



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS EN ONCO-UROLOGIE 2013

Contribution 2013 du CCAFU au référentiel INCa : Sarcomes du rétropéritoine

CCAFU's contribution to the French National Cancer Institute's reference frame: Retroperitoneal sarcomas

C. Avancès^a, J. Rigaud^{a,*}, P. Camparo^a, X. Durand^a,
P. Sèbe^a, A. Fléchon^a, T. Murez^a, P. Coloby^b, M. Soulié^a
et les membres du CCAFU

^aMembres du CCAFU-OGE (Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie -
sous-comité Organes génitaux externes et rétropéritoine)

^bMembre expert du CCAFU

MOTS CLÉS

Sarcome ;
Rétropéritoine ;
Diagnostic ;
Chirurgie ;
Radiothérapie ;
Pronostic

Résumé

Introduction. - Les sarcomes du rétropéritoine sont des tumeurs rares. L'objectif de cet article est de proposer des recommandations de prise en charge.

Matériel et méthodes. - Une revue de la littérature a été réalisée à partir du moteur de recherche PubMed (1985-2013) en utilisant les mots-clés *retroperitoneal sarcoma, prognosis, recurrence, surgery, radiation therapy et chemotherapy*.

Résultats. - La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne est l'examen de référence. Les autres examens sont optionnels. Le TEP-scan n'est pas indiqué au primo-diagnostic. La biopsie sous scanner réalisée par voie rétropéritonéale est recommandée et doit être systématique avant toute prise en charge devant une masse suspecte du rétropéritoine. Tout sarcome du rétropéritoine doit être enregistré et présenté en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) dédiée à la prise en charge des sarcomes (réunions régionales) avant tout geste thérapeutique. Le traitement est avant tout chirurgical avec pour objectif principal une résection en marges saines (RO). La place de la radiothérapie et de la chimiothérapie est discutée en néoadjuvant ou adjuvant en fonction des risques évolutifs et des possibilités d'exérèse. Le taux de rechute est lié au grade tumoral et aux marges chirurgicales. Le pronostic final est étroitement lié à la qualité de prise en charge initiale et au volume de cas traités par centre.

Conclusion. - Les sarcomes du rétropéritoine sont de pronostic péjoratif. La qualité de la prise en charge initiale impacte directement la survie sans récurrence et la survie globale. Le pronostic est amélioré par une prise en charge multidisciplinaire réalisée en centre référent.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jerome.rigaud@chu-nantes.fr (J. Rigaud).

KEYWORDS

Sarcoma;
Retroperitoneal;
Diagnosis;
Surgery;
Radiotherapy;
Prognosis

Abstract

Introduction. - Retroperitoneal sarcomas are rare tumours. The objective of this article is to propose management guidelines.

Material and Methods. - A review of the literature was performed using the PubMed search engine (1985-2013) with the key words: retroperitoneal sarcoma, prognosis, recurrence, surgery, radiation therapy, chemotherapy.

Results. - Chest, abdomen and pelvis computed tomography is the reference examination. Other examinations are optional. PET scan is not indicated for the primary diagnosis. CT-guided retroperitoneal biopsy is recommended and must be systematically performed before any management of a suspicious retroperitoneal mass. All retroperitoneal sarcomas must be registered and presented to a multidisciplinary consultation meeting devoted to the management of sarcomas (regional meetings) prior to any therapeutic intervention. Treatment is essentially surgical and is primarily designed to achieve negative surgical margins (R0). Neoadjuvant or adjuvant radiotherapy and chemotherapy can be proposed depending on the risk of progression and the resectability. The recurrence rate is related to tumour grade and surgical margins. The final prognosis is intimately related to the quality of initial management and the number of cases treated by each centre.

Conclusion. - Retroperitoneal sarcomas have a poor prognosis. The quality of initial management directly impacts recurrence-free survival and overall survival. The prognosis is improved by multidisciplinary management conducted in a reference centre.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les sarcomes du rétropéritoine sont des tumeurs rares (0,5 à 1 % des tumeurs malignes et 12 % des sarcomes des tissus mous) [1]. La qualité de prise en charge initiale est l'élément clé du pronostic. Il s'agit d'une approche multidisciplinaire, systématiquement discutée en RCP spécialisée et au mieux réalisée en centre référent [2]. Cet article est une mise à jour des recommandations du CCAFU de 2010 [3] en préparation d'un travail commun avec l'INCa et le réseau NetSarc pour l'écriture d'un référentiel national.

Recommandations diagnostiques

Clinique

Les symptômes sont fréquents (80 % des cas), tardifs et non spécifiques. Ils sont liés au volume tumoral (taille médiane : 18 cm) ou à son retentissement sur les organes de voisinage [1]. La découverte d'une masse rétropéritonéale impose de connaître sa nature (bénigne ou maligne), son type (primitif ou secondaire) et son origine (sarcome, lymphome ou carcinome) [2].

Imagerie

Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

Il s'agit d'un examen indispensable au diagnostic. Il permet de situer la lésion dans le rétropéritoine, d'exclure qu'un organe puisse être à l'origine de la tumeur, d'étudier la possibilité de franchissement des défilés anatomiques, d'évoquer dans certains cas la nature histologique.

Typiquement, un sarcome du rétropéritoine refoule vers l'avant les viscères abdominaux sans les détruire, il n'a pas d'artère nourricière et peut s'étendre au thorax en franchissant le hiatus diaphragmatique ou vers la racine des cuisses en franchissant l'arcade crurale [4,5]. Certains sous types

histologiques peuvent avoir des caractéristiques propres. Les liposarcomes sont de densité graisseuse et ont des cloisons vasculaires. Les histiocytomes fibreux malins peuvent avoir des calcifications dystrophiques. La disparition de la veine cave inférieure est quant à elle un signe évocateur d'un angiosarcome cave [6].

La tomodensitométrie évalue l'extension nodale et systémique, d'autant plus fréquente qu'il s'agit d'une récurrence tumorale, d'un sarcome de grade élevé ou d'un léiomyosarcome [2].

Les autres examens

Ils sont optionnels. Leur indication dépend de problématiques thérapeutiques particulières (bilan neurologique, rachidien, vasculaire).

L'échographie est un examen de débrouillage qui, en règle générale, a conduit au diagnostic. Elle peut être utile au bilan hépatique.

L'IRM est un examen optionnel. Elle peut être informative en cas d'atteinte vasculaire ou en cas d'extension foraminale. L'étude des signaux T1/T2 permet d'évoquer certains sous-types histologiques (signal adipeux des liposarcomes adipocytiques, signal comparable à celui des muscles en cas de liposarcome sclérosant, hyposignal T1 et hypersignal T2 par rapport au muscle en cas de liposarcomes myxoïdes) [7].

Le TEP-scan n'a pas de place dans le primo-diagnostic [8]. Il peut être utile lors du suivi évolutif puisque de sensibilité et de spécificité supérieures à celles du scanner en cas de rechute (Se : 66,7 % vs 58,3 % ; Sp : 100 % vs 50 %) [9].

Biopsie tumorale

Il s'agit d'un examen nécessaire. La technique de prélèvement ne doit pas disséminer la maladie. C'est pourquoi la

biopsie chirurgicale et l'abord transpéritonéal sont proscrits. L'option de choix est la biopsie rétropéritonéale sous scanner, réalisée avec une aiguille à biopsie de 18G en évitant les zones nécrotiques.

Le diagnostic de malignité est posé dans la quasi-totalité des cas, celui de sarcome dans 90 % des cas. Le sous-type tumoral peut être identifié dans 66 % des cas [10]. Le rendement de la biopsie sous scanner est identique à celui d'une biopsie extemporanée [1].

Histologie et classification

La croissance des sarcomes du rétropéritoine s'effectue par des poussées centrifuges successives qui délimitent une pseudo-capsule tumorale, toujours envahie et parfois franchie par des bourgeons tumoraux qui contaminent l'espace rétropéritonéal adjacent (*skip metastases*). Toute effraction de la pseudo-capsule tumorale provoque une dissémination tumorale (cas des tumorectomies ou des biopsies chirurgicales) [2].

L'extension à distance est rare lors du primo-diagnostic mais reste possible en situation de rechute ou lorsqu'il s'agit d'un léiomyosarcome de haut grade [11].

Les sarcomes du rétropéritoine se développent à partir des cellules conjonctives. Ils sont classés en fonction de la ressemblance avec les tissus d'origine.

Le liposarcome est la forme histologique la plus représentée (50 % des cas). Dans 28 % des cas, il s'agit d'un liposarcome différencié et dans 22 % d'un liposarcome myxoïde ou dédifférencié. Une étude cytogénétique peut être nécessaire au diagnostic positif (MDM2 et CDK4 positives dans 90 et 78 % des cas).

Un léiomyosarcome est diagnostiqué dans 18 % des cas. Leur pronostic est réservé en raison du risque de rechute locale et d'essaimage métastatique.

L'histiocytofibrome malin représente moins de 10 % des cas. La plupart des diagnostics de HFM se révèlent être au final des sous-types d'autres variétés histologiques.

Les autres sarcomes sont plus rares. Il s'agit de fibrosarcomes, de rhabdomyosarcomes, de sarcomes d'Ewing ou de tumeurs malignes d'origine nerveuse.

Quelle que soit la variété histologique, les sarcomes sont gradés selon les critères définis par la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC). Les critères pris en compte sont l'index mitotique, la différenciation cellulaire et la nécrose tumorale. La somme de chacun des

critères permet d'établir un grade qui varie de I à III (grade I : 32 % ; grade II : 34 % ; grade III : 29,5 %, tumeurs non gradées : 4,5 %) (Tableau 1) [1].

RECOMMANDATIONS DIAGNOSTIQUES

- Les symptômes sont tardifs et non spécifiques. Ils sont liés au volume tumoral.
- La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne est l'examen de référence. Les autres examens sont optionnels. Le TEP-scan n'est pas indiqué au primo-diagnostic.
- La biopsie sous scanner réalisée par voie rétropéritonéale avec une aiguille de 18G est recommandée et doit être systématique avant toute prise en charge devant une masse suspecte du rétropéritoine.
- Le compte rendu histologique doit définir le sous-type tumoral et le grade FNCLCC. Il s'agit de facteurs pronostiques essentiels.
- La croissance tumorale s'effectue par poussées centrifuges successives qui délimitent une pseudo-capsule constamment envahie.
- L'absence de cloison aponévrotique dans le rétropéritoine explique le volume tumoral élevé et le risque de franchissement des défilés diaphragmatiques ou cruraux.
- Le risque de métastases est d'autant plus important qu'il s'agit d'une rechute tumorale, d'un léiomyosarcome de grade élevé.

Recommandations thérapeutiques

Options thérapeutiques

Chirurgie

Seule la résection monobloc du compartiment anatomique considéré, sans rupture capsulaire, répond à l'objectif R0 [1]. Il faut garder à l'esprit que la capsule tumorale est toujours le siège de cellules tumorales et qu'il ne faut pas, par conséquent, faire de dissection au contact de la tumeur.

En fonction de l'extension de la tumeur, une résection des organes de voisinage peut être nécessaire et elle est fréquente (Tableau 2). La voie d'abord ne doit pas limiter l'étendue de cette résection. De ce fait, la laparotomie médiane, qui peut être étendue à la demande, est la voie d'abord élective [2,5].

Tableau 1. Grade des sarcomes des tissus mous selon la FNCLCC.

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

Tableau 2. Organes réséqués dans la série de l'AFC [1].

	Rein	Côlon	Psoas	Rate	Pancréas	Surrénale	Diaphragme	Paroi	Autres
% résection	58	39	48	58	70	57	67	49	68

Les contraintes anatomiques liées à la situation rétro-péritonéale expliquent le taux élevé de résection R1, voire R2. De ce fait, l'approche multidisciplinaire (discussion en RCP sarcome, traitement néoadjuvant ou adjuvant, intervention à plusieurs équipes chirurgicales) doit être systématique.

Radiothérapie

La radiothérapie a démontré son intérêt dans le contrôle local des sarcomes des extrémités de haut grade [2]. La localisation rétro-péritonéale complique l'irradiation en raison de la largeur des champs à traiter ou de la proximité des structures radiosensibles [12]. De ce fait, la technique d'irradiation n'est pas standardisée.

L'irradiation préopératoire délivre 50 Gy sur 4 à 5 semaines. Les viscères radiosensibles sont repoussés en dehors du champ par le volume tumoral. L'efficacité est en théorie optimisée par une meilleure oxygénation tissulaire qu'après chirurgie. L'irradiation par modulation d'intensité paraît être la technique la plus apte à reproduire le plan d'irradiation idéal [13]. Elle est en cours d'évaluation dans le protocole TOMOREP. La séquence radiothérapie néoadjuvante/chirurgie d'exérèse « compartimentale » semble être la plus adaptée [14].

L'irradiation peropératoire (RIOP) n'est applicable que sur une surface limitée distante de structures vasculaires ou nerveuses (structures radiosensibles). L'objectif est de réduire le risque de reprise évolutive à partir d'une zone R1. Elle est complétée par une irradiation externe postopératoire. Une irradiation peropératoire de 15 Gy complétée d'une irradiation externe de 45 Gy correspond à l'effet biologique d'une irradiation externe exclusive de 75 Gy [15].

L'irradiation postopératoire concerne tout ou une partie du champ opératoire. La zone à traiter peut être repérée par des clips chirurgicaux. La limite essentielle est la radiosensibilité des viscères abdominaux, les troubles vasculaires du lit tumoral induits par la chirurgie (limitation de l'effet radiobiologique) et les adhérences post opératoires (majoration des toxicités radio-induites). L'irradiation par modulation d'intensité semble en limiter la toxicité (10 % vs 27 % en cas d'irradiation conformationnelle) [15].

Chimiothérapie

La chimiothérapie est indiquée en situation métastatique ou néoadjuvante (tumeur non résécable). Le rôle de la chimiothérapie adjuvante n'est pas clairement établi. Les drogues les plus actives sont répertoriées dans le tableau 3 [3]. Le protocole de chimiothérapie de référence est le MAID (mesna, adriamycine, ifosfamide, dacarbazine). Le taux de réponse objective oscille entre 16 et 29 %, et dépend essentiellement de l'état général du patient et du grade tumoral [16].

Tableau 3. Liste des drogues actives et pourcentage de réponses objectives.

Drogues	% réponse objective
Doxorubicine	16 à 29
Méthotrexate	13
Ifosfamide	11,5 à 38
Cisplatine	13 à 15
Cyclophosphamide	12
Dacarbazine	14 à 27
Actinomycine D	17
Trabectedine	6 à 37

Indications thérapeutiques

Tout sarcome du rétro-péritoine doit être enregistré et présenté en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) dédiée à la prise en charge des sarcomes (réunions régionales) avant tout geste thérapeutique. Le réseau NetSarc assure la structuration des RCP spécialisées et a pour but de faciliter l'accès aux protocoles en cours et aux thérapies novatrices. Le traitement repose avant tout sur la chirurgie qui a pour objectif principal d'être en marges saines. La place de la radiothérapie néoadjuvante ou adjuvante et de la chimiothérapie est discutée en fonction de l'évolution tumorale et des possibilités d'exérèse. La figure 1 représente l'arbre décisionnel.

Pronostic

Le pronostic des sarcomes du rétro-péritoine est péjoratif. Dans les séries les plus optimistes, le taux de rechute tumorale est de 13 % à 1 an, 37 % à 3 ans et 50 % à 5 ans. La rechute est métastatique dans 14, 29 et 34 % des cas [3]. La survie globale est de 56,8 % à 5 ans et de 46,7 % à 7 ans [17].

Les facteurs associés à la rechute sont avant tout la qualité de l'exérèse chirurgicale, le type histologique, le grade FNCLCC et le volume de cas traités par centre [3,5].

Conclusion

Les sarcomes du rétro-péritoine sont de pronostic péjoratif. La qualité de la prise en charge initiale impacte directement la survie sans récurrence et la survie globale.

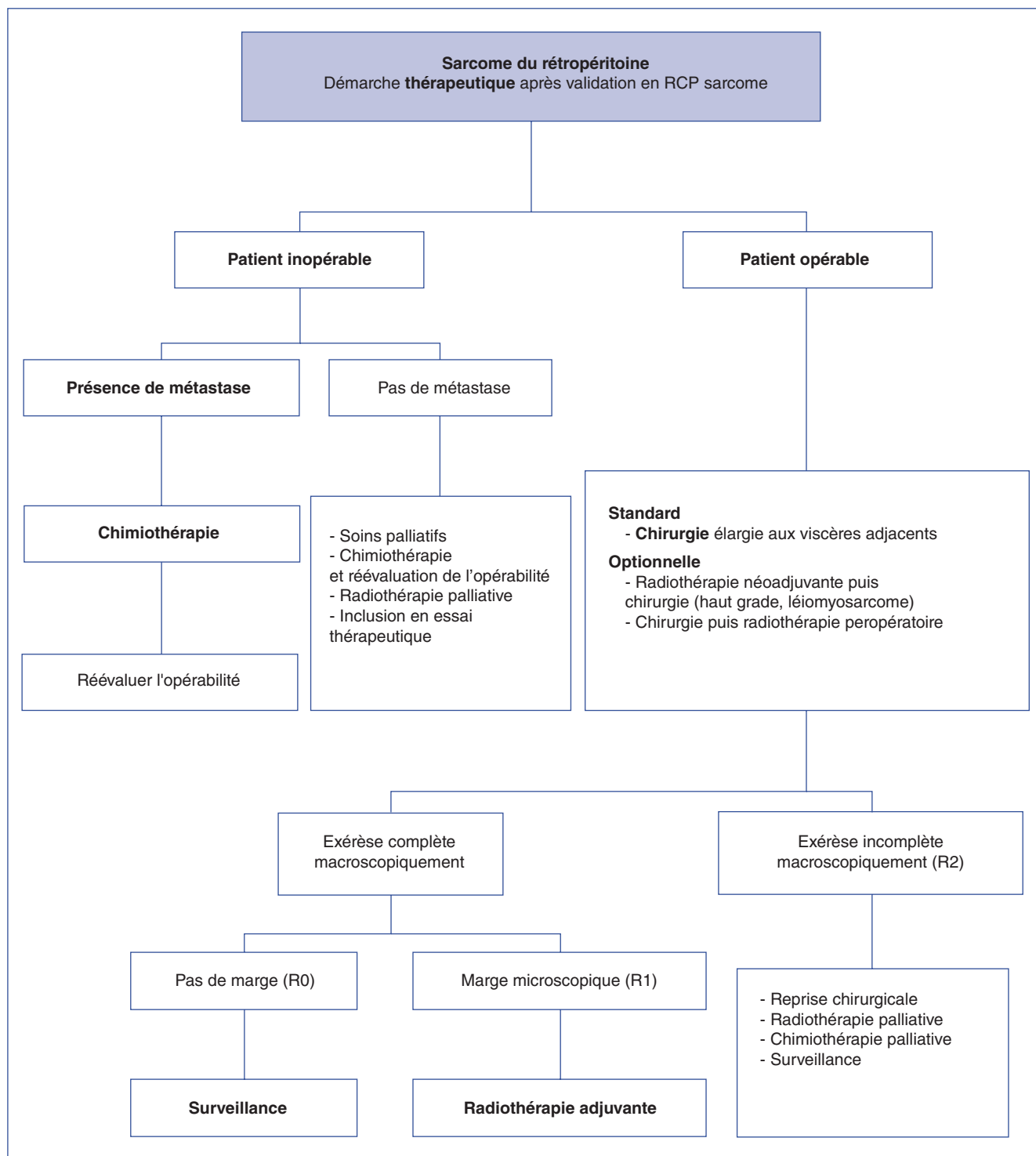


Figure 1. Modalités thérapeutiques des sarcomes du rétropéritoine.

Le traitement est avant tout chirurgical. Il s'agit d'une chirurgie d'exérèse élargie aux organes de voisinage (chirurgie « compartimentale ») qui ne doit pas se limiter à une tumorectomie empruntant le plan de la capsule chirurgicale, toujours envahie. Le pronostic est amélioré par une prise en charge multidisciplinaire réalisée en centre référent.

RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES

Le projet personnalisé de soin est défini en RCP spécialisée de sarcome.

Le traitement de choix est une chirurgie d'exérèse élargie aux organes adjacents réalisée par laparotomie médiane élargie à la demande.

Une approche multimodale (radiothérapie, chirurgie) optimise les résultats carcinologiques des tumeurs à haut risque.

La chimiothérapie n'est indiquée qu'en cas de tumeur non résécable ou métastatique. Le protocole MAID est le standard thérapeutique.

Les résultats thérapeutiques sont étroitement liés à la prise en charge initiale, à la qualité de l'exérèse chirurgicale et au volume de cas traités par centre.

Liens d'intérêts

J. Rigaud : Essais cliniques (Ligue contre le cancer INNATE PHARMA, Ipsen, Pfizer, Baxter, Lilly, Astellas, Takeda, Grunenthal) ; Rapports d'expertise (INCa) ; Conseil (Intuitive Surgical) ; Conférences : intervenant (Novartis, Ipsen, Takeda, GSK, AstraZeneca, Astellas, Intuitive Surgical) ; Conférences : auditeur (Pierre Fabre, Ipsen, Takeda, Sanofi, Astellas, Grunenthal, Intuitive Surgical).

P. Camparo : Conférences : intervenant (Sanofi).

X. Durand : Essais cliniques : (Pierre Fabre, Ipsen, Takeda) ; Conférences : intervenant (Sanofi, Janssen) ; Conférences : auditeur (Astellas).

T. Murez : Rapports d'expertise (Janssen) ; Conférences : intervenant (Sanofi) ; Conférences : auditeur (Janssen, Zambon, Ferring, Astellas, Ipsen, Takeda, Pfizer, GSK).

P. Coloby : Essais cliniques (Ferring, Sanofi Aventis) ; Conseil (Ferring, Janssen, Keocyt) ; Conférences : intervenant (Astellas, AstraZeneca, Ferring, Janssen, Novartis, Pierre Fabre, Takeda) ; Conférences : auditeur (Astellas, Ferring, GSK, Ipsen, Janssen, Novartis, Pierre Fabre, Takeda).

M. Soulié : Essais cliniques (AFU-GETUG - PHRC) ; Rapports d'expertise (HAS et INCa) ; Conseil (Boards Ferring, Sanofi, Janssen) ; Conférences : intervenant (Astellas, GSK, Ipsen, Janssen, Pierre Fabre, Novartis, Sanofi, Takeda, Zambon) ; Conférences : auditeur (Ipsen, Ferring, Janssen, Pierre Fabre).

C. Avancès, P. Sebe et A. Fléchon ont déclaré n'avoir aucun lien d'intérêts pour cet article.

Références

- [1] Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Le Cesne A, Blay JY, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol* 2009;27:31-7.

- [2] Avancès C, Camparo P, Quenet F, Durand X, Culine S, Sebe P, et al. Histoire naturelle et prise en charge des sarcomes du rétropéritoine : état des lieux par le Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie sous-comité Organes génitaux externes. *Prog Urol* 2011;21:441-7.
- [3] Avancès C, Rigaud J, Bui B, Camparo P, Culine S, Durand X, et al. Sarcomes du rétropéritoine : Contribution du CCAFU au référentiel INCa. *Prog Urol* 2010;20(Suppl 4):S290-6.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Webb EM, Wang ZJ, Westphalen AC, Nakakura EK, Coakley FV, Yeh BM. Can CT features differentiate between inferior vena cava leiomyosarcomas and primary retroperitoneal masses? *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:205-9.
- [7] Kim T, Murakami T, Oi H, Tsuda K, Matsushita M, Tomoda K, et al. CT and MR imaging of abdominal liposarcoma. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:829-33.
- [8] Roberge D, Vakilian S, Alabed YZ, Turcotte RE, Freeman CR, Hickeson M. FDG PET/CT in Initial Staging of Adult Soft-Tissue Sarcoma. *Sarcoma* 2012;2012:960194.
- [9] Niccoli-Asabella A, Altini C, Notaristefano A, Merenda N, Altieri ML, Stabile-Ianora AA, et al. A retrospective study comparing contrast-enhanced computed tomography with 18F-FDG-PET/CT in the early follow-up of patients with retroperitoneal sarcomas. *Nucl Med Commun* 2013;34:32-9.
- [10] Alford S, Choong P, Chander S, Henderson M, Powell G, Ngan S. Outcomes of preoperative radiotherapy and resection of retroperitoneal sarcoma. *ANZ J Surg* 2013;83:336-41.
- [11] Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S, Kantor G, Terrier P, Bonichon F, et al. 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.
- [12] Fein DA, Lee WR, Lanciano RM, Corn BW, Herbert SH, Hanlon AL, et al. Management of extremity soft tissue sarcomas with limb-sparing surgery and postoperative irradiation: do total dose, overall treatment time, and the surgery-radiotherapy interval impact on local control? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:969-76.
- [13] Swanson EL, Indelicato DJ, Louis D, Flampouri S, Li Z, Morris CG, et al. Comparison of three-dimensional (3D) conformal proton radiotherapy (RT), 3D conformal photon RT, and intensity-modulated RT for retroperitoneal and intra-abdominal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1549-57.
- [14] Van De Voorde L, Delrue L, Van Eijkeren M, De Meerleer G. Radiotherapy and surgery-an indispensable duo in the treatment of retroperitoneal sarcoma. *Cancer* 2011;117:4355-64.
- [15] Pezner RD, Liu A, Chen YJ, Smith DD, Paz IB. Full-dose adjuvant postoperative radiation therapy for retroperitoneal sarcomas. *Am J Clin Oncol* 2011;34:511-6.
- [16] Italiano A, Toulmonde M, Cioffi A, Penel N, Isambert N, Bompas E, et al. Advanced well-differentiated/dedifferentiated liposarcomas: role of chemotherapy and survival. *Ann Oncol* 2012;23:1601-7.
- [17] Gronchi A, Miceli R, Shurell E, Eilber FC, Eilber FR, Anaya DA, et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *J Clin Oncol* 2013;31:1649-55.