

LES SARCOMES DES TISSUS MOUS : étude démographique, diagnostique et thérapeutique

DJEHAL N, FILALI T.

1) Service d'Oncologie Médicale. CHU Benbadis Constantine, Faculté de Médecine Constantine, Université Constantine 3.

E-mail :

RÉSUMÉ :

Objectif : Les sarcomes sont des tumeurs rares, souvent sous estimées ; notre étude tente de connaître certains paramètres des sarcomes des tissus mous et évaluer la prise en charge au sein du service d'oncologie médical au CHU de Constantine.

Patients et Méthodes : Nous rapportons dans notre série 55 patients atteints d'un sarcome des tissus mous pris en charge dans le service d'Oncologie Médicale entre Janvier 2010 et Décembre 2015.

Résultats : 50% des patients avaient entre 30 et 49 ans, avec une prédominance masculine. Le liposarcome est le type histologique le plus fréquent ; tandis que les membres inférieurs sont les localisations usuelles, 23,6% étaient métastatiques d'emblée (métastases pulmonaires). La prise en charge est basée sur la chirurgie (réalisée chez 76% des patients) et la chimiothérapie (les Anthracyclines dans 74% des cas).

Conclusion : La réalisation d'études prospectives multicentriques est le seul moyen d'avoir un recrutement suffisant de patients, afin d'avoir des résultats fiables et reproductibles concernant le diagnostic et la thérapeutique des sarcomes des tissus mous en Algérie.

Mots clés : Sarcomes des tissus mous, Anthracyclines, Chirurgie, Immunohistochimie,

ABSTRACT : *SOFT TISSUE SARCOMES: demographic, diagnostic and therapeutic studies.*

Background : Sarcomas are rare tumors, often under estimated, our study tries to know certain parameters of Soft Tissues Sarcomas and to estimate their management within our department.

Methods: We report in our series 55 patients affected by soft tissue sarcoma taken care in the department of Medical Oncology, between January 2010 and December 2015.

Results: 50 % of the patients had between 30 and 49 years, with a male predominance. Liposarcome is the most frequent histological type; whereas lower limbs are the usual locations. 23,6 % were metastatic immediately (Lung +++). The care is based on surgery (realized to 76 % of the patients) and chemotherapy (Anthracycline used in 74 % of the cases).

Conclusion: The only way to find reliable and reproducible results concerning Soft Tissues Sarcomas in Algeria is to make prospective multicenter studies.

Key words: Soft tissue sarcoma, Anthracyclines, Surgery, Immunohistochemistry.

INTRODUCTION

Les sarcomes représentent un groupe hétérogène de tumeurs solides rares dont l'origine est la cellule mésenchymateuse avec des caractéristiques cliniques et histologiques particulières. Ils sont habituellement divisés en 3 grandes catégories : les Sarcomes des Tissus Mous (STM) incluant la graisse, le muscle, les nerfs, les vaisseaux sanguins, et autres tissus conjonctifs et de soutien extra-osseux. Les sarcomes osseux et les sarcomes viscéraux développés au sein d'un organe spécifique dont le représentant le plus emblématique est le Gastro-Intestinal Stromal Tumor (GIST).

Les sarcomes des tissus mous sont les plus fréquents des sarcomes et représentent 1% des cancers de l'adulte [1-3] et 7% des cancers de l'enfant [3,4]

Les options thérapeutiques dépendent de plusieurs paramètres tels que le type histologique, le stade clinique, performance status [5], la chirurgie [6], la radiothérapie [7], la chimiothérapie [8] et/ou les thérapies ciblées [9].

La prise en charge est en constante évolution. La chirurgie, le plus souvent associée à la radiothérapie, constitue la base de la prise en charge des formes localisées. Pour les formes métastatiques ou localement avancées, la chimiothérapie est le traitement de première intention, même si la chirurgie et la radiothérapie permettent d'obtenir parfois des rémissions complètes prolongées y compris en situation avancée [10].

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique analysant les dossiers de patients adultes diagnostiqués et traités pour sarcomes des tissus mous au niveau du Service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalo-universitaire de Constantine, entre Janvier 2010 et Décembre 2015. Les Tumeurs Stromales Gastro- Intestinales GIST sont exclues de l'étude. Nous avons recensé 55 patients dont les données ont été analysées selon les critères démographiques, diagnostiques et thérapeutiques.

RESULTATS

L'âge médian des patients au diagnostic était de 41 ans (17 et 71 ans), dont 50% des patients avaient entre 30 et 49 ans ; avec une légère prédominance masculine, le sex-ratio était de 1,03/1 (51% hommes et 49% femmes) (tableau I).

Tableau I. Répartition selon les tranches d'âge (n=55).

Tranche d'âge	Nb	%
<20	04	7,3
20 - 29	09	16,3
30 - 39	13	23,6
40 - 49	15	27,3
50 - 59	06	11
>60	08	14,5

Le type histologique le plus fréquent est le liposarcome, il représente 18% ; suivi du Synovialosarcome 16,4%, Leiomyosarcome 14,5%, Rhabdomyosarome 12,7%, Sarcome d'Ewing extra osseux 9%, puis avec un pourcentage de 5,5% chacun (Fibrosarcome, Dermato-fibrosarcome de Darier et Ferrand, Tumeur Desmoïde). Le reste est partagé entre le Myxofibrosarcome, Sarcome Fibrohistiocyttaire, Hémangiopéricytome Malin, Schwanome Malin, Sarcomes à cellules rondes, Sarcomes à cellules claires. 36% était de Grade II, 19% Grade III, 2% de Grade I et 43% Non défini (Non mentionné sur le compte rendu d'Anatomo-pathologie) (figure 1).

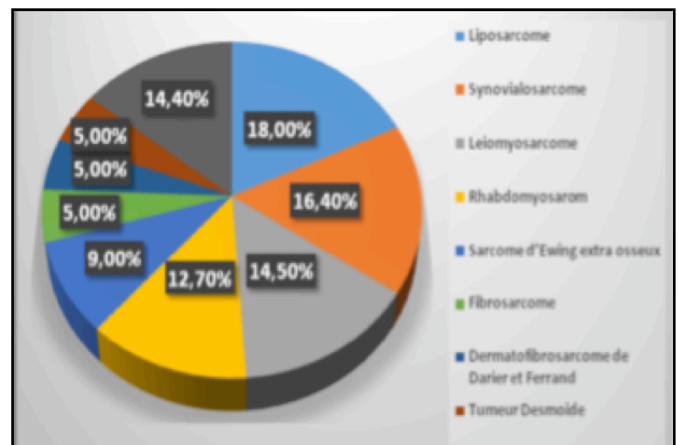


Figure 1. Répartition selon le type histologique.

Le diagnostic histologique était très difficile et même après immunohistochimie, nous avons recensé 5 cas avec des discordances du type histologique (Sarcome à cellules claires, Tumeur Neuroendocrine et Merkel, Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand/Synovialosarcome ; Neurofibrome/Tumeur Desmoïde; Synovialosarcome/Sarcome Myofibroblastique ; Leiomyosarcome/Fibrosarcome).

Les membres inférieurs ont été les localisations les plus fréquentes et ont représentés 36,5% des cas, le tronc et la racine des membres 27,5% des cas, puis les sarcomes rétro péritonéaux 14,5% des cas, les membres supérieurs, tête et cou 9% des cas pour chacun, et des localisations rarissimes sont représentées par le rectum et le péricarde (figure 2).

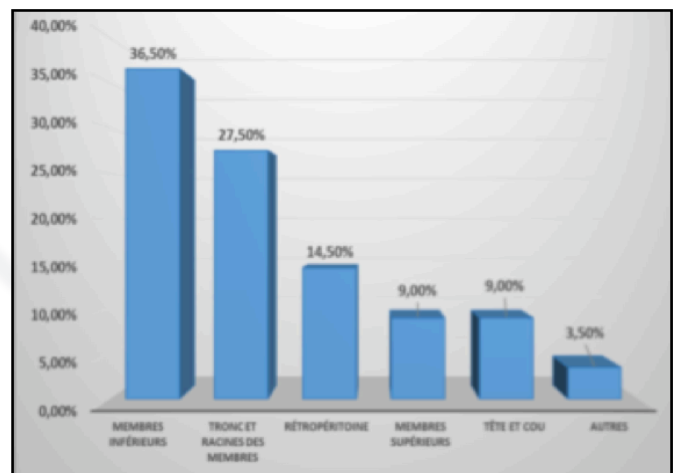


Figure 2. Répartition selon la localisation.

Les sarcomes sont des tumeurs de grand volume, la taille tumorale retrouvée variait entre 17 et 283 mm avec une moyenne de 130 mm.

Dans 23,6% des cas, les patients étaient métastatiques d'emblée, le poumon était la localisation secondaire principale retrouvée dans 33,5% (les métastases ganglionnaires dans 23% des cas, l'os et le péritoine représentaient chacun 14% puis le foie 9,5% et les autres localisations inhabituelles (peau et sein ...)) (figure 3).

Chez les patients non métastatiques, la chirurgie de la tumeur primitive a été réalisée dans 76% des cas 21,4 % des patients ont été jugés inopérables d'emblée et ont reçu un traitement médical néoadjuvant, mais un seul patient a pu être opéré à la fin de la chimiothérapie. 11,7% des patients ont reçu une radiothérapie adjuvante après chirurgie et 26,5% des patients ont bénéficié

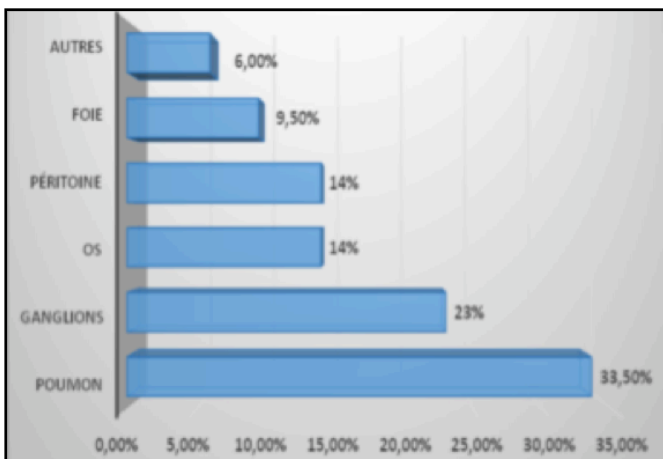


Figure 3. Répartition selon les sites métastatiques.

d'une chimiothérapie adjuvante.

55% de ces patients ont récidivé, dont 74% étaient des récives locales survenues après un délai moyen de 19 mois (1 à 74 mois), parmi ces patients 11 ont fait une 2^{ème} récive, 2 patients une 3^{ème} récive et un patient une 4^{ème} récive, avec des délais de plus en plus courts.

Ces récives ont été traitées principalement par chirurgie. Certains cas ont subi jusqu'à 4 chirurgies, ainsi que des traitements médicaux (chimiothérapie) jusqu'à 3 lignes successives après échec des précédentes. Certains patients ont été perdus de vue et de ce fait, ils n'ont pas bénéficié d'un traitement adjuvant (tableau II).

Tableau II. Récapitulatif de la prise en charge globale (en Chirurgie et en Oncologie Médicale).

Chirurgie		Chimiothérapie/ Thérapies ciblées	
Nb de chirurgies	%	Nb de lignes	%
0	24,5	0	22
1	52	1	52
2	16,5	2	19
3	2	3	7
4	5	4	0

Chez les patients métastatiques d'emblée, 2 seulement ont été opérés sur la tumeur primitive. Aucun patient n'a reçu un traitement par radiothérapie. Hormis deux patients qui ont été perdus de vue avant de débiter le traitement tous les autres ont reçu une à trois lignes de chimiothérapie.

Tous les patients inclus dans l'étude (métastatiques d'emblée ou pas) ont reçu un traitement médical. La chimiothérapie à base d'Anthracyclines a été administrée chez 74% des patients et l'Ifosfamide chez 31%. Le nombre de cures par ligne varie entre 1 et 10 cures. Les thérapies ciblées étaient utilisées chez 5 patients (l'Imatinib chez 3 patients et le Pazopanib chez 2 patients). L'Hormonothérapie à base de Tamoxifène a été utilisée chez un seul patient. Les Bisphosphonates ont été utilisés chez 4 patients en complément du traitement médical.

DISCUSSION

Les sarcomes présentent une grande diversité pathologique avec plus de 70 sous-types histologiques et d'un nombre croissant de sous-types moléculaires [11]. Aucune étiologie formelle n'est reconnue à ce jour mais plusieurs facteurs favorisants intrinsèques (mutations notamment des gènes NF1RB1, WRN, p53, APC, respectivement responsables de la neurofibromatose de type I, du rétinoblastome congénital et des syndromes de Li-

Fraumeni, de Gardner, de Werner) ou extrinsèques (exposition à des radiations ionisantes, au chlorure de vinyle, à la dioxine, au chlorophénol, à certains virus...) ont été identifiés [12,13]. Selon la littérature et plus précisément l'étude épidémiologique française de 2015 [11] l'âge médian était 60 ans (0-92), mais dans notre étude, l'âge moyen était de 41 ans, et ce, en n'ayant pas inclus des populations pédiatriques ; ceci est forcément dû à l'âge jeune au diagnostic observé dans d'autres localisations de tumeurs solides chez la population adulte en Algérie. La prédominance masculine attendue (Sex-ratio 1,3/1) était présente mais moins importante (1,03/1).

La taille tumorale, par contre, est largement plus importante dans notre série avec une médiane de 130 mm vs 60 mm dans la population française [11], qu'on pourrait expliquer par le retard diagnostique dû non seulement aux patients qui ont tendance à négliger le développement de ces masses mais aussi aux résultats non concluants des études histologiques des multiples biopsies ou à la qualité de ces dernières (processus inflammatoire, tumeur bénigne...). De plus, lorsque l'analyse est confiée à un pathologiste qui n'est pas familier avec ces types histologiques, le risque d'erreur diagnostique initiale est de 10% à 25% [14-18]; ce que nous avons retrouvé chez 5 patients; la discordance entre 2 résultats anatomopathologiques après immunohistochimie.

Le type histologique le plus fréquent retrouvé est le Liposarcome (ce qui rejoint les données de la littérature), en 2^{ème} position le Synoviosarcome avec 16,4%, or dans les séries internationales, il occupe la 7^{ème} place avec uniquement 5% [11]. Les membres inférieurs représentent la localisation la plus fréquente [19] avec 36,5% des cas.

La voie de dissémination des sarcomes est hématogène, et le site métastatique le plus habituel est le poumon [20], observé dans notre série dans 33,5%. La dissémination lymphatique des STM est rare ; moins de 5%. Quelques sous-types histologiques, dont le rhabdomyosarcome, le sarcome épithélioïde, le synoviosarcome, l'angiosarcome, le sarcome à cellules claires, et l'histiocytome fibreux malin, montrent une incidence plus élevée de l'envahissement ganglionnaire (10% à 20%) [20], ce qui pourrait expliquer l'atteinte ganglionnaire importante dans notre étude (23%) vu la fréquence du synoviosarcome et du rhabdomyosarcome.

La plupart des STM récidive dans les deux à trois ans après la fin du traitement, ceci est liée au site anatomique de la tumeur primitive [20] et à la qualité de la résection chirurgicale initiale. Nous avons noté que les récives sont dans 74% des cas locales et surviennent en moyenne 19 mois après chirurgie en absence de traitement adjuvant.

À ce jour, la doxorubicine et l'ifosfamide, soit en tant qu'agents simples séquentiels ou en combinaison, représentent le standard du traitement par chimiothérapie pour la plupart des sous-types histologiques des STM avancés [21]. Ces agents induisent des taux de réponse objective (ORRs) d'environ 15% à 30 % [22-25] lorsqu'ils sont administrés en tant qu'agents simples et d'environ 20 % à 40 % [26,27], lorsqu'ils sont administrés en polythérapie. C'est pour cette raison que les Anthracyclines ont été utilisés chez 74% de nos patients.

CONCLUSION

Les sarcomes des tissus mous sont rares et très hétérogènes, les données épidémiologiques sont controversées de part le monde. En Algérie il n'y a pas eu d'étude prospective à l'échelle nationale afin d'estimer avec exactitude l'épidémiologie de ces maladies sans oublier l'évaluation de la prise en charge afin de la standardiser et d'établir des recommandations nationales [28].

REFERENCES

1. **Penel N, Nisse C, Feddal S et al.** Epidemiology of soft tissue sarcomas in adults. *Presse Med* 2001; 30: 1405–1413.
2. **Segal NH, Pavlidis P, Antonescu CR et al.** Classification and subtype prediction of adult soft tissue sarcoma by functional genomics. *Am J Pathol* 2003; 163: 691–700.
3. **Walker JK.** Nonrhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas. <http://emedicine.medscape.com/article/991351-overview> (24 May 2012, date last accessed).
4. **National Cancer Institute.** Childhood Soft Tissue Sarcoma Treatment (PDQ®). <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/child-soft-tissue-sarcoma/HealthProfessional/page1#Reference1.3> (7 June 2012, date last accessed)
5. **NCCN.** Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™): Soft tissue sarcoma. Version 2.2016. <http://www.nccn.org/index.asp> (19 February 2016, date last accessed).
6. **Lietman SA.** Soft-tissue sarcomas: overview of management, with a focus on surgical treatment considerations. *Cleve Clin J Med.* 2010; 77(Suppl 1): S13–S17.
7. **Delaney TF, Kepka L, Goldberg SI et al.** Radiation therapy for control of soft tissue sarcomas resected with positive margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67: 1460–1469.
8. **Wesolowski R, Budd GT.** Use of chemotherapy for patients with bone and soft tissue sarcomas. *Cleve Clin J Med.* 2010; 77(Suppl 1): S23–S26.
9. **Samuels BL.** Clinical outcomes and safety with trabectedin therapy in patients with advanced soft tissue sarcomas following failure of prior chemotherapy: results of a worldwide expanded access program study. *Annals of Oncology* 24: 1703–1709, 2013. doi:10.1093/annonc/mds659. Published online 5 February 2013.
10. **Cassier PA.** Thérapeutiques moléculaires ciblées des sarcomes des tissus mous : actualités et perspectives. *Oncologie.* 2007; 9: 131–136. Springer 2007. DOI 10.1007/s10269-006-0529-5.
11. **Honoré C.** Soft tissue sarcoma in France in 2015: Epidemiology, classification and organization of clinical care. *Journal of Visceral Surgery.* September 2015; 152, Issue 4: 223–230.
12. **Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn CW, Mertens F.** World Health Organization. WHO classification of tumours of soft tissue and bone IARC Press, Lyon (2013).
13. **Gatta G, Van der Zwan JM, Casali PG, et al.** RARE CARE working group. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe *Eur J Cancer.* 2011; 47: 2493–2511.
14. **Arbiser ZK, Folpe AL, Weiss SW.** Consultative (expert) second opinions in soft tissue pathology. Analysis of problem-prone diagnostic situations. *Am J Clin Pathol.* 2001; 116: 473–476.
15. **Thway K, Fisher C.** Histopathological diagnostic discrepancies in soft tissue tumours referred to a specialist centre Sarcoma. 2009 [Article ID 741975].
16. **Lurkin A, Ducimetiere F, Ranchere VD et al.** Epidemiological evaluation of concordance between initial diagnosis and central pathology review in a comprehensive and prospective series of sarcoma patients in the Rhône-Alpes region *BMC. Cancer.* 2010; 10: 150.
17. **Ray-Coquard I, Montesco MC, Coindre JM, et al.** Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in population-based study within three European regions. *Ann Oncol.* 2012; 23: 2442–2449.
18. **Meis-Kindblom JM, Bjerkehage B, Bohling T, et al.** Morphologic review of 1000 soft tissue sarcomas from the Scandinavian Sarcoma Group (SSG) Register. The peer-review committee experience. *Acta Orthop Scand.* 1999; Suppl 285: 18–26.
19. **Peter WT. Pisters.** Soft Tissue Sarcoma. Surgery. 2008 – Springer: 2061–2085.
20. **Janice N.** Soft Tissue Sarcomas. Version of Record online: 31 DEC 2008. DOI: 10.3322/canjclin.54.2.94.
21. **Levine EA.** Prognostic factors in soft tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol.* 1999; 17.
22. **Vorburger SA, Hunt KK.** Experimental Approaches, in Pollock RE (ed). *Soft Tissue Sarcomas.* Hamilton, Ontario, BC Decker, Inc. 2002: 89–109.
23. **Latres E, Drobnjak M, Pollack D, et al.** Chromosome 17 abnormalities and TP53 mutations in adult soft tissue sarcomas. *Am J Pathol.* 1994; 145: 345–355.
24. **Hieken TJ, Das Gupta TK.** Mutant p53 expression: a marker of diminished survival in well-differentiated soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res.* 1996; 2: 1391–1395.
25. **Heslin MJ, Smith JK.** Imaging of soft tissue sarcomas. *Surg Oncol Clin N Am.* 1999; 8: 91–107.
26. **Pearlstone DB, Pisters PW, Bold RJ, et al.** Patterns of recurrence in extremity liposarcoma: implications for staging and follow-up. *Cancer.* 1999; 85: 85–92.
27. **Hanna SL, Fletcher BD.** MR imaging of malignant soft-tissue tumors. *Magn Reson Imaging.* Clin N Am. 1995; 3: 629–650.
28. **Belarbi A, Kihel M, Bouzidi H, Hamed A, Ghechi F, Asselah F.** Sarcomes de tissus mous : étude anatomopathologique de 362 cas consécutifs. *Annales de Pathologie.* Novembre 2012 ; 32(55) : 12.