

UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2023

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Dose-intensité relative de la Trabectédine et bénéfice  
clinique dans la prise en charge des « L-Sarcomes »  
métastatiques ou localement avancés**

Présentée et soutenue publiquement le 10 octobre 2023  
à 18 heures au Pôle Recherche

**Par Stephen POITUREAU**

---

**JURY**

**Président :**

Monsieur le Professeur Eric LARTIGAU

**Asseseurs :**

Monsieur le Docteur David PASQUIER

Monsieur le Docteur Loïc LEBELLE

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

---

# Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.



# Sigles

<b>AEM</b>	Agence Européenne des Médicaments
<b>AEs</b>	<i>Adverse Events</i>
<b>AJA</b>	Adolescents et jeunes adultes
<b>ALAT</b>	Alanine Aminotransférase
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ARS</b>	Agence Régionale de Santé
<b>ASAT</b>	Aspartate Aminotransférase
<b>BEP</b>	Bléomycine, Etoposide et cisPlatine
<b>CEM</b>	Centre Eugène Marquis (Rennes)
<b>CIM</b>	Classification Internationale des Maladies
<b>CLB</b>	Centre Léon Bérard (Lyon)
<b>CNIL</b>	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
<b>COL</b>	Centre Oscar Lambret (Lille)
<b>CT scan</b>	<i>Computerized Tomography scan</i>
<b>DIR</b>	Dose intensité relative
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency (voir AEM)</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FISH</b>	<i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>
<b>FNCLCC</b>	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
<b>GGT</b>	Gamma-glutamyl transferase
<b>GIST</b>	<i>Gastrointestinal stromal tumor</i>
<b>IGR</b>	Institut Gustave Roussy (Villejuif)
<b>IRM</b>	Imagerie par resonance magnétique

<b>LMS</b>	Léiomyosarcome/Leiomyosarcoma
<b>LPS</b>	Liposarcome/Liposarcoma
<b>MD</b>	<i>Missing Data</i>
<b>MPNST</b>	<i>Malignant peripheral nerve sheath tumor</i>
<b>MRI</b>	<i>Magnetic resonance imaging (voir IRM)</i>
<b>NGS</b>	<i>Next-Generation Sequencing</i>
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>OS</b>	<i>Overall survival (voir SG)</i>
<b>PFS</b>	<i>Progression Free Survival (voir SSP)</i>
<b>PS</b>	Performance Status
<b>RDI</b>	<i>Relative dose intensity (voir DIR)</i>
<b>RECIST</b>	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
<b>RRePS</b>	Réseau de référence en pathologie des sarcomes des tissus mous et des viscères
<b>RT</b>	Radiothérapie
<b>RT-PCR</b>	<i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
<b>SG</b>	Survie globale
<b>SSP</b>	Survie Sans Progression
<b>STM</b>	Sarcomes des tissus mous
<b>STS</b>	<i>Soft tissue sarcoma (voir STM)</i>
<b>TAA, T2A</b>	Tarifcation A l'Activité
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>UNL</b>	<i>Upper Normal Limit</i>
<b>UPS</b>	<i>Undifferentiated pleomorphic sarcoma</i>
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization (voir OMS)</i>

**NF**

*Neutropénie fébrile*

# Sommaire

Avertissement.....	2
Sigles.....	4
Sommaire .....	7
Introduction.....	9
1 Les sarcomes des tissus mous et des viscères .....	9
1.1 Définition .....	9
1.2 Epidémiologie.....	10
1.3 Localisation anatomique.....	12
1.4 Prise en charge des sarcomes .....	13
1.4.1 Diagnostic .....	13
1.4.2 Traitement.....	16
1.5 La Trabectedine.....	17
2 La dose-intensité .....	22
2.1 Définitions .....	22
2.2 Rationnel en oncologie .....	22
2.3 Application à la Trabectedine.....	26
2.4 Objectifs.....	26
2.4.1 Objectif principal.....	26
2.4.2 Objectifs secondaires .....	26
3 Matériel et méthodes .....	28
3.1 Design de l'étude .....	28
3.2 Participants .....	28
3.2.1 Critères d'inclusion dans l'étude.....	28
3.2.2 Critères d'exclusion .....	28
3.2.3 Critères d'inclusion pour l'analyse principale.....	28
3.2.4 Critères d'inclusion pour l'analyse secondaire .....	29
3.2.5 Modalités de sélection des patients.....	29
3.3 Données recueillies .....	29
3.4 Critères de jugement .....	30
3.4.1 Critère de jugement principal .....	30
3.4.2 Critères de jugement secondaires.....	30
3.5 Considérations statistiques .....	31

3.5.1	Calcul du nombre de sujets nécessaires.....	31
3.5.2	Analyses statistiques.....	32
3.6	Aspects réglementaires .....	33
4	Résultats.....	34
4.1	Flowchart .....	34
4.2	Descriptif de la population.....	35
4.2.1	Description de la population à l'inclusion.....	35
4.2.2	Description du traitement par Trabectedine et résultat du calcul de la dose intensité relative jusqu'à la première évaluation.....	40
4.2.3	Analyses de survie .....	46
4.2.3.1	Analyse de la survie sur l'ensemble de la population (N=268).....	46
4.2.3.2	Analyse de survie dans la population principale (N=191) .....	48
4.2.4	Toxicités .....	52
5	Discussion .....	55
6	Liste des tables.....	58
7	Liste des figures.....	60
8	Références .....	62
9	Annexes.....	72

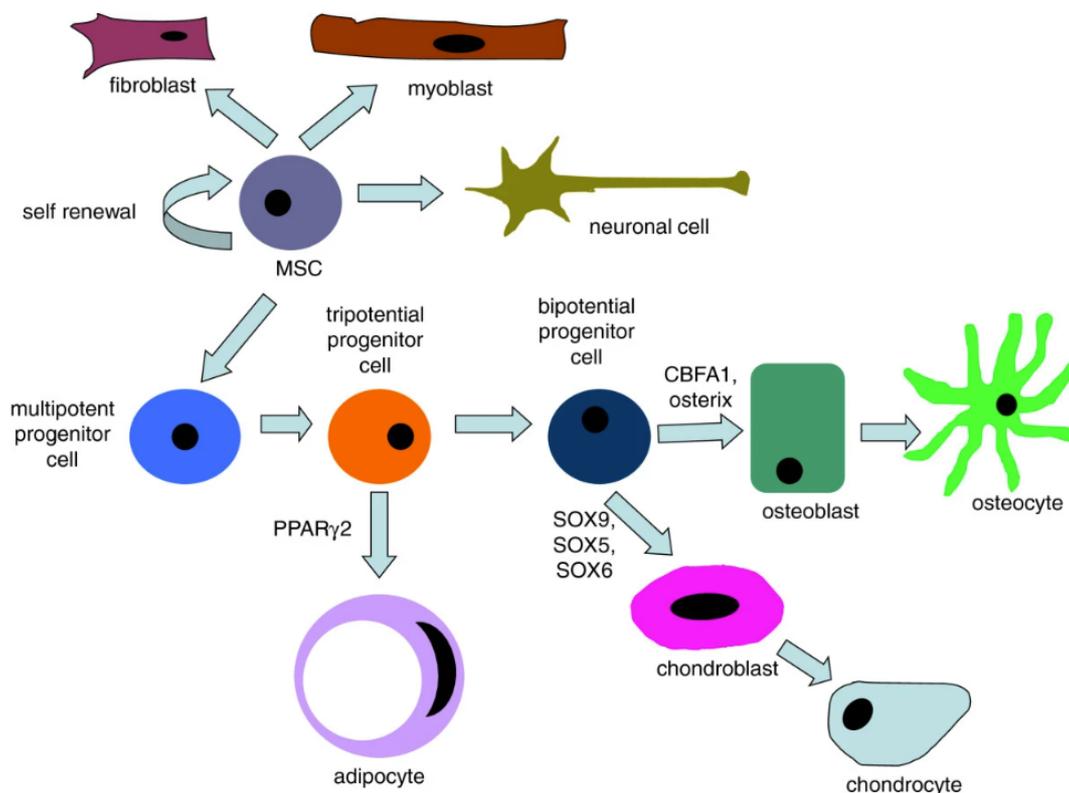
# Introduction

## 1 Les sarcomes des tissus mous et des viscères

### 1.1 Définition

Le tissu mou peut-être défini comme un tissu de soutien non épithélial, extra squelettique. Il est représenté par le muscle strié squelettique, le tissu adipeux, le tissu fibreux, le système vasculaire et inclut également le système nerveux périphérique. Il dérive embryologiquement principalement du mésoderme, mais également du neur ectoderme.

Du fait de la capacité des cellules souches mésenchymateuses à se différencier vers les différents types de tissu cités, les tumeurs du tissu mou présentent une hétérogénéité anatomopathologique importante. (Figure 1) Aussi, ce groupe hétérogène de tumeurs est classé en premier lieu par méthode anatomopathologique classique, en se basant sur l'aspect tissulaire, et non sur l'origine anatomique.



MSC differentiation scheme. Under different signaling regulations, MSCs can differentiate into different types of cells. The differentiation process involves sequential signaling regulation and many different stages.

Figure 1 : Différenciation possible de la cellule souche mésenchymateuse (Wei Xiao et al [1])

Parmi les tumeurs des tissus mous et des viscères, on peut distinguer deux grands types :

- Les tumeurs bénignes des tissus mous ressemblent histologiquement au tissu normal. Elles ont un potentiel de prolifération plus faible, sans risque de diffusion métastatique. La chirurgie exclusive, quand cela est nécessaire, suffit la plupart du temps à la guérison du patient.
- Les sarcomes des tissus mous (STM) sont quant à eux des tumeurs malignes. Ils présentent plusieurs degrés de différenciation (allant de « bien différencié » à « dédifférenciée »). Ils ont un potentiel d'envahissement local important, avec un risque d'envahissement des structures anatomiques avoisinantes, auquel s'ajoute un risque de métastase à distance. Ce dernier dépend du sous-type histologique [2].

On peut noter que les sarcomes sont eux-mêmes divisés en deux grandes entités :

- Les sarcomes des tissus mous et des viscères (que l'on peut regrouper sous le terme 'sarcomes des tissus mous'), qui représentent 85 à 90% des sarcomes.
- Les sarcomes osseux, qui représentent 10 à 15% de l'ensemble.

## 1.2 Epidémiologie

Un cancer est défini comme rare si son incidence annuelle est inférieure à 6 cas pour 100 000 habitants ou si sa prévalence est inférieure à 50 cas pour 100 000 habitants [3]. On compte près de 200 types anatomopathologiques de cancers rares [4].

Répondant à cette définition, le groupe hétérogène de tumeurs malignes constitué par l'ensemble des sarcomes représente environ 1% de tous les cancers solides de l'adulte. Chez les Enfants et les Adolescents-Jeunes Adultes, cette proportion atteint plus de 15% des cancers solides [5,6]. L'incidence des STM en Europe et en France représente environ 4,5 cas/100 000 habitants/an. De façon plus spécifique, les sarcomes les plus fréquents, à savoir les Liposarcomes et les Léiomyosarcomes, représentent respectivement < 1 cas/100 000 habitants/an. La majorité des autres sous-groupes histologiques ont quant à eux une incidence < 2 patients/1 000 000/an [4,7].

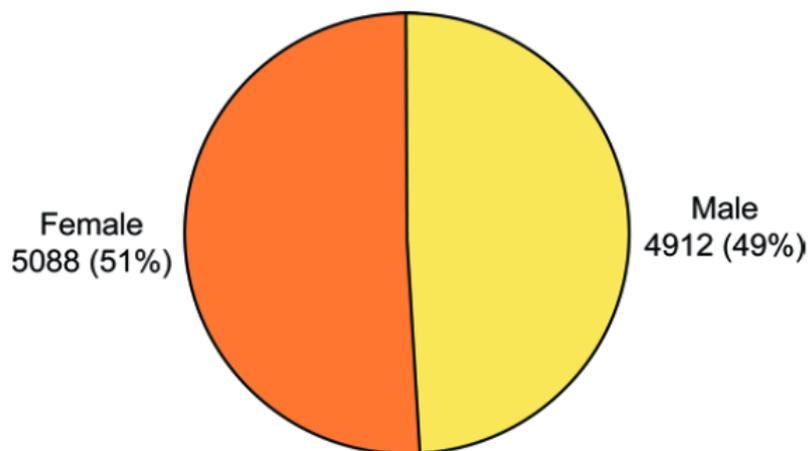
En 2008, en Europe, on considérait que 230 000 patients ayant eu un diagnostic de sarcomes étaient en vie [8].

Le ratio Homme/Femme s'approche de 1 dans les différentes études, avec des variations en fonction des bases de données, des pays et de l'année du recueil. **(Figure 2)** On retrouve une hétérogénéité des résultats en fonction des localisations géographiques et de l'inclusion ou non de certaines histologies comme le sarcome de Kaposi [9–11].

La **Table 1** et les **Figures 2 à 6** sont respectivement issues d'une étude prospective entre 1995 et 2002 de patients opérés d'un STM au Memorial Sloan Kettering Cancer Center aux Etats-Unis et d'une étude de 2008 se basant sur les bases de données RARECARE en Europe [8,11]

**Table 1 : Sarcomes diagnostiqués dans toutes les bases de données oncologiques RARECARE entre 1995 et 2002 (Stiller et al, 2013)**

Tier	Entity	Data quality indicators				
		Number of malignant cancers 1995–2002	Death certificate only	Autopsy	Microscopic verification	Cases 1995–1998 censored before 5 years
		N	(%)	(%)	(%)	(%)
<i>Sarcomas</i>						
1	Soft tissue sarcoma	38,526	0.6	0.5	96.7	1.4
2	Soft tissue sarcoma of head and neck	2338	0.0	0.1	96.7	1.6
2	Soft tissue sarcoma of limbs	8323	0.3	0.1	96.9	1.5
2	Soft tissue sarcoma of superficial trunk	3748	0.6	0.7	96.5	1.4
2	Soft tissue sarcoma of mediastinum	214	1.4	1.4	93.9	0.0
2	Soft tissue sarcoma of heart	122	0.8	4.1	94.3	0.8
2	Soft tissue sarcoma of breast	1526	0.0	0.0	98.1	1.7
2	Soft tissue sarcoma of uterus	4011	0.6	0.4	96.8	1.3
2	Other soft tissue sarcomas of genitourinary tract	1954	0.4	0.8	97.1	1.5
2	Soft tissue sarcoma of viscera	4169	0.7	1.5	96.4	1.0
2	Soft tissue sarcoma of paratestis	263	0.0	0.0	98.9	1.5
2	Soft tissue sarcoma of retroperitoneum and peritoneum	2322	0.9	0.6	95.7	1.2
2	Soft tissue sarcoma of pelvis	116	0.0	0.0	95.7	0.9
2	Soft tissue sarcoma of skin	2473	0.0	0.0	99.6	1.3
2	Soft tissue sarcoma of paraorbit	54	1.9	0.0	92.6	3.7
2	Soft tissue sarcoma of brain and other parts of nervous system	1560	1.1	0.4	94.8	1.3
2	Embryonal rhabdomyosarcoma of soft tissue	511	0.0	0.0	99.0	0.8
2	Alveolar rhabdomyosarcoma of soft tissue	264	0.0	0.0	97.3	0.8
2	Ewing's family tumours of soft tissue	433	0.2	0.7	98.4	1.8
2	Other soft tissue sarcoma	4636	1.3	0.6	95.3	1.3
1	Bone sarcoma	6494	0.6	0.2	95.5	1.5
2	Osteosarcoma	1838	0.8	0.2	95.6	1.7
2	Chondrogenic sarcomas	1969	0.6	0.1	96.4	1.4
2	Chordoma	352	0.9	1.1	94.0	2.0
2	Vascular sarcomas	26	0.0	0.0	96.2	0.0
2	Ewing's family tumours	1053	0.7	0.0	96.2	1.2
2	Epithelial tumours (adamantinoma)	70	0.0	0.0	92.9	5.7
2	Other high grade sarcomas (fibrosarcoma, malignant fibrous histiocytoma)	147	0.7	0.0	97.3	0.0
2	Other bone sarcoma	1039	0.5	0.5	93.1	1.6
1	Gastrointestinal stromal sarcoma	548	0.0	0.5	99.6	0.0



**Figure 2 : distribution par sexe chez les patients adultes atteint d'un STS (Brennan et al 2014 MSKCC [11])**

### 1.3 Localisation anatomique

Puisqu'ils se développent à partir des cellules stromales mésenchymateuses présentes dans tous les tissus mous de l'organisme, les STM sont ubiquitaires, c'est-à-dire qu'on peut les retrouver indifféremment dans toutes les localisations anatomiques possibles. Les sites de la tumeur primitive les plus courants sont les membres (en particulier les membres inférieurs), la cavité abdominale et le thorax. (Figures 3 et 4)

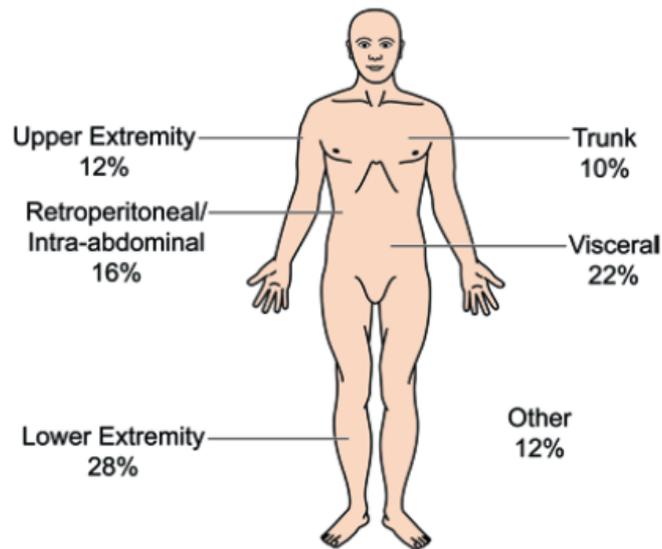


Figure 3 : Distribution des sites des STM chez l'adulte (Brennan et al, MSKCC [11])

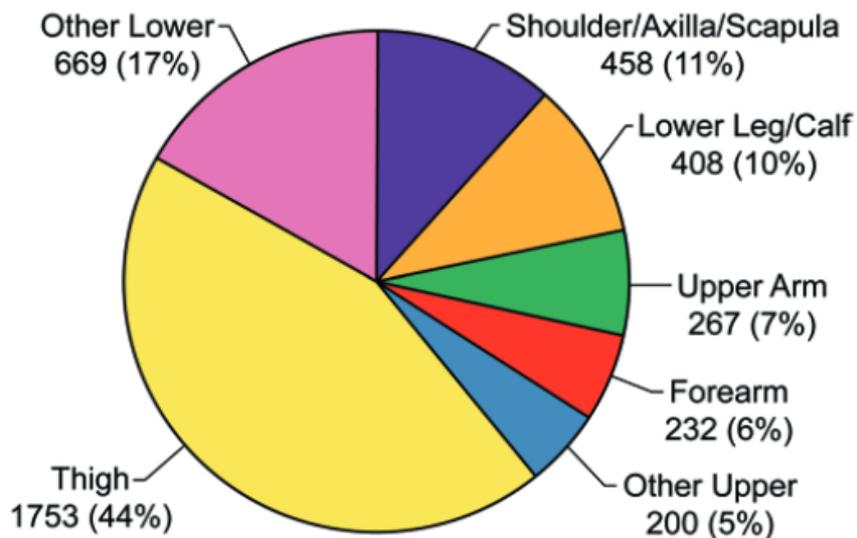


Figure 4 : Distribution au niveau des membres des STM chez l'adulte (Brennan et al, MSKCC [11])

## **1.4 Prise en charge des sarcomes**

### **1.4.1 Diagnostic**

#### **1.4.1.1 Clinique**

Les patients présentent généralement une masse indolore, qui croît lentement pendant des mois voire des années. Certaines caractéristiques cliniques doivent cependant alerter les praticiens, telles qu'une masse des tissus mous > 5 cm plus ou moins associée à des signes neuro-vasculaires ou un œdème local, une masse ou un nodule douloureux, une masse du tissu mou qui augmente en taille, une masse profonde dans le fascia musculaire ou une récurrence d'une masse après une précédente excision. La taille de la masse au diagnostic dépend de la localisation initiale [5,12].

#### **1.4.1.2 Imagerie**

L'échographie peut être utilisée en imagerie de première intention. En cas de suspicion de STM, elle doit cependant être suivie d'une tomodensitométrie (TDM) ou d'une imagerie par résonance magnétique (IRM). L'IRM est la modalité d'imagerie la plus performante dans les STM des extrémités, du pelvis et du tronc, tandis que la TDM permet une performance équivalente dans les sarcomes pleuropulmonaires et rétropéritonéaux. Cette dernière est la technique de référence pour le bilan préopératoire [13]. Les métastases ganglionnaires sont rares (<1%) et observées principalement dans le sarcome épithélioïde, le sarcome à cellules claires, le sarcome synovial et l'angiosarcome.

#### **1.4.1.3 Biopsie**

Un diagnostic anatomopathologique est obligatoire et permet la planification du traitement. Comme évoqué précédemment, l'utilisation du grade histologique selon la FNCLCC est obligatoire quand cela est possible. La biopsie à l'aiguille est la technique recommandée afin d'établir le diagnostic anatomopathologique [14].

#### **1.4.1.4 Anatomopathologie**

Aujourd'hui, on dénombre entre 70 et 100 sous-types anatomopathologiques différents de STM, avec une classification remise à jour régulièrement [15].

Le diagnostic anatomopathologique est complexe, avec un taux d'erreur au diagnostic de 20 à 30%. En effet, presque un quart des patients atteints de sarcomes ont débuté un traitement prescrit initialement pour une autre pathologie [16]. Ces résultats sont expliqués par l'intrication de plusieurs facteurs :

- Une pathologie rare, avec une expertise et une expérience nécessaires au bon diagnostic ;
- Une difficulté pour différencier les STM des autres tumeurs malignes ;
- Un diagnostic tardif du fait d'une symptomatologie parfois inexistante initialement ;
- Une hétérogénéité importante des tumeurs.

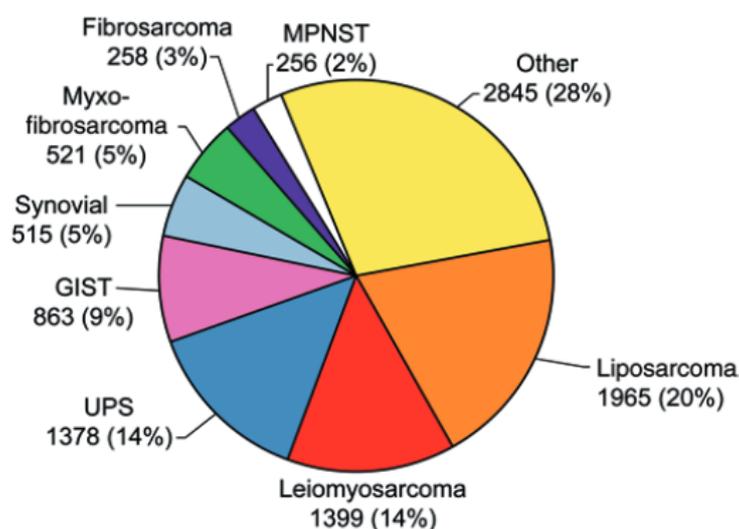
Ainsi, tout primo diagnostic anatomopathologique de sarcome en France doit faire l'objet d'une confirmation indépendante par un pathologiste du Réseau de référence en pathologie des sarcomes des tissus mous et des viscères (RRePS) [17–19]. Une relecture des lames via le réseau de référence permet une révision ou une précision du diagnostic initial dans environ un tiers des cas.

La première étape diagnostique se fait grâce à l'analyse anatomopathologique et immunohistochimique à partir de la biopsie ou de la pièce de résection. Il s'agit entre autres d'analyser la morphologie cellulaire, l'architecture tissulaire, les mitoses, la nécrose, etc... La classification de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) doit être utilisée lorsque cela est possible [7,20]

Dans un second temps, pour les sarcomes dont aucune différenciation de lignée n'est clairement identifiable, la biologie moléculaire (RT-PCR, FISH voire NGS) permet dans 50% des cas de retrouver des mutations ou des remaniements chromosomiques caractéristiques de certaines histologies. Ils sont donc des outils indispensables aux anatomopathologistes et aux oncologues. A partir de ces éléments, on peut classer de façon simple les sarcomes en 2 catégories :

- Ceux avec génomique simple (**Table 2**) : présentant soit une translocation chromosomique réciproque (menant à la production d'une protéine de fusion oncogénique ayant un rôle central dans l'oncogenèse), soit une mutation ponctuelle activatrice, soit éventuellement à une amplification génique ;
- Ceux avec génomique complexe (**Table 3**) : caractérisés par de multiples anomalies génétiques ou chromosomiques (gain ou perte de bases, amplifications de bases, mutations ponctuelles).

On rappelle ici que les deux histologies les plus fréquentes sont les Léiomyosarcomes (LMS) et les Liposarcomes (LPS), représentant à eux deux 30 à 40% des histologies des STM (**Figures 5 et 6**) [11,12].



**Figure 5 : Distribution par histologie des STM chez l'adulte (Brennan et al, 2014 [11])**

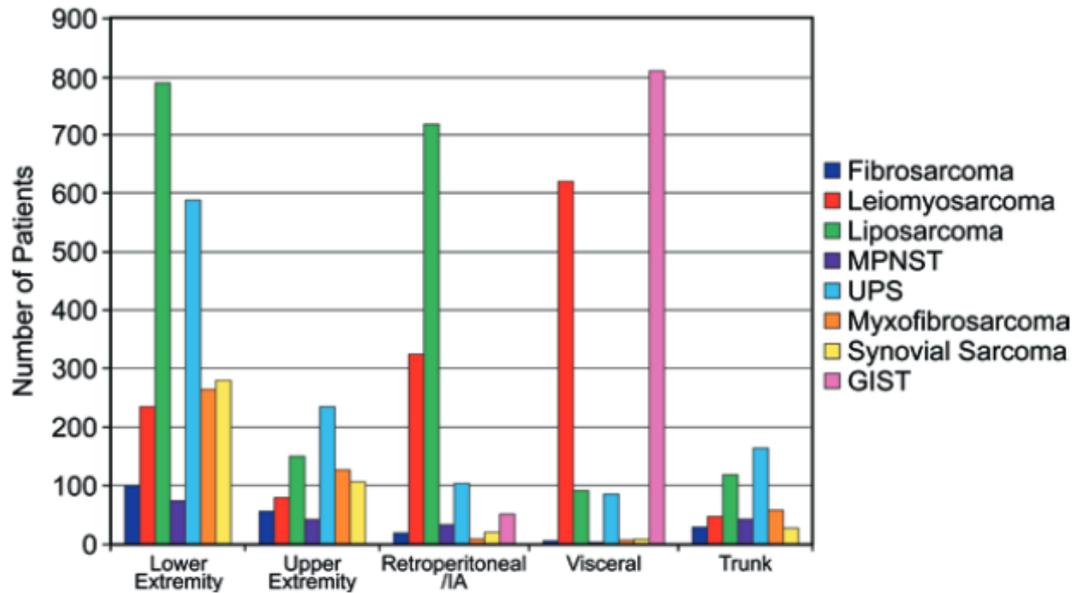


Figure 6 : Diagnostics principaux des STM en fonction du site anatomique (Brennan et al, 2014 [11])

Table 5 : Modifications chromosomiques retrouvées dans une sélection de sarcomes à caryotype simple (Damerell et al 2021 [16])

Type of sarcoma	Chromosomal translocation	Fusion gene	Frequency (%)
Ewing's sarcoma (EwS)	t(11;22)(q24;q12)	EWSR1-FLI1	85
	t(21;22)(q22;q12)	EWSR1-ERG	5-10
	t(7;22)(q24;q12)	EWSR1-ETV1	<1
	t(17;22)(q21;q12)	EWSR1-ETV4	<1
	t(2;22)(q33;q12)	EWSR1-FEV	<1
Clear cell sarcoma	t(12;22)(q13;q12)	EWSR1-ATF1	>90
Myxoid liposarcoma (MLP)	t(12;16)(q13;p11)	FUS-CHOP	95
	t(12;22)(q13;q12)	EWSR1-CHOP	5
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma	t(9;22)(q22;q12)	EWSR1-NR4A3	62
	t(9;17)(q22;q11)	TAF2N-NR4A3	27
	t(9;15)(q22;q21)	TCF12-NR4A3	4
Desmoplastic small round cell tumors (DSRCT)	t(11;22)(q13;q12)	EWSR1-WT1	≥86.3
Alveolar rhabdomyosarcoma (ARMS)	t(2;13)(q35;q14)	PAX3- FKHR	55
	t(1;13)(q36;q14)	PAX7- FKHR	22
	t(2;2)(q35;p23)	PAX3-NCOA1	<10
	t(2;8)(q35;q13)	PAX3-NCOA2	<10
Alveolar soft part sarcoma	t(X;17)(p11;q25)	ASPSCR1-TFE3	100
Synovial sarcoma	t(X;22)(p11.23;q11)	SS18-SSX1	>61
	t(X;18)(p11.21;q11)	SS18-SSX2	<37
	t(X;18)(p11;q11)	SS18-SSX4	Rare
Infantile fibrosarcoma	t(12;15)(q13;q25)	ETV6-NR3K3	≥87.2

**Table 6 : Altérations génétiques fréquemment retrouvées dans les sarcomes à caryotypes complexes (Damerell et al, 2021 [16])**

Type of sarcoma	Genetic alterations	Genes affected	Frequency (%)
Leiomyosarcoma (LMS)	Deletions	<i>PTEN</i>	57–69
		<i>RB1</i>	27–59
	Mutations	<i>TP53</i>	33–49
		<i>ATRX</i>	17–26
		<i>MED12</i>	21
Osteosarcoma	Amplification	<i>MYOCD</i>	70
	Mutations	<i>TP53</i>	47–82
		<i>RB1</i>	29–47
		<i>DLG2</i>	53
		<i>ATRX</i>	29
	Amplifications	<i>c-Myc</i>	39–42
		<i>CCNE1</i>	33
<i>RAD21</i>		38	
<i>VEGFA</i>		23	
<i>RUNX2</i>		Common	
Liposarcoma (other than myxoid)	Amplifications	<i>MDM2</i>	86–98
		<i>CDK4</i>	58–88
		<i>HMGA2</i>	75–93
		<i>c-JUN</i>	16–60
Chondrosarcoma (other than myxoid)	Mutations	<i>IDH</i>	50–80
Fibrosarcoma (other than infantile)	Amplifications	<i>MDM2</i>	Common
Embryonal Rhabdomyosarcoma (ERMS)	Deletions	<i>CDKN2A/B</i>	23
	Activating Mutation	<i>FGR4</i>	20
	Activating Mutation	<i>Ras family</i>	42
Angiosarcoma	Mutations	<i>TP53, PTPRB</i>	66, 26
	Overexpression	<i>VEGF</i>	80
Malignant peripheral nerve-sheath tumor (MPNST)	Mutations	<i>NF1</i>	87.5
		<i>CDKN2A</i>	75
		<i>TP53</i>	40.3
		<i>EED, SUZ12</i>	Common
Undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS)	Deletions	<i>RB1</i>	30–35

## 1.4.2 Traitement

La prise en charge des STM doit être effectuée dans des centres de référence sarcomes et/ou au sein de réseaux de référence partageant une expertise multidisciplinaire et traitant un grand nombre de patients chaque année [21].

### 1.4.2.1 Sarcomes au stade localisé

La chirurgie est le traitement standard pour tous les STM localisés, avec une exérèse en bloc et un objectif de marges R0 dans un but curatif [22].

La radiothérapie (RT) est ajoutée à la chirurgie dans les lésions de grade élevé selon la FNCLCC (Grades 2-3). Elle peut être réalisée en pré ou postopératoire [23]. Le contrôle local et la survie globale (SG) ne sont pas influencés par le moment de la radiothérapie [24,25]. Dans les STM de faible grade, elle peut être considérée au cas par cas.

Le risque de récurrence locale est en revanche déterminé par les marges attendues/réelles, la taille de la tumeur et le type histologique. Le risque de récurrence à distance est déterminé par le grading FNCLCC [23].

→ La moitié des patients atteints de STM développeront des métastases à distance [26].

#### **1.4.2.2 Sarcomes au stade localement avancé/métastatique**

Le pronostic global pour les patients atteints de STM localement avancés ou métastatiques est faible, avec une SG médiane estimée à moins de 20 mois [27,28].

En 2023, une chimiothérapie à base d'anthracyclines reste le traitement de première ligne des STM localement avancés ou métastatiques [27,29,30]. Parmi les anthracyclines, la Doxorubicine est la plus couramment utilisée.

De façon alternative, une combinaison de chimiothérapie par Doxorubicine et/ou Ifosfamide et/ou Dacarbazine améliore la réponse tumorale et la survie sans progression, sans améliorer la survie globale au prix d'une toxicité élevée [27,31–33]. L'utilisation des combinaisons de traitement est donc réservée au cas par cas, à visée de réduction tumorale chez les patients en bon état général ayant :

- Un sarcome potentiellement accessible à une chirurgie à visée curative après réponse à la chimiothérapie ;
- Un sarcome oligométastatique accessible à un traitement à visée « curatif » par chirurgie et/ou radiothérapie ;
- Une tumeur très symptomatique, afin de diminuer la symptomatologie causée par la tumeur.

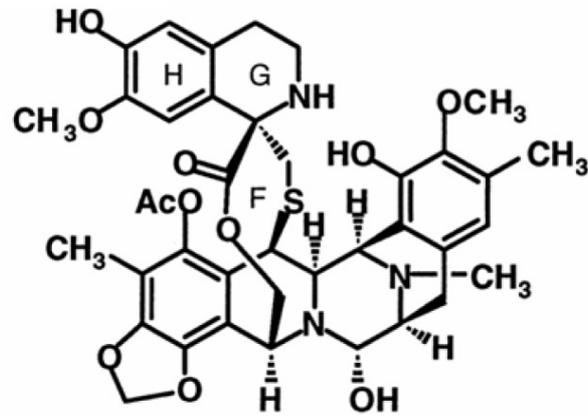
En deuxième ligne, il existe différentes options disponibles, notamment le Pazopanib [34], l'Eribuline [35], l'Ifosfamide [36], la Gemcitabine associée à la Dacarbazine ou au Docétaxel [37,38] ainsi que le Régofénib [39]. Ces options thérapeutiques sont dépendantes du type histologique du sarcome.

## **1.5 La Trabectedine**

A l'instar des molécules sus-citées, la Trabectedine (Ecteinascidin 743 ou ET 743) est validée à partir de la deuxième ligne de traitement, dans les STM localement avancés ou métastatiques.

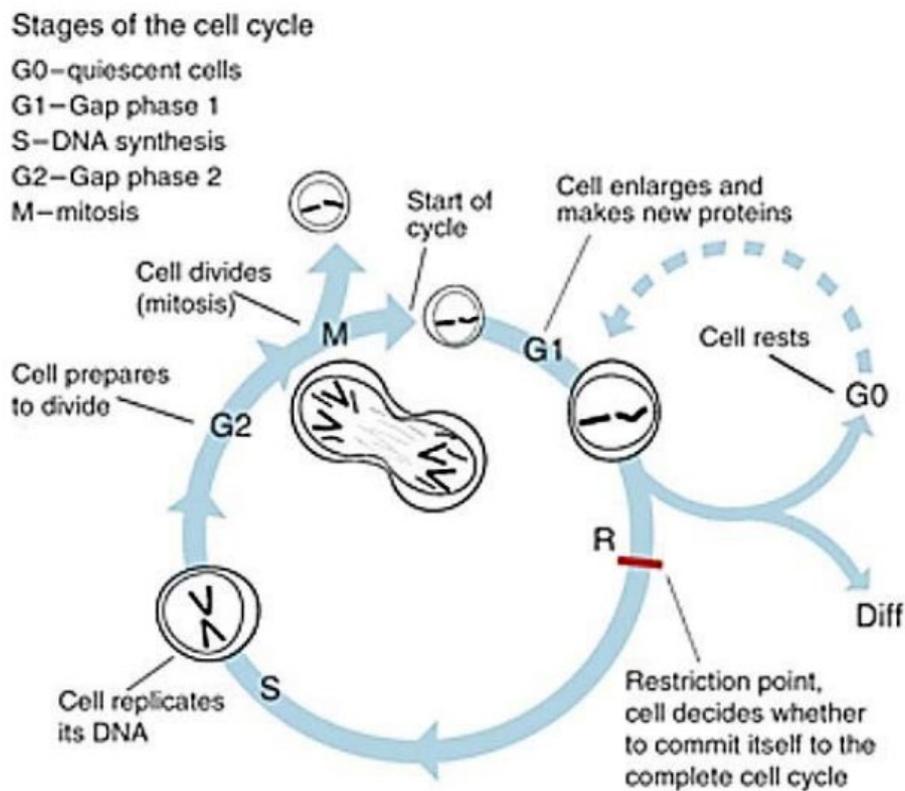
Cette molécule de chimiothérapie a été isolée initialement à partir de *Ecteinascidia turbinata*, un tunicier des mangroves caraïbéennes. Il s'agit d'un alcaloïde tétrahydroisoquinoline (**Figure 7**), montrant un effet actif à différents niveaux. L'activité alkylante est bien-sûr au premier plan, par le biais d'une liaison covalente au petit sillon de l'ADN via le groupe amine N-2 de la guanine, induisant une cassure double brin. Elle provoque en outre une interaction avec le système de réparation et de transcription de l'ADN. La Trabectedine permet par ailleurs de bloquer le cycle cellulaire au moment de la phase G2/M, conduisant à une apoptose indépendante de

la voie p53 (**Figures 8 et 9**). Elle possède également une interaction avec les microtubules [40–45]. Elle agit enfin sur le microenvironnement tumoral, grâce à une action sur les macrophages associés à la tumeur, influençant la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires et pro-tumorales ainsi que l'angiogenèse (**Figure 10**) [46–50].



**Ecteinascidin-743**

*Figure 7 : Structure chimique de la Trabectédine*



*Figure 8 : Schéma des principales phases du cycle cellulaire (Srimuninnimit [51])*

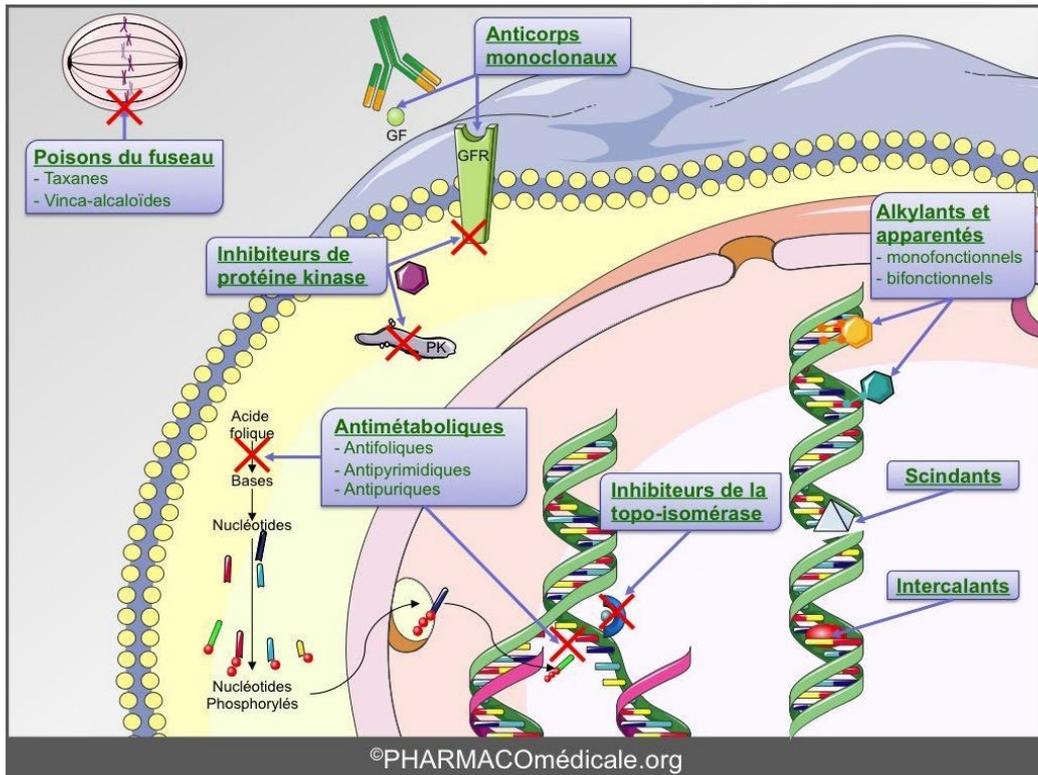


Figure 9 : Mécanisme d'action des chimiothérapies conventionnelles et des thérapies ciblées (Collège de pharmacologie médicale)

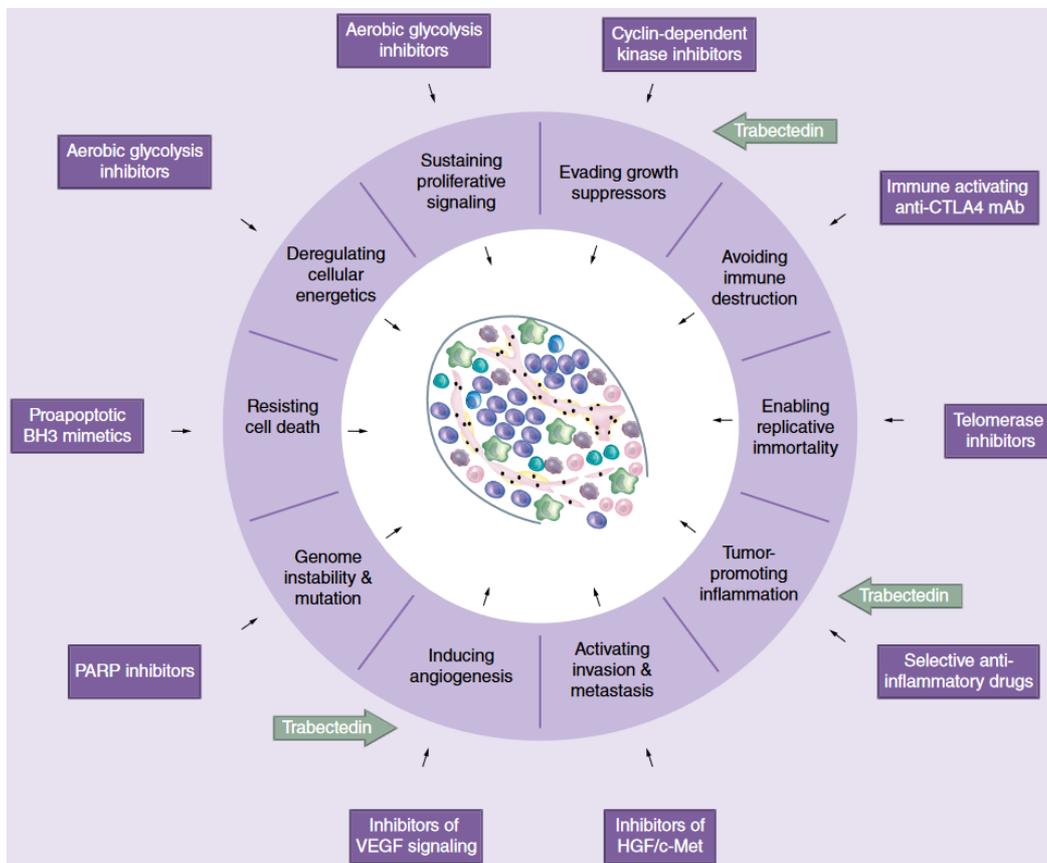
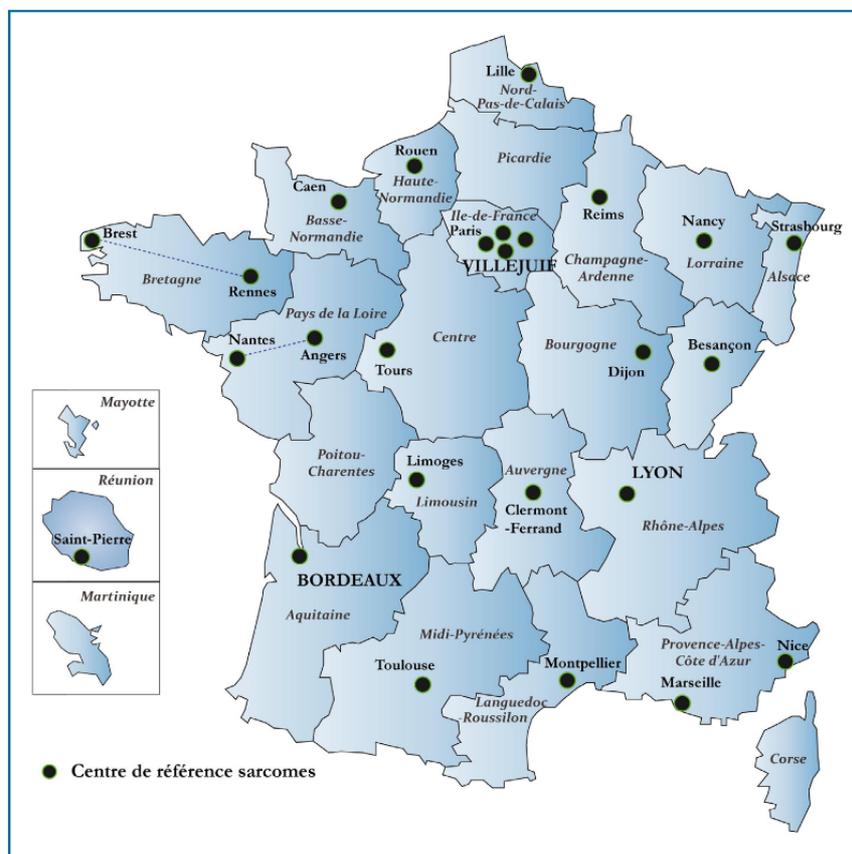


Figure 10 : La Trabectedine, un agent antitumoral multicible (Brodowicz, 2014 [50])

La Trabectedine (Commercialisée sous le nom Yondelis®) a obtenu une autorisation de mise sur le marché par l'Agence européenne des médicaments en 2007 pour le **traitement des patients adultes atteints d'un STM localement avancé ou métastatique, après échec d'un traitement par Anthracycline et par Ifosfamide, ou pour ceux ne pouvant pas recevoir ces agents**. Il a également été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis en 2015, à la suite des résultats d'un essai de phase III pivot randomisé chez des patients atteints de LPS ou LMS localement avancés ou métastatique [52].

En France, la Trabectedine a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 2007. Cependant, le surcoût de la Trabectedine n'est pas remboursée par l'assurance maladie et son utilisation est limitée aux centres labellisés (**Figure 11**) [19].



**Figure 11 : Centres de référence sarcomes (réseau NetSarc, Honoré et al, 2015 [19])**

Parmi les sous-types histologiques de STM, les LMS et les LPS (en particulier le liposarcome myxoïde/à cellules rondes) sont les plus sensibles à la Trabectedine. [53,54].

Les différentes études de phase I-II ont montré que la Trabectedine peut être administrée à une dose de 1,5 mg/m<sup>2</sup> sur 24h, toutes les 3 semaines, avec une toxicité tolérable [45,55]. En comparaison, le schéma hebdomadaire présente une moindre efficacité clinique ainsi qu'une plus grande toxicité (**Figure 12**) [56].

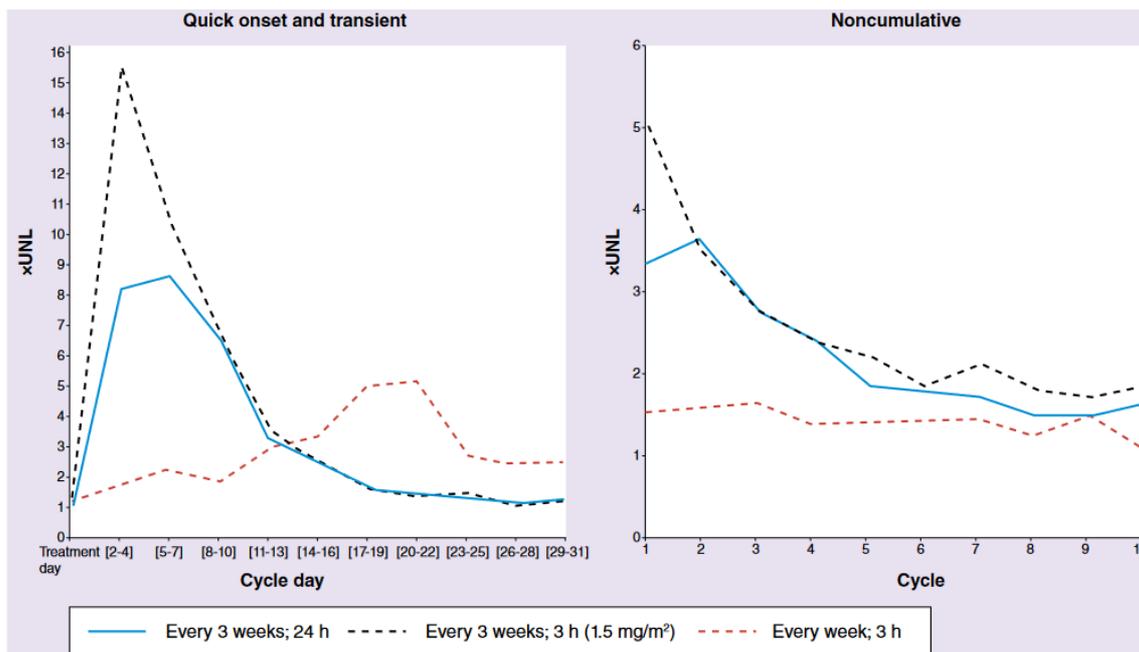


Figure 12 : Schéma de la majoration des transaminases lors de l'administration de la Trabectedine à la dose recommandée (Brodowicz, 2014 [50])

Les principaux effets secondaires de cette chimiothérapie sont (*Table 4*) :

- Une hépatotoxicité à type de cytolyse hépatique ou de majoration des phosphatases alcalines, allant dans de très rare cas jusqu'à l'insuffisance hépatique sévère ;
- Une toxicité digestive à type de nausées, vomissement, diarrhées ou inversement constipations ;
- Une toxicité hématologique atteignant les trois lignées (prédominant sur la lignée myéloïde).

Table 7 : Effets secondaires les plus fréquents avec la Trabectedine (Demetri et al, 2016, [52])

Table 5. Most Common Adverse Events						
Adverse Event	No. (%) Adverse Events by Treatment and Grade					
	Trabectedin (n = 340)			Dacarbazine (n = 155)		
	All Grades	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4
Nausea	247 (73)	18 (5)	0	76 (49)	3 (2)	0
Fatigue	228 (67)	20 (6)	0	79 (51)	2 (1)	1 (1)
Neutropenia	165 (49)	70 (21)	56 (16)	45 (29)	17 (11)	15 (10)
Alanine aminotransferase increased	154 (45)	85 (25)	4 (1)	9 (6)	1 (1)	0
Vomiting	149 (44)	16 (5)	0	33 (21)	2 (1)	0
Anemia	134 (39)	49 (14)	0	45 (29)	17 (11)	1 (1)
Constipation	121 (36)	3 (1)	0	44 (28)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	120 (35)	40 (12)	4 (1)	8 (5)	0	0
Decreased appetite	116 (34)	7 (2)	0	31 (20)	0	1 (1)
Diarrhea	115 (34)	6 (2)	0	35 (23)	0	0
Thrombocytopenia	101 (30)	27 (8)	31 (9)	56 (36)	15 (10)	13 (8)
Dyspnea	84 (25)	12 (4)	1 (< 1)	30 (19)	1 (1)	0
Peripheral edema	83 (24)	3 (1)	0	21 (14)	1 (1)	0
Headache	78 (23)	1 (< 1)	0	29 (19)	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	69 (20)	5 (1)	0	11 (7)	0	0
Cough	61 (18)	1 (< 1)	0	32 (21)	0	0

NOTE. Most common adverse events occurred with  $\geq 20\%$  frequency.

Cette toxicité est principalement de grade faible ou gérable avec des soins de support adaptés dans les études de phase III et IV [28,52,57]. La tolérance hépatique et hématologique est grandement améliorée par l'ajout de corticostéroïdes, sans diminution démontrée de l'activité clinique de la Trabectedine dans les différentes études. Cela s'explique par les effets inducteurs des corticostéroïdes sur la sous famille des cytochromes P450 3A4, responsable de l'élimination de la molécule [58,59].

L'étude T-Dis a permis de mettre en évidence deux informations supplémentaires importantes sur l'utilisation de la Trabectedine :

- Premièrement, la Trabectedine doit être poursuivie après six cycles en cas de contrôle de la maladie confirmée à l'imagerie. La poursuite de la chimiothérapie permet maintien de la réponse [60].
- Deuxièmement, il n'a pas été montré de toxicité cumulative, grâce aux exemples de patients ayant bénéficié d'un traitement sur plusieurs mois/années [61].

Néanmoins, une réduction de dose ou un retard de cycle pendant un traitement par Trabectedine survient chez plus d'un tiers des patients [28,52]. Les effets indésirables hépatiques sont les principaux pourvoyeurs de réduction de dose. Les effets secondaires hématologiques, en particulier les neutropénies, sont quant à eux les principaux pourvoyeurs de décalage de cure. Ces modifications dans le plan de traitement entraînent une réduction de l'intensité de dose de Trabectedine.

## 2 La dose-intensité

### 2.1 Définitions

Il existe plusieurs façons de mesurer l'intensité de dose des traitements par chimiothérapie :

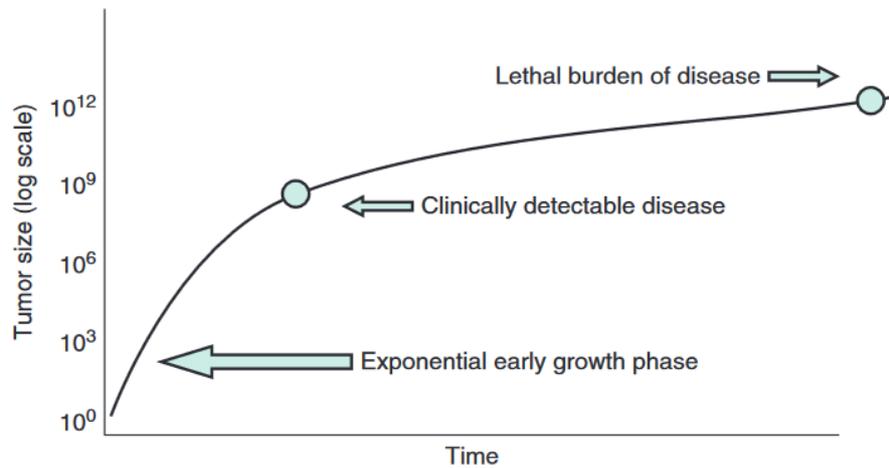
- La dose intensité, c'est-à-dire la quantité de médicament administrée par unité de temps [mg/m<sup>2</sup>/semaine] ;
- La dose intensité relative (DIR), c'est-à-dire la quantité de médicament administrée par unité de temps exprimée comme la fraction de celle utilisée dans le schéma thérapeutique standard, en % [62].

### 2.2 Rationnel en oncologie

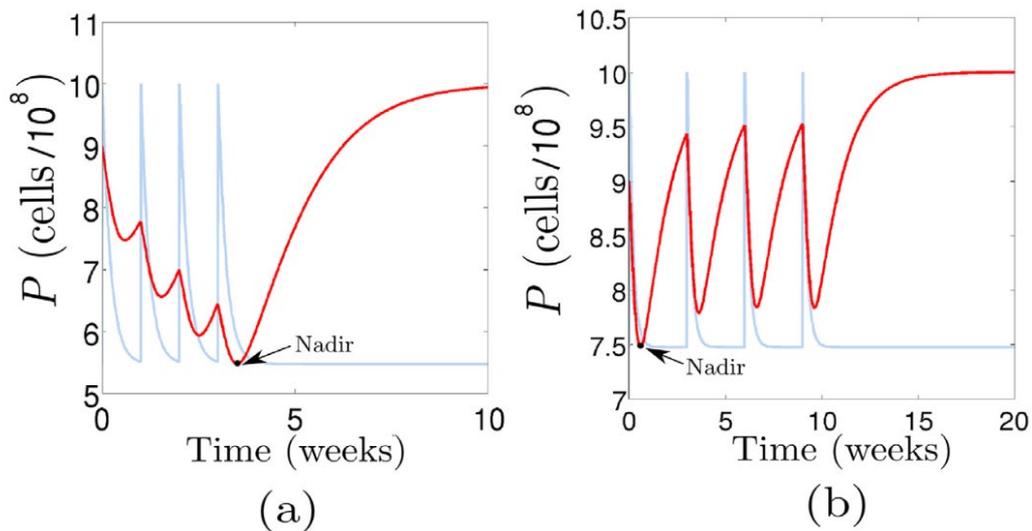
Le maintien d'une dose intensité élevée de chimiothérapie est soutenu par deux hypothèses différentes en oncologie :

- L'hypothèse de Norton-Simon (**Figures 13 et 14**) : « la chimiothérapie entraîne un taux de régression/cytoréduction du volume tumoral, qui est proportionnel au taux de croissance de la tumeur ». A savoir, le volume de la tumeur est

corrélé négativement à sa vitesse de croissance ; autrement dit, une tumeur de petit volume a une vitesse de croissance plus élevée, comme expliqué dans la **Figure 13** [63–65].



**Figure 137** : Au départ, les populations de cellules tumorales croissent de manière exponentielle, mais à mesure que leur nombre augmente et que les nutriments se raréfient, la croissance plafonne, donnant à la courbe de croissance une allure sigmoïde (Yap et al, 2020 [64])



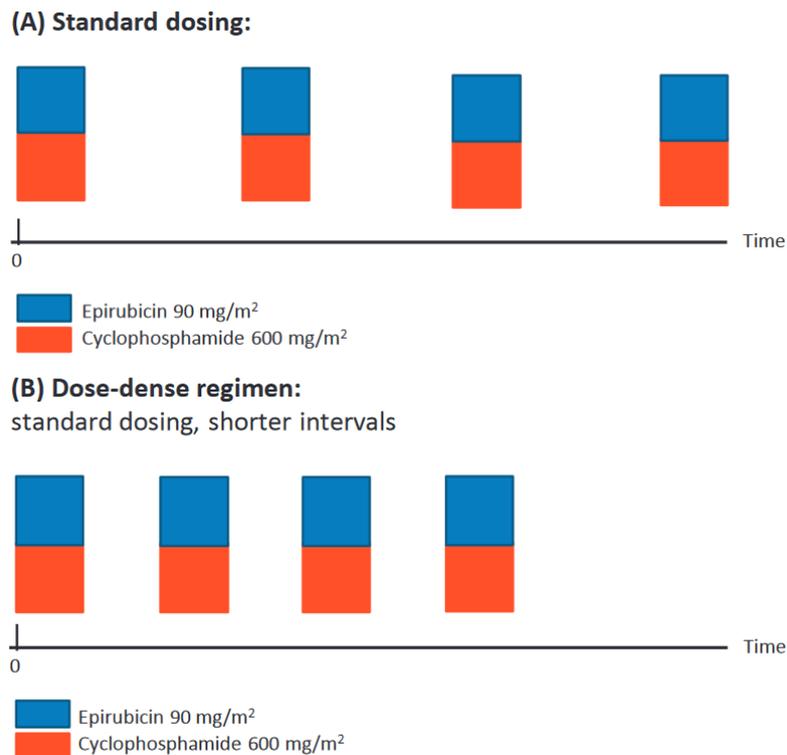
**Figure 148** : Protocole dose dense modélisant l'hypothèse de Norton-Simon (López et al, 2019 [65])

- L'hypothèse de Goldie-Coldman : « des mutations de résistance aux médicaments apparaissent avec une fréquence mesurable : plus la masse tumorale est importante, plus le risque de mutation est élevé » [66]. Cette hypothèse est, entre autres, à la base de l'utilisation des polychimiothérapies.

En se plaçant dans ce référentiel théorique, le but d'augmenter la dose intensité et de maintenir une dose intensité relative élevée est d'obtenir la meilleure réponse possible au traitement.

Il existe plusieurs façons d'augmenter la dose intensité des traitements reçus :

- Les schémas thérapeutiques à **doses denses** (*Figure 15*), s'appuyant directement sur l'hypothèse de Norton-Simon : la dose standard habituelle est administrée à des intervalles de temps plus courts. L'efficacité de ces schémas a pu être montrée dans différentes études, dans le traitement des cancers du sein localisés en adjuvant ou néoadjuvant et en hématologie dans les lymphomes B diffus à grande cellules [67–69].



*Figure 159 : Schéma à dose standard VS schéma à dose dense en prenant l'exemple de l'Epirubicine et du Cyclophosphamide dans le cancer du sein (Reinisch et al, 2016 [70])*

- Les schémas thérapeutiques **haute dose, avec une intensification suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques** (*Figure 16*). Ces schémas sont largement utilisés en onco-hématologie [71,72]. Dans le cadre des tumeurs solides, la seule indication est le sarcome d'Ewing [73]. Une étude de phase III a testé son utilisation dans les STM métastatiques : les résultats ne montrent pas d'amélioration de la SG et SSP [74].

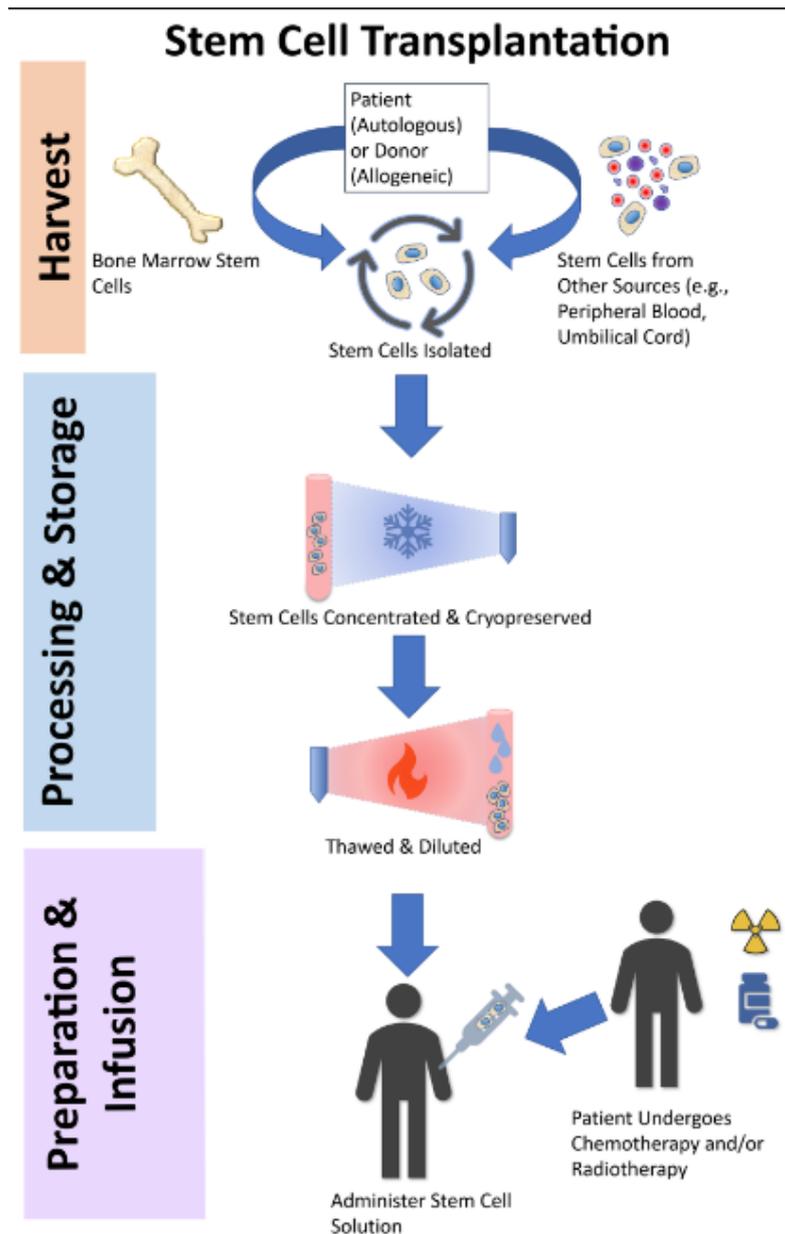


Figure 16 : Processus d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (Khorochkov, 2021 [75])

- Les schémas thérapeutiques avec **intensification/augmentation des doses** de traitements (c'est-à-dire l'augmentation des doses de chimiothérapie sans modification des intervalles d'administration). L'augmentation des doses de BEP ont montré une amélioration des résultats dans le cancer du testicule par exemple [76]. A contrario, un schéma MAID intensifié n'a pas montré son efficacité dans les STM [77].

Ces différents schémas thérapeutiques permettent donc une augmentation de la dose intensité de la chimiothérapie. Une augmentation de cette dose intensité s'accompagne d'une majoration des effets secondaires hématologiques, si bien que l'utilisation des G-CSF et/ou de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est indispensable au maintien de la dose intensité [78,79].

En parallèle, le maintien d'une DIR supérieure à 80-85%, assurée par le respect du schéma thérapeutique choisi (absence de report de cure et/ou de diminution de dose) est corrélé à de meilleurs résultats cliniques [79–81]

## **2.3 Application à la Trabectedine**

Comme l'intensité de dose est un paramètre critique qui explique l'efficacité des agents cytotoxiques conventionnels (notamment les agents alkylants) et étant donné que la Trabectedine agit comme agent alkylant, il y a une place pour évaluer la relation entre l'intensité de dose de cette molécule et son efficacité.

Dans les études de phase III, l'intensité de dose relative médiane de Trabectedine variait entre 80 et 90% dans les STM [28,41,82,83]. Cependant, dans une étude rétrospective de phase IV portant sur 218 patients analysés, les auteurs ont constaté que l'intensité de dose était d'environ 75% [57].

Actuellement, il n'y a aucune étude évaluant la relation entre l'intensité de dose de Trabectedine et son efficacité dans la prise en charge des STM. C'est dans ce contexte que nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective dans trois centres de sarcomes labellisés en France pour évaluer la relation entre l'intensité de dose relative et son efficacité dans la prise en charge du LMS ou LPS localement avancé/métastatique.

## **2.4 Objectifs**

### **2.4.1 Objectif principal**

L'objectif principal de ce travail de thèse consiste à étudier l'association entre dose-intensité relative de la Trabectedine sur les trois premiers cycles et l'efficacité clinique en termes de survie sans progression selon RECIST chez les patients ayant reçu au moins trois cycles.

### **2.4.2 Objectifs secondaires**

De surcroît, plusieurs objectifs secondaires fixés à priori sont associés :

- Etudier l'association entre dose-intensité relative sur les deux premiers cycles et l'efficacité clinique en termes de survie sans progression selon RECIST chez les patients ayant reçu au moins deux cycles (analyse de sensibilité) ;
- Etudier l'association entre dose-intensité relative sur les trois premiers cycles (et sur les deux premiers cycles, en analyse de sensibilité) et l'efficacité clinique en termes de survie globale chez les patients ayant reçu au moins trois cycles (au moins deux cycles, en analyse de sensibilité) ;

- Etudier l'association entre dose-intensité relative mesurée jusqu'à la première évaluation radiologique (sur les trois-quatre premiers cycles) et l'efficacité clinique sur la réponse tumorale objective selon RECIST ;
- Etudier l'association entre la sévérité des toxicités observées lors du premier cycle et la dose-intensité mesurée sur les trois premiers cycles.

# 3 Matériel et méthodes

## 3.1 Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique descriptive sur données, n'impliquant pas la personne humaine, hors loi Jardet. Tous les patients consécutifs répondant aux critères d'éligibilité ont été inclus dans l'étude.

## 3.2 Participants

### 3.2.1 Critères d'inclusion dans l'étude

Les patients éligibles étaient atteints de sarcomes des tissus mous localement avancés inopérables ou métastatiques, préalablement exposés aux anthracyclines.

Les autres critères d'inclusion comprenaient :

- Patient adulte (âgé d'au moins 18 ans à la date de la première cure de Trabectedine) ;
- Patient atteint d'un léiomyosarcome ou d'un liposarcome ;
- Patient atteint d'une tumeur primitive des tissus mous ou viscérale (notamment utérin) ;
- Patient ayant débuté un traitement par Trabectedine à la dose de 1.5 mg/m<sup>2</sup>, avant le 31/12/2021, quelle que soit la durée du traitement, dans l'un des centres participants à l'étude ;
- Patient n'ayant pas émis d'opposition à l'utilisation des données médicales ou décédé.

### 3.2.2 Critères d'exclusion

On retrouvait les critères d'exclusion suivants :

- Maladie non évaluable ou non mesurable selon RECIST avant le début du traitement ;
- Poly-chimiothérapie ou association thérapeutique (incluant radiothérapie) à base de Trabectedine.

### 3.2.3 Critères d'inclusion pour l'analyse principale

Afin de répondre à l'objectif principal de l'étude, les patients éligibles retenus pour l'analyse principale étaient ceux ayant reçu au moins trois cures de Trabectedine avant la progression.

### 3.2.4 Critères d'inclusion pour l'analyse secondaire

En parallèle, étaient inclus pour l'analyse secondaire dite de sensibilité les patients éligibles et ayant reçu au moins deux cures de Trabectedine avant la progression.

### 3.2.5 Modalités de sélection des patients

A ce jour, l'analyse porte sur les données des patients issus de trois centres : Centre Oscar Lambret à Lille (COL), Centre Léon Bérard à Lyon (CLB), Centre Eugène Marquis à Rennes (CEM).

Au COL, une liste de patients a été établie à partir de l'essai T-DIS [89], la base de données ConSoRe, et le logiciel CHIMIO. Les données de chimiothérapie (dose administrée, poids et taille) ont été recueillies en utilisant le logiciel CHIMIO tandis que les résultats des examens biologiques et les autres données (détaillées ultérieurement) ont été collectées à partir du logiciel SICOL (ceci en croisant les numéros d'identification des patients).

Au CLB, la liste des patients éligibles a été établie à partir de l'essai T-DIS [89], l'essai de phase III TSAR [28] ainsi qu'à partir des bases de données ConSoRe et Conticabase. En utilisant les numéros d'identification des patients, les données ont été extraites à partir de la base de données de la pharmacie et du logiciel Restropectyon.

Au CEM, le logiciel SILLAGE a été utilisé pour recueillir les données des patients (grâce à une liste de numéros d'identification préétablie par l'établissement).

## 3.3 Données recueillies

Les données suivantes ont été recueillies pour chaque patient :

- Les données démographiques et cliniques générales : sexe, âge au début du traitement par la Trabectedine, score de performance ECOG et indice de Karnofsky (IK) ;
- Les paramètres biologiques mesurés avant la première cure par Trabectedine : hémoglobinémie, taux de plaquettes, de leucocytes, de polynucléaires neutrophiles et lymphocytes ; créatininémie et albuminémie, taux des enzymes hépatiques incluant lactate déshydrogénase (LDH), gamma-glutamyl-transférases, phosphatases alcalines, alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT), bilirubine totale et créatinine phosphokinase (CPK) ;
- Les données relatives à la tumeur : date du diagnostic initial, récurrence locale (si oui, date de récurrence locale), date de la situation métastatique/localement avancée, traitements systémiques antérieurs (nature), date de début et de progression sous la ligne thérapeutique précédant la Trabectedine (meilleure

réponse à ce traitement), site métastatique au moment du début de la Trabectedine (nature et nombre des organes atteints – poumon, foie, os, péritoine, peau, surrénale, plèvre), grade anatomopathologique, type de sarcome (tissus mous ou utérins), taille de la plus grande métastase ;

- Les données concernant le traitement : taille du patient, date des cinq premières cures, dose exacte administrée à chaque cure, poids du patient à chaque cure, première évaluation (RECIST 1.1), durée du traitement, nombre total de cures administrées, date de progression, date de décès (y compris celles récupérées des registres de l'INSEE), nombre de lignes ultérieures et nature des lignes ultérieures ;

*L'indice de masse corporelle (IMC) de base (« baseline ») a été calculé à partir de la taille et du poids mesurés à la première cure, ensuite catégorisé selon la classification de l'OMS. La surface corporelle a été calculée à chaque cure en utilisant la formule de Dubois (calcul détaillé ultérieurement).*

- Les toxicités recensées lors du premier cycle : vomissements, extravasation, cytolyse hépatique, cholestase hépatique, neutropénie, asthénie, myalgies, toxicité rénale, troubles digestifs, selon la classification CTCAE [90] ;  
*Ont été considérées comme toxicités modérées les toxicités de grade 1 et 2 et comme sévères les toxicités de grade  $\geq 3$ .*

## 3.4 Critères de jugement

### 3.4.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal retenu pour évaluer l'efficacité clinique du traitement était la survie sans progression. On rappelle qu'elle correspond au délai calculé entre la date de début de traitement, ici par Trabectedine, et la progression évaluée selon les critères RECIST 1.1 ou le décès quelle qu'en soit la cause. Un arrêt de traitement pour progression clinique ou un décès par progression sans évaluation radiologique était ici classé comme progression. Le délai était censuré à la date des dernières données de suivi recensées pour les patients vivants et n'ayant pas progressé.

### 3.4.2 Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires suivants étaient également retenus :

- Réponse objective (Réponse complète, CR, ou réponse partielle, PR), à la première évaluation ;
- Survie globale : elle correspond au délai calculé entre la date de début de traitement par Trabectedine et le décès, quelle qu'en soit la cause ; ce délai était à nouveau censuré à la date des dernières données de suivi recensées pour les patients vivants et n'ayant pas progressé.

- Toxicités au décours de la première cure, évaluées avec le grading du NCI-CTCAE v5 [90].
- Dose-intensité relative (DIR) de la Trabectedine : à partir des doses de Trabectedine reçues et des dates correspondantes, la Dose Intensité Relative de Trabectedine sur les k premiers cycles était calculée selon la formule :

$$RDI_k = \frac{\sum_{i=1}^{i=n} D_i}{t_k \cdot 0.5}$$

$D_i$  : Dose reçue à la cure i rapportée à la surface corporelle (SC), en considérant une surface corporelle de 2 pour les patients avec SC réelle supérieure à 2 ;

SC : Surface corporelle calculée à partir de la formule de Dubois ;

$$SC = 0.007184 \cdot \text{taille (cm)}^{0.725} \cdot \text{poids(Kg)}^{0.425}$$

$t_k$  : Délai entre la première cure jusqu'à la cure (k+1) si elle est administrée, sinon délai entre la première cure et la k<sup>ème</sup> cure + 21 jours.

La dose théorique de Trabectedine étant de 1.5 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines, la dose intensité observée sur les k premiers cycles ( $\frac{\sum_{i=1}^{i=n} D_i}{t_k}$ , exprimée en mg/m<sup>2</sup>/semaine) est divisée par 0.5 mg/m<sup>2</sup>/semaine pour obtenir la Dose Intensité Relative.

Il est connu que la dose intensité des traitements diminue au cours du temps. Si l'on calcule la DIR sur la durée totale du traitement, ceci conduit à observer une DIR plus basse chez les patients ayant une durée de traitement plus longue, donc chez les patients « répondant bien » au traitement. Afin de limiter le possible biais lié à la durée de traitement, nous avons donc considéré la DIR sur les premiers cycles seulement. L'analyse principale a porté sur les patients ayant reçu au moins trois cycles de Trabectedine et pour lesquels nous avons donc calculé la DIR sur les trois premiers cycles, en considérant k=3 dans la formule ci-dessus. Nous avons ensuite utilisé la même formule dans l'analyse de sensibilité pour le calcul de la DIR sur les deux premiers cycles chez les patients ayant reçu au moins deux cycles (k=2).

Pour le calcul de la DIR jusqu'à la première évaluation, nous avons pris en compte la dose reçue jusqu'à la cure k si la première évaluation était réalisée dans un délai de 10 à 35 jours après la cure k considérée.

## 3.5 Considérations statistiques

### 3.5.1 Calcul du nombre de sujets nécessaires

Pour le calcul du nombre de sujets nécessaires, on considérait que l'analyse portait sur la comparaison de la courbe de PFS des patients avec DIR <80% versus patients avec DIR ≥80%.

- On supposait à priori une PFS médiane de 4 mois ;
- On souhaitait assurer une puissance de 80% à la comparaison des courbes si la différence de médiane entre les groupes était de 2 mois (médiane de 3 mois si DIR basse, versus médiane de 4.3 mois sinon, équivalent à HR=0.70) ;

Un nombre total de 324 patients ayant reçu au moins trois cures était donc nécessaire pour avoir 323 événements dans l'analyse.

Ce calcul a été réalisé en considérant :

- Un recrutement pendant 10 ans avec suivi de 2 ans pour les derniers patients, tous les patients étant suivis jusqu'à la fin de l'étude ;
- Une proportion de 25% de patients avec DIR<80% (donc un ratio de 1 pour 3 entre les 2 groupes) ;
- L'absence de perdus de vue.

L'analyse actuelle présentée dans ce travail de thèse porte sur un échantillon de patients inclus dans les trois premiers centres participants, la suite du recueil étant en cours dans les autres centres.

### 3.5.2 Analyses statistiques

Des analyses statistiques descriptives classiques ont d'abord été réalisées sur l'ensemble des données recueillies :

- Pour les variables catégorielles, les fréquences et pourcentages ont été calculés ;
- Pour les variables continues, ont été calculées d'une part les médianes, associées aux valeurs extrêmes ou interquartiles, et d'autre part les moyennes avec écart-types.

Le nombre de données manquantes a été précisé pour chaque variable.

Les données jugées pertinentes par le clinicien ont été présentées de façon globale (selon l'inclusion ou non dans la population d'analyse principale), puis de façon binaire en fonction de la DIR (<80% versus ≥80%). La distribution des variables principales a été comparée entre les groupes considérés. Un test du  $\chi^2$  a été réalisé pour les variables catégorielles si les conditions d'application étaient respectées (effectifs théoriques  $\geq 5$ ), sinon un test de Fisher exact. Pour les variables continues, un test t de Student a été réalisé si la normalité était vérifiée grâce au test de Shapiro, sinon un test de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Un modèle de Cox a été utilisé pour modéliser l'association entre la DIR et la survie sans progression (respectivement la survie globale). L'analyse principale a été réalisée en considérant la DIR en binaire : DIR basse (<80%) versus élevée (≥80%). Un hazard ratio associé au risque de progression/décès dans le groupe DIR basse (<80%) en comparaison au groupe DIR élevée (≥80%) a été estimé. Ces résultats ont été illustrés par des courbes de PFS en fonction de la DIR. Une analyse multivariée a été réalisée en ajustant sur le sous-type histologique. Pour les modèles de Cox, il est à noter que l'hypothèse de proportionnalité des risques a bien été vérifiée

graphiquement, avec tests des résidus de Schoenfeld. L'homogénéité de l'effet de la covariable d'intérêt (DIR <80% versus ≥80%) a également été vérifiée en fonction du sous-type histologique, en introduisant un terme d'interaction entre la DIR en binaire et le sous-type histologique ; les résultats ont été illustrés par un Forest Plot. Cette analyse a été réalisée en considérant la DIR jusqu'à trois cycles sur la population principale d'analyse (N=191), puis en considérant la DIR jusqu'à deux cycles sur la population secondaire d'analyse (N=245, résultats présentés en annexe).

L'analyse d'association entre DIR et réponse à la première évaluation chez les patients ayant reçu trois/quatre cycles avant la première évaluation n'a finalement pas été effectuée du fait du faible nombre de patients ayant une réponse objective.

L'analyse de sécurité pour mesurer l'association entre la DIR sur les trois premiers cycles et la toxicité observée au décours du premier cycle (i.e. effets indésirables jugés pertinents par le clinicien) a été réalisée via la réalisation d'un test du  $\chi^2$  si les conditions d'application étaient respectées, sinon un test de Fisher exact.

S'agissant d'une étude exploratoire, les analyses ont été réalisées au seuil alpha bilatéral de 5% (aucune correction du risque de première espèce n'a été prévue). Les estimations ont été données avec leurs intervalles de confiance à 95%.

Le logiciel Stata version 17.0 (StataCorp LLC StataCorp 4905 Lakeway Drive) a été utilisé pour l'ensemble des analyses statistiques sus-mentionnées.

### **3.6 Aspects réglementaires**

Les données ont été collectées par recueil sur dossier médical. La Commission d'Etude Clinique du Centre Oscar Lambret a confirmé qu'aucune approbation éthique n'était requise (Numéro CEC-2022-018). L'étude est conforme à la Méthodologie de référence MR004 de La Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). On rappelle ici qu'aucun patient ne s'est opposé à l'utilisation de ses données médicales à des fins de recherche.

# 4 Résultats

## 4.1 Flowchart

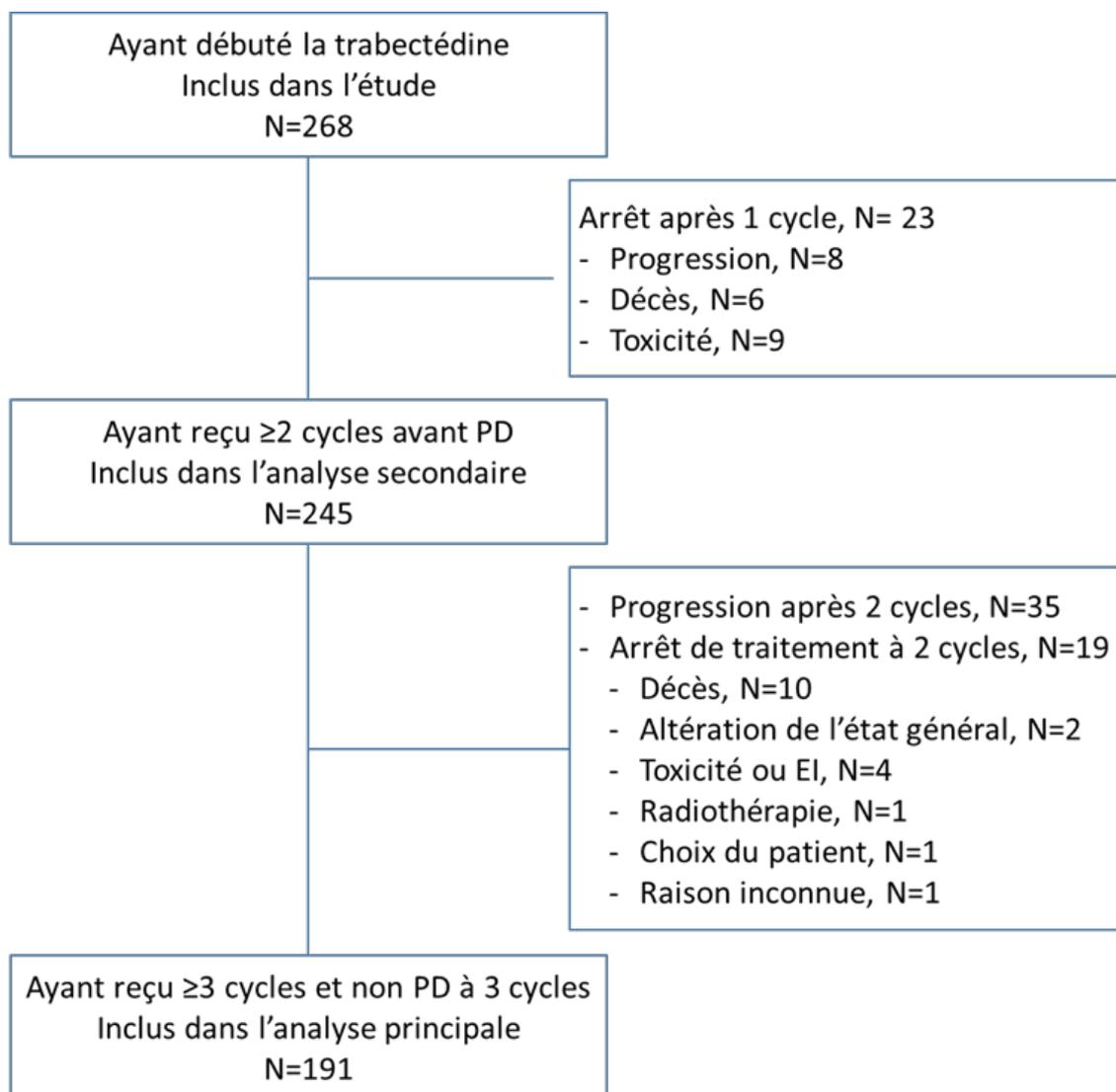


Figure 17 : Diagramme de flux

Au total, au sein des trois centres participant à l'étude, 268 patients avaient débuté un traitement par Trabectédine avant le 31 décembre 2021 dans le contexte d'un liposarcome ou un léiomyosarcome métastatique ou localement avancé inopérable (population totale). Parmi eux, 23 patients ont arrêté le traitement après une cure et 54 après deux cures (**Figure 17**).

L'analyse principale portait donc sur les 191 patients ayant reçu au moins trois cycles de Trabectedine et n'ayant pas progressé avant le début de la troisième cure.

L'analyse secondaire portait sur les 245 patients qui avaient reçu au moins deux cycles de Trabectedine et qui n'avaient pas progressé avant le début de la deuxième cure.

## 4.2 Descriptif de la population

### 4.2.1 Description de la population à l'inclusion

Les caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude sont décrites dans la **Table 5** ; les éléments jugés les plus pertinents sont résumés ci-dessous :

- L'âge médian des patients était de 60,1 ans (range 31,7 ; 81,1) ;
- On retrouvait deux tiers de femmes et un tiers d'hommes ;
- Les traitements systémiques anticancéreux les plus utilisés antérieurement à la Trabectedine étaient, par ordre de fréquence, la Doxorubicine, l'Ifosfamide, la Dacarbazine et le Pazopanib.  
*(La liste complète des traitements antérieurs est indiquée dans le tableau 23 en annexe.)*
- Le Performance Status (PS) des patients était  $\leq 1$  chez plus de 80% de la population.
- Dans notre étude, 64.2% des patients présentaient un sarcome de type LMS contre 35.8% pour le type LPS (dont un tiers environ étaient des liposarcomes myxoïdes/à cellules rondes).
- La plupart des L-sarcomes était de grade 2 ou 3 selon la classification de la FNCLCC, avec plus de 20% de données manquantes sur le grade anatomopathologique.
- A noter que plus de 90% des patients non métastatiques d'emblée présentaient une rechute de la maladie initiale non accessible à un traitement localisé curatif.

La population de l'analyse principale (patients ayant reçu au moins trois cures avant évaluation clinique) était globalement comparable au reste de la population. On notait néanmoins deux exceptions, concernant l'hypoalbuminémie et le PS, plus élevés chez les patients exclus de cette analyse principale. Il y avait également une tendance à une augmentation du nombre de grades 2 selon la FNCLCC dans la population exclue de l'analyse principale, sans significativité.

**Table 5 : Caractéristiques initiales des patients dans la population totale et en fonction de l'inclusion ou non dans la population d'analyse principale**

Caractéristiques	Population totale (N=268)		Patients inclus dans l'analyse principale N=191		Patients non inclus dans l'analyse principale N=77		p-value <sup>(1)</sup>
	N	%	N	%	N	%	
<b>Centre</b>							0,24
Centre Eugène Marquis	30	11,2%	21	11,0%	9	11,7%	
Centre Léon Bérard	130	48,5%	87	45,5%	43	55,8%	
Centre Oscar Lambret	108	40,3%	83	43,5%	25	32,5%	
<b>Sexe</b>							0,88
Homme	99	36,9%	70	36,6%	29	37,2%	
Femme	169	63,1%	121	63,4%	48	62,3%	
<b>Age à la 1<sup>ère</sup> cure</b>							0,16
Médiane – (Range)	60,1	(31,7 ; 81,1)	59,3	(31,9 ; 81,1)	61,6	(31,7 ; 79,5)	
Moyenne – SD	59,2	11,2	58,5	10,9	60,8	11,9	
<b>Localisation anatomique</b>							0,67
Tissu mou	188	70,1%	135	70,7%	53	68,8%	
Utérus	78	29,1%	54	28,3%	24	31,2%	
Manquant	2	0,7%	2	1,0%	0	0,0%	
<b>Histologie</b>							0,25
Leiomyosarcome	172	64,2%	126	66,0%	46	59,7%	
Liposarcome myxoïde/petites cellules rondes	27	10,1%	21	11,0%	6	7,8%	
Autres liposarcomes	69	25,7%	44	23,0%	25	32,5%	
<b>Grade selon FNCLCC</b>	N=268		191		N=77		0,46
Grade 1	27	10,1%	20	10,5%	7	9,1%	
Grade 2	92	34,3%	60	31,4%	32	41,6%	
Grade 3	87	32,5%	64	33,5%	23	29,9%	
Grade manquant	62	23,1%	47	24,6%	15	19,5%	
<b>Antécédent de rechute locale accessible à un traitement localisé</b>							0,44
Non	245	91,4%	173	90,6%	72	93,5%	
Oui	23	8,6%	18	9,4%	5	6,5%	
<b>Nombre de lignes de traitement métastatiques avant Trabectedine</b>							0,20
Médiane – (Range)	1	(0 ; 6)	1	(0 ; 6)	1	(0 ; 3)	
Moyenne – SD	1,5	0,9	1,5	0,9	1,3	0,8	

Caractéristiques	Population totale (N=268)		Patients inclus dans l'analyse principale N=191		Patients non inclus dans l'analyse principale N=77		p-value <sup>(1)</sup>
	N	%	N	%	N	%	
<b>Nombre de lignes de traitement métastatiques avant Trabectedine (binaire)</b>							0,18
0	19	7,1%	11	5,8%	8	10,4%	
≥1	249	92,1%	180	94,2%	69	89,6%	
<b>Traitement antérieur <sup>(2)</sup></b>							
- doxorubicine	257	95,9%	180	94,2%	77	100%	0,037
- ifosfamide (MD=1)	108/267	40,4%	79/190	41,6%	29	37,7%	0,56
- dacarbazine (MD=1)	51/267	19,1%	40/190	21,1%	11	14,3%	0,20
- pazopanib (MD=2)	13/266	4,9%	10/190	5,3%	3/76	3,9%	0,76
<b>Biologie</b>							
<b>Albuminémie</b>	157		109		48		<0,001
Norme	108	68,8%	85	78,0%	23	47,9%	
Grade 1	34	21,7%	19	17,4%	15	31,3%	
Grade 2	14	8,9%	4	3,7%	10	20,8%	
Grade 3	1	0,6%	1	0,9%	0	0,0%	
<b>Phosphatase alcaline(PAL)</b>	218		156		62		0,21
Norme	188	86,2%	138	88,5%	50	80,6%	
Grade 1	28	12,8%	17	10,9%	11	17,7%	
Grade 2	2	0,9%	1	0,6%	1	1,6%	
<b>Créatinémie</b>	245		161		66		0,81
Norme	176	77,5%	123	76,4%	53	80,3%	
Grade 1	50	22,0%	37	23,0%	13	19,7%	
Grade 2	1	0,5%	1	0,6%	0	0,0%	
<b>Délai entre le diagnostic et la 1<sup>ère</sup> cure de trabectedine (années)</b>							0,22
Médiane – (Range)	2,1	(0,1 ; 21,6)	2,1	(0,1 ; 21,6)	1,8	(0,3 ; 16,2)	
Moyenne – SD	3,4	3,6	3,5	3,6	3,1	3,5	
<b>Présence de métastases à l'initiation du traitement par Trabectedine</b>							0,81
Non	19	7,1%	14	7,3%	5	6,5%	
Oui	249	92,9%	177	92,7%	72	93,5%	
<b>Nombre de sites métastatiques à</b>							0,86

Caractéristiques	Population totale (N=268)		Patients inclus dans l'analyse principale N=191		Patients non inclus dans l'analyse principale N=77		p-value <sup>(1)</sup>
	N	%	N	%	N	%	
<b>l'initiation du traitement par Trabectédine</b>							
Médiane – (Range)	2	(0 ; 7)	2	(0 ; 7)	2	(0 ; 7)	
Moyenne – SD	2,1	1,3	2,1	1,3	2,1	1,2	
<b>Métastases hépatiques</b>	84	31,3%	62	32,5%	22	28,6%	0,54
<b>Métastases pulmonaires</b>	145	54,1%	103	53,9%	43	54,5%	0,93
<b>Métastases péritonéales</b>	102	38,1%	71	37,2%	31	40,3%	0,64
<b>ECOG Score (MD=36)</b>	N=232		N=169		N=64		0,005
0	60	25,9%	48	28,4%	12	19,0%	
1	134	57,8%	102	60,4%	32	50,8%	
2	35	15,1%	18	10,7%	17	27,0%	
3	3	1,3%	1	0,6%	2	3,2%	
<b>Poids à la 1<sup>ère</sup> cure (kg)</b>							0,34
Médiane – (Range)	68,5	(42 ; 130)	70	(42 ; 130)	68	(44,8 ; 105)	
Moyenne – SD	70,4	16,0	71,2	16,9	68,4	13,4	
<b>IMC à la 1<sup>ère</sup> cure (kg/m<sup>2</sup>)</b>							0,14
Médiane - (Range)	24,5	(16,5 ; 48,9)	24,5	(16,5 ; 48,9)	23,9	(16,9 ; 43,1)	
Moyenne - SD	25,3	5,2	25,6	5,4	24,5	4,9	
<b>IMC en catégories</b>							0,72 <sup>(3)</sup>
Maigreur : <18,5	14	5,2%	9	4,7%	5	6,5%	
Normal : 18,5 à 25	138	51,5%	96	50,3%	42	54,5%	
Surpoids : 25 à 30	72	26,9%	52	27,2%	20	26,0%	
Obésité	44	16,4%	34	17,8%	10	13%	
Obésité modérée ou sévère : 30 à 40	40		31		9		
Obésité morbide : ≥40	4		3		1		

Dans la population d'analyse principale, l'âge médian des patients était de 59,3 ans (range 31,9 ; 81,1). La répartition de la DIR de ces patients était quasiment équitable de part et d'autre du seuil de 80% : 48,2% avaient une DIR <80% alors que 51,8% avaient une DIR ≥80%). Les caractéristiques de la population restaient globalement comparables entre ces deux sous-groupes (**Table 6**).

**Table 6 : Caractéristiques initiales des patients de la population d'analyse principale (N=191)**

Caractéristiques	Totale (N=191)		DIR ≥ 80 % (N=99)		DIR < 80 % (N=92)		P-value
	N	%	N	%	N	%	
<b>Centre de prise en charge</b>							0,48
Centre Eugène Marquis	21	11,0%	11	11,1%	10	10,9%	
Centre Léon Bérard	87	45,5%	49	49,5%	38	41,3%	
Centre Oscar Lambret	83	43,5%	39	39,4%	44	47,8%	
<b>Sexe</b>							0,93
Homme	70	36,6%	36	36,4%	34	37,0%	
Femme	121	63,4%	63	63,6%	58	63,0%	
<b>Age à la 1<sup>ère</sup> cure</b>							
Médiane - (Range)	59,3	(31,9 ; 81,1)	60,1	(32,6 ; 81,1)	59,3	(31,9 ; 76,9)	0,55
Moyenne - SD	58,5	10,9	59,1	10,8	58	10,9	
<b>Localisation anatomique</b>							0,33
Tissu mou	135	70,7%	67	67,7%	68	73,9%	
Utérus	54	28,3%	31	31,3%	23	25,0%	
Manquant	2	1,0%	1	1,0%	1	1,1%	
<b>Histologie</b>							0,57
Leiomyosarcome	126	66,0%	65	65,7%	61	66,3%	
Liposarcome mixoïde/petites cellules rondes	21	11,0%	9	9,1%	12	13,0%	
Autres liposarcomes	44	23,0%	25	25,3%	19	20,7%	
<b>Grade selon FNCLCC</b>							0,83
Grade 1	20	10,5%	12	12,1%	8	8,7%	

Caractéristiques	Totale (N=191)		DIR ≥ 80 % (N=99)		DIR < 80 % (N=92)		P-value
	N	%	N	%	N	%	
Grade 2	60	31,4%	31	31,3%	29	31,5%	
Grade 3	64	33,5%	31	31,3%	33	35,9%	
Grade manquant	47	24,6%	25	25,3%	22	23,9%	
<b>Antécédent de rechute locale accessible à un traitement localisé</b>							0,87
Non	173	90,6%	90	90,9%	83	90,2%	
Oui	18	9,4%	9	9,1%	9	9,8%	
<b>Nombre de lignes de traitement métastatiques avant Trabectedine</b>	N=191		N=99		N=92		0,24
Médiane - (Range)	1	(0 ; 6)	1	(0 ; 6)	1	(0 ; 4)	
Moyenne - SD	1,5	0,9	1,6	1	1,5	0,9	

**SD : Déviation standard**

**MD : Missing data (Données manquantes)**

**IMC : Indice de masse corporelle**

#### 4.2.2 Description du traitement par Trabectedine et résultat du calcul de la dose intensité relative jusqu'à la première évaluation

La description des modalités du traitement par Trabectedine a été réalisée à partir des 191 patients inclus dans l'analyse principale (patients évaluables pour la DIR à trois cures). Cette description excluait donc 23 patients et 54 patients n'ayant reçu respectivement qu'une seule et deux cures de Trabectedine (**Table 7**).

**Table 7 : Descriptif du traitement par Trabectedine**

<b>Caractéristiques</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Nombre total de cures de Trabectedine avant progression		
3	53	27,7%
4	10	5,2%
5	11	5,8%
6	35	18,3%
7	9	4,7%
8	13	6,8%
9	17	8,9%
10	1	0,5%
11	7	3,7%
12	12	6,3%
13	2	1,0%
14	3	1,6%
15	4	2,1%
17	2	1,0%
19	1	0,5%
20	3	1,6%
21	2	1,0%
22	1	0,5%
24	3	1,6%
30	1	0,5%
47	1	0,5%
<b>Durée de traitement par Trabectedine (mois)</b>	N=191	
Médiane - (Range)	4,5	(1,3 ; 53,7)
Moyenne – SD	6,0	5,9

Caractéristiques	N	%
<b>Raison de l'arrêt du traitement par Trabectédine</b>		
Progression <sup>(1)</sup>	128	67,0%
Pause thérapeutique	48	25,1%
Stabilité	11	
Toxicité	10	
Choix du praticien	8	
T-DIS	7	
Choix du patient	6	
Chirurgie	4	
Non précisée	2	
Toxicité <sup>(2)</sup>	9	4,7%
Perdu de vue	2	1,1%
Evénement intercurrent (événement cardiaque)	1	0,5%
NE	3	1,6%

On observe que la durée de traitement par Trabectédine variait de 1,7 mois à 53,7 mois, avec une médiane de durée de traitement à 4,5 mois. Aussi, 43% des patients ont reçu au moins 6 cures avant progression, avec un nombre maximal de 47 cures. Les principales raisons de l'arrêt du traitement par Trabectédine dans cette population comprenaient la progression clinique (67,0%) et la décision d'une pause thérapeutique (25,1%), la plupart du temps initiée par le clinicien ou à la demande du patient.

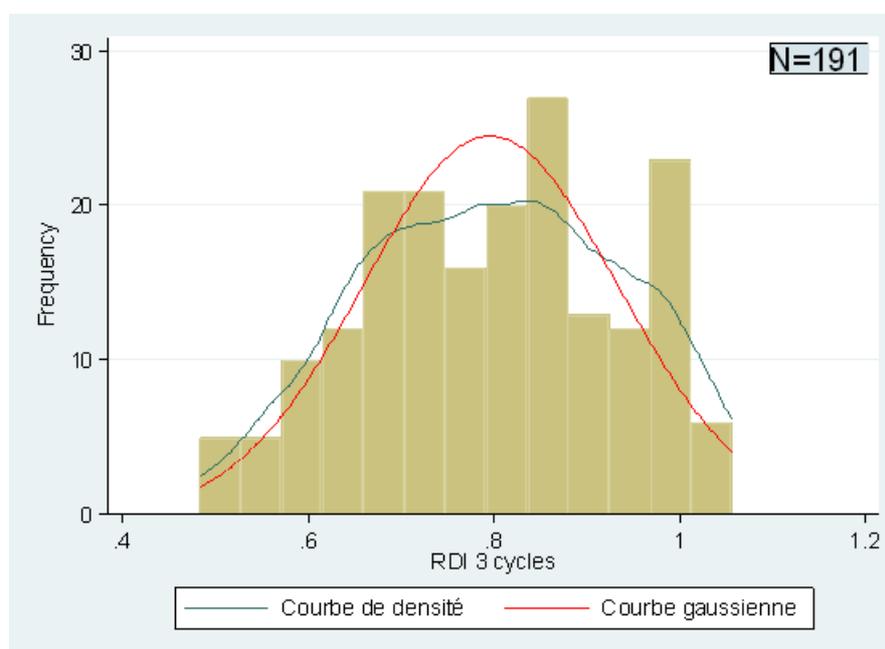
La dose cumulée au décours des trois cycles était en moyenne de 4,2 mg/m<sup>2</sup>, avec une médiane de 4,3 mg/m<sup>2</sup> (range 3,5 ; 4,6). La moyenne de la dose administrée passait de 1,5 mg/m<sup>2</sup> lors de la première cure à 1,3 mg/m<sup>2</sup> lors de la troisième cure. Le nombre de patients ayant connu une diminution de dose (< 1,2 mg/m<sup>2</sup>) passait de 0 à 55 à la troisième cure. La durée moyenne du traitement était de 10,9 semaines et variait entre 8,6 semaines et 17,0 semaines. Le délai inter-cure moyen était calculé à 24,8 jours (IC95%,24,0-25,6) en moyenne entre la première et la deuxième cure, augmentant à 27,2 jours (IC95%, 25,9-28,5) entre la troisième et la quatrième cure (**Table 8**).

**Table 8 : Doses, délais intercure et Dose-Intensité Relative pour les trois premiers cycles, dans la population d'analyse principale (N=191)**

<b>Caractéristiques du traitement</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Dose administrée à la 1ère cure (mg/m<sup>2</sup>)</b>		
Médiane - (Range)	1,5	(1,3 ; 1,6)
Moyenne – SD	1,5	0,03
Dose < 1,2 mg/m <sup>2</sup>	0	0,0%
<b>Dose administrée à la 2ème cure (mg/m<sup>2</sup>)</b>		
Médiane - (Range)	1,5	(1,0 ; 1,6)
Moyenne – SD	1,4	0,1
Dose < 1,2 mg/m <sup>2</sup>	24	12,6%
<b>Dose administrée à la 3ème cure (mg/m<sup>2</sup>)</b>		
Médiane - (Range)	1,4	(1,0 ; 1,5)
Moyenne – SD	1,3	0,2
Dose < 1,2 mg/m <sup>2</sup>	55	28,8%
<b>Dose cumulée sur les 3 cycles (mg/m<sup>2</sup>)</b>		
Médiane - (Range)	4,3	(3,5 ; 4,6)
Moyenne – SD	4,2	0,3
Dose < 3,6 mg/m <sup>2</sup>	1	0,5%
<b>Délai entre la 1ère et la 2ème cure (jours)</b>		
Médiane - (Range)	22,0	(18,0 ; 56,0)
Moyenne – SD	24,8	5,6
Délai > 26 jours	64	33,5%
<b>Délai entre la 2ème cure et la 3ème cure (jours)</b>		
Médiane - (Range)	23,0	(8,0 ; 56,0)
Moyenne – SD	26,1	6,9
Délai > 26 jours	83	43,5%
<b>Délai entre la 3ème cure et la 4ème cure (N=143)<sup>(1)</sup></b>		
Médiane - (Range)	26,0	(11,0 ; 55,0)

Moyenne – SD	27,2	7,6
Délai > 26 jours	70	49,0%
<b>Durée de traitement des 3 premiers cycles, délai pour le calcul de la RDI 3 cycles (en semaines)</b>	N=191	
Médiane - (Range)	10,6	(8,6 ; 16,9)
Moyenne – SD	10,9	1,8
Délai > 78 jours	68	35,6%
<b>Dose-Intensité Relative sur les 3 premiers cycles (%)</b>		
Médiane - (Range)	80,6%	(48% ; 106%)
Moyenne – SD	79,6%	0,14%
RDI < 80%	92	48,2%

La dose intensité relative était estimée à 79,6 % en moyenne (IC95%, 77,7 % - 81,6%), avec une médiane à 80,6% (IC95%, 48% ; 106%). Au total, 92 patients (48,2 %) avaient une DIR < 80% tandis que 99 patients (51,8 %) avaient une DIR ≥ 80% (**Figure 18**).



**Figure 18 : Histogramme de la RDI sur les 3 premiers cycles (N=191)**

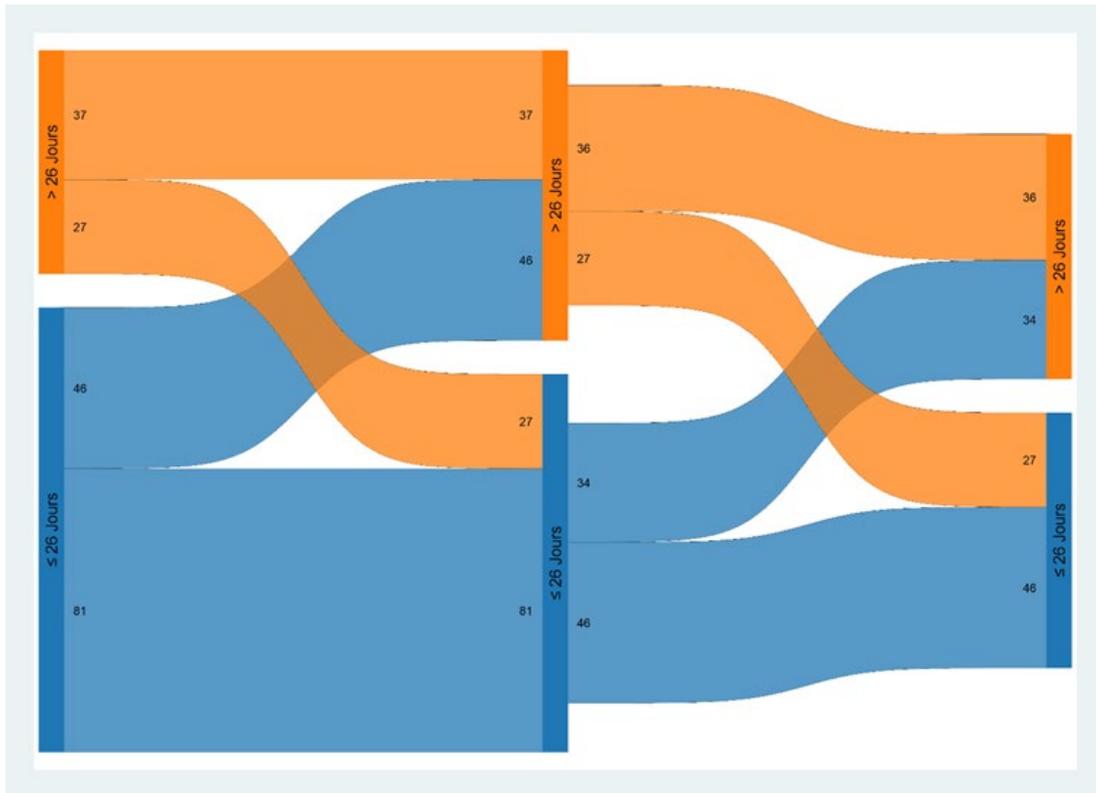


Figure 19 : Diagramme de Sankey décrivant le flux de patients en termes d'allongement des délais intercure entre les cures 1 et 2, puis 2 et 3 et enfin 3 et 4

Ce diagramme de Sankey (Figure 19), décrivant le flux de patients en fonction des délais intercures (en considérant une variable catégorielle binaire :  $> 26$  jours versus  $\leq 26$  jours), permettait de montrer qu'il était plus probable de rester dans la même catégorie de délai entre chaque cure que d'en changer.

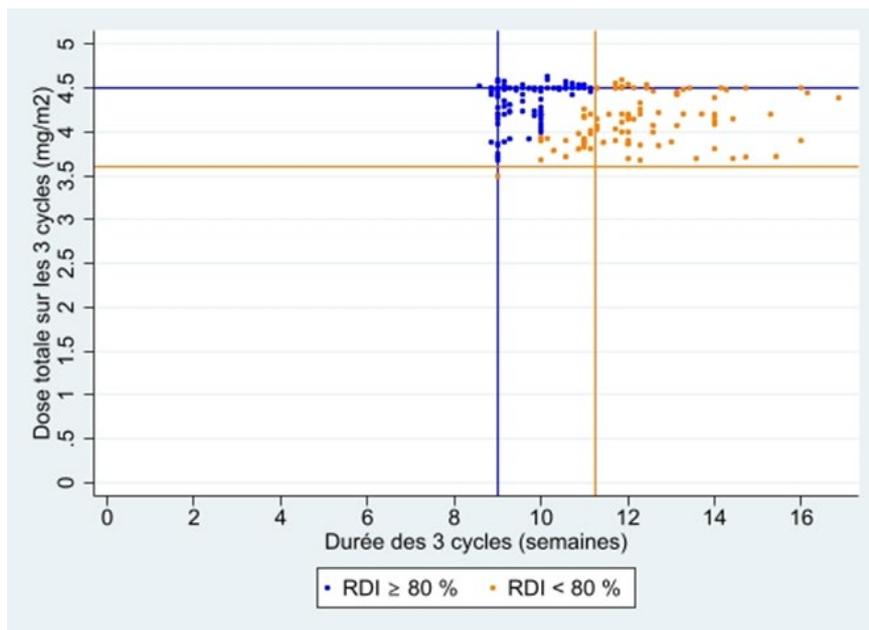


Figure 20 : Scatter plot de la dose cumulée reçue en fonction de la durée de traitement pour les 3 premiers cycles de traitement

Chaque point représente un patient, les points en bleu correspondant aux patients dont la DIR calculée est  $\geq 80\%$ , les points en orange correspondant aux patients avec une DIR  $< 80\%$ .

Les lignes horizontales représentent en bleu la dose protocolaire =  $4,5 \text{ mg/m}^2$  et en orange une dose réduite d'un facteur 0,8, soit  $3,6 \text{ mg/m}^2$ .

Les lignes verticales représentent en bleu la durée protocolaire = 9 semaines et en orange une durée allongée d'un facteur 1/0,8, soit 11,25 semaines.

Le scatter plot (**Figure 20**) montrait que la principale raison d'une diminution de la DIR correspondait à l'allongement des délais inter-cures, devant les baisses éventuelles de doses de chimiothérapie.

## 4.2.3 Analyses de survie

### 4.2.3.1 Analyse de la survie sur l'ensemble de la population (N=268)

#### 4.2.3.1.1 Analyse de la survie sans progression dans l'ensemble de la population

La médiane de survie sans progression dans cette population était de 4,8 mois (IC95%,3,5-6,0). La médiane de survie sans progression à 3 et 6 mois était respectivement de 59,3% (IC 95% 53,2-64,9) et de 44,4% (IC 95% 38,4-50,2). La médiane de survie sans progression à 1 an était de 17,5% (IC 95% 13,3-22,3) (**Table 9** et **Figure 21**).

**Table 9 : Caractéristiques de la survie sans progression sur l'ensemble de la population**

	Total (N=268)
Nombre d'évènements	266
Médiane de survie sans progression (IC95%)	4,8 mois (3,5-6,0)
Survie sans progression à 1 an (IC95%)	17,5 % (13,3-22,3)
Survie sans progression à 2 ans (IC95%)	4,1 % (2,1-7,1)
Survie sans progression à 3 ans (IC95%)	2,5 % (1,0-5,0)
Survie sans progression à 5 ans (IC95%)	0,7 % (0,3-3,4)

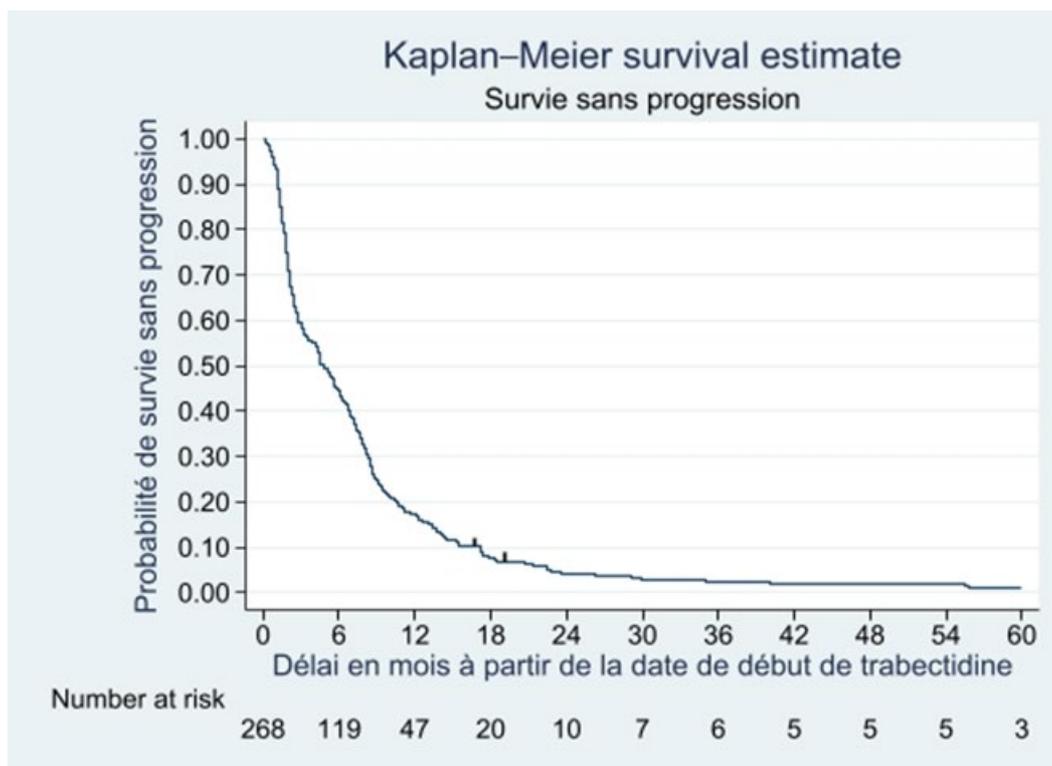


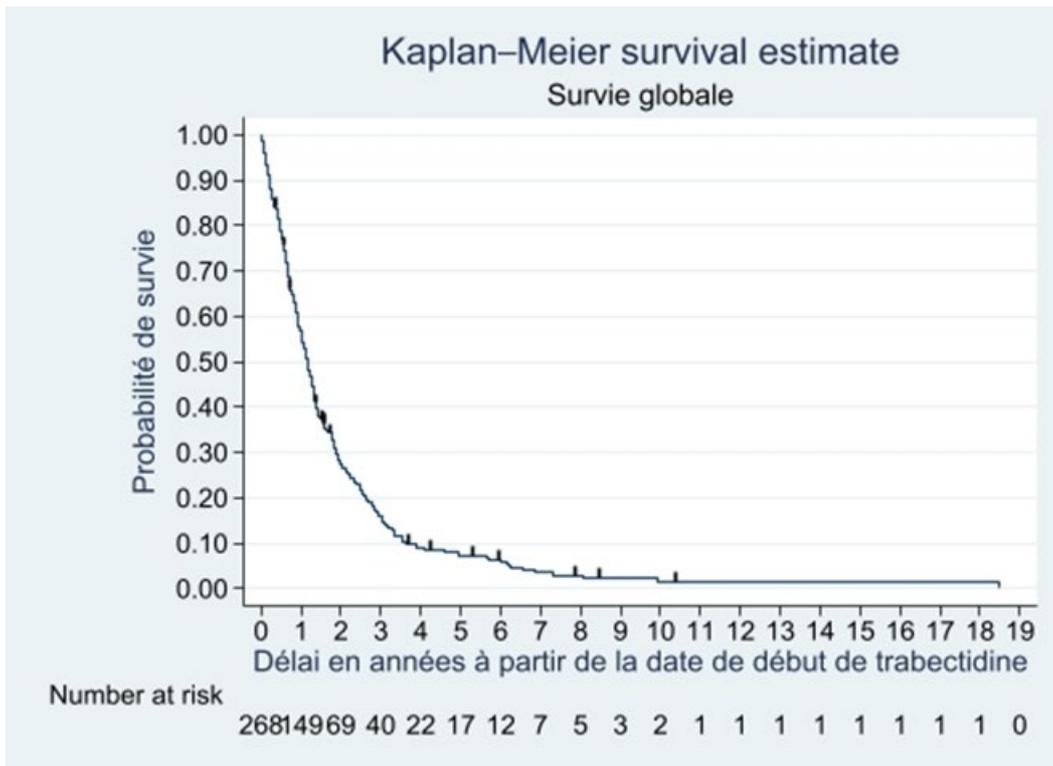
Figure 21 : Courbe de survie sans progression de la population totale (N=268)

#### 4.2.3.1.2 Analyse de la survie globale dans l'ensemble de la population

Sur l'ensemble des 268 patients, le nombre de patient décédés s'élevait à 253. La médiane de survie globale dans cette population était de 14,2 mois (IC95%, 12,1-15,8), avec une survie globale à 1 an estimée à 56,4% (IC95%, 50,2-62,1), à 2 ans à 27,6% (IC95%, 22,3-33,1), à 3 ans à 16,0% (IC95%, 11,8-20,7) et à 5 ans à 7,4% (IC95%, 4,6-11,3) (Table 10 et Figure 22).

Table 10 : Caractéristiques de la survie globale dans la population principale

	Total (N=268)
<b>Nombre de décès</b>	<b>253</b>
<b>Médiane de survie globale (IC95%)</b>	14,2 mois (12,1-15,8)
<b>Survie globale à 1 an (IC95%)</b>	56,4% (50,2-62,1)
<b>Survie globale à 2 ans (IC95%)</b>	27,6% (22,3-33,1)
<b>Survie globale à 3 ans (IC95%)</b>	16,0% (11,8-20,7)
<b>Survie globale à 5 ans (IC95%)</b>	7,4% (4,6-11,3)



*Figure 22 : Courbe de survie globale de la population totale (N=268)*

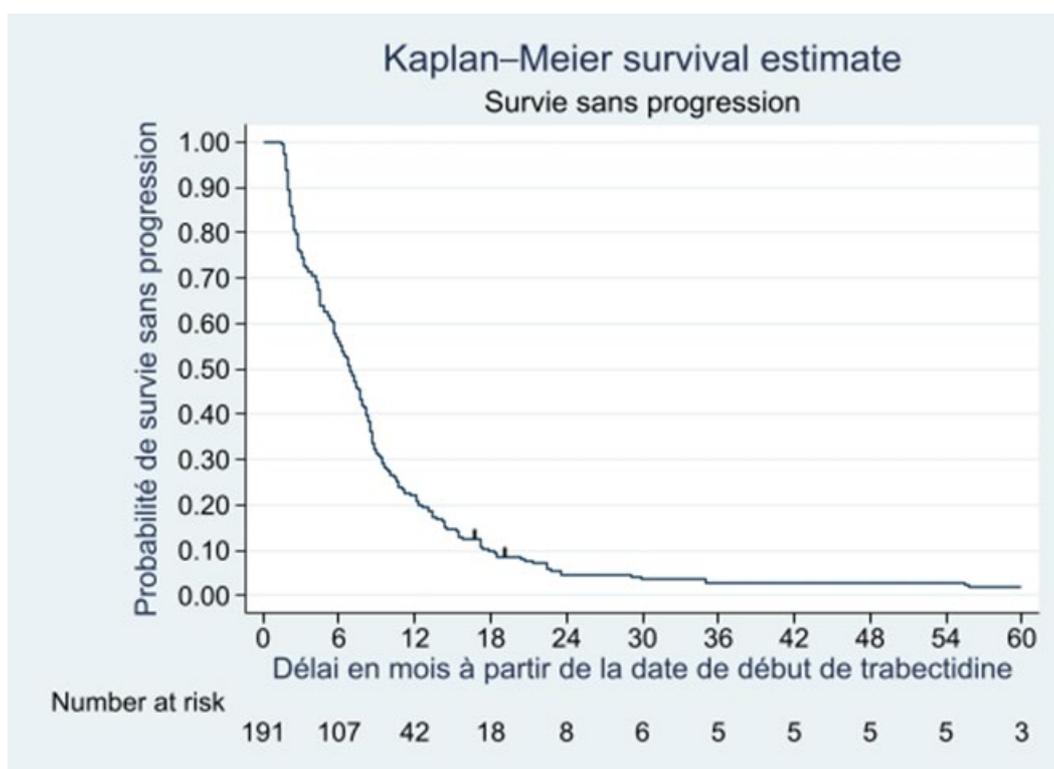
#### **4.2.3.2 Analyse de survie dans la population principale (N=191)**

##### **4.2.3.2.1 Analyse de la survie sans progression dans la population principale**

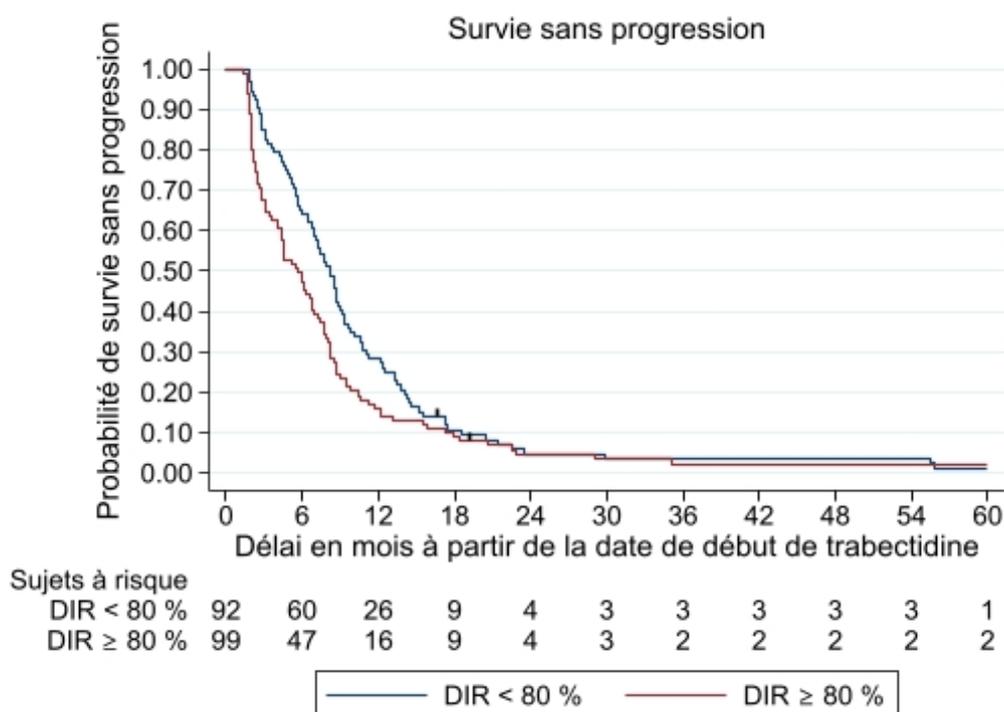
Parmi les 191 patients inclus dans l'analyse principale, tous les patients ont progressé, à l'exception de deux d'entre eux. La médiane de survie sans progression était calculée à 6,9 mois (IC95%,5,9-7,8) dans cette population (**Table 11** et **Figure 23**), avec une survie sans progression à 3 mois, 6 mois et 1 an de 76,0% (IC95%, 69,2-81,4), 56,0% (IC95%, 49,0-63,0) et 22,0% (IC95% : 16,0-28,0) respectivement.

**Table 11 : Survie sans progression dans la population d'analyse principale, globalement et en fonction de la DIR (N=191)**

	Total (N=191)	DIR < 80 % (N=92)	DIR ≥ 80 % (N=99)
<b>Nombre d'évènements</b>	189	91	98
<b>Médiane de PFS (IC95%)</b>	6,9 mois (5,9-7,8)	8,1 (6,9-9,2)	5,6 (6,9-9,2)
<b>PFS à 6 mois (IC95%)</b>	56% (49-63)	65,2% (54,6-74,0)	47,5% (37,4-56,9)
<b>PFS à 1 an (IC95%)</b>	22% (16-28)	28,3% (19,5-37,7)	16,2% (9,7-24,1)
<b>PFS à 2 ans (IC95%)</b>	4,7% (2,2-8,5)	4,7% (1,6-10,6)	4,6% (1,5-10,3)
<b>PFS à 3 ans (IC95%)</b>	2,9% (1,1-6,2)	3,5% (1,0-9,0)	2,3% (0,5-7,2)
<b>PFS à 5 ans (IC95%)</b>	1,8% (0,5-4,6)	1,2% (0,15,7)	2,3% (0,5-7,2)



**Figure 103 : courbe de survie sans progression dans la population d'analyse principale (N=191)**



**Figure 24 : Courbes de survie sans progression dans la population d'analyse principale, en fonction de la RDI mesurée sur les trois premiers cycles (N=191)**

Comme observée dans la **Table 11** et dans la **Figure 24**, la médiane de survie sans progression était de 8,1 mois (IC95%,6,9-9,2) dans le groupe DIR < 80 %, contre 5,6 mois (IC95%,6,9-9,2) dans le groupe DIR ≥ 80 %. Le HR associé à une DIR < 80% était égal à 0,75 (IC95%IC, 0,56-1,00, p=0,052). On observait une majoration de la SSP à la limite de la significativité entre les deux groupes de patients ayant une DIR ≥ 80% versus ceux ayant une DIR < 80%, en faveur de ce dernier.

#### 4.2.3.2.2 Analyse de la survie globale dans la population principale

**Table 12 : Survie globale dans la population d'analyse principale, globalement et en fonction de la RDI (N=191)**

	Total (N=191)	DIR < 80 % (N=92)	DIR ≥ 80 % (N=99)
<b>Nombre de décès</b>			
<b>Médiane de survie globale (IC95%)</b>	16,3 (12,1-15,8)	17,0 (15,0-21,8)	14,2 (11,3-18,9)
<b>Survie globale à 1 an (IC95%)</b>	65,1% (57,8-71,4)	70,5% (60,0-78,7)	60,0% (49,5-68,9)
<b>Survie globale à 2 ans (IC95%)</b>	34,6% (27,8-41,5)	34,9% (25,2-44,7)	34,5% (25,1-44,1)
<b>Survie globale à 3 ans (IC95%)</b>	19,9% (14,4-26,0)	21,4% (13,6-30,4)	18,4% (11,2-27,0)
<b>Survie globale à 5 ans (IC95%)</b>	9,4% (5,6-14,3)	11,9% (6,1-19,7)	6,9% (2,8-13,5)

En prenant en compte tous les patients inclus dans l'analyse principale, la médiane de survie globale était de 16,3 mois (IC95%, 12,1-15,8), avec une survie globale à 6 mois de 90,6% (IC95%, 85,4-93,9), à 1 an de 65,1% (IC95%, 57,8-71,4), à 2 ans de 34,6% (IC95% 27,8-41,5), à 3 ans de 19,9% (IC95%, 14,4-26,0) et à 5 ans de 9,4% (IC95%, 5,6-14,3) (**Table 12** et **Figure 25**).

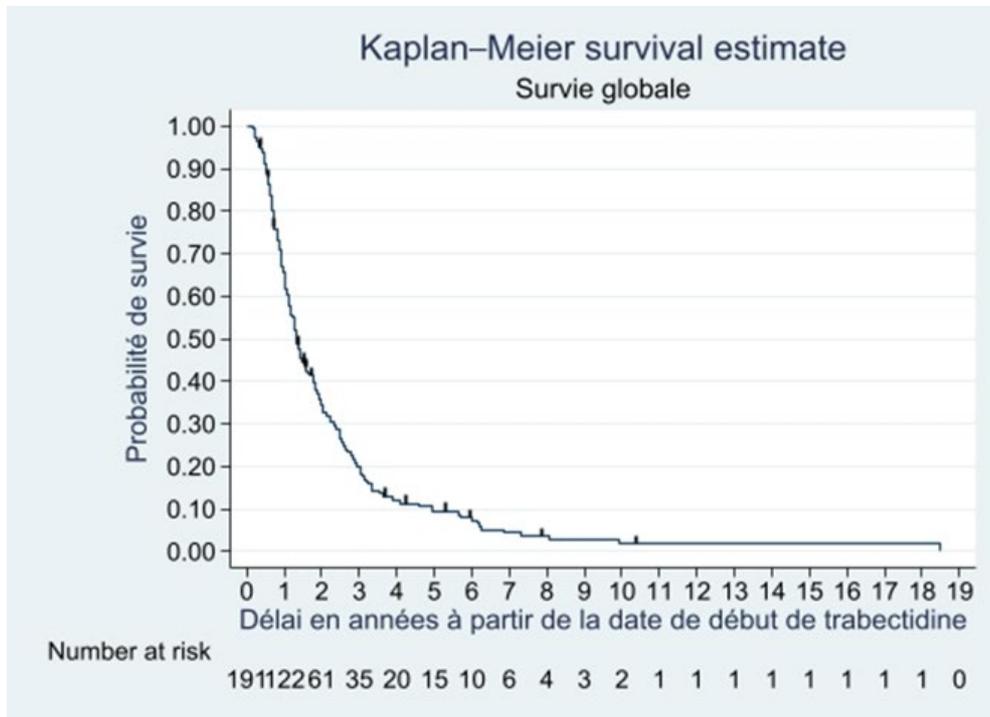


Figure 25 : Courbe de la survie globale dans la population d'analyse principale (N=191)

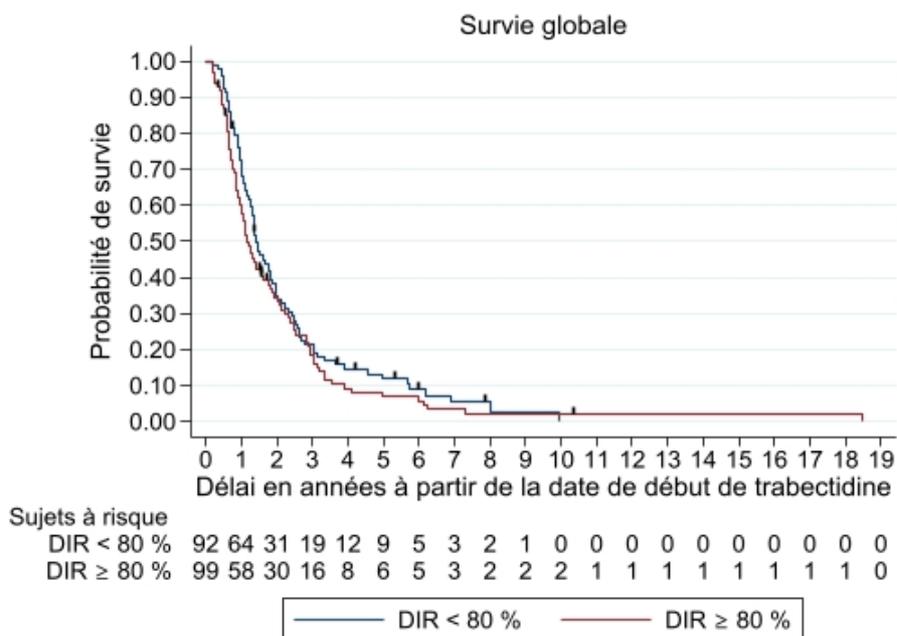


Figure 26 : Courbes de la survie globale dans la population d'analyse principale, en fonction de la RDI mesurée sur les trois premiers cycles (N=191)

Comme illustré par la **Figure 26** et la **Table 12**, on n'observait aucune différence significative de survie globale chez les patients avec une DIR basse (RDI < 80 %) par rapport aux autres patients (p=0,27). La médiane de survie globale était de 17,0 mois (IC95%, 15,0-21,8) dans le groupe DIR < 80 % et de 14,2 mois (IC95%, 11,3-18,9) dans le groupe DIR ≥ 80 %. Le HR associé à une RDI < 80% était égal à 0,85 (IC95%IC, 0,63-1,14 ; p=0,27).

## 4.2.4 Toxicités

### 4.2.4.1 Toxicité rapportée pendant le premier cycle sur la population de l'analyse principale (N=191)

Comme dans la population totale, les toxicités sévères (Grade ≥ 3) retrouvées dans la population d'analyse principale comprenaient la neutropénie (39,4% des patients), très rarement fébrile (1,2%), suivie des toxicités hépatiques à type de majoration des ALAT, des ASAT et des GGT chez respectivement 25,9%, 10,5% et 11,1% des patients. Les autres toxicités hématologiques étaient également fréquentes (70,5% d'anémie et 16,4% de thrombopénie), mais elles étaient rarement de grade > 2 (≤ 2% des cas) contrairement à la neutropénie. Les toxicités digestives les plus fréquentes étaient les nausées et vomissement, très rarement de grade ≥ 3 (**Table 13**).

**Table 13 : Toxicités rapportées pendant le premier cycle de traitement par Trabectedine (N=191)**

Type	MD	Pas de toxicité	Grade manquant	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	% toxicité	% tox. grade ≥3
Tout type	1	10		38	53	66	23	94,7%	46,8%
Nausées	5	128		40	16	2	0	31,2%	1,1%
Vomissements	5	167		13	5	1	0	10,2%	0,5%
Extravasation	4	186		1	0	0	0	0,5%	0,0%
Elévation ASAT	48	47		58	23	13	2	67,1%	10,5%
Elévation ALAT	48	30		57	19	33	4	79,0%	25,9%
Elévation Ph Alc	53	104		33	1	0	0	24,6%	0,0%
Elévation GGT	56	58		36	26	13	2	57,0%	11,1%
Majoration de la bilirubine totale	45	144		2	0	0	0	1,4%	0,0%
Asthénie	11	129		30	16	5	0	28,3%	2,8%

Type	MD	Pas de toxicité	Grade man-quant	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	% toxicité	% tox. grade ≥3
Myalgie	6	182		2	1	0	0	1,6%	0,0%
Élévation des CPK	114	72		4	1	0	0	6,5%	0,0%
Insuffisance rénale	37	132		20	2	0	0	14,3%	0,0%
Neutropénie	36	60		7	27	45	16	61,3%	39,4%
Neutropénie fébrile	21	168		0	0	2	0	1,2%	1,2%
Thrombopénie	39	127		20	2	2	1	16,4%	2,0%
Anémie	35	46		84	23	3	0	70,5%	1,9%
Anorexie	7	172		4	7	1	7	9,9%	4,2%
Œdème périphérique	9	181		1	0	0	0	0,5%	0,0%
Diarrhées	6	178		6	1	0	0	3,8%	0,0%
Constipation	6	173		10	2	0	0	6,5%	0,0%
Rash	6	184		0	1	0	0	0,5%	0,0%
Autre type *	6	166	12	3	2	1	1	10,3%	0,5%

*\*Certains patients peuvent avoir plus d'une toxicité, c'est la toxicité avec le plus haut grade qui a été prise en compte*

#### **4.2.4.1.2 Probabilité de la réduction de la DIR au cours des trois premiers cycles, en fonction de la toxicité observée après le premier cycle**

Les seuls effets indésirables de la Trabectédine significativement associés à une diminution de la DIR étaient la neutropénie ainsi que la majoration des GGT (mais de façon bien moindre). Malgré sa fréquence importante, une majoration des transaminases n'était pas associée significativement à une baisse de la DIR (**Table 14**).

**Table 14 : Probabilité de réduction de la RDI au cours des trois premiers cycles, en fonction de la toxicité observée après le premier cycle**

Type de toxicité	Pas de toxicité n/N (%)	Toxicité modérée (grade 1-2) n/N (%)	Toxicité sévère (grade 3-4) n/N (%)	Test p-value
Tout type	4/10 (40,0%)	28/91 (30,8%)	60/89 (67,4%)	<0,001

<b>Nausées</b>	58/128 (45,3%)	28/56 (50%)	2/2 (100%)	
<b>Vomissements</b>	76/167 (45,5%)	11/18 (61,1%)	1/1 (100%)	
<b>Extravasation</b>	89/186 (47,8%)	0/1 (0%)		
<b>Elévation ASAT</b>	20/47 (42,6%)	43/81 (53,1%)	9/15 (60,0%)	0,43
<b>Elévation ALAT</b>	13/30 (43,3%)	38/76 (50,0%)	22/37 (59,5%)	0,23
<b>Elévation Ph Alc</b>	55/104 (52,9%)	17/34 (50,0%)		
<b>Elévation GGT</b>	23/58 (39,7%)	34/62 (54,8%)	12/15 (80,0%)	0,02
<b>Majoration de la bilirubine totale</b>	75/144 (52,1%)	0/2 (0%)		
<b>Asthénie</b>	59/129 (45,7%)	23/46 (50,0%)	3/5 (60,0%)	
<b>Myalgie</b>	87/182 (47,8%)	1/3 (33,3%)		
<b>Elévation des CPK</b>	40/72 (55,6%)	2/5 (40%)		
<b>Insuffisance rénale</b>	64/132 (48,5%)	10/22 (45,5%)		
<b>Neutropénie</b>	16/60 (26,7%)	13/34 (38,2%)	49/61 (80,3%)	<0,001
<b>Neutropénie fébrile</b>	81/168 (48,2%)		2/2 (100%)	
<b>Thrombopénie</b>	57/127 (44,9%)	16/22 (72,7%)	3/3 (100%)	
<b>Anémie</b>	24/46 (52,2%)	53/107 (49,5%)	2/3 (66,7%)	
<b>Anorexie</b>	76/172 (44,2%)	10/11 (90,9%)	1/1 (100%)	
<b>Œdème périphérique</b>	84/181 (46,4%)	1/1 (100%)		
<b>Diarrhées</b>	85/178 (47,8%)	3/7 (42,9%)		
<b>Constipation</b>	82/173 (47,4%)	6/12 (50%)		
<b>Rash</b>	88/184 (47,8%)	0/1 (0%)		

## 5 Discussion

En somme, notre étude rétrospective n'a pas montré d'association significative entre DIR (mesurée jusqu'à la première évaluation clinique) et PFS chez les patients ayant reçu au moins trois cures de Trabectedine. On retrouvait en fait une tendance, à la limite de la significativité, concernant l'association entre SSP et DIR ; la SSP semblait plus longue pour les patients avec DIR < 80% par rapport à ceux présentant une DIR > 80% (HR 0,75, IC95% 0,56-1,00, p= 0,052). En effet, la médiane de survie sans progression était de 8,1 mois (IC95%,6,9-9,2) dans le groupe DIR < 80 % et de 5,6 mois (IC95%,6,9-9,2) dans le groupe DIR ≥ 80 %. En élargissant l'évaluation à tous les patients ayant reçu au moins 2 cycles dans notre cohorte (analyse secondaire de sensibilité décrite en annexe), l'association entre SSP et DIR devenait significative avec une PFS plus longue en cas de DIR <80% (HR 0,7, IC95% 0,54-0,91, p=0,007). Lorsqu'on évaluait l'efficacité clinique en termes de survie globale, on n'observait en revanche aucune différence en fonction de la DIR (cependant la survie globale est influencée par les traitements ultérieurs). Enfin, la seule toxicité notable lors du premier cycle significativement associée à une baisse de DIR était la neutropénie.

S'il s'agit de la première étude à évaluer rétrospectivement l'impact de la DIR de la Trabectedine sur la survie des patients atteints de L-sarcomes métastatiques ou localement avancés, les données issues de notre cohorte s'accordaient globalement avec celles retrouvées dans la littérature. Les caractéristiques démographiques étaient notamment comparables : l'âge médian était d'environ 60 ans [28,52,91–93]; le sex-ratio H/F était inférieur à 1 (s'expliquant partiellement par la proportion de LMS d'origine utérine chez les femmes, atteignant à peu près 50% [82,94]). A noter, notre cohorte retrouvait un nombre légèrement plus important de grade II comparé au grade III selon la classification FNCLCC, sous réserve des 23% de données anatomopathologiques manquantes. [28,91,95]. De façon similaire aux différentes études, le PS était dans 85% des cas ≤ 1 [91,93,95].

Avec un temps médian de suivi de 13,7 mois, nous obtenions une médiane de SSP globale de 4,8 mois et une médiane de SG de 14,2 mois à partir de la première cure de Trabectedine. Ces résultats étaient analogues à ceux retrouvés dans la littérature. On peut notamment citer l'étude princeps de phase III de Demetri et al, qui retrouvait une PFS médiane à 4,2 mois dans le bras Trabectedine [52] ainsi que l'étude de Le Cesne et al, qui retrouvait une SSP médiane à 5,1 mois dans le sous-groupe des patients atteints de L-sarcomes [28]. L'étude rétrospective multicentrique du Groupe italien du sarcome publiée en 2021 retrouvait quant à elle une SSP médiane à 5,1 mois (à noter cependant que cette étude évaluait également d'autres sous types anatomopathologiques, le sous-groupe des L-sarcomes en représentant 68% avec une SSP propre entre 8 et 9 mois). [93]

Le profil de toxicité retrouvé dans notre étude correspondait de surcroît à celui attendu pour cette chimiothérapie. On retrouvait effectivement des toxicités graves (grade  $\geq 3$ ) hépatiques (25,9% de majoration des ALAT) et hématologiques (39,4% de neutropénie dont 1,2% fébriles, sous estimées devant le manque de données sur les NF traitées en ambulatoire). Nos résultats se rapprochaient fortement de l'étude prospective multicentrique de phase IV publiée en 2022 par Grünwald et al [91].

La DIR est une variable peu décrite dans la littérature. Cependant, la DIR médiane que l'on estimait à 80,6% à partir de notre cohorte se situait entre celle retrouvée dans les différentes études prospectives de phase III (entre 85 et 90%) [28,92] et celle retrouvée dans l'étude prospective de phase IV de Buonadonna et al et rétrospective de Saito et al (75%) [57,96]. Dans notre étude, la principale modalité de diminution de la DIR correspondait à une augmentation de la durée protocolaire entre deux cures, ce que retrouvait également l'étude de Grünwald [91]. Par ailleurs, la récente étude japonaise de Saito et al, rétrospective et de faible effectif, montrait qu'il n'y avait pas d'augmentation de la DIR grâce à l'utilisation de Pegfiltrastim [96].

La force de notre étude relève notamment de son caractère multicentrique, sur des données de vie réelle. Elle permet de répondre à une question nouvelle, qui pourrait avoir un impact direct sur la prise en charge des patients. Cependant, elle présente également plusieurs limites. Les imprécisions dans les dossiers patients et les données manquantes inhérentes au caractère rétrospectif du recueil sont nécessairement sources d'un biais de mesure. A noter, il a été décidé a priori que le calcul de la DIR se ferait jusqu'à la première évaluation scanographique, de façon à éviter la prise en compte des baisses de doses dites « compassionnelles » chez des patients en situation palliative (ce qui pourrait engendrer un biais de sélection). Or, la date des scanners d'évaluation présente une variabilité inter-individuelle importante, rendant le calcul complexe de cette DIR, mais également de la SSP. (Une fenêtre arbitraire allant de plus de dix jours après la cure jusqu'à deux semaines après la date de cure suivante théorique a néanmoins permis de limiter cette variabilité). Par ailleurs, notre étude ne dispose pas de données de qualité de vie. Pour un nombre conséquent de patients, la prescription était enfin non conforme à la dose initiale recommandée, réduisant le recrutement rétrospectif. Notamment, aucun patient n'a pu être recruté au CLB après 2016, la Trabectédine étant prescrite à une dose initiale de 1,2 mg/m<sup>2</sup> depuis cette date.

D'ailleurs, nos résultats, qui ne montraient pas d'association entre DIR et efficacité en termes de SSP, ouvrent des perspectives dans ce sens pour la prise en charge des patients.

La dose de 1,5 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines actuellement recommandée a été déterminée à partir de l'étude de phase I et de pharmacocinétique de Taama [55]. Cette dose a été suivie dans les différentes études prospectives de phase III, montrant une toxicité

acceptable. En effet, le pourcentage de patients présentant des neutropénies et des thrombopénies de grade 3 et 4 était de 52% et 28% respectivement dans 38% et 10% des cycles. A cette dose, la plupart des toxicités hématologiques étaient réversibles en une semaine, rarement compliquées. Néanmoins, 35% des 48% de reports de cure étaient causés par une hématotoxicité à la dose de 1,5 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines. La thrombopénie sévère était toujours associée à une neutropénie sévère.

En prenant 80% comme seuil pour évaluer l'association entre DIR et SSP sur les premiers cycles avant évaluation, aucune différence statistiquement significative n'était retrouvée. Dans cette étude, ce cut-off de 80% s'avérait particulièrement pertinent à posteriori car il correspondait approximativement à la médiane calculée pour la DIR, permettant quasiment une équipartition entre les deux groupes d'intérêt. Il était choisi à priori devant les résultats retrouvés dans les études de dose-intensité [79,81] ; il a de surcroît déjà été utilisé dans l'étude de Le Cesne et al [28].

Comme une DIR à 80% pour une dose standard de 1,5 mg/m<sup>2</sup> correspond en fait à une dose de 1,2 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines, la question se pose de diminuer cette dose standard de traitement à 1,2 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines, afin de permettre une amélioration de la tolérance au traitement dans le contexte d'une chimiothérapie palliative. Dans l'étude de Taama et al, il n'y avait pas d'hématotoxicité sévère à cette dose [55]. A l'instar du CLB déjà cité, l'IGR a effectué sur une base empirique cette diminution de dose initiale de traitement à 1,2 mg/m<sup>2</sup> depuis plusieurs années. A noter que la dose de 1,2 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines était la dose recommandée dans une étude de phase I japonaise [97]. L'étude rétrospective de Palmerini et al ne retrouvait de plus pas de différence significative de SSP si la dose de départ était de 1,3 mg/m<sup>2</sup>, sous réserve de la faible puissance de ce test non prévu à priori [93]. Dans l'étude de Saito et al déjà citée, une DIR < 75% semblait même être associée à un nombre de cycles plus important de Trabectedine, allant dans le sens de nos résultats.

Par conséquent, il sera nécessaire de réaliser une étude de cohorte plus large afin de confronter les résultats avec nos données préliminaires. C'est dans cet objectif que l'étude actuelle se poursuit avec l'inclusion (en cours) de trois nouveaux Centres de Lutte Contre le Cancer (Institut de Cancérologie de l'Ouest, ICO ; Institut de Cancérologie Strasbourg Europe, ICANS et Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, IUCT Oncopole). Une étude prospective interventionnelle comparant les données de survie entre la dose de 1,2 mg/m<sup>2</sup> et la dose de 1,5 mg/m<sup>2</sup> pourrait également permettre de répondre à la question de la dose minimale efficace.

## 6 Liste des tables

Table 1 : Sarcomes diagnostiqués dans toutes les bases de données oncologiques RARECARE entre 1995 et 2002 (Stiller et al, 2013).....	11
Table 2 : Les modifications chromosomiques retrouvées dans une sélection de sarcomes à caryotype simple (Damerell et al 2021 [16]) .....	15
Table 3 : Altérations génétiques fréquemment retrouvées dans les sarcomes à caryotypes complexes (Damerell et al, 2021[16]).....	16
Table 4 : Effets secondaires les plus fréquents avec Trabectedine (Demetri et al, 2016, [52]) .....	21
Table 5 : Caractéristiques initiales des patients dans la population totale et en fonction de l'inclusion ou non dans la population d'analyse principale.....	36
Table 6 : Caractéristiques initiales des patients de la population d'analyse principale(N=191) .....	39
Table 7 : Descriptif du traitement par Trabectedine.....	41
Table 8 : Doses, délais intercure et Dose-Intensité Relative pour les trois premiers cycles, dans la population d'analyse principale (N=191) .....	43
Table 9 : caractéristiques de la survie sans progression sur l'ensemble de la population .....	46
Table 10 : Caractéristiques de la survie globale sur l'ensemble de la population.....	47
Table 11 : Survie sans progression dans la population d'analyse principale, globalement et en fonction de la DIR (N=191).....	49
Table 12 : Survie globale dans la population d'analyse principale, globalement et en fonction de la RDI (N=191) .....	50
Table 13 : Toxicités rapportées pendant le premier cycle de traitement par Trabectedine (N=191).....	52
Table 14 : Probabilité de réduction de la RDI au cours des trois premiers cycles, en fonction de la toxicité observée après le premier cycle.....	53
Table 15 : Survie sans progression dans la population d'analyse secondaire, globalement et en fonction de la RDI (N=245).....	72
Table 16 : Survie globale dans la population d'analyse secondaire, globalement et en fonction de la RDI (N=245) .....	73
Table 17 : Survie sans progression (population d'analyse principale - sous-type histologique liposarcome mixoïde).....	75
Table 18 : Survie globale (population d'analyse principale – sous-type histologique liposarcome mixoïde).....	75
Table 19 : localisations anatomiques des léiomyosarcomes dans les différentes populations .....	75

Table 20 : Réponse tumorale à la 1ère évaluation radiologique.....	76
Table 21 : Toxicités rapportées pendant le 1er cycle de traitement par Trabectedine sur l'ensemble de la population (N=268) .....	76
Table 22 : Molécules administrées avant début du traitement par trabectedine .....	77

## 7 Liste des figures

Figure 1 : Différenciation possible de la cellule souche mésenchymateuse (Wei Xiao et al [1]).....	9
Figure 2 : distribution par sexe chez les patients adultes atteint d'un STS (Brennan et al 2014 MSKCC [11]).....	11
Figure 3 : Distribution des sites des STM chez l'adulte (Brennan et all, MSKCC [11]) .....	12
Figure 4 : Distribution au niveau des membres des STM chez l'adulte (Brennan et al, MSKCC [11]).....	12
Figure 5 : Distribution par histologie des STM chez l'adulte (Brennan et al, 2014 [11]) .....	14
Figure 6 : Diagnostics principaux des STM en fonction du site anatomique (Brennan et al, 2014 [11]).....	15
Figure 7 : Structure chimique de la Trabectédine .....	18
Figure 8 : Schéma des principales phases du cycle cellulaire (Srimuninnimit [51])..	18
Figure 9 : Mécanisme d'action des chimiothérapies conventionnelles et des thérapies ciblées (Collège de pharmacologie médicale) .....	19
Figure 10 : La Trabectédine, un agent antitumoral multicible (Brodowicz, 2014 [50]) .....	19
Figure 11 : Centres de référence sarcomes (réseau NetSarc, Honoré et al, 2015 [19]) .....	20
Figure 12 : Schéma de la majoration des transaminases lors de l'administration de la Trabectédine à la dose recommandée (Brodowicz, 2014 [50]).....	21
Figure 13 : Hypothèse de Norton-Simon (Yap et al, 2020 [64]).....	23
Figure 14 : Protocole dose dense modélisant l'hypothèse de Norton-Simon (López et al, 2019 [65]).....	23
Figure 15 : Schéma à dose standard VS schéma à dose dense en prenant l'exemple de l'Epirubicine et du Cyclophosphamide dans le cancer du sein (Reinisch et al, 2016 [70]).....	24
Figure 16 : Processus d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (Khorochkov, 2021 [75]) .....	25
Figure 17 : Diagramme de flux .....	34
Figure 18 : Histogramme de la RDI sur les 3 premiers cycles (N=191).....	44
Figure 19 : Diagramme de Sankey .....	45

Figure 20 : Scatter plot de la dose cumulée reçue en fonction de la durée de traitement pour les 3 premiers cycles de traitement .....	45
Figure 21 : Courbe de survie sans progression de la population totale (N=268) .....	47
Figure 22 : Courbe de survie globale de la population totale (N=268).....	48
<i>Figure 23 : courbe de survie sans progression dans la population d'analyse principale (N=191).....</i>	<i>49</i>
Figure 24 : Courbes de survie sans progression dans la population d'analyse principale, en fonction de la RDI mesurée sur les trois premiers cycles (N=191).....	50
Figure 25 : Courbe de la survie globale dans la population d'analyse principale (N=191) .....	51
Figure 26 : Courbes de la survie globale dans la population d'analyse principale, en fonction de la RDI mesurée sur les trois premiers cycles (N=191) .....	51
Figure 27 : Courbe de survie sans progression dans la population d'analyse secondaire (N=245).....	72
Figure 28 : Courbes de survie sans progression dans la population d'analyse secondaire, en fonction de la RDI mesurée sur les deux premiers cycles (N=245).....	73
Figure 29 : Courbe de survie globale dans la population d'analyse secondaire (N=245) .....	74
Figure 30 : Courbes de survie globale dans la population d'analyse secondaire, en fonction de la RDI mesurée sur les deux premiers cycles (N=245) .....	74

## 8 Références

- [1] Xiao W, Mohseny AB, Hogendoorn PCW, Cleton-Jansen A-M. Mesenchymal stem cell transformation and sarcoma genesis. *Clin Sarcoma Res* 2013;3:10. <https://doi.org/10.1186/2045-3329-3-10>.
- [2] Weiss SW, Goldblum JR, Folpe AL. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. Elsevier Health Sciences; 2007.
- [3] Lacourt A, Amadeo B, Gallet J, Mathoulin-Pélissier S. Épidémiologie et étiologie des sarcomes : les informations dont nous disposons et celles à acquérir pour mieux prévenir, détecter et traiter n.d.
- [4] Gatta G, Capocaccia R, Botta L, Mallone S, De Angelis R, Ardanaz E, et al. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet—a population-based study. *Lancet Oncol* 2017;18:1022–39. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30445-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30445-X).
- [5] Clark MA, Thomas JM. Soft-Tissue Sarcomas in Adults. *N Engl J Med* 2005.
- [6] Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The Epidemiology of Sarcoma. *Clin Sarcoma Res* 2012;2:14. <https://doi.org/10.1186/2045-3329-2-14>.
- [7] Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol* 2021;32:1348–65. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006>.
- [8] Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: Report from the RARECARE project. *Eur J Cancer* 2013;49:684–95. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.09.011>.
- [9] Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, Sperl M, Windhager R. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. *Ann Oncol* 2010;21:1106–11. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp415>.
- [10] Bessen T, Caughey GE, Shakib S, Potter JA, Reid J, Farshid G, et al. A population-based study of soft tissue sarcoma incidence and survival in Australia: An analysis of 26,970 cases. *Cancer Epidemiol* 2019;63:101590. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101590>.
- [11] Brennan MF, Antonescu CR, Moraco N, Singer S. Lessons learned from the study of 10,000 patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 2014;260:416–22. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000869>.

- [12] Skubitz KM, D'Adamo DR. Sarcoma. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1409–32. <https://doi.org/10.4065/82.11.1409>.
- [13] Sinha S, Peach AHS. Diagnosis and management of soft tissue sarcoma. *BMJ* 2010;341:c7170. <https://doi.org/10.1136/bmj.c7170>.
- [14] Strauss DC, Qureshi YA, Hayes AJ, Thway K, Fisher C, Thomas JM. The role of core needle biopsy in the diagnosis of suspected soft tissue tumours: Core Needle Biopsy. *J Surg Oncol* 2010;102:523–9. <https://doi.org/10.1002/jso.21600>.
- [15] Choi JH, Ro JY. The 2020 WHO Classification of Tumors of Soft Tissue: Selected Changes and New Entities. *Adv Anat Pathol* 2021;28:44–58. <https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000284>.
- [16] Damerell V, Pepper MS, Prince S. Molecular mechanisms underpinning sarcomas and implications for current and future therapy. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6:246. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00647-8>.
- [17] Lurkin A, Ducimetière F, Vince DR, Decouvelaere A-V, Cellier D, Gilly FN, et al. Epidemiological evaluation of concordance between initial diagnosis and central pathology review in a comprehensive and prospective series of sarcoma patients in the Rhone-Alpes region. *BMC Cancer* 2010;10:150. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-150>.
- [18] Loarer FL, Courrèges JB, Coindre JM. Anatomopathologie des tumeurs des tissus mous : rôle du réseau national RRePS n.d.
- [19] Honoré C, Méeus P, Stoeckle E, Bonvalot S. Soft tissue sarcoma in France in 2015: Epidemiology, classification and organization of clinical care. *J Visc Surg* 2015;152:223–30. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2015.05.001>.
- [20] Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, De Mascarel A, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984;33:37–42. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910330108>.
- [21] Blay J-Y, Soibinet P, Penel N, Bompas E, Duffaud F, Stoeckle E, et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol* 2017;28:2852–9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx484>.
- [22] Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982;196:305–15. <https://doi.org/10.1097/00000658-198209000-00009>.
- [23] Fiore M, Ford S, Callegaro D, Sangalli C, Colombo C, Radaelli S, et al. Adequate Local Control in High-Risk Soft Tissue Sarcoma of the Extremity Treated with Surgery Alone at a Reference Centre: Should Radiotherapy Still

- be a Standard? *Ann Surg Oncol* 2018;25:1536–43. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6393-x>.
- [24] Dagan R, Indelicato DJ, McGee L, Morris CG, Kirwan JM, Knapik J, et al. The significance of a marginal excision after preoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma of the extremity. *Cancer* 2012;118:3199–207. <https://doi.org/10.1002/cncr.26489>.
- [25] Gundle KR, Kafchinski L, Gupta S, Griffin AM, Dickson BC, Chung PW, et al. Analysis of Margin Classification Systems for Assessing the Risk of Local Recurrence After Soft Tissue Sarcoma Resection. *J Clin Oncol* 2018;36:704–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.6941>.
- [26] de Juan Ferré A, Álvarez Álvarez R, Casado Herráez A, Cruz Jurado J, Estival González A, Martín-Broto J, et al. SEOM Clinical Guideline of management of soft-tissue sarcoma (2020). *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex* 2021;23:922–30. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02534-0>.
- [27] Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schöffski P, Blay J-Y, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:415–23. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70063-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70063-4).
- [28] Le Cesne A, Blay J-Y, Cupissol D, Italiano A, Delcambre C, Penel N, et al. A randomized phase III trial comparing trabectedin to best supportive care in patients with pre-treated soft tissue sarcoma: T-SAR, a French Sarcoma Group trial. *Ann Oncol* 2021;32:1034–44. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.04.014>.
- [29] Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, Brooks JS, Shiraki M, Frytak S, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993;11:1269–75. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.7.1269>.
- [30] Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, Rivkin SE, Weiss GR, Elias A, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1993;11:1276–85. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.7.1276>.
- [31] Loi M, Duijm M, Baker S, Rossi L, Grunhagen D, Verhoef C, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic soft tissue sarcoma. *Radiol Med (Torino)* 2018;123:871–8. <https://doi.org/10.1007/s11547-018-0912-5>.

- [32] Cardona K, Williams R, Movva S. Multimodality therapy for advanced or metastatic sarcoma. *Curr Probl Cancer* 2013;37:74–86. <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2013.03.003>.
- [33] Bramwell V, Anderson D, Charette M. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2003:CD003293. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003293>.
- [34] Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial 2012;379.
- [35] Schöffski P, Chawla S, Maki RG, Italiano A, Gelderblom H, Choy E, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet* 2016;387:1629–37. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01283-0).
- [36] Martin-Liberal J, Alam S, Constantinidou A, Fisher C, Khabra K, Messiou C, et al. Clinical Activity and Tolerability of a 14-Day Infusional Ifosfamide Schedule in Soft-Tissue Sarcoma. *Sarcoma* 2013;2013:1–6. <https://doi.org/10.1155/2013/868973>.
- [37] García-del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, Martín J, Martínez-Trufero J, Casado A, et al. Randomized Phase II Study Comparing Gemcitabine Plus Dacarbazine Versus Dacarbazine Alone in Patients With Previously Treated Soft Tissue Sarcoma: A Spanish Group for Research on Sarcomas Study. *J Clin Oncol* 2011;29:2528–33. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.6107>.
- [38] Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebat DA, Okuno SH, Samuels B, et al. Randomized Phase II Study of Gemcitabine and Docetaxel Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcomas: Results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 002. *J Clin Oncol* 2007;25:2755–63. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.4117>.
- [39] Penel N, Mir O, Wallet J, Ray-Coquard I, Le Cesne A, Italiano A, et al. A double-blind placebo-controlled randomized phase II trial assessing the activity and safety of regorafenib in non-adipocytic sarcoma patients previously treated with both chemotherapy and pazopanib. *Eur J Cancer* 2020;126:45–55. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.12.001>.
- [40] Erba E, Bergamaschi D, Bassano L, Damia G, Ronzoni S, Faircloth GT, et al. Ecteinascidin-743 (ET-743), a natural marine compound, with a unique mechanism of action. *Eur J Cancer* 2001;37:97–105. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(00\)00357-9](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(00)00357-9).
- [41] Le Cesne A, Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J, et al. Phase II Study of ET-743 in Advanced Soft Tissue Sarcomas: A European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue

- and Bone Sarcoma Group Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:576–84. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.180>.
- [42] Izbicka E, Lawrence R, Raymond E, Eckhardt G, Faircloth G, Jimeno J, et al. In vitro antitumor activity of the novel marine agent, ecteinascidin-743 (ET-743, NSC-648766) against human tumors explanted from patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 1998;9:981–7. <https://doi.org/10.1023/A:1008224322396>.
- [43] Scotto KW. ET-743: more than an innovative mechanism of action. *Anticancer Drugs* 2002;13 Suppl 1:S3-6.
- [44] D’Incalci M, Galmarini CM. A Review of Trabectedin (ET-743): A Unique Mechanism of Action. *Mol Cancer Ther* 2010;9:2157–63. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-0263>.
- [45] Yovine A, Riofrio M, Blay JY, Brain E, Alexandre J, Kahatt C, et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2004;22:890–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.05.210>.
- [46] Allavena P, Signorelli M, Chieppa M, Erba E, Bianchi G, Marchesi F, et al. Anti-inflammatory properties of the novel antitumor agent yondelis (trabectedin): inhibition of macrophage differentiation and cytokine production. *Cancer Res* 2005;65:2964–71. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-4037>.
- [47] Germano G, Frapolli R, Belgiovine C, Anselmo A, Pesce S, Liguori M, et al. Role of macrophage targeting in the antitumor activity of trabectedin. *Cancer Cell* 2013;23:249–62. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.01.008>.
- [48] Germano G, Frapolli R, Simone M, Tavecchio M, Erba E, Pesce S, et al. Antitumor and anti-inflammatory effects of trabectedin on human myxoid liposarcoma cells. *Cancer Res* 2010;70:2235–44. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-2335>.
- [49] Larsen AK, Galmarini CM, D’Incalci M. Unique features of trabectedin mechanism of action. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;77:663–71. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2918-1>.
- [50] Brodowicz T. Trabectedin in soft tissue sarcomas. *Future Oncol* 2014;10:s1–5. <https://doi.org/10.2217/fon.14.117>.
- [51] Srimuninnimit V. Principle and clinical pharmacology of chemotherapy n.d.
- [52] Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:786–93. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.4734>.
- [53] Kawai A, Araki N, Sugiura H, Ueda T, Yonemoto T, Takahashi M, et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive

- care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:406–16. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70098-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70098-7).
- [54] Gronchi A, Bui BN, Bonvalot S, Pilotti S, Ferrari S, Hohenberger P, et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant trabectedin in patients with advanced localized myxoid liposarcoma. *Ann Oncol* 2012;23:771–6. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr265>.
- [55] Taamma A, Misset JL, Riofrio M, Guzman C, Brain E, Lopez Lazaro L, et al. Phase I and Pharmacokinetic Study of Ecteinascidin-743, a New Marine Compound, Administered as a 24-hour Continuous Infusion in Patients With Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2001;19:1256–65. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.5.1256>.
- [56] Morgan JA, Le Cesne A, Chawla S, von Mehren M, Schuetze S, Casali PG, et al. Randomized phase II study of trabectedin in patients with liposarcoma and leiomyosarcoma (L-sarcomas) after failure of prior anthracyclines (A) and ifosfamide (I). *J Clin Oncol* 2007;25:10060–10060. [https://doi.org/10.1200/jco.2007.25.18\\_suppl.10060](https://doi.org/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.10060).
- [57] Buonadonna A, Benson C, Casanova J, Kasper B, López Pousa A, Mazzeo F, et al. A noninterventional, multicenter, prospective phase IV study of trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma. *Anticancer Drugs* 2017;28:1157–65. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000560>.
- [58] Paz-Ares L, López-Pousa A, Poveda A, Balañá C, Ciruelos E, Bellmunt J, et al. Trabectedin in pre-treated patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a phase II study evaluating co-treatment with dexamethasone. *Invest New Drugs* 2012;30:729–40. <https://doi.org/10.1007/s10637-010-9561-9>.
- [59] Grosso F, Dileo P, Sanfilippo R, Stacchiotti S, Bertulli R, Piovesan C, et al. Steroid premedication markedly reduces liver and bone marrow toxicity of trabectedin in advanced sarcoma. *Eur J Cancer* 2006;42:1484–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.02.010>.
- [60] Le Cesne A, Blay J-Y, Domont J, Tresch-Bruneel E, Chevreau C, Bertucci F, et al. Interruption versus continuation of trabectedin in patients with soft-tissue sarcoma (T-DIS): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:312–9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70031-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70031-8).
- [61] Penel N, Decoupigny E, Tresch-Bruneel E, Le Cesne A, Taieb S, Isambert N. Exceptional Long-lasting Clinical Benefit of Trabectedin in a Patient With Metastatic Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma: Postscriptum From the T-Dis Trial. *Am J Clin Oncol* 2019;42:737–737. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000576>.

- [62] Hryniuk W, Bush H. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1984;2:1281–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.1984.2.11.1281>.
- [63] Simon R, Norton L. The Norton-Simon hypothesis: designing more effective and less toxic chemotherapeutic regimens. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:406–7. <https://doi.org/10.1038/ncponc0560>.
- [64] Yap TA, Rodon J, Hong DS, editors. *Phase I Oncology Drug Development*. Cham: Springer International Publishing; 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-47682-3>.
- [65] López ÁG, Iarosz KC, Batista AM, Seoane JM, Viana RL, Sanjuán MAF. Nonlinear cancer chemotherapy: Modelling the Norton-Simon hypothesis. *Commun Nonlinear Sci Numer Simul* 2019;70:307–17. <https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2018.11.006>.
- [66] Coldman AJ, Goldie JH. Impact of dose-intense chemotherapy on the development of permanent drug resistance. *Semin Oncol* 1987;14:29–33.
- [67] Gregory SA, Trümper L. Chemotherapy dose intensity in non-Hodgkin's lymphoma: is dose intensity an emerging paradigm for better outcomes? *Ann Oncol* 2005;16:1413–24. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi264>.
- [68] Del Mastro L, Poggio F, Blondeaux E, De Placido S, Giuliano M, Forestieri V, et al. Fluorouracil and dose-dense adjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer (GIM2): end-of-study results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1571–82. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00632-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00632-5).
- [69] Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Liu Z, Peto R, Davies L, et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *The Lancet* 2019;393:1440–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33137-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33137-4).
- [70] Reinisch M, Ataseven B, Kümmel S. Neoadjuvant Dose-Dense and Dose-Intensified Chemotherapy in Breast Cancer - Review of the Literature. *Breast Care* 2016;11:13–20. <https://doi.org/10.1159/000444543>.
- [71] Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau J-L, Mohty M. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2019;9:1–10. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0205-9>.
- [72] Zahid U, Akbar F, Amaraneni A, Husnain M, Chan O, Riaz IB, et al. A Review of Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2017;12:217–26. <https://doi.org/10.1007/s11899-017-0382-1>.
- [73] Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, et al. Primary Disseminated Multifocal Ewing Sarcoma: Results of the Euro-

- EWING 99 Trial. *J Clin Oncol* 2010;28:3284–91. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.9864>.
- [74] Bui-Nguyen B, Ray-Coquard I, Chevreau C, Penel N, Bay JO, Coindre JM, et al. High-dose chemotherapy consolidation for chemosensitive advanced soft tissue sarcoma patients: an open-label, randomized controlled trial. *Ann Oncol* 2012;23:777–84. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr282>.
- [75] Khorochkov A, Prieto J, Singh KB, Nnadozie MC, Shrestha N, Dominic JL, et al. The Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: A Systematic Review of the Literature. *Cureus* 2021;13. <https://doi.org/10.7759/cureus.18334>.
- [76] Grimison PS, Stockler MR, Thomson DB, Olver IN, Harvey VJ, GebSKI VJ, et al. Comparison of Two Standard Chemotherapy Regimens for Good-Prognosis Germ Cell Tumors: Updated Analysis of a Randomized Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2010;102:1253–62. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq245>.
- [77] Fayette J, Penel N, Chevreau C, Blay J-Y, Cupissol D, Thyss A, et al. Phase III trial of standard versus dose-intensified doxorubicin, ifosfamide and dacarbazine (MAID) in the first-line treatment of metastatic and locally advanced soft tissue sarcoma. *Invest New Drugs* 2009;27:482–9. <https://doi.org/10.1007/s10637-008-9217-1>.
- [78] Lalami Y, Klastersky J. Impact of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and febrile neutropenia (FN) on cancer treatment outcomes: An overview about well-established and recently emerging clinical data. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;120:163–79. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.005>.
- [79] Shayne M, Harvey RD, Lyman GH. Prophylaxis and treatment strategies for optimizing chemotherapy relative dose intensity. *Expert Rev Anticancer Ther* 2021;21:1145–59. <https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1941891>.
- [80] Yamada A, Nakazawa K, Akazawa K, Narui K, Endo I, Hasegawa Y, et al. Impact of the Relative Dose Intensity of Neoadjuvant Chemotherapy With Anthracycline Followed by Taxane on the Survival of Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Breast Cancer: The JONIE1 Study. *Anticancer Res* 2021;41:1063–8. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14863>.
- [81] Nielson CM, Bylsma LC, Fryzek JP, Saad HA, Crawford J. Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumor Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Oncologist* 2021;26:e1609–18. <https://doi.org/10.1002/onco.13822>.
- [82] Hensley ML, Patel SR, von Mehren M, Ganjoo K, Jones RL, Staddon A, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine in Patients with Advanced Uterine Leiomyosarcoma after Failure of Anthracycline-based Chemotherapy:

- Subgroup Analysis of a Phase 3, Randomized Clinical Trial. *Gynecol Oncol* 2017;146:531–7. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.06.018>.
- [83] Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, Ritch P, Baker LH, Blay JY, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin in Patients With Advanced or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Prior Anthracyclines and Ifosfamide: Results of a Randomized Phase II Study of Two Different Schedules. *J Clin Oncol* 2009;27:4188–96. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.0088>.
- [84] Chazard E. Réutilisation et fouille de données massives de santé produites en routine au cours du soin. Habilitation à Diriger des Recherches. Université de Lille, 2017.
- [85] World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 2018. <http://www.who.int/classifications/icd/en/> (accessed January 22, 2020).
- [86] Social Security. French common classification of medical procedures - CCAM n.d. <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/telechargement/index.php> (accessed August 12, 2019).
- [87] R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2014.
- [88] RStudio Team (2015). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc. n.d.
- [89] Cesne AL, Blay J-Y, Domont J, Tresch-Bruneel E, Chevreau C, Bertucci F, et al. Interruption versus continuation of trabectedin in patients with soft-tissue sarcoma (T-DIS): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:312–9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70031-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70031-8).
- [90] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 2017.
- [91] Grünwald V, Pink D, Egerer G, Schalk E, Augustin M, Deinzer CKW, et al. Trabectedin for Patients with Advanced Soft Tissue Sarcoma: A Non-Interventional, Prospective, Multicenter, Phase IV Trial. *Cancers* 2022;14:5234. <https://doi.org/10.3390/cancers14215234>.
- [92] Patel S, von Mehren M, Reed DR, Kaiser P, Charlson J, Ryan CW, et al. Overall survival and histology-specific subgroup analyses from a phase 3, randomized controlled study of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma. *Cancer* 2019;125:2610–20. <https://doi.org/10.1002/cncr.32117>.
- [93] Palmerini E, Sanfilippo R, Grignani G, Buonadonna A, Romanini A, Badalamenti G, et al. Trabectedin for Patients with Advanced Soft Tissue Sarcoma: A Non-Interventional, Retrospective, Multicenter Study of the Italian Sarcoma Group. *Cancers* 2021;13:1053. <https://doi.org/10.3390/cancers13051053>.

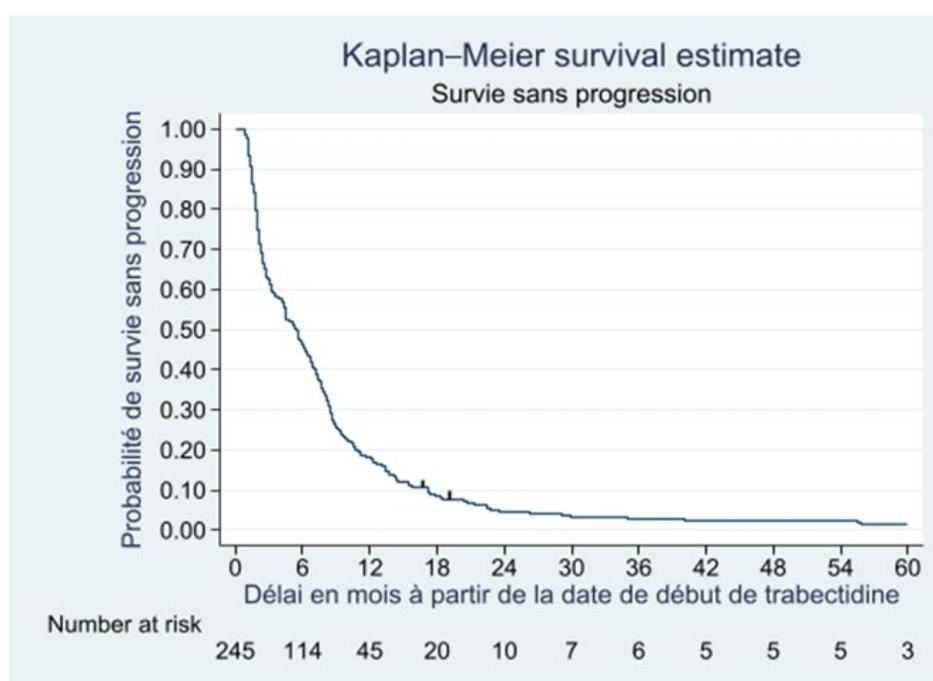
- [94] Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CDM, Devesa SS. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978–2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer* 2006;119:2922–30. <https://doi.org/10.1002/ijc.22239>.
- [95] Le Cesne A, Ray-Coquard I, Duffaud F, Chevreau C, Penel N, Bui Nguyen B, et al. Trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma: A retrospective national analysis of the French Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2015;51:742–50. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.006>.
- [96] Saito Y, Shimoi T, Iwata S, Maejima A, Abe K, Udagawa R, et al. Impact of relative dose intensity of trabectedin with pegfilgrastim support: a single-centre retrospective study. *J Chemother Florence Italy* 2023:1–8. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2022.2164116>.
- [97] Ueda T, Kakunaga S, Ando M, Yonemori K, Sugiura H, Yamada K, et al. Phase I and pharmacokinetic study of trabectedin, a DNA minor groove binder, administered as a 24-h continuous infusion in Japanese patients with soft tissue sarcoma. *Invest New Drugs* 2014;32:691–9. <https://doi.org/10.1007/s10637-014-0094-5>.

## 9 Annexes

**Table 15 : Survie sans progression dans la population d'analyse secondaire, globalement et en fonction de la RDI (N=245)**

	Total (N=245)	DIR < 80 % (N=93)	DIR ≥ 80 % (N=152)
<b>Nombre d'évènements</b>	243	92	151
<b>Médiane de PFS (IC95%)</b>	5,5 mois (4,3-6,5)	7,3 mois (5,6-8,7)	4,3 mois (2,6-5,6)
<b>PFS à 6 mois (IC95%)</b>	46,5% (40,2-52,6)	57% (46,3-66,3)	40,1% (32,3-47,8)
<b>PFS à 1 an (IC95%)</b>	18,4% (13,8-23,5)	26,9% (18,4-36,1)	13,2% (8,4-19,1)
<b>PFS à 2 ans (IC95%)</b>	4,5% (2,3-7,7)	4,7% (1,6-10,6)	4,3% (1,8-8,5)
<b>PFS à 3 ans (IC95%)</b>	2,7% (1,1-5,4)	2,4% (0,5-7,3)	2,9% (1-6,7)
<b>PFS à 5 ans (IC95%)</b>	1,4% (0,4-3,6)	1,2% (0,1-5,7)	1,5% (0,3-4,7)

Dans la population globale de l'analyse secondaire, la médiane de survie sans progression est de 5,5 mois (IC95%,4,3-6,5). La survie sans progression à 6 mois et 1 an est de 46,5% (IC95%, 40,2-52,6) et 18,4 % (IC95% : 13,8-23,5) respectivement.



**Figure 27 : Courbe de survie sans progression dans la population d'analyse secondaire (N=245)**

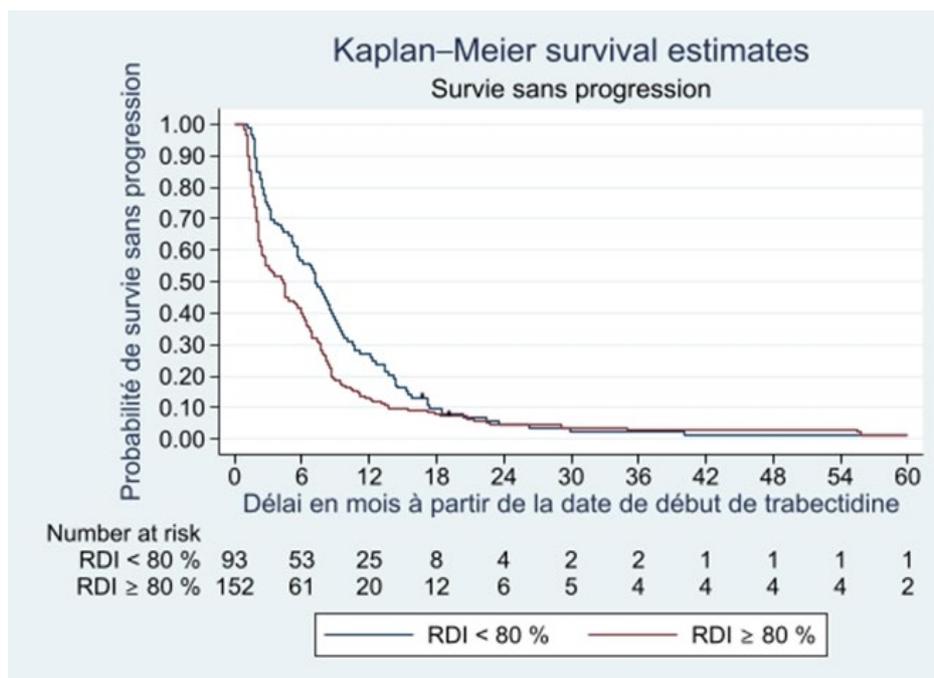


Figure 28 : Courbes de survie sans progression dans la population d'analyse secondaire, en fonction de la RDI mesurée sur les deux premiers cycles (N=245)

Comme illustré par la figure 34 et le tableau 17, La médiane de survie sans progression est de 7,3 mois (IC95%,5,6-8,7) dans le groupe DIR < 80 % et de 4,3 mois (IC95%,2,6-5,6) dans le groupe DIR ≥ 80 %. Le HR associé à une RDI<0,80 = 0,70 (IC95%IC, 0,54-0,91, p=0,007). On observe donc une augmentation significative de la PFS chez les patients avec une RDI basse (RDI < 80 %) par rapport aux autres patients

Table 16 : Survie globale dans la population d'analyse secondaire, globalement et en fonction de la RDI (N=245)

	Total (N=245)	RDI < 80 % (N=93)	RDI ≥ 80 % (N=152)
<b>Nombre de décès</b>	<b>230</b>		
<b>Médiane de survie globale (IC95%)</b>	14,8 (12,7-16,2)	16,7 (14,5-21,8)	13,5 (11,0-14,8)
<b>OS à 1 an (IC95%)</b>	59,7% (53,3-65,6)	66,5% (55,9-75,1)	55,5% (47,2-63,0)
<b>OS à 2 ans (IC95%)</b>	29,3% (23,7-35,2)	32,3% (23,0-42,0)	27,6% (20,6-35,0)
<b>OS à 3 ans (IC95%)</b>	17,5% (12,9-22,7)	21,2% (13,4-30,1)	15,2% (9,9-21,6)
<b>OS à 5 ans (IC95%)</b>	8,1% (5,0-12,2)	3,0% (4,0-15,7)	7,8% (4,1-13,1)

Globalement, la médiane de survie globale est 14,8 mois (IC95%, 12,7-16,2) dans la population d'analyse secondaire avec une survie globale à 1 an est de 59,7%

(IC95%, 53,3-65,6), 2 ans de 29,3% (IC95%, 23,7-35,2) et 5 ans de 8,1% (IC95%5,0-12,2)

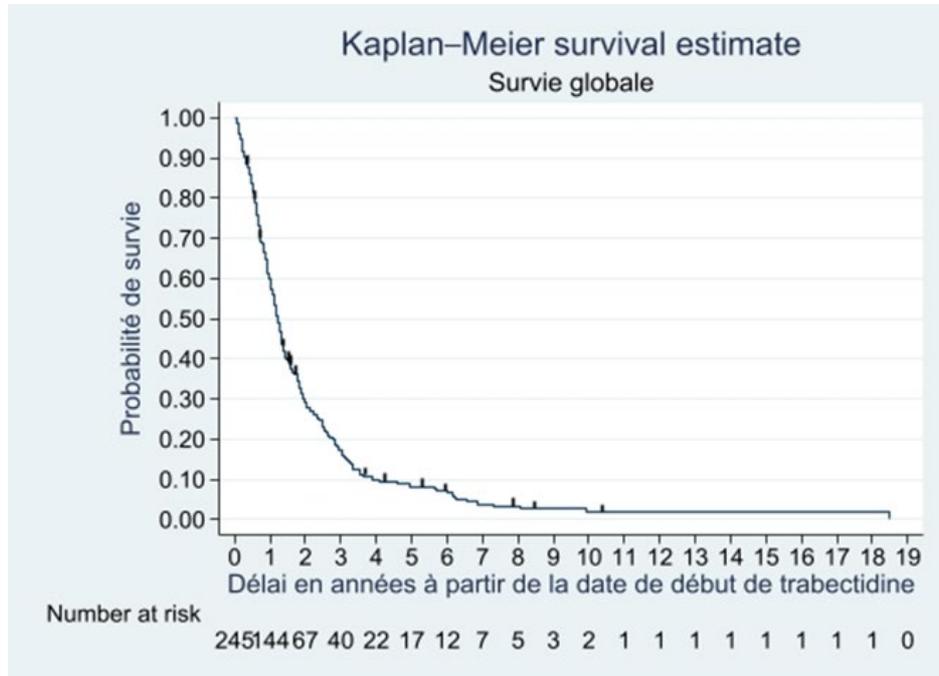


Figure 29 : Courbe de survie globale dans la population d'analyse secondaire (N=245)

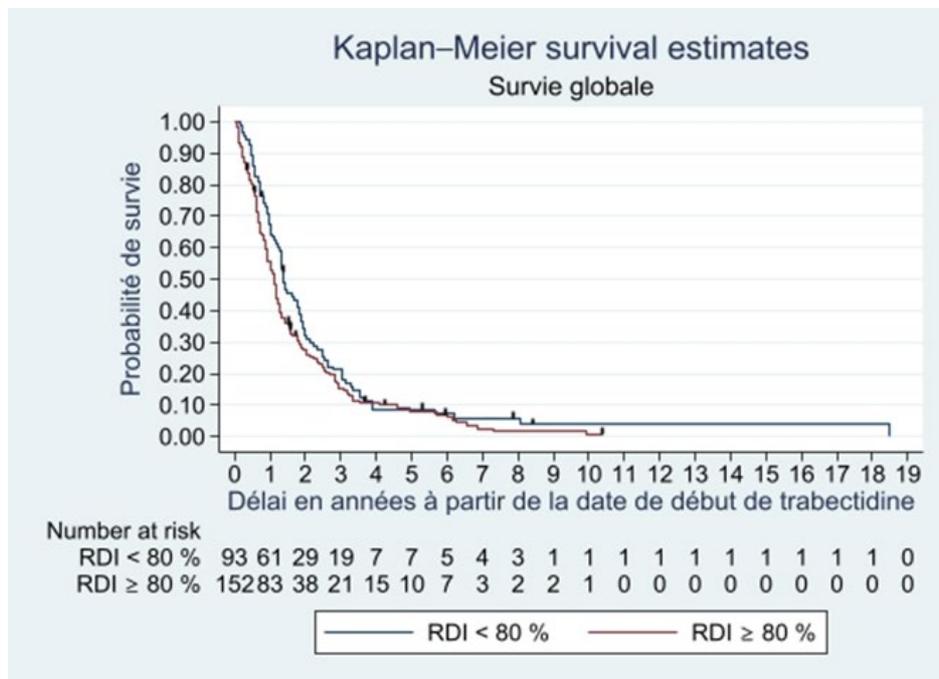


Figure 30 : Courbes de survie globale dans la population d'analyse secondaire, en fonction de la RDI mesurée sur les deux premiers cycles (N=245)

Comme illustré par la figure 34 et le tableau 17, on observe une augmentation non significative de la survie globale chez les patients avec une RDI basse (RDI < 80 %) par rapport aux autres patients (p=0,10). La médiane de survie globale est de

16,7 mois (IC95%,14,5-21,8) dans le groupe RDI < 80 % et de 13,5 mois (IC95%,11,0-14,8) dans le groupe RDI ≥ 80 %. Le HR associé à une RDI<0,80 = 0,85 (IC95%IC, 0,63-1,14 ; p=0,27).

**Table 17 : Survie sans progression (population d'analyse principale - sous-type histologique liposarcome mixoïde)**

Liposarcome mixoïde	Total (N=21)
<b>Nombre d'évènements</b>	<b>19</b>
<b>Médiane de survie sans progression (IC95%)</b>	12.2 mois (4.8-17.3)
<b>Survie sans progression à 03 mois (IC95%)</b>	95.2 % (70.7-99.3)
<b>Survie sans progression à 06 mois (IC95%)</b>	71.4 % (47.2-86.0)
<b>Survie sans progression à 1 an (IC95%)</b>	52.4 % (29.7-70.9)
<b>Survie sans progression à 2 ans (IC95%)</b>	7.1 % (0.5-26.5)
<b>Survie sans progression à 3 ans (IC95%)</b>	
<b>Survie sans progression à 5 ans (IC95%)</b>	

**Table 18 : Survie globale (population d'analyse principale – sous-type histologique liposarcome mixoïde)**

Liposarcome mixoïde	Total (N=21)
<b>Nombre de décès</b>	<b>17</b>
<b>Médiane de survie globale(IC95%)</b>	36.4 mois (15.0-49.0)
<b>Survie globale à 03 mois (IC95%)</b>	100 % (-.-)
<b>Survie globale à 06 mois (IC95%)</b>	95.2 % (70.7-99.3)
<b>Survie globale à 1 an (IC95%)</b>	85.7 % (62.0-95.2)
<b>Survie globale à 2 ans (IC95%)</b>	55.9 % (32.2-74.3)
<b>Survie globale à 3 ans (IC95%)</b>	55.9 % (32.2-74.3)
<b>Survie globale à 5 ans (IC95%)</b>	28.0 % (10.4-48.8)

**Table 19 : localisations anatomiques des léiomyosarcomes dans les différentes populations**

Caractéristiques	Population totale (N=268)		Patients inclus dans l'analyse principale (N=191)		Patients non inclus dans l'analyse principale (N=77)		p-value <sup>(1)</sup>
	N	%	N	%	N	%	
<b>Histologie</b>							0.47
Leiomyosarcome	172	64.2%	126	66.0%	46	59.7%	
Tissu mou	92	53.5%	70	55.6%	22	47.8%	
Utérus	78	54.4%	54	42.9%	42	52.2%	
Localisation Inconnue	2	1.2%	2	1.6%	0	0%	

Table 20 : Réponse tumorale à la 1ère évaluation radiologique

Nb cures avant évaluation	PR	SD	PD	Manquant	Total
1	0	5	7	0	12
2	6	55	32	0	93
3	9	58	31	0	98
4	0	6	5	0	11
Cure non prise en compte	1	8	14	0	23
Pas d'évaluation documentée	0	0	0	31	31
Total	16	132	89	31	268

Table 21 : Toxicités rapportées pendant le 1er cycle de traitement par Trabectedine sur l'ensemble de la population (N=268)

Type	MD	Pas de toxicité	Grade manquant	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	% toxicité	% tox. grade $\geq 3$
Tout type	9	16		48	70	88	37	93.8%	48.3%
Nausées	25	171		48	22	2	0	29.6%	0.8%
Vomissements	25	219		14	9	1	0	9.9%	0.4%
Extravasation	19	248		1	0	0	0	0.4%	0.0%
Élévation ASAT	70	65		82	26	22	3	67.2%	12.6%
Élévation ALAT	70	44		76	27	46	5	77.8%	25.8%
Élévation Ph Alc	76	144		42	4	2	0	25.0%	1.0%
Élévation GGT	77	83		55	32	18	3	56.5%	11.0%
Majoration de la bilirubine totale	66	196		5	0	1	0	3.0%	0.5%
Asthénie	30	158		41	22	17	0	33.6%	7.1%
Myalgie	26	238		3	1	0	0	1.7%	0.0%
Élévation des CPK	167	96		4	1	0	0	5.0%	0.0%
Insuffisance rénale	58	175		30	4	1	0	16.7%	0.5%
Neutropénie	57	86		10	32	55	28	59.2%	39.3%
Neutropénie fébrile	40	221		0	0	6	1	3.1%	3.1%
Thrombopénie	61	156		35	4	8	4	24.6%	5.8%
Anémie	53	57		110	40	8	0	73.5%	3.7%
Anorexie	31	216		6	12	3	0	8.9%	1.3%
Œdème périphérique	29	237		1	1	0	0	0.8%	0.0%
Diarrhées	25	234		7	2	0	0	3.7%	0.0%
Constipation	26	227		12	2	1	0	6.2%	0.4%
Rash	23	244		0	1	0	0	0.4%	0.0%
Autre type *	17	220	15	7	4	4	1	12.4%	2.0%

\*Certains patients peuvent avoir plus d'une toxicité

Table 22 : Molécules administrées avant début du traitement par Trabectedine

Agents utilisés	N
<b>Anthracyclines</b>	<b>267</b>
<u>Doxorubicine</u>	257
<u>Doxorubicine liposomale</u>	6
<u>Epirubicine</u>	4
<b>Agents alkylants</b>	<b>167</b>
<u>Ifosfamide</u>	108
<u>Dacarbazine</u>	51
<u>Brostallicine</u>	3
<u>Palifosfamide</u>	3
Cyclophosphamide	1
<u>Témozolomide</u>	1
<b>Sels de platine</b>	<b>19</b>
Cisplatine	17
<u>Carboplatine</u>	2
<b>Taxanes</b>	<b>26</b>
<u>Docetaxel</u>	25
Paclitaxel	1
<b>Anti-pyrimidique</b>	<b>74</b>
<u>Gemcitabine</u>	73
5-FU	1
<b>Cytotoxique autre</b>	<b>18</b>
<u>Eribuline</u>	7
<u>Etoposide</u>	6
<u>Vinorelbine</u>	5
<b>Thérapie ciblée</b>	<b>44</b>
<u>Pazopanib</u>	13
<u>Ombrabuline</u>	7
<u>Conatumumab</u>	4
Inhibiteurs M-TOR	4
Nutlin-3	4
<u>Régorafénib</u>	3
NGR-HTNF	2
<u>Ridaforolimus</u>	2
<u>Sunitinib</u>	2
Imatinib	1
TH302 (ESSAI ET-13-36)	1
Inhibiteurs de PLK1	1
<b>Immunothérapie</b>	<b>3</b>
<u>Atézolizumab</u>	2
Pembrolizumab	1
<b>Hormonothérapie</b>	<b>8</b>

**AUTEUR : Nom : POITUREAU Prénom : Stephen**

**Date de Soutenance : 10/10/2023**

**Titre de la Thèse :** Dose-intensité relative de la Trabectédine et bénéfice clinique dans la prise en charge des « L-Sarcomes » métastatiques ou localement avancés

**Thèse - Médecine - Lille « Année 2023 »**

**Cadre de classement :** Diplôme d'état de Docteur en Médecine

**DES :** Oncologie médicale

**Mots-clés :** Trabectédine, Dose-intensité relative, Léiomyosarcome, Liposarcome, L-sarcomes, métastatiques, localement avancés

### **Résumé :**

**Contexte :** Alors que la Trabectédine est autorisée depuis 2007 en deuxième ligne de traitement des L-sarcomes localement avancés ou métastatiques, cette étude vise à étudier la relation entre Dose-intensité relative (DIR) de cette molécule et réponse clinique évaluée selon RECIST 1.1 dans cette population de patients.

**Matériel et Méthodes :** Nous avons donc réalisé une étude rétrospective tricentrique descriptive sur données incluant des patients sous Trabectédine atteint de L-sarcomes localement avancés ou métastatiques. La DRI a été calculée sur trois cycles (population d'analyse principale) et deux cycles (analyse de sensibilité). Le critère de jugement principal choisi était la survie sans progression calculée en considérant deux groupes en fonction de la DIR obtenue (< 80% vs ≥ 80%)

**Résultats :** 268 patients ont pu être inclus dans cette étude, dont 191 dans l'analyse principale. Aucune association significative n'a été retrouvée entre la DIR de la trabectédine au seuil de 80% et la SSP. Dans la population d'analyse principale, la SSP médiane était de 6.9 mois (IC95%,5.9-7.8). La médiane de survie sans progression était de 8.1 mois (IC95% 6.9-9.2) dans le groupe DIR < 80 %, contre 5.6 mois (IC95% 6.9-9.2) dans le groupe DIR ≥ 80 (HR = 0,75 ; IC95%IC, 0.56-1.00, p=0.052). Pour les patients ayant reçus au moins 2 cures avant évaluation, l'association entre DIR et SSP devenait significative avec une médiane de survie sans progression de 7.3 mois (IC95%,5.6-8.7) dans le groupe DIR < 80 % et de 4.3 mois (IC95% 2.6-5.6) dans le groupe DIR ≥ 80 % (HR = 0,7, IC95% 0.54-0.91, p=0.007). Il n'y avait pas de différence significative en survie globale en fonction de la DIR. Le profil de toxicité était celui attendu pour cette molécule, principalement des neutropénies et une cytolysse hépatique. La neutropénie était la principale cause de baisse de DIR par allongement du délai intercure.

**Conclusion :** Il ne semble pas y avoir de diminution de l'efficacité clinique du traitement par Trabectine (en termes de SSP) en cas de baisse de la dose-intensité relative du traitement. Dans un contexte de chimiothérapie palliative, la question d'une baisse de dose d'emblée afin d'améliorer la tolérance et les reports de cures se pose. Une plus large étude est nécessaire pour confirmer ces résultats.

### **Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Eric LARTIGAU

**Asseseurs :** Monsieur le Docteur David PASQUIER

Monsieur le Docteur Loïc LEBELLEC

**Directeur :** Monsieur le Professeur Nicolas PENEL