

LISTE DES ABREVIATIONS

AC	: Anticorps
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adénopathie
AFC	: Association Française de Chirurgie
AFP	: Alpha Foeto-protéine
BHCG	: Hormone Chorionique Gonadotrophique Béta
BM	: Biologie moléculaire
FNCLCC	: Fédération Nationale des centres de luttres contre le cancer
FRP	: Fibrose rétropéritonéale
GG	: Ganglion
Gy	: Gray
HE	: Hemalun-Eosin
HHV8	: Human Herpes Virus8
HR	: Hasard Ratio
IHC	: Immunohistochimie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LBD	: Liposarcome bien différencié
MFH	: Histiocytome Fibreux Malin
NCI	: National Cancer Institute
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PAS	: Periodic Acid Schiff
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PEC	: Prise en charge
R0	: Résection microscopiquement complète
RP	: Rétropéritoine
SRP	: Sarcome rétropéritonéal
STM	: Sarcome du tissu mou

TI	: Translocation
TDM	: Tomodensitométrie
TRP	: Tumeur rétropéritonéal
TTM	: tumeur des tissus mous
UIV	: Urographie intraveineuse

LISTE DES FIGURES ET PHOTOS

Photo1 :Vue sur cadavre montrant le rétropéritoine

Schéma 1 : Coupe axiale de la loge rénale

Schéma 2 : Coupe transversale de la loge rénale

Schéma 3: Rapports anatomiques du rétropéritoine

Fig.1 : Coupe TDM montrant un processus tumoral bien limité, refoulant et écrasant le rein gauche vers le dedans et en avant, se rehaussant de façon hétérogène, développé au dépend de la loge rénale gauche.

Fig. 2 : Coupe TDM montrant un processus tumoral bien limité étendu de la 10^{ème} côte gauche jusqu'au pelvis se rehaussant de façon hétérogène après injection du produit de contraste.

Fig.3 : Coupe TDM montrant une tumeur hypodense bien limitée refoulant le rein droit en dehors et en avant contre la paroi abdominale antérieure.

Photo 2 : Vue peropératoire après exérèse complète d'un liposarcome de la loge rénale gauche avec curage lombo-aortique gauche

Photo 3 : Pièce opératoire de liposarcome de la loge rénale gauche

Photo 4 : Vue peropératoire d'un liposarcome dédifférencié de la loge rénale droite montrant l'importance de la tumeur et la qualité de l'exposition de la voie médiane avec refends transversaux bilatéraux

Photo 5 : Vue peropératoire après exérèse complète de liposarcome de la loge rénale droite élargie au fascia ilia

Photo 6 : pièce opératoire ouverte montrant le fascia périrénal, le rein écrasé, la pseudocapsule tumorale et la tumeur

Photo 7 : Cicatrice de laparotomie médiane avec double refends transversaux. Noter la solidité pariétale.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau n°1 : Les tumeurs des tissus mous à architecture particulière.....	44
Tableau n° 2 : Classification morphologique des tumeurs des tissus mous	46
Tableau n°3 : les marqueurs les plus utiles pour classer un sarcome.....	48
Tableau n°4 : Les sarcomes pour lesquels l’immunohistochimie joue un rôle déterminant....	49
Tableau n°5 : Sarcomes des tissus mous présentant une translocation spécifique.....	54
Tableau n°6 : sarcomes des tissus mous et de tumeurs à malignité intermédiaire rarement métastatiques de la classification de l’OMS 2002.....	55
Tableau n°7 : Système de grading FNCLCC. Définition des paramètres.....	60
Tableau n°8 : Stadification des STM(AJCC/UICC).....	61

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	10
HISTORIQUE	13
ANATOMIE DE L'ESPACE RETROPERITONEAL	15
I- SITUATION	16
II- LIMITES	
III- CONTENU	16
IV- LA LOGE RENALE	17
4.1- L'espace pararénal antérieur	
4.2- L'espace périrénal	
4.3- L'espace pararénal postérieur	
V- RAPPORTS	18
VI- COMMUNICATIONS	18
ETUDE ANALYTIQUE	23
I- EPIDEMIOLOGIE	24
1.1- Incidence et prévalence	
1.2- Répartition selon l'âge et le sexe	
1.3- Localisation	25
1.4- Facteurs étiologiques	
1.4.1- Facteurs intervenant de manière certaine	
1.4.2- Facteurs favorisants suspects	26
II- CLINIQUE	27
2.1- Circonstances de découverte	
2.2- Examen clinique	
2.2.1- Anamnèse	
2.2.2- L'examen physique	
III- IMAGERIE	29
3.1- Introduction	

3.2- Place de l'imagerie dans le diagnostic de la localisation rétropéritonéale d'une masse abdominale	29
3.2.1- Sémiologie radiologique des tumeurs rétropéritonéales	30
3.3- Place de l'imagerie dans le diagnostic de la nature d'une tumeur rétropéritonéale	
3.3.1-Mode d'extension	31
3.3.2- Caractéristiques des composantes	
3.4- Place de l'imagerie dans le diagnostic de malignité ou de bénignité d'une tumeur rétropéritonéale	32
3.5- Place de l'imagerie dans le diagnostic différentiel	33
3.5.1- Les tumeurs germinales	
3.5.2- Les adénopathies rétropéritonéales	
a. Les lymphomes	
b. Les adénopathies métastatiques de tumeurs génito-urinaires	
c. Les adénopathies infectieuses	
d. La maladie de Castleman	
3.5.3- Les métastases rétropéritonéales	34
3.5.4- La fibrose rétro péritonéale (FRP)	
3.5.5- Autres	
3.6- Place de l'imagerie dans le bilan lésionnel locorégional	35
3.7- Place de l'imagerie dans le bilan d'extension à distance	36
3.7- Place de l'imagerie dans les prélèvements percutanés	37
3.7.1- Intérêt des prélèvements guidés par l'imagerie	
3.7.2- Indications	
3.8- Place de l'imagerie dans l'évaluation des traitements et le suivi	
3.9- Perspectives d'avenir	38
IV- HISTOPATHOLOGIE	39
4.1- Définition	
4.2- Introduction	
4.2.1- Retenir la nature sarcomateuse	
4.2.2- Typer et sous typer le SRP	40
4.2.3- Grader et stadifier le SRP	

4.3- Moyens d'étude	40
4.3.1- Types de prélèvement	
4.3.2- Place de l'examen extemporané	41
4.3.3- Etapes et moyens de l'examen anatomopathologique	42
4.3.3.1- Qualité et acheminement des prélèvements	
a- Mentionner sur la fiche de renseignements	
b- Orienter la pièce et en faire un schéma, indiquer les zones douteuses d'exérèse et les marquer au bleu de méthylène ou à l'encre de chine	
c- Adresser la pièce fraîche au pathologiste toutes les fois que cela est possible	
c.1- L'examen macroscopique	
c.2- L'examen histopathologique	43
c.2.1- L'examen histologique de la coloration standard à l'Hemalun-Eosine	
c.2.2- les colorations spéciales	47
c.2.3- Etude immunohistochimique	47
c.2.4- La biologie moléculaire	50
c.2.4.1- Les différentes anomalies génétiques rencontrées dans les cancers	
c.2.4.2- Méthodes d'étude en génétique des sarcomes	
4.4-Classification	55
4.4.1- Liposarcomes	56
4.4.1.1- Liposarcomes bien différenciés	57
4.4.1.2- Liposarcome dédifférencié	
4.4.1.3- Liposarcomes pléomorphes et myxoïdes	
4.4.2- Léiomyosarcome	58
4.4.3- Histiocytome fibreux malin	
4.4.4- Fibrosarcome	
4.4.5- Rhabdomyosarcome	
4.4.6- Synovialosarcome	
4.4.7- Angiosarcome	
4.4.8- Sarcome indifférencié	
4.4.9- Sarcomes inclassés	
4.5- Grading histopronostique et stadification	59

4.5.1- Grading	59
4.5.2- Stadification	61
4.4.6- Conclusion	62
V- TRAITEMENT	63
5.1-Introduction	
5.2- Le traitement chirurgical des sarcomes rétropéritonéaux	
5.2.1- La stratégie opératoire	
5.2.2- Type de chirurgie	64
5.2.3- Les données de la littérature sur la chirurgie des SRP	66
5.3- Chimiothérapie	69
5.3.1- Drogues conventionnelles en monothérapie	
5.3.2- Polychimiothérapie	70
5.3.3- Les nouvelles drogues cytotoxiques	
5.3.3.1- L'ecteinascidine (ET-743)	
5.3.3.2- Les taxanes	
5.3.3.3- La gemcitabine	
5.3.4- Thérapies ciblées	71
5.3.5- Stratégies	
5.3.5.1- Chimiothérapie néoadjuvante	
a- Chimiothérapie néoadjuvante conventionnelle	
b- Chimiothérapie-hyperthermie néoadjuvante	
c- Radio-chimiothérapie néoadjuvante	
5.3.5.2- Chimiothérapie adjuvante	
5.3.6- Traitements loco-régionaux	
5.3.6.1- Chimiothérapie hyperthermique en phase avancée	
5.3.6.2- Chimiothérapie intra-péritonéale dans les sarcomatoses	
5.3.7- Conclusion	72
5.4- Radiothérapie	72
5.4.1- Radiothérapie externe	
5.4.1.1- Radiothérapie adjuvante	
5.4.1.2- Radiothérapie néoadjuvante	

5.4.1.3- La radiothérapie peropératoire	75
5.4.1.4- Recommandations techniques	76
5.4.2- Curiethérapie	76
5.4.2.1- Principe	
5.4.2.2- Indications de la curiethérapie	77
5.4.2.3-Résultats	
5.4.3- Conclusion	
VI- FACTEURS PRONOSTIQUES	78
6.1- Facteurs de résécabilité	
6.2- Facteurs pronostiques du contrôle local	79
6.2.1- En analyse univariée	
6.2.2- En analyse multivariée	
6.3- Facteurs pronostiques de rechutes métastatiques	81
6.4- Facteurs pronostiques de survie globale	
6.4.1- En analyse univariée	
6.4.2-En analyse multivariée	
6.5- Stades de classification	82
VII- SUIVI	83
ETUDE PRATIQUE	84
I. INTRODUCTION	85
II- PRESENTATION DES CAS	
<u>Observation n°1</u>	85
<u>Observation n°2</u>	87
III- DISCUSSION	89
CONCLUSION	102
RESUMES	104
BIBLIOGRAPHIE	108

INTRODUCTION

Les sarcomes sont des tumeurs malignes rares. Ils siègent au niveau des tissus mous dans plus de 50% des cas (1).

Les sarcomes des tissus mous (STM) représentent 1% des tumeurs des tissus mous, moins de 1% de tous les cancers de l'adulte, et à peu près 15% de ceux de l'enfant (2, 3). Ils regroupent un ensemble de tumeurs hétérogènes tant sur le plan clinique, histologique que pronostique. Ils peuvent siéger dans tous les points du corps humain et intéresser tous les âges avec un sex-ratio équilibré. Cette rareté et cette hétérogénéité font de leur diagnostic et de leur prise en charge un des domaines de cancérologie les plus difficiles nécessitant une concertation multidisciplinaire.

Les sarcomes rétropéritonéaux (SRP) représentent 10 à 15% des sarcomes des tissus mous, et 65 à 85% des tumeurs malignes du rétropéritoine (RP) (4, 5). La résection complète avec marges saines et sans effraction est la seule modalité thérapeutique capable d'offrir la chance de guérison à ces sarcomes (6,7) ; cependant elle pose un challenge du fait de leur taille souvent importante au moment du diagnostic, de la proximité des organes vitaux et de l'absence de barrières anatomiques au niveau du RP. Les récurrences locales surviennent dans 80% des cas à 10 ans et sont la principale cause de décès (6, 8, 9). Le pronostic dépend essentiellement de la qualité de la résection chirurgicale et du grade histologique. L'imagerie médicale a une place importante dans la prise en charge de ces tumeurs. La biopsie percutanée protégée est la technique de prélèvement diagnostique préférée.

Les progrès remarquables réalisés ces dernières années en immunohistochimie, en biologie moléculaire et en cytogénétique sont prometteurs pour un diagnostic histologique et une évaluation pronostique plus précis. Le développement des thérapeutiques ciblées et leur application dans les sarcomes, laissent espérer l'amélioration du pronostic de ces tumeurs dans l'avenir.

Le but de ce travail est, d'une part, de faire une mise au point sur les sarcomes rétropéritonéaux et d'autre part de présenter notre expérience de deux cas de sarcomes géants de la loge rénale colligés à l'Institut National d'Oncologie de Rabat afin d'attirer l'attention sur les particularités anatomiques et chirurgicales de cette localisation au sein du rétropéritoine, et sur ses éventuels retentissements pronostiques, et afin de retenir les

sarcomes de cette localisation comme entité à part au sein des sarcomes rétropéritonéaux particulièrement localement non contrôlables.

HISTORIQUE

WEBER en 1854, a décrit le premier sarcome des tissus mous qui était un rhabdomyosarcome. En 1937, RACOVE rapporte les premières séries de rhabdomyosarcomes. Le type alvéolaire a été décrit en 1956 par RIOPELE et THERIOLT (10).

VIRSHOW en 1857 a rapporté le premier cas de liposarcome.

SUTUR en 1893 a décrit le premier cas de sarcome synovial (10).

BERGER en 1938 a décrit le premier sarcome épithélioïde comme une variante du sarcome synovial, et ce n'est qu'en 1970 qu'EINZINGER a bien défini cette tumeur. Quant au sarcome d'EWING extrasquelettique, il a été décrit par EINZINGER en 1975(11).

Ce dernier a proposé la première classification histogénétique des sarcomes des tissus mous en 1969 (12). Celle-ci a été révisée et modifiée considérablement ces quinze dernières années par l'apport des techniques d'immunohistochimie, de biologie moléculaire et de cytogénétique. La dernière classification est celle de l'OMS 2002 qui décrit plus de 50 types et sous-types (13, 14, 15).

**ANATOMIE DE L'ESPACE
RETROPERITONEAL**

I- SITUATION (voir photo 1)

L'espace rétropéritonéal est situé devant le rachis lombaire et la région lombaire musculaire latérale, en arrière de la cavité péritonéale, au dessus de la région pelvienne sous-péritonéale qu'elle surplombe et avec laquelle il se continue, et au dessous du diaphragme et de la paroi postérieure du thorax.

II- LIMITES

L'espace rétropéritonéal est limité :

2.1- En haut : par la face antérieure du diaphragme et les orifices qui le traversent, et classiquement par la ligne passant par la onzième vertèbre dorsale.

2.2- En bas : de façon conventionnelle, par l'articulation lombo-sacrée, que repère la saillie du promontoire, le détroit supérieur longé par les vaisseaux iliaques et l'angle dièdre formé par le muscle psoas iliaque, la paroi abdominale antérieure et l'arcade crurale.

2.3- Latéralement : la limite est assez imprécise. Elle correspond schématiquement à une verticale passant par l'extrémité de la douzième côte, elle même correspond sensiblement au bord interne du muscle petit oblique.

2.4- En avant : par le péritoine pariétal postérieur dans sa disposition primitive.

2.5- En arrière : l'espace rétropéritonéal est limité dans :

2.5.1- Sa partie centrale par : le plan osseux des deux dernières vertèbres dorsales et celui des cinq vertèbres lombaires, le ligament vertébral commun antérieur, et les piliers du diaphragme recouvrant et se confondant avec le ligament vertébral dans la moitié supérieure de la région.

2.5.2- Ses parties latérales :

✓ A l'étage supérieur par : les fibres verticales du diaphragme.

✓ A l'étage moyen par : les plans musculo-aponévrotiques de la paroi lombaire latérale.

- ✓ A l'étage inférieur par : le muscle iliaque revêtu par le fascia iliaca.

III- CONTENU :

Dans la région rétropéritonéale médiane circulent :

- ✓ les gros vaisseaux : l'aorte et la veine cave inférieure abdominales et leurs branches,
- ✓ les formations lymphatiques,
- ✓ et les chaînes et plexus nerveux sympathiques.

Dans la région RP latérale siègent essentiellement :

- ✓ la loge rénale,
- ✓ les uretères,
- ✓ et le pédicule génital.

IV- LA LOGE RENALE (voir schémas 1 et 2)

La loge rénale est une loge fibreuse fermée, limitée par le fascia périrénal. Celui-ci comprend deux feuillets : le feuillet pré rénal, mince et lâche, s'épaissit en dehors et le feuillet postérieur ou fascia de Zuckerkindl, beaucoup plus épais et résistant. Ces derniers délimitent les trois principaux espaces du rétropéritoine (16, 17, 18, 19) :

4.1- L'espace pararénal antérieur : limité en avant par le péritoine pariétal postérieur primitif et en arrière par le fascia prérénal. La graisse est généralement peu abondante dans ce compartiment.

4.2- L'espace périrénal : situé entre le feuillet antérieur et le feuillet postérieur du fascia périrénal, contient le rein, la surrénale, les vaisseaux du rein, une partie du système collecteur ainsi qu'une quantité variable de graisse très fluide, appelée la graisse périrénale ou capsule adipeuse du rein. Avec l'amélioration de la résolution spatiale des nouveaux scanners, ces fascias sont plus souvent visibles même à l'état normal (16, 17).

4.3- l'espace pararénal postérieur : situé en arrière du feuillet postérieur du fascia périrénal et ne contient aucun organe mais seulement de la graisse en plus ou moins grande abondance.

V- RAPPORTS (voir schéma 3)

L'accolement du foie, du duodéno-pancréas permet d'envisager de haut en bas quatre étages au niveau du RP:

- ✓ L'étage rétro-hépatique répond à la face postérieure du foie.
- ✓ L'étage inter-hépto-pancréatique, où la veine cave inférieure recouverte par le péritoine postérieur du hiatus de Winslow répond à la pars vasculosa du petit épiploon à droite ; et l'aorte formant le plancher de la région coeliaque de Luschka à gauche.
- ✓ L'étage rétro-duodéno-pancréatique, le bloc duodéno-pancréatique, croisé en avant par la racine du mésocôlon transverse, adhère à droite au péritoine pariétal primitif postérieur par le fascia de Treitz, et à gauche l'isthme et la queue du pancréas y adhèrent par le mésogastre postérieur.
- ✓ L'étage sous-duodénal correspond au carrefour aortico-cave. La racine du mésentère croise très obliquement l'aorte, de haut en bas et de gauche à droite, se coude en avant de la veine cave inférieure à hauteur de la quatrième vertèbre lombaire, et longe le bord supérieur des vaisseaux iliaques primitifs droits. Ainsi la face antérieure de l'espace rétropéritonéal est divisée en deux, droite et gauche. La droite est recouverte au dessus de la racine du mésentère par le fascia de Told et au dessous par le péritoine pariétal primitif postérieur. La gauche est recouverte au dessus de la racine secondaire du mésosigmoïde par le fascia de Told et au dessous par le péritoine pariétal primitif postérieur.

VI- COMMUNICATIONS

L'espace rétropéritonéal communique avec :

- ✓ le médiastin par les orifices diaphragmatiques,
- ✓ le canal médullaire par les trous de conjugaisons,
- ✓ l'espace pelvi-sous-péritonéal par la continuité anatomique des deux espaces,
- ✓ la région fessière par les échancrures sciatiques à travers l'espace pelvi-sous-péritonéal,
- ✓ la région obturatrice par le trou obturateur,
- ✓ et la région inguinale par les orifices inguinal et crural.

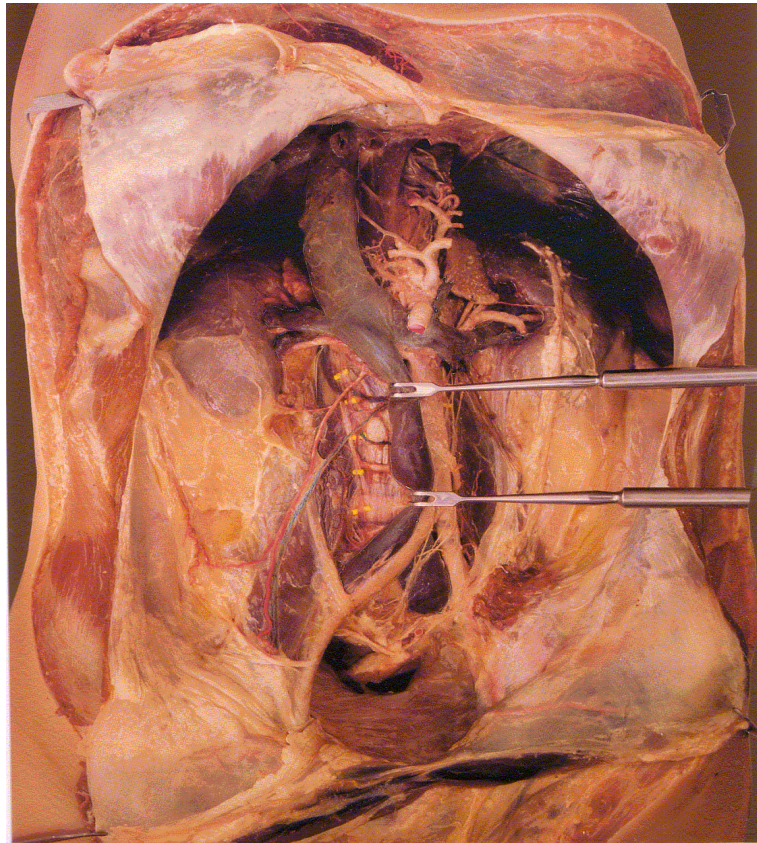
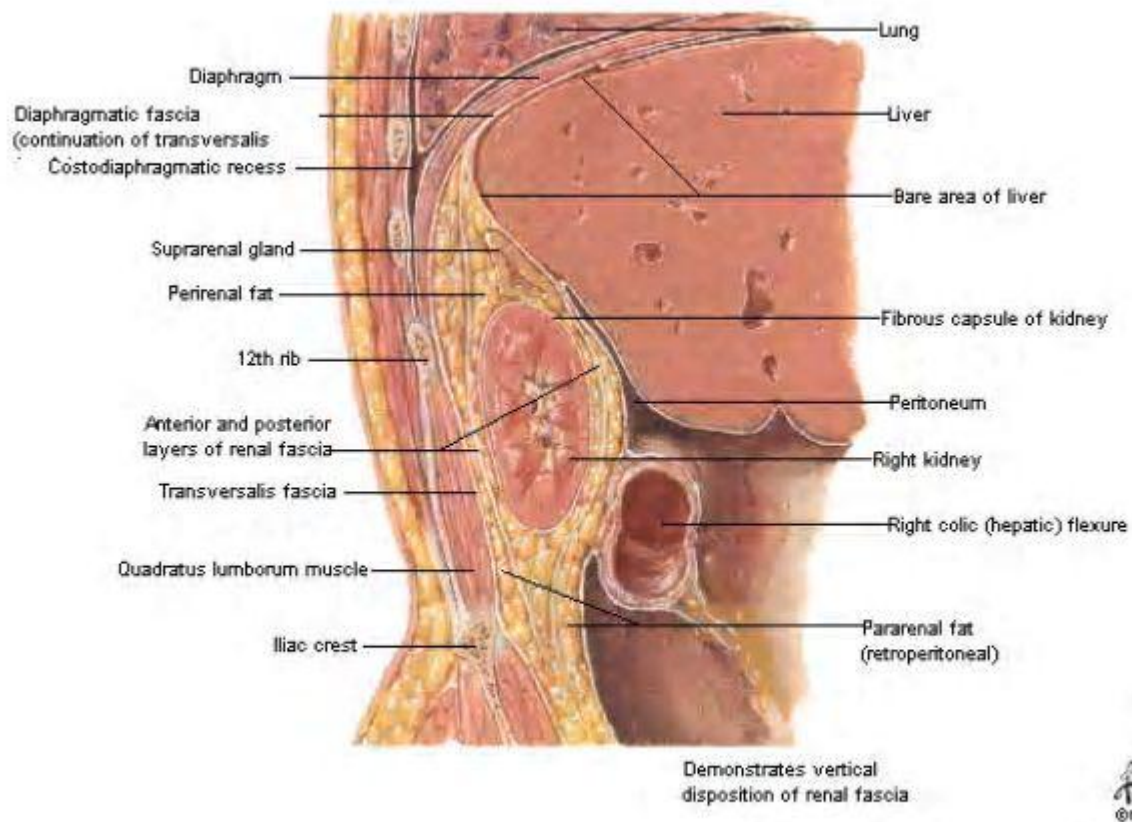
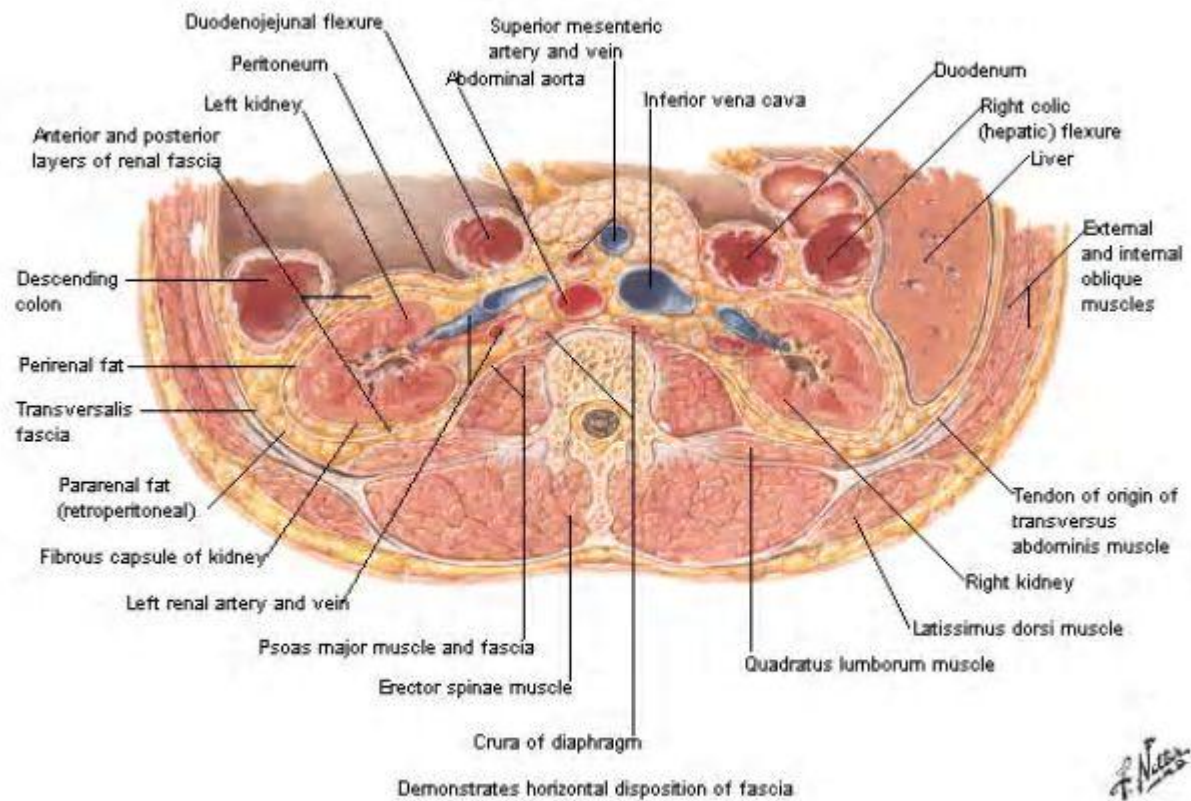


Photo 1: Vue sur cadavre montrant le rétropéritoine



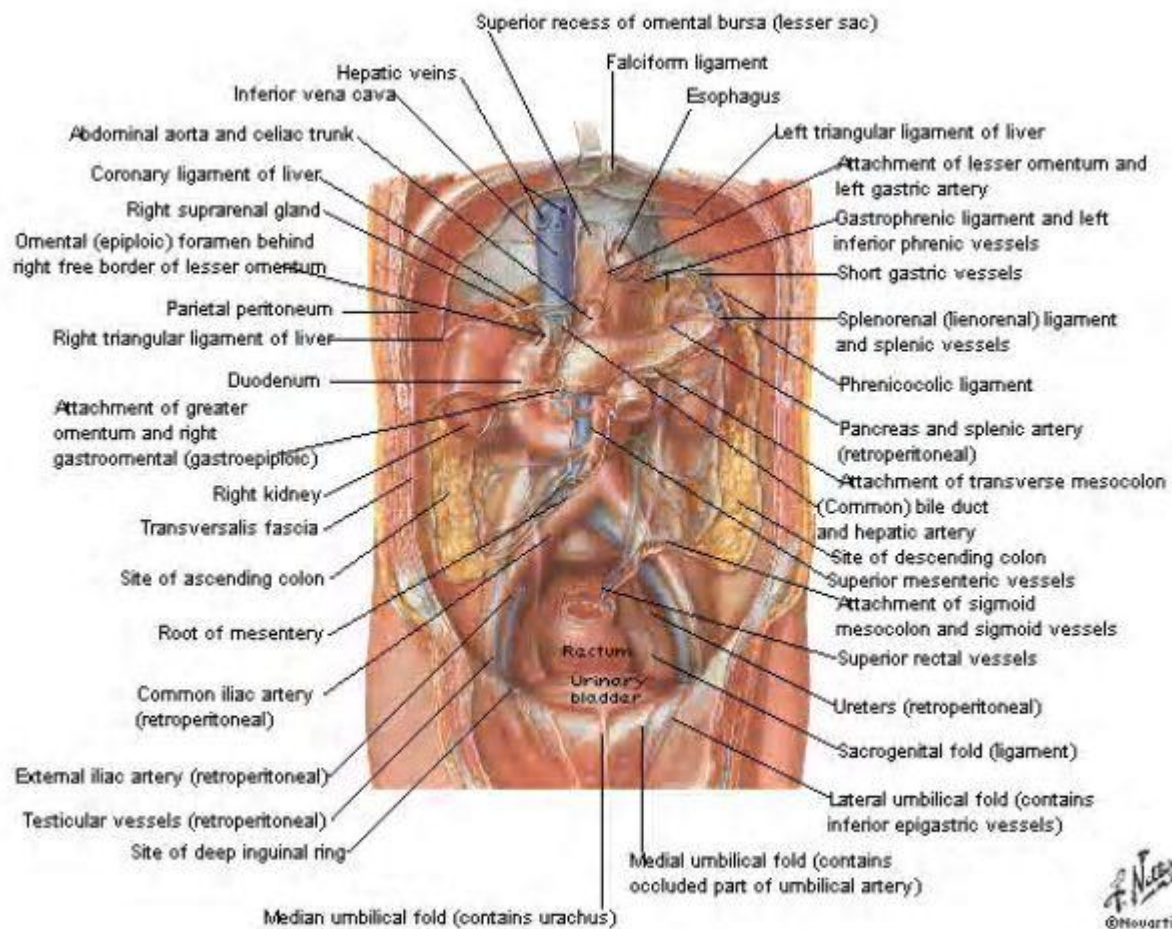
Copyright © 1998 Novartis Corporation All rights reserved.

Schéma 1 : Coupe axiale de la loge rénale



Copyright © 1998 Novartis Corporation All rights reserved.

Schéma 2 : Coupe transversale de la loge rénale



Copyright © 1998 Novartis Corporation All rights reserved.

Schéma 3: Rapports anatomiques du rétropéritoine

**ETUDE
ANALYTIQUE**

I- EPIDEMIOLOGIE

1.1- Incidence et prévalence

Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs rares. Ils représentent 0,5 à 1% des tumeurs malignes de l'adulte (21, 22).

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 (23). Aux Etats-Unis, le nombre de nouveaux cas était estimé à 4500 en 1976, à 5700 en 1990 (22) et à 8100 en 2001 (24) sans qu'il soit possible d'affirmer que cette augmentation corresponde à un accroissement réel ou reflète une meilleure connaissance et un plus grand intérêt pour ces lésions (22).

L'incidence annuelle des sarcomes à localisation rétropéritonéale est de 1000 aux Etats-Unis et de 300 en France (21, 44, 45).

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 (26). 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 (27).

A l'exclusion des liposarcomes rétropéritonéaux, qui sont rares chez la femme jeune (22), et des fibrosarcomes (28) et des rhabdomyosarcomes (29) 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 (30).

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%) (30).

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 (31). 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 (31, 32). Le risque de voir apparaître un sarcome est proportionné à la dose d'irradiation reçue. La période de latence médiane est approximativement de 10ans (3 à 30ans). Ces sarcomes radio-induits représentent environ 5% des sarcomes et se caractérisent par leur agressivité et leur mauvais pronostic (33).

b. les facteurs génétiques :

Une prédisposition au développement de sarcome a été notée au cours de (36) :

- 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 rétinienne et peut expliquer la survenue relativement fréquente des sarcomes en dehors des zones irradiées (37).
- 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 (38).

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 (34, 35, 43).
- Le lymphœdème 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 (42).
- 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) (39, 40, 41).
- Les traumatismes, souvent rapportés par les patients, semblent essentiellement révélateurs.

II- CLINIQUE

2.1- Circonstances de découverte :

La sémiologie clinique est pauvre. Les tumeurs rétropéritonéales (TRP) restent longtemps asymptomatiques. En effet les sarcomes rétropéritonéaux (SRP) 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 SRP se présentent dans la moitié des cas sous forme d'une masse abdominale (46) qui est douloureuse dans 50 à 80 % des cas (46). 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 (48, 49, 50, 51, 46, 9).

Dix à 20% des patients consultent à un stade métastatique (9, 46, 48, 49, 50, 51).

Plus rarement, le SRP est découvert fortuitement lors d'examens cliniques ou d'imagerie motivés par une autre cause.

2.2- Examen clinique

2.2.1- Anamnèse

Elle doit préciser :

- ✓ L'âge, le sexe, et la profession du patient.
- ✓ Ses antécédents : l'interrogatoire doit préciser l'antécédent d'irradiation, la notion de maladie héréditaire et de cas de pathologies tumorales dans la famille ainsi que celle de l'exposition à des produits chimiques.
- ✓ l'histoire de la maladie.

2.2.2- L'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 (58),
- ✓ La localisation exacte ; en effet, dans 70% des cas les SRP sont localisés au niveau de l'abdomen et dans 30% au niveau abdomino-pelvien (26),
- ✓ L'origine de la tumeur ; en effet les tumeurs intrapéritonéales sont généralement mobiles lorsqu'elles sont de petite taille, alors que les tumeurs rétropéritonéales (RP) sont fixes,
- ✓ Chez l'homme, l'état des testicules, et chez la femme, par les touchers pelviens, l'état des ovaires. En effet, les tumeurs germinales et les métastases des tumeurs testiculaires peuvent siéger dans le RP, et poser problème diagnostique différentiel avec un SRP. 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 (59). La présence d'adénomégalies doit faire rechercher d'autres étiologies (47).
- ✓ Enfin, par l'examen général, le retentissement de la tumeur et la présence de tares associées, et de métastases essentiellement pulmonaires ou hépatiques (47, 52 , 53, 54).

Au terme de cet examen clinique, une imagerie médicale doit être demandée.

III- IMAGERIE

3.1- Introduction

La prise en charge des sarcomes rétropéritonéaux doit être multidisciplinaire dont l'imagerie intervient dans toutes les étapes. En effet, les rôles de celle-ci sont :

- ✓ de poser le diagnostic de tumeur rétropéritonéale (RP),
- ✓ d'évoquer la nature sarcomateuse de la tumeur en éliminant certains diagnostics différentiels,
- ✓ de guider les prélèvements à visée diagnostique,
- ✓ de réaliser un bilan lésionnel précis,
- ✓ de réaliser le bilan d'extension à distance,
- ✓ et d'évaluer la réponse en cas de traitement néo adjuvant.

3.2- Place de l'imagerie dans le diagnostic de la localisation rétropéritonéale d'une masse abdominale

Devant une masse abdominale, la première question qu'on se pose, l'origine de cette tumeur est-elle RP ?

Le rétropéritoine est l'espace qui siège entre le péritoine pariétal postérieur primitif en avant et le plan pariétal postérieur ostéo-musculaire en arrière. Il se poursuit en bas par l'espace souspéritonéal et latéralement par la graisse sous, puis prépéritonéale.

Pour être considérée comme tumeur rétropéritonéale, la lésion doit :

- ✓ être indépendante des organes rétropéritonéaux
- ✓ et avoir son origine dans le rétropéritoine.

Les techniques actuelles d'imagerie en coupe (la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM)) permettent de définir, dans la majorité des cas, l'origine rétropéritonéale d'une masse abdominale. Cependant, il est parfois difficile voire impossible d'affirmer l'origine intra ou rétropéritonéale des masses abdominales quand leur taille est volumineuse.

3.2.1- Sémiologie radiologique des tumeurs rétro péritonéales

a- Les bascules positionnelles des organes intra et rétropéritonéaux sont des éléments d'orientation pour déterminer le siège d'une lésion. Classiquement, une masse refoulant vers l'avant le rein, le pédicule rénal, la veine cave inférieure, l'aorte, les surrénales, le côlon, ou les vaisseaux digestifs, est soit dans le rétropéritoine, soit développée aux dépens du compartiment psoas.

b- Les signes radiologiques permettant de rattacher une masse à un organe rétropéritonéal (60, 61) :

Le signe de l'épaulement : il s'agit du raccordement d'une lésion à un organe avec de part et d'autre de la lésion une languette de tissu de l'organe. L'absence du signe de l'épaulement confirme le caractère indépendant de la masse par rapport à l'organe adjacent.

Le signe du refoulement : il correspond à une déformation en croissant d'un organe souple par une masse rétropéritonéale sans envahissement.

La disparition d'un organe : quand une lésion se développe dans un organe de petite taille, celui-ci n'est plus individualisable. Cependant, une tumeur sarcomateuse de grande taille peut « faire disparaître » une surrénale sans que celle-ci soit à l'origine de la tumeur.

Le signe de l'artère nourricière principale : l'artère nourricière principale d'une tumeur est un élément important pour déterminer l'origine de la lésion (60, 61). Sa mise en évidence est actuellement rendue possible grâce à la vitesse d'acquisition des coupes surtout avec les scanners multibarrettes.

La sensibilité et la spécificité de ces différents signes ne sont pas clairement établies. Cependant, ces éléments sémiologiques restent fort utiles dans l'élaboration diagnostique.

3.3- Place de l'imagerie dans le diagnostic de la nature d'une tumeur rétropéritonéale

La deuxième question sur laquelle l'imagerie peut répondre, qu'elle est la nature de cette masse ?

En effet, il existe des signes radiologiques orientant vers la nature de la tumeur :

✓ Tout d'abord, des arguments de fréquence (traité de façon détaillée dans le chapitre Histopathologie).

- ✓ Le mode d'extension.
- ✓ Enfin, la composition tumorale.

3.3.1-Mode d'extension : il est parfois caractéristique de certaines tumeurs, comme :

- ✓ **Les lymphangiomes**, qui se situent, s'accroissent et s'étendent entre les organes sans les comprimer ni les envahir. De diagnostic précoce chez l'enfant de moins de 2 ans, ils sont découverts de façon fortuite et tardive chez l'adulte. Sur les différents examens radiologiques, les lymphangiomes apparaissent comme des masses essentiellement kystiques uni ou multiloculaires avec parfois un faible rehaussement pariétal.
- ✓ **Les paragangliomes** se situent le long des structures normales et ont une forme ovoïde le long des chaînes sympathiques.

3.3.2- Caractéristiques des composantes

La densité et/ou le signal des composants tumoraux permettent généralement de s'orienter vers un groupe de tumeurs.

- ✓ **La composante grasseuse** est souvent identifiable aussi bien en TDM (de densité négative) qu'en IRM (en hypersignal spontané T1, disparition du signal sur les séquences en suppression de graisse). Ainsi, devant une lésion à composante exclusivement grasseuse, un lipome est probable. Toutefois, l'imagerie ne permet pas d'exclure un petit foyer sarcomateux au sein d'une masse grasseuse et le diagnostic de lipome doit être porté avec circonspection. Une lésion à composante mixte, grasseuse et tissulaire, est généralement un liposarcome. Mais comme la quantité de graisse de liposarcome dépend de l'importance de la composante différenciée, certains liposarcomes de haut grade peuvent ne pas présenter de graisse radiologiquement identifiable. Cependant, un volumineux angiomyolipome du rein à développement exorénal peut poser un diagnostic différentiel difficile avec le liposarcome bien différencié de la loge rénale. La présence d'un raccordement au rein (signe de l'épaule) associé à l'existence d'une volumineuse artère nourricière principale dysplasique au sein de la masse sont des arguments en faveur du diagnostic d'angiomyolipome (63). Une lésion à composante grasseuse associée à des calcifications et à des zones liquidiennes oriente plus vers un tératome.

- ✓ **Les calcifications intra-tumorales** sont mieux explorées radiologiquement par la TDM. En IRM, les calcifications se traduisent par un vide de signal. Les tumeurs rétropéritonéales contenant fréquemment des calcifications sont : le ganglioneurome, l'hémangiome, le neuroblastome, l'ostéosarcome, le ganglioneuroblastome, l'histiocytofibrome malin et les tératomes.
- ✓ **La composante myxoïde** en IRM est en hyposignal en T1, et en discret hypersignal en T2. Après injection de chélates de Gadolinium, le rehaussement est précoce et massif dans les lésions malignes, et modéré ou inexistant dans les masses bénignes (64). Les tumeurs rétropéritonéales (TRP) contenant souvent un stroma myxoïde sont : le ganglioneurome, le schwannome, le neurofibrome, le liposarcome myxoïde, l'histiocytome fibreux malin...
- ✓ **La composante liquidienne** de certaines TRP peut orienter vers un diagnostic ; cas du lymphangiome kystique.
- ✓ **Les fibres collagènes** sont habituellement en hyposignal T1 et T2. A la TDM comme en IRM, le rehaussement est tardif et homogène. Les TRP contenant fréquemment des fibres de collagène sont : le neurofibrome, le ganglioneurome, la tumeur desmoïde, le léiomyosarcome...
- ✓ **L'érosion d'un foramen, ou l'élargissement d'un trou sacré** sont des signes associés évoquant une TRP d'origine neurogène : schwannome en sablier ou kyste arachnoïdien.

3.4- Place de l'imagerie dans le diagnostic de malignité ou de bénignité d'une tumeur rétropéritonéale

Les signes radiologiques orientant vers la nature maligne ou bénigne d'une TRP sont :

- ✓ La taille tumorale
- ✓ La présence et l'importance de la nécrose tumorale. Elle est retrouvée dans les lésions de grande taille, à haut grade de malignité telles que les léiomyosarcomes. Elle se traduit par une hypodensité centrolésionnelle en TDM sans prise de contraste, et/ou un hypersignal liquidien T2 en IRM.

- ✓ La vascularisation: La cinétique de prise de contraste des TRP après injection oriente vers le diagnostic de nature. L'absence de rehaussement est classiquement le témoin d'une lésion bénigne. La prise de contraste massive et précoce est plutôt en faveur d'une lésion maligne d'autant qu'il existe un « lavage retardé » (65). Les degrés de rehaussement sont donc très variés mais gardent un caractère d'orientation. Toutefois, il existe d'importantes zones de chevauchement entre les prises de contraste des lésions bénignes et celles des lésions malignes.

3.5- Place de l'imagerie dans le diagnostic différentiel

En effet, plusieurs lésions rétropéritonéales peuvent simuler un sarcome rétropéritonéal. L'imagerie peut contribuer à l'élimination de certaines.

3.5.1- Les tumeurs germinales

Chez l'homme, à côté des dosages hormonaux, l'échographie testiculaire est un complément précis de l'examen clinique des testicules.

3.5.2- Les adénopathies rétropéritonéales

On retrouve quatre étiologies principales aux adénopathies (ADP) rétropéritonéales : les lymphomes, les ADP métastatiques des tumeurs génito-urinaires, la tuberculose ou plus largement les adénopathies d'origine infectieuse (dont les pathologies intercurrentes du virus HIV), et enfin la maladie de Castleman.

a. Les lymphomes

Les localisations rétropéritonéales concernent essentiellement les lymphomes non hodgkiniens avec une fréquence de 40%. En ce qui concerne les lymphomes hodgkiniens, l'atteinte rétropéritonéale est moins fréquente, d'environ 25%. Les adénopathies apparaissent sous forme de masses tissulaires, homogènes, polycycliques et confluentes, non modifiées par l'injection de produit de contraste. Typiquement, ces masses ganglionnaires sont périvasculaires. Elles soulèvent les vaisseaux rétropéritonéaux.

b. Les adénopathies métastatiques de tumeurs génito-urinaires

Leur distribution est quasi exclusivement rétropéritonéale. L'aspect en imagerie est proche de celui des lymphomes. Le contexte clinique est une aide au diagnostic (67). Les adénopathies

métastatiques des carcinomes à cellules claires du rein se différencient des autres ADP par la prise de contraste après injection.

c. Les adénopathies infectieuses

En particulier tuberculeuses, sont habituellement plus petites que celles des lymphomes ou des métastases ganglionnaires, et peu confluentes. Au scanner, ces adénopathies ont un centre hypodense, nécrotique et se rehaussent en périphérie.

d. La maladie de Castleman

Il s'agit d'une affection bénigne et rare correspondant à une angiodysplasie ganglionnaire et pouvant se présenter cliniquement comme un lymphome : même terrain (patient jeune), présence d'une altération de l'état général, d'un fébricule et de sueurs nocturnes. En imagerie, TDM et IRM, c'est la seule lésion ganglionnaire primitive prenant le contraste après injection (68).

3.5.3- Les métastases rétropéritonéales

Les métastases rétropéritonéales les plus fréquentes proviennent du mélanome (69), du cancer du rein à cellules claires et du cancer du poumon (métastases extrasurréaliennes). En imagerie, ces métastases rétropéritonéales se comportent, vis à vis du produit de contraste, comme la lésion primitive. Dans les métastases du cancer du rein à cellules claires, elles sont le plus souvent hypervascularisées au temps artériel. Les métastases de mélanome ont un signal caractéristique en IRM en raison de la présence de radicaux libres de la mélanine qui ont un effet de raccourcissement du temps de relaxation : hypersignal en pondération T1 et hyposignal en pondération T2.

3.5.4- La fibrose rétro péritonéale (FRP) (70-71)

La FRP est une pathologie rare, sa fréquence est de 1/200 000. En imagerie, l'abdomen sans préparation (ASP) et l'urographie intraveineuse (UIV) montrent un effacement de l'ombre des psoas. Sur l'UIV, trois signes coexistent : retard de sécrétion ou rein muet, hydronéphrose uni (20%) ou bilatérale (68%) et attraction des uretères vers la ligne médiane. Le scanner permet souvent de distinguer la FRP des adénopathies rétropéritonéales. En effet, elle plaque les vaisseaux en arrière sur le rachis et se rehausse alors que les ADP refoulent les vaisseaux vers l'avant et ne prennent pas de contraste (72, 73).

3.5.5- Autres (74)

- Abscès du psoas
- Hématome rétropéritonéal

3.6- Place de l'imagerie dans le bilan lésionnel locorégional

La technicité chirurgicale personnalisée justifie l'importance de la précision dans la description des rapports anatomiques des tumeurs rétropéritonéales (TRP) avec tous les organes de voisinage (82).

Le scanner et l'IRM constituent les examens clefs dans le domaine des TRP avec une supériorité de l'IRM avec injection de gadolinium pour (77) :

- ✓ les tumeurs du pelvis,
- ✓ les lésions à proximité du rachis à la recherche d'une éventuelle extension intracanaulaire rachidienne par un trou de conjugaison,
- ✓ les extensions dans les défilés anatomiques,
- ✓ quantifier mieux la nécrose intratumorale, signe d'agressivité tumorale.

Néanmoins, La TDM garde sa supériorité pour l'analyse des structures osseuses.

Dans le but de :

- ✓ évaluer l'opérabilité (75, 76),
- ✓ juger l'ampleur du geste et planifier la stratégie opératoire.

Le bilan lésionnel doit :

- ✓ préciser la taille, l'aspect de la lésion, et les rapports avec les organes de voisinage,
- ✓ rechercher des signes d'extension dans les défilés anatomiques,
- ✓ et rechercher des signes de sarcomatose.

Les critères radiologiques de suspicion d'un sarcome des tissus mous sont (78, 79, 80, 81) :

- ✓ lésion de plus de 50 mm de diamètre ;
- ✓ contours irréguliers ou lobulés ;

- ✓ parois et septas intratumoraux irréguliers et épais ;
- ✓ hétérogénéité sur les séquences en pondérations T1 et T2 en IRM;
- ✓ une prise de contraste précoce et prolongé;
- ✓ présence de zones nécrotiques (la présence de nécrose intra-tumorale est un signe d'agressivité tumorale).

Les voies d'extension locorégionales usuelles à rechercher sont :

- ✓ l'extension RP controlatérale possible compte tenu de l'absence de barrière anatomique,
- ✓ l'extension à la racine du membre inférieur par le trou obturateur, par l'échancrure sciatique ou par la région inguinale,
- ✓ l'extension intracanalair rachidienne par un trou de conjugaison,
- ✓ l'extension rétrohépatique en contact avec la veine cave inférieure et les veines sus-hépatiques.
- ✓ et l'extension péritonéale par la présence de signes orientant vers une sarcomatose.

3.7- Place de l'imagerie dans le bilan d'extension à distance

L'essaimage des SRP se fait essentiellement par voie hématogène. On recherchera donc essentiellement des métastases pulmonaires. Les métastases hépatiques, osseuses, cérébrales et ganglionnaires sont plus rares mais non exceptionnelles.

En effet, Le parenchyme pulmonaire est le site métastatique préférentiel des sarcomes des tissus mous : on estime que 20 à 38% des patients développeront des métastases pulmonaires au cours de leur maladie (82).

La TDM thoracique détecte des lésions de 0,2 à 0,5cm contre 1cm pour le cliché standard. La supériorité de la TDM par rapport à la radiographie de thorax est clairement démontrée en termes de sensibilité. La spécificité de la TDM est néanmoins médiocre. En cas de doute sur la nature d'un nodule pulmonaire isolé un contrôle à 4-6semaines peut être recommandé. Deux études « coût efficacité » du dépistage systématique de métastases pulmonaires synchrones en fonction de la taille et du grade tumoral ont montré un avantage pour la TDM plutôt que pour la séquence radiographie du thorax-TDM en cas d'anomalie (83, 84).

Néanmoins, la réalisation en routine à la totalité des patients reste discutable et serait à réserver aux lésions de haut grade et/ou de plus de 5cm (82).

L'exploration des autres organes doit être envisagée uniquement en cas de signes cliniques d'appel.

3.7- Place de l'imagerie dans les prélèvements percutanés

3.7.1- Intérêt des prélèvements guidés par l'imagerie

A nos jours, aucune imagerie ne peut apporter une certitude diagnostique. La biopsie par laparotomie ou par cœliochirurgie, outre sa lourdeur, expose au risque d'essaimage intrapéritonéal du sarcome. Ainsi se sont développés les prélèvements percutanés où l'imagerie joue un rôle important.

L'indication de biopsie est prise en concertation multidisciplinaire. La biopsie est pratiquée généralement au trocart 18 Gauges protégé sous contrôle radiologique par voie rétropéritonéale (50, 59, 85, 88, 89). C'est un examen actuellement fiable dans des mains expérimentées (78, 86, 87).

3.7.2- Indications

Les principales indications de prélèvements percutanés devant une tumeur RP sont :

- ✓ Suspicion d'un lymphome ou d'une tumeur germinale
- ✓ Tumeurs non résécables sur les données radiologiques
- ✓ Suspicion d'une métastase RP
- ✓ Résécabilité limite, trop mutilante et/ou à haut risque faisant discuter l'éventualité d'un traitement néoadjuvant.

3.8- Place de l'imagerie dans l'évaluation des traitements et le suivi

L'évaluation radiologique de la réponse aux traitements néoadjuvants repose sur : la taille tumorale, l'importance de la nécrose, et l'apparition ou non de métastases.

La fréquence élevée des récives locales des SRP difficilement détectables cliniquement à leur début, et le bénéfice présumé de la résection complète des récives incite certains auteurs à recommander un scanner thoraco-abdomino-pelvien tous les 4 mois pendant la

première année, tous les 6 mois jusqu'à la cinquième année, puis tous les ans par la suite (88, 91).

3.9- Perspectives d'avenir

La Tomographie par Emission de Positron-scanographie (TEP-scan), actuellement en cours d'évaluation, semble performante pour le bilan d'extension des sarcomes et l'analyse de la réponse aux traitements, et peut être très utile pour guider la biopsie vers les zones potentiellement de plus haut grade et non nécrosées (92, 93, 94). Mais sa place reste à définir dans la prise en charge des SRP.

En conclusion, le domaine de la prise en charge radiologique des SRP a connu ces dernières années des progrès réels grâce à l'avènement de nouvelles générations de techniques d'imagerie de plus en plus sophistiquées et précises. Néanmoins l'étude histopathologique reste le seul examen permettant de poser le diagnostic de SRP.

IV- HISTOPATHOLOGIE

4.1- Définition

Les sarcomes des tissus mous (STM) sont définis comme des tumeurs malignes développées aux dépens du tissu conjonctif commun extrasquelettique et de ses variétés spécialisées. En sont exclus les sarcomes des viscères qui posent des problèmes diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs différents, de même que les tumeurs du tissu lymphoïde et du système nerveux central.

4.2- Introduction

Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs malignes d'origine mésenchymateuse rares. En effet, ils répondent à 1% de l'ensemble des cancers de l'adulte, et se localisent au niveau du rétropéritoine (RP) dans 15% des cas. Les sarcomes rétropéritonéaux (SRP) représentent environ 65 à 86% des tumeurs malignes du RP (117).

Les STM sont histologiquement très variées, avec environ 50 types et sous types dans la dernière classification de l'OMS (13). La difficulté du diagnostic est encore plus accrue par la pratique plus systématisée des microbiopsies et l'évolution des connaissances avec la description de nouvelles entités et l'utilisation de nouvelles techniques, en particulier de biologie moléculaire.

La classification histogénétique est de plus en plus importante pour la prise en charge du patient, du fait de traitements de plus en plus spécifiques surtout avec le développement des thérapeutiques dites « ciblées ».

En effet, ces tumeurs posent pour le pathologiste plusieurs types de problèmes (131) :

4.2.1- Retenir la nature sarcomateuse

En effet, plusieurs lésions rétropéritonéales peuvent poser problème diagnostique différentiel avec ces tumeurs, telles :

- ✓ les pseudotumeurs inflammatoires et la fibrose rétropéritonéale idiopathique (ou maladie d'Ormond)
- ✓ certaines tumeurs bénignes peuvent siéger au niveau du RP et prêter à confusion avec un sarcome tel l'angiomyolipome ...
- ✓ enfin, certaines tumeurs malignes d'origine non mésenchymateuse (66, 117).

4.2.4- Typers et sous typer ce SRP :

En effet ce sont les tumeurs les plus fréquentes du RP (117), et regroupent de très nombreuses variétés (Plus de 50 types et sous types selon la dernière classification de l'OMS 2002) (13) qui peuvent toutes s'observer dans cette localisation mais avec toutefois certaines particularités en terme de fréquence. Fréquence qui a changé ces dernières années grâce à l'avènement de nouvelles techniques ; en effet les MFH qui étaient les plus fréquents sont remplacés par les liposarcomes (117).

4.2.5- Grader et stadifier le SRP.

4.3- Moyens d'étude

Les difficultés diagnostiques sont devenues plus maquées avec le développement des prélèvements percutanés, que ça soit tissulaire (microbiopsies) ou cytologique (cytoponctions). Cependant, grâce à l'avènement de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire, des marqueurs cellulaires et des anomalies génétiques ont été identifiés apportant une aide diagnostique précieuse.

4.3.1- Types de prélèvement

La prise en charge de ces tumeurs rares doit être faite en dissertation multidisciplinaire incluant le chirurgien, le radiologue, le cyto-histopathologiste et l'oncologue médical pour le choix de la technique diagnostique et du plan du traitement optimaux.

Le diagnostic anatomopathologique des STM est posé soit sur prélèvement cellulaire ou tissulaire, ou sur pièce de résection chirurgicale.

Du point de vue technique, on distingue deux catégories de prélèvement : les biopsies à ciel ouvert (incisionnelle, excisionnelle) et les prélèvements percutanés (cyto-ponction, biopsie percutanée).

Les prélèvements percutanés sont recommandés comme approche initiale.

a- L'aspiration à l'aiguille doit être utilisée avec beaucoup de prudence car elle peut conduire à des erreurs diagnostiques. Par contre elle peut permettre :

- ✓ une orientation diagnostique,
- ✓ et un diagnostic de récurrence locale ou à distance d'un sarcome connu (130).

b- La biopsie, quand elle est indiquée, est une étape très importante dans la prise en charge des STM. Elle doit prendre en considération le geste chirurgical définitif à la fois du point de vue technique (emplacement du point d'introduction ou de l'incision, hémostase et sortie de drain) et du point de vue principe carcinologique (trajet, contamination). A rappeler que, par son emplacement, son trajet ou ses complications (hématome), la biopsie peut condamner un traitement conservateur, un traitement radical jusque-là possible.

- ✓ **La microbiopsie percutanée protégée** est de plus en plus utilisée. Elle est peu agressive et donne de bons résultats à condition qu'elle soit réalisée dans le cadre d'une équipe multidisciplinaire expérimentée dans le domaine des tumeurs des tissus mous. Actuellement, elle est le standard lors de la première approche diagnostique. Elle permet habituellement de poser le diagnostic de sarcome, par contre il est souvent plus difficile de le typer et de le grader (130).
- ✓ **La biopsie à ciel ouvert** s'impose devant l'échec des prélèvements percutanés généralement lié à la paucicellularité de certaines tumeurs, à la négativité du prélèvement (porté sur une zone de nécrose ou d'hémorragie), ou à un défaut technique. Lors du prélèvement à ciel ouvert, le pathologiste est appelé à examiner le prélèvement en peropératoire pour deux raisons : 1) établir le diagnostic préliminaire et 2) s'assurer de la qualité et de la suffisance du prélèvement pour le diagnostic final et pour les éventuelles études aux quelles il pourra avoir recours.

Une étude cytologique est possible à partir de matériel biopsique. Elle peut donner des informations valables : morphologiques sur les cellules isolées et architecturales sur les cellules unies avec l'avantage de ne pas les altérer par la congélation, particulièrement, dans les sarcomes à cellules rondes.

4.3.2- Place de l'examen extemporané

L'examen extemporané permet d'affirmer la malignité d'une tumeur des tissus mous mais rarement sa nature mésenchymateuse ou son type histologique.

Il faudra être particulièrement très prudent en cas de récurrence tumorale à cellules fusiformes qui peut prêter à confusion avec un aspect cicatriciel cellulaire.

Il est indiqué principalement pour juger de la qualité du prélèvement tumoral effectué, mais aussi dans certains cas précis, pour aider à apprécier les limites de l'exérèse.

4.3.3- Etapes et moyens de l'examen anatomopathologique

En se basant sur la seule approche conventionnelle pour la classification des tumeurs des tissus mous (TTM), l'anatomopathologiste se trouve parfois devant des situations diagnostiques très difficiles. Cependant le recours actuel à l'approche multimodale, analysant à la fois les données de la clinique, de l'imagerie, et des études microscopique et moléculaire, permet souvent d'établir un diagnostic précis (198).

4.3.3.2- Qualité et acheminement des prélèvements

C'est une étape primordiale pour le diagnostic anatomopathologique de ces tumeurs. Quelque soit le type de prélèvement, pour une interprétation anatomopathologique correcte d'une tumeur des tissus mous, le praticien doit particulièrement :

a- Mentionner sur la fiche de renseignements :

- ✓ l'âge et les antécédents du patient,
- ✓ la localisation de la tumeur,
- ✓ la situation, profonde ou superficielle, de la tumeur,
- ✓ la taille et la rapidité d'évolution tumorales,
- ✓ et les éventuels traitements antérieurs effectués.

b- Orienter la pièce et en faire un schéma, indiquer les zones douteuses d'exérèse et les marquer au bleu de méthylène ou à l'encre de chine

c- Adresser la pièce fraîche au pathologiste toutes les fois que cela est possible (130)

c.1- L'examen macroscopique

A la réception de la pièce, le pathologiste :

- ✓ Marque à l'encre de chine toute les limites d'exérèse,
- ✓ Mesure, pèse, et décrit la pièce,
- ✓ Décrit de façon détaillée la tumeur : sa localisation, sa taille, son aspect, sa couleur...

- ✓ Echantillonne suffisamment (un bloc d'inclusion par cm de grand axe de la tumeur).
- ✓ Prélève du tissu frais en tumorotheque pour l'étude du caryotype et l'analyse en biologie moléculaire et pour d'autres fins scientifiques.

c.2- L'examen histopathologique

Les données cliniques, radiologiques, macroscopiques et histologiques après colorations standard constituent la base du diagnostic.

L'examen histologique permettra, dans un certain nombre de cas, de définir une ligne de différenciation : adipeuse, musculaire lisse ou striée, vasculaire ou autre, et devant certains aspects histologiques caractéristiques de typer ou sous-typer le sarcome, comme dans le liposarcome myxoïde, le myxofibrosarcome, le synovialosarcome biphasique, le sarcome alvéolaire des parties molles etc.

L'aspect histologique permet également de préjuger des anomalies moléculaires sous-jacentes et ainsi d'orienter l'examen immunohistochimique et les examens de biologie moléculaire : les sarcomes avec translocation sont en règle générale constitués de petites cellules monomorphes rondes ou fusiformes, tandis que les sarcomes à génomique complexe sont en général plus pléomorphes (31).

c.2.1- L'examen histologique de la coloration standard à l'Hemalun-Eosine (HE)

L'examen histologique à l'HE permet d'arriver au diagnostic dans la majorité des cas ou, en tout cas, constitue la base pour la discussion diagnostique.

Ainsi la coloration à l'HE apportera des informations sur :

- ✓ L'architecture :

Les tumeurs de tissus mous peuvent avoir une architecture fasciculée (non spécifique d'une tumeur), être sans architecture (sans valeur d'orientation) ou avoir une architecture d'un type particulier (voir tableau n°1).

Tableau n°1 : Les tumeurs des tissus mous à architecture particulière

• Alvéolaire	Sarcome alvéolaire des parties molles Rhabdomyosarcome alvéolaire Carcinome
• Biphase	Synoviosarcome Mésothéliome Carcinome sarcomateux
• Cordonale	Chondrosarcome myxoïde Hémangioendothéliome épithélioïde Schwannome malin épithélioïde Carcinome
• Endocrinoïde	Paragangliome Sarcome alvéolaire des parties molles Carcinome
• Palissadique	Schwannome bénin ou malin Léiomyome et léiomyosarcome
• Plexiforme	Neurofibrome Schwannome Tumeur fibrohistiocyttaire plexiforme
• Hémangiopéricyttaire	Tumeur fibreuse solitaire Histiocytofibrome bénin cellulaire Myofibromatose Synoviosarcome Schwannome malin Chondrosarcome méenchymateux Tumeurs malignes variées
• Rosettes	Neuroblastome Tumeur primitive neuroectodermique (PNET)

✓ L'aspect des cellules tumorales :

Les deux types de cellules les plus souvent rencontrés au niveau des tumeurs des tissus mous sont les cellules adipeuses orientant à priori vers une tumeur de nature adipeuse et les cellules fusiformes qui correspondent à de très nombreuses possibilités diagnostiques. Les tumeurs à cellules rondes, à cellules pléomorphes, à cellules épithélioïdes correspondent, elles aussi, à de nombreuses possibilités diagnostiques.

✓ Le stroma tumoral :

Certaines tumeurs des tissus mous sont riches en matrice extracellulaire produite par les cellules tumorales. Il peut s'agir de substance myxoïde, de collagène, de calcifications, d'os ou de cartilage. Ces éléments peuvent constituer un bon fil conducteur pour arriver au diagnostic.

✓ La vascularisation :

A titre d'exemple, une vascularisation capillaire, abondante, disposée en réseau anastomosé ou constituée de capillaires séparés mais arciformes et à paroi épaissie, constitue au sein des tumeurs myxoïdes un bon élément pour le diagnostic de sarcome, en particulier de liposarcome myxoïde et d'histiocytofibrome malin myxoïde.

✓ La présence de nécrose :

Dans le cadre des STM, la présence de nécrose signifie une agressivité tumorale.

✓ La présence d'atypies cyto-nucléaires.

✓ La fréquence des mitoses.

✓ Les cellules d'accompagnement.

Ces informations permettront :

✓ d'une part de classer la tumeur dans l'une des principales catégories morphologiques (voir tableau n°2); cette classification constituera un bon fil conducteur pour arriver au diagnostic en limitant les hypothèses à discuter en cas de difficultés,

✓ et d'autre part de la grader.

Tableau n°2 : Classification morphologique des tumeurs des tissus mous

1. Tumeurs à cellules fusiformes
2. Tumeurs myxoïdes
3. Tumeurs à cellules rondes
4. Tumeurs à cellules pléomorphes
5. Tumeurs d'aspect épithélial
6. Tumeurs d'aspect vasculaire
7. Tumeurs avec cartilage, os ou calcifications
8. Tumeurs avec composante adipeuse prédominante

c.2.2- les colorations spéciales

Parmi les nombreuses colorations spéciales disponibles, peu sont utiles en pratique.

A titre d'exemple, la coloration de PAS permettant la mise en évidence du glycogène sous forme de grains rouges intra-cytoplasmiques (disparaissant avec la coloration de PAS diastase) est une coloration utile.

En effet, certaines tumeurs contiennent habituellement du glycogène alors que d'autres en sont habituellement dépourvues. Ainsi devant une tumeur maligne pléomorphe, la présence de glycogène permet pratiquement d'éliminer un histiocytofibrome malin et l'on s'orientera alors plutôt vers le diagnostic de carcinome, voire de mélanome, que l'examen immunohistochimique permet en règle générale d'identifier.

Devant une tumeur à cellules rondes, la présence de glycogène élimine pratiquement le diagnostic de neuroblastome et constitue un bon argument en faveur du diagnostic de sarcome d'Ewing (130).

c.2.3- 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 (131). 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 n°3.

Tableau n°3 : 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 musc 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

Néanmoins, l'IHC ne peut être utile que 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.

Tableau n°4 : Les sarcomes pour lesquels l'immunohistochimie joue un rôle déterminant

<i>Types de tumeurs</i>	<i>Anticorps principaux</i>
Liposarcomes bien différenciés ou dédifférenciés	MDM2 CDK4
Rhabdomyosarcomes	Myogénine
GIST	CD117 CD34
Angiosarcomes	H-caldesmone CD31 CD34
Sarcomes synoviaux	HHV8 Cytokératines EMA
Sarcome épithélioïde	CD34 (toujours négatif) Cytokératines EMA
Sarcome à cellules claires	CD34 PS100 HMB 45 Melan-A
Tumeur desmoplastique intra-abdominale à cellules rondes	Cytokératines EMA Desmine

Les anticorps disponibles sont maintenant nombreux et doivent être intégrés au panel de base pour le diagnostic des tumeurs des tissus mous. On cite (voir tableaux n°3 et 4)(133):

- **Myogénine** : il s'agit d'un facteur de transcription musculaire strié dont la protéine appartient à la famille des Myo-D. Cette protéine est exprimée au stade précoce de la différenciation musculaire striée avant la desmine et l'actine. Cet anticorps est sensible et spécifique pour le diagnostic des rhabdomyosarcomes avec une positivité dans 90% des cas et semble de meilleure qualité que le Myo D1. La myogénine est aussi utile dans la distinction entre la forme embryonnaire et alvéolaire, puisque dans cette tumeur plus de 50% des cellules sont marquées contrairement aux autres types de rhabdomyosarcomes (138,139).

- **La h-caldesmon** est exprimée par le muscle lisse normal, et les tumeurs musculaires lisses. Elle est absente des rhabdomyosarcomes et des lésions des myofibroblastes.

- **MDM2 et CDK4** : font partie des gènes impliqués dans les amplifications du chromosome 12 qui caractérise les liposarcomes bien différenciés. Leur hyper expression détectée par immunohistochimie distingue ces tumeurs respectivement des lipomes simples ou remaniés, et des sarcomes indifférenciés pléomorphes (129, 133, 140).

- **HHV8 (Human herpes virus de type 8)** : ce type de virus est constamment impliqué dans les sarcomes de kaposi et dans de rares proliférations lymphoïdes (lymphomes des séreuses et maladie de Castleman) (141).

c.2.4- La biologie moléculaire :

Elle prend une importance croissante dans la compréhension et l'identification des sarcomes (129). Elle est de ce fait de plus en plus utilisée pour classer ces tumeurs de diagnostic généralement difficile.

Il s'agit de techniques relativement difficiles à mettre en œuvre et coûteuses et qui, de ce fait, doivent être demandées de manière pertinente et effectuées dans un laboratoire expérimenté.

Environ 25 à 30% des sarcomes des tissus mous sont caractérisés par la présence d'une translocation spécifique qui peut servir de marqueur pour le diagnostic. Le tableau n°5 donne la liste des principaux sarcomes présentant une translocation spécifique.

Pour certaines de ces tumeurs, la mise en évidence de la translocation est pratiquement indispensable pour le diagnostic, c'est le cas du sarcome d'Ewing, rhabdomyosarcome alvéolaire, du fibrosarcome congénital, et du sarcome fibromyxoïde de bas grade.

Les examens de biologie moléculaire permettant de mettre en évidence ces anomalies peuvent être effectués à partir de matériel fixé en formol et inclus en paraffine, avec cependant un échec technique qui est de l'ordre de 10 à 30% suivant l'anomalie recherchée et la technique utilisée. Il est donc actuellement fortement recommandé de congeler systématiquement un fragment de toute tumeur susceptible d'être un sarcome, c'est-à-dire, toute tumeur de l'enfant, toute tumeur profonde des tissus mous (située en dessous de l'aponévrose superficielle), et/ou toute tumeur de plus de 5cm de diamètre (131).

c.2.4.1- Les différentes anomalies génétiques rencontrées dans les cancers

✓ Translocations

Une translocation correspond à l'échange de matériel entre deux chromosomes. Un oncogène peut ainsi se retrouver sous la dépendance du promoteur d'un gène ubiquitaire (facteur de transcription par exemple) : cela est responsable de l'expression permanente de l'oncogène. Il peut aussi se former une fusion de deux gènes responsable de la production d'une protéine anormale.

✓ Amplifications, délétions

Il s'agit de gains ou de pertes de matériel génétique par la cellule tumorale. D'une façon schématique, les séquences amplifiées contiennent des oncogènes qui seront surexprimés alors que les séquences délétées contiennent des antioncogènes qui ne pourront plus être exprimés.

✓ Mutations

Une mutation ponctuelle est une modification de la séquence codante d'un gène (en général d'une à quelques bases). Cette mutation va modifier un acide aminé et donc la structure de la protéine. Les résultats peuvent être : une perte de la fonction de la protéine (mutations de P53 par exemple), ou une activation permanente de la protéine (mutation de KIT par exemple).

c.2.4.2- Méthodes d'étude en génétique des sarcomes

Il s'agit de l'étude du caryotype et de différentes techniques de biologie moléculaire actuellement les plus utilisées. Les techniques de biologie moléculaire reposent toutes sur la loi d'appariement spécifique des bases (adénosine–cytosine ; thymine–guanine). La plupart nécessitent un fragment tumoral congelé qu'il conviendra de prélever à la moindre suspicion clinique. Certaines des recherches d'anomalies génétiques sont réalisables sur tissus fixés et inclus en paraffine, dans ce cas, le formol est le fixateur qui permet l'obtention des meilleurs résultats.

✓ Caryotype

Le caryotype est l'étude de la morphologie des chromosomes au moment de la métaphase. Cette technique nécessite un fragment de tumeur à l'état frais, stérile en milieu de culture afin d'obtenir des cellules tumorales en mitose. Les mitoses sont figées en métaphase à l'aide d'un poison du fuseau et les chromosomes colorés pour une étude microscopique. Cette technique permet de visualiser des anomalies chromosomiques de grande taille (translocation, perte ou gain de gros segments chromosomiques) mais ne permet pas l'étude d'anomalies plus fines (mutation) et ne permet pas forcément d'apprécier correctement des anomalies plus complexes (gains ou pertes multiples de matériel génétique).

✓ Hybridation fluorescente in situ (FISH)

Cette technique utilise une sonde fluorescente constituée de la séquence complémentaire du segment d'ADN cellulaire à étudier. La séquence étudiée devient ainsi visualisable à l'aide d'un microscope à fluorescence. On peut ainsi visualiser une amplification (multiplication des signaux) ou une délétion (perte d'un ou des deux signaux). L'utilisation simultanée de deux sondes marquées avec des fluorochromes différents permet de détecter des translocations sous la forme de rapprochements ou d'éloignements anormaux de régions chromosomiques.

✓ PCR quantitative

Cette technique utilise un couple d'amorces (séquences d'ADN spécifiques d'une région du génome) et, par une séquence de dénaturations–élongations, amplifie le segment d'ADN compris entre ces deux amorces. En comparant le résultat à celui d'un gène témoin, il est possible d'évaluer le nombre de copies. Cette technique n'étudie que le segment d'ADN

compris entre les amorces. Cette étude peut être réalisée sur de l'ADN obtenu à partir de fragments tumoraux congelés ou extrait de fragments fixés et inclus en paraffine.

La PCR quantitative permet donc de détecter des amplifications ou des délétions. Cette technique permet aussi de détecter des translocations ;

✓ Hybridation génomique comparative (CGH)

C'est une technique d'étude globale des gains et pertes de matériel génétique par une tumeur. L'ADN tumoral est marqué avec un fluorochrome et un ADN témoin normal est marqué avec un autre fluorochrome. Ces ADN sont hybridés sur des chromosomes métaphasiques normaux (ou une puce contenant de multiples fragments de chromosomes pour la CGH-array ou puce à ADN). L'hybridation compétitive des deux ADN va faire que celui présent de façon prédominante va s'hybrider de façon plus importante. C'est une technique qui permet une analyse globale du génome d'une tumeur sous la forme de gains et de pertes de matériel chromosomique. On ne peut pas, par cette méthode, étudier les translocations ou les mutations ponctuelles.

✓ Séquençage

Cette technique permet d'étudier la séquence d'acide nucléique d'un gène et de la comparer à la séquence de référence. Elle nécessite de l'ADN tumoral extrait d'un fragment congelé ou d'un fragment fixé (tissus fixés en formol uniquement). Elle est utilisée afin de caractériser certaines mutations activatrices d'oncogènes ou inactivatrices d'antioncogènes susceptibles de prédire la réponse à certaines thérapies spécifiques.

Tableau n°5 : Sarcomes des tissus mous présentant une translocation spécifique :

Type tumoral	Translocations	Gènes de fusion
Tumeur d'Ewing ; tumeurs primitives	t(11 ; 22)(q24 ; q12)	<i>EWS-FLII</i>
neuroectodermiques (PPNET)	t(21 ; 22)(q22 ; q12)	<i>EWS-ERG</i>
	t(2 ; 22)(q33 ; q12)	<i>EWS-FEV</i>
	t(7 ; 22)(p22 ; q12)	<i>EWS-ETV1</i>
	t(17 ; 22)(q12 ; q12)	<i>EWS-ETV4 (E1AF)</i>
	t(1 ; 22)(p36 ; q12)	<i>EWS-ZSG</i>
Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes	t(11 ; 22)(p13 ; q12)	<i>EWS-WT1</i>
Mélanome des tissus mous ; sarcome à cellules claires	t(12 ; 22)(q13 ; q12)	<i>EWS-ATF1</i>
Liposarcome myxoïde à petites cellules rondes	t(12 ; 16)(q13 ; p11)	<i>TLS (FUS)-CHOP</i>
Chondrosarcome myxoïde extrasquelettique	t(12 ; 22)(q13 ; q12)	<i>EWS-CHOP</i>
	t(9 ; 22)(q22 ; q12)	<i>EWS-TEC (CHN)</i>
	t(9 ; 17)(q22 ; q11)	<i>TAFII68 (RBP56)-TEC (CHN)</i>
Rhabdomyosarcome alvéolaire	t(2 ; 13)(q35 ; q14)	<i>PAX3-FKHR</i>
Fibrosarcome congénital	t(1 ; 13)(p36 ; q14)	<i>PAX7-FKHR</i>
Néphrome mésoblastique	t(12 ; 15)(p13 ; q25)	<i>ETV6 (TEL)-NTRK3 (TRKC)</i>
Synoviosarcome	t(X ; 18)(p11,2 ; q11,2)	<i>SYT-SSX1</i> <i>SYT-SSX2</i> <i>SYT-SSX4</i>
Dermatofibrosarcome	r,t(17 ; 22)(q22 ; q13)	<i>COL1A1-PDGFB</i>
Sarcome stromal endométrial	t(7 ; 17)(p15 ; q21)	<i>JAZF1-JJAZ1</i>
Tumeur myofibroblastique inflammatoire	t(1 ; 2)(q21.2 ; p23)	<i>TPM3-ALK</i>
	t(2 ; 17)(p23 ; q23)	<i>CLTC-ALK</i>
	t(2 ; 11)(p23 ; p15,5)	<i>CARS-ALK</i>
	t(2 ; 2)(p23 ; q13)	<i>RANBP2-ALK</i>
Sarcome fibromyxoïde de bas grade	t(7 ; 16)(q33 ; p11)	<i>FUS-CREB3L2</i>
Sarcome alvéolaire des parties molles	t(X ; 17)(p11 ; q25)	<i>TFE3-ASPL</i>

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(13).

Tableau n°6 : sarcomes des tissus mous et de tumeurs à malignité intermédiaire rarement métastatiques de la classification de l'OMS 2002 (13).

<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 Liposarcome (sans autre spécification) Fibrosarcome de type adulte Myxofibrosarcome Sarcome fibromyxoïde de faible grade et tumeur hyalinisante à cellules fusiformes Fibrosarcome épithélioïde sclérosant
Tumeurs fibroblastiques-myofibroblastiques	Tumeur fibreuse solitaire-hémangiopéricytome Tumeur myofibroblastique inflammatoire Sarcome myofibroblastique de faible grade Sarcome fibroblastique myxoinflammatoire Fibrosarcome infantile	
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 ») Leiomyosarcome Tumeur glomique maligne Rhabdomyosarcome embryonnaire (y compris à cellules fusiformes, botryoïde, anaplasique) Rhabdomyosarcome alvéolaire (y compris solide, anaplasique) Rhabdomyosarcome pléomorphe Hémangioendothéliome épithélioïde Angiosarcome
Tumeurs du muscle lisse Tumeurs péricytaires (périvasculaires) Tumeurs du muscle strié		
Tumeurs vasculaires	Hémangioendothéliome rétiiforme Angioendothéliome papillaire intralymphatique Hémangioendothéliome composite Sarcome de Kaposi	
Tumeurs chondro-osseuses		Chondrosarcome mésenchymateux Ostéosarcome extrasquelettique 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
Tumeurs à différenciation incertaine	Histiocytofibrome angiomatoïde Tumeur fibromyxoïde ossifiante Tumeur mixte-myoépithéliome-parachordome	

Les principales formes des STM localisés au niveau du RP par ordre décroissant de fréquence sont : (26- 58)

4.4.2- Liposarcomes

Dans le RP, c'est la variété de sarcome la plus fréquente (41%) (26-58). 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 (88).

Les liposarcomes sont classés selon la classification de l'OMS 2002 en (13):

✓ 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) (26-58)

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(46).

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 (46).

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 (148).

4.4.1.3- Liposarcomes pléomorphes et myxoïdes

Les liposarcomes pléomorphes et myxoïdes sont rares au niveau du rétropéritoine (148).

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 (149). 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 (150).

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 (66). 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- Synovialosarcome

Tumeur mésenchymateuse à cellules fusiformes à différenciation épithéliale variable caractérisée par une translocation chromosomique spécifique : t(X;18) (p11;q11) (66).

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

4.5- Grading histopronostique et stadification

4.5.1- Grading

Le Grading des sarcomes est une des contributions les plus importantes des pathologistes au traitement des sarcomes. Ceci en identifiant les patients à haut risque de métastase et ceux pouvant bénéficier de thérapies adjuvantes.

Il existe plusieurs systèmes de grading dont le plus utilisé est celui de la FNCLCC qui est basé sur 3 paramètres morphologiques (voir tableau n°7).

Tableau n°7 : Système de grading FNCLCC. Définition des paramètres (130) :

<i>Différenciation tumorale</i>	
Score 1	Sarcomes ressemblant très étroitement au tissu mésenchymateux adulte (exemple : léiomyosarcome de faible grade de malignité)
Score 2	Sarcomes dont le type histologique est certain (exemple : liposarcome myxoïde)
Score 3	Sarcomes embryonnaires et indifférenciés, sarcomes de type histologique incertain, sarcomes synoviaux, ostéosarcomes, tumeurs primitives neuroectodermiques (PNET)
<i>Décompte des mitoses</i>	
Score 1	Zéro à neuf mitoses–dix champs (G × 40)
Score 2	10–19 mitoses–dix champs
Score 3	Supérieur ou égal à 20 mitoses–dix champs
<i>Nécrose tumorale</i>	
Score 0	Pas de nécrose
Score 1	Inférieur à 50 % de nécrose tumorale
Score 2	Supérieur ou égal à 50 % de nécrose tumorale
<i>Grade Histologique</i>	
Grade 1	Score 2, 3
Grade 2	Score 4, 5
Grade 3	Score 6–8

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 (151),
- ✓ 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 (8, 58, 131, 136, 198).

4.5.2- Stadification :

Tableau n°8 : Stadification des STM(AJCC/UICC)(82)

Tm primitive
T0 pas de tm visible
T1 Tm<5cm
T2 Tm>5cm
GG régionaux
N0 Aucune atteinte des gg régionaux
N1 Métastases gg régionales
Métastases
M0 Pas de métastase à distance
M1 Métastase à distance

Les STM sont classés dans le système TNM de l'American Joint Committee on Cancer /International Union Against Cancer(AJCC/UICC) (voir tableau n°8)

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.

4.4.6- Conclusion

En fait, le domaine des tumeurs des tissus mous, les 15 dernières années, a été marqué par une évolution considérable, liée aux progrès de la biologie moléculaire et de la cytogénétique. Ces nouvelles données, ont conduit à des remaniements de la classification des sarcomes. Les outils des pathologistes se sont perfectionnés. L'immunohistochimie s'est enrichie de nouveaux anticorps plus spécifiques. L'affinement des techniques autorise souvent le diagnostic sur des microbiopsies. La pièce opératoire est examinée dans des conditions standardisées. Le pathologiste apporte les éléments du diagnostic, et concourt à l'évaluation du pronostic et à la prédiction de la réponse aux traitements médicaux. Il participe pleinement à la décision thérapeutique, qui ne saurait être que pluridisciplinaire (151).

V- TRAITEMENT

5.1-Introduction

La rareté des sarcomes des tissus mous et leur hétérogénéité, histologique et topographique, entravent la réalisation d'études prospectives. Dans la littérature médicale, les données disponibles concernant les sarcomes rétropéritonéaux, sont limitées à des séries rétrospectives. Ceci rend difficile la formulation de stratégie optimale et définitive de prise en charge de ces tumeurs.

La stratégie thérapeutique des sarcomes rétropéritonéaux doit être prise en concertation multidisciplinaire. La chirurgie est le traitement de référence. Seule la résection complète en monobloc et sans effraction peut améliorer le pronostic de ces tumeurs (47, 52, 53, 58, 59, 95, 96).

Les données de la littérature médicale concernant la chimiothérapie et la radiothérapie en monothérapie sont discordantes et non encourageantes (52, 97) ; la combinaison de la chimio-radiothérapie en préopératoire est prometteuse (98). Le développement des thérapeutiques ciblées et leur application dans les sarcomes laissent beaucoup d'espoir pour améliorer le pronostic de ces tumeurs dans l'avenir (99).

5.2- Le traitement chirurgical des sarcomes rétropéritonéaux

La chirurgie est actuellement le seul traitement efficace reconnu dans les sarcomes rétropéritonéaux. Elle doit être bien indiquée ; surtout que plus de la moitié des tumeurs rétropéritonéales ne sont pas des sarcomes et ne relèvent pas forcément d'un traitement chirurgical d'emblée (59, 100). En plus que certains sarcomes rétropéritonéaux sont à la limite de la résécabilité et sont susceptibles de bénéficier d'un traitement néoadjuvant afin d'améliorer les marges d'exérèses ou l'ampleur du geste chirurgical.

5.2.1- La stratégie opératoire

La stratégie opératoire doit être planifiée sur une imagerie médicale de bonne qualité ; elle doit avoir pour but d'assurer la résection complète de la tumeur avec marges chirurgicales saines ; surtout qu'aucune autre thérapeutique ne peut rattraper les insuffisances de la chirurgie et que la résection incomplète n'a pas montré de bénéfice (46, 101).

Cette stratégie doit préciser, chez un patient préparé :

1- le type d'installation :

La position est fonction des rapports et de l'extension de la tumeur. Le champ opératoire doit prévoir toutes les éventualités d'élargissement de la voie d'abord ou d'un geste lié à une éventuelle complication ou situation probable.

2- le type de ou des voies d'abords adaptées :

La voie d'abord doit permettre une bonne exposition avec la moindre traction sur la tumeur ; une laparotomie médiane complétée d'un refend transversal uni ou bilatéral lors d'une tumeur pan-abdominale est souvent nécessaire. Elle doit rendre possible une exérèse tumorale en monobloc en cas d'extension tumorale dans un trou de conjugaison ou dans un défilé anatomique par la combinaison de deux voies d'abord.

Elle doit prévoir vérifier en peropératoire :

1. L'absence de sarcomatose péritonéale et de métastases hépatiques passées inaperçues à l'imagerie médicale et qui sont deux contre-indications à l'exérèse.
2. Le passage au niveau des points qui sont douteux ou à la limite de résection sur les données de l'imagerie, avant de s'engager dans l'intervention, afin d'éviter les résections incomplètes qui n'apportent aucun bénéfice en plus d'une morbidité élevée.

Elle doit définir les plans de passage, et les organes et les structures à réséquer en monobloc avec la tumeur.

Et elle doit prévoir les éventuelles reconstructions (pariétale, vasculaire, vaginale...) et faire les préparations nécessaires.

5.2.2- Type de chirurgie

Le type de résection doit s'adapter à l'état général du patient, aux rapports de la tumeur avec les organes et les structures adjacents sur les données de l'imagerie, et à l'agressivité de la maladie.

1- **La résection complète simple ou l'énucléation** est l'exérèse de la tumeur seule, qui a été libérée des viscères avoisinants macroscopiquement non envahis. Parfois elle est la seule résection possible surtout lors de localisations ne permettant pas de s'élargir ou quand le

risque d'élargissement est démesuré par rapport au bénéfice. Elle est pratiquée chez 23% des opérés dans la série de l'Association Française de Chirurgie (7, 46, 88, 102, 103).

2- **La résection élargie de principe** est lorsque des viscères, apparemment non envahis par la tumeur, ont été réséqués systématiquement pour éviter la surprise d'effraction tumorale et d'envahissement microscopique des marges chirurgicales. Elle est le type de chirurgie recommandé par la majorité des équipes pour ces tumeurs (58, 59, 102). Elle est pratiquée chez 35% des opérés dans la série de l'AFC 2006 (88).

3- **La résection élargie de nécessité** correspond à l'ablation de viscères ou d'organes macroscopiquement envahis ou englobés par la tumeur. Elle est pratiquée chez 40% des opérés dans la série de l'AFC. Le nombre médian d'organes réséqués était de 2 (de 1 à 7) (88).

Lors de la résection chirurgicale complète, le taux de marges microscopiquement saines est de 59% (104).

4- **La résection partielle** ou **cytoréduction** n'a pas montré de bénéfice sur la survie (46, 101) en dehors du cas du liposarcome bien différencié. Elle doit être réservée pour certaines complications comme l'occlusion intestinale par compression quand le geste opératoire peut améliorer la qualité de vie sans risque majeur. La médiane de survie est de 2ans (28). Dans l'analyse de 500 patients avec SRP traités à la Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, la survie médiane est de 103 mois pour ceux réséqués complètement et de 18 mois pour ceux non réséqués ou à résection incomplète (58). A noter que le taux de morbidité est aussi élevé que lors d'une chirurgie élargie.

5- **L'exploration avec biopsie** : Devant la découverte d'une sarcomatose ou de métastases hépatiques non diagnostiquées en préopératoire, ou devant l'impossibilité de résection en peropératoire (46), seule une biopsie est indiquée. C'est le cas de 02% des opérés dans la série de l'AFC (88).

6- **La reprise chirurgicale systématique** concerne des patients qui avaient eu initialement une chirurgie considérée comme non carcinologique, mais sans reliquat macroscopique évident sur le scanner post-opératoire. Parmi les 21 patients de la série de l'AFC repris systématiquement, du fait de l'insuffisance de la première intervention, un reliquat tumoral, a

été retrouvé dans 85% des cas (88). Elle permet d'améliorer relativement le taux de contrôle local.

7- La chirurgie des récidives locales (58) : La chirurgie est également le traitement de référence des récidives. Elle doit être bien réfléchi sur les données de l'imagerie locorégionale, du bilan d'extension à distance, et de l'état du patient. Les facteurs influençant la reprise chirurgicale sont : le type de chirurgie antérieure (adhérences et fibrose), les rapports de la récidive (organes et structures vitaux), et les autres thérapeutiques antérieures (radiothérapie et chimiothérapie) (105).

8- Chirurgie de reconstruction : Au cours de la chirurgie des SRP, on peut avoir recours à différentes reconstructions qui doivent toujours être prévues et ne rien laisser au hasard. Cette reconstruction peut intéresser le diaphragme, l'arcade crurale, les vaisseaux, le vagin...

9- La chirurgie des sarcomatoses : La résection macroscopiquement complète des implants péritonéaux est parfois possible. L'association d'une chimiothérapie intrapéritonéale à cette chirurgie complète est en cours d'évaluation.

10- La notion de compartiment admise au niveau des membres peut se défendre, sur le plan anatomique, **pour la loge rénale** ; qui est totalement limitée par le fascia périrénal. L'exérèse de la totalité de la loge rénale, en présence de tumeur respectant le fascia rénal, doit être considérée comme une compartimentectomie ; et elle est la seule exérèse au niveau du RP permettant de respecter les principes chirurgicaux des STM. Ainsi le contrôle local de cette localisation doit être théoriquement supérieur aux autres localisations au sein du RP.

5.2.3- Les données de la littérature sur la chirurgie des SRP

La chirurgie des SRP est l'exemple type de chirurgie personnalisée. Elle a beaucoup bénéficié des progrès de l'imagerie médicale. C'est une chirurgie difficile qui exige une expérience chirurgicale et une compétence en lecture de l'imagerie médicale permettant de planifier l'intervention. Néanmoins le taux élevé des récidives locales reste un déficit.

1- Le taux de résécabilité de ces tumeurs est passé en 15 ans de 50% (100) à plus de 80% (51, 102), avec une grande hétérogénéité dans la littérature médicale concernant le taux de résécabilité qui va de 25 à 95% et la qualité de l'exérèse généralement liée à l'expérience de chaque centre (50,105) ; parmi les facteurs influençant ce taux de résection, on trouve :

l'expérience du chirurgien dans le traitement de ces tumeurs, le type de recrutement, et les critères appliqués pour la proposition de l'intervention chirurgicale par chaque équipe (105).

Le groupe sarcome Hollandais (50) a montré que la probabilité de résection complète était significativement plus élevée dans les centres de référence que dans les autres centres.

2- L'obtention de **clairances** suffisantes est difficile du fait des contraintes anatomiques de l'espace rétropéritonéal et de la taille tumorale souvent importante. Ceci explique le taux élevé des récidives locales ou péritonéales, à 5ans de 44 à 85% (9,51), rapporté dans les séries de SRP, et le taux de 80% de décès par récidives locales dans les SRP sans métastase (106).

Dans les STM des membres, il a été démontré que l'énucléation est un facteur de récurrence (107,108). En effet, la croissance des STM est centrifuge et la pseudocapsule est constituée d'un front de cellules tumorales densifiées : le plan de clivage qui passe au contact de cette pseudocapsule laisse à distance, dans les tissus adjacents, des reliquats microscopiques (109).

L'importance d'avoir des marges de résection négatives est également soulignée par plusieurs auteurs dans le cas des SRP (110, 111, 118). Ainsi, Singer démontre déjà en 1995 que le taux de survie à 5ans est de 70% après résection microscopiquement complète, de 40% après résection microscopiquement incomplète, et de 16% seulement après résection macroscopiquement incomplète (58). De même dans une étude portant sur 500 sarcomes tronculaires, les patients qui avaient des marges positives, parmi ceux dont l'exérèse était macroscopiquement complète, avaient un risque de décès lié à la maladie multiplié par deux (58).

3- La qualité des marges chirurgicales et l'absence **d'effraction tumorale** sont capitales dans la détermination du pronostic. Le risque de l'effraction est l'essaimage péritonéal (113). L'équipe de MD Anderson montre que les patients qui ont eu une rupture tumorale, même suivie d'une résection macroscopiquement complète ont le même pronostic que les patients qui ont eu une résection incomplète avec une médiane de survie de 17 mois.

4- Compte tenu du volume tumoral et des contraintes anatomiques du RP, l'**exérèse** est souvent marginale et impose fréquemment, dans 50 à 80% des cas, une chirurgie en monobloc étendue aux **organes adjacents** (46, 47, 52, 58, 101, 114, 115). Dans Une série de 278 SRP primitifs localisés, 77% des patients ont eu une résection d'organes adjacents : rein, surrénale,

pancréas, rate, côlon, utérus, vessie, gros vaisseaux (58). Dans une série de 141 SRP, 25 avaient un envahissement des gros vaisseaux et ont bénéficié d'une exérèse élargie avec pontage ou dérivation vasculaire (116).

Afin d'optimiser les chances de marges négatives, certains auteurs recommandent l'exérèse élargie systématiquement aux organes adjacents à la tumeur, même en l'absence d'envahissement évident (58, 59). Il s'agit donc d'une chirurgie complexe et le plus souvent multidisciplinaire. La voie d'abord est transpéritonéale (58,116). La mortalité opératoire rapportée est de 4% (58,116) et la morbidité d'environ 30% (116).

5- La récurrence locale est un facteur défavorable de la résecabilité retrouvé par plusieurs auteurs (51, 102). Selon l'analyse de la série de Lewis JJ et col. portant sur 500 patients (58) le taux de résection complète passe de 185/231 à 35/61 lors de la première récurrence, à 8/24 lors de la deuxième récurrence et à 1/7 lors de la troisième récurrence.

6- Le grade et sous type histologique

Le grade est un facteur indépendant de risque aussi bien pour les récurrences locales que pour les métastases (27, 28, 51, 102, 117). Dans l'étude de Singer (112), les patients qui ont un sarcome de haut grade ont un risque de mortalité multiplié par huit par rapport à ceux qui ont une tumeur de bas grade. Dans l'étude de Lewis (58), les patients opérés d'une tumeur de grade 1 ont une médiane de survie de 12ans alors que ceux qui ont une tumeur de grade 2 ont une médiane de survie de 2,5ans.

Les liposarcomes bien différenciés ont un meilleur pronostic, que la tumeur soit primitive (51,118) ou qu'il s'agisse de récurrence (119). Dans l'étude de Singer, le caractère dédifférencié multiplie par six le risque de décès avec un risque de récurrence locale de 83% et un risque métastatique de 30% à 3 ans.

7- Morbidité chirurgicale (82)

Ce sont des opérations complexes. La mortalité opératoire moyenne est de 3% avec des extrêmes variant de 0 à 5% (9, 49, 51, 54, 58, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 88, 126, 127). Les complications postopératoires sévères sont plus rarement rapportées et s'échelonnent de 5% à 38%(51, 101, 110, 9, 123, 49, 125, 110, 88), voire 48%(102).

8- La survie globale à 5ans et à 10ans est successivement de 39% à 57% et 21% (104, 128, 88).

5.3- Chimiothérapie

Le traitement de référence des sarcomes rétropéritonéaux (SRP) 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 (STM) des autres localisations. Les données de la littérature concernant la chimiothérapie des STM sont pauvres et incluent les SRP dans l'ensemble.

5.3.5- Drogues conventionnelles en monothérapie

En monothérapie, trois drogues sont considérées comme actives : la doxorubicine, l'ifosfamide, et la dacarbazine(153).

La doxorubicine est souvent administrée à la dose de 60mg/m² tous les 21 jours.

L'épirubicine et la doxorubicine liposomale ne semblent pas avoir une efficacité supérieure à celle de la doxorubicine. Cependant, la doxorubicine liposomale est mieux tolérée (154).

L'augmentation des doses d'ifosfamide de 5 à 15g/m² a permis d'augmenter le taux de réponse de 6 à 40% au prix d'une toxicité hématologique importante (156, 157).

La dacarbazine donne des résultats un peu inférieurs. Elle permet le rattrapage en cas d'échec de la doxorubicine ou de l'ifosfamide.

5.3.6- Polychimiothérapie

Elle est basée sur la combinaison des drogues efficaces en monothérapie. L'étude de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC) n'a pas montré des différences significatives en terme de réponse entre la doxorubicine seule et l'association doxorubicine et l'ifosfamide à 5g/m² (158).

L'étude d'Edmonson et al. (159) randomisée a montré en gain du taux de réponse passé de 20 à 34% lors de l'association d'ifosfamide à 7,5g/m² à la doxorubicine au prix d'une augmentation de la toxicité hématologique. Aussi, une augmentation significative du taux de réponse et du temps de progression a été notée lors de l'association de dacarbazine à la doxorubicine dans l'étude d'Antman (160) au prix d'une forte toxicité hématologique. Cependant, aucune de ces études n'a montré d'amélioration de la survie globale avec la polychimiothérapie.

La survie à 5ans a pu être améliorée, 23% lors d'intensifications thérapeutiques suivies de greffe de cellules souches contre 10% dans les séries historiques (161).

A noter que la fréquence de la néphrectomie lors de la chirurgie des SRP limite les protocoles de chimiothérapie incluant l'ifosfamide.

5.3.7- Les nouvelles drogues cytotoxiques

5.3.3.1- L'ecteinascidine (ET-743)

Des essais menés ont montrés la bonne efficacité de cette drogue sur le liposarcome et sur le léiomyosarcome avec un allongement de la survie sans progression. Cependant, il a été noté, en rapport avec la toxicité de cette drogue, une élévation des transaminases de grade 3 à 4 chez 50% des patients et une neutropénie de grade 3 à 4 chez 50% des patients (162).

Les études micro-array peuvent dans l'avenir sélectionner les patients sensibles à l'ecteinascidine (ET-743) (163).

5.3.3.2- Les taxanes

Il est généralement admis que ces drogues sont inactives ou peu actives sauf dans les angiosarcomes ou en combinaison avec la gemcitabine (164, 165, 166, 167).

5.3.3.3- La gemcitabine

Elle a montré une activité intéressante dans les léiomyosarcomes (168, 169) et une grande synergie avec le docetaxel (170).

5.3.8- Thérapies ciblées

Des résultats préliminaires encourageants ont été rapportés avec l'usage de l'AP23573 (inhibiteur de mTOR) dans le léiomyosarcome, le liposarcome et les sarcomes osseux, mais doivent être confirmés (171).

5.3.5- Stratégies

5.3.5.1- Chimiothérapie néoadjuvante

a- Chimiothérapie néoadjuvante conventionnelle

La seule étude randomisée avec des sarcomes non rétropéritonéaux n'a pas montré de bénéfice en terme de survie (172).

b- Chimiothérapie-hyperthermie néoadjuvante

Les résultats sont encourageants mais doivent être confirmés (173, 174).

c- Radio-chimiothérapie néoadjuvante

Elle permet d'améliorer le taux de résécabilité (175,98).

5.3.5.2- 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 (176).

5.3.7- Traitements loco-régionaux

5.3.6.1- Chimiothérapie hyperthermique en phase avancée

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

5.3.6.2- Chimiothérapie intra-péritonéale dans les sarcomatoses

Contrairement aux carcinoses, cette approche est encore mal évaluée dans les sarcomatoses et nécessite plus d'investigations (177, 178).

5.3.7- Conclusion

Les études avenir vont probablement éclater les STM 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.

5.4- Radiothérapie

L'expérience de l'utilisation de la radiothérapie en adjuvant dans les sarcomes des tissus mous (STM) des membres est très encourageante (179, 180, 181, 182). L'association chirurgie-radiothérapie est actuellement admise comme standard dans les STM des membres de haut grade et de grade intermédiaire. Cependant son utilisation à dose thérapeutique au niveau du rétropéritoine se trouve limitée par sa toxicité élevée.

Les données actuelles sur la radiothérapie externe ne permettent pas de l'indiquer systématiquement en complément à la résection complète pour les sarcomes rétropéritonéaux (SRP). Elle n'a pas montré de bénéfice sur la survie globale mais peut améliorer le contrôle local (183, 184, 117). Différentes modalités ont été utilisées, mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer la séquence la plus efficace et la moins toxique. Le bénéfice réel de la radiothérapie dans les SRP reste à déterminer et seule des études prospectives randomisées peuvent apporter la réponse.

5.4.1- Radiothérapie externe

5.4.1.1- Radiothérapie adjuvante

Le but de l'association de la radiothérapie à la chirurgie est de diminuer le risque de rechute locale particulièrement très élevé dans les SRP (80% à 5ans). La radiothérapie est très souvent utilisée et elle n'est cependant pas systématique et ses bénéfices sont discutés (96). En effet, les données disponibles reposent essentiellement sur des études rétrospectives avec des résultats discordants. Certaines de ces études ont montré un bénéfice de la radiothérapie (27, 103, 124) alors que d'autres n'ont montré aucun impact (7, 101, 112, 185, 186).

Ainsi, par exemple, dans la série du Princess Margaret Hospital portant sur 104 patients, le délai de survenue de la rechute locale a été très significativement retardé en cas de radiothérapie postopératoire après exérèse complète (30 mois si chirurgie complète exclusive versus 103 mois si radiothérapie postopératoire adjuvante) (103). Dans une étude portant sur 51 patients à Bordeaux, 51% des malades ayant eu une irradiation postopératoire ont récidivé localement (186). En 2001, le groupe Sarcome de la FNCLCC a étudié les facteurs pronostiques des sarcomes rétropéritonéaux (117). Cette étude a porté sur 145 patients non métastatiques traités entre 1980 et 1994. Le traitement a comporté une chirurgie chez 96% des patients ; la résection était complète dans 65% des cas ; et une radiothérapie externe a été associée chez 56% des patients. La survie globale à 5ans a été de 49%, et la survie sans rechute locale a été de 43% chez les patients ayant eu une exérèse complète. Le contrôle local a été amélioré de façon très significative par la radiothérapie. L'analyse multivariée a montré que le risque de rechute locale était réduit d'un facteur 3 par la radiothérapie à la dose médiane de 48 Gy, lorsqu'elle était associée à une chirurgie complète. L'autre facteur pronostique influant sur le contrôle local a été le haut grade anatomopathologique. Les auteurs ont conclu que l'hypothèse selon laquelle la radiothérapie postopératoire améliorerait le contrôle local devrait être validée par une étude multicentrique randomisée. Cependant, la morbidité de la radiothérapie, en particulier la toxicité digestive, peut être importante.

Dans l'étude de Cody (187), la survie sans récurrence à 5ans, qui est de 17% après chirurgie, est portée à 35% en cas de radiothérapie postopératoire.

Il paraît donc important de valider l'hypothèse d'une amélioration du contrôle local des sarcomes rétropéritonéaux, dont l'exérèse est optimale, avec une radiothérapie conformationnelle, mais en évaluant précisément la toxicité dans une étude randomisée.

La radiothérapie postopératoire réduirait le taux de récurrence locale, mais aucun impact spécifique sur la survie n'a été démontré (183, 184, 117). La toxicité digestive était significative 20 à 30% ; le risque de grêle radique est augmenté en cas de chirurgie abdominale préalable (183, 96, 188, 189, 185). Cette toxicité s'explique par l'exposition des anses intestinales à la dose totale d'irradiation du fait des adhérences au niveau du lit tumoral en plus de la disparition du refoulement assuré par la tumeur en place.

Deux études phase III ont démontré l'efficacité de la radiothérapie dans la réduction du taux des récurrences locales après résection complète des STM des membres et du tronc (189, 190).

L'extrapolation de ces études phase III et des études rétrospectives sur le traitement des SRP (103, 191) suggère que la radiothérapie externe postopératoire peut diminuer le taux des récurrences locales. Cependant, sur le plan pratique, la fréquence de la toxicité gastro-intestinale, surtout avec la fixité du grêle au niveau du site de résection, et neurologique pousse à réduire la dose de radiothérapie délivrée.

Ainsi pour pallier à cet inconvénient de toxicité, plusieurs équipes (123, 193) ont opté pour la radiothérapie préopératoire sur la base de ces avantages théoriques :

- ✓ Diminution de la toxicité des organes sensibles du fait de leur refoulement par la tumeur en place.
- ✓ Diminution du risque de greffe tumorale au niveau du péritoine lors de résection avec marges nulles du fait des altérations des cellules tumorales par l'effet de la radiothérapie.
- ✓ Faciliter la résection complète lors de la réponse tumorale à la radiothérapie.

5.4.1.2- Radiothérapie néoadjuvante

La radiothérapie peut être réalisée en préopératoire (82). Dans la pratique de certaines équipes, cette stratégie est préférée à la séquence postopératoire (194, 195).

Les partisans de la radiothérapie préopératoire citent les avantages suivants :

- ✓ La tumeur en place refoule les organes de proximité et, ainsi, diminue la toxicité de la radiothérapie tout en autorisant l'administration de doses thérapeutiques (27, 47, 196).
- ✓ Meilleur ciblage et limitation du champ d'irradiation.
- ✓ Diminution théorique du risque de dissémination systémique et péritonéale (47, 183).
- ✓ Facilité de la résection en cas de réponse tumorale à la radiothérapie.

L'augmentation des complications post-chirurgicales induites par la radiothérapie préopératoire est controversée (197).

Dans une étude, 78% des patients porteurs de SRP ont pu être opérés après radiothérapie préopératoire à dose de 45 Gy (82) ; le contrôle local à 5 ans était de 61% chez 13 patients

ayant eu la radiothérapie préopératoire seule et de 83% chez les 16 patients ayant bénéficié d'une surimpression peropératoire aux électrons associée (185).

Une étude non randomisée a comparé les résultats de l'irradiation préopératoire et postopératoire chez 15 et 25 patients respectivement (8). L'ordre de la séquence thérapeutique n'influaient pas sur la survie à 5 ans (61% vs 65%). Cependant la radiothérapie postopératoire était associée à des complications digestives significatives (197).

5.4.1.3- La radiothérapie peropératoire (198)

La radiothérapie peropératoire a l'avantage de délivrer une dose importante au niveau du lit tumoral avec le minimum de toxicité pour les organes de pourtour.

Des séries récentes ont évalué l'efficacité de la radiothérapie externe postopératoire et préopératoire associée à la radiothérapie peropératoire lors des SRP (199, 200) :

✓ L'étude randomisée phase III, de the National Cancer Institute (NCI), portant sur 30 patients avec résection complète de SRP, comportant deux bras : un bras recevant la radiothérapie peropératoire à dose de 25 Gy associée à la radiothérapie externe postopératoire à la dose de 35 à 40 Gy et un bras recevant la radiothérapie externe postopératoire seule à la dose de 50 à 55Gy (199). L'analyse des deux bras n'a pas montré de différence de taux de contrôle local ni de survie sans maladie et globale alors que la toxicité gastro-intestinale est significativement basse dans le bras combinant radiothérapie peropératoire et postopératoire (7% versus 60%). Cependant les taux de survie globale et sans maladie retrouvés dans les deux bras de cette étude sont, respectivement, 40% et 20% et sont comparables à ceux retrouvés lors de la chirurgie seule (179).

✓ Les résultats préliminaires de l'étude de the Massachusetts General Hospital (200) associant radiothérapie préopératoire à la dose de 40 à 50 Gy et peropératoire à la dose de 10 à 20 Gy sont encourageants (198).

✓ Une autre étude de l'équipe du NCI prospective randomisée sur 35 patients a comparé une radiothérapie postopératoire (50-55 Gy) à une radiothérapie peropératoire (20 Gy) suivie de radiothérapie postopératoire (35-40 Gy). Le contrôle local était significativement meilleur dans le second groupe, mais les complications neurologiques et digestives étaient plus élevées respectivement dans le groupe associant radiothérapie peropératoire et postopératoire ; et le

groupe radiothérapie postopératoire (47,197). La place de cette radiothérapie combinée reste donc à déterminer.

La radiothérapie intra-opératoire est une approche compliquée, une fois la tumeur enlevée, le patient doit être transporté sous anesthésie, avec abdomen ouvert vers le département de radiothérapie. Le lit tumoral est directement irradié tout en écartant les organes sensibles du champ d'irradiation. Des études ont montré sa faisabilité et suggèrent qu'elle améliore le contrôle du lit tumoral mais sans effet sur la survie sans récurrence ni globale (98, 199).

5.4.1.4- Recommandations techniques (184)

La radiothérapie externe doit être réalisée aux photons de haute énergie (10 MV) selon un fractionnement conventionnel. La dose à délivrer est de 45 Gy à 50 Gy en fractions de 1,8 Gy à 2 Gy, 5 fractions par semaine. En raison de la morbidité potentielle de la radiothérapie dans cette région, le traitement doit être fait de façon conformationnelle et une dosimétrie prévisionnelle et informatisée est impérative. Le chirurgien pourra contribuer à la préparation de cette irradiation en clippant la zone de résection limite, si la situation du sarcome ne permet pas une exérèse de type R0, par des moyens permettant de refouler les anses grêles (prothèse, épiplooplastie, etc...). Un scanner avant radiothérapie avec injection de produit de contraste est nécessaire, ainsi que l'opacification du tube digestif. Ce scanner permettra de définir les volumes cibles : le CTV (volumes cibles cliniques) et le PTV (volumes cibles planifiés), mais également les organes critiques : foie, rein(s), moelle.

5.4.2- Curiethérapie

5.4.2.1- Principe :

C'est une technique basée sur la mise en place peropératoire de vecteurs parallèles et équidistants au niveau du lit tumoral selon deux modalités :

✓ La première étant le traitement strictement peropératoire utilisant une curiethérapie à haut débit de dose. Des doses de 12 à 15 Gy sont ainsi délivrées sur le volume cible préalablement défini. Cette approche a l'avantage de permettre l'éloignement de certains organes critiques de la zone à irradier. Son inconvénient réside dans la nécessité d'une salle spécifique dédiée à cette technique, et l'allongement du temps de l'intervention en moyen de 110 min (201, 202).

✓ La deuxième étant le traitement peropératoire avec charge différée : il consiste à mettre en place en peropératoire les vecteurs au niveau du lit tumoral alors que le positionnement des sources est différé à la période postopératoire. Son avantage réside dans sa meilleure tolérance en rapport avec l'hyperfractionnement ; son inconvénient est le risque de déplacement des vecteurs.

5.4.2.2- Indications de la curiethérapie (195)

Elle peut être utilisée comme complément de dose dans le cadre d'une association à une radiothérapie externe, ou comme dose exclusive sur une zone déjà irradiée.

Ses avantages sont :

- ✓ sa meilleure adaptation aux contraintes anatomiques et volumétriques pour chaque patient
- ✓ et son éviction des champs jointifs souvent nécessaires en radiothérapie externe et qui sont à l'origine des complications à type de neuropathies.

5.4.2.3-Résultats

Peu de publications sont disponibles. L'étude de Alektiar et al (201) a porté sur 32 patients présentant un SRP primitif ou en récurrence traités par curiethérapie peropératoire à haut débit à la dose de 12 à 15 Gy complétée par une irradiation externe à la dose de 45 à 50,4 Gy chez 25 d'entre eux. Avec un suivi médian de 33 mois, le taux de contrôle local actuariel à 5 ans était de 62 % ; soixante-quatorze pourcent pour les tumeurs primitives et 54 % pour les récurrences, le taux de survie global est de 45 %. Le taux de neuropathies périphériques et de toxicité gastro-intestinale est respectivement de 6% et 28%.

L'utilisation de la curiethérapie postopératoire associée à la radiothérapie externe préopératoire dans les SRP a été évaluée par Jones et col (195). Cet auteur rapporte une toxicité significative avec l'utilisation de la curiethérapie particulièrement au niveau des quadrants abdominaux supérieurs. Et sur cette base, cette approche doit être réservée aux malades inclus dans des études cliniques.

5.4.3- Conclusion

L'impact d'une radiothérapie complémentaire à l'exérèse chirurgicale doit être évalué par un essai prospectif, qu'il s'agisse d'un traitement pré- ou postopératoire. Le risque de rechute

locale dans cette pathologie doit être mis en balance avec la toxicité surajoutée possible. Ainsi cette indication doit être discutée au cours d'une réunion multidisciplinaire. L'exérèse chirurgicale reste l'étape essentielle dans le traitement de ces tumeurs. La radiothérapie exclusive n'a pas de place dans le traitement de ces sarcomes vu leur volume au diagnostic.

VI- FACTEURS PRONOSTIQUES

La littérature médicale en matière des sarcomes rétropéritonéaux (SRP) 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 (184). Le pronostic des SRP est relativement mauvais par rapport aux STM des membres et la résection adéquate reste le facteur pronostic majeur, suivie du grade histologique (58, 101, 203, 204, 103, 58).

6.1- Facteurs de résécabilité (184)

Les sarcomes rétropéritonéaux cumulent les mauvaises conditions de résécabilité retrouvées par Sastre-Garau dans l'étude multivariée du Groupe Sarcome Français (GSF) (205) 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 (117).

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 (87, 117, 206, 207). Les liposarcomes apparaissent plus facilement extirpables que l'ensemble des autres formes histopathologiques (87, 206, 207).

6.2- Facteurs pronostiques du contrôle local (208)

6.2.1- En analyse univariée

Dans la série de la monographie de l'AFC (208) :

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 (hasard ratio -HR-), était divisé par 2 en cas de concertation pluridisciplinaire (HR = 0,48, $p = 0,0001$) et lorsque une biopsie percutanée guidée était effectuée par rapport à l'absence de biopsie (HR = 0,44, $p = 0,0001$).

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 (p global = 0,0001).

L'effraction peropératoire de la tumeur multipliait par 5 le risque de récurrence ($p = 0,0001$) et donnait les mêmes chances de survie qu'une exérèse macroscopiquement incomplète.

Le nombre de patients opérés par centre était un facteur pronostique ($p = 0,0001$). Le risque de récurrence était multiplié par environ 3 et 2 pour les centres ayant opéré entre 10 et 20 patients d'une part (HR = 2,75, $p = 0,0001$) ou moins de 10 patients d'autre part (HR = 1,88, $p = 0,0001$), 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 (HR = 3,71, $p = 0,0001$) que lorsqu'elles étaient saines.

Enfin, la radiothérapie semblait avoir un effet bénéfique sur le contrôle local (HR = 0,64, $p = 0,01$), mais il faut interpréter prudemment ces résultats, l'étude n'étant pas randomisée.

6.2.2- En analyse multivariée

a- Dans la série de la monographie de l'AFC (208) :

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 qui ont évaluées les facteurs pronostiques de la rechute locale. Le grade a été retrouvé comme un facteur pronostique indépendant dans 2 études (58, 117). Le type ou sous-type histologique a également été retrouvé comme un facteur pronostique indépendant dans 2 études (58, 118). Dans la première, le liposarcome a augmenté le risque de rechute locale d'un facteur de 2,6 par rapport aux autres formes histologiques (58). 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 (118). La résection d'organes adjacents et la réalisation d'une radiothérapie ont été retrouvées comme facteurs pronostiques dans une étude (117).

6.3- 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 (27, 58, 117). 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 (118). Le type histologique a été retrouvé comme prédicteur de métastases dans 3 études (58, 117, 118). Deux d'entre elles ont rapporté un plus faible risque de métastases pour les liposarcomes par rapport aux autres types histologiques (58, 117). 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 (118). La résection complète et la résection d'organes adjacents ont été trouvées comme facteurs pronostiques dans une étude (117).

6.4- Facteurs pronostiques de survie globale

6.4.1- En analyse univariée

Dans la série de la monographie de l'AFC (208)

a- Le geste chirurgical avait un impact sur la survie globale ($p = 0,03$) :

La nécessité de devoir réséquer des organes envahis par la tumeur étant péjorative ($HR = 1,69$, $p = 0,01$).

L'effraction tumorale augmentait le risque de décès d'un facteur 3 ($p = 0,0001$), et la présence d'un reliquat macroscopique d'un facteur 4 ($p = 0,0001$).

b- En histologie, le grade histo-pronostique et la qualité des marges de résection étaient également des facteurs pronostiques. Les sujets dont les marges étaient envahies décédaient environ 2 fois plus ($HR = 2,15$, $p = 0,0001$) que les sujets dont les marges étaient saines.

c-L'impact des traitements péri-opératoires sur la survie globale n'était pas significatif pour la radiothérapie ($HR = 1,11$, $p = 0,53$) et semblait défavorable pour les patients ayant reçu de la chimiothérapie ($HR = 1,71$, $p = 0,01$). Mais la prescription de chimiothérapie était corrélée au grade.

6.4.2-En analyse multivariée

- ✓ Dans la série de la monographie de l'AFC (208), 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 (Tableau 41). 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 (7, 9, 103, 104, 123).
- ✓ Dans la série de the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) portant sur 500 SRP 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 (193).

6.5- 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 (209) : 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 (82, 209).

VII- SUIVI

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 (27, 58, 211, 212, 213, 214, 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 SRP. Mais sachant que les 2/3 des récurrences dans le cadre des SRP surviennent au cours des 2 premières années et que le siège de prédilection des métastases est le poumon suivi par le foie, certains (88) 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.

ETUDE PRATIQUE

I. INTRODUCTION

Les sarcomes rétropéritonéaux (SRP) sont des tumeurs rares et hétérogènes. Ils représentent 15% des sarcomes de tissus mous, avec une incidence annuelle de 1000 aux États-Unis et de 300 en France (21, 44). Le traitement fondamental est une chirurgie complète avec marges saines et sans effraction, mais celle-ci est souvent difficile. La qualité de l'exérèse est le facteur pronostique déterminant retrouvé dans la littérature.

Le pronostic de ces tumeurs reste défavorable en rapport avec un taux élevé des récidives locorégionales. Le taux de survie globale à cinq ans de tous les SRP ne dépasse pas 15 à 30% (216). Afin d'optimiser les résultats thérapeutiques de ces tumeurs rares, une prise en charge multidisciplinaire est obligatoire.

Nous allons présenter notre expérience de deux cas de sarcomes géants de la loge rénale colligés à l'Institut National d'Oncologie de Rabat afin de souligner les particularités anatomiques et chirurgicales de cette localisation au sein du rétropéritoine, et ses éventuels retentissements pronostiques, et afin de retenir les sarcomes de cette localisation comme entité à part au sein des sarcomes rétropéritonéaux.

II- PRESENTATION DES CAS

Observation n°1 :

Il s'agit de madame HR, âgée de 45ans, mère de 5 enfants, femme au foyer, sans antécédents pathologiques notables. Elle est suivie à l'Institut National d'Oncologie à Rabat depuis le 27 Mai 2005. Le début de sa symptomatologie remontait à 10mois avant sa première consultation par l'apparition de lombalgies et d'une masse au niveau du flanc gauche augmentant progressivement de volume, associés à une pollakiurie, sans autres signes urinaires, ni digestifs, ni neurologiques, le tout évoluant dans un contexte d'amaigrissement non chiffré.

Une laparotomie, indiquée devant la suspicion d'une masse annexielle sur les données de l'échographie, a été réalisée dans un service de gynécologie à Rabat qui nous a confié la patiente dix-huit jours après. L'examen clinique avait trouvé une patiente en bon état général, abdomen distendu avec une plaie médiane, xypho-pubienne en voie de cicatrisation. A la palpation, la masse prenait toute la partie gauche abdomino-pelvienne et dépassait la ligne

médiane vers la droite, de surface lisse et de consistance ferme. Aux touchers pelviens, le pôle inférieur de la masse comblait le pelvis. Le reste de l'examen somatique n'avait pas noté de particularités. L'hémoglobine était à 12,7g/dl, la protidémie était correcte. La TDM réalisée avait montré la présence d'une énorme masse bien limitée occupant l'hémi-abdomen gauche, mesurant 14x19x20cm, et étendue de la 10^{ième} côte jusqu'au détroit supérieur (voir Fig.1). Elle écrase et refoule le rein en dedans qui dépasse la ligne médiane d'environ 5cm (voir Fig.2). Elle exerce un effet de masse sur les structures de voisinage sans signes d'envahissement. Elle est de densité tissulaire hypodense se rehaussant de façon hétérogène après injection de produit de contraste et sans signe de nécrose. Cet aspect évoque la nature adipeuse maligne du processus développé au niveau de la loge rénale. La radiographie du thorax était normale.

Sur ces données, les points discutés sur le plan technique sont : comment avoir une bonne exposition opératoire et comment aborder l'artère rénale du fait du volume tumoral important et du mode de développement de la masse en contact du pédicule rénal.

La patiente a été opérée le 09 Juin 2005, par une laparotomie médiane xyphopubienne reprenant la première incision, élargie par un refend transversal gauche. A l'exploration, la tumeur occupait l'étage sus et sous-mésocolique gauche, et plongeait dans le pelvis en dépassant la ligne médiane vers la droite. Le temps clef de l'intervention était, après décollement du côlon gauche, la libération du pôle inférieur de la tumeur permettant le repérage et le contrôle de l'artère rénale avant toute dissection de la veine rénale gauche moulée sur la tumeur. La découverte des adénomégalies lombo-aortiques gauches a justifié, en l'absence d'un diagnostic histologique, un curage lombo-aortique associé à l'exérèse de la loge rénale du côté gauche. L'intervention a duré 3h20min et le saignement a été évalué à 200ml. (voir photo 2).

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire montre :

1- à l'examen macroscopique, une pièce d'exérèse tumorale élargie prenant la totalité de la loge rénale et son contenu. Elle pèse 4900g et mesure 29x21x17cm. L'aspect externe de la pièce est bien encapsulé, de couleur rose avec une vascularisation bien développée sous une capsule intacte et transparente. A la coupe on note la présence d'une énorme tumeur de couleur rose-grisâtre qui refoule et écrase le rein en périphérie. Celui-ci mesure 14x5,5x6cm,

avec une surrénale réduite à un liseré de 6x2x0,3cm. L'uretère repéré mesure 10cm de long. Le curage, renfermait 20 ganglions dont le plus volumineux mesure 1,5cm de grand axe (voir photo 3).

2- histologiquement, les différents prélèvements réalisés au niveau de la tumeur, répondent à une prolifération tumorale de densité cellulaire variable. On y observe des territoires riches en cellules aux noyaux allongés ou arrondis à chromatine dense ; en d'autres points les cellules sont dissociées par l'œdème dans une toile conjonctive disloquée ou parfois dense. Les noyaux sont hyperchromatiques avec dyscaryose modérée. On note en plusieurs endroits des cellules monstrueuses munies de noyaux volumineux très irréguliers, ou plurinucléés à chromatine granuleuse, avec gros nucléoles proéminents. Le stroma est tantôt fibreux dense, tantôt myxoïde avec présence de nombreux adipocytes matures prédominants en périphérie. Il s'y associe une abondante trame vasculaire cernée de coulées inflammatoires polymorphes lympho-plasmo-histiocytaires. Le processus sus décrit infiltre la capsule et le parenchyme rénaux. La voie excrétrice, les vaisseaux et la surrénale ne sont pas envahis. La capsule externe de la loge rénale est intacte. Les 20 ganglions examinés sont indemnes de toute lésion tumorale. En conclusion, l'aspect morphologique est fortement évocateur d'un liposarcome bien différencié. L'exérèse est complète, la capsule externe de la loge rénale et les ganglions sont intacts.

Aucune thérapeutique adjuvante n'a été jugée nécessaire. La patiente est suivie régulièrement selon un rythme d'un examen clinique chaque 4mois et d'une TDM abdomino-pelvienne chaque 6mois. Le recul est de 43mois sans signes de maladies décelables.

Observation n°2

Il s'agit de Monsieur A.A, âgé de 70 ans, fellah de profession, sans antécédents pathologiques particuliers, suivi à l'Institut National d'Oncologie à Rabat depuis le 05 Octobre 2006. Le début de sa symptomatologie remontait à 06mois avant sa première consultation par l'apparition d'une masse abdomino-pelvienne douloureuse au niveau du flanc droit augmentant progressivement de volume sans signes urinaires, ni digestifs, ni neurologiques associés, le tout évoluant dans un contexte d'amaigrissement non chiffré.

L'examen clinique avait noté une déformation abdominale prédominant du côté droit, la palpation abdominale et le toucher rectal avaient retrouvé une masse abdomino-pelvienne

ferme de surface lisse étendue de l'hypochondre droit jusqu'au pelvis et dépassant la ligne médiane de 8cm vers la gauche, fixe par rapport au plan postérieur. Les aires ganglionnaires étaient libres. L'examen des testicules et le reste de l'examen somatique étaient sans particularités. L'hémoglobine était à 9,6g/dl. L'échographie évoquait une tumeur rénale. La radiographie thoracique était normale. A la TDM, la tumeur était bien limitée, prenant la totalité de l'hémi-abdomen droit et arrivant jusqu'au détroit supérieur. Elle dépasse la ligne médiane, et mesure 22x16cm. Elle refoule le rein en dedans et en avant en le dysrotant et le plaquant contre la paroi abdominale antérieure (Fig.3). Elle exerce un effet de masse sur les structures avoisinantes en particulier sur la VCI non visualisée dans sa quasitotalité. Elle est de densité tissulaire comportant des plages hypodenses et se rehaussant de façon hétérogène à l'injection du produit de contraste. Cet aspect évoque un processus de la loge rénale dont la nature liposarcomateuse est très probable.

Sur ces données les points discutés sur le plan technique sont : l'exposition du champ opératoire du fait du volume et du mode de développement tumoral, l'identification et la libération de la VCI, surtout qu'elle est refoulée et aplatie dans sa totalité et que les veines iliaques -qui peuvent servir comme repère- sont cachées par la tumeur, et enfin le contrôle du pédicule rénal.

Opéré le 12 Décembre 2006, par une laparotomie médiane xyphopubienne élargie par double refends transversaux bilatéraux. A l'exploration, la tumeur écrase le foie en haut, plonge dans le pelvis en bas et dépasse la ligne médiane de 6cm. La VCI était non identifiable et la dissection de la veine rénale droite était la seule possibilité de la repérer. Elle était collabée et moulée sur la masse (voir photo 4, 5). La dissection de sa partie sous rénale et l'extériorisation du pôle inférieur de la masse ont permis de contrôler le pédicule rénal et de compléter la libération de la VCI vers le haut. L'intervention est terminée par une résection de la loge rénale élargie au fascia iliaque. L'opération a duré 4heures et demi, le saignement en peropératoire est évalué à moins de 250ml et les suites opératoires étaient simples (voir photo 7).

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire trouve:

1- à l'examen macroscopique, une pièce d'exérèse tumorale élargie prenant la totalité de la loge rénale et son contenu. Elle pèse 6kg et mesure 29x17x16,5cm. L'aspect externe de la

pièce est bien encapsulé. A la coupe, on note la présence d'une énorme tumeur de couleur blanc-grisâtre qui refoule et écrase le rein en périphérie. La surrénale réduite en un liseré de 5x1,2x0,3cm. L'uretère repéré mesure 14cm de long. Le prélèvement ganglionnaire inter-aortico-cave et iliaque primitif droit renfermait 7 ganglions dont le plus volumineux mesure 2cm de grand axe (voir photo 6).

2- histologiquement, les différents prélèvements réalisés au niveau de la tumeur répondent à une double prolifération tumorale. Celle qui prédomine est faite de cellules fusiformes au cytoplasme éosinophile peu abondant et aux noyaux allongés hyperchromatiques anisocaryotiques avec des atypies légères ou modérées. L'autre prolifération est faite de secteurs de liposarcome bien différencié constitué de cellules adipocytaires aux noyaux hyperchromatiques atypiques et de rares lipoblastes. Cette tumeur comprime le parenchyme rénal sans l'envahir et respecte la capsule, les voies excrétrices, le hile rénal et la surrénale. Les recoupes urétérale, le fascia iliaque, la capsule externe de la loge rénale et les 7 ganglions examinés sont indemnes de toute lésion tumorale. En conclusion, l'aspect morphologique est celui d'un liposarcome dédifférencié.

Aucun traitement adjuvant n'a été associé. Le patient est suivi régulièrement en consultation sans signe de maladie clinique ni radiologique avec un recul de 26mois.

III- DISCUSSION (233, 234)

La majorité des tumeurs rétropéritonéales sont malignes et approximativement 30% sont des sarcomes (220). Le liposarcome représente environ 40 à 50% des sarcomes rétropéritonéaux (217,117). Le liposarcome rétropéritonéal (LRP) atteint de façon égale les deux sexes. L'âge moyen au moment du diagnostic se situe vers la cinquième décennie, mais la maladie peut intéresser toutes les tranches d'âges (217,117). Nos deux cas de LRP sont survenus à 45ans chez la femme et à 70ans chez l'homme.

L'augmentation lente de la taille tumorale et la compliance de l'espace rétropéritonéal expliquent le caractère pauci-symptomatique et le volume important de la tumeur au moment du diagnostic (pouvant atteindre 40kg) (217, 218, 219, 220). Les symptômes révélant ces tumeurs ne sont pas spécifiques. Ils sont dus généralement à la compression des organes avoisinants. Ils sont dominés par la douleur ou la pesanteur abdominale (50 à 80 %) et par la perception d'une masse abdominale (70 à 80 %). Plus rarement, ces signes s'associent à des

troubles urinaires et/ou digestifs, à une altération de l'état général et à une fièvre secondaire à la nécrose tumorale (217, 221). Le liposarcome rétropéritonéal révélé par une complication inaugurale telle qu'une hémorragie, une occlusion intestinale, une perforation ou un volvulus a exceptionnellement été rapporté dans la littérature (218). Les localisations multiples synchrones sont exceptionnelles et rapportées sous forme de faits cliniques dans la littérature. La distinction entre des localisations secondaires dont la lésion primitive reste à rechercher et une origine multicentrique de la tumeur est difficile (222, 223, 224).

Dans nos deux cas, le motif de consultation était des douleurs abdominales avec une énorme masse abdominale de 4,9kg et 6kg.

La TDM et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) abdomino-pelviennes permettent de lier la masse au rétropéritoine, de faire une approche diagnostique de nature, de réaliser le bilan d'extension locorégional, le bilan d'extension à distance, de mieux cibler les prélèvements percutanés, et de planifier la stratégie opératoire.

La nature lipomateuse de la lésion peut être suggérée avec une grande spécificité. La distinction entre lipome et liposarcome bien différencié constitue un dilemme fréquent en raison des similitudes radiologiques entre ces deux lésions. Certaines caractéristiques radiologiques permettent, cependant, de les différencier. En dehors de la taille importante de la lésion, la présence de septas épais, de lésions nodulaires et/ou globuleuses, et de zones non grassieuses ainsi que la diminution de la composition adipeuse de la lésion orientent fortement vers le liposarcome (222).

A l'échographie seule, il est difficile de préciser l'origine de la lésion; c'était le cas de la patiente HR qui nous a été adressée suite à une laparotomie exploratrice sur diagnostic échographique de tumeur de l'ovaire et du patient A.A. qui nous a été confié avec le diagnostic échographique de tumeur rénale.

Dans nos deux cas, le complément scannographique abdomino-pelvien réalisé, nous a permis de retenir le diagnostic de tumeur rétropéritonéale, et plus précisément de tumeur de la loge rénale et d'évoquer sa nature adipeuse agressive, de retenir la faisabilité technique de l'intervention et enfin d'établir une stratégie opératoire pour chacun de nos deux patients.

Concernant la biopsie percutanée préopératoire des tumeurs rétropéritonéales ; tous les auteurs s'accordent pour recommander une biopsie diagnostique lors de: tumeur non résécable, de suspicion de tumeur métastatique ou de lymphome et quand un traitement

néoadjuvant est envisagé avant l'exérèse (47, 53). Cependant, elle est discutée dans le cas d'une tumeur dont l'exérèse complète semble envisageable. Certains auteurs la recommandent systématiquement, par voie rétropéritonéale à l'aiguille protégée pour limiter au maximum le risque de contamination (47, 53). Dans ces cas la biopsie permettrait de redresser le diagnostic dans 5 à 10% des cas (47).

Aucun de nos deux patients n'a bénéficié de biopsie préopératoire qu'on a jugé inutile du fait qu'elle ne va pas changer notre conduite thérapeutique et à risque du fait qu'elle va communiquer la tumeur avec le RP.

L'examen anatomopathologique de la pièce de résection tumorale permet, de juger la qualité de l'exérèse chirurgicale et de typer et sous typer le sarcome. Concernant le liposarcome rétropéritonéal, plusieurs variétés histologiques de malignité croissante ont été décrites : Le liposarcome bien différencié, le liposarcome myxoïde, le liposarcome pléomorphe, le liposarcome à cellules rondes et le liposarcome dédifférencié.

Le liposarcome bien différencié, de meilleur pronostic représente 30 à 35% de l'ensemble des liposarcomes. Il peut récidiver localement après exérèse, mais il a un pouvoir métastatique faible. La forme myxoïde qui constitue la forme anatomopathologique la plus fréquente (50%) est cliniquement plus agressive, récidive rapidement et est de pronostic plus mauvais. Le liposarcome pléomorphe, le liposarcome à cellules rondes (qui représentent à eux deux, 10 à 15% des LRP) ainsi que le liposarcome dédifférencié sont de pronostic sombre (218). Une association de deux ou trois types histologiques au sein de la même tumeur est rare (5 à 10%) réalisant le liposarcome de type mixte (219, 222).

Les localisations multiples du liposarcome rapportées dans la littérature sont constituées du même type histologique. Elles sont plus fréquentes lorsqu'il s'agit du type myxoïde (220,221). Par ailleurs, le liposarcome peut être associé à des tumeurs sarcomateuses d'un autre type (222) ou à des lésions bénignes lipomateuses (222).

La dédifférenciation du liposarcome bien différencié est une complication reconnue, qui augmente avec la durée d'évolution de la tumeur. Des modifications génotypiques et caryotypiques ont été incriminées dans la dédifférenciation tumorale. Il est parfois difficile de différencier entre certains types de lipomes et les liposarcomes essentiellement bien différenciés, en se basant uniquement sur l'aspect morphologique. L'analyse chromosomique ainsi que les études cytogénétiques et moléculaires sont actuellement d'un grand apport pour

le diagnostic différentiel des tumeurs adipeuses. La majorité des lipomes typiques sont caractérisés par la translocation t(3;12) (q27;q13–14) affectant le gène HMGIC (223). La perte de la séquence 16q ou 13q est observée dans les lipomes pléomorphes et les lipomes à cellules fusiformes (224). Les liposarcomes bien différenciés sont, quant à eux reconnus par la présence de chromosomes surnuméraires ayant pour principales caractéristiques, une forme circulaire en anneau et une taille anormalement importante. Il est actuellement bien établi que ces chromosomes surnuméraires sont constitués d'une amplification de la séquence 12q14-15 du bras long du chromosome 12. L'amplification du gène MDM2 est quasi constante alors que celle des gènes SAS, CDK4 et HMGIC est plus rare (47). Les liposarcomes myxoïdes et à cellules rondes seraient liés à la translocation inverse t(12;16) (q13;p11) (226, 227).

Chez nos patients, l'examen anatomopathologique a retenu le diagnostic de liposarcome de la loge rénale, dédifférencié du côté droit et bien différencié du côté gauche, avec des marges non envahies dans les deux cas.

L'arme thérapeutique principale des sarcomes rétropéritonéaux y compris les récidives est l'exérèse tumorale complète avec des marges saines et sans effraction (219, 228). La réussite de cette chirurgie est dépendante de l'expérience du chirurgien dans cette pathologie, de la qualité technique et analytique de l'imagerie médicale, et de la bonne planification technique de l'intervention.

De point de vue technique, la voie d'abord doit être bien réfléchie afin d'assurer une bonne exposition des temps opératoires à risque élevé sans trop d'attraction et de permettre d'enlever la tumeur en monobloc. Ceci exige des voies d'abord larges et parfois combinées particulièrement en cas d'extension dans un défilé anatomique. Dans nos deux cas la voie d'abord utilisée était une médiane xypho-pubienne élargie par un refend transversal gauche dans le cas de la tumeur de la loge rénale gauche, et par deux refends transversaux gauche et droit dans le cas de la tumeur du côté droit. La résection complète de ces tumeurs peut être une résection complète simple équivalente à l'énucléation imposée par le terrain ou les rapports anatomiques de la tumeur, une résection élargie de principe qui diminue le risque d'effraction et de marges envahies et qui est recommandée par certains auteurs, et enfin la résection élargie de nécessité où l'exérèse associée d'organes est imposée par l'infiltration

tumorale. Du fait des contraintes anatomiques de l'espace rétro-péritonéal (espace large et communiquant, refermant des organes vitaux et sans barrières anatomiques) et de la taille tumorale souvent importante, les marges chirurgicales sont toujours faibles ou nulles.

La loge rénale, bien décrite par les anatomistes, est totalement limitée par le fascia périrénal (barrière anatomique) qu'on peut visualiser à l'imagerie médicale. Son importance est reconnue dans la pathologie infectieuse, traumatique, et néoplasique du rein. Elle nous paraît la seule localisation de sarcome au niveau du rétro-péritoine où une exérèse tumorale peut respecter les principes de la chirurgie de ces tumeurs. Aussi le fait d'avoir la tumeur enfermée dans une loge fibreuse (la loge rénale) limite l'extension, diminue le risque d'effraction, facilite la dissection au contact de la masse, et assure une qualité macroscopique et microscopique des marges.

Sur la base du diagnostic de tumeur de la loge rénale chez nos deux patients, on n'a pas pratiqué de biopsie. Le geste chirurgical était une exérèse de la loge rénale (masse tumorale) sans élargissement vers les organes adjacents. Dans le cas de la tumeur de la loge rénale droite, toute la difficulté a résidé dans l'identification et la libération de la veine cave inférieure moulée sur la tumeur. Dans le cas de la tumeur de la loge rénale gauche, la résection a nécessité le décollement du côlon descendant, de la queue et du corps du pancréas et aussi de la rate au contact de la masse tumorale. Dans les deux cas les marges de résection étaient microscopiquement saines grâce au fascia périrénal qui constitue une barrière anatomique.

Aucun de nos patients n'a bénéficié d'une thérapeutique adjuvante pour deux raisons : L'intérêt des traitements adjuvants n'est pas clairement retenu dans les SRP (117, 219), et l'exérèse de la loge rénale est qualifiée équivalente à la compartmentectomie au niveau des membres (du fait de la présence du fascia périrénal fermant complètement la loge rénale).

Les tumeurs de la loge rénale peuvent être suspectées au scanner et/ou à l'IRM par le caractère bien limité, le refoulement, l'écrasement et la dystorsion précoce du rein. Mais aussi par la reconnaissance du fascia périrénal actuellement possible avec l'amélioration de la résolution spatiale des nouveaux scanners. Et elles sont confirmées à l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire par la présence du fascia périrénal qui entoure l'ensemble tumeur-rein et qui constitue une barrière anatomique (voir photo n°6).

L'intérêt de reconnaître cette entité de sarcome rétropéritonéal en préopératoire est d'éviter les biopsies qui vont communiquer la tumeur avec l'espace RP, de limiter les résections élargies de principe qui n'ont pas d'intérêt dans cette localisation et de pouvoir disséquer les organes au contact de la masse tumorale avec plus d'aisance et moins de risques carcinologiques (effraction tumorale ou marges envahies).

Le problème majeur des sarcomes rétropéritonéaux réside dans l'échec du contrôle local (le taux de récurrence locale est de 65% à 5ans). Le taux de résection complète varie selon les séries de 38 à 74% (46,101). La qualité de l'exérèse est constamment le facteur pronostique déterminant dans toutes les études multifactorielle (27,112).

Actuellement, tous les auteurs s'accordent sur l'importance d'avoir des tranches de résection saines et de proscrire tout geste d'énucléation de la tumeur (111, 118). Singer et al. ont montré que le taux de survie à cinq ans était de 70% après résection microscopiquement complète (R0), 41% après résection microscopiquement incomplète (R1) et 16% seulement en cas de résection macroscopiquement incomplète (R2) (112). Chez nos deux patients, on souligne la qualité et la négativité des marges de résection (le fascia périrénal constitue une barrière anatomique résistante à l'infiltration tumorale).

Le grade constitue le deuxième facteur pronostique indépendant retrouvé dans la littérature. Il permet d'évaluer le risque de récurrence locale et de dissémination métastatique (27, 51, 117). Singer et al. ont montré que le risque de décès était multiplié par huit chez les malades qui avaient un sarcome rétropéritonéal de haut grade par rapport à ceux qui avaient un sarcome de bas grade (112). Dans une étude rétrospective portant sur 40 patients traités d'un sarcome rétropéritonéal dans quatre centres de Languedoc, le haut grade (grades 2 et 3), l'atteinte des tranches de section et la bilatéralité étaient des facteurs pronostiques indépendants de récurrence locale (229). Le risque majeur des sarcomes rétropéritonéaux est la récurrence locale et les patients décèdent le plus souvent de cette évolution locale. Le taux des récurrences locales ou péritonéales varie de 44 à 85% à 5ans (9, 51). Le traitement des récurrences reste une chirurgie itérative après une exploration radiologique, quand une exérèse macroscopiquement complète est possible (231). Ces récurrences, au fil du temps, sont plus infiltrantes, plus agressives et souvent associées à une sarcomatose.

Le contrôle locale est assuré chez nos deux patients avec un recul de 26 mois et de 43 mois.

Le taux de survie globale à cinq ans est d'environ 50% (46, 51).

A l'exception de quelques équipes ayant essayé d'étudier l'impact de la localisation des sarcomes au niveau de RP sur le pronostic; aucune n'a étudié les particularités anatomiques, chirurgicales et pronostiques de la localisation des sarcomes au niveau de la loge rénale.

L'apport de la radiothérapie n'est pas encore clair. Cette radiothérapie postopératoire diminue le risque de récurrence locale et de décès (27, 103, 124). L'étude réalisée par la FNCLCC a porté sur 145 patients traités d'un sarcome rétropéritonéal, a montré une réduction du risque de récurrence locale par un facteur 3 chez les patients qui ont bénéficié d'une radiothérapie après une chirurgie complète (117). Ce bénéfice de la radiothérapie postopératoire n'a pas été démontré dans d'autres études (185,220). L'inconvénient majeur reste la toxicité digestive. Cette toxicité est prévenue par le refoulement du tube digestif soit par une épiplooplastie, soit par la mise en place d'une prothèse (199). Actuellement, la radiothérapie est préférée en situation préopératoire (98, 194). Elle doit être réalisée avec des photons de haute énergie (6 MV) selon un fractionnement classique et avec une dose totale de 45 à 50Gy (96).

Il n'a pas été démontré qu'une chimiothérapie adjuvante allonge la survie. En situation néoadjuvante, la chimiothérapie est indiquée dans les sarcomes localement évolués et de haut grade. Elle peut permettre une réduction du volume tumoral et faciliter une chirurgie plus conservatrice et complète (231, 232).



Fig.1: 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

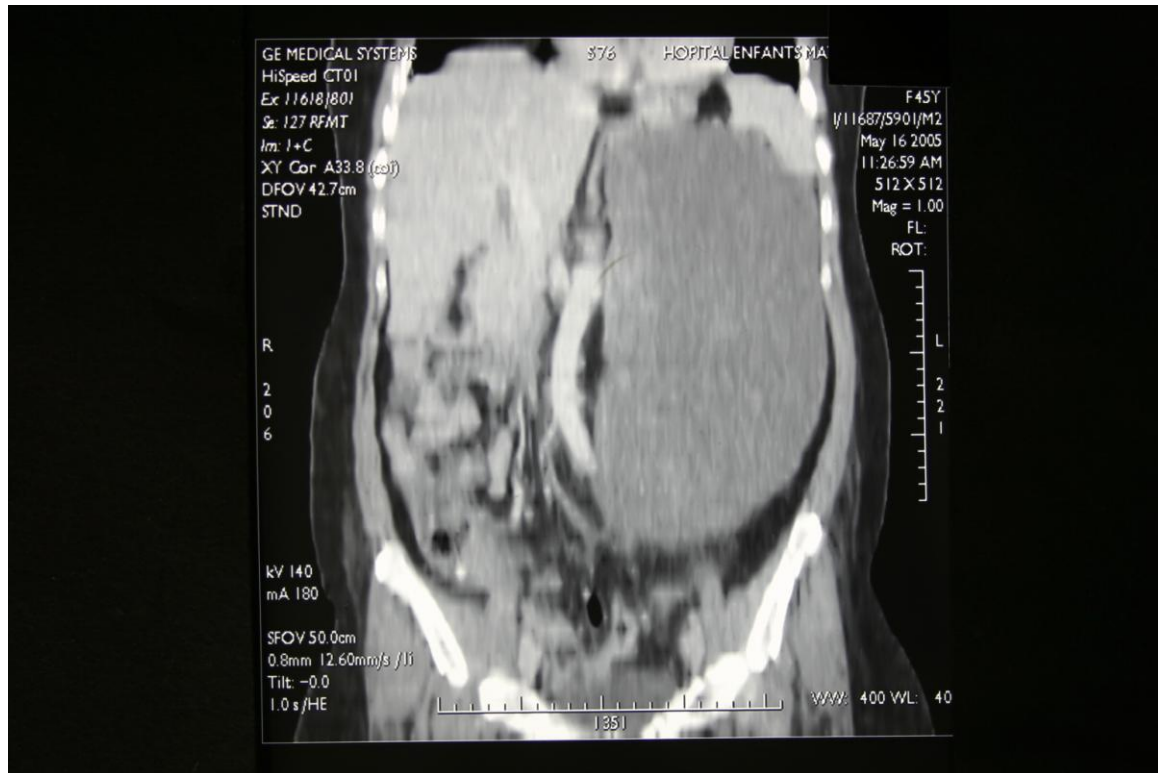


Fig. 2 : Coupe TDM montrant un processus tumoral bien limité étendu de la 10^{ème} côte gauche jusqu'au pelvis se rehaussant de façon hétérogène après injection du produit de contraste.

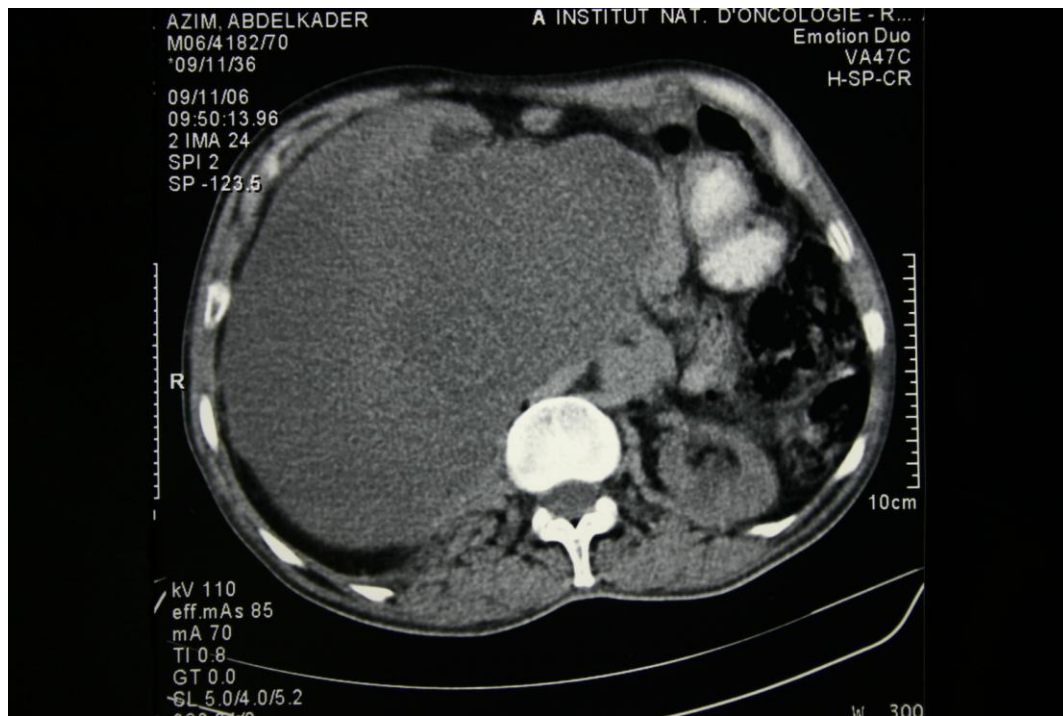


Fig.3 : Coupe TDM montrant une tumeur hypodense bien limitée refoulant le rein droit en dehors et en avant contre la paroi abdominale antérieure.

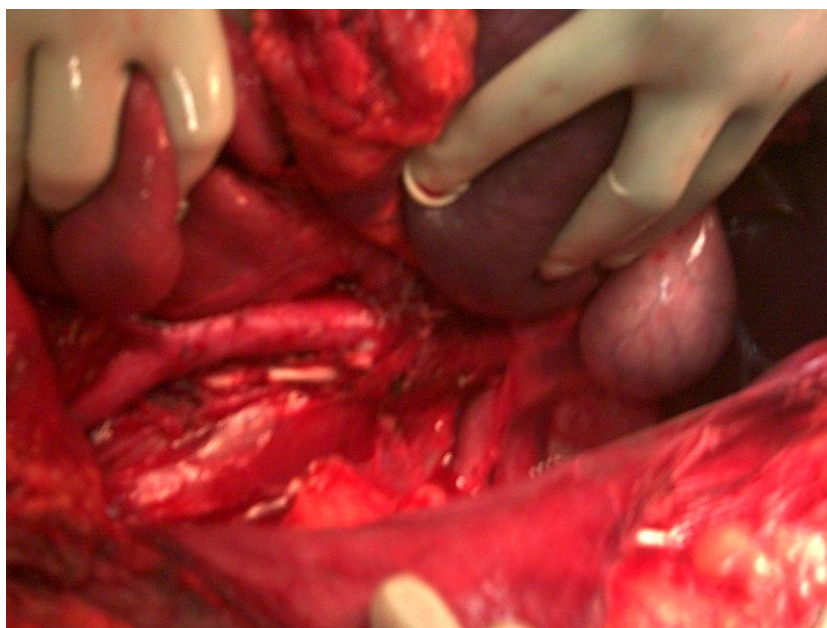


Photo 2 : Vue peropératoire après exérèse complète d'un liposarcome de la loge rénale gauche avec curage lombo-aortique gauche (Photo du Pr A. El Otmany)



Photo 3 : Pièce opératoire de liposarcome de la loge rénale gauche
(Photo du Pr A. El Otmany)

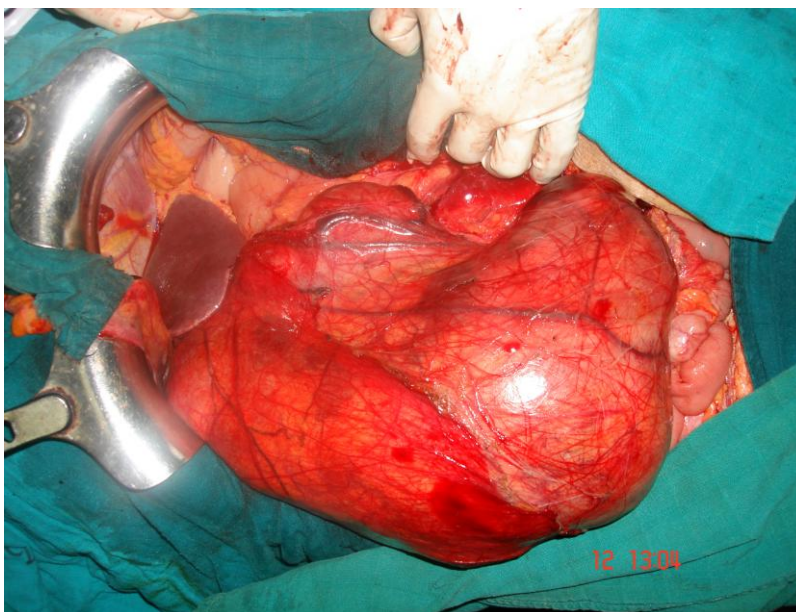


Photo 4 : Vue peropératoire d'un liposarcome dédifférencié de la loge rénale droite montrant l'importance de la tumeur et la qualité de l'exposition de la voie médiane avec refends transversaux bilatéraux
(Photo du Pr A. El Otmanny)

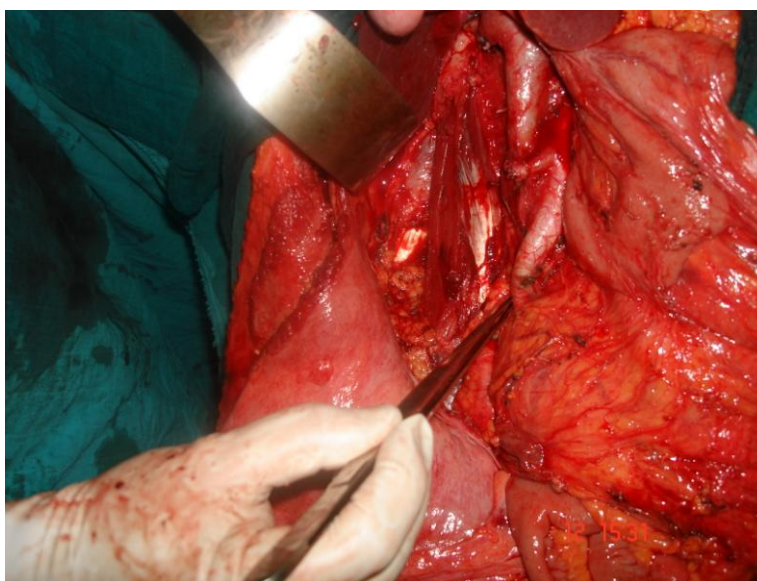


Photo 5 : Vue peropératoire après exérèse complète du liposarcome de la loge rénale droite élargie au fascia iliaca (Photo du Pr A. El Otmanny)

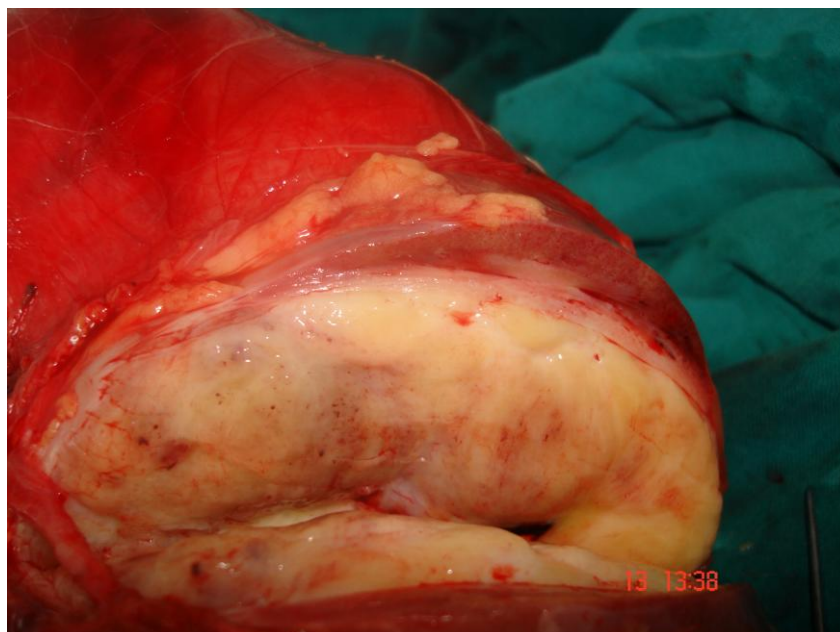


Photo 6 : pièce opératoire ouverte montrant le fascia périrénal, le rein écrasé, la pseudocapsule tumorale et la tumeur.
(Photo du Pr A. El Otmany)



Photo 7 : Cicatrice de laparotomie médiane avec double refends transversaux. Noter la solidité pariétale.
(Photo du Pr A. El Otmany)

CONCLUSION

Les sarcomes rétropéritonéaux sont des tumeurs rares et de pronostic défavorable. Une chirurgie complète est formellement recommandée afin de diminuer le risque de récurrence locale et de métastase. La place de la radiothérapie et de la chimiothérapie néoadjuvante est en cours d'évaluation. Une prise en charge multidisciplinaire par une équipe spécialisée est recommandée.

Face à l'absence de frontières ou de barrières anatomiques en dehors de la loge rénale dans le rétropéritoine et à la taille importante de ces sarcomes, la réussite de résection avec marges microscopiques non envahies est difficile à obtenir même en présence de résections macroscopiquement complètes.

RESUMES

RESUME

Sarcomes des tissus mous de la loge rénale : à propos de deux cas géants.

Les sarcomes rétro péritonéaux sont des tumeurs rares et hétérogènes. Ils représentent 15% des sarcomes de tissus mous, avec une incidence annuelle de 1000 aux États-Unis et de 300 en France.

Ils sont souvent diagnostiqués au stade de masse palpable. Le traitement de référence y compris lors de récidives 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.

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 récidives locales. Les taux des récidives 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.

Nous rapportons dans ce travail le cas de deux sarcomes géants des tissus mous de la loge rénale, prises en charge à l'Institut National d'oncologie à Rabat, dans le but d'insister sur les particularités anatomiques et chirurgicales de cette localisation au sein du rétropéritoine, et sur ses éventuels retentissements pronostiques.

SUMMARY

soft tissue sarcomas of the renal loge: report of two cases

Retroperitoneal sarcomas (RPS) are a rare and heterogeneous group of malignant tumors. They represent approximately 15% of all soft tissue sarcomas, with an annual incidence of 1000 in United States and 300 in France.

Most patients present with a palpable abdominal mass. The cornerstone of therapy for patients who have primary or recurrent RPS remains complete surgical resection with negative margins, and without effraction of the tumor. A more extensive resection of adjacent organs is recommended by some authors. However complexity of the retroperitoneal anatomy and large tumoral volume, make it difficult to achieve complete margin-negative resections. The role of chemotherapy and radiotherapy for RPS remains to be defined.

Computed tomography-scan and Magnetic resonance image are of a great contribution: they allow assessment of the tumor's location (in the retroperitoneum) and its relationship to adjacent organs, identification of metastatic lesion, to suspect its nature, to guide the biopsy, but also to guide surgical resection.

The role of preoperative percutaneous biopsy by a protected needle is controversial. This biopsy technique is reliable, risk of dissemination is reduced. Histological diagnosis is difficult, especially with micro-biopsies, thus immunohistochemistry is frequently used and of a great help. Tumor grade and quality of surgical margins have been reported as significant prognostic factors. Local relapses are frequent, the recurrence rate and overall survival at 5 years for resectable RPS, are respectively 65% and 48%.

In order to optimize the therapeutic results of these rare and very heterogeneous tumours, a specialized multidisciplinary approach is recommended.

We report two cases of soft tissue sarcomas of the renal loge, treated in the National institute of oncology in Rabat. The main purpose is to emphasize, anatomical and surgical characteristics of this localization, and its possible prognostic repercussions.

ملخص

سرقومات الأنسجة الضامة لمقر الكلية بصدد ورمين كبيرين الحجم

تتميز هذه السرقومات بتنوع أصنافها رغم ندرتها إذ لا تمثل إلا 15 بالمائة من سرقومات الأنسجة الضامة كما أن وثيرتها السنوية على 300 حالة بفرنسا إلى 1000 حالة بالولايات المتحدة الأمريكية. و نظرا لآتساع إيطار نموها، فتشخيصها لا يتم إلا في مراحل متطورة يكون فيها الورم ضخما و ملموسا. و يعتمد علاجها الأولي أو التكراري على البتر الجراحي الكامل مع التأكد من سلامة حدوده و عدم انفلاق غشائها وعلى هذا الأساس يستحسن أن يشمل البتر الأعضاء المجاورة للورم. إلا أن العوائق التي يشكلها حجم الورم بالنسبة للتجفيف الباريطاوني غالبا ما يحد من القدرة على البتر الكامل إضافة إلى عدم فعالية العلاج الكيميائي أو الإشعاعي.

التصوير بالرنين المغناطيسي و كذا بالسكانير يحددان وضع الورم، وربما نوعيته و خاصة توجيه الوخز للفحص و للتشخيص المجهرى، كما يكتسبان أهمية كبرى لأختيار أنجع الطرق الجراحية. و قد أجمع الأخصائيون على أهمية الصنف النسيجي و البتر الكامل بالنسبة لتطور الورم، كما يؤكدون على أهمية الوخز المباشر مع استعمال عوامل التضاد النوعية لتدقيق التشخيص.

يتميز التطور الورمي برجوع الورم بعد البتر و تزيد وثيرته و كذا الحياة لمدة خمس سنوات بعد البتر إلى 65 بالمائة و 48 بالمائة على التوالي.

و من ثم يقتضي علاج هذه الأورام اشتراك أخصائيين بغية تحسين نتائج العلاج. نستعرض في هذا العمل حالتين لسرقوم بمقر الكلية (في التجويف الخلفي للبارطاون) تم علاجهما بالمعهد الوطني للأنكولوجيا بالرباط لأجل التركيز على خصائص هذه الأورام على المستويين السريري و الجراحي و كذا تطورهما بعد العلاج.

BIBLIOGRAPHIE

- 1-Association of Directors of Anatomic and Surgical pathology : Prespectives in Pathology. Recommendations for the reporting of soft tissue sarcomas. Hum Pathol, 1999, 30, 3-7.
- 2-Cameron J. Current Surgical Therapy. Eighth ed. Philadelphia: Mosby, 2004.
- 3-Zahm SH, Fraumeni JF, Jr. The epidemiology of soft tissue sarcoma. Semin Oncol 1997; 24:504.
- 4-Serio G, Tenchini P, Nifosi F, Iacono C. Surgical strategy in primary retroperitoneal tumours. Br J Surg 1989; 76:385–9.
- 5-Testini M, Catalano Jr G, Macarini L, Paccione F. Diagnosis and surgical treatment of retroperitoneal tumours. Int Surg 1996; 81:88–93.
- 6-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.
- 7-Bevilacqua RG, Rogatko A, Hajdu SI, Brennan MF. Prognostic factors in primary retroperitoneal soft-tissue sarcomas. Arch Surg 1991;126: 328–34.
- 8-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.
- 9-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.
- 10- RAGAB A.H et al. Malignant tumors of the soft tissues. Clinical Pediatric Oncology, 2nd edition 1977; 569-604).
- 11- N'Golet et al. Sarcome d'Ewing extrasquelettiques épiduraux. Sem. Hôp., Paris, 1982, 58 n°32, 1820-1823.
- 12- ENZINGER F.M., LATTES R., TORLONI H : Histologic typing of the Soft Tissue Tumors. International Classification of Tumours, n°3, Geneva, World Health Organization, 1969.
- 13- FLETCHER CDM, UNNI KK, MERTENS F. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. World Health Organization. IARC Press: Lyon 2002.
- 14- WEISS SW, GOLDBLUM JR. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. The CV-Mosby Company, Fourth Edition, 2001.

- 15- WEISS SW, SOBIN L : Histological typing of soft tissue tumours - Springer Verlag, Berlin, 1994.
- 16-Korobkin PM, Silverman PM, Quint LE, Francis IR. CT of the extraperitoneal space : normal anatomy and fluid collections. AJR, 1992, 159 :933-942.
- 17-Lim JH, Ryu KN, Yoon Y et al. Medical extent of the posterior renal fascia. An anatomic and computed tomography study. Clin Imaging, 1990, 14 : 17-22 ; discussion/73-75.
- 18-McClennan BL, Lee JK, Peterson RR. Anatomy of the perirenal area. Radiology, 1986, 158 :555-557
- 19-Raptopoulos V, Touliopoulos P, Lei QF et al. Medial border of the perirenal space : CT and anatomic correlation. Radiology, 1997, 205 :777-784.
- 20-Aizenstein RI, Owens C, Sabins S et al. The perinephric space and renal fascia : review of normal anatomy, pathology and pathways of disease spread. Crit Rev Diagn Imaging, 1997, 38 : 325-367.
- 21-Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004;54(1):8-29.
- 22-Enzinger FM, Weiss SW. Soft tissue tumors, 3rd ed. St Louis, CV Mosby, 1995.
- 23-Fizazi K, et al. STM : revue générale. Bull cancer 1994 ; 81 :835-852.
- 24-Jemal A, Thomas A, Murray T, et al.: Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2002;52:23-47.
- 25-Angervall L, Kindblom LG, Rydholm A, Stener B. the diagnosis and the prognosis of soft tissue tumors. Seminars in Diagnostic Pathology 1986 ; 3 : 240-258.
- 26-Coindre JM, Terrier PH, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V, et al.. Prognostic factors in adult 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.
- 27-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.
- 28-Hoerni B, Chauvergne J. Rationalisation de la chimiothérapie adjuvante par une chimiothérapie d'induction. Bull Cancer Paris, 1984, 71 , 4, 297-300.
- 29-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.

- 30-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.
- 31- Brady MS, Gaynor JJ, Brennan MF. Radiation-associated sarcoma of bone and soft tissue. *Arch Surg* 1992;127:1379-85.
- 32- Zahm SH, Fraumeni JF Jr. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol* 1997;24: 504–514.
- 33-Laskin WB, silverman TA, Enzinger FM. Postirradiation soft tissue sarcomas. *Cancer* 1998 ; 62 : 2330-2340.
- 34- Hardell L, Sandstron A. A case-control study: soft tissue sarcoma and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. *Br J Cancer* 1979;39: 711–717.
- 35-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.
- 36-Muller R, Hajdu SI, Brennan MF. Lymphangiosarcoma associated with chronic filarial lymphedema. *Cancer* 1987;59:179.
- 37-Wong FL, Boice JD Jr, Abramson DH, et al. Cancer incidence after retinoblastoma: radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 1997;278:1262-7.
- 38-Strong LC, Williams WR, Tainsky MA. The Li-Fraumeni syndrome: from clinical epidemiology to molecular genetics. *Am J Epidemiol* 1992;135:190-9.
- 39-Cooke FJ. Pathogenesis of Kaposi sarcom. *Clinical oncol* 1996 ; 8 : 185-194.
- 40-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.
- 41- Le Bail B, Morel D, et al . Cystic smooth muscle tumor of the live rand spleen associated with EBV after renal transplantation. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1418-1425.
- 42-Soft tissue sarcomas apparently arising in chronic tropical ulcers. *Histopathology* 1987 ;11 : 501-510.
- 43-wingren G, Fredrikson M, brage HN, Nordenskjöld B, Axelsson O. soft tissue sarcomas and occupational exposures. *Cancer* 1990 ; 66 : 806-811.
- 44-Pollock RE, Karnell LH, Menck HR, Winchester DP. The national data base report on soft tissue sarcoma. *Cancer* 1996;78: 2247–57.

- 45-J. Ben Hassouna, M. Slimane, T. Damak, R. Chargui, W. Ben Bachouche, M. Oukad, H. Bouzaine, T. Bouzid, M. Mtallah, F. Khomsi, A. Gamoudi, M. Hechiche, T. Dhiab, K. Rahal. Retroperitoneal sarcomas: A single center experience. Cancer/Radiothérapie (2008).
- 46- 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 .
- 47- PISTERS PWT, O'SULLIVAN B. Retroperitoneal sarcomas : combined modality treatment approaches. Curr Opin Oncol 2002, 14 : 400-405.
- 48- 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.
- 49-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.
- 50- 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.
- 51- Hassan I, Park SZ, Donohue JH, Nagorney DM, Kay PA, Nasciemento AG et al. Operative management of primary retroperitoneal sarcomas: a reappraisal of an institutional experience. Ann Surg 2004;239(2):244-50.
- 52- WINDHAM TC, PISTERS PWT. Retroperitoneal sarcomas. Cancer Control 2005, 12, 36-43.
- 53- MENDENHALL WM, ZLOTECKI RA, HOCHWALD SN et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma. Cancer 2005, 104 : 669-675.
- 54- CORMIER JN, POLLOCK RE. Soft tissue sarcomas. CA Cancer J Clin 2004 ; 54 : 94- 109.
- 55-G,Fredrikson M, brage HN, Nordenskjöld B, Axelson O. soft tissue sarcomas and occupational exposures. Cancer 1990 ; 66 : 806-811.
- 56- wingren G,Fredrikson M, brage HN, Nordenskjöld B, Axelson O. soft tissue sarcomas and occupational exposures. Cancer 1990 ; 66 : 806-811.
- 57- Fletcher CDM. Soft tissue sarcomas apparently arising in chronic tropical ulcers. Histopathology 1987 ;11 : 501-510.
- 58- 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.

- 59-BONVALOT S. Sarcomes rétroperitoneaux : 1. Histoire naturelle et évaluation pré-opératoire. J. Chir 1999 ; 136 : 5-9.
- 60-Minami M, Ohomoto K, Charnsangavej C, Kawauchi N et al. Origin of abdominal tumors: useful findings on tomographic imaging (abstr). Radiology 1996;201:491.
- 61-Nishino M, Hayakawa K, Minami M, Yamamoto A, Ueda H, Takasu K. Primary retroperitoneal neoplasms: CT and MR imaging findings with anatomic and pathologic diagnostic clues. Radiographics 2003;23:45-57.
- 62-Nishimura H, Zhang Y, Ohkuma K, Uchida M, Hayabuchi N, Sun S. MR Imaging soft-tissue masses of the extraperitoneal spaces. Radiographics 2001;21:1141-54.
- 63-Israel GM, Bosniak MA, Slywotzky CM, Rosen RJ. CT differentiation of large exophytic renal angiomyolipomas and perirenal liposarcomas. AJR 2002;179:769-73.
- 64-Otal P, Mezghani S, Hassissene S et al. Imaging of retroperitoneal ganglioneuroma. Eur Radiol. 2001;11:940-5.
- 65-Ichikawa T, Ohtomo K, Araki T et al. Ganglioneuroma: computed tomography and magnetic resonance features. Br J Radiol. 1996;69:114-21.
- 66-D.M.Fletcher.WHO classification of tumors. Tumors of soft tissue and bone 2002,98-107.
- 67-Munk PL, Sallomi DF, Janzen DL et al. Malignant fibrous histiocytoma of soft tissue imaging with emphasis on MRI. J Comput Assist Tomogr. 1998;22:819-26.
- 68-Ebisuno S, Yamauchi T, Fukatani T, Ohkawa T. Retroperitoneal Castleman's disease: a case report and brief review of tumors of the pararenal area. Urol Int. 1989;44:169-72.
- 69- Shirkhoda A. Computed tomography of perirenal metastases. J Comput Assist Tomogr. 1986;10:435-8.
- 70-Ami ES Jr. Retroperitoneal fibrosis. AJR 1991;157:321-9.
- 71-Arrive L, Hricak H, Tavares NJ, Miller TR. Malignant versus nonmalignant retroperitoneal fibrosis: differentiation with MR imaging. Radiology 1989;172:139-43.
- 72-Kottra JJ, Dunnick NR. Retroperitoneal fibrosis. Radiol Clin North Am. 1996;34:1259-75.
- 73-Mulligan SA, Holley HC, Koeler RE, et al. CT and MR imaging in the evaluation of retroperitoneal fibrosis. J Comput Assist Tomogr. 1989;13:277-81.
- 74-S Merran, P Karila-Cohen et A Vieillefond. Tumeurs rétropéritonéales primitives de l'adulte. J Radiol 2004;85:252-264.

- 75-Voros D, Theodorou D, Ventouri K, Prachalias A, Danias N, Gouliamos A. Retroperitoneal tumors: do the satellite tumors mean something? *J Surg Oncol* 1998; 68(1):30-3.
- 76-Pestieau SR, Jelinek JS, Chang D, Jacquet P, Sugarbaker PH. CT in the selection of patients with abdominal or pelvic sarcoma for reoperative surgery. *J Am Coll Surg* 2000; 190(6):700-10.
- 77-Bloem JL, van der Woude HJ, Geirnaerd M, Hogendoorn PC, Taminiau AH, Hermans J. Does magnetic resonance imaging make a difference for patients with musculoskeletal sarcoma? *Br J Radiol* 1997;70(832):327-37.
- 78-Kransdorf MJ, Murphey MD. Radiologic evaluation of soft-tissue masses: a current perspective. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(3):575-87.
- 79-De Schepper AM, De Beuckeleer L, Vandevenne J, Somville J. Magnetic resonance imaging of soft tissue tumors. *Eur Radiol* 2000;10(2):213-23.
- 80-Varma DG. Optimal radiologic imaging of soft tissue sarcomas. *Semin Surg Oncol* 1999;17(1):2-10.
- 81-Ceugnart L, Taieb S. Conduite à tenir devant une masse des parties molles. *JBR-BTR* 2002;85(1):20-33.
- 82-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
- 83-Porter GA, Cantor SB, Ahmad SA, Lenert JT, Ballo MT, Hunt KK et al. Cost-effectiveness of staging computed tomography of the chest in patients with T2 soft tissue sarcomas. *Cancer* 2002;94(1):197-204.
- 84-Fleming JB, Cantor SB, Varma DG, Holst D, Feig BW, Hunt KK et al. Utility of chest computed tomography for staging in patients with T1 extremity soft tissue sarcomas. *Cancer* 2001;92(4):863-8.
- 85-Bolin TE, Bolin SG, Wetterfors J. Retroperitoneal sarcomas. An analysis of 32 cases. *Acta Chir Scand* 1988;154(11-12):627-9.
- 86-Lopez-Rios F, Perez-Barrios A, Alberti N, Vargas J, Lozano F, de Agustin P. Fine-needle aspiration biopsy of the retroperitoneum: a series of 111 cases not including specific organs. *Diagn Cytopathol* 2002; 27(2):85-9.
- 87-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.

- 88-Monographies de l'association française de chirurgie. SRP primitifs. S. Bonvalot, M. Rivoire. 2006.
- 89- BrunnerP, Gangi A et al. Techniques avancées de ponction percutanée sous contrôle TDM. J Radiol 2003 ;84 : 1430.
- 90- Shapeero LG, Vanel D, Verstraete KL, Bloem JL. Dynamic contrast-enhanced MR imaging for STS. Semin Musculoskelet Radiol 1999 ; 3 : 101- 14.
- 91- Francis IR, Cohan RH, Varma DG et al, RPS. Cancer Imaging 2005 ;5 : 89-94.
- 92- Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Schwarzbach M, Burger C, Heichel T, Willeke F et al. Dynamic PET 18F-FDG studies in patients with primary and recurrent soft-tissue sarcomas: impact on diagnosis and correlation with grading. J Nucl Med 2001;42(5):713-20.
- 93- Hain SF, O'Doherty MJ, Lucas JD, Smith MA. Fluorodeoxyglucose PET in the evaluation of amputations for soft tissue sarcoma. Nucl Med Commun 1999;20(9):845-8.
- 94- Schulte M, Brecht-Krauss D, Heymer B, Guhlmann A, Hartwig E, Sarkar MR et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography of soft tissue tumours: is a non-invasive determination of biological activity possible? Eur J Nucl Med 1999;26(6):599-605.
- 95- ALLDINGER I, YANG Q, PILARSKY C et al. Retroperitoneal soft tissue sarcomas : prognosis and treatment of primary and recurrent disease in 117 patients. Anticancer Res 2006 ; 26 : 1577-158 1.
- 96-LE PECHOUX C, BONVALOT S, LE CESNE A et al. Place et aspects techniques de la radiothérapie externe dans le traitement des sarcomes des parties molles de l'adulte. Cancer radiother 2006 ; 10 : 50-62.
- 97- EILBER FC, EILBER KS, EILBER FR. Retroperitoneal sarcomas. Curr Treat Options Oncol 2000 ; 1 : 274-278.
- 98- 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.
- 99- hawla SP, Sankhala KK et al. A phase II study of AP23573 in patients with advanced sarcomas. Proc Am Soc Clin Oncol 2005 ; 23 : A9068.
- 100- Storm FK, Mahvi DM. Diagnosis and management of retroperitoneal soft-tissue sarcoma. Ann Surg 1991 ; 214: 2-10.
- 101-McGrath PC, Neifeld JP, Lawrence W Jr, et al. Improved survival following complete excision of retroperitoneal sarcomas. Ann Surg 1984; 200:200-4.

- 102- Karakousis CP, Gerstenbluth R, Kontzoglou K, Driscoll DL. Retroperitoneal sarcomas and their management. Arch Surg 1995; 130:1104–9.
- 103- 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.
- 104- 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.
- 105- PETER W.T. PISTERS, MD. Ch 12. Retroperitoneal Sarcomas STS.(American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology. Soft Tissue Sarcomas Raphael E. Pollock, MD, PhD. Houston, Texas 2002 BC Decker Inc Hamilton, London).
- 106- Stojadinovic A, Yeh A, Brennan MF. Completely resected recurrent soft tissue sarcoma: primary anatomic site governs outcomes. J Am Coll Surg 2002; 194: 436-47.
- 107- Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. J Clin Oncol 1996 ;14 :1679-89.
- 108-Tanabe KK, Pollock RE, Ellis LM, Murphy A, Shernan N, Romsdahl MM. Influence of surgical margins on outcome in patients with preoperatively irradiated extremity soft tissue sarcomas. Cancer 1994; 73: 1652-9.
- 109-Goodlad IR, Fletcher CD, Smith MA. Surgical resection of primary soft-tissue sarcoma. Incidence of residual tumour in 95 patients needing re-excision after local resection. J Bone Joint Surg Br 1996; 78: 658-61.
- 110- Youssef E, Fontanesi J, Mott M et al. Long-term outcome of combined modality therapy in retroperitoneal and deep-trunk soft-tissue sarcoma: analysis of prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54 : 514-9.
- 111- McKee MD, Liu DF, Brooks JJ, Gibbs IF, Driscoll DL, Kraybill WG. The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma. J Surg Oncol 2004 ; 85 : 68-76.
- 112-Singer S, Corson LM, Ometri GO, Healey EA, Marcus K, Eberlein TJ. Prognostic factors predictive of survival for truncal and retroperitoneal soft-tissue sarcoma. Ann Surg 1995.
- 113- Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN, Romsdahl MM. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. Ann Surg 1992; 215: 68-77.
- 114- Dalton RR, Donohue JH, Mucha PJ, et al. Management of retroperitoneal sarcomas. Surgery 1989; 106:725–33.

- 115- Russo p, Kim Y, Ravindran S, Huang W, Brennan MF. Nephrectomy during operative management of retroperitoneal sarcoma. *AIIRg Ollcol*1997 ; 4 : 421-4.
- 116-SCHWARZBACH MHM, HORMANN Y, HINZ U et al. Clinical results of surgery for retroperitoneal sarcoma with major blood vessels involvement. *J Vasc Surg* 2006; 44 : 46-55.
- 117- 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.
- 118- Singer S, Antonescu CR, Riedel E, Brennan MF. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Sllrg* 2003 ; 238 : 358-70.
- 119- Van Dalen T, Hoekstra Hl, van Geel AN et al. Dutch Soft Tissue Sarcoma Group. Locoregional recuITence of retroperitoneal soft tissue sarcoma: second chance of cure for selected patients. *ElIr J Surg Oil col* 200 I ; 27 : 564-8.
- 120-Salvadori B, Cusumano F, Delledonne V, De Lellis R, Conti R. Surgical treatment of 43 retroperitoneal sarcomas. *Eur J Surg Oncol* 1986;12(1):29-33.
- 121-Shiloni E, Szold A, White DE, Freund HR. High-grade retroperitoneal sarcomas: role of an aggressive palliative approach. *J Surg Oncol* 1993;53 (3):197-203.
- 122-Nagel M, Ockert D, Stoelben E, Saeger HD. [Results of surgical therapy of soft tissue sarcoma of the retroperitoneum]. *Zentralbl Chir* 1994;119(7):488-94.
- 123-Kilkenny JW, III, Bland KI, Copeland EM, III. Retroperitoneal sarcoma: the University of Florida experience. *J Am. Coll Surg* 1996; 182 (4):329-39.
- 124-van Doorn RC, Gallee MP, Hart AA, Gortzak E, Rutgers EJ, van Coevorden 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(3):637-42.
- 125-Makela J, Kiviniemi H, Laitinen S. Prognostic factors predicting survival in the treatment of retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2000;26(6):552-5.
- 126-Mackenzie S, Reid R, Barrett A, O'Dwyer PJ. Management of soft tissue sarcomas of the abdomen and pelvis. *Colorectal Dis* 2003;5(2):129-32.
- 127-Ferrario T, Karakousis CP. Retroperitoneal sarcomas: grade and survival. *Arch Surg* 2003;138(3):248-51.

- 128- Th. van Dalen , J.M. Plooiij , F. van Coevorden , A.N. van Geel , H.J. Hoekstra , Ch. Albus-Lutter , P.J. Slootweg , A. Hennipman. Long-term prognosis of primary retroperitoneal soft tissue sarcoma.
- 129- Bui Nguyen Binh M, Sastre X, Guillou L, de Pinieux G, Terrier P, Lagace R, et al. MDM2 and CDK4 immunostainings are useful adjuncts in diagnosing well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma subtypes. A comparative analysis of 561 soft tissue neoplasms with genetic data. Am. J. Surg. Pathol
- 130- J.M.Coindre. EPU des tumeurs des tissus mous- Groupe Sarcomes FNCLCC-TomeI-2007.
- 131- Coindre JM. Comment Classer un sarcome des tissus mous en 2006. Ann Pathol ; 26 : 1s98-1s109.
- 132- CARBONE A, GLOGHINI A, VOLPE R : The value of immunohistochemistry in the diagnosis of soft tissue sarcomas. Ann Oncol, 1992, 3 (suppl 2), S51-S54.
- 133- COINDRE JM : Immunohistochemistry in diagnosis of soft tissue tumours. Histopathology 2003 ;43 :1-16.
- 134- FISHER C : The value of electron microscopy and immunohistochemistry in the diagnosis of soft tissue sarcomas : a study of 200 cases. Histopathology, 1990, 16, 441-54.
- 135- MIETTINEN M : Immunohistochemistry of soft tissue tumors. Possibilities and limitations in surgical pathology. Pathology Annual, 1990, 1, 1-36.
- 136- 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.
- 137- PARHAM DM : Immunohistochemistry of childhood sarcomas : old and new markers. Modern Pathology, 1993, 6, 133-8.
- 138- CESSNA MH, ZHOU H, PERKINS SL, TRIPP SR, LAYFIELD L, DAINES C, COFFIN CM. Are myogenin and myoD1 expression specific for rhabdomyosarcoma ? a study of 150 cases with emphasis ou spindle cell mimics. Am J. Surg Pathol 2001,25,1150-7.
- 139- KUMAR S, PERLMAN E, HARRIS CA, RAFFELD M, TSOKOS M : myogenin is a specific marker for rhabdomyosarcoma : an immunohistochemical study in paraffinembedded tissues. Mod. Pathol 2003;13:988:93.
- 140- M. Bui Nguyen Binh,J.-M.Coindre, F. Collin. Sarcomes des tissus mous : données moléculaires actuelles. Cancer/Radiotherapy 10(2006) 15-21.

141- COURVILLE P, SIMON F, LE PESSOT F, TALLET Y, DEBAB Y, METAYER J. Detection of HHV8 latent nuclear antigen by immunohistochemistry. A new tool for differentiating Kaposi's sarcoma from its mimics. *Ann. Pathol.* 2002,22 :267-76.

142- FOLPE AL, HILL CE, PARHAM DM, O'SHEA PA, WEISS SW : Immunohistochemical expression of FLI-1 protein expression: a study of 132 round cell tumors with emphasis on CD-99 positive mimics of Ewing's sarcoma / primitive neuroectodermal tumors. *Am J Surg Pathol* 2000, 24,1657-62.

143- FOLPE AL, CHAND EM, GOLDBLUM JR, WEISS SW : Expression of FLI-1, a nuclear transcribing factor, distinguishes vascular neoplasms from potential mimics. *Am J Surg Pathol*, 2001, 25, 1061-6.

144- ARGANI P, LAL P, HUTCHINSON B, LUI MY, REUTER VE, LADANYI M. Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 in neoplasms with TFE3 gene fusions. A sensitive and specific immunohistochemical assay. *Am J Surg Pathol* 2003, 27, 750-61.

145-PERRY A, FULLER CE, JUDKINS AR, DEHNER LP, BIEGEL JA. INI1 expression is retained in composite rhabdoid tumors, including rhabdoid meningiomas. *Mod Pathol* 2005, 18, 951-8.

146- Karus MD, Guillo L, Fletcher CD. Well differentiated inflammatory liposarcoma: an uncommon and easily overlooked variant of a common sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1997; 21:518-27.

147- Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, Weiss SW. Dedifferentiated liposarcoma: a clinico-pathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 271-81.

148- 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.

149- Weiss S, Goldblum J. Leiomyosarcoma. Dans: Strauss M (ed). Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. Saint Louiss: Mosby, 2001: 727-48.

150- 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.

151- M. Bui Nguyen Binh, J.-M.Coindre, F. Collin. Sarcomes des tissus mous : données anatopathologiques actuelles. *Cancer/Radiothérapie* 10(2006) 7-14.

152- GHNASSIA JP, VILAIN MO, COINDRE JM. Recommandations pour la prise en charge anatomo-pathologique des sarcomes des tissus mous de l'adulte. Pathologistes du Groupe Sarcomes de la FNCLCC. Ann Pathol, 1998, 18, 505-11.

153-Cormier JN, pollock RE. Soft tissue sarcomas. CA Cancer J Clin 2004 ; 54 : 94-109.

154-Nielsen OS, Dombernowsky P et al ; high-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue and bone sarcoma group. Br J Cancer 1998 ; 78 : 1634-9.

155-Judson I, Radford JA, Harris M et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXYL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft tissue and bone sarcoma group. Eur J Cancer 2001; 37: 870-7

156-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) : S 174-9.

157-Van Oosterom AT, Mouridsen HT, Nielsen OS et al. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. Eur J Cancer 2002 ; 38 : 2397-406.

158- Santoro A, Tursz T, Mouridsen H et al. Doxorubicin versus CYV ADIC 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: 1537-45.

159- 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 : 1269-75.

160- Anlman 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 : 1276-85.

161-Blay JY, Bouhour D, Ray-Coquard I, Dumontet C, Philip T, Biron P. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation for advanced soft tissue sarcoma in adults. J Clin Oncol 2000; 18: 3643-50.

162-Yovine A, Riofrio M, Blay JY et al. Phase II study of eteinascladin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 890-9.

- 163- Martinez N, Sanchez-Beato M, Camero A Cl al. Transcriptional signature of ecteinascidin743 (Yondelis, Trabectedin) in human sarcoma cells explanted from chemo-naive patients. *Mol Cancer* 2005; 4: 814-23.
- 164-Gallup DG, Blessing JA, Andersen W, Morgan MA. Evaluation of paclitaxel in previously treated leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003 ; 89 : 48-51.
- 165-Casper ES, Waltzman RJ, Schwartz GK et al. Phase II trial of paclitaxel in patients with soft-tissue sarcoma. *Cancer Invest* 1998 ; 16: 442-6.
- 166-Verweij J, Lee SM, Ruka Wet al. Randomized phase II study of docetaxel versus doxorubicin in first- and second-line chemotherapy for locally advanced or metastatic soft tissue sarcomas in adults: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, *J Clin Oncol* 2000; 18: 2081-6.
- 167-Kostler WJ, Brodowicz T, Attems Y et al. Docetaxel as rescue medication in anthracycline and ifosfamide-resistant locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma: results of a phase II trial. *Ann Oncol* 2001 ; 12: 1281-8.
- 168-Look KY, Sandler A, Blessing JA, Lucci JA HI, Rose PG. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 644-7.
- 169- 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: 3483-9.
- 170- Hensley ML, Maki R, Venkatraman E et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 282 -31.
- 171- Chawla SP, Sankhala KK, Chua Vet al. A phase II study of AP23573 (an mTOR inhibitor) in patients (pts) with advanced sarcomas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 ; 23 : A9068.
- 172- 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.
- 173- 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.
- 174- 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. *Eur J Cancer* 2001 ; 37: 1609-16.

- 175- 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.
- 176- Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. *Lancet* 1997 ; 350 : 1647-54.
- 177- 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.
- 178- 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.
- 179- Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998; 16:197-203.
- 180- Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996;14:859-868.
- 181- Suit HD, Spiro I. Role of radiation in the management of adult patients with sarcoma of soft tissue. *Semin Surg Oncol* 1994; 10:347-356.
- 182- Wilson AN, Davis A, Bell RS, et al. Local control of soft tissue sarcoma of the extremity: the experience of a multidisciplinary sarcoma group with definitive surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 1994; 30A:746-751.
- 183- WINDHAM TC, PISTERS PWT. Retroperitoneal sarcomas. *Cancer Control* 2005, 12, 36-43.
- 184- 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.
- 185- Glenn J, Sindelar WF, Kinsella T, Glatstein E, Tepper J, Costa J et al. Results of multimodality therapy of resectable soft tissue sarcomas of the retroperitoneum. *Surgery* 1985; 97(3):316-25.

186-Gilbeau L, Kantor G, Stoeckle E, Lagarde P, Thomas L, Kind M et al. Surgical resection and radiotherapy for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma [Comment on: Radiother Oncol. 2002 Dec; 65(3):133-6.]. Radiother Oncol 2002; 65(3):137-43.

187-Cody HS, Turnbull AD, Fortner JG, Hadju SI. The continuing challenge of retroperitoneal sarcoma cancer 1981 ; 47 : 2147-52.

188- Cheifetz R, Catton C, Kandel R, et al. Recent progress in the management of retroperitoneal sarcoma. Sarcoma. 2001; 5:17-26.

189-Fein DA, Corn BW, Lanciano RM, et al. Management of retroperitoneal sarcomas: does dose escalation impact on locoregional control? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995; 31:129-134.

189-Pisters PWT, Harrison LB, Leung DHY, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 1996; 14:859-68.

190-Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. A randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol 1998; 16:197-203.

191-Tepper JE, Suit HD, Wood WC, et al. Radiation therapy of retroperitoneal soft tissue sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984; 10:825-30.

192-Robertson JM, Sondak VK, Weiss SA, et al. Preoperative radiation therapy and iododeoxyuridine for large retroperitoneal sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31:87-92.

193-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.

194-Gieschen HL, Spiro IJ, Suit HD, Ott MJ, Rattner DW, Ancukiewicz M et al. Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50(1):127-31.

195-Jones JJ, Catton CN, O'Sullivan B, Couture J, Heisler RL, Kandel RA et al. Initial results of a trial of preoperative externalbeam radiation therapy and postoperative brachytherapy for retroperitoneal sarcoma [Comment in: Ann Surg Oncol. 2002 May;9(4):324-5.]. Ann Surg Oncol 2002;9(4):346-54.

196-Windham TC, Pearson AS, Skibber JM, et al. Significance and management of local recurrences and limited metastatic disease in the abdomen. Surg Clin North Am. 2000; 80:761-774, xii.

- 197-Sarcomes rétropéritonéaux. Progrès en Urologie (2007), 17, 1 153-1 155.
- 198-Raphael E. Pollock, MD, Ph D. Soft-tissue sarcomas. American Cancer Society. Atlas of Clinical Oncology 2002. pp 180-188.
- 199-Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. Arch Surg 1993; 128:402–10.
- 200-Willett CG, Suit HD, Tepper JE, et al. Intraoperative electron beam radiation therapy for retroperitoneal soft tissue sarcoma. Cancer 1991; 68:278–83.
- 201-Alektiar K, Hu K, Anderson L et al. High dose rate intraoperative radiation therapy (HDRIORT) for retroperitoneal sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 157-63.
- 202-Nag S, Martinez-Monge R, Gupta N. Intraoperative radiation therapy using electron-beam and high-dose-rate brachytherapy. Cancer 1997; 10: 94-101.
- 203-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.
- 204-Wang TY, Lo SS, Su CH, et al. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma. Chin Med J (Taipei). 1996; 58:177-182.
- 205-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.
- 206-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.
- 207-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.
- 208- S. Bonvalot, M. Rivoire. Les sarcomes rétropéritonéaux primitifs : Points clés du rapport du congrès. J Chir 2007,144, Hors série I.
- 209-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.
- 210-Hajdu SI. History and classification of soft-tissue tumors. In : Pathology of soft-tissue tumors. 1st ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1979. p. 1-55.

211-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.

212-Billingsley KG, Lewis 11, Leung DH *et al.* Multifactorial analysis of the survival of patients with distant metastasis arising from primary extremity sarcoma. *Cancer* 1999 ; 85 : 389-95.

213-Billingsley KG, Burt ME, Jara E *et al.* Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Am J Surg* 1999 ; 229 : 602-10.

214-Saltzman DA, Snyder CL, Ferrell KL *et al.* Aggressive metastasectomy for pulmonary sarcomatous metastases : a follow-up study. *Am J Surg* 1993 ; 166: 543-7.

215-Jaques DP, Coit DG, Casper ES, Brennan MF; Hepatic metastases from soft-tissue sarcoma. *Am J Surg* 1995; 221 : 392-7.

216- Herman K, Kusv T. Retroperitoneal sarcoma – the continued challenge for surgery and oncology. *Surg Oncol* 1999; 7:77–81.

17- Antinori A, Antonacci V, Magistrelli P. Giant retroperitoneal liposarcoma. *Am J Surg* 2002;184(1):56–7.

218- Bennani S, Debbagh A, Louahia S, El Mrini M, Ben Jalloun S. Le liposarcome rétropéritonéal. À propos de deux cas. *Ann Urol (Paris)* 1995;29:154–8.

219- Bradley JC, Caplan R. Giant retroperitoneal sarcoma: a case report and review of The management of retroperitoneal liposarcoma. *Am Surg* 2002;68(1):52–6.

220- McGrath PC. Retroperitoneal sarcomas. *Semin Surg Oncol* 1994;10:364–8.

221- Ben Moualli, Mnif A, Ben Amna M, Ben Hassine L, Chebil M, Zermani A, et al. Le liposarcome rétropéritonéal géant : à propos d'un cas. *Ann Urol* 2002;36:272–5.

222- Kransdorf MJ, Bancroft LW, Peterson JJ, Murphey MD, Foster WC, Temple HT. Imaging of fatty tumors: Distinction of lipoma and well-differentiated liposarcoma. *Radiology* 2002; 224:99–104.

223- Seenu V, Kriplani AK, Shukla NK, Raina V, Thakur K, Kapur BM. Multicentric liposarcoma. Report of two cases. *Surg Today* 1995; 25(5):447–50.

224- N. Maàmour, I. Cheikh, et coll. Liposarcome rétropéritonéal géant. À propos d'un cas La revue de médecine interne 26 (2005) 145–148 .

219- Tuoheti Y, Okada K, Miyakoshi N, Nishida J, Itoi E. Unusual variant of liposarcoma with multiple punctate calcifications. *Skeletal Radiol* 2002;31(11):666–70.

- 220- Kemula M, Clerc D, Quillard J, Desmoulins F, Marfeuille M, Bisson M. Liposarcome multicentrifuge. À propos d'un cas. *Rev Med Interne* 1999;20(1):60–3.
- 221- Farese S, Palasciano N. A case of giant retroperitoneal liposarcoma. *Chir Ital* 2002;54(1):95–8.
- 222- Amato G, Martella A, Ferraraccio F, Di Martino N, Maffettone V, Landolfi V, et al. Well differentiated “lipoma-like” liposarcoma of the sigmoid mesocolon and multiple lipomatosis of the rectosigmoid colon Report of a case. *Hepatogastroenterology* 1998;45(24):2151–6.
- 223- Heim S, Mandahl N, Kristoffersson U, Mitelman F, Rooser B, Rydholm A, et al. Reciprocal translocation t(3;12)(q27;q13) in lipoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1986;23:301–4.
- 224- Dal Cin P, Sciot R, Polito P, Stas M, de Wever I, Cornelis A, et al. Lesions of 13q may occur independently of deletion of 16q in spindle cell/pleomorphic lipoma. *Histopathology* 1997;31:222–5.
- 225- Pedeutour F, Forus A, Coindre JM, Berner JM, Nicolo G, Michiels JF, et al. Structure of the supernumerary ring and giant rod chromosomes in adipose tissue tumors. *Genes Chromosom Cancer* 1999;24:30–41.
- 226- Dei Tos AP. Liposarcoma: new entities and evolving concepts. *Ann Diag Pathol* 2000;4:252–66.
- 227- Forus A, Bjerkehagen B, Sirvent N, Mez-Zepeda LA, Coindre JM, Berner JM, et al. A well-differentiated liposarcoma with a new type of chromosome 12-derived markers. *Cancer Genet Cytogenet* 2001; 131(1):13–8.
- 228- Tsang A, Nash JR, Fordham MV, Hartley MN, Poston GJ. The management of retroperitoneal liposarcoma with synchronous intraduodenal sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(6):515–8.
- 229- Avancès C, Mottet N, Mahatmat A, Chapuis E, Serre I, Culine S. Prognostic factors for first recurrence in patients with retroperitoneal sarcoma. *Urol Oncol* 2006;24:94–6.
- 230- Pham HT, Iqbal WC, Zarroug EA, Donohue HJ, Moir C. Retroperitoneal sarcomas in children: outcomes from an institution. *J Pediatric Surg* 2007;42:829–33.
- 231- Pisters PWT, Patel SR, Varma DGK, Feig BW, Nguyen HTB, Chen NP, et al. Pre-operative chemotherapy for stage IIB extremity soft tissue sarcoma (STS): long-term results from a single institution. *ASCO Proc* 1996; 15:522.
- 232- Bonvalot S, Lartigau E, Terrier P, Vanel D, Le Cesne A. Chimiothérapie néo-adjuvante dans les sarcomes des tissus mous évolués. Essai de phase II. *Ann Chir* 1998; 52:701.

233-Ben Hassouna J, et al., Sarcomes rétro-péritonéaux : expérience d'un centre, Cancer/Radiothérapie (2008)

234-N. Maàmouri, I. Cheikh et coll. Liposarcome rétro-péritonéal géant. À propos d'un cas La revue de médecine interne 26 (2005) 145–148.