



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : sarcomes rétropéritonéaux

French ccAFU guidelines – Update 2018–2020: Retroperitoneal sarcoma

T. Murez^{a,b,*}, P.-H. Savoie^{a,c}, A. Fléchon^{a,d},
X. Durand^{a,e}, L. Rocher^{a,f}, P. Camparo^{a,g},
N. Morel-Journel^{a,h}, L. Ferretti^{a,i}, P. Sèbe^{a,j},
A. Méjean^{a,k}

^a Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie, groupe organes génitaux externes, maison de l'urologie, 11, rue Viète, 75017 Paris, France

^b Service d'urologie et transplantation rénale, CHU Lapeyronie, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France

^c Service d'urologie, hôpital d'instruction des armées Sainte-Anne, BP 600, 83800 Toulon cedex 09, France

^d Service d'oncologie médicale, centre Léon-Bérard, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France

^e Service d'urologie, hôpital d'instruction des Armées Bégin, 69, avenue de Paris, 94160 Saint Mandé, France

^f Service de radiologie, CHU Paris Sud, site Kremlin-Bicêtre, AP–HP, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

^g Centre de pathologie, 51, rue de Jeanne-D'Arc, 80000 Amiens, France

^h Service d'urologie, centre hospitalier Lyon Sud (Pierre Bénite), HCL groupement hospitalier du Sud, 69495 Pierre Bénite cedex, France

ⁱ Service d'urologie, MSP de Bordeaux-Bagatelle, 203, route de Toulouse, BP 50048, 33401 Talence cedex, France

^j Service d'urologie, groupe hospitalier Diaconesses Croix Saint Simon, 125, rue d'Avron, 75020 Paris, France

^k Service d'urologie, hôpital européen Georges-Pompidou, université Paris Descartes, AP–HP, 75015 Paris, France

Reçu le 13 août 2018 ; accepté le 14 août 2018

Disponible sur Internet le 25 octobre 2018

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : t-murez@chu-montpellier.fr (T. Murez).

MOTS CLÉS

Sarcome ;
Rétropéritoine ;
Diagnostic ;
Chirurgie ;
Radiothérapie ;
Pronostic

Résumé

Objectif. – Mise à jour des recommandations de prise en charge des sarcomes du rétropéritoine, à destination des chirurgiens urologues.

Matériel et méthodes. – Revue exhaustive de la littérature effectuée sur PubMed depuis 2016 concernant le diagnostic, le traitement et le suivi des sarcomes du rétropéritoine. Le niveau de preuve des références a été évalué.

Résultats. – La tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne est l'examen de référence d'évaluation d'une suspicion de sarcome rétro-péritonéal. L'IRM est parfois utile à la planification chirurgicale. Avant la confirmation biopsique, l'inclusion du dossier au sein du réseau français de référence en pathologie du sarcome doit être la règle. La biopsie sous scanner réalisée par voie extra-péritonéale selon une technique coaxiale est recommandée et doit être systématique avant toute prise en charge thérapeutique d'une masse tissulaire suspecte du rétropéritoine. Le traitement est avant tout chirurgical avec pour objectif principal une résection en marges saines (R0) obtenue par une chirurgie d'exérèse le plus souvent compartimentale, techniquement complexe et exigeante. La place de la radiothérapie et de la chimiothérapie au sein d'un traitement multimodal (néo adjuvant ou adjuvant) est discutée 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 SRP ont un pronostic péjoratif. La qualité de la prise en charge initiale impacte directement la survie sans récurrence et la survie globale. La prise en charge multidisciplinaire, coordonnée au sein d'un réseau de soins référent en pathologie du sarcome est une impérative nécessité.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Sarcoma;
Retroperitoneal;
Diagnosis;
Surgery;
Radiotherapy;
Prognosis

Summary

Objective. – To update French urological guidelines on retroperitoneal sarcoma.

Methods. – Comprehensive Medline search between 2016 and 2018 upon diagnosis, treatment and follow-up of retroperitoneal sarcoma. Level of evidence was evaluated.

Results. – Chest, abdomen and pelvis CT is mandatory to evaluate any suspected retroperitoneal sarcoma. MRI sometimes helps surgical planning. Before histological confirmation through biopsy, the patient must be registered in the French sarcoma pathology reference network. The biopsy standard should be an extraperitoneal coaxial percutaneous sampling before any retroperitoneal mass therapeutic decision. Surgery is retroperitoneal sarcoma cornerstone. The main objective is grossly negative margins and can be technically challenging. Multimodal treatment risks and benefits must be discussed in multidisciplinary teams. The relapse rate is related to tumor grade and surgical margins.

Conclusion. – Retroperitoneal sarcoma prognosis is poor and closely related to the quality of initial management. Centralization through dedicated sarcoma pathology network in a high-volume center is mandatory.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

CCAFU	Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie
CT	Chimiothérapie
INCA	Institut national du cancer
IRM	Imagerie par résonance magnétique
PPS	Programme personnalisé de soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RT	Radiothérapie

SRP Sarcome rétro péritonéal
TEP 18FDG tomographie par émission de positons

Introduction

Les sarcomes du rétropéritoine (SRP) sont des tumeurs malignes rares (0,5 à 1 % des tumeurs malignes) [1,2]. La localisation rétropéritonéale représente 12 % à 15 % des sarcomes des tissus mous [3] et certains types histologiques y sont davantage représentés [1].

La grande majorité des SRP sont sporadiques, néanmoins 2 facteurs de risque sont identifiés [2] :

- la radiothérapie est pourvoyeuse de sarcomes radio-induits (principalement histiocytofibromes malins, ostéosarcomes extra-squelettiques et fibrosarcomes), caractérisés par leur agressivité et leur pronostic sombre ;
- plusieurs maladies héréditaires peuvent comporter une dégénérescence sarcomateuse des tissus mous comme la neurofibromatose de type I (associée au schwannome malin), les altérations du gène RB ou la maladie de Li Fraumeni (altération du gène suppresseur de tumeur TP53).

La croissance des SRP s'effectue par poussées centrifuges successives qui délimitent une pseudo-capsule tumorale, toujours envahie et parfois franchie par des bourgeons tumoraux qui contaminent l'espace rétropéritonéal adjacent [2]. Toute effraction de la pseudo-capsule (tumorectomie ou par biopsie chirurgicale) provoque une dissémination tumorale.

Diagnostic clinique

Circonstances cliniques révélatrices

Les SRP sont de volume tumoral important au moment du diagnostic eu égard à l'espace dont ils disposent dans le RP (18 cm de grand axe médian [4]).

En dehors des diagnostics fortuits sur une imagerie non dédiée, les douleurs (lombaire, abdominale), et les compressions urétérales ou du grêle sont les principales circonstances diagnostiques [5]. La découverte de telles tumeurs doit faire suspecter l'existence d'un SRP jusqu'à la preuve histologique du contraire.

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

Imagerie

Scanner thoraco-abdomino-pelvien (TDM TAP)

La TDM TAP avec injection de produit de contraste est indispensable à la démarche diagnostique et à l'élaboration du projet thérapeutique [6] :

- évoquer le diagnostic positif : devant une lésion localisée au rétropéritoine, non développée aux dépens d'un organe. Le caractère rétropéritonéal est parfois difficile à évaluer lorsque les masses sont volumineuses mais le déplacement des organes rétropéritonéaux est un indice utile. La tumeur peut franchir des défilés anatomiques, ce qui est caractéristique du mode de développement : vers la racine des cuisses sous l'arcade crurale ; vers le thorax en franchissant le hiatus diaphragmatique ; vers le scrotum au travers l'orifice inguinal ; à travers le foramen obturateur. Le SRP n'a classiquement pas d'artère nourricière ;
- évoquer dans certains cas la nature histologique : les liposarcomes ont des composantes de densité graisseuse et comportent des cloisons vascularisées. La disparition de la veine cave inférieure est quant à elle un signe évocateur d'un sarcome de la veine cave (léiomyosarcome, angiosarcome) ;

- planifier la procédure biopsique de la tumeur primitive ou d'une métastase ;
- réaliser le bilan d'extension ganglionnaire et systémique (jusqu'à 50 % de métastases pulmonaires au diagnostic de léiomyosarcome) ;
- étudier les critères de résécabilité afin d'anticiper la stratégie thérapeutique à venir. Les rapports avec l'axe aortique, l'ostium artériel mésentérique supérieur, la racine du mésentère, la veine cave rétro-hépatique, le pédicule hépatique sont des éléments discriminants en termes de résécabilité.

IRM

L'IRM sera indiquée chez le patient allergique aux produits de contrastes iodés, en complément d'un scanner sans injection ou dans les cas d'analyse difficile au scanner. L'extension musculaire, osseuse, foraminale ou vasculaire pourra ainsi être mieux précisée.

Dans le pelvis, l'IRM peut être utile pour délimiter la lésion (muscles pelvi-trochantériens et plancher du périnée, foramen ischiatique, rapports vasculaires et nerveux).

Le protocole d'IRM inclut des séquences classiques T1 et T2, des séquences avec saturation de graisse, des séquences de diffusion et des séquences dynamiques après injection de Gadolinium. L'antenne corps permet d'étudier les limites de la tumeur dans tous les plans.

Lorsque la radiothérapie est considérée, elle permet de délimiter le volume de traitement, qui pour être optimal inclura l'œdème péri-tumoral [6].

Autres examens

L'échographie ne permet pas d'éliminer le diagnostic, mais peut permettre la découverte initiale d'une masse amorçant la démarche diagnostique.

La TEP-18FDG n'est pas indiquée dans le diagnostic initial étant donné la variabilité des types histologiques et grades rencontrés. Elle n'est pas assez discriminante pour distinguer les sarcomes de bas grade des tumeurs bénignes [6]. Elle peut néanmoins trouver une place dans le suivi évolutif d'une tumeur en récurrence étant donné sa sensibilité et spécificité supérieure à celle du scanner dans cette situation [7].

La scintigraphie osseuse peut trouver un intérêt dans le diagnostic différentiel d'une tumeur primitive osseuse à extension de contiguïté aux parties molles adjacentes.

Dans les cas où l'exérèse concernera un des reins, une évaluation biologique et par scintigraphie DMSA de la fonction rénale est recommandée [8], permettant d'anticiper une éventuelle prise en charge néphrologique.

Démarche diagnostique

RCP

Dès lors que le SRP est suspecté, et avant la réalisation de la biopsie, le dossier doit être discuté en RCP (Fig. 1). Le réseau français de référence en pathologie des sarcomes peut être sollicité, comprenant 3 centres coordonnateurs

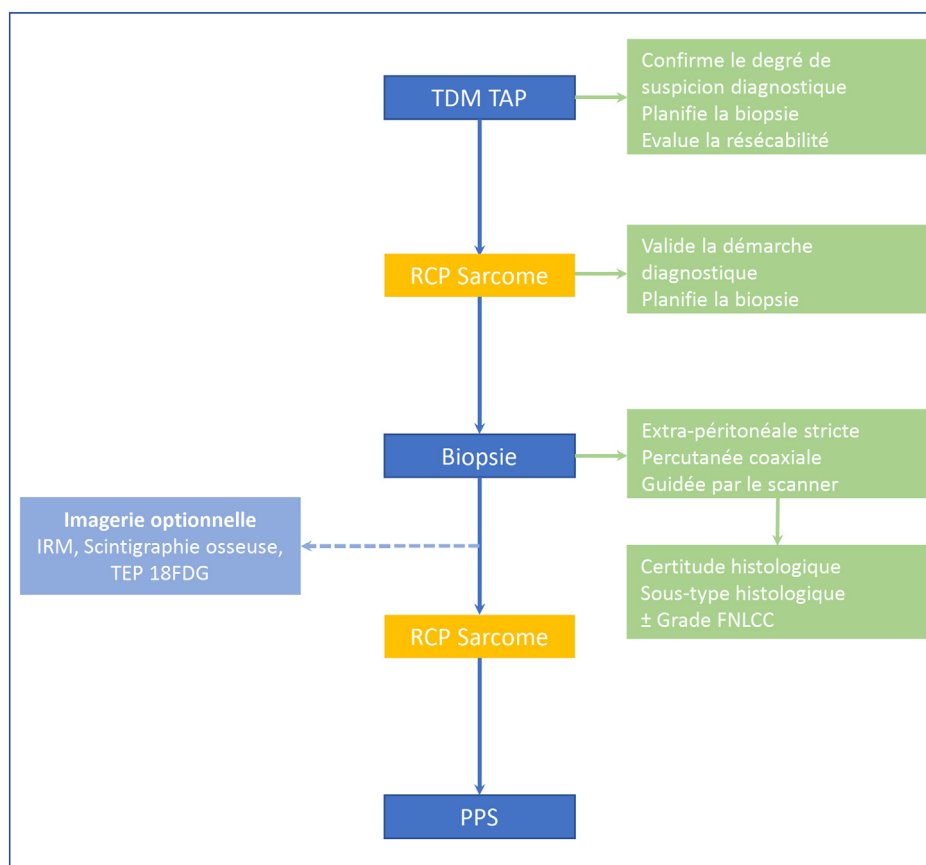


Figure 1. Démarche diagnostique du SRP.

et 19 centres référents (www.infosarcomes.org) répartis sur le territoire national.

Cette attitude permet de confirmer le degré de suspicion, d'optimiser la biopsie (rendement et sécurité contre la dissémination), de planifier et d'anticiper la stratégie thérapeutique obligatoirement multidisciplinaire, souvent multimodale et, dans tous les cas, hautement spécialisée.

Procédure biopsique

Bien qu'évoqué à l'imagerie, le diagnostic positif sera histologique, par la biopsie. Cette attitude permet de redresser plusieurs diagnostics différentiels parmi lesquels les tumeurs bénignes, les tumeurs germinales extra gonadiques, les lymphomes [6,9]. Les SRP ne représentent qu'un tiers des tumeurs rétropéritonéales [10].

La biopsie percutanée guidée par l'imagerie est moins invasive. Elle est réalisée par voie extra-péritonéale sur un trajet court, par mandrin protégé (aiguille coaxiale) [6,9]. Elle est actuellement le standard de prélèvement [10]. Le guidage par scanner aide à choisir le trajet et une zone d'intérêt tissulaire (hors nécrose et zone kystique, de préférence dans la portion la moins adipeuse) [6]. Lorsque techniquement et raisonnablement possible, le prélèvement doit concerner différentes zones. Le diamètre de l'aiguille est choisi par le radiologue, en fonction du trajet, des risques hémorragiques : une aiguille de 18 ou

mieux 16G permet en général un diagnostic histologique. Le risque de contamination du trajet est faible bien qu'existant et il ne semble pas être associé à davantage de récurrence locale [9]. Le trajet peut être tatoué pour repérage ultérieur permettant l'excision [8]. Lorsque le diagnostic n'était pas attendu, le trajet biopsique pourrait être concerné par l'acte chirurgical d'exérèse.

Il a été recommandé d'adresser un prélèvement à l'état frais au laboratoire d'anatomie pathologique pour envisager une congélation en fonction de l'abondance de matériel biopsique et permettre la réalisation ultérieure de tests moléculaires [8]. Désormais les études moléculaires peuvent être réalisées sur tissus fixés en formol et inclus en paraffine.

La biopsie chirurgicale pourrait fournir davantage de matériel mais son indication doit être balancée par le risque d'essaimage résultant de l'effraction de la pseudocapsule. Elle relève d'une décision de centre de référence [8]. Elle doit être strictement extrapéritonéale du fait du risque important de dissémination au péritoine. La voie d'abord doit être réséquée lors du traitement définitif. Les voies transsphinctérienne et transvaginale doivent être proscrites eu égard à l'affinité des récurrences pour les cicatrices qui péjore dans ces situations le pronostic fonctionnel.

Quelle que soit la modalité de prélèvement, l'approche trans-péritonéale doit être le dernier recours diagnostique, après discussion du dossier en concertation pluri-disciplinaire spécialisée [6].

Diagnostic histologique

Les SRP se développent à partir des cellules mésenchymateuses. Ils sont classés en fonction de leur ressemblance avec les tissus d'origine.

Le **liposarcome** est la forme histologique la plus fréquente (30 à 60 % des cas) [6,11]. Il s'agit d'une tumeur localement agressive composée de tissu adipeux mature avec présence d'atypies dans les adipocytes et/ou les cellules stromales. Le liposarcome est sous-divisé en forme bien différenciée (45,8 % des cas), dédifférenciées (44,8 %), myxoïde (4,7 %) et pléomorphe (0,8 %) [11]. Les formes indifférenciées y associent une composante non adipocytaire de haut grade. Dans les cas douteux, le diagnostic histologique a pu être conforté par analyse cytogénétique avec la mise en évidence d'une amplification des gènes MDM2 et CDK4 par FISH [1] (positives dans 90 et 78 % des cas) ou immunohistochimie (moins sensible sur un matériel biopsique limité [11]). Le CDK4 présentant un trop faible rendement, la seule recherche de MDM2 peut suffire, assurée en FISH ou en CISH (hybridation in situ colorimétrique). Les lipomes étant extrêmement rares dans le rétropéritoine, le diagnostic ne devrait pas être posé sans cette évaluation du MDM2. La forme dédifférenciée est à l'inverse très fréquente dans le rétropéritoine et peut également être retrouvée au niveau du cordon spermatique [1].

Le **léiomyosarcome** (20 à 30 % des cas) [6,11] comprend des cellules à différenciation musculaire lisse. Les localisations rétropéritonéales et pelviennes sont les plus

fréquentes. Une masse développée aux dépens d'un vaisseau du rétropéritoine (veine cave inférieure, aorte, vaisseaux gonadiques notamment) est évocatrice [11]. Le léiomyosarcome est parmi les sarcomes biologiquement les plus agressifs et sont caractérisés par un haut taux de mortalité [1].

Le terme **histiocytofibrome** malin représentait moins de 10 % des cas [11]. La plupart des diagnostics d'HFM se révélait être finalement des sous-types d'autres variétés histologiques indifférenciées, souvent de type liposarcome. En pratique, ce terme ne devrait plus être employé.

Les autres sarcomes sont plus rares [11] : fibrosarcome, rhabdomyosarcome, synoviosarcome, sarcome d'Ewing ou schwannome malin.

Classification

Les principaux critères pronostiques sont la taille, le type histologique et le grade selon les critères définis par la fédération de lutte contre le cancer (FNCLCC). Les léiomyosarcomes et les angiosarcomes sont des tumeurs agressives pour qui le grade histologique n'est pas un critère discriminant. Par ailleurs, quel que soit le sous-type histologique, les critères pris en compte pour définir le grade FNCLCC sont l'index mitotique, la différenciation cellulaire et la nécrose tumorale. La somme de chacun des critères permet d'établir un score qui varie de 2 à 8, traduit en 3 grades (Tableau 1) [14].

La classification TNM des sarcomes du rétropéritoine est principalement déterminée par la taille tumorale [12] (Tableau 2). Cette classification est l'objet de critiques,

Tableau 1 Grade des sarcomes des tissus mous selon la FNCLCC : GX (grade ne pouvant être établi), G1 (somme des scores : 2–3), G2 (somme des scores : 4–5), G3 (somme des scores 6–7–8).

	Différenciation tumorale	Index mitotique	Nécrose tumorale
Score 0			Absente
Score 1	Ressemblance à un tissu normal	0 à 9 mitose/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 Classification TNM 2017 des sarcomes rétropéritonéaux.

T – tumeur primitive (suffixe m si multiples primitifs)	
Tx	Non évaluable
T0	Pas de tumeur primitive identifiée
T1	Tumeur de grand axe ≤ 5 cm
T2	Tumeur de grand axe > 5 cm et ≤ 10 cm
T3	Tumeur de grand axe > 10 cm et ≤ 15 cm
T4	Tumeur de grand axe > 15 cm
N – Ganglions rétropéritonéaux (suffixe sn en cas d'identification par sentinelle ou f en cas d'identification par cytoponction/biopsie)	
N0	Pas de ganglion pathologique ou statut inconnu
N1	Présence de ganglions pathologiques
M – Métastases à distance	
cM0	Absence de métastase
cM1	Présence de métastase à distance
pM1	Présence de métastase à distance confirmée microscopiquement

Tableau 3 Stades AJCC selon le stade TNM et le grade FNCLCC.

Stade	T	N	M	Grade
IA	T1	N0	M0	G1, GX
IB	T2–T4	N0	M0	G1, GX
II	T1	N0	M0	G2, G3
IIIA	T2	N0	M0	G2, G3
IIIB	T3–T4	N0	M0	G2, G3
	Tout stade T	N1	M0	Tout grade
IV	Tout stade T	Tout stade N	M1	Tout grade

notamment en ce qui concerne le stade T car la taille médiane au diagnostic classe la majorité des SRP en stade T4 [13]. Ce manque de discrimination rend la classification TNM moins pertinente que le seul critère de taille.

Les stades AJCC sont définis par synthèse du stade TNM et du grade FNCLCC [12] (Tableau 3). Cette stadification simple pourrait être insuffisante et l'évaluation du pronostic serait davantage discriminante en tenant compte : de la taille tumorale, du type histologique (favorable/défavorable) et du grade FNCLCC [4]. De multiples nomogrammes ont été développés, dont certains spécifiques du sarcome rétro-péritonéal [15].

Traitement

Chirurgie à visée curative

Pierre angulaire du traitement à visée curative, la chirurgie d'exérèse des SRP répond à des impératifs carcinologiques de qualité résécabilité (Fig. 2). Une résection macroscopiquement complète améliore la survie mais le taux de récurrence locale est globalement élevé [10].

Il s'agit d'une chirurgie difficile, techniquement complexe relevant d'une équipe multidisciplinaire. La morbidité est importante, y compris dans des centres de référence : le groupe de travail trans-atlantique des sarcomes rétro-péritonéaux rapportait rétrospectivement sur 1007 résections un taux de 16,4 % de complications Clavien-Dindo ≥ 3 (notamment en cas de résection vasculaire majeure ou chirurgie pancréatique) et 1,8 % de décès à 30 jours [16].

Impératifs carcinologiques

L'objectif carcinologique est la résection monobloc de la tumeur en marge saine microscopique (R0), ce d'autant qu'il n'existe aucun traitement de rattrapage systémique d'une chirurgie macroscopiquement incomplète et que l'effraction tumorale favorise la dissémination péritonéale (sarcomatose). La pseudo capsule qui entoure le sarcome est constituée d'un front de cellules tumorales densifiées qui ne constitue pas un plan de clivage pertinent.

La notion de chirurgie compartimentale est dérivée des principes des sarcomes des extrémités pour lesquels une marge de muscle sain enveloppant la tumeur est systématiquement prélevé [10].

Compte tenu de l'exiguïté extrême des espaces anatomiques péritumoraux, s'agissant de volumineuses tumeurs refoulant les viscères adjacents, il faut envisager l'exérèse

d'un quadrant abdominal emportant au moins les organes refoulés et parfois les organes au contact [17]. Ceci est particulièrement vrai pour l'intestin grêle et le tractus urinaire supérieur. Un geste orthopédique peut être nécessaire pour l'exposition très large requise pour cette chirurgie compartimentale monobloc (rachis, sacrum).

Si l'objectif de cette chirurgie est d'atteindre un objectif de marges macroscopiquement saines, il expose à une morbidité plus importante, en particulier lorsque le duodénum, les gros vaisseaux, le pancréas ou des nerfs majeurs sont impliqués [10]. Une équipe multidisciplinaire dédiée semble indispensable à l'élaboration du plan thérapeutique et à sa mise en œuvre avec la moindre morbidité [18].

En l'absence d'étude randomisée évaluant le bénéfice de la chirurgie large, certains évoquent le recours à une stratégie reposant sur des données anatomiques et histologiques [10], les patients pouvant le plus bénéficier de cette chirurgie étant ceux porteurs d'un sous-type agressif comme le liposarcome différencié de haut grade [10]. Dans d'autres cas, une chirurgie R0 large serait suffisante correspondant à une résection en marge saine avec un liseré de tissu sain sans sacrifice d'organe systématique.

Résécabilité

Les possibilités techniques d'exérèse chirurgicale ou résécabilité de la tumeur influent lourdement la stratégie thérapeutique. Là encore, l'expertise d'un centre référent est particulièrement requise afin d'évaluer le risque vital péri opératoire et la profondeur du préjudice fonctionnel (longueur du grêle, tractus urogénital).

Le taux de résécabilité des tumeurs atteint aujourd'hui 80 %. Le principal critère de non résécabilité de la tumeur est l'engainement circulaire de l'artère mésentérique supérieure. A contrario, l'extension intrarachidienne par un trou de conjugaison, l'envahissement ou l'extension circonférentielle de l'aorte, l'envahissement de la veine cave, le caractère pan abdominal nécessitent des adaptations techniques permettant une résection dans des conditions acceptables.

Chirurgie de seconde intention

La récurrence locale survient dans 22 à 84 % des cas en fonction du sous type histologique, du grade et de la qualité de l'exérèse initiale [10].

Si 85 % des SRP opérés en intention curative peuvent aboutir à une résection macroscopiquement complète (R0/R1) lors de la première chirurgie, ce taux est inférieur à 50 % en chirurgie de seconde intention [19].

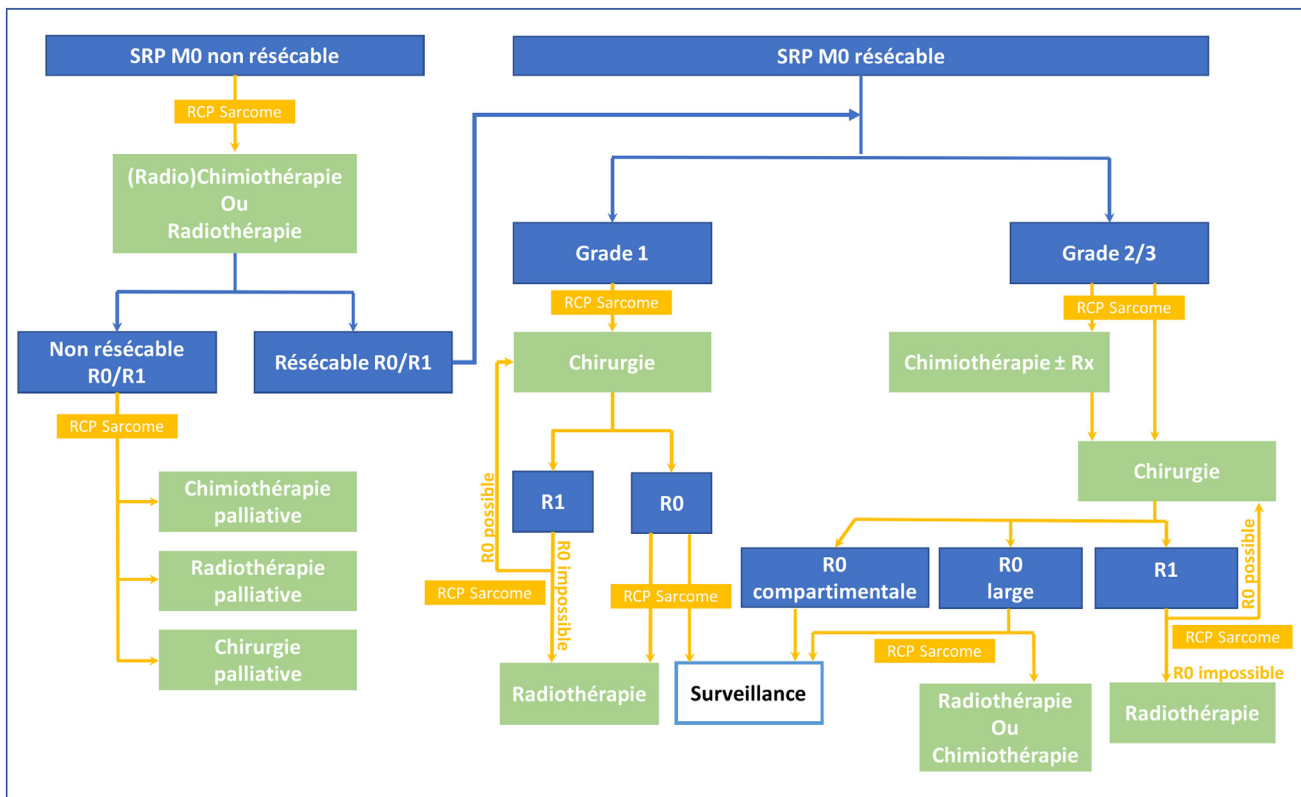


Figure 2. Démarche thérapeutique du SRP localisé.

La résection R0 d'une récurrence de SRP peut être interprétée comme la seule option curative mais les chances limitées de survie sans progression doivent être identifiées par la RCP pour balancer l'indication de chirurgie large avec sacrifice d'organe/fonction [20]. La morbi/mortalité est importante aussi l'évaluation de l'état général du patient est un critère important de sélection [20] afin d'éviter une altération de la qualité de vie lorsque la guérison ne sera pas assurée [19].

La probabilité de résection complète réduit avec le nombre de récurrence [19] et la notion de morcellation dans le champ de la tumeur initiale. Le pronostic s'aggrave avec le nombre de nodules de carcinose péritonéale [20].

Un traitement néo-adjuvant peut être indiqué particulièrement dans les cas de léiomyosarcome, liposarcome dédifférencié, sarcome pléomorphe, tumeurs fibreuses solitaires et synoviosarcome [20].

Les métastases viscérales sont présentes dans 10–20 % des cas au diagnostic et rarement le site de première récurrence de la maladie [19]. La métastastomie pourrait présenter un bénéfice de survie chez certains patients oligométastatiques sélectionnés [20]. L'exérèse chirurgicale des métastases pulmonaires, quel qu'en soit le nombre a montré un bénéfice en survie [19], ce qui n'est pas le cas pour les métastases hépatiques où la chirurgie n'est pas le standard [17].

En présence d'une récurrence synchrone abdominale et à distance, le traitement systémique doit être considéré en premier au sein d'une approche multimodale [10,20].

Radiothérapie

L'intérêt de l'adjonction de la radiothérapie est soutenu par un faible niveau de preuve et repose essentiellement sur l'extrapolation des résultats démontrés pour le contrôle local des sarcomes des extrémités de haut grade, avec parfois des technologies d'irradiation anciennes [21].

La localisation rétropéritonéale, la proximité de structures radiosensibles compliquent les modalités d'irradiation.

Le moment de la radiothérapie est sujet à controverse :

- **la radiothérapie néoadjuvante** repose sur l'optimisation théorique de l'oxygénation tissulaire avant chirurgie, un contournage plus aisé, l'intérêt du refoulement des organes radiosensibles par la tumeur, ainsi protégés, et un niveau de dose plus faible qu'en adjuvant. Des études rétrospectives sont favorables à cette modalité en ce qui concerne la survie globale mais ne livrent pas tous les détails attendus concernant notamment la récurrence et la toxicité [21]. La dose recommandée est de 50–50,4 Gy en fractions de 1,8–2 Gy et des boosts peuvent être additionnés sur les zones à risque de marges positives [21]. La chirurgie sera proposée 4 à 8 semaines après la fin de la radiothérapie. L'étude randomisée prospective EORTC STRASS (NCT01344018) dont les inclusions sont terminées randomisait les patients atteints de SRP non métastatique entre chirurgie seule et radiothérapie néoadjuvante puis chirurgie. L'objectif principal est la survie sans récurrence

intra-abdominale. Ses résultats seront déterminants dans les indications futures de radiothérapie ;

- la **radiothérapie adjuvante** postopératoire concerne tout ou partie du champ opératoire, pouvant être repéré par des clips chirurgicaux. Les données de survie globale provenant de la base SEER sont contradictoires [21,22]. La principale limite est la morbidité tardive, rapportée entre 5 et 40 % des cas pour des doses de 50 à 60 Gy [21]. L'utilisation de « spacers » (notamment de prothèses mammaires, pour éloigner les anses intestinales de la zone à irradier) a été rapportée, non sans morbidité [21] ;
- les résultats de la **curiethérapie et de la radiothérapie peropératoire** ont été mitigés et associés à une morbidité significative [21]. Le taux de complications digestives doit d'ailleurs faire renoncer à la curiethérapie dans la partie haute de l'abdomen [23] ;
- **des thérapies émergentes** (protons, ions carbone) sont développées afin d'améliorer l'efficacité et de réduire la radiotoxicité de ces modalités adjuvantes [21].

Au total, la radiothérapie en traitement multimodal associé à la chirurgie semblerait pouvoir améliorer le contrôle local, selon certaines modalités (plutôt préopératoire) et pour certaines tumeurs (bien circonscrites, haut grade) qui nécessitent d'être mieux identifiées par l'inclusion dans des essais prospectifs.

Chimiothérapie

Le rationnel de l'utilisation de la chimiothérapie périopératoire dans le SRP s'appuie sur des notions telles que la cytoréduction préopératoire, la stérilisation micrométastatique, l'évaluation de la chimio-sensibilité sur les spécimens de résection :

- **en situation néo adjuvante**, la chimiothérapie permet d'obtenir des réponses objectives de l'ordre de 21–33 % (seul le liposarcome bien différencié n'est pas chimio-sensible) [11] notamment sur le volume tumoral. Les intérêts théoriques sont à la fois locaux (chirurgie davantage conservatrice, seuil de résécabilité abaissé) et systémiques (destruction des micrométastases). Elle est discutée pour de larges tumeurs de haut grade, notamment lorsqu'une néphrectomie associée est anticipée [13]. Les molécules classiquement utilisées sont l'ifosfamide et la doxorubicine [11] ;
- **en situation adjuvante**, la CT semble apporter un bénéfice sur la récurrence locale, mais aucune étude n'a montré de bénéfice en survie globale concernant spécifiquement le SRP [24–26] ;
- la **chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale** ne semble pas apporter de bénéfice par rapport à la chirurgie dans les cas de sarcomatose péritonéale [27] mais aurait apporté une amélioration du contrôle local et de la survie sans récurrence sans gain de survie globale dans une étude de phase III [13] ;
- de nouvelles drogues (TNF), de nouvelles voies d'administration sont en cours d'évaluation, rappelant l'importance de l'inclusion des patients dans les essais.

Si le SRP d'emblée métastatique est rare, environ 1/3 des cas connaissent une évolution systémique au décours de leur évolution, volontiers concomitante d'une récurrence locale.

Dans ces situations, la CT trouve une indication palliative, pour un bénéfice modeste. Les drogues de référence sont l'adriamycine, l'ifosfamide, la doxorubicine, la trabectedine et le pazopanib. Le taux de réponse objective oscille entre 16 et 29 %, selon l'état général du patient et le grade tumoral.

Recommandations thérapeutiques pour le SRP

La stratégie thérapeutique doit être définie dès la prise en charge initiale, coordonnée par un centre de référence en pathologie du sarcome.

La chirurgie d'exérèse ± compartimentale est la pierre angulaire du traitement des formes localisées ou localement avancées.

Le traitement multimodal, adjuvant ou néo adjuvant, par radiothérapie ou chimiothérapie optimise les résultats carcinologiques des tumeurs à haut risque (sans toutefois apporter de bénéfice en survie) et doit être discuté au sein d'une RCP référente.

L'inclusion dans des essais thérapeutiques doit être proposée aux patients atteints de SRP afin de définir les standards de traitement encore en évaluation.

La survie globale et la survie sans récurrence sont liées à la qualité de la prise en charge de première intention, notamment de l'exérèse chirurgicale, ainsi qu'au volume de cas traité par centre.

Pronostic

Le pronostic des SRP est globalement péjoratif. La qualité d'exérèse est le facteur pronostique le plus significatif en analyse multivariée (R2 21 mois de survie médiane vs R0/R1 69 mois). Le caractère R2 prédit indépendamment le risque de mortalité spécifique [28]. Le volume de cas traités par centre est prédictif des suites oncologiques [29].

Les taux de survie globale à 5 et 10 ans sont de 67 et 46 %, de récurrence locale de 26 % et 35 %, de dissémination métastatique de 21 % et 21,5 % respectivement [30].

De nombreux facteurs impactent de manière indépendante ces chiffres parmi lesquels l'âge, la taille de la tumeur, le sous type histologique, le grade FNCC, la multifocalité et la qualité de l'exérèse chirurgicale. Un nomogramme intégrant ces données, ayant fait l'objet d'une validation externe est disponible, permettant d'intégrer à la stratégie thérapeutique une dimension prospective [31]. Pour autant les nomogrammes disponibles sont nombreux, et il est difficile de substituer le raisonnement clinique à leur utilisation sans savoir lequel correspond le mieux à la population prise en charge [31].

Les traitements multimodaux complémentaires à la chirurgie influent également les chiffres de survie, mais diversement en fonction des sous types histologiques. Ainsi, le fibrosarcome bien différencié est favorablement impacté par un traitement adjuvant pour la récurrence locale, alors que le leiomyosarcome ne l'est pas [30].

Le grade est un puissant facteur pronostic indépendant de survie sans récurrence (Tableau 4) [32].

Tableau 4 Pronostic carcinologique en fonction du sous type et du grade histologique.

	Survie globale à 5 ans (%)	Récidive locale (%)	Dissémination métastatique (%)
Liposarcome grade 1	87	18	0
Liposarcome grade 2	54	44	9
Liposarcome grade 3	41	33	44
Léiomyosarcome	58	5	55

La récurrence locale et son traitement sont les facteurs principaux de décès spécifique dans le sarcome rétro-péritonéal [20,33]. Le pronostic est globalement sombre en cas d'atteinte métastatique, y compris en ayant recours aux thérapies systémiques [19].

La survie globale a été rapportée à 33, 25 et 12 mois après récurrence locale, systémique et mixte, soit des taux de survie à 5 ans de 29 %, 20 % et 14 %. La durée de l'intervalle avant récurrence est alors un critère pronostic majeur [34].

Suivi

Les recommandations de suivi se fondent principalement sur l'extrapolation des données acquises de la prise en charge des sarcomes des extrémités [33].

Les taux de récurrence locale rapportés par le TARPSWG étaient de 25,9 % à 5 ans et 35 % à 10 ans [33] confortant un suivi d'au moins 10 ans, qui pour certains doit être réalisé à vie [6] du fait de l'existence de récurrences après 15–20 ans (sans atteindre de plateau) [19].

Les modalités de récurrence (délai, multifocalité, site), principalement locales, sont conditionnées par le type histologique initial et le grade. L'imagerie de suivi est le principal mode de révélation de la récurrence dans la mesure où les symptômes sont longtemps aspécifiques [33].

Chez un patient en réponse complète, la TDM-TAP avec injection de produit de contraste est l'examen de référence. En cas de liposarcome bien différencié/bas grade, le risque métastatique étant classiquement faible voire nul, le scanner thoracique pourrait être remplacé par une simple radiographie thoracique en 2 incidences [33].

Les recommandations de suivi ne sont pas strictement concordantes selon les sociétés savantes. Certaines n'ont pas défini de protocole spécifique à la localisation rétro-péritonéale. Il semble raisonnable de proposer [33] :

- pour les formes histologiques indolentes (comme le liposarcome de bas grade/bien différencié) : scanner abdomino-pelvien tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuel ;
- pour les formes histologiques agressives (comme le liposarcome différencié et le léiomyosarcome de grade intermédiaire à haut) : scanner thoraco-abdomino-pelvien tous les 3–4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis une fois par an.

Conclusion

Le SRP est une tumeur rare à laquelle les urologues sont volontiers confrontés en première intention diagnostique. Or, une clé du pronostic réside justement dans la prise en

charge initiale. Il est fondamental que le message de multidisciplinarité et de coordination au sein d'un réseau référent sarcome soit entendu et compris.

Déclaration de liens d'intérêts

PC, XD, LF, TM, LR et PS déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

AF : co-investigateur GETUG AFU 27.

AM : interventions Pfizer, Ferring, Ipsen, BMS.

NMJ : consultant Coloplast, Boston scientifique ; investisseur principal Soby.

PHS : BMS, Novartis, Janssen, Boston Scientific.

Pour toute information complémentaire, consultez les liens <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/avancee> et https://www.has-sante.fr/portail/jcms/sd_700659/fr/declaration-publique-d-interets-portlet=sd_700659&text.

Références

- [1] Renne SL, Iwenofu OH. Pathology of retroperitoneal sarcomas: a brief review. *J Surg Oncol* 2018;117(1):12–24.
- [2] Dangoor A, Seddon B, Gerrand C, Grimer R, Whelan J, Judson I. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Clin Sarcoma Res* 2016;6:20.
- [3] Toulmonde M, Bonvalot S, Méeus P, Stoeckle E, Riou O, Isambert N, et al. Retroperitoneal sarcomas: patterns of care at diagnosis, prognostic factors and focus on main histological subtypes: a multicenter analysis of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2014;25(3):735–42.
- [4] Cates JMM. Performance analysis of the american joint committee on cancer 8th edition staging system for retroperitoneal sarcoma and development of a new staging algorithm for sarcoma-specific survival. *Ann Surg Oncol* 2017;24(13):3880–7.
- [5] Murez T, Fléchon A, Rocher L, Camparo P, Morel-Journel N, Savoie P-H, et al. [CCAFU french national guidelines 2016-2018 on retroperitoneal sarcoma]. *Prog Urol* 2016;27(Suppl 1):S183–90.
- [6] Messiou C, Morosi C. Imaging in retroperitoneal soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol* 2018;117(1):25–32.
- [7] Roberge D, Vakilian S, Alabed YZ, Turcotte RE, Freeman CR, Hickerson M. FDG PET/CT in initial staging of adult soft-tissue sarcoma. *Sarcoma* 2012;2012 [960194].
- [8] Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29846498>.
- [9] Van Houdt WJ, Schrijver AM, Cohen-Hallaleh RB, Memos N, Fotiadis N, Smith MJ, et al. Needle tract seeding following core biopsies in retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(9):1740–5.

- [10] Fairweather M, Gonzalez RJ, Strauss D, Raut CP. Current principles of surgery for retroperitoneal sarcomas. *J Surg Oncol* 2018;117(1):33–41.
- [11] Pham V, Henderson-Jackson E, Doepker MP, Caracciolo JT, Gonzalez RJ, Druta M, et al. Practical issues for retroperitoneal sarcoma. *Cancer Control* 2016;23(3):249–64.
- [12] Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC cancer staging manual*. 8th ed New York: Springer; 2017.
- [13] Pasquali S, Gronchi A. Neoadjuvant chemotherapy in soft tissue sarcomas: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol* 2017;9(6):415–29.
- [14] Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984;33(1):37–42.
- [15] Callegaro D, Miceli R, Gladly RA. Prognostic models for RPS patients-Attempting to predict patient outcomes. *J Surg Oncol* 2018;117(1):69–78.
- [16] MacNeill AJ, Gronchi A, Miceli R, Bonvalot S, Swallow CJ, Hohenberger P, et al. Postoperative morbidity after radical resection of primary retroperitoneal sarcoma: a report from the transatlantic RPS Working Group. *Ann Surg* 2018;267(5):959–64.
- [17] Bonvalot S, Raut CP, Pollock RE, Rutkowski P, Strauss DC, Hayes AJ, et al. Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas: position paper from E-Surge, a master class in sarcoma surgery, and EORTC-STBSG. *Ann Surg Oncol* 2012;19(9):2981–91.
- [18] Maurice MJ, Yih JM, Ammori JB, Abouassaly R. Predictors of surgical quality for retroperitoneal sarcoma: Volume matters. *J Surg Oncol* 2017;116(6):766–74.
- [19] Zerhouni S, Van Coevorden F, Swallow CJ. The role and outcomes of palliative surgery for retroperitoneal sarcoma. *J Surg Oncol* 2018;117(1):105–10.
- [20] Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of recurrent retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the trans-atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol* 2016;23(11):3531–40.
- [21] Haas RL, Baldini EH, Chung PW, van Coevorden F, DeLaney TF. Radiation therapy in retroperitoneal sarcoma management. *J Surg Oncol* 2018;117(1):93–8.
- [22] Bates JE, Dhakal S, Mazloom A, Constine LS. The benefit of adjuvant radiotherapy in high-grade nonmetastatic retroperitoneal soft tissue sarcoma: a SEER analysis. *Am J Clin Oncol* 2018;41(3):274–9.
- [23] Naghavi AO, Fernandez DC, Mesko N, Juloori A, Martinez A, Scott JG, et al. American Brachytherapy Society consensus statement for soft tissue sarcoma brachytherapy. *Brachytherapy* 2017;16(3):466–89.
- [24] Italiano A, Delva F, Mathoulin-Pelissier S, Le Cesne A, Bonvalot S, Terrier P, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. *Ann Oncol* 2010;21(12):2436–41.
- [25] Miura JT, Charlson J, Gamblin TC, Eastwood D, Banerjee A, Johnston FM, et al. Impact of chemotherapy on survival in surgically resected retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(10):1386–92.
- [26] Datta J, Ecker BL, Neuwirth MG, Geha RC, Fraker DL, Roses RE, et al. Contemporary reappraisal of the efficacy of adjuvant chemotherapy in resected retroperitoneal sarcoma: Evidence from a nationwide clinical oncology database and review of the literature. *Surg Oncol* 2017;26(2):117–24.
- [27] Bonvalot S, Cavalcanti A, Le Pécoux C, Terrier P, Vanel D, Blay JY, et al. Randomized trial of cytoreduction followed by intraperitoneal chemotherapy versus cytoreduction alone in patients with peritoneal sarcomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(8):917–23.
- [28] Tan MCB, Brennan MF, Kuk D, Agaram NP, Antonescu CR, Qin L-X, et al. Histology-based classification predicts pattern of recurrence and improves risk stratification in primary retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg* 2016;263(3):593–600.
- [29] 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(2):94–6.
- [30] Gronchi A, Strauss DC, Miceli R, Bonvalot S, Swallow CJ, Hohenberger P, et al. Variability in patterns of recurrence after resection of primary retroperitoneal sarcoma (RPS): a report on 1007 patients from the multi-institutional collaborative RPS Working Group. *Ann Surg* 2016;263(5):1002–9.
- [31] 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(13):1649–55.
- [32] Gronchi A, Miceli R, Allard MA, Callegaro D, Le Pécoux C, Fiore M, et al. Personalizing the approach to retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific patterns of failure and postrelapse outcome after primary extended resection. *Ann Surg Oncol* 2015;22(5):1447–54.
- [33] Zaidi MY, Canter R, Cardona K. Post-operative surveillance in retroperitoneal soft tissue sarcoma: The importance of tumor histology in guiding strategy. *J Surg Oncol* 2018;117(1):99–104.
- [34] MacNeill AJ, Miceli R, Strauss DC, Bonvalot S, Hohenberger P, Van Coevorden F, et al. Post-relapse outcomes after primary extended resection of retroperitoneal sarcoma: a report from the trans-atlantic RPS Working Group. *Cancer* 2017;123(11):1971–8.