2010;92(11):1489-1492.
53. Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM. The effect of the Anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. *Cancer*. Mar 1 1981;47(5):1005-1022.
54. Kawaguchi N, Matumoto S, Manabe J. New method of evaluating the surgical margin and safety margin for musculoskeletal sarcoma, analysed on the basis of 457 surgical cases. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 1995;121(9-10):555-563.
55. Trovik CS, Bauer HC, Alvegard TA, et al. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *European journal of cancer*. Apr 2000;36(6):710-716.
56. Singer S, Corson JM, Gonin R, Labow B, Eberlein TJ. Prognostic factors predictive of survival and local recurrence for extremity soft tissue sarcoma. *Annals of surgery*. Feb 1994;219(2):165-173.
57. 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*. Mar 15 1994;73(6):1652-1659.
58. Gerrand CH, Wunder JS, Kandel RA, et al. Classification of positive margins after resection of soft-tissue sarcoma of the limb predicts the risk of local recurrence. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*. Nov 2001;83(8):1149-1155.
59. Clark MA, Thomas JM. Amputation for soft-tissue sarcoma. *The Lancet. Oncology*. Jun 2003;4(6):335-342.
60. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, 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. *Annals of surgery*. Sep 1982;196(3):305-315.
61. Delaney TF, Kepka L, Goldberg SI, et al. Radiation therapy for control of soft-tissue sarcomas resected with positive margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Apr 1 2007;67(5):1460-1469.
62. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jan 1998;16(1):197-203.
63. Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM, Barkley HT, Jr. Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. *Cancer*. May 15 1981;47(10):2391-2397.
 64. Baldini EH, Goldberg J, Jenner C, et al. Long-term outcomes after function-sparing surgery without radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Oct 1999;17(10):3252-3259.
 65. Roberge D, Skamene T, Nahal A, Turcotte RE, Powell T, Freeman C. Radiological and pathological response following pre-operative radiotherapy for soft-tissue sarcoma. *Radiother Oncol*. Dec 2010;97(3):404-407.
 66. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. *Lancet*. Dec 6 1997;350(9092):1647-1654.
 67. Tierney JF, Mosseri V, Stewart LA, Souhami RL, Parmar MK. Adjuvant chemotherapy for soft-tissue sarcoma: review and meta-analysis of the published results of randomised clinical trials. *Br J Cancer*. Aug 1995;72(2):469-475.
 68. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. Aug 1 2008;113(3):573-581.
 69. Spurrell EL, Fisher C, Thomas JM, Judson IR. Prognostic factors in advanced synovial sarcoma: an analysis of 104 patients treated at the Royal Marsden Hospital. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Mar 2005;16(3):437-444.
 70. Coventry MB, Dahlin DC. Osteogenic sarcoma; a critical analysis of 430 cases. *J Bone Joint Surg Am*. Jul 1957;39-A(4):741-757; discussion, 757-748.
 71. Rosen G. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for osteogenic sarcoma: a ten year experience. *Orthopedics*. May 1985;8(5):659-664.
 72. Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S, Al-Muderis O, Fisher C, Judson I. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. *Cancer*. Apr 1 2008;112(7):1585-1591.
 73. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens--a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jan 1999;17(1):150-157.
 74. Italiano A, Mathoulin-Pelissier S, Cesne AL, et al. Trends in survival for patients with metastatic soft-tissue sarcoma. *Cancer*. Mar 1 2011;117(5):1049-1054.

75. Gadd MA, Casper ES, Woodruff JM, McCormack PM, Brennan MF. Development and treatment of pulmonary metastases in adult patients with extremity soft tissue sarcoma. *Annals of surgery*. Dec 1993;218(6):705-712.
76. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Annals of surgery*. May 1999;229(5):602-610; discussion 610-602.
77. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Annals of surgery*. Jan 1993;217(1):72-77.
78. Potter DA, Glenn J, Kinsella T, et al. Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Mar 1985;3(3):353-366.
79. Iagaru A, Chawla S, Menendez L, Conti PS. 18F-FDG PET and PET/CT for detection of pulmonary metastases from musculoskeletal sarcomas. *Nucl Med Commun*. Oct 2006;27(10):795-802.
80. Putnam JB, Jr., Roth JA, Wesley MN, Johnston MR, Rosenberg SA. Analysis of prognostic factors in patients undergoing resection of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Feb 1984;87(2):260-268.
81. Casson AG, Putnam JB, Natarajan G, et al. Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. *Cancer*. Feb 1 1992;69(3):662-668.
82. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Jan 1997;113(1):37-49.
83. Whooley BP, Gibbs JF, Mooney MM, McGrath BE, Kraybill WG. Primary extremity sarcoma: what is the appropriate follow-up? *Ann Surg Oncol*. Jan-Feb 2000;7(1):9-14.
84. Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology*. Apr 2004;231(1):164-168.
85. Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. Feb 15 2002;165(4):508-513.
86. Blay JY, van Glabbeke M, Verweij J, et al. Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. *European journal of cancer*. Jan 2003;39(1):64-69.
87. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. Dec 1982;5(6):649-655.
88. Sorensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer*. Apr 1993;67(4):773-775.
89. Sleijfer S, Seynaeve C, Verweij J. Using single-agent therapy in adult patients with advanced soft tissue sarcoma can still be considered standard care. *The oncologist*. Nov-Dec 2005;10(10):833-841.

90. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jul 1993;11(7):1269-1275.
91. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jul 1995;13(7):1537-1545.
92. Borden EC, Amato DA, Rosenbaum C, et al. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jun 1987;5(6):840-850.
93. Volkova M, Russell R, 3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Current cardiology reviews*. Nov 2011;7(4):214-220.
94. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Annals of internal medicine*. Nov 1979;91(5):710-717.
95. Mouridsen HT, Bastholt L, Somers R, et al. Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II/phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *European journal of cancer & clinical oncology*. Oct 1987;23(10):1477-1483.
96. Nielsen OS, Dombernowsky P, Mouridsen H, et al. High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *British journal of cancer*. Dec 1998;78(12):1634-1639.
97. Nielsen OS, Dombernowsky P, Mouridsen H, et al. Epirubicin is not Superior to Doxorubicin in the Treatment of Advanced Soft Tissue Sarcomas. The Experience of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Sarcoma*. 2000;4(1-2):31-35.
98. Borden EC, Amato DA, Edmonson JH, Ritch PS, Shiraki M. Randomized comparison of doxorubicin and vindesine to doxorubicin for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *Cancer*. Sep 1 1990;66(5):862-867.
99. Schoenfeld DA, Rosenbaum C, Horton J, Wolter JM, Falkson G, DeConti RC. A comparison of adriamycin versus vincristine and adriamycin, and cyclophosphamide versus vincristine, actinomycin-D, and cyclophosphamide for advanced sarcoma. *Cancer*. Dec 15 1982;50(12):2757-2762.
100. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. Apr 2014;15(4):415-423.
101. Bramwell VH, Anderson D, Charette ML. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or

- metastatic soft-tissue sarcoma: a meta-analysis and clinical practice guideline. *Sarcoma*. 2000;4(3):103-112.
102. Gottlieb JA, Benjamin RS, Baker LH, et al. Role of DTIC (NSC-45388) in the chemotherapy of sarcomas. *Cancer treatment reports*. Feb 1976;60(2):199-203.
 103. Gottlieb JA, Baker LH, Quagliana JM, et al. Chemotherapy of sarcomas with a combination of adriamycin and dimethyl triazeno imidazole carboxamide. *Cancer*. Dec 1972;30(6):1632-1638.
 104. Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Seminars in radiation oncology*. Jul 2003;13(3):176-181.
 105. Yap BS, Baker LH, Sinkovics JG, et al. Cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, and DTIC (CYVADIC) combination chemotherapy for the treatment of advanced sarcomas. *Cancer treatment reports*. Jan 1980;64(1):93-98.
 106. van Oosterom AT, Mouridsen HT, Nielsen OS, et al. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. *European journal of cancer*. Dec 2002;38(18):2397-2406.
 107. Lorigan P, Verweij J, Papai Z, et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jul 20 2007;25(21):3144-3150.
 108. Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, et al. Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *American journal of clinical oncology*. Jun 1998;21(3):317-321.
 109. Leyvraz S, Bacchi M, Cerny T, et al. Phase I multicenter study of combined high-dose ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced sarcomas. Swiss Group for Clinical Research (SAKK). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Aug 1998;9(8):877-884.
 110. Patel SR, Gandhi V, Jenkins J, et al. Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Aug 1 2001;19(15):3483-3489.
 111. Svancarova L, Blay JY, Judson IR, et al. Gemcitabine in advanced adult soft-tissue sarcomas. A phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *European journal of cancer*. Mar 2002;38(4):556-559.
 112. Verweij J, Lee SM, Ruka W, et al. Randomized phase II study of docetaxel versus doxorubicin in first- and second-line chemotherapy for locally advanced or metastatic soft tissue sarcomas in adults: a study of the

- European organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. May 2000;18(10):2081-2086.
113. Leu KM, Ostruszka LJ, Shewach D, et al. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. May 1 2004;22(9):1706-1712.
 114. Ricotti L, Tesei A, De Paola F, et al. In vitro schedule-dependent interaction between docetaxel and gemcitabine in human gastric cancer cell lines. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. Feb 2003;9(2):900-905.
 115. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jul 1 2007;25(19):2755-2763.
 116. Beatrice M, Seddon JW, Sandra J Strauss, Michael Gordon Leahy, Penella J. Woll, Fiona Cowie, Christian Alexander Rothermundt, Zoe Wood, Sharon Forsyth, Iftekhar Khan, Stephen Nash, Paul Patterson and Sandra Beare. GeDDiS: A prospective randomised controlled phase III trial of gemcitabine and docetaxel compared with doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft tissue sarcomas. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15).
 117. Patel SR, Linke KA, Burgess MA, et al. Phase II Study of Paclitaxel in Patients With Soft Tissue Sarcomas. *Sarcoma*. 1997;1(2):95-97.
 118. Fata F, O'Reilly E, Ilson D, et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer*. Nov 15 1999;86(10):2034-2037.
 119. Schlemmer M, Reichardt P, Verweij J, et al. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *European journal of cancer*. Nov 2008;44(16):2433-2436.
 120. Penel N, Bui BN, Bay JO, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Nov 10 2008;26(32):5269-5274.
 121. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Mar 10 2016;34(8):786-793.
 122. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *The Lancet. Oncology*. Jul 2007;8(7):595-602.

123. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. May 19 2012;379(9829):1879-1886.
124. Jacobs IA, Chang CK, Guzman G, Salti GI. Clear cell sarcoma: an institutional review. *The American surgeon*. Apr 2004;70(4):300-303.
125. Patel SR, Burgess MA, Papadopoulos NE, Linke KA, Benjamin RS. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma. Long-term experience with chemotherapy. *American journal of clinical oncology*. Apr 1995;18(2):161-163.
126. Reichardt P, Lindner T, Pink D, Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Dorken B. Chemotherapy in alveolar soft part sarcomas. What do we know? *European journal of cancer*. Jul 2003;39(11):1511-1516.
127. Eriksson M. Histology-driven chemotherapy of soft-tissue sarcoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Oct 2010;21 Suppl 7:vii270-276.
128. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*. Jan 2009;45(2):228-247.
129. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer research*. Jul 1 2009;69(13):5383-5391.
130. Minchom A, Jones RL, Fisher C, et al. Clinical benefit of second-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma. *Sarcoma*. 2010;2010:264360.
131. Billingsley KG, Lewis JJ, Leung DH, Casper ES, Woodruff JM, Brennan MF. Multifactorial analysis of the survival of patients with distant metastasis arising from primary extremity sarcoma. *Cancer*. Jan 15 1999;85(2):389-395.
132. Plaat BE, Hollema H, Molenaar WM, et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Sep 15 2000;18(18):3211-3220.
133. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jul 1993;11(7):1276-1285.
134. Verma S, Younus J, Stys-Norman D, Haynes AE, Blackstein M, Members of the Sarcoma Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based C. Meta-analysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. *Cancer treatment reviews*. Jun 2008;34(4):339-347.
135. Bleyer A, Barr R, Hayes-Lattin B, et al. The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults. *Nature reviews. Cancer*. Apr 2008;8(4):288-298.

136. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Maki RG, et al. Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naive patients with advanced soft tissue sarcomas: multicenter phase II and pharmacokinetic study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Aug 20 2005;23(24):5484-5492.
137. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jan 20 2005;23(3):576-584.
138. Yovine A, Riofrio M, Blay JY, et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Mar 1 2004;22(5):890-899.