

**Université de Limoges**  
**Médecine**

Thèse pour obtenir le grade de  
**Docteur de l'Université de Limoges**  
Oncologie médicale

Présentée et soutenue par  
**Kévin BOURCIER**

Le 4 octobre 2018

**Survie conditionnelle et facteurs pronostiques chez les patients  
âgés atteints de sarcome des tissus mous**

Thèse dirigée par M. Antoine ITALIANO

**JURY :**

Président du jury

Mme. Nicole TUBIANA-MATHIEU, professeur des universités – praticien  
hospitalier oncologie médicale ; CHU Limoges

Directeur de thèse

M. Antoine ITALIANO ; professeur des universités – praticien hospitalier oncologie  
médicale ; Institut Bergonié

Examineurs

Mme. Karine DURAND ; maitre de conférences des universités – praticien hospitalier  
Biologie cellulaire ; CHU Limoges

Mme. Valérie LE BRUN LY ; praticien hospitalier oncologie médicale ; CHU Limoges

M. Fabrice FIORENZA ; praticien hospitalier chirurgie orthopédique et traumatologie ;  
CHU Limoges



*« Guérir parfois,  
Soulager souvent,  
Consoler toujours »  
Ambroise Paré (1510-1590)*

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

Le 01 septembre 2017

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise	MEDECINE INTERNE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (CS)
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L. (C.S.)
<b>BEDANE</b> Christophe	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE (CS)
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE (CS)
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	O.R.L.
<b>BORDESSOULE</b> Dominique	HEMATOLOGIE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE (CS)
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE (CS)
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES (CS)
<b>COGNE</b> Michel	IMMUNOLOGIE (CS)
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE (CS)
<b>DANTOINE</b> Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE (CS)
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE (CS)
<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL (CS)
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe	UROLOGIE
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE (CS)

<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES (CS)
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE (CS)
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE (CS)
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE (CS)
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES (CS)
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE (CS)
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE (CS CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE)
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE (CS)
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE (CS)
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE (CS)
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (CS)
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (CS)
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE (CS)
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE (CS)
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE La SANTE ET PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE (CS)

<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION (CS)
<b>SAUTEREAU</b> Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE (CS)
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE (CS)
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
<b>TREVES</b> Richard	RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	CANCEROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE (CS)
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE (CS) DE LA SANTE et PREVENTION (faisant fonction de C.S. en CANCEROLOGIE)
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION (CS)
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE (CS)
<b>WEINBRECK</b> Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE (C.S)
<b>PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES</b>	
<b>BRIE</b> Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
<b>MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS</b>	
<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>BARRAUD</b> Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
<b>BOUTEILLE</b> Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>CHABLE</b> Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>DURAND</b> Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>LIA</b> Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MURAT</b> Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>QUELVEN-BERTIN</b> Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

**RIZZO** David  
**TCHALLA** Achille  
**TERRO** Faraj  
**WOILLARD** Jean-Baptiste  
**GAUTIER** Sylvie

HEMATOLOGIE  
GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT  
BIOLOGIE CELLULAIRE  
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE  
ANGLAIS

#### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

**BUCHON** Daniel (Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)  
**DUMOITIER** Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

**MENARD** Dominique (du 1er septembre 2016 au 12 janvier 2018)  
**PREVOST** Martine (du 1er septembre 2015 au 31 août 2018)

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

**HOUDARD** Gaëtan (du 1er septembre 2016 au 31 août 2019)  
**LAUCHET** Nadège (du 1er septembre 2017 au 31 août 2020)  
**PAUTOUT-GUILLAUME** Marie-Paule (du 1er septembre 2015 au 31 août 2018)

#### **PROFESSEURS EMERITES**

**BONNAUD** François du 01.09.2017 au 31.08.2019  
**ADENIS** Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019  
**ALDIGIER** Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018  
**DE LUMLEY WOODYEAR** Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019  
**DENIS** François du 01.09.2017 au 31.08.2019  
**GAINANT** Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019  
**MERLE** Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019  
**MOULIES** Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2018  
**VALLAT** Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2018  
**VIROT** Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

## Remerciements

---

### AU JURY

**Madame le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU** qui me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir enseigné l'oncologie et de m'avoir donné envie d'explorer cette spécialité.

Je vous suis reconnaissant de votre aide pour le projet DICTO, ainsi que de votre disponibilité.

**Monsieur le Professeur Antoine ITALIANO** qui est à l'origine de ce projet et qui a dirigé ce travail. Je vous remercie des nombreux conseils que vous m'avez donné, de votre disponibilité et de votre patience.

Je vous remercie de m'avoir permis de travailler dans votre service pendant 6 mois et ainsi bénéficier de votre enseignement sur les tumeurs des tissus mous. Durant ces 6 mois, j'ai pu découvrir ce monde très intéressant des essais précoces. Les mots me manquent pour vous exprimer ma gratitude.

Je suis honoré de pouvoir retravailler à vos côtés dans les prochains mois sur les tumeurs des tissus mous et des essais précoces.

**Madame le Maître de conférences des universités Karine DURAND,**

Tu me fais l'honneur d'avoir bien voulu juger ce travail.

Je te remercie de ton aide pour le déroulement de mon stage de recherche, de tes nombreux conseils. Tu m'as énormément appris des processus d'analyse moléculaire et génétique. Ce fut une grande aide pour mieux comprendre la cancérogenèse.

Merci de ton enseignement, de ta rigueur scientifique, j'ai beaucoup appris à tes côtés.

**Madame le Docteur Valérie LEBRUN-LY**

Tu me fais l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

Je te remercie de ta précieuse aide durant mon internat. Tu m'as permis de découvrir les sarcomes et d'éveiller ma curiosité à propos de ces tumeurs.

**Monsieur le Docteur Fabrice FIORENZA**

Vous me faites l'honneur de bien vouloir juger ce travail. Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

## **Aux séniors, chefs qui ont participé à ma formation :**

### **Monsieur le Docteur Axel LE CESNE**

Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser un semestre dans votre service. Tous vos enseignements et conseils me seront précieux pour mon futur exercice. Merci de votre disponibilité et de votre partage d'expérience.

**À Brive :** Madame le Docteur Isabelle SILLET-BACH, Monsieur le Docteur Bernard LEDUC, Madame le Docteur Laure VAYRE, Monsieur le Docteur Aurélien POMPON, ainsi que toute l'équipe en hospitalisation, en hôpital de jour et en radiothérapie.

**À Sainte-Feyre :** Monsieur le Docteur Romain VALERY, Monsieur le Docteur Philippe SLAOUTI, Monsieur le Docteur Denis SERVANT, ainsi que toute l'équipe en hospitalisation, en hôpital de jour.

### **À Limoges :**

**En oncologie :** Monsieur le Docteur Frédéric THUILLIER, Madame le Docteur Elise DELUCHE, Madame le Docteur Laurence VENAT, Madame le Docteur Julia Pestre, ainsi que toute l'équipe en hospitalisation, en hôpital de jour et aux consultations.

**En hématologie :** Monsieur le Docteur Pascal TURLURE, Monsieur le Docteur Stéphane GIRAULT ainsi que toute l'équipe.

**En anatomo-pathologie :** Madame le Docteur Véronique FERMEAUX, Madame le Docteur Isabelle POMMEPUY, Carine, Syvain, Alain, ainsi que toute l'équipe.

**À Bordeaux :** Madame le Docteur Maud TOULMONDE, Madame le Docteur Sophie COUSIN, Monsieur le Docteur Guilhem ROUBAUD, Monsieur le Docteur Mickaël DESROCHES, Madame le Docteur Matilde CABART ainsi que toute l'équipe du 4<sup>ème</sup> étage.

**À Paris :** Monsieur le Docteur Olivier MIR, Madame le Docteur Sarah DUMONT, Monsieur le Docteur Julien DOMONT, Madame le Docteur Naima LEZGHED ainsi que toute l'équipe du service Hérault.

### **À Sophie LEOBON,**

Je te remercie de m'avoir soutenu dans mes divers projets. Ton aide m'a été précieuse durant l'internat.

### **A mes co-internes de stage.**



## **A mes proches :**

**A mes parents**, qui m'ont toujours soutenu dans toutes mes décisions et participer à tous mes déménagements (enfin presque). Merci de votre soutien malgré cette distance qui nous sépare. Je suis très heureux de vous avoir à mes côtés pour vivre cette aventure.

**A mes frères** : Merci de votre présence, vos encouragements m'ont aidé à persévérer dans les moments difficiles.

**A mes grands-parents**, un grand merci pour toutes vos attentions.

**A Christian et Sylvette.**

**A mes amis de toujours** : François, Pierre, Maella. Vous avez toujours été présents et j'espère que ça va se poursuivre.

**A mes co-externes devenus amis** : Thomas, Julian, Benjamin, Sophie, Florence, Matthieu, Amandine, Vincent, Zélie, Marie, et les autres. Ayant fait plusieurs villes durant mon internat j'ai pu avoir la chance de continuer à vous voir régulièrement, merci pour tous vos moments de détente.

**A mes co-internes devenus amis** : Camille, Alexandre et Anne, Sylvain, et les autres.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

Remerciements .....	7
Droits d'auteurs .....	10
Listes des abréviations .....	12
Table des illustrations .....	13
Table des tableaux .....	14
Introduction .....	15
I.1. Epidémiologie .....	15
I.2. Principes de traitement des sarcomes des tissus mous .....	16
I.3. Les sarcomes du sujet âgé .....	18
I.4. Facteurs pronostiques et Survie conditionnelle des patients atteints de STM .....	18
METHODS .....	20
II.1. Patients.....	20
II.2. Statistical analysis.....	20
Results .....	21
III.1. Patients.....	21
III.2. Prognostic factors at diagnosis in elderly and younger patients .....	22
III.3. Conditional metastases-free-survival .....	24
III.4. Conditional overall survival.....	28
Discussion.....	33
IV.1. Les sujets âgés.....	33
VII.1.1. Caractéristiques .....	33
VII.1.2. Prise en charge .....	33
VII.2. Survie conditionnelle.....	34
VII.2.1. Survie sans métastase, survie globale .....	34
VII.2.2. Facteurs pronostiques.....	35
VII.3. Perspectives .....	35
Conclusion .....	36
Références bibliographiques .....	37
Annexes .....	42
Annexe 1. Sarcomes avec « translocation » .....	43
Serment d'hippocrate .....	59

## Listes des abréviations

---

<b>EORTC</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FNCLCC</b>	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
<b>FSG</b>	French Sarcoma Group
<b>IMRT</b>	Intensity-modulated radiotherapy
<b>INCA</b>	Institut national du cancer
<b>MFS</b>	Metastases-free survival
<b>MPNST</b>	Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors
<b>OS</b>	Overall survival
<b>STM</b>	Sarcomes des tissus mous
<b>UPS</b>	Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Variation de l'incidence selon l'âge

Figure 2 : Comparaison de la participation des personnes âgées dans les essais de phase 1 et 2 avec le pourcentage des patients atteints de cancer au États-Unis qui sont des personnes âgées

Figure 3. Five-year conditional metastases-free survival by age category and according to histological subtype (A, B), grade (C, D), tumor depth (E, F) and tumor size (G, H).

Figure 4. Five-year conditional overall survival by age category and according to histological subtype (A, B), grade (C, D), tumor depth (E, F) and tumor size (G, H).

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Résultats des méta-analyses de la chimiothérapie adjuvante (chimiothérapie à base de DOXORUBICINE plus ou moins combinée).

Table 2. Patients characteristics (n= 6043 patients)

Table 3. Patterns of treatment according to age (n=6043)

Table 4. Multivariate analysis for metastases-free survival at diagnosis (n=6043 patients)

Table 5. Multivariate analysis for overall survival at diagnosis (n=6043 patients)

Table 6. Multivariate analysis for conditional metastases-free survival at 1-year (n=4769 patients)

Table 7. Multivariate analysis for conditional metastases-free survival at 1-year (n=3779 patients)

Table 8. Multivariate analysis for conditional metastases-free survival at 1-year (n=2206 patients)

Table 9. Multivariate analysis for conditional overall survival of surviving patients 1 year after diagnosis (n=5149 patients)

Table 10. Multivariate analysis for conditional overall survival of surviving patients 2 years after diagnosis (n=4271 patients)

Table 11. Multivariate analysis for conditional overall survival of surviving patients 5 years after diagnosis (n=2486 patients)

## Introduction

### I.1. Epidémiologie

Les STM constituent un groupe hétérogène de tumeurs rares avec plus de 70 sous types histologiques et représentant entre 1 et 2% de l'ensemble des cancers de l'adulte (15% des cancers pédiatriques)(1). L'incidence des STM est estimée à 3,6 cas pour 100000 habitants par an(2).

Il s'agit d'une pathologie pouvant se développer à tout âge. La médiane d'âge au diagnostic est de 60 ans, avec 2 pics d'incidences vers 50ans et 80ans. 25% des STM se développent chez les personnes âgées de plus de 75 ans(2,3). La localisation tumorale primitive la plus fréquente est représentée par les membres inférieurs suivi par la rétropéritoine(2).

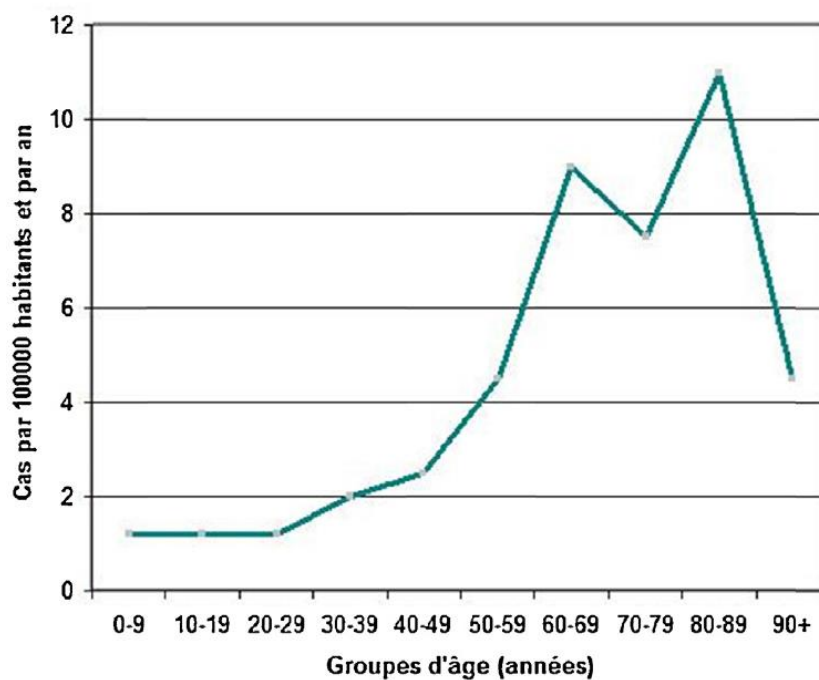


Figure 1 : Variation de l'incidence selon l'âge (2)

La tendance des pays développés est le vieillissement des populations, avec une part >65ans augmentant au cours des dernières années et qui va continuer à s'accroître(4). En 2013, les personnes de plus de 65ans représentait 17,5% de la population générale, ils représenteront 25 à 28% en 2040. Selon les projections de population en France d'ici 2070, une grande partie de la hausse concernerait les personnes de 65ans ou plus.

Les STM sont classés selon la « WHO histological classification » qui est basé sur l'identification de la lignée cellulaire atteinte ainsi que sa différenciation, celle-ci est complété par une classification moléculaire et génétique qui est divisé en 5 catégories(5,6) :

- ✓ Sarcomes avec une translocation moléculaire (annexe 1)
- ✓ Sarcomes avec une mutation activatrice
- ✓ Sarcomes avec une mutation inhibitrice
- ✓ Sarcomes avec une amplification simple
- ✓ Sarcomes avec anomalies génétiques complexes

L'étiologie de la plupart des sarcomes est méconnue, cependant il existe plusieurs syndromes de prédisposition génétique ainsi que des facteurs de risques environnementales bien documentées. Dans les syndromes de prédisposition génétique, le syndrome de Li-Fraumeni est une maladie autosomale dominante associé à la perte de fonction du suppresseur de tumeur TP53 qui peut induire de nombreux type de cancer comme le sarcome(7). La neurofibromatose (gène NF1) ou maladie de Von Recklinghausen, est transmise sur le mode autosomique dominant et prédispose à la survenue de cancer lié au système nerveux central mais également aux leucémies et aux tumeurs malignes des gaines nerveuses(7,8). D'autres syndromes de prédispositions comme la mutation du gène suppresseur de tumeur RB1, présente une augmentation de l'incidence de la survenue des sarcomes (9). Des facteurs environnementaux sont connus pour favoriser la survenue de sarcome comme la radiation ionisante des patients avec des antécédents de traitement par radiothérapie ou des exposants chimiques comme le chlorure de Vinyl(10–12).

## **I.2. Principes de traitement des sarcomes des tissus mous**

Compte tenu de la rareté des STM, la prise en charge des patients qui en sont atteints doit se faire en centre de référence et par une équipe multidisciplinaire ayant une expertise solide et reconnue. Cela a un impact considérable sur le pronostic des patients comme démontré récemment dans le cadre d'une étude menée en France au sein du réseau clinique NETSARC de prise en charge des patients atteints de STM(13).

La chirurgie est le traitement standard des formes localisées. L'objectif de la chirurgie est d'obtenir une résection en marges saines. Elle sera complétée le plus souvent d'une irradiation adjuvante dans les localisations de topographie profonde afin de réduire le risque de récurrence locale.

Selon les recommandations de l'ESMO 2018, l'exérèse large est suivie par un traitement par radiothérapie pour les sarcomes à résection R1 ou si la lésion est de grade 1 et supérieur à 5cm ou profonde, elle est discuté pour les sarcomes de haut grade en néoadjuvant(14). Le risque d'effet secondaire conduit à une diminution de l'utilisation de la radiothérapie chez les sujets âgés, ainsi qu'à des arrêts prématurés(15). Cependant après sélection des patients la radiothérapie induit une amélioration de la survie globale et spécifique(16).

Durant ces dernières années de nouvelles techniques de radiothérapie (IMRT, Tomothérapie, Cyberknife, Hadronthérapie) apparaissent. L'amélioration de la connaissance de l'impact



biologique et des techniques permet de délivrer un rayonnement plus intense au niveau du lit tumoral avec une épargne des tissus sains(17).

Le rôle de la chimiothérapie péri opératoire reste controversé. Une première méta-analyse des essais incluant une anthracycline regroupant 1571 cas dans 14 essais randomisés, a montré une tendance non significative ( $p=0,09$ ) à l'amélioration de la survie(18). Trois méta-analyse ultérieures dont une seule publiée in-extenso(19) ont rapporté de façon concordante une amélioration de la survie. Ces résultats ont été confirmés dans une dernière méta-analyse portant sur 2145 cas et réalisée par les auteurs de l'étude de l'EORTC 62931, pourtant négative(20). L'analyse par sous-groupes des différentes études fait ressortir de façon concordante un bénéfice préférentiellement pour les STM des membres (et de la paroi du tronc). Malgré ces résultats concordants sur un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante, les résultats négatifs de deux grosses études émanent de l'EORTC ont emporté la conviction de la communauté médicale estimant défavorablement le rapport coût/bénéfice de la chimiothérapie adjuvante(20,21).

Méta-analyses	Nombre d'études / de patients	Taux de récurrence locale	Taux de récurrence à distance	Survie sans récurrence	Survie globale
Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data (18)	14 études/ 1568 patients	0.73 (95% CI 0.56–0.94) ; ( $p=0.016$ )	0.70 (95% CI 0.57–0.85) ; ( $p=0.0001$ )	0.75 (95% CI 0.64–0.87) ; ( $p=0.0001$ )	0.89 (95% CI 0.76–1.03) ; ( $p=0.12$ )
A Systematic Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Adjuvant Chemotherapy for Localized Resectable Soft-Tissue Sarcoma (19)	18 études / 1953 patients	0.73 (95% CI, 0.56-0.94); ( $p=0.02$ )	0.67 (95% CI, 0.56-0.82); ( $p=0.0001$ )	0.67 (95% CI, 0.56-0.82); ( $p=0.0001$ )	0.77 (95% CI, 0.64-0.93); ( $p=0.01$ )
Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial (20)	4 études / 2145 patients	/	/	/	0,86 (0,76–0,97) ( $p=0,02$ )

Tableau 1 : Résultats des méta-analyses de la chimiothérapie adjuvante (chimiothérapie à base de DOXORUBICINE plus ou moins combinée).

Plus récemment, les résultats de deux études évaluant l'impact d'un traitement systémique néoadjuvant suggère un bénéfice de cette approche en termes de survie sans rechute et de survie globale(22). Par rapport à un traitement adjuvant, la chimiothérapie néo-adjuvante à plusieurs avantages : une plus grande faisabilité, l'administration d'une chimiothérapie adjuvante pouvant être compromise par des problèmes de cicatrisation, un traitement plus précoce des micro métastases, une appréciation de la chimio sensibilité « in vivo » ; et la facilitation de la résecabilité grâce à une modification du volume et de la matrice tumorales.

Le Groupe Sarcome Français va bientôt débiter une étude qui aura pour but de mieux sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de cette approche sur la base d'une signature moléculaire prédictive du risque de rechute métastatique et basée sur l'expression de 67 gènes impliqués dans l'instabilité chromosomique(23).

### I.3. Les sarcomes du sujet âgé

C'est dans la tranche d'âge 75-84 ans que le taux d'incidence est le plus élevé(24). En France, cela représente plus de 500 nouveaux patients chaque année. Les patients âgés atteints de STM présentent plusieurs caractéristiques les différenciant des sujets plus jeunes.

Des études suggèrent un pronostic plus sombre lié notamment à une taille tumorale plus élevée au diagnostic associée à un grade histologique plus fréquemment péjoratif(25,26). De plus, certaines études indiquent que les sujets âgés font l'objet d'une prise en charge souvent sous-optimale se traduisant par des chirurgies inadéquates(25–30), et une utilisation moindre de la chimiothérapie(25) ou de la radiothérapie(27,31).

De plus, cette population âgée est souvent sous-représentée dans les essais cliniques(32).

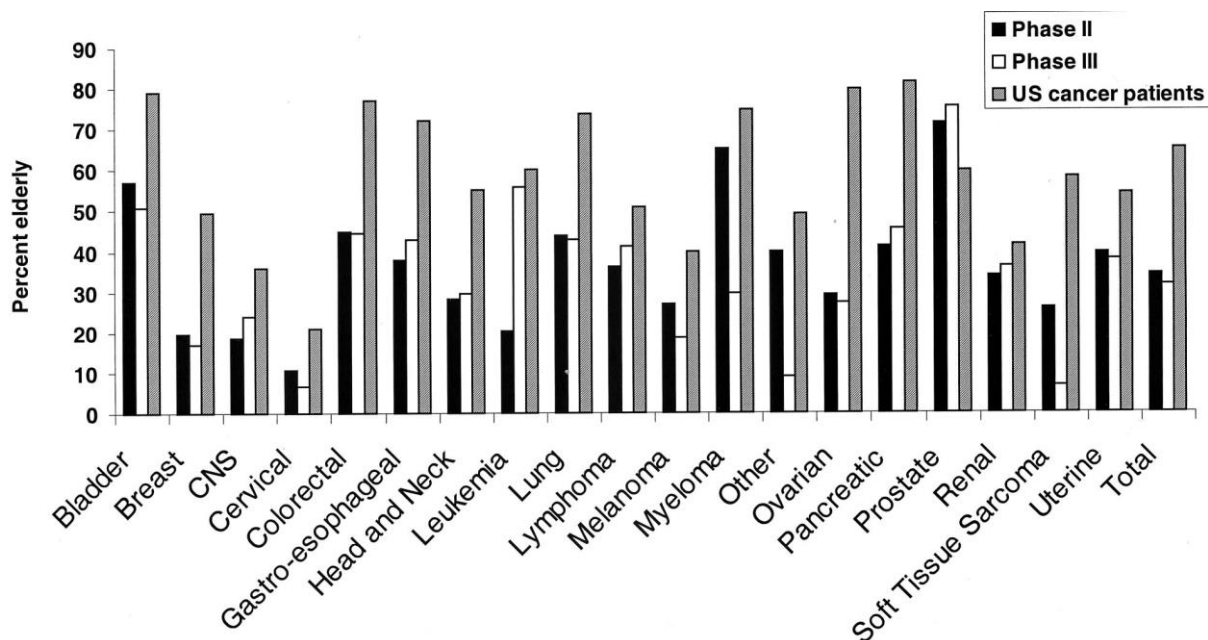


Figure 2 : Comparaison de la participation des personnes âgées dans les essais de phase 1 et 2 avec le pourcentage des patients atteints de cancer au Etats-Unis qui sont des personnes âgées(33)

### I.4. Facteurs pronostiques et Survie conditionnelle des patients atteints de STM

Les principales études des sarcomes des tissus mous de l'adulte multifactorielles réalisées sur les sarcomes des tissus mous de l'adulte ont mise en évidence plusieurs facteurs pronostiques impliqués dans la survie dans métastases et la survie globale(34,35). Il s'agit en particulier de la profondeur de la tumeur (localisation en dessous du fascia superficiel), de la taille de la tumeur (plus de 5 ou de 10 cm de diamètre) et du grade histologique. D'autres facteurs cliniques sont parfois retenus dans certaines études : le type histologique, la qualité de l'exérèse chirurgicale(36–41), envahissement des structures vasculo-nerveuses et/ou

osseuses(35,37,42–44), âge du malade(37,45), sexe masculin(39,46,47). La bonne réponse à une chimiothérapie néoadjuvante est également un facteur pronostique(48).

Toutefois, dans toutes ces études, il n'a pas été menée d'analyse de sous-groupe concernant plus spécifiquement les patients âgés. Par ailleurs, les estimations de la survie étaient généralement exprimées sous forme de probabilité de survivre pendant une période donnée (cinq ans, par exemple) après un diagnostic de STM. Ces estimations deviennent toutefois moins pertinentes pour les personnes ayant survécu un an ou plus à un diagnostic, car le risque de décès par cancer est souvent le plus grand pendant les premières années. Une fois passée cette période initiale, le pronostic peut devenir nettement meilleur, si bien que les estimations originales ne s'appliquent plus. Pour ces personnes, il convient d'évaluer les perspectives de survie en fonction de la survie *conditionnelle*(49).

Pour la première fois, nous rapportons des estimations de la survie relative conditionnelle chez les patients atteints de STM en distinguant les sujets de > 75 ans des sujets jeunes.

## METHODS

---

### II.1. Patients

The FSG database comprises 6063 18 years and older who were surgically treated for primary extremity or trunk wall nonmetastatic STS from 1991 to 2006. Patients with Kaposi sarcoma, dermatofibrosarcoma protuberans, Ewing sarcoma, embryonal or alveolar rhabdomyosarcomas and retroperitoneal or visceral sarcomas were excluded. For all patients, histological review was performed by the members of the pathological sub-committee of the FSG. The histological diagnosis was established according to the World Health Organization Classification of Tumors(50). The histological grade was determined after central review as previously described according to the FNCLCC grading system(45).

### II.2. Statistical analysis

The statistical analysis of baseline demographics and clinical outcome are based on all data available up to the cut-off date of 30 October 2008. Descriptive statistics were used to show the distribution of variables in the population. OS was defined as the interval between histological diagnosis and the time of death or last follow-up. MFS was defined as the interval between histological diagnosis and the time of distant recurrence or the last follow-up. Follow-up times were described as median by use of the inverse Kaplan Meier estimator(51). Survival rates were estimated with the use of the Kaplan–Meier method and compared using the log-rank test. Multivariate analyses were carried out by Cox regression model in a backward stepwise procedure. Univariate and multivariate analyses included the following variables: age, sex, anatomic site, tumor size, tumor location (superficial or deep), margin status, histological subtype, FNCLCC grade, peri-operative radiotherapy, peri-operative chemotherapy. Variables associated with survival with a P value <0.20 in the univariate analysis were included in the multivariate regression. Analyses were carried out using SAS 9.1 statistical software. All statistical tests were two sided, and P < 0.05 indicated statistical significance.

## Results

### III.1. Patients

As shown in Table 2, 864 patients (14.25%) were aged 75 years or older. There were significant differences in distribution of clinical characteristics at diagnosis in young (<75 years) versus elderly (>75 years) patients ( $p < 0.001$ ). Complex genomics sarcomas (leiomyosarcomas, undifferentiated pleomorphic sarcomas) were diagnosed more often in elderly patients whereas translocation-related sarcomas were almost exclusively diagnosed in younger patients. Elderly patients presented also with large (> 10 cm) tumor and high-grade disease more often.

	Elder patients (≥ 75 years old)		Younger patients (< 75 years old)		Chi-square test
	(N = 859)		(N = 5184)		
	N	%	N	%	
Sex					
<b>Female</b>	499	58.09	2499	48.21	$X^2 (1) = 28.80$ $p < .0001$
<b>Male</b>	360	41.91	2685	51.79	
Histotype <sup>(1)</sup>					
<b>Leiomyosarcoma</b>	153	17.81	693	13.37	$X^2 (5) = 191.27$ $p < .0001$
<b>Liposarcoma</b>	91	10.59	989	19.08	
<b>MPNST</b>	8	0.93	214	4.13	
<b>Other sarcoma</b>	405	47.15	1874	36.15	
<b>Synovial sarcoma</b>	5	0.58	584	11.27	
<b>UPS</b>	197	22.93	830	16.01	
Grade					
<b>1</b>	61	7.10	730	14.08	$X^2 (4) = 59.32$ $p < .0001$
<b>2</b>	275	32.01	1821	35.13	
<b>3</b>	485	56.46	2292	44.21	
<b>Missing</b>	9	1.05	98	1.89	
<b>Not applicable</b>	29	3.38	243	4.69	
Depth					
<b>Deep</b>	596	69.38	4000	77.16	$X^2 (2) = 42.32$ $p < .0001$
<b>Superficial</b>	263	30.62	1121	21.62	
<b>Missing</b>	.	.	63	1.22	
Tumor site					
<b>Limb</b>	727	84.75	4640	89.5	$X^2 (15) = 71.21$ $p < .0001$
<b>Trunk wall</b>	143	16.65	627	12.09	
Size of tumor(*)					
<b>≤ 5cm</b>	270	31.43	1928	37.19	$X^2 (2) = 23.55$ $p < .0001$
<b>&gt; 5 cm and ≤ 10 cm</b>	309	35.97	1761	33.97	
<b>&gt; 10 cm</b>	260	30.27	1276	24.61	
<b>missing</b>	20	2.33	219	4.22	

Table 2. Patients characteristics (n= 6043 patients)

Treatment patterns differed also significantly between elderly and younger patients (table 3). Patients > 75 years were more likely to receive R1 surgery (31.9 vs 19.08,  $p < 0.0001$ ). Moreover, peri-operative radiotherapy and peri-operative chemotherapy use were significantly more prevalent in patients < 75 years than in elderly patients: 59.5% vs. 54.4%,  $P = 0.007$ ; 35.9% vs. 7.7%,  $P < 0.0001$  (Table 3).

	Elder patients (≥ 75 years old)		Younger patients (< 75 years old)		Chi-square test
	(N = 859)		(N = 5184)		
	N	%	N	%	
<b>Surgery: Margin</b>					
R0	455	52.97	3140	60.57	$X^2 (3) = 81.07$
R1	274	31.90	989	19.08	$p < .0001$
Not evaluable	14	1.63	53	1.02	
Missing	116	13.50	1002	19.33	
<b>Radiotherapy</b>					
Yes	468	54.48	3085	59.51	$X^2 (2) = 9.94$
No	363	42.26	1987	38.33	$p = 0.0070$
Missing	28	3.26	112	2.16	
<b>Perioperative chemotherapy</b>					
Yes	66	7.68	1864	35.96	$X^2 (1) = 270.99$
No	793	92.32	3320	64.04	$p < .0001$

Table 3. Patterns of treatment according to age (n=6043)

### III.2. Prognostic factors at diagnosis in elderly and younger patients

On multivariate analysis, gender, histological subtype, tumor size, grade, margin status, peri-operative radiotherapy and peri-operative chemotherapy were significantly associated with metastases-free survival in patients < 75 years old. In elderly patients, only grade, tumor site and tumor size remained independently associated with MFS (table 4).

Parameter	Test	Olders (≥ 75 years old)				Youngers (< 75 years old)			
		p-value	HR	95% CI		p-value	HR	95% CI	
Gender	Female vs Male	0.1000	0.80	0.61	1.04	0.0016	0.85	0.76	0.94
Histotype <sup>1</sup>	Leiomyosarcoma vs UPS	0.1804	1.29	0.89	1.88	<.0001	1.76	1.46	2.12
	Liposarcoma vs UPS	0.4407	0.82	0.49	1.37	0.3911	0.92	0.75	1.12
	MPNST vs UPS	0.9726	0.00	0.00	.	0.3885	1.13	0.86	1.50
	Other vs UPS	0.1635	0.78	0.56	1.10	<.0001	1.40	1.19	1.64
	Synovial sarcoma vs UPS	0.1252	2.51	0.77	8.13	<.0001	1.52	1.25	1.84
Depth	Deep vs Superficial	.	.	.	.	<.0001	1.74	1.45	2.09
Grade	Grade 2 vs Grade 1	0.3525	1.43	0.67	3.04	<.0001	2.10	1.64	2.69
	Grade 3 vs Grade 1	0.0108	2.59	1.25	5.37	<.0001	4.08	3.18	5.23
	Global test	0.0016	.	.	.	<.0001	.	.	.
Tumor site	Limb vs Trunk wall	0.0055	0.60	0.41	0.86	0.0747	1.17	0.98	1.40
Margin	R1 vs R0	.	.	.	.	<.0001	1.33	1.16	1.52
Tumor size	> 5 cm and ≤10 cm vs ≤ 5 cm	0.2270	1.25	0.87	1.81	<.0001	1.83	1.58	2.12
	Size > 10 cm vs Size ≤ 5 cm	<.0001	2.50	1.73	3.61	<.0001	2.90	2.48	3.39
Peri-operative Radiotherapy	Yes vs No	.	.	.	.	0.0009	0.82	0.73	0.92
Peri-operative chemotherapy	Yes vs No	.	.	.	.	0.0056	0.85	0.76	0.95

Table 4. Multivariate analysis for metastases-free survival at diagnosis (n=6043 patients)

For what regard overall survival, gender, histological subtype, tumor size, tumor site, tumor depth, grade, margin status, peri-operative radiotherapy and peri-operative chemotherapy were significantly associated with overall survival in patients < 75 years old (table 5). In elderly patients, all these prognostic factors except tumor depth, peri-operative radiotherapy and peri-operative chemotherapy were statistically significant independent prognostic factors for OS (table 5).

Parameter	Test	≥ 75 years old			< 75 years old		
		p-value	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI
Gender	Female vs Male	0.0487	0.80	0.64 1.00	0.0060	0.86	0.77 0.96
Histotype <sup>1</sup>	Leiomyosarcoma vs UPS	0.0201	1.48	1.06 2.06	0.0020	1.34	1.11 1.62
	Liposarcoma vs UPS	0.3774	0.80	0.50 1.30	0.0015	0.71	0.58 0.88
	MPNST vs UPS	0.1620	0.43	0.13 1.40	0.5024	1.10	0.84 1.44
	Other vs UPS	0.2545	1.18	0.89 1.58	0.0027	1.27	1.09 1.48
	Synovial sarcoma vs UPS	0.1879	2.20	0.68 7.12	0.2528	1.12	0.92 1.37
Depth	Deep vs Superficial	.	.	.	.	0.0009	1.34 1.13 1.59
Grade	Grade 2 vs Grade 1	0.0774	1.63	0.95 2.79	<.0001	2.08	1.62 2.66
	Grade 3 vs Grade 1	0.0087	2.03	1.20 3.45	<.0001	3.81	2.97 4.88
Tumor site	Limb vs Trunk wall	<.0001	0.53	0.40 0.71	0.0002	0.75	0.64 0.87
Margin	R1 vs R0	0.1674	1.20	0.93 1.54	<.0001	1.48	1.29 1.71
Tumor size	> 5 cm and ≤10 cm vs ≤ 5 cm	0.0042	1.53	1.14 2.06	<.0001	1.79	1.55 2.08
	Size > 10 cm vs Size ≤ 5 cm	<.0001	2.48	1.82 3.38	<.0001	2.91	2.48 3.41
Peri-operative Radiotherapy	Yes vs No	0.0032	0.69	0.54 0.88	<.0001	0.76	0.67 0.85
Peri-operative chemotherapy	Yes vs No	0.9633	1.01	0.61 1.67	0.0020	0.83	0.74 0.93

Table 5. Multivariate analysis for overall survival at diagnosis (n=6043 patients)

### III.3. Conditional metastases-free-survival

At baseline as well as at each conditional survival time point, the 5-year estimated probability of metastatic relapse decrease in both young and elderly patients and is almost identical in both groups at 2 years (16.6% ; 95%CI [15.2; 18.1] vs 18.8% ; 95%CI [14.5; 24.2]) and 5 years (9.0% ; 95% CI [7.6; 10.6]) vs 10.1% ; 95%CI [5.4; 18.5]) after initial diagnosis (Figure 3).



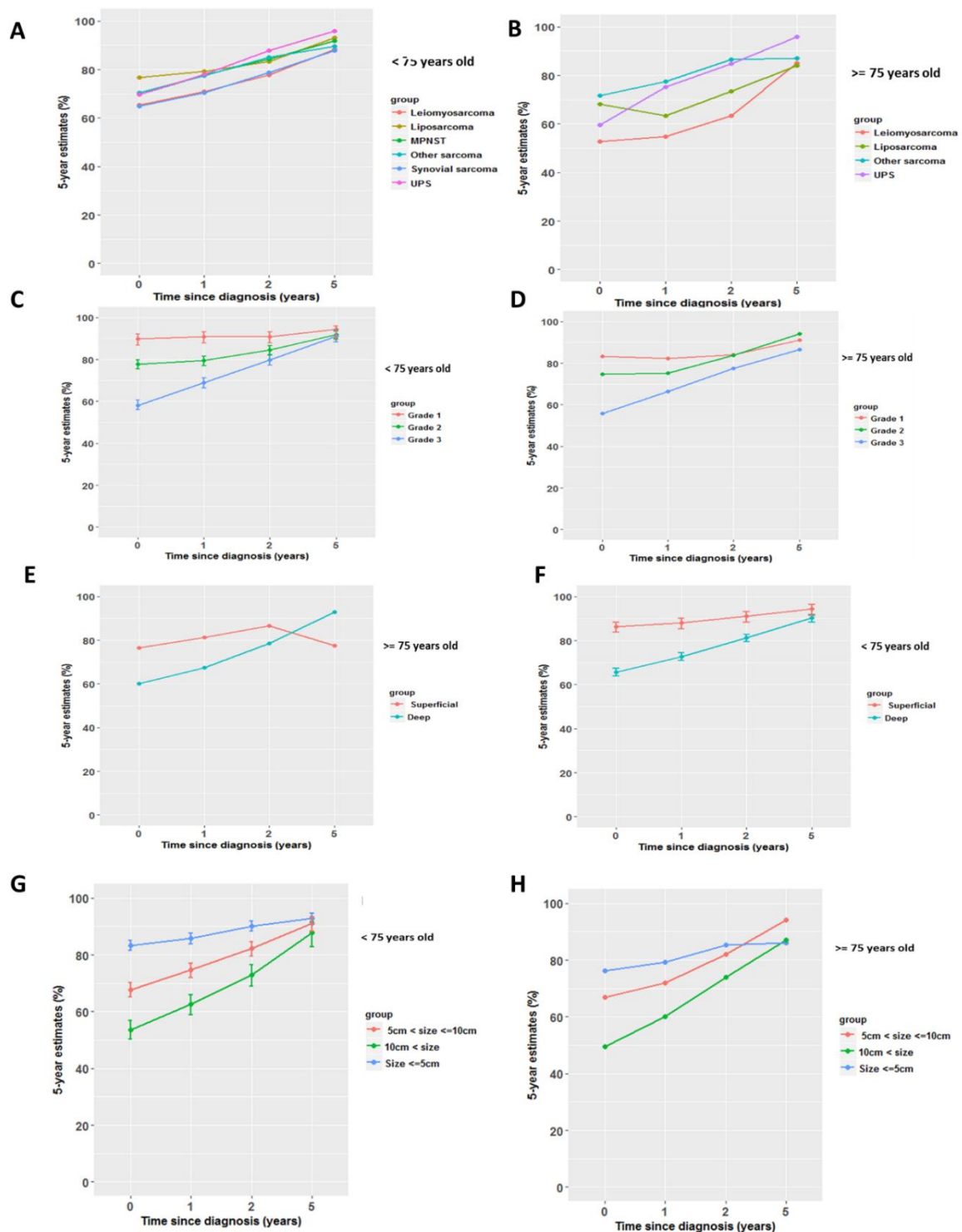


Figure 3. Five-year conditional metastases-free survival by age category and according to histological subtype (A,B), grade (C,D), tumor depth (E,F) and tumor size (G,H).

Multivariate analyses showed that prognostic factors for metastatic relapse change as a patient's survival time increases in both young and elderly patients. (Table 6-8).

Parameter	Test	Elders (≥ 75 years old)				Youngers (< 75 years old)			
		p-value	HR	95% CI		p-value	HR	95% CI	
Gender	Female vs Male	.	.	.	.	0.0058	0.84	0.74	0.95
Histotype <sup>1</sup>	Leiomyosarcoma vs UPS	0.0035	2.18	1.29	3.67	<.0001	2.00	1.59	2.52
	Liposarcoma vs UPS	0.2214	1.54	0.77	3.06	0.8411	1.03	0.80	1.31
	MPNST vs UPS	0.9857	0.00	0.00	.	0.5658	1.11	0.77	1.60
	Other vs UPS	0.9676	1.01	0.61	1.68	0.0008	1.41	1.16	1.73
	Synovial sarcoma vs UPS	0.5746	1.78	0.24	13.31	<.0001	1.65	1.30	2.09
Depth	Deep vs Superficial	.	.	.	.	<.0001	1.57	1.28	1.94
Grade	Grade 2 vs Grade 1	0.1060	2.36	0.83	6.68	<.0001	2.05	1.56	2.70
	Grade 3 vs Grade 1	0.0147	3.60	1.29	10.08	<.0001	2.99	2.27	3.94
	Global test	0.0550	.	.	.	<.0001	.	.	.
Tumor site	Limb vs Trunk wall	0.0222	0.56	0.35	0.92	.	.	.	.
Margin	R1 vs R0	.	.	.	.	0.0048	1.27	1.07	1.50
Tumor size	> 5 cm and ≤10 cm vs ≤ 5 cm	0.6853	1.10	0.69	1.76	<.0001	1.59	1.34	1.89
	Size > 10 cm vs Size ≤ 5 cm	0.0076	1.95	1.20	3.19	<.0001	2.51	2.09	3.02
Peri-operative Radiotherapy	Yes vs No	.	.	.	.	0.3975	0.94	0.82	1.08
Peri-operative chemotherapy	Yes vs No	.	.	.	.	.	.	.	.

Table 6. Multivariate analysis for conditional metastases-free survival at 1-year (n=4769 patients)

In patient < 75 years old, at 1 year after diagnosis, gender, histological subtype, tumor grade, tumor depth, margin status, and tumor size were important predictors of metastases-free survival. After surviving 2 years, MFS was no longer different in male and females. After 5 years, only histological subtype was significantly associated with MFS with patient with leiomyosarcoma and “other histology” having the highest probability of metastatic relapse (Tables 6-8, Figure 3). Grade, the most important predictor of metastatic relapse at diagnosis, has no longer prognostic value in patients surviving 5 years after initial diagnosis (Tables 6-8, Figure 3). At baseline, a patient < 75 years old with grade 3 STS had an estimated 41.9%;

95% CI [39.5; 44.0] probability of metastatic relapse in 5 years that reduced to 20.2%; 95% CI [17.8; 22.8] after surviving 2 years and 8.9%; 95% CI [6.7; 11.8] after surviving 5 years.

Parameter	Test	Elders (≥ 75 years old)				Youngers (< 75 years old)			
		p-value	HR	95% CI		p-value	HR	95% CI	
Gender	Female vs Male	.	.	.	.	0.0754	0.86	0.73	1.02
Histotype <sup>1</sup>	Leiomyosarcoma vs UPS	0.0558	2.05	0.98	4.26	<.0001	2.60	1.90	3.57
	Liposarcoma vs UPS	0.4389	1.45	0.57	3.69	0.1269	1.29	0.93	1.80
	MPNST vs UPS	0.9890	0.00	0.00	.	0.2833	1.31	0.80	2.15
	Other vs UPS	0.5801	0.82	0.39	1.68	0.0048	1.51	1.13	2.02
	Synovial sarcoma vs UPS	0.1661	4.29	0.55	33.67	<.0001	1.99	1.43	2.76
Depth	Deep vs Superficial	.	.	.	.	0.0076	1.44	1.10	1.89
Grade	Grade 2 vs Grade 1	.	.	.	.	0.0102	1.49	1.10	2.02
	Grade 3 vs Grade 1	.	.	.	.	0.0001	1.84	1.34	2.51
Tumor site	Limb vs Trunk wall	.	.	.	.	.	.	.	.
Margin	R1 vs R0	.	.	.	.	0.0154	1.32	1.05	1.65
Tumor size	> 5 cm and ≤10 cm vs ≤ 5 cm	.	.	.	.	<.0001	1.58	1.26	1.99
	Size > 10 cm vs Size ≤ 5 cm	.	.	.	.	<.0001	2.52	1.96	3.23
Peri-operative Radiotherapy	Yes vs No	0.0431	1.83	1.02	3.28	0.9545	1.01	0.83	1.21
Peri-operative chemotherapy	Yes vs No	.	.	.	.	.	.	.	.

Table 7. Multivariate analysis for conditional metastases-free survival at 2-year (n=3779 patients)

In patient > 75 years old, at 1 year after diagnosis, gender, histological subtype, tumor grade, tumor site, and tumor size were important predictors of metastases-free survival. After surviving 2 years, and 5 years, no patient or tumor characteristics were predictive of MFS (Tables 6-8, Figure 3)..

Parameter	Test	Elders (≥ 75 years old)				Youngers (< 75 years old)			
		p-value	HR	95% CI		p-value	HR	95% CI	
Gender	Female vs Male	.	.	.	.	.	.	.	.
Histotype <sup>1</sup>	Leiomyosarcoma vs UPS	.	.	.	.	<.0001	3.49	1.87	6.48
	Liposarcoma vs UPS	.	.	.	.	0.1237	1.66	0.87	3.18
	MPNST vs UPS	.	.	.	.	0.1219	2.04	0.83	5.02
	Other vs UPS	.	.	.	.	0.0005	2.72	1.55	4.76
	Synovial sarcoma vs UPS	.	.	.	.	0.0115	2.26	1.20	4.24
Depth	Deep vs Superficial	.	.	.	.	.	.	.	.
Grade	Grade 2 vs Grade 1	.	.	.	.	0.0831	1.53	0.95	2.47
	Grade 3 vs Grade 1	.	.	.	.	0.6055	1.15	0.68	1.93
Tumor site	Limb vs Trunk wall	.	.	.	.	.	.	.	.
Margin	R1 vs R0	.	.	.	.	.	.	.	.
Tumor size	> 5 cm and ≤10 cm vs ≤ 5 cm	.	.	.	.	0.1258	1.32	0.92	1.90
	Size > 10 cm vs Size ≤ 5 cm	.	.	.	.	0.0104	1.77	1.14	2.74
Peri-operative Radiotherapy	Yes vs No	.	.	.	.	.	.	.	.
Peri-operative chemotherapy	Yes vs No	0.9937	.	.	.	.	.	.	.

Table 8. Multivariate analysis for conditional metastases-free survival at 1-year (n=2206 patients)

#### III.4. Conditional overall survival

At baseline as well as at each 2-year and 5-year conditional survival time point, the 5-year estimated probability of death decreased slightly in young (23.2% 95% CI [21.9;24.5], 21.2% 95% CI [19.8;22.8] and 15.4% 95% CI [13.8; 17.2]) and remained almost stable in patients > 75 years old (45.4% 95% CI [41.2; 49.8], 45.0% 95%CI [39.2; 51.3] and 47.6% 95% CI [38.3; 57.9]). Multivariate analyses showed that prognostic factors for metastatic relapse change as a patient's survival time increases in both young and elderly patients (table 9-11, figure 4).

Parameter	Test	Elders (≥ 75 years old)				Youngers (< 75 years old)			
		p-value	HR	95% CI		p-value	HR	95% CI	
Gender	Female vs Male	0.0859	0.81	0.63	1.03	0.0061	0.85	0.76	0.96
Histotype <sup>1</sup>	Leiomyosarcoma vs UPS	0.0044	1.71	1.18	2.47	0.0003	1.44	1.18	1.75
	Liposarcoma vs UPS	0.8800	0.96	0.58	1.59	0.0059	0.73	0.59	0.91
	MPNST vs UPS	0.1298	0.33	0.08	1.38	0.5966	1.08	0.81	1.45
	Other vs UPS	0.2124	1.23	0.89	1.70	0.0165	1.23	1.04	1.45
	Synovial sarcoma vs UPS	0.9143	1.12	0.15	8.18	0.0607	1.22	0.99	1.51
Depth	Deep vs Superficial	.	.	.	.	0.0031	1.31	1.10	1.57
Grade	Grade 2 vs Grade 1	.	.	.	.	<.0001	1.97	1.53	2.54
	Grade 3 vs Grade 1	.	.	.	.	<.0001	3.46	2.68	4.47
Tumor site	Limb vs Trunk wall	<.0001	0.53	0.39	0.72	0.0002	0.73	0.62	0.86
Margin	R1 vs R0	0.3119	1.16	0.87	1.54	<.0001	1.44	1.24	1.68
Tumor size	> 5 cm and ≤10 cm vs ≤ 5 cm	0.0166	1.45	1.07	1.95	<.0001	1.78	1.53	2.08
	Size > 10 cm vs Size ≤ 5 cm	<.0001	2.04	1.47	2.83	<.0001	2.81	2.38	3.33
Peri-operative Radiotherapy	Yes vs No	.	.	.	.	0.0041	0.83	0.73	0.94
Peri-operative chemotherapy	Yes vs No	.	.	.	.	0.0018	0.82	0.72	0.93

Table 9. Multivariate analysis for conditional overall survival of surviving patients 1 year after diagnosis (n=5149 patients)

In patient < 75 years old, at 1 year after diagnosis, gender, histological subtype, tumor depth tumor grade, tumor site, margin status, and tumor size, peri-operative radiotherapy and peri-operative chemotherapy were important predictors of overall survival. After surviving 2 years, OS was no longer significantly different in patients having received or not peri-operative radiotherapy. After 5 years, only histological subtype, grade and tumor size were significantly associated with OS with patient with leiomyosarcoma, grade 3 and tumor size > 10 cm having the highest probability of death (table 9-11, figure 4).

Parameter	Test	≥ 75 years old				< 75 years old			
		p-value	HR	95% CI		p-value	HR	95% CI	
Gender	Female vs Male	0.0368	0.73	0.54	0.98	0.0252	0.86	0.76	0.98
Histotype <sup>1</sup>	Leiomyosarcoma vs UPS	0.0195	1.73	1.09	2.75	0.0008	1.48	1.18	1.85
	Liposarcoma vs UPS	0.9078	1.04	0.54	2.00	0.0455	0.78	0.60	0.99
	MPNST vs UPS	0.1123	0.31	0.07	1.32	0.5966	1.10	0.78	1.54
	Other vs UPS	0.2667	1.25	0.84	1.87	0.0823	1.19	0.98	1.44
	Synovial sarcoma vs UPS	0.6941	1.50	0.20	11.20	0.0154	1.34	1.06	1.70
Depth	Deep vs Superficial	.	.	.	.	0.0223	1.27	1.03	1.56
Grade	Grade 2 vs Grade 1	0.0822	1.83	0.93	3.62	<.0001	1.96	1.49	2.59
	Grade 3 vs Grade 1	0.1192	1.72	0.87	3.40	<.0001	2.92	2.20	3.87
Tumor site	Limb vs Trunk wall	0.0141	0.59	0.38	0.90	0.0006	0.72	0.60	0.87
Margin	R1 vs R0	0.0692	1.38	0.98	1.95	0.0012	1.34	1.12	1.60
Tumor size	> 5 cm and ≤10 cm vs ≤ 5 cm	0.0211	1.55	1.07	2.24	<.0001	1.68	1.41	1.99
	Size > 10 cm vs Size ≤ 5 cm	0.0224	1.64	1.07	2.52	<.0001	2.58	2.12	3.13
Peri-operative Radiotherapy	Yes vs No	.	.	.	.	0.5024	0.95	0.82	1.10
Peri-operative chemotherapy	Yes vs No	.	.	.	.	0.0204	0.84	0.73	0.97

Table 10. Multivariate analysis for conditional overall survival of surviving patients 2 years after diagnosis (n=4271 patients)

In patient > 75 years old, at 1 year after diagnosis, gender, histological subtype, grade, tumor site, margin status and tumor size were important predictors of overall survival. After surviving 2 years, only tumor site and tumor size were predictive of OS. After surviving 5 years, no patient or tumor characteristics were predictive of OS (table 9-11, figure 4).

Parameter	Test	≥ 75 years old				< 75 years old			
		p-value	HR	95% CI		p-value	HR	95% CI	
Sex	Female vs Male	0.0626	0.64	0.40	1.02	0.0741	0.84	0.70	1.02
Histotype <sup>1</sup>	Leiomyosarcoma vs UPS	0.0199	2.21	1.13	4.31	0.0045	1.59	1.16	2.20
	Liposarcoma vs UPS	0.0804	2.32	0.90	5.95	0.3617	0.85	0.60	1.21
	MPNST vs UPS	0.3209	0.48	0.11	2.06	0.6095	0.87	0.50	1.49
	Other vs UPS	0.8042	1.08	0.61	1.90	0.2791	1.17	0.88	1.55
	Synovial sarcoma vs UPS	0.9883	0.00	0.00	.	0.1073	1.32	0.94	1.84
Depth	Deep vs Superficial	.	.	.	.	.	.	.	.
Grade	Grade 2 vs Grade 1	.	.	.	.	0.0167	1.50	1.08	2.09
	Grade 3 vs Grade 1	.	.	.	.	0.0017	1.72	1.23	2.42
Tumor site	Limb vs Trunk wall	.	.	.	.	0.1448	0.81	0.61	1.07
Margin	R1 vs R0	.	.	.	.	.	.	.	.
Tumor size	> 5 cm and ≤10 cm vs ≤ 5 cm	.	.	.	.	0.0009	1.48	1.18	1.87
	Size > 10 cm vs Size ≤ 5 cm	.	.	.	.	<.0001	2.18	1.67	2.83
Peri-operative Radiotherapy	Yes vs No	.	.	.	.	.	.	.	.
Peri-operative chemotherapy	Yes vs No	.	.	.	.	.	.	.	.

Table 11. Multivariate analysis for conditional overall survival of surviving patients 5 years after diagnosis (n=2486 patients)

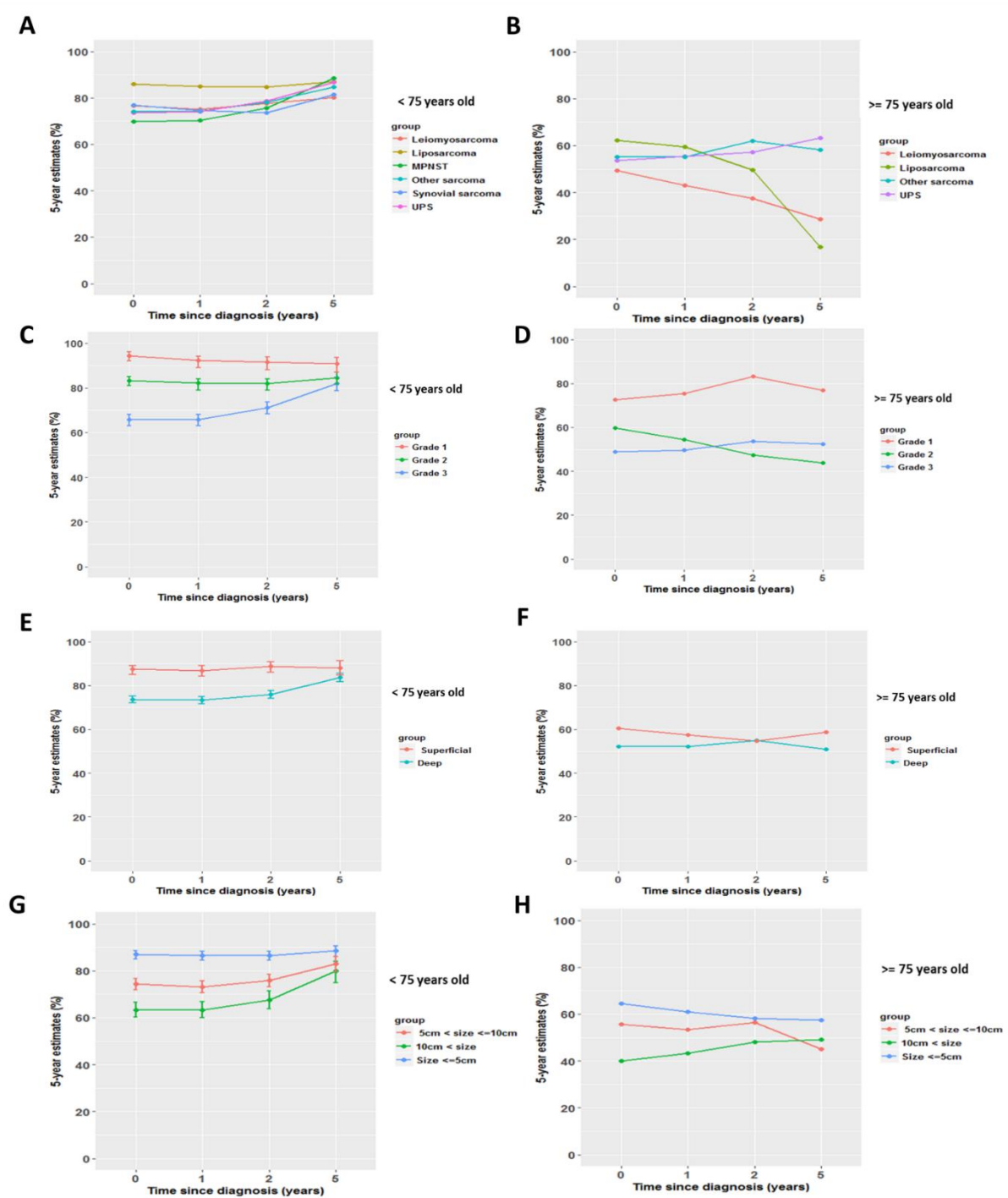


Figure 4. Five-year conditional overall survival by age category and according to histological subtype (A,B), grade (C,D), tumor depth (E,F) and tumor size (G,H).



## Discussion

---

Les sarcomes sont des tumeurs pouvant se développer à tout âge, 25% sont diagnostiqués à un âge avancé supérieur à 75ans. La prise en charge du sarcome localisé chez le sujet jeune s'est améliorée dans les dernières années permettant une amélioration de la survie sans récurrence ainsi que de la survie globale. Cependant peu d'études ont analysés la catégorie d'âge de plus de 75ans. La présente analyse étudie la survie conditionnelle et les facteurs pronostiques des sujets âgés.

### IV.1. Les sujets âgés

#### VII.1.1. Caractéristiques

Notre étude retrouve des caractéristiques tumorales plus agressive chez les patients âgés avec plus fréquemment une tumeur de taille supérieur à 10cm, haut grade, avec un sous-type à caryotype complexe.

En effet plusieurs études rapportent un caractère plus agressif de la tumeur primitive chez le sujet âgé avec une modification de la répartition des sous-types histologiques(25,26,52). Les sous-types histologiques léiomyosarcomes et sarcomes indifférenciés sont plus fréquents chez les sujets âgés. Il s'agit de tumeurs classées dans le groupe avec génétique complexe qui sont de mauvais pronostic. Dans notre série le pourcentage de tumeur de haut grade (plus indifférencié) est de 56,46% pour les sujets âgés versus 44,21% pour les sujets jeunes. La moindre différenciation des tumeurs des sujets âgés lui confère également un caractère plus agressif(53).

#### VII.1.2. Prise en charge

Notre étude retrouve une différence de prise en charge initial entre les sujets âgés et les sujets jeunes. Effectivement les résections chirurgicales s'accompagnent plus souvent d'un résidu tumoral microscopique chez les sujets âgés, estimé dans notre série à 31,90% versus 19,08% chez les sujets jeunes.

De plus, ils bénéficient moins de traitement péri opératoire comme la radiothérapie ou la chimiothérapie. Les données de la littérature confirment ces résultats, avec des chirurgies souvent moins lourdes devant une prudence par les chirurgiens, ou un refus du patient, ou une morbidité du geste trop importante(25,53). Cependant il a également été démontré qu'une chirurgie était tout aussi performante chez les sujets âgés après sélection du patient(27,54). La chirurgie reste un traitement majeur des sarcomes localisés.

La radiothérapie est moins réalisée chez les sujets âgés devant le risque d'intolérance chez ces patients souvent fragiles ou porteurs de comorbidités(15). L'utilisation de la chimiothérapie est souvent limitée devant un risque d'effet secondaire souvent amplifiés avec l'âge. La gestion des effets secondaires est fréquemment rapportée comme plus difficile à contrôler chez ces patients polymédiqués et porteurs de comorbidités. La moindre utilisation des traitements péri opératoire peut également expliquer de moins bons résultats chirurgicaux(26).

## VII.2. Survie conditionnelle

### VII.2.1. Survie sans métastase, survie globale

L'évaluation de la survie conditionnelle permet de connaître l'évolution du risque de décès à distance du diagnostic. Il s'agit de la première étude rapportant la survie conditionnelle des sujets âgés.

Dans notre série on retrouve une amélioration de la survie sans métastases et de la survie globale chez le sujet jeune. Effectivement plus le patient s'éloigne du diagnostic, plus le risque de rechute et de décès diminue. L'amélioration de la survie globale conditionnelle à distance était attendu puisque la rechute métastatique survient le plus souvent durant les 2 premières années (70% des événements métastatique de la série). Chez les sujets âgés, une amélioration similaire à celle des sujets jeunes est constaté pour la survie sans métastase, mais la survie globale conditionnelle reste la même au cours du temps.

L'amélioration de la survie conditionnelle donne une information rassurante du risque de rechute au patient. Le risque de rechute métastatique est un facteur d'anxiété majeur pour ces patients avec un long suivi. Les patients traités ont cette peur de la récurrence, celle-ci peut être invalidante et limitante. Cette peur de la récurrence peut conduire à une limitation dans la vie quotidienne, notamment une limitation de projet au long cours. Suite à cette anxiété, le patient peut développer des complications comme des troubles de l'endormissement ou des troubles de la libido(55–57). Les complications de l'anxiété peuvent avoir un retentissement de la vie quotidienne et professionnelles avec une baisse des performances, des symptômes dépressifs. Il a récemment été démontré que 25% des patients porteurs d'un sarcome des tissus mous présentaient des symptômes anxieux ou dépressif(58).

Pour les sujets jeunes, l'amélioration de la survie conditionnelle (survie sans métastase et survie globale) permet de rassurer les patients à distance de leurs prises en charges initiales. Les estimations de survie conditionnelle peuvent représenter un outil très utile pour soulager l'anxiété des patients, mais aussi de leurs aidants. Des études suggèrent une influence concernant la « crainte » de récurrence, entre les survivants, leurs entourages et les soignants(59). Effectivement cette peur serait plus importante chez l'entourage et les soignants que chez les survivants, ainsi l'impact serait majeur.

L'amélioration de la survie conditionnelle au fil du suivi permettrait d'améliorer l'état psychologique de nos patients et de leurs entourages. Cette mesure pourrait également avoir un impact sur leurs vies quotidiennes et professionnelles, avec l'élaboration de nouveaux projets.

La survie globale conditionnelle des sujets âgés étudiés ne varient pas avec le temps. La principale limite de l'étude est de ne pas connaître la cause du décès du patient. Chez le sujet âgé de multiples causes de décès peuvent être avancé, ce qui ne nous permet pas de conclure. Effectivement la connaissance de la cause et sa relation avec la pathologie initiale nous permettrait probablement d'affiner cette survie conditionnelle.

Notre étude a également confirmé le moins bon pronostic des sujets âgés, qui avaient une survie globale moindre par rapport aux sujets jeunes. Cette survie globale conditionnelle ne se modifiait pas au cours du temps.

## VII.2.2. Facteurs pronostiques

Dans notre étude, les facteurs pronostiques initiaux deviennent non significatifs dans le temps. Effectivement des facteurs comme l'exposition péri opératoire à la chimiothérapie ou à la radiothérapie ou ayant un statut de marge chirurgicale R1 ne semble pas influencer sur le risque de décès à distance du diagnostic. Des facteurs pronostiques tel que le sous-type histologique perdure dans le temps comme le léiomyosarcome qui reste un facteur de risque de rechute et de décès malgré l'éloignement du diagnostic initial. Ce résultat est en accord avec une étude antérieure montrant un risque de récurrence tardive et de mortalité spécifique tardive augmenter chez les patients porteurs de léiomyosarcome(60). Cette donnée suggère qu'un suivi au long cours est préférable avec ce sous-type histologique, alors qu'elle que cette approche peut être inutile dans les autres sous-types histologiques.

L'impact des autres facteurs pronostiques varient avec le temps. Dans notre série aucune caractéristiques du sujet âgé ou de leurs tumeurs n'est pronostique au-delà des 2 premières années de suivi. Le manque de donnée dans la littérature sur ce sujet est conséquent. Cette donnée nous confirme la nécessité de réaliser d'autres analyses sur cette population.

La réalisation d'un traitement péri opératoire ne semble pas impacter le pronostic à distance du diagnostic malgré une amélioration pronostique initiale. Le recueil de donnée s'effectuait sur une longue période, durant laquelle les pratiques concernant les traitements péri opératoires se sont modifiés. Devant ce changement de pratique il parait difficile de conclure sur un manque d'efficacité du traitement péri opératoire.

## VII.3. Perspectives

L'étude a permis de mettre en évidence que la prise en charge des patients âgés est souvent sous-optimale. De plus, nous avons également démontré que malgré une présentation plus agressive au diagnostic, le risque de rechute métastatique des sujets > 75 ans diminue avec le temps de manière similaire à celui des sujets jeunes et leur probabilité de survie à 5 ans des patients ayant survécu plus de 5 ans après la diagnostic reste supérieure à 50%.

D'une manière générale et concernant la recherche clinique, la population âgée est encore trop souvent exclue des essais thérapeutiques, rendant difficile le développement de prises en charge adaptées authentiquement justes et démontrées. Comme pour les autres cancers, il faut donc favoriser l'accès aux essais cliniques, spécifiques ou moins spécifiques mais alors ouverts à « tout âge », démarche qui est largement soutenue par l'INCa, le Plan cancer, et le Groupe Sarcome Français.

Le protocole SARCOLD promu par l'Institut Bergonié intègre justement une évaluation oncogériatrique complète avec pour objectif d'identifier des facteurs prédictifs de retentissement fonctionnel et sur l'autonomie d'une chirurgie de sarcome chez les patients âgés de plus de 70 ans. Un effort devra être également réalisé pour évaluer la faisabilité d'un traitement systémique péri opératoire adapté dans cette population.

## Conclusion

---

Cette étude nous confirme la différence de présentation des sarcomes chez les sujets âgés, ainsi que la différence de prise en charge. On retrouve également le moins bon pronostic des sujets âgés qui peut être expliqué par le caractère plus agressif et le traitement sous-optimal.

Malgré ces différences avec la population jeune, on constate une amélioration de la survie sans métastase conditionnelle au cours du temps. Le risque de rechute métastatique des sujets de plus de 75ans diminue avec le temps de manière similaire à celui des sujets jeunes.

Les facteurs pronostiques retrouvés dans le groupe des sujets jeunes ne semblent pas adapter à la population âgée. Nous n'avons pas mis en évidence de caractéristique tumorale ou de traitement qui serait pronostique au-delà des 2 premières années de suivi.

Malgré le vieillissement de la population, il semble important de mieux caractériser cette population afin de conduire à des traitements adaptés. Cette population souvent exclue des essais thérapeutiques participe au manque de donnée. L'accès aux essais cliniques doit être favorisé aux sujets âgés afin d'améliorer leurs prises en charges.

## Références bibliographiques

---

1. Hui JYC. Epidemiology and Etiology of Sarcomas. *Surg Clin North Am.* oct 2016;96(5):901-14.
2. 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.* sept 2015;152(4):223-30.
3. Nijhuis PH, Schaapveld M, Otter R, Molenaar WM, van der Graaf WT, Hoekstra HJ. Epidemiological aspects of soft tissue sarcomas (STS)--consequences for the design of clinical STS trials. *Eur J Cancer.* nov 1999;35(12):1705-10.
4. Projections de population à l'horizon 2070 - Insee Première - 1619 [Internet]. [cité 18 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2496228>
5. Antonescu CR. The role of genetic testing in soft tissue sarcoma. *Histopathology.* janv 2006;48(1):13-21.
6. Coindre J-M. [Molecular biology of soft-tissue sarcomas]. *Bull Cancer.* nov 2010;97(11):1337-45.
7. Farid M, Ngeow J. Sarcomas Associated With Genetic Cancer Predisposition Syndromes: A Review. *Oncologist.* août 2016;21(8):1002-13.
8. Bourhafour M, Bourhafour I, El Youbi MBA, M'Rabti H, Benjaafar N, Errihani H. Spécificité de la transformation sarcomateuse de la maladie de Recklinghaussen: a propos de deux cas et revue de la littérature. *Pan Afr Med J [Internet].* 25 juin 2013 [cité 13 mai 2018];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3810010/>
9. Kleinerman RA, Schonfeld SJ, Tucker MA. Sarcomas in hereditary retinoblastoma. *Clin Sarcoma Res.* 4 oct 2012;2:15.
10. Lahat G, Lazar A, Lev D. Sarcoma epidemiology and etiology: potential environmental and genetic factors. *Surg Clin North Am.* juin 2008;88(3):451-81, v.
11. Radons J. Inflammatory stress and sarcomagenesis: a vicious interplay. *Cell Stress Chaperones.* janv 2014;19(1):1-13.
12. Gandhi S, Chandna S. Radiation-induced inflammatory cascade and its reverberating crosstalks as potential cause of post-radiotherapy second malignancies. *Cancer Metastasis Rev.* juin 2017;36(2):375-93.
13. 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.* 1 nov 2017;28(11):2852-9.
14. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up | ESMO [Internet]. [cité 1 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.esmo.org/Guidelines/Sarcoma-and-GIST/Soft-Tissue-and-Visceral-Sarcomas>

15. Horton JK, Gleason JF, Klepin HD, Isom S, Fried DB, Geiger AM. Age-related disparities in the use of radiotherapy for treatment of localized soft tissue sarcoma. *Cancer*. 1 sept 2011;117(17):4033-40.
16. Yuen NK, Li C-S, Monjazeb AM, Borys D, Bold RJ, Canter RJ. Older age impacts radiotherapy-related outcomes in soft tissue sarcoma. *J Surg Res*. déc 2015;199(2):494-504.
17. Chen HHW, Kuo MT. Improving radiotherapy in cancer treatment: Promises and challenges. *Oncotarget*. 8 juin 2017;8(37):62742-58.
18. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. *Lancet*. 6 déc 1997;350(9092):1647-54.
19. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 1 août 2008;113(3):573-81.
20. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra HJ, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. oct 2012;13(10):1045-54.
21. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 4 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25294887>
22. Pasquali S, Gronchi A. Neoadjuvant chemotherapy in soft tissue sarcomas: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol*. juin 2017;9(6):415-29.
23. Le Guellec S, Lesluyes T, Sarot E, Valle C, Filleron T, Rochaix P, et al. Validation of the Complexity INdex in SARCOMas prognostic signature on formalin-fixed, paraffin-embedded, soft tissue sarcomas. *Ann Oncol*. 31 mai 2018;
24. Cancer Statistics Review, 1975-2014 - SEER Statistics [Internet]. [cité 4 août 2018]. Disponible sur: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2014/](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/)
25. Lahat G, Dhuka AR, Lahat S, Lazar AJ, Lewis VO, Lin PP, et al. Complete soft tissue sarcoma resection is a viable treatment option for select elderly patients. *Ann Surg Oncol*. sept 2009;16(9):2579-86.
26. Boden RA, Clark MA, Neuhaus SJ, A'hern JR, Thomas JM, Hayes AJ. Surgical management of soft tissue sarcoma in patients over 80 years. *Eur J Surg Oncol*. déc 2006;32(10):1154-8.
27. Al-Refaie WB, Habermann EB, Dudeja V, Vickers SM, Tuttle TM, Jensen EH, et al. Extremity soft tissue sarcoma care in the elderly: insights into the generalizability of NCI Cancer Trials. *Ann Surg Oncol*. juill 2010;17(7):1732-8.
28. Osaka S, Sugita H, Osaka E, Yoshida Y, Ryu J. Surgical management of malignant soft tissue tumours in patients aged 65 years or older. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. juin 2003;11(1):28-33.

29. Buchner M, Bernd L, Zahlten-Hinguranage A, Sabo D. Primary malignant tumours of bone and soft tissue in the elderly. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 1 oct 2004;30(8):877-83.
30. Trovik CS, Bauer HC, Alvegård TA, Anderson H, Blomqvist C, Berlin O, et al. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Eur J Cancer*. avr 2000;36(6):710-6.
31. Farshadpour F, Schaapveld M, Suurmeijer AJH, Wymenga ANM, Otter R, Hoekstra HJ. Soft tissue sarcoma: why not treated? *Crit Rev Oncol Hematol*. avr 2005;54(1):77-83.
32. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med*. 30 déc 1999;341(27):2061-7.
33. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, Trimble EL, Kaplan R, Montello MJ, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 1 avr 2003;21(7):1383-9.
34. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. mars 1996;14(3):869-77.
35. Gaynor JJ, Tan CC, Casper ES, Collin CF, Friedrich C, Shiu M, et al. Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: a study of 423 adults. *JCO*. 1 août 1992;10(8):1317-29.
36. Bell RS, O'Sullivan B, Liu FF, Powell J, Langer F, Fornasier VL, et al. The surgical margin in soft-tissue sarcoma. *J Bone Joint Surg Am*. mars 1989;71(3):370-5.
37. Collin C, Godbold J, Hajdu S, Brennan M. Localized extremity soft tissue sarcoma: an analysis of factors affecting survival. *J Clin Oncol*. avr 1987;5(4):601-12.
38. Markhede G, Angervall L, Stener B. A multivariate analysis of the prognosis after surgical treatment of malignant soft-tissue tumors. *Cancer*. 15 avr 1982;49(8):1721-33.
39. Rydholm A, Berg NO, Gullberg B, Persson BM, Thorngren KG. Prognosis for soft-tissue sarcoma in the locomotor system. A retrospective population-based follow-up study of 237 patients. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A*. sept 1984;92(5):375-86.
40. Stotter AT, A'Hern RP, Fisher C, Mott AF, Fallowfield ME, Westbury G. The influence of local recurrence of extremity soft tissue sarcoma on metastasis and survival. *Cancer*. 1 mars 1990;65(5):1119-29.
41. Mandard AM, Petiot JF, Marnay J, Mandard JC, Chasle J, de Ranieri E, et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas. A multivariate analysis of 109 cases. *Cancer*. 1 avr 1989;63(7):1437-51.
42. Alvegard TA, Berg NO, Baldetorp B, Fernö M, Killander D, Ranstam J, et al. Cellular DNA content and prognosis of high-grade soft tissue sarcoma: the Scandinavian Sarcoma Group experience. *J Clin Oncol*. mars 1990;8(3):538-47.

43. Heise HW, Myers MH, Russell WO, Suit HD, Enzinger FM, Edmonson JH, et al. Recurrence-free survival time for surgically treated soft tissue sarcoma patients. Multivariate analysis of five prognostic factors. *Cancer*. 1 janv 1986;57(1):172-7.
44. Ravaud A, Bui NB, Coindre JM, Lagarde P, Tramond P, Bonichon F, et al. Prognostic variables for the selection of patients with operable soft tissue sarcomas to be considered in adjuvant chemotherapy trials. *Br J Cancer*. nov 1992;66(5):961-9.
45. 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*. 15 janv 1984;33(1):37-42.
46. Rööser B, Attewell R, Berg NO, Rydholm A. Prognostication in soft tissue sarcoma. A model with four risk factors. *Cancer*. 15 févr 1988;61(4):817-23.
47. Ueda T, Aozasa K, Tsujimoto M, Hamada H, Hayashi H, Ono K, et al. Multivariate analysis for clinical prognostic factors in 163 patients with soft tissue sarcoma. *Cancer*. 1 oct 1988;62(7):1444-50.
48. Cousin S, Crombe A, Stoeckle E, Brouste V, Le Loarer F, Lucchesi C, et al. Clinical, radiological and genetic features, associated with the histopathologic response to neoadjuvant chemotherapy (NAC) and outcomes in locally advanced soft tissue sarcoma (STS) patients (pts). *JCO*. 20 mai 2017;35(15\_suppl):11014-11014.
49. Hieke S, Kleber M, König C, Engelhardt M, Schumacher M. Conditional Survival: A Useful Concept to Provide Information on How Prognosis Evolves over Time. *Clin Cancer Res*. 1 avr 2015;21(7):1530-6.
50. CDM F, JA B, PCW H, F M. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone [Internet]. [cité 10 sept 2018]. Disponible sur: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Soft-Tissue-And-Bone-2013>
51. Shuster JJ. Median follow-up in clinical trials. *J Clin Oncol*. janv 1991;9(1):191-2.
52. Biau DJ, Ferguson PC, Turcotte RE, Chung P, Isler MH, Riad S, et al. Adverse effect of older age on the recurrence of soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *J Clin Oncol*. 20 oct 2011;29(30):4029-35.
53. Hoven-Gondrie ML, Bastiaannet E, Ho VKY, van Leeuwen BL, Liefers G-J, Hoekstra HJ, et al. Worse Survival in Elderly Patients with Extremity Soft-Tissue Sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:2577-85.
54. Gutierrez JC, Perez EA, Franceschi D, Moffat FL, Livingstone AS, Koniaris LG. Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry. *J Surg Res*. juill 2007;141(1):105-14.
55. Baker F, Denniston M, Smith T, West MM. Adult cancer survivors: how are they faring? *Cancer*. 1 déc 2005;104(11 Suppl):2565-76.
56. Ferrell BR, Grant MM, Funk B, Otis-Green S, Garcia N. Quality of life in breast cancer survivors as identified by focus groups. *Psychooncology*. mars 1997;6(1):13-23.



57. Mehta SS, Lubeck DP, Pasta DJ, Litwin MS. Fear of cancer recurrence in patients undergoing definitive treatment for prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol.* nov 2003;170(5):1931-3.
58. More Than 25% of Patients With Sarcoma Have Anxiety or Depression - Cancer Therapy Advisor [Internet]. [cité 13 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.cancertherapyadvisor.com/ctos-2017/sarcoma-anxiety-depression-more-patients-risk-treatment/article/706824/>
59. Mellon S, Kershaw TS, Northouse LL, Freeman-Gibb L. A family-based model to predict fear of recurrence for cancer survivors and their caregivers. *Psychooncology.* mars 2007;16(3):214-23.
60. Alamanda VK, Crosby SN, Archer KR, Song Y, Schwartz HS, Holt GE. Predictors and clinical significance of local recurrence in extremity soft tissue sarcoma. *Acta Oncol.* mai 2013;52(4):793-802.

## Annexes

---

Annexe 1. Sarcomes avec « translocation » .....	43
Annexe 2. Article original .....	46

## Annexe 1. Sarcomes avec « translocation »

Type de sarcome	Altération génétique	Altération moléculaire
Rhabdomyosarcome Alvéolaire	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14) t(2;2)(q35;p23) t(X;2)(q35;q13)	Fusion PAX3-FOXO1 Fusion PAX7-FOXO1 Fusion PAX3-NCOA1 Fusion PAX3-AFX
Sarcome alvéolaire des parties molles	t(X;17)(p11.2;q25)	Fusion TFE3-ASPSCR1
Sarcome avec réarrangement BCOR	Inv(X)(p11p11) ? ?	Fusion BCOR-CCNB3 Fusion BCOR-MAML3 Fusion ZC3H7B-BCOR
Sarcome avec réarrangement CIC	t(4;19)(q35;q13)/ t(10;19)(q26;q13) t(X;19)(q13;q13.3)	Fusion CIC-DUX4  Fusion CIC-FOXO4
Sarcome cellules claires	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q32.3;q12)	Fusion EWSR1-ATF1 Fusion CREB1-EWSR1
Liposarcome dédifférencié	Chromosome en bague	Amplification de 12q13-15: MDM2, CDK4, HMG A2
Tumeur aux cellules rondes desmoplastiques	t(11;22)(p13;q12)	Fusion EWSR1-WT1
Dermatofibrosarcome protubérant	Chromosome 17 et 22 en bague	Fusion COL1A1-PDGFB
Sarcome du stromal endométrial	t(7;17)(p15;q21) t(6;7)(p21;7p15) t(6;10)(p21;p11) t(1;6)(p34;p21) t(X;17)(p11;q21) t(10;17)(q22;p13) t(X;22)(p11;q13)	Fusion JAZF1-SUZ12 Fusion PHF1-JAZF1 Fusion EPC1-PHF1 Fusion MEAF6-PHF1 Fusion MBTD1-CXorf67 Fusion YWHAE-NUTM2 Fusion ZC3H7B-BCOR
Hémangioendothéliome épithélioïde	t(1;3)(p36;q25) t(X;11)(p11;q22)	Fusion WWTR1-CAMTA1 Fusion YAP1-TFE3
Sarcome épithélioïde	Deletion 22q	Inactivation de SMARCB1

	t(8;22)(q22;q11) t(10;22)	
Sarcome d'Ewing	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q12;q12) Autres	Fusion EWSR1-FLI1 Fusion EWSR1-ERG Autres
Chondrosarcome myxoïde extra squelettique	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11) t(9;15)(q22;q21) t(3;9)(q11;q22) t(9;17)(q22;q11)	Fusion EWSR1-NR4A3 Fusion TAF2N-NR4A3 Fusion TCF12-NR4A3 Fusion TFG-NR4A3 Fusion RBP56-NR4A3
GIST	Délétion 14q, 22q, 1p, 15q	Mutation KIT ou PDGFRA ou NF1 ou SDH ou BRAF ou autres
Tumeur myofibroblastique inflammatoire	t(1;2)(q22;p23) t(2;19)(p23;p13) t(2;17)(p23;q23) t(2;2)(p23;q13) t(2;2)(p23;q35) t(2;11)(p23;p15) t(2;4)(p23;q21) t(2;12)(p23;p12) ? ? ?	Fusion TPM3-ALK Fusion TPM4-ALK Fusion CLTC-ALK Fusion RANBP2-ALK Fusion ATIC-ALK Fusion CARS-ALK Fusion SEC31L1-ALK Fusion PPFIBP1-ALK Fusion RRBP1-ALK Fusion TFG-ROS1 Fusion YWHAE-ROS1
Sarcome fibromyxoïde de bas grade	t(7;16)(q33;p11) t(11;16)(p11;p11)	Fusion FUS-CREB3L2 Fusion FUS-CREB3L1
Chondrosarcome mésoenchymateux	t(8;8)(q13;q21)	Fusion HEY1-NCOA2
Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques	Complexe	Mutation SUZ12 ou EED ou inactivation NF1
Liposarcome myxoïde	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	Fusion FUS-DDIT3 Fusion EWSR1-DDIT3
Hémangioendothéliome pseudomyogénique	t(7;19)(q22;q13),	Fusion SERPINE1-FOSB

Fibrosarcome épithélioïde sclérotique	t(11;22)(p11;q12) t(7;16)(q33;p11)	Fusion EWSR1-CREB3L1 Fusion FUS-CREB3L2
Tumeur fibreuse solitaire	Inv(12)(q13q13)	Fusion NAB2-STAT6
Sarcome synovial	t(X;18)(p11;q11)	Fusion SS18-SSX1/SSX2

## Annexe 2. Article original

### BRIEF REPORT

#### Outcome of Patients with Soft-Tissue Sarcomas: an Age-specific Conditional Survival Analysis

Kevin Bourcier<sup>1</sup>, Dinart Derek<sup>2,3</sup>, Axel Le Cesne<sup>3</sup>, Charles Honoré<sup>4</sup>, Pierre Meeus<sup>5</sup>, Jean-Yves Blay<sup>6</sup>, Audrey Michot<sup>7</sup>, François Le Loarer<sup>8</sup>, Antoine Italiano<sup>1,10</sup>.

<sup>1</sup> Department of Medical Oncology, Institut Bergonié, Bordeaux, France; <sup>2</sup> Inserm CIC1401, Clinical and Epidemiological Research Unit, Institut Bergonié, Bordeaux, France; <sup>4</sup> Department of Medecine, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; <sup>5</sup> Department of Surgery, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; <sup>6</sup> Department of Surgery, Centre Léon Bérard, Lyon France; <sup>7</sup> Department of Medical Oncology, Centre Léon Bérard, Lyon, France; <sup>8</sup> Department of Surgery, Institut Bergonié, Bordeaux, France; <sup>9</sup> Department of Pathology, Institut Bergonie, Bordeaux, France; <sup>10</sup> University of Bordeaux, Bordeaux, France.

#### Address reprint requests to:

Pr Antoine Italiano  
Institut Bergonié  
Department of Medical Oncology  
229 cours de l'Argonne  
33076 Bordeaux Cedex  
E-mail: a.italiano@bordeaux.unicancer.fr  
Tel: + 33 05 47 30 60 88  
Fax: + 33 05 47 30 60 83

### KEY POINTS

**Question:** Do prognostic factors for survival vary over time in young and elderly patients diagnosed with STS?

**Findings:** In this database study including 6043 patients with non-metastatic STS, we found an overall improvement in the risk of distant relapse and death as patients conditionally survive.

Importantly, prognostic factors for metastatic relapse and death change as a patient's survival time increases in both young and elderly patients. Despite more adverse prognostic features at presentation, 5-year elderly sarcoma survivors have similar risk of metastatic relapse than younger patients. Impact of peri-operative treatments tends to decrease with time.

**Meaning:** Conditional survival provides valuable information that can help STS survivors in adjusting their view of the future and STS care providers in planning follow-up.

## **ABSTRACT**

**Importance:** Soft-tissue sarcomas (STS) are a group of rare cancers that can occur at any age. Prognostic outcomes of STS patients are usually established at the time of the patient's initial disease presentation. Conditional survival allows a dynamic prediction of prognosis for patients surviving a given period after diagnosis. Estimates of conditional survival can provide crucial prognostic information for patients and caregivers, guide subsequent cancer follow-up schedules, and impact decisions regarding management.

**Objectives:** To estimate conditional survival and prognostic factors in STS patients according to age at diagnosis ( $\leq 75$  years and  $> 75$  years).

**Design setting and Participants:** 6043 patients with non-metastatic STS at first diagnosis and who underwent complete surgical resection (R0 or R1) were assessed.

**Main outcomes and Measures:** Cox proportional hazards regression were used to establish prognostic factors of conditional metastases-free (MFS) and overall survival (OS) at 1, 2 and 5 years after diagnosis.

**Results:** Elderly patients have more adverse prognostic features at presentation and tend to receive less aggressive treatments than younger patients. However, at baseline as well as at each conditional survival time point, the 5-year estimated probability of metastatic relapse decrease in both young and elderly patients and is almost identical in both groups at 2 years and 5 years after initial diagnosis prognostic factors for metastatic relapse and death change as a patient's survival time increases in both young and elderly patients. Grade the strongest prognostic factor for metastatic relapse and death at baseline is not longer predictive of metastatic relapse in patients surviving 5 years after initial diagnosis. Leiomyosarcoma is the histological subtype

associated with the highest risk of metastatic relapse and death in young patients surviving 5 years after initial diagnosis. The positive impact on outcome of peri-operative treatments tends to decrease and disappear in patients surviving 5 years after initial diagnosis.

**Conclusions and Relevance:** Conditional survival estimates shows clinically relevant variations according to time since first diagnosis in both young and elderly STS patients. These results can help STS survivors in adjusting their view of the future and STS care providers in planning follow-up.

## **INTRODUCTION**

Soft-tissue sarcomas represent 1% of cancers in adults. Several studies have investigated prognostic factors of patients with STS [1-5]. However, all of them focused on the probability that a patient will still be alive x years after diagnosis by estimating overall survival (OS) at time of diagnosis based on baseline patient and tumor characteristics. Therefore, such estimated OS do not reflect how prognosis can change over time. For instance, a patient, still alive after n years after initial diagnosis of STS, would be much more interested in having data on the conditional probability of surviving further x years [6]. Moreover, despite the fact more than 20% of STS are diagnosed in patients > 75 years old [7], there is no large study investigating the outcome of this specific population in comparison with that of younger patients.

## **METHODS**

### **Patients**

The French Sarcoma Group (FSG) database comprises 6043 18 years and older who were surgically treated for primary extremity or trunk wall nonmetastatic STS from 1991 to 2006. Patients with Kaposi sarcoma, dermatofibrosarcoma protuberans, Ewing sarcoma, embryonal or alveolar rhabdomyosarcomas and retroperitoneal or visceral sarcomas were excluded. For all patients, histological review was performed by the members of the pathological subcommittee of the FSG. The histological diagnosis was established according to the World Health Organization Classification of Tumors [8]. The histological grade was determined after central review as previously described according to the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) grading system [9].

### **Statistical analysis**



The statistical analysis of baseline demographics and clinical outcome are based on all data available up to the cut-off date of 30 October 2008. Descriptive statistics were used to show the distribution of variables in the population. Overall survival (OS) was defined as the interval between histological diagnosis and the time of death or last follow-up. Metastasis-free survival (MFS) was defined as the interval between histological diagnosis and the time of distant recurrence or the last follow-up. Follow-up times were described as median by use of the inverse Kaplan Meier estimator [10]. Survival rates were estimated with the use of the Kaplan–Meier method and compared using the log-rank test. Multivariate analyses were carried out by Cox regression model in a stepwise procedure. Univariate and multivariate analyses included the following variables: age, sex, anatomic site, tumor size, tumor location (superficial or deep), margin status, histological subtype, FNCLCC grade, peri-operative radiotherapy, peri-operative chemotherapy. Variables were included in the multivariate regression as previously described [11]. Analyses were carried out using SAS 9.4 statistical software. All statistical tests were two sided, and  $P < 0.05$  indicated statistical significance.

## **Results**

### *Patients*

As shown in Table 1, 859 patients (14.21%) were aged 75 years or older. There were significant differences in distribution of clinical characteristics at diagnosis in young (<75 years) versus elderly (>75 years) patients ( $p < 0.001$ ). Complex genomics sarcomas (leiomyosarcomas, undifferentiated pleomorphic sarcomas) were diagnosed more often in elderly patients whereas translocation-related sarcomas were almost exclusively diagnosed in younger patients. Elderly patients presented also with large (> 10 cm) tumor and high-grade disease more often.

Treatment patterns differed also significantly between elderly and younger patients (Table 2). Patients > 75 years were more likely to receive R1 surgery (31.9 vs 19.08,  $p < 0.0001$ ). Moreover, peri-operative radiotherapy and peri-operative chemotherapy use were significantly more prevalent in patients < 75 years than in elderly patients: 59.5% vs. 54.4%,  $P = 0.007$ ; 35.9% vs. 7.7%,  $P < 0.0001$  (Table 2).

### *Prognostic factors at diagnosis in elderly and younger patients*

On multivariate analysis, gender, histological subtype, tumor size, grade, margin status, peri-operative radiotherapy and peri-operative chemotherapy were significantly associated with metastases-free survival in patients < 75 years old (Supplementary Table 1). In elderly patients,

only grade, tumor site and tumor size remained independently associated with MFS (Supplementary Table 1).

For what regard overall survival, gender, histological subtype, tumor size, tumor site, tumor depth, grade, margin status, peri-operative radiotherapy and peri-operative chemotherapy were significantly associated with overall survival in patients < 75 years old (Supplementary Table 5). In elderly patients, all these prognostic factors except tumor depth and peri-operative chemotherapy were statistically significant independent prognostic factors for OS (Supplementary Table 5).

#### *Conditional metastases-free-survival*

At baseline as well as at each conditional survival time point, the 5-year estimated probability of metastatic relapse decrease in both young and elderly patients and is almost identical in both groups at 2 years (16.6% 95%CI [15.2; 18.1] vs 18.8% 95%CI [14.5; 24.2]) and 5 years (9.0% 95% CI [7.6; 10.6]) vs 10.1% 95%CI [5.4; 18.5]) after initial diagnosis (Figure 1A). Multivariate analyses showed that prognostic factors for metastatic relapse change as a patient's survival time increases in both young and elderly patients. (Supplementary Tables 2-4). In patient < 75 years old, at 1 year after diagnosis, gender, histological subtype, tumor grade, tumor depth, margin status, and tumor size were important predictors of metastases-free survival. After surviving 2 years, MFS was no longer different in male and females. After 5 years, only histological subtype was significantly associated with MFS with patient with leiomyosarcoma and “other histology” having the highest probability of metastatic relapse (Supplementary Tables 2-4, Supplementary Figure 1). Grade, the most important predictor of metastatic relapse at diagnosis, has no longer prognostic value in patients surviving 5 years after initial diagnosis (Supplementary Tables 2-4, Supplementary Figure 1). At baseline, a patient < 75 years old with grade 3 STS had an estimated 41.9% 95% CI [39.5; 44.0] probability of metastatic relapse in 5 years that reduced to 20.2% 95% CI [17.8; 22.8] after surviving 2 years and 8.9% 95% CI [6.7; 11.8] after surviving 5 years.

In patient > 75 years old, at 1 year after diagnosis, histological subtype, tumor grade, tumor site, and tumor size were important predictors of metastases-free survival. After surviving 2 years, and 5 years, no patient or tumor characteristics were predictive of MFS (Supplementary Tables 2-4, Supplementary Figure 1).

#### *Conditional overall survival*

At baseline as well as at each 2-year and 5-year conditional survival time point, the 5-year estimated probability of death decreased slightly in young (23.2% 95% CI [21.9;24.5], 21.2%

95% CI [19.8;22.8] and 15.4% 95% CI [13.8; 17.2]) and remained almost stable in patients > 75 years old (45.4% 95% CI [41.2; 49.8], 45.0% 95%CI [39.2; 51.3] and 47.6% 95% CI [38.3; 57.9]). Multivariate analyses showed that prognostic factors for metastatic relapse change as a patient's survival time increases in both young and elderly patients (Supplementary Tables 6-8, Supplementary Figure 2).

In patient < 75 years old, at 1 year after diagnosis, gender, histological subtype, tumor depth tumor grade, tumor site, margin status, and tumor size, peri-operative radiotherapy and peri-operative chemotherapy were important predictors of overall survival. After surviving 2 years, OS was no longer significantly different in patients having received or not peri-operative radiotherapy. After 5 years, only histological subtype, grade and tumor size were significantly associated with OS with patient with leiomyosarcoma, grade 3 and tumor size > 10 cm having the highest probability of death (Supplementary Tables 6-8, Supplementary Figure 2).

In patient > 75 years old, at 1 year after diagnosis, histological subtype, tumor site, margin status and tumor size were important predictors of overall survival. After surviving 2 years, only tumor site and tumor size were predictive of OS. After surviving 5 years, no patient or tumor characteristics were predictive of OS (Supplementary Tables 6-7, Supplementary Figure 2).

## **DISCUSSION**

The results of this study provide several informations to STS patients and providers. Fear of cancer recurrence is a well-documented distressful concern for survivors [12-15]. A recent study focusing on STS patients had demonstrated that up to 25% of them had anxiety or depression symptoms [16]. Conditional survival estimates may therefore represent a very useful tool to alleviate anxiety of patients but also of their caregivers. Indeed, studies have suggested a mutual influence between survivors and caregivers 'fears and frequent higher fear of recurrence in caregivers than in survivors [17]. Finally, conditional estimates may also have an impact on the professional financial decisions of survivors and their families and their capacities to set up new projects.

One important finding of our study is that the impact of prognostic factors varies over time. It is for instance interesting to note that, for younger patients surviving 5 years, exposure to peri-operative chemotherapy or radiotherapy and having R1 surgical margin status did not appear to individually increase the risk of death. Of note, we observed that the use of peri-operative chemotherapy is associated with time-varying clinical effects and loose its statistically significant beneficial effect in patients having survived 5 years after the initial diagnosis. This

result was somewhat expected since 70% of the metastatic events patients occurred within two years after the initial diagnosis. Interestingly, we found that histological subtype remained a significant predictor of metastatic relapse and death at each time point with patients diagnosed with leiomyosarcoma (LMS) having the worst outcome. This result is in agreement with a previous study showing a substantial incidence of late metastatic recurrence (up to 9% of patients) and late disease-specific mortality in LMS patients (up to 6% of patients dying more than 8 years after initial diagnosis) [18]. These data suggest that long-term follow-up of LMS patients is recommended whereas such approach may be useless in other histological subtypes such as UPS. It is still however important to note that no studies to date have convincingly shown that the earlier diagnosis of metastatic relapse form STS can lead to better overall survival. Therefore, the modality and frequency of surveillance of STS patients has yet to be defined.

In agreement with several other studies, we found worse overall survival outcomes among elderly STS patients [19-22]. Differences in presentation and management have been reported as potential explanations for this inferior survival [20,21, 23-24]. Indeed, as reported in other series, we found that patients > 75 years had more frequently pleomorphic undifferentiated sarcomas as well as larger and higher-grade tumors [19-21]. In our series, almost 31.9 % of patients > 75 years old had R1 surgery versus 19% in younger patients. This probably reflects the reluctance of most surgeons to perform potentially morbid surgeries in elderly patients leading to suboptimal surgical treatment [20,25]. However, our results demonstrate also the importance of considering conditional survival rates in elderly patients since those of them who continue to survive after their initial diagnosis actually do have very similar with 5-year probability of metastases-free survival than younger patients, increasing over time and exceeding 90% in patients having survived 5 years after diagnosis. This may has important implications for decision making about treatment options for older patients with STS, supporting a role for optimal loco-regional treatment including the potential use of peri-operative therapies.

A limitation of the current study includes the lack of details regarding the ultimate cause of death. However, we believe this very large database study provides a strong benchmark of prognosis, which we expect will improve the management of STS patients and particularly the elderly ones. The magnitude of observed improvement in the risk of distant relapse and death as patients conditionally survive their STS diagnosis is important information for patients and their treating clinician and is indeed good news for surviving patients.

## REFERENCES

1. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol.* 1996;14:1679-89.
2. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 1996 Mar;14(3):869-77.
3. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 1997;15:350-62.
4. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer.* 2001 ;91:1914-26.
5. Mariani L, Miceli R, Kattan MW, Brennan MF, Colecchia M, Fiore M, Casali PG, Gronchi A. Validation and adaptation of a nomogram for predicting the survival of patients with extremity soft tissue sarcoma using a three-grade system. *Cancer.* 2005;103:402-8.
6. Hieke S, Kleber M, König C, Engelhardt M, Schumacher M. Conditional Survival: A Useful Concept to Provide Information on How Prognosis Evolves over Time. *Clin Cancer Res.* 2015;21:1530-6.
7. SEER Research Data 1973-2015 -- ASCII Text Data: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)) Research Data (1973-2015), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2018, based on the November 2017 submission.
8. Fletcher C, Unni K, Mertens F. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone (2013) Lyon: IARC Press.
9. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, 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.
10. Shuster JJ. Median follow-up in clinical trials. *J Clin Oncol* 1991; 9:191-2.

11. Shtatland, E.S. and Kleinman, K. and Cain, E.M. (2005), "MODEL BUILDING IN PROC PHREG WITH AUTOMATIC VARIABLE SELECTION AND INFORMATION CRITERIA", online proceedings paper, SAS Users Global Forum 2005 <http://www2.sas.com/proceedings/sugi30/206-30.pdf>
12. Baker F, Denniston M, Smith T, West MM. Adult cancer survivors: how are they faring? *Cancer*. 2005;104(11 Suppl):2565–76.
13. Ferrell BR, Grant MM, Funk B, Otis-Green S, Garcia N. Quality of life in breast cancer survivors as identified by focus groups. *Psychooncology*. 1997;6(1):13–23.
14. Mehta SS, Lubeck DP, Pasta DJ, Litwin MS. Fear of cancer recurrence in patients undergoing definitive treatment for prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol*. 2003;170:1931–3.
15. Mullens AB, McCaul KD, Erickson SC, Sandgren AK. Coping after cancer: risk perceptions, worry, and health behaviors among colorectal cancer survivors. *Psychooncology*. 2004;13:367–76.
16. Loggers ET, Pollack SM, Kane G, et al. Quality of life and distress in sarcoma patients presenting to a tertiary referral center. Oral presentation at: Connective Tissue Oncology Society (CTOS) 2017 Annual Meeting. November 8-11, 2017; Maui, Hawaii.
17. Mellon S, Kershaw TS, Northouse LL, Freeman-Gibb L. A family-based model to predict fear of recurrence for cancer survivors and their caregivers. *Psychooncology*. 2007;16:214–23.
18. Gladdy RA, Qin LX, Moraco N, Agaram NP, Brennan MF, Singer S. Predictors of survival and recurrence in primary leiomyosarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2013 20:1851-7.
19. Lahat G, Dhuka AR, Lahat S, et al. Complete soft tissue sarcoma resection is a viable treatment option for select elderly patients. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2579–2586.
20. Biau DJ, Ferguson PC, Turcotte RE, et al. Adverse effect of older age on the recurrence of soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *J Clin Oncol*. 2011;29:4029–4035.
21. Boden RA, Clark MA, Neuhaus SJ, et al. Surgical management of soft tissue sarcoma in patients over 80 years. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:1154–1158.
22. Hoven-Gondrie ML, Bastiaannet E, Ho VK, van Leeuwen BL, Liefers GJ, Hoekstra HJ, Suurmeijer AJ. Worse Survival in Elderly Patients with Extremity Soft-Tissue Sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:2577-85.

23. Al-Refaie WB, Habermann EB, Dudeja V, et al. Extremity soft tissue sarcoma care in the elderly: insights into the generalizability of NCI Cancer Trials. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1732–1738.
24. Gutierrez JC, Perez EA, Franceschi D, et al. Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry. *J Surg Res.* 2007;141:105–114.
25. Al-Refaie WB, Habermann EB, Jensen EH, et al. Surgery alone is adequate treatment for early stage soft tissue sarcoma of the extremity. *Br J Surg.* 2010;97:707–713.

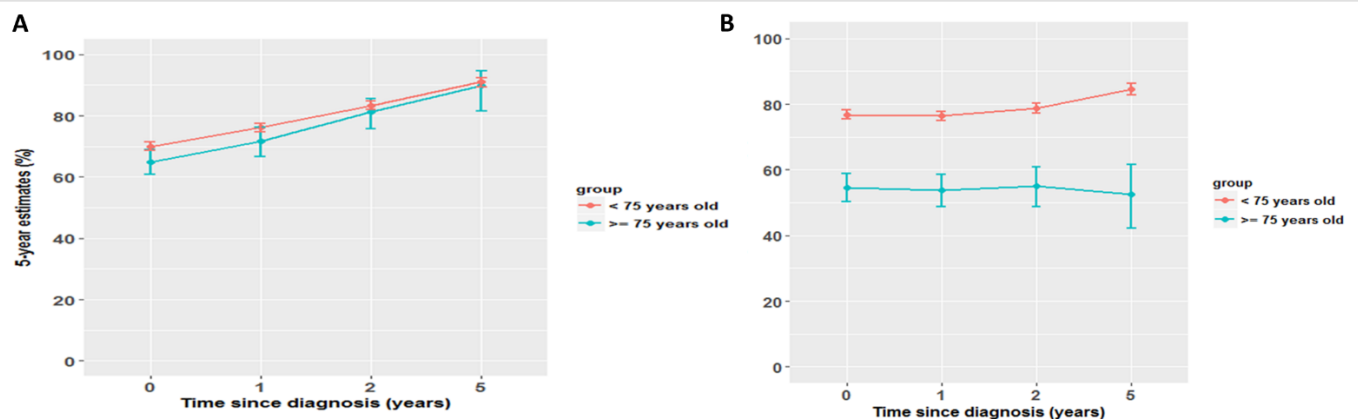
## TABLES

<b>Table 1. Patients characteristics (n= 6043 patients)</b>						
		<b>Elder patients (≥ 75 years old) (N = 859)</b>		<b>Younger patients (&lt; 75 years old) (N = 5184)</b>		<b>Chi-square test</b>
		<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
<b>Sex</b>						
	Female	499	58.09	2499	48.21	X <sup>2</sup> (1) = 28.80 p <.0001
	Male	360	41.91	2685	51.79	
<b>Histotype<sup>(1)</sup></b>						
	Leiomyosarcoma	153	17.81	693	13.37	X <sup>2</sup> (5) = 191.27 p <.0001
	Liposarcoma	91	10.59	989	19.08	
	MPNST	8	0.93	214	4.13	
	Other sarcoma	405	47.15	1874	36.15	
	Synovial sarcoma	5	0.58	584	11.27	
	UPS	197	22.93	830	16.01	
<b>Grade</b>						
	1	61	7.10	730	14.08	X <sup>2</sup> (4) = 59.32 p <.0001
	2	275	32.01	1821	35.13	
	3	485	56.46	2292	44.21	
	Missing	9	1.05	98	1.89	
	Not applicable	29	3.38	243	4.69	
<b>Depth</b>						
	Deep	596	69.38	4000	77.16	X <sup>2</sup> (2) = 42.32 p <.0001
	Superficial	263	30.62	1121	21.62	
	Missing	.	.	63	1.22	
<b>Tumor site</b>						
	Limb	716	83.35	4557	87.91	X <sup>2</sup> (1) = 13.73 p =0.0002
	Trunk wall	143	16.65	627	12.09	
<b>Size of tumor</b>						
	≤ 5cm	270	31.43	1928	37.19	X <sup>2</sup> (3) = 23.55 p <.0001
	> 5 cm and ≤ 10 cm	309	35.97	1761	33.97	
	> 10 cm	260	30.27	1276	24.61	
	missing	20	2.33	219	4.22	

<sup>(1)</sup> UPS: Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma; MPNST: Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors

Table 2. Patterns of treatment according to age (n=6043)						
	Elder patients (≥ 75 years old) (N = 859)		Younger patients (< 75 years old) (N = 5184)		Chi-square test	
	N	%	N	%		
<b>Surgery: Margin</b>						
R0	455	52.97	3140	60.57	$X^2 (3) = 81.07$ $p < .0001$	
R1	274	31.90	989	19.08		
Not evaluable	14	1.63	53	1.02		
Missing	116	13.50	1002	19.33		
<b>Radiotherapy</b>						
Yes	468	54.48	3085	59.51	$X^2 (2) = 9.94$ $p = 0.0070$	
No	363	42.26	1987	38.33		
Missing	28	3.26	112	2.16		
<b>Perioperative chemotherapy</b>						
Yes	66	7.68	1864	35.96	$X^2 (1) = 270.99$ $p < .0001$	
No	793	92.32	3320	64.04		

## FIGURE



**Figure 1.** Five-year conditional metastases-free survival (A) and overall survival (B) as a function of prediction time  $s$ , by age category.

Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)



## Survie conditionnelle et facteurs pronostiques chez les patients âgés atteints de sarcome des tissus mous

---

**Introduction :** Les sarcomes des tissus mous sont un groupe de cancer rare et très hétérogène qui peuvent survenir à tout âge. Le traitement des formes localisés repose sur la chirurgie plus ou moins encadré par un traitement péri opératoire. L'étude de la survie conditionnelle permet une prédiction dynamique du pronostic pour les patients qui survivent à une période donnée après le diagnostic. Les estimations de survie conditionnelle peuvent fournir des informations pronostiques cruciales pour les patients et soignants, ainsi que guider les recommandations de suivi. L'objectif de l'étude de comparer la survie conditionnelle entre les sujets jeunes et les sujets âgés, ainsi qu'analyser les facteurs pronostiques connus dans la population de plus de 75ans.

**Matériel et méthode :** 6063 patients avec une prise en charge initiale d'un sarcome des tissus mous localisé avec une résection chirurgicale complète de la base de données du groupe sarcome français était évalué. L'analyse statistique a été faite par l'analyse de régression de Cox et a permis d'établir les facteurs pronostiques de la survie sans métastase conditionnelle et survie globale conditionnelle à 1,2 et 5 ans après le diagnostic.

**Résultats :** Les patients âgés ont des caractéristiques pronostiques plus défavorables au diagnostic et ont tendance à recevoir un traitement initial moins agressifs que les sujets jeunes. le risque de rechute métastatique des sujets > 75 ans diminue avec le temps de manière similaire à celui des sujets jeunes et leur probabilité de survie à 5 ans des patients ayant survécu plus de 5 ans après la diagnostic reste supérieure à 50%. Le caractère « haut grade » est au départ un facteur de mauvais pronostic pour une rechute métastatique et un décès, mais n'est plus prédictif de la rechute métastatique chez les patients qui survivent 5ans après le diagnostic initial. Le léiomyosarcome est le sous-type histologique associé au plus grand risque de rechute métastatique et de décès chez les jeunes patients qui survivent à 5 ans après le diagnostic initial. L'impact positif sur la survie des soins péri opératoires tend à diminuer et disparaître chez les patients qui survivent 5 ans après le diagnostic initial.

**Conclusion :** L'estimation des survies conditionnelles montre des variations dans le temps depuis le diagnostic initial chez les patients jeunes et âgés porteur d'un sarcome des tissus mous localisé. Ces résultats peuvent aider les survivants en diminuant l'anxiété d'une rechute, mais également d'adapter leurs suivis au long cours.

---

Mots-clés : Sarcomes des tissus mous localisés, personnes âgés, survie conditionnelle, facteur pronostique

---



## **Outcome of Patients with Soft-Tissue Sarcomas: an Age-specific Conditional Survival Analysis**

**Importance:** Soft-tissue sarcomas (STS) are a group of rare cancers that can occur at any age. Prognostic outcomes of STS patients are usually established at the time of the patient's initial disease presentation. Conditional survival allows a dynamic prediction of prognosis for patients surviving a given period after diagnosis. Estimates of conditional survival can provide crucial prognostic information for patients and caregivers, guide subsequent cancer follow-up schedules, and impact decisions regarding management.

**Objectives:** To estimate conditional survival and prognostic factors in STS patients according to age at diagnosis ( $\leq 75$  years and  $> 75$  years).

**Design setting and Participants:** 6043 patients with non-metastatic STS at first diagnosis and who underwent complete surgical resection (R0 or R1) were assessed.

**Main outcomes and Measures:** Cox proportional hazards regression were used to establish prognostic factors of conditional metastases-free (MFS) and overall survival (OS) at 1, 2 and 5 years after diagnosis.

**Results:** Elderly patients have more adverse prognostic features at presentation and tend to receive less aggressive treatments than younger patients. However, at baseline as well as at each conditional survival time point, the 5-year estimated probability of metastatic relapse decrease in both young and elderly patients and is almost identical in both groups at 2 years and 5 years after initial diagnosis prognostic factors for metastatic relapse and death change as a patient's survival time increases in both young and elderly patients. Grade the strongest prognostic factor for metastatic relapse and death at baseline is not longer predictive of metastatic relapse in patients surviving 5 years after initial diagnosis. Leiomyosarcoma is the histological subtype associated with the highest risk of metastatic relapse and death in young patients surviving 5 years after initial diagnosis. The positive impact on outcome of peri-operative treatments tends to decrease and disappear in patients surviving 5 years after initial diagnosis.

**Conclusions and Relevance:** Conditional survival estimates shows clinically relevant variations according to time since first diagnosis in both young and elderly STS patients. These results can help STS survivors in adjusting their view of the future and STS care providers in planning follow-up.

---

Keywords : Soft tissue sarcoma localized, elderly patients, conditional survival, prognostic factor



## Serment d'hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères.

Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

