

REFERENTIEL REGIONAL

SARCOMES ET TUMEURS APPAREIL

LOCOMOTEUR

« *DIAGNOSTIC, TRAITEMENT ET SURVEILLANCE* »

SOMMAIRE

➤ Règles de biopsie des tumeurs osseuses	Page 3
➤ Grading histologique des sarcomes	Page 5
➤ Analyse micro et macroscopique d'une pièce de résection	Page 7
➤ Stratégie diagnostique d'une ostéolyse tumorale d'origine inconnue	Page 9
➤ Ostéosarcome de l'adulte	Page 10
➤ Prise en charge de l'ostéosarcome de l'enfant (< 18 ans)	Page 13
➤ Prise en charge du sarcome d'Ewing adulte et enfant	Page 15
➤ Sarcome des tissus mous	Page 18
➤ Conduite à tenir devant la découverte d'une tumeur graisseuse sous aponévrotique	Page 22
➤ Prise en charge du fibrome desmoïde des parties molles	Page 23
➤ Recommandations OMIT	Page 24

Ce référentiel a été rédigé et validé en présence des médecins ci-dessous :

- Docteur Bompas Emmanuelle, Oncologie Médicale, Centre René Gauducheau
- Docteur Cassagnau Elisabeth, Anatomopathologie, CHU Nantes
- Docteur Corradini Nadège, Oncologie Infantile, CHU Nantes
- Docteur Cussac Agnès, Radiothérapie, Centre René Gauducheau
- Professeur Gouin François, Orthopédie, CHU Nantes
- Docteur Moreau Anne, Anatomopathologie, CHU Nantes
- Docteur Bertrand-Vasseur Axelle, Radiologie, CHU Nantes

REGLES DE BIOPSIE DES TUMEURS OSSEUSES

C'est une étape fondamentale de la prise en charge des tumeurs osseuses, sa décision et l'interprétation des résultats devant se faire après confrontation des données cliniques, iconographiques et anatomo-pathologiques.

Indications

Le problème de la biopsie doit se poser devant toute anomalie osseuse suspecte de tumeur. La démarche diagnostique d'une ostéolyse tumorale est par ailleurs détaillée dans un autre chapitre.

Tumeurs osseuses pour lesquelles le contexte clinique et l'analyse radiographique plus ou moins complétée d'un bilan IRM, TDM et scintigraphique, permettent de porter un diagnostic de certitude et permettent une décision thérapeutique sans biopsie préalable :

- kyste osseux essentiel
- ostéome ostéoïde
- certains enchondromes solitaires périphériques des membres. Exemple type ; chondrome solitaire d'un doigt
- exostose solitaire, maladie exostosante
- fibrome non ossifiant et cortical-defect
- dysplasie fibreuse

Dans tous les autres cas, et chaque fois qu'il existe une discordance entre les éléments cliniques et iconographiques pour les tumeurs citées plus haut, une biopsie chirurgicale est recommandée.

Réalisation

- La biopsie doit être chirurgicale. Une analyse extemporanée est une mesure d'exception, indiquée, en concertation avec le chirurgien, le radiologue et le pathologiste, de même que les biopsies per-cutanées au tricot.
- Elle sera au mieux réalisée par l'équipe chirurgicale qui prendra en charge ultérieurement le patient.
- La biopsie doit être planifiée sur les documents iconographiques pré-opératoires :
 - radiographie standard face et profil
 - IRM
 - Dans certains cas scanner et scintigraphie osseuse pré-biopsique
- Elle doit être réalisée sous garrot sans vidange chaque fois que la localisation le permet
- Le trajet de biopsie sera contaminé par la tumeur : son trajet doit donc pouvoir être réséqué lors du geste thérapeutique
- Les voies anatomiques et donc les voies conventionnelles d'abord chirurgical sont proscrites : le trajet doit être le plus direct possible, trans musculaire, à distance des gros troncs nerveux et vasculaires
- Le prélèvement sera guidé par les constatations per-opératoires, et comportera des prélèvements extra-osseux si la tumeur a une composante dans les parties molles, des fragments osseux de préférence en périphérie de la lésion à la jonction os sain-os pathologique. Les prélèvements doivent être nombreux surtout si l'aspect de la tumeur est nécrotique
- L'hémostase doit être parfaite, et un drainage par drain de redon qui sortira dans l'axe de l'incision et à proximité de celle-ci est le plus souvent nécessaire

Prélèvements à réaliser

- les prélèvements sont destinés aux laboratoires d'anatomo-pathologie et de bactériologie
 - des prélèvements bactériologiques doivent toujours être réalisés (dans certains cas recherche de BK)
 - prélèvements dans le formol
 - 1 fragment envoyé en frais (si transport en urgence au laboratoire dans le même établissement) ou dans un milieu de culture (RPMI) dans les autres cas pour étude cytogénétique éventuelle ultérieure
 - après accord du patient ou familial, prélèvement pour conservation en tumorothèque (s'adresser au laboratoire d'anapath correspondant pour les coordonnées)

Résultats

Les résultats d'une biopsie de tumeur osseuse ne doivent être interprétés qu'en confrontation des données cliniques, iconographiques et anatomo-pathologiques

GRADING HISTOLOGIQUE DES SARCOMES

Le type histologique du sarcome n'apporte pas toujours d'informations suffisantes pour prédire l'évolution clinique, et ainsi guider la thérapeutique. Le grading histologique, basé uniquement sur des paramètres histologiques, permet d'évaluer le degré de malignité et le risque métastatique. C'est le facteur pronostique le plus important pour la survie globale et la survie sans métastases. La classification de l'OMS recommande d'utiliser un système validé.

En France, le **système de grading de la FNCLCC** est le plus utilisé. Il prend en compte trois critères : le degré de différenciation, la quantité de nécrose et l'index mitotique.

- Le **degré de différenciation** est hautement dépendant du type et sous-type histologique.
- Le **nombre de mitoses** est soigneusement évalué sur 10 champs microscopiques consécutifs au fort grossissement (x 400 ; surface du champ : 0,174 mm²) dans la zone la plus mitotique de la tumeur.
- Seule la **nécrose tumorale « vraie »** doit être appréciée.
- Un score est attribué à chaque paramètre et le grade est obtenu en additionnant les trois scores obtenus.

1/ Différenciation tumorale :

score 1 : sarcomes qui ressemblent à un tissu adulte normal

ex : liposarcomes bien différenciés, léiomyosarcomes bien différenciés

score 2 : sarcomes pour lesquels le diagnostic de type histologique est certain et incontestable

ex : liposarcomes myxoides, chondrosarcomes myxoides, myxofibrosarcomes,

...

score 3 : sarcomes embryonnaires, synovialosarcomes, ostéosarcomes, sarcomes peu différenciés ou indifférenciés et sarcomes pour lesquels le type histologique est incertain et donc contestable.

2/ Index mitotique*

score 1 : 0 à 9 mitoses / 10 champs au Gr x 400

score 2 : 10 à 19 mitoses / 10 champs au Gr x 400

score 3 : > 19 mitoses / 10 champs au Gr x 400

3/ Nécrose tumorale (évaluation histologique complétée par l'examen macroscopique)

score 0 : pas de nécrose

score 1 : nécrose occupant moins de 50% de la surface tumorale

score 2 : nécrose occupant plus de 50% de la surface tumorale

Le **grade** est obtenu par la somme des scores attribués aux trois critères précédents :

Grade I : total de 2 ou 3

Grade II : total de 4 ou 5

Grade III : total de 6, 7 ou 8

* pour une surface de champ de 0,1734 mm², à adapter en fonction de la taille du champ microscopique

Limites du grading histologique :

Pour que le grading histologique garde toute sa valeur, il convient d'en connaître les limites et de respecter certaines règles d'application :

- le grade histologique doit être établi sur la tumeur primitive non traitée et doit être réalisé sur un prélèvement de bonne qualité et représentatif de la lésion,
- le grade ne remplace en aucun cas le diagnostic du type histologique et ne permet pas de différencier une tumeur bénigne d'une tumeur maligne. Il ne doit être appliqué que si le diagnostic de sarcome est certain.

- ce système de grading **n'est applicable qu'aux sarcomes des tissus mous de l'adulte**. Il ne doit pas être utilisé pour :
 - les tumeurs de malignité intermédiaire (fibroxanthome atypique, dermatofibrosarcome de Darrier et Ferrand...).
 - les sarcomes viscéraux ou osseux (valeur du grading non encore démontrée).
 - les sarcomes pédiatriques, car le type histologique apparaît plus informatif que le grade.
 - certains sarcomes pour lesquels le système de grading histologique est pris en défaut : liposarcome à cellules rondes, sarcome d'Ewing, sarcome à cellules claires, sarcome alvéolaire, sarcome épithélioïde, tumeur desmoplastique à petites cellules rondes.

ANALYSE MACRO ET MICROSCOPIQUE D'UNE PIÈCE DE RESECTION OSSEUSE OU DES PARTIES MOLLES

COMPTE RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE

1) EXAMEN MACROSCOPIQUE

- Il faut préciser le **type d'exérèse** réalisée par le chirurgien :
 - à visée curative
 - à visée non curative, chirurgie de réduction tumorale
 - en monobloc
 - en monobloc avec recoupes
 - par morcellement
 - contaminée (si le chirurgien lors de la dissection a ouvert la pièce)

 - **L'appréciation de l'extension de la tumeur et de la qualité de l'exérèse** repose en partie sur l'étude macroscopique d'une pièce orientée, accompagnée d'un schéma, idéalement vue en collaboration avec le chirurgien.
 - en repérant les structures anatomiques
 - en réalisant des mesures de la pièce, de la tumeur
 - en réalisant un bilan photographique sur pièce fermée et ouverte
 - en utilisant l'encre de chine pour marquer les limites
 - en reportant l'ensemble des données sur un schéma

 - **L'examen macroscopique des marges** doit permettre de préciser sur pièce fermée les plages où la tumeur est éventuellement visible. On précisera sur une tranche totale et des recoupes perpendiculaires orientées les marges macroscopiques en millimètres, en indiquant si possible le type de tissu qui s'interpose entre la tumeur et la tranche de section (muscle, tissu adipeux, aponévrose...).
- Lors de l'échantillonnage on insistera sur les zones suspectes macroscopiquement.
Les mesures et les prélèvements réalisés sont reportés sur un schéma ou une photo.
On précisera ces données dans le compte-rendu anatomopathologique.

2) EXAMEN MICROSCOPIQUE

A) LE TYPE HISTOLOGIQUE DE LA LÉSION

- Cette donnée repose sur les aspects morphologiques et l'immunohistochimie. Une confirmation par la mise en évidence d'une translocation spécifique par biologie moléculaire peut être nécessaire imposant de manière systématique la cryopréservation d'un fragment tumoral (lors de la biopsie ou sur la pièce d'exérèse) ;
- On précisera pour les sarcomes des tissus mous, s'il est applicable, le grading selon la FNCLCC (voir Chapitre 11)
- Pour les pièces d'exérèse d'ostéosarcome, de sarcome d'Ewing,... on estimera, sur une tranche de section totale, le reliquat tumoral 'viable' après chimiothérapie première exprimé en %.

B) L'EXTENSION DE LA TUMEUR

- Elle est appréciée sur les données anatomiques fournies par le chirurgien, l'examen macroscopique et microscopique qui permettront de préciser
 - La limitation de la lésion en périphérie,
 - Les structures anatomiques infiltrées, la localisation sus ou sous aponévrotique de la lésion
 - L'existence d'une infiltration de structures nerveuses ou vasculaires.
 - L'existence d'emboles

C) LA QUALITE DE L'EXERESE

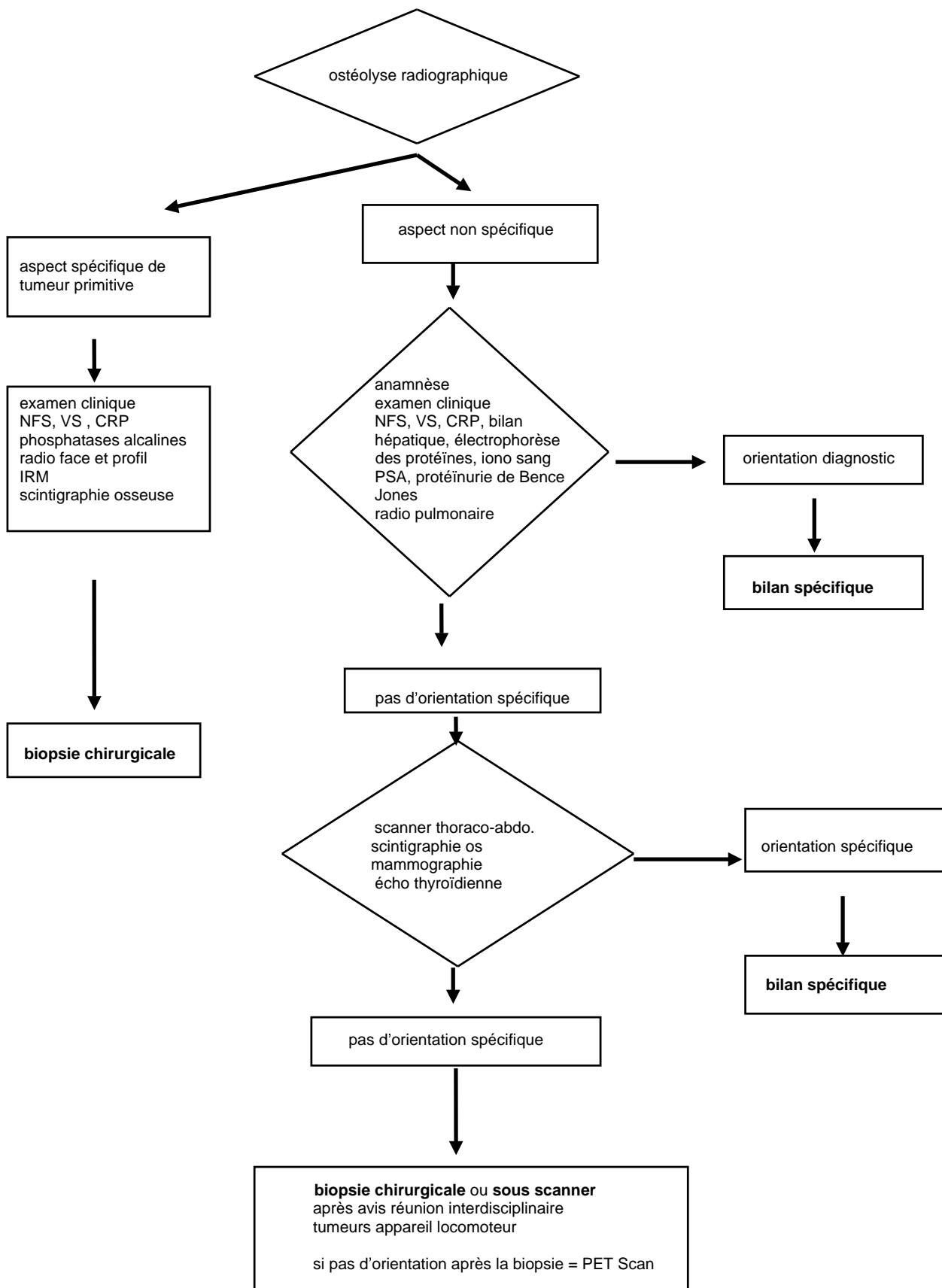
- Elle est appréciée sur le type d'exérèse, les données macroscopiques et microscopiques.
L'examen microscopique permet de préciser si les lignes de section sont en zone saine, juxtalésionnelles ou en zone lésionnelle, en indiquant, si la marge microscopique est faible, sa mesure en millimètres et le tissu d'interposition. Ces données doivent être précisées dans le compte-rendu anatomopathologique. La qualité de l'exérèse s'apprécie comme suit :
 - **R0** exérèse complète,
 - **R1** résidu microscopique potentiel
 - **R2** résidu macroscopique
- Pour les exérèses R1 et R2 le compte-rendu peut être accompagné d'un schéma orienté qui précise les territoires concernés
- **L'appréciation de la qualité de l'exérèse est quelquefois limitée** (exérèse «contaminée»..., mauvaise limitation de la lésion..., existence d'emboles à proximités des tranches de sections...) Dans les cas difficiles on peut rester descriptif sans conclure formellement. Quelquefois seule une confrontation entre l'anatomopathologiste et le chirurgien permet de préciser la qualité de l'exérèse.

3) LA CONCLUSION DU COMPTE-RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE DOIT COMPORTER :

- Le type de résection
- La taille de la lésion
- La localisation de la lésion, son caractère sus ou sous aponévrotique, son extension
- Le type histologique
- Le grading selon la FNCLCC s'il est applicable, l'estimation du reliquat tumoral viable après chimiothérapie première s'il y a lieu
- La qualité de l'exérèse

Le compte-rendu est éventuellement accompagné d'un schéma.

STRATEGIE DIAGNOSTIQUE D'UNE OSTEOLYSE TUMORALE D'ORIGINE INCONNUE



OSTEOSARCOMES DE L'ADULTE

L'incidence annuelle des ostéosarcomes en France est de 65 cas par an. Avant l'association systématique de la chimiothérapie à la chirurgie, plus de la moitié des patients développaient des métastases pulmonaires et moins de 20% des patients étaient en vie à 5 ans, l'introduction de la chimiothérapie a modifié le devenir des patients. Parmi les patients porteurs d'un ostéosarcome, 15 à 20% présentent une maladie d'emblée métastatique.

I BILAN DIAGNOSTIQUE ET PRETHERAPEUTIQUE

I.1 ANATOMOPATHOLOGIE

Elle permet de faire le diagnostic d'ostéosarcome.

La biopsie est réalisée par le chirurgien qui opérera.

Elle permet d'évaluer la réponse histologique à la chimiothérapie sur la pièce opératoire selon la classification de Huvos :

Grade IV : aucune cellule viable

Grade III : moins de 5% de cellules viables

Grade II : de 5 à 50% de cellules viables

Grade I : plus de 50% de cellules viables

En cas de pourcentage de cellules vivaces supérieure à 10%, les patients sont jugés comme mauvais répondeurs à la chimiothérapie

I.2 IMAGERIE

Radiographies simples de l'os face et profil

IRM de la tumeur et des structures adjacentes :

Elle est réalisée avant la biopsie

Elle doit explorer l'ensemble de l'os concerné à la recherche de skip métastases

Bilan d'extension

Scintigraphie osseuse réalisée avant la biopsie osseuse

Scanner thoracique

II OSTEOSARCOMES LOCALISES

II.1. CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE

La chimiothérapie néoadjuvante améliore la survie et est systématiquement proposée avant un geste chirurgical.

Les agents les plus efficaces sont le cisplatine, l'ifosfamide, l'adriamycine et le methotrexate à haute dose. Chez l'adulte, pour des problèmes de tolérance, le methotrexate est rarement utilisé.

Le meilleur traitement reste à définir. Il est donc recommandé d'inclure les patients dans les **essais**.

Hors étude clinique, il est réalisé 3 à 4 cures d'adriamycine d'ifosfamide et de cisplatine.

Imagerie en cours de traitement : Radiographies standard de l'os face et profil toutes les semaines / IRM toutes les 6 semaines

II.2. CHIRURGIE

Chirurgie conservatrice

Exérèse large et résection en bloc
Résection de la cicatrice de biopsie
Reconstruction en fonction de la localisation

Amputation en cas de chirurgie conservatrice impossible

En cas de contre indication à la chirurgie

Radiothérapie

II.3. CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE

A adapter en fonction du grade histologique post opératoire selon Huvos

En cas de bonne réponse

Utilisation des mêmes agents

En cas de mauvaise réponse

Modification du protocole de chimiothérapie avec recours à l'ifosfamide et au VP16.

III OSTEOSARCOME METASTATIQUE

La prise en charge optimale des patients présentant une maladie d'emblée métastatique reste à définir. Actuellement, l'objectif est le traitement curatif même s'il n'est atteint que dans 10% des cas.

III.1 CHIMIOThERAPIE PRE-OPERATOIRE

La chimiothérapie en cas d'ostéosarcome métastatique fait appel aux mêmes agents que ceux utilisés dans la chimiothérapie néoadjuvante.

L'inclusion dans des protocoles thérapeutiques est à privilégier

III.2 CHIRURGIE

Chirurgie de la tumeur

Chirurgie conservatrice avec exérèse large et résection en bloc

Chirurgie des métastases selon la localisation

III.3 CHIMIOThERAPIE POST-OPERATOIRE

A adapter en fonction du grade histologique post opératoire selon Huvos

En cas de bonne réponse

Utilisation des mêmes agents

En cas de mauvaise réponse

Modification du protocole de chimiothérapie avec recours à l'ifosfamide et au VP16

IV SURVEILLANCE

Les 2 premières années

Examen clinique et RP : tous les 2 mois
TDM thorax : 2f/ an la 1^{ère} année
1f/ an la 2^{ème} année
Scintigraphie osseuse : 3f/an
IRM : 2f/an

Les 3ème et 4ème années

Examen clinique et RP : tous les 4 mois
TDM thorax : 1f/ an
Scintigraphie osseuse : 2f/an
IRM : 2f/an

Les 5ème et 6ème années

Examen clinique et RP : 2 f / an

Au delà de la 6ème année

Examen clinique : 1f/ an
Examen complémentaire en cas de symptômes

PRISE EN CHARGE

DE L'OSTEOSARCOMME DE L'ENFANT (< 18 ans)

DIAGNOSTIC

Examen **clinique** et mensurations tumorales.

Radiographies standards de l'os (face + profil).

Biopsie chirurgicale (pratiquée si possible par le chirurgien qui prendra en charge le patient sur le plan thérapeutique) pour **étude histologique** (avec congélation).

BILAN D'EXTENSION

Loco-régional :

IRM de l'os concerné par la tumeur primitive, si possible avant la biopsie

(si os long : cet examen concernera les articulations sus- et sous- jacentes).

TDM os (si os plat ou de morphologie complexe).

Scintigraphie osseuse.

Tomodensitométrie par émission de positons.

A distance :

Radiographies du thorax (face + profil).

TDM thorax.

TRAITEMENT TUMEUR LOCALISEE

Inclusion dans un protocole si possible.

Chimiothérapie pré-opératoire :

Association de drogues et alternance des cycles :

Methotrexate haute dose (7 cycles) + Etoposide-Ifosfamide (2 cycles).

Traitement local :

Chirurgie tumeur primitive (conservatrice si possible).

Radiothérapie si tumeur primitive inopérable.

Chimiothérapie post-opératoire :

Association de drogues et alternance des cycles :

- si bon répondeur ($\leq 5\%$ cellules tumorales viables), poursuite même chimiothérapie :

Methotrexate haute dose (12 cycles) + Etoposide-Ifosfamide (3 cycles).

- si mauvais répondeur ($> 5\%$ cellules tumorales viables) :

utilisation d'autres drogues efficaces : CDDP-Adriamycine (5 cycles).

TRAITEMENT TUMEUR METASTATIQUE

Inclusion dans un protocole si possible.

Chimiothérapie pré-opératoire :

Association de drogues et alternance des cycles identiques aux formes localisées :

Methotrexate haute dose (7 cycles) + Etoposide-Ifosfamide (2 cycles).

Traitement local :

Chirurgie tumeur primitive (conservatrice si possible) et des métastases (si possible).

Radiothérapie site primitif et/ou métastases si tumeurs inopérables.

Chimiothérapie post-opératoire en fonction de la réponse histologique :

Association de drogues et alternance des cycles :

- si bon répondeur ($\leq 5\%$ cellules tumorales viables), poursuite même chimiothérapie :
Methotrexate haute dose (12 cycles) + Etoposide-Ifosfamide (3 cycles).
- si mauvais répondeur ($> 5\%$ cellules tumorales viables) :
utilisation d'autres drogues efficaces : Cisplatine-Adriamycine (5 cycles).

SUIVI EN COURS DE TRAITEMENT

Local :

Clinique : évaluation des troubles fonctionnels et mensurations tumorales avant chaque cure de chimiothérapie.

Radiographies standards de l'os (face + profil) : toutes les 6 semaines.

IRM de l'os : toutes les 6 semaines en pré-opératoire.

Scintigraphie osseuse : toutes les 6 semaines en pré-opératoire, puis tous les 4 mois.

Tomodensitométrie par émission de positons : toutes les 6 semaines en pré-opératoire.

A distance :

Radiographies du thorax (face + profil) : toutes les 6 semaines.

TDM thorax si tumeur métastatique : toutes les 12 semaines.

Général :

Biologie : bilan sanguin avant chaque cure de chimiothérapie.

Echographie cardiaque : avant chaque cure contenant de l'Adriamycine.

Audiogramme : avant chaque cure contenant du Cisplatine.

SURVEILLANCE APRES LA FIN DU TRAITEMENT

Locale :

Clinique : évaluation des troubles fonctionnels orthopédiques : tous les 2 mois les 1^{ère} et 2^{ème} années, tous les 3 mois les 3^{ème} et la 4^{ème} années, tous les 6 mois les 5^{ème} et 6^{ème} années, puis tous les ans.

Radiographies standards + IRM de l'os : en cas de symptômes.

Scintigraphie osseuse : tous les 4 mois les 1^{ère} et 2^{ème} années, tous les 6 mois les 3^{ème} et 4^{ème} années, puis en cas de symptômes.

A distance :

Radiographies du thorax (face + profil) : tous les 2 mois les 1^{ère} et 2^{ème} années, tous les 3 mois les 3^{ème} et 4^{ème} années, tous les 6 mois les 5^{ème} et 6^{ème} années, puis tous les ans.

TDM thorax si tumeur métastatique : tous les 6 mois la 1^{ère} année, puis tous les ans jusqu'à la 4^{ème} année.

Générale :

Biologie :

- évaluation de la fonction rénale : tous les ans pendant 5 ans, tous les 2 ans pendant 5 ans, puis tous les 5 ans.

- évaluation des fonctions gonadiques après l'adolescence.

Echographie cardiaque si utilisation d'Adriamycine : tous les ans pendant 5 ans, tous les 2 ans pendant 5 ans, puis tous les 5 ans.

Audiogramme si utilisation de Cisplatine : tous les ans pendant 5 ans.

PRISE EN CHARGE

DU SARCOMES D'EWING ADULTE ET ENFANT

DIAGNOSTIC

Examen **clinique** et mensurations tumorales.

Biopsie chirurgicale (pratiquée si possible par le chirurgien qui prendra en charge le patient sur le plan thérapeutique) pour **étude histologique** (avec congélation) et de **biologie moléculaire** (envoi au laboratoire d'O. Delattre à l'Institut Curie).

BILAN D'EXTENSION

Loco-régional :

Radiographies standards :

- de l'os concerné par la tumeur primitive (face + profil).
- des zones fixantes à la scintigraphie osseuse ou à la TEP.

IRM :

- de l'os concerné par la tumeur primitive, si possible avant la biopsie (si os long : cet examen concernera les articulations sus- et sous-jacentes).
- des zones fixantes à la scintigraphie osseuse ou à la TEP.

TDM os (si os plat ou de morphologie complexe) et/ou abdomino-pelvien (si tumeur pelvienne).

Scintigraphie osseuse.

Tomodensitométrie par émission de positons (TEP).

A distance :

Radiographies du thorax (face + profil).

TDM thorax et **biopsie chirurgicale** pour étude **histologique** si 1 nodule pulmonaire ≤ 1 cm ou si > 1 nodules pulmonaires de 0,3 à 0,5cm.

10 myélogrammes pour étude **cytologique** et de **biologie moléculaire** (envoi au laboratoire d'O. Delattre à l'Institut Curie) et **2 biopsies ostéo-médullaires** pour **étude histologique**.

Ponctions lombaire, pleurale... selon la localisation, pour étude **cytologique**.

TRAITEMENT TUMEUR LOCALISEE

Inclusion dans le protocole Euro-Ewing 99 si possible.

Chimiothérapie pré-opératoire :

Association de drogues (cure « VIDE ») :

Vincristine-Ifosfamide-Doxorubicine-Etoposide (6 cycles).

Traitement local :

Chirurgie tumeur primitive (conservatrice si possible).

Radiothérapie si tumeur primitive inopérable.

Prise en charge post-opératoire :

Chimiothérapie : association de drogues :

- Vincristine-ActinomycineD-Ifosfamide (1 cycle)

- puis consolidation en fonction de la réponse histologique après **randomisation** :

* si bon répondeur ($< 10\%$ cellules tumorales viables) :

Vincristine-Actinomycine D-Cyclophosphamide (7 cycles).

versus : Vincristine-Actinomycine D-Ifosfamide (7 cycles).

* si mauvais répondeur ($\geq 10\%$ cellules tumorales viables) :

Vincristine-ActinomycineD-Ifosfamide (7 cycles).

versus : Intensification thérapeutique par chimiothérapie à hautes doses

de type Busulfan-Melphalan (1 cycle) suivie d'auto-greffe de cellules souches hématopoïétiques.

* si réponse histologique à la chimiothérapie inévaluable (tumeur opérée d'emblée ou inopérable) :

- si volume tumoral initial < 200 ml :

Vincristine-Actinomycine D-Cyclophosphamide (7 cycles).

versus : Vincristine-Actinomycine D-Ifosfamide (7 cycles).

- si volume tumoral initial \geq 200 ml :

Vincristine-ActinomycineD-Ifosfamide (7 cycles).

versus : Intensification thérapeutique par chimiothérapie à hautes doses de type Busulfan-Melphalan (1 cycle) suivie d'auto-greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Radiothérapie locale :

- si exérèse incomplète (R1 ou R2)

et/ou : - si mauvaise réponse histologique (\geq 10% cellules tumorales viables).

TRAITEMENT TUMEUR METASTATIQUE AUX POUMONS ET/OU LA PLEVRE

Inclusion dans le protocole Euro-Ewing 99 si possible.

Chimiothérapie pré-opératoire :

Association de drogues identiques aux formes localisées (cure « VIDE ») :

Vincristine-Ifosfamide-Doxorubicine-Etoposide (6 cycles).

Traitement local :

Chirurgie tumeur primitive (conservatrice si possible) et des métastases (si besoin).

Radiothérapie locale si tumeur inopérable.

Prise en charge post-opératoire :

Chimiothérapie : association de drogues :

- Vincristine-ActinomycineD-Ifosfamide (1 cycle)

- puis consolidation après **randomisation** :

Vincristine-Actinomycine-Ifosfamide (7 cycles) + radiothérapie pulmonaire.

versus : Intensification thérapeutique par chimiothérapie à hautes doses de type Busulfan-Melphalan (1 cycle) suivie d'auto-greffe de cellules souches

hématopoïétiques.

Radiothérapie locale :

- si exérèse incomplète (R1 ou R2)

et/ou : - si mauvaise réponse histologique (\geq 10% cellules tumorales viables).

TRAITEMENT TUMEUR METASTATIQUE EN DEHORS DES POUMONS

Inclusion dans le protocole Euro-Ewing 99 si possible

Chimiothérapie pré-opératoire :

Association de drogues identiques aux formes localisées (cure « VIDE ») :

Vincristine-Ifosfamide-Doxorubicine-Etoposide (6 cycles).

Traitement local :

Chirurgie tumeur primitive (conservatrice si possible) et des métastases (si besoin).

Radiothérapie locale si tumeur inopérable.

Prise en charge post-opératoire :

Chimiothérapie : association de drogues :

- Vincristine-ActinomycineD-Ifosfamide (1 cycle)

- puis intensification thérapeutique si possible par chimiothérapie à hautes doses de type Busulfan-Melphalan (1 cycle) suivie d'auto-greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Radiothérapie locale :

- si exérèse incomplète (R1 ou R2)
- et/ou : - si mauvaise réponse histologique ($\geq 10\%$ cellules tumorales viables).

SUIVI EN COURS DE TRAITEMENT

Local :

Après 2, 4, et 6 cures pré-opératoires :

- **clinique** : évaluation des troubles fonctionnels et mensurations tumorales.
- **radiographies standards** de l'os (face + profil).
- **IRM** de l'os.
- **scintigraphie osseuse**.
- **tomodensitométrie par émission de positons**.

Après le traitement local :

- **clinique** : évaluation des troubles fonctionnels et mensurations tumorales avant chaque cure de chimiothérapie.
- **radiographies standards** de l'os (face + profil) : toutes les 6 semaines.
- **scintigraphie osseuse** : tous les 4 mois.

A distance :

Radiographies du thorax (face + profil) : toutes les 6 semaines.

TDM thorax si tumeur métastatique : toutes les 12 semaines.

Général :

Biologie : bilan sanguin avant chaque cure de chimiothérapie.

Echographie cardiaque : avant chaque cure contenant de l'Adriamycine.

SURVEILLANCE APRES LA FIN DU TRAITEMENT

Locale :

Clinique : évaluation des troubles fonctionnels orthopédiques : tous les 3 mois les 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} années, tous les 6 mois les 4^{ème} et la 5^{ème} années, puis tous les ans.

Radiographies standards : tous les 3 mois les 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} année, tous les 6 mois les 4^{ème} et 5^{ème} années, puis tous les ans.

Scintigraphie osseuse : tous les 6 mois les 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} années, tous les ans les 4^{ème} et 5^{ème} années, puis tous les 2 ans.

A distance :

Radiographies du thorax (face + profil) : tous les 3 mois les 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} années, tous les 6 mois les 4^{ème} et 5^{ème} années, puis tous les ans.

TDM thorax si tumeur métastatique : tous les 6 mois la 1^{ère} année, puis tous les ans jusqu'à la 4^{ème} année.

Générale :

Biologie :

- évaluation de la fonction rénale : tous les ans pendant 5 ans puis tous les 2 ans.

- évaluation des fonctions gonadiques après l'adolescence.

Echographie cardiaque : tous les ans pendant 3 ans puis tous les 2 ans.

EFR si radiothérapie pulmonaire ou si utilisation de Busulfan à hautes doses :

SARCOMES DES TISSUS MOUS

Les sarcomes des tissus mous (STM) représentent moins de 1% de l'ensemble des tumeurs malignes de l'adulte, 1000 nouveaux cas par an en France. Les STM regroupent un ensemble de tumeurs hétérogènes tant sur le plan histologique que sur le plan pronostique.

Le risque essentiel de cette tumeur rare est d'en méconnaître son diagnostic et de réaliser un geste chirurgical inadapté or **de la qualité de l'exérèse chirurgicale dépend l'avenir du patient**. Une prise en charge multidisciplinaire permettra au mieux de prendre en charge ces patients.

Toute tumeur sous aponévrotique et/ou supérieure à 5 cm et/ou évolutive doit faire suspecter un STM.

I RECOMMANDATION DIAGNOSTIQUE et PRETHERAPEUTIQUE

La phase diagnostique est indispensable à la prise en charge adaptée d'un STM. Elle comporte une imagerie et un prélèvement de la tumeur pour la caractériser.

I.1 PRELEVEMENT A VISEE DIAGNOSTIQUE

La **biopsie** est effectuée soit chirurgicalement soit sous contrôle radiologique avec un trocard protégé par un mandrin sous anesthésie locale.

Elle doit comporter un large fragment de 2 cm³.

La biopsie doit s'effectuer sur le trajet de la future exérèse et le site de prélèvement marqué (tatouage, fil de suture...)

En cas de tumeur rétro-péritonéale, la biopsie s'effectue par voie rétro-péritonéale pour éviter tout essaimage péritonéal.

Si la biopsie sous contrôle radiologique ramène un matériel insuffisant qui ne permet pas de poser le **diagnostic de STM** une biopsie chirurgicale doit être envisagée.

I.2 IMAGERIE : BILAN D'EXTENSION

Evaluation de la tumeur

IRM ou Scanner selon la localisation (IRM pour le rachis, les parties molles des membres).

Elle permet de rechercher en plus la présence de skip métastases.

L'imagerie doit être réalisée avant la biopsie.

Recherche de localisations secondaires

Scanner thoracique systématique.

Option : scanner abdomino-pelvien dans certains sous types de sarcomes (synoviosarcomes, sarcomes épithélioïdes, rhabdomyosarcomes) ou en cas de signes d'appel.

PET-scan

Dans le cas des tumeurs stromales gastrointestinales (GIST), c'est examen permet d'évaluer l'efficacité thérapeutique.

II PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

II 1 STADE LOCALISE

II 1. 1 Chirurgie

- Technique

Incision cutanée selon un axe vertical

Résection de la cicatrice

Dissection qui minimise les décollements cutanés

Exérèse **monobloc** (tumeur **et tissus sains** d'emblée)

Clip de repérage du lit tumoral en per-opératoire

La planification opératoire doit envisager le recours à une chirurgie de reconstruction vasculaire, musculo-cutanée, osseuse, nerveuse

Drainage «à proximité»

En cas de STM rétropéritonéal, la résection d'un organe (**intestin, haut appareil urinaire**) au contact de la tumeur **diminue le risque de récurrence**.

L'envahissement ganglionnaire est très rare (< 3%) et intéresse plutôt les synoviosarcomes, les sarcomes épithélioïdes et les rhabdomyosarcomes. De ce fait, le curage n'est pas systématique.

- Le compte rendu opératoire doit comporter des informations concernant :

La topographie tumorale

Les éléments musculaires réséqués et le niveau de résection

La notion de zones clipées

Si la tumeur a été vue ou non pendant l'intervention

S'il est survenue une effraction tumorale

Si la résection est réalisée en bloc ou par morcellement

♣ Type d'exérèse chirurgicale : définition

Intralésionnelle : présence macroscopique de tumeur

Marginale : marges d'exérèse < 1 cm sans fascia ou pseudocapsule visible

Large : marges de 1 à 2 cm autour de la tumeur et dans tous les plans et/ou barrière anatomique

Radical : exérèse compartimentale emportant l'ensemble de la tumeur sans atteinte du fascia. Si le fascia est atteint, l'intervention doit comprendre une exérèse des parties osseuse, nerveuse ou vasculaires avec un remplacement prothétique voir une désarticulation.

♣ Appréciation anatomopathologique de la qualité de l'exérèse (cf chapitre analyse de la pièce de résection)

RO : pas de résidu microscopique

R1 : résidu microscopique potentiel

R2 : résidu macroscopique

II 1. 2 Membre isolé perfusé

Cette nouvelle technique s'adresse préférentiellement à des patients pour lesquels :
- une chirurgie mutilante serait nécessaire pour obtenir des marges adéquates

II 1. 3 Chimiothérapie

- Chimiothérapie néoadjuvante

Les objectifs théoriques de la chimiothérapie néoadjuvante sont de réduire le volume tumoral avant un geste chirurgical curatif et de réaliser un traitement précoce de la maladie métastatique infraclinique.

La chimiothérapie néoadjuvante est à proposer en cas de STM **localisé non opérable d'emblée**, pour lequel une chirurgie carcinologiquement satisfaisante (R0, éventuellement R1) n'est pas initialement possible.

Dans ce contexte, une **polychimiothérapie** à base de doxorubicine et d'ifosfamide est à privilégier car responsable d'un taux de réponses plus élevées qu'une monochimiothérapie.

- Chimiothérapie adjuvante

Une récente méta-analyse et une étude italienne publiée par Frustaci annoncent des résultats encourageants en terme de diminution de rechutes locale et à distance, en terme de survie sans rechute. En terme de survie globale, le bénéfice à réaliser une chimiothérapie est significatif seulement dans la dernière étude où étaient pris en charge des patients porteurs d'un STM des membres. Actuellement les données disponibles n'autorisent pas à considérer comme un standard la chimiothérapie adjuvante. Celle-ci doit être **discutée** en concertation multidisciplinaire.

♣ Indication

Haut grade (grade II et III de la FNCLCC)
Taille > 5 cm
Localisation : membres

♣ Pas d'indication

Bas grade (grade I)
Histologie : chondrosarcome

♣ Autre situation

A discuter en concertation multidisciplinaire
Participation à des essais de chimiothérapie adjuvante

II 1. 4 Radiothérapie

- Indication

Elle est pratiquement **toujours** réalisée sauf :

Tumeur superficielle
< 5 cm
avec une exérèse R0

Si tumeur profonde, de grade I avec une exérèse R0, abstention à discuter

Cas des tumeurs rétropéritonéales

Son intérêt n'est pas établi. Un essai de la FNCLCC comparant une radiothérapie versus une surveillance simple en post opératoire devrait répondre à cette question.

- Dose

50 grays en cas d'exérèse R0 et de grade I ou II
60 grays en cas d'exérèse R1 et de grade III

- Volume

Volume cible anatomique plutôt que géométrique qui tient compte des muscles agonistes, des compartiments ou barrières anatomiques, des axes nerveux, des drains.

II.2 STADE METASTATIQUE

II.2.1 Chimiothérapie

En dépit d'un traitement adéquat et d'un contrôle local de la maladie, 40 à 60% des patients porteurs d'un STM de haut risque vont développer des métastases.

Jusqu'à aujourd'hui toutes les études comparant une polychimiothérapie à une monochimiothérapie par doxorubicine ont échoué pour mettre en évidence un avantage en survie en dépit d'une différence en taux de réponses objectives. Par conséquent :

- pour des patients métastatiques considérés comme **définitivement inopérables**, la doxorubicine en **monochimiothérapie** et à dose optimale est la chimiothérapie à privilégier.
- pour des patients métastatiques « **potentiellement opérables** », la recherche d'une réponse maximale doit faire préférer une **polychimiothérapie** associant la doxorubicine et l'ifosfamide.

De meilleures réponses pourraient être obtenues en **adaptant le traitement au sous type histologique**. Il est donc recommandé d'inclure les patients dans les **essais thérapeutiques** testant cette hypothèse.

II.2.1 Chirurgie

En cas de métastases pulmonaires résécables, la chirurgie est la meilleure option thérapeutique à proposer.

III SURVEILLANCE

Il n'existe pas de consensus quand aux examens à réaliser et à la rythmicité de ceux ci.

Le risque de rechute est maximale pendant les trois premières années, la surveillance doit donc être soutenue durant cette période.

III.1 EXAMENS

Examen clinique

TDM du thorax ou radio thoracique (RP) si liposarcome lipoma-like ou tumeur grade I,
+ imagerie de la localisation initiale de la tumeur (IRM)

III.2 RYTHME DE SURVEILLANCE

1^{ère} et 2^{ème} années : 4 fois par an ; IRM et RP 2 fois par an et TDM thorax / an

3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} années : 3 à 2 fois par an ; IRM et TDM thorax / an

A partir de la 6^{ème} année : 1 fois par an. IRM / an et RP / an

PRISE EN CHARGE DU FIBROME DESMOÏDE

DES PARTIES MOLLES

Le fibrome desmoïde des parties molles est une tumeur rare, ubiquitaire des parties molles de l'adulte. Son mode évolutif est mal connu, imprévisible mais ne se fait jamais vers la dégénérescence sarcomateuse ou la dissémination à distance. Les récurrences après traitement chirurgical surviennent entre 20% et 80% selon les études.

Diagnostic :

L'apparition pendant ou au décours d'une grossesse pour les localisations de la paroi abdominale, et l'aspect IRM (mal limité, signal fibreux) peuvent évoquer le diagnostic. Mais dans tous les cas, la démarche diagnostic sera la même que pour toutes les tuméfactions des parties molles (cf chapitre sarcome des parties molles) :

- Examen clinique
- Radiographie standard
- IRM avec injection de gadolinium
- Biopsie : celle-ci sera réalisée sous anesthésie locale (après bilan d'hémostase) guidée ou non par le scanner ou par abord chirurgical direct en fonction de la localisation. En plus du prélèvement fixé, un fragment frais sera toujours envoyé au laboratoire.

Le diagnostic repose sur la concordance des données cliniques, iconographiques et anatomopathologiques.

En cas de prise en charge au stade de la récurrence, la relecture des lames initiales, les éléments cliniques et l'aspect IRM avec injection suffisent au diagnostic.

Aucun bilan d'extension à distance n'est nécessaire

Bilan locorégional en particulier rapports vasculaires par artériographie ou angio IRM à discuter en fonction de localisation

Traitement :

Aucun consensus n'existe actuellement sur le meilleur traitement des fibromes desmoïdes.

Nous préconisons l'attitude suivante dans les formes primitives ou récurrentes :

- Abstention chirurgicale et suivi IRM (tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois jusqu'à 3 ans puis tous les ans), pour juger de l'évolutivité de la lésion (ce suivi IRM sera fait avec injection et avec le même radiologue sur la même machine)
 - Si la tumeur progresse à 6 mois d'écart, qu'elle est symptomatique ou menaçante pour un élément noble (gros vaisseaux, tronc nerveux) : proposition d'inclusion dans l'Etude multicentrique évaluant l'efficacité de l'imatinib chez les patients adultes porteurs d'une **fibromatose agressive** (Drs Rolland et Bompas, CRLCC de Nantes 02 40 67 99 76)
 - Si la tumeur stagne, même si elle est symptomatique, surveillance IRM et traitement symptomatique de la douleur
- La chirurgie ne sera discutée qu'en cas de tumeur présentant un risque vital ou un risque d'amputation à court terme par un syndrome compressif évolutif / tumeur évolutive et refus d'inclusion dans une étude d'évaluation de traitement non chirurgical
- La radiothérapie doit être discutée en réunion multidisciplinaire, en complément de la chirurgie dans les formes récurrentes en alternative à une amputation / si menace vitale par syndrome compressif

Recommandations de l'O.M.I.T. pour les sarcomes

Uniquement pour les molécules onéreuses suivies par l'OMIT

Léiomyosarcomes en rechute

Traitements recommandés (AMM, SMA)	Traitements non recommandés à justifier (SMJ)
gemcitabine associé au docetaxel 2 ^{ème} ligne (Hensley ¹⁰² Look ¹⁰³)	gemcitabine / autres associations
	bevacizumab - cetuximab - irinotécan oxaliplatine - paclitaxel - pemetrexed - trastuzumab