



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



Communication brève

## Sarcomes développés en territoire irradié : résultats préliminaires de l'étude SARI



### *Sarcoma developed in irradiated area: Preliminary results of the SARI trial*

P. Maingon<sup>a,\*</sup>, C. Mirjolet<sup>a</sup>, I. Diallo<sup>b</sup>, C. Veres<sup>b</sup>, F. Collin<sup>c</sup>, A. Italiano<sup>d</sup>, F. Chibon<sup>e</sup>, J.L. Merlin<sup>f</sup>, J.M. Coindre<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Département de radiothérapie, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue du Pr-Marion, 21079 Dijon, France

<sup>b</sup> Service de radiothérapie, institut Gustave-Roussy, Inserm-UMR 1018 CESP, 114, rue Édouard-Vaillant, 94800 Villejuif, France

<sup>c</sup> Service d'anatomie-pathologique, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue du Pr-Marion, 21079 Dijon, France

<sup>d</sup> Département d'oncologie médicale, institut Bergonié, 229, cours Argonne, 33000 Bordeaux, France

<sup>e</sup> Inserm U916, 229, cours Argonne, 33000 Bordeaux, France

<sup>f</sup> Institut de cancérologie de Lorraine, 6, avenue de Bourgogne, 54519 Vandœuvre-Lès-Nancy, France

<sup>g</sup> Service d'anatomopathologie, institut Bergonié, 229, cours Argonne, 33000 Bordeaux, France

#### INFO ARTICLE

##### Mots clés :

Sarcomes en territoire irradié  
Radiothérapie  
Cancérogénèse  
Complications tardives de la radiothérapie

##### Keywords:

Radio-induced sarcoma  
Radiotherapy  
Late toxicity  
Carcinogenesis

#### RÉSUMÉ

La radiothérapie constitue avec la chirurgie les deux piliers majeurs du traitement locorégional du cancer. Le risque de second cancer devient mieux évalué et représente un souci majeur en termes de radioprotection. Parmi les lésions malignes découvertes chez des patients traités, l'apparition d'un sarcome est un événement rare mais de pronostic sombre puisque le taux de survie des patients est estimé entre 10 à 35 % à 5 ans. Le protocole SARI, conçu et écrit en 2011, a permis l'inclusion de 120 patients atteints d'un sarcome développé en territoire irradié appariés à 240 témoins, irradiés dans les mêmes conditions, mais sans avoir vu se développer la maladie. L'objectif principal de l'essai était de déterminer les facteurs de risque clinique et biologique prédictifs, de survenu d'un sarcome en territoire irradié. Les objectifs secondaires étaient de décrire les caractéristiques de la radiothérapie chez l'ensemble des patients ayant vu se développer un sarcome sur territoire irradié. Les résultats préliminaires seront présentés lors du congrès 2016 de la Société française de radiothérapie oncologique.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### ABSTRACT

Radiotherapy and surgery are the two main pillars of the locoregional treatment of cancer. The risk of second malignancy is better evaluated and constitutes a major issue regarding radioprotection of the patients. Among malignant disease observed in the surviving irradiated patients, the occurrence of sarcoma is a rare event but associated with a poor outcome since the 5 year overall survival is estimated at 10 to 35 %. The SARI protocol, written in 2011, included 120 patients and 240 controlled patients, irradiated in the same conditions but without sarcoma observed during the follow up. The main objective was to identify the clinical and biological factors associated with the occurrence of such a complication. The secondary objective was to identify the dosimetric characteristics of the treatment of the primary. Preliminary results will be presented during the 2016 meeting of the French radiation oncology society.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [pmaingon@cgl.fr](mailto:pmaingon@cgl.fr) (P. Maingon).

## 1. Introduction

La radiothérapie constitue avec la chirurgie l'un des deux piliers majeurs du traitement locorégional du cancer. Depuis plusieurs décennies, le pronostic de cette maladie va en s'améliorant, permettant, dans certaines situations, de considérer des patients en phase chronique de leur maladie, grâce aux progrès de la prise en charge médicale des formes avancées. Pour ces raisons, le risque de second cancer devient mieux évalué et représente un souci majeur en termes de radioprotection. Les évaluations anciennes de ce risque de second cancer, difficile à quantifier, se basaient essentiellement sur les études de cohorte de survivants des explosions atomiques, des patients soumis à des radiographies et des radioscopies répétées, des sujets soumis à des irradiations pour lésions bénignes dans l'enfance et, plus récemment, sur le suivi des populations soumises à des irradiations accidentelles, comme à Tchernobyl.

Sur les 87 000 survivants d'Hiroshima suivis entre 1950 et 1990, un excès de tumeurs solides estimé à 330 cas chez les survivants et de 90 cas de leucémie a été relevé. Dans la fourchette de 0 à 5 Gy, une relation dose–effet linéaire a été observée. Toutefois, certaines études portant sur l'exposition à de très faibles doses (quelques dixièmes de centigrays) de cohorte de plus de 100 000 travailleurs du nucléaire ne permettent pas de quantifier cet excès de risque. L'analyse de l'ensemble des données montre une augmentation du risque à peu près continue avec le temps au-delà de 10 ans pour les tumeurs solides et une disparition de ce risque après 10 ans pour les leucémies. Parmi les lésions malignes découvertes chez des patients traités, l'apparition d'un sarcome est un événement rare mais de pronostic sombre puisque le taux de survie des patients est estimé entre 10 et 35 % à 5 ans. Les critères diagnostiques classiquement retenus pour retenir le diagnostic de sarcome développé en territoire irradié sont au nombre de quatre : l'existence d'un antécédent d'irradiation, une période de latence d'au moins cinq ans, une histologie de sarcome différente de celle de la tumeur primitive et sa localisation dans le volume irradié. Ces critères proposés par Cahan et al. ont été amendés plus tard par Arlen et al., qui ont réduit le temps de latence à 3 ans [1,2].

Si les données épidémiologiques des sarcomes des tissus mous sont peu nombreuses, elles ont récemment profité de deux bases de données spécifiques, d'une part celle développée par le groupe français d'étude des sarcomes (GSF-Géto) et, d'autre part, des enquêtes Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) développées au sein des registres nord-américains [3]. Plusieurs cohortes de patients sont par ailleurs bien étudiées dans la littérature. La première est constituée par les malades guéris d'une maladie de Hodgkin, pour lesquels le risque moyen de second cancer à 15 ans a été estimé à entre 13 et 17 % [4]. Si les tumeurs solides, notamment affectant le sein ou la thyroïde sont bien décrites, l'incidence des sarcomes en territoire irradié pour cette population n'est pas bien identifiée. La deuxième localisation bien décrite et connue est issue de cohorte de patientes traitées pour cancer du sein. Le taux cumulatif d'incidence dans l'étude de Kirova et al., colligeant 13 472 patientes traitées à l'institut Curie entre 1980 et 1997, était de 0,07 % à 5 ans, 0,27 % à 10 ans et 0,48 % à 15 ans [5]. La troisième situation bien décrite est offerte par l'analyse des registres nationaux danois des seconds cancers, qui a retrouvé, pour des patients traités pour un cancer testiculaire entre 1943 et 1987, dix sarcomes histologiquement prouvés, développés en bordure ou en plein faisceau d'irradiation. Le risque relatif a été chiffré à 3 [6]. Les cancers de prostate sont une autre population pour laquelle le risque est significativement plus important de voir se développer un sarcome après traitement d'un adénocarcinome prostatique après radiothérapie. L'augmentation du risque est significativement plus importante chez les patients ayant été traités par irradiation qu'après chirurgie, quel que soit le temps écoulé après le traitement initial [7].

La dernière cohorte pour laquelle il a été retrouvé un excès de risque de sarcome dans des territoires irradiés concerne des tumeurs gynécologiques. Une étude danoise portant sur des patientes traitées pour des cancers invasifs ou in-situ du col utérin entre 1943 et 1982 a retrouvé un excès de risque augmentant avec le temps, évalué à 1,4 entre 10 et 19 ans après le traitement, 2,6 entre 20 et 29 ans, et 3,3 au-delà de 30 ans [8]. Ces données ont été confirmées par le registre finlandais [9].

Si une période minimale semble indispensable pour évoquer un sarcome en territoire irradié, les facteurs associés à ce temps, latence sont controversés : l'âge au moment de l'irradiation semble être le plus communément admis, notamment en radiothérapie pédiatrique, le sexe ne semble pas avoir d'influence sur ce délai d'apparition. Le type de tumeur initiale, la localisation du sarcome et la modalité d'irradiation n'ont pas d'importance. En revanche, la latence semble plus courte en cas de terrain génétique favorable, comme le rétinoblastome bilatéral ou certaines tumeurs comme les angiosarcomes. Les facteurs de risque associés au développement de cette maladie ont été bien décrites par Vautravers et al. [10]. Ils doivent être résumés comme des facteurs de risque liés aux patients, incluant le rôle des prédispositions génétiques et le rôle de l'âge, les modalités de délivrance de la radiothérapie et notamment l'influence de la dose totale lors du traitement du cancer primitif. L'influence du type de rayonnement utilisé et le rôle des nouvelles techniques d'irradiation restent controversés. Il ne faut pas négliger dans cette discussion le rôle de la chimiothérapie associée à l'irradiation, notamment l'utilisation des agents alkylants, qui ont un effet radiomimétique pouvant être potentialisé par l'irradiation.

Dans un travail réalisé chez l'enfant, étudiant la survenue d'un second cancer dans un territoire préalablement irradié, une méthodologie d'analyse des doses délivrées à différents sites anatomiques a été décrite par Diallo et al. [11]. Cette approche fait appel à un fantôme sur lequel les doses délivrées aux différents organes par le traitement princeps ont été reconstruites. Sur une population de 115 patients, dix ont vu se développer un sarcome des tissus mous, après un temps de latence médian de 10 ans (2–40 ans). La majorité de ces tumeurs a été observée en bordure de faisceaux (76 sur 115). Les sarcomes sont dans cette catégorie mais ont également été observés dans les territoires ayant reçu la dose prescrite.

L'étude dosimétrique associée au protocole SARI a été conduite en partenariat avec Ibrahima Diallo et l'unité mixte de recherche (UMR) 1018 « Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations » (CESP) de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et de l'institut Gustave-Roussy. À partir des caractéristiques morphologiques des cas irradiés, les données techniques des traitements directement colligés dans le dossier source, puis transposés sur des fantômes modélisés d'anatomie identique à celle du patient, une reconstitution dosimétrique a pu être réalisée après la délinéation réalisée à l'aveugle du territoire dans lequel le sarcome s'est développé. Les calculs de dose délivrés au sein de ces organes ainsi que les caractéristiques morphologiques des tumeurs ont pu être calculées, selon des critères de qualité d'acquisition des données réparties en trois grades en fonction de la qualité des informations transmises recueillies dans les dossiers des patients.

Il existe de larges différences dans la tolérance individuelle à l'irradiation. Environ 5 % des patients traités voient se développer des réactions exagérées, en l'absence de désordres génétiques congénitaux connus. Il est possible désormais de tester cette probabilité de développer des effets tardifs anormaux par l'étude de l'apoptose radio-induite des lymphocytes [12]. Cette approche a été utilisée dans l'étude de la cohorte de patients atteints d'adénocarcinome prostatique surirradiés (cohorte EPOPA). Ces données ont été complétées en 2008 par des analyses de *single nucleotide polymorphism* (SNP) de gènes associés avec la réponse cellulaire à l'irradiation (*ATM*, *SOD2*, *XRCC1*, *XRCC3*, *TGFB1*, *RAD21*),

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5526000>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5526000>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)