

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), de l'Association de Chirurgie Hépato-Bilio-Pancréatique et Transplantation (ACHBT), de l'Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF), de la Société Française de Pathologie (SFP), et de la Société Française de Radiologie (SFR) (dont Société d'Imagerie Abdominale et Digestive (SIAD) et Fédération de Radiologie interventionnelle (FRI).

Chapitre 22

Sarcomes des tissus mous abdomino-pelviens (hors GIST)

Date de cette version :

17/10/2022

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tncd.org ou www.snfge.org

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de vérifier qu'une version plus récente n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau.



RESPONSABLES DU CHAPITRE : Charles HONORE (Villejuif), Sébastien CARRERE (Montpellier)

GROUPE DE TRAVAIL : Sylvie BONVALOT (Paris), Matthieu FARON (Villejuif), Jean-Baptiste DELHORME (Strasbourg), Olivier MIR (Villejuif), Nadia BENADLA (Montpellier), Benoit TERRIS (Paris), Carine NGO (Villejuif), Pascaline BOUDOU-ROUQUETTE (Paris), Thomas MERESSE (Toulouse), Antonin LEVY (Villejuif), Lambros TSELIKAS (Villejuif), Dimitrios TZANIS (Paris), Sarah WATSON (Paris), Fadila MIHOUBI-BOUVIER (Paris), Sophie EL ZEIN (Paris), Christophe PERRIN (Rennes), Véronique MINARD-COLIN (Villejuif), Leila HADDAG-MILIANI (Villejuif), Charles MASTIER (Lyon), Nicolas PENEL (Lille), Jean Yves BLAY (Lyon).

RELECTEURS : Pablo BERLANGA (Villejuif), Lauriane BORDENAVE (Villejuif), Olivier CARON (Villejuif), Romain CORIAT (Paris), Michel DUCREUX (Villejuif), Nathalie GASPAS (Villejuif), Sébastien GAUJOUX (Paris), Catherine GENESTIE (Villejuif), Laurent GHOUTI (Toulouse), Boris GUIU (Montpellier), Antoine ITALIANO (Bordeaux), Axel LE CESNE (Villejuif), François LE LOARER (Bordeaux), Nicolas LEYMARIE (Villejuif), Carmen LLACER (Montpellier), Christophe LOUVET (Paris), Pierre MEEUS (Lyon), Pascale MARIANI (Paris), Laurence MOUREAU-ZABOTTO (Aix-en-Provence), Marc PRACHT (Rennes), Stéphanie SURIA (Villejuif), Sophie TAIEB (Lille), Raphael TETREAU (Montpellier), Maud TOULMONDE (Bordeaux), Benjamin VERRET (Villejuif), Laurence VILCOT (Nantes),

Comment citer ce chapitre du TNCD ?

C Honoré, S Carrère, S Bonvalot, M Faron, Jb Delhorme, O Mir, N Benadla, B Terris, C Ngo, P Boudou-Rouquette, T Meresse, A Levy, L Tselikas, D Tzanis, S Watson, F Mihoubi-Bouvier, S El Zein, C Perrin, V Minard-Colin, L Haddag-Miliani, C Mastier, N Penel, JY Blay, M Ducreux, O Bouché. « Sarcomes des tissus mous abdomino-pelviens (hors GIST) » Thésaurus National de Cancérologie Digestive, octobre 2022, en ligne [<http://www.tncd.org>]

22.1. INTRODUCTION

22.1.1. Méthodologie

22.1.2. Introduction

22.1.1. Méthodologie

A cause de la rareté relative des sarcomes des tissus mous abdomino-pelviens, le niveau de preuve disponible pour documenter leur prise en charge reste faible. Néanmoins, ce sujet est au cœur de nombreuses discussions internationales et a récemment fait l'objet d'une conférence de consensus de la société européenne d'oncologie médicale, du réseau européen de référence pour les cancers solides rares de l'adulte et du réseau européen de référence pour les syndromes de risque tumoral génétique dont ce référentiel s'inspire. Les recommandations suivantes ont été gradées selon les critères de la Haute Autorité de Santé (HAS) définissant les niveaux des preuves disponibles dans la littérature (grade A, B ou C) ou en cas de preuves insuffisantes selon l'accord ou avis d'experts. (www.has-sante.fr - avril 2013).

A : preuve scientifique établie

- Niveau 1
 - Essais comparatifs randomisés de forte puissance
 - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés
 - Analyse de décision fondée sur des études bien menées

B : présomption scientifique

- Niveau 2
 - Essais comparatifs randomisés de faible puissance
 - Études comparatives non randomisées bien menées
 - Études de cohortes
- Niveau 3
 - Études cas-témoins

C : faible niveau de preuve scientifique

- Niveau 4
 - Études comparatives comportant des biais importants
 - Études rétrospectives
 - Séries de cas
 - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)

Accord d'experts

- Approbation d'au moins 80 % des membres du groupe de travail

Avis d'experts

- Les recommandations non gradées sont implicitement des avis d'experts ou des accords professionnels

22.1.2. Introduction

Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs malignes d'origine mésenchymateuse qui se développent dans le tissu conjonctif de soutien, toutes localisations corporelles confondues et à tous les âges de la vie. Leur incidence globale est estimée à 58,3 cas / million d'habitants / an. Ils représentent moins de 1 % des cancers de l'adulte et à peu près 15 % des cancers de l'enfant. Bien que plusieurs facteurs de risques aient été identifiés (prédisposition génétique, lymphœdème chronique, exposition aux radiations ionisantes, infections virales et exposition à des toxiques industriels), les sarcomes des tissus mous sont sporadiques dans plus de 90% des cas. Au-delà d'une hétérogénéité intrinsèque, avec plus de 150 sous-types histologiques décrits, et du faible nombre de centres spécialisés, les sarcomes des tissus mous abdomino-pelviennes (viscéraux, pariétaux, rétropéritonéaux et pelviens) qui comptent pour 23% des localisations représentent un obstacle supplémentaire car ils transcendent les limites anatomiques dictées par les spécialités d'organe (chirurgies viscérale, gynécologique, urologique et plastique) avec pour conséquence directe une prise en charge inadéquate dans la moitié des cas et une perte de chance individuelle. [Honoré 2015, Berrington 2012, Bhatia 2012, Capasso 2020, Farid 2016, de Pinieux 2021 Gatta 2017, Porter 2006].

L'association de patients « **Info Sarcomes** » a un rôle essentiel dans la diffusion de l'information et l'aide à la prise en charge de ces tumeurs rares
<http://www.infosarcomes.org/>

22.2. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

22.2.1. Réseau national de référence NETSARC+ et recommandations de prise en charge européennes

22.2.2. Bilan d'extension locorégional et à distance

22.2.3. Technique de biopsie

22.2.4. Sarcomes des tissus mous syndromiques et facteurs de risque chez l'adulte

22.2.5. Bilan d'opérabilité

22.2.1. Réseau national de référence (NETSARC+) et recommandations de prise en charge européennes

Au-delà de leur rareté relative, les sarcomes des tissus mous regroupent des sous-types avec des évolutions naturelles pouvant être diamétralement opposées. Une approche multidisciplinaire impliquant des pathologistes, des radiologues, des chirurgiens viscéraux, des chirurgiens orthopédistes, des oncologues médicaux, des oncologues radiothérapeutes, des

oncologues pédiatriques, des spécialistes en médecine nucléaire et des spécialistes d'organes ayant une expérience dans le traitement des patients atteints de sarcomes est impérative. Nous avons la chance en France d'avoir le réseau NETSARC+ labellisés par l'Institut National du Cancer (INCa) qui regroupe des médecins spécialisés ayant pour objectifs la définition des recommandations de prise en charge des patients, l'organisation d'une activité de recours, la coordination des recherches, la participation à une veille épidémiologique, la structuration d'une filière de soins et la formation. Son organisation repose sur 25 centres de compétence (<https://expertisesarcome.org>). Une étude rétrospective française sur 13 454 patients pris en charge entre janvier 2010 à décembre 2014 a confirmé qu'une prise en charge initiale en dehors de ce réseau augmentait le taux d'exérèse incomplète, augmentait la nécessité de reprises chirurgicales (souvent complexes et onéreuses) et diminuait le taux survie sans récurrence. Ce réseau est très impliqué dans l'élaboration d'essais cliniques. L'orientation vers un centre spécialisé doit donc avoir lieu dès la suspicion diagnostique de sarcome, ce qui signifierait adresser tous les patients adultes présentant une masse profonde inexploquée des tissus mous ou une masse superficielle des tissus mous d'un diamètre supérieur ou égal à 5 cm et tous les patients de moins de 18 ans présentant une masse superficielle ou profonde indépendamment de sa taille. Les critères définissant les centres / réseaux de référence peuvent varier d'un pays à l'autre, mais sont basés sur la multidisciplinarité, le volume de patients traités, la disponibilité des installations nécessaires pour appliquer correctement les référentiels, l'accès à la biologie moléculaire, l'enregistrement de l'activité, la production scientifique et l'implication dans la recherche clinique / translationnelle. Les recommandations du Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group (TARPSWG) suggèrent un volume annuel minimum de 10 à 20 patients pour définir un centre spécialisé. En France, la prise en charge repose sur un maillage du territoire par des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire spécialisées mono ou multicentriques dont le nombre et la répartition a fait l'objet d'une réflexion permanente au sein du réseau NETSARC+. [Blay 2017 & 2019, Honoré 2015].

22.2.1.1. REFERENCES

- La prise en charge des sarcomes des tissus mous abdomino-pelviens de l'adulte doit être effectuée dans un centre spécialisé du réseau de référence NETSARC+ labellisé par l'INCa. **[recommandation : grade A]**

22.2.1.2. OPTIONS

- Si le diagnostic et/ou la prise en charge initiale d'un sarcome des tissus mous abdomino-pelvien de l'adulte a été effectuée hors du réseau de référence NETSARC+ labellisé par l'INCa, une sollicitation du réseau doit être organisée pour coordonner la prise en charge ultérieure. **[avis d'experts]**

22.2.1.3. ESSAIS CLINIQUES

- Pas d'essai clinique en cours.

22.2.2. Bilan d'extension locorégional et à distance

Devant toute masse abdomino-pelvienne inexplicquée, l'analyse de l'imagerie locorégionale et à distance est fondamentale car elle contribue autant à la stratégie diagnostique que thérapeutique. [Gronchi 2021, Honoré 2015, Messiou 2017]

Le scanner abdomino-pelvien est l'examen de référence dans l'exploration initiale locorégionale des tumeurs abdomino-pelviennes profondes avec une bonne résolution spatiale même si le contraste tissulaire reste inférieur à l'IRM. Cette imagerie n'apporte à elle seule aucune certitude diagnostique. L'analyse adéquate de l'imagerie est la première étape de la prise en charge. L'objectif de l'imagerie est d'essayer d'identifier l'organe ou la localisation anatomique d'origine (masse viscérale, pariétale, rétropéritonéale, pelvienne). Si aucun organe d'origine n'est aisément identifiable, l'imagerie doit définir les limites anatomiques réelles de la masse en appréciant les composantes bien différenciées et différenciées, évaluer la taille tumorale, identifier les contacts/infiltrations des gros vaisseaux, nerfs, os, organes viscéraux, diaphragme, paroi abdominale et pelvienne. Le danger classique en cas de liposarcome est de sous-estimer la composante bien différenciée, surtout si l'analyse est faite par un praticien n'ayant l'habitude de ce genre de tumeurs, avec un risque accru de chirurgie incomplète. En cas de contre-indication à l'injection de produit de contraste iodé, le scanner non-injecté peut être complété par une IRM. [Gronchi 2021]

L'IRM est l'examen de référence pour le bilan d'extension locorégional des tumeurs de la paroi abdominale et des tumeurs pelviennes nécessitant une résolution en contraste tissulaire supplémentaire de par leur localisation et leurs rapports anatomiques. Comme pour le scanner, l'IRM permet une étude définissant la localisation de la tumeur, éventuellement son organe d'origine, sa taille, ses contours. L'IRM permet de mieux déterminer la présence de remaniements tissulaires tels que la nécrose et l'hémorragie, pouvant faire guider la biopsie vers une zone plus représentative afin d'en améliorer la rentabilité diagnostique mais surtout apprécie mieux l'extension tumorale (atteinte digestive, urologique, musculaire, vasculaire, ganglionnaire, nerveuse, osseuse...). Une IRM hépatique peut également se discuter en cas de lésion hépatiques de très petite taille et/ou non caractérisable sur le scanner injecté. Ici encore, cette imagerie n'apporte aucune certitude diagnostique. [Gronchi 2021]

Environ 12% des diagnostics se font au stade métastatique chez l'adulte. Dans plus de 85% des cas, le premier site de localisations secondaires est le parenchyme pulmonaire, raison pour laquelle le scanner thoracique non-injecté est l'examen de référence pour le bilan d'extension initial à distance. Cet examen est supérieur à l'IRM et au TEP-scanner en termes de résolution. Il peut être couplé après injection de produit de contraste iodé au scanner abdomino-pelvien.

L'échographie n'a aujourd'hui pas de place dans le bilan d'extension d'une suspicion de sarcome des tissus mous abdomino-pelvien. Elle peut néanmoins être réalisée pour évaluer la faisabilité d'une biopsie sous écho-guidage. Elle doit toujours être complétée par une imagerie de référence (scanner ou IRM) interprétable à posteriori.

Le TEP-scanner au 18F-FDG n'a pas sa place dans le bilan d'extension locorégional initial des suspicions de sarcomes des tissus mous abdomino-pelviens qui de par leur hétérogénéité fixent de façon très variable le traceur radioactif. Cet examen est prescrit en seconde intention en cas de lésions douteuses visualisées sur les autres modalités d'imagerie ou après

diagnostic histologique de sous-types histologiques spécifiques ayant une avidité pour le 18F-FDG connue (sarcome épithélioïde, sarcome à cellules claires, sarcome d'Ewing et apparentés). Cet examen, dans ces indications, peut également apporter une information sur la réponse au traitement et peut être réalisé de façon itérative. [Annovazzi 2020, Liu 2018]

Certains sous-types histologiques présentent un risque supérieur de dissémination métastatique extra-pulmonaire, nécessitant un complément d'exploration spécifique. Comme pour le TEP-scanner au 18F-FDG, ces examens sont à prescrire en seconde intention après diagnostic histologique pour ne pas entraîner de délai de prise en charge. Une IRM cérébrale injectée est indiquée en cas de sarcome alvéolaire, de sarcome à cellules claires ou d'angiosarcome. Les métastases ganglionnaires régionales sont rares dans les sarcomes (<1%) mais il existe des exceptions telles que le sarcome épithélioïde, le sarcome à cellules claires, le sarcome synovial et l'angiosarcome, pour lesquels l'évaluation locorégionale doit y accorder une attention particulière. Une IRM du rachis est indiquée en cas de liposarcome myxoïde vu le risque de micro-métastases osseuse hyper-intense en T2. Cet examen peut être remplacé par IRM corps entier dans ce même sous-type histologique ou en cas de syndrome génétique prédisposant de Li-Fraumeni avec l'avantage d'une exploration de l'ensemble du corps mais au prix d'une disponibilité plus limitée.

La radiographie standard (osseuse, abdominale ou thoracique) n'a plus de place aujourd'hui dans le bilan radiologique d'un sarcome des tissus mous de l'adulte.

Aucune élévation de marqueurs biologiques n'a été identifiée dans les sarcomes des tissus mous. Néanmoins, devant une tumeur rétropéritonéale, à fortiori en cas de signes et symptômes associés (fièvre, adénopathie, signes d'hypersécrétion hormonale, gonflement testiculaire chez l'homme jeune), les dosages sériques de HCG, LDH, Alpha-FP, ACE, CA-19.9 peuvent écarter des tumeurs germinales, lymphomes ou d'autres tumeurs non-mésenchymateuses. Pour les tumeurs sus-rénales ou en cas de suspicion radiologique de paragangliome, un dosage de dérivés métoxylés urinaires des 24h et un test de freinage minute à la dexaméthasone (cortisolémie à 08h00 le matin après une prise la veille au soir entre 23h00 et minuit d'1mg de dexaméthasone) sont utiles. Pour les tumeurs de l'espace inter-aortico-cave, de la bifurcation iliaque ou latéro-aortique ou latéro-cave (chaines sympathiques), un dosage des dérivés métoxylés urinaires de 24h avant biopsie permet d'éliminer un paragangliome en cas de doute. La chromogranine A n'est pas recommandée à titre diagnostique à cause d'un trop grand nombre de faux positifs (notamment chez les malades sous inhibiteurs de la pompe à protons). [Improta 2020]

22.2.2.1. REFERENCES

- Le scanner abdomino-pelvien injecté (temps artériel, portal et tardif) est l'examen de référence pour le bilan locorégional des tumeurs abdomino-pelviennes. **[accord d'experts]**
- L'IRM injectée est l'examen de référence pour le bilan locorégional des tumeurs de la paroi abdominale (superficielles ou profondes) et des tumeurs pelviennes. **[accord d'experts]**
- Le scanner thoracique non-injecté est l'examen de référence pour le bilan d'extension à distance. **[accord d'experts]**

- L'IRM cérébrale injectée (préférable au scanner) est indiquée en cas de sous-types histologiques spécifiques (angiosarcome, sarcome à cellules claires, sarcome alvéolaire). **[accord d'experts]**
- L'IRM du rachis est indiquée en cas de liposarcome myxoïde **[accord d'experts]**

22.2.2.2. OPTIONS

- Le TEP-scanner au 18F-FDG peut être discuté comme aide à la décision en cas de lésions inexpliquées ou douteuses visualisée sur les autres modalités d'imagerie et/ou en cas de sous-types histologiques spécifiques (sarcome épithélioïde, sarcome à cellules claires, sarcome d'Ewing et apparentés). **[accord d'experts]**
- L'IRM corps entier peut se discuter en alternative à l'IRM du rachis en cas de liposarcome myxoïde ou en cas de syndrome génétique prédisposant (Li-Fraumeni) **[accord d'experts]**
- L'IRM hépatique peut se discuter en cas de lésion hépatique de très petite taille et/ou non caractérisable. **[accord d'experts]**
- L'échographie abdomino-pelvienne peut être utilisée comme imagerie de première intention à visée de repérage mais doit toujours être complétée d'un scanner ou d'une IRM. **[accord d'experts]**
- Le dosage de marqueurs tumoraux peut être réalisé pour écarter une tumeur germinale, un lymphome ou une tumeur endocrine (dosages sériques de HCG, LDH, Alpha-FP, ACE, CA-19.9, cortisolémie à 8h, dosage des métanéphrines urinaires et cortisolurie de 24h). **[accord d'experts]**

22.2.2.3. ESSAIS CLINIQUES

- Pas d'essai clinique en cours.

22.2.3. Technique de biopsie

Conformément aux recommandations européennes, il faut devant toute masse abdomino-pelvienne inexpliquée discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée la réalisation d'une biopsie pré-thérapeutique. La voie d'abord et la localisation du site de prélèvement seront guidés par l'imagerie initiale. La biopsie peut être réalisée par un radiologue ou par un chirurgien selon leur expérience en suivant des recommandations précises. La biopsie coaxiale percutanée est la technique de référence en cas de suspicion de sarcome des tissus mous. Elle est sûre (taux de complication total 6,5%, morbidité sévère 0,5%, mortalité 0%), peu invasive, rentable et réalisable sous anesthésie locale. Le risque d'ensemencement du trajet est de 0,37% dans la littérature et nul si on utilise un système coaxial (en évitant de traverser le péritoine). L'utilisation d'un coaxial permet la réalisation de prélèvements multiples via un trajet unique et protégé. L'utilisation d'aiguilles de large calibre (14G ou 16G) est recommandée pour garantir l'obtention d'un matériel en quantité suffisante. La planification de la biopsie est réalisable sous échographie mais l'étude du scanner et/ou

IRM permet de mieux mettre en évidence les composantes liquidiennes / solides de la tumeur, les rapports avec les structures adjacentes, la visibilité tumorale et son accessibilité percutanée en évitant le passage transpéritonéal. La voie privilégiée est une approche postérieure pour une lésion rétropéritonéale, directe à l'aplomb de la tumeur pour une lésion pariétale, transglutéale pour une lésion pelvienne. Ces voies d'abord évitent le risque de contamination tumorale péritonéale mais il faut également prendre soin d'éviter de traverser/contaminer une structure qui ne sera, à priori, pas réséquée (organes de contact non envahi) et éviter la morbidité directement associée au geste (plaie digestive, plaie vasculaire, plaie urétrale, plaie nerveuse...). Au moindre doute, le trajet de cette biopsie doit être discutée avant sa réalisation en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée NETSARC+ entre radiologue et chirurgien. [Berger-Richardson 2017 & 2019, Birgin 2020, Bourcier 2019, Gronchi 2021, Swallow 2022, van Houdt 2017 Wilkinson 2015]

Les biopsies chirurgicales, en particulier coelioscopiques, sont à bannir pour toute lésion profonde (sous-aponévrotique) car elles sont associées à un risque quasi absolu de d'essaimage péritonéal secondaire. La découverte d'une masse rétropéritonéale lors d'une exploration chirurgicale (y compris par laparotomie) doit faire renoncer à la biopsie par cette voie d'abord car elle équivaut à une effraction tumorale. Les biopsies superficielles (muqueuse) endoscopiques, les ponctions sous écho-endoscopie et les cytoponctions à l'aiguille fine ne fournissent pas assez de matériel pour garantir un diagnostic, ne permettent pas d'analyse en biologie moléculaire et sont donc à éviter. Ces techniques exposent par ailleurs à un risque accru de contamination/ensemencement d'un organe de contact liée à l'absence de système coaxial. La biopsie-exérèse chirurgicale complète et sans effraction tumorale est une alternative uniquement en cas de lésions pariétales superficielles de moins de 5 cm. Si la biopsie percutanée n'est pas techniquement réalisable ou dangereuse, que la lésion est résécable d'emblée sans préjudice digestif étendu et qu'un diagnostic de lymphome a été écarté, une chirurgie d'exérèse d'emblée en évitant toute effraction tumorale peut être discutée en RCP spécialisée NETSARC+. [Gronchi 2021]

L'analyse histologie doit être confiée à un pathologiste spécialisé. L'évaluation immédiate du tissu en extemporanée ne peut être envisagée que pour s'assurer que le prélèvement est représentatif au moment où il est réalisé car cette technique est source d'erreur diagnostique dans le domaine des tumeurs des tissus mous, ne permettant pas d'analyse immunohistochimique ou de biologie moléculaire. Même si le matériel fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE) permet une analyse moléculaire de routine, la collecte de tissus frais congelés est encouragée pour permettre des évaluations moléculaires ultérieures, en particulier dans le cadre de la recherche. Un consentement éclairé spécifique doit être systématiquement recueilli. [Gronchi 2021]

22.2.3.1. REFERENCES

- Devant toute masse abdomino-pelvienne inexplicée, la réalisation d'une biopsie diagnostique pré-thérapeutique par voie percutanée est indiquée après réalisation d'un bilan d'imagerie approprié. **[accords d'experts]**
- En cas de doute sur l'indication ou sur le trajet de biopsie, le dossier doit être discuté au préalable en RCP spécialisée NETSARC+. **[accord d'experts]**

- La biopsie percutanée doit être réalisée avec un matériel adapté (système coaxial et aiguille de large calibre, 14G ou 16G), sans obligation du tatouage du point d'entrée dans les localisations abdomino-pelviennes, multiple (au moins 4 prélèvements dont 2 sont fixés dans du formol tamponné à 4% et 2 congelés), sans analyse extemporané. **[accord d'experts]**
- Les biopsies chirurgicales, en particulier coelioscopiques, sont contre-indiquées. **[avis d'experts]**
- Les ponctions sous écho-endoscopie et les cytoponctions à l'aiguille fine sont à éviter. **[accord d'experts].**

22.2.3.2. OPTIONS

- Le trajet de la biopsie est systématiquement discuté entre radiologue et chirurgien. **[avis d'experts]**
- La biopsie-exérèse complète sans effraction tumorale est une alternative pour les lésions superficielles abdomino-pelviennes de moins de 5 cm. **[accord d'experts]**
- Si la biopsie percutanée n'est pas possible ou dangereuse, que la lésion est résécable d'emblée sans préjudice digestif étendu et qu'un diagnostic de lymphome a été écarté, une chirurgie d'exérèse d'emblée en évitant toute effraction tumorale peut être discutée en RCP spécialisée NETSARC+. **[accord d'experts]**

22.2.3.3. ESSAIS CLINIQUES

- Pas d'essai clinique en cours.

22.2.4. Sarcomes des tissus mous syndromiques et facteurs de risque chez l'adulte

La plupart des sarcomes des tissus mous de l'adulte sont sporadiques. Il existe néanmoins des facteurs de risques avérés tels que la prédisposition génétique (neurofibromatose de type 1, syndrome de Li-Fraumeni, sclérose tubéreuse de Bourneville, ...), le lymphœdème chronique, l'exposition aux radiations ionisantes (accidentelle, militaire ou médicale), les infections virales (KSHV/HHV8, HIV, EBV, ...) et l'exposition à des toxiques industriels (chlorophénol, chlorure de vinyle,). [Honoré 2015, Sharma 2012]

22.2.4.1. Prédisposition génétique

Plusieurs prédispositions génétiques peuvent être associées à un sarcome des tissus mous. Bien que ces syndromes surviennent majoritairement chez l'enfant, ils peuvent aussi être

responsables de sarcomes chez l'adulte jeune et moins jeune. Le syndrome de rétinoblastome héréditaire se transmet de manière autosomique dominante. Très rare (prévalence estimée à 1/20000), il est causé par une mutation germinale du gène RB1 responsable avec une pénétrance d'environ 90% de l'apparition d'un rétinoblastome bilatéral le plus souvent avant l'âge d'un an. Les survivants à long terme ont un risque significativement accru de deuxième tumeur maligne primitive non-oculaire, principalement des tumeurs osseuses, des mélanomes et des sarcomes des tissus mous (léiomyosarcome, fibrosarcome ou rhabdomyosarcome) avec un risque 124 à 145 fois plus élevé que la population générale. Les sarcomes des tissus mous chez les survivants du rétinoblastome héréditaire surviennent entre 10 et 50 ans après le diagnostic de rétinoblastome. Le risque d'autres cancers est également augmenté (liste non exhaustive et toujours controversée) chez les survivants du rétinoblastome héréditaire et des modalités de surveillance par IRM corps entier sont en cours d'évaluation. Le syndrome de Li-Fraumeni est une maladie autosomique dominante de prévalence estimée à 1/4000 associée à une perte de fonction de la lignée germinale du gène TP53 associé à la survenue de multiples cancers dont les cancers de l'encéphale, les cancers du sein pré-ménopausique, les corticosurrénalomes, les leucémies, les carcinomes bronchiques, notamment de type séro-lépidiques ou bronchiolo-alvéolaires, les ostéosarcomes et les sarcomes des tissus mous (sarcomes non spécifiés (36%), rhabdomyosarcomes (35%), léiomyosarcomes (19%), liposarcomes (10%)) avec un risque jusque 500 fois plus élevé que la population générale. La survenue précoce de sarcomes dans le cadre du syndrome de Li-Fraumeni semble rare, estimée à environ 3%, mais il existe des preuves suggérant une sensibilité particulière des cellules déficientes en TP53 au développement d'une malignité lorsqu'elles sont soumises aux effets cytotoxiques des rayonnements ionisants et de la chimiothérapie systémique. Ces patients pourraient bénéficier d'approches thérapeutiques évitant autant que possible les irradiations. Il existe également des données suggérant que les protocoles de dépistage systématique par IRM corps entier annuelle peuvent permettre une détection plus précoce des cancers et un bénéfice de survie. La neurofibromatose de type I, aussi appelée maladie de von Recklinghausen, est une maladie autosomique dominante avec une prévalence estimée entre 1/2000 et 1/10000, ce qui en fait le syndrome de prédisposition au cancer le plus courant chez l'homme. Elle est liée à une perte de fonction de la lignée germinale du gène NF1. Elle se caractérise par le développement de tumeurs des gaines nerveuses, appelées neurofibromes et de multiples zones d'hyperpigmentation cutanée (taches café au lait). D'autres caractéristiques cliniques comprennent des taches de rousseur axillaires, des gliomes optiques, des hamartomes de l'iris (nodules de Lisch), une dysplasie osseuse et des antécédents familiaux positifs ; le diagnostic de NF1 est posé lorsque deux de ces sept critères cliniques sont remplis. Les patients atteints du syndrome NF1 ont un risque estimé de 8 % à 13 % de développer une tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (MPNST, risque 122 fois plus élevé que la population générale) et de 7 % de développer une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST). La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie autosomique dominante dont la prévalence est estimée à 1/6000, liée à une mutation germinale responsable d'une perte de fonction des gènes TSC1 (tumeurs du complexe 1 de la sclérose tubéreuse de Bourneville) et TSC2 qui, outre une épilepsie survenant chez 80 à 90 % des patients et un certain degré de déficience intellectuelle, est associée à plusieurs cancers notamment des tumeurs intracrâniennes (astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes), des angiomyolipomes du rein, des tumeurs à cellules claires du poumon, des lymphangioliéiomyomatose pulmonaires et des PEComes. Il existe d'autres syndromes prédisposants associées au développement de sarcomes pédiatriques, utérins, osseux, ou de GIST (syndrome de Werner,

maladie de Paget, syndrome de Rothmund-Thomson, maladie des exostoses multiples, léiomyomatose héréditaire, syndrome de Carney-Stratakis, syndrome associé aux variants pathogènes constitutionnels de DICER1...) que nous ne développerons pas dans ce chapitre. [Jenkinson 2007, Kleinerman 2012, Ognjanovic 2012]

22.2.4.2. Infections virales

Certaines infections virales augmentent le risque de sarcome des tissus mous. L'herpès-virus lié au sarcome de Kaposi (KSHV), aussi appelé herpès-virus humain 8 (HHV-8) peut causer l'apparition d'un sarcome cutané rare appelé sarcome de Kaposi dans un contexte d'immunodéficience acquise liée au VIH. Le risque de sarcome de Kaposi est 3600 fois plus élevé chez les personnes séropositives au VIH par rapport à la population séronégative infectée par KSHV/HHV8. Le risque de léiomyosarcome semble également être élevé chez les personnes séropositives au VIH, bien que cela semble être lié à une co-infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV). [Grulich 2007, Mesri 2010, Simard 2012]

22.2.4.3. Exposition aux rayonnements ionisants

L'exposition aux rayonnements ionisants est un facteur de risque avéré de sarcome des tissus mous. Elle concerne aujourd'hui principalement les patients ayant eu une radiothérapie pour un lymphome hodgkinien, un lymphome non hodgkinien, un cancer du rectum ou un cancer du sein mais tous les patients ayant été irradiés pour un cancer sont à risque. Le sarcome des tissus mous apparaît souvent en bordure de champ de la région irradiée, en moyenne 10 ans après la radiothérapie. Les survivants d'un cancer dans l'enfance et qui ont reçu une radiothérapie ont un risque 16 fois plus élevé de développer un sarcome des tissus mous que ceux qui n'en ont pas reçu, le risque augmentant avec la dose reçue et la réalisation concomitante d'une chimiothérapie systémique. A l'âge adulte, Le risque de sarcome des tissus mous est 16 fois plus élevé chez les femmes qui ont reçu une radiothérapie pour un cancer du sein par rapport à la population féminine générale. Le risque de sarcome des tissus mous en territoire irradié augmente avec le temps écoulé depuis le traitement (22 % avant 4 ans, 120 % après 15 ans) et le jeune âge au diagnostic du premier cancer (432 % à 20-39 ans, 83 % à 60-79 ans,). Le dioxyde de thorium (Thorotrast®) est une solution radioactive utilisée comme produit de contraste dans les années 50 (interdit depuis) qui s'accumulait dans le foie, la rate et la moelle osseuse après injection intraveineuse, exposant au risque d'angiosarcome parfois jusqu'à 45 ans après l'exposition. [Grantzau 2016, Parkin 2011, Wong 2014]

22.2.4.4. Exposition aux toxiques industriels

Le chlorure de vinyle est un produit utilisé dans la fabrication de plastique (interdit en France depuis 1976) augmentant le risque de développement d'angiosarcome hépatique. L'exposition professionnelle à l'arsenic augmente également le risque d'angiosarcome hépatique.

22.2.4.5. Facteurs de risque suspectés avec données insuffisantes pour conclure

Il existe d'autres facteurs pour lesquels une suspicion de prédisposition au développement de sarcome des tissus mous existe sans un niveau de preuve suffisant pour le démontrer. Davantage de recherches sont nécessaires pour clarifier le rôle de l'administration d'une chimiothérapie systémique, des antécédents personnels de cancer, de l'exposition à la dioxine, de l'exposition aux pesticides, herbicides ou aux fongicides (incluant la recherche de prédispositions génétiques aggravant les conséquences d'une exposition). A noter qu'il n'existe aucun lien démontré entre la survenue d'un sarcome des tissus mous après une blessure ou un traumatisme.

22.2.4.6. REFERENCES

- Une consultation génétique doit être proposée aux patients chez qui un diagnostic de sarcome est posé et qui présentent :
 - I. Un antécédent personnel ou familial compatible avec les critères classiques du syndrome de Li -Fraumeni (critères de Chompret) : 1) diagnostic d'un sarcome chez un sujet âgé de moins de 45 ans, (2) apparenté au premier degré avec une personne ayant eu un cancer du spectre Li-Fraumeni (sarcome, sein, tumeur cérébrale, corticosurréalome) avant 45 ans, 3) membre de la famille du premier ou deuxième degré présentant un cancer de n'importe quel type avant l'âge de 45 ans ou un sarcome à n'importe quel âge. **[accord d'experts]**
 - II. Un antécédent personnel de rétinoblastome à n'importe quel âge. **[avis d'experts]**
 - III. Un antécédent personnel d'autre sarcome à n'importe quel âge. **[avis d'experts]**

22.2.4.7. OPTIONS

- Pas d'option alternative recommandée. **[avis d'experts]**

22.2.4.8. ESSAIS CLINIQUES

- Pas d'essai clinique en cours.

22.2.5. Bilan d'opérabilité

L'opérabilité du patient doit tenir compte à la fois du risque chirurgical et du risque patient. Le risque chirurgical prend en compte les contraintes techniques peropératoires (risque hémorragique, rapport aux gros vaisseaux, durée de l'intervention ...), la morbi-mortalité postopératoire prévisible, les conséquences fonctionnelles à long terme et le bénéfice de survie attendu. Le risque patient comprend l'ensemble des vulnérabilités préexistantes pouvant retarder la récupération après chirurgie ou augmenter la morbi-mortalité postopératoire. Ces vulnérabilités peuvent être divisées en :

- Comorbidités cardiovasculaires et respiratoires
- Dénutrition et/ou sarcopénie
- Addictions non sevrées
- Syndrome de fragilité lié à l'âge
- Douleur chronique (patient dit « vulnérable à la douleur »)
- Anémie et carence martiale
- Contexte social précaire ou isolé

22.2.5.1. Risque chirurgical et contre-indications techniques

Les contre-indications absolues d'ordre technique se limitent à l'envahissement circonférentiel de l'artère mésentérique supérieure ou de ses premières branches et à l'envahissement massif des trous de conjugaison, à cause du risque d'exentération dans le premier cas et d'effraction tumorale péropératoire dans le second. Toutes les autres situations (envahissement des gros vaisseaux, des nerfs majeurs, de l'os et/ou de plusieurs organes) sont des contre-indications relatives dont c'est l'addition qui peut aboutir à une contre-indication absolue. [Kirov 2019]

22.2.5.2. Comorbidités cardiovasculaires et respiratoires

Ces comorbidités dépistées dès la première consultation doivent être évaluées (en consultation d'anesthésie et/ou de spécialistes spécifiques). Les principales comorbidités cardiovasculaires recherchées sont une coronaropathie (stable ou non, traitement médical optimisé ou non), une maladie rythmique nécessitant des dispositions particulières pour la chirurgie (gestion d'un traitement anticoagulant à dose curative, précautions liées à la présence d'un dispositif cardiaque implantable...), une pathologie athéromateuse évoluée (augmentant le risque d'évènement cardiovasculaire postopératoire accru), une pathologie valvulaire symptomatique (à risque de décompensation). L'évaluation cardiovasculaire comprend la recherche de signes fonctionnels (angor, dyspnée, syncope), la quantification de la réserve fonctionnelle du patient (à l'aide de scores : activité en MET, échelle NYHA, score de risque ischémique CHADS2) et l'indication d'examens complémentaires ou d'une consultation de cardiologie si la situation l'exige. Les principales comorbidités respiratoires recherchées sont une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) post-tabagique et un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS). La préhabilitation pulmonaire comprend pour ces patients une évaluation respiratoire (consultation de pneumologie, EFR et gazométrie à l'état basal) et une optimisation respiratoire (traitement médical par bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés, kinésithérapie respiratoire). Le SAOS entraîne un sur-risque d'apnée, d'hypopnée et d'une manière plus générale d'hypoxémie postopératoire (surtout lorsqu'il est associé à une obésité). On vérifiera que le SAOS est appareillé, que le patient est compliant à son appareillage et que l'appareil est apporté en hospitalisation. Un support respiratoire par ventilation en pression positive (séances de VNI au masque) peut être envisagé dès la phase de réveil, en SSPI puis en soins critiques.

22.2.5.3 Dénutrition et sarcopénie (cf. chapitre TNCD 17 « Nutrition et Activité Physique »)

Le diagnostic de la dénutrition en situation d'agression (pathologie maligne évolutive) repose sur la présence d'au minimum 1 critère phénotypique relatif à l'état physique de la personne :

- Une perte de poids (>5% en 1 mois ou >10% en 6 mois) par rapport au poids habituel avant le début de la maladie
- Un IMC < 18,5 kg/m² si < 70 ans ou < 22 kg/m² si > 70 ans,
- Une albuminémie < 30g/l ou une préalbumine < 0,15 g/l
- Une sarcopénie confirmée par l'association de réduction de la force et de la masse musculaire (Consensus Européen EWGSOP 2019)

La dénutrition est un facteur pronostic et augmente le risque de complications postopératoires ainsi que la durée de séjour après chirurgie. Un régime hypercalorique et hyperprotidique peut être proposé avec une prescription de compléments nutritionnels oraux (CNO) en support dès la première consultation de chirurgie. L'immunonutrition préopératoire présente un intérêt lorsque qu'un geste de résection digestive est programmé. Une dénutrition sévère relève d'une prise en charge spécialisée auprès d'un médecin nutritionniste et doit faire anticiper un syndrome de renutrition inapproprié (SRI). Une nutrition entérale de complément peut être nécessaire pour la correction de la dénutrition avant l'intervention et doit toujours être privilégiée par rapport à une nutrition parentérale. [Kirov 2019]

22.2.5.4. Addictions non sevrées

Un tabagisme non sevré freine la cicatrisation et peut être à l'origine d'une hyperréactivité bronchique ou d'une exacerbation d'une pathologie pulmonaire sous-jacente. Le sevrage tabagique doit être encouragé dès la première consultation de chirurgie, en proposant une substitution nicotinique et en adressant le patient vers une consultation d'aide à l'arrêt du tabac avec entretien motivationnel. Une intoxication alcoolique non sevrée (> 40 g/j chez l'homme et > 30 g/j chez la femme) est un facteur de risque de complications, notamment de syndrome de sevrage alcoolique et de delirium postopératoire. L'arrêt peut se faire en ambulatoire, avec un support médicamenteux par benzodiazepines tenant compte de la fonction hépatique ou en hospitalisation pour les cas les plus sévères. L'orientation vers une consultation d'addictologie est recommandée.

22.2.5.5. Syndrome de fragilité lié à l'âge

L'âge chronologique avancé (> 70 ans) pris seul n'est pas une contre-indication chirurgicale mais peut être associé à un syndrome de fragilité du sujet âgé. Il peut être facilement dépisté par la réalisation du score G8 (« *Geriatric 8* »). Cette échelle tient compte de l'âge, de l'appétit, du statut nutritionnel, de l'autonomie et de l'existence ou non d'une polymédication associée. Un score G8 ≤ 14 fait état d'un patient vulnérable avant la chirurgie. Dans ce cas, une évaluation oncogériatrique approfondie est recommandée pour discuter l'indication du projet chirurgical, prévenir les décompensations et émettre des recommandations pour le suivi postopératoire.

22.2.5.6. Patient vulnérable à la douleur

Une douleur chronique en rapport avec la pathologie cancéreuse est fréquente au moment du diagnostic. Elle peut justifier la prescription préopératoire d'opiacés pour obtenir un soulagement.

Une douleur postopératoire non contrôlée peut être à l'origine :

- D'un risque pulmonaire atelectasique et infectieux lié à l'hypoventilation antalgique
- D'un risque accru de thrombose liée à l'immobilisation antalgique
- D'une cicatrisation retardée dans un contexte d'hypertonie sympathique
- D'un stress hyperadrénergique
- D'une souffrance morale

L'ensemble de ces phénomènes freine le processus de réhabilitation accélérée après chirurgie.

La consultation d'anesthésie s'attachera à dépister cette vulnérabilité à la douleur pour assurer un traitement médical optimal et une analgésie multimodale renforcée dans le périopératoire, privilégiant une analgésie locorégionale (péridurale en cas de laparotomie).

22.2.5.7. Anémie et carence martiale

La prise en charge d'une anémie préopératoire est un enjeu majeur, notamment en cas de résection digestive et lorsqu'un rétablissement de la continuité digestive est envisagé. Les programmes de « *patient blood management* » (PBM) ont pour objectif de dépister et traiter la carence martiale préopératoire pour limiter le risque de transfusion et d'anémie postopératoire. Le dépistage de la carence martiale se fait par bilan biologique recherchant l'existence d'une anémie ferriprive (hémoglobinémie < 12g/dl, ferritinémie < 100 µg/L (carence martiale absolue) et/ou ferritinémie entre 100 et 299 µg/L et un coefficient de saturation de la transferrine (CST) < 20% (carence martiale fonctionnelle) En cas de carence martiale absolue ou fonctionnelle, une correction idéalement le plus tôt possible avant l'intervention par l'administration d'1g de carboxymaltose ferrique en intraveineux est recommandée. Une transfusion sanguine préopératoire peut être nécessaire.

22.2.5.8. Évaluation psychologique et sociale

Une évaluation initiale et un suivi oncopsychologique régulier adapté à la demande du patient, avec adaptation des traitements neuropsychotropes le cas échéant et relais avec la structure de suivi de proximité sont recommandés en préparation à la chirurgie dans les protocoles de réhabilitation précoce. Une évaluation sociale préopératoire permettra de définir le besoin en lit d'aval vers un soin de suite et de réadaptation.

22.2.5.9. Préhabilitation avant chirurgie

Un programme de préhabilitation personnalisée doit être anticipé et proposé avant une chirurgie carcinologique lourde. Il rassemble à la fois la prise en compte et le traitement de toutes les vulnérabilités du patient, permettant l'optimisation des capacités fonctionnelles avant l'intervention. Il existe en oncologie des consultations préopératoires de support concernant chacune de ces vulnérabilités. La littérature fait état de programmes de préhabilitation, principalement dans le modèle de la chirurgie colorectale. Des prises en charge assurant une renutrition et de l'exercice physique préopératoire offrent des résultats postopératoires probants. Un programme de préhabilitation performant visera à coordonner les consultations spécialisées préopératoires pour permettre de diminuer significativement la morbi-mortalité postopératoire et garantir l'accès au traitement adjuvant le plus rapidement possible. A l'instar des programmes postopératoires de réhabilitation rapide après chirurgie (RAAC), il s'agit d'adopter une stratégie holistique en amont de la chirurgie adaptée à la singularité du patient opéré. Ce programme permet de :

- Structurer et consolider le parcours de soins chirurgical
- Répondre à l'exigence d'une médecine péri opératoire renforcée
- Créer des interactions multiples positives entre les spécialistes de recours et faciliter la prise de décision médicale
- Poser une indication collégiale, éclairée et éthique, adaptée au contexte global du patient
-

22.2.5.10. REFERENCES

- L'évaluation de l'opérabilité du patient tenant compte à la fois du risque chirurgical et du risque patient doit être réalisée en RCP spécialisée NETSARC+. **[avis d'experts]**
- La consultation préopératoire d'anesthésie doit être prévue au plus tard 48h avant la chirurgie avec mention systématique du score ASA. **[avis d'experts]**
- Le dépistage préopératoire de la dénutrition (selon les critères HAS basés sur l'indice de masse corporelle, la perte de poids récente et l'albuminémie) et une évaluation du risque nutritionnel postopératoire (GN1-4) sont recommandés. **[avis d'experts]**
- L'évaluation préopératoire de l'état général selon l'échelle ECOG/OMS ou l'index de Karnofsky est recommandé. **[avis d'experts]**
- Le calcul du Score G8 (« *Geriatric 8* ») est recommandé si le patient a plus de 70 ans. **[avis d'experts]**

22.2.5.11. OPTIONS

- La réalisation d'un bilan biologique préopératoire (NFS, plaquettes, ionogramme, créatinine, coefficient de saturation de la transferrine, ferritine, hémostase (TP, TCA, fibrinogène), albumine, préalbumine, groupage sanguin, recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)) peut se discuter sur base de l'interrogatoire préopératoire. **[avis d'experts]**
- Le dépistage des vulnérabilités préopératoires peut être complété par une recherche spécifique d'une sarcopénie, d'une anémie, d'une carence martiale, d'une vulnérabilité à

la douleur, d'un isolement psychologique et/ou social, d'un syndrome de fragilité lié à l'âge. **[avis d'experts]**

- Le recours préopératoire à un spécialiste en onco-gériatrie peut être discuté si un patient de plus de 70 ans avec un score G8 \leq 14/18 doit avoir un traitement lourd/complexé. **[avis d'experts]**
- Le recours préopératoire à un spécialiste en nutrition peut être discuté si un patient présente une dénutrition modérée/sévère. **[avis d'experts]**
- Le recours préopératoire à une consultation ou à un examen spécifique orienté sur base l'interrogatoire préopératoire peut être discuté (addictologie, onco-psychologie, algologie, stomathérapie, cardiologie, scintigraphie rénale...). **[avis d'experts]**
- La gradation des comorbidités selon le « *Charlson Comorbidity Index* » (CCI) peut être réalisée. **[avis d'experts]**
- La correction préopératoire des vulnérabilités préopératoire identifiées peut être discutée. **[avis d'experts]**

22.2.5.12. ESSAIS CLINIQUES

- Pas d'essai clinique en cours

22.3. Anatomopathologique et classification des sarcomes des tissus mous

22.3.1. Classification anatomopathologique OMS 2020

22.3.2. Approche diagnostique d'une tumeur des tissus mous

22.3.3. Evaluation du potentiel biologique d'un sarcome des tissus mous

22.3.4. Evaluation d'une pièce d'exérèse chirurgicale d'un sarcome des tissus mous

22.3.5. Réseau national des sarcomes NETSARC+

22.3.1. Classification anatomopathologique OMS 2020

La classification de référence des tumeurs conjonctives est celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) actualisée en 2020. Elle répertorie les tumeurs conjonctives selon leur ligne de différenciation, c'est-à-dire par rapport au tissu formé par la tumeur avec, pour chaque type, des variétés bénignes, de malignité intermédiaire (c'est-à-dire à potentiel de récurrence locale et / ou à faible potentiel métastatique) et malignes (**Tableau 1**). Cette classification est basée sur

une combinaison de caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques et moléculaires distinctives. Les sous-types les plus fréquents au niveau abdomino-pelvien chez l'adulte sont le liposarcome bien différencié/dédifférencié et le léiomyosarcome. [Fletcher 2020, Enzinger 1995]

Tableau 1 : Classification OMS des tumeurs conjonctives de malignité intermédiaire et des sarcomes des tissus mous abdomino-pelviens
Tumeurs adipeuses Liposarcome bien différencié/dédifférencié Liposarcome myxoïde Liposarcome pléomorphe
Tumeurs fibroblastiques/myofibroblastiques Fibromatose desmoïde Tumeur myofibroblastique inflammatoire Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand Tumeur fibreuse solitaire Sarcome myofibroblastique de bas grade Sarcome fibromyxoïde de bas grade
Tumeurs musculaires lisses Léiomyosarcome
Tumeurs musculaires striées Rhabdomyosarcome embryonnaire Rhabdomyosarcome alvéolaire Rhabdomyosarcome pléomorphe Rhabdomyosarcome à cellules fusiformes/sclérosant
Tumeurs vasculaires et périvasculaires Hémangioendothéliome épithélioïde Sarcome de Kaposi Angiosarcome Tumeur glomique maligne
Tumeurs nerveuses Tumeurs maligne des gaines nerveuses périphériques Périneurionome
Tumeurs à différenciation incertaine PECome Synovialosarcome Chondrosarcome myxoïde extra-squelettique Sarcome à cellules claires / tumeur neurectodermique gastro-intestinale maligne Sarcome d'Ewing extra-squelettique (ETS) Sarcome à cellules rondes avec fusion EWSR1-non ETS Sarcome CIC-réarrangé Sarcome avec altérations génétiques BCOR Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes Sarcome épithélioïde Tumeur rhabdoïde extra-rénale Sarcome indifférencié

22.3.2. Approche diagnostique d'une tumeur des tissus mous

Du fait des difficultés diagnostiques rencontrées avec ce type de tumeurs, l'approche diagnostique doit répondre à certains impératifs. Le pathologiste doit disposer d'informations cliniques pertinentes (âge du patient, siège et taille de la tumeur) et d'un prélèvement représentatif de la lésion. L'approche standard du diagnostic consiste en de multiples biopsies à l'aiguille de large calibre pour obtenir un matériel quantitativement et qualitativement représentatif (aiguilles de 14-16 G). Même si le matériel fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE) permet des diagnostics moléculaires de routine, la collecte de tissus frais congelés est encouragée pour permettre des évaluations moléculaires ultérieures, en particulier dans le cadre de la recherche.

22.3.2.1. Analyse microscopique morphologique

L'examen histologique de la coloration standard constitue la base de la démarche diagnostique. L'analyse microscopique identifie un pattern morphologique : tumeur à cellules fusiformes, myxoïde, à cellules rondes, à cellules pléomorphes, à cellules épithélioïdes, à prédominance adipeuse ou d'aspect vasculaire. Chaque pattern est associé à une liste plus restreinte de sous-types tumoraux. L'analyse morphologique associée au contexte clinique permet généralement d'aboutir à une ou plusieurs hypothèses diagnostiques.

22.3.2.2. Analyse immunohistochimique

L'étude immunohistochimique cherche à confirmer le diagnostic morphologique. Elle sera alors ciblée. On utilisera un panel d'anticorps qui peuvent être des marqueurs de différenciation dans les tissus mous ou corrélés au statut moléculaire (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Liste des anticorps utilisés pour le diagnostic en pathologie des tissus mous	
Marqueurs de différenciation dans les tissus mous	
pan-cytokératine	Epithélial
Caldesmone	musculaire lisse
myogénine, myod1	musculaire strié
PS100, SOX10	schwannien, mélanocytaire, myoépithélial
CD34, CD31, ERG	Vasculaire
SATB2	ostéogénique
CD117, DOG1	cellules de Cajal
Marqueurs corrélés au statut moléculaire	
STAT6	Tumeur fibreuse solitaire
MDM2	Liposarcome bien différencié/dédifférencié
Perte d'IN1	Tumeur rhabdoïde
SSX-SS18	Synovialosarcome

22.3.2.3. Analyse moléculaire

Les progrès continus de la biologie moléculaire rendent la classification des tumeurs conjonctives de plus en plus précise et complexe. Les sarcomes comportent deux grandes catégories d'anomalies moléculaires :

1. Les anomalies moléculaires simples récurrentes (environ 50%). Elles sont faciles à détecter et peuvent servir de marqueur diagnostique, pronostique ou thérapeutique. Elles sont de quatre types :
 - Les mutations activatrices (20% des cas ; ex : *KIT* dans le GIST et *CTNNB1* dans la fibromatose desmoïde).
 - Les translocations réciproques (15% des cas ; ex : *SS18-SSX* dans le synoviosarcome, *EWSR1-FLI1* dans le sarcome d'Ewing).
 - Les amplifications simples (15% cas ; ex : amplification de *MDM2* dans les liposarcomes bien différenciés/dédifférenciés).
 - Les mutations inactivatrices (<1% ; ex : inactivation bi-allélique du gène *INI1* dans les tumeurs malignes rhabdoïdes).
2. Les anomalies moléculaires complexes non récurrentes (environ 50%). Elles concernent classiquement les sarcomes de haut grade de malignité et morphologiquement souvent pléomorphes (léiomyosarcomes, rhabdomyosarcomes pléomorphes, liposarcomes pléomorphes et sarcomes indifférenciés à cellules pléomorphes).

Le diagnostic de pathologie doit être complété par une analyse moléculaire, notamment lorsque

- Le diagnostic pathologique spécifique est douteux.
- La présentation pathologique clinique est inhabituelle.
- Il existe une pertinence pronostique et/ou prédictive, comme en témoigne le réarrangement du récepteur tyrosine kinase neurotrophique (NTRK).
- L'entité fait référence à une anomalie moléculaire spécifique.

Des programmes externes d'assurance qualité sont obligatoires pour les laboratoires réalisant des évaluations de pathologie moléculaire. En tout état de cause, l'analyse moléculaire doit impérativement être effectuée par une plateforme de biologie moléculaire validée par l'INCa. On distingue plusieurs techniques d'analyse moléculaire :

22.3.2.3.1. Hybridation in situ par fluorescence (FISH)

C'est une technique de cytogénétique moléculaire qui permet de mettre en évidence un réarrangement ou une amplification d'un gène. Elle se réalise sur une coupe de tissu FFPE avec un contrôle morphologique sur une seconde lame HES. En cas d'hétérogénéité du prélèvement, elle a ainsi l'avantage de pouvoir être corrélée avec la morphologie afin d'être réalisée dans la zone d'intérêt. On distingue 3 types de FISH :

I. FISH avec sonde « *break-apart* » / de séparation (Figure 1)

La sonde cible un gène d'intérêt en amont et en aval du gène. Les deux sondes marquées par des fluorochromes rouge et vert se superposent en condition normale et donnent un signal jaune. En cas de réarrangement, l'une des deux sondes hybride une région distante du génome et ne se superpose pas avec l'autre sonde, réalisant ainsi un résultat avec deux signaux rouge et verts distincts. (ex : *EWSR1*, *SS18*, *DDIT3*, *FOXO1*, *TLS*, *ETV6*, *ALK*, etc).

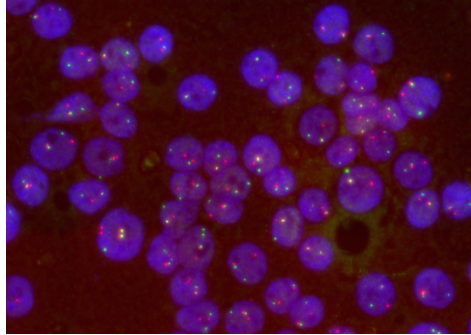
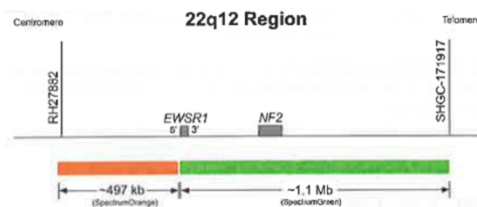


Figure 1 : Exemple d'une FISH avec sonde break apart *EWSR1*

(A gauche) la sonde rouge hybride l'extrémité 5' du gène et la sonde verte l'extrémité 3'.
 (A droite) Dans la majorité des cellules, il existe un signal jaune d'hybridation normale et un signal de fission avec des signaux rouges et vert distincts témoignant de la présence d'une translocation impliquant le gène *EWSR1* dans la tumeur.

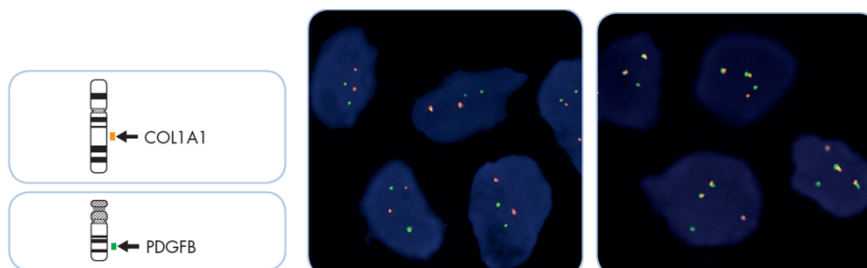


II. FISH avec sonde double fusion (Figure 2)

Les sondes double fusion permettent de détecter la présence d'un gène de fusion. Chacune des deux sondes s'hybride avec un gène différent. A l'état normal, les gènes s'hybrident sur des gènes situés à distance l'un de l'autre ; en cas de réarrangement, le rapprochement des deux sondes entraîne un « signal de fusion » par superposition des signaux des signaux rouge et vert qui apparaissent sous la forme d'un signal unique jaune.

Figure 2 : Illustration d'une FISH double fusion *COL1A1-PDGFB*

(A gauche) la sonde rouge/orange hybride le gène *COL1A1* du chromosome 17, la verte *PDGFB* du chromosome 22.
 (Au milieu) Dans une cellule normale, les signaux rouge/orange et vert sont séparés : les gènes sont éloignés l'un de l'autre en position normale dans le génome.
 (A droite) Les cellules tumorales d'un dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand présentent un signal jaune, issu de la fusion d'un orange et d'un vert, témoin de la fusion des gènes *COL1A1-PDGFB*.



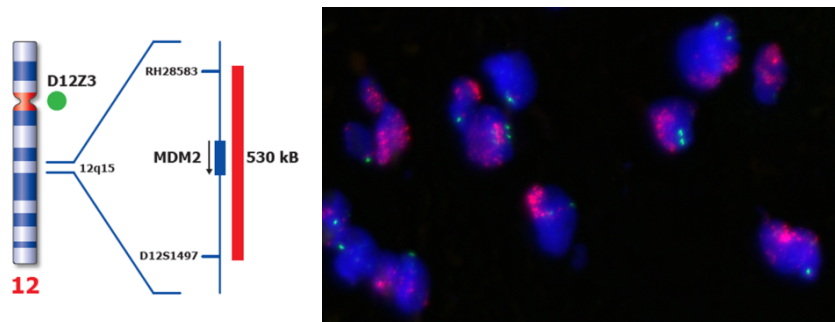
III. FISH avec sonde d'énumération (Figure 3)

Elle est classiquement utilisée pour détecter les amplifications de gènes comme *MDM2* dans les liposarcomes bien différenciés et dédifférenciés et *MYC* dans les angiosarcomes développés en tissu irradiés.

Figure 3 : Exemple d'une FISH avec sonde d'énumération *MDM2*

(A gauche) la sonde verte repère le centromère du chromosome 12, toujours unique dans une cellule normale en interphase et la sonde rouge hybride le gène *MDM2*.

(A droite) les cellules tumorales présentent une amplification (plus de 5 copies, comparées au signal vert unique) du gène *MDM2*.



22.3.2.3.2. Biologie moléculaire

La biologie moléculaire désigne l'ensemble des techniques de manipulations (d'extraction) d'acides nucléiques (ADN et ARN). Ces techniques ont beaucoup évolué au cours des trente dernières années et seules celles utilisées en routine sont présentées ici. Selon les centres, elles sont réalisées sur tissu cryopréservé ou fixé en formol et inclus en paraffine. On distingue 3 techniques de biologie moléculaire :

I. Le « *Whole Transcriptome Sequencing* » (RNA Seq)

Le RNA Seq non ciblé est une technique de séquençage de l'ARN effectuée à partir d'un séquenceur haut débit. Elle permet de détecter simultanément tous les transcrits possiblement impliqués. En plus de renseigner sur le transcriptome, le RNASeq est également informatif sur l'exome avec la présence de mutations (de façon indirecte, surtout valable pour les mutations activatrices d'oncogène, peu adapté pour la détection des mutations perte de fonction ou des gènes suppresseurs de tumeurs), la variation du nombre de copies d'un gène (amplification et délétion de façon indirecte) et renseigne sur les données d'expression avec des profil d'expression génique et la réalisation de signature moléculaire et de clustering. Il existe des approches ciblées de RNA-seq (Archer® FusionPlex) permettant de détection des fusions d'un panel de gènes associées aux sarcomes.

II. L'hybridation génomique comparative (CGH)

L'hybridation génomique comparative (CGH) est pan-génomique et cible des altérations chromosomiques structurales. Elle donne une information quantitative en termes de pertes et de gains pour chaque chromosome et permet de distinguer une polysomie/gain génomique fort d'une amplification. Elle permet également l'identification des réarrangements chromosomiques déséquilibrés. La technique de séquençage ciblé d'exome permet de

rechercher des mutations au sein d'un panel de gènes restreints connus pour être impliqués dans l'oncogenèse, et ainsi de confirmer ou infirmer certains diagnostics.

III. Le « *Whole Exome Sequencing* » (WES) et le « *Whole Genome Sequencing* » (WGS)

Les analyses de « *Whole Exome Sequencing* » (WES) et « *Whole Genome Sequencing* » (WGS) sont adaptées au diagnostic car elles permettent la détection de mutations - connues ou non - de gènes suppresseurs de tumeurs et d'oncogènes, de variations de nombre de copies de gènes, d'insertion et de délétion de gènes. Elles donnent donc en partie les renseignements d'une analyse CGH en plus de celles d'un séquençage du génome. Cependant ces analyses moléculaires, plus coûteuses, sont réservées au domaine de la recherche et ne sont pas faites en routine pour le diagnostic contrairement au RNA-seq et au séquençage ciblé d'exome.

22.3.3. Evaluation du potentiel biologique d'un sarcome des tissus mous

22.3.3.1. Grade histopronostique FNCLCC

Le pronostic d'un sarcome a longtemps été uniquement morphologique et déterminé par le grade de malignité de la Fédération Nationale des Centres de Lutttes Contre le Cancer (FNCLCC). Il prend en compte la différenciation du sarcome, l'index mitotique et la présence et le pourcentage de nécrose (Tableau 3). Le grade ne peut pas être attribué après une chimiothérapie préopératoire et/ou une radiothérapie, car le tissu tumoral subit des modifications liées au traitement. Un score (1 à 3) est attribué à chaque paramètre de façon indépendante et le grade est déduit de la somme de ces trois scores. Certaines entités histologiques possèdent un score pronostique spécifique comme le score de Demicco pour les tumeurs fibreuses solitaires. [Demicco 2017, Trojani 1984]

Tableau 3 : Grade histopronostique des sarcomes de la Fédération Nationale des Centres de Lutttes Contre le Cancer (FNCLCC)

Différenciation tumorale

Score 1 : sarcomes ressemblant à un tissu adulte normal (ex. liposarcome bien différencié)

Score 2 : sarcomes pour lesquels le diagnostic histologique est certain (ex. liposarcome myxoïde)

Score 3 : sarcomes embryonnaire, synoviosarcome, sarcome épithélioïde, alvéolaire des parties molles, indifférencié et pour lesquels le type histologique est incertain.

Index mitotique

Score 1 : 0 à 9 mitoses

Score 2 : 10 à 19 mitoses

Score 3 : plus de 19 mitoses

(Établi sur 10 champs à fort grossissement pour une surface de champs de 0.174 mm²)

Nécrose tumorale

Score 0 : pas de nécrose tumorale

Score 1 : < 50% de nécrose tumorale

Score 2 : ≥ 50% de nécrose tumorale

Grade 1 (somme des scores = 2 à 3) : risque métastatique faible

Grade 2 (somme des scores = 4 à 5) : tumeur d'évolution difficile à prévoir, risque métastatique réel

Grade 3 (somme des scores = 6 à 8) : tumeur de mauvais pronostic, risque métastatique élevé

22.3.3.2. Grade moléculaire CINSARC « Complexity Index in SARComas » (CINSARC)

Le grade histopronostique des tumeurs mésoenchymateuses définit selon les critères de la FNCLCC présente des limites :

- Environ 40% des tumeurs sont classées en grade intermédiaire de malignité, posant des difficultés en pratique thérapeutique
- Il est moyennement reproductible
- Il est sous-estimé sur la microbiopsie préopératoire (nécrose tumorale non échantillonnée, hétérogénéité tumorale)
- Il ne s'applique pas à tous les sous-types de sarcomes

Pour répondre à ces limites, un grade moléculaire « Complexity Index in SARComas » (CINSARC) a été mis au point à partir d'une signature transcriptomique correspondant au profil d'expression de 67 gènes impliqués dans le contrôle mitotique et l'intégrité chromosomique, jouant un rôle moteur de diffusion métastatique. Il permet de séparer en deux le groupe des sarcomes à malignité intermédiaire avec d'une part des sarcomes de mauvais pronostic, à haut risque métastatique et d'autre part ceux de très bon pronostic, à bas risque métastatique. Cette dichotomie facilite la prise en charge thérapeutique. Ce grade « CINSARC » peut être établi sur matériel de microbiopsie fixé en formol et inclus en paraffine. [Chibon 2010, Le Guellec 2018]

22.3.4. Evaluation d'une pièce d'exérèse chirurgicale d'un sarcome des tissus mous**22.3.4.1. Evaluation des marges d'exérèse**

Le compte-rendu anatomo-pathologique suivant la chirurgie définitive doit reporter le statut des marges chirurgicales :

- Si des marges sont atteintes, une distinction est faite entre la résection complète macroscopique avec atteinte microscopique (R1) et la résection incomplète macroscopique (R2).
- En cas de marges négatives (R0), la distance de la tumeur aux marges les plus proches doit être indiquée. Le type de tissu comprenant la marge de résection doit également être précisé (tissu adipeux, aponévrose, muscle, ...).

22.3.4.2. Evaluation de la réponse au traitement préopératoire

Si un traitement préopératoire a été administré, le compte-rendu anatomopathologique doit inclure une évaluation de la réponse pathologique sur la pièce de résection post-thérapeutique de manière standardisée comme décrit par le consensus de l'« *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* » (EORTC). Même si aucun système d'évaluation de la réponse pathologique n'a été validé pour les sarcomes des tissus mous, le pathologiste doit à minima préciser le pourcentage de cellules tumorales viables résiduelles.

22.3.5. Réseau national des sarcomes NETSARC+

Les sarcomes posent de difficultés de prise en charge diagnostique et thérapeutiques. L'Institut National du Cancer (INCa) a mis en place de 2 réseaux nationaux pour la prise en charge de ces tumeurs : un réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes (RRePS) dont le rôle est d'assurer une deuxième lecture gratuite de tout primo-diagnostic de sarcome ou de tumeur conjonctive à malignité intermédiaire des tissus mous (étant donné les taux de discordances mineures de 16 % à 35 % et de discordances majeures de 8% à 10% entre une lecture par un pathologiste spécialisé et non-spécialisé) et un Réseau de Référence Clinique des Sarcomes des tissus mous et des viscères (NETSARC) dont le rôle est d'assurer la coordinations des traitements. Ces 2 réseaux nationaux ont fusionné en 2019 en un réseau unique NETSARC+ (<https://expertisesarcome.org/>). [Ray-Coquard 2012]

22.3.5.1. REFERENCES

- Le diagnostic anatomopathologique doit être posé par un pathologiste spécialisé en sarcomes selon la classification OMS 2020 [**recommandation : grade A**]
- La relecture par un pathologiste spécialisé en sarcomes est recommandée lorsque le diagnostic initial est fait en dehors du réseau spécialisé NETSARC+ [**recommandation : grade A**]
- Le compte-rendu anatomo-pathologique standardisé doit rapporter le diagnostic, le grade FNCLCC, le statut des marges chirurgicales (R0-R1-R2) [**accord d'experts**]
- L'analyse moléculaire doit être réalisée en fonction du diagnostic suspecté et intégrée au compte-rendu anatomo-pathologique [**recommandation : grade A**]

22.3.5.2. OPTIONS

- Le pourcentage de cellules tumorales viables résiduelles après traitement préopératoire peut être précisé dans le compte-rendu anatomo-pathologique même si aucun système d'évaluation de la réponse pathologique n'a été validé à ce jour [**avis d'expert**]
- Le compte-rendu anatomo-pathologique peut rapporter la classification selon l'UICC-American Joint Committee on Cancer (AJCC) [**accord d'experts**]
- Le test Germline TP53, effectué si possible avant le début du traitement, peut être discuté (I) chez les patients de moins de 46 ans atteints de sarcome des tissu mous avec au moins un parent du premier ou du deuxième degré de moins de 56 ans avec une tumeur du

spectre central TP53 (cancer du sein, sarcome des tissu mous, sarcome osseux, tumeur du système nerveux central, corticosurrénaome) ou (II) chez les patients de moins de 46 ans atteints de sarcome des tissus mous (en particulier dans les champs d'irradiation) associée à une autre tumeur du spectre central TP53 **[accord d'expert]**

- Le grade moléculaire « CINSARC » peut être réalisé en fonction du diagnostic suspecté et ou du traitement discuté **[avis d'expert]**

22.3.1.3. ESSAIS CLINIQUE

- Pas d'essai clinique en cours

22.4. TRAITEMENT

22.4.1. Tumeur primitive non-métastatique

22.4.2. Tumeur métastatique

22.4.1. Tumeur primitive non-métastatique

22.4.1.1. Chirurgie

Les sarcomes des tissus mous transcendent par nature les limites d'organes et en extrapolant le principe de traitement des sarcomes de membre, la planification de l'exérèse doit viser une résection de la tumeur en-bloc avec de principe les organes adjacents non-envahis sans chercher à les séparer pour recréer un espace avec des barrières anatomiques définies pouvant être réséqué d'un seul bloc, augmenter la marge et diminuer le risque d'effraction tumorale. Les structures dont l'exérèse entrainerait une morbidité élevée sont conservées, sauf en cas infiltration directe. L'extension de la chirurgie doit également être adaptée au sous-type histologique. Une étude française a démontré que la prise en charge au sein d'un centre spécialisé NETSARC+ améliorerait la survie globale. [Blay 2019, Bonvalot 2019 & 2022]

22.4.1.1.1. Spécificités chirurgicales des localisations rétropéritonéales

Dans ces localisations où il n'existe de barrière solides séparant les organes, la technique chirurgicale la plus utilisée en Europe est de recréer un compartiment en élargissant systématiquement la résection du sarcome au colon homolatéral et à son méso en avant, au rein / graisse péri-rénale et à l'aponévrose du psoas en arrière. En cas de contact avec certaines structures à haut risque de morbidité ou de séquelles fonctionnelles (gros vaisseaux, nerfs majeurs, duodénum, pancréas) une résection marginale planifiée (R1 programmé) peut être discutée et validée en RCP spécialisée. Des données récentes suggèrent que l'étendue de la résection pourrait également être pondérées par le sous-type histologique La voie d'abord de référence est la laparotomie médiane associée à des refends selon le volume tumoral et la localisation. La découverte peropératoire de métastases péritonéales

(sarcomatose péritonéale) est rare (2-3%) est une contre-indication à une chirurgie compartimentale large, la chirurgie n'étant plus curative. Des résections plus limitées se discutent néanmoins en fonction du sous-type histologique, des symptômes et de la morbidité associée. Plusieurs spécificités anatomiques peuvent constituer une difficulté supplémentaire :

- Tumeur s'engageant dans le canal inguinal via l'orifice inguinale profond nécessitant un élargissement de la résection au contenu du canal inguinal souvent au prix d'une orchidectomie et d'une contre-incision inguinale
- Tumeur s'engageant dans la cuisse via l'orifice fémoral nécessitant un élargissement de la résection à la partie proximale de la cuisse avec la section du ligament inguinal et sa reconstruction par suture directe, par matériel prothétique et/ou lambeau de sartorius/gracilis
- Tumeur au contact de la tête du pancréas. A cause d'une augmentation très significative de la morbi-mortalité en cas de réalisation systématique d'une duodenopancréatectomie céphalique (DPC) associée, une résection marginale planifiée est recommandée sauf en cas d'envahissement direct ou la duodénectomie voire de la DPC est discutée au cas par cas [Flacs 2021]
- Tumeur au contact du corps et de la queue du pancréas. L'augmentation de la morbidité étant beaucoup plus modérée qu'en cas d'envahissement de la tête, une (spléno-) pancréatectomie caudale est recommandée en cas d'envahissement direct ou étirement du pancréas. En cas de contact minime ou chez un patient à risque, une résection marginale (R1) planifiée est programmée
- Tumeur au contact du foie. L'envahissement hépatique massif est exceptionnel et une dissection sous la capsule de Glisson ou une hépatectomie atypique très limitée est le plus souvent suffisante
- Tumeur envahissant la paroi abdominale antérolatérale, le muscle psoas ou le diaphragme nécessitant un élargissement de la résection à ces structures avec/sans reconstruction
- Tumeur au contact du rachis. L'envahissement osseux est exceptionnel et une résection marginale (R1) planifiée programmée emportant le périoste est le plus souvent suffisante. En cas d'envahissement de la corticale, une discussion au cas par cas en RCP spécialisée est recommandée
- Tumeur au contact des gros vaisseaux. En cas de simple contact, une résection marginale (R1) planifiée est réalisée en raison du rapport bénéfice/risque défavorable à la résection systématique (lié principalement à l'anticoagulation postopératoire). En cas de contact majeur (veine soufflée par la tumeur, contact sur plus de 180°, envahissement direct ou sarcome développé aux dépens de la paroi du vaisseau), il y a un bénéfice dans ces situations à discuter en présence d'un chirurgien vasculaire la résection / reconstruction :
 - Aorte coélique, artère mésentérique supérieure, artère hépatique commune : contre-indication chirurgicale
 - Bifurcation aortique, artère iliaque commune, artère iliaque externe : résection avec reconstruction par pontage anatomique ou extra-anatomique selon la situation
 - Veine iliaque externe ou veine iliaque commune : résection avec ou sans reconstruction
 - Veine cave inférieure sous hépatique : résection avec ou sans reconstruction selon la tolérance du clampage, l'existence de voies de dérivations et le drainage veineux du rein restant
 - Veine cave inférieure retro-hépatique : discussion au cas par cas

Après chirurgie compartimentale en centre spécialisé, la morbidité postopératoire (Dindo-Clavien 3/4) est de 14% et la mortalité postopératoire de 2%. A un stade localisé, la survie à 5 ans après chirurgie est de 67% [IC95% : 63%-70%] et à 10 ans de 46% [40%-53%]. La survie médiane (SM) après résection complète (R0/R1) est de 96 à 102 mois. Après résection incomplète (R2) la SM chute entre de 12 à 23 mois, chiffres comparables à ceux obtenus après effraction lors de la résection (SM : 18 mois), après laparotomie exploratrice (« ouverture / fermeture » sans résection, SM : 16 mois) et chimiothérapie systémique exclusive (SM : 13 mois). Les travaux du Groupe Sarcome Français ont montré au sein de 2 945 patients opérés d'un sarcome rétropéritonéal entre 2010 et 2017 que la survie globale, la survie sans récurrence locorégionale et la survie sans métastases étaient significativement meilleures si les patients étaient pris en charge au sein de NETSARC+. [Blay 2019, Bonvalot 2012, Bonvalot 2019, Bonvalot 2022, Gronchi 2012, Gronchi 2016, Gronchi 2021, Imbrota 2020, Swallow 2021]

22.4.1.1.2. Spécificités chirurgicales des localisations pelviennes

Les sarcomes pelviens sont situés dans l'espace délimité par le péritoine pariétal en haut, le plancher pelvien en bas, le pubis et l'os iliaque en avant / latéralement et le sacrum en arrière. Cette localisation implique des contraintes supplémentaires liées à l'espace confiné d'accès difficile (à fortiori en cas de tumeur volumineuse) et aux conséquences fonctionnelles des résections (contact avec l'appareil urinaire, génital interne, digestif, les gros vaisseaux et nerfs majeurs). Pour ces raisons, il est difficile d'obtenir des marges chirurgicales larges et une pondération de la résection sur le sous-type histologique, la morbidité postopératoire anticipée, le grade est nécessaire. Pour ne pas compromettre les résultats oncologiques, le recours aux traitements périopératoires et une prise en charge au sein du réseau NETSARC+ est recommandé. Plusieurs algorithmes sont disponibles pour aider à la décision chirurgicale. [Sourrouille 2015]

- Tumeur envahissant l'appareil urinaire. Les sarcomes pelviens compriment fréquemment la vessie, la prostate, les vésicules séminales ou les uretères mais il est rare que ces organes soient envahis (< 2 %), permettant une résection marginale (R1) planifiée. Au contact de la vessie, la tumeur peut être soit réséquée marginalement, soit réséquée en bloc avec une partie de la paroi externe de la vessie (detrusor), soit emportant une portion de vessie (cystectomie partielle transfixiante). La mise en place en préopératoire de sondes urétérales peut aider au repérage et à la dissection des uretères.
- Tumeur envahissant le rectum. Lorsque la tumeur envahi le rectum ou qu'elle est située dans le mésorectum, une résection rectale est indiquée, si possible avec rétablissement de la continuité digestive protégée par une iléostomie. Une amputation abdomino-périnéale peut être d'emblée nécessaire en cas d'envahissement de l'appareil sphinctérien, de la marge anale et/ou du plancher pelvien.
- Tumeur envahissante les gros vaisseaux. Lorsqu'une résection des vaisseaux iliaques et/ou fémoraux est nécessaire, une reconstruction vasculaire prothétique est discutée. Considérant le risque septique locale, un pontage extra-anatomique est discuté si des résections digestives sont associées. Si l'envahissement/compression des veines pelviennes a permis le développement d'une circulation veineuse collatérale, la résection veineuse sans reconstruction est bien tolérée, permettant d'éviter un pontage veineux.
- Tumeur envahissant les nerfs majeurs. Une résection nerveuse (sciatique/fémorale/obturatrice) peut être nécessaire soit parce que la tumeur prend naissance dans les nerfs, soit en raison de l'infiltration directe du nerf par la tumeur avec

un déficit définitif dans le territoire innervé. La dissection large pelvienne peut également occasionner des atteintes nerveuses responsables de troubles sphinctériens, de troubles de la vidange vésicale ou rectale ou de l'érection.

- Tumeur envahissant l'os et les échancrures osseuses. Un envahissement direct est traité par une résection en bloc de l'os envahi si c'est techniquement possible. Lorsque les tumeurs se développent en sablier de part et d'autre d'un orifice anatomique naturel du bassin (foramen obturateur, échancrure inguino-crurale ou sciatique), l'abord chirurgical est souvent doublé pour permettre une résection complète monobloc de la tumeur.

22.4.1.1.3. Spécificités chirurgicales des localisations pariétales

Les sarcomes localisés au de la paroi musculaire antérieure ou postérieure sont rares, avec peu de données disponibles dans la littérature. La résection obéit aux principes généraux de la chirurgie des sarcomes à savoir exérèse monobloc avec une marge de tissu sain dans toutes les directions. C'est l'analyse préopératoire de l'imagerie qui permet de définir les marges latérales nécessaire. Elle sert ensuite à définir la marge profonde pour « sandwicher » la tumeur entre deux barrières anatomiques (peau, aponévrose superficielle, aponévrose profond, péritoine). Elle identifie enfin les zones critiques de résection (arcade inguinale, vaisseaux, nerfs, os, tube digestif, diaphragme) qui nécessiteront une prise en charge chirurgicale spécifique à l'instar des tumeurs rétropéritonéales et pelviennes. La planification la reconstruction obéit aux principes généraux de la chirurgie pariétale. En cas de défaut pariétal de petite taille sur une paroi abdominale de bonne qualité, une fermeture par raphie simple est possible. En cas de défaut plus important l'interposition d'un matériel prothétique est nécessaire soit en renforcement d'une suture aponévrotique en tension, soit posé en « bridge » en cas de fermeture musculaire complète impossible. Au-delà de ces principes généraux, la reconstruction après résection de sarcome pariétal présente quelques particularités comme la nécessité de couverture des vaisseaux, de l'os, de la peau, d'une prothèse après perte de substance, d'apporter du tissu sain avant ou après radiothérapie et de restaurer la fonction. Ces cas particuliers peuvent imposer des techniques spécifiques. [Neuberg 2021, Pencavel 2010]

- Sarcome envahissant l'hypoderme et/ou le derme. En cas de perte de substance importante, une couverture par un lambeau libre ou pédiculé pour couvrir le défaut cutané ou recouvrir le matériel prothétique sous-jacent est nécessaire.
- Sarcome envahissant le tube digestif. La résection du tube digestif transforme une chirurgie propre en chirurgie contaminée pouvant justifier l'utilisation de matériel biologique ou résorbable moins durable dans le temps mais à moindre risque d'infection prothétique.
- Sarcome au contact du ligament inguinal. En cas de contact limité, une résection marginale (R1) planifiée est programmée compte tenu de la morbidité à long terme. Si le contact est plus important et/ou qu'il y a un envahissement direct et/ou une tumeur s'engageant sous l'arcade, une résection de l'arcade crurale est nécessaire avec reconstruction par prothèse synthétique ou biologique, renforcée d'un lambeau pédiculé de sartorius et/ou de gracilis.

22.4.1.1.4. REFERENCES

- La chirurgie compartimentale, qui consiste à réséquer de principe la tumeur en-bloc avec les organes adjacents non-envahis sans chercher à les séparer, effectuée en centre NETSARC+ par un chirurgien spécifiquement formé est recommandée [**recommandation : grade B**]

- La découverte peropératoire de métastases péritonéales est une contre-indication à une chirurgie compartimentale **[accord d'experts]**

22.4.1.1.5. OPTIONS

- La chirurgie marginale planifiée préservant certaines structures à haut risque de complications postopératoire ou de séquelles fonctionnelles (gros vaisseaux, nerfs majeurs, duodénum, pancréas) peut être discutée en centre NETSARC+ en fonction de l'état général du patient, de la maladie sous-jacente et des traitements reçus **[avis d'experts]**
- La chirurgie non-compartimentale, plus limitée, peut être discutée en centre NETSARC+ dans certains sous types histologiques (leiomyosarcome, Tumeur Fibreuse Solitaire) **[accord d'expert]**
- La découverte peropératoire de métastases péritonéales peut faire discuter en alternative à la laparotomie écourtée une chirurgie plus limitée en fonction du sous-type histologique et/ou des symptômes **[avis d'experts]**

22.4.1.1.6. ESSAIS CLINIQUES

- Pas d'essai clinique en cours

22.4.1.2. Chimiothérapie

La chimiothérapie préopératoire n'est pas un standard dans les sarcomes rétropéritonéaux. Elle pourrait avoir un intérêt dans les sarcomes de haut grade (FNCLCC G2-3) et/ou progressant rapidement et/ou en cas de sous-types histologique chimiosensible. Le taux de réponse objective espéré est de 27% en cas de polychimiothérapie (avec une stabilisation tumorale dans 94% des cas) et de 13% en cas de monothérapie, tous types histologiques confondus. Cependant, la chirurgie du rétropéritoine étant complexe, le maintien d'un état général préopératoire conservé doit intervenir dans la décision. En postopératoire, bien que les données disponibles reposent sur des séries rétrospectives ou des essais ayant inclus des sarcomes des membres, aucun bénéfice de survie n'a été démontré par l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante. Un bénéfice potentiel a été évoqué dans certains sous-groupes de patients à haut risque de récurrence ou après effraction tumorale mais sans démonstration formelle à ce jour. [Issels 2018, Woll 2012]

22.4.1.2.1. REFERENCES

- La chimiothérapie périopératoire n'est pas recommandé en cas de sarcome des tissus mous jugé résecable en centre NETSARC+ **[accord d'experts]**

22.4.1.2.2. OPTIONS

- La chimiothérapie préopératoire peut être discutée en cas de sarcome des tissus mous de haut grade (FNCLCC 2-3) et/ou rapidement évolutive et/ou en cas sous-types histologique chimiosensible **[accord d'experts]**
- La chimiothérapie postopératoire peut être discutée en cas de sarcome des tissus mous à haut risque de rechute et/ou après effraction tumorale **[avis d'experts]**

22.4.1.3.3. ESSAIS CLINIQUES

- **Surgery With Our Without Neoadjuvant Chemotherapy in High Risk RetroPeritoneal Sarcoma (STRASS2)** : essai de phase 3 évaluant l'intérêt de l'adjonction d'une chimiothérapie néo-adjuvante (doxorubicine + ifosfamide) à la chirurgie pour les liposarcomes et leiomyosarcomes de haut grade.
Coordinateur : Sylvie Bonvalot (Paris), sylvie.bonvalot@curie.fr
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04031677>
- **Neoadjuvant Chemotherapy and Retifanlimab in Patients With Selected Retroperitoneal Sarcomas (TORNADO)** : essai de phase 2 randomisée étudiant l'adjonction du retifanlimab à l'association doxorubicine + ifosfamide pour les sarcomes rétropéritonéaux avec structures lymphoïdes tertiaires.
Coordinateur : Antoine Italiano (Bordeaux), A.Italiano@bordeaux.unicancer.fr
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04968106>

22.4.1.3. Radiothérapie

La société européenne d'oncologie médicale recommande une radiothérapie en association à la chirurgie dans le traitement curatif des lésions profondes périphériques de haut grade quelle que soit leur taille. Une radiothérapie peut être discutée en cas de lésion superficielle de plus de 5 cm quel que soit le grade, en cas de lésion profonde de bas grade quelle que soit la taille. Dans les localisations abdomino-pelviennes, ces recommandations doivent être adaptées en fonction du site de la tumeur primitive, de la marge (anticipée ou réelle), de l'histologie, de l'âge, de l'état général, et de la toxicité digestive de l'irradiation. Dans tous les cas, la radiothérapie préopératoire est privilégiée, améliorant la « balistique » et diminuant le risque de toxicité digestive.

22.4.1.3.1. Spécificités des localisations rétropéritonéal/pelvien en radiothérapie

Dans les localisations rétropéritonéales et pelviennes, l'essai randomisé de phase 3 STRASS 1 a évalué le bénéfice sur la survie sans récurrence abdominale (SSRA) de l'adjonction à la chirurgie d'une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité préopératoire (RCMI ; 50,4 Gy en 28 fractions), tous grades et tous types histologiques confondus. Avec un Hazard Ratio de 1,01 ([0,71-1,44], p=0,95), l'essai ne mettait pas en évidence de bénéfice de l'ajout de la RCMI. A noter qu'une analyse de sous-groupe montrait une augmentation de la SSRA de 10% pour les patients atteints de liposarcomes ayant eu une RCMI préopératoire. En analyses de sous-groupe, les patients atteints de leiomyosarcome ne bénéficient pas de la RCMI préopératoire. [Bonvalot 2020]

22.4.1.3.2. Spécificités des localisations pariétales en radiothérapie

Sans grandes séries explorant spécifiquement les facteurs prédictifs de récurrence locale dans les sarcomes de la paroi abdominale, le rôle de la radiothérapie peut être extrapolé à partir de recommandations européennes basées sur des essais ayant inclus des sarcomes périphériques qui précisent que la profondeur, la taille de la tumeur, le sous-type histologique, l'état de la marge et le grade sont indépendamment associés au risque de récurrence locale. Dans deux essais randomisés, la RT diminue le risque de rechute locale des sarcomes

profonds, périphérique de haut grade. Il est recommandé de réaliser une radiothérapie chez ces patients. Suivant les mêmes recommandations, une radiothérapie peut être discutée en cas de sarcome des tissus mous superficiel de plus de 5 cm quel que soit le grade, en cas de sarcome des tissus mous profond de bas grade quelle que soit la taille, sur une zone où la marge apparaît insuffisante ou à risque de résection marginale (R1). Ces facteurs doivent être contrebalancés par les facteurs de risque de retard de cicatrisation (dénutrition, tabac, artériopathie, ...). Une radiothérapie réalisée en préopératoire permet de délivrer une dose totale plus faible et sur des volumes plus limités, ce qui peut être particulièrement bénéfique dans les sarcomes de la paroi abdominale en raison de la proximité des viscères radiosensibles. En cas de radiothérapie post-opératoire, un complément de dose plus focalisé pourrait avoir un intérêt en cas de chirurgie marginale (R1) non-réopérable. La radiothérapie exclusive peut être proposée chez les patients inéligibles à une prise en charge chirurgicale. [Gronchi 2021, Le Péchoux 2013]

22.4.1.3.3. REFERENCES

- La radiothérapie préopératoire est indiquée en cas de sarcome des tissus mous pariétal profond de plus de 5cm de haut grade (FNCLCC 2-3) **[accord d'experts]**
- La radiothérapie préopératoire systématique n'est pas recommandée en cas de sarcome des tissus mous rétropéritonéal **[accord d'experts]**

22.4.1.3.4. OPTIONS

- Une radiothérapie pré ou postopératoire peut être discutée en cas de superficiel de plus de 5 cm de haut grade (FNCLCC 2-3) **[avis d'experts]**
- Une radiothérapie préopératoire peut être discutée en en cas de sarcome à haut risque de résection marginale (R1) **[avis d'experts]**
- Une radiothérapie préopératoire peut être discutée en cas de liposarcome bien différenciée/dédifférencié rétropéritonéal et/ou pelvien [avis d'expert]
- Une radiothérapie postopératoire peut être discutée en cas de chirurgie marginale (R1) non-réopérable **[avis d'experts]**

22.4.1.3.5. ESSAIS CLINIQUES

- Aucun essai en cours

22.4.2. Tumeur métastatique

La prise en charge de patients atteints d'un sarcome des tissus mous abdomino-pelvien localement avancé ou métastatique est complexe et est définie en fonction des spécificités cliniques, histologiques et moléculaires. Le caractère localement avancé et/ou non-résécable d'un sarcome abdomino-pelvien doit être jugée par une équipe chirurgicale spécialisée dans la prise en charge des sarcomes et la stratégie thérapeutique discutée en RCP spécialisée NETSARC+ avant l'initiation du traitement.

22.4.2.1. Traitements systémiques de première ligne

Les patients atteints d'une maladie localement avancée non-résécable et/ou métastatique relève d'un traitement systémique à visée palliative. La chimiothérapie à base d'anthracycline (doxorubicine) est le traitement standard de première intention. Les essais cliniques randomisés ont montré que la polychimiothérapie n'apporte pas de bénéfice en termes de survie globale par rapport à la doxorubicine en monothérapie mais qu'une intensification du traitement peut conduire à une augmentation du taux de réponse et à un allongement de la survie sans progression dans un certain nombre de types histologiques sensibles. Par conséquent, l'association doxorubicine-ifosfamide (AI) peut être le traitement de premier choix chez les patients en bon état général, en particulier dans les types histologiques sensibles à l'ifosfamide ou lorsqu'une réponse tumorale est ressentie comme potentiellement avantageuse. La combinaison doxorubicine-dacarbazine (AD) est une alternative de première intention pour les léiomyosarcomes généralement résistants à l'ifosfamide et pour les tumeurs fibreuses solitaires malignes. L'essai de Phase 3 LMS-04 a comparé l'association doxorubicine-trabectedine (AY) suivie d'une maintenance par trabectedine à la doxorubicine en monothérapie dans les leiomyosarcomes avancés. L'objectif principal de survie sans progression était atteint, avec une augmentation de 7.3 mois dans le bras doxorubicine à 13.5 mois dans le bras AY (HR 0.384), au prix d'une toxicité plus importante de la combinaison. La survie globale était également augmentée dans le bras AY (30.5 mois vs 24.1 mois, HR 0.74). Le positionnement de cette combinaison pour le traitement des LMS reste à préciser dans le contexte d'absence de remboursement de la trabectedine en France. La combinaison gemcitabine-docétaxel en première ligne dans les sarcomes des tissus mous avancés n'a pas montré de bénéfice en termes de survie sans progression et de taux de réponse comparativement à la doxorubicine en monothérapie et n'est donc pas recommandée. Certains sous-types de sarcomes abdomino-pelviens présentent une résistance relative aux anthracyclines et/ou des spécificités biologiques et moléculaires. [Ducoulombier 2016, Judson 2014, Mir 2011, Seddon 2017]

- Les angiosarcomes primitifs et secondaires sont sensibles aux taxanes, qui peuvent être une option thérapeutique dans ce type histologique en première ligne. [Penel 2008]
- Les PEComes malins sont sensibles aux inhibiteurs de mTOR (everolimus ou sirolimus). [Dickson 2013]
- Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires présentant une translocation ALK ou ROS1 sont très sensibles aux inhibiteurs enzymatiques de ces Tyrosines Kinases (crizotinib). [Butrynski 2010]
- Les sarcomes épithélioïdes avec perte de l'expression du complexe INI1 sont sensibles aux inhibiteurs d'EZH2 (tazemetostat). [Gounder 2018]
- Les sarcomes avec réarrangement des gènes NTRK1-3 sont particulièrement sensibles aux inhibiteurs de NTRK (larotrectinib et entrectinib), qui constituent leur traitement de référence en situation avancée. [Doebele 2020, Drillon 2018]
- L'essai de Phase 3 MULTISARC, en cours de recrutement, évalue l'intérêt du séquençage nouvelle génération dès la première ligne de traitement dans la prise en charge des sarcomes des tissus mous métastatiques.

La place des traitements de maintenance après une première ligne de chimiothérapie n'est pas connue. L'essai de phase 2 EREMISS, en cours de recrutement, évalue l'intérêt d'un traitement de maintenance par regorafenib versus placebo dans les STM non adipocytaires

chez les patients en réponse ou stabilité tumorale après une première ligne à base d'anthracycline. [Antman JCO 1993]

22.4.2.2. Traitement systémique de deuxième ligne et au-delà

Un traitement systémique peut être proposé après échec d'une première ligne chez les patients en bon état général. Dans le cadre de ces tumeurs rares, l'inclusion dans des essais cliniques doit être systématiquement envisagée et privilégiée. A cette phase de la maladie, la qualité de vie est aussi un aspect essentiel du soin et doit intervenir dans la décision tant du traitement que du centre de prise en charge, cherchant le meilleur rapport entre le suivi oncologique et la proximité du domicile. Pour les patients atteints d'une maladie réfractaire aux anthracyclines ou inaptes à recevoir des anthracyclines, différentes options sont disponibles avec un niveau de preuve limité.

- La trabectedine est une option dans les sarcomes des tissus mous en deuxième ligne et au-delà, en particulier dans les léiomyosarcomes et les liposarcomes. La trabectedine a une activité majeure dans les liposarcomes myxoides, de par son action propre sur l'oncogène de fusion FUS-DDIT3, mais un bénéfice clinique est également décrit dans d'autres types histologiques. Dans certains cas, la trabectedine peut également être associée à la radiothérapie, car des preuves d'innocuité et d'activité sur différents types de sarcomes ont été fournies. La trabectedine n'est pas remboursée en France, ce qui limite considérablement ses possibilités d'utilisation. [Assi 2019, Le Cesne 2021, Kawai 2015, Le Guevelou 2020, Martin-Broto2020]
- Le pazopanib a montré son efficacité en termes de survie sans progression dans les sarcomes des tissus mous non adipocytiques pré-traités dans l'étude de phase 3 PALETTE. L'activité du pazopanib est également démontrée dans d'autres types de sarcomes dans le cadre d'études prospectives de phase 2, telles que les tumeurs fibreuses solitaires et les chondrosarcomes myxoïdes extrasquelettiques, dans lesquelles le pazopanib a été administré dès la première ligne de traitement. [van der Graaf 2012, Martin-Broto 2020]
- Un essai randomisé de phase 3 a montré que l'éribuline était supérieure à la dacarbazine chez les patients atteints de liposarcomes et de léiomyosarcomes. La différence médiane de survie globale était de 2 mois, mais une analyse en sous-groupe a montré qu'elle atteignait 7 mois dans les liposarcomes, avec un bénéfice particulier en survie pour les liposarcomes pléomorphes. L'éribuline est donc une option dans la prise en charge des liposarcomes avancés à partir de la deuxième ligne. [Demetri 2017, Schöffski 2016]
- La gemcitabine a une activité significative dans les léiomyosarcomes et les angiosarcomes et peut être utilisée en phase avancée dans ces histologies. La combinaison gemcitabine-docetaxel est plus efficace que la gemcitabine seule dans les leiomyosarcomes et les sarcomes pléomorphes mais au prix d'une toxicité accrue, et doit être réservée à des patients sélectionnés. [Ducoulombier 2016, Garcia-Del-Muro 2011, Maki 2007, Stacchiotti 2012]
- La dacarbazine en monothérapie peut avoir une activité en tant que traitement de deuxième intention, principalement dans les léiomyosarcomes et les tumeurs fibreuses solitaires. [D'Ambrosio 2020, Garcia-Del-Muro 2011, Stacchiotti 2013]
- L'immunothérapie par anti-PD1 a montré une activité dans certains sous-types rares de STM et dans les sarcomes présentant des structures lymphoïdes tertiaires (TLS). [Petitprez 2020, Roulleaux 2021]

22.4.2.3. Chirurgie

Le traitement de référence des métastases pulmonaires métachrones (c.-à-d. avec un intervalle libre sans maladie supérieur à 1 an) résécables sans maladie extra-pulmonaire repose historiquement sur la chirurgie si l'exérèse complète de toutes les lésions est possible. L'approche thoracoscopique mini-invasive peut être utilisée. D'autres techniques locales comme la thermo-ablation par radiofréquence, la cryothérapie et la radiothérapie stéréotaxique peuvent être envisagées. Un essai de phase 2 randomisé a suggéré l'intérêt d'une radiothérapie stéréotaxique en cas de lésions secondaires métachrones toutes histologies confondues. Des essais de confirmation de phase 3 sont en cours. La chimiothérapie peut être ajoutée au traitement local des métastases pulmonaires métachrones, particulièrement en cas de facteurs pronostiques défavorables (intervalle sans maladie court, nombre important de lésions métastatiques, grade tumoral élevé, croissance tumorale rapide), bien que la preuve formelle de son efficacité n'ait pas été démontrée. Dans ce cas, elle sera administrée de préférence avant le traitement local pour évaluer la réponse tumorale et guider le traitement. La chimiothérapie de référence dans cette situation repose sur l'anthracycline, éventuellement en combinaison avec l'ifosfamide, en dehors de sous-types histologiques chimio-sensible et de profils moléculaires particuliers. En cas de métastases pulmonaires synchrones ou avec un intervalle libre sans maladie court (inférieur à 1 an) même résécables, le traitement de référence est la chimiothérapie systémique, la chirurgie pouvant être néanmoins proposée en option après chimiothérapie, en particulier en cas de réponse tumorale. Les autres traitements locaux, comme la radiothérapie stéréotaxique et la radiofréquence, peuvent également être envisagés dans cette situation. Le traitement de référence d'une maladie métastatique pulmonaire et/ou extra-pulmonaire non-résécable est la chimiothérapie systémique. Le traitement local par chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique des métastases extra-pulmonaires peut néanmoins être une option dans certaines situations, en particulier en cas de maladie oligométastatique et/ou de sous-types histologiques résistants à la chimiothérapie et/ou de faible grade tumoral et/ou de croissance tumorale lente (< 1cm / mois) et/ou d'intervalle libre sans maladie long mais doit faire l'objet d'une discussion en RCP spécialisée NETSARC+. En cas de maladie péritonéale, isolée ou non, aucun bénéfice de l'ajout d'une chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP) n'a été démontré par rapport à une chirurgie de cytoréduction seule. Des données précliniques et cliniques suggèrent que la radiothérapie améliore la réponse immunitaire antitumorale. L'essai STEREOSARC, en cours de recrutement, évalue l'intérêt d'un traitement par anti-PD1 en combinaison à la radiothérapie stéréotaxique versus radiothérapie stéréotaxique exclusive chez les patients avec sarcome des tissus mous oligométastatique. [Blackmon ATS 2009, Le Guevelou 2010, Baratti 2010, Bryan 2014]

22.4.2.4. Radiothérapie

Deux scénarii sont possibles :

- I. Irradiation conformationnelle à visée palliative (tumeur de plus de 5 cm ou symptomatique, altération de l'état général).
- II. Irradiation en conditions stéréotaxiques, le plus souvent dans le cadre d'une maladie oligométastatique.

Il n'existe pas de définition stricte de la maladie oligométastatique chez les patients atteints de sarcomes et par conséquent d'indication standardisée de radiothérapie en conditions stéréotaxiques des métastases extra-cérébrales. Toutefois les données récentes d'une phase 2 randomisée suggère l'intérêt (bénéfice de survie globale et sans progression) de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques en cas de maladie oligométastatique. La grande majorité des patients inclus dans ces essais avaient moins de trois métastases. Des essais de confirmation de phase 3 sont en cours, dont un concernant les patients atteints de tumeurs « rares » (essai OLIGO-RARE). [Greto 2021, Loi 2018]

22.4.2.5. Délai stratégique (« *Wait & See* »)

Outre la sélection des patients pour la chirurgie, une autre considération importante est de définir son moment opportun. Les récidives de petite taille peuvent théoriquement être réséquées avec une morbidité moindre mais sont paradoxalement plus difficiles à localiser voire être associées à des métastases à distance non détectées. De plus, les sarcomes de tissus mous présentent une grande hétérogénéité dans leur évolution naturelle avec une maladie qui peut rester lentement évolutive pendant de longues périodes, permettant le report d'une chirurgie dans certains cas. Pour les patients atteints d'une maladie chez qui toute augmentation de taille pourrait rendre la maladie non résécable, la chirurgie doit être réalisée sans délai. Au contraire, une surveillance attentive initiale peut être raisonnablement envisagée pour un groupe sélectionné sur base du grade tumoral et de l'intervalle libre chez de patients asymptomatiques, même s'ils sont complètement résécables. Cette période proposée d'observation initiale appelée délai stratégique (stratégie « *Wait & See* ») peut aider les chirurgiens à sélectionner les patients peu susceptibles de bénéficier d'une tentative de résection répétée, tels que ceux qui développent des métastases à distance ou, à l'inverse, qui présentent une évolution très lente, réservant un traitement chirurgical en cas de progression (dédifférentiation inclus) ou en cas de symptômes. Dans une étude récente, ce délai stratégique permettait de reporter une chirurgie d'une médiane de 21 mois notre série, sans modification du taux et du délai de récurrence ultérieure (60 mois vs. 73 mois). [Honore 2018, Tseng 2022]

22.4.2.6. REFERENCES

- La prise en charge des sarcomes abdomino-pelviens métastatiques/avancés doit être discutée en RCP spécialisée NETSARC+ avant l'initiation de tout traitement **[recommandation : grade A]**
- La chimiothérapie systémique est le traitement de référence en cas de métastases pulmonaires et/ou extra-pulmonaires non-résécables **[recommandation : grade A]**
- La chimiothérapie palliative de première ligne de référence est une anthracycline (doxorubicine) en monothérapie **[recommandation : grade A]**
- La combinaison doxorubicine-ifosfamide peut être discutée en première ligne chez les patients en bon état général et dans les sous-types histologiques sensibles à l'ifosfamide et lorsqu'une réponse tumorale rapide est souhaitée [recommandation : grade A]
- Aucun consensus n'est établi sur les chimiothérapies de deuxième ligne et au-delà **[accord d'experts]**

- La chirurgie, la destruction percutanée ou la radiothérapie stéréotaxique sans chimiothérapie sont les traitements de référence des cas de métastases pulmonaires métachrones isolées résécables avec un intervalle libre sans maladie long (supérieur 1 an) et si la destruction complète de toutes les lésions est possible [**recommandation : grade B**]

22.4.2.7. OPTIONS

- Une chimiothérapie à base d'anthracyclines peut être proposée en situation préopératoire en cas de métastases pulmonaires isolées résécables, particulièrement en cas de facteur de mauvais pronostic (haut grade, nombre élevé, croissance tumorale rapide, intervalle libre court) [**recommandation : grade B**]
- La combinaison doxorubicine-dacarbazine est une option en première ligne pour les patients relevant d'une polychimiothérapie et présentant un sous-type histologique résistant à l'ifosfamide (leiomyosarcome et tumeur fibreuse solitaire) [**recommandation : grade B**]
- Le paclitaxel est une option en première ligne dans les angiosarcomes [recommandation : grade B]
- Les inhibiteurs de NTRK (larotrectinib et entrectinib) sont une option en première ligne en cas de sarcomes avancés avec réarrangement de NTRK [**recommandation : grade A**]
- La trabectedine est une option en deuxième ligne et au-delà en cas de sarcome des tissus mous, en particulier dans les leiomyosarcomes et les liposarcomes [recommandation : grade B].
- Le pazopanib est une option dans les sarcomes des tissus mous non-adipocytiques à partir de la deuxième ligne et au-delà [**recommandation : grade B**]
- L'éribuline est une option en situation avancée en cas de liposarcomes à partir de la deuxième ligne et au-delà [**recommandation : grade A**]
- La gemcitabine est une option dans les leiomyosarcomes et les angiosarcomes à partir de la deuxième ligne et au-delà [**recommandation : grade B**]
- La chirurgie d'exérèse complète, la destruction percutanée ou la radiothérapie stéréotaxique des métastases résiduelles sont des options qui peuvent être discutées après chimiothérapie [**avis d'experts**]
- La radiothérapie à visée symptomatique peut être discutée dans la prise en charge des patients atteints de sarcomes métastatiques [**avis d'experts**]
- Le traitement local par chirurgie, radiologie interventionnelle ou radiothérapie des métastases extra-pulmonaires est une option dans certaines situations, en particulier en cas de maladie oligométastatique et/ou de sous-types histologiques résistants à la chimiothérapie et/ou de faible grade tumoral et/ou de croissance tumorale lente (< 1cm / mois) et/ou d'intervalle libre sans maladie long [**avis d'experts**]
- En cas de métastases péritonéale et après chirurgie de cytoréduction complète ou non, l'ajout d'une chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP) n'a pas démontré de bénéfice et n'est pas recommandée [**accord d'experts**]
- La surveillance initiale (stratégie « *Wait & See* ») peut être discutée chez des patients asymptomatiques présentant une récurrence pulmonaire et/ou extra-pulmonaires à faible risque de complications et à croissance tumorale lente, même si elle est complètement résécable [**accord d'experts**]

22.4.2.8. ESSAIS CLINIQUES

- **Phase II Study of Regorafenib as Maintenance Therapy (EREMISS)** : étude de phase 2 randomisée évaluant l'efficacité du regorafenib chez des patients ayant un sarcome des tissus mous non adipocytaire après 6 cures de chimiothérapie à base de doxorubicine en première ligne de traitement.
Coordinateur : Nicolas Penel (Lille), n-penel@o-lambret.fr
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03793361>
- **Molecular Profiling of Advanced Soft-tissue Sarcomas (MULTISARC)** : étude de phase 3 randomisée évaluant la faisabilité et l'efficacité d'une stratégie de traitement basée sur le séquençage à haut débit chez des patients ayant un sarcome des tissus mous métastatique en première ligne de traitement.
Coordinateur : Antoine Italiano (Bordeaux), A.Italiano@bordeaux.unicancer.fr
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03784014>
- **Stereotaxic Body Irradiation of Oligometastase in Sarcoma (STEREOSARC)** : étude de phase 2 randomisée comparant l'immunomodulation par atezolizumab à l'irradiation stéréotaxique à haute dose (SBRT) par rapport à la SBRT seule chez des patients avec un sarcome oligométastatique en première ligne de traitement.
Coordinateur : Juliette Thariat (Caen), jthariat@hotmail.com
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03548428>
- **Comparison of Oral Cyclophosphamide vs Doxorubicin in ≥65 Years Old Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma Patients (GERICO14)** : étude de phase 3 randomisée comparant l'efficacité du cyclophosphamide par voie orale versus le traitement de référence (doxorubicine IV) dans la prise en charge des sarcomes des tissus mous localement avancés ou métastatiques chez les patients âgés de plus de 65 ans en première ligne de traitement.
Coordinateur : Thibaud Valentin (Toulouse), Valentin.Thibaud@iuct-oncopole.fr
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04757337>
- **MEK Inhibitor and a PDL1 Inhibitor Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Soft Tissue Sarcoma (COTESARC)** : étude de phase 2 évaluant l'efficacité d'une association d'inhibiteur de MEK et d'un inhibiteur PD-L1 par atezolizumab chez des patients ayant un sarcome des tissus mous avancé/métastatique ayant reçu au moins une ligne de traitement.
Coordinateur : Nadège Corradini (Lyon), nadege.corradini@lyon-unicancer.fr
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04216953>
- **Efficacy of the Combination of Nivolumab and Ipilimumab as a Treatment in Patients With Sarcoma of Rare Subtype (RAR-Immune)** : étude de phase 3 randomisée, comparative prospective évaluant l'efficacité de l'association du nivolumab avec Ipilimumab versus pazopanib dans la prise en charge des sarcomes chez un patient présentant un sarcome de sous-type rare, avancé, non résecable ou métastatique toutes lignes de traitement confondues. Coordinateur : Mehdi Brahmî (Lyon),
Mehdi.BRAHMI@lyon.unicancer.fr
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04741438>
- **Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Rare Oligometastatic Cancers (OligoRARE)** : essai de phase 3 évaluant l'efficacité d'une irradiation stéréotaxique à haute dose ajoutée au traitement standard des métastases localisées chez les patients atteints de cancers oligométastatiques rares.
Coordinateur : Antonin Levy (Villejuif) Antonin.LEVY@gustaveroussy.fr

22.5. SURVEILLANCE

22.5.1. Surveillance après traitement curatif

22.5.2. Surveillance d'un traitement par chimiothérapie

22.5.1. Surveillance après traitement curatif

Il existe peu de données publiées pour indiquer la politique optimale de suivi des patients traités pour une maladie localisée. L'évaluation du risque de récurrence se base sur le type histologique, le grade, la taille et le site tumoral qui ont été modélisés au sein d'une application (Sarcuator®), donnant une estimation chiffrée du risque de récurrence après chirurgie. Ces aides à la décision ne sont néanmoins pas absolues et le principe de précaution doit prévaloir en cas de doute. Les protocoles de surveillance actuels ne reposent pas sur un niveau de preuve élevé. La société européenne d'oncologie médicale propose une surveillance tous les quatre mois les deux à trois premières années puis tous les six mois jusqu'à cinq ans, puis tous les ans jusqu'à dix ans. Les patients à haut risque rechutent généralement dans les 2-3 premières années, le risque de récurrence est maximal les 5 premières années mais peut persister, notamment pour les récurrences locales de certaines tumeurs de bas grade, justifiant une surveillance au long court. Le premier site de récurrence à distance est dans le parenchyme pulmonaire très bien exploré par le scanner même sans contraste. Le scanner est susceptible de détecter les récurrences plus tôt que d'autres modalités d'évaluation/d'imagerie qui permet de garantir un accès aux traitements locorégionaux qui dans certaines circonstances ont démontré un bénéfice de survie par rapport aux traitements systémiques, traitement de référence des récurrences. La récurrence locorégionale est exceptionnellement accessible à l'examen clinique dans les localisations abdomino-pelviennes. N'ayant plus besoin de caractériser une masse déjà connue, le niveau de résolution prend le pas sur les autres informations apportées par les différentes modalités d'imagerie et le scanner est l'examen à la fois le plus disponible et le plus précis, raison pour laquelle il est majoritairement retenu par les équipes spécialisées. Après néphrectomie, un scanner sans injection de produit de contraste peut être discuté chez les patients opérés d'un liposarcome abdomino-pelvien (le tissu adipeux bi différencié étant spontanément visible). Au contraire, les patients opérés d'un leiomyosarcome abdomino-pelvien peuvent développer des lésions secondaires hépatiques et doivent bénéficier d'une injection intraveineuse de produit de contraste. L'IRM en cas de tumeurs pelviennes et/ou pariétales, a fortiori lorsque la tumeur est toujours en place, peut être proposée en alternative au scanner notamment pour limiter l'irradiation corporelle bien que ce concept théorique n'ait jamais démontré d'impact positif/négatif. Dans tous les cas, cet examen doit être associé à un scanner thoracique non-injecté. Bien que la société européenne d'oncologie médicale ait émis une proposition de protocole, ce dernier doit être adapté car jugé trop contraignant, en particulier après chirurgie pour une tumeur de bas grade. Le suivi

appliqué dans beaucoup de centres NETSARC+ est la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis tous les ans jusqu'à 10 ans, permettant une maîtrise des coûts tout en maintenant une surveillance étroite tout en garantissant une compliance au long terme. Cette surveillance peut être accrue tous les 4 mois la première année en cas de tumeur de haut grade et/ou ayant nécessité une chimiothérapie préopératoire vu le risque de récurrence plus élevé. Chez les patients avec syndrome de Li-Fraumeni (porteurs de la mutation TP53), la surveillance doit comprendre une IRM corps entier annuelle qui doit être proposée en alternative à un des 2 scanners semestriels. [Baia EJSO 2022]

22.5.1.1. REFERENCES

- Une surveillance par scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis tous les ans jusqu'à 10 ans est recommandée après traitement curatif d'un sarcome des tissus mous abdomino-pelvien **[accord d'experts]**

22.5.1.2. OPTIONS

- Une surveillance tous les 4 mois la première année peut être discutée en cas de sarcome des tissus mous abdomino-pelvien de haut grade et/ou ayant nécessité une chimiothérapie préopératoire **[avis d'experts]**
- Une surveillance par scanner sans injection de produit de contraste peut être discuté chez les patients opérés d'un liposarcome abdomino-pelvien [avis d'expert]
- Une surveillance par IRM abdominale et/ou pelvienne peut être discutée en alternative au scanner pour les tumeurs pelviennes et/ou pariétales (associé à un scanner thoracique non-injecté) **[avis d'experts]**
- Une surveillance par IRM corps entier annuelle peut être discutée chez les patients avec un syndrome de Li-Fraumeni ou avec un antécédent personnel de rétinoblastome **[avis d'experts]**

22.5.1.3. ESSAIS CLINIQUES

- Pas d'essai clinique en cours

22.5.2. Surveillance d'un traitement par chimiothérapie

22.5.2.1. REFERENCES

- Une évaluation clinique et radiologique (TDM et/ou IRM) tous les 2 à 3 cycles de chimiothérapie est recommandée **[avis d'experts]**

22.5.2.2. OPTIONS

- Pas d'option alternative recommandée [*avis d'experts*]

22.5.2.3. ESSAIS CLINIQUES

- Pas d'essai clinique en cours

22.6. PROTOCOLES THERAPEUTIQUES

22.6.1. Adriamycine seule

- Doxorubicine : 75 mg/m² IV J1
- Un cycle de traitement = 21 jours
(Option Doxorubicine 35mg/m² IV J1, J15 chez les sujets fragiles)

22.6.2. Adriamycine/Ifosfamide

- Doxorubicine : 60 mg/m² IV J1
- Ifosfamide : 9 g/m² sur 3 jours IV J1, J2, J3 (+ mesna 6g/m² & G-CSF)
- Un cycle de traitement = 21 jours

22.6.3. Paclitaxel

- Paclitaxel : 80 mg/m² IV J1, J8, J15
- 1 cycle de traitement = 21 jours

22.6.4. Adriamycine/Dacarbazine

- Doxorubicine : 60 mg/m² IV J1
- Dacarbazine : 750 mg/m² IV J1
- Un cycle de traitement = 21 jours

22.6.5. Adriamycine/Trabectedine

- Doxorubicine : 60 mg/m² IV J1
- Trabectedine : 1,1 mg/m² IV J1
- Un cycle de traitement = 21 jours

22.6.6. Inhibiteurs de mTOR

- Sirolimus : 2 à 6 mg/j par voie orale, en continu, à adapter à la tolérance clinique et aux concentrations plasmatiques (objectif 5-15 ng/mL)
ou
- Everolimus : 10 mg/j par voie orale, en continu, à adapter à la tolérance clinique

22.6.7. Trabectedine

- Trabectedine : 1,5 mg/m² IV J1
- 1 cycle de traitement = 21 jours

22.6.8. Pazopanib

- Pazopanib : 800 mg/j par voie orale, en continu

22.6.9. Ifosfamide

- Ifosfamide : 9 g/m² IV J1, J2, J3
- 1 cycle de traitement = 21 jours

22.6.10. Eribuline

- Eribuline : 1,4 ou 1,23 mg/m² IV J1, J8
- 1 cycle de traitement = 21 jours

22.6.11. Dacarbazine

- Dacarbazine : 1000 mg/m² IV J1
- 1 cycle de traitement=21 jours

22.6.12. Gemcitabine/Dacarbazine

- Gemcitabine : 1000 mg/m² IV J1
- Dacarbazine : 500 mg/m² IV J1
- 1 cycle de traitement = 15 jours

22.6.13. Gemcitabine/Docetaxel

- Gemcitabine : 675 à 900 mg/m² IV J1, J8
- Docetaxel : 75 à 100 mg/m² IV J8
- 1 cycle de traitement = 21 jours

22.6.14. Gemcitabine

- Gemcitabine : 1000 à 1200 mg/m² IV J1, J8
- 1 cycle de traitement = 21 jours

22.6.15. Cyclophosphamide métronomique

- Cyclophosphamide : 200 mg/j par voie orale de J1 à J7, 1 semaine sur 2
- Prednisolone : 20mg/j par voie orale de J1 à J7, 1 semaine sur 2
- 1 cycle de traitement = 14 jours

22.6.16. Inhibiteurs de NTRK

- Larotrectinib : 200 mg/j par voie orale, en continu
ou
- Entrectinib : 600 mg/j par voie orale, en continu

22.6.17. Sunitinib

- Sunitinib : 50 mg/j par voie orale, 4 semaines sur 6

22.6.18. Crizotinib

- Crizotinib : 20 mg/j par voie orale, en continu

Tableau 4

Type histologique	Première ligne	Autres lignes possibles		
Profil moléculaire	Réarrangement NTRK1-3 ?	Essais cliniques Recherche structures lymphoïdes tertiaires		
Leiomyosarcome	Adriamycine Adriamycine/Dacarbazine Adriamycine/Trabectedine	Trabectedine	Pazopanib	Gemcitabine/ Dacarbazine Gemcitabine/ Docetaxel Gemcitabine
Liposarcome	Adriamycine Adriamycine/Ifosfamide	Trabectedine	Eribuline	
Angiosarcome	Adriamycine Paclitaxel	Gemcitabine	Pazopanib	
Sarcomes indifférenciés	Adriamycine Adriamycine/Ifosfamide	Pazopanib	Ifosfamide	Dacarbazine
Synoviosarcome	Adriamycine Adriamycine/Ifosfamide	Ifosfamide	Pazopanib	
Tumeur fibreuse solitaires	Adriamycine Adriamycine/Dacarbazine	Pazopanib	Dacarbazine	Temozolomide/ Bevacizumab
PECome	Inhibiteurs de mTOR			
Sarcome alvéolaire	Sunitinib	Immunothérapie		
Tumeur myofibroblastique inflammatoire ALK+	Crizotinib	Essai clinique		

22.7. BIBLIOGRAPHIE

1. Annovazzi A, Rea S, Zoccali C, Sciuto R, Baldi J, Anelli V, Petrongari MG, Pescarmona E, Biagini R, Ferraresi V. Diagnostic and Clinical Impact of 18F-FDG PET/CT in Staging and Restaging Soft-Tissue Sarcomas of the Extremities and Trunk: Mono-Institutional Retrospective Study of a Sarcoma Referral Center. *J Clin Med.* 2020;9:2549.
2. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, Rivkin SE, Weiss GR, Elias A, Natale RB, Cooper RM, Barlogie B, Trump DL. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol.* 1993;11, 1276-85.
3. Assi T, Kattan J, El Rassy E, Honoré C, Dumont S, Mir O, Le Cesne, A. A comprehensive review of the current evidence for trabectedin in advanced myxoid liposarcoma. *Cancer Treat Rev* 2019;72, 37-44.
4. Baia M, Ford SJ, Dumitra S, Samà L, Naumann DN, Spolverato G, Callegaro D. Follow-up of patients with retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol.* 2022 ;22:93-2.
5. Baratti D, Pennacchioli E, Kusamura S, Fiore M, Balestra MR, Colombo C, Mingrone E, Gronchi A, Deraco M. Peritoneal sarcomatosis: is there a subset of patients who may benefit from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg Oncol.* 2010;17:3220-8.

6. Blackmon SH, Shah N, Roth JA, Correa AM, Vaporciyan AA, Rice DC, Mehran R. Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival. *Ann Thorac Surg.* 2009;883, 877-84.
7. Berger-Richardson D, Swallow CJ. Needle tract seeding after percutaneous biopsy of sarcoma: Risk/benefit considerations. *Cancer* 2017; 123: 560–7.
8. Berger-Richardson D, Burtenshaw SM, Ibrahim AM, Gladdy RA, Auer R, Beecroft R, Dickson BC, Purgina B, Ambacher K, Nessim C, Swallow CJ. Early and Late Complications of Percutaneous Core Needle Biopsy of Retroperitoneal Tumors at Two Tertiary Sarcoma Centers. *Ann Surg Oncol.* 2019; 26: 4692–8.
9. Berrington de Gonzalez A, Kutsenko A, Rajaraman P. Sarcoma risk after radiation exposure. *Clin Sarcoma Res.* 2012;2:18.
10. Bhatia K, Shiels MS, Berg A, Engels EA. Sarcomas other than Kaposi sarcoma occurring in immunodeficiency: interpretations from a systematic literature review. *Curr Opin Oncol.* 2012;24:537-46.
11. Birgin E, Yang C, Hetjens S, Reissfelder C, Hohenberger P, Rahbari NN.. Core needle biopsy versus incisional biopsy for differentiation of soft-tissue sarcomas: A systematic review and meta-analysis. *Cancer.* 2020;126:1917-28.
12. Blay J-Y, Honoré C, Stoeckle E, Meeus P, Jafari M, Gouin F, Anract P, Ferron G, Rochwerger A, Ropars M, Carrere S, Marchal F, Sirveaux F, Di Marco A, Le Nail LR, Guiramand J, Vaz G, Machiavello JC, Marco O, Causeret S, Gimbergues P, Fiorenza F, Chaigneau L, Guillemin F, Guilloit JM, Dujardin F, Spano JP, Ruzic JC, Michot A, Soibinet P, Bompas E, Chevreau C, Duffaud F, Rios M, Perrin C, Firmin N, Bertucci F, Le Pechoux C, Le Loarer F, Collard O, Karanian-Philippe M, Brahmi M, Dufresne A, Dupré A, Ducimetière F, Giraud A, Pérol D, Toulmonde M, Ray-Coquard I, Italiano A, Le Cesne A, Penel N, Bonvalot S; NETSARC/REPPS/RESOS and French Sarcoma Group–Groupe d'Etude des Tumeurs Osseuses (GSF-GETO) Networks. Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. *Ann Oncol.* 2019;30:1143-53.
13. Blay JY, Soibinet P, Penel N, Bompas E, Duffaud F, Stoeckle E, Mir O, Adam J, Chevreau C, Bonvalot S, Rios M, Kerbrat P, Cupissol D, Anract P, Gouin F, Kurtz JE, Lebbe C, Isambert N, Bertucci F, Toumonde M, Thyss A, Piperno-Neumann S, Dubray-Longeras P, Meeus P, Ducimetière F, Giraud A, Coindre JM, Ray-Coquard I, Italiano A, Le Cesne A. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol.* 2017;28, 2852-9.
14. Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C, Swallow CJ, Strauss D, Meeus P, van Coevorden F, Stoldt S, Stoeckle E, Rutkowski P, Rastrelli M, Raut CP, Hompes D, De Paoli A, Sangalli C, Honoré C, Chung P, Miah A, Blay JY, Fiore M, Stelmes JJ, Dei Tos AP, Baldini EH, Litière S, Marreaud S, Gelderblom H, Haas RL. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial STRASS (EORTC 62092): A phase III randomized study of preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with retroperitoneal sarcoma. *Lancet Oncol.* 2020;21:1366-77.
15. Bonvalot S, Raut CP, Pollock RE, Rutkowski P, Strauss DC, Hayes AJ, Van Coevorden F, Fiore M, Stoeckle E, Hohenberger P, Gronchi A. 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;19:2981-91.
16. Bonvalot S, Roland C, Raut C, Le Péchoux C, Tzanis D, Frezza AM, Gronchi A. Histology-tailored multidisciplinary management of primary retroperitoneal sarcomas. *Eur J Surg Oncol* 2022;16: 435-8.

17. Bonvalot S, Gaignard E, Stoeckle E, Meeus P, Decanter G, Carrere S, Honoré C, Delhorme JB, Fau M, Tzanis D, Causeret S, Gimbergues P, Guillois JM, Meunier B, Le Cesne A, Ducimetiere F, Toulmonde M, Blay JY. Survival Benefit of the Surgical Management of Retroperitoneal Sarcoma in a Reference Center: A Nationwide Study of the French Sarcoma Group from the NetSarc Database. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26:2286-93.
18. Bourcier K, Le Cesne A, Tselikas L, Adam J, Mir O, Honoré C, de Baere T. Basic Knowledge in Soft Tissue Sarcoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019;42:1255-61.
19. Bryan ML, Fitzgerald NC, Levine EA, Shen P, Stewart JH, Votanopoulos KI. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in sarcomatosis from gastrointestinal stromal tumor. *Am Surg*. 2014;80:890-5.
20. Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, Dal Cin P, Antonescu CR, Jhanwar SC, Ladanyi M, Capelletti M, Rodig SJ, Ramaiya N, Kwak EL, Clark JW, Wilner KD, Christensen JG, Jänne PA, Maki RG, Demetri GD, Shapiro GI. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med*. 2010;363:1727-33.
21. Capasso M, Montella A, Tirelli M, Maiorino T, Cantalupo S, Iolascon A. Genetic Predisposition to Solid Pediatric Cancers. *Front Oncol*. 2020;10:590033.
22. Chibon F, Lagarde P, Salas S. Validated prediction of clinical outcome in sarcomas and multiple types of cancer on the basis of a gene expression signature related to genome complexity. *Nat Med*. 2010;16:781-7.
23. D'Ambrosio L, Touati N, Blay JY, Grignani G, Flippot R, Czarnecka AM, Piperno-Neumann S, Martin-Broto J, Sanfilippo R, Katz D, Duffaud F, Vincenzi B, Stark DP, Mazzeo F, Tuchscherer A, Chevreau C, Sherriff J, Estival A, Litière S, Sents W, Ray-Coquard I, Tolomeo F, Le Cesne A, Rutkowski P, Stacchiotti S, Kasper B, Gelderblom H, Gronchi A; European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Doxorubicin plus dacarbazine, doxorubicin plus ifosfamide, or doxorubicin alone as a first-line treatment for advanced leiomyosarcoma: A propensity score matching analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer*. 2020;126:2637-47.
24. Demetri GD, Schöffski P, Grignani G, Blay JY, Maki RG, Van Tine BA, Alcindor T, Jones RL, D'Adamo DR, Guo M, Chawla S. Activity of Eribulin in Patients With Advanced Liposarcoma Demonstrated in a Subgroup Analysis From a Randomized Phase III Study of Eribulin Versus Dacarbazine. *J Clin Oncol*. 2017;35:3433-9.
25. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A, Milhem M, Elias A, Ganjoo K, Tawbi H, Van Tine BA, Spira A, Dean A, Khokhar NZ, Park YC, Knoblauch RE, Parekh TV, Maki RG, Patel SR. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:786-93.
26. Demicco EG, Wagner MJ, Maki RG, Gupta V, Iofin I, Lazar AJ, Wang WL. Risk assessment in solitary fibrous tumors: validation and refinement of a risk stratification model. *Mod Pathol*. 2017;30:1433-42.
27. de Pinieux G, Karanian M, Le Loarer F, Le Guellec S, Chabaud S, Terrier P, Bouvier C, Batistella M, Neuville A, Robin YM, Emile JF, Moreau A, Larousserie F, Leroux A, Stock N, Lae M, Collin F, Weinbreck N, Aubert S, Mishellany F, Charon-Barra C, Croce S, Doucet L, Quintin-Rouet I, Chateau MC, Bazille C, Valo I, Chetaille B, Ortonne N, Brouchet A, Rochoix P, Demuret A, Ghnassia JP, Mescam L, Macagno N, Birtwisle-Peyrottes I, Delfour C, Angot E, Pommepuy I, Ranchere D, Chemin-Airiau C, Jean-Denis M, Fayet Y,

- Courrèges JB, Mesli N, Berchoud J, Toulmonde M, Italiano A, Le Cesne A, Penel N, Ducimetiere F, Gouin F, Coindre JM, Blay JY; NetSarc/RePPS/ResSos and French Sarcoma Group- Groupe d'Etude des Tumeurs Osseuses (GSF-GETO) networks. Nationwide incidence of sarcomas and connective tissue tumors of intermediate malignancy over four years using an expert pathology review network PLoS One. 2021;16:e0246958.
28. Dickson, MA, Schwartz GK, Antonescu CR, Kwiatkowski, DJ, Malinowska IA. Extrarenal perivascular epithelioid cell tumors (PEComas) respond to mTOR inhibition: clinical and molecular correlates. *Int J Cancer*. 2013;132,1711-17.
 29. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, Blakely CM, Seto T, Cho BC, Tosi D, Besse B, Chawla SP, Bazhenova L, Krauss JC, Chae YK, Barve M, Garrido-Laguna I, Liu SV, Conkling P, John T, Fakih M, Sigal D, Loong HH, Buchsacher GL Jr, Garrido P, Nieva J, Steuer C, Overbeck TR, Bowles DW, Fox E, Riehl T, Chow-Maneval E, Simmons B, Cui N, Johnson A, Eng S, Wilson TR, Demetri GD; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21:271-82.
 30. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, Nathenson M, Doebele RC, Farago AF, Pappo AS, Turpin B, Dowlati A, Brose MS, Mascarenhas L, Federman N, Berlin J, El-Deiry WS, Baik C, Deeken J, Boni V, Nagasubramanian R, Taylor M, Rudzinski ER, Meric-Bernstam F, Sohal DPS, Ma PC, Raez LE, Hechtman JF, Benayed R, Ladanyi M, Tuch BB, Ebata K, Cruickshank S, Ku NC, Cox MC, Hawkins DS, Hong DS, Hyman DM. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018;378,731-9.
 31. Ducoulombier A, Cousin S, Kotecki N, Penel N. Gemcitabine-based chemotherapy in sarcomas: A systematic review of published trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;98,73-80.
 32. Enzinger F.M., Weiss S.W. *Soft tissue tumors*. 3rd ed. 1995. Mosby-Year Book St Louis.
 33. Faron M, Cavalcanti A, Honoré C. Exérèse compartimentale d'un sarcome rétro-péritonéal. *Journal de Chirurgie Viscérale*. 2019;156:272-8.
 34. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn CW, Mertens F. World Health Organization. WHO classification of tumours of soft tissue and bone 5th edition, 2020. IARC Press Lyon ed.
 35. Farid M, Ngeow J. Sarcomas Associated With Genetic Cancer Predisposition Syndromes: A Review. *Oncologist*. 2016;21:1002-13.
 36. Flacs M, Faron M, Mir O, Mihoubi F, Sourouille I, Haddag-Miliani L, Dumont S, Terrier P, Levy A, Dousset B, Boudou-Rouquette P, Le Cesne A, Gaujoux S, Honoré C. Postoperative Outcome of Surgery with Pancreatic Resection for Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma: Results of a Retrospective Bicentric Analysis on 50 Consecutive Patients. *J Gastrointest Surg*. 2021;25:2299-306.
 37. García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, Martín J, Martínez-Trufero J, Casado A, Gómez-España A, Fra J, Cruz J, Poveda A, Meana A, Pericay C, Cubedo R, Rubió J, De Juan A, Láinez N, Carrasco JA, de Andrés R, Buesa JM; Spanish Group for Research on Sarcomas. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol*. 2011;29:2528-33.
 38. Gatta G, Capocaccia R, Botta L, Mallone S, De Angelis R, Ardanaz E, Comber H, Dimitrova N, Leinonen MK, Siesling S, van der Zwan JM, Van Eycken L, Visser O, Žakelj MP, Anderson LA, Bella F, Kaire I, Otter R, Stiller CA, Trama A; RARECAREnet working group.

Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet - a population-based study. *Lancet Oncol.* 2017;18:1022-39.

39. Gounder M, Schöffski P, Jones RL, Agulnik M, Cote GM, Villalobos VM, Attia S, Chugh R, Chen TW, Jahan T, Loggers ET, Gupta A, Italiano A, Demetri GD, Ratan R, Davis LE, Mir O, Dileo P, Van Tine BA, Pressey JG, Lingaraj T, Rajarethinam A, Sierra L, Agarwal S, Stacchiotti S. Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/SMARCB1: an international, open-label, phase 2 basket study. *Lancet Oncol.* 2020;21:1423-32.
40. Grantzau T, Overgaard J. Risk of second non-breast cancer among patients treated with and without postoperative radiotherapy for primary breast cancer: A systematic review and meta-analysis of population-based studies including 522,739 patients. *Radiotherapy and Oncology* 2016;121:402-13.
41. Greto D, Loi M, Stocchi G, Salvestrini V, Muratori F, Scoccianti G, Roselli G, Palomba A, Lorenzetti V, Cerbai C, Desideri I, Francolini G, Bonomo P, Campanacci DA, Livi L. Stereotactic Body Radiotherapy in Oligomestatic/Oligoprogressive Sarcoma: Safety and Effectiveness Beyond Intrinsic Radiosensitivity. *Cancer J.* 2021;27:423-7.
42. Gronchi A, Miceli R, Colombo C, Stacchiotti S, Collini P, Mariani L, Sangalli C, Radaelli S, Sanfilippo R, Fiore M, Casali PG. Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low- to intermediate-grade soft tissue sarcomas. *Ann Oncol.* 2012;23:1067–73.
43. Gronchi A, Strauss DC, Miceli R, Bonvalot S, Swallow CJ, Hohenberger P, Van Coevorden F, Rutkowski P, Callegaro D, Hayes AJ, Honoré C, Fairweather M, Cannell A, Jakob J, Haas RL, Szacht M, Fiore M, Casali PG, Pollock RE, Raut CP. 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;263:1002–9.
44. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Blay JY, Bolle S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Boye K, Brennan B, Brodowicz T, Buonadonna A, De Álava E, Del Muro XG, Dufresne A, Eriksson M, Fagioli F, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gouin F, Grignani G, Haas R, Hassan AB, Hecker-Nolting S, Hindi N, Hohenberger P, Joensuu H, Jones RL, Jungels C, Jutte P, Kager L, Kasper B, Kawai A, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Le Grange F, Legius E, Leithner A, Lopez-Pousa A, Martin-Broto J, Merimsky O, Messiou C, Mir O, Montemurro M, Morland B, Morosi C, Palmerini E, Pantaleo MA, Piana R, Piperno-Neumann S, Reichardt P, Rutkowski P, Safwat AA, Sangalli C, Sbaraglia M, Scheipl S, Schöffski P, Sleijfer S, Strauss D, Strauss S, Sundby Hall K, Trama A, Unk M, van de Sande MAJ, van der Graaf WTA, van Houdt WJ, Frebourg T, Casali PG, Stacchiotti S; ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32:1348-65.
45. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370:59-67.
46. Gundle KR, Kafchinski L, Gupta S, Griffin AM, Dickson BC, Chung PW, Catton CN, O'Sullivan B, Wunder JS, Ferguson PC. Analysis of Margin Classification Systems for Assessing the Risk of Local Recurrence After Soft Tissue Sarcoma Resection. *J Clin Oncol.* 2018;36:704-9.

47. Honoré C, Mééus P, Stoeckle E, Bonvalot S. Soft tissue sarcoma in France in 2015: Epidemiology, classification and organization of clinical care. *J Visc Surg.* 2015;152:223-30.
48. Honoré C, Faron M, Mir O, Haddag-Miliani L, Dumont S, Terrier P, LePéchoux C, Botticella A, Adam J, Le Cesne A. Management of locoregional recurrence after radical resection of a primary nonmetastatic retroperitoneal soft tissue sarcoma: The Gustave Roussy experience. *J Surg Oncol.* 2018;118:1318-25.
49. Improta L, Tzanis D, Bouhadiba T, Abdelhafidh K, Bonvalot S. Overview of primary adult retroperitoneal tumours. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46:1573–9.
50. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wesselowski R, Reichardt P, Wust P, Ghadjjar P, Hohenberger P, Angele M, Salat C, Vujaskovic Z, Daugaard S, Mella O, Mansmann U, Dürr HR, Knösel T, Abdel-Rahman S, Schmidt M, Hiddemann W, Jauch KW, Belka C, Gronchi A; European Organization for the Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group and the European Society for Hyperthermic Oncology. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma: The EORTC 62961-ESHO 95 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4:483–92.
51. Jenkinson HC, Winter DL, Marsden HB, Stovall MA, Stevens MC, Stiller CA, Hawkins MM. A study of soft tissue sarcomas after childhood cancer in Britain. *Br J Cancer.* 2007;97:695-9.
52. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schöffski P, Blay JY, Kerst JM, Sufliarsky J, Whelan J, Hohenberger P, Krarup-Hansen A, Alcindor T, Marreaud S, Litière S, Hermans C, Fisher C, Hogendoorn PC, dei Tos AP, van der Graaf WT; European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:415-23.
53. Kawai A, Araki N, Sugiura H, Ueda T, Yonemoto T, Takahashi M, Morioka H, Hiraga H, Hiruma T, Kunisada T, Matsumine A, Tanase T, Hasegawa T, Takahashi S. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:406-16.
54. Kleinerman RA, Schonfeld SJ, Tucker MA. Sarcomas in hereditary retinoblastoma. *Clin Sarcoma Res.* 2012;2:15.
55. Kirov KM, Xu HP, Crenn P, Goater P, Tzanis D, Bouhadiba MT, Abdelhafidh K, Kirova YM, Bonvalot S. Role of nutritional status in the early postoperative prognosis of patients operated for retroperitoneal liposarcoma (RLS): A single center experience. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45:261-7.
56. Le Cesne A, Blay JY, Cupissol D, Italiano A, Delcambre C, Penel N, Isambert N, Chevreau C, Bompas E, Bertucci F, Chaigneau L, Piperno-Neumann S, Salas S, Rios M, Guillemet C, Bay JO, Ray-Coquard I, Haddag L, Bonastre J, Kapso R, Fraslin A, Bouvet N, Mir O, Foulon S. A randomized phase III trial comparing trabectedin to best supportive care in patients with pre-treated soft tissue sarcoma: T-SAR, a French Sarcoma Group trial. *Ann Oncol.* 2021;32:1034-44.
57. Le Guellec S, Lesluyes T, Sarot E, Valle C, Filleron T, Rochaix P, Valentin T, Pérot G, Coindre JM, Chibon F. Validation of the Complexity INdex in SARComas prognostic signature on formalin-fixed, paraffin-embedded, soft-tissue sarcomas. *Ann Oncol.* 2018;29:1828-35.

58. Le Guevelou J, Debaigt C, Saada-Bouazid E, Viotti J, Khalladi N, Thibouw D, Penel N, Sunyach MP, Moureau-Zabotto L, Benchalal M, Veresezan O, Ducassou A, le Pechoux C, Jolnerovski M, Bazille C, Vaur D, Escande A, Serre R, Lovera C, Thariat J. Phase II study of concomitant radiotherapy with atezolizumab in oligometastatic soft tissue sarcomas: STEREO-SARC trial protocol. *BMJ Open*. 2020;10:e038391.
59. Le Pécoux C, Musat E, Baey C, Al Mokhles H, Terrier P, Domont J, Le Cesne A, Laplanche A, Bonvalot S. Should adjuvant radiotherapy be administered in addition to front-line aggressive surgery (FAS) in patients with primary retroperitoneal sarcoma? *Ann Oncol*. 2013;24:832–7.
60. Liu D-N, Li Z-W, Wang H-Y, Zhao M, Zhao W, Hao C-Y. Use of 18F-FDG-PET/CT for Retroperitoneal/Intra-Abdominal Soft Tissue Sarcomas. *Contrast Media Mol Imaging* 2018;2018: 2601281.
61. Loi M, Duijm M, Baker S, Rossi L, Grunhagen D, Verhoef C, Nuyttens J. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic soft tissue sarcoma. *Radiol Med*. 2018;123:871-8.
62. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebe DA, Okuno SH, Samuels B, Fanucchi M, Harmon DC, Schuetz SM, Reinke D, Thall PF, Benjamin RS, Baker LH, Hensley ML. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol*. 2007;25:2755-63.
63. Martin-Broto J, Hindi N, Lopez-Pousa A, Peinado-Serrano J, Alvarez R, Alvarez-Gonzalez A, Italiano A, Sargos P, Cruz-Jurado J, Isern-Verdum J, Dolado MC, Rincon-Pérez I, Sanchez-Bustos P, Gutierrez A, Romagosa C, Morosi C, Grignani G, Gatti M, Luna P, Alastuey I, Redondo A, Belinchon B, Martinez-Serra J, Sunyach MP, Coindre JM, Dei Tos AP, Romero J, Gronchi A, Blay JY, Moura DS. Assessment of Safety and Efficacy of Combined Trabectedin and Low-Dose Radiotherapy for Patients With Metastatic Soft-Tissue Sarcomas: A Nonrandomized Phase 1/2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6:535-41.
64. Martin-Broto J, Cruz J, Penel N, Le Cesne A, Hindi N, Luna P, Moura DS, Bernabeu D, de Alava E, Lopez-Guerrero JA, Dopazo J, Peña-Chilet M, Gutierrez A, Collini P, Karanian M, Redondo A, Lopez-Pousa A, Grignani G, Diaz-Martin J, Marcilla D, Fernandez-Serra A, Gonzalez-Aguilera C, Casali PG, Blay JY, Stacchiotti S. Pazopanib for treatment of typical solitary fibrous tumours: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:456-66.
65. Messiou C. Primary retroperitoneal soft tissue sarcoma: Imaging appearances, pitfalls and diagnostic algorithm *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:1191-8.
66. Mesri EA, Cesarman E, Boshoff C. Kaposi's sarcoma and its associated herpesvirus. *Nat Rev Cancer*. 2010;10:707-19.
67. Mir O, Domont J, Cioffi A, Bonvalot S, Boulet B, Le Pechoux C, Terrier P, Spielmann M, Le Cesne A. Feasibility of metronomic oral cyclophosphamide plus prednisolone in elderly patients with inoperable or metastatic soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer*. 2011;47:515-9.
68. Neuberg M, Mir O, Levy A, Sourrouille I, Dumont S, Haddag-Miliani L, Ngo C, Mihoubi F, Rimareix F, Le Pécoux C, Adam J, Honart JF, Ceribelli C, Le Cesne A, Leymarie N, Faron M, Honoré C. Surgical management of soft tissue tumors of the abdominal wall: A retrospective study in a high-volume sarcoma center. *J Surg Oncol*. 2021;124:679-86.
69. Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P. Sarcomas in TP53 germline mutation carriers: a review of the IARC TP53 database. *Cancer*. 2012;118:1387-96.
70. Parkin DM, Darby SC. Cancers in 2010 attributable to ionising radiation exposure in the UK. *Br J Cancer* 2011;105:S57-65.

71. Pencavel T, Strauss DC, Thomas JM, Hayes AJ. The surgical management of soft tissue tumours arising in the abdominal wall. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36:489-95.
72. Penel N, Bui BN, Bay JO, Cupissol D, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, Kerbrat P, Fournier C, Taieb S, Jimenez M, Isambert N, Peyrade F, Chevreau C, Bompas E, Brain EG, Blay JY. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol.* 2008;26:5269-74.
73. Petitprez F, de Reyniès A, Keung EZ, Chen TW, Sun CM, Calderaro J, Jeng YM, Hsiao LP, Lacroix L, Bougoüin A, Moreira M, Lacroix G, Natario I, Adam J, Lucchesi C, Laizet YH, Toulmonde M, Burgess MA, Bolejack V, Reinke D, Wani KM, Wang WL, Lazar AJ, Roland CL, Wargo JA, Italiano A, Sautès-Fridman C, Tawbi HA, Fridman WH. B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma. *Nature.* 2020;577:556-60.
74. Porter GA, Baxter NN, Pisters PWT. Retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis of epidemiology, surgery, and radiotherapy. *Cancer.* 2006;106:1610-6.
75. Ray-Coquard I, Montesco MC, Coindre JM, Dei Tos AP, Lurkin A, Ranchère-Vince D, Vecchiato A, Decouvelaere AV, Mathoulin-Pélissier S, Albert S, Cousin P, Cellier D, Toffolatti L, Rossi CR, Blay JY. Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann Oncol.* 2012;23:2442-9.
76. Roulleaux Dugage M, Nassif EF, Italiano A, Bahleda R. Improving Immunotherapy Efficacy in Soft-Tissue Sarcomas: A Biomarker Driven and Histotype Tailored Review. *Front Immunol.* 2021;12:775761.
77. Sharma A, Schwartz R. Stewart-Treves syndrome: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:1342-8.
78. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, Italiano A, Gelderblom H, Choy E, Grignani G, Camargo V, Bauer S, Rha SY, Blay JY, Hohenberger P, D'Adamo D, Guo M, Chmielowski B, Le Cesne A, Demetri GD, Patel SR. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387:1629-37.
79. Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, Leahy M, Woll PJ, Cowie F, Rothermundt C, Wood Z, Benson C, Ali N, Marples M, Veal GJ, Jamieson D, Küver K, Tirabosco R, Forsyth S, Nash S, Dehbi HM, Beare S. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1397-410.
80. Simard EP, Shiels MS, Bhatia K, Engels EA. Long-term cancer risk among people diagnosed with AIDS during childhood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21:148-54.
81. Stacchiotti S, Palassini E, Sanfilippo R, Vincenzi B, Arena MG, Bochicchio AM, De Rosa P, Nuzzo A, Turano S, Morosi C, Dei Tos AP, Pilotti S, Casali PG. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. *Ann Oncol.* 2012;23:501-8.
82. Stacchiotti S, Tortoreto M, Bozzi F, Tamborini E, Morosi C, Messina A, Libertini M, Palassini E, Cominetti D, Negri T, Gronchi A, Pilotti S, Zaffaroni N, Casali PG. Dacarbazine in solitary fibrous tumor: a case series analysis and preclinical evidence vis-a-vis temozolomide and antiangiogenics. *Clin Cancer Res.* 2013;19:5192-201.

83. Sourrouille I, Vilcot L, Honoré C, Coppola S, Terrier P, le Cesne A, Le Péchoux C, Bonvalot S. Algorithm for the surgical management of mesenchymal tumors of the perineum in adults. *Dis Colon Rectum*. 2015;58:304-13.
84. Swallow CJ, Strauss DC, Bonvalot S, Rutkowski P, Desai A, Gladdy RA, Gonzalez R, Gyorki DE, Fairweather M, van Houdt WJ, Stoeckle E, Park JB, Albertsmeier M, Nessim C, Cardona K, Fiore M, Hayes A, Tzanis D, Skoczylas J, Ford SJ, Ng D, Mullinax JE, Snow H, Haas RL, Callegaro D, Smith MJ, Bouhadiba T, Stacchiotti S, Jones RL, DeLaney T, Roland CL, Raut CP, Gronchi A; Transatlantic Australasian RPS Working Group (TARPSWG). Management of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: An Updated Consensus Approach from the Transatlantic Australasian RPS Working Group. *Ann Surg Oncol*. 2021;28:7873-88.
85. Tseng WW, Swallow CJ, Strauss DC, Bonvalot S, Rutkowski P, Ford SJ, Gonzalez RJ, Gladdy RA, Gyorki DE, Fairweather M, Lee KW, Albertsmeier M, van Houdt WJ, Fau M, Nessim C, Grignani G, Cardona K, Quagliuolo V, Grignol V, Farma JM, Pennacchioli E, Fiore M, Hayes A, Tzanis D, Skoczylas J, Almond ML, Mullinax JE, Johnston W, Snow H, Haas RL, Callegaro D, Smith MJ, Bouhadiba T, Desai A, Voss R, Sanfilippo R, Jones RL, Baldini EH, Wagner AJ, Catton CN, Stacchiotti S, Thway K, Roland CL, Raut CP, Gronchi A; Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group. Management of Locally Recurrent Retroperitoneal Sarcoma in the Adult: An Updated Consensus Approach from the Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group. *Ann Surg Oncol*. 2022. [Online ahead of print]
86. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, Goussot JF, David M, Bonichon F, Lagarde C. Soft-tissue sarcomas of adults: study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer*. 1984;33:37–42.
87. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, Schöffski P, Aglietta M, Staddon AP, Beppu Y, Le Cesne A, Gelderblom H, Judson IR, Araki N, Ouali M, Marreaud S, Hodge R, Dewji MR, Coens C, Demetri GD, Fletcher CD, Dei Tos AP, Hohenberger P; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379:1879-86.
88. Van Houdt WJ, Schrijver AM, Cohen-Hallaleh RB, Memos N, Fotiadis N, Smith MJ, Hayes AJ, Van Coevorden F, Strauss DC. Needle tract seeding following core biopsies in retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:1740-45.
89. Wardelmann E, Haas RL, Bovée JV, Terrier P, Lazar A, Messiou C, LePechoux C, Hartmann W, Collin F, Fisher C, Mechttersheimer G, Dei Tos AP, Stacchiotti S, Jones RL, Gronchi A, Bonvalot S. Evaluation of response after neoadjuvant treatment in soft tissue sarcomas; the European Organization for Research and Treatment of Cancer–Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC–STBSG) recommendations for pathological examination and reporting. *Eur J Cancer*. 2016;53:84-95.
90. Wilkinson MJ, Martin JL, Khan AA, Hayes AJ, Thomas JM, Strauss DC. Percutaneous core needle biopsy in retroperitoneal sarcomas does not influence local recurrence or overall survival. *Ann Surg Oncol* . 2015;22:853-8.
91. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra HJ, Leahy M, Van Coevorden F, Verweij J, Hogendoorn PC, Ouali M, Marreaud S, Bramwell VH, Hohenberger P; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group and the NCIC Clinical Trials Group Sarcoma Disease Site Committee. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin,

- ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:1045-54.
92. Wong JR, Morton LM, Tucker MA, Abramson DH, Seddon JM, Sampson JN, Kleinerman RA. Risk of subsequent malignant neoplasms in long-term hereditary retinoblastoma survivors after chemotherapy and radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2014;32:3284-90.