

Prise en charge des sarcomes

Dr Pascal PIERRE
Vivalia-CSL
Symposium GSO

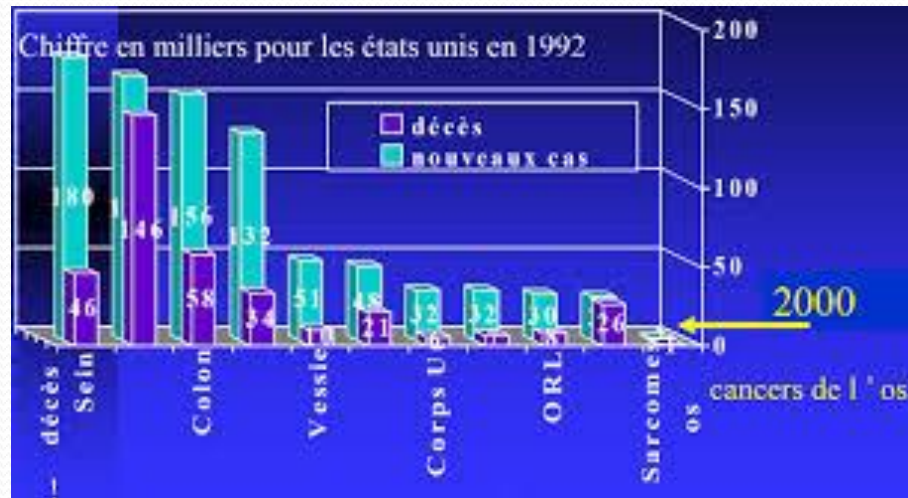
Luxembourg, 10 décembre 2016

Sarcome

- Les sarcomes constituent un groupe complexe de tumeur d'origine mésenchymateuse.
- On les divise en 2 catégories:
 - Les sarcomes des tissus mous issus de : graisse, muscles, nerfs, vaisseaux et autres tissus conjonctifs.
 - Les ostéosarcomes.

Sarcome

- Il s'agit de tumeurs rares
 - 1% des tumeurs de l'adultes
 - 15% des tumeurs de l'enfant
 - 3000 nouveaux cas/an en France dont 1800 sarcomes des tissus mous.



Epidémiologie

Prédisposition familiale

- Mutations germinales de p53, Rb, NF-1, APC..
- Mutations germinales de KIT

Facteurs extrinsèques:

- Radiothérapie +++
- Immunodépression (virus)
- Toxiques (acetyl acids, chlorophénols, dioxine...?)

Le plus souvent: cause inconnue

Sarcome: localisation

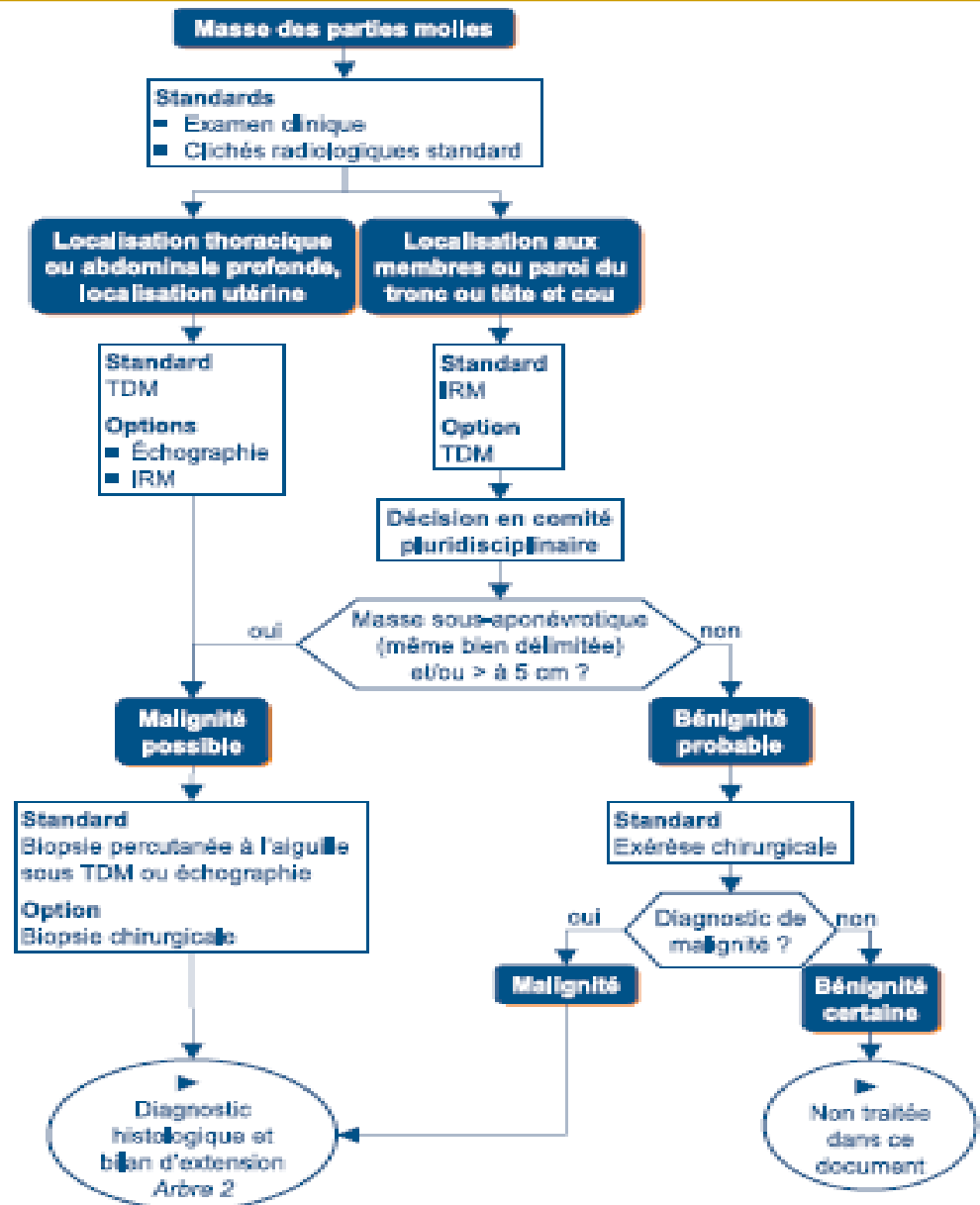
- Membres inférieurs: 40%
- Membres supérieurs: 40%
- Abdomen: 20%
- Tronc: 10%
- Tête et cou: 10%

Sémiologie

- Masse souvent indolente
- Augmentation de volume, rarement douloureuse
- Attention aux diagnostics hâtifs :
hématome, abcès, kyste, lipome
- Souvent racines des membres


S O R sarcome

Stratégie diagnostique

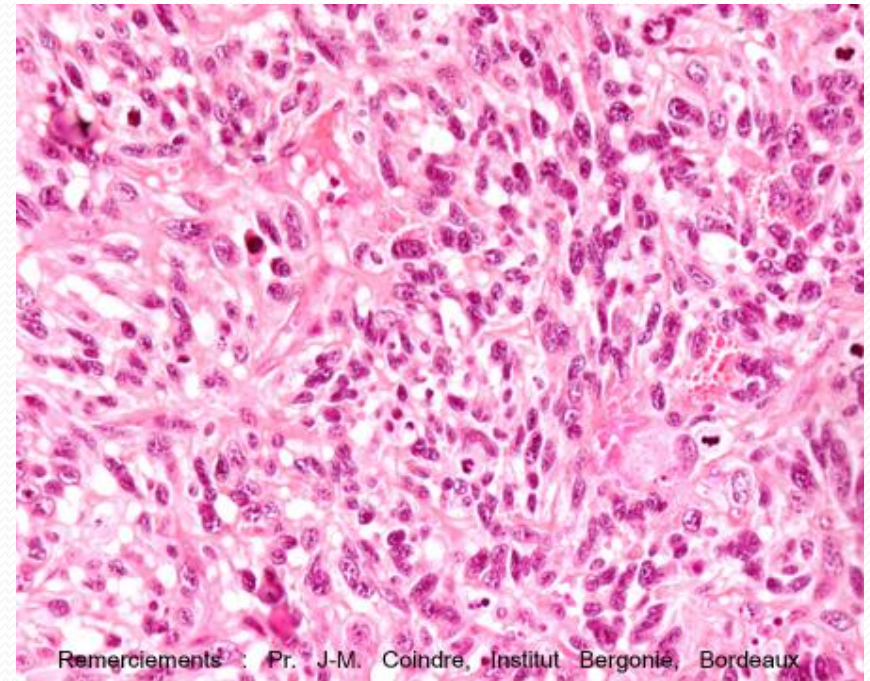


Sarcomes des tissus mous

Tumeurs variées et difficiles

- Plus de 50 types et sous-types histologiques
 - Discordances diagnostiques : 6 à 25%
-  - savoir remettre en cause le diagnostic
- relecture « facile » si diagnostic de sarcome
 - prise en charge multidisciplinaire

Sarcome: histologie



Anatomopathologie pré thérapeutique

- Nécessité d' un échantillon significatif
- Obtenu par micro biopsie le plus souvent ou par biopsie chirurgicale de moins en moins
 - Biopsie sur futur trajet d'exérèse
 - Pas de décollement
 - Pas de drainage

Tumeurs des Tissus Mous et microbiopsie

- Avantages :
 - faible morbidité
 - gain de temps et d'argent
- Inconvénients :
 - moins de matériel
 - plus de risque diagnostique

↳ Pathologiste expérimenté et prudent
Equipe multidisciplinaire

Microbiopsie:

Diagnostics possibles

- Tumeurs malignes non conjonctives : lymphome, carcinome, mélanome, ...
- Lésions bénignes caractéristiques
- Sarcomes de grade intermédiaire ou haut

Tumeurs mésoenchymateuse: bénin ou malin?

Tissus d'origine	Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes
Muscles striés	Rhabdomyome	Rhabdomyosarcome
Muscles lisses	Léiomyome	Léiomyosarcome
Tissu synovial	Ténosynovite à cellules géantes	Synovialosarcome
Tissus fibreux	Fibrome	Fibrosarcome
	Fibromatose	
Graisse	Lipomes	Liposarcome

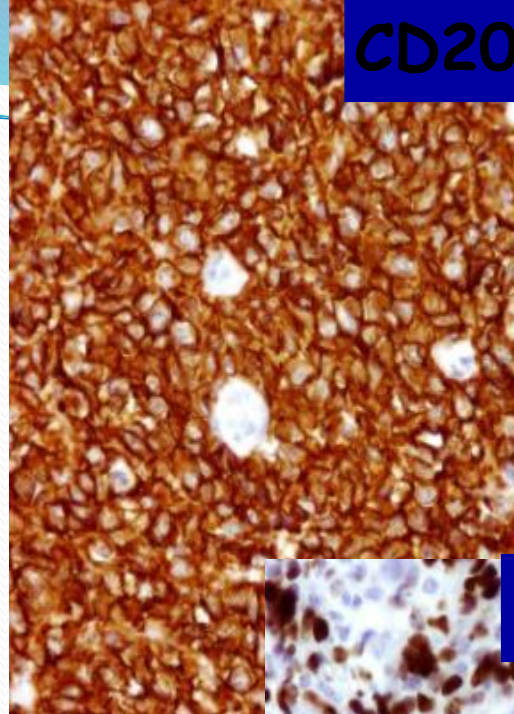
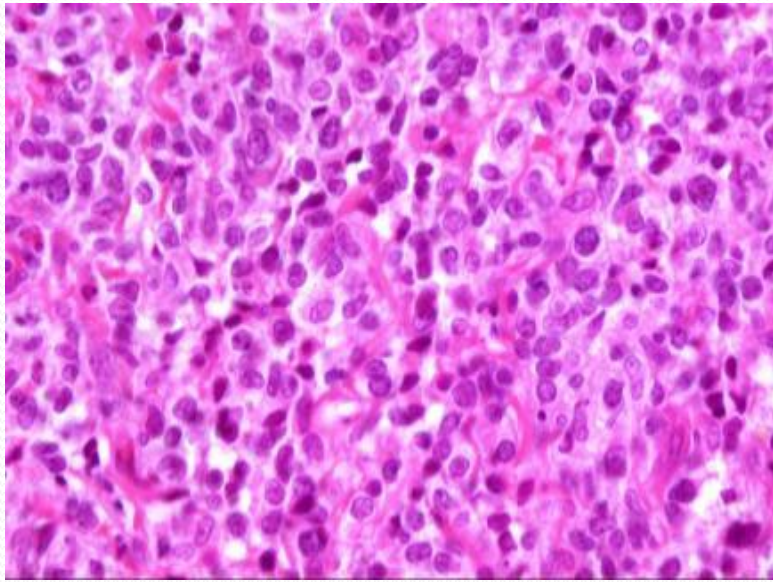
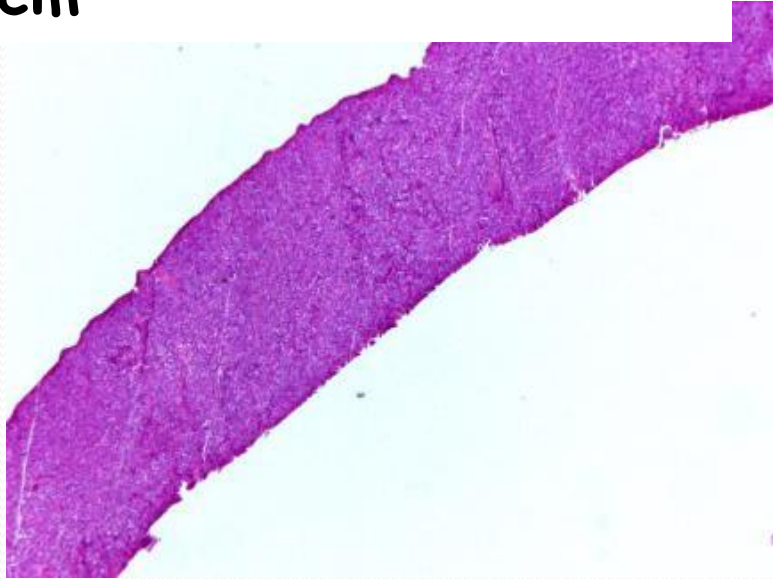
Sarcomes des Tissus Mous

Techniques d'analyse

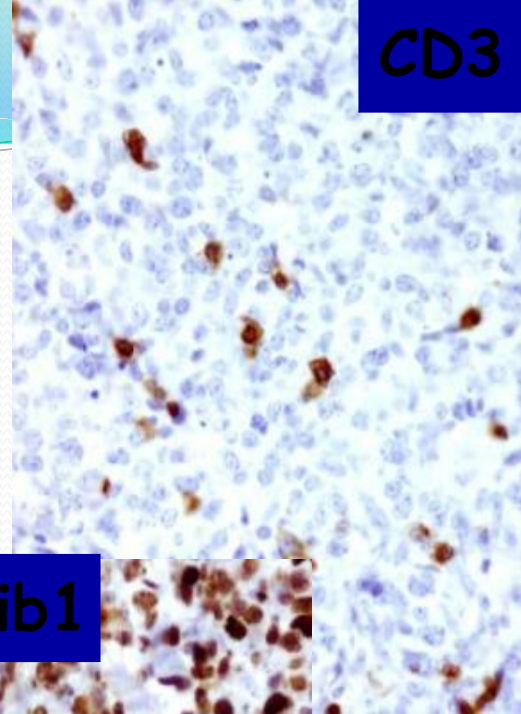
- Histologie
- Immunohistochimie
- Biologie moléculaire

Femme de 75 ans

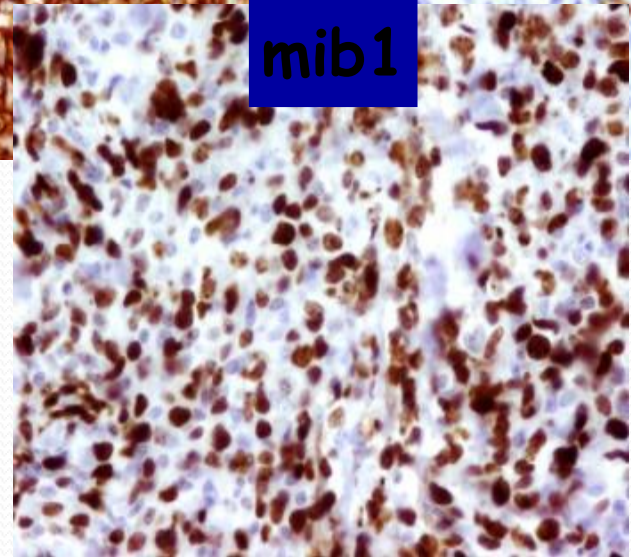
Tumeur avant-bras, 7
cm



CD20



CD3



mib1

Lymphome à grandes
cellules

phénotype B

Classification des sarcomes

● Liposarcomes	20%
● Léiomyosarcomes	15 %
● Synovialosarcomes	10 ⁰ %
● Rhabdomyosarcomes	5 - 10 %
● Schwannomes malins	5 - 10 %
● Angiosarcomes	< 5 %
● PNET	2%
● Divers	5%
● Inclassés –MFH	30%

Sarcome: conditions requises pour le pathologiste

- Informations cliniques
- Prélèvement représentatif
- Conditionnement du prélèvement
- Techniques d'analyse

Sarcomes des Tissus Mous

Conditionnement du prélèvement

- **Fixateur : formol**
pas de Bouin standard
- **Prélèvement pour biologie moléculaire**
état frais pour congélation
RNA later

Classification des sarcomes

Intérêt de la biologie moléculaire

Sarcomes avec anomalie génomique simple

- Translocation spécifique : 25% des sarcomes
une dizaine de types histologiques
- Amplification simple : MDM2 et CDK4
liposarcomes différenciés et dédifférenciés
- Mutations : KIT et PDGFRA
tumeurs stromales (GIST)

Translocations et sarcomes

- PNET $t(11;22) ; t(21;22) ; \dots$
- Synovialosarcome $t(X;18)$
- Rhabdomyosarcome alvéolaire $t(2;13)$ et $t(1;13)$
- Liposarcome myxoïde $t(12;16)$ et $t(12;22)$
- Chondrosarcome myxoïde $t(9;22) ; \dots$
- Sarcome à cell. claires $t(12;22)$
- T. desmoplastique à cell. rondes $t(11;22)$
- Darier-Ferrand $t(17;22)$
- Fibrosarcome infantile $t(12;15)$
- Sarcome alvéolaire des P. M. $t(X;17)$
- Sarcome fibromyxoïde bas grade $t(7;16)$

Sarcomes et biologie moléculaire

- Quand ?
 - Systématique pour certaines tumeurs : GIST, synovialosarcomes, sarcomes de l'enfant avec translocation,...
 - Si diagnostic difficile : liposarcomes différencié, dédifférencié, myxoïde, à cellules rondes, Darier et Ferrand
- Matériel utilisable
 - **Congélation / RNA later**
 - Paraffine (formol) possible
- Délai de réponse
 - Translocations et amplifications : 1 à 2 semaines
 - Mutations : 1 à 2 mois

GIST et mutations de KIT / PDGFRA

- Mutations activatrices
- Exons 9, 11, 13 et 17 de KIT et 12, 14 et 18 de PDGFRA
- Intérêt diagnostique pour formes CKIT neg ou atypique
- **Intérêt pour la réponse à l'imatinib**
 - exon 11 de KIT : bonne réponse
 - exon 9 de KIT : bonne réponse si dose double
 - Exon 18 de PDGFRA : pas de réponse
- Intérêt pour prédire résistance secondaire

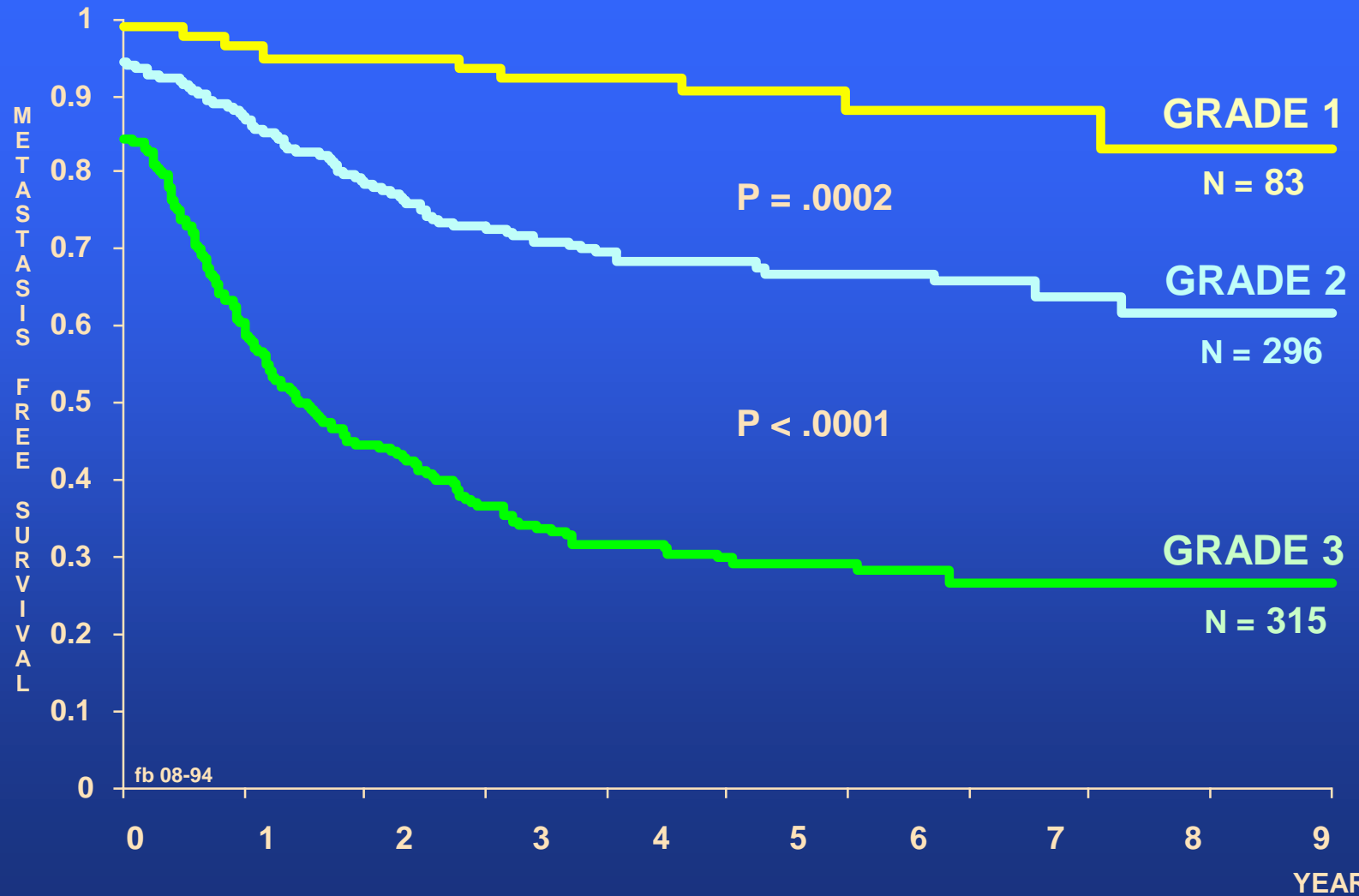
Grading de la FNCLCC

(Int J Cancer, 1984)

<ul style="list-style-type: none">• Différenciation (1, 2, 3)• Index mitotique (1, 2, 3)• Nécrose (0, 1, 2)	Total	<ul style="list-style-type: none">• 2 - 3 : Grade 1• 4 - 5 : Grade 2• 6 - 7 - 8 : Grade 3
---	-------	---

SOFT TISSUE SARCOMAS (N = 694) (GROUP)

(FRENCH SARCOMA
GROUP)



Bilan d'extension et locorégional

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien
- Pet scanner(certains sous types histologiques)
- IRM réalisée avant la microbiopsie++
- Pas de marqueurs tumoraux sanguins

Sarcome des membres: Traitement

- Soit exérèse large d'emblée
- Soit exérèse au décours d'un traitement néo-adjuvant
 - Perfusion de membre isolé
 - Radiothérapie pré-op
 - radio chimiothérapie
 - Chimio pré-op

La radiothérapie quand , comment ?

En pré-opératoire

- Plus efficace car tissus bien oxygénés
- Plus radiosensible donc doses plus faibles et champs moins étendus
- Résection plus facile
- Moins de toxicité suites fonctionnelles ++
- **Complications post opératoires doublées par rapport au traitement post-opératoire**

Ⓜ Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial

Brian O'Sullivan, Aileen M Davis, Robert Turcotte, Robert Bell, Charles Catton, Pierre Chabot, Jay Wunder, Rita Kandel, Karen Goddard, Anna Sadura, Joseph Pater, Benny Zee

THE LANCET • Vol 359 • June 29, 2002 • www.thelancet.com

La chimiothérapie

- Très discutée sauf pour sarcome d'Ewing et rhabdomyosarcome
- Essais contradictoires , pas de consensus
- Améliore PFS mais pas OS
- Au cas par cas après COM
- Peu d'intérêt en néo adjuvant sauf couplée à l'hyperthermie (ILP)

ILP(isolation ,perfusion de membre avec TNF, melphalan).

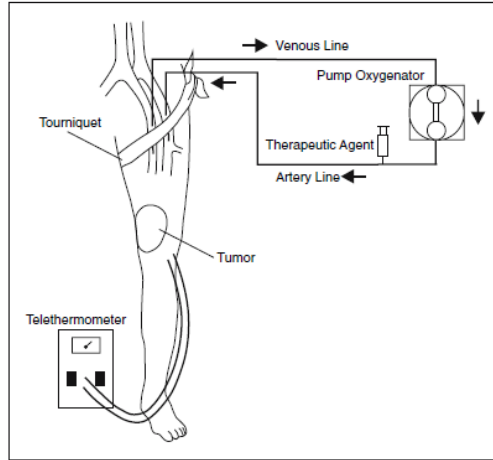


Figure 1. Isolated limb perfusion circuit



Règles d'exérèse

- Marges de tissu sain de 1 à 2 cm
- Barrière anatomique respectée (aponévrose, périoste, tendon)
- Incision dans l'axe du membre, éviter la fragmentation+++ , les décollements
- Préserver la fonction

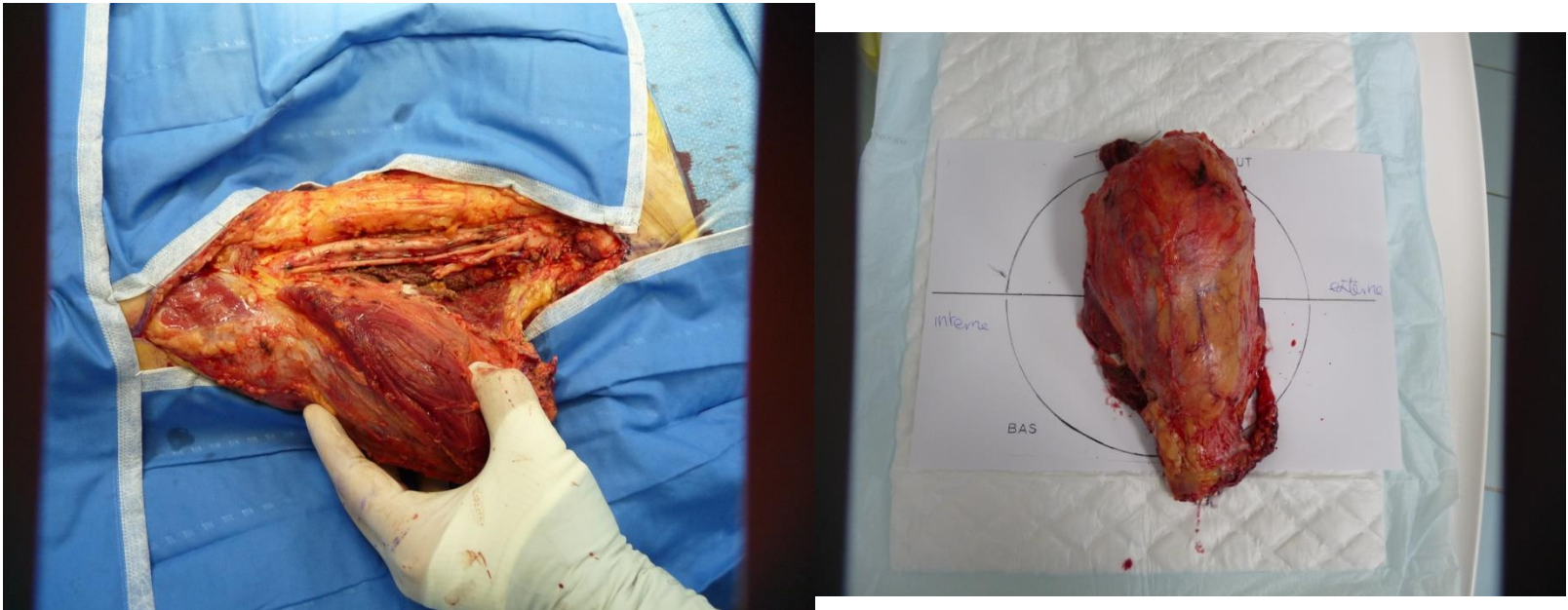
Bonvalot S et al. Principes du traitement des sarcomes des tissus mous de l'adulte. Encyclopédie médico chirurgicale. Traité de techniques chirurgicales-orthopédie-traumatologie 44-099,521-542,2004

Pourquoi ?

- Risque de rechute locale +++
 - Impact sur la survie ?
- Chirurgie itérative obligatoire avant tout traitement complémentaire

Fiore M et al. Prognostic effect of re-excision in adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol* 2006;13:110-7

Chirurgie



Monobloc tumeur non vue marge minimale de 1cm ou barrière anatomique

Sarcomes des membres

Vascular Reconstruction With the Superficial Femoral Vein Following Major Oncologic Resection

ANDREW MCKAY, MD, MSc, FRCSC,^{1*} MONA MOTAMEDI, BA (Hons),² WALLEY TEMPLE, MD, FRCSC, FACS,¹
LLOYD MACK, MD, FRCSC,¹ AND RANDY MOORE, MD, MSc, FRCSC²

¹Department of Surgery, Division of Surgical Oncology, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

²Department of Surgery, Division of Vascular Surgery, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

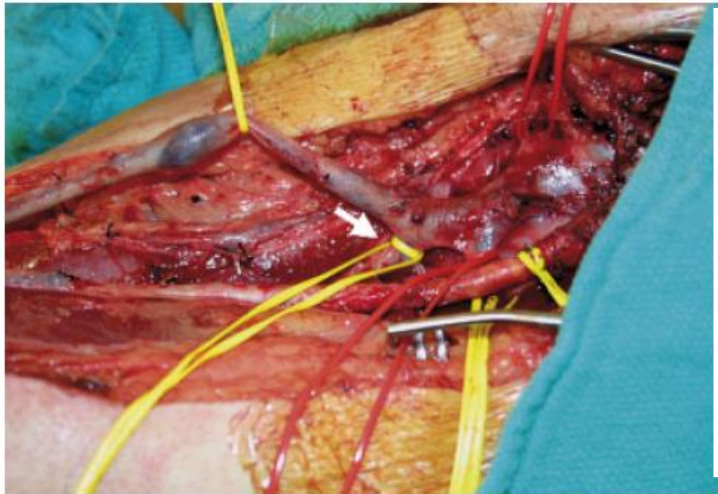
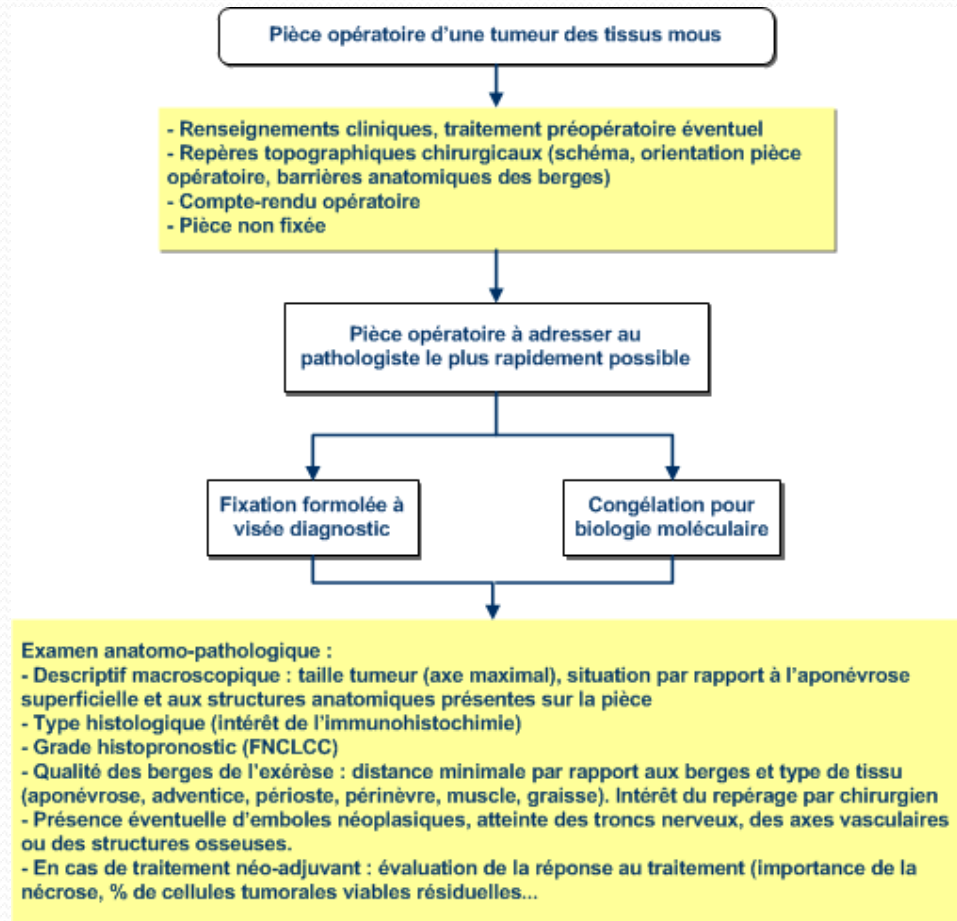


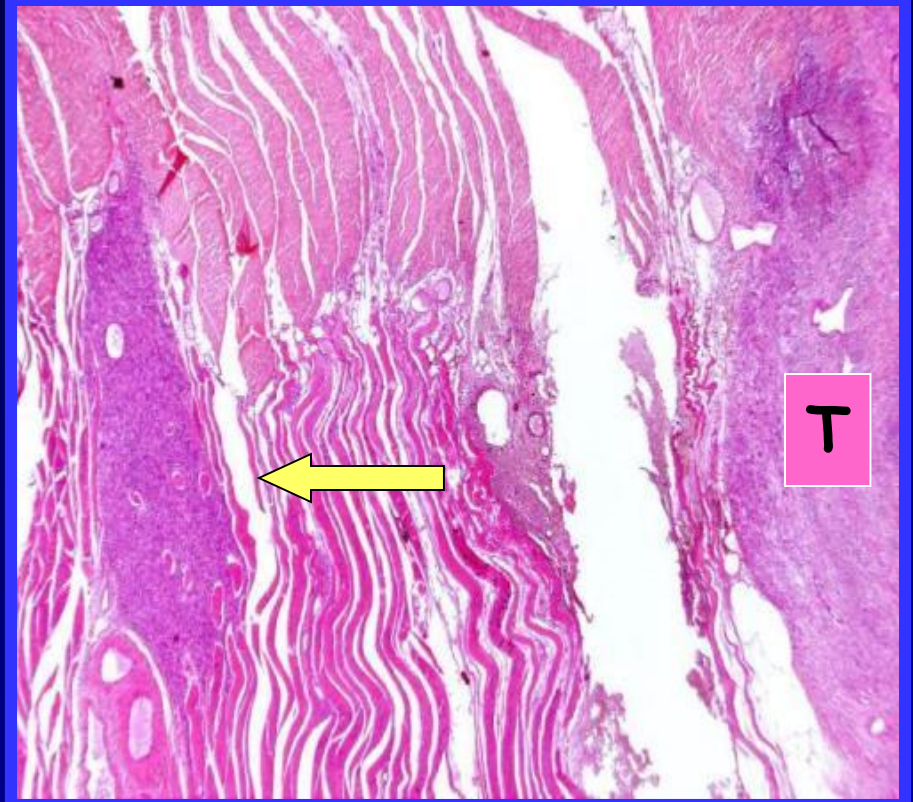
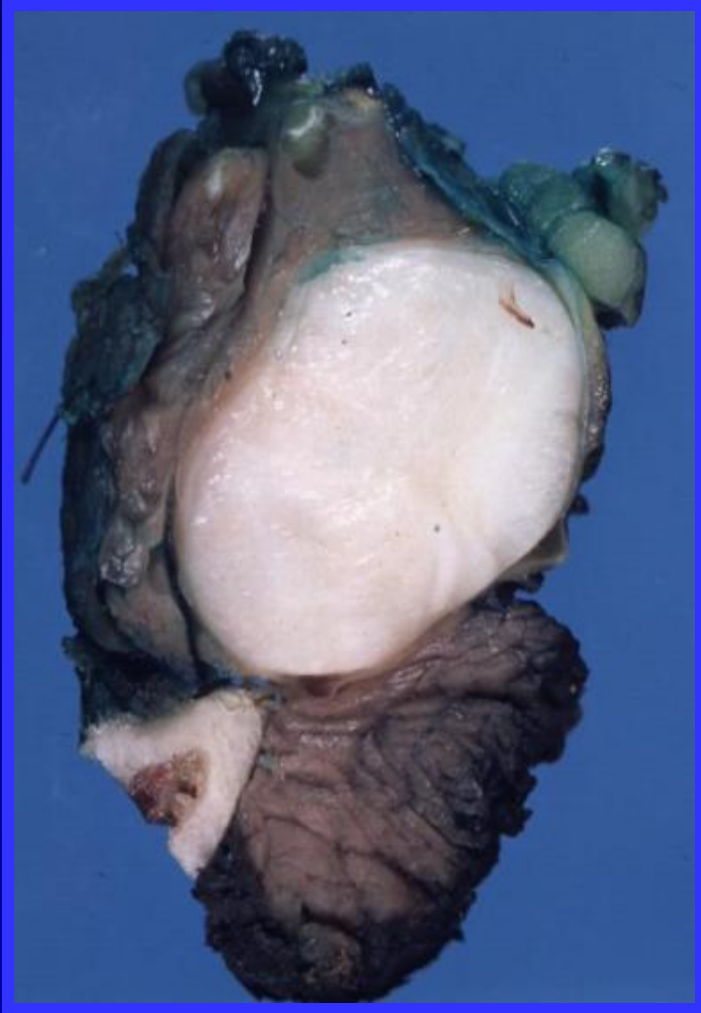
TABLE I. Location of Tumor and Critical Vascular Structures Undergoing Resection and Reconstruction

Primary tumor	Neoadjuvant treatment	Location	Resected artery	Arterial reconstruction	Resected vein	Venous reconstruction
Sarcoma	—	Right groin	R ext Iliac/femoral	SFV	R ext iliac	Vein ligated
Squamous cell carcinoma	Chemo/radiation	Left groin	L femoral	SFV	L femoral	SFV
Squamous cell carcinoma	—	Right groin	R femoral	SFV	R femoral	SFV
Sarcoma	Radiation	Retropertoneum	—	—	IVC	SFV
Sarcoma	Radiation	R groin	R ext Iliac/femoral	SFV	R ext iliac	SFV
Sarcoma	Radiation	Retropertoneum	Aorta	Prosthesis	IVC	SFV
Sarcoma	Radiation	Retropertoneum	Aorta	Prosthesis	IVC	SFV

Sarcome: prise en charge de la pièce opératoire



Evaluation : macro + histo



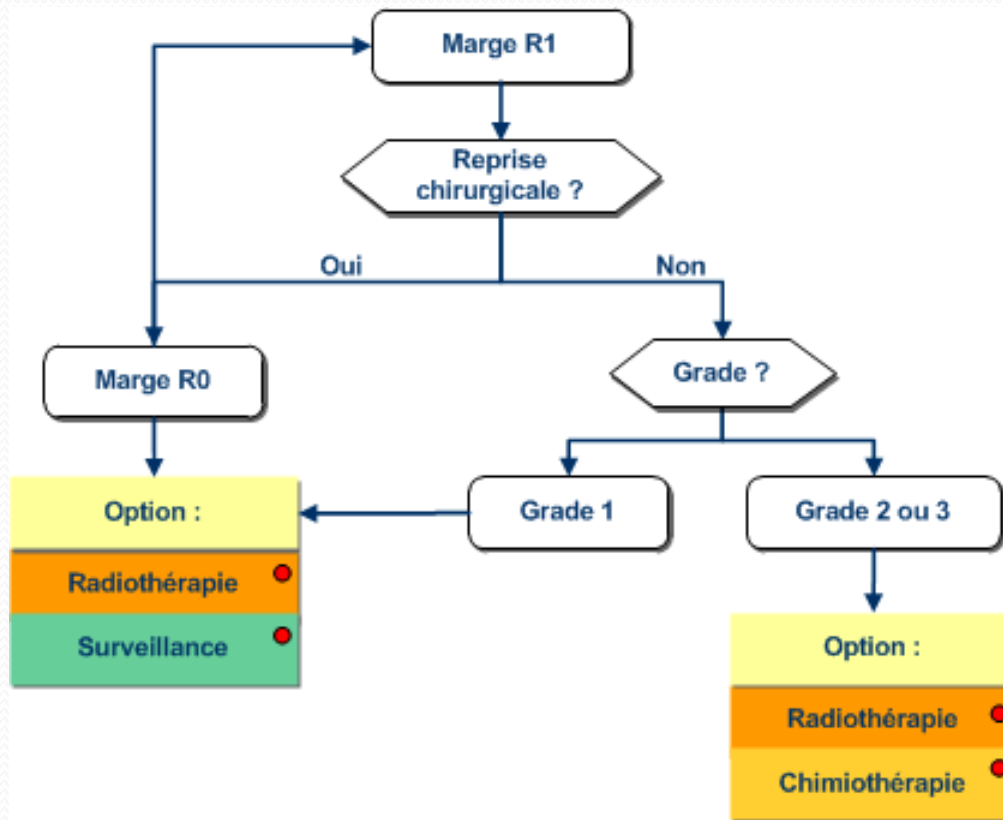
Classification :

- R_0 : exérèse complète
- R_1 : résidu histologique
- R_2 : résidu macroscopique

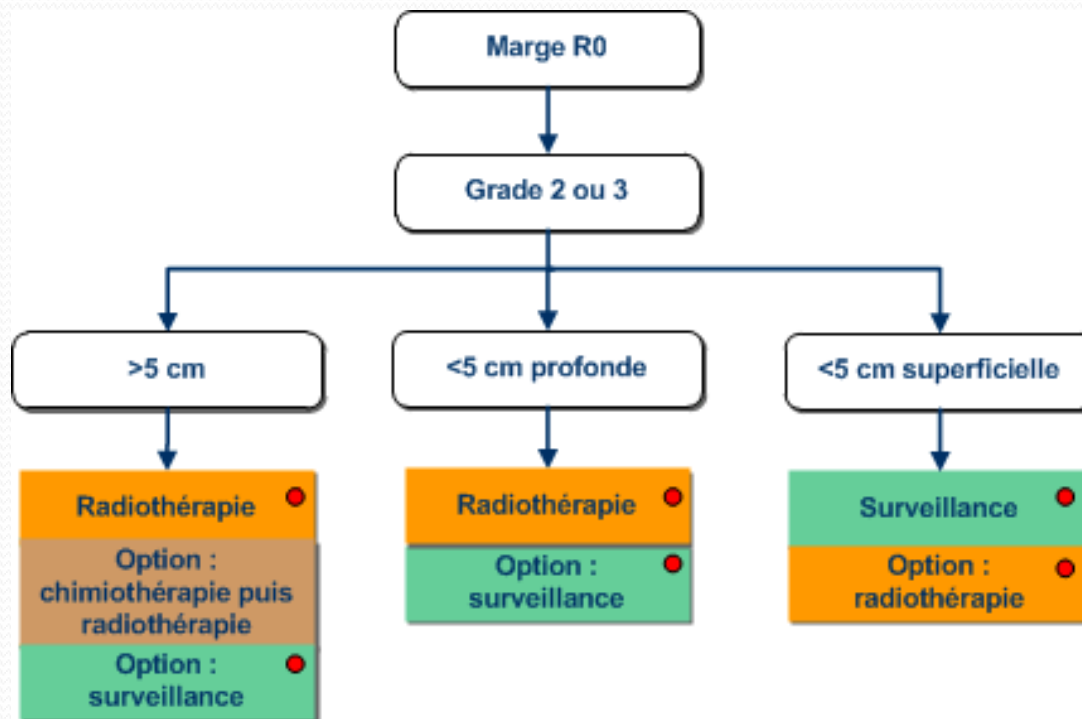
En pratique

- **Résection intra capsulaire:** laisse un reliquat tumoralR2
- **Énucléation:** laisse toujours un reliquat microscopique récidive locale 50 à 93%R1
- **Exérèse large:** elle emporte la tumeur sans la voire, risque de greffe à distance dans les muscles et les tendons laissés en place; récidive locale après chirurgie seule = 50%R0
- **Compartimentectomie:** résection de la totalité de la loge anatomique; réalisable dans 15% des cas....R0
- **Amputation et désarticulation**

Sarcome des membres: traitement adjuvant



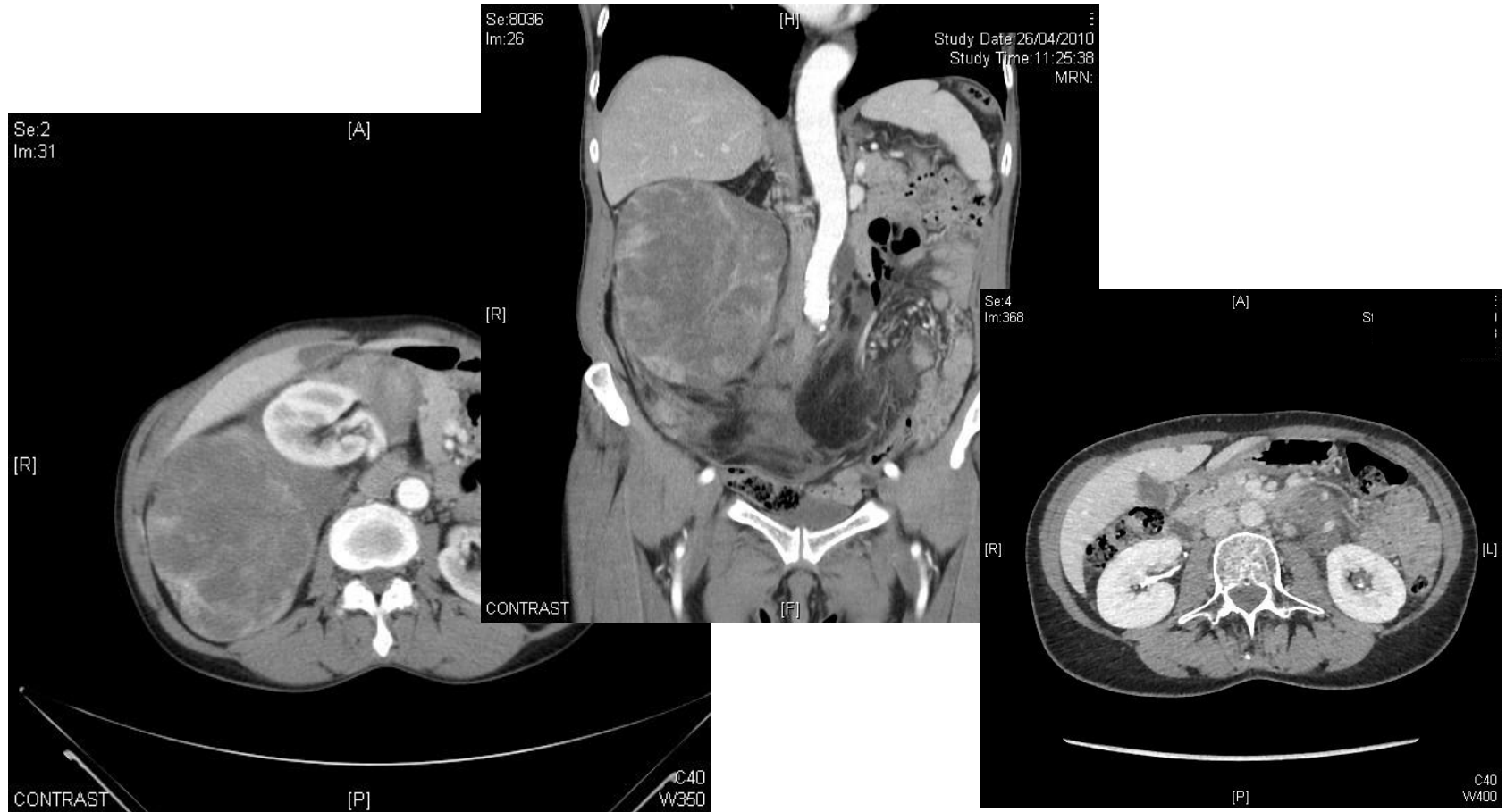
Sarcome des membres: traitement adjuvant



Radiothérapie en adjuvant

- Tumeur de haut grade
- Tumeur de grade intermédiaire avec marge positive ou trop petite
- Pas pour les tumeur de bas grade sauf si récurrence locale.

Sarcome rétro péritonéal



Sarcome thoraco-abdominaux: Principes chirurgicaux

- La tumeur doit être réséquée avec les viscères qu'elle envahie en monobloc sans effraction tumorale
- Résection quasi systématique du méso colon
- En arrière on passe entre le péritoine pariétal que l'on laisse au contact de la tumeur et les muscles
- Se laisser la possibilité d'un pontage veineux ou artériel

Primary Retroperitoneal Sarcomas: A Multivariate Analysis of Surgical Factors Associated With Local Control

Sylvie Bonvalot, Michel Rivoire, Marine Castaing, Eberhard Stoeckle, Axel Le Cesne, Jean Yves Blay, and Agnès Laplanche

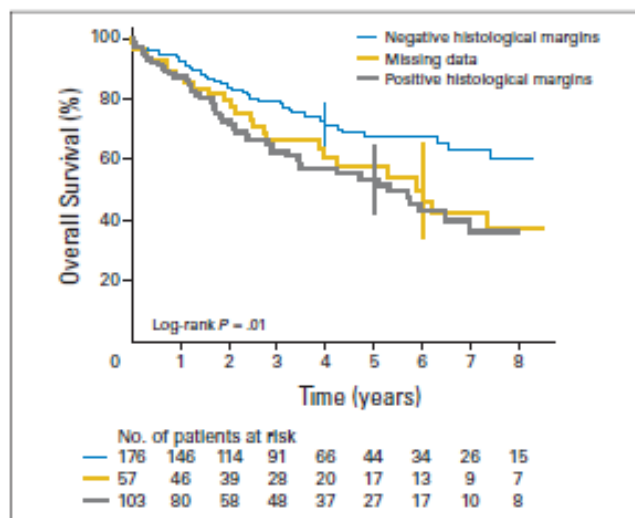


Fig 2. Overall survival according to margins after macroscopically complete surgery.

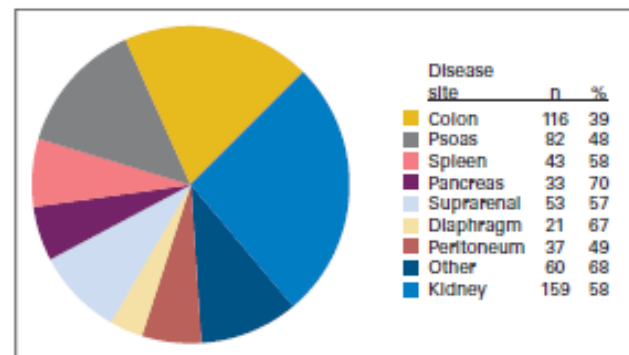


Fig 1. Resected organs in the patients who underwent resection (organs or vasculo-nervous structures) and percentage of contiguously involved organs resection.

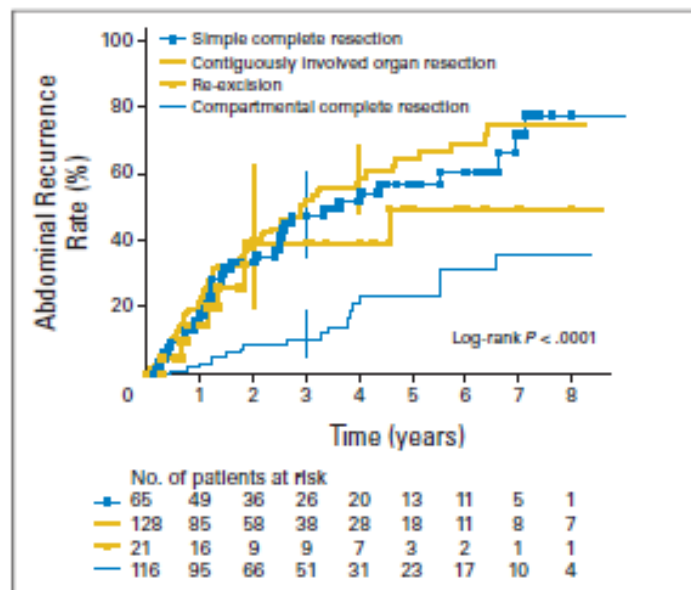
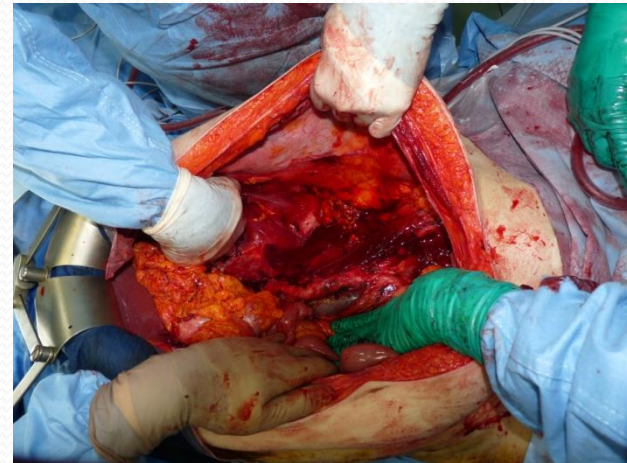
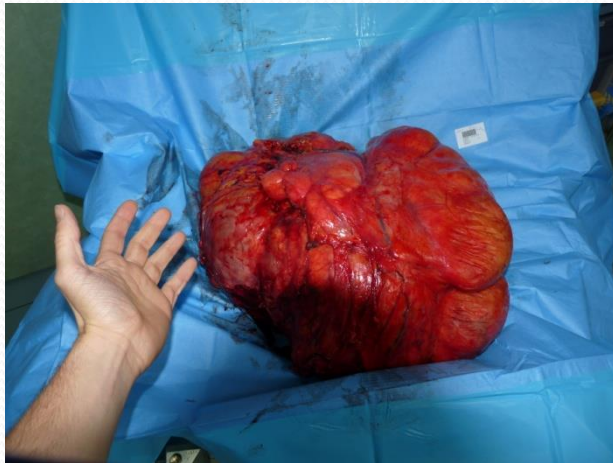


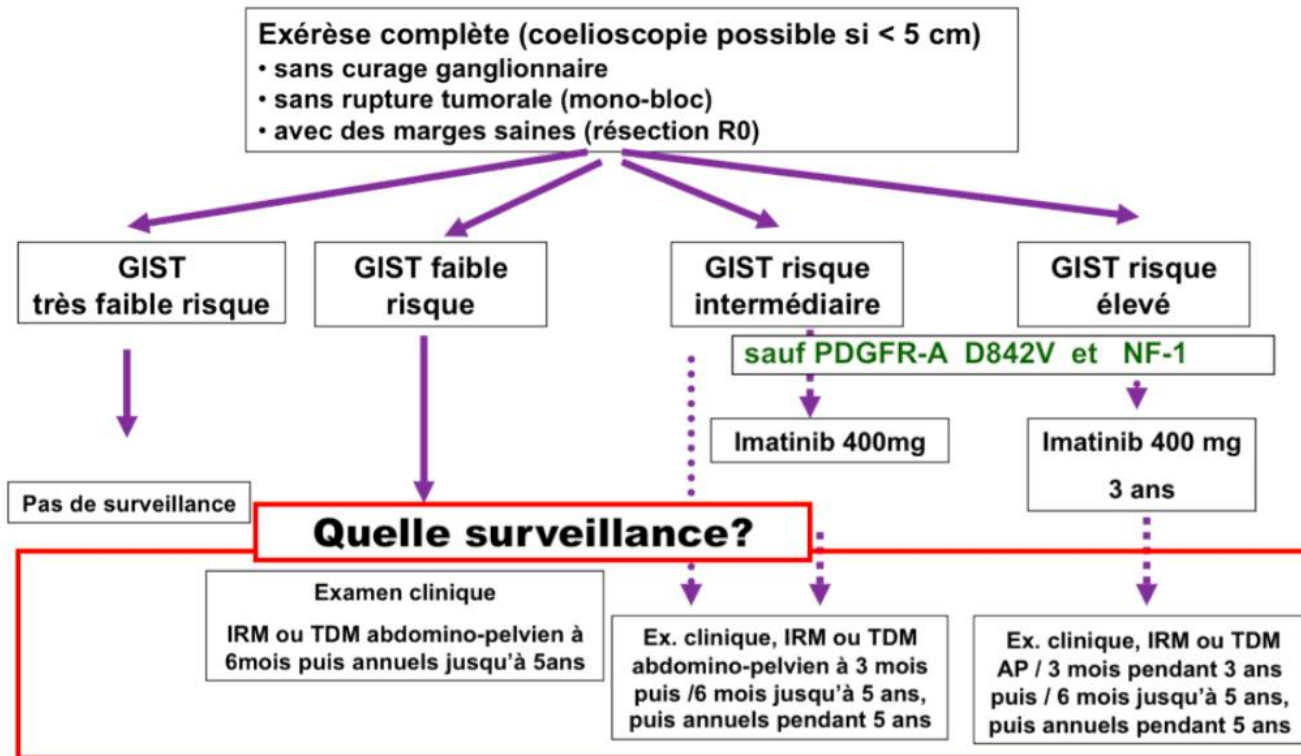
Fig 3. Abdominal recurrence rate according to type of surgery.

La marge!!!!



Cas particulier des GIST

Annexe 2. GIST localisées : prise en charge et surveillance



Arbre décisionnel

Mise au point

Les sarcomes des tissus mous :
bonnes pratiques médicales pour une prise en charge optimale

Soft tissues sarcomas:
good medical practices for an optimal management

J. Fayette ^{a,*b}, J.Y. Blay ^{a,b}, I. Ray-Coquard ^{c,d,e}

Cancer/Radiothérapie 10 (2006) 3–6

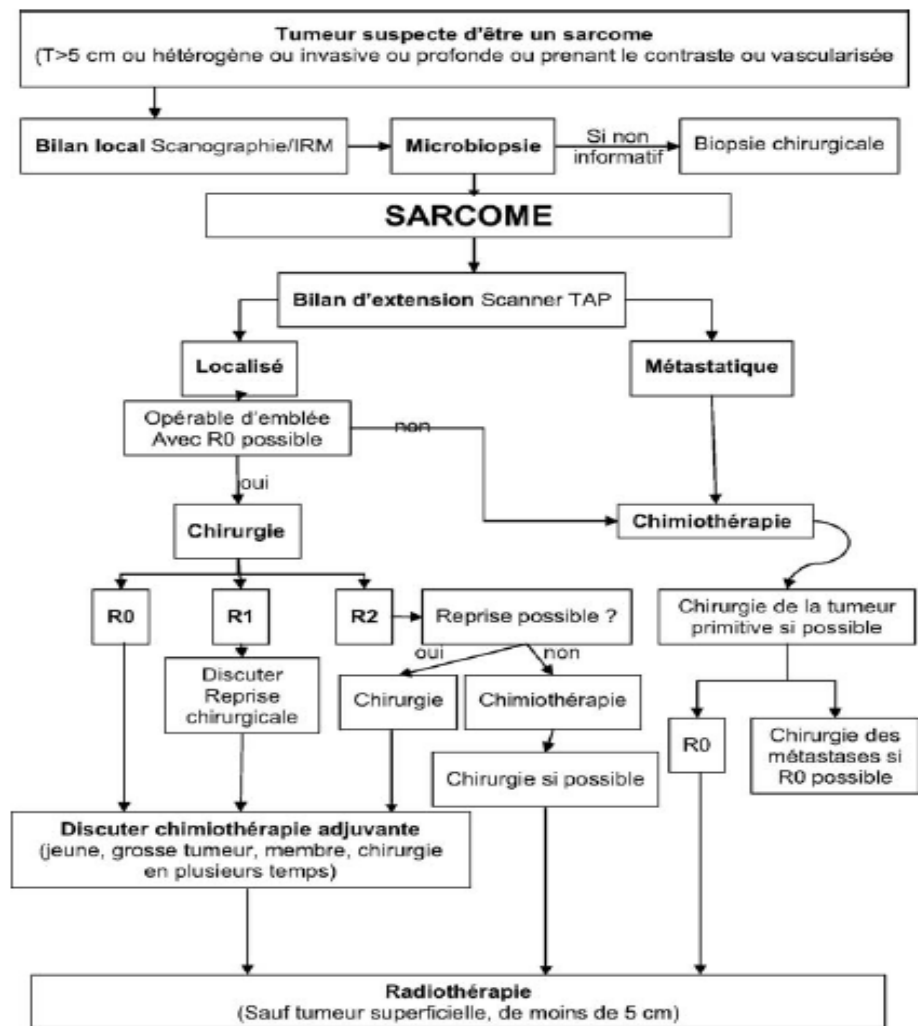


Fig. 1. Prise en charge optimale des sarcomes des tissus mous.

Fig. 1. Optimal management of soft tissue sarcoma.

Toute tumeur de plus de 5 cm ou hétérogène ou prenant le contraste doit être considérée comme un sarcome. Après bilan local, le diagnostic doit être affirmé par microbiopsie voire biopsie chirurgicale. Le bilan d'extension est primordial. En cas de sarcome localisé, la chirurgie est indiquée. Si elle est incomplète, la reprise sera systématiquement discutée. La radiothérapie complète la chirurgie, et avant sera aussi discutée la chimiothérapie adjuvante. En cas de maladie métastatique, la chimiothérapie est utilisée en première intention et, en cas d'efficacité la chirurgie sera également discutée.

CANCER
RADIOTHÉRAPIE

<http://france.elsevier.com/direct/CANRAD/>

Sarcomes des Tissus Mous

Etude multifactorielle pour survenue de métastases

1. Grade	$p < 10^{-12}$
2. Taille tumorale	$p = 1,1 \times 10^{-5}$
3. T3	$p = 0,0003$
4. Profondeur tumeur	$p = 0,048$

Pronostic des sarcomes

- Récidives locales 20 - 30 %
- Métastases 30 - 50 %
- Décès 50 - 60 %

Sarcome métastatique



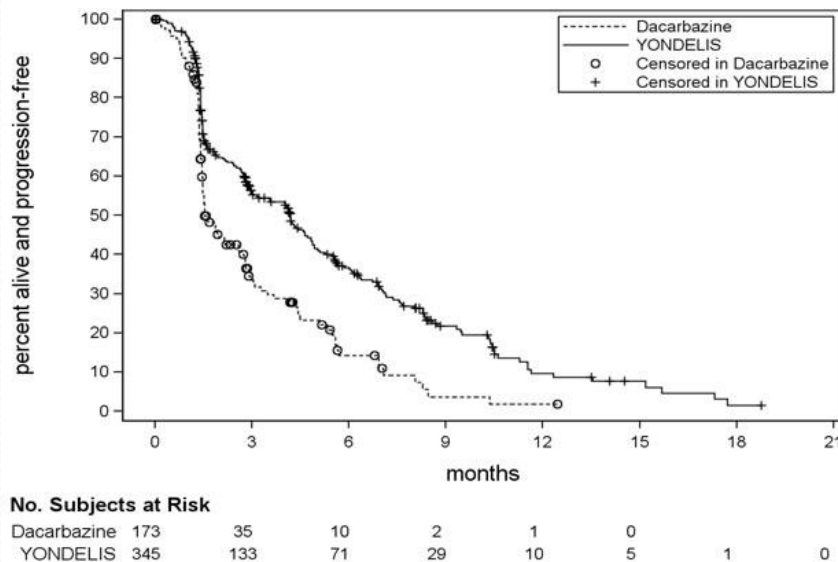
- Doxorubicine
- Ifosphamide
- DTIC
- Doxorubicine liposomial
- Gemcitamine
- Navelbine
- Docétaxel
- Trabectidine
- Pazopanib

Sarcome métastatique: chimio.

- Avant 2000: traitement le même pour tous.
 - Adriamycine
 - Ifosphamide
 - MAID
 - Peu de bénéfice polychimio
 - Plus de toxicité
 - Pas de bénéfice de l'autogreffe.
- Après 2000: traitement à la carte.
 - Synoviosarcome: ifosphamide
 - Leiomyosarcome: gemcitabine
 - Liposarcome myxoïde: Yondélis
 - Angiosarcome: Paclitaxel
 - GIST: Glivec

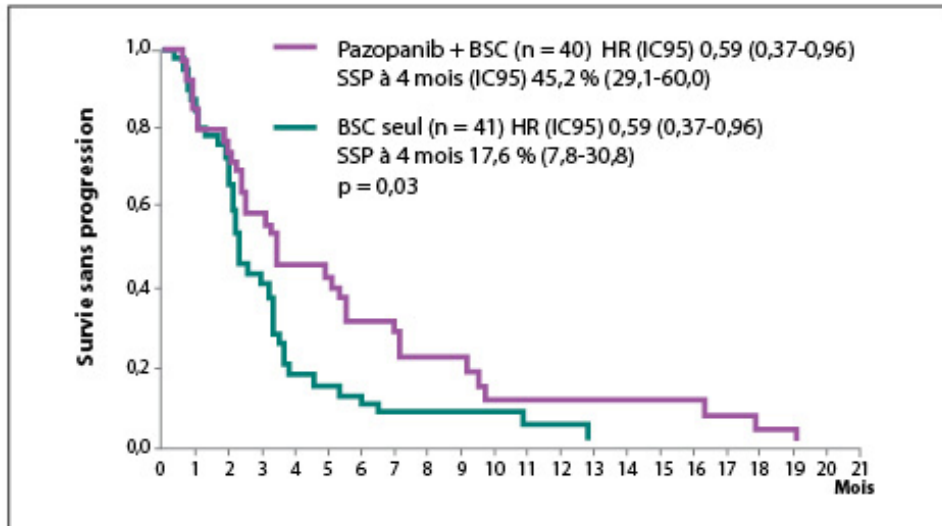
Trabectedine (Yondelis) et sarcome

- 1,5 mg/m² en continue en 24h précédé de 20 mg de dexaméthasone.
- PFS en 3^o ligne 2,3 mois (PFS à 6 mois 21% contre 15 pour anciennes drogues).
- Effets secondaires:
 - Leucopénie
 - Thrombopénie
 - Rhabdomyolyse
 - Cardiopathie
 - Hépatite
 - Nécrose cutanée en cas d'extravasation



Pazopanib (Votrient) et sarcome

- Inhibiteur de la thyrosine kinase
- 2 co à 400 mg en une prise/j per os soit 1h avant soit 2h après repas
- PFS: 4 à 6 mois.
- Effets secondaires



- Syndrome main-pieds
- HTA, protéinurie
- Diarrhée
- Hémorragie
- Leucopénie, thrombopénie
- Hépatite
- Hypothyroïdie

Immunothérapie et sarcome.

- Anti-CTLA4: Ipilimumab (Yervoy)
 - Une étude pilote sur 6 patients atteints de sarcome synovial: aucune réponse
- Anti PD1: Nivolumab (Opdivo)
 - Asco 2016 (J clin oncol 32 2016 (suppl. abst 11047)
 - 23 patients avec sarcomes divers ayant reçu 0 à 5 lignes de traitement.
 - Nivolumab 3 mg/kg/2 semaines (13/23 ont reçu Pazopanib.
 - 14 patients évaluable à 6 mois.
 - 3 RP
 - 1 réponse/progression mixte
 - 1 RP/stabilisation
 - 5 stable disease
 - 4 progressions.

Merci de votre attention.

