



HAL
open science

Étude clinique du rhabdomyosarcome dans la population adolescents - jeunes adultes

Camille Khanfar

► **To cite this version:**

Camille Khanfar. Étude clinique du rhabdomyosarcome dans la population adolescents - jeunes adultes. Pédiatrie. 2020. <dumas-03051951>

HAL Id: dumas-03051951

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03051951v1>

Submitted on 10 Dec 2020

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.



HAL Authorization

UNIVERSITÉ PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE MEDECINE D'AMIENS

ANNÉE 2020

N° 2020 - 152

**ETUDE CLINIQUE DU RHABDOMYOSARCOME DANS LA POPULATION
ADOLESCENTS - JEUNES ADULTES**

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE (DIPLÔME D'ÉTAT)

SPECIALITE PEDIATRIE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

Le 14 Octobre 2020

Par Camille KHANFAR

Né le 06 Avril 1991 à Amiens

PRESIDENT DU JURY	Monsieur le Professeur Patrick BERQUIN
JUGES	Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT Monsieur le Docteur Antoine GOURMEL
DIRECTRICE DE THESE	Madame le Docteur Anne-Sophie DEFACHELLES

REMERCIEMENTS

A notre Président du Jury,

Monsieur le Professeur Patrick BERQUIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Pédiatrie)

Responsable du centre d'activité "neurologie pédiatrique"

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse, et je vous en remercie.

Je vous remercie également pour votre disponibilité et la confiance que vous m'avez accordée pendant mon internat.

A Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Anatomie et cytologie pathologique)

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et je vous en remercie.

A Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Chef du service d'Oncologie médicale

CHU d'AMIENS

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et je vous en remercie. C'est un grand honneur de soutenir ma thèse en votre présence.

A Monsieur le Docteur Antoine GOURMEL
Praticien Hospitalier
(Oncologie et hématologie pédiatrie)

Tu as accepté de participer à mon jury de thèse et je t'en remercie.

J'ai apprécié découvrir l'onco-pédiatrie à tes côtés pendant mon internat et j'espère continuer à profiter de tes enseignements.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Anne Sophie DEFACHELLES

Chef de service d'Oncologie Pédiatrie, Adolescents, Jeunes Adultes
Centre Oscar Lambret, Lille

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse et je vous en remercie.

*Merci pour le temps et l'énergie déployer pour ce travail. Votre rigueur force l'admiration.
Je suis heureuse de continuer à travailler avec vous sur le sujet des rhabdomyosarcomes pour
mon mémoire de DIUOP.*

Veillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude

Merci à ma famille :

Merci à ma mère et mon père pour tout ce qu'ils ont fait et ce qu'ils continuent de faire pour moi. Leur soutien et leurs attentions ont été une aide inestimable pendant ces années.

Merci à Pierre, tu as été mon pilier durant toutes nos années d'études, ton amour me pousse vers le haut chaque jour un peu plus. Merci d'être toujours là.

Merci à mes beaux-parents, Sonya et Jacky, je n'aurais pu rêver une belle-famille plus bienveillante.

Merci à Hélène, ma belle-sœur, toujours bienveillante, toujours une attention pour moi ou ses proches

Merci aux autres membres de ma famille.

Merci à mes amis de toujours : Aurélien (John), Brice, Clémence, Clément, Delphine, Emilie, Faustine, Héloïse, Flora, Mathilde.

Merci à mes co-internes de pédiatrie :

-Elise, Juliette, Cécile, Camille, Gwendoline, Lucie, Sana, Ludovic, Céline ça a été un plaisir, de partager ces quatre années d'internat.

-Sarah, Ines, Chloé, Noémie, Selenga, Charlotte ça a été un plaisir d'être votre co-interne.

Merci au service d'onco-pédiatrie d'Amiens : le Dr Devoldere, Valérie, Anne, Antoine, et Leslie, ainsi qu'à Sophie, Karine et toute l'équipe infirmière. Mes deux stages ont été un plaisir, je n'oublierai jamais, la chaleur et la bienveillance de ce service.

Merci au service d'onco-pédiatrie du Centre Oscar Lambret : le Dr Defachelles, Dr Lervat, Dr Raimbaut, Dr Sudour, Isabelle et toute l'équipe infirmière. Merci pour votre accueil. Nous avons partagé ensemble l'incertitude lors du confinement au printemps dernier, je pense que ça ne s'oublie pas.

Merci aux services de pédiatries du GHPSO de Creil et de Beauvais où j'ai fait mes premiers pas en temps qu'interniste. Médecins et infirmières vous m'avez énormément appris.

Merci à toutes les équipes médicales, paramédicales et administratives rencontrées pendant mon parcours.

Et enfin, merci à toutes les personnes que j'ai dû oublier de citer.

LISTE DES ABBREVIATIONS

AJA	Adolescents Jeunes-Adultes
RMS	Rhabdomyosarcome
CT	Chimiothérapie
Ddn	Date des dernières nouvelles
E.t.	écart-type
EpSSg	European paediatric Soft tissue sarcome Study Group
ESMO	European Society for Medical Oncology
HR	Hazard Ratio
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
LCR	Liquide céphalo-rachidien
OS	Overall survival (survie globale)
OMS	Organisation mondiale de la santé
EFS	Event-free survival (survie sans évènement)
RT	Radiothérapie
SFCE	Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent
SIOP	Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique
Ttt	Traitement

Table des matières

INTRODUCTION.....	14
Epidémiologie.....	14
RMS et prédisposition génétique.....	14
Diagnostic de RMS	15
Clinique.....	15
Histologique	15
Moléculaire	15
Facteurs pronostiques du RMS.....	16
Influence de l'âge sur les différents facteurs pronostics	18
Influence de l'âge sur la localisation de la tumeur.....	18
Influence de l'âge sur le type histologique de la tumeur.....	18
Traitement.....	18
Traitement systémique.....	19
Traitement local.....	20
Pronostic	21
OBJECTIFS DE L'ETUDE	22
Objectif principal.....	22
Objectifs secondaires.....	22
MATERIELS ET METHODES	22
Patients.....	22
Critères d'inclusion dans l'étude:	22
Critères de non-inclusion :.....	23
Analyses statistiques et critères de jugement.....	23
Considérations générales	23
Analyse de l'efficacité.....	23
Logiciel utilisé.....	23
Critères de jugement.....	24
RESULTATS	25
Description de la population.....	25
Caractéristiques cliniques et histologiques	26
Prise en charge thérapeutique	28
Statut en fin de traitement.....	34
Données relatives au suivi et à la survie des patients.....	35

Suivi des patients.....	35
Survie sans progression	35
Survie globale.....	44
Survie après rechute	46
DISCUSSION	47
CONCLUSION.....	51
REFERENCES.....	52
RESUME	55
ABSTRACTS.....	56

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX :

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de leurs maladie en fonction de l'âge (effectifs, pourcentages ou médiane, minimum, maximum, moyenne, écart-type) – p-value	27
Tableau 2 : Délai de prise en charge en fonction du lieu de prise en charge (médiane, minimum, maximum, moyenne, écart-type).....	28
Tableau 3: Caractéristiques de la prise en charge en chimiothérapie selon le lieu de prise en charge (effectifs, pourcentages ou médiane, minimum, maximum, moyenne, écart-type).....	29
Tableau 4: Caractéristiques de la prise en charge chirurgicale selon le lieu de prise en charge (effectifs, pourcentages ou médiane, minimum, maximum).....	30
Tableau 5: Caractéristiques de la prise en charge en radiothérapie selon le lieu de prise en charge (effectifs, pourcentages)	31
Tableau 6: Caractéristiques de la prise en charge locale selon le lieu de prise en charge (effectifs, pourcentages)	32
Tableau 7: Radiothérapie cible T et/ou N dans les catégories de type de résidu pour les patients ayant eu une chirurgie exérèse (N=66) (effectifs, pourcentages, p-value du test du Chi-deux).....	32
Tableau 8: Radiothérapie locale (T et/ou N) (N=85) en fonction de la qualité d'exérèse en fonction du lieu de prise en charge	33
Tableau 9: Caractéristiques de la prise en charge thérapeutique selon le lieu de prise en charge (effectifs, pourcentages ou médiane, minimum, maximum, moyenne, écart-type).....	34
Tableau 10: Valeur pronostique de facteurs sur la survie sans progression – modèles de Cox univariés et multivarié (N=117).....	36
Tableau 11 : Valeur pronostique de l'index de chimiothérapie sur la survie sans progression – modèles de Cox univariés et multivarié (N=115 patients sous chimiothérapie)	40
Tableau 12: Valeur pronostique du type de résidu R0 sur la survie sans progression – modèles de Cox univariés et multivarié (N=117)	42

FIGURES :

Figure 1 : Diagramme de flux	25
Figure 2 : courbes de survie sans progression	37
Figure 3 : Courbes de survie globale	44
Figure 4 : Courbe de survie globale après rechute après contrôle local	46

INTRODUCTION

Epidémiologie

Les tumeurs mésenchymateuses malignes représentent un groupe hétérogène de tumeurs développées à partir des cellules de soutien. Le rhabdomyosarcome, bien que ne représentant que moins de 5% des tumeurs de l'enfant et de l'adolescent, est la tumeur mésenchymateuse maligne la plus fréquente dans cette population avec une incidence de 5,2 pour un million ¹.

La distribution de ce sarcome est bimodale, le premier pic a lieu dans la deuxième année de vie et le second pic en fin d'adolescence vers 15 ans². Deux tiers des RMS surviennent chez les enfants de moins de 6 ans³.

Dans la population AJA (15-24 ans) en France entre 2010 et 2016, les RMS ont représenté 18,5 % des sarcomes des tissus mous, 11% chez les 15-19 ans et 7,7% chez les 20-24 ans⁴. L'incidence diminue avec l'âge, les RMS ne représentent plus que 1,3% des tumeurs des tissus mous chez l'adulte. ⁵

RMS et prédisposition génétique

La grande majorité des RMS est sporadique, seulement 9% des RMS sont secondaires à un syndrome génétique constitutionnel. Les prédispositions génétiques qui favorisent le RMS sont le syndrome de Li Fraumeni (mutation de p53), les RASopathies, dont le syndrome de Costello, la neurofibromatose de type 1, le syndrome de Wiedemann-Beckwith (mutation ou délétion 11p15.5)^{5,3}. Lorsqu'ils surviennent dans un contexte de prédisposition, les RMS sont diagnostiqués à un âge plus jeune⁵.

Des mutations congénitales associées sont découvertes dans 30% des cas chez les patients atteints de RMS, contre 3% dans la population générale⁵.

Diagnostic de RMS

Clinique

Le rhabdomyosarcome peut survenir dans pratiquement tous les sites anatomiques. Les localisations les plus fréquentes chez l'enfant sont la région de la tête et du cou (41%), l'appareil génito-urinaire (37%) et les extrémités (15%)⁶.

La présentation clinique dépend du point de départ de la tumeur et de son extension. Elle est donc très différente d'un patient à l'autre. Une fois le diagnostic suspecté, des explorations complémentaires permettent de préciser l'extension tumorale locorégionale et métastatique. Le bilan d'extension métastatique comprend un scanner pulmonaire, un bilan médullaire et un TEP-scan. En cas d'atteinte paraméningée, une ponction lombaire sera réalisée pour étude du LCR. Les épanchements doivent être ponctionnés pour analyse cytologique. Enfin, en cas de localisation paratesticulaire ou au niveau des membres, une analyse histologique systématique d'un ganglion sentinelle (premier relais ganglionnaire) est recommandée.

Histologique

Le RMS est un sarcome présentant une différenciation musculaire striée, définie en pathologie par l'expression, bien que non spécifique de cette tumeur, des marqueurs myogénine et desmine⁷.

La classification OMS de 2013 définit quatre sous-types que sont le RMS embryonnaire, le RMS alvéolaire, le RMS sclérosant ou à cellules fusiformes et le RMS pléomorphe. Les RMS botryoïdes sont un sous-type de RMS embryonnaire. Leur pronostic est le plus favorable parmi les RMS pédiatrique⁸. La classification de 2013, met également en avant l'importance du profil moléculaire pour le diagnostic de sarcome alvéolaire.

Moléculaire

Le sous-type embryonnaire est fréquemment associé à une perte d'hétérozygotie 11p15.5 et à des déséquilibres alléliques⁹. Sur le plan moléculaire, des dysrégulations de la voie RAS/MAPK sont retrouvées dans les RMS embryonnaires.

Une étude récente a réalisé du séquençage « whole exome » sur 60 RMS. Elle a permis de mettre en évidence l'association entre le statut de méthylation, les mutations génétiques, l'histologie et la clinique et a identifié un sous-groupe de RMS embryonnaires de moins bon pronostic⁹.

Quatre-vingts pour cent des RMS alvéolaires ont une translocation résultant en la fusion des gènes PAX3 ou PAX 7 avec FOXO1. Ces transcrits ont également été décrits dans 1% des RMS embryonnaires. La présence de ce transcrit de fusion a une valeur pronostique négative et modifie la prise en charge thérapeutique.

D'autres réarrangements tels PAX3-FOXO4, PAX3-NCOA1 sont retrouvés dans 1% des cas mais n'ont actuellement pas d'impact sur le traitement.

Le sous type sclérosant ou à cellules fusiformes comporte trois groupes de risque récemment identifiés grâce à la biologie moléculaire :

- Un groupe de bas risque associé à une fusion VGLL2 retrouvée chez des enfants de moins d'un an.
- Un groupe de risque standard où il n'a pas été mis en évidence de mutation.
- Un groupe de haut risque associé à la présence de la mutation MyoD1 associé ou non à la mutation PIK3CA^{10, 11}.

Au total, de nombreuses équipes étudient la biologie moléculaire des RMS pour mettre en évidence de nouveaux facteurs pronostiques et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Facteurs pronostiques du RMS

En se basant sur les études antérieures du comité européen des tumeurs malignes mésoenchymateuses (SIOP MMT, Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique puis EpSSG, European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group), des groupes allemands (CWS : German Co-operative Soft Tissues Sarcoma Group), italiens (ICG: Italian Cooperative Group for paediatric soft tissue sarcoma) et du groupe américain (IRSG Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group), le groupe européen EpSSG a retenu les facteurs pronostiques suivants^{12 13} :

- ✓ L'âge du patient : Favorable <10 ans, Défavorable \geq 10 ans
- ✓ La taille de la tumeur : « favorable » \leq 5 cm, « défavorable » >5 cm.

- ✓ Le site de la tumeur :
 - Les localisations « favorables » sont l'orbite, les tumeurs de la tête et du cou « non-paraméningées », les tumeurs génito-urinaires non vésico-prostatiques.
 - Les localisations « défavorables » sont les tumeurs de la tête et du cou « paraméningées », les tumeurs vésico-prostatiques*, les tumeurs des membres et les autres sites
 - * Les tumeurs vésico-prostatiques étaient classées site défavorable sur la période étudiée (2006-2014) mais sont dorénavant considérées comme localisation favorable
- ✓ La qualité de la chirurgie initiale selon la définition des groupes américains « IRS » :
 - IRS I : résection microscopiquement complète
 - IRS II : résection macroscopiquement complète mais microscopiquement incomplète ou résection microscopiquement complète avec ganglions régionaux
 - IRS III : résection macroscopiquement incomplète ou biopsie seule
- ✓ L'histologie : RMS embryonnaire versus RMS alvéolaire au moment de l'étude. La classification se fait dorénavant sur la présence ou non d'un transcrit de fusion PAX-FOXO1
- ✓ L'extension ganglionnaire locorégionale (premier relais ganglionnaire) : absence ou présence de ganglions (N0 : pas de ganglion, N1 : existence de ganglions locorégionaux)
- ✓ L'absence ou la présence de métastases (M0 : pas de métastase, M1 : existence de métastases)

La combinaison de ces facteurs a permis d'établir 8 sous-groupes de patients eux même répartis en 4 groupes de pronostic différent

Groupes de risque (fréquence)	Histologie	Groupe IRS	Site	Atteinte ganglionnaire	Critères d'âge et de taille	Survie sans récurrence attendue à 5 ans ²³
Bas risque (5%)	Favorable	I	Tous	N0	Favorable	90%
Risque standard (35%)	Favorable	I	Tous	N0	Défavorable	87%
	Favorable	II,III	Favorable	N0	Tous	
	Favorable	II,III	Défavorable	N0	Favorable	
Haut risque (45%)	Favorable	II,III	Défavorable	N0	Défavorable	65-73%
	Favorable	II,III	Tous	N1	Tous	
	Défavorable	I,II,III	Tous	N0	Tous	
Très haut risque (15%)	Défavorable	I,II,III	Tous	N1	Tous	<30%

Influence de l'âge sur les différents facteurs pronostics

Influence de l'âge sur la localisation de la tumeur

Les localisations préférentielles des RMS varient selon l'âge. Une étude portant sur 2600 RMS recensés entre 1973 et 2005 a retrouvé une différence statistiquement significative dans la distribution des tumeurs primitives.

Le site le plus fréquent chez l'enfant est la tête et le cou, non paraméningée, incluant la localisation orbitaire. Chez l'adulte, les membres sont les sites les plus fréquents. Dans l'ensemble, les sites sont plus souvent défavorables chez l'adulte que chez l'enfant¹⁴.

Influence de l'âge sur le type histologique de la tumeur

Chez l'enfant, il y a deux sous types histologiques prédominants, les RMS embryonnaires et les RMS alvéolaires. Les RMS embryonnaires sont plus fréquents chez l'enfant et de meilleur pronostic. La fréquence du sous-type alvéolaire augmente avec l'âge⁵.

Chez l'adulte, les RMS indifférenciés et les RMS pléomorphes sont plus fréquents et de moins bon pronostic^{3, 14}.

Traitement

En France, les AJA peuvent être pris en charge, selon leur âge et leur lieu de résidence, dans un centre de référence en oncologie pédiatrique de la SFCE, dans une unité AJA dédiée ou dans un service d'oncologie adulte.

La prise en charge thérapeutique peut donc différer

- ✓ Prise en charge thérapeutique selon les recommandations pédiatriques du groupe EpSSG (protocole RMS05) avec inclusion possible jusqu'à l'âge de 21 ans
- ✓ Prise en charge thérapeutique selon les recommandations de l'ESMO 2014¹⁵ puis 2018¹⁶ (European Sarcome Network Working Group) pour les sarcomes des tissus mous, chez l'adulte.

Traitement systémique

Chez l'enfant

La chirurgie première n'est recommandée que si l'exérèse peut être complète sans délabrement. Dans le cas contraire, une chimiothérapie néo adjuvante est réalisée.

Le traitement systémique chez l'enfant repose sur une polychimiothérapie comprenant de l'ifosfamide, de la vincristine et de l'actinomycine D. L'ajout de doxorubicine n'a pas démontré de supériorité pour les groupes de haut risque¹⁷ mais est maintenu dans les groupes de très haut risque et les formes métastatiques. L'intensification thérapeutique par chimiothérapie à forte dose suivie de réinjection de cellules souches hématopoïétiques n'a pas montré de bénéfice par rapport aux traitements conventionnels. Pour les groupes de bas risque une désescalade est préconisée avec une association vincristine et actinomycine D, permettant d'éviter les effets secondaires à long terme liés aux alkylants.

L'ajout d'un traitement d'entretien associant vinorelbine et cyclophosphamide pendant six mois a permis une amélioration de la survie pour le groupe de haut risque¹⁸. Il est actuellement proposé pour les groupes de haut risque et de très haut risque. La durée de l'administration du traitement d'entretien (6,12, 24 mois) fera l'objet du prochain protocole Far-RMS de l'EpSSg.

Chez l'adulte

Chez les patients adultes, le traitement systémique des patients présentant une tumeur mésoenchymateuse maligne s'appuie sur les anthracyclines, en association à l'ifosfamide ou au cyclophosphamide. Jusqu'en 2018, les recommandations de traitement étaient communes aux différents sarcomes des tissus mous. Les recommandations de l'ESMO 2018 préconisent dorénavant de traiter les RMS embryonnaires et alvéolaires selon les protocoles pédiatriques. Les RMS pléomorphes continuent à être traités comme les autres sarcomes des tissus mous.

Parallèlement se développent de nombreuses études précliniques avec des thérapies ciblées, associées ou non à de la chimiothérapie¹⁹.

La tolérance du traitement par polychimiothérapie n'est pas la même selon l'âge, du fait des différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre enfants, adolescents, jeunes adultes et adultes. Ainsi les enfants de moins de un an sont plus sensibles à l'hépatotoxicité liée à l'actinomycine⁵. Les adolescents présentent plus de neuropathies périphériques liées à la vincristine et semblent présenter moins d'hématotoxicité²⁰. Précisons que la possibilité d'administrer une chimiothérapie de type VAC (vincristine-actinomycine D-cyclophosphamide) chez des patients de plus de 40 ans a été prouvée²¹.

Traitement local

Le moment de la chirurgie a été discuté au fil des années dans les différents protocoles pédiatriques. Une chirurgie première n'est, dans la majorité des cas, pas recommandée. Elle peut être réalisée en l'absence d'envahissement ganglionnaire locorégional ou de métastases et seulement si elle permet d'envisager une résection complète avec des marges de sécurité suffisantes (R0) sans délabrement.

Après chirurgie première, la radiothérapie est systématique en cas de rhabdomyosarcome alvéolaire quelle que soit la qualité de l'exérèse et en cas d'exérèse microscopique incomplète quelle que soit l'histologie. En cas d'exérèse macroscopiquement incomplète, une chimiothérapie sera réalisée avant second look chirurgical et/ou radiothérapie.

Chez tous les patients ayant eu une réponse incomplète à la chimiothérapie, une chirurgie secondaire est recommandée quand une résection complète est prévisible. La radiothérapie complète alors le traitement local à des doses variant de 36 à 50.4 Gy en fonction de la qualité d'exérèse et du type histologique. Elle est habituellement délivrée après la chirurgie. Dans certains cas très particuliers, notamment chez l'adulte, il est possible de délivrer la radiothérapie avant la chirurgie.

Enfin, une radiothérapie exclusive peut être réalisée en cas de rémission complète après chimiothérapie néoadjuvante mais surtout en cas de contre-indication à la chirurgie (chirurgie complète impossible et/ou délabrante).

Pronostic

Le pronostic des enfants porteurs d'un RMS localisé s'est considérablement amélioré depuis l'introduction d'une prise en charge multimodale multidisciplinaire dans les années quatre-vingt-dix. Actuellement, l'EFS est de 71% à 5 ans tous risques confondus, allant de 95% pour les groupes de bas risque à moins de 30% pour les très hauts risques localisés²².

La survie globale de la population AJA n'a pas évolué sur la période 1973-2010. Elle reste significativement moins bonne que celle des enfants avec, pour les formes localisées, une OS à 57,2% dans la population AJA versus 79,8% dans la population pédiatrique, et pour les formes métastatiques, une OS à 5 ans de 17,8% versus 39%²³.

Chez l'adulte, le pronostic est plus sombre avec une OS à 5 ans de 34%, tous stades confondus, et de 45 % pour les localisés²⁴. Dans cette population, une étude ambispective multicentrique de 1980-2010 et 2010-2015 a mis en évidence comme facteurs pronostiques indépendants : un RMS non alvéolaire, une exérèse R0, l'administration de radiothérapie et l'utilisation d'un protocole dit pédiatrique pour le choix de chimiothérapie. De plus cette étude a montré que les patients de plus de 25 ans étaient plus opérés, mais recevaient moins de chimiothérapie et moins de combinaison de traitement²⁵.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Objectif principal

- L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la valeur pronostique des facteurs cliniques connus comme pronostiques chez l'enfant sur la survie sans progression (PFS) chez les patients AJA porteurs d'un RMS

Objectifs secondaires

- Décrire les caractéristiques cliniques et histologiques des RMS diagnostiqués chez les AJA
- Décrire la prise en charge thérapeutique (délai de prise en charge, séquence de traitements, type de chimiothérapie) en fonction du lieu de prise en charge (secteur pédiatrique vs. secteur AJA vs. secteur adulte) et en fonction de l'âge.
- Evaluer l'impact de la prise en charge (type de protocole de chimiothérapie, type de lieu de prise en charge) sur le devenir des AJA traités pour un RMS, en termes de PFS
- Estimer la survie globale de l'ensemble de la cohorte RMS-AJA
- Estimer la survie après rechute chez les patients pour lesquels une rémission complète a été obtenue en cours de traitement de première ligne.

MATERIELS ET METHODES

Patients

Critères d'inclusion dans l'étude:

Caractéristiques tumorales

- Rhabdomyosarcome prouvé histologiquement
- Localisé ou métastatique
- Possibilité de revue histologique et d'analyse biologique
- Pas de traitement préalable hormis la chirurgie
- Pas de cancer préalable
- Absence de maladie chronique grave connue

Caractéristiques des patients

- Patients âgés de 15 à 25 ans au diagnostic
- Patients issus des bases RMS 2005, RRePS, et NETSARC, CONTICABASE
- Période de 2006 à 2014
- Information patient et/ou parents et non-opposition à l'utilisation des données

Critères de non-inclusion :

Autres histologies

Analyses statistiques et critères de jugement

Considérations générales

Les caractéristiques de la population sont décrites en termes de médiane, extrêmes, moyenne et écart-type pour les données quantitatives et en termes de fréquence et pourcentage pour les données qualitatives. Le nombre de données manquantes est précisé.

Analyse de l'efficacité

Le suivi médian des patients est estimé par la méthode de Kaplan-Meier inversé.

Les courbes de survie sans progression et de survie globale sont estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Le taux de survie sans progression et le taux de survie globale avec leur intervalle de confiance à 95% associé sont donnés à 1 an, 3 ans et 5 ans, ainsi que la médiane.

La valeur pronostique des facteurs étudiés est testée par des modèles de Cox univariés. Les variables associées à une p -value < 0.20 en modèle univarié sont analysées dans un modèle multivarié. Le modèle final est alors construit suite à une procédure pas-à-pas descendante en ne retenant que les variables associées à une p -value significative < 0.05. Les variables associées à une p -value < 0.20 en analyse univariée et non retenues dans le modèle final sont reportées dans les annotations avec les résultats obtenus si elles étaient incluses dans le modèle final multivarié.

Logiciel utilisé

Le logiciel utilisé est Stata version 15.0 (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC).

Critères de jugement

Critère de jugement principal :

- La survie sans progression a été définie comme le délai entre la date de diagnostic et la progression ou le décès quelle qu'en soit la cause. Ce délai a été censuré chez les patients vivants sans progression aux dernières nouvelles.
- Les facteurs qui ont été évalués dans l'étude de facteurs pronostiques de l'EFS sont :
 - o L'âge (en continu, ou 15-18 vs. 18-25)
 - o La taille tumorale : ≤ 5 cm vs. > 5 cm
 - o La localisation, en considérant la classification de l'EPSSG : favorable vs. défavorable
 - o Le stade IRS pour la tumeur primitive
 - o L'envahissement ganglionnaire locorégionale (premier relai ganglionnaire) et l'extension métastatique au diagnostic
 - o L'histologie (Alvéolaire vs. Embryonnaire vs. Pléomorphe vs. Autre).

Critères de jugement secondaires :

- Caractéristiques cliniques, histologiques : histologie, grade, localisation, taille – diamètre – volume tumoraux, stade T – N – M du TNM, extension ganglionnaire locorégionale, localisations métastatiques, le stade IRS initial.
- Caractéristiques des traitements : délai entre le diagnostic initial et la prise en charge thérapeutique, type de séquences thérapeutiques (chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante, type de traitement local), type de chimiothérapie (pédiatrique type IVA, VA, IVADo/IVA versus Autre), index de chimiothérapie (score=1 si polychimiothérapie incluant un alkylant, et de la doxorubicine ou de l'actinomycine ou de la vincristine, et ≥ 8 cycles réalisés, score = 0 pour les autres cas)²⁶
- La survie globale a été définie comme le délai entre la date de diagnostic et la date de décès de toute cause. Les patients vivants aux dernières nouvelles ont été censurés à cette date.
- La survie globale après rechute a été estimée uniquement chez les patients ayant rechuté. Elle a été définie comme le délai entre la date de rechute et la date de décès de toute cause. Les patients vivants aux dernières nouvelles ont été censurés à cette date.

RESULTATS

Description de la population

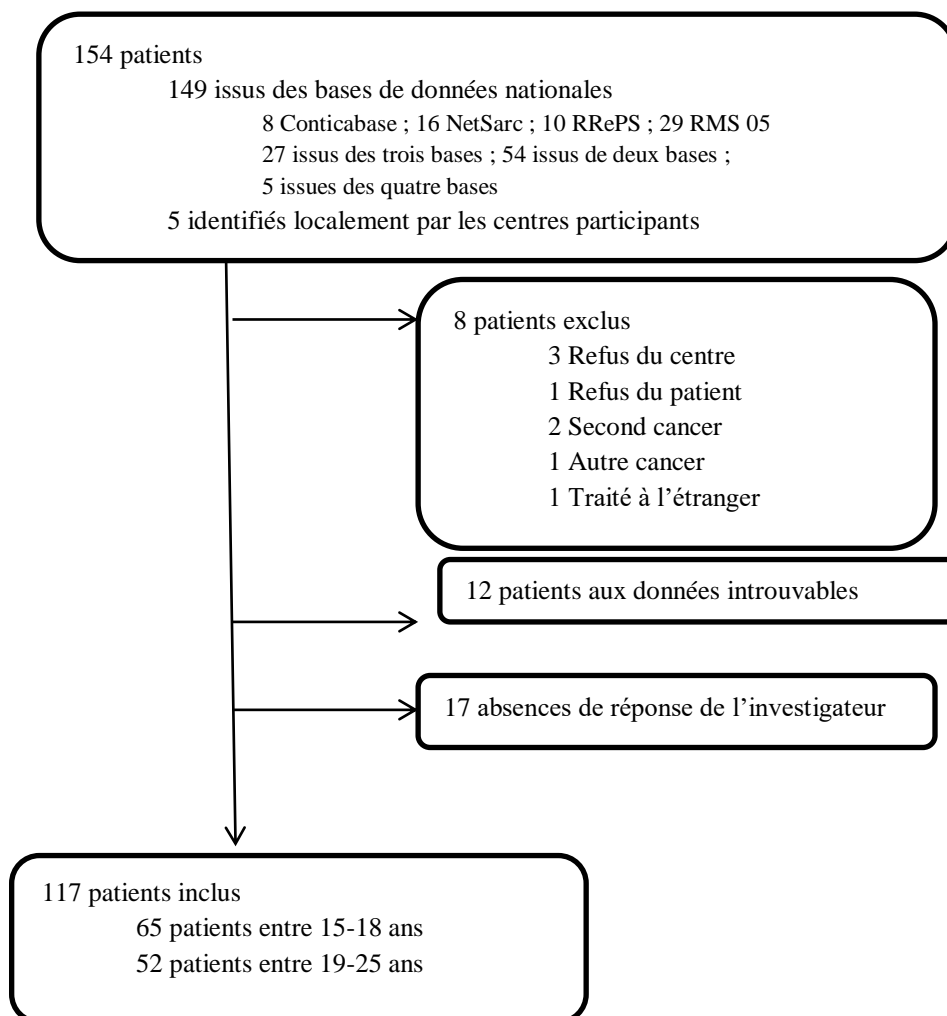
Cent-cinquante-quatre patients ont été identifiés, 149 issus des bases de données nationales, 5 identifiés localement par les centres participants. 8 patients ont été exclus. Les données étaient introuvables pour 12 patients. 17 centres investigateurs n'ont pas répondu à la proposition d'étude.

Au total, 117 patients issus de 25 centres différents ont été inclus (fig. 1).

Quarante-cinq patients (38%) ont été traités dans un centre pédiatrique, 39 (33%) dans un service d'oncologie médicale et 24 (20%) dans un service dédié adolescent-jeunes-adultes. Neuf patients avaient soit une prise en charge mixte (pédiatrie puis adulte) ou la donnée était manquante (Tableau 1).

L'âge médian était de 18 ans, avec 65 patients (56%) âgés de 15 à 18 ans et 52 (44%) de 19 à 25 ans. Il y avait une majorité d'hommes (70%). Un patient présentait une prédisposition génétique : mutation RB1.

Figure 1 : Diagramme de flux



Caractéristiques cliniques et histologiques

Le tableau 1 compare les patients et leur tumeur, en fonction de l'âge.

La répartition entre les différents sous-types histologiques était la suivante : 59 RMS alvéolaires (50%), 45 RMS embryonnaires (38%), 10 RMS sclérosants ou à cellules fusiformes (8,5%), 1 RMS pléomorphe, Le sous type « autre » comprend un RMS anaplasique et un RMS NOS. Le RMS anaplasique est un sous-type rare chez l'enfant qui peut être associé à une mutation ou inactivation de TP53^{27, 28}. La répartition histologique entre les groupes d'âge est équilibrée.

De la même façon, il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour l'ensemble des facteurs pronostiques connus en fonction de l'âge, hormis pour la classification IRS ($p=0,049$). On retrouvait en effet une plus grande proportion de stade IRS II chez les moins de 19 ans et plus d'IRS III chez les 19-25 ans. La localisation était défavorable pour la majorité des patients (73 patients, 62%). La taille tumorale était supérieure à 5 cm dans 57% des cas.

44% des patients présentaient une extension ganglionnaire régionale et 57% étaient métastatiques

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de leurs maladie en fonction de l'âge (effectifs, pourcentages ou médiane, minimum, maximum, moyenne, écart-type) – p-value (1)Test du Chi-deux ; (2) Test exact de Fisher

Caractéristiques	Age : 15-18 ans (N=65)	Age : 19-25 ans (N=52)	Total (N=117)	p-value (selon l'âge)
Âge				
Méd.[Min.;Max]	16 [15;18]	21 [19;25]	18 [15;25]	
Moy.(e.t.)	16.4 (1)	21.2 (1.7)	18.6 (2.7)	
Sexe				0.78 ⁽¹⁾
Masculin	44 (69%)	37 (71%)	81 (70%)	
Féminin	20 (31%)	15 (29%)	35 (30%)	
Manquant	1	0	1	
Lieu de prise en charge				<10 ⁻³⁽¹⁾
Pédiatrie	39 (67%)	6 (12%)	45 (42%)	
AJA	10 (17%)	14 (28%)	24 (22%)	
Adulte	9 (16%)	30 (60%)	39 (36%)	
Manquants	7	2	9	
Histologie				0.76 ⁽¹⁾
RMSA	33 (51%)	26 (50%)	59 (50%)	
RMSE	26 (40%)	19 (37%)	45 (38%)	
RMS « type adulte »	6 (9%)	7 (13%)	13 (11%)	
<i>Sclérosant ou à cellules fusiformes</i>	4	6	10	
<i>Pléomorphe</i>	1	0	1	
<i>Autres (NOS, anaplasique)</i>	1	1	2	
Localisation				0.83 ⁽¹⁾
Favorable	25 (38%)	19 (37%)	44 (38%)	
<i>Génito-urinaire non vessie non prostate</i>	22	11	33	
<i>Tête et cou non paraméningés</i>	3	6	9	
<i>Orbite</i>	0	2	2	
Défavorable	40 (62%)	33 (63%)	73 (62%)	
<i>Autres</i>	17	11	28	
<i>Tête et cou paraméningés</i>	10	13	23	
<i>Extrémités</i>	9	6	15	
<i>Vessie-prostate</i>	4	3	7	
Taille tumorale (7 MD)				0.29 ⁽¹⁾
≤5 cm	24 (39%)	22 (49%)	46 (43%)	
>5 cm	38 (61%)	23 (51%)	61 (57%)	
Stade IRS (1 MD)				0.049 ⁽²⁾
IRS I	5 (8%)	5 (10%)	10 (9%)	
IRS II	18 (28%)	5 (10%)	23 (20%)	
IRS III	42 (65%)	41 (80%)	83 (72%)	
Envahissement ganglionnaire loco-régional	35 (56%)	26 (50%)	61 (54%)	0.49 ⁽¹⁾
Métastases (1 MD)	30 (46%)	20 (39%)	50 (43%)	0.45 ⁽¹⁾
<i>Ganglionnaire métastatique</i>	17	11	28	
<i>Os</i>	17	8	25	
<i>Moelle osseuse</i>	13	8	21	
<i>Poumons/plèvre</i>	10	5	15	
<i>Autre*</i>	6	8	14	
<i>Manquant</i>	0	1	1	

* Autres : SNC, foie, péritoine, plèvre, sein, pancréas, ovaire

Prise en charge thérapeutique

Délai de prise en charge

Le délai moyen de prise en charge thérapeutique est le délai moyen entre la date de diagnostic et la date de début de traitement par chirurgie ou chimiothérapie néo-adjuvante. Il était de 9,7 jours en pédiatrie et 23,1 jours chez les adultes.

La p-value du test de Kruskal-Wallis de comparaison pour le délai de prise en charge entre les 3 groupes de lieu de prise en charge est de $p=0.0501$.

Tableau 2 : Délai de prise en charge en fonction du lieu de prise en charge (médiane, minimum, maximum, moyenne, écart-type)

N=108 9 données manquantes	N=108	Pédiatrie (N=45)	AJA (N=24)	Adulte (N=39)
Délai de prise en charge thérapeutique (jours)				
Méd.[Min.;Max]	11 [0;160]	0 [0;108]	11 [0;65]	17 [0;160]
Moy.(e.t.)	15.2 (23.4)	9.7 (18.3)	13 (15.1)	23.1 (30.3)

Traitement systémique

Le tableau 2 décrit le traitement systémique en fonction du lieu de prise en charge. Pour neuf patients, le lieu de prise en charge n'est pas connu.

Au total, 115 patients (98%) ont reçu de la chimiothérapie, 74 patients (63.2%) en situation néoadjuvante, 41 en adjuvant après chirurgie première (Tableau 3).

Cent-un patients (88%), tous secteurs confondus, ont reçu de la chimiothérapie associant vincristine, actinomycine et selon les groupes de risque un alkylant (ifosfamide et cyclophosphamide) et/ou de la doxorubicine. Cependant, seuls 67% des patients ont un index de chimiothérapie =1, 80% des patients pris en charge en pédiatrie, 48% des patients pris en charge en secteur AJA et 62% des patients pris en charge en secteur adulte. Parmi ceux qui ont un score de zéro, 31 (82%), ont reçu moins de 8 cycles.

Trente-sept patients (33%) ont reçu un traitement d'entretien de type vinorelbine, cyclophosphamide dont deux patients en association avec du sirolimus. La durée moyenne du traitement d'entretien était de 7,8 mois [2 ;13].

Tableau 3: Caractéristiques de la prise en charge en chimiothérapie selon le lieu de prise en charge (effectifs, pourcentages ou médiane, minimum, maximum, moyenne, écart-type)

Caractéristiques	Total (N=117)	Pédiatrie (N=45)	AJA (N=24)	Adulte (N=39)	Non connu (N=9)
Chimiothérapie N=115	115 (98%)	44(98%)	23(96%^o)	39(100%)	9
Type CT pédiatrique					
Non	14 (12%)	5 (11%)	3 (13%)	6 (15%)	0
Oui	101 (88%)	39 (89%)	20 (87%)	33 (85%)	9
Nombre de cycles					
Méd.[Min.;Max]	9 [0;15]	9 [0;15]	8 [2;10]	9 [3;13]	
Index chimiothérapie					
Score 0	38 (33%)	9 (20%)	12 (52%)	15 (38%)	2
Score 1	77 (67%)	35 (80%)	11 (48%)	24 (62%)	7
Traitement d'entretien					
Non	76 (67%)	26 (59%)	15 (65%)	28 (76%)	7
Oui	37 (33%)	18 (41%)	8 (35%)	9 (24%)	2
Manquant	4	1	1	2	0
Durée traitement d'entretien (mois)					
Méd.[Min.;Max]	6 [2;13]	8.5 [2;13]	6 [6;6]	7 [3;9]	

Traitement local

Chirurgie

Une chirurgie première a été réalisée chez 43 patients (37%). Tous sauf un patient perdu de vue ont reçu un traitement complémentaire (Tableau 3).

Parmi les exérèses premières, 20 (49%) étaient R0, 12 (29%) R1 et 9 (22%) R2 (deux données manquantes). Quatre patients (deux R1, un R2, une donnée manquante) ont bénéficié d'une reprise chirurgicale première, toutes R0.

Au total, après chirurgie d'emblée, 24 patients étaient R0, 10 R1 et 8 R2 (une donnée manquante).

Parmi les 74 patients ayant reçu de la chimiothérapie néoadjuvante, 23 patients (31%) ont bénéficié d'une chirurgie après une médiane de cinq cycles de chimiothérapie.

Un second look chirurgical a été réalisé après chimiothérapie adjuvante chez 6 patients opérés d'emblée (2R1 et 4R2 initiaux).

Au total, une chirurgie d'exérèse a pu être réalisée chez 66 patients (57%) et a permis une exérèse complète R0 chez 38 d'entre eux (59%).

Tableau 4: Caractéristiques de la prise en charge chirurgicale selon le lieu de prise en charge (effectifs, pourcentages ou médiane, minimum, maximum)

Caractéristiques	Total (N=117)	Pédiatrie (N=45)	AJA (N=24)	Adulte (N=39)	Non connu (N=9)
Chirurgie première					
Non	74 (63%)	22 (49%)	16 (67%)	32 (82%)	4
Oui	43 (37%)	23 (51%)	8 (33%)	7 (18%)	5
Type chirurgie première					
R0	20 (49%)	11 (50%)	2 (28,5%)	5 (72%)	2
R1	12 (29%)	9 (41%)	2 (28.5%)	1 (14%)	0
R2	9 (22%)	2 (9%)	3 (43%)	1 (14%)	3
Manquant	2	1	1	0	
Reprise chirurgie première	4 (9%)	3 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Type reprise 1^e = R0</i>	4 (100%)	3 (100%)			1
Chirurgie après chimiothérapie néoadjuvante	74	22	16	33	3
Non	50 (67.5%)	14 (64%)	12 (75%)	22 (69%)	2
Oui	23 (31%)	8 (36%)	4 (25%)	10 (30%)	1
Manquant	1			1	
Nombre de cycles					
<i>Méd.[Min.;Max]</i>	5 [3;7]	5 [4;7]	5 [3;6]	4.5 [4;7]	
Chirurgie-exérèse					
Non	50(43%)	14(31%)	12(50%)	22(58%)	2
Oui	66(57%)	31(69%)	12(50%)	16(42%)	7
Manquant	1	0	0	1	1
Qualité de l'exérèse					
R0	38 (59%)	20 (67%)	5 (45%)	10 (63%)	3
R1	13 (20%)	6 (20%)	3 (27%)	4 (25%)	0
R2	13 (20%)	4 (13%)	3 (27%)	2 (13%)	4
Manquant	2	1	1	0	

Radiothérapie

Quatre-vingt-onze patients (78%) ont bénéficié d'une radiothérapie.

Une radiothérapie locale a été réalisée chez 77 patients (66%), 36 d'entre eux ont eu une radiothérapie locorégionale (premier relai ganglionnaire), 15 patients ont été irradiés sur un ou des sites métastatiques en plus d'une irradiation locorégionale pour 6 d'entre eux (Tableau 4). Il n'y avait pas de différence significative selon le lieu de prise en charge.

Huit patients ont eu une radiothérapie locorégionale complémentaire sans radiothérapie locale : 7 avaient bénéficié d'une exérèse R0, 1 d'une exérèse R1 avant radiothérapie.

Tableau 5: Caractéristiques de la prise en charge en radiothérapie selon le lieu de prise en charge (effectifs, pourcentages)

Caractéristiques	Total (N=117)	Pédiatrie (N=45)	AJA (N=24)	Adulte (N=39)	Non connu (N=9)
Radiothérapie	91 (78%)	36 (80%)	17 (71%)	34 (87%)	4
Cible T	77 (66%)	29 (64%)	16(66%)	28 (71%)	4
Cible T+N	28 (24%)	13 (29% ^o)	5(20%)	10(27%)	
Cible N sans T	8 (7%)	7(15%)	1 (4%)	0	
Cible M	15 (13%)	6(13%)	3(13%)	6(15%)	
Cible T+N+M	6 (5%)	3(8%)	1(4%)	2(5%)	
Cible M sans T	6 (5%)	2(4%)	1(4%)	3(8%)	

Au total, un traitement local ou locorégional a pu être réalisé chez 109 patients (93% des patients) : 24 patients ont eu une chirurgie sans radiothérapie complémentaire (17 R0, 6 R1-R2, 1 MD), 42 patients ont bénéficié d'une radiothérapie locale ou locorégionale seule et 42 patients ont eu une chirurgie complétée par de la radiothérapie locale ou locorégionale (34 patients) ou une radiothérapie ganglionnaire seule (8 patients), (Tableau 5). Un patient dont on ne connaît pas la qualité d'exérèse a été irradié. Parmi les 6 patients avec exérèse R1-R2 non irradié, 2 ont progressé, et 1 n'a eu aucun traitement complémentaire à la chirurgie.

Tableau 6: Caractéristiques de la prise en charge locale selon le lieu de prise en charge (effectifs, pourcentages)

Traitement local (n=109)	Total (n=109)	Pédiatrie (n=43)	AJA (n=21)	Adulte (n=36)	Non connu (n=9)
Chirurgie seule	24 (22%)	7 (16%)	4(24%)	8(22%)	5
Radiothérapie seule	42 (39%)	12 (28%)	9(43%)	19(53%)	2
Chirurgie + Radiothérapie T _± N	34(31%)	17 (40%)	7 (33%)	8 (22%)	2
Chirurgie + Radiothérapie N	8 (3%)	7 (16%)	1	0	0
Manquant	1	0	0	1	

Les patients ont plus souvent reçu de la radiothérapie locale seule dans les services d'oncologie médicale (53%). Dans les services de pédiatrie, les patients ont dans 16% des cas reçu de la chirurgie seule et dans 56% des cas un traitement local associant chirurgie et radiothérapie locorégionale ou chirurgie (7R0,1R1) et radiothérapie de l'aire ganglionnaire premier relai.

Parmi les 66 patients opérés, 42 ont reçu de la radiothérapie locale ou locorégionale: 21 patients étaient R0 et 20 étaient R1-R2. Nous ne disposons pas de la qualité d'exérèse pour deux de ces patients (tableau 6).

Tableau 7: Radiothérapie cible T et/ou N dans les catégories de type de résidu pour les patients ayant eu une chirurgie exérèse (N=66) (effectifs, pourcentages, p-value du test du Chi-deux)

Type chirurgie-exérèse	Radiothérapie T et/ou N		Total	p-value
	Non	Oui		
R0	17 (45%)	21 ⁽¹⁾ (55%)	38	0.08
R1-R2	6 (23%)	20 ⁽²⁾ (77%)	26	
Manquant	1	1	2	

(1) 14 sur cible T ; 12 sur cible N

(2) 19 sur cible T ; 8 sur cible N

Selon le lieu de prise en charge, les patients avec exérèse R1-R2 étaient irradiés dans 100% des cas en pédiatrie, 83% des cas dans les services AJA et 50% des cas dans les services d'oncologie médicale (tableau 7). On note toutefois que parmi les 4 patients R2 pris en charge en secteurs AJA et adulte, 2 patients ont présenté une progression tumorale précoce ayant probablement empêché la réalisation de la radiothérapie complémentaire.

Tableau 8: Radiothérapie locale (T et/ou N) (N=85) en fonction de la qualité d'exérèse en fonction du lieu de prise en charge

Lieu de prise en charge non connu = 7

8a : Pédiatrie (N=31) (effectifs, pourcentages, p-value du test exact de Fisher)

	Radiothérapie T et/ou N		Total	p-value
	Non	Oui		
Type chirurgie-exérèse				0.06
R0	7 (35%)	13 ⁽¹⁾ (65%)	20	
R1-R2	0 (0%)	10 ⁽²⁾ (100%)	10	
Manquant	0	1	1	

(1) 7 sur cible T ; 9 sur cible N

(2) 9 sur cible T ; 4 sur cible N

8b : AJA (N=12) (effectifs, pourcentages, p-value du test exact de Fisher)

	Radiothérapie T et/ou N		Total	p-value
	Non	Oui		
Type chirurgie-exérèse				0.55
R0	2 (40%)	3 ⁽¹⁾ (60%)	5 (100%)	
R1-R2	1 (17%)	5 ⁽²⁾ (83%)	6 (100%)	
Manquant	1	0	1	

(1) 2 sur cible T ; 1 sur cible N

(2) 5 sur cible T ; sur 2 cible N

8c : Adulte (N=16) (effectifs, pourcentages, p-value du test exact de Fisher)

	Radiothérapie T et/ou N		Total	p-value
	Non	Oui		
Type chirurgie-exérèse				1
R0	5 (50%)	5 ⁽¹⁾ (50%)	10 (100%)	
R1-R2	3 (50%)	3 ⁽²⁾ (50%)	6 (100%)	

(1) 5 sur cible T ; 2 sur cible N

(2) 3 sur cible T ; 2 sur cible

Statut en fin de traitement

Au total, 57% des patients étaient en réponse complète en fin de traitement, 60% dans les services de pédiatries, 50% dans les services AJA et 58% dans les services d'oncologie adulte (Tableau 8).

Parmi les 16 patients en réponse partielle en fin de traitement, 5 ont progressé dans un délai inférieur à 6 mois, 10 ont rechuté et 1 est perdu de vue. Tous les patients en progression en fin de traitement sont décédés.

La durée médiane de traitement, y compris traitement local, était de 7,95 mois [1,4 ;31,4] (soit 238,5 jours [0 ;981]).

Tableau 9: Caractéristiques de la prise en charge thérapeutique selon le lieu de prise en charge (effectifs, pourcentages ou médiane, minimum, maximum, moyenne, écart-type)

Caractéristiques	Total (N=117)	Pédiatrie (N=45)	AJA (N=24)	Adulte (N=39)	Non connu (N=9)
Durée traitement (jours) Méd.[Min.;Max]	238.5 [0;981]	265 [45;981]	224.5 [0;542]	227.5 [128;634]	
Statut fin traitement					
RC	66 (57%)	27 (60%)	12 (50%)	22 (58%)	5
RP	16 (14%)	5 (11%)	2 (8%)	6 (16%)	3
SD	1 (1%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	
PD	33 (28%)	13 (29%)	9 (38%)	10 (26%)	1
Manquant	1	0	0	1	

Données relatives au suivi et à la survie des patients

Suivi des patients

La durée médiane de suivi est de 92,2 mois (extrêmes parmi les patients vivants : 3.2-165.6 mois). Au moment de l'analyse, 54 patients (46%) étaient vivants.

Survie sans progression

La survie sans progression à 5 ans était de 42% pour l'ensemble de la population (Figure 2).

L'âge n'apparaît pas comme facteur pronostique avec dans le groupe 15-18 ans une survie de 45% et dans le groupe 19-25 ans une survie de 37% ($p = 0,21$).

La survie sans progression à 5 ans chez les patients porteurs d'un RMS localisé était de 59% contre 17% chez les patients métastatiques ($p < 10^{-3}$).

L'âge n'apparaît pas comme facteur pronostique avec dans le groupe 15-18 ans une survie de 45% et dans le groupe 19-25 ans une survie de 37% ($p = 0,21$).

Valeur pronostique de facteurs cliniques sur la survie sans progression

Les facteurs pronostiques retrouvés en analyse univariée sont : le site tumoral favorable ou défavorable, le stade IRS initial, l'envahissement ganglionnaire, la présence de métastases, l'histologie alvéolaire et l'index de chimiothérapie (Tableau 9).

En analyse multivariée, stratifiée sur l'histologie, seul le stade IRS et le statut métastatique sont identifiés comme facteurs pronostics indépendants.

Dans le modèle univarié et dans le modèle multivarié, le Score 1 de l'index de chimiothérapie est associé à un risque moins élevé de progression ou décès (HR [IC95%] : 0.44 [0.26;0.74], $p=0.002$ (figure 2D, Tableau 9)

Le lieu de prise en charge n'avait pas de retentissement sur l'EFS ($p=0,17$)

Tableau 10: Valeur pronostique de facteurs sur la survie sans progression – modèles de Cox univariés et multivarié (N=117)

	Modèle univarié			Modèle multivarié ⁽¹⁾	
	Nb evts/obs	HR univarié [IC95%]	p univarié	HR multivarié [IC95%]	p multivarié
Âge	68/117	1.05 [0.96;1.14]	0.31		
Âge					
15-18 ans	35/65	1 (ref)			
19-25 ans	33/52	1.36 [0.84;2.19]	0.21		
Taille tumorale					
<=5 cm	26/46	1 (ref)			
>5 cm	37/61	1.18 [0.71;1.94]	0.53		
Localisation				(2)	
Favorable	16/44	1 (ref)			
Défavorable	52/73	3.09 [1.76;5.44]	<10 ⁻³		
Stade IRS					0.02
IRS I	2/10	1 (ref)	<10 ⁻³	1 (ref)	
IRS II	7/23	1.59 [0.33;7.65]		0.99 [0.2;4.94]	
IRS III	59/83	5.78 [1.41;23.69]		2.85 [0.65;12.55]	
Extension ganglionnaire locorégionale			0.02	(3)	
Non	24/53	1 (ref)			
Oui	42/61	1.85 [1.12;3.06]			
Métastases					
Non	28/66	1 (ref)		1 (ref)	
Oui	40/50	3.48 [2.13;5.68]	<10 ⁻³	2.33 [1.37;3.96]	0.002
Histologie⁽¹⁾					
RMSA	45/59	1 (ref)			
RMSE	17/45	0.26 [0.15;0.45]	<10 ⁻³		
Autres	6/13	0.4 [0.13;0.71]			
Index de chimiothérapie					
Score 0	28/38	1 (ref)		1 (ref)	
Score 1	39/77	0.42 [0.26-0.68]	0.001	0.44 [0.26 ;0.74]	0.002

(1) La variable histologie ne respectant pas l'hypothèse des risques proportionnels que suppose le modèle de Cox, le modèle multivarié est stratifié sur cette variable histologie.

(2) (3) Pour information si les variables associées à p<0.20 dans le modèle univarié, étaient incluses une à une dans le modèle multivarié final, on aurait les résultats suivants :

(2) Localisation : HR [IC95%] = 0.998 [0.43;2.31], p=0.997

(3) Envahissement ganglionnaire locorégionale : HR [IC95%] = 0.82 [0.44-1.54], p=0.54

Figure 2 : Courbes de survie sans progression (n=117)

Figure A : Courbe de survie sans progression sur toute la cohorte (n=117)

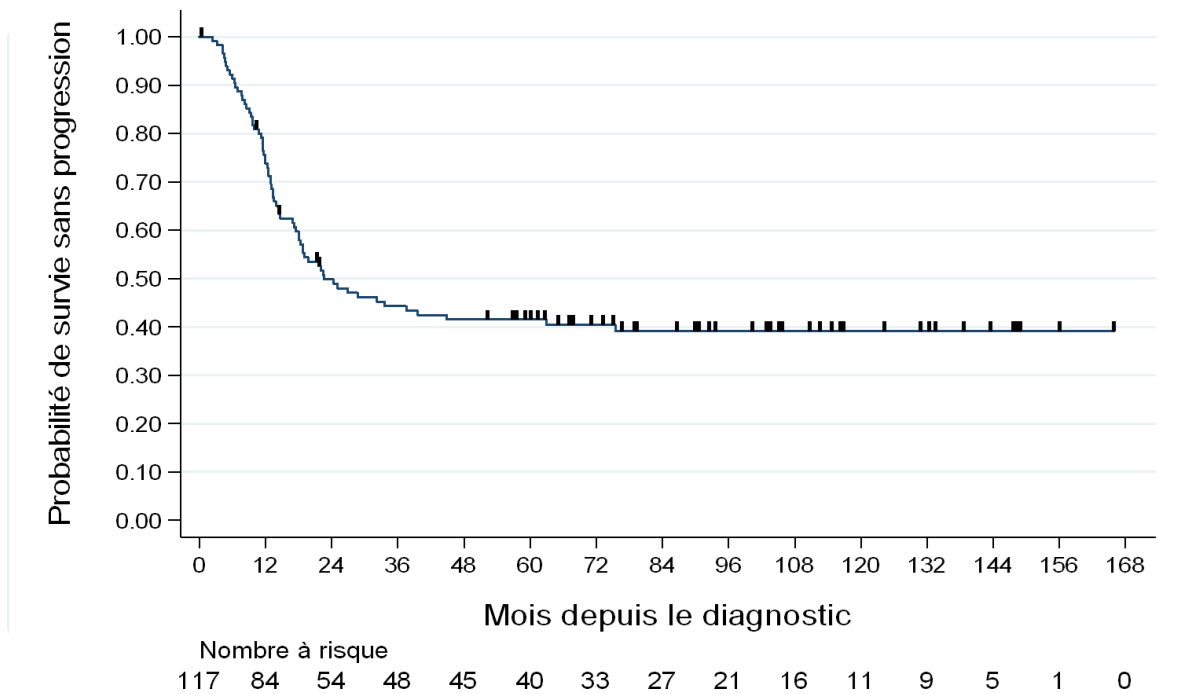


Figure B : Courbe de survie sans progression en fonction du statut localisé ou métastatique ((p-value du test du log-rank 10^{-3}))

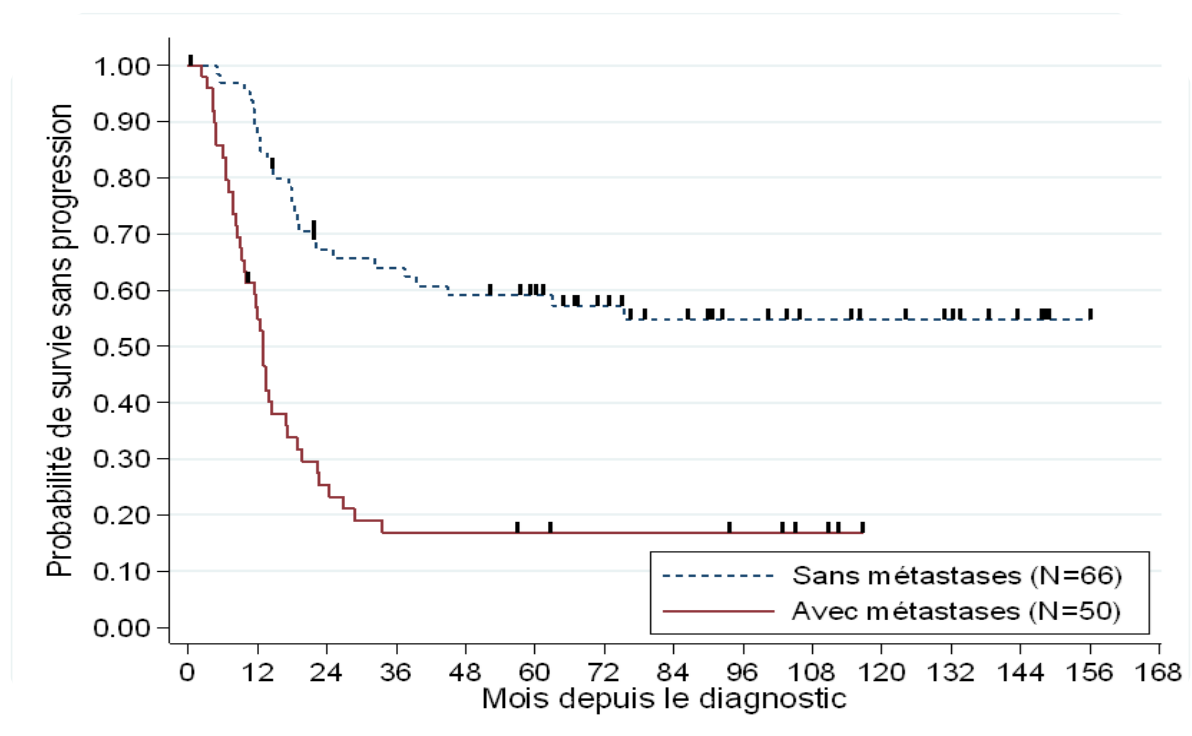
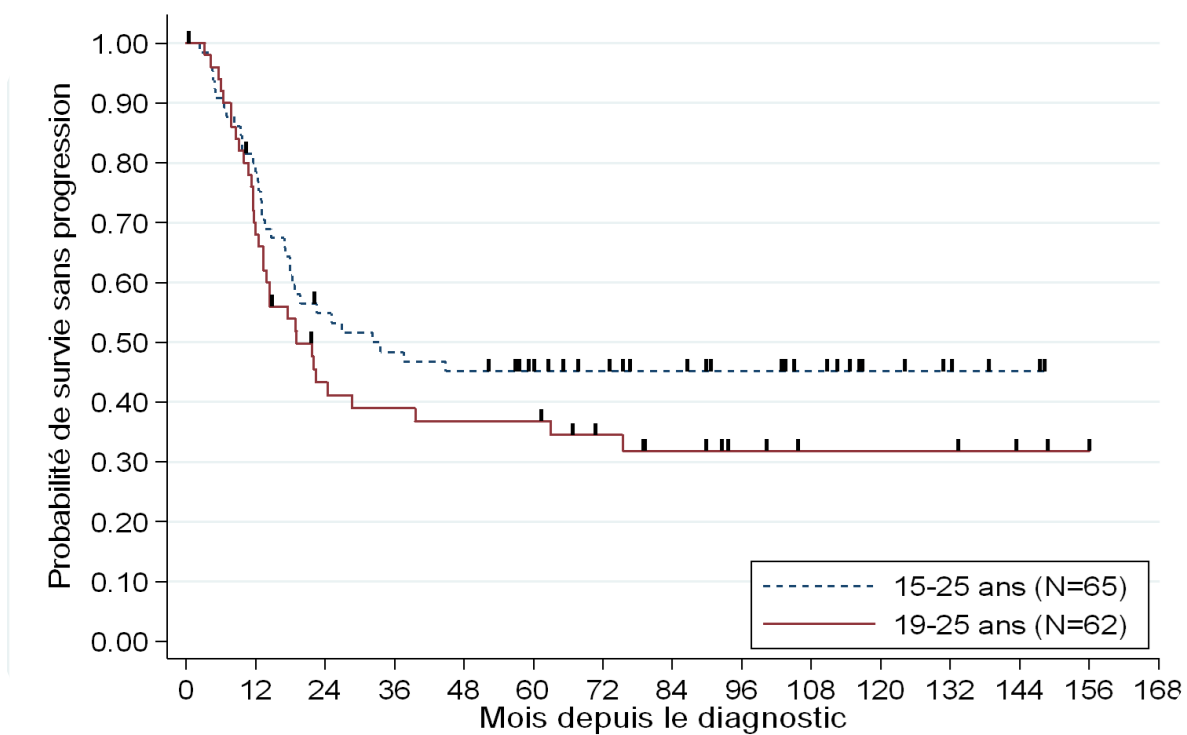


Figure C : Courbe de survie sans progression en fonction de l'âge ((p-value du test du log-rank =0,21)



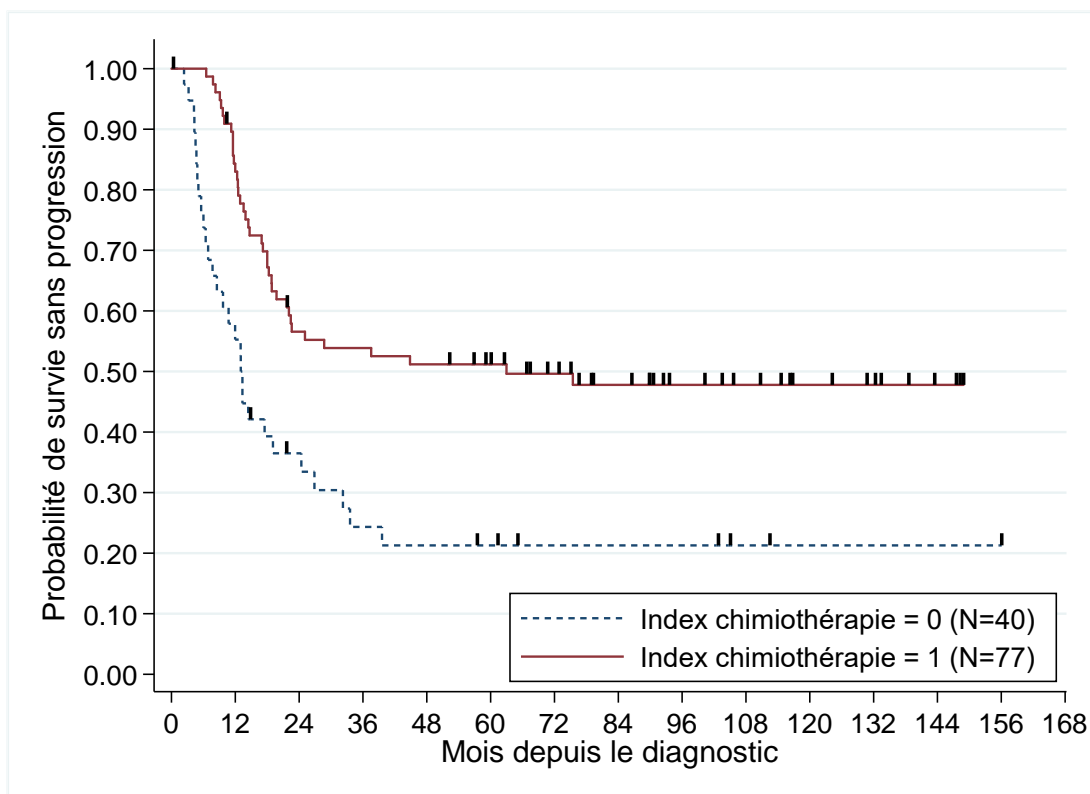
Valeurs pronostiques du type de traitement reçu sur la survie sans récurrence

Index de chimiothérapie et survie sans progression

Pour l'index de chimiothérapie = 0, le nombre d'événements (progression et/ou décès) est de 29 (tous ont rechuté).

Pour l'index de chimiothérapie = 1, le nombre d'événements est de 39 (dont 38 rechutes et 1 décès pour cause de second cancer sans rechute préalable) (figure 2D)

Figure 2D : Courbe de survie sans progression en fonction de l'index de chimiothérapie (p-value du test du log-rank 10^{-3})



Dans le modèle univarié et dans le modèle multivarié avec le stade IRS et le statut métastatique, stratifié sur l'histologie, le Score 1 de l'index de chimiothérapie est associé à un risque moins élevé de progression ou décès (HR [IC95%] : 0.44 [0.26;0.74], p=0.002 (figure 2D, Tableau 10)

Tableau 11 : Valeur pronostique de l'index de chimiothérapie sur la survie sans progression – modèles de Cox univariés et multivarié (N=115 patients sous chimiothérapie)

	Modèle univarié			Modèle multivarié ⁽¹⁾	
	Nb evts/obs	HR univarié [IC95%]	p univarié	HR multivarié [IC95%]	p multivarié
Stade IRS			<10 ⁻³		0.009
IRS I	2/10	1 (ref)		1 (ref)	
IRS II	7/23	1.59 [0.33;7.65]		0.81 [0.16;4.17]	
IRS III	59/83	5.78 [1.41;23.69]		2.9 [0.66;12.78]	
Métastases					
Non	28/66	1 (ref)		1 (ref)	
Oui	40/50	3.48 [2.13;5.68]	<10 ⁻³	1.86 [1.06;3.24]	0.03
Histologie⁽¹⁾			<10 ⁻³		
RMSA	45/59	1 (ref)			
RMSE	17/45	0.26 [0.15;0.45]			
Autres	6/13	0.4 [0.13;0.71]			
Index de chimiothérapie					
Score 0	28/38	1 (ref)		1 (ref)	
Score 1	39/77	0.42 [0.26;0.68]	0.001	0.44 [0.26;0.74]	0.002

(1) La variable histologie ne respectant pas l'hypothèse des risques proportionnels que suppose le modèle de Cox, le modèle multivarié est stratifié sur cette variable histologie.

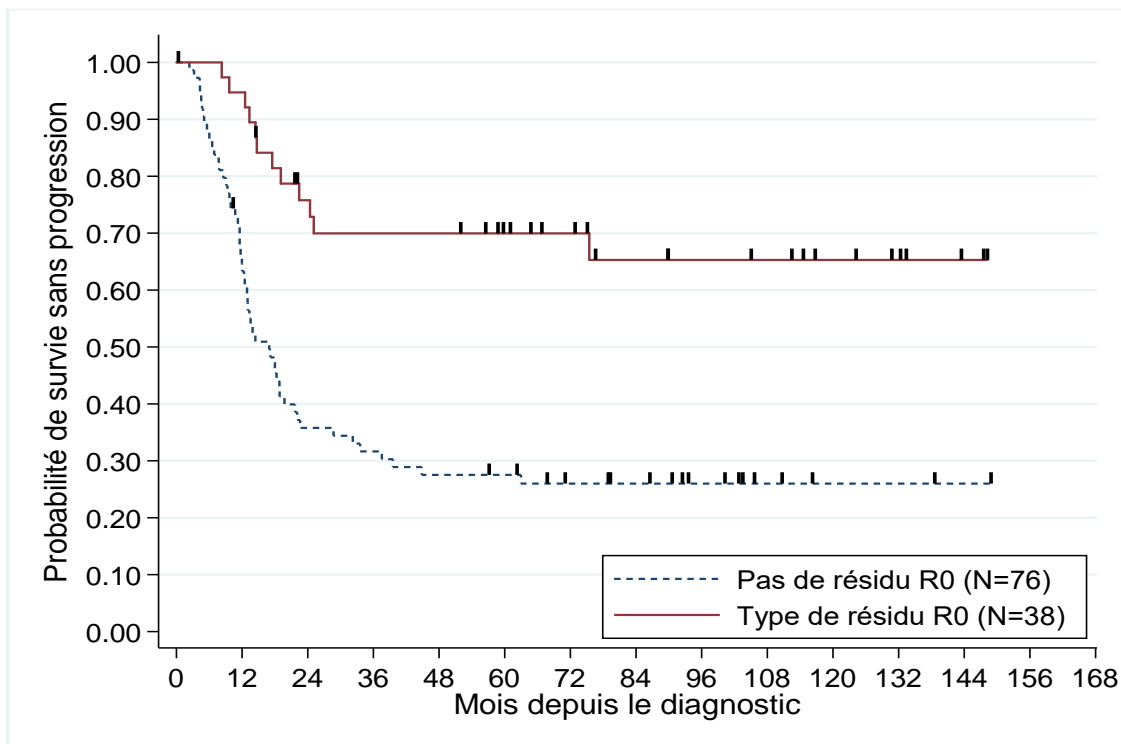
Qualité de l'exérèse et survie sans progression

Les données concernant la qualité d'exérèse sont manquantes pour trois patients.

Parmi les 38 patients ayant eu une chirurgie R0, le nombre d'évènements est de 12 (dont 11 rechutes et 1 décès pour cause de second cancer sans rechute préalable).

76 patients n'ont pas été opérés ou ont eu une exérèse R1, 54 sont décédés (Figure 2 E)

Figure 2 E : Courbe de survie sans progression en fonction de l'index de chimiothérapie (p-value du test du log-rank 10^{-3})



En analyse univariée, la qualité R0 de l'exérèse est associée à un risque moins élevé de progression ou de décès [IC95%] : 0.28 [0.15;0.53], $p < 10^{-3}$. Cette association n'est pas retrouvée en analyse multivariée avec le stade IRS et le statut métastatique, stratifié sur l'histologie [IC95%] : 0.53 [0.24;1.19], $p = 0.12$ (tableau 11)

Tableau 12: Valeur pronostique du type de résidu R0 sur la survie sans progression – modèles de Cox univariés et multivarié (N=117)

	Modèle univarié			Modèle multivarié ⁽¹⁾	
	Nb evts/obs	HR univarié [IC95%]	p univarié	HR multivarié [IC95%]	p multivarié
Stade IRS			<10 ⁻³		0.19
IRS I	2/10	1 (ref)		1 (ref)	
IRS II	7/23	1.59 [0.33;7.65]		0.86 [0.17;4.35]	
IRS III	59/83	5.78 [1.41;23.69]		1.91 [0.39;9.39]	
Métastases					
Non	28/66	1 (ref)		1 (ref)	
Oui	40/50	3.48 [2.13;5.68]	<10 ⁻³	2.32 [1.35;3.99]	0.002
Histologie⁽¹⁾			<10 ⁻³		
RMSA	45/59	1 (ref)			
RMSE	17/45	0.26 [0.15;0.45]			
Autres	6/13	0.4 [0.13;0.71]			
Type de résidu R0					
Non	54/76	1 (ref)		1 (ref)	
Oui	12/38	0.28 [0.15;0.53]	<10 ⁻³	0.53 [0.24;1.19]	0.12

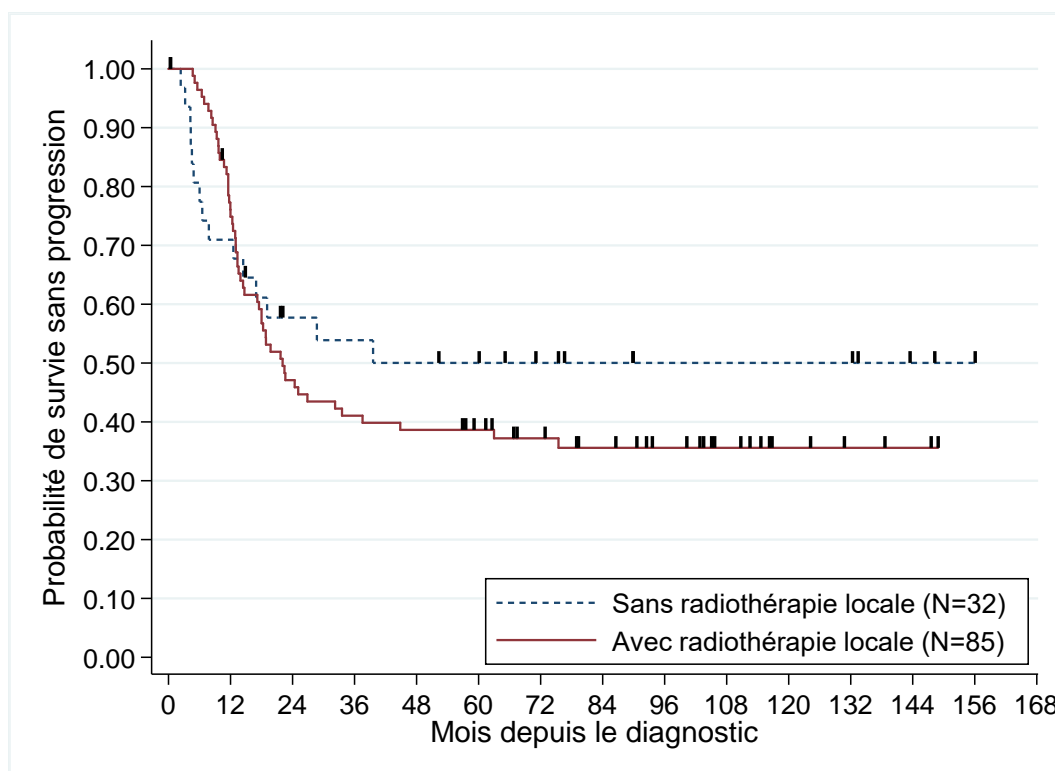
(1) La variable histologie ne respectant pas l'hypothèse des risques proportionnels que suppose le modèle de Cox, le modèle multivarié est stratifié sur cette variable histologie.

Impact de la radiothérapie locale sur la survie sans récurrence

Pour les patients sans radiothérapie locale le nombre d'événements (progression et/ou décès) est de 15 (tous ont rechuté).

Pour les patients avec radiothérapie locale, le nombre d'événements est de 53 (dont 52 rechutes et 1 décès pour cause de second cancer sans rechute préalable).

Figure 2E : Courbe de survie sans récurrence en fonction de la réalisation ou non d'une radiothérapie locale et/ou locorégionale (p-value du test du log-rank 10^{-3})



L'effet de l'appartenance à un groupe radiothérapie locale (Oui/Non) n'est pas constant au cours du temps, un modèle de Cox avec la radiothérapie locale en facteur pronostique à analyser ne serait pas valide (il n'y aurait pas respect de l'hypothèse de proportionnalité des risques).

Survie globale

Dans notre cohorte, la survie globale à 5 ans est de 46% (figure 3).

La survie globale des patients non métastatiques était de 66% contre 18% pour les patients métastatiques.

La différence d'OS entre les groupes d'âge est là encore non significative ($p=0,38$).

Figure 3 : Courbes de survie globale (N=117),

Figure A : Courbe de survie sur toute la cohorte (N=117)

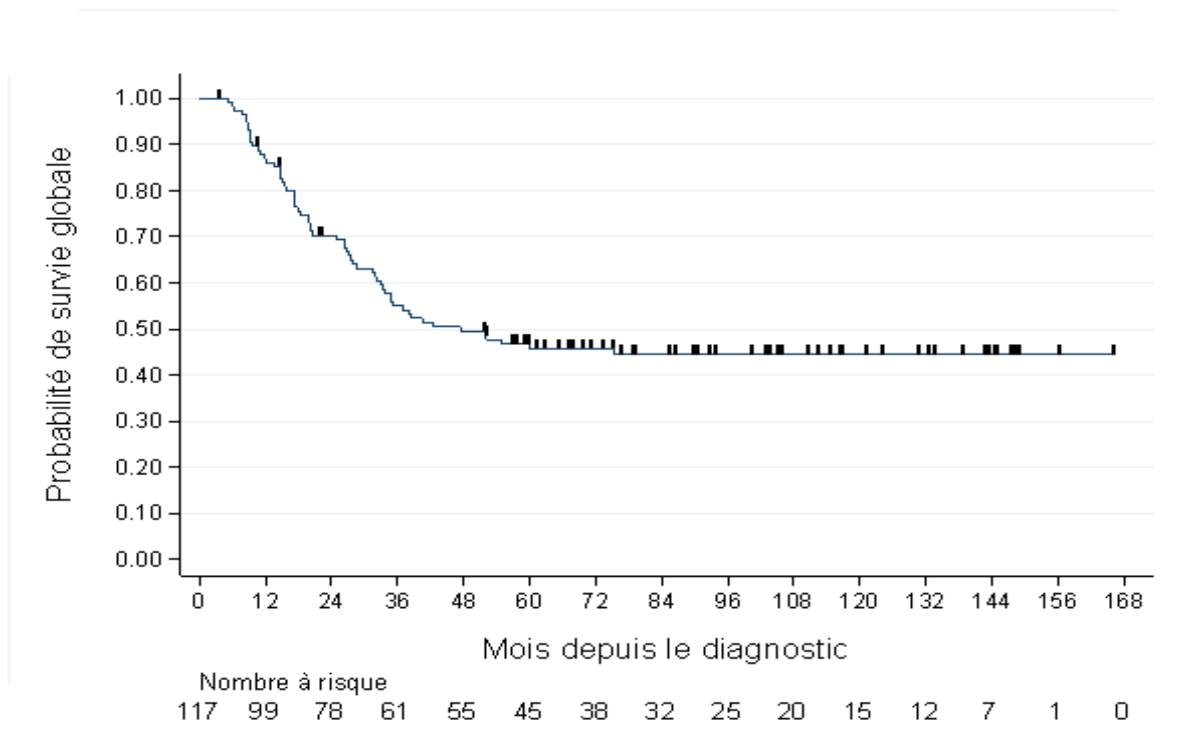


Figure B : Courbe de survie globale en fonction du statut métastatique (p-value du test du log-rank $<10^{-3}$)

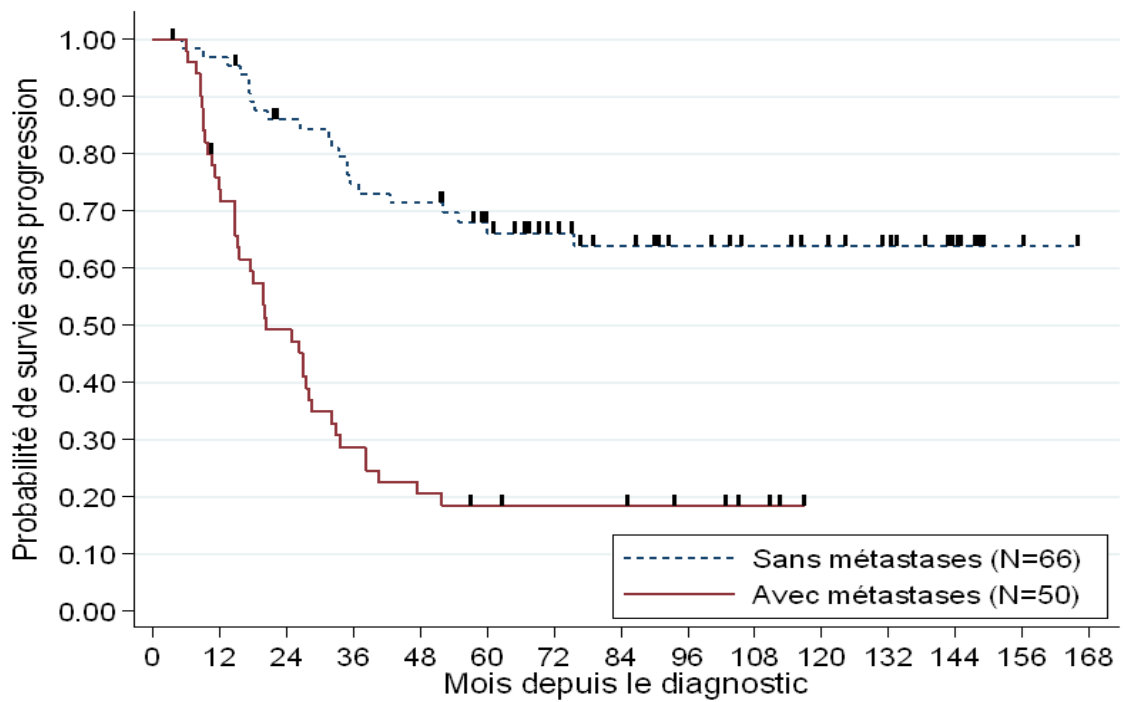
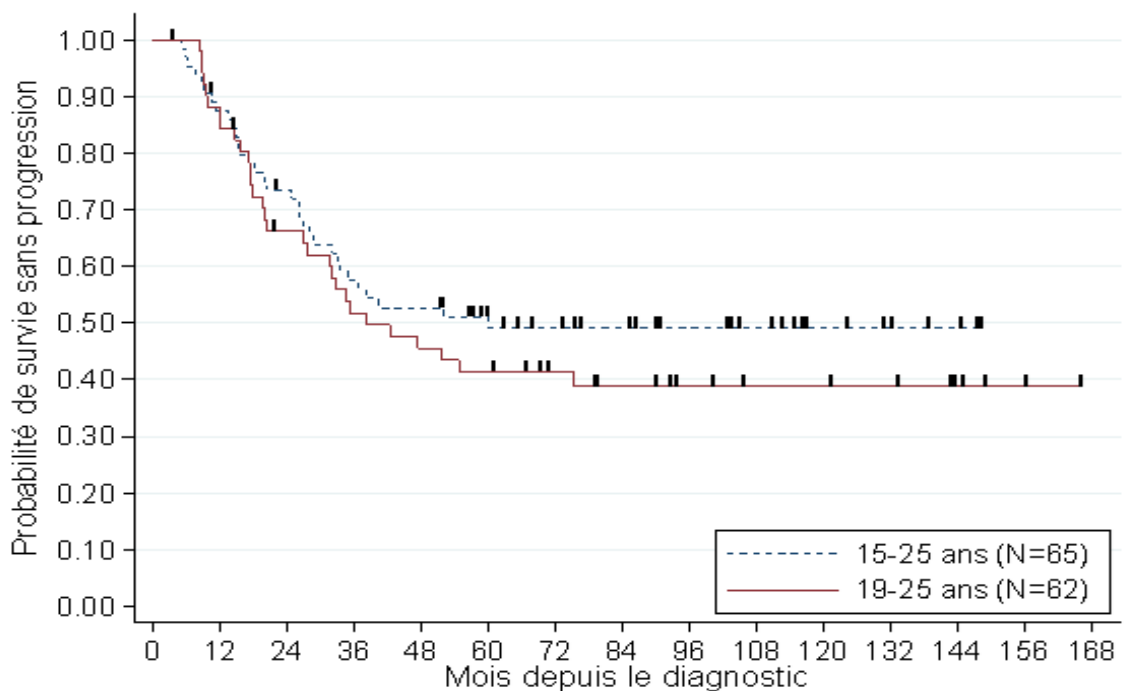


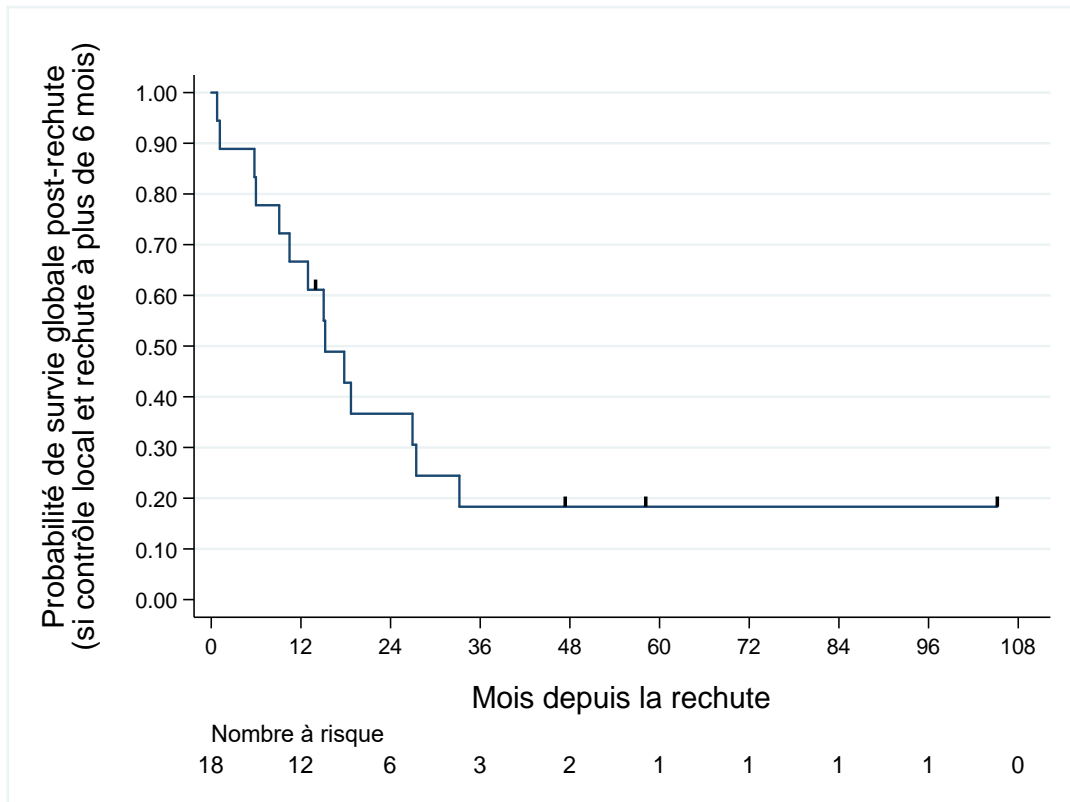
Figure C : Courbe de survie globale en fonction de l'âge (p-value du test de log-rank=0.38)



Survie après rechute

19 patients (16%) ont rechuté après obtention du contrôle local. Nous avons défini en contrôle local tout patient en RC ou RP sans rechute à 6 mois de fin de traitement. La survie globale à 5 ans dans cette population est de 18 %.

Figure 4 : Courbe de survie globale après rechute après contrôle local



DISCUSSION

Notre étude confirme le mauvais pronostic des RMS dans la population AJA avec une survie sans progression à 5 ans de 42% pour l'ensemble de la population, 59% pour les patients porteurs d'une tumeur localisée. Cette survie est similaire aux données de la littérature^{24, 29} et est inférieure à celle retrouvée dans la population pédiatrique du protocole RMS 2005, qui elle est de 71%. Les récidives ont un pronostic très sombre conforme aux données de la littérature³⁰, avec une survie globale de 18% à 5 ans.

Nous avons pu confirmer la valeur pronostique du statut métastatique et du stade IRS au diagnostic, qui sont des facteurs pronostiques connus chez l'enfant. L'identification du stade IRS comme facteur pronostic indépendant confirme que le contrôle local de la maladie reste la pierre angulaire du traitement du rhabdomyosarcome dans la population AJA.

Les autres facteurs pronostiques au diagnostic identifiés chez l'enfant, n'ont pas été retrouvés en analyse multivariée dans notre étude : la localisation défavorable, la présence d'une extension ganglionnaire locale et l'histologie. Il y a plusieurs explications, la première est bien sûr un manque de puissance. La seconde, un manque de représentation des facteurs protecteurs (localisation favorable, N0 et histologie embryonnaire) qui ne nous permet pas d'être discriminants.

En effet, les patients AJA de notre cohorte présentaient plus fréquemment des facteurs pronostiques défavorables :

Sur le plan histologique, nos patients présentaient dans la moitié des cas un RMS alvéolaire et dans environ 10% des cas un RMS de type histologique dit « adulte ». Cette répartition semble spécifique à la population d'adolescents jeunes adultes. En effet, chez l'enfant, les formes embryonnaires prédominent largement (60%) suivies des formes alvéolaires (33%). Les formes de type adulte sont rares.^{17, 18} Chez les adultes, les rhabdomyosarcomes embryonnaires et alvéolaires sont moins fréquents et une proportion plus importante de RMS pléomorphes est retrouvée (entre 12-20% selon les études)^{14 24 25}.

Dans notre cohorte comme dans la littérature, une majorité des AJA présentait une localisation défavorable^{14,24}. Cinquante-quatre pour cent d'entre eux avaient une extension ganglionnaire locorégionale ce qui est supérieur à la fréquence rapportée de cette atteinte qui est de 16 % chez l'enfant¹⁸ et chez 25 % chez l'adulte l'adulte¹⁵.

De la même façon, 47% des patients étaient métastatiques au diagnostic alors que les données retrouvées dans la littérature décrivent un taux de 20% chez les enfants⁵ et de 32% chez les adultes²⁹.

Notre étude avait pour objectifs secondaires de décrire la prise en charge thérapeutique des AJA porteurs d'un RMS en France et d'en évaluer l'impact sur l'EFS. En effet, pour certains auteurs le pronostic des patients AJA peut être amélioré par un traitement multimodal tel que décrit dans les protocoles pédiatriques. Dans une étude rétrospective publiée en 2018³¹ portant sur 2 312 patients, les patients AJA et adultes traités selon des protocoles pédiatriques ont une meilleure survie globale comparativement aux patients traités selon les protocoles adultes. Dans notre étude, la majorité des patients a reçu un traitement multimodal comprenant de la chirurgie, de la radiothérapie et un traitement systémique sans que, pour autant, l'on observe une amélioration de leur pronostic comparativement aux données de la littérature.

Notre étude a été conduite sur des patients pris en charge entre 2004 et 2016 soit avant que les nouvelles recommandations de l'ESMO ne préconisent de suivre les recommandations pédiatriques pour la prise en charge des RMS¹⁶. En France, les médecins en charge des AJA ont anticipé ces préconisations puisque, dans notre étude, les patients ont été traités par des associations de chimiothérapie de type pédiatrique (IVA, IVADo) dans 88% des cas. Cependant, les recommandations pédiatriques préconisent 9 cures de ce type. Dans ce contexte, dans une étude portant sur 104 patients âgés de plus de 10 ans et porteurs d'un RMS, Ferrari et al²⁶ ont élaboré un score de chimiothérapie en fonction du type de chimiothérapie reçu et du nombre de cures réalisées. Ce score était de 1 si le patient avait reçu une polychimiothérapie incluant un alkylant, et de la doxorubicine ou de l'actinomycine ou de la vincristine et plus de 8 cycles et de 0 dans les autres cas. Un score de 1 était retrouvé chez 85% des 10-19 ans contre 32% chez les patients plus âgés. Ce score était un facteur pronostique indépendant sur la survie.

Dans notre étude, 67% des patients ont un score de 1 : 80% des patients traités dans un service d'oncologie pédiatrique, 48% dans un service AJA et 62% dans un service adulte. Parmi ceux qui ont un score de zéro, 31 (82%), ont reçu moins de 8 cycles. Une des explications pourrait être la toxicité observée mais nous ne disposons pas de cette information. Dans ce cas, l'expérience de la toxicité des traitements pédiatriques que vont acquérir les oncologues adultes, pourrait permettre de prolonger la durée de la chimiothérapie et probablement d'améliorer le pronostic. Une autre explication pourrait être que certains patients de notre

étude ont été traités selon les recommandations de l'ESMO pour le traitement des sarcomes des tissus mous qui préconisent trois à cinq cures de chimiothérapie néoadjuvante dans un but de contrôle local et de la chimiothérapie adjuvante uniquement dans les formes de haut risque. Notre étude confirme que le score de chimiothérapie tel que défini par Ferrari est un facteur pronostic indépendant sur la survie sans récurrence. Le type et la durée de la chimiothérapie ont donc tous deux un rôle important dans la prise en charge thérapeutique des AJA porteurs d'un RMS.

Bisogno et al¹⁸ ont montré récemment que l'ajout d'un traitement d'entretien associant vinorelbine et cyclophosphamide pendant six mois permettait une amélioration de la survie pour les patients porteurs d'un RMS de haut risque¹⁸. Dans notre étude, 33% des patients ont reçu un traitement d'entretien (45% pour ceux pris en charge en pédiatrie, 35% en secteur AJA et 24% en secteur adulte). Les effectifs sont cependant insuffisants pour en évaluer l'impact sur la survie sans récurrence.

Bompas et al en 2018²⁵ ont identifié dans la population adulte deux facteurs pronostiques indépendants sur la survie globale : la qualité de la résection R0 et la réalisation d'une radiothérapie adjuvante. Dans notre étude, une chirurgie a été réalisée chez 66 patients (56.4%) et a permis une exérèse R0 chez 38 d'entre eux (57.5%). Il n'y avait pas de différence significative concernant la qualité d'exérèse selon le lieu de prise en charge. Dans notre étude, la qualité de résection R0 n'apparaît pas en analyse multivariée comme facteur pronostique indépendant sur la survie sans progression.

Les modalités du traitement local étaient par ailleurs globalement identiques quel que soit le lieu de prise en charge même si l'on observe un pourcentage plus élevé de patients traités par chirurgie et radiothérapie chez les patients pris en charge en secteur pédiatrique comparativement au reste de la population (53% versus 31,7%). Inversement, 47% des patients pris en charge en secteur AJA ou en adulte ont eu une radiothérapie exclusive contre seulement 28% des enfants. Au total, 85 patients sur les 110 pour lesquels nous avons l'information ont reçu une radiothérapie locale. De même que pour la qualité d'exérèse, dans notre étude, la réalisation d'une radiothérapie locale n'apparaît pas comme facteur pronostique indépendant sur la survie sans progression.

Limites

D'après notre étude, la prise en charge sur le territoire semble homogène. Mais d'autres études ont retrouvé une plus grande hétérogénéité^{31 26}. Nous avons recueilli les données de patients issus de bases de données existantes mais tous les centres n'ont pas répondu. Une grande proportion des patients dont nous n'avons pu recueillir les données ont été traités dans les services adultes. De plus la majorité des centres qui n'ont pas répondu n'ont pas de service d'oncologie pédiatrique. Ces données pourraient expliquer les modalités de traitement similaire entre les services de pédiatrie et adulte dans notre étude. Dans l'étude italienne de Ferrari et al. une différence de prise en charge significative avait été mise en évidence en fonction de la présence ou non d'un service de pédiatrie au sein de l'établissement.

Enfin, notre étude est une étude rétrospective, tous les patients AJA pris en charge en France pour un rhabdomyosarcome sur la période étudiée n'ont donc pas été inclus. Ce manque de puissance ne nous a sans doute pas permis de mettre en évidence certains facteurs pronostiques en analyse multivariée.

CONCLUSION

Le pronostic des AJA porteurs d'un RMS reste inférieur à celui des enfants malgré un traitement multimodal. Cette différence est en partie liée aux caractéristiques initiales de la maladie plus défavorables dans cette population. Une étude ancillaire de biologie moléculaire est par ailleurs actuellement en cours. Elle devrait nous permettre de mieux étudier les caractéristiques tumorales au diagnostic dans cette population, caractéristiques qui pourraient également expliquer le pronostic péjoratif de ces tumeurs comparativement à celles décrites chez l'enfant.

En France, les patients AJA bénéficient la plupart du temps d'une prise en charge multimodale qui reste cependant hétérogène en fonction de leur âge et du lieu de prise en charge.

L'étude FaR RMS conduite par l'EpSSg porte sur la prise en charge thérapeutique des patients, quel que soit leur âge, porteurs d'un rhabdomyosarcome non pleomorphe, au diagnostic mais également à la rechute. L'objectif principal de cette étude est de définir la meilleure prise en charge thérapeutique en fonction des caractéristiques initiales de la maladie mais également de définir le meilleur traitement à la rechute. Son ouverture prochaine en France devrait donc permettre d'homogénéiser la prise en charge thérapeutique de l'ensemble des patients et peut être, à terme, d'améliorer leur pronostic.

REFERENCES

1. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000–2004: *Eur J Cancer Prev*. 2010;19(3):173-181. doi:10.1097/CEJ.0b013e32833876c0
2. La Quaglia MP, Heller G, Ghavimi F, et al. The effect of age at diagnosis on outcome in rhabdomyosarcoma. *Cancer*. 1994;73(1):109-117. doi:10.1002/1097-0142(19940101)73:1<109::aid-cnrcr2820730120>3.0.co;2-s
3. Egas-Bejar D, Huh WW. Rhabdomyosarcoma in adolescent and young adult patients: current perspectives. *Adolesc Health Med Ther*. 2014;5:115-125. doi:10.2147/AHMT.S44582
4. Raze T, Lacour B, Cowpli-Bony A, et al. Cancer Among Adolescents and Young Adults Between 2000 and 2016 in France: Incidence and Improved Survival. *J Adolesc Young Adult Oncol*. Published online May 15, 2020. doi:10.1089/jayao.2020.0017
5. Van Gaal JC, De Bont ESJM, Kaal SEJ, Versleijen-Jonkers Y, van der Graaf WTA. Building the bridge between rhabdomyosarcoma in children, adolescents and young adults: The road ahead. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;82(3):259-279. doi:10.1016/j.critrevonc.2011.06.005
6. Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. *Cancer*. 1993;71(5):1904-1922. doi:10.1002/1097-0142(19930301)71:5<1904::aid-cnrcr2820710530>3.0.co;2-x
7. Parham DM, Ellison DA. Rhabdomyosarcomas in Adults and Children: An Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(10):1454-1465. doi:10.1043/1543-2165(2006)130[1454:RIAACA]2.0.CO;2
8. Rudzinski ER, Anderson JR, Hawkins DS, Skapek SX, Parham DM, Teot LA. The World Health Organization Classification of Skeletal Muscle Tumors in Pediatric Rhabdomyosarcoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(10):1281-1287. doi:10.5858/arpa.2014-0475-OA
9. Seki M, Nishimura R, Yoshida K, et al. Integrated genetic and epigenetic analysis defines novel molecular subgroups in rhabdomyosarcoma. *Nat Commun*. 2015;6(1):7557. doi:10.1038/ncomms8557
10. Agaram NP, Chen C-L, Zhang L, LaQuaglia MP, Wexler L, Antonescu CR. Recurrent MYOD1 Mutations in Pediatric and Adult Sclerosing and Spindle cell Rhabdomyosarcomas – Evidence for a Common Pathogenesis. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014;53(9):779-787. doi:10.1002/gcc.22187
11. Agaram NP, LaQuaglia MP, Alaggio R, et al. MYOD1-Mutant Spindle Cell and Sclerosing Rhabdomyosarcoma: An Aggressive Subtype Irrespective of Age. A Reappraisal for Molecular Classification and Risk Stratification. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2019;32(1):27-36. doi:10.1038/s41379-018-0120-9
12. Dantonello TM, Int-Veen C, Winkler P, et al. Initial Patient Characteristics Can Predict Pattern and Risk of Relapse in Localized Rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):406-413. doi:10.1200/JCO.2007.12.2382

13. Modritz D, Ladenstein R, Pötschger U, et al. Treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: Austrian results within the CWS 96 study. *Wien Klin Wochenschr.* 2005;117(5-6):196-209. doi:10.1007/s00508-004-5-0285-8
14. Sultan I, Qaddoumi I, Yaser S, Rodriguez-Galindo C, Ferrari A. Comparing Adult and Pediatric Rhabdomyosarcoma in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, 1973 to 2005: An Analysis of 2,600 Patients. *J Clin Oncol.* 2009;27(20):3391-3397. doi:10.1200/JCO.2008.19.7483
15. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25:iii102-iii112. doi:10.1093/annonc/mdu254
16. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29:iv51-iv67. doi:10.1093/annonc/mdy096
17. Bisogno G, Jenney M, Bergeron C, et al. Addition of dose-intensified doxorubicin to standard chemotherapy for rhabdomyosarcoma (EpSSG RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1061-1071. doi:10.1016/S1470-2045(18)30337-1
18. Bisogno G, De Salvo GL, Bergeron C, et al. Vinorelbine and continuous low-dose cyclophosphamide as maintenance chemotherapy in patients with high-risk rhabdomyosarcoma (RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1566-1575. doi:10.1016/S1470-2045(19)30617-5
19. van Erp AEM, Versleijen-Jonkers YMH, van der Graaf WTA, Fleuren EDG. Targeted Therapy–based Combination Treatment in Rhabdomyosarcoma. *Mol Cancer Ther.* 2018;17(7):1365-1380. doi:10.1158/1535-7163.MCT-17-1131
20. Gupta AA, Anderson JR, Pappo AS, et al. Patterns of Chemotherapy-Induced Toxicities in Younger Children and Adolescents with Rhabdomyosarcoma: A Report from the Children’s Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. *Cancer.* 2012;118(4):1130-1137. doi:10.1002/cncr.26358
21. Nakano K, Ae K, Matsumoto S, Takahashi S. The VAC regimen for adult rhabdomyosarcoma: Differences between adolescent/young adult and older patients. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2020;16(2). doi:10.1111/ajco.13279
22. Malempati S, Hawkins DS. Rhabdomyosarcoma: Review of the Children’s Oncology Group (COG) soft-tissue Sarcoma committee experience and rationale for current COG studies: COG Rhabdomyosarcoma Experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(1):5-10. doi:10.1002/pbc.24118
23. Chen I, Pasalic D, Fischer-Valuck B, et al. Disparity in Outcomes for Adolescent and Young Adult Patients Diagnosed With Pediatric Solid Tumors Across 4 Decades: *Am J Clin Oncol.* 2018;41(5):471-475. doi:10.1097/COC.0000000000000304
24. Gerber NK, Wexler LH, Singer S, et al. Adult Rhabdomyosarcoma Survival Improved With Treatment on Multimodality Protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(1):58-63. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.12.016

25. Bompas E, Campion L, Italiano A, et al. Outcome of 449 adult patients with rhabdomyosarcoma: an observational ambispective nationwide study. *Cancer Med.* 2018;7(8):4023-4035. doi:10.1002/cam4.1374
26. Ferrari A, Bernasconi A, Bergamaschi L, et al. Impact of Rhabdomyosarcoma Treatment Modalities by Age in a Population-Based Setting. *J Adolesc Young Adult Oncol.* Published online July 30, 2020:jayao.2020.0043. doi:10.1089/jayao.2020.0043
27. Hettmer S, Archer NM, Somers GR, et al. Anaplastic rhabdomyosarcoma in *TP53* germline mutation carriers: *TP53* and Anaplastic Rhabdomyosarcoma. *Cancer.* 2014;120(7):1068-1075. doi:10.1002/cncr.28507
28. Qualman S, Lynch J, Bridge J, et al. Prevalence and clinical impact of anaplasia in childhood rhabdomyosarcoma: A report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2008;113(11):3242-3247. doi:10.1002/cncr.23929
29. Dumont SN, Araujo DM, Munsell MF, et al. Management and outcome of 239 adolescent and adult rhabdomyosarcoma patients. *Cancer Med.* 2013;2(4):553-563. doi:10.1002/cam4.92
30. Defachelles AS, Bogart E, Casanova M, et al. Randomized phase 2 trial of the combination of vincristine and irinotecan with or without temozolomide, in children and adults with refractory or relapsed rhabdomyosarcoma (RMS). *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):10000-10000. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.10000
31. Fischer TD, Gaitonde SG, Bandera BC, et al. Pediatric-protocol of multimodal therapy is associated with improved survival in AYAs and adults with rhabdomyosarcoma. *Surgery.* 2018;163(2):324-329. doi:10.1016/j.surg.2017.10.027

RESUME

TITRE : Etude clinique du rhabdomyosarcome dans la population adolescents et jeunes adultes.

INTRODUCTION : Le rhabdomyosarcome (RMS) dans la population adolescents et jeunes-adultes (AJA) est de mauvais pronostic. Les objectifs de notre étude étaient d'étudier la valeur pronostique des facteurs cliniques pronostiques chez l'enfant sur la survie sans progression des AJA porteurs d'un RMS et d'étudier leur prise en charge thérapeutique en fonction du lieu de prise en charge.

MATERIEL ET METHODES : Nous avons étudié rétrospectivement les caractéristiques cliniques initiales et la prise en charge thérapeutique des patients AJA (15-25 ans) porteurs d'un RMS pris en charge en France et issus des bases RMS 2005, RRePS, et Netsarc et coticabase. **RESULTATS :** 117 patients âgés de 15 à 25 ans ont été inclus. La survie sans progression à 5 ans était de 42% pour l'ensemble de la population. Parmi les facteurs pronostiques connus chez l'enfant, le site tumoral favorable ou défavorable, le stade IRS initial, l'envahissement ganglionnaire, le caractère métastatique et l'histologie étaient retrouvés comme facteurs pronostiques en analyse univariée. En analyse multivariée, seuls le stade IRS et le statut métastatique étaient retrouvés comme pronostiques. L'âge et le lieu de prise en charge n'avaient pas de retentissement sur la survie. La grande majorité des patients a reçu de la chimiothérapie de type pédiatrique mais seulement 27% ont reçu plus de 8 cycles. Un index de chimiothérapie avec un score à 1 était significativement associé à un risque moins élevé de progression ou de décès. 109 patients ont pu bénéficier d'un traitement local. Il n'y avait pas de différence significative selon le lieu de prise en charge.

CONCLUSION : Le pronostic des AJA porteurs d'un RMS reste inférieur à celui des enfants malgré un traitement multimodal. Cette différence est en partie liée aux caractéristiques initiales de la maladie plus défavorables dans cette population. L'inclusion de ces patients quel que soit leur âge dans la future étude FarR RMS devrait permettre une homogénéisation de leur prise en charge thérapeutique et, à terme, une amélioration de leur pronostic.

ABSTRACTS

TITLE: Clinical study of rhabdomyosarcoma in the adolescent and young adult population

INTRODUCTION : Rhabdomyosarcoma (RMS) in the adolescent and young adult (AYA) population carry a poor prognosis. The objectives of our study were to evaluate the prognostic relevance of the clinical prognostic factors in children regarding progression-free survival of AYA with RMS and to assess their therapeutic management according to the department of therapeutic care.

MATERIALS AND METHODS: We retrospectively studied the initial clinical characteristics and the therapeutic management of AYA patients (15-25 years old) with RMS treated in France using RMS 2005, RRePS, Netsarc and conticabase. **RESULTS:** 117 patients aged from 15 to 25 years old were included. Progression-free survival at 5 years was 42% for the whole population. Among the known prognostic factors in children, favorable or unfavorable tumor site, initial IRS stage, lymph node invasion, metastaticity and histology were found as prognostic factors in univariate analysis. In multivariate analysis, only IRS stage and metastatic status were found as prognostic factors. Age and place of care had no effect on survival. The vast majority of patients received pediatric chemotherapy but only 27% received more than 8 cycles. A chemotherapy index score of 1 was significantly associated with a lower risk of progression or death. 109 patients received local treatment. There was no significant difference resulting from the place of care.

CONCLUSION: The prognosis of AYA with RMS remains lower than what is it of children despite multimodal treatment. This difference is partly related to the more unfavorable initial characteristics of the disease in this population. The inclusion of these patients, regardless of age, in the future FarR RMS study should lead to a homogenization of their therapeutic management and, ultimately, an improvement in their prognosis.

TITRE : Etude clinique du rhabdomyosarcome dans la population adolescents et jeunes adultes.

INTRODUCTION : Le rhabdomyosarcome (RMS) dans la population adolescents et jeunes-adultes (AJA) est de mauvais pronostic. Les objectifs de notre étude étaient d'étudier la valeur pronostique des facteurs cliniques pronostiques chez l'enfant sur la survie sans progression des AJA porteurs d'un RMS et d'étudier leur prise en charge thérapeutique en fonction du lieu de prise en charge.

MATERIEL ET METHODES : Nous avons étudié rétrospectivement les caractéristiques cliniques initiales et la prise en charge thérapeutique des patients AJA (15-25 ans) porteurs d'un RMS pris en charge en France et issus des bases RMS 2005, RRePS, et Netsarc et conticabase. **RESULTATS :** 117 patients âgés de 15 à 25 ans ont été inclus. La survie sans progression à 5 ans était de 42% pour l'ensemble de la population. Parmi les facteurs pronostiques connus chez l'enfant, le site tumoral favorable ou défavorable, le stade IRS initial, l'envahissement ganglionnaire, le caractère métastatique et l'histologie étaient retrouvés comme facteurs pronostiques en analyse univariée. En analyse multivariée, seuls le stade IRS et le statut métastatique étaient retrouvés comme pronostiques. L'âge et le lieu de prise en charge n'avaient pas de retentissement sur la survie. La grande majorité des patients a reçu de la chimiothérapie de type pédiatrique mais seulement 27% ont reçu plus de 8 cycles. Un index de chimiothérapie avec un score à 1 était significativement associé à un risque moins élevé de progression ou de décès. 109 patients ont pu bénéficier d'un traitement local. Il n'y avait pas de différence significative selon le lieu de prise en charge.

CONCLUSION : Le pronostic des AJA porteurs d'un RMS reste inférieur à celui des enfants malgré un traitement multimodal. Cette différence est en partie liée aux caractéristiques initiales de la maladie plus défavorables dans cette population. L'inclusion de ces patients quel que soit leur âge dans la future étude FarR RMS devrait permettre une homogénéisation de leur prise en charge thérapeutique et, à terme, une amélioration de leur pronostic.

TITLE: Clinical study of rhabdomyosarcoma in the adolescent and young adult population

INTRODUCTION : Rhabdomyosarcoma (RMS) in the adolescent and young adult (AYA) population carry a poor prognosis. The objectives of our study were to evaluate the prognostic relevance of the clinical prognostic factors in children regarding progression-free survival of AYA with RMS and to assess their therapeutic management according to the department of therapeutic care.

MATERIALS AND METHODS: We retrospectively studied the initial clinical characteristics and the therapeutic management of AYA patients (15-25 years old) with RMS treated in France using RMS 2005, RRePS, Netsarc and conticabase. **RESULTS:** 117 patients aged from 15 to 25 years old were included. Progression-free survival at 5 years was 42% for the whole population. Among the known prognostic factors in children, favorable or unfavorable tumor site, initial IRS stage, lymph node invasion, metastaticity and histology were found as prognostic factors in univariate analysis. In multivariate analysis, only IRS stage and metastatic status were found as prognostic factors. Age and place of care had no effect on survival. The vast majority of patients received pediatric chemotherapy but only 27% received more than 8 cycles. A chemotherapy index score of 1 was significantly associated with a lower risk of progression or death. 109 patients received local treatment. There was no significant difference resulting from the place of care.

CONCLUSION: The prognosis of AYA with RMS remains lower than what is it of children despite multimodal treatment. This difference is partly related to the more unfavorable initial characteristics of the disease in this population. The inclusion of these patients, regardless of age, in the future FarR RMS study should lead to a homogenization of their therapeutic management and, ultimately, an improvement in their prognosis.