

Évaluation du rôle de la radiothérapie dans la prise en charge multimodale des tumeurs desmoplastiques : étude rétrospective multicentrique de 107 patients

Vincent Atallaht

▶ **To cite this version:**

Vincent Atallaht. Évaluation du rôle de la radiothérapie dans la prise en charge multimodale des tumeurs desmoplastiques : étude rétrospective multicentrique de 107 patients. Cancer. 2015. dumas-01234220

HAL Id: dumas-01234220

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01234220

Submitted on 26 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DES ANTILLES
ET DE LA GUYANE

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD

2015

N° 2015AGUY0888

Evaluation du rôle de la radiothérapie dans la prise en charge multimodale des tumeurs desmoplastiques: Etude rétrospective multicentrique de 107 patients

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD des Antilles et de la Guyane
et examinée par les Enseignants de la dite Faculté et de la Faculté de Bordeaux

le 23 octobre 2015

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Vincent ATALLAH

Président du Jury: Monsieur le Professeur Guy KANTOR

Examinateurs de la thèse: Monsieur le Professeur Emmanuel BUISSIERES

Monsieur le Professeur Eustase JANKY

Monsieur le Docteur Stoeckle EBERHARD

Monsieur le Docteur Renaud TROUETTE

Monsieur le Docteur Paul SARGOS (Directeur)

REMERCIEMENTS

A mon Maître et Président de jury, Monsieur le Professeur Guy Kantor,
Professeur de Radiothérapie, service de Radiothérapie de l'Institut Bergonié, Bordeaux.
De mon premier appel téléphonique pour mon Master aux derniers pour cette thèse, j'ai toujours pu compter sur votre soutien. Vous m'avez accordé votre confiance et donné le goût pour la « haute couture » de la radiothérapie.
Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris.
Vous avez accepté de juger mon travail, je vous en remercie.

A Monsieur le Professeur Emmanuel Bussières,
Professeur de Chirurgie, Directeur de la politique médicale à l'Institut Bergonié, Bordeaux.
Je vous remercie de me faire l'honneur de participer au jury de ma thèse.
Soyez assuré de ma plus grande gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Eustase Janky,
Professeur de Gynécologie-Obstétrique, Chef de service au CHU de Pointe-à-Pitre.
De ma première année de médecine à cette thèse, vous avez toujours participé à ma formation.
C'est un immense honneur et une grande joie que vous participiez à ce jury.
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Stoeckle Eberhard,
Docteur en Médecine, Praticien hospitalier dans le service de chirurgie à l'Institut Bergonié.
Votre grande expérience dans la prise en charge chirurgicale des sarcomes et les qualités humaines dont vous avez toujours fait preuve lors de mon passage à l'Institut ont fait de vous une personne incontournable lors de la mise en place de ce jury.
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Renaud Trouette,
Docteur en Médecine, chef de service de Radiothérapie du CHU de Bordeaux.
Merci pour votre accueil dans le service et la qualité de la formation en radiothérapie thoracique dont j'ai bénéficié à vos côtés.

Je ferai de mon mieux pour appliquer les précieux conseils que vous m'avez prodigué.
Recevez toute mon estime et mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Paul Sargos, mon directeur de thèse,
Docteur en Médecine, Praticien hospitalier dans le service de Radiothérapie à l'Institut Bergonié, Bordeaux.
De nos premiers pas à Clarac aux derniers sur cette thèse, j'ai toujours apprécié notre travail commun et nos discussions. A ta manière, tu auras marqué mon internat et ma thèse.
Tu as accepté d'encadrer ce travail et je t'en remercie.
Reçois l'expression de mon amitié sincère et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Charles Dupin,
Docteur en Médecine, Praticien hospitalier dans le service de Radiothérapie au CHU de Bordeaux.
Je te remercie particulièrement pour ton aide, ton écoute, ta rigueur et ta pertinence concernant ce travail.
Je t'adresse mon amitié sincère et toute ma reconnaissance.

A Madame Véronique Brouste, merci d'avoir répondu à toutes mes questions et pour votre aide si indispensable dans ce travail.

Au service de Radiothérapie de l'Institut Bergonié à Bordeaux,

Au service d'Oncologie-Radiothérapie de l'hôpital Clarac à Fort de France,

Au service de Radiothérapie du Centre Oscar Lambret à Lille,

Au service de Radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux,

Au service d'Oncologie-Radiothérapie du CHU de Pointe-à-Pitre,

A toute les équipes de manipulatrices et manipulateurs,

Bertrand, Mélanie, Isa, Clémence, Thomas, Laure,

Aux secrétaires,

Fabienne, Céline (beaucoup de bonheur pour ta nouvelle vie),…

Aux équipes de dosimétristes,

Tristan, Sophie (ton rire m'a toujours permis de retrouver le scan), Marco Van Basten (« le vrai le seul, parce qu'à Lille…»), Nico…

Aux équipes de radio-physique,

Abdou, Antoine, les deux Sarah (pas de jalouses), Julie, Souleymane, Jérôme, Mickael, Antony…

A tous ceux que je n'ai pas cités par manque de temps et de place…

A l'équipe du CENBG et du laboratoire d'anatomopathologie de l'Institut Bergonié.

Aux médecins qui ont accompagné mon internat

Monsieur le Docteur Patrick ESCARMANT, Madame le Docteur Catherine LORINET, Madame le Docteur Nathalie GROSSAT, Monsieur le Docteur LABABIDI, Monsieur le Docteur MANIP-M'EBOBISSE, Monsieur le Professeur Eric LARTIGAU, Madame le Docteur Sophie MAILLARD, Monsieur le Docteur Xavier MIRABEL, Monsieur le Professeur Guy KANTOR, Monsieur le Docteur Pierre RICHAUD, Madame le Docteur Laurence THOMAS, Monsieur le Docteur Philippe LAGARDE, Madame le Docteur Christelle BRETON-CALLU, Madame le Docteur Stéphanie BATARD, Monsieur le Docteur Maxime BOBIN, Madame le Docteur Véronique VENDRELY, Monsieur le Docteur Thibaud HAAZER, Monsieur le Docteur Aimery HUCHET, Madame le Docteur Nora HOUABRACHE,…

A mes amis et à mes co-internes qui sont devenus mes amis,

Ygal, David, Nordine, Kervin, Romain, Bassel, Sandra, Franck, Rémy, Sébastien, Marcel, Ana, JB, Mathilde, Pauline (parce que ta relation avec les guépards et le coca m'a toujours fasciné et me fascinera toujours), Mathieu (parce qu'on doit toujours s'installer à Brive et à

Lagos), Flo (parce que les koalas vont envahir le monde, c'est évident) Charlotte , Marie (la bise à Arnaud), Adèle, David , Emilie (pour le meilleur scénario de film), Julie (parce que tu râles), Fred (parce que tu râles pas), Alex, Abel, Laurent…

A ma famille,

A mon père, qui a toujours été là pour moi

A ma mère, qui a toujours été mon pilier

A ma sœur, qui vit toujours sa vie à fond

A mon frère, qui ne cesse de m'étonner

A mes grands-parents

A ma marraine

A mes cousins dispersés aux quatre coins du globe

A Daphné,

Parce que tu sais toujours être là, fais face à toutes les difficultés (et que tu as presque toujours raison… ;-) et parce que ma fille a une mère extraordinaire

A Louise,

Parce que je ne suis jamais aussi fier que quand je te regarde…

A tous ceux qui m'ont accompagné et fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

ABSTRACT

Purpose: Evaluate the prognosis impact of adjuvant abdominal radiotherapy in multimodal treatment of Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT).

Materials and Methods: Retrospective study including all patients treated for primary abdominal DSRCT in 8 French hospitals from 1991 to 2014. Patients were divided into three groups: group A treated with adjuvant radiotherapy (RT) after surgery, group B without RT after surgery and group C treated exclusively with chemotherapy. Peritoneal progression-free survival (PPFS), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were evaluated. We also performed a comparison between group A and B to evaluate RT after surgery and according to the quality of the surgery: complete cytoreductive surgery (CCS) or incomplete cytoreductive surgery (ICS).

Results: Thirty-seven patients were included in group A (35.9%), thirty-six (34.9%) in group B and thirty (28.0%) in group C. Three-year OS was 61.2% [41.0-76.0], 37.6% [22.0-53.1], and 17.3% [6.3-32.8] for group A, B and C, respectively. OS, PPFS and PFS differed significantly between the three groups ($p<0.001$). OS and PPFS were higher in group A compared to group B ($p=0.045$ and $p=0.006$, respectively). Three-year PPFS was 23.8% [10.3-40.4] for group A and 12.51% [4.0-26.2] for group B. After CCS, RT improved PPFS ($p=0.024$) but differences in OS and PFS were not significant ($p=0.40$ and $p=0.30$, respectively). After ICS, RT improved OS ($p=0.044$) and a tendency to increase was observed for PPFS and PFS but the difference was not statistically significant ($p=0.073$ and $p=0.076$).

Conclusion: Our study showed the significant impact of adjuvant abdominal radiotherapy in multimodal treatment of abdominal DSRCT.

TABLE DES MATIERES

GENERALITES 1
1. Introduction 1
2. Diagnostic et Classification 2
3. Biologie moléculaire 3
4. Prise en charge des patients présentant une tumeur desmoplastique à petites cellules rondes 4
ETUDE 6
1. Introduction 6
2. Matériels et Méthodes 8
2.1. Chirurgie et chimiothérapie 8
2.2. Radiothérapie 9
2.3. Analyse statistique 9
3. Résultats 11
3.1. Caractéristiques des patients 11
3.2. Résultats carcinologiques 12
3.3. Résultats de la radiothérapie après chirurgie cytoréductrice 13
3.4. Résultats de la radiothérapie en fonction de la qualité de la chirurgie 14
a) Résultats de la radiothérapie après chirurgie cytoréductrice complète (CCC) 14
b) Résultats de la radiothérapie après chirurgie cytoréductrice incomplète (CCI) 16
3.5. Modalités de radiothérapie et Toxicités 17
4. Discussion 18
LISTE DES ABBREVIATIONS 21
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 22
ANNEXE 25

Article original soumis à « International Journal of Radiation Oncology Biology Physics »

GENERALITES

1. Introduction

Les tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes (TDPCR) sont des sarcomes rares d'une extrême agressivité. Leur première description a été réalisée en 1989 par Gerald (1). Depuis, il n'a pas été décrit plus de 500 cas dans la littérature.

Les TPDCR se développent principalement chez les adolescents et jeunes adultes avec une prédominance importante chez les patients de sexe masculin : le sex-ratio étant de 4/1. La moyenne d'âge au diagnostic est d'environ 22 ans avec des extrêmes allant de 6 à 49 ans (2). Cette tumeur se développe généralement dans la cavité abdominale, envahissant l'épiploon sous la forme de nombreux nodules péritonéaux et pouvant s'étendre au diaphragme, au hile splénique, au mésentère ainsi qu'au péritoine pelvien. Les principaux sites métastatiques sont le foie et le poumon. L'envahissement d'autres organes comme les testicules, les ovaires et la plèvre sont également décrits dans la littérature (3).

A l'image d'autres tumeurs intra-abdominales, les patients peuvent rester longtemps asymptomatiques et le diagnostic est généralement fait lorsque la masse tumorale est déjà importante. La présentation clinique est celle des sarcomatoses abdominales : ascite, douleur abdominale, nausées/vomissements, constipation, occlusion intestinale et amaigrissement. L'imagerie abdominale révèle de multiples masses péritonéales (allant de nodules millimétriques à des masses de près de 40 cm de grand axe) et permet un bilan d'extension à la recherche de métastases viscérales (3).

2. Diagnostic et Classification

Le diagnostic histologique retrouve des petites cellules rondes typiques, de couleur bleue, organisées en niches à l'intérieur d'un stroma desmoplastique abondant. En microscopie photonique, l'immunohistochimie met évidence des marqueurs épithéliaux (kératine, EMA), neuraux (NSE) et musculaires (Desmine) (4). La seule translocation retrouvée dans les TDPCR est la translocation t(11;22)(p13;q12) qui implique les gênes EWSR1 et WT1 (5-7). Il en résulte une fusion entre deux gènes permettant l'expression d'une protéine dont l'origine est l'oncogène chimérique EWSR1-WT1. Cette protéine agit comme un régulateur de la transcription qui altère l'expression des gènes et permet la croissance tumorale.

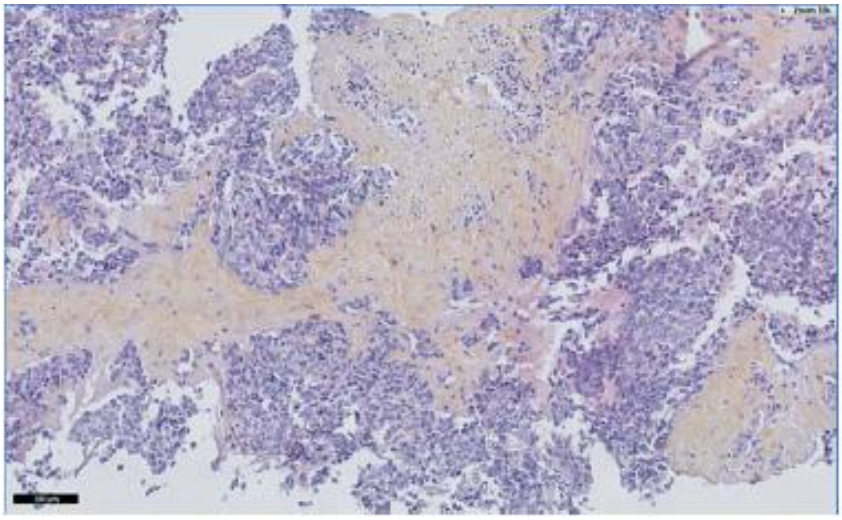


Figure 1 : Biopsie de TDPCR : prolifération de cellules rondes au sein d'un stroma desmoplastique dense. *Klijanienko et al. Cancer Cytopat 2014*

Les TDPCR font partie de la famille des tumeurs à petites cellules rondes de l'enfance qui comprend aussi les PNET (Primitive Neuro Ectodermal Tumors), les rhabdomyosarcomes embryonnaires et alvéolaires, les sarcomes synoviaux peu différenciés et les tumeurs rhabdoïdes.

La classification habituelle des sarcomes est inadaptée aux TDPCR, classant la plupart des patients en stade IV. Une classification est néanmoins nécessaire pour aider aux décisions de prise en charge thérapeutique et aux comparaisons de traitements. Actuellement, le système de classification utilisé pour les TDPCR est celui adapté de la classification des carcinomatoses péritonéales : Peritonal Cancer Index (PCI) (8). L'équipe de Anderson a proposé une classification associant le score PCI, la présence de métastases et leur localisation (9). Cette classification n'a pour l'instant pas été validée sur de larges cohortes.

3. Biologie moléculaire

La translocation t(11;22) que l'on retrouve dans les TDPCR permet la fusion de sept des 9 exons du gène EWSR1 et des trois derniers exons de WT1 (10). Le produit de fusion est une protéine de 59 kDa comprenant la portion N-terminale de EWS (aux fortes propriétés d'activation de transcription), et la partie terminale de WT1 qui agit comme domaine de fixation à l'ADN. La protéine de fusion chimérique agit comme un facteur de transcription, mis en évidence par sa capacité à transformer les cellules NIH3T3 (11). Les cibles identifiées de cette protéine sont nombreuses : Platelet Derived Growth Factor A (PDGF-A), IL2 Receptor β, Myeloid Leukemia Factor 1 (MLF1) ou Insulin-like Growth Factor 1 Receptor (IGF1-R).

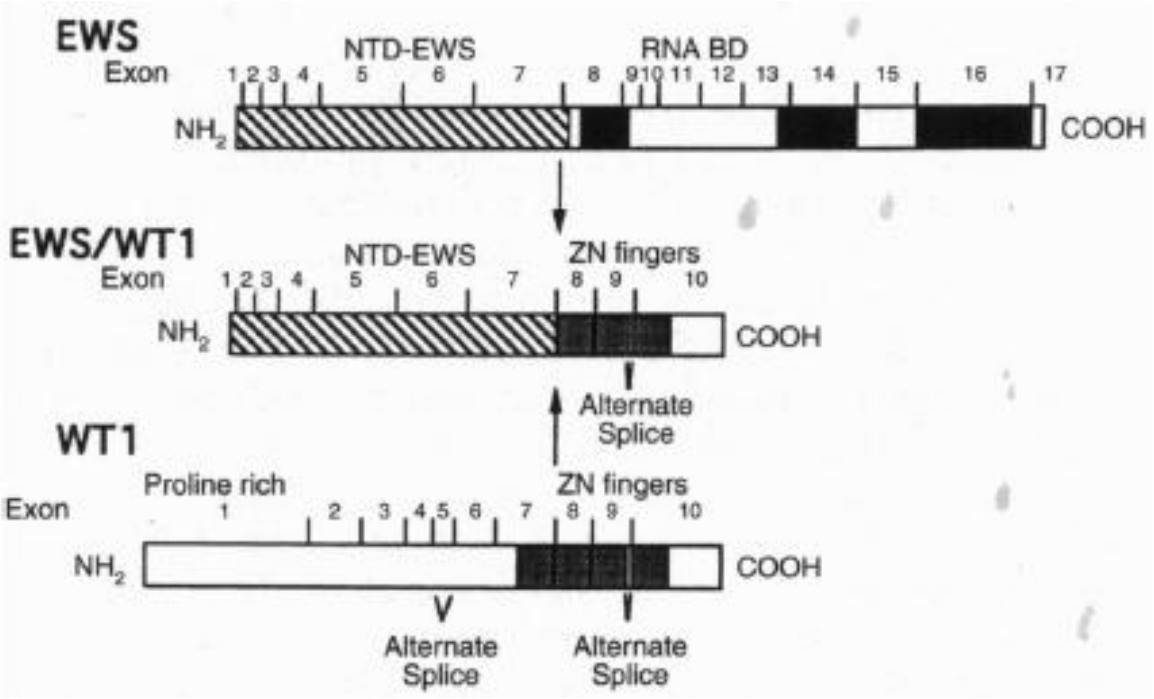


Figure 2 : Schéma de fusion illustrant la translocation t(11;22) responsable du transcrit de fusion EWS-WT1. *Gerald et al. Proc Natl Acad Sci USA 92 (1995)*

4. Prise en charge des patients présentant une tumeur desmoplastique à petites cellules rondes (TDPCR)

La prise en charge thérapeutique des TDPCR reste peu efficace. En dépit d'un traitement multimodal agressif, associant une chirurgie cytoréductrice large, une polychimiothérapie et une irradiation abdominale totale, la médiane de survie varie entre 17 et 25 mois, avec une survie à cinq ans inférieure à 20 % (12-18).

La chirurgie cytoréductrice est l'élément principal de la prise en charge thérapeutique. Les deux plus grosses études rétrospectives, incluant respectivement 32 et 66 patients, ont identifié la chirurgie d'exérèse comme un facteur prédictif de survie globale (15,16). Le taux de survie à trois ans était de 58 % chez les patients opérés contre 0 % chez les non opérés ($p<0.001$) dans l'étude de Lal et al. (16).

Les TDPCR sont considérées comme chimio-sensibles (17). Kushner et al. ont décrit une série de 12 patients traités par le protocole P6 associant une polychimiothérapie à base de Cyclophosphamide, Doxorubicine et Vincristine, en alternance avec de l'Ifosfamide et de l'Etoposide. Toutes les lésions avaient répondu au protocole mais aucune réponse complète n'avait été observée. A l'issue du traitement par chimiothérapie, une chirurgie cytoréductrice et une radiothérapie ainsi qu'une chimiothérapie myéloablative associée à un sauvetage par cellules souches étaient réalisés. La médiane de survie était de 19 mois (18).
Lorsqu'une prise en charge thérapeutique aussi agressive n'est pas possible, quelques case-reports décrivent une modeste efficacité des schémas basés sur les anthracyclines, la Trabectedine et le Temsirolimus (12-14).
La chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP), qui constitue un traitement reconnu dans la prise en charge des carcinoses péritonéales secondaires aux carcinomes ovariens, a elle aussi été évaluée dans la prise en charge des TDPCR. En effet, la plupart des patients atteints de TDPCR présentent un nombre important de nodules disséminés sur l'ensemble du péritoine et une chirurgie cytoréductrice même extrêmement agressive ne permet pas d'assurer l'exérèse totale des résidus microscopiques. Hayes-Jordan et al. ont publié la première série évaluant la CHIP dans cette indication. La réactualisation de leurs résultats en 2014 a montré une survie médiane de 31 mois chez les patients ayant bénéficié d'une CHIP après une résection chirurgicale macroscopiquement complète et une polychimiothérapie systémique. Le protocole de CHIP avait été réalisé avec du Cisplatine à la dose de 100mg/m^2 (dose maximale de 130 mg) sur 90 minutes (19). Néanmoins, devant le peu

de données évaluant la CHIP dans cette indication, cette technique ne peut être actuellement recommandée en dehors d'essais cliniques.

La radiothérapie a également été évaluée dans la prise en charge des TDPCR en association à la chirurgie d'exérèse afin d'améliorer le contrôle local. Le Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) a évalué la radiothérapie abdominale totale dans cette indication (20). Après une chimiothérapie d'induction par un protocole P6 en sept cycles et une chirurgie de « débulking » à 90%, 21 patients avaient reçu une dose de 30 Gy sur l'ensemble de l'abdomen et du pelvis, associée à un boost sur les zones de maladie résiduelle. Seize patients sur 21 (76 %) avaient rechuté et 100% des rechutes étaient localisées dans le champ d'irradiation. De plus, la radiothérapie était associée à des toxicités aigues intestinales et hématologiques significatives. Cette série a été actualisée en 2013 par la même équipe qui intégrait alors 31 patients, dont neuf traités par Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) (21). Les résultats remis à jour mettaient en évidence une survie globale de 50 % et une survie sans progression de 24 %, ainsi qu'une diminution significative des toxicités hématologiques avec la RCMI (33% contre 86% en radiothérapie conventionnelle, p=0.02). Cette diminution des toxicités grâce à la RCMI avait déjà été mise en évidence par Pinnix et al. dans la même indication (22). La comparaison dosimétrique des plans de traitement des patients traités par RCMI avec ceux appliqués lors d'une irradiation en 3D conformationnelle mettait en évidence une diminution de 25 % de la dose reçue par la moelle hématopoïétique iliaque et vertébrale et de 31 % de la dose reçue par la moelle épinière.
Le bénéfice de la radiothérapie en termes de survie n'était pas évalué dans ces études en l'absence de groupe contrôle.

Devant l'absence de consensus en termes de classification et de prise en charge thérapeutique, liée au manque de données et à la faiblesse des effectifs, nous avons souhaité mettre en place une base de données à l'échelle nationale, regroupant un nombre conséquent de patients, afin d'évaluer l'impact des différentes thérapeutiques, et en particulier celui de la radiothérapie. C'est dans ce cadre que s'inscrit notre étude sur les TDPCR abdominales.

ETUDE

1. Introduction

Les tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes (TPDCR) sont un groupe de sarcomes rares et agressifs, affectant principalement les adolescents et les jeunes adultes (âge médian : 22 ans ; extrêmes :[6-49]), caucasiens, de sexe masculin (dans 90 % des cas) (23). Les TPDCR se présentent habituellement sous la forme d'une atteinte abdominale diffuse, d'aspect macroscopique similaire à une carcinose péritonéale. De plus, les métastases sont fréquentes, avec plus de 50 % de métastases hépatiques (24). La taille tumorale varie de 1 mm à des lésions nodulaires confluentes en nappes ou des masses de plus de 40 cm de grand axe (25). Le transcrit de fusion EWS-WT1 extrêmement spécifique de la maladie, principalement identifié par réaction en chaîne par transcriptase inverse (RT-PCR), permet la confirmation du diagnostic de TDPCR dans les cas présentant des caractéristiques cliniques et histologiques atypiques (26-27). Le pronostic est très péjoratif, avec des taux de survie de 17 à 25 mois (23,28-29). En raison de la rareté de la maladie (moins de 500 cas décrits dans la littérature), aucun consensus n'a pu être trouvé en termes de classification et de prise en charge thérapeutique (23). A l'image d'autres pathologies rares, des analyses rétrospectives sont utilisées pour identifier les facteurs pronostiques et guider la prise en charge.

Devant la propension à la progression péritonéale de cette pathologie agressive, le contrôle local reste l'objectif principal. A ce jour, la prise en charge multimodale associant chirurgie, une combinaison agressive de chimiothérapies et la radiothérapie adjuvante, a permis d'obtenir les meilleurs résultats carcinologiques. Dans l'étude de Lal et al., seule la chirurgie d'exérèse complète avait permis d'obtenir un bénéfice en survie et était identifié comme facteur prédictif de survie (16). Une étude récente de Honoré et al. incluant 38 patients, identifiait plusieurs facteurs prédictifs de survie : l'absence de métastases extra-péritonéales, la chirurgie complète, la radiothérapie abdomino-pelvienne totale (RT-APT) adjuvante et la chimiothérapie post-opératoire (30). Le rôle de la chimiothérapie intra-péritonéale (CIP) dans l'amélioration du contrôle local de la maladie a été étudié mais son bénéfice reste controversé (19,30-31).

Concernant l'impact de la radiothérapie, Desai et al. ont analysé les résultats d'une cohorte de 31 patients ayant reçu une RT-APT par radiothérapie conformationnelle avec modulation

d’intensité (RCMI) ou par radiothérapie 2D, après une chirurgie de « débulking » maximale et un régime de chimiothérapie basé sur le protocole P6 (21). Une supériorité de la RCMI avait été mise en évidence en termes de diminution de la toxicité des traitements dans cette pathologie déjà très morbide. A notre connaissance, cette étude constituait la série la plus importante évaluant la radiothérapie dans le cadre de la prise en charge des TDPCR. Une cohorte de comparaison n’était pas disponible pour évaluer l’impact de la radiothérapie post-opératoire sur la survie.

Les objectifs principaux de notre étude étaient d’identifier le rôle pronostique de la radiothérapie abdominale adjuvante sur les résultats oncologiques, en tant que composante du traitement multimodal des TDPCR, et de déterminer son impact en fonction de la qualité de la résection chirurgicale.

2. Matériels et Méthodes

Après approbation du Groupe Sarcome Français (GSF), tous les patients traités pour une TDPCR de primitif abdominal, dans huit centres de référence français, entre 1991 et 2014, ont été inclus dans l'étude. La liste des patients avait été établie à partir des bases CONTICABASE, RENAPE, SFCE, RRPPS (bases de données françaises pédiatriques et sarcomes). Les patients traités pour une TDPCR mais dont le primitif était extra-abdominal n'étaient pas inclus.
Les centres d'inclusion étaient l'Institut Bergonié à Bordeaux, le Centre Léon Bérard à Lyon, l'Institut Paoli-Calmettes à Marseille, le Centre Alexis Vautrin à Nancy, l'Institut de Cancérologie de l'Ouest à Nantes, l'Institut Gustave Roussy à Villejuif, l'Institut Curie à Paris et l'Institut Universitaire du Cancer à Toulouse.

Le diagnostic basé sur la cytopathologie et sur l'immunohistochimie a été revu par au moins un pathologiste expert en sarcome. De plus, la RT-PCR a été utilisé pour confirmer le diagnostic par identification du transcrit EWS-WT1.

Chaque dossier a été revu dans son intégralité et analysé par un seul médecin investigateur dans les différents centres d'inclusion, afin de recueillir les données démographiques, les données chirurgicales, les protocoles de chimiothérapie, les protocoles de radiothérapie et les résultats de toxicités et de survie.

2.1. Chirurgie et Chimiothérapie

La chirurgie cytoréductrice complète (CCC) était définie comme l'absence de résidu macroscopique après chirurgie, conformément au score de cytoréduction de Sugarbaker (grade CC0) (32). La chirurgie cytoréductrice incomplète (CCI) était définie par la présence d'une maladie macroscopique résiduelle après chirurgie (de moins de 2,5 mm à plus de 2,5 cm correspondant aux grades CC1, CC2 et CC3 du score de Sugarbaker) (32).

Lorsqu'elle était dispensée, la chimiothérapie intrapéritonéale (CIP) était administrée par chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique (CHIP) ou par chimiothérapie intrapéritonéale post-opératoire précoce.
Selon les pratiques des centres, une chimiothérapie péri-opératoire basée sur les anthracyclines était administrée sous la forme d'un traitement néo-adjuvant, adjuvant ou les

deux. Chez certains patients, la chimiothérapie était administrée de façon exclusive en raison de l'état général du patient ou du stade d'avancement de la maladie.

2.2. Radiothérapie

Aucun consensus de prise en charge radiothérapique n'était disponible au cours de la période d'étude et les protocoles dépendaient des équipes médicales. L'irradiation de clôture était administrée après chimiothérapie et chirurgie. En fonction des équipements disponibles, la radiothérapie post-opératoire était réalisée par des techniques de RCMI ou des techniques de radiothérapie conventionnelle. Les techniques de radiothérapie conventionnelle comprenaient la radiothérapie conformationnelle et les techniques d'irradiation 2D.

Le volume-cible correspondait à la cavité péritonéale dans sa totalité et le rétropéritoine après exclusion du foie et des reins. Pour la radiothérapie abdomino-pelvienne totale conventionnelle, les blocs rénaux et hépatique étaient utilisés en fonction des décisions du radiothérapeute. Concernant la RCMI, les organes à risque incluaient le foie, les reins et la moelle osseuse hématopoïétique pelvienne et vertébrale. Les données correspondant aux situations durant lesquelles une surimpression ou une radiothérapie focalisée étaient réalisées ont aussi été collectées.

Les toxicités aigues ont été évaluées selon les critères CTCAE 4.0. Seules les toxicités de grade 2 ou supérieur ont été enregistrées, les toxicités de grade 1 n'étant pas considérées comme significatives par les investigateurs en raison du caractère rétrospectif de l'étude. L'utilisation d'une prophylaxie antiémétique a également été évaluée, ainsi que la nécessité d'une transfusion ou l'utilisation de facteurs de croissance type G-CSF au cours des trois premiers mois suivant la radiothérapie.

2.3. Analyse statistique

La survie globale a été calculée de la date du diagnostic à la date de décès ou de perte de vue du patient. La progression péritonéale a été définie par la récidive ou la progression abdominale entre la date du diagnostic et la date de l'évènement, en incluant les récidives hépatiques comme décrit précédemment (16). La progression à distance a été définie comme une récidive ou une progression extra-abdominale entre la date du diagnostic et la date de l'évènement. La progression de la maladie était définie comme une progression ou récidive abdominale, une progression ou récidive à distance ou les deux simultanément.

Les patients ont été classés rétrospectivement en trois groupes en fonction des modalités thérapeutiques dont ils ont bénéficié :

- Groupe A : Chirurgie cytoréductrice et chimiothérapie péri-opératoire suivie d'une radiothérapie post-opératoire.
- Groupe B: Chirurgie cytoréductrice et chimiothérapie péri-opératoire sans radiothérapie post-opératoire
- Groupe C: Chimiothérapie exclusive sans traitement locorégional.

Nous avons exclu de l'analyse par groupe les patients ne présentant pas les caractéristiques des trois groupes.

Les distributions de la survie globale (SG), la survie sans progression péritonéale (SSPP), la survie sans progression (SSP) et la survie sans progression à distance (SSPD) ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Le test du Log-rank a été réalisé pour décrire les différences de survie entre les groupes.

De plus, afin d'évaluer l'impact direct de la radiothérapie après chirurgie cytoréductrice, nous avons réalisé une comparaison entre les groupes A et B. L'efficacité de la radiothérapie en fonction de la qualité de la chirurgie d'exérèse, complète (CCC) ou incomplète (CCI), a ainsi été analysée. Enfin, chez les patients ayant reçu un traitement radiothérapique, les résultats cliniques ont été analysés par des outils statistiques descriptifs, en comparant la RCMI et les techniques conventionnelles.

Les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel STATA version 11.0.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques des patients

Nous avons identifié 107 patients pris en charge pour une TDPCR abdominale dans les huit centres d'étude. 83 patients (77,5%) présentaient une translocation EWS-WT1. Pour les autres patients, le diagnostic avait été réalisé par analyse cytopathologique et immunohistochimie.
Les caractéristiques des patients et la répartition entre les groupes A, B et C sont présentées dans le Tableau 1.
Quatre patients (3,7%) ont été exclus de ces groupes : deux patients ayant reçu un traitement par radiothérapie exclusive et deux par chirurgie seule. Leurs données n'ont donc pas été analysées dans les comparaisons de groupes.

		Population	Groupe A	Groupe B	Groupe C	Autres
Nombre		107	37	36	30	4
Age	moyenne	24,1	22,9	26,3	22,5	26,7
	extrêmes	[3-58]	[10-46]	[3-58]	[7-45]	[16-38]
Sexe	masculin	85 (79,4%)	26 (70,3%)	30 (83,3%)	26 (86,7%)	3 (75%)
	féminin	22 (20,6%)	11 (29,3%)	6 (16,67%)	4 (13,3%)	1 (25%)
Dénutrition		20 (18,7%)	6 (16,2%)	4 (11,1%)	9 (30%)	1 (25%)
Symptômes	douleurs abdos	69,70%	27 (73,0%)	23 (67,6%)	19(63,3%)	4(100%)
	ballonnement	11,11%	2 (5,4%)	5 (14,7%)	5(16,6%)	0
	occlusion	2,02%	1 (2,7%)	1 (2,9%)	0	0
	autres	17,17%	7 (18,19%)	5 (14,7%)	6(20%)	0
Taille (cm)	moyenne	12,65	10,3	12,83	16,33	6,13
	extrêmes	[1,8-39]	[2-21]	[1,8-30]	[4-39]	[3-9,4]
Métas Hep		34 (31,8%)	8 (21,6%)	8 (22,2%)	18 (60%)	0
Métas Pulm		18 (16,82%)	3 (8,1%)	5 (13,89%)	9 (30%)	1 (25%)
CIP		11 (10,28%)	5 (13,5%)	6 (17,6%)	0	0
Chimiothérapie	Néo-adj.	NA	32 (86,5%)	28 (77,8%)	NA	NA
	Adj.	NA	28 (75,7%)	31 (86,1%)	NA	NA
	Néo et adj.	NA	23 (62,1%)	23 (63,9%)	NA	NA
CCI		NA	10 (27,0%)	14 (38,9%)	NA	NA

Tableau 1 : Caractéristiques des patients.
Groupe A: Chirurgie cytoréductrice et chimiothérapie péri-opératoire suivie d'une radiothérapie post-opératoire
Groupe B: Chirurgie cytoréductrice et chimiothérapie péri-opératoire sans radiothérapie post-opératoire
Groupe C: Chimiothérapie exclusive sans traitement locorégional
Adj : Adjuvant, CCI : Chirurgie cytoréductrice incomplète, CIP : Chimiothérapie intra-péritonéale, Métas Hep : Métastases hépatiques, Métas Pulm : Métastases pulmonaires, NA : Non Adapté

3.2. Résultats carcinologiques

Après un suivi médian de 70,8 mois [67,1-129,3], la survie globale (SG) médiane pour l'ensemble de la cohorte était de 28,2 mois [24,0-35,2].

Pour l'ensemble de la population de l'étude, les taux de SG à deux et trois ans était de 59,8% [49,2-68,8] et 37,5% [27,7-47,2] respectivement. La SG était statistiquement différente entre les trois groupes (p<0.001). Le taux de SG à trois ans était de 61,2% [41,0-76,0] pour le groupe A, 37,6 % [22,0-53,1] pour le groupe B et 17,3% [6,3-32,8] pour le groupe C.

Les différences de SSPP et la SSP étaient elle aussi statistiquement significative entre les trois groupes (p<0.001). La SSPD ne différait pas entre les trois groupes (p=0,567), (Figure 3).

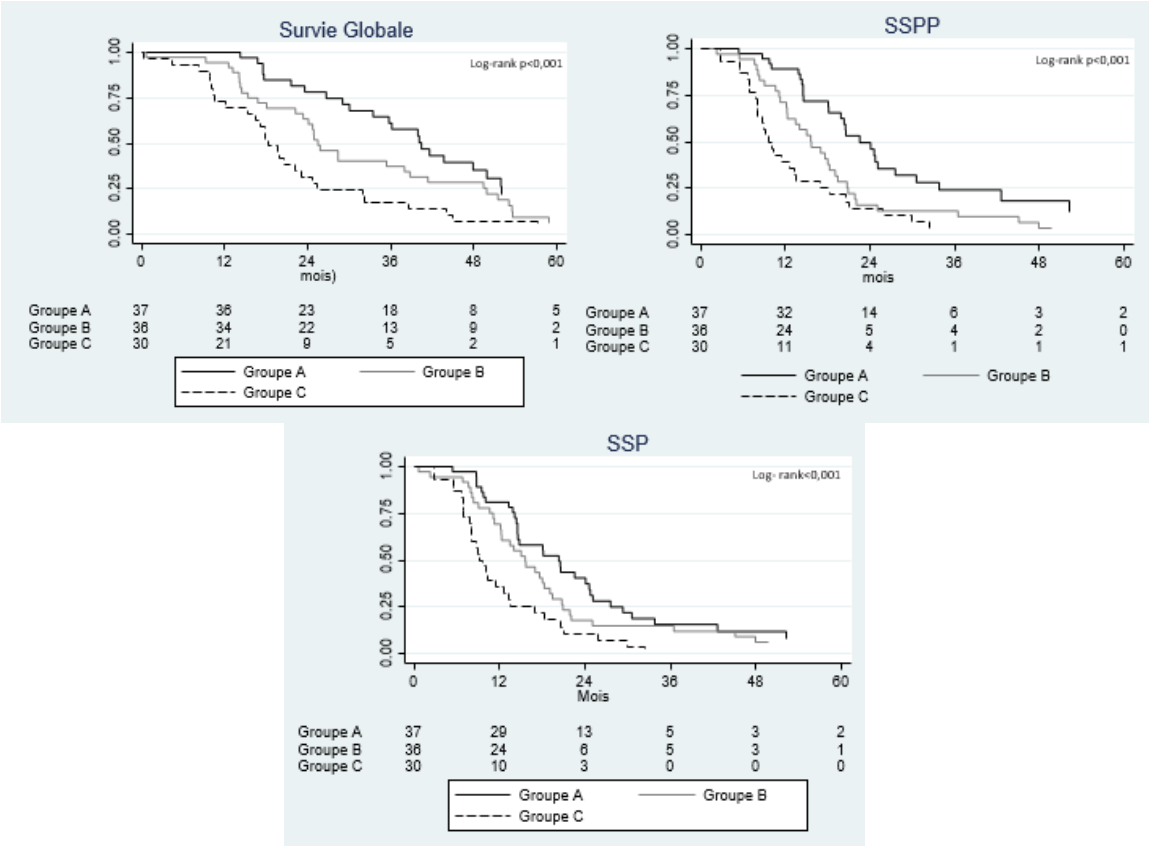


Figure 3 : Survie globale, survie sans progression péritonéale (SSPP) et survie sans progression (SSP) en fonction du traitement des patients avec une tumeur desmoplastique à petites cellules rondes

Groupe A: Chirurgie cytoréductrice et chimiothérapie péri-opératoire suivie d'une radiothérapie post-opératoire
Groupe B: Chirurgie cytoréductrice et chimiothérapie péri-opératoire sans radiothérapie post-opératoire
Groupe C: Chimiothérapie exclusive sans traitement locorégional

3.3. Résultats de la radiothérapie après chirurgie cytoréductrice

La SG était significativement différente entre le groupe A et B (p=0,045). Les taux de SG à trois ans étaient de 61,2 % [41,0-76,0] pour le groupe A et 37,6% [22,0-53,1] pour le groupe B.

De même, la SSPP était significativement différente entre le groupe A et B (p=0,006). Le taux de SSPP à trois ans était de 23,8 % [10,3-40,4] pour le groupe A et de 12,51% [4,0-26,2] pour le groupe B. Dans le groupe A, 70,2% des patients (26/37) ont présenté une progression péritonéale alors que le taux de progression péritonéale était de 88,9% (32/36 patients) dans le groupe B. La SSP ne différait pas significativement entre les deux groupes (p=0,1274). La SSPD n'était pas non plus différente entre les groupes (p=0,692), (Figure 4).

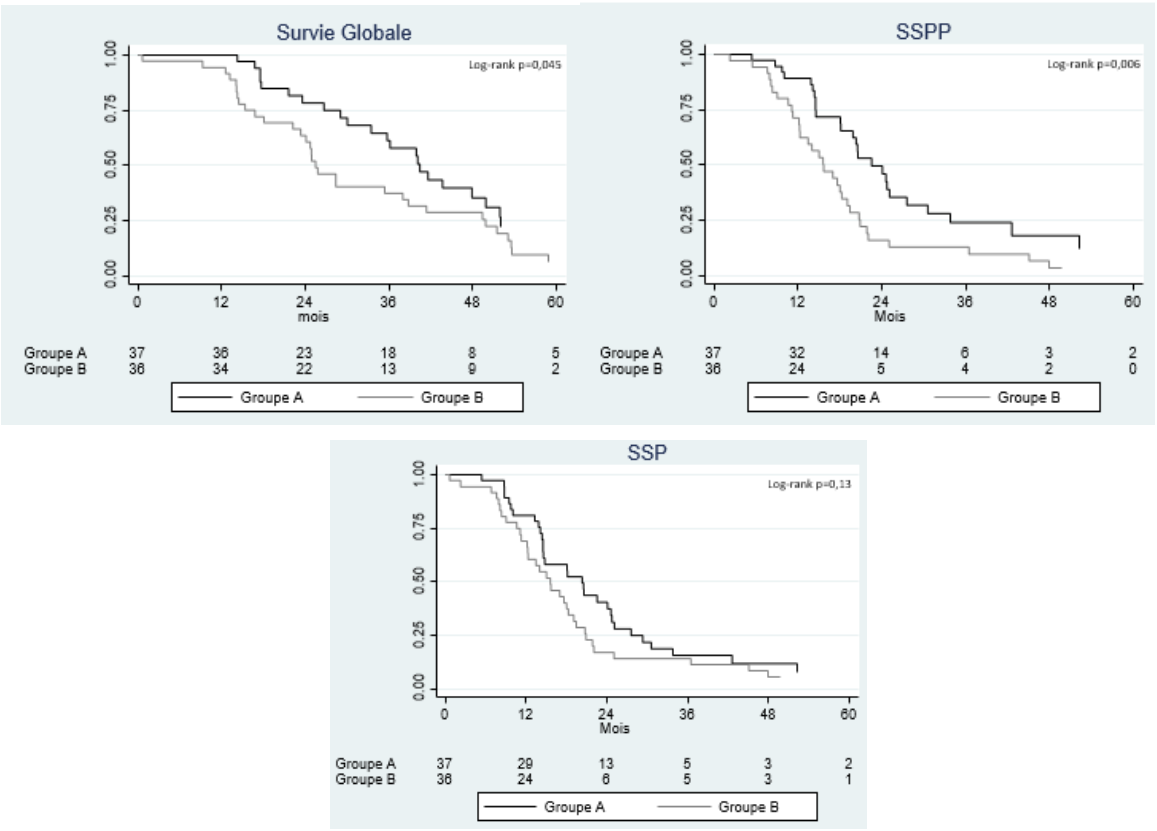


Figure 4 : Survie globale, survie sans progression péritonéale (SSPP) et survie sans progression (SSP) en fonction du traitement post-opératoire des patients avec une tumeur desmoplastique à petites cellules rondes

Groupe A : Chirurgie cytoréductrice et chimiothérapie péri-opératoire suivie d'une radiothérapie post-opératoire
Groupe B: Chirurgie cytoréductrice et chimiothérapie péri-opératoire sans radiothérapie post-opératoire

3.4. Résultats de la radiothérapie en fonction de la qualité de la chirurgie

a) Résultats de la radiothérapie après chirurgie cytoréductrice complète (CCC)

Sur les 49 patients ayant eu une CCC, 27 avaient reçu une radiothérapie post-opératoire. Les caractéristiques tumorales et cliniques ainsi que les prises en charge thérapeutiques sont présentées dans le Tableau 2.

		CCC/RT+	CCC/RT-	CCI/RT+	CCI/ RT-
Nombre		27	22	10	14
Age	moyenne	22.6	25.2	23.5	28.1
	extrêmes	[10-46]	[3-56]	[12-42]	[7-58]
Sexe	masculin	17 (63.0%)	17 (77.3%)	9 (90.0%)	13 (92.9%)
	féminin	10 (37.0%)	5 (22.7%)	1 (10.0%)	1 (7.1%)
Dénutrition		3 (11.1%)	3 (13.6%)	3 (30.0%)	1 (7.1%)
Symptômes	douleurs	66.6%	66.6%	90.0%	96.2%
	ballonnement	7.4%	19.1%	0	7.7%
	autres	22.2%	9.5%	10.0%	23.1%
Taille (cm)	moyenne	9.95	13.68	11.9	11.3
		[2-21]	[1.8-30]	[8-17]	[6-18]
Métas Hep		3 (11.1%)	3 (13.7%)	5 (50.0%)	5 (35.7%)
Métas Pulm		2 (7.4%)	2 (9.1%)	1(10.0%)	3 (21.4%)
CIP		5 (18.5%)	3 (14.3%)	0	3 (23.8%)
Chimiothérapie	Néo-adj.	23 (85.2%)	18 (81.8%)	9 (90.0%)	10 (71.4%)
	Adj.	20 (74.1%)	19 (86.4%)	8 (80.0%)	12 (85.7%)
	Néo et adj.	16 (59.3%)	15 (68.2%)	7 (70.0%)	8 (57.1%)
Chirurgie	CCR1	NA	NA	1	4
	CCR2	NA	NA	6	6
	CCR3	NA	NA	3	4

Tableau 2 : Caractéristiques des patients en fonction de la qualité de la chirurgie.
CCR1 : Résidu macroscopique après chirurgie < 2,5 mm (score de Sugarbaker)
CCR2 : Résidu macroscopique après chirurgie 2,5mm< < 2,5cm
CCR3 : Résidu macroscopique après chirurgie > 2,5cm
Adj : Adjuvant, CCC : Chirurgie cytoréductrice complète, CCI : Chirurgie cytoréductrice incomplète, CIP : Chimiothérapie intra-péritonéale, Métas Hep : Métastases hépatiques, Métas Pulm : Métastases pulmonaires, NA : Non Adapté, RT : Radiothérapie

Après CCC, la SG médiane était de 40,3 mois [28,9-51,8] pour les patients recevant une radiothérapie (CCC/RT+) et de 28,3 mois [16,7-49,9] pour ceux n'ayant pas reçu de radiothérapie (CCC/RT-). La différence de SG n'était pas significative (p=0,40).

Les taux de SG à trois ans étaient respectivement de 63,1% (39.4-79,7) pour le groupe CCC/RT+ et de 48% (26,5-67,4) pour le groupe CCC/RT-.

La SSPP médiane était de 22,5 mois [14,5-27,5] pour le groupe CCC/RT+ et de 14,2 mois (10,6-20,8) pour le groupe CCC/RT-. La différence de taux de SSPP était significative (p=0,024). Les taux de SSPP à trois ans étaient de 23,97% (9,0-42,9) pour le groupe CCC/RT+ et de 9,1 % (1,56-25,11) pour le groupe CCC/RT-. La SSP et la SSPD n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes (p=0,30 et p=0,65 respectivement), (Figure 5).

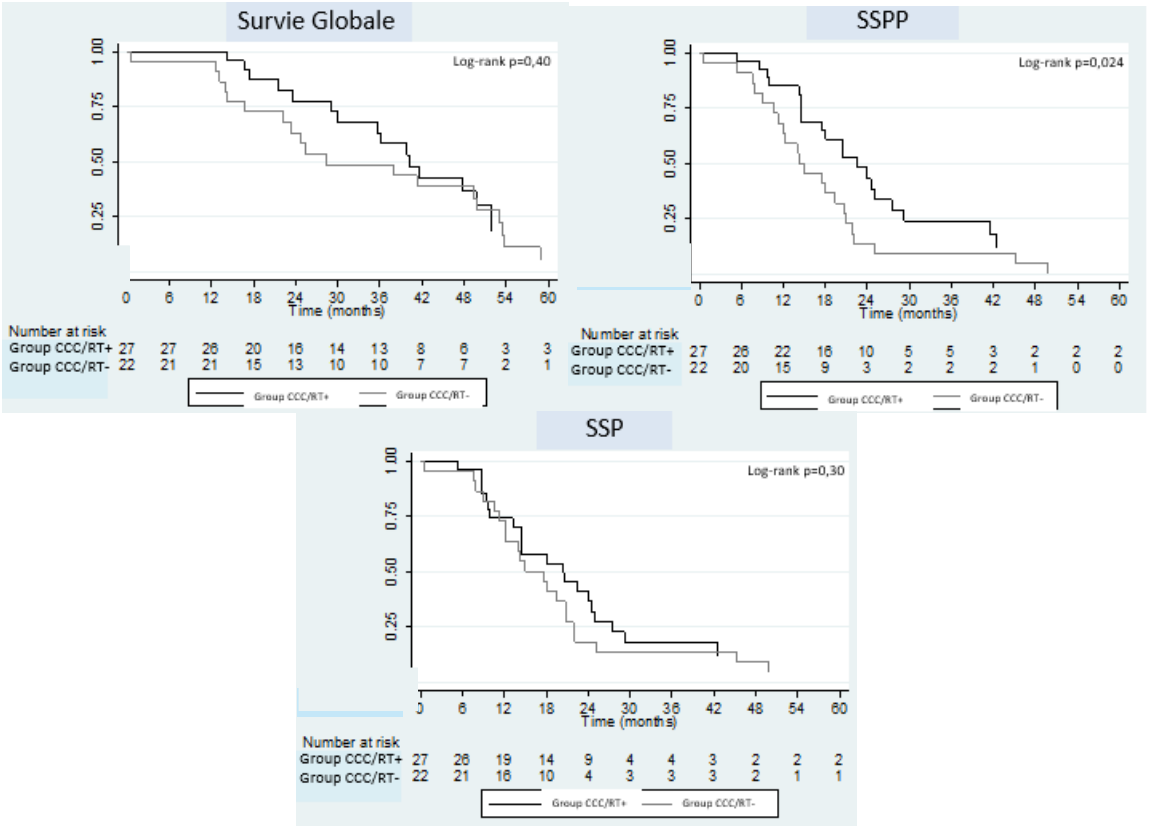


Figure 5 : Survie globale, survie sans progression péritonéale (SSPP) et survie sans progression (SSP) chez les patients traités pour tumeur desmoplastique à petites cellules rondes par radiothérapie adjuvante abdominale après une chirurgie cytoréductrice complète (groupe CCC/RT+) ou sans radiothérapie abdominale adjuvante après une chirurgie cytoréductrice complète (groupe CCC/RT-).

b) Résultats de la radiothérapie après chirurgie cytoréductrice incomplète (CCI)

Sur les 24 patients ayant eu une CCI, dix avaient reçu une radiothérapie post-opératoire. Les caractéristiques tumorales et cliniques ainsi que les prises en charge thérapeutiques sont présentées dans le Tableau 2.

Après CCI, la médiane de SG était de 40 mois [17,5-non calculable] pour les patients recevant une radiothérapie (CCI/RT+) et de 24,7 mois [14,4-35,3] pour ceux n'ayant pas reçu de radiothérapie (CCI/RT-). La différence de SG était significative (p=0,044).

La SSPP médiane était de 19,5 mois [13,8-30,5] pour le groupe CCI/RT+ et de 15,5 mois [8,3-18,3] pour le groupe CCI/RT-. La différence de SSPP n'était pas significative (p=0,073). Les différences de SSP et de SSPD n'étaient pas non plus significatives entre les deux groupes (p=0,076 et p=0,8822 respectivement), (Figure 6).

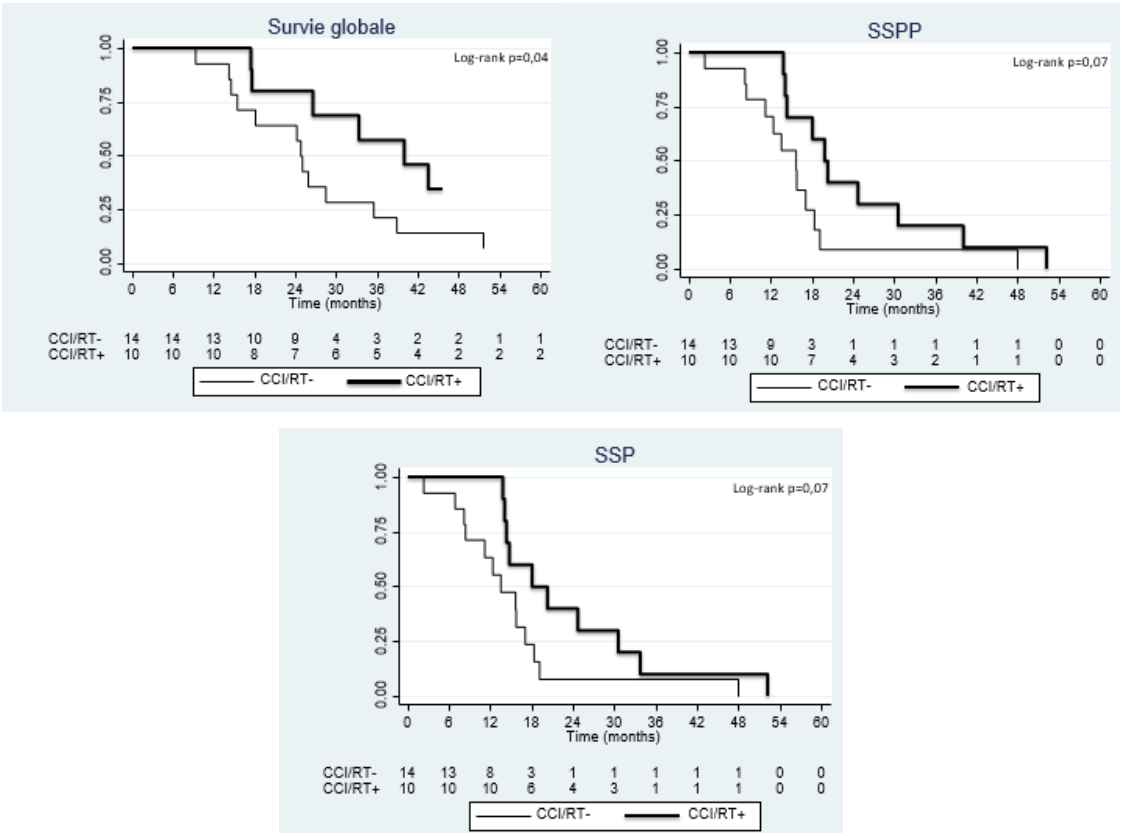


Figure 6. Survie Globale, Survie Sans Progression Péritonéale (SSPP) et Survie Sans Progression (SSP) chez les patients traités pour tumeur desmoplastique à petites cellules rondes par radiothérapie adjuvante abdominale après une chirurgie cytoréductrice incomplète (group CCI/RT+) ou sans radiothérapie abdominale adjuvante après une chirurgie cytoréductrice incomplète (group CCI/RT-).

3.5. Modalités de radiothérapie et Toxicités

Trente-sept patients avaient reçu une radiothérapie post-opératoire. Vingt-six patients avaient bénéficié d'une radiothérapie abdomino-pelvienne totale (RT-APT). La dose moyenne des RT-APT était de 26,95 Gy [20-33] et la dose par fraction était comprise entre 1,25 Gy et 1,6 Gy. Sept patients (18.9 %) avaient reçu un boost. La dose moyenne du boost était de 17,16 Gy [0-23]. Sur les 26 patients traités par RT-APT, neuf patients (24,3%) avaient bénéficié d'une technique associant deux faisceaux opposés dirigés sur la cavité abdominale complète et trois patients (8,1%) avaient été traités par une technique associant quatre faisceaux orthogonaux, comme décrit précédemment. Sur les 26 patients traités par RT-APT, 14 patients avaient été traités par une technique RCMI-APT. Onze patients (29,7%) avaient reçu une radiothérapie focalisée exclusive. La dose moyenne utilisée était de 43,1 Gy [30-56].

Le taux de toxicités aigues grade 2 ou supérieur gastro-intestinales (nausées/diarrhées) était de 46,7% pour les patients traités par RCMI-APT et de 45,4% pour les patients traités par RT-APT conventionnelle. Il n'y a pas eu de toxicité grade 4 dans les deux groupes. 27% des patients avaient reçu une prophylaxie antiémétique. Une différence significative pour les toxicités hématologiques de grade 3 ou supérieur a été observée entre les patients traités par RCMI-APT et ceux traités par RT-APT conventionnelle (respectivement 8,3 % versus 50,0%, $p<0.001$). La transfusion sanguine ou les G-CSF avaient été utilisés chez 50 % des patients traités par RT-APT conventionnelle et aucune n'avait été nécessaire pour les patients traités par RCMI-APT. La radiothérapie n'avait été interrompue en raison d'une toxicité hématologique que chez un patient, traité par une technique conventionnelle avec deux faisceaux.

4. Discussion

Les caractéristiques des patients de notre étude étaient similaires à celles décrites dans la littérature. Les taux de métastases, en particulier hépatiques et pulmonaires, étaient comparables à ceux de la littérature, compris entre 14 à 41 % (23,24,16,18,30,34). Le taux de survie globale à trois ans de l'ensemble de la cohorte était de 37,5% et la médiane de SG était de 28,2 mois confirmant la sévérité de la maladie. Le taux de récidive locorégionale était élevé démontrant l'importance des thérapeutiques visant à obtenir un contrôle locorégional.

Notre étude est, à notre connaissance, la première évaluant l'efficacité de la radiothérapie et comparant directement les patients ayant reçu de la radiothérapie à ceux n'ayant pas bénéficié d'une irradiation dans cette indication.

Ainsi, la radiothérapie adjuvante semble améliorer la survie après une chirurgie cytoréductrice. En effet, les meilleurs taux de SSPP, SSP et de SG ont été observés pour les patients pris en charge de façon multimodale (associant radiothérapie adjuvante à une chirurgie cytoréductrice et une polychimiothérapie).

Nous avons également évalué les résultats de la radiothérapie en fonction de la qualité de la chirurgie cytoréductrice. Après CCC, les patients recevant une radiothérapie post-opératoire (groupe CCC/RT+) avaient présenté moins de récidive locale que les patients sans radiothérapie (groupe CCC/RT-). Le taux de SSPP était augmenté après radiothérapie et nous avons observé une tendance en faveur de la radiothérapie pour la SG et la SSP (non statistiquement significative). Après CCI, la radiothérapie post-opératoire avait augmenté de manière significative la SG et nous avons retrouvé une forte tendance en faveur d'une amélioration de la SSPP et de SSP (non statistiquement significative).

Dans une étude rétrospective comprenant 66 patients traités pour TDPCR, publiée par Lal et al., le traitement multimodal, défini par une chimiothérapie péri-opératoire (protocole P6), une résection chirurgicale supérieure à 90 % et une radiothérapie , a montré une amélioration de la survie en comparaison à ceux chez lesquels une des trois modalités thérapeutiques n'était pas utilisée (16). Le taux de SG à trois ans était de 55 % pour les patients recevant le traitement multimodal contre 27 % chez ceux pour lesquels une des trois modalités manquait (incluant des patients avec une présentation hétérogène allant d'une maladie métastatique à des patients présentant une maladie localisée ayant bénéficié d'une chirurgie complète). Chez 47 de ces 66 patients, une résection chirurgicale de plus de 90 % avait été possible. Un traitement multimodal avait été réalisé pour 29 patients et 18 patients avaient bénéficié de la

chimiothérapie et de la chirurgie. Néanmoins, aucune comparaison directe entre ces deux groupes n'avait été réalisée et l'efficacité directe de la radiothérapie après chirurgie n'avait pas été décrite dans cette étude.

Nos résultats d'évaluation du traitement multimodal sont similaires à ceux précédemment publiés par d'autres équipes. Desai et al. ont trouvé un taux de SG et de SSR à trois ans de 50% et 24% respectivement, après association de plusieurs chimiothérapies et d'une chirurgie de débulking maximale, suivie d'une RT-APT à 30 Gy (21).

La CIP, utilisée dans le traitement des atteintes abdominales diffuses, notamment dans les carcinomes (32), pourrait être un traitement efficace pour les patients présentant une TDPCR en raison de l'extension péritonéale de cette pathologie. Le seul essai randomisé a échoué à démontrer l'impact d'une CIP additionnelle sur la survie globale (31). En raison du manque de données sur les résultats de la CIP dans le cadre du traitement des TDPCR, il reste difficile d'évaluer son impact sur la survie. Dans notre étude, 11 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique ou d'une chimiothérapie intra-péritonéale post-opératoire mais la distribution était similaire entre les groupes. La chimiothérapie intra-péritonéale en association avec la radiothérapie a été réalisée chez cinq patients.

En ce qui concerne la tolérance de la RT-APT, notre étude confirme les résultats précédents. L'utilisation de l'IMRT offre la possibilité de réduire la dose reçue par la moelle hématopoïétique. Pinnix et al. ont comparé l'IMRT avec la radiothérapie tridimensionnelle et ont montré que les doses moyennes reçues au niveau des structures osseuses et des corps vertébraux étaient diminuées de 25,4% et 25,9% respectivement (22). Dans l'étude du MSKCC, les toxicités aigues ont été réduites par la RCMI en comparaison à une radiothérapie 2D en ce qui concerne les toxicités digestives grade 2 ou supérieur (33% contre 77%), les toxicités hématologiques grade 4 (33% contre 86%) et les taux de transfusion ou d'utilisation de G-CSF (21). Nous avons aussi trouvé moins de toxicités hématologiques aigues mais aucune différence n'a été trouvé pour les toxicités gastro-intestinales dans notre étude. Les toxicités tardives étaient plus difficiles à évaluer, de nombreux patients ayant développé des complications liées à la progression de la maladie ou sont décédés précocement.

En raison de la propension des TDPCR à la progression intra-péritonéale, le contrôle local est un objectif majeur. Le taux élevé de récidive dans le volume-cible laisse supposer qu'une dose de 30 Gy est insuffisante. La RCMI offre la possibilité de délivrer un boost d'irradiation

sans augmenter la toxicité et pourrait ainsi être proposée plus largement, et non uniquement sur les zones avec un résidu macroscopique.

En dépit d'un traitement multimodal agressif, la survie des patients traités pour une TDPCR reste extrêmement faible. Les thérapies ciblées ont montré des résultats prometteurs chez les patients progressant après chimiothérapie première (34). En effet, Italiano et al. ont rapporté leur expérience sur un effectif réduit de patients présentant une TDPCR avancée, traités par Sunitinib et montrant un taux de réponse partielle de 25 % (2/8 patients) et un taux de stabilité de 37,5 % (3/8 patients) (35). Le Pazopanib a également été étudié et a montré un taux de réponse de 22 % (2/9 patients) et un taux de stabilité de 56 % (4/9 patients) (36). Les thérapies ciblées pourraient à l'avenir prendre une place dans le traitement des TDPCR et représentent actuellement un espoir pour le traitement de cette maladie agressive.

La limite principale de notre étude est son caractère rétrospectif. Bien que les patients aient été traités de manière relativement homogène dans les huit centres de référence, il existe une disparité de prise en charge, liée au caractère prolongé de la période d'étude. De plus, en raison du faible effectif lié à la rareté de ces tumeurs, notre étude présente un manque de puissance statistique et nous n'avons pas réussi à mettre en évidence une amélioration statistiquement significative de la survie globale après chirurgie cytoréductrice complète, en dépit d'une amélioration de la survie sans progression péritonéale.
Des études prospectives randomisées sont nécessaires pour confirmer nos résultats, mettant en évidence les bénéfices de la radiothérapie adjuvante dans cette indication. Néanmoins, la mise en place de ces études reste difficile en raison de l'extrême rareté de cette maladie.

Malgré ses limites, notre étude constitue la plus large série de TDPCR abdominales de la littérature. Elle nous a permis d'évaluer l'impact de la radiothérapie adjuvante sur les résultats oncologiques et ainsi de démontrer un bénéfice significatif de la radiothérapie dans le cadre d'une prise en charge multimodale, après une chirurgie cytoréductrice et une chimiothérapie péri-opératoire. La chirurgie cytoréductrice complète reste l'objectif prioritaire mais la radiothérapie adjuvante semble néanmoins devoir être systématiquement proposée en post-opératoire, que la chirurgie soit complète ou non, afin d'améliorer le contrôle local.

LISTE DES ABBREVIATIONS

CCC	Chirurgie cytoréductrice complète
CCI	Chirurgie Cytoréductrice Incomplète
CHIP	Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale
CIP	Chimiothérapie Intra Péritonéale
EMA	Epithelial Membranary Antigen
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GSF	Groupe Sarcome Français
IGF1-R	Insuline-like Growth Factor 1-Receptor
MLF1	Myeloid Leukemia Factor
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NSE	NeuroSpecifique Enolase
PCI	Peritoneal Cancer Index
PDGFA	Platelet-Derived Growth Factor Alpha
PNET	Primitive Neuro Ectodermal Tumor
RCMI	Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
RCMI-APT	Radiothérapie Abdomino-Pelvienne Totale par RCMI
RENAPE	Registre National des tumeurs rares du Péritoine
RT-APT	Radiothérapie Abdomino-Pelvienne Totale
RT-PCR	Reverse Transcriptase Polymérase Chaine Reaction
SFCE	Société Française de lutte contre les Cancers/leucémie de l'Enfant
SG	Survie Globale
SSP	Survie Sans Progression
SSPD	Survie Sans Progression à Distance
SSPP	Survie Sans Progression Péritonéale
TDPCR	Tumeur Desmoplatique à Petites Cellules Rondes

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Gerald WL and Rosai J. Desmoplastic small cell tumor with divergent differentiation. *Pediatr Pathol* 1989; 9:177–183.

2. Gerald WL, Ladanyi M, De Alava E. et *al*. Clinical, pathologic, and molecular spectrum of tumors associated with t(11;22)(p13;q12): desmoplastic small round-cell tumor and its variants. *J Clin Oncol* 1998;9:3028–3036.

3. Hayes-Jordan A and Anderson PM. The diagnosis and management of desmoplastic small round cell tumor: a review. *Curr Opin Oncol* 2011;23:385–389,.

4. Gerald WL, Miller HK, Battifora H et *al*. Intra-abdominal desmoplastic small round-cell tumor: report of 19 cases of a distinctive type of high-grade polyphenotypic malignancy affecting young individuals. *Am J Surg Pathol* 1991;15:499–513.

5. Ladanyi M and Gerald W. Fusion of the EWS and WT1 genes in the desmoplastic small round cell tumor. *Cancer Res* 1994;54:2837–2840.

6. Chan AS, Macneill S, Thorner P, et *al*. Variant EWS-WT1 chimeric product in the desmoplastic small round cell tumor. *Pediatr Develop Pathol*1999;2:188–192.

7. Rodriguez E, Sreekantaiah C, Gerald W, et *al.* A recurring translocation, t(11;22)(p13;q11.2), characterizes intra- abdominal desmoplastic small round-cell tumors. *Cancer Gen Cytogen* 1993;69:17–21.

8. Harmon RL and Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semins Surg Oncol*, vol. 2, 2005.

9. Hayes-Jordan A, Green H, Fitzgerald N, et *al*. Novel treatment for desmoplastic small round cell tumor: hyperthermic intraperitoneal perfusion. *J Pediatr Surg*, 2010;45:1000–1006.

10. Liu J, Nau MM, Yeh JC, et *al*. Molecular heterogeneity and function of EWS-WT1 fusion transcripts in desmoplastic small round cell tumors. *Clin Cancer Res*, 2000;6: 3522–3529.

11. Kim J, Lee K, and Pelletier J. The desmoplastic small round cell tumor t(11;22) translocation produces EWS/WT1 isoforms with differing oncogenic properties. *Oncogene* 1998;16:1973–1979.

12. Thijs AMJ, Van Der Graaf WTA, and Van Herpen CML. Temsirolimus for metastatic desmoplastic small round cell tumor. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:1431–1432.

13. Lopez-Gonzalez A, Cantos B, Tejerina E, et *al*. Activity of trabectidin in desmoplastic small round cell tumor. *Med Oncol*2011;28(supplement 1):S644–S646.

14. Mrabti H, Kaikani W, Ahbeddou N, et *al*. Metastatic desmoplastic small round cell tumor controlled by an anthracycline-based regimen: review of the role of chemotherapy. *J Gastrointest Cancer* 2012;43:103–109.

15. Schwarz RE, Gerald WL, Kushner BH, et *al*. Desmoplastic small round cell tumors: prognostic indicators and results of surgical Sarcoma 5 management. *Ann Surg Oncol* 1998;5:416–422.

16. Lal DR, Su WT, Wolden SL, et *al*. Results of multimodal treatment for desmoplastic small round cell tumors. *J Pediatr Surg* 2005;40:251–255.

17. Kretschmar CS, Colbach C, Bhan I, et *al*. Desmoplastic small cell tumor: a report of three cases and a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:293–298.

18. Kushner BH, LaQuaglia MP, Wollner N et *al*. Desmoplastic small round-cell tumor: prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. *J Clin Oncol* 1996;14:1526–1531.

19. Hayes-Jordan A, Green HL, Lin H, et *al*. Complete Cytoreduction and HIPEC Improves survival in Desmoplastic Small Round Cell Tumor. *Ann Surg Oncol* 2014;21:220–224.

20. Goodman KA, Wolden SL, La Quaglia MP, et *al*. Whole abdominopelvic radiotherapy for desmoplastic small round-cell tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:170-176.

21. Desai NB, Stein NF, LaQuaglia MP, *et al*. Reduced toxicity with intensity modulated radiation therapy (IMRT) for desmoplastic small round cell tumor (DSRCT): an update on the whole abdominopelvic radiation therapy (WAP-RT) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:67–72.

22. C. C. Pinnix, H. P. Fontanilla, A. Hayes-Jordan et *al*.Whole abdominopelvic intensity-modulated radiation therapy for desmoplastic small round cell tumor after surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:317-326.

23. Dufresne A, Cassier P, Couraud L, *et al*. Desmoplastic small round cell tumor: current management and recent findings. *Sarcoma* 2012;714986.

24. Philippe-Chomette P, Kabbara N, Andre N, *et al*. Desmoplastic Small Round Cell Tumors With EWS-WT1 Fusion Transcript in Children and Young Adults. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:891–897.

25. Chang F. Desmoplastic small round cell tumours: cytologic, histologic, and immunochemical features. *Arch Pathol Lab* Med 2005;130(5):728-732.

26. Gerald WL, Haber DA. The EWS-WT1 gene fusion in desmoplastic small round cell tumor. *Semin Cancer Biol* 2005;15:197-205.

27. Lae ME, Roche PC, Jin L, *et al*. Desmoplastic small round cell tumor: A clinicopathologic,immunohistochemical,and molecular study of 32 tumors. *Am J Surg Pathol* 2002;26:823–835.

28. Stuart-Buttle CE, Smart CJ, Pritchard S, *et al*. Desmoplastic small round cell tumour: a review of literature and treatment options. *Surg. Oncol* 2008;17:107-112.

29. Quaglia MP, Brennan MF. The clinical approach to desmoplastic small round cell tumor. *Surg Oncol* 2000;9:77–81.

30. Honore C, Amroun K, Vilcot L. *et al*. Abdominal Desmoplastic Small Round Cell Tumor: Multimodal Treatment Combining Chemotherapy, Surgery, and Radiotherapy is the Best Option. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1073–1079.

31. Bonvalot S, Cavalcanti A, Le Pechoux C, *et al*. Randomized trial of cytoreduction followed by intraperitoneal chemotherapy versus cytoreduction alone in patients with peritoneal sarcomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:917–23.

32. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 1995;221:124-32.

33. Thomas L, Pigneux J, Chauvergne J *et al*. Evaluation of whole abdominal irradiation in ovarian carcinoma with a four orthogonal fields technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(5):1083-1090.

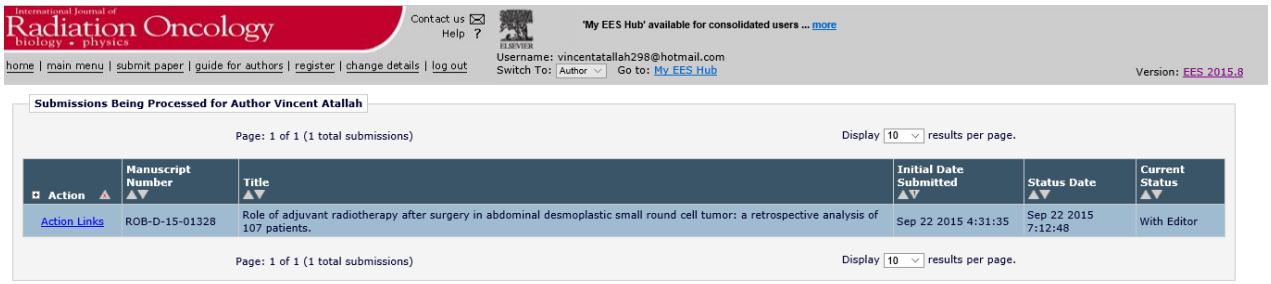
34. Jaume M, Shakeel M, Nai-Kong C, *et al*. Desmoplastic small round cell tumor 20 years after its discovery. *Future Oncol* 2015;11:1071-1081.

35. Italiano A, Kind M, Cioffi A, *et al*. Clinical activity of sunitinib in patients with advanced desmoplastic round cell tumor: a case series. *Target Oncol* 2013;8:211–213.

36. Frezza A., Benson C., Judson I. R., et al. Pazopanib in advanced desmoplastic small round cell tumours: a multi-institutional experience. Clinical Sarcoma Research 2014;4:7

ANNEXE

Article original soumis à « International Journal of Radiation Oncology Biology Physics »



Title: Role of adjuvant radiotherapy after surgery in abdominal desmoplastic small round cell tumor: a retrospective analysis of 107 patients.

Vincent Atallah, MD [*], Charles Honore, MD[†], Daniel Orbach, MD[††], Sylvie Helfre, MD[††], Anne Ducassou, MD[¶], Laurence Thomas, MD[*], Mihai-Barbu Levitchi, MD[#], Augustin Mervoyer, MD[**], Salem Naji, MD[##], Charles Dupin, MD[¶¶], Pauline J. Bosco-Levy, MD[*], Pascale Philippe-Chomette, MD[***], Guy Kantor, PhD[*], Benedicte Henriques de Figueiredo, MD[*], Marie-Pierre Sunyach, MD [‖], Paul Sargos, MD [*]

[*] Department of radiation oncology, Bergonié Institute, Bordeaux, France

[†] Department of digestive surgery, Gustave Roussy Institute, Paris, France

[††] Department of pediatric oncology, Curie Institute, Paris, France

[‖] Department of radiation oncology, Léon Bérard center, Lyon, France

[¶] Department of radiation oncology, University Cancer Institute, Toulouse, France

[#] Department of radiation oncology, Alexis Vautrin center, Nancy, France

[**] Department of radiation oncology, Cancérologie de l'Ouest Institute, Nantes, France

[##] Department of radiation oncology, Paoli-Calmettes Institute, Marseille, France

[¶¶] Department of radiation oncology, University Hospital, Bordeaux, France

[***]Department of Pediatric Surgery, University Paris 7 Denis Diderot, Hospital Robert Debré, AP-HP, Paris, France

Running title: Radiotherapy for desmoplastic small round cell tumor

Correspondence to: Dr Paul Sargos, Department of radiation oncology, Bergonie Institute, 229 cours de l'Argonne 33076 Bordeaux, France. Tel : +33556333343; Fax. +33556333376; e-mail: p.sargos@bordeaux.unicancer.fr

Conflict of Interest: None

Acknowledgements

We would like to thank the following colleagues for their contribution to this study:
Dr.Ravi Nookala and Dr. Jone Iriondo-Alberdi of Institut Bergonié for medical writing services; Françoise Ducimetiere and Myriam Jean-Denis of Léon Bérard center for databases services.
We would also like to thank Veronique Brouste (Department of Biostatistics, Institut Bergonié, Bordeaux, France) for her help with statistical analysis.

Short summary

Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) is an extremely rare peritoneal sarcoma with high rate of local failure. We have shown efficacy of post-operative radiotherapy (RT) as part of multimodal treatment (including perioperative chemotherapy, cytoreductive surgery and RT) on oncological outcomes. This study is the largest series evaluating DSRCT treatment and the first of its kind comparing patients who received RT after cytoreductive surgery with patients who did not.

Abstract

Purpose: Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) is a rare peritoneal tumor affecting predominantly children and young adult Caucasian males with a high rate of local failure after surgery. We performed a multicentric retrospective study to identify the prognostic impact of adjuvant abdominal radiotherapy.
Methods and Materials: All patients treated for primary abdominal DSRCT in 8 French centers from 1991 to 2014 were included. Patients were retrospectively staged into 3 groups: group A treated with adjuvant radiotherapy (RT) after cytoreductive surgery, group B without RT after cytoreductive surgery and group C by exclusive chemotherapy. Peritoneal progression-free survival (PPFS), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were evaluated. We also performed a direct comparison between group A and B to evaluate RT after cytoreductive surgery. RT was also evaluated according to completeness of surgery: complete cytoreductive surgery (CCS) or incomplete cytoreductive surgery (ICS).

Results: Thirty-seven (35.9%), thirty-six (34.9%) and thirty (28.0%) patients were included in group A, B and C, respectively. Three-year OS was 61.2% (41.0-76.0), 37.6% (22.0-53.1), and 17.3% (6.3-32.8) for group A, B and C, respectively. OS, PPFS and PFS differed significantly between the 3 groups ($p<0.001$; $p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). OS and PPFS were higher in group A (RT group) compared to group B (no RT group) ($p=0.045$ and $p=0.006$, respectively). Three-year PPFS was 23.8% (10.3-40.4) for group A and 12.51% (4.0-26.2) for group B. After CCS, RT improved PPFS ($p=0.024$) but differences in OS and PFS were not significant ($p=0.40$ and $p=0.30$, respectively). After ICS, RT improved OS ($p=0.044$). A trend of PPFS and PFS increase was observed but the difference was not statistically significant ($p=0.073$ and $p=0.076$).

Conclusions: Adjuvant radiotherapy as part of multimodal treatment seems to confer oncological benefits for patients treated for abdominal DSRCT after cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy.

Introduction

Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) is a rare and aggressive sarcoma that typically affects adolescents and young adult (22 years; 6-49) Caucasian males (in 90% of cases) (1). DSRCT patients usually present with diffuse abdominal disease similar, in gross appearance, to peritoneal carcinomatosis. In addition, metastases are frequent with more than 50% of hepatic metastases (2). Tumor sizes range from 1 mm to confluent sheets, nodules, and masses up to 40 cm (3). The highly specific EWS-WT1 fusion transcript, mainly identified by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR), allows confirmation of the diagnosis of DSRCT in cases presenting atypical clinical and histological features (4-5). Prognosis is particularly poor with reported medians survivals ranging from 17 to 25 months (1, 6-7). Due to the rarity of this disease (with less than 500 cases described in the literature), no general consensus has been reached regarding staging and treatment (1). As is true for other rare malignancies, retrospective analyses are used to identify prognostic factors and guiding disease management.

Multimodal therapy integrating surgery, aggressive combinations of chemotherapy and adjuvant radiotherapy have provided the best oncological outcomes to date. Only complete surgical resection provided a survival benefit and has been identified as a prognostic factor (8).A recent study by Honoré *et al.* on 38 patients identified survival predictive factors: absence of extra peritoneal metastases, complete surgery, adjuvant whole abdomino-pelvic radiotherapy (WAP-RT), and postoperative chemotherapy (9).

Given the propensity for intraperitoneal progression, loco-regional control remains a focus. Intraperitoneal chemotherapy (IPC) has been studied but its benefit is highly controversial (9-11). Regarding radiotherapy, Desai *et al.* analyzed the outcomes for 31 patients treated with WAP-RT intensity modulated radiation therapy (IMRT) and two-dimensional radiotherapy cohort after P6-based chemotherapy regimens and maximal debulking (12). Given the focus on reduction of treatment toxicity in this morbid disease, this study provided evidence for the advantage of IMRT for WAP-RT. To our knowledge, it remains the most important series evaluating radiotherapy for the treatment of DSRCT. A comparison cohort, however, was not available to quantify the improvement in survival after surgery.

The aim of our study is to identify the prognostic role of adjuvant abdominal radiotherapy on oncological outcomes as a part of multimodal treatment in the management of DSRCT and to determine its impact according to the quality of surgical resection.

Materials and methods

Patients

After national approval from the French Sarcoma Group, all consecutive patients treated for primary abdominal DSRCT in 8 large French pediatric and adult centers between 1991 and 2014 were included in this study. The study was approved by the institutional review board. List of patients was extracted from CONTICABASE, RENAPE, SFCE RRPPS databases (French sarcoma and pediatric databases). Patients treated for DSRCT but with extra-abdominal primary tumor site were not included.

For all patients, cytopathological and immunohistochemistry-based diagnosis was reviewed by at least one expert sarcoma pathologist. In most patients, RT-PCR was used to confirm the diagnosis by the identification of the EWS-WT1 transcript. Data including demographic status, type of surgery, chemotherapy schedules, perioperative radiotherapy schedules, and outcomes were retrospectively reviewed from patient's file in each center.

Surgery and Chemotherapy

Depending on centers' practices, peri-operative alkylating-anthracyclins based chemotherapy regimens were administered as neo-adjuvant treatment, adjuvant treatment or both. Complete cytoreductive surgery (CCS) was defined as no residual macroscopic disease after surgery according to the Sugarbaker completeness of cytoreduction score (CC0 grade) (13). Incomplete cytoreductive surgery (ICS) corresponded to residual macroscopic disease after surgery (from less than 2.5 mm to greater 2.5 cm corresponding to grade CC1, CC2 and CC3 of Sugarbaker CC score). When provided, IPC was administered either using hyperthermic intraperitoneal chemotherapy or early postoperative intraperitoneal chemotherapy.

Radiotherapy

No specific guidelines were available during this period and therapies depended on the physician's decisions. Consolidative radiotherapy was administered after chemotherapy and surgery. Depending on centers' facilities at the give time, post-operative radiotherapy was performed using IMRT (WAP-IMRT) or conventional WAP-RT. Conventional radiotherapy included three-dimensionally planned and two dimensional irradiations. Clinical target volume included the entire peritoneal cavity and the retroperitoneum excluding the liver and kidney. For conventional WAP-RT, liver and kidney shields were used according to physician's decisions. For WAP-IMRT, specific organs at risk included liver, kidney and the pelvic/vertebral bones. Additional boost radiation or focalized radiotherapy without whole

abdominal irradiation data was collected. Severe acute toxicities were evaluated according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. Only grade 2 toxicities were recorded because grade 1 toxicities were not considered clinically relevant by the investigators due to the retrospective design.

Statistical analysis

Overall survival was computed from the date of diagnosis to the date of death or the last follow-up. Peritoneal progression was defined as abdominal disease recurrence or progression from the date of diagnosis to the date of event including liver disease as previously reported (8). Distant progression was defined as extra-peritoneal disease recurrence or progression from the date of diagnosis to the date of event. Progression of disease was characterized as abdominal progression/recurrence, distant progression/recurrence or both simultaneously.

Patients were retrospectively staged into 3 groups according to treatment schedules:

- ***Group A*:** Cytoreductive surgery and peri-operative chemotherapy followed by postoperative radiotherapy
- ***Group B*:** Cytoreductive surgery and peri-operative chemotherapy without post-operative radiotherapy
- ***Group C*:** Exclusive chemotherapy without loco-regional therapy.

We excluded the patients not presenting the characteristics of these 3 groups from the analysis.

The distribution of Overall survival (OS), peritoneal progression-free survival (PPFS), progression-free survival (PFS) and distant progression-free survival (DPFS) were estimated by the Kaplan–Meier method. Logrank test was performed to describe the survival difference between groups. To avoid bias due to omission of local therapy in patients with uncontrolled tumors and to evaluate the impact of radiotherapy after cytoreductive surgery, we performed a comparison between groups A and B. Efficacy of radiotherapy according to completeness of surgery (CCS and ICS) was also evaluated. Finally, in patients receiving radiotherapy, clinical outcomes were analyzed between WAP-IMRT, conventional WAP-RT and focalized radiotherapy techniques using descriptive statistics methodology. All statistical analyses were performed by Stata V11.0 statistics software.

Results

Patient characteristics

We identified 107 patients diagnosed with an abdominal DSRCT. Eighty-three patients (77.5%) had a confirmed EWSR1-WT translocation. For others patients, the diagnosis has been done by cytopathological examination and immunohistochemistry-based analysis. Eighty-five patients (79.4%) were men and median age was 24.6 years (range 4- 58). At diagnosis, hepatic metastases and lung metastases were present for thirty-four (31.8%) and eighteen (16.8%) patients respectively. Radiographic tumor median size was 12.64 cm (2-30). Thirty-seven (35.9%), thirty-six (34.9%) and thirty (28.0%) patients were included in group A, B and C, respectively. Four (3.7%) patients were excluded from these groups because they received only radiotherapy (two patients) or surgery (two patients) as treatment and were not analyzed in group comparisons. Final group analysis was carried out on 103 out of the 107 patients. Table
1 shows the baseline characteristics of the patients according to their group.

Oncological Outcomes according to treatment groups

After a median follow-up of 70.8 months (67.1-129.3), median OS for the entire cohort was 28.2 months (24.0–35.2 months). For all patients, 2-year OS and 3-year OS were 59.8% (49.2 -68.8) and 37.5% (27.7 - 47.2), respectively.

OS differed significantly between the 3 groups ($p<0.001$). Three-year OS was 61.2% (41.0-76.0), 37.6% (22.0-53.1), and 17.3% (6.3-32.8) for group A, B and C, respectively.

PPFS differed significantly between the 3 groups ($p<0.001$). PFS differed significantly between the 3 groups ($p<0.001$). DPFS did not differ between the 3 groups ($p=0.567$).

Results of radiotherapy after cytoreductive surgery: A comparison between group A and B

OS differed significantly between group A and B ($p=0.045$). Three-year OS was 61.2% (41.0-76.0) for group A and 37.6% (22.0-53.1) for group B.

Similarly, PPFS differed significantly between group A and B ($p=0.006$). Three-year PPFS was 23.8 % (10.3-40.4) for group A and 3-year PPFS was 12.51% (4.0-26.2) for group B. In group A, 26/37 (70.2%) patients experienced peritoneal progression whereas peritoneal progression rate was 88.9% (32/36 patients) for group B. Difference in PFS was not significant ($p=0.1274$). DPFS did not differ between the groups ($p=0.692$).

Results of radiotherapy according to completeness of surgery:

- *Results of radiotherapy after CCS*

Among the forty-nine patients with CCS, twenty-seven received postoperative radiotherapy. The clinical and tumoral characteristics, and treatment schedules for these patients are presented in Table 2.

Median OS for patients undergoing radiotherapy (CCS/RT+) was 40.3 (28.9-51.8) months and 28.3 (16.7-49.9) months for those without radiotherapy (CCS/RT-). Three-year OS was 63.1% (39.4-79.7) and 48.5% (26.5-67.4) for group CCS/RT+ and CCS/RT- , respectively. Difference in OS was not significant (p=0.40).

The median PPFS for group CCS/RT+ was 22.5 (14.5-27.5) months and 14.2 (10.6-20.8) months for group CCS/RT-. Three-year PPFS was 23.97 % (09.0-42.9) for group CCS/RT+ and 3-year PPFS was 9.1% (1.56-25.11) for group CCS/RT-. Difference in PPFS was significant (p=0.024). PFS and DPFS did not differ between the 2 groups (p=0.30 and p=0.65 respectively). All these data are shown in Figure 3.

- *Results of radiotherapy after ICS*

Out of the twenty-four patients with ICS, ten received postoperative radiotherapy. The clinical and tumoral characteristics, and treatment schedules for these patients are presented in Table 2.

After ICS, The median OS for patients undergoing radiotherapy (ICS/RT+) was 40.0 (17.5-non calculable) months compared with 24.7 (14.4-35.3) months for those without radiotherapy (ICS/RT-). Difference in OS was significant (p=0.044).

The median PPFS for group ICS/RT+ was 19.5 (13.8-30.5) months compared to 15.5 (8.3-18.3) months for group ICS/RT-. Difference in PPFS was not significant (p=0.073).

Difference in PFS was also not significant (p=0.076). DPFS did not differ between the 2 groups (p=0.8822).All these data are shown in Figure 4.

Radiotherapy modalities and toxicities

Thirty-seven patients received post-operative radiotherapy. Twenty-six (70.2%) patients experienced WAP-RT. The mean WAP-RT dose was 26.95 Gy (range 20-33) and dose per fraction ranged from 1.25 Gy to 1.6 Gy. Seven (18.9%) patients received a boost radiation. Mean dose of the boost radiation was 17.16 Gy (range 10-23). Of the twenty-six patients treated by WAP-RT, nine patients (24.3%) were treated with two opposed fields to the entire abdominal cavity and three patients (8.1%) with an open field technique previously described

using four orthogonal beams (14). Of the twenty-six patients treated by WAP-RT, fourteen patients (37.8%) were treated by WAP-IMRT. Eleven (29.7%) patients experienced focalized radiotherapy exclusively. Mean dose of focalized radiotherapy was 43.1 (range 56-30) Gy.
Grade 2 or higher acute gastro-intestinal (GI) toxicities (nausea/diarrhea) rate was 46.7% for patients treated by WAP-IMRT and 45.4% for patients treated by conventional WAP-RT. There was no grade 4 acute GI toxicity in either group. Twenty-seven percent received prophylactic antiemetic drugs. Acute hematologic toxicities showed a difference in pooled grade 3 or higher hematologic toxicities (50.0% vs 8.3%; $p<0.001$) in patients treated by conventional WAP-RT compared to those treated by WAP-IMRT. Blood Transfusions or granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) therapy were used for 50% of patients treated by conventional WAP-RT and none for those treated by WAP-IMRT. WAP-RT was stopped due to hematologic toxicities in one patient (after two-field radiotherapy technic).

Discussion

In this large series, we evaluated the impact of adjuvant radiotherapy on oncological outcomes for patients treated for abdominal DSRCT and show the benefits of radiotherapy.

Clinical characteristics of the patients in our study were similar to those previously reported. Patients were principally young and male. Lung metastases are common in DSRCT, affecting nearly 17% of the patients at the time of diagnosis in our study. These findings are consistent with the literature, with reported rates ranging from 14 to 41% (1,2,8,9,15-16). The 3-year OS of the entire cohort was 37.5% and median OS was 28.2 months confirming the severity of the disease. Loco-regional recurrence rate was high confirming importance of treatment to improve loco-regional control.

Our study is the first of its kind that evaluates the efficacy of radiotherapy for DSRCT and directly compares patients who underwent post-operative radiotherapy with patients who did not undergo radiotherapy. Adjuvant radiotherapy appears to improve survival after cytoreductive surgery. Best PPFS, PFS and OS rates have been found for the patients treated by multimodal treatment (associating adjuvant radiotherapy after cytoreductive surgery and poly-chemotherapy). We also studied the results of radiotherapy according to completeness of cytoreductive surgery. After CCS, patients receiving post-operative radiotherapy (group CCS/RT+ patients) presented less local failure than patients without radiotherapy (group CCS/RT- patients). PPFS increased after radiotherapy and we show a trend without statistical significance for OS and PFS increase. Furthermore, post-operative radiotherapy also increased OS after ICS and we found a trend for PPFS and PFS increase.

In a 66-case retrospective study published by Lal *et al*., a combination of multimodal therapy defined as P6 chemotherapy protocol, greater than 90% tumor resection, and adjuvant radiotherapy has been shown to result in improved survival in patients with DSRCT compared to when one of the three modalities were not used (8). Three-year OS was 55% in those receiving chemotherapy, surgery, and radiotherapy vs 27% when at least one of the three modalities were not used (including patients presenting metastatic disease or patients with complete resection). In 47/66 patients, greater than 90% tumor resection was possible in the Lal *et al*. study. Multimodal therapy was accomplished in 29/47 patients and 18/47 patients received only chemotherapy and surgery. However, no direct comparisons between those two groups of patients have been made and direct efficacy of post-operative radiotherapy after complete surgery has not been described in this study. Our results for multimodal treatment are similar to results previously published. Desai *et al*. found a 3-year OS and PFS rates of

50% and 24 % (respectively) after multi-agent chemotherapy and maximal surgical debulking followed by 30 Gy of WAP-RT.

IPC is used in multifocal abdominal disease that is often diffuse, primarily in carcinomas (13). IPC may be an effective therapy for children and young adults with DSRCT because of the propensity of the disease to spread in peritoneum. The only randomized trial available failed to demonstrate the impact of an additional IPC on OS (10). Because of the lack of data for IPC as treatment of DSRCT, it remains difficult to evaluate its impact on survival. In our study, eleven patients underwent hyperthermic intraperitoneal chemotherapy or early postoperative intraperitoneal chemotherapy but distribution seemed similar between groups and association with radiotherapy has been done for five patients.

Regarding WAP-RT tolerance, our study confirms previous results. Use of IMRT offers the potential of reducing the dose to bone marrow. Pinnix *et al.* compared IMRT and three-dimensionally planned radiotherapy and showed that the mean doses to the pelvic bones and vertebral bodies decreased by 25.4% and 25.9%, respectively (17). In the MSKCC study, acute toxicity was reduced with IMRT versus 2D-RT for gastrointestinal toxicity of grade 2 or higher (33% vs 77%), for grade 4 hematologic toxicity (33% vs 86%) and for granulocyte colony-stimulating factor or blood transfusion rates (12). We also found less hematologic toxicities but no differences for GI toxicities in our study. Prophylactic antiemetic treatment given to 26.9% probably was the bias for this analysis. Late toxicity from WAP-RT was more difficult to assess because many of the patients developed complications related to disease progression or died before developing late effects. Nevertheless, given the propensity of DSRCT for morbid intra-peritoneal progression, local control remains a main focus. The high rate of in-field failure continues to suggest that 30 Gy may be inadequate. IMRT could offer the possibility to deliver boosted irradiation without increasing the toxicity and could be proposed for residual macroscopic disease area.

The main limitation of this study is the retrospective design. Due to the small number of patients, our study lacks statistical power and we fail to show an increase of survival after CCS despite increase in PPFS. Randomized prospective studies are needed to confirm our results that highlight oncological benefits of adjuvant radiotherapy. The implementation of such studies remains hard due to the extreme rarity of this disease. Despite aggressive multi-modal treatment, survival for patients treated by DSRCT remains extremely low. Targeted therapies showed promising results on patients progressing after prior chemotherapy treatment. In small number of patients, Italiano *et al*. reported their experience in advanced DSRCT patients treated with sunitinib showing 25% of partial response (2/8 patients) and 37.5% of

stable disease (3/8 patients) (18). Pazopanib was also studied and showed partial response rate of 22% (2/9 patients) and stable disease rate of 56% (4/9 patients) (19). Targeted therapies could be part of treatment for DSRCT in the future and represent hope for the treatment of this aggressive disease.

In conclusion, on the basis of our results, post-operative RT as part of multimodal treatment seems to confer oncological benefits for patients treated for DSRCT after cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy. CCS remains a main objective but radiotherapy should also be proposed after ICS.

References

1. Dufresne A, Cassier P, Couraud L, *et al*. Desmoplastic small round cell tumor: current management and recent findings. *Sarcoma* 2012;2012:714986.

2. Philippe-Chomette P, Kabbara N, Andre N, *et al*. Desmoplastic Small Round Cell Tumors With EWS-WT1 Fusion Transcript in Children and Young Adults. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:891–897

3. Chang F. Desmoplastic small round cell tumours: cytologic, histologic, and immunochemical features. *Arch Pathol Lab* Med 2005;130(5) :728-732.

4. Gerald WL, Haber DA. The EWS-WT1 gene fusion in desmoplastic small round cell tumor. *Semin Cancer Biol* 2005;15:197-205.

5. Lae ME, Roche PC, Jin L, *et al*. Desmoplastic small round cell tumor: A clinicopathologic,immunohistochemical,and molecular study of 32 tumors. *Am J Surg Pathol* 2002;26:823–835.

6. Stuart-Buttle CE, Smart CJ, Pritchard S, *et al*., Desmoplastic small round cell tumour: a review of literature and treatment options.*Surg. Oncol* 2008;17:107-112.

7. Quaglia MP, Brennan MF. The clinical approach to desmoplastic small round cell tumor. *Surg Oncol* 2000;9:77–81.

8. Lal DR, Su WT, Wolden SL, *et al*. Results of multimodal treatment for desmoplastic small round cell tumors. *J Pediatr Surg* 2005;40:251-255.

9. Honore C, Amroun K, Vilcot L. *et al*. Abdominal Desmoplastic Small Round Cell Tumor: Multimodal Treatment Combining Chemotherapy, Surgery, and Radiotherapy is the Best Option. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1073–1079.

10.Bonvalot S, Cavalcanti A, Le Pechoux C, *et al*. Randomized trial of cytoreduction followed by intraperitoneal chemotherapy versus cytoreduction alone in patients with peritoneal sarcomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:917–23.

11. Hayes-Jordan A, Green HL, Lin H, *et al*. Complete Cytoreduction and HIPEC Improves survival in Desmoplastic Small Round Cell Tumor. *Ann Surg Oncol* 2014 ;21:220–224.

12. Desai NB, Stein NF, LaQuaglia MP, *et al*. Reduced toxicity with intensity modulated radiation therapy (IMRT) for desmoplastic small round cell tumor (DSRCT): an update on the whole abdominopelvic radiation therapy (WAP-RT) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:67–72.

13. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 1995;221:124-32.

14. Thomas L, Pigneux J, Chauvergne J *et al.* Evaluation of whole abdominal irradiation in ovarian carcinoma with a four orthogonal fields technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(5):1083-1090.

15. Kushner BH, LaQuaglia MP, Wollner N, *et al*. Desmoplastic small round-cell tumor: prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. *J Clin Oncol* 1996;14:1526–31.

16. Jaume M, Shakeel M, Nai-Kong C, *et al*. Desmoplastic small round cell tumor 20 years after its discovery. *Future Oncol* 2015 ;11:1071-1081.

17. Pinnix C, Fontanilla H, Hayes-jordan A, *et al*. Whole Abdominopelvic Intensity-mudulated radiation therapy for desmoplastic small round cell tumor after surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):317-26.

18. Italiano A, Kind M, Cioffi A, *et al.* Clinical activity of sunitinib in patients with advanced desmoplastic round cell tumor: a case series. *Target Oncol* 2013;8:211–213.

19. Frezza A., Benson C., Judson I. R., et al. Pazopanib in advanced desmoplastic small round cell tumours: a multi-institutional experience. Clinical Sarcoma Research 2014 4:7.

Figure Legends

Fig 1. Overall Survival (A), Peritoneal Progression-free survival (B) and Progression-free survival (C) according to treatment group in patients treated for DSRCT.

Group A: Chemotherapy and cytoreductive surgery followed by abdominal radiotherapy.

Group B: Chemotherapy and cytoreductive surgery without abdominal radiotherapy.

Group C: Exclusive Chemotherapy without loco-regional therapy

Fig 2. Overall Survival (A), Peritoneal progression-free survival (B) and Progression-free survival (C) in patients treated for DSRCT by adjuvant abdominal radiotherapy after cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy and those without radiotherapy after cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy

Group A: Chemotherapy and cytoreductive surgery followed by abdominal radiotherapy.

Group B: Chemotherapy and cytoreductive surgery without abdominal radiotherapy.

Fig 3. Overall survival (A), Peritoneal progression-free survival (B) and Progression-free survival (C) in patients treated for DSRCT by adjuvant abdominal radiotherapy after complete cytoreductive surgery (CCS) and perioperative chemotherapy (group CCS/RT+) and those without radiotherapy after CCS and perioperative chemotherapy (group CCS/RT-).

Fig 4. Overall survival (A), peritoneal progression-free survival (B) and progression-free survival (C) in patients treated for DSRCT by adjuvant abdominal radiotherapy after incomplete cytoreductive surgery (ICS) and perioperative chemotherapy (group ICS/RT+) and those without radiotherapy after ICS and perioperative chemotherapy (group ICS/RT-).

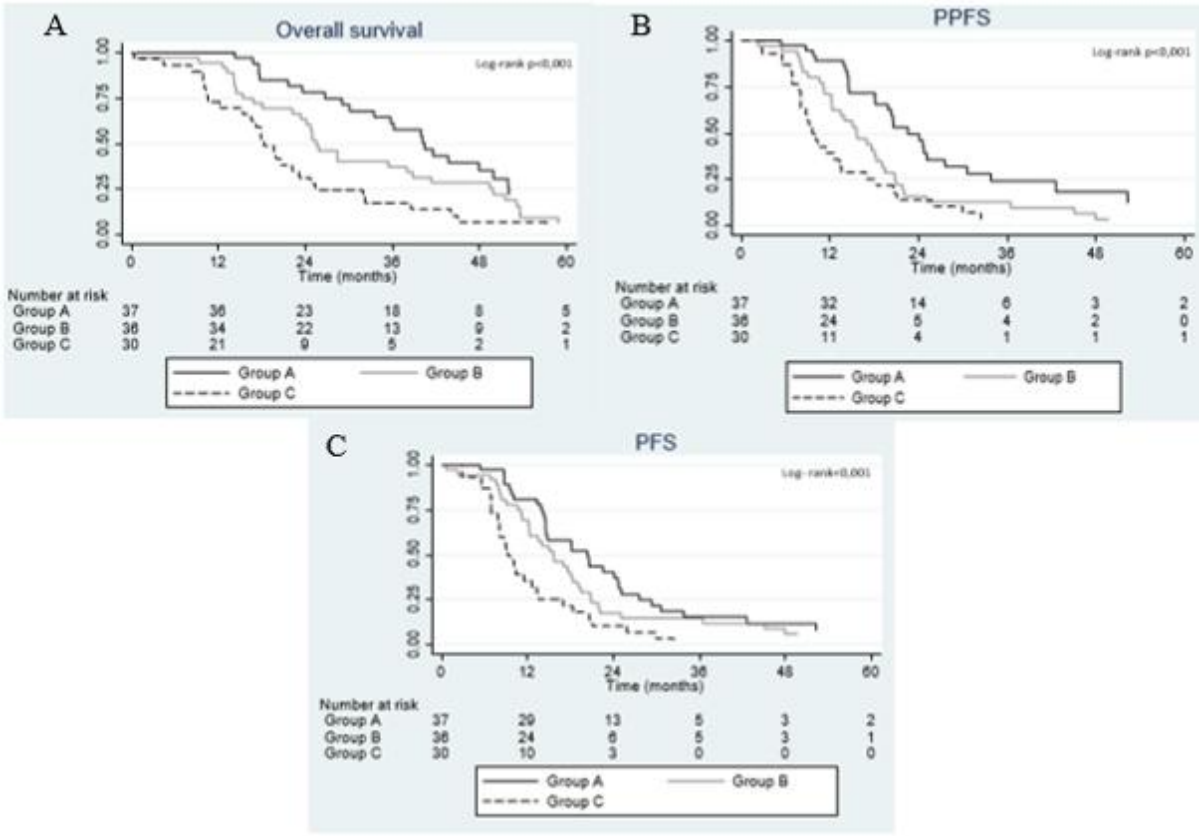

A
Overall survival
Log-rank p<0,001
Time (months)
Number at risk
Group A 37 36 23 18 8 5
Group B 36 34 22 13 9 2
Group C 30 21 9 5 2 1
Group A
Group B
Group C
B
PPFS
Log-rank p<0,001
Time (months)
Number at risk
Group A 37 32 14 6 3 2
Group B 36 24 5 4 2 0
Group C 30 11 4 1 1 1
Group A
Group B
Group C
C
PFS
Log-rank=0,001
Time (months)
Number at risk
Group A 37 29 13 5 3 2
Group B 36 24 6 5 3 1
Group C 30 10 3 0 0 0
Group A
Group B
Group C

Fig 1.

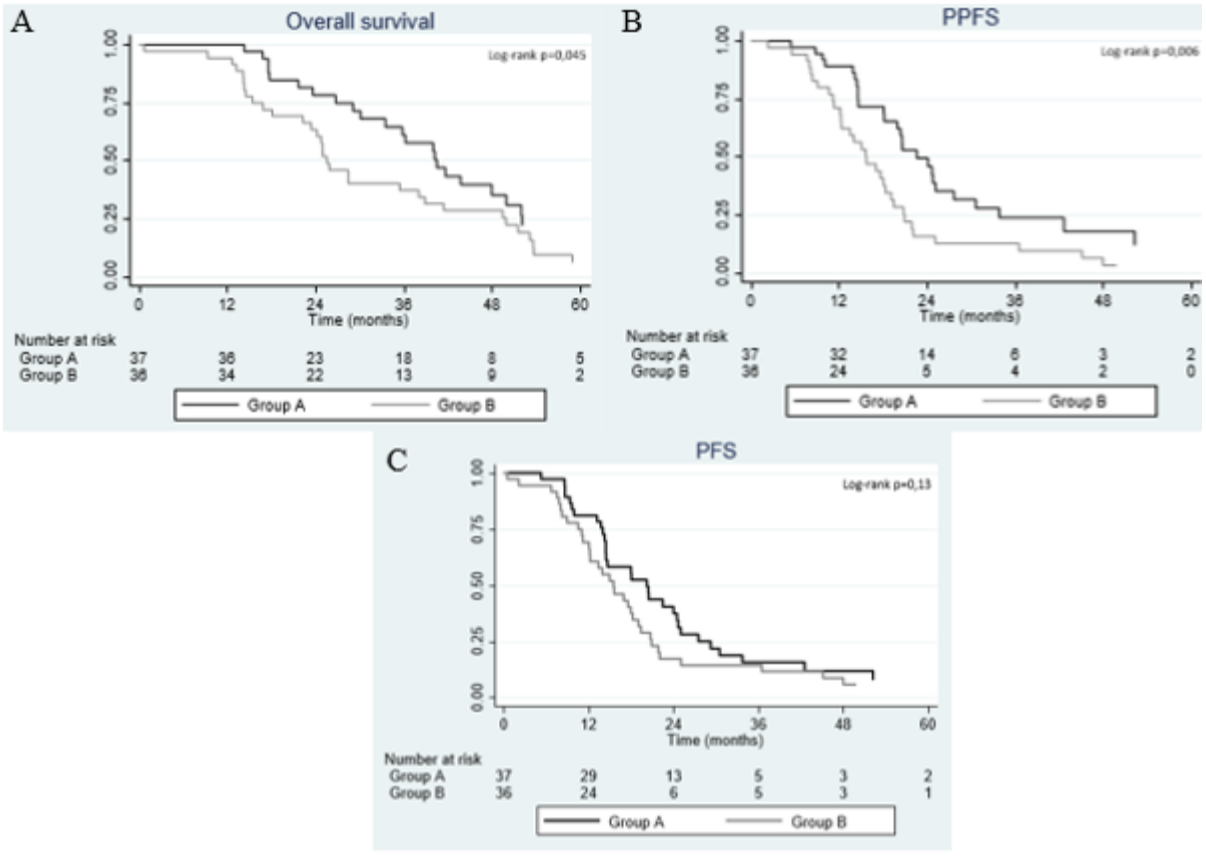

A
Overall survival
Log-rank p=0,045
Time (months)
Number at risk
Group A 37 36 23 18 8 5
Group B 36 34 22 13 9 2
Group A
Group B
B
PPFS
Log-rank p=0,006
Time (months)
Number at risk
Group A 37 32 14 6 3 2
Group B 36 24 5 4 2 0
Group A
Group B
C
PFS
Log-rank p=0,13
Time (months)
Number at risk
Group A 37 29 13 5 3 2
Group B 36 24 6 5 3 1
Group A
Group B

Fig 2.

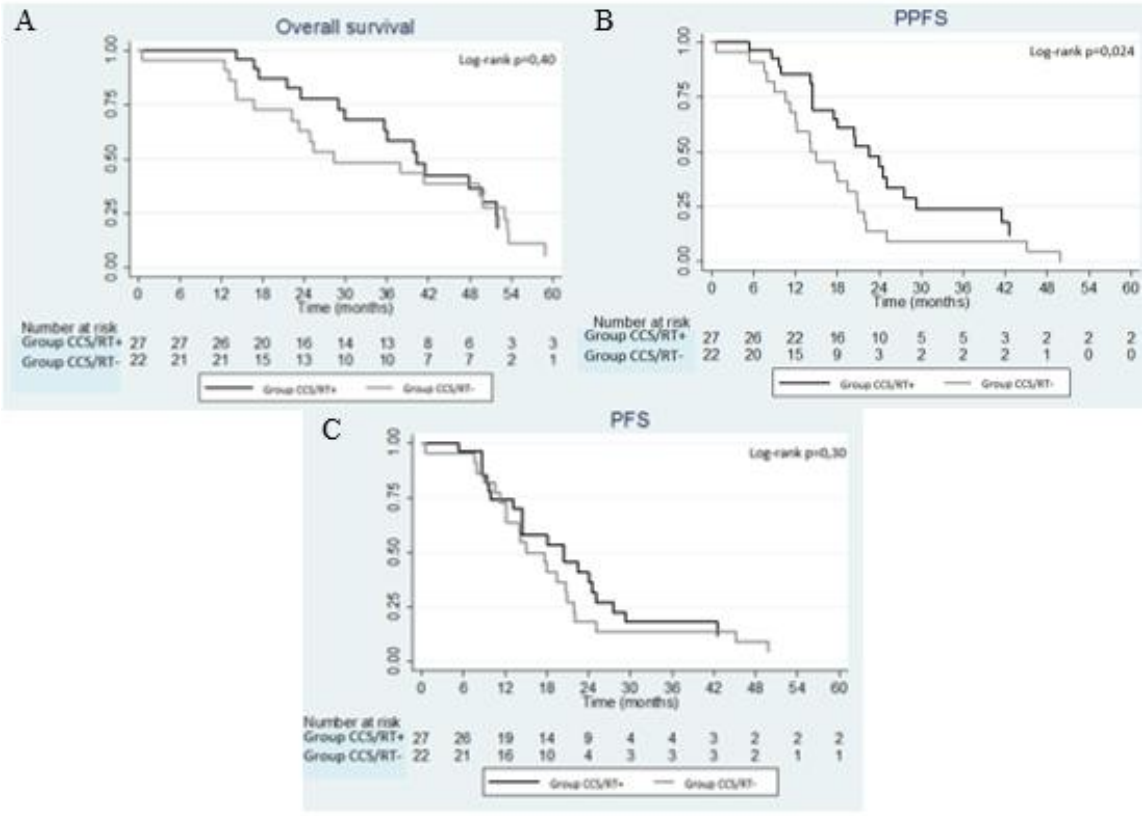

A
Overall survival
Log-rank p=0,40
Number at risk
Group CCS/RT+ 27 27 26 20 16 14 13 8 6 3 3
Group CCS/RT- 22 21 21 15 13 10 10 7 7 2 1
B
PPFS
Log-rank p=0,024
Number at risk
Group CCS/RT+ 27 26 22 16 10 5 5 3 2 2 2
Group CCS/RT- 22 20 15 9 3 2 2 2 1 0 0
C
PFS
Log-rank p=0,30
Number at risk
Group CCS/RT+ 27 26 19 14 9 4 4 3 2 2 2
Group CCS/RT- 22 21 16 10 4 3 3 3 2 1 1
Time (months)

Fig. 3

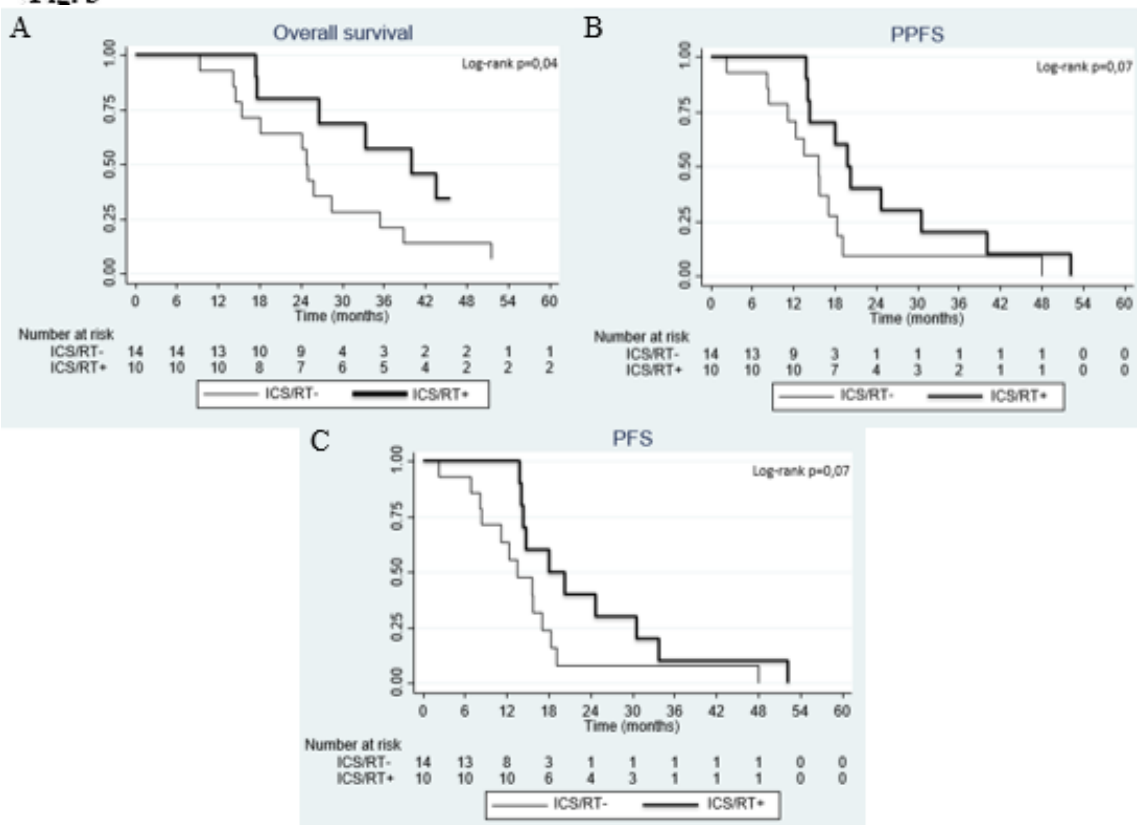

A
Overall survival
Log-rank p=0,04
Number at risk
ICS/RT- 14 14 13 10 9 4 3 2 2 1 1
ICS/RT+ 10 10 10 8 7 6 5 4 2 2 2
B
PPFS
Log-rank p=0,07
Number at risk
ICS/RT- 14 13 9 3 1 1 1 1 1 0 0
ICS/RT+ 10 10 10 7 4 3 2 1 1 0 0
C
PFS
Log-rank p=0,07
Number at risk
ICS/RT- 14 13 8 3 1 1 1 1 1 0 0
ICS/RT+ 10 10 10 6 4 3 1 1 1 0 0
Time (months)

Fig. 4

Table 1. Patient characteristics. *Group A: Chemotherapy and cytoreductive surgery followed by abdominal radiotherapy. Group B: Chemotherapy and cytoreductive surgery without abdominal radiotherapy. Group C: Exclusive Chemotherapy without loco-regional therapy. *IPC intraperitoneal chemotherapy.*

		Whole population	Group A	Group B	Group C	Others
No. of patients		107	37	36	30	4
Age	**mean**	24.1	22.9	26.3	22.5	26.7
	range	3;58	10;46	3;58	7;45	16;38
Gender	**male**	85 (79.4%)	26 (70.3%)	30 (83.3%)	26 (86.7%)	3 (75%)
	female	22 (20.6%)	11 (29.3%)	6 (16.67%)	4 (13.3 %)	1 (25%)
Malnutrition		20 (18.7%)	6 (16.2%)	4 (11.1%)	9 (30 %)	1 (25%)
Types of symptoms	**abdominal pain**	69.70%	27 (73.0%)	23 (67.6%)	19 (63.3%)	4 (100%)
	bloating	11.11%	2 (5.4%)	5 (14.7%)	5 (16.6%)	0
	occlusion	2.02%	1 (2.7%)	1(2.9%)	0	0
	others	17.17%	7 (18.19%)	5 (14.7%)	6 (20.0%)	0
Tumor size (cm)	**mean**	12.65	10.3	12.83	16.33	6.13
	range	1.8;39	2;21	1.8;30	4;39	3;9.4
Liver metastases		34 (31.8%)	8 (21.6%)	8 (22.2%)	18 (60.0%)	0
Lung metastases		18 (16.82%)	3 (8.1%)	5 (13.89%)	9 (30.00%)	1 (25%)
Associated IPC*		11 (10.28%)	5 (13.5%)	6 (17.6%)	0	0
Chemotherapy	**pre-operative**	NA	32 (86.5%)	28 (77.8%)	NA	NA
	post-operative	NA	28 (75.7%)	31(86.1%)	NA	NA
	both pre and post-operative	NA	23 (62.1%)	23 (63.9%)	NA	NA
Incomplete cytoreductive surgery		NA	10 (27.0%)	14 (38.9%)	NA	NA

Table 2. Patient characteristics according to completeness of surgery and radiotherapy. *Group CCS/RT+: Complete cytoreductive surgery followed by post-operative radiotherapy. Group CCS/RT- : Complete cytoreductive surgery without post-operative radiotherapy. Group ICS/RT+: Incomplete cytoreductive surgery followed by post-operative radiotherapy. Group ICS/RT-: Incomplete cytoreductive surgery without post-operative radiotherapy. *IPC intraperitoneal chemotherapy.*

		CCS/RT+	CCS/RT-	ICS/ RT+	ICS/ RT-
No. of patients		27	22	10	14
Age	**mean**	22.6	25.2	23.5	28.1
	range	10;46	3;56	12;42	7;58
Gender	**male**	17 (63.0%)	17 (77.3%)	9 (90.0%)	13 (92.9%)
	female	10 (37.0%)	5 (22.7%)	1 (10.0%)	1 (7.1%)
Denutrition		3 (11.1%)	3 (13.6%)	3 (30.0%)	1 (7.1%)
Symptoms	**abdominal pain**	66.6%	66.6%	90.0%	96.2%
	bloating	7.4%	19.1%	0	7.7%
	others	22.2%	9.5%	10.0%	23.1%
Tumor size (cm)	**mean**	9.95	13.68	11.9	11.3
	range	2 ; 21	1.8 ; 30	8;17	6;18
Liver metastases		3 (11.1%)	3 (13.7%)	5 (50.0%)	5 (35.7%)
Lung metastases		2 (7.4%)	2 (9.1%)	1(10.0%)	3 (21.4%)
Associated IPC*		5 (18.5%)	3 (14.3%)	0	3 (23.8%)
Chemotherapy	**pre-operative**	23 (85.2%)	18 (81.8%)	9 (90.0%)	10 (71.4%)
	post-operative	20 (74.1%)	19 (86.4%)	8 (80.0%)	12 (85.7%)
	both	16 (59.3%)	15 (68.2%)	7 (70.0%)	8 (57.1%)
Surgery	**CCR1**	NA	NA	1	4
	CCR2	NA	NA	6	6
	CCR3	NA	NA	3	4

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.