



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 113/19

LES SARCOMES RÉTROPÉRITONÉAUX (A propos de 11 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/05/2019

PAR

Mr. DIHER Issam

Né le 26 Avril 1992 à Mrirt

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Sarcomes de tissus mous – RCP – Résection R0 – Doxorubicine

JURY

M. MELLAS NAWFEL.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
Mme. ARIFI SAMIA.....	} JUGES
Professeur agrégé de Biologie cellulaire	
M. MELLAS SOUFIANE.....	
Professeur agrégé d'Anatomie	
M. ALAOUI LAMRANI MOULAY YOUSSEF.....	} MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Radiologie	
Mme. OUALLA KARIMA.....	
Professeur assistant d'Oncologie Médicale	

PLAN

INTRODUCTION.....	6
MATERIELS ET METHODES	8
1. Type de l'étude	9
2. Critères d'inclusion	9
3. Critères d'exclusion	9
4. Recueil de données.....	9
4.1 Les données démographiques	9
4.2 Les données cliniques	10
4.3 Paraclinique	10
4.4 Les traitements reçus	11
4.5 La réponse au traitement	11
4.6 Le suivi	12
5. Analyse statistique	12
RESULTAT	13
1. Données épidémiologiques	14
2. Clinique	16
2.1 Les circonstances de découvertes	16
2.2 Examen clinique.....	17
3. Paraclinique	20
3.1 Imagerie :.....	20
3.2 anatomopathologie	23
4. Traitement :	24
4.1 La chirurgie.....	24
4.2 La radiothérapie	25
4.3 La chimiothérapie.....	25
4.3.1 Protocoles	25

a. La chimiothérapie néoadjuvante.....	25
b. La chimiothérapie adjuvante :	25
c. La chimiothérapie palliative	25
4.3.2 Tolérance	26
4.4 Les soins du support	26
5. Les résultats thérapeutiques	27
6. Evolution et survie.....	28
Discussion.....	29
1. Epidémiologie	30
1.1 Incidence et prévalence	30
1.2 Répartition selon l'âge et le sexe	30
1.3 Localisation	31
1.4 Facteurs étiologiques	32
2. Clinique	34
2.1 Motif de consultation	34
2.2 Examen physique :	35
3. Examens para-cliniques	36
3.1 radiographie sans préparation	37
3.2 échographie abdominopelvienne	37
3.3 Tomodensitométrie abdominopelvienne	38
3.4 Imagerie par résonance magnétique	40
3.5 Autres imageries :	42
4. Anatomopathologie	46
4.1 La ponction-biopsie	46
4.2 Histologie	47
4.3 Etude immunohistochimique	47

4.4	Classification	49
5.	Grading histopronostiques de la FNCLCC des sarcomes	53
6.	Classification TNM :.....	55
7.	Stades pronostiques	56
8.	Traitement :	56
8.1	But	56
8.2	Les moyens thérapeutiques	57
8.2.1	La chirurgie	57
a.	Voies d'abords :	57
b.	Résécabilité des sarcomes rétropéritonéaux	58
8.2.2	La radiothérapie	58
a.	La radiothérapie pré-opératoire :.....	59
b.	La radiothérapie peropératoire.....	59
c.	La radiothérapie postopératoire	60
8.2.3	La chimiothérapie	61
a.	Les objectifs	61
b.	Drogues : mécanismes d'action et tolérance:	61
c.	protocoles de la chimiothérapie	63
d.	Modalités de chimiothérapie	77
8.2.4	Thérapies ciblées.....	77
8.2.5	Les soins du support	82
8.3	Les indications thérapeutiques	84
8.4	La stratégie thérapeutique	88
9.	Facteurs pronostiques	90
9.1	Facteurs de résécabilité.....	90
9.2	Facteurs pronostiques du contrôle local	91

9.3 Facteurs pronostiques de rechutes métastatiques	92
9.4 Facteurs pronostiques de survie globale.....	93
9.5 Stades de classification	94
10. La surveillance	95
Conclusion.	96
Résumé	99
Annexes	106
Bibliographie	113

INTRODUCTION

Les sarcomes rétropéritonéaux sont des tumeurs rares puisqu'elles ne représentent que 1% des néoplasies. Ils représentent la moitié de toutes les tumeurs rétropéritonéales [163].

Ils peuvent atteindre de grandes tailles avant que le tableau clinique ne motive une consultation, ce qui explique les stades avancés observés au moment de la prise en charge. Le diagnostic est suspecté le plus souvent à la tomодensitométrie abdominopelvienne mais la certitude diagnostique ne peut être apportée que par l'histologie.

La chirurgie demeure à l'heure actuelle le seul traitement effectif de cette néoplasie, mais la radiochimiothérapie joue un rôle bénéfique dans l'amélioration de la résécabilité. En effet, la survie à long terme est étroitement liée à la résécabilité de la tumeur et au grade histologique de celle-ci.

Nous avons mené une étude rétrospective s'étendant de Janvier 2011 jusqu'à Décembre 2018 incluant 11 patients pris en charge pour sarcomes rétropéritonéaux au sein du service d'Oncologie Médicale du CHU HASSAN II de FES.

Nous avons comme objectifs :

- Évaluer les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des sarcomes rétropéritonéaux dans notre service.
- Comparer nos résultats à ceux de la littérature.
- Proposer des actions qui pourraient conduire à l'évaluation de la prise en charge et du pronostic.

MATERIELS ET METHODES

1. Type de l'étude :

C'est une étude rétrospective réalisée entre Janvier 2011 et Décembre 2018 sur 11 dossiers de malades suivis pour sarcomes rétropéritonéaux au service d'Oncologie Médicale du CHU HASSAN II de Fès.

2. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tout patient ayant plus de 18 ans, qui a présenté un sarcome rétropéritonéal et dont le diagnostic histologique a été porté sur une biopsie scanno ou écho-guidée ou une pièce d'exérèse chirurgicale. Tous les patients ont été pris en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

3. Critères d'exclusion :

- Dossier clinique incomplet.
- Patient non revu régulièrement en consultation après son admission.
- Sarcomes gynécologiques

4. Recueil de données :

Les différents paramètres sont issus des dossiers sources des patients; soit à partir des dossiers papiers classés aux archives du service soit à partir des dossiers électroniques du système Hosix.net.

Une fiche d'exploitation (annexe 1) a été constituée comportant :

4.1 Les données démographiques :

Le nom, le prénom, l'adresse, le numéro de téléphone, l'âge, le sexe, et la situation familiale.

4.2 Les données cliniques :

4.2.1 Les antécédents personnels :

a. Les antécédents médicaux :

- Antécédent de diabète
- Antécédent de tabagisme
- Antécédent d'hypertension artérielle ...

b. Les antécédents chirurgicaux :

4.2.2 Les antécédents familiaux :

- Les cas similaires dans la famille ...

4.2.3 Les signes fonctionnels :

Les douleurs abdominales,

Les signes de compression digestive : la constipation, des nausées et vomissements,

Les signes urinaires : des lombalgies

4.2.4 Les signes généraux :

L'altération de l'état général selon l'échelle OMS.

4.2.5 L'examen physique à l'admission :

Une masse abdominale, son siège, sa consistance ...

Des adénopathies

4.3 Paraclinique :

4.3.1 Biologie :

Les taux d'hémoglobine, de leucocytes (neutrophiles et leucocytes), de plaquettes, ainsi que l'urée et la créatinine sanguines....

4.3.2 Imagerie

La taille, le contour et la densité tumorale, la présence de calcification, l'atteinte des organes adjacents, l'atteinte métastatique pulmonaire, pleurale, hépatique ou osseuse, et le nombre de sites métastatiques.

4.3.3 Histologie

Les moyens de prélèvements et le type histologique.

4.4 Les traitements reçus :

4.4.1 La chirurgie :

Le type de chirurgie et les limites de résection (R0, R1, R2).

4.4.2 La chimiothérapie :

Le type de chimiothérapie : adjuvante, néoadjuvante, palliative.

Le nombre et le type des drogues reçues : La doxorubicine , l'epirubicine , la gemcitabine ,le docétaxel, déticène (la dacarbazine) ...

Les complications post chimiothérapies.

4.4.3 La radiothérapie :

Le type et la dose de radiothérapie

4.5 La réponse au traitement :

Nous avons déterminé le type de réponse: Stabilité, réponse partielle, complète ou progression de la maladie en se basant sur les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) (Annexe2)

- Le taux de réponse objective est défini par la somme des réponses partielles (RP) et des réponses complètes (RC).
- Le taux de contrôle de la maladie est défini par la somme des réponses partielles, complètes et des stabilités.

4.6 Le suivi :

La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants, soit la date du décès pour les sujets morts) par rapport à la date du diagnostic.

- **La survie sans maladie** : est calculée à partir de la date de début du traitement à la date de la rechute ou du décès (dans les formes localisées).
- **La survie sans progression** : est calculée à partir de la date du début de traitement à la date de progression ou du décès (dans les formes avancées).
- **La survie globale** : est calculée à partir de la date du diagnostic à la date, de décès ou de dernières nouvelles.

5. Analyse statistique :

✚ L'analyse statistique est faite par Microsoft office Excel 2007. Et nous avons effectué deux types d'analyse :

-L'**analyse descriptive** : mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95%.

-L'**étude analytique** : calcul de suivi médian, la survie sans maladie, la survie sans progressions et la survie globale.

✚ Les variables quantitatives de distribution symétrique ont été décrites en moyenne et les variables de distribution asymétrique en médiane. Il est nécessaire de noter que les résultats obtenus exprimés en pourcentage ont été rapporté au nombre total des cas.

RESULTATS

1. Données épidémiologiques

1.1 La fréquence :

Dans notre série, nous avons colligé seulement 11 cas de sarcomes rétropéritonéaux sur une période de 8 ans. Leur fréquence annuelle est ainsi de 1,38 nouveau cas par an.

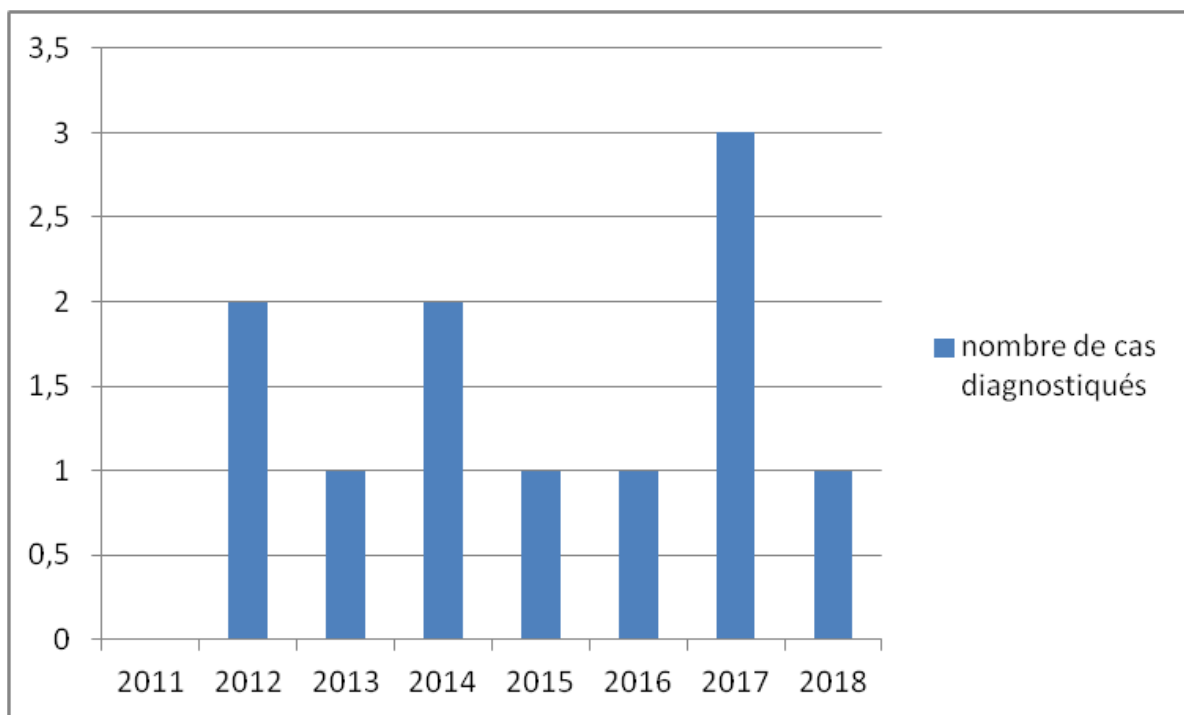


Figure N°1: Répartition des cas diagnostiqués par année.

1.2 L'âge :

La moyenne d'âge de nos patients était de 60,63 ans avec des extrêmes de 29 ans et 90 ans.

1.3 Le sexe :

Dans cette série, les patients se répartissent en 8 femmes (72,72 % des cas) et 3 hommes (27,28% des cas) avec un sexe-ratio Homme/Femme de 0,375.

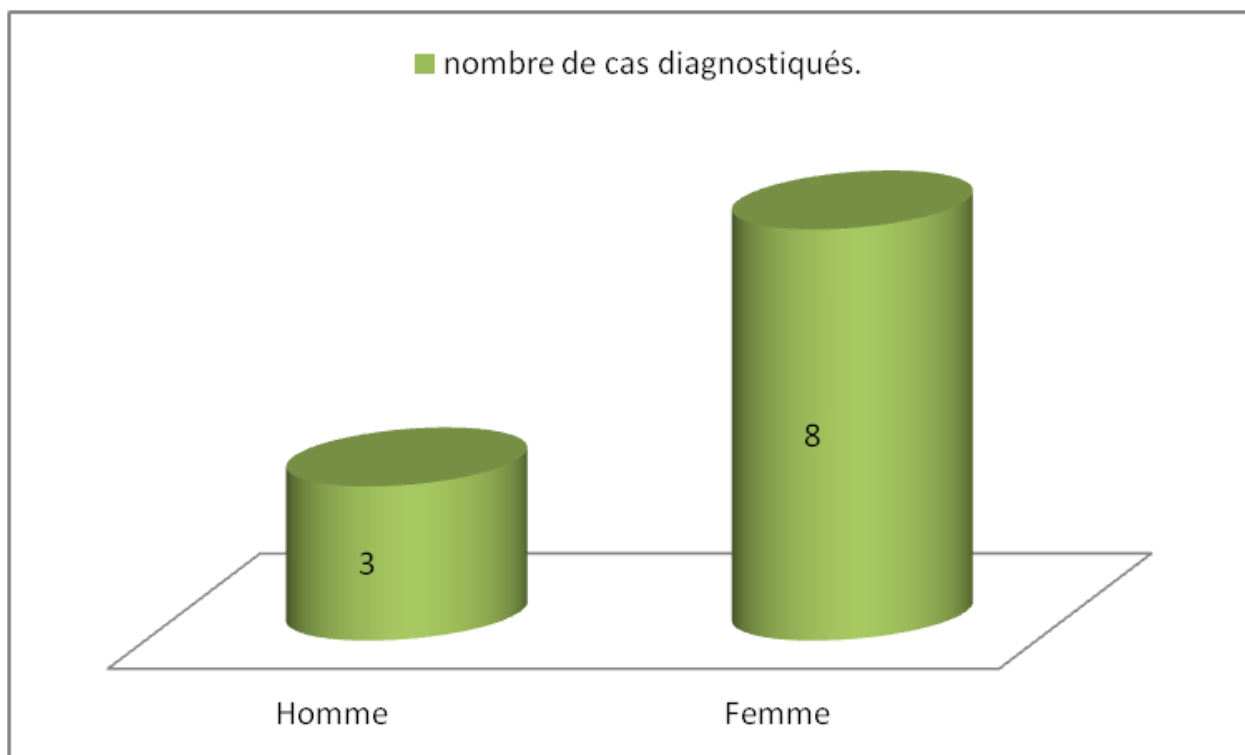


Figure N°2 : nombre de cas diagnostiqués selon le sexe.

2. Clinique

2.1 Les antécédents

Des antécédents personnels et familiaux pathologiques ont pu être précisés chez 8 patients. Il s'agit de :

2.1.1 Les antécédents personnels :

a. Les antécédents médicaux :

- Antécédent de diabète type 2 chez une patiente.
- Antécédent de tabagisme actif chronique chez un patient.
- Antécédent d'hypertension artérielle chez une patiente

b. Les antécédents chirurgicaux :

- Antécédent d'hystérectomie interannexielle pour léiomyome sous-muqueux utérin chez une patiente.
- Patiente opérée pour tumeur fibreuse solitaire utérine.
- Antécédent de cholécystectomie chez une patiente.
- Antécédent de césarienne chez une patiente.

2.1.2 Les antécédents familiaux :

- Une cousine maternelle d'une patiente décédée pour cancer du sein

Aucun antécédent familial de sarcome rétropéritonéal n'a été rapporté dans notre série.

2.2 Les circonstances de découvertes

Le tableau clinique est dominé par les douleurs abdominales qui sont d'intensité et de topographie variables retrouvées chez sept cas (63,63%).

Les signes de compression digestive sont représentés par la constipation associée à des nausées et vomissements dans un cas.

Les signes urinaires sont révélés par des lombalgies à irradiation descendante dans 3 cas associées dans un cas au syndrome de compression médullaire fait de paraparésie des deux membres inférieurs et aux troubles sphinctériens.

Pour les signes généraux : L'altération de l'état général est retrouvée dans un seul cas avec amaigrissement chiffré à 8 kg sur trois mois.

Découverte fortuite à l'échographie d'une masse rétropéritonéale chez une patiente au cours de suivi de grossesse.

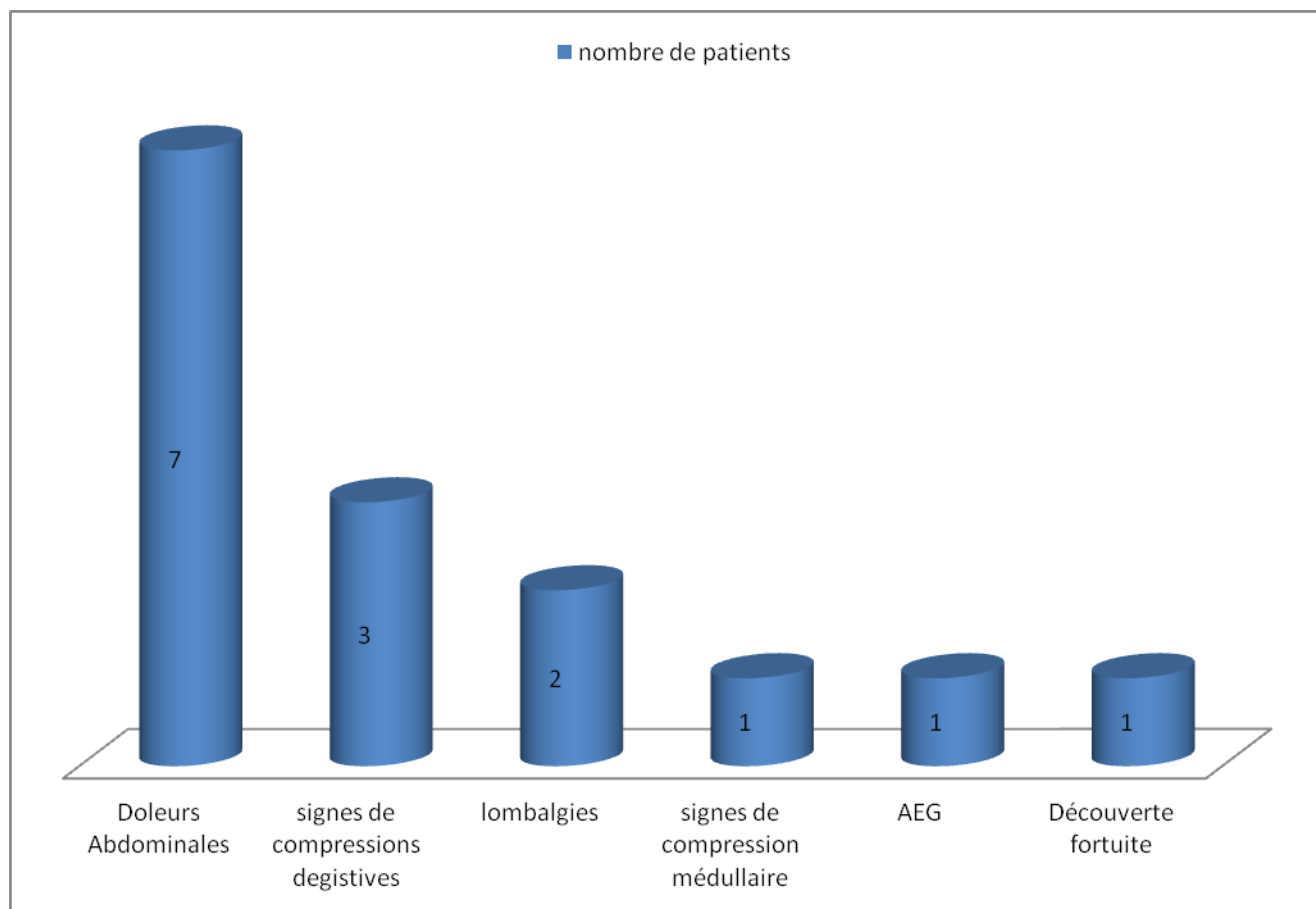


Figure N°3 : nombre de cas selon les circonstances de découverte.

2.3 Examen clinique

2.3.1 L'état général à l'admission :

A travers l'étude de notre série, les données de l'état général, évalué selon l'échelle de l'OMS, étaient les suivantes :

La majorité des patients ont gardé un état général assez conservé (OMS 1). La distribution de l'état général selon l'échelle de l'OMS est présentée dans la figure N°3.

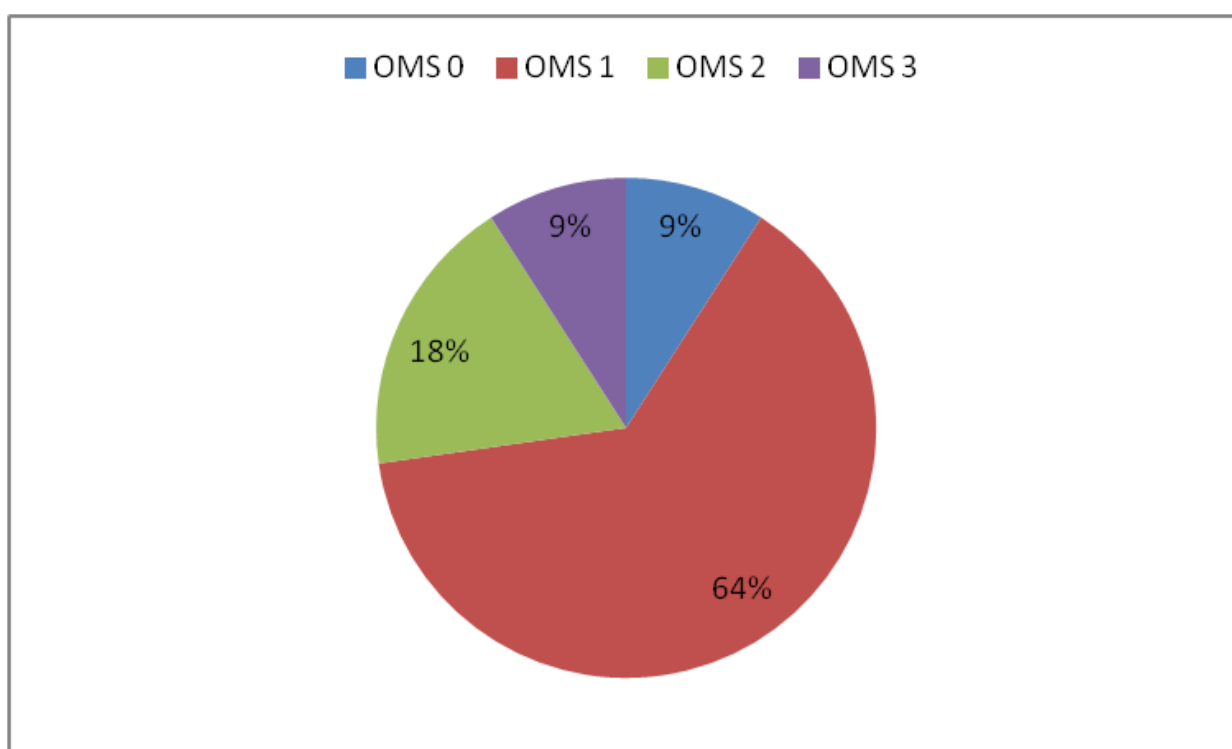


Figure N°4 : L'échelle de performance selon l'OMS chez nos patients.

2.3.2 L'examen physique à l'admission :

À l'examen physique, une masse abdominale était palpable chez 7 patients.

Des circulations veineuses collatérales étaient notées dans un seul cas.

Des adénopathies inguinales bilatérales étaient objectivées dans deux cas.

Globe vésical avec des paraparésies des deux membres inférieurs dans un seul cas.

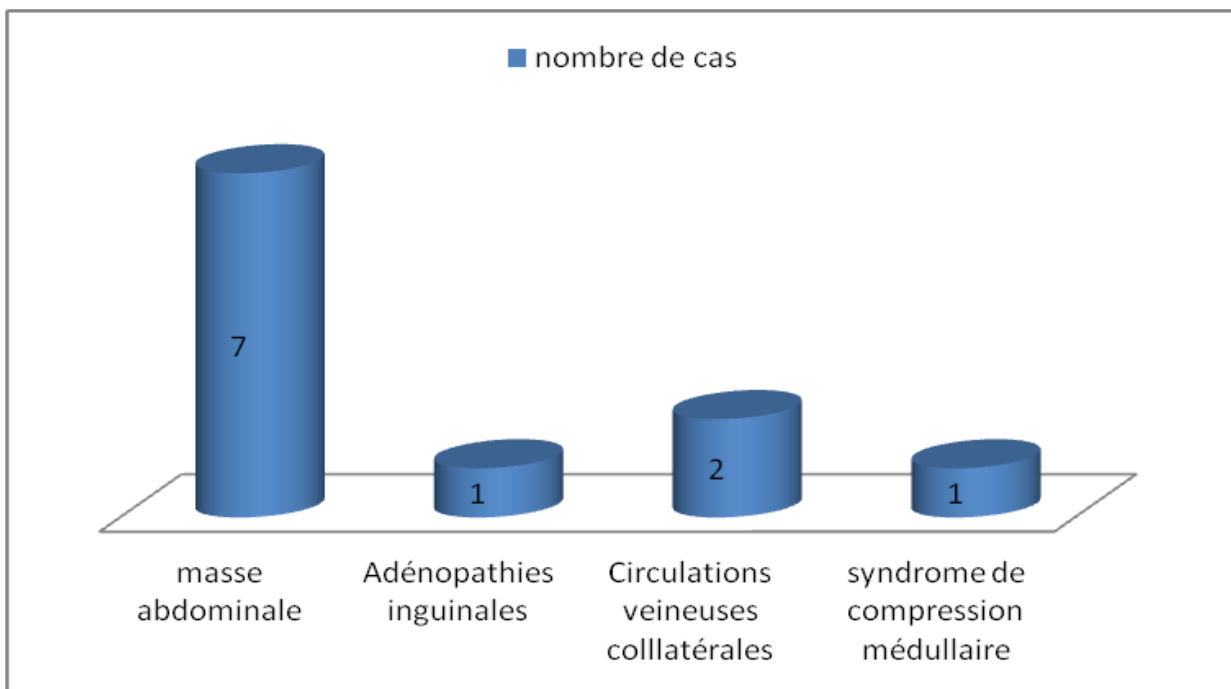


Figure N° 5: Résultat de l'examen physique de nos patients

3. Paraclinique

3.1 Imagerie :

Les explorations d'imagerie se basent essentiellement, dans notre étude, sur l'échographie abdominale et le scanner abdominopelvien.

3.1.1 Ecographie abdominale :

Elle a été réalisée chez tous les patients, et a permis de mettre en évidence un processus tumoral dans 72,72% des cas dont l'origine rétropéritonéale a été précisée dans 36,36% des cas, ainsi que les dimensions et les rapports de la tumeur avec les organes de voisinage.

3.1.2 Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne :

La TDM c'est l'examen clé aussi bien pour évoquer le diagnostic des sarcomes rétropéritonéaux que pour guider la biopsie tumorale. La TDM thoraco-abdomino-pelvienne a permis également une étude précise de la taille, la localisation et de l'extension tumorales. Elle a été réalisée dans 90,90% des cas chez tous les patients de notre série sauf pour la patiente enceinte dont le processus tumoral a été découvert fortuitement à l'échographie obstétricale.

La TDM a permis de retenir le siège rétropéritonéal de la masse dans tous les cas, tout en précisant la structure, les dimensions et les rapports de la tumeur avec les organes adjacents. La TDM thoracique est faite surtout pour faire le bilan d'extension de la tumeur.

3.1.3 Autres examens :

- IRM abdominale a été réalisée chez la patiente enceinte dont le processus tumoral a été découvert fortuitement à l'échographie obstétricale. Elle a objectivé une tumeur rétropéritonéale gauche hétérogène envahissant le rein gauche.

- IRM médullaire a été réalisée dans un cas devant un tableau clinique de compression médullaire objectivant un processus tumoral tissulaire rétro-péritonéal envahissant la paroi abdominale postérieure, le corps et l'hémi-arc postérieur du L3 et compression médullaire du fourreau dural à son niveau avec métastase épidurale.
- Uroscanner a été réalisé chez une patiente objectivant un volumineux processus tumoral occupant la loge rénale gauche et comblant la gouttière costo-vertébrale.

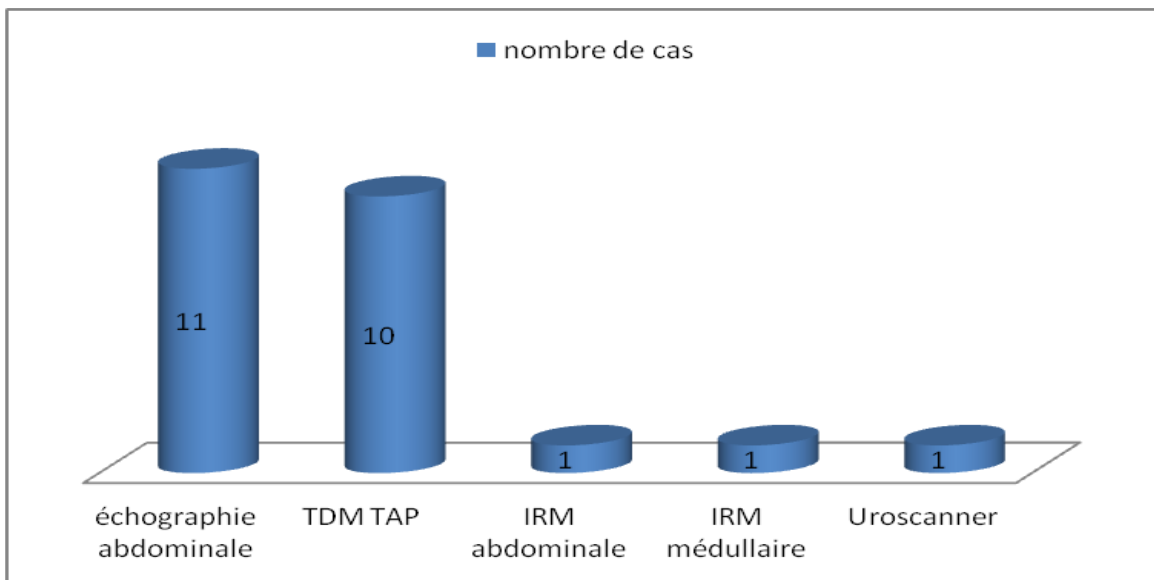


Figure N°6: les différents examens d'imagerie réalisés chez nos patients.

Au terme des tous les examens d'imagerie, les patients de notre série sont répartis selon le stade de la maladie en :

- 6 cas de sarcomes rétropéritonéaux métastatique (54,54 % des cas)
- 3 cas de sarcomes rétropéritonéaux localement avancés (27,27 % des cas)
- 2 cas de sarcomes rétropéritonéaux localisés (18,19 % des cas).

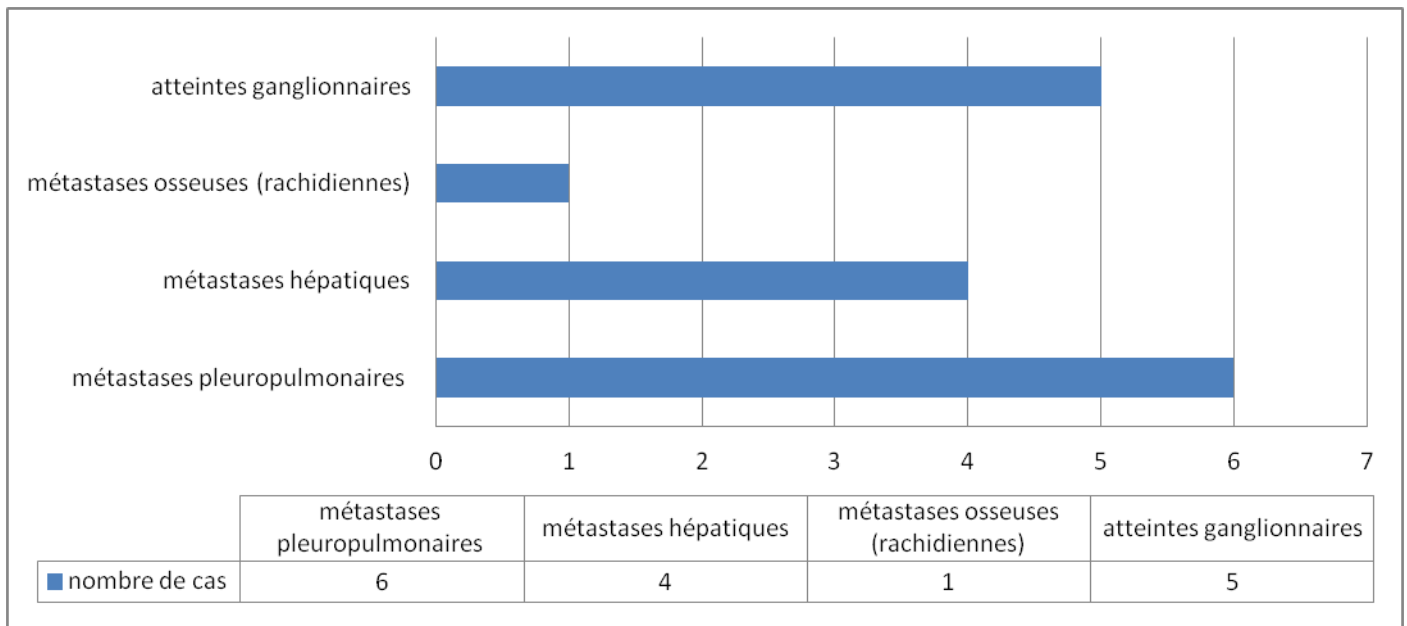


Figure N°7: les sites de métastase des sarcomes rétropéritonéaux de notre série

3.2 anatomopathologie

Le diagnostic histologique a été fait après excérèse chirurgicale chez une patiente (9,1 % des cas). Ainsi, une biopsie scannoguidée a été faite chez 8 patients (72,72% des cas) tandis que deux patients ont bénéficiés d'une biopsie échoguidée (18,18% des cas).

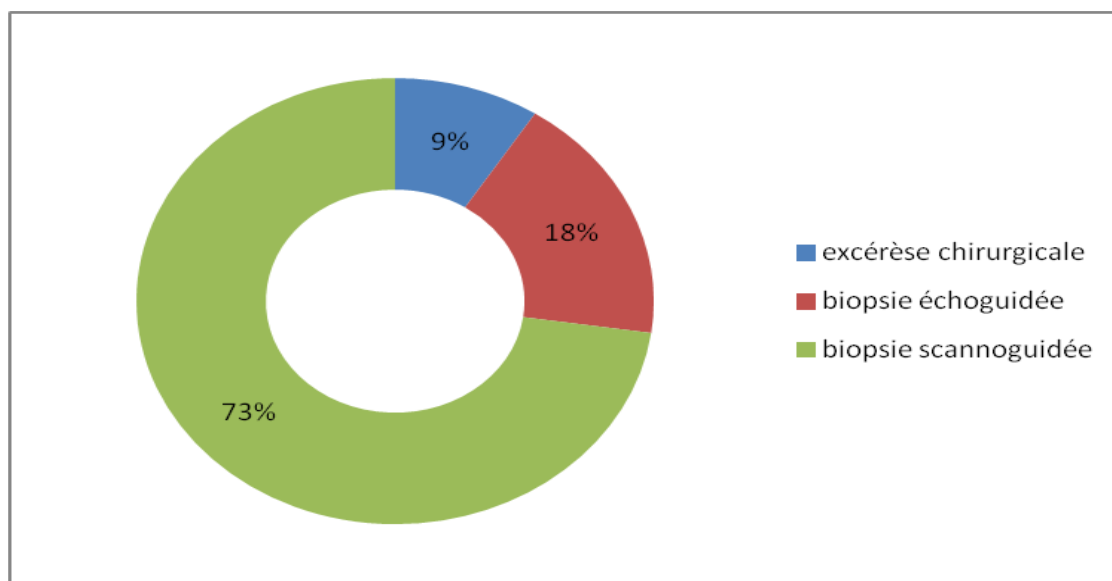


Figure N°8 : Les types de prélèvements dans notre série

Les deux types histologiques chez nos patients étaient le liposarcome (N=5 ; 45,46% des cas) et le leiomyosarcome (N=6 ; 54,54% des cas).

La répartition des cas selon les types histologiques est représentée dans le tableau suivant :

Tableau N°1: Répartition des cas selon le type histologique.

Type histologique	Nombre	Fréquence
le leiomyosarcome	6	54,54%
le liposarcome	5	45,46%

4. Traitement :

4.1 La chirurgie

Au terme des données cliniques, des examens complémentaires, et des résultats anatomopathologiques, les tumeurs chez 4 malades (2 cas de sarcomes rétropéritonéaux localement avancés et 2 cas de sarcomes localisés) ont été jugées résécables d'emblée, Cependant, 3 patients ont été opérés vue la non opérabilité du 4ème cas.

Une patiente ayant une maladie initialement non résécable (le 3ème cas de sarcome rétropéritonéal localement avancé) a pu bénéficier d'une conversion en maladie résécable suite à réponse la chimiothérapie néo-adjuvante.

Chez les 4 cas opérés la voie d'abord utilisée a été la voie laparotomie médiane et la tumeur a été reséquée seule en monobloc, sans résection viscérale associée pour 3 cas mais pour le 4ème cas l'exérèse tumorale a été associée à une néphrectomie gauche et une résection de l'hémicolon gauche

Dans les 4 cas opérés, la chirurgie a été carcinologique sans aucun résidu microscopique (R0) avec des suites opératoires simples.

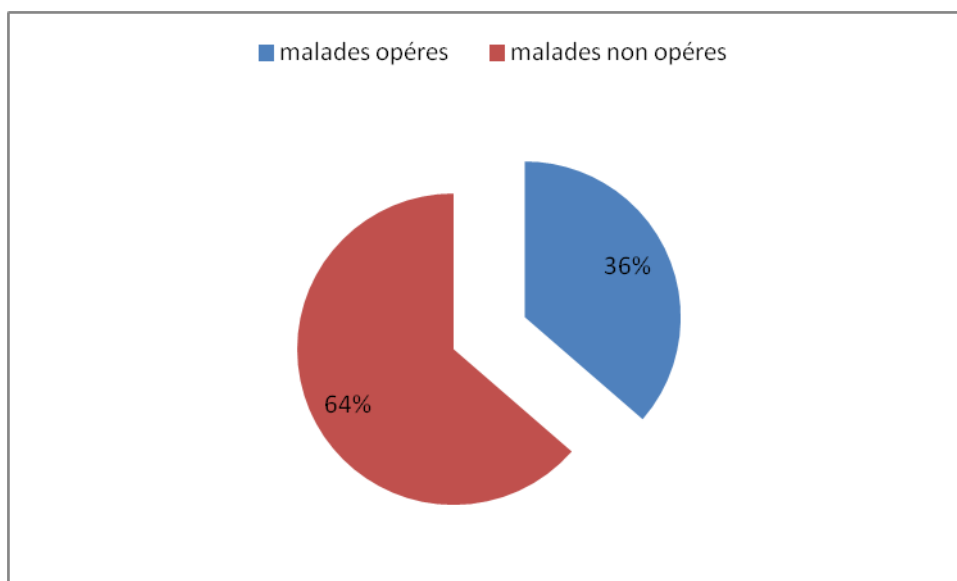


Figure N° 9: Nombre de cas opéré dans notre série.

4.2 La radiothérapie

Aucun patient n'a reçu une radiothérapie sur la tumeur primitive.

Une patiente admise pour un tableau clinique de compression médullaire a bénéficié d'une seule séance de radiothérapie décompressive à dose de 8 Gy sur le rachis lombaire associée une corticothérapie. La radiothérapie a été bien tolérée sans aucune toxicité.

4.3 La chimiothérapie

4.3.1 Protocoles

a. La chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie d'induction dans l'objectif d'obtenir une réponse tumorale et une résection chirurgicale secondaire a été effectuée chez une patiente (9,09% des cas). Le protocole effectué se basait sur une polythérapie MAI : le Mesna 1,8 mg/m², Adriamycine 75mg/m², Ifosfamide 1,8 mg/m². Le nombre de cures était de 3 avec un intervalle de 21 jours chez cette patiente.

b. La chimiothérapie adjuvante :

Aucun cas n'a bénéficié de chimiothérapie adjuvante.

c. La chimiothérapie palliative

Le traitement de première ligne métastatique a consisté en une monothérapie à base de Doxorubicine 75mg/m² chez 6 patients avec un intervalle de 3 semaines et en une bithérapie à base de MAI chez une patiente. Le nombre de cures était 4,5 en moyenne (extrêmes : 3_7).

7 patients (7/11 ; 63,63% des cas) ont pu recevoir une chimiothérapie de deuxième et troisième ligne. Cette chimiothérapie a consisté en une monothérapie à base de :

- Docétaxel 100 mg/m² dans 1 cas

- Déticène (la Dacarbazine) 250 mg/m² /5 jours dans un cas.

Elle a consisté aussi en une bithérapie à base de Gemcitabine 900 mg/m² +Docétaxel 75 mg/m² dans le reste des cas.

4.3.2 Tolérance

La tolérance a été marquée par la survenue de :

- Neutropénies fébriles chez 3 malades nécessitant leur hospitalisation avec une antibiothérapie et une surveillance évolutive avec poursuite du G-CSF prophylactique.
- Vomissements chimio-induits de grade 2 chez 4 malades traités par le métopropramide.
- Alopécie chez 6 patients.
- Insuffisance rénale fonctionnelle chez une patiente résolue après réhydratation
- Aucun cas de toxicité neurologique, cardiaque ou auditive n'a été rapporté.
- Aucune réduction de dose n'a été effectuée chez tous les patients mais un report thérapeutique chez deux patientes présentant une infection urinaire traitée par ciprofloxacine.

4.4 Les soins du support

Les agents modulateurs de l'os notamment l'acide zolédronique ont été reçus chez une patiente présentant des métastases rachidiennes.

La douleur a été évaluée selon l'échelle visuelle analogique (EVA) et traitée chez tous patients de notre série par différents paliers antalgiques.

5. Les résultats thérapeutiques

5.1 Résultats de chirurgie

Dans les 4 cas opérés, la chirurgie a été carcinologique sans aucun résidu microscopique R0 mais seulement 2 cas qui ont rechutés avec un délai moyen de 16 mois et présentés des métastases ce qui témoigne de l'agressivité des sarcomes rétropéritonéaux.

5.2 Résultats de chimiothérapie

5.2.1 La réponse

– Réponse partielle : une réponse partielle a été notée chez 4 patients (36,36% des cas) dont une patiente a reçue une chimiothérapie néo adjuvante permettant une chirurgie secondaire.

– Aucun cas de réponse complète n'a été noté.

5.2.2 La stabilité

La stabilité a été maintenue chez 2 patients (18,18% des cas) après la première ligne de chimiothérapie palliative.

5.2.3 La progression

La progression radiologique a été notée chez 2 patients (18,18% des cas) après la première ligne de chimiothérapie palliative. Il s'agissait d'une augmentation en taille de la masse tumorale de plus de 20% dans 1 cas et l'apparition de nouvelles lésions (adénopathies et métastases pulmonaires) dans l'autre cas.

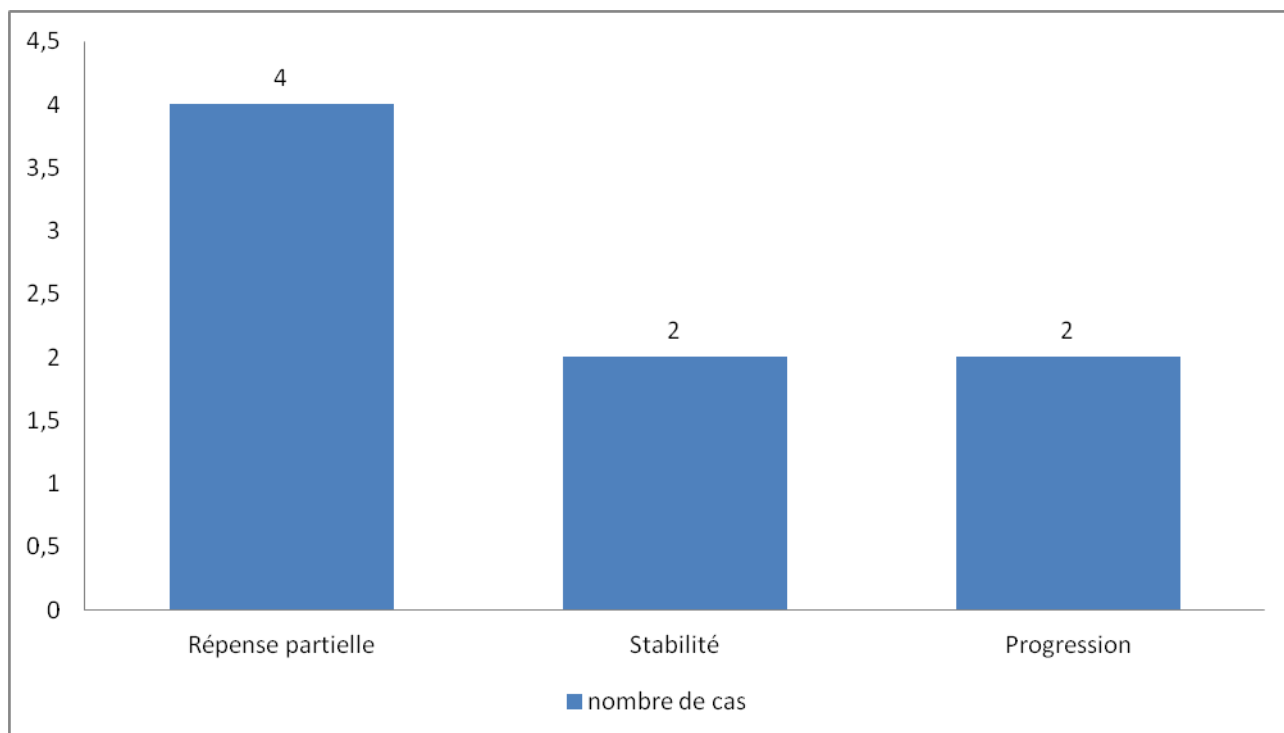


Figure N°10: Résultats de chimiothérapie dans notre série.

6. Evolution et survie

Après un suivi médian de 24 mois [3 – 80 mois], nous avons noté :

- Une Survie Sans Maladie médiane chez les patients ayant reçu un traitement curatif de 28 mois [16–80 mois]
- Une Survie Sans Progression médiane chez les patients ayant reçu un traitement palliatif de 7 mois [3 – 12 mois]
- Une survie globale médiane de tous stades confondus de 15 mois [3–80 mois]

DISCUSSION

1. Epidémiologie

1.1 Incidence et prévalence

En général, les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs rares. Ils représentent 0,5 à 1% des tumeurs malignes de l'adulte [17,18]. Leur incidence est estimée en France à un cas pour 75000 habitants soit environ 700 nouveaux cas par an et environ 1500 à l'United Kingdom [19].

L'incidence annuelle des sarcomes à localisation rétropéritonéale est de 1000 aux Etats-Unis et de 300 en France [17, 21, 22].

Dans notre série, les sarcomes rétropéritonéaux ont représentés moins de 0,1 % des cancers suivis et de 11% des sarcomes des tissus mous au service d'oncologie du CHU HASSAN II le long de la période étendue entre Janvier 2011 et Décembre 2018 avec une fréquence annuelle de 1,375 nouveaux cas par an.

Le fait que nous avons colligé seulement 11 cas de sarcomes rétropéritonéaux sur une période de 8 ans, témoigne de la rareté de cette tumeur également rapportée dans la littérature.

1.2 Répartition selon l'âge et le sexe

Chez l'adulte, la fréquence des sarcomes des tissus mous augmente avec l'âge, la moitié environ des patients sont âgés de plus de 50 ans [24]. Il existe néanmoins des variations de répartition des différents types de sarcomes en fonction de l'âge : les synoviosarcomes, les sarcomes à cellules claires, et les sarcomes épithélioïdes sont plus fréquents chez l'adulte jeune (20 à 30 ans), alors que l'histiocytofibrome malin prédomine largement chez l'adulte plus âgé (50 à 60 ans). Chez l'enfant et l'adolescent, les sarcomes des tissus mous représentent 10% de l'ensemble des tumeurs malignes et sont dominés par le rhabdomyosarcome qui représente 40 à 80 % de ces sarcomes [110].

A l'exclusion des liposarcomes rétropéritonéaux, qui sont rares chez la femme jeune [117], et des fibrosarcomes [118] et des rhabdomyosarcomes [119] où une prédominance masculine a été notée par certains auteurs, la répartition entre les deux sexes est équilibrée ou montre une discrète prédominance masculine. Cette prépondérance s'accroît dans certaines séries au-delà de 60 ans [120].

En général, pour les tumeurs rétropéritonéales, la fréquence maximale est après 40 ans [6] avec une prédominance féminine [6, 7,10].

Dans notre série l'âge de nos patients varie entre 22 ans et 80 ans avec une moyenne de 60,63 ans. Et nos 11 patients sont répartis en 8 femmes et 3 hommes avec sex-ratio de 0,375.

Tableau N°2: répartition des malades en fonction de l'âge moyen de survenue des tumeurs rétropéritonéales d'après les données de la littérature.

Série	A.Sakel [7]	J.Soufran [8]	N.Benissa [6]	F.C.Fekete [9]	A.Boris [10]	Notre série
Age moyen (année)	45	59,5	44	50	53	60,63

Tableau N°3: les sex-ratios des tumeurs rétropéritonéales d'après les données de la littérature.

Série	A.Sakel [7]	N.Benissa [6]	A.Boris [10]	Notre série
Sex-ratio	0,6	0,57	0,9	0.38

1.3 Localisation

La répartition anatomique des sarcomes des tissus mous est ubiquitaire. Toutefois ils sont plus fréquents au niveau des membres, et du tronc. Par ordre de

fréquence décroissant, ils intéressent : les membres inférieurs (50%), le rétropéritoine (15%), les membres supérieurs (15%), la paroi du tronc (10 %), le médiastin (5%), et la tête et le cou (5%) [120]. A peu près les trois quarts des sarcomes sont profonds, c'est-à-dire situés sous l'aponévrose superficielle.

1.4 Facteurs étiologiques

Chez la grande majorité des patients avec sarcomes des tissus mous, aucun agent étiologique spécifique n'est identifié. Certains facteurs favorisants sont reconnus, d'autres sont suspectés.

1.4.1 Facteurs intervenant de manière certaine :

a. L'irradiation :

Il est bien établi que la radiothérapie est un facteur de risque de sarcomes des tissus mous [121]. Environ 0,1% des patients traités par radiothérapie et ayant survécu plus de 5ans développent en zone irradiée un sarcome. Ainsi, l'incidence de sarcome est augmentée de 8 à 50 fois chez ce groupe de patients [121, 122]. Le risque de voir apparaître un sarcome est proportionné à la dose d'irradiation reçue. La période de latence médiane est approximativement de 10 ans (3 à 30ans). Ces sarcomes radio-induits représentent environ 5% des sarcomes et se caractérisent par leur agressivité et leur mauvais pronostic [123].

b. Les facteurs génétiques :

Une prédisposition au développement de sarcome a été notée au cours de [124] :

- La neurofibromatose type 1 (ou maladie de Von Recklinghausen) qui porte à 10% le risque de développer une tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques. Le gène NF1, localisé sur le chromosome 17, est considéré comme un gène suppresseur de tumeur qui interviendrait dans la

prolifération et/ou la différenciation cellulaire. Le rôle précis de la neurofibromine codée par ce gène reste à préciser. L'altération partielle et constitutionnelle du gène serait à l'origine des lésions bénignes, tandis que son altération complète et acquise expliquerait leur transformation maligne.

- le rétinoblastome héréditaire bilatéral ; la perte de fonction des deux allèles du gène RB1, qui est également un gène suppresseur de tumeur impliqué dans le contrôle de la prolifération cellulaire, détermine la survenue des tumeurs rétiniennes et peut expliquer la survenue relativement fréquente des sarcomes en dehors des zones irradiées [125].
- Le syndrome de Li Fraumeni est un syndrome familial rare qui comporte une fréquence élevée de tumeurs malignes chez des sujets jeunes. Ce syndrome est associé à des modifications germinales et à des altérations acquises du gène suppresseur de tumeur p53 [126].

1.4.2 Facteurs favorisants suspects :

Le rôle exact de l'exposition à un facteur environnemental précis est difficile à déterminer en raison de la relative rareté des sarcomes, du temps de latence important entre l'exposition à ce facteur et la survenue de la tumeur, et de l'intrication possible de différents facteurs environnementaux ou de prédisposition.

Parmi ces facteurs :

- La dioxine, entrant dans la composition de certains herbicides, est incriminée dans l'augmentation de l'incidence des sarcomes des tissus mous dans certaines catégories professionnelles (agriculteurs, forestiers), sans que des preuves formelles aient été retenues [127, 128, 129].
- Le lymphoedème chronique : les cas d'angiosarcomes secondaires au traitement radical du cancer de sein, connu sous le nom de syndrome de Stewart-Treves, soulèvent cette hypothèse [130].

- Les infections virales : certains virus sont incriminés dans la genèse tumorale, parmi lesquels, le cytomégalovirus, l'herpès virus (HHV8) et le virus d'Epstein-Barr, et le virus d'immunodéficience humain (VIH) [131, 132, 133].
- Les traumatismes, souvent rapportés par les patients, semblent essentiellement révélateurs.

2. clinique

2.1 Motif de consultation

La sémiologie clinique est pauvre. Les tumeurs rétropéritonéales restent longtemps asymptomatiques. En effet les sarcomes rétropéritonéaux sont généralement diagnostiqués au stade de masse palpable souvent de taille importante ; ceci s'explique par la compliance de l'espace rétropéritonéal avec possibilité d'extension au dépend de la cavité intrapéritonéale. En effet, les sarcomes rétropéritonéaux se présentent dans la moitié des cas sous forme d'une masse abdominale [11] qui est douloureuse dans 50 à 80 % des cas [11]. Dans un quart à un tiers des cas, il existe des signes en rapport avec une compression d'organes (troubles digestifs), de vaisseaux (phlébite), des voies urinaires (urétérohydronéphrose, rétention d'urines) ou nerveuse (troubles sensitifs ou moteurs). Des signes généraux, tels une asthénie, un amaigrissement ou une fièvre sont plus rarement rencontrés. Ces troubles sont présents depuis 2 à 6 mois au moment du diagnostic et évoluent généralement de façon lente [12, 13, 14, 15, 11, 16]. Dix à 20% des patients consultent à un stade métastatique [16, 11, 12, 13, 14, 15]. Plus rarement, les sarcomes rétropéritonéaux sont découverts fortuitement lors d'exams cliniques ou d'imagerie motivés par une autre cause.

Dans notre série les signes fonctionnels sont dominés par les douleurs abdominales qui sont d'intensité et de topographie variables retrouvées chez sept

cas (63,63%). Les signes de compression digestive sont représentés par la constipation associée à des nausées et vomissements dans un cas. Les signes urinaires sont révélés par des lombalgies à irradiation descendante dans 3 cas associées dans un cas au syndrome de compression médullaire fait de paraparésie des deux membres inférieurs et aux troubles sphinctériens. Pour les signes généraux : L'altération de l'état général est retrouvée dans un seul cas avec amaigrissement chiffré à 8 kg sur trois mois. La masse rétropéritonéale chez une patiente a été découverte fortuitement à l'échographie au cours de suivi de grossesse.

2.2 Examen physique :

Devant toute masse abdominale, l'examen physique doit, préciser en particulier :

- La taille de la masse, le diagnostic est souvent porté au stade de masse palpable, 85% des sarcomes mesurent plus de 5cm au moment du diagnostic, toute masse de plus de 5cm doit être considérée et explorée comme un sarcome jusqu'à preuve du contraire [23],

- La localisation exacte ; en effet, dans 70% des cas les sarcomes rétropéritonéaux sont localisés au niveau de l'abdomen et dans 30% au niveau abdomino-pelvien [24],

- L'origine de la tumeur ; en effet les tumeurs intrapéritonéales sont généralement mobiles lorsqu'elles sont de petite taille, alors que les tumeurs rétropéritonéales sont fixes,

- Chez l'homme, l'état des testicules, l'état des ovaires. En effet, les tumeurs germinales et les métastases des tumeurs testiculaires peuvent siéger dans le rétropéritoine, et poser problème

diagnostic différentiel avec un sarcome rétropéritonéal. Le dosage de l'AFP et du BHCG peut dans certains cas aider au diagnostic,

□ L'état des aires ganglionnaires. La dissémination des sarcomes est essentiellement hématogène [25]. La présence d'adénomégalies doit faire rechercher d'autres étiologies [26].

□ Enfin, par l'examen général, le de tares associées, et de métastases essentiellement pulmonaires ou hépatiques [26, 27, 28, 29].

Tableau N°4 : Fréquence des signes cliniques dans le diagnostic des tumeurs rétropéritonéales.

Série clinique	F.C.Fekete [9]	E.Ralph [61]	J.Soufran [8]	N.Benissa [6]	Notre série
Masse	78,5%	77,7%	78,5%	64%	63,63%
Douleur	50%	55,5%	71%	90%	63,63%
S.digestifs	19%	18,5%	14%	45%	27,27%
S. urinaires	0%	14,8%	0%	27%	18,18%
S.neurologiques	4%	3%	0%	0%	9,09%
Œdèmes	4%	11%	0%	0%	0%
AEG	0%	30%	0%	28%	9,09%

3. Examens para-cliniques

Toutes les techniques d'imagerie peuvent concourir en pratique au diagnostic. Elles doivent pour cela suivre un ordre logique en fonction des renseignements qu'elles fournissent : Si les techniques de radiologie conventionnelle (Radiographie de l'abdomen sans préparation, l'échographie abdomino-pelvienne) sont à elles seules insuffisantes. Néanmoins, elles permettent

de poser l'indication d'un examen tomodensitométrique devant la détection de signes indirects souvent difficiles à constater.

Les étapes diagnostiques sont les suivantes :

- Affirmer la présence de la masse.
- Situer son siège rétropéritonéal et son indépendance par rapport au rein, à la surrenale, aux uretères et aux gros vaisseaux.
- Affirmer sa nature tumorale

3.1 radiographie sans préparation [30] :

Il s'agit d'un examen qui n'est utilisé que très rarement tant pour la détection que pour la caractérisation de sarcome péritonéale. Et elle peut néanmoins, souvent de manière fortuite amener à pratiquer secondairement d'autres explorations.

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié de cet examen paraclinique.

3.2 échographie abdominopelvienne [31,32] :

Il s'agit d'un examen qui est indiqué souvent en première intention, principalement dans le cadre d'une exploration de « débrouillage » pour une symptomatologie abdominale ou pelvienne mal définie. Parfois, réalisée dans le cadre d'une caractérisation, alors en complément de la tomodensitométrie (TDM) ou de l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Ses limites sont la mauvaise accessibilité de la loge rétropéritonéale, une étude limitée des rapports anatomiques et des limites de la tumeur, et son caractère opérateur-dépendant.

Elle doit répondre aux questions suivantes :

- confirmer la localisation rétropéritonéale de la masse et éventuellement l'organe d'origine, dont l'identification peut être difficile pour les tumeurs

volumineuses.

- déterminer la structure de la masse, solide, kystique ou mixte.
- tenter d'identifier une ou plusieurs composantes tumorales : un contenu hyperéchogène homogène est en faveur d'un contingent graisseux, des images hyperéchogènes avec cône d'ombre postérieur sont en faveur de calcifications.
- tenter de préciser l'extension locorégionale de la lésion et ses rapports vasculaires.
- réaliser un bilan d'extension abdominal, notamment en explorant de manière systématique le foie et les reins.
- enfin, permettre un repérage pour une éventuelle ponction-biopsie échoguidée.

Il faut savoir que la grande taille des lésions ne permet pas une étude exhaustive de la tumeur.

Dans notre travail, l'écographie abdominopelvienne, vu sa disponibilité et son faible cout, a été faite chez tous nos malades. Elle garde une place importante dans le diagnostic des sarcomes rétropéritonéaux notamment dans cette série où elle a permis de mettre en évidence un processus tumoral dans 72,72% des cas dont l'origine rétropéritonéale a été précisée dans 36,36% des cas.

3.3 Tomodensitométrie abdominopelvienne [32, 33]

Il s'agit aujourd'hui du moyen d'investigation le plus fréquemment utilisé pour la détection, la caractérisation, le bilan préopératoire et le suivi des sarcomes rétropéritonéaux.

Elle comprend une première acquisition sans injection, puis dans l'idéal deux, voire trois acquisitions successives après injection intraveineuse de produit de

contraste iodé pour une étude dynamique de la vascularisation tumorale.

Elle peut être complétée par la réalisation de clichés radiographiques standards post-TDM centrés sur l'abdomen pour analyser ses rapports avec l'appareil urinaire.

Les appareils de dernière génération permettent de plus une analyse multiplanaire très précise avec une excellente résolution anatomique.

La TDM permet de répondre à de nombreuses questions :

- affirmer l'origine rétropéritonéale de la masse, en objectivant par exemple un refoulement antérieur de structures rétropéritonéales ou un déplacement des gros vaisseaux.
- exclure son développement à partir d'un organe rétropéritonéal: éliminer un éventuel raccordement de la lésion à un organe adjacent, voire la disparition de cet organe, identifier un aspect de refoulement en « croissant » d'un organe souple, et enfin analyser les artères nourricières de la lésion.
- les composantes tumorales : l'examen TDM permet de manière fiable d'identifier un contingent graisseux (hypodensité < 0 UH), la présence de calcifications, évoquer la présence d'un contingent kystique ou nécrotique (hypodensité plus ou moins marquée sans rehaussement après injection de produit de contraste ;
- réaliser un bilan d'extension complet tant à l'étage supra qu'infradiaphragmatique (recherche de métastases pulmonaires, osseuses, hépatiques et péritonéales) ;
- assurer le suivi post-thérapeutique, à la recherche par exemple d'une récurrence locorégionale ;
- enfin permettre la réalisation d'une biopsie scannoguidée.

Actuellement, il est admis par tous les auteurs que la TDM et l'IRM sont les

deux examens de choix dans l'exploration du rétropéritoine.

Dans ce travail, la TDM abdominopelvienne a permis une étude précise de la taille, la localisation et de l'extension tumorales. Elle a été réalisée dans 90,90% des cas chez tous les patients de notre série sauf pour la patiente enceinte dont le processus tumoral a été découvert fortuitement à l'écographie obstétricale.

La TDM a permis de retenir le siège rétropéritonéal de la masse dans tous les cas, tout en précisant la structure, les dimensions et les rapports de la tumeur avec les organes adjacents. La TDM thoracique est faite surtout pour faire le bilan d'extension de la tumeur.

3.4 Imagerie par résonance magnétique [33, 6, 32, 34, 35]

Il s'agit aujourd'hui de la méthode d'investigation de référence des masses des parties molles, et par extension des masses rétropéritonéales, de par principalement ses progrès technologiques aboutissant à la réalisation de séquences de plus en plus rapides avec une très bonne résolution anatomique mais surtout une excellente résolution en contraste spontanément et après injection de produit de contraste.

On utilise principalement des séquences pondérées T1 et T2 en contraste spontané, éventuellement complétées par des séquences en saturation de graisse, associées à des séquences en pondération T1 dynamiques après injection intraveineuse de gadolinium.

L'IRM est d'autant plus utile que la localisation tumorale est pelvienne ou que l'on recherche une extension intracanalair rachidienne.

Elle permet de répondre avec la même pertinence à l'ensemble des questions posées à l'exploration TDM, avec néanmoins deux principaux écueils :

- une analyse moins fiable des calcifications tumorales que l'ensemble des

moyens d'investigation précédemment décrits, ces calcifications apparaissant en hyposignal sur les séquences T1 et T2 ;

- l'impossibilité de réaliser un bilan d'extension exhaustif à l'étage supradiaphragmatique.

Elle permet de bien étudier les rapports avec les axes vasculaires, en particulier l'aorto-cave et l'envahissement musculaire, aussi bien pour les tumeurs rétropéritonéales que sous-péritonéales.

L'IRM donne donc une nouvelle appréciation préopératoire de l'anatomie, de la structure et de la vascularisation tumorale.

Elle revêt une importance particulière dans la recherche d'éléments pouvant orienter vers un diagnostic de nature, à savoir dans l'analyse des composants histologiques tumoraux.

En cas de proximité vasculaire, une angio-IRM est recommandée.

Enfin, certains signes spécifiques ont été décrits, permettant également une orientation diagnostique :

- Signe de « la coupe de fruit ». Association de zones hypo-, iso-, et hyper-T2 correspondant à la juxtaposition de contingents solides, kystiques, hémorragiques, myxoïdes et fibreux, en faveur d'un histiocytome fibreux malin ou d'un synoviosarcome.
- Aspect de rehaussement « moucheté ». Présence de structures pseudoseptales intralésionnelles se rehaussant après injection, en faveur d'un lymphome malin, d'un léiomyosarcome, ou d'un rhabdomyosarcome.
- Présence d'adénopathies associées. En faveur d'un lymphome malin, d'un neuroblastome, d'un histiocytome fibreux malin, d'un rhabdomyosarcome.

3.5 Autres imageries :

- ✓ Les opacifications vasculaires [36, 37, 38] ne conservent aujourd'hui des indications que très limitées dans le cadre du bilan diagnostic préthérapeutique, les explorations TDM et IRM permettant, grâce notamment à la possibilité d'explorations multiplanaires et à leur très bonne résolution anatomique et temporelle, une étude souvent suffisante de la vascularisation tumorale et du bilan d'extension veineux, et ce de manière nettement moins invasive.
- ✓ **L'urographie intraveineuse (UIV) :** peut encore être réalisée au décours ou en complément du bilan TDM. On réalise maintenant plus fréquemment un passage tardif lors du bilan TDM avec reconstruction des cavités excrétrices (uroscanner) [30]. Elle permet d'éliminer les tumeurs du rein [39, 40], et de noter des anomalies dues à la compression et au refoulement des voies excrétrices [40].
- ✓ **La scintigraphie osseuse :** Elle peut trouver un intérêt dans le diagnostic différentiel d'une tumeur primitive osseuse à extension de contiguïté aux parties molles adjacentes [41].
- ✓ **Les opacifications digestives :** Les opacifications digestives classiques avec étude radiographique standard ou couplées sont réalisées en cours de TDM ou IRM (pour visualiser notamment les deuxième et troisième portions du duodénum). L'endoscopie ou échoendoscopie peut compléter ce bilan [30].
- ✓ **Le PET-scan :** C'est une méthode d'investigation récente encore peu disponible, utilisée de plus en plus couramment pour la caractérisation tumorale ou le bilan d'extension, notamment ganglionnaire [30].

Dans ce travail et au terme des tous les examens d'imagerie réalisés, les patients de notre série sont répartis selon le stade de la maladie en :

- 6 cas de sarcomes rétropéritonéaux métastatique (54,54 % des cas)
- 3 cas de sarcomes rétropéritonéaux localement avancés (27,27 % des cas)
- 2 cas de sarcomes rétropéritonéaux localisés (18,19 % des cas).

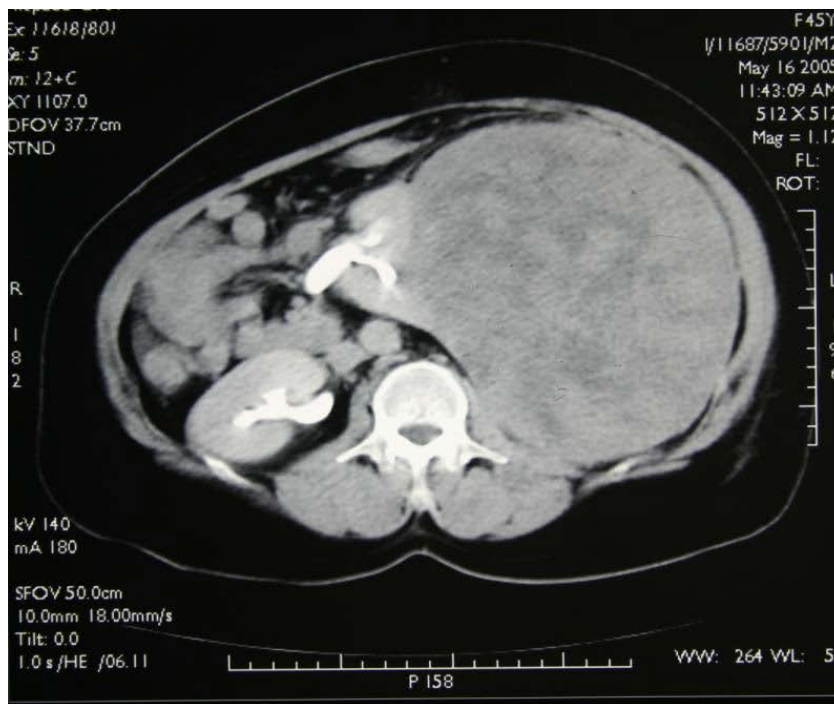


Figure N°11: Coupe TDM montrant un processus tumoral bien limité, refoulant et écrasant le rein gauche en dedans et en avant, se rehaussant de façon hétérogène, développé au dépend de la loge rénale gauche [164].



Figure N°12: Coupe TDM montrant un processus tumoral bien limité étendu de la 10ième côte gauche jusqu'au pelvis se rehaussant de façon hétérogène après injection du produit de contraste [164].



Figure N°13: Coupe TDM montrant une tumeur hypodense bien limitée refoulant le rein droit en dehors et en avant contre la paroi abdominale antérieure [164].

4. Anatomopathologie

4.1 La ponction-biopsie [41, 42]:

La ponction biopsie a l'intérêt de ramener plus de matériel histologique. Elle doit être rétropéritonéale et jamais transpéritonéale du fait du risque important de dissémination à la séreuse abdominale.

La voie d'abord doit être réséquée lors du traitement définitif. Les voies trans-sphinctérienne, trans-vaginale doivent être proscrites eu égard à l'affinité des récidives pour les cicatrices qui péjore dans ces situations le pronostic fonctionnel. Le grade et l'immunohistochimie ne peuvent être déterminés extemporanément. La biopsie préopératoire est donc requise.

La biopsie scanno-guidée est moins invasive, réalisée par voie rétropéritonéale, par mandrin protégé permettent d'obtenir suffisamment de matériel à analyser et d'éviter la contamination du trajet de biopsie. Un prélèvement en zone d'intérêt (éviter la nécrose) a un rendement équivalent à un examen extemporané, posant le diagnostic de sarcomes rétropéritonéaux dans 90 % des cas, identifiant le sous-type histologique dans 66 % des cas.

Un des prélèvements doit être adressé à l'état frais au laboratoire d'anatomie pathologique pour envisager une congélation en fonction de l'abondance de matériel biopsique.

Cette attitude permet de redresser plusieurs diagnostics différentiels parmi lesquels les tumeurs bénignes, les tumeurs germinales extragonadiques, les tumeurs lymphomateuses.

2 précautions essentielles :

- toujours biopsier par voie postérieure ; ne pas traverser le péritoine.
- tatouer le point de ponction d'entrée de l'aiguille de ponction sur la peau.

4.2 Histologie :

Les sarcomes rétropéritonéaux sont des tumeurs mésoenchymateuses rares, représentant 15% des sarcomes des tissus mous. Comme les ces derniers représentent 0.5% à 1% des tumeurs malignes de l'adulte, c'est souligner la relative rareté de ces affections.

Les liposarcomes sont les sous-types les plus fréquents et représentent jusqu'à 50% des tumeurs rétropéritonéales [1, 2, 3, 4], suivis par ordre de fréquence par [5] :

- Le leiomyosarcome
- L'histiocytome fibreux malin
- Le fibrosarcome.

Dans ce travail, Le diagnostic histologique a été fait après exérèse chirurgicale chez une patiente (9,1 % des cas). Ainsi, une biopsie scannoguidée a été faite chez 8 patients (72,72% des cas) tandis que deux patients ont bénéficiés d'une biopsie échoguidée (18,18% des cas).

Les deux types histologiques chez nos patients étaient le liposarcome (N=5 ; 45,46% des cas) et le leiomyosarcome (N=6 ; 54,54% des cas).

4.3 Etude immunohistochimique [22, 132, 133, 134, 135, 137]

L'immunohistochimie est l'outil quotidien du diagnostic anatomopathologique. Schématiquement, c'est un système de mise en évidence immunologique à trois étages: anticorps (AC) spécifique appliqué sur l'antigène, système de révélation et d'amplification fondé sur une association d'anticorps et de peroxydase, et chromogène visualisant la réaction. Ces opérations sont maintenant réalisées par des automates, et font l'objet de contrôles d'assurance qualité. Les coupes se lisent au microscope classique [134]. Elle a actuellement une place

importante dans la classification des sarcomes grâce au nombre croissant d'AC de bonne qualité. Les marqueurs les plus fréquemment utiles pour classer un sarcome sont indiqués dans le tableau suivant :

Tableau N°5 : les marqueurs les plus utiles pour classer un sarcome.

Anticorps	Clone	Commentaires
Cytokératine (M)	AE/AE3	Différenciation épithéliale (synovialo-sarcome, sarcome épithélioïde)
EMA (M)	E29	
Protéine S100 (P)		Marqueur des cellules de Schwann, des chondrocytes, adipocytes, mélanocytes
HMB45 (M)	HMB45	Différenciation mélanocytaire
Desmine (M)	D33	Différenciation musculaire
Actine musculaire lisse α (M)	1A4	Différenciation musculaire lisse
Myogénine (M)	F5D	Différenciation musculaire striée
h-caldesmone (M)	h-CD	Différenciation musculaire lisse
CD34 (M)	QBEND10	Différenciation endothéliale
CD 31 (M)	1C/70A	
MIC2 (CD99) (M)	1ZE7	Marqueur du sarcome d'Ewing
CD117 (P)	A4502	Marqueur des GIST
MDM2 (M)	IF2	Marqueur des liposarcomes dédifférenciés et bien différenciés
CDK4 (M)	DCS-31	
HHV8		Marqueur du sarcome de Kaposi

(*) M = monoclonal, P = polyclonal

L'IHC est très utile mais sous certaines conditions d'utilisation:

- ✓ elle doit être considérée comme un complément de la morphologie,
- ✓ la technique doit être d'excellente qualité,
- ✓ il faut faire une batterie de marqueurs,
- ✓ et l'interprétation doit être rigoureuse.

4.4 Classification

Toutes les informations recueillies des différentes investigations sus-décrites nous permettent généralement de classer le sarcome. Ce tableau reprend les types de sarcomes des tissus mous et de tumeurs à malignité intermédiaire rarement métastatiques de la classification de l'OMS 2002 [135].

Tableau N°6: sarcomes des tissus mous et de tumeurs à malignité intermédiaire rarement métastatiques de la classification de l'OMS 2002 [135].

<i>Ligne de différenciation</i>	<i>Tumeurs à malignité intermédiaire (rarement métastatiques)</i>	<i>Tumeurs malignes</i>
Tumeurs adipeuses	Tumeur lipomateuse atypique-liposarcome bien différencié	Liposarcome dédifférencié Liposarcome myxoïde Liposarcome à cellules rondes Liposarcome pléomorphe Liposarcome mixte
Tumeurs fibroblastiques-myo-fibroblastiques	Tumeur fibreuse solitaire-hémangiopéricytome Tumeur myofibroblastique inflammatoire Sarcome myofibroblastique de faible grade Sarcome fibroblastique myxo-inflammatoire Fibrosarcome infantile	Liposarcome (sans autre spécification) Fibrosarcome de type adulte Myxofibrosarcome Sarcome fibromyxoïde de faible grade et tumeur hyalinisante à cellules fusiformes Fibrosarcome épithélioïde sclérosant
Tumeurs dites fibrohistiocytaires	Tumeur fibrohistiocytaire plexiforme Tumeur à cellules géantes des tissus mous	Sarcome indifférencié pléomorphe (« MFH pléomorphe ») Sarcome indifférencié pléomorphe à cellules géantes (« MFH à cellules géantes ») Sarcome indifférencié pléomorphe inflammatoire (« MFH inflammatoire »)
Tumeurs du muscle lisse Tumeurs péricytaires (périvasculaires) Tumeurs du muscle strié		Leiomyosarcome Tumeur glomique maligne Rhabdomyosarcome embryonnaire (y compris à cellules fusiformes, botryoïde, anaplasique) Rhabdomyosarcome alvéolaire (y compris solide, anaplasique) Rhabdomyosarcome pléomorphe
Tumeurs vasculaires	Hémangioendothéliome rétifforme Angioendothéliome papillaire intralymphatique Hémangioendothéliome composite Sarcome de Kaposi	Hémangioendothéliome épithélioïde Angiosarcome
Tumeurs chondro-osseuses		Chondrosarcome mésenchymateux Ostéosarcome extrasquelettique
Tumeurs à différenciation incertaine	Histiocytofibrome angiomatoïde Tumeur fibromyxoïde ossifiante Tumeur mixte-myoépithélioïde-parachordome	Sarcome synovial Sarcome épithélioïde Sarcome alvéolaire des parties molles Sarcome à cellules claires des tissus mous PNET (Tumeur périphérique neuroectodermique)- Tumeur d'Ewing extrasquelettique Tumeur desmoplastique à cellules rondes Tumeur rhabdoïde extra-rénale Mésenchymome malin Tumeurs à différenciation périvasculaire épithélioïde (PECome) Sarcome intimal

Les principales formes des STM (sarcomes de tissus mous) localisés au niveau du RP (rétropéritone) par ordre décroissant de fréquence sont : [24- 23]

4.4.1 Liposarcomes

Dans le RP, c'est la variété de sarcome la plus fréquente (41%) [24– 23]. Il est de pronostic plus mauvais que celui des extrémités. Ils se développent principalement au niveau de la région périrénale et prennent souvent un volume important au moment du diagnostic [116]. Les liposarcomes sont classés selon la classification de l'OMS 2002 en [135]:

- Liposarcomes bien différenciés avec les sous types :
 - adipocytaire (lipome -like),
 - sclérosant,
 - inflammatoire,
 - à cellules fusiformes.
- Liposarcomes dédifférenciés.
- Liposarcomes myxoïdes / à cellules rondes.
- Liposarcomes pléomorphes.
- Liposarcomes de type mixte et/ou combiné.

On va détailler les variétés de liposarcomes les plus fréquemment rencontrées dans cette localisation :

4.4.1.1 Liposarcomes bien différenciés (LBD) [24, 23]

Les LBD représentent 20% des SRP et sont constitués d'adipocytes matures simulant un lipome mais comportent, soit des lipoblastes (cellules de taille variable, comportant une ou plusieurs vacuoles cytoplasmiques optiquement vides de manière homogène , à bords nets refoulant et encochant le noyau), c'est le cas du liposarcome adipocytaire, soit de larges bandes fibreuses renfermant des cellules pléomorphes à noyaux volumineux ou multiples, c'est le cas du liposarcome sclérosant, soit enfin un infiltrat inflammatoire diffus ou nodulaire c'est le cas du liposarcome inflammatoire [136]. La difficulté qui se pose est de distinguer ce

sarcome d'un lipome. La positivité presque constante et relativement spécifique des anti MDM2, et CDK4 est une aide utile.

4.4.1.2 Liposarcome dédifférencié

Il se définit par la coexistence d'un liposarcome bien différencié et d'un sarcome de haut grade non lipogénique et dont la morphologie ressemble à celle d'un histiocytome fibreux malin (MFH) ou d'un fibrosarcome. Cette variante représente 10 à 20% des liposarcomes et siège au niveau du RP dans 75% des cas. Leur taux est en augmentation grâce à une meilleure reconnaissance fondée sur des techniques de biologie moléculaire. Ils sont caractérisés par une amplification des gènes MDM2 et CDK4, ce qui a permis de reclasser la plupart des MFH et une partie des léiomyosarcomes comme étant la composante dédifférenciée de liposarcome [136]. Sur le plan histologique, il existe 2 composantes, d'importance extrêmement variée, séparées de façon généralement abrupte, plus rarement graduelle et exceptionnellement chevauchées : liposarcome bien différencié (souvent type sclérosant) et sarcome de haut grade non lipogénique avec des cellules fusiformes ou pléomorphes de densité élevée ressemblant à un histiocytome fibreux malin ou à un fibrosarcome. Le pronostic de cette variété se caractérise par son agressivité plus importante avec augmentation du risque métastatique.

Cette forme expose le pathologiste à un double risque :

- ✓ celui de ne pas identifier les zones dédifférenciées lorsqu'elles sont peu représentées, faisant sous-estimer l'agressivité du liposarcome qui serait alors classé comme une forme bien différenciée, d'où l'intérêt d'un échantillonnage codifié de la pièce opératoire en insistant sur les zones hétérogènes,
- ✓ et celui de ne pas reconnaître, en cas de composante dédifférenciée

prédominante, les secteurs de liposarcome conventionnel et donc de classer ces lésions comme des sarcomes indifférenciés de haut grade de type MFH ou fibrosarcome qui sont de plus mauvais pronostic. Certains estiment que la plupart des MFH RP serait des liposarcomes dédifférenciés, constatation fondée sur les données de la biologie moléculaire [137].

4.4.1.3 Liposarcomes pléomorphes et myxoïdes

Les liposarcomes pléomorphes et myxoïdes sont rares au niveau du rétropéritoine [137].

4.4.2 Léiomyosarcome

C'est le 2nd SRP en terme de fréquence (28% des SRP). Le diagnostic de malignité dans cette localisation repose sur l'anisonucléose et sur la présence de mitoses [138]. Dans le RP, ils ont un pronostic particulièrement mauvais du fait du fort potentiel métastatique.

4.4.3 Histiocytome fibreux malin

Troisième en fréquence (7% des SRP), voit son incidence diminuer car il s'agit aujourd'hui d'un diagnostic d'exclusion. Ils sont considérés comme des sarcomes peu différenciés inclassés à génomique complexe [139].

4.4.4 Fibrosarcome

Les fibrosarcomes représentent 6% des SRP et constituent un groupe de tumeurs fibroblastiques dont la fréquence est devenue limitée à 1- 3% des sarcomes de l'adulte [140]. C'est un diagnostic d'élimination. En effet, la plupart des tumeurs considérées avant comme fibrosarcomes ont été classées comme des fibromatoses agressives desmoïdes, des histiocytomes fibreux malins, des tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques ou des synoviosarcomes du fait des critères diagnostiques plus précis essentiellement histologiques couplés à l'IHC

pour éliminer les autres diagnostics différentiels.

4.4.5 Rhabdomyosarcome

Tumeur de l'enfant de moins de 10 ans. La forme la plus fréquente est l'embryonnaire et se voit surtout chez l'enfant. La variante alvéolaire est plus agressive et survient chez l'adulte jeune.

4.4.6 Synoviosarcome

Tumeur mésenchymateuse à cellules fusiformes à différenciation épithéliale variable caractérisée par une translocation chromosomique spécifique : t(X;18) (p11;q11) [140].

4.4.7 Angiosarcome

Localisation rare de ce sarcome où il est souvent de forme épithélioïde. Son pronostic est particulièrement défavorable.

4.4.8 Sarcome indifférencié

Sarcome sans différenciation identifiable de pronostic souvent défavorable.

4.4.9 Sarcomes inclassés

5. Grading histopronostiques de la FNCLCC des sarcomes

Ces tumeurs sont classées en fonction de leur grade histopronostique. Le grade est basé sur trois paramètres histologiques [43] :

- la différenciation tumorale,
- l'index mitotique
- la proportion de nécrose.

Tableau N°7: Grade des sarcomes des tissus mous selon la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer FNCLCC.

	Différenciation tumorale	Index mitotique	Nécrose tumorale
Score 0			Nécrose absente
Score 1	Ressemblance à un tissu normal	0 à 9 mitoses/10 champs	Moins de 50 %
Score 2	Diagnostic de type histologique certain	10 à 19 mitoses/10 champs	Plus de 50 %
Score 3	Diagnostic de type histologique certain	> 19 mitoses/10 champs	

Il faut retenir que, comme tout système de grading, celui de la FNCLCC présente des limites :

- ✓ le fait que ce système ne s'applique qu'aux STM et non à ceux des viscères,
- ✓ le fait que ce système ne s'applique qu'aux STM de l'adulte et non à ceux de l'enfant,
- ✓ le fait que ce système est peu performant pour les rhabdomyosarcomes [141],
- ✓ le fait que certains types histologiques définissent par eux-mêmes leur grade tels les liposarcomes adipocytaires qui sont définis comme lésion de bas grade.

A noter que le grading histopronostique sur matériel microbiopsique pour les lésions paraissant de faible grade doit être retenu avec prudence. Un haut grade ou un grade au moins intermédiaire peut être authentifié si tous les éléments sont présents sur le matériel microbiopsique. Le risque est de sous-estimer le grade du

fait de l'exiguïté des prélèvements et de l'hétérogénéité tumorale. La catégorie des tumeurs de bas grade signifie typiquement une agressivité essentiellement locale, avec un potentiel métastatique faible voire nul ; quant à celle des tumeurs de haut grade le potentiel métastatique à distance est élevé [142, 23, 134, 143, 144].

6. Classification TNM :

C'est une classification anatomo-clinique pratique. Il se base sur la taille et l'extension de la tumeur primitive (T), l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux (N), la présence de métastases (M) et le grade histologique tumoral (G) [44, 45]

Tableau N°8: Classification TNM de l' AJCC pour les sarcomes [45].

T-tumeur primitive
TX : Tumeur primitive non évaluable T0 : Tumeur primitive non retrouvée T1 : Tumeur < 5 cm dans son plus grand diamètre <ul style="list-style-type: none"> • T1a : Tumeur superficielle • T1b : Tumeur profonde T2 : Tumeur ≥ 5 cm dans son plus grand diamètre <ul style="list-style-type: none"> • T2a: Tumeur superficielle, qui respecte le fascia superficiel • T2b : Tumeur profonde, qui atteint le fascia superficiel ou s'étend au-delà
N-adénopathies régionales
N0 : Pas d'atteinte ganglionnaire N1 : Envahissement ganglionnaire
M-métastases à distance
M0 : Absence de métastase M1 : Présence de métastases à distance
G.Grade histopathologique
G1 : bas (bien différencié) G2 : intermédiaire (moyennement différencié) G3 : haut (peu différencié)

Les STM sont classés dans le système TNM de l'American Joint Committee on Cancer /International Union Against Cancer(AJCC/UICC). Ce système est toutefois mal adapté aux SRP dans la mesure où ces tumeurs sont quasiment toujours profondes et volumineuses ce qui conduit à les classer T2M0N0 au moment du diagnostic. Le déterminant majeur du stade est donc le grade histopathologique, ce qui rend ce système peu discriminant et d'un faible intérêt.

7. Stades pronostiques

Tableau N°9 : Stades pronostiques des sarcomes [45].

Stade IA	T1a	N0	M0	G1, GX
	T1b	N0	M0	G1, GX
Stade IB	T2a	N0	M0	G1, GX
	T2b	N0	M0	G1, GX
Stade IIA	T1a	N0	M0	G2, G3
	T1b	N0	M0	G2, G3
Stade IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	G2
Stade III	T2a	N0	M0	G3
	T2b	N0	M0	G3
	tout T	N1	M0	tout G
Stade IV	tout T	tout N	M1	tout G

8. Traitement :

8.1 but

Dans les sarcomes rétropéritonéaux la chirurgie demeure à l'heure actuelle le seul traitement effectif de cette néoplasie, mais la radiochimiothérapie joue un rôle bénéfique dans l'amélioration de la résecabilité. En effet, la survie à long terme est étroitement liée à la résecabilité de la tumeur et au grade histologique de celle-ci.

8.2 Les moyens thérapeutiques

Le traitement des sarcomes rétropéritonéaux repose essentiellement sur la chirurgie qui reste le traitement le plus efficace et qui peut être élargie aux organes de voisinage [7].

L'exérèse est souvent difficile du fait de la découverte souvent tardive et de l'extension aux structures avoisinantes. Elle est souvent mutilante.

La chirurgie peut être associée en cas de tumeur évoluée à une radiothérapie et une chimiothérapie.

La grande fréquence des récurrences impose une surveillance sur plusieurs années [7].

8.2.1 La chirurgie

Pierre angulaire du traitement à visée curative, la chirurgie d'exérèse des sarcomes rétropéritonéaux répond à des impératifs carcinologiques de qualité d'exérèse et des exigences techniques de résécabilité [41]. Il s'agit d'une chirurgie difficile, techniquement complexe, multidisciplinaire.

La taille des lésions rend également la radiothérapie néoadjuvante difficile à appliquer en pratique.

a. Voies d'abord :

De multiples voies d'abord peuvent être utilisées en fonction essentiellement du volume et du siège de la tumeur, mais aussi des habitudes de l'opérateur.

La voie d'abord choisie a comme impératif de permettre une exérèse complète d'une tumeur le plus souvent de gros volume dans des conditions maximales de sécurité. La voie transpéritonéale est la voie à privilégier [46, 47, 48].

La voie extrapéritonéale par lombotomie, est réservée aux tumeurs latérales et peu volumineuses dont les explorations préopératoires laissent prévoir la bénignité [10].

b. Résécabilité des sarcomes rétropéritonéaux :

L'objectif carcinologique est la résection monobloc de la tumeur en marge saine microscopique (R0). La résection du compartiment anatomique considéré est dans la plupart des cas nécessaire [41].

La qualité de la résection tumorale doit être définie selon les critères de l'UICC : [7, 49,50]

- R0 : absence de reliquat tumoral microscopique,
- R1 : présence de reliquat tumoral microscopique sur une berge,
- R2 : présence de reliquat macroscopique après résection

La qualité d'exérèse est le facteur pronostique le plus significatif en analyse multivariée (R2 21 mois vs R0/R1 69 mois de survie médiane). Le caractère R2 prédit indépendamment le risque de mortalité spécifique [51].

Dans notre série, Chez les 4 patient opérés la voie d'abord utilisée a été la voie transpéritonéale médiane et la tumeur a été enlevée seule en monobloc, sans résection viscérale associée mais à l'exception d'une patiente dont l'exérèse tumorale a été associée à une néphrectomie gauche et une résection de l'hémicolon gauche. la chirurgie a été carcinologique sans aucun résidu microscopique (R0). Mais seulement 2 cas ont rechutés avec un délai moyen de 16 mois et présentés des métastases ce qui témoigne de l'agressivité des sarcomes rétropéritonéaux.

8.2.2 La radiothérapie

C'est le deuxième volet thérapeutique des sarcomes rétropéritonéaux, La localisation rétropéritonéale complique l'irradiation en raison de la largeur des champs à traiter ou de la proximité des structures radiosensibles [52]. De ce fait, la technique d'irradiation n'est pas standardisée.

Parmi les tumeurs mésoenchymateuses, les liposarcomes rétropéritonéaux

sont connus pour leur faible radiosensibilité. Les liposarcomes myxoïdes semblent être les plus radiosensibles [49].

La radiothérapie se présente sous diverses formes [1, 53] :

- Radiothérapie préopératoire.
- Radiothérapie per opératoire ou IORT (intra operative radio therapy).
- Radiothérapie externe postopératoire.

a. La radiothérapie pré-opératoire :

L'irradiation préopératoire délivre 50 Gy sur 4 à 5 semaines. Les viscères radiosensibles sont repoussés en dehors du champ par le volume tumoral. L'efficacité est en théorie optimisée par une meilleure oxygénation tissulaire qu'après chirurgie.

L'irradiation par modulation d'intensité paraît être la technique la plus apte à reproduire le plan d'irradiation idéal [54]. Elle est en cours d'évaluation dans le protocole TOMOREP. La séquence radiothérapie néoadjuvante/ chirurgie d'exérèse « compartimentale » semble être la plus adaptée [55].

La totalité du volume tumoral irradié étant importante en préopératoire, l'apparition d'une fibrose post-radique représente une complication non rare [56].

On lui reproche également la fréquence des complications neurologiques [57] et digestives [58].

Elle est surtout préconisée pour des tumeurs volumineuses inextirpables afin de les rendre résécables.

b. La radiothérapie peropératoire

L'irradiation peropératoire (RIOP) n'est applicable que sur une surface limitée distante de structures vasculaires ou nerveuses (structures radiosensibles).

L'objectif est de réduire le risque de reprise évolutive à partir d'une zone R1.

Elle est complétée par une irradiation externe postopératoire [59].

Une irradiation peropératoire de 15 Gy complétée d'une irradiation externe de 45 Gy correspond à l'effet biologique d'une irradiation externe exclusive de 75 Gy [59].

L'équipe du NCI a étudié de façon prospective 35 malades ayant des tumeurs rétropéritonéales résécables et ayant reçu soit de la radiothérapie intra-opératoire, en combinaison avec de petites doses de radiothérapie externe, soit de hautes doses de radiothérapie externe. Le taux de récurrence et les délais de récurrence étaient comparables dans les deux groupes mais les modes de récurrence étaient différents. Les malades qui ont eu la radiothérapie externe ont récidivé plus fréquemment de manière loco-régionale avec des toxicités sévères gastro-intestinales, alors que les malades qui ont eu la radiothérapie intra-opératoire ont rechuté plus fréquemment de manière systémique avec une toxicité nerveuse périphérique sévère [49].

c. La radiothérapie postopératoire

L'irradiation postopératoire concerne tout ou une partie du champ opératoire. La zone à traiter peut être repérée par des clips chirurgicaux.

La limite essentielle est la radiosensibilité des viscères abdominaux, les troubles vasculaires du lit tumoral induits par la chirurgie (limitation de l'effet radiobiologique) et les adhérences post opératoires (majoration des toxicités radio-induites) [59].

L'irradiation par modulation d'intensité semble en limiter la toxicité (10 % vs 27 % en cas d'irradiation conformationnelle) [59].

La radiothérapie postopératoire permet également d'espacer l'intervalle libre entre deux récurrences. Catton et al, ont trouvé que des doses d'irradiation supérieure à 35 Gy après une chirurgie complète retardaient les récurrences locales [60].

8.2.3 La chimiothérapie

Le traitement de référence des sarcomes rétropéritonéaux est la chirurgie y compris lors des récurrences locales. La chimiothérapie est souvent réservée aux tumeurs localement avancées non résecables et aux formes métastatiques. Les drogues utilisées sont les mêmes que celles utilisées pour les sarcomes des tissus mous des autres localisations. Les données de la littérature concernant la chimiothérapie des sarcomes des tissus mous sont pauvres et incluent les sarcomes rétropéritonéaux dans l'ensemble.

a. Les objectifs

La chimiothérapie est indiquée dans trois situations cliniques différentes :

- En cas de tumeur localement avancée, la chimiothérapie d'induction a pour objectifs l'obtention d'une réponse tumorale permettant une résection chirurgicale secondaire, ou, en l'absence de résecabilité, une radiothérapie séquentielle.
- En cas de tumeur localisée réséquée, la chimiothérapie adjuvante permet de réduire le risque de récurrence tumorale.
- En situation métastatique, la chimiothérapie palliative a l'objectif d'améliorer la qualité de vie des patients et d'augmenter la survie des patients.

b. Drogues : mécanismes d'action et tolérance

- Les agents alkylants :

Ces agents possèdent un ou plusieurs groupements alkyles très nucléophiles pouvant réagir avec les bases azotées de l'ADN. Ils créent des ponts intra- ou intercaténaux par l'intermédiaire de liaisons covalentes avec certaines bases de l'ADN. La transcription et la réplication sont de ce fait inhibées entraînant des lésions cellulaires létales. Les alkylants sont responsables par ailleurs de la libération de radicaux libres entraînant des cassures de la chaîne d'ADN. Les principaux agents alkylants utilisés dans les sarcomes rétropéritonéaux sont :

L'ifosfamide, la dacarbazine.

- Les inhibiteurs de topoisomérases II :

Ils agissent par inhibition des topoisomérases II, enzymes chargées de réguler la structure dans l'espace de l'ADN en y provoquant des coupures qu'elle répare ensuite. En bloquant le complexe enzyme/ADN à un stade clivable, ces agents cytotoxiques entraînent des coupures de l'ADN qui sont responsables de la cytotoxicité. Ils provoquent également la formation de radicaux libres oxygénés toxiques dans certaines structures membranaires de la cellule. Les principaux inhibiteurs de la topoisomérase II utilisées dans les sarcomes rétropéritonéaux sont : la doxorubicine, l'épirubicine.

Outre la neutropénie, les nausées et vomissements, la mucite et l'alopécie, la doxorubicine et l'épirubicine peuvent engendrer une cardiotoxicité cumulative se manifestant par une insuffisance cardiaque congestive.

- Les agents ciblant le fuseau mitotique :

En se liant à la tubuline. Ces agents empêchent la formation et le maintien du cytosquelette. Ces agents sont phase M dépendants. Les Taxanes (Docétaxel) qui facilitent la polymérisation de la tubuline et en inhibent la dépolymérisation.

Les toxicités neurologiques (polynévrite sensitivo-motrice) et hématologiques sont les plus fréquemment rapportées sous traitement par les agents ciblant le fuseau.

- Les antimétabolites :

Ce sont des molécules qui interviennent avec la synthèse des acides nucléiques en inhibant les enzymes clés ou en jouant le rôle de substrat piège. Le principal antimétabolite utilisé dans les sarcomes rétropéritonéaux est : la gemcitabine. Ses effets secondaires sont principalement d'ordre hématologique, digestif (diarrhée et mucite), cardiaque et cutané (syndrome main-pied).

c. protocoles de la chimiothérapie**i. en monothérapie :**

- La doxorubicine :

Avant l'introduction de la doxorubicine dans les années 1970, la plupart des sarcomes étaient traités avec des schémas thérapeutiques incorporant de la vincristine, actinomycine-D et cyclophosphamide (VAC) [62]. Les réponses cliniques à ces schémas plus anciens auraient été aussi élevées que 23,5%, mais beaucoup d'entre eux étaient des rhabdomyosarcomes pédiatriques, un sous-type particulièrement sensible pour lequel le traitement par VAC reste en usage aujourd'hui. Parmi les autres sarcomes non sélectionnés, le taux de réponse clinique était beaucoup plus bas [62].

La doxorubicine a été introduite dans les années 1970 [63,64] et reste l'un des plus efficaces agents couramment utilisés dans le traitement des sarcomes des tissus mous. O'Bryan et ses collègues ont été les premiers à décrire la courbe dose-réponse observée avec cet agent. Dans une étude examinant des doses croissantes de doxorubicine administrées à des patients avec plusieurs tumeurs malignes différentes, les taux de réponse des sarcomes des tissus mous étaient de 0% à 25 mg / m², de 11% à 50 mg / m², de 20% à 60 mg / m² et 37% à 75 mg / m² [63]. Dans une étude récente de première ligne, le taux de réponse à la doxorubicine en monothérapie chez les patients ayant un sarcome des tissus mous était d'environ 14% [65].

D'autres études ont montrés que la dose 75 mg / m² de La doxorubicine a été ciblée comme dose appropriée dans patients en bonne forme physique, en monothérapie ou en association avec d'autres thérapies [65, 66]. Des schémas thérapeutiques incorporant des doses plus élevées ont été décrites, mais les données sur l'efficacité de doses supérieures à 75 mg / m² a été réduites [67], et

vu le risque accru de sa toxicité et du manque de bénéfice démontré, des doses plus élevées sont rarement utilisées.

- **DACARBAZINE**

La dacarbazine est un agent alkylant initialement introduit dans le traitement des sarcomes au début des années 1970 [64]. Dans certaines études initiales, résumées par Gottlieb et al., Le taux de réponse clinique à la dacarbazine en monothérapie était d'environ 17% [68]. Mais autres études on montré une réponse comprise entre 5% et 8 % en se basant sur des critères tomodynamométriques très strictes [69,70].

La dacarbazine est souvent utilisée en association à la doxorubicine, en particulier chez les patients qui, en raison de d'âge ou de comorbidités, peut ne pas tolérer les traitements à base d'ifosfamide. Des études initiales sur l'association de doxorubicine et de dacarbazine ont notée un taux de réponse clinique de 41% [64]. Des autres récents essais randomisés utilisant des critères transversaux basés sur l'imagerie ont démontrés des taux de réponse allant de 16% à 30% [71-72].

- **IFOSFAMIDE**

Ifosfamide, introduit à la fin des années 1970, a une action sur les sarcomes de tissus mous, bien que cela n'a pas été vigoureusement étudié en raison de ses effets secondaires comme la cystite hémorragique et le dysfonctionnement rénal. L'introduction de mesna, un composé qui détoxifie le métabolite d'acroléine de l'ifosfamide et empêche la toxicité vésicale, a permis des études supplémentaires et des études ultérieures sur l'usage généralisé de cette drogue [73].

Une étude de phase 2 réalisée par des chercheurs du L'hôpital Royal Marsden a examiné l'ifosfamide à des doses de 5 à 8 g / m² administrées par perfusion de 24 heures tous les 3 semaines avec le mesna chez les patients atteints

de sarcomes métastatiques de tissus mous. Le taux de réponse global dans cette étude basé sur Les critères de l'OMS était de 38% [74]. Par la suite, une étude randomisée comparant l'ifosfamide en monothérapie à 5 g / m² avec du cyclophosphamide en monothérapie à raison de 1,5 g / m², en utilisant également les critères de l'OMS, le taux de réponse pour la cyclophosphamide était de 9%, contre 18% pour l'ifosfamide. C'était statistiquement significatif, et l'incidence des complications vésicales et rénales était minime [73].

Des études sur la dose-réponse d'ifosfamide en monothérapie ont montré un taux de réponse de 10% à 6 g / m², ce qui passe à 14% à 8 g / m² et à 21% à 10 g / m² [75]. Antman et ses collègues ont noté que l'ifosfamide, livré sous forme de bolus quotidien de 2 à 2,5 g / m² pendant 4 jours, a été associé à un taux de réponse de 26% contre 9% pour la même dose délivrée en perfusion continue sur 4 jours avec un risque élevé d'aplasie médullaire. Chez les patients qui ont reçu l'ifosfamide à forte dose, soit en perfusion continue, soit en bolus, avec une dose totale de 14 g / m² par cycle, le taux de réponse pour les patients atteints de sarcomes des tissus mous traités par un schéma de perfusion continue était de 19% contre 45% pour ceux traités selon un schéma de bolus quotidien [76].

- TRABECTEDINE

En 2007, la trabectédine a été utilisée en Europe chez les patients ayant progressé sous doxorubicine ou ifosfamide [77]. Dans une étude de phase 2 randomisée chez des patients ayant des léiomyosarcomes et des liposarcomes et qui ont reçu soit la trabectédine 1,5 mg / m² en perfusion de 24 heures toutes les 3 semaines ou trabectédine 0,58 mg / m² en perfusion hebdomadaire de 3 heures, Il a été observé que le traitement par perfusion de 24 heures était le plus efficace, avec une survie sans progression de 3,3 mois et une survie globale de 13,9 mois [78].

Une autre étude de phase 3 sur des patients ayant un léiomyosarcome ou un liposarcome et qui ont reçu la trabectédine à la perfusion standard de 1,5 mg / m² sur 24 heures ou dacarbazine à la dose de 1 g / m², a montré une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (respectivement 4,2 et 1,5 mois), avec le plus grand bénéfice observé chez les patients atteints de liposarcomes myxoïdes, qui avaient une survie sans progression de 5,6 mois dans le groupe de la trabectédine et 1,5 mois dans le groupe de dacarbazine. Cependant, l'essai n'a pas atteint son objectif principal d'amélioration de survie globale médiane (12,4 mois contre 12,9 mois) [77].

- ERIBULINE

L'EORTC a conduit une étude de phase 2 sur l'activité de l'éribuline sur 115 patients souffrant de sarcomes de tissus mous et qui ont reçu un traitement à base de l'éribuline à dose de 1,4 mg / m² les jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours. Le critère principal de l'étude était un taux de survie sans progression de 12 semaines. Le taux de 12 semaines de survie sans progression était de 31,6% chez les patients atteints de léiomyosarcome, 46,9% chez les patients atteints de liposarcomes, 21,1% chez les patients atteints de sarcomes synoviaux et 19,2% chez les patients atteints d'autres types de sarcome. La survie sans progression médiane était de 2,6 mois chez les patients atteints de liposarcomes et 2,9 mois pour les patients atteints de léiomyosarcome et pour ceux avec sarcomes synoviaux [79].

Une étude de phase 3 chez des patients atteints de liposarcomes et de léiomyosarcomes et qui ont été traités avec l'éribuline ou la dacarbazine a montré survie globale médiane de 11,5 mois pour le traitement de la dacarbazine avec 13,5 mois pour l'éribuline sans aucune différence de survie sans progression : l'éribuline et la dacarbazine ont produit une survie sans progression médiane de 2,6 mois. Le taux de survie sans progression de 12 semaines également était inchangé [80]. Au

vu de ces résultats, L'administration des aliments et des médicaments (FDA) a choisi d'approuver l'éribuline pour le traitement des liposarcomes, mais pas pour Léiomyosarcomes.

- ii. En polychimiothérapie
 - L'association ANTHRACYCLINE et IFOSFAMIDE

Les descriptions de l'activité de la doxorubicine et de la dacarbazine sur les sarcomes des tissus mous ont conduit à l'ajout de ces médicaments aux agents qui ont été utilisés dans le traitement à base de VAC. L'addition de vincristine à la doxorubicine et la dacarbazine (VADIC) ne semble pas améliorer cette activité. Mais l'ajout de cyclophosphamide l'a provoquée par la polythérapie CYVADIC (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine [adriamycine] et dacarbazine). Dans son étude initiale incluant les sarcomes des tissus mous et des sarcomes osseux, Yap et ses collègues ont signalé un taux de réponse clinique de 47%, avec un taux de 31% chez patients ayant un sarcome stable. Chez les patients atteints d'un sarcome des tissus mous, le taux de réponse clinique était de 50% [81]. Le traitement par CYVADIC a été considéré comme la combinaison la plus active dans le traitement des sarcomes des tissus mous sauf chez les patients atteints de rhabdomyosarcomes et sarcome d'Ewing.

Vu l'activité de l'ifosfamide dans les sarcomes des tissus mous, Antman et ses collègues au centre de la Dana Farber ont tenté d'accroître l'activité de CYVADIC en substituant l'ifosfamide au cyclophosphamide moins actif et laisser tomber la vincristine. Et ils ont administré par perfusion continue sur 72 heures chez les patients non traités précédemment, 60 mg / m² de doxorubicine, 7500 mg / m² d'ifosfamide et 900 mg / m² de dacarbazine. Le taux de réponse global était de 47% et 10% des patients ont obtenu une rémission complète [82]. Des résultats ont été rapportés en 1993 comparant la doxorubicine à dose de 60 mg /

m² et la dacarbazine à dose de 1000 mg / m² avec ou sans ifosfamide à dose de 7,5 g / m² délivré par perfusion continue. La dose d'ifosfamide a ensuite été diminuée à 6 g / m² en raison d'aplasie médullaire. Le taux de réponse global pour le traitement par mAID était de 32% contre 17% pour la doxorubicine et la dacarbazine. Ce taux de réponse est venu au prix d'augmentation des effets indésirables, avec 8 décès dus à la toxicité (1 encéphalopathie et 7 sepsis) [72]. Et en raison de l'amélioration du taux de réponse par rapport à la doxorubicine et la dacarbazine, le schéma thérapeutique mAID est devenu la norme pour les patients ayant un sarcome de tissu mou.

3 études randomisées ont comparé le traitement à base de doxorubicine avec ou sans ifosfamide. La première étude évalue le schéma thérapeutique mAID par rapport à la doxorubicine et la dacarbazine, et a montré une amélioration du taux de réponse mais pas de changement dans la survie avec l'ajout d'ifosfamide.

Une deuxième étude faite par le groupe d'oncologie oriental coopératif a comparé la doxorubicine 80 mg / m² à la doxorubicine 60 mg / m² plus ifosfamide 7,5 g / m² (administré par voie orale) sous forme de bolus quotidien pendant 2 jours) ou de doxorubicine à 40 mg / m² avec mitomycine C 8 mg / m² plus cisplatine 60 mg / m². Le traitement par la doxorubicine et l'ifosfamide a entraîné une réponse chez 34% des patients contre 20% des patients du groupe des doxorubicine seule (résultat statistiquement significatif), bien qu'avec beaucoup plus d'effets secondaires et aucune amélioration de la survie globale [83]. Une troisième étude, menée de l'Organisation européenne pour la recherche et le Traitement du cancer (EORTC) a comparé : la doxorubicine 75 mg / m², doxorubicine 50 mg / m² et ifosfamide 5 g / m² administré en perfusion continue, et le traitement par CYVADIC mais aucune différence n'a été observée dans le taux de réponse ou de survie globale [84].

Les 3 études mentionnées ci-dessus ont été réalisées avant la disponibilité des facteurs de croissance hématopoïétiques; et, à mesure que ces agents devenaient facilement disponibles, l'attention a tourné vers la maximisation des doses des 2 drogues les plus actifs : la doxorubicine et l'ifosfamide. Patel et ses collègues ont signalé l'utilisation de la doxorubicine à forte dose et de l'ifosfamide à des doses respectives de 75 mg / m² et 10 g / m², ainsi que 90 mg / m² et 10 g / m², respectivement. Le taux de réponse global rapporté dans l'étude combinée était 66% à toutes les doses (59% avec la doxorubicine 90 mg / m² et 69% avec la doxorubicine 75 mg / m²) [67].

Vu son résultat d'une survie améliorée, le traitement par la doxorubicine 75 mg / m² et ifosfamide 10 g / m² (administration en bolus) a été le traitement de première intention chez les patients ayant un sarcome métastatique. Le EORTC a mené une vaste étude randomisée sur la doxorubicine 75 mg / m² par rapport à la doxorubicine 75 mg / m² et ifosfamide 10 g / m² dans le traitement de première ligne de sarcome métastatique des tissus mous non résecable. Le taux de réponse était de 26% dans le groupe sous thérapie combinée et de 14% dans le groupe de la doxorubicine en monothérapie. Ces taux de réponse étaient inférieurs à ceux des essais précédemment rapportés, probablement en raison de l'utilisation des critères RESIT. La survie sans progression a été améliorée de manière significative dans le groupe ayant reçu une bithérapie (7,4 vs 4,6 mois) et la même chose pour la survie globale (12,8 vs 14,3 mois).

Après cette étude, il y'a eu un débat dans le traitement de première ligne du sarcome métastatique, il y'a ceux qui disent qu'il faut donner de la doxorubicine en monothérapie pour diminuer ses effets secondaire et en raison d'absence d'amélioration de la survie globale. Il y'a ceux qui disent qu'il faut l'associer à l'ifosfamide vu l'amélioration du taux de réponse et de la survie sans progression [85].

- GEMCITABINE et DOCETAXEL

Bien que les traitements à base de doxorubicine et d'ifosfamide continue à être les schémas thérapeutiques les plus efficaces et les plus largement utilisés dans le traitement du sarcome des tissus mous, ils sont certes non curatifs et d'avantage limités. Donc, plusieurs traitements supplémentaires ont pris de plus en plus un rôle important au cours des 20 dernières années.

À la fin des années 1990, la gemcitabine a été approuvée par l'administration des aliments et des médicaments (FDA) pour le traitement du cancer du pancréas. La drogue nécessite une modification intracellulaire pour devenir actif. Des études ont montré que l'administration plus lente à dose fixe de 10 mg / m² / minute entraîne une amélioration du taux de son activité [86]. Plusieurs études (utilisant bolus et à dose fixe) ont montré une efficacité modérée de la gemcitabine en monothérapie dans le traitement des sarcomes des tissus mous, avec des taux de réponse allant de 3% à 18% et une stabilisation de la maladie pendant 12 à 27 semaines [86,87]. De même, la disponibilité du docétaxel dans les années 1990 a mené à de multiples études sur son efficacité en monothérapie et qui ont montré des taux de réponse allant de 0% à 22% [88–89]. Les 2 médicaments ont ensuite été étudiés ensemble. Les études de cette bithérapie ont montré que le taux de réponse est de 53% dans les léiomyosarcomes utérins [90] et de 14% à 53% chez les patients d'autres types de sarcomes [91–92].

Deux essais randomisés ont exploré si l'amélioration de l'effet observé dans les études de combinaison était due au fait que l'administration à dose fixe de gemcitabine ou de l'ajout de docétaxel. Le premier, mené par l'alliance de sarcome pour la recherche par collaboration (SARC), a été rapporté en 2007. L'étude a été conçue comme un essai de phase 3 pour randomiser 122 patients atteints de sarcome des tissus mous pour recevoir de la gemcitabine à une dose fixe de 1200 mg / jour m² les jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours contre une dose fixe de

gemcitabine à 900 mg / m² les jours 1 et 8, plus docétaxel 100 mg / m² au jour 8 avec un support par les facteurs de croissance. Cette étude a montré un taux de réponse de 16% dans pour la bithérapie et 8% dans le groupe contenant de la gemcitabine pour le traitement des léiomyosarcomes utérins. La survie globale s'est également améliorée de manière significative, avec une survie globale médiane de 12,9 mois dans le groupe recevant l'association et 11,5 mois dans le groupe de la gemcitabine seule [93].

Le deuxième essai, mené par le groupe français du sarcome utilisant un modèle statistique plus traditionnel, a spécifiquement étudié les patients atteints de léiomyosarcome qui ont déjà reçu un traitement à base de la doxorubicine. Les patients ont été classés selon l'origine utérine et non de leurs tumeurs et ont reçu soit de la gemcitabine 1 000 mg / m² à une dose fixe de 10 mg / m² / minute les jours 1, 8 et 15 d'un jour Cycle de 21 jours ou de la gemcitabine à débit de dose fixe 900 mg / m² les jours 1 et 8 d'un cycle de 15 jours plus le docétaxel 100 mg / m² le jour 8 avec un support du facteur de croissance. Contrairement à l'étude SARC, il n'y avait aucune preuve de résultats supérieurs dans le groupe de combinaison par rapport à la gemcitabine en monothérapie, avec un taux de réponse de 24% dans le groupe de combinaison et de 19% dans le groupe de la gemcitabine seule. De même, dans patients atteints de léiomyosarcomes non utérins, la réponse taux était de 14% dans le groupe recevant uniquement de la gemcitabine et de 5% dans le groupe gemcitabine et docétaxel. Aucune de ces différences n'atteint une signification statistique. La survie sans progression médiane était également inchangé, 5,5 mois pour la gemcitabine seule et 4,7 mois pour la combinaison dans le groupe de léiomyosarcome utérin et de 6,3 et de 3,4 mois, respectivement, dans le groupe de léiomyosarcome non utérin.

L'essai GeDDiS récemment annoncé a randomisé les patients à recevoir de la gemcitabine et du docétaxel ou une monothérapie à base de la doxorubicine. Les

enquêteurs ont déterminé que le taux de survie sans progression était similaire (46% vs 46,1%, respectivement, à 24 semaines), mais la toxicité de la gemcitabine et du docétaxel était pire, avec plus de retards de traitement et d'abandons en raison de la toxicité [94]. Compte tenu de ces résultats, une approche générale reste à utiliser un traitement à base de doxorubicine dans le première ligne et gemcitabine associé à la docétaxel après progression de la maladie ou interruption du traitement de première intention.

Tableau N°10 : Tableau des différentes études faites sur la chimiothérapie des sarcomes des tissus mous.

L'étude	Les tumeurs étudiées	Le protocole	La dose	La réponse	La survie sans progression	La survie globale
Jacobs EM [62]	rhabdomyosarcomes pédiatriques	VAC		23,5%,		
O'Bryan RM [63] 1977	Tumeurs malignes différentes	Doxorubicine En monothérapie	25 mg / m ²	0%		
			50mg/ m ²	11%		
			60mg/ m ²	20%		
			70mg/ m ²	37%		
Judson I [65] 2014	sarcome des tissus mous	Doxorubicine En monothérapie		14%		
Gottlieb JA [68] 1976	sarcome des tissus mous	dacarbazine en monothérapie		17%		
Demetri GD [69] 2016, et Schoffski P [70] 2016	sarcome des tissus mous	dacarbazine en monothérapie		entre 5% et 8 %		
Gottlieb JA [64] 1972		l'association de doxorubicine et de dacarbazine		41%		
Omura GA [71] 1983, Antman K [72] 1993		l'association de doxorubicine et de dacarbazine		Entre 16% et 30%		
Stuart-Harris RC [74] 1983	sarcomes métastatiques de tissus mous	l'ifosfamide à administrées par perfusion de 24 heures tous les 3 semaines avec le mesna	5 à 8 g / m ²	38%		
Bramwell VH [73] 1986		l'ifosfamide en monothérapie	5 g / m ²	18%		
		cyclophosphamide en monothérapie	1,5g / m ²	9%		
Benjamin RS [75] 1993		l'ifosfamide en monothérapie	6 g / m ²	10%		
			8 g / m ²	14%		
			10 g / m ²	21%		

Patel SR [76] 1997		l'ifosfamide en monothérapie, livré sous forme de bolus quotidien pendant 4 jours	de 2 à 2,5g / m2	26%		
		l'ifosfamide en monothérapie, livré sous forme de perfusion quotidienne pendant 4 jours		9%		
		l'ifosfamide à forte dose en bolus quotidien	dose totale de 14 g / m2 par cycle	45%		
		l'ifosfamide à forte dose en perfusion continue		19%		
Demetri GD [78] 2009	patients ayant des léiomyosarcomes et des liposarcomes	trabectédine en perfusion hebdomadaire de 3 heures	0,58 mg / m2		3,3 mois	13,9 mois
Schwartz GK [77] 2016	patients ayant des léiomyosarcomes et des liposarcomes	la trabectédine en perfusion standard sur 24 heures	1,5mg / m2		4,2 mois	12,4 mois
		dacarbazine en perfusion standard sur 24 heures	1 g / m2		1,5 mois	12,9 mois
Schoffski P [79] 2011	sarcomes de tissus mous	l'éribuline en jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours	1,4 mg / m2		2,6 mois chez les patients atteints de liposarcomes	
					2,9 mois pour les patients atteints de léiomyosarcome	
					2,9 mois pour ceux avec sarcomes synoviaux	

Schoffski P [80] 2015	patients atteints de liposarcomes et de léiomyosarcomes	l'éribuline			2,6 mois	13,5 mois
		la dacarbazine			2,6 mois	11,5 mois
Yap BS [81] 1980	sarcomes de tissus mous	CYVADIC		50%		
Elias A [82] 1989	les sarcomes des tissus mous	60 mg / m ² de doxorubicine, 7500 mg / m ² d'ifosfamide et 900 mg / m ² de dacarbazine en perfusion continue sur 72 heures		47%		
Antman K [72] 1993	les sarcomes des tissus mous	mAID		32%		
		doxorubicine et la dacarbazine		17%		
Edmonson JH [83] 1993		la doxorubicine et l'ifosfamide		34%		
		doxorubicine seule		20%		
Patel SR [67] 1998		75 mg / m ² de Doxorubicine et 10 g / m ² d'ifosfamide		59%		
		90 mg / m ² de Doxorubicine et 10 g / m ² d'ifosfamide		69%		
EORTC	sarcomes métastatiques des tissus mous non résécables	la doxorubicine 75 mg / m ²		14%	4,6 mois	14,3 mois
		la doxorubicine 75 mg / m ² et ifosfamide 10 g / m ²		26%	7,4 mois	12,8 mois
Patel SR [86] 2001, Merimsky O [87] 2000	sarcomes des tissus mous	gemcitabine en monothérapie		de 3% à 18%	De 12 à 27 semaines	
Verweij J [88] 1995, Edmonson JH [89] 1996	sarcomes des tissus mous	Docétaxel en monothérapie		de 0% à 22%		
Hensley ML [90] 2002	les léiomyosarcomes utérins	Bithérapie à base de gemcitabine et Docétaxel		53%		
Bay JO [91] 2006, Pautier P [92] 2012	sarcomes des tissus mous	Bithérapie à base de gemcitabine et Docétaxel		De 14% à 53%		

Maki RG [93] 2007	sarcomes des tissus mous	la gemcitabine en jour 1 et 8 d'un cycle de 21 jours	de 1200 mg/m	8%		11,5 mois
		gemcitabine à 900 mg / m ² les jours 1 et 8, plus docétaxel 100 mg / m ² au jour 8 avec un support par les facteurs de croissance		16%		12,9 mois
Seddon B [94] 2015	sarcomes des tissus mous	Bithérapie à base de gemcitabine et Docétaxel			46% à 24 semaines	
		monothérapie à base de la doxorubicine			46,1% à 24 semaines	

d. Modalités de chimiothérapie

- La chimiothérapie néoadjuvante

1. Chimiothérapie néoadjuvante conventionnelle

La seule étude randomisée avec des sarcomes non rétropéritonéaux n'a pas montré de bénéfice en terme de survie [102].

2. Chimiothérapie–hyperthermie néoadjuvante

Les résultats sont encourageants mais doivent être confirmés [103, 104].

3. Radiochimiothérapie néoadjuvante

Elle permet d'améliorer le taux de résécabilité [105,106] et à discuter cas par cas.

- Chimiothérapie adjuvante

Elle reste controversée dans les sarcomes et de nombreux essais n'ont pas pu montrer d'augmentation significative de la survie globale. Ainsi elle ne devrait pas être proposée en dehors des essais [107].

- Chimiothérapie hyperthermique en phase avancée

Cette approche associant une hyperthermie régionale est en évaluation et mérite plus d'investigations.

- ❖ Chimiothérapie intrapéritonéale dans les sarcomatoses

Contrairement aux carcinoses, cette approche est encore mal évaluée dans les sarcomatoses et nécessite plus d'investigations [108, 109].

8.2.4 La thérapie ciblée :**a. Définition :**

On peut définir les thérapies ciblées comme «des médicaments ou autres substances qui bloquent la croissance et la propagation du cancer en interférant avec des molécules spécifiques (c.-à-d. Des« cibles moléculaires ») impliquées dans la croissance, la progression et la propagation du cancer» [165].

b. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) :

Les tyrosines kinases sont des enzymes impliquées dans la transduction du signal et la régulation de nombreux processus cellulaires. Ces enzymes peuvent être hyperactifs dans les cancers, souvent par activation mutuelle, réarrangements génétiques ou amplification. Les ITK ont été utilisés dans le traitement de plusieurs cancers et font actuellement l'objet de tests pour le traitement des STM.

- **L'imatinib** (un ITK multi-cibles) : le groupe EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) a mené un essai de phase II sur l'imatinib. des réponses ont été observées chez des patients atteints de tumeur stromale gastrointestinale mais pas dans d'autres types de STM [166]. Plus tard, l'imatinib a été évalué dans dix sous-types histologiques de sarcomes par le SARC (Sarcoma Alliance for Research through Collaboration). Malgré un nombre suffisant de patients dans chaque groupe et quelques réponses rares, l'évaluation au moyen d'un modèle hiérarchique bayésien n'a pas permis d'approfondir l'évaluation de l'imatinib en monothérapie pour les STM [167].
- **Le dasatinib** : est un ITK (avec une activité contre BCR-ABL, Src et autres), qui a également été évalué dans les STM. Parmi les histologies des STM les plus agressives, les réponses ont été observées uniquement dans le sarcome pléomorphe indifférencié [168].
- **Le pazopanib** : il a finalement été amené à une randomisation, dans une étude de phase 3 contrôlée par le placebo, sur une base d'un taux de 12 semaines de survie sans progression qui ne répondait pas aux critères prédéfinis au cours de phase 2, les liposarcomes ont été exclus de cette étude. Les enquêteurs ont démontré une différence statistiquement significative d'amélioration de la survie sans progression (4,6 mois vs 1,6

mois) mais sans amélioration de la survie globale. Le taux de réponse pour le pazopanib était minime à 6% contre 0% pour le placebo [96]. Même si un bénéfice en terme de survie n'a pas été démontré, Le pazopanib a été approuvé par la FDA pour le traitement sarcomes des tissus mous non adipocytaires.

- **Le régorafénib** : est un autre ITK multi-cibles, ayant une activité contre les signaux angiogéniques, stromal (VEGFR1-3, TIE2, FGFR1 et PDGFR- β), oncogéniques (KIT et RET) et intracellulaire (RAF1 et B-RAF), actuellement en Essai de phase II (REGOSARC) sur les STM [169] après avoir montré une activité à la fois pour le cancer colorectal et la GIST dans des essais de phase III [170, 171] Les résultats préliminaires de REGOSARC ont démontré une amélioration de la survie sans progression surtout chez les patients atteints de léiomyosarome [172].
- **Autres ITKs** : Le crizotinib, inhibiteur du lymphome kinase, a été approuvé et a montré une activité dans les cancers du poumon [98]. Le sarcome d'Ewing est caractérisé par une translocation du facteur de transcription 1 (EWS-ATF1), qui entraîne la régulation de c-Met (récepteur du facteur de croissance des hépatocytes) [99]. Les inhibiteurs de Met sont actuellement à l'étude dans cette maladie. Les sarcomes des parties molles alvéolaires, des tumeurs à croissance lente qui sont généralement très métastatiques au moment du diagnostic, répondent aux inhibiteurs de la kinase, notamment le cediranib [100] et le sunitinib [101].

c. Les inhibiteurs de la mTOR :

Des agents supplémentaires ciblent des voies spécifiques connues pour être régulées positivement dans les STM. mTOR fait partie de deux complexes multiprotéines, mTORC1 et mTORC2, qui transmettent des signaux en aval de PI3K /

AKT, affectant de nombreux processus importants pour la survie des cellules cancéreuses.

- **Le temsirolimus** : Une étude de phase I sur le temsirolimus en association avec l'irinotécan et le témozolomide chez des enfants et des adolescents atteints de tumeurs solides récidivantes et réfractaires a inclus des patients atteints de SMR. L'association était tolérable chez les enfants et les adolescents [173].
- **l'évérololus** : il a été testé en association avec le figitumumab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'IGF-1R, dans des sarcomes avancés et d'autres tumeurs solides. Comme dans d'autres études sur IGF-1R, la réponse globale était limitée. La monothérapie à l'évérolimus était à nouveau tolérable chez les patients atteints de sarcome après l'échec des anthracyclines et de l'ifosfamide, mais n'avait qu'une activité antitumorale modérée [174].
- **Le ridaforolimus** : il a été testé en monothérapie chez des patients atteints de STM et a montré une réponse de bénéfice clinique chez 21,1% des patients [175].

d. L'immunothérapie :

L'immunothérapie a été explorée pendant plusieurs décennies et était initialement limitée aux tumeurs immunogènes. Aux stades précoces, le traitement à l'IL-2 était considéré comme une avancée majeure dans le traitement du mélanome. Lorsqu'on a appliqué des sarcomes, certaines réponses ont été observées dans les ostéosarcomes [176]. Récemment, plusieurs nouvelles cibles immunothérapeutiques ont été découvertes dans le sarcome de tissu mou, ce qui pourrait permettre une application plus large de l'immunothérapie aux sarcomes.

- **Olaratumab** : est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 qui bloque le récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR α). Son comportement antagoniste inhibe l'activité de la tyrosine kinase du récepteur,

désactivant ainsi les cascades de signalisation en aval responsables de la tumorigenèse des sarcomes des tissus mous. En octobre 2016, l'olaratumab a reçu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) pour son utilisation en association avec la doxorubicine pour le traitement du sarcome avancé des tissus mous. La combinaison de l'olaratumab et de la doxorubicine a fourni une nouvelle option thérapeutique de première ligne pour les patients atteints de sarcome des tissus mous. Une étude ouverte de phase Ib et de phase II randomisée chez des patients présentant un sarcome des tissus mous avancé a montré que l'addition d'olaratumab à la doxorubicine prolongeait la survie sans progression de 2,5 mois et la survie globale de 11,8 mois par rapport à la doxorubicine seule. Il est important de noter que cette augmentation cliniquement significative de la survie globale ne s'est pas faite au détriment d'un nombre significativement plus important de toxicités [177]. Une étude mondiale de phase III, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo, menée sur olaratumab en association avec la doxorubicine pour le traitement des patients atteints de sarcome de tissu mou métastatique ou avancé (L'essai ANNOUNCE) n'a pas confirmé les bienfaits cliniques de l'olaratumab en association avec la doxorubicine comparativement à la doxorubicine en monothérapie, le traitement de référence. Le paramètre principal de prolongation de la survie n'a pas été atteint dans l'ensemble de la population ni dans la sous-population atteinte d'un léiomyosarcome. Une diminution de la survie sans progression a également été observée dans le groupe traité par olaratumab + doxorubicine (médiane : 5,4 mois pour olaratumab + doxorubicine contre 6,8 mois pour la doxorubicine en monothérapie), qui était l'un des objectifs secondaires de l'étude. Compte

tenu des renseignements disponibles à ce jour, aucune nouvelle préoccupation relative à l'innocuité n'a été observée au cours de l'étude [178].

- **Autres anticorps monoclonaux** : Le traitement avec des anticorps monoclonaux, tels que l'alemtuzumab (CD52), le trastuzumab (HER2), le brentuximab vedotin (CD30), le rituximab (CD20) et le blinatumomab (CD19 et CD3), a révolutionné le traitement de nombreux cancers. L'IGF-1R est une cible qui a été jugée idéale dans les sarcomes osseux et a donc été testée avec beaucoup d'enthousiasme dans les STM. Un anticorps ciblant IGF-1R, le cixutumumab avait une meilleure efficacité en association avec les inhibiteurs de mTOR, [179,180]. Sur la base de ces données précliniques passionnantes initiales, plusieurs autres agents ciblant l'IGF-1R ont été testés en tant qu'agents uniques dans les essais cliniques des phases I et II. La plupart d'entre eux ont montré d'excellentes réponses chez des patients singuliers, mais aucun bénéfice global dans les grandes cohortes. Ces résultats suggèrent que les agents ciblant IGF-1R pourraient bénéficier à un petit sous-ensemble de patients, la compréhension de la biologie de ces tumeurs ne permet pas encore la sélection de ces patients.

8.2.5 Les soins du support

a. Les médicaments antalgiques :

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a établi une échelle d'emploi des analgésiques selon l'intensité de la douleur évaluée. L'International Association for the Study of Pain (IASP) préconise la prescription d'opioïdes, d'emblée, pour toute douleur par excès de nociception supérieure à 6 sur l'Échelle Visuelle Analogique (EVA).

- **Les analgésiques du palier I** : paracétamol.
- **Les analgésiques du palier II** : sont dits "centraux" ou "morphiniques"

faibles", car ils sont actifs sur la perception de la douleur au niveau cérébral. Ils sont utilisés seuls (par exemple le tramadol), ou en association avec les analgésiques de palier I (par exemple codéine-paracétamol, tramadol-paracétamol).

- **Les analgésiques du palier III** : regroupent des agonistes morphiniques forts et des agonistes antagonistes (Morphine, Oxycodone, Hydromorphone, Fentanyl).

Dans certains cas, les analgésiques peuvent être associés à des médicaments dits "adjuvants" ou "coanalgésiques" (AINS, antispasmodiques, anxiolytiques, corticoïdes, myorelaxants). Ce sont des médicaments dont l'effet antalgique propre est relativement modeste, mais qui, associés à un autre analgésique, peut renforcer ou compléter l'action de celui-ci, voire limiter la prescription de médicament opioïde.

b. Les agents modulateurs de l'os

Les biphosphonates (en chef de file : l'acide zolédronique) ; qui inhibe la résorption ostéoclastique osseuse.

Le Dénosumab : anticorps monoclonal qui inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et diminue ainsi la résorption osseuse.

Ces agents modulateurs de l'os, et à un degré supérieur le Dénosumab, réduisent significativement le taux de complications liées aux métastases osseuses notamment l'hypercalcémie, la compression médullaire et la fracture osseuse pathologique.

8.3 Les indications de chimiothérapie

8.2.1 Sarcome de tissu mou localisé :

a. En cas de tumeur résecable :

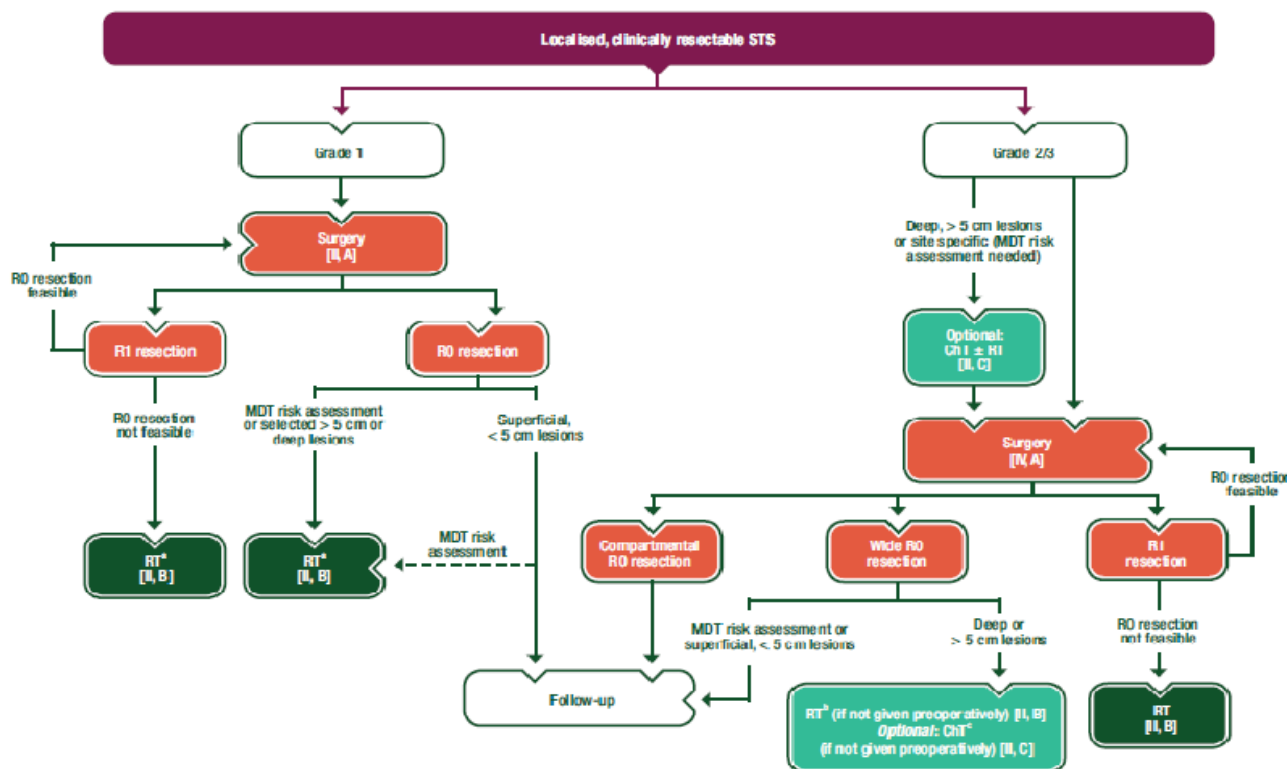


Figure 1. Management of localised, clinically resectable STS.

*RT can be omitted in selected cases; optional: isolated limb perfusion in highly selected cases.

²RT can be omitted in selected deep cases and added in selected superficial cases: to be administered preoperatively if problematic postoperatively.

³Extremity and superficial trunk, G3, deep, > 5 cm.

ChT, chemotherapy; MDT, multidisciplinary team; R0, no tumour at the margin; R1, microscopic tumour at the margin; RT, radiotherapy; STS, soft tissue sarcoma.

b. En cas de tumeur non résécable :

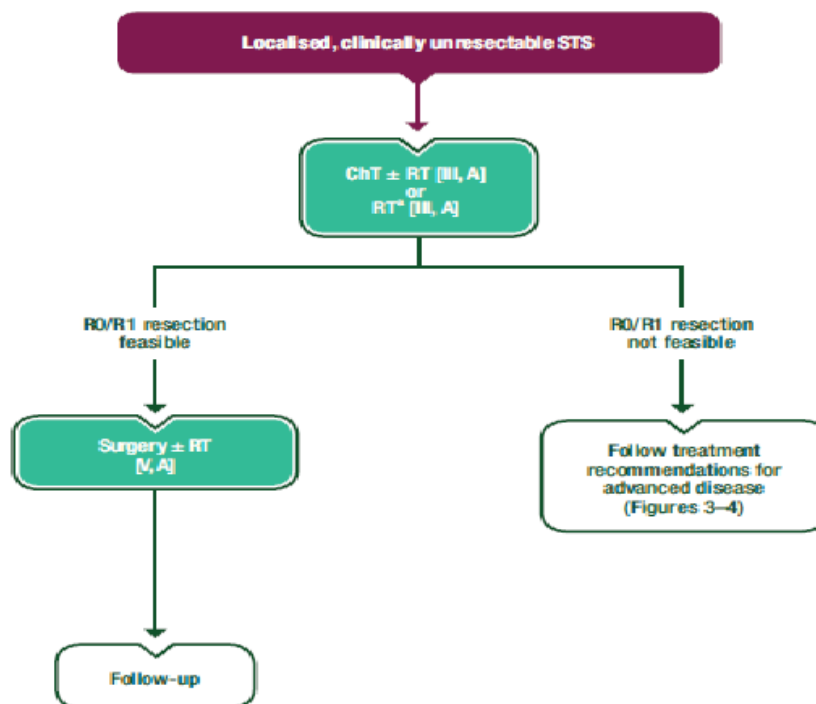


Figure 2. Management of localized, clinically unresectable STS.

*Optional: isolated limb perfusion in selected cases.

ChT, chemotherapy; R0, no tumour at the margin; R1, microscopic tumour at the margin; RT, radiotherapy; STS, soft tissue sarcoma.

8.2.2 Sarcome de tissu mou avancé ou métastatique

a. En cas de tumeur résecable :

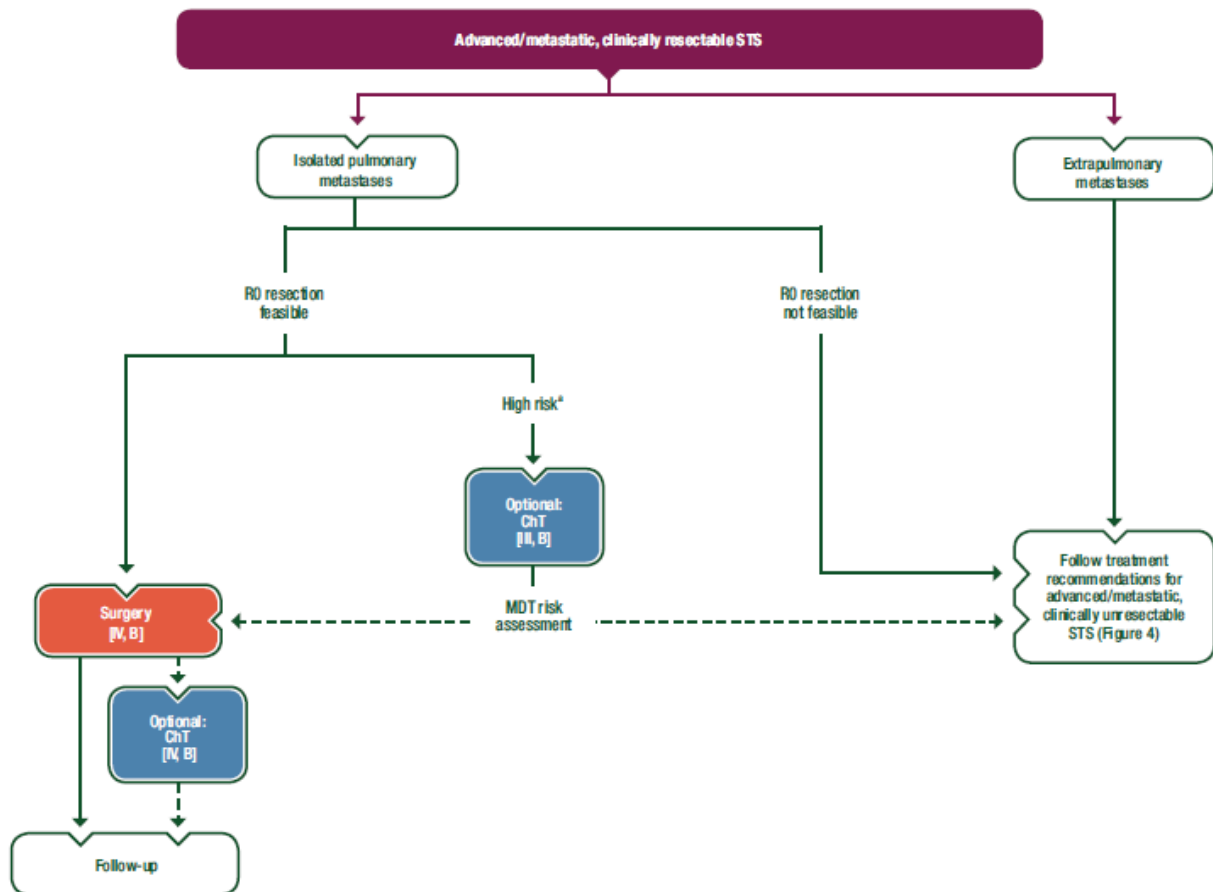


Figure 3. Management of advanced/metastatic, clinically resectable STS.

*Synchronous and/or multiple and/or bilateral lung metastases.

ChT, chemotherapy; MDT, multidisciplinary team; R0, no tumour at the margin; STS, soft tissue sarcoma.

b. En cas de tumeur non résécable :

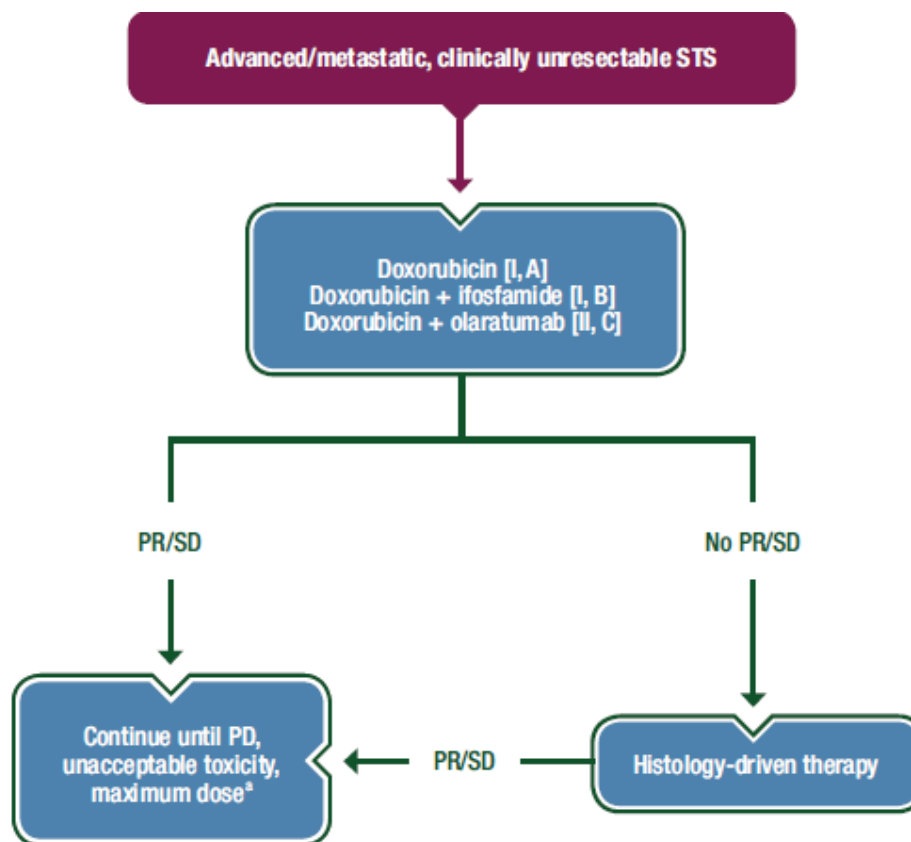


Figure 4. Management of advanced/metastatic, clinically unresectable STS.

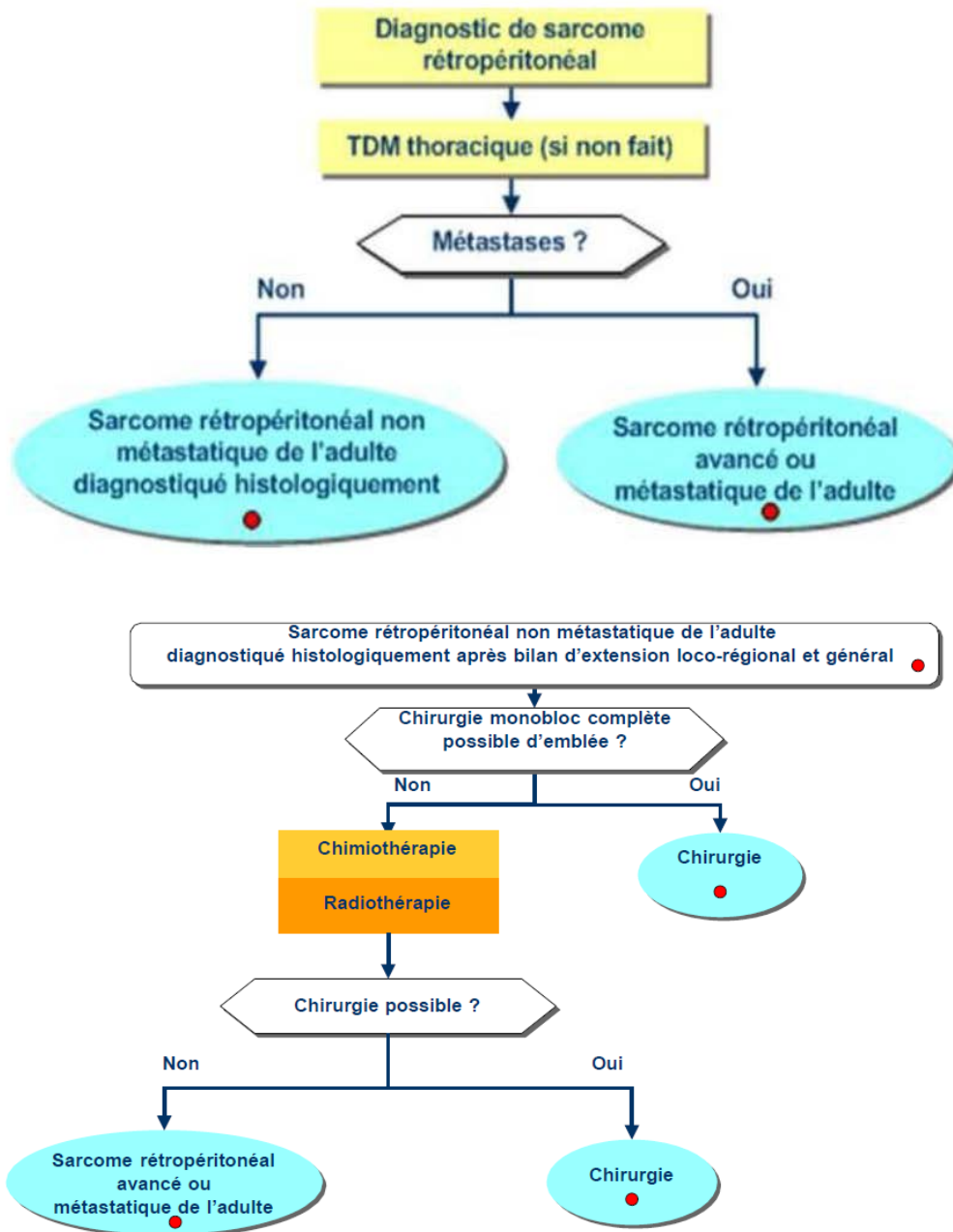
^aOlaratumab (if used) to be maintained as single agent after reaching the dose-limiting toxicity of doxorubicin.
 PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; STS, soft tissue sarcoma.

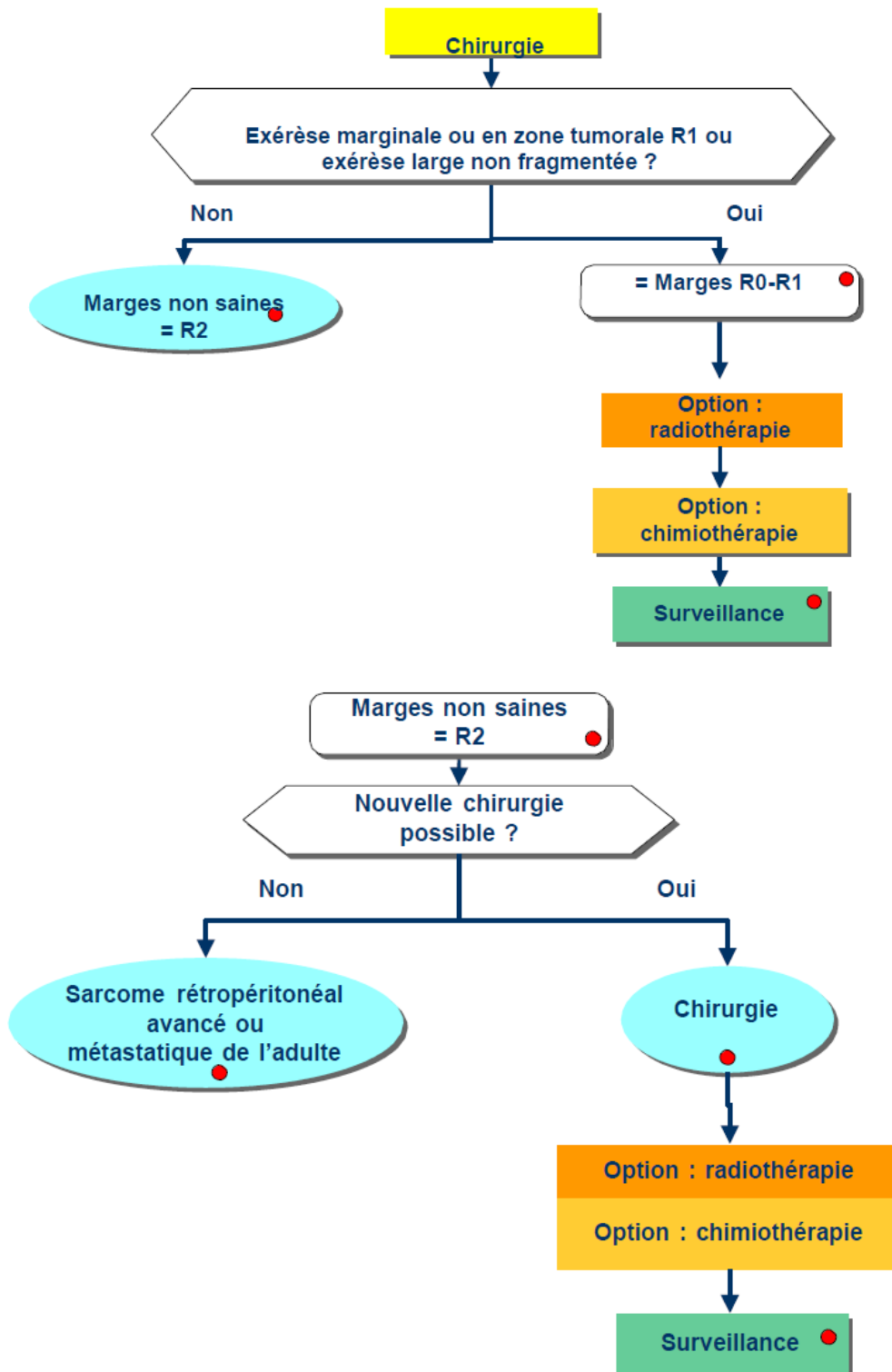
c. Les indications de la poly et de la monothérapie dans les stades avancés

Monothérapie (Doxorubicine)	Polychimiothérapie (Doxorubicine + ifosfamide)
1. Métastases inopérables (80%)	1. Métastases potentiellement résécables (20%)
2. Patients âgés	2. Patients jeunes
3. Métastases polyviscérales	3. Métastases pulmonaires
4. Sarcome de bas grade	4. Sarcome de haut grade

8.4 La stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique, est en fonction du stade de la maladie et du caractère complet ou non de la résection comme le suivant :





Les stratégies thérapeutiques adoptées chez tous les patients de notre série ont été prises en Réunions de Concertation Pluridisciplinaires. Elles ont toutes bien respectées les recommandations internationales.

9. Facteurs pronostiques

La littérature médicale en matière des sarcomes rétropéritonéaux est basée sur la combinaison de données de patients traités sur plusieurs décennies, ayant reçus différents régimes thérapeutiques, et présentant différents aspects cliniques. Ceci explique la difficulté de sortir avec des conclusions solides et définitives. Les résultats doivent donc être considérés avec précaution et seuls des facteurs retrouvés constamment pourront être retenus comme importants [145]. Le pronostic des sarcomes rétropéritonéaux est relativement mauvais par rapport aux sarcomes des tissus mous des membres et la résection adéquate reste le facteur pronostic majeur, suivie du grade histologique [23, 146, 147, 148, 149].

9.1 Facteurs de résécabilité

Les sarcomes rétropéritonéaux cumulent les mauvaises conditions de résécabilité retrouvées par Sastre-Garau dans l'étude multivariée du Groupe Français du Sarcome (GSF) [150] et qui sont:

- ✓ près d'un tiers sont diagnostiqués à un stade T3,
- ✓ plus de la moitié sont de haut grade (avec nécrose pour la plupart)
- ✓ et tous sont tronculaires profonds par définition [151].

Au sein des sarcomes rétropéritonéaux, le critère de résécabilité qui émerge des études pronostiques univariées est la nature anatomopathologique de la tumeur, retrouvée dans quatre études sur neuf [152, 151, 153, 154]. Les liposarcomes apparaissent plus facilement extirpables que l'ensemble des autres formes histopathologiques [152, 153, 154].

9.2 Facteurs pronostiques du contrôle local [155]

9.2.1 En analyse univariée

Dans la série de la monographie de l'AFC [155] : La concertation multidisciplinaire et la réalisation d'une biopsie percutanée guidée avant le geste chirurgical étaient des facteurs de bon pronostic pour le contrôle local. Le risque de récurrence était divisé par 2 en cas de concertation pluridisciplinaire et lorsque une biopsie percutanée guidée était effectuée par rapport à l'absence de biopsie. Une chirurgie élargie de principe aux organes adjacents permettait d'obtenir un risque de récurrence locale 4 fois moins important que les énucléations tumorales simples ou associées à des exérèses d'organes effectuées par nécessité. L'effraction peropératoire de la tumeur multipliait par 5 le risque de récurrence et donnait les mêmes chances de survie qu'une exérèse macroscopiquement incomplète. Le nombre de patients opérés par centre était un facteur pronostique. Le risque de récurrence était multiplié par environ 3 et 2 pour les centres ayant opéré entre 10 et 20 patients d'une part ou moins de 10 patients d'autre part, par rapport aux centres qui en ont opérés plus de 30. Sur le plan histologique, le bas grade et les liposarcomes bien différenciés étaient de meilleur pronostic. La qualité des marges chirurgicales était essentielle. Lorsque celles-ci étaient envahies, on observait environ 4 fois plus de récurrences locales que lorsqu'elles étaient saines. Enfin, la radiothérapie semblait avoir un effet bénéfique sur le contrôle local, mais il faut interpréter prudemment ces résultats, l'étude n'étant pas randomisée.

9.2.2 En analyse multivariée

a. Dans la série de la monographie de l'AFC [155] :

Les facteurs qui restaient significatifs sont la biopsie préopératoire, le grade, l'effraction tumorale peropératoire, les marges et le nombre de patients opérés par centre.

Une analyse de sensibilité a été effectuée sur le sous groupe de patients sans reliquat macroscopique et sans effraction tumorale peropératoire. Les facteurs qui demeuraient dans l'analyse multivariée sont les marges (corrélées au type de chirurgie) et les liposarcomes bien différenciés.

b. Dans quatre autres études multivariées

Elles ont évaluées les facteurs pronostiques de la rechute locale. Le grade a été retrouvé comme un facteur pronostique indépendant dans 2 études [23, 151]. Le type ou sous-type histologique a également été retrouvé comme un facteur pronostique indépendant dans 2 études [23, 156]. Dans la première, le liposarcome a augmenté le risque de rechute locale d'un facteur de 2,6 par rapport aux autres formes histologiques [23]. Dans la seconde étude, c'est la forme dédifférenciée du liposarcome qui a augmenté le risque de rechute locale de 3,6 fois par rapport à la forme différenciée [156]. La résection d'organes adjacents et la réalisation d'une radiothérapie ont été retrouvées comme facteurs pronostiques dans une étude [151].

9.3 Facteurs pronostiques de rechutes métastatiques

Quatre études multivariées ont évalué les facteurs pronostiques de la rechute métastatique. Le grade de malignité a été retrouvé comme facteur pronostique indépendant dans les 3 études incluant toutes les formes histologiques [110, 23, 151]. Dans la quatrième étude, qui n'a concerné que des sous-types de liposarcomes, la valeur pronostique du grade sur la rechute métastatique s'est effacée devant la différenciation [156]. Le type histologique a été retrouvé comme prédicteur de métastases dans 3 études [23, 151, 156]. Deux d'entre elles ont rapporté un plus faible risque de métastases pour les liposarcomes par rapport aux autres types histologiques [23, 151]. La troisième étude n'a porté que sur les

liposarcomes et a montré que la forme différenciée exposait à un risque métastatique 15 fois moindre que la forme dédifférenciée [156]. La résection complète et la résection d'organes adjacents ont été trouvées comme facteurs pronostiques dans une étude [151].

9.4 Facteurs pronostiques de survie globale

9.4.1 En analyse univariée

Dans la série de la monographie de l'AFC [155] :

a. Le geste chirurgical avait un impact sur la survie globale.

La nécessité de devoir réséquer des organes envahis par la tumeur étant péjorative. L'effraction tumorale augmentait le risque de décès d'un facteur 3, et la présence d'un reliquat macroscopique d'un facteur 4.

b. En histologie, le grade histopronostique et la qualité des marges de résection

Ils étaient également des facteurs pronostiques. Les sujets dont les marges étaient envahies décédaient environ 2 fois plus que les sujets dont les marges étaient saines.

c. L'impact des traitements péri-opératoires sur la survie globale

Il n'était pas significatif pour la radiothérapie et semblait défavorable pour les patients ayant reçu de la chimiothérapie. Mais la prescription de chimiothérapie était corrélée au grade.

9.4.2 En analyse multivariée

Dans la série de la monographie de l'AFC [155], le grade, l'effraction de la tumeur et la résection macroscopiquement incomplète sont les 3 facteurs qui restent significatifs. Une analyse de sensibilité a été effectuée sur le sous groupe de patients sans reliquat macroscopique et sans effraction tumorale. Les facteurs qui

demeurent dans l'analyse multivariée de ce sous groupe sont le grade et les liposarcomes bien différenciés.

Dans quatorze autres études multivariées qui ont évalué les facteurs pronostiques de la survie globale. Les facteurs pronostiques indépendants prépondérants retrouvés ont été le grade de malignité (10 études) et la réalisation d'une résection complète (9 études). La présentation métastatique initiale a été retrouvée comme facteur pronostique dans 3 études.

L'analyse multivariable des autres séries récentes fait sortir la résection complète et le grade histologique comme premiers facteurs déterminant la survie après résection complète [157, 16, 149, 158, 159].

Dans la série de the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) portant sur 500 sarcomes rétropéritonéaux le risque relatif de mortalité est de 4,7 lors de tumeurs non résécables, 4 lors de résection incomplète et 3,2 lors de grade histologique élevé [160].

9.5 Stades de classification

La classification du type de résection R s'applique mal aux sarcomes rétropéritonéaux. Il en est de même concernant la classification TNM/UICC en stades. D'autres critères de stratification pronostique sont donc nécessaires. Van Dalen et al. ont proposé une classification postchirurgicale basée sur les trois éléments suivants [161] : le grade de malignité (bas versus haut), la résection (complète versus incomplète), les métastases (absence versus présence). À partir de là, quatre groupes pronostiques harmonieusement répartis ont été établis. Ce système peut s'avérer utile. Son inconvénient est l'utilisation du système de grading de Hajdu qui est peu employé [162, 161].

10. La surveillance

Le but du suivi dans le cadre des sarcomes rétropéritonéaux est la détection des récurrences. Ces récurrences surviennent principalement au niveau local, puis sous forme de métastases pulmonaires et hépatiques. La découverte précoce des récurrences peut permettre un traitement chirurgical. Toutefois, l'importance de l'extension et de l'infiltration de la récurrence d'une part, et la fréquence de la différenciation tumorale d'autre part réduisent les possibilités d'exérèse. Il a été rapporté mais non prouvé qu'une réintervention permette d'augmenter la survie et la qualité de vie de ces patients [110, 23, 111, 112, 113, 114, 215]. Ainsi une surveillance post-traitement, clinique et radiologique, est recommandée. Contrairement aux sarcomes des membres, il n'y a pas de consensus ni sur les moyens ni sur le rythme de surveillance pour les sarcomes rétropéritonéaux. Mais sachant que les 2/3 des récurrences dans le cadre des sarcomes rétropéritonéaux surviennent au cours des 2 premières années et que le siège de prédilection des métastases est le poumon suivi par le foie, certains [116] recommandent de réaliser un examen clinique et un scanner thoraco-abdomino-pelvien tous les 4 mois pendant la première année, tous les 6 mois jusqu'à la 5^{ème} année, puis tous les ans par la suite.

Tableau N°11: la surveillance des sarcomes rétropéritonéales chez l'adulte En phase de rémission.

examens	1 ^{ère} année	2 ^{ème} à 5 ^{ème} année	5 ^{ème} à 10 ^{ème} année
Examens clinique	4 mois	6 mois	12 mois
TDM thoraco-abdomino-pelvienne	4 mois	6 mois	12 mois

CONCLUSION

Les sarcomes rétropéritonéaux sont des tumeurs rares et hétérogènes. Ils représentent 15% des sarcomes de tissus mous. Ils sont souvent diagnostiqués au stade de masse palpable. Le traitement de référence y compris lors de récurrences est la résection tumorale complète avec des marges saines et sans effraction. Dans ce but un élargissement aux organes de proximité est recommandé par certains auteurs. Cependant les contraintes anatomiques de l'espace rétropéritonéal et le volume tumoral souvent important limitent les possibilités d'avoir une clairance satisfaisante. La place de la radiothérapie et de la chimiothérapie reste à déterminer. Les études à venir vont probablement éclater les sarcomes de tissus mous en sous groupes de sensibilités différentes aux drogues cytotoxiques. Ainsi un protocole combinant chimiothérapie et radiothérapie et/ou hyperthermie régionale pourrait être adapté pour chaque sous groupe. Les thérapies ciblées semblent prometteuses dans certains sous types de sarcomes. Le scanner et l'imagerie par résonance magnétique sont d'un grand apport ; ils permettent de lier la masse au rétropéritoine, de faire une approche diagnostique de sa nature, de cibler la biopsie, de faire le bilan d'extension et d'établir la stratégie opératoire. La biopsie percutanée à l'aiguille protégée préopératoire est discutée. Elle est fiable, par voie rétropéritonéale le risque de dissémination est très réduit. Le diagnostic histologique pose des problèmes, surtout avec l'utilisation de micro biopsies, ainsi le recours aux techniques d'immunohistochimie est fréquent et d'une grande aide. Deux facteurs pronostiques sont retrouvés par la majorité des auteurs ; la qualité des marges d'exérèse et le grade histologique. L'évolution est marquée par la survenue fréquente de récurrences locales. Les taux des récurrences locales et de la survie globale à 5 ans après exérèse complète sont respectivement de 65% et de 48%. Afin d'optimiser les résultats thérapeutiques de ces tumeurs rares et très variés une prise en charge multidisciplinaire spécialisée est recommandée.

A travers la littérature, on peut déduire que les sarcomes rétropéritonéaux sont en général de bon pronostic si elles son diagnostiquées à un stade précoce. Cependant, dans notre étude un pronostic réservé a été documenté. Cette discordance est due à plusieurs facteurs :

- Le nombre limité de patients inclus dans l'étude en comparaison avec celui d'autres séries revues dans la littérature.
- Le retard de diagnostic lié à un retard de consultation.
- Le taux élevé des stades avancés et métastatiques dans notre série. Par conséquent, le traitement était principalement palliatif et le pronostic a été défavorable.

RESUME

Résumé

Les sarcomes rétropéritonéaux : A propos de 11 cas.

Introduction :

Les sarcomes rétropéritonéaux sont des tumeurs rares et hétérogènes et représentent 15% des sarcomes de tissus mous. Le traitement fondamental est une chirurgie complète avec marges saines et sans effraction, mais celle-ci est souvent difficile. Le pronostic de ces tumeurs reste défavorable en rapport avec un taux élevé des récurrences locorégionales. Une prise en charge multidisciplinaire est obligatoire. Cette étude a pour objectif de décrire les caractères épidémiologiques, cliniques, biologiques, anatomo-pathologiques, et surtout les résultats thérapeutiques et le pronostic des sarcomes rétropéritonéaux.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur une série de cas de sarcomes rétropéritonéaux colligés au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès durant une période de 8 ans [Janvier 2011 et Décembre 2018]. Les données épidémiologiques, cliniques, pathologiques ainsi que les résultats thérapeutiques ont été analysés par logiciel Excel.

Résultats :

Les sarcomes rétropéritonéaux représentent une incidence annuelle de 1,375 cas par an au service d'oncologie Hassan II Fès. L'âge médian de population étudiée est de 60,63 ans [29-90 ans] et le sexe-ratio était de 0,375.

La douleur abdominale a été le signe révélateur le plus fréquent. Et La majorité des patients ont gardé un état général assez conservé.

Les examens de l'imagerie ont objectivés : 6 cas de sarcomes rétropéritonéaux métastatique (54,54 % des cas), 3 cas de sarcomes

rétropéritonéaux localement avancés (27,27 % des cas), 2 cas de sarcomes rétropéritonéaux localisés (18,19 % des cas).

L'examen anatomopathologique a diagnostiqué les liposarcomes chez 45,46% des cas et les léiomyosarcomes chez 54,54% des cas.

La chirurgie a été mise en œuvre dans 4 cas, et a été complète et sans résidu microscopique. Mais 2 patients ont rechutés après un délai moyen de 18 mois.

Aucun patient n'a reçu une radiothérapie sur la tumeur primitive.

Une seule patiente a bénéficié d'une chimiothérapie d'induction dans l'objectif d'obtenir une réponse tumorale et une résection chirurgicale secondaire. Aucun cas n'a bénéficié de chimiothérapie adjuvante. Tandis que 7 cas ont été traités par une chimiothérapie palliative.

Dans la majorité des cas, les tumeurs ont répondu partiellement à la chimiothérapie avec une progression chez deux cas et une stabilité de la maladie chez deux autres cas.

Après un suivi médian de 24 mois, la survie globale médiane de tous stades confondus était de 15 mois [3-80 mois].

Conclusion :

Les sarcomes rétropéritonéaux sont des tumeurs rares et très agressives et nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire.

Le traitement de référence des sarcomes rétropéritonéaux est la chirurgie y compris lors des récurrences locales. La chimiothérapie est souvent réservée aux tumeurs localement avancées non résécables et aux formes métastatiques. Les drogues utilisées sont les mêmes que celles utilisées pour les sarcomes des tissus mous des autres localisations.

Abstract

retroperitoneal sarcomas : About 11 cases.

Introduction :

Retroperitoneal sarcomas are rare and heterogeneous tumors and account for 15% of soft tissue sarcomas. The basic treatment is the complete surgery with healthy margins and no break-in, but this is often difficult. The prognosis of these tumors remains unfavorable given the high rate of locoregional recurrences. In order to optimize the therapeutic results of these rare tumors, multidisciplinary care is mandatory. The aim of this study is to describe the epidemiological, clinical, biological, anatomo-pathological characteristics, and especially the therapeutic results and the prognosis of retroperitoneal sarcomas.

Materials and methods:

This is a retrospective study of a serie of cases of retroperitoneal sarcoma collected in the medical oncology department at Hassan II University Hospital of Fez during a period of 8 years [January 2011 and December 2018]. Epidemiological, clinical and pathological data as well as therapeutic results were analyzed by Excel software.

Results:

Retroperitoneal sarcomas represent an annual incidence of 1.375 cases per year in Hassan II Fez Oncology Department. The median age in our study was 60.63 years [29–90 years] and the sex ratio was 0.375.

Abdominal pain was the most common telltale sign. And the majority of the patients kept a general state quite preserved.

Staging has revealed 6 cases of metastatic retroperitoneal sarcomas (54.54% of cases), 3 cases of locally advanced retroperitoneal sarcomas (27.27% of cases) and 2 cases of localized retroperitoneal sarcomas (18.19%). cases).

Histological examination has diagnosed liposarcomas in 45.46% of cases and leiomyosarcomas in 54.54% of cases.

The surgery was implemented in 4 cases, and it was complete and without microscopic residue. But 2 patients relapsed after an average of 18 months.

No patient received radiation therapy on the primary tumor.

Only one patient received induction chemotherapy for the purpose of achieving tumor response and secondary surgical resection. No cases received adjuvant chemotherapy. While 7 cases were treated with palliative chemotherapy.

In the majority of cases, the tumor responded partially to chemotherapy with progression in two cases and disease stability in two other cases.

After a median follow-up of 24 months [3 – 80 months], the median overall survival of all stages was 15 months [3–80 months].

Conclusion:

Retroperitoneal sarcomas are rare and very aggressive tumors and require multidisciplinary care.

The standard treatment for retroperitoneal sarcomas is surgery including local recurrence. Chemotherapy is often reserved for locally advanced unresectable tumors and metastatic forms. The drugs used are the same as those used for soft tissue sarcomas of other locations.

ملخص :

السرقومات الخلف صفاقية : بخصوص 11 حالة

مقدمة:

السرقومات الخلف صفاقية هي سرطانات جد نادرة و متنوعة إذ تمثل حوالي 15% من سرقومات الأنسجة الضامة. علاجها الأساسي يتمثل في البتر الجراحي الكامل مع التأكد من سلامة حدوده و عدم انفلاق حدودها. و هو أمر صعب شيئا ما. إذ يعتبر العامل المنذر الوحيد الأساسي في مجموعة من الدراسات. و تتميز هذه الأورام بارتفاع معدل رجوعها في موضعها الأصلي. و من أجل تحسين النتائج العلاجية لهذه الأورام النادرة ، فإن الرعاية متعددة التخصصات تعتبر إلزامية. و ومع ذلك ، فقد لوحظت اختلافات مهمة في الاستجابة العلاجية و في معدل البقاء على قيد الحياة. و الهدف من هذه الدراسة هو وصف الخصائص الوبائية والسريرية والبيولوجية والتشريحية المرضية ، وخاصة النتائج العلاجية والتشخيصية للسرقومات الخلف صفاقية

اليات وطرق العمل:

هذه الدراسة هي دراسة رجعية لسلسلة من حالات ساركوما خلف الصفاقية تم جمعها في قسم الأورام الطبي في المستشفى الجامعي بفاس خلال مدة 8 عامًا [مابين يناير لسنة 2011 و ديسمبر لسنة 2018]. و قد تم تحليل البيانات الوبائية والسريرية والمرضية وكذلك النتائج العلاجية بواسطة برنامج EXCEL .

النتائج:

خلال دراستنا تبين أن المعدل السنوي للساركومات خلف الصفاقية هو 1,375 حالة في كل سنة بقسم الأورام الطبي في المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس. إذ أن العمر المتوسط للسكان الذين شملتهم الدراسة هو 60.63 سنة [29-90 سنة] و نسبة الجنس هي 0.375.

و كشفت دراسات التصوير عن 6 حالات من الساركومات خلف الصفاقية النقيلية (54.54 % من الحالات) ، 3 حالات من الساركومات خلف الصفاقية المتقدمة محليا (27.27 % من الحالات) وحالتان من الساركومات خلف الصفاقية المحلية (18.19 % من الحالات).

الفحص النسيجي شخص ساركومة الدهون عند 45.46 % من الحالات وساركوما الأنسجة اللحمية عند 54.54 % من الحالات.

تم تنفيذ الجراحة في 4 حالات ، وكانت كاملة وبدون بقايا مجهريية. لكن مرضيين انتكسا بعد 18 شهراً في المتوسط.

لم يتلق أي مريض العلاج الإشعاعي على الورم الرئيسي.

تلقت مريضة واحدة فقط العلاج الكيميائي التعريفي لغرض استئصال الورم جراحيا بعد تحقيق استجابة. لا توجد حالات تلقت العلاج الكيميائي المساعد. تم علاج 7 حالات بالعلاج الكيميائي الملطف. في معظم الحالات ، استجاب الورم جزئياً للعلاج الكيميائي مع تقدم في حالتين واستقرار المرض في حالتين آخرين. بعد متابعة متوسطة لمدة 24 شهراً (من 3 إلى 80 شهراً) ، لاحظنا و معدل بقاء خالٍ من التقدم لمدة 7 أشهر [من 3 إلى 12 شهراً] و معدل بقاء متوسطاً على قيد الحياة لجميع المراحل من 15 شهراً [3-80 شهراً].

الخلاصة:

السرقومات الخلف صفاقية هي أورام نادرة وعدوانية للغاية وتشكل مشاكل محددة من التشخيص التشريحي إلى الإستراتيجية العلاجية ؛ إذ تتطلب رعاية متعددة التخصصات. العلاج القياسي لهذه الأورام هو الجراحة بما في ذلك حالات التكرار المحلي. غالباً ما يتم الاحتفاظ بالعلاج الكيميائي للأورام غير القابلة للإزالة جراحياً والأشكال المتقدمة محلياً. الأدوية المستخدمة هي نفسها المستخدمة في ساركومات الأنسجة الضامة في مواقع أخرى.

ANNEXES

EXAMEN CLINIQUE

Conscience :GCS..... : bon[] moyen [] altéré []

Amaigrissement : 1 [] OuiKg/mois 2 [] Non

Masse abdominale : oui : [] Non : []

Son siège :

Adénopathies : 1 [] Oui 2 [] Non

OMI : 1 [] Oui 2 [] Non

Autres :

.....
.....
.....

IMAGERIE :

ASP : 1 [] Oui 2 [] Non

- Résultats :

.....
.....

Ecographie abdominopelvienne : 1 [] Oui 2 [] Non

- Résultat :

.....
.....
.....
.....
.....

TDM thoracoabdominopelvienne: 1 [] Oui 2 [] Non

- Le siège :
- La taille (en mm)
- La densité : tissulaire [] homogène [] hétérogène []

- Envahissement locorégional 1 [] Oui 2 [] Non

- autres résultats :

.....
.....

IRM : 1 [] Oui 2 [] Non

• Résultats :

.....
.....
.....
.....
.....

Urographie digestive : 1 [] Oui 2 [] Non

• Résultats :

.....
.....
.....
.....

Scintigraphie osseuse : 1 [] Oui 2 [] Non

• Résultats :

.....
.....

PET-scan : 1 [] Oui 2 [] Non

• Résultats :

.....
.....
.....

DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE

Ponction biopsie

- scannoguidée : 1 [] Oui 2 [] Non
- Biopsie exérèse : 1 [] Oui 2 [] Non

Date de diagnostic anatomopathologique :

Type histologique :

- Liposarcome 1 [] Oui
- Léomyosarcom 2 [] Oui
- Rhabdomyosarcome 3 [] Oui
- Angiosarcome 4 [] Oui
- sarcome fibrohistiocytaire 5 [] Oui
- autres types :

Chirurgie

Chirurgie: 1 Oui 2 Non

- Date de chirurgie :
- Exérèses complètes : 1 Oui 2 Non
- Exérèses incomplètes : 1 Oui 2 Non

Voie d'abord :

Pièce opératoire : taille (mm)

.....

Complications chirurgicales

.....

Radiothérapie

Radiothérapie : 1 Oui 2 Non

- Adjuvante exclusive associée à la chimiothérapie
- Date de début :
- Dose :
- Étalement :
- Fractionnement :
- Complications : 1 Oui 2 Non

Chimiothérapie

Chimiothérapie :

- Adjuvante [] néoAdjuvante [] exclusive []
- Protocol
- Nombre de cures Date de début :

Évaluation clinique [] bonne [] stabilité [] altération

Evaluation radiologique :

- Réponse 1 [] Partielle 2 [] complète
- Stabilité 1 [] Oui 2 [] Non
- Progression 1 [] Oui 2 [] Non

Évolution et Pronostic

- Un suivi médian de mois, extrêmes[...-...mois].
- Une Survie Sans Rechute médiane de... mois, extrêmes [...-... mois] chez les patients ayant reçu un traitement curatif (chirurgie+/-...)
- Une Survie Sans Progression médiane de... mois [...-...mois] chez les patients ayant reçu un traitement palliatif.
- Une survie globale médiane de mois extrêmes [...-...mois].

Annexe 2 : Critères de réponse au traitement :

Lésions cibles :

Réponse complète (RC) : Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension <10 mm dans leur plus petit axe

Réponse partielle (RP) : Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).

Progression (PD) : Augmentation ≥ 20 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (NADIR), y compris la visite de baseline. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm. Nota bene : l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est également considérée comme progression.

Stabilisation (SD) : Ni RP (ou RC), ni PD.

Lésions non-cibles

Réponse complète : Disparition de toutes les lésions non-cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint un petit diamètre < 10 mm.

Réponse incomplète – Stabilisation : Persistance d'au moins une lésion non cible et/ou marqueur tumoral au-dessus des normales.

Progression : Augmentation indiscutable de la taille des lésions non-cibles ou apparition d'une nouvelle lésion.

Réponse globale :

Lésions cibles	Lésions non-cibles	Nouvelle lésion	Réponse globale
RC	RC	Non	= RC
RC	Non RC/Non PD	Non	= RP
RC	Non évalué	Non	= RP
RP	Non PD ou pas tous évalués	Non	= RP
SD	Non PD ou pas tous évalués	Non	= SD
Pas tous évalués	Non PD	Non	= Non-évaluable
PD	Indifférent	Oui ou non	= PD
Indifférent	PD	Oui ou non	= PD
Indifférent	Indifférent	Oui	= PD

REFERENCES

- 1 Azagra J S, Alle J L, Van Velthoven R, Buchin R, De Prez C. Liposarcome rétropéritoneal : à propos de trois observations et une revue de la littérature Rev.Med.BruX. 1986 ;7 :557-560.
- 2 Frases S, Palasciano N. A case of giant retroperitoneal sarcomas. Chirurgia Italiana 2002; 54 (1):95-98.
- 3 Lecumberri S N, Martinez M V, Rodriguez M M, Elsmari S K, Alonso J G. Liposarcoma retroperitoneal gigante. Arch. Esp. de Urol. 1993, 46 (3), Pages: 234 - 236.
- 4 Wolfhagen F H.J, Mensing J W A, Veen H F, Dee A. Late recurrence of liposarcoma simulating adenoma of the duodenum. The Netherlands Journal of Medicine. 1999, 54, Pages: 231 - 234.
- 5 Hsiao JC, Yang YC, Kin WC, Lin YN, Wang KG. Primary retroperitoneal liposarcoma mimicking ovarian cancer, a case report. Ch Med J (Taipei), 1998, 61, Pages: 295 - 300.
- 6 N Benissa, K Soualy, N Alouta, M Kafih, N O Zerouali. Les tumeurs rétropéritonéales primitives de l'adulte: à propos de 11 cas. Annales d'urologie 37 (2003) 252 - 257.
- 7 Adil Aitsakel, MD ; Hachem Elsayegh, MD ; Lounis Benslimane, MD ; Yassine Nouini, MD.
Tumeurs rétropéritonéales primitives. Service d'Urologie A, CHU Ibn Sina, Rabat Can Urol Assoc J 2015;9(11-12):E873-8.
- 8 J Soufran, L. P Doutre, Ph Andurand. Volumineuses tumeurs de l'espace sous et rétropéritonéal : A propos de 14 observations recueillies en 4 ans. Bordeaux médical, 1986, 19, pages : 139 - 145.
- 9 Fekete F C, Clot PH, Lortat -Jacob J L. Tumeurs rétropéritonéales: A propos de 21 observations. Ann. Chir, 1978, 32 (10), pages : 765 - 772.
- 10 Boris Azeau A, Guivarch M. Les tumeurs rétropéritonéales primitives. Masson, Paris monographie de l'A.F.C, 1981.

- 11 Jaques DP, Coit DG, Hajdu SI, Brennan MF. Management of primary and recurrent soft-tissue sarcoma of the retroperitoneum. *Ann Surg* 1990;212:51-9.
- 12 Herman K, Gruchala A, Niezabitowski A, Glinski B, Lackowska B. Prognostic factors in retroperitoneal sarcomas: ploidy of DNA as a predictor of clinical outcome. *J Surg Oncol* 1999;71(1):32-5.
- 13 Malerba M, Doglietto GB, Pacelli F, Carriero C, Caprino P, Piccioni E et al. Primary retroperitoneal soft tissue sarcomas: results of aggressive surgical treatment. *World J Surg* 1999; 23(7):670-5.
- 14 van Dalen T, Van Geel AN, van Coevorden F, Hoekstra HJ, Albus-Lutter C, Slootweg PJ et al. Soft tissue carcinoma in the retroperitoneum: an often neglected diagnosis. *Eur J Surg Oncol* 2001;27(1):74-9.
- 15 Hassan I, Park SZ, Donohue JH, Nagorney DM, Kay PA, Nascimento AG et al. Operative management of primary retroperitoneal sarcomas: a reappraisal of an institutional experience. *Ann Surg* 2004;239(2):244-50.
- 16 Alvarenga JC, Ball AB, Fisher C, Fryatt I, Jones L, Thomas JM. Limitations of surgery in the treatment of retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg* 1991;78:912-6.
- 17 Maale M, Ben Youssef A, Nasr R . Les liposarcomes: Etude épidémiologique. *La tunisie Medicale*, 1989 Mars, 67, Page: 3.
- 18 P Maseelall, J C Robins, D B Williams . Stabilisation and regression of a recurrent desmoid tumor with the antiestrogen toremifene *Fertility and Sterility*, Volume 84, N02, August 2005, Pages 509.e11 - 509.e13.
- 19 C J Shields, D C Winter, W O Kirwan, H P Redmod . Desmoid tumors *EJSO*, 27, 2001, Pages 701 - 706.
- 20 F De Cian, E Delay, R Charles Rudigoz, D Ranchère, M Rivoire . Desmoid Tumor Arising in a Cesarean Section Scar during Pregnancy: Monitoring and Management *Gynecologic Oncology* , 75, 1999, Pages 145 - 148.

- 21 H Hauser, Hans J. Mischinger, A Beham, A Berger, H Cerwenka , J Razmara, H Fruhwirth, G Werkgartn. Cystic retroperitoneal lymphangiomas in adults European Journal of Surgical Oncology, Volume 23, Issue 4, August 1997, Pages 322 – 326.
- 22 J L Hornick , Christopher DM Fletcher. Fletcher Intraabdominal cystic lymphangiomas obscured by marked superimposed reactive changes: Clinicopathological analysis of a series Human Pathology, Volume 36, Issue 4, April 2005, Pages 426 – 432.
- 23 Lewiss JJ, Leung D, Woodruff JM ; Retroperitoneal soft-tissue sarcoma : analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. Ann Surg 1998; 228: 355–65.
- 24 Coindre JM, Terrier PH, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V, et al.. Prognostic factors in adulte patients with locally controlled STS. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. J Clin Oncol 1996, 14: 869–877.
- 25 BONVALOT S. Sarcomes retroperitoneaux : 1. Histoire naturelle et évaluation pré-opératoire. J. Chir 1999 ; 136 : 5–9.
- 26 PISTERS PWT, O'SULLIVAN B. Retroperitoneal sarcomas : combined modality treatment approaches. Curr Opin Oncol 2002, 14 : 400–405.
- 27 WINDHAM TC, PISTERS PWT. Retroperitoneal sarcomas. Cancer Control 2005, 12, 36–43.
- 28 MENDENHALL WM, ZLOTECKI RA, HOCHWALD SN et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma. Cancer 2005, 104 : 669–675.
- 29 CORMIER JN, POLLOCK RE. Soft tissue sarcomas. CA Cancer J Clin 2004 ; 54 : 94– 109.

30 G Garcia, S Garcia, M Baciuchka, L Georges, A Sarran, D Rossi.

Tumeurs rétropéritonéales primitives de l'adulte. 2008 Elsevier Masson SAS. 18-083-A-10.

31 Guzman-Valdivia Gomez G, Morinelli-Urustizaga A, Martinez- Sanchez S, Ortiz-Valdivia M.

Ultrasonography with contrast agent for diagnosis of benign retroperitoneal cyst. Case report. *Cir Cir* 2005;73: 303-5.

32 Nishino M, Hayakawa K, Minami M, Yamamoto A, Ueda H, Takasu K. Primary retroperitoneal neoplasms: CT and MRI imaging findings with anatomic and pathologic diagnostic clues. *Radiographics* 2003;23: 45-57.

33 Merran S, Karila-Cohen P, Vieillefond A. Primary retroperitoneal tumors in adults. *J Radiol* 2004;85:252-64.

34 François J. BIDAULT, Daniel VANEL, Alexandra ATHANASIOU, Frédéric PIGNEUR, Isabelle LOPEZ, Peter PETROW, Robert SIGAL, Sylvie BONVALOT Imagerie des sarcomes rétropéritonéaux *Bull Cancer* 2006 ; 93 (12) : 1167-74.

35 NISHINOM., HAYAKAWAK., MINAMI M., YAMAMOTO A., UEDA H., TAKASUK.

Primary retroperitoneal neoplasms: CT and MRI imaging findings with anatomic and pathologic diagnostic clues *Radiographics* 2003; 23: 45-57.

36 DERAKHSHAN., NEUBAUERS., BRAUN M., HEIDENREICHA., ENGELMANNU P. Giant retroperitoneal hemangiopericytome with paraneoplastic gynecomastia. Case report and literature review *Urol.Int.* 1999; 62: 223-225.

37 TSENG C.A., PAN Y.S., SUY.C., JAN C.M., WANG W.M. Extrarenal retroperitoneal angiomyolipoma: case report and review of the literature *Abdom. Imaging.* 2004; 29: 721-723.

38 PARK J.H., KANGK.P., LEES.J., KIMC.H., PARKT.S., BAEKH.S. A. case of ruptured pheochromocytoma with an intratumoral aneurysm managed by coil embolization *Endocr.J.* 2003 ; 50 : 653-656.

- 39 G Garcia, S Garcia, M Baciuchka, L Georges, A Sarran, D Rossi. Tumeurs rétropéritonéales primitives de l'adulte. 2008 Elsevier Masson SAS. 18-083-A-10.
- 40 Braedel.HU, Schindlec.E, Rzelak.L. Importance de la tomodensitométrie dans l'exploration diagnostique des tumeurs rétrpéritonéales. Journal d'urologie, 1983, 89 (1), pages : 53 - 59.
- 41 X. Duranda,, T. Murez, A. Fléchon, L. Rocher, P. Camparo, N. Morel-Journal, P.-H. Savoie, L. Ferretti, P. Sèbe, A. Méjean. CCAFU french national guidelines 2016-2018 on retroperitoneal sarcoma. Progrès en Urologie (2016), 27, Suppl. 1 S183-S190.
- 42 Cohan R, Esur. Pathologie tumorale du rétro péritoine. Journal d'urologie 2004.
- 43 Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchère D, 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.
- 44 Beahrs.OH, Henson.DE, Hutter.RVP et coll. Manual for staging of cancer, AJC on cancer, 4th, pages: 145 - 149 Philadelphia J.B Lippincott company, 1992
- 45 Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. 2010;17:1471-4.
- 46 Rossi D, Delepero JR, Jacque Mierj et coll. Tumeurs rétropéritonéales primitives. Editions techniques-EMC (paris-France), Néphro Urol, 18 083-A-10, Cancerologie, 60-18- 250-A-10. 1993, 10p.
- 47 Van Doorn RC, Gallee MP, Hart AA, Gortzak E, Rutgers EJ, van Coevor-den F, et al. Resectable retroperitoneal soft tissue sarcomas. The effect of extent of resection and postoperative radiation therapy on local tumor control. Cancer 1994;73:637-42.

- 48 Gilbeau L, Kantor G, Stoeckle E, Lagarde P, Thomas L, Kind M, et al. Surgical resection and radiotherapy for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2002;65:137–43 [Comment on: *Radiother Oncol* 2002 Dec;65:133–6.].
- 49 S. Bonvalot .Sarcomes rétropéritonéaux : 2. Traitement chirurgicale et complémentaire *J Chir*, 136, 1999, Pages 61 – 66.
- 50 F. Kristian Storm, David, M. Mahvi . Diagnosis and Management of retroperitoneal soft-tissue sarcoma *Ann Surg*, Volume 214, N01, July 1991, Pages 2 – 10.
- 51 Tan MCB, Brennan MF, Kuk D, et al. Histology-Based Classification Predicts Pattern of Recurrence and Improves Risk Stratification in Primary Retroperitoneal Sarcoma. *Ann Surg* 2016;263:593–600.
- 52 Fein DA, Lee WR, Lanciano RM, Corn BW, Herbert SH, Hanlon AL, et al. Management of extremity soft tissue sarcomas with limb-sparing surgery and postoperative irradiation: do total dose, overall treatment time, and the surgery– radiotherapy interval impact on local control *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:969–76.
- 53 Willet.C.G, Suit.H.D, Tepper.J.E, Mankin.H.J, Convery.K, Rosenberg.A.L, Wood.W.C. Intraoperative Electron Beam Radiation Therapy for retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer* 68; 1991, Pages 278 – 283.
- 54 Swanson EL, Indelicato DJ, Louis D, Flampouri S, Li Z, Morris CG, et al. Comparison of three– dimensional (3D) conformal proton radiotherapy (RT), 3D conformal photon RT, and intensity– modulated RT for retroperitoneal and intra– abdominal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1549–57.
- 55 Van De Voorde L, Delrue L, Van Eijkeren M, De Meerleer G.
Radiotherapy and surgery– an indispensable duo in the treatment of retroperitoneal sarcoma. *Cancer* 2011;117:4355–64

- 56 Rabbii.R, Benjelloun.M, Benlemlih.A, Skali.K, Bennani.S, El Mrini. M. La fibrose rétropéritonéale à extension pelvienne : à propos d'un cas. Annales d'urologie, 2003, 37, Pages : 68 – 70
- 57 Elotmany.A, Hachi.H, El Marjani. M, Errihani.H, Tijami.F, Jilali. a, Benjelloun. S, Souadka.A. Les sarcomes rétropéritonéaux. Médecine du maghreb.2001; n°88, 61–63.
- 58 N.Maamouri, I.Cheith, H.Ouerghi, A.Oukaa, N.Belkahla, E.Mnif. Liposarcome rétropéritonéal géant. A propos d'un cas La revue de médecine interne 26, 2005, Pages : 145–148
- 59 Pezner RD, Liu A, Chen YJ, Smith DD, Paz IB. Full– dose adjuvant postoperative radiation therapy for retroperitoneal sarcomas. Am J Clin Oncol 2011;34:511–6.
- 60 B.Koseoglu, M.Ulusoy, T.Karsitag . A retroperitoneal dermoid cyst which causes mechanical jaundice European Journal of Radiology extra, 55, 2005, pages : 61–63
- 61 Ralph E, Duncan , Arthur T Evans . Diagnosis of primary retroperitoneal tumors The journal of Urology, volume 117, Janvier 1977, pages: 19 – 23.
- 62 Jacobs EM. Combination chemotherapy of metastatic testicular germinal cell tumors and soft part sarcomas. Cancer. 1970;25:324–332.
- 63 O'Bryan RM, Baker LH, Gottlieb JE, et al. Dose response evaluation of Adriamycin in human neoplasia. Cancer. 1977;39:1940–1948.
- 64 Gottlieb JA, Baker LH, Quagliana JM, et al. Chemotherapy of sarcomas with a combination of Adriamycin and dimethyl triazeno imidazole carboxamide. Cancer. 1972;30:1632–1638.
- 65 Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first–line treatment of advanced or metastatic soft–tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15:415–423.

- 66** Tap WD, Jones RL, Chmielowski B, et al. A randomized phase Ib/ II study evaluating the safety and efficacy of olaratumab (IMC- 3G3), a human anti-platelet-derived growth factor a (PDGFRa) monoclonal antibody, with or without doxorubicin (Dox), in advanced soft tissue sarcoma (STS) [abstract]. *J Clin Oncol.* 2015;33S. Abstract 10501.
- 67** Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, et al. Results of 2 consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am J Clin Oncol.* 1998;21:317-321.
- 68** Gottlieb JA, Benjamin RS, Baker LH, et al. Role of DTIC (NSC- 45388) in the chemotherapy of sarcomas. *Cancer Treat Rep.* 1976; 60:199-203.
- 69** Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol.* 2016;34:786-793.
- 70** Schoffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387:1629-1637.
- 71** Omura GA, Major FJ, Blessing JA, et al. A randomized study of Adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer.* 1983;52:626-632.
- 72** Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol.* 1993;11:1276-1285.
- 73** Bramwell VH, Mouridsen HT, Santoro A, et al. Cyclophosphamide versus ifosfamide: preliminary report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcomas. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1986; 18(suppl 2):S13-S16.

- 74** Stuart–Harris RC, Harper PG, Parsons CA, et al. High–dose alkylation therapy using ifosfamide infusion with mesna in the treatment of adult advanced soft–tissue sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1983;11:69–72.
- 75** Benjamin RS, Legha SS, Patel SR, Nicaise C. Single–agent ifosfamide studies in sarcomas of soft tissue and bone: the MD Anderson experience. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1993;31(suppl 2):S174– S179.
- 76** Patel SR, Vadhan–Raj S, Papadopolous N, et al. High–dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies—dose–response and schedule dependence. *J Clin Oncol.* 1997;15:2378–2384.
- 77** Schwartz GK. Trabectedin and the L–sarcomas: a decade–long odyssey. *J Clin Oncol.* 2016;34:769–771.
- 78** Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of 2 different schedules. *J Clin Oncol.* 2009;27:4188–4196.
- 79** Schoffski P, Ray–Coquard IL, Cioffi A, et al. Activity of eribulin mesylate in patients with soft–tissue sarcoma: a phase 2 study in 4 independent histological subtypes. *Lancet Oncol.* 2011;12:1045– 1052.
- 80** Schoffski P, Maki RG, Italiano A, et al. Randomized, open–label, multicenter, phase III study of eribulin versus dacarbazine in patients with leiomyosarcoma and adipocytic sarcoma [abstract]. *J Clin Oncol.* 2015;33S. Abstract LBA10502.
- 81** Yap BS, Baker LH, Sinkovics JG, et al. Cyclophosphamide, vincristine, Adriamycin, and DTIC (CYVADIC) combination chemotherapy for the treatment of advanced sarcomas. *Cancer Treat Rep.* 1980; 64:93–98.

- 82** Elias A, Ryan L, Sulkes A, Collins J, Aisner J, Antman KH. Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1989;7:1208-1216.
- 83** Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 1993;11:1269-1275.
- 84** Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 1995;13:1537-1545.
- 85** Benjamin RS, Lee JJ. One step forward, 2 steps back. *Lancet Oncol.* 2014;15:366-367.
- 86** Patel SR, Gandhi V, Jenkins J, et al. Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation. *J Clin Oncol.* 2001;19:3483-3489.
- 87** Merimsky O, Meller I, Flusser G, et al. Gemcitabine in soft tissue or bone sarcoma resistant to standard chemotherapy: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000;45:177-181.
- 88** Verweij J, Catimel G, Sulkes A, et al. Phase II studies of docétaxel in the treatment of various solid tumours. EORTC Early Clinical Trials Group and the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer.* 1995;31A(suppl 4):S21-24.
- 89** Edmonson JH, Ebbert LP, Nascimento AG, Jung SH, McGaw H, Gerstner JB. Phase II study of docetaxel in advanced soft tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol.* 1996;19:574-576.

- 90** Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docétaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:2824–2831.
- 91** Bay JO, Ray-Coquard I, Fayette J, et al. Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas: a retrospective analysis. *Int J Cancer.* 2006;119:706–711.
- 92** Pautier P, Floquet A, Penel N, et al. Randomized multicenter and stratified phase II study of gemcitabine alone versus gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcomas: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group Study (TAXOGEM study). *Oncologist.* 2012;17:1213–1220.
- 93** Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of Sarcoma Alliance for Research through Collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol.* 2007;25:2755–2763.
- 94** Seddon B, Whelan J, Strauss S, et al. GeDDiS: a prospective randomized controlled phase III trial of gemcitabine and docetaxel compared with doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft tissue sarcomas [abstract]. *J Clin Oncol.* 2015;33S. Abstract 10500.
- 95** Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer–Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol.* 2009; 27:3126–3132.
- 96** van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379:1879–1886.

- 97** Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ, et al. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of 2 phase II clinical trials. *J Clin Oncol.* 2010;28:1772–1779.
- 98** Kasper B, Sleijfer S, Litiere S, et al. Long-term responders and survivors on pazopanib for advanced soft tissue sarcomas: subanalysis of 2 European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) clinical trials 62043 and 62072. *Ann Oncol.* 2014;25: 719–724.
- 99** Davis IJ, McFadden AW, Zhang Y, et al. Identification of the receptor tyrosine kinase c-Met and its ligand, hepatocyte growth factor, as therapeutic targets in clear cell sarcoma. *Cancer Res.* 2010;70:639– 645.
- 100** Kummar S, Allen D, Monks A, et al. Cediranib for metastatic alveolar soft part sarcoma. *J Clin Oncol.* 2013;31:2296–2302.
- 101** Stacchiotti S, Negri T, Zaffaroni N, et al. Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a direct antitumor effect. *Ann Oncol.* 2011;22:1682–1690.
- 102** Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J et al. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for « high-risk » adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2001 ; 37 : 1096–103.
- 103** Wendtner CM, Abdel-Rahman S, Krych M et al. Response to neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia predicts long-term survival for adult patients with retroperitoneal and visceral high-risk soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2002 ; 20: 3156–64.
- 104** Wendtner C, Abdel-Rahman S, Baumert J et al. Treatment of primary, recurrent or inadequately resected high-risk soft-tissue sarcomas (STS) of adults: results of a phase II pilot study (RHT-95) of neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia. *Ellr J Cancer* 2001 ; 37: 1609–16.

- 105** Robertson JM, Sondak VK, Weiss SA, Sussman JJ, Chang AE, Lawrence TS. reoperative radiation therapy and iododeoxyuridine for large retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 31 : 87–92.
- 106** Pisters PW, Ballo MT et al. Phase I trial of preoperative concurrent doxorubicin and radiation therapy, surgical resection, and intraoperative electron-beam radiation for patients with localized retroperitoneal sarcoma. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 :309–7.
- 107** Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma \meta.analysis Collaboration. *Lancet* 1997 ; 350 : 1647–54.
- 108** Rossi CR, Deraco M, De Simone M et al. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of abdominal sarcomatosis: clinical outcome and prognostic factors in 60 consecutive patients. *Cancer* 2004; 100: 1943–50.
- 109** Bonvalot S, Cavalcanti A, Le Pechoux C et al. Randomized trial of cytoreduction followed by intraperitoneal chemotherapy versus cytoreduction alone in patients with peritoneal sarcomatosis. *Int J Surg Oncol* 2005 ; 31 : 917–23.
- 110** Heslin MJ, Lewis JJ, Nadler E, et al. Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: implications for management. *J Clin Oncol* 1997;15(8):2832–9.
- 111** Gronchi A, Casali PG, Fiore M *et al.* Retroperitoneal soft tissue sarcomas: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution. *Cancer* 2004; 100: 2448–55.
- 112** Billingsley KG, Lewis JJ, Leung DH *et al.* Multifactorial analysis of the survival of patients with distant metastasis arising from primary extremity sarcoma. *Cancer* 1999 ; 85 : 389–95.

- 113 Billingsley KG, Burt ME, Jara E *et al.* Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ami Sllrg* 1999 ; 229 : 602–10.
- 114 Saltzman DA, Snyder CL, Ferrell KL *et al.* Aggressive metastasectomy for pulmonic sarcomatous metastases : a follow-up study. *Am J Surg* 1993 ; 166: 543–7.
- 115 Jaques DP, Coit DG, Cas per ES, Brennan MF; Hepatic metastases from soft-tissue sarcoma. *Am J Sllrg* 1995; 221 : 392–7.
- 116 Monographies de l'association française de chirurgie. SRP primitifs. S. Bonvalot, M. Rivoire. 2006.
- 117 Enzinger FM, Weiss SW. Soft tissue tumors, 3rd ed. St Louis, CV Mosby, 1995.
- 118 Hoerni B, Chauvergne J. Rationalisation de la chimiothérapie adjuvante par une chimiothérapie d'induction. *Bull Cancer Paris*, 1984, 71 , 4, 297–300.
- 119 CHARDOT C. Quelques remarques anatomochirurgicales à propos des sarcomes des muscles des coulées conjonctives des membres et des parois du tronc. Société Française de radiologie médicale. Pp.806– 808, 1975.
- 120 olsson H , Atvagard TA , Brandt L, Möller T. Overview of epidemiologic research. The Scandinavian Sarcoma Group– ten years'experience. *Acta Oncologica* 1989 ; 28 (Suppl2) :5–7.
- 121: Brady MS, Gaynor JJ, Brennan MF. Radiation-associated sarcoma of bone and soft tissue. *Arch Surg* 1992;127:1379–85.
- 122: Zahm SH, Fraumeni JF Jr. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol* 1997; 24: 504–514.
- 123: Laskin WB, silverman TA, Enzinger FM. Postirradiation soft tissue sarcomas. *Cancer* 1998; 62 : 2330–2340.
- 124 Muller R, Hajdu SI, Brennan MF. Lymphangiosarcoma associated with chronic filarial lymphedema. *Cancer* 1987;59:179.

- 125 Wong FL, Boice JD Jr, Abramson DH, et al. Cancer incidence after retinoblastoma: radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 1997;278:1262-7.
- 126 Strong LC, Williams WR, Tainsky MA. The Li-Fraumeni syndrome: from clinical epidemiology to molecular genetics. *Am J Epidemiol* 1992;135:190-9.
- 127 Hardell L, Sandström A. A case-control study: soft tissue sarcoma and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. *Br J Cancer* 1979;39: 711-717.
- 128 Smith AH, Pearce NE, Fisher DO. Soft tissue sarcoma and exposure to phenoxyherbicides and chlorophenols in New Zealand. *J Nat Cancer Inst* 1984;73:1111.
- 129 Wingren G, Fredrikson M, Brage HN, Nordenskjöld B, Axelson O. Soft tissue sarcomas and occupational exposures. *Cancer* 1990 ; 66 : 806-811.
- 130 Soft tissue sarcomas apparently arising in chronic tropical ulcers. *Histopathology* 1987 ;11 : 501-510.
- 131 Cooke FJ. Pathogenesis of Kaposi sarcoma. *Clinical oncol* 1996 ; 8 : 185-194.
- 132 McClain KI, Leach CT, Jenson HB et al. Association of EBV with leiomyosarcomas in young people with AIDS. *N Engl J Med* 1995; 332: 12-8.
- 133 Le Bail B, Morel D, et al. Cystic smooth muscle tumor of the liver and spleen associated with EBV after renal transplantation. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1418-1425.
- 134 Coindre JM. Comment Classifier un sarcome des tissus mous en 2006. *Ann Pathol* ; 26 : 1s98-1s109.
- 135 FLETCHER CDM, UNNI KK, MERTENS F. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. World Health Organization. IARC Press: Lyon 2002.
- 136 Jaques DP, Coit DG, Hajdu SI, Brennan MF. Management of primary and recurrent soft-tissue sarcoma of the retroperitoneum. *Ann Surg* 1990;212:51-9.

- 137** Coindre JM, Mariani O, Chibon F, Mairal A, De Saint Aubain Somerhausen N, Favre-Guillevin E, et al. Most malignant fibrous histiocytomas developed in the retroperitoneum are dedifferentiated liposarcomas: a review of 25 cases initially diagnosed as malignant fibrous histiocytoma *Mod Pathol* 2003; 16:256-62.
- 138** Weiss S, Goldblum J. *Leiomyosarcoma*. Dans: Strauss M (ed). *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. Saint Louiss: Mosby, 2001: 727-48.
- 139** Le Doussal V, Coindre JM, Leroux A et al. Prognostic factors of patients with localized primary malignant fibrous histiocytoma: a multicenter study of 216 patients with multivariate analysis. *Cancer* 1996; 77 : 1823-30.
- 140** D.M.Fletcher. WHO classification of tumors. *Tumors of soft tissue and bone* 2002,98-107.
- 141** M. Bui Nguyen Binh, J.-M.Coindre, F. Collin. *Sarcomes des tissus mous : données anatomo-pathologiques actuelles*. *Cancer/Radiothérapie* 10(2006) 7-14.
- 142** Zlotecki RA, Katz TS, Morris CG, Lind DS, Hochwald SN. Adjuvant radiation therapy for resectable retroperitoneal soft tissue sarcoma: the University of Florida experience. *Am J Clin Oncol* 2005; 28:310-6.
- 143** SUSTER S: Recent advances in the application of immunohistochemical markers for the diagnosis of soft tissue tumors. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2000, 17, 225-235.
- 144** Raphael E. Pollock, MD, Ph D. *Soft-tissue sarcomas*. American Cancer Society. *Atlas of Clinical Oncology* 2002. pp 180-188.
- 145** Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer. *Standards, Options et Recommandations 2006 pour la prise en charge des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous, de sarcome utérin ou de tumeur stromale gastro-intestinale*. FNCLCC ed 2006, 93- 105.
- 146** McGrath PC, Neifeld JP, Lawrence W Jr, et al. Improved survival following complete excision of retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg* 1984; 200:200-4.

- 147 Heslin MJ, Cordon-Cardo C, Lewis JJ, et al. Ki-67 Detected by MIB- 1 predicts distant metastasis and tumor mortality in primary, high grade extremity soft tissue sarcoma. *Cancer*. 1998; 83:490-497.
- 148 Wang TY, Lo SS, Su CH, et al. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma. *Chin Med J (Taipei)*. 1996; 58:177-182.
- 149 Catton CN, O'Sullivan B, Kotwall C, et al. Outcome and prognosis in retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:1005-10.
- 150 Sastre-Garau X, Coindre JM, Leroyer A, Terrier P, Ollivier L, Stockle E et al. Predictive factors for complete removal in soft tissue sarcomas: a retrospective analysis in a series of 592 cases. *J Surg Oncol* 1997; 65(3):175-82.
- 151 Stoeckle E, Coindre IM, Bonvalot S et al. French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer* 2001 ; 92 : 359-68.
- 152 Gupta RK, Cheung YK, alAnsari AG, Naran S, Lallu S, Fauck R. Value of image-guided needle aspiration cytology in the assessment of pelvic and retroperitoneal masses. A study of 112 cases. *Acta Cytol* 2003;47(3):393-8.
- 153 Zornig C, Weh HJ, Krull A, Schwarz R, Dieckmann J, Rehpenning W et al. Retroperitoneal sarcoma in a series of 51 adults. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18(5):475-80.
- 154 Rossi CR, Nitti D, Foletto M, Alessio S, Seno A, Segato G et al. Management of primary sarcomas of the retroperitoneum. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19(4):355-60.
- 155 S. Bonvalot, M. Rivoire. Les sarcomes rétro-péritonéaux primitifs : Points clés du rapport du congrès. *J Chir* 2007,144, Hors série I.
- 156 Singer S, Antonescu CR, Riedel E, Brennan MF. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg* 2003 ; 238 : 358-70.

- 157** Bevilacqua RG, Rogatko A, Hajdu SI, Brennan MF. Prognostic factors in primary retroperitoneal soft-tissue sarcomas. *Arch Surg* 1991;126: 328-34.
- 158** J.Y. An, J.S. Heo, J.H. Noh, T.S. Sohn, S.J. Nam, S.H. Choi, J.W. Joh, S.J. Kim. Primary malignant retroperitoneal tumors: Analysis of a single institutional experience. *EJSO* 33 (2007) 376e382.
- 159** Kilkenny JW, III, Bland KI, Copeland EM, III. Retroperitoneal sarcoma: the University of Florida experience. *J Am. Coll Surg* 1996; 182 (4):329-39.
- 160** Pisters PWT, Patel SR, Pollock RE, et al. Phase I trial of preoperative doxorubicin-based concurrent chemoradiation and electron-beam intraoperative radiation therapy (IORT) for resectable retroperitoneal sarcomas [abstract]. *Cancer J Sci Am* 1998; 4:103.
- 161** van Dalen T, Hennipman A, van Coevorden F, Hoekstra HJ, van Geel BN, Slootweg P et al. Evaluation of a clinically applicable post-surgical classification system for primary retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(5):483-90.
- 162** Standards, Options et Recommandations 2006 pour la prise en charge des patients atteints de sarcomes des tissus mous. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer.
- 163** Storm FK, Mahvi DM. Diagnosis and management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 1991;214:2 10.
- 164** Institut national d'oncologie Rabat.
- 165** Cancer.gov [homepage on the Internet] Bethesda: National Cancer Institute; 2016. [Accessed August 10, 2016]. [updated December 16, 2015]. Available from: <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet>.

- 166** Verweij J, van Oosterom A, Blay JY, et al. Imatinib mesylate (STI-571 Glivec, Gleevec) is an active agent for gastrointestinal stromal tumours, but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target. Results from an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group phase II study. *Eur J Cancer*. 2003;39(14):2006-2011.
- 167** Chugh R, Wathen JK, Maki RG, et al. Phase II multicenter trial of imatinib in 10 histologic subtypes of sarcoma using a bayesian hierarchical statistical model. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3148-3153.
- 168** Schuetze SM, Wathen JK, Lucas DR, et al. SARC009: phase 2 study of dasatinib in patients with previously treated, high-grade, advanced sarcoma. *Cancer*. 2016;122(6):868-874.
- 169** Brodowicz T, Liegl-Atzwager B, Tresch E, et al. Study protocol of REGOSARC trial: activity and safety of regorafenib in advanced soft tissue sarcoma: a multinational, randomized, placebo-controlled, phase II trial. *BMC Cancer*. 2015;15:127.
- 170** Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. GRID Study Investigators Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):295-302.
- 171** Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. CORRECT Study Group Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303-312.
- 172** Olivier M, Thomas B, Jennifer W, et al. Activity of regorafenib (RE) in leiomyosarcomas (LMS) and other types of soft-tissue sarcomas (OTS): results of a double-blind, randomized placebo (PL) controlled phase II trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(15 suppl):10504.

- 173** Bagatell R, Norris R, Ingle AM, et al. Phase 1 trial of temsirolimus in combination with irinotecan and temozolomide in children, adolescents and young adults with relapsed or refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(5):833–839.
- 174** Yoo C, Lee J, Rha SY, et al. Multicenter phase II study of everolimus in patients with metastatic or recurrent bone and soft-tissue sarcomas after failure of anthracycline and ifosfamide. *Invest New Drugs*. 2013;31(6):1602–1608.
- 175** Katz D, Azraq Y, Eleyan F, Gill S, Peretz T, Merimsky O. Pazolimus: pazopanib plus sirolimus following progression on pazopanib, a retrospective case series analysis. *BMC Cancer*. 2016;16:616
- 176** Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, et al. Experience with the use of high-dose interleukin-2 in the treatment of 652 cancer patients. *Ann Surg*. 1989;210(4):474–484.
- 177** Tobias A, O'Brien MP, Agulnik M. Olaratumab for advanced soft tissue sarcoma. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Jul;10(7):699–705. doi: 10.1080/17512433.2017.1324295. Epub 2017 May 5.
- 178** <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/68974a-fra.php>
- 179** Kolb EA, Gorlick R, Maris JM, et al. Combination testing (Stage 2) of the Anti-IGF-1 receptor antibody IMC-A12 with rapamycin by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(5):729–735.
- 180** Shin DH, Min HY, El-Naggar AK, Lippman SM, Glisson B, Lee HY. Akt/mTOR counteract the antitumor activities of cixutumumab, an anti-insulin-like growth factor I receptor monoclonal antibody. *Mol Cancer Ther*. 2011;10(12):2437–2448.