



Réseau de Cancérologie d'Aquitaine

Référentiel régional Prise en charge des sarcomes des tissus mous non métastatiques

Version 1
Janvier 2006

Sommaire

Contexte	5
<i>Epidémiologie</i>	5
<i>Objectifs</i>	5
<i>Champ d'application</i>	5
<i>Utilisateurs cibles</i>	5
<i>Information du patient</i>	6
<i>Définitions</i>	6
<i>Avertissement</i>	6
<i>Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP)</i>	7
Diagnostic	8
<i>Diagnostic clinique</i>	8
<i>Diagnostic anatomopathologique</i>	8
<i>Bilan préthérapeutique</i>	9
<i>Classification</i>	10
Chirurgie	11
<i>Biopsie</i>	11
<i>Tumeurs superficielles</i>	11
<i>Tumeurs profondes</i>	11
<i>Qualité de l'exérèse</i>	12
<i>Curiethérapie per-opératoire</i>	12
<i>Tumeurs non opérables d'emblée</i>	12
Radiothérapie	13
<i>Délai</i>	13
<i>Lieu de traitement</i>	13
<i>Dose</i>	13
<i>Volume</i>	14
<i>Radiothérapie de conformation</i>	14
<i>Abstention de radiothérapie</i>	14
Chimiothérapie	15
<i>Chimiothérapie palliative</i>	15
<i>Chimiothérapie adjuvante</i>	15
<i>Chimiothérapie néo-adjuvante</i>	16
<i>Membre isolé perfusé avec TNF, melphalan et hyperthermie</i>	16



Surveillance	17
Indicateurs de qualité de la prise en charge	18
<i>Diagnostic</i>	18
<i>Chirurgie</i>	18
<i>Anatomopathologie</i>	18
<i>Pluridisciplinarité - Accessibilité</i>	18
<i>Radiothérapie</i>	19
<i>Chimiothérapie</i>	19
Références	20
Elaboration du référentiel	21
<i>Groupe de travail</i>	21
<i>Validation et diffusion du référentiel</i>	21
<i>Mise à jour</i>	22
Annexe n°1 : Classification TNM pour les sarcomes	23
Annexe n°2 : Essais thérapeutiques en cours (décembre 2005)	24
Annexe n°3 : Compte rendu anatomopathologique standardisé des sarcomes des tissus mous	25



Contexte

Epidémiologie

L'incidence estimée des sarcomes des tissus mous est de 19 cas par million d'habitants et par an, mais le nombre de cas vus en Aquitaine (100 par an pour le seul Institut Bergonié) indique que cette incidence est sous-estimée. La mortalité est de 50% environ, essentiellement par le fait d'une dissémination métastatique. Le risque de rechute loco-régionale est de 20-30%. Le pronostic est aggravé en cas de récurrence même locale seule.

Les sarcomes ne représentent qu'une faible partie des tumeurs des parties molles (1/200) mais la proportion malin/bénin est de 1/7 pour les tumeurs profondes de 5 cm ou plus.

S'agissant de tumeurs rares, de diagnostic et de traitement difficiles, il est fortement recommandé que la prise en charge de ces cancers soit effectuée en collaboration avec le centre de référence du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine dès l'étape diagnostique. **Il est recommandé en particulier que la prise en charge des patients présentant une tumeur des tissus mous sous-aponévrotique (profonde) et/ou > 5 cm et/ou évolutive soit discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire en préalable à tout geste chirurgical.**

Objectifs

L'objectif de ce référentiel est d'homogénéiser les pratiques de prise en charge des patients atteints de sarcomes des tissus mous non métastatiques dans les différents établissements de la région.

Il existe, au niveau national, des recommandations de pratiques établies après analyse de la littérature et qui reposent en grande partie sur les résultats validés de la recherche clinique : Standards Options et Recommandations de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer.

L'existence de ces recommandations est aujourd'hui connue de la majorité des médecins ayant des activités en cancérologie des sarcomes. Il est cependant établi que la simple diffusion de recommandations ne suffit pas pour améliorer les pratiques et qu'un moyen efficace pour augmenter l'adhésion aux recommandations est d'impliquer les professionnels de santé dans la démarche d'élaboration et/ou d'adaptation des recommandations au niveau régional et de les diffuser activement.

Champ d'application

Ce référentiel concerne :

- ✓ la prise en charge **initiale** des patients atteints de sarcomes des tissus mous non métastatiques,
- ✓ l'ensemble des étapes de cette prise en charge :
 - diagnostic,
 - bilan pré-thérapeutique,
 - traitement chirurgical,
 - traitement adjuvant.

Utilisateurs cibles

Tout praticien impliqué dans la prise en charge des patients : médecin traitant, chirurgien généraliste, viscéral et orthopédiste, anatomopathologiste, radiologiste, radiothérapeute, oncologue médical.



Information du patient

Dans le cadre de la **loi du 4 mars 2002** relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, le patient doit être informé (1) :

- du nom du ou des médecin(s) référent(s),
- du passage de son dossier en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire,
- du diagnostic, du traitement chirurgical et/ou du ou des traitement(s) complémentaire(s) retenu(s), des bénéfices, risques et effets secondaires.

Définitions

Les termes suivants sont utilisés dans le référentiel et sont inspirés des Standards, Options et Recommandations de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer et de la Haute Autorité de Santé :

- ✓ **Standards** : méthodes pour lesquelles les résultats sont connus, et qui sont considérées comme bénéfiques, inappropriées ou nuisibles, à l'unanimité.
Ils sont l'équivalent d'indications ou contre-indications absolues.
- ✓ **Options** : méthodes pour lesquelles les résultats sont connus, et qui sont considérées comme bénéfiques, inappropriées ou nuisibles, par la majorité.
Elles sont l'équivalent d'indications ou contre-indications relatives.
- ✓ **Consensus régionaux** : recommandations régionales résultant d'une validation régionale.

Le niveau de preuve est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats ; il est explicitement spécifié en utilisant la classification suivante :

- **niveau A** : il existe une (des) méta-analyse(s) « de bonne qualité » ou plusieurs essais randomisés « de bonne qualité » dont les résultats sont cohérents,
- **niveau B** : il existe des preuves « de qualité correcte » : essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2). Les résultats de ces études sont cohérents dans l'ensemble,
- **niveau C** : les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique ou leurs résultats ne sont pas cohérents dans l'ensemble,
- **niveau D** : il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas,
- **accord d'experts** : il n'existe pas de données pour la méthode concernée mais l'ensemble des experts est unanime.

Avertissement

Les informations contenues dans ce référentiel constituent des options que vous devez apprécier, sous votre responsabilité, en fonction de l'état pathologique de votre patient. En effet, l'utilisation de ces informations s'effectue sur le fondement des principes déontologiques fondamentaux d'indépendance et d'exercice personnel de la médecine.

Les recommandations ont été élaborées par des professionnels de santé sur la base de leur expertise, de l'état des connaissances scientifiques au moment de leur rédaction, et de la rigueur qui président à l'élaboration de tout référentiel médical.

Toutefois, compte tenu de l'évolution de la recherche et de la pratique médicale, il ne peut être exclu qu'au moment où vous prenez connaissance de ce référentiel et où vous décidez de l'utiliser dans le cadre de votre pratique médicale, les données soient incomplètes, obsolètes ou inexactes le temps qu'il soit mis à jour.



Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP)

La prise en charge thérapeutique doit être discutée par un comité pluridisciplinaire en préalable à tout traitement (accord d'experts) (2;3). La discussion de prise en charge doit impliquer un centre de référence régional. Pour les cas les plus difficiles, les dossiers seront discutés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire Interrégionale.

Le patient doit être averti que son dossier sera discuté par un comité multidisciplinaire (comprenant au minimum un oncologue médical, un chirurgien, un oncologue radiothérapeute et un pathologiste) dans le cadre des procédures du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine. Après la concertation, le plan de traitement qui sera mis en place doit être soumis de manière détaillée au patient.



Diagnostic

Diagnostic clinique

- Examen clinique (standard) :
 - anamnèse,
 - examen de la région tumorale :
 - localisation,
 - caractère superficiel ou profond (par rapport à l'aponévrose superficielle),
 - taille tumorale,
 - rapports cutanés, squelettiques, vasculo-nerveux,
 - recherche d'anomalies ganglionnaires satellites (rares).

Toute tumeur des tissus mous sous-aponévrotique (profonde) et/ou > 5 cm et/ou évolutive doit être considérée comme suspecte de sarcome (niveau de preuve B2). Elle doit faire l'objet d'une exploration radiologique rapide, discutée en RCP en préalable à tout geste chirurgical, même à visée diagnostique.

- Imagerie loco-régionale (2) :
 - IRM (standard),
 - échographie (standard pour les tumeurs superficielles, option pour les tumeurs profondes),
 - radiographie simple de la région tumorale (option).

- Après bilan clinique et par imagerie :
 - tumeur superficielle (sous-cutanée) de moins de 5 cm : biopsie exérèse,
 - tumeur profonde :
 - de moins de 5 cm : exérèse simple, sauf lésion manifestement bénigne,
 - évolutive, de plus de 5 cm : diagnostic histologique nécessaire.

- Biopsie (3) (cf. Chirurgie) :
 - de préférence biopsie au trocart si anatomopathologiste expérimenté,
 - biopsie chirurgicale (standard) (niveau de preuve B1),
 - biopsie exérèse en cas de tumeur superficielle ou de tumeur de moins de 5 cm.

Diagnostic anatomopathologique

Le diagnostic anatomopathologique des tumeurs des tissus mous est difficile, surtout en cas de biopsies au trocart. Une revue centralisée systématique des diagnostics de sarcomes est nécessaire (niveau de preuve B1). Il est recommandé de manière plus large que tout diagnostic douteux fasse l'objet d'un avis auprès d'un laboratoire d'un centre de référence (accord d'experts).

- Conditions préalables (2) :
 - renseignements cliniques,
 - fragments tumoraux suffisants,
 - fragments tumoraux envoyés à l'état frais et rapidement (dans le ¼ d'heure suivant le prélèvement au laboratoire, sinon prévoir fragment fixé et fragment dans du RNA later pour complément de diagnostic moléculaire si nécessaire).
Pour la fixation, le Bouin ordinaire est fortement déconseillé car il ne permet pas la biologie moléculaire après fixation (niveau de preuve B1).
- Diagnostic anatomopathologique (2) :
 - affirmation de la malignité,
 - affirmation du diagnostic de sarcome,
 - typage du sarcome,
 - grading histo-pronostique.

L'immunohistochimie est souvent nécessaire au diagnostic de sarcome et au typage (2). Pour ce dernier, un complément d'examen avec des techniques de biologie moléculaire est de plus en plus exigé lorsqu'il existe une anomalie génomique spécifique.

Le typage peut être impossible en cas de prélèvement au trocart ; dans ce cas, le grade peut être sous-estimé. Il faut donc interpréter une microbiopsie seulement dans le cadre d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (accord d'experts).

- Utilisation d'un compte rendu anatomopathologique standardisé (annexe n°3) (en cours de validation) (consensus national).

Bilan préthérapeutique

- Standards (2) :
 - * examen clinique :
 - anamnèse,
 - antécédents,
 - examen clinique tumoral,
 - examen clinique général,
 - * bilan biologique adapté en fonction des besoins thérapeutiques (ex : bilan pré-opératoire, bilan avant chimiothérapie...) et du patient (co-morbidités),
 - * bilan radiologique :
 - scanner thoracique sans produit de contraste (standard) (niveau de preuve B1),
 - radiographie thoracique de face (option),
 - IRM de la région tumorale (niveau de preuve B2).

L'examen est réalisé en l'absence de contre-indication. Il comporte des séquences qui permettent de préciser l'anatomie et d'approcher la composition tissulaire, au moins deux plans perpendiculaires, des pondérations T1 et T2 et des séquences après contraste. L'affirmation d'une prise de contraste tissulaire corrélée à un processus vascularisé ne peut se faire que si l'on dispose de séquences identiques avant et après injection (proscrire l'introduction d'un autre paramètre d'image (ex : saturation de graisse)).

L'examen doit donc comporter un plan T1, un axial T2 et deux plans perpendiculaires T1 après contraste (accord d'experts).

Utilisation d'un compte rendu standardisé (en cours d'élaboration) (consensus régional) qui doit mentionner :

- *une description morphologique (séquences anatomiques) visant à déterminer le volume lésionnel nécessaire à la chirurgie et la radiothérapie : dimension du processus tumoral, compartiment anatomique précis, topographie superficielle ou profonde, localisation intra ou extra-musculaire, muscles concernés, caractère uni ou pluri-focal, limité ou infiltrant, rapport anatomique pouvant remettre en cause la résection chirurgicale (organes critiques, rapports vasculaires ou nerveux, envahissement osseux),*
- *des critères de présomption diagnostique (séquences de caractérisation) : analyse du signal en T1 (hyper-signal orientant vers une composante adipeuse ou hématique), en T2 (il n'existe pas de sarcome hypo-intense T2), recherche de structures vasculaires orientant vers une malformation vasculaire, ou d'atteinte articulaire associée orientant vers un processus rhumatismal (synovite, chondromatose), degré de rehaussement du signal après injection et en particulier présence ou non de nécrose tumorale avec alors une quantification relativement grossière (< ou > à 50%).*

Ainsi, en conclusion, le radiologue peut se prononcer sur un processus :

- *tumoral ou non tumoral,*
- *tumoral mais probablement bénin ou superficiel, à l'évidence résécable,*
- *indéterminé nécessitant une biopsie préalable,*
- *sûrement malin avec ou sans nécrose, opérable d'emblée ou non.*

Cependant, quel que soit l'examen de référence les conditions techniques seront spécifiées pour permettre d'éventuels examens comparatifs ultérieurs.

- * autres examens seulement en cas d'anomalie clinique (accord d'experts).
- Si lésion du tronc interne : scanner (consensus régional).



Classification

- Utilisation de la classification TNM de 1997 (annexe n°1) en gardant (consensus régional) :
 - la précision de l’envahissement vasculo-nerveux ou osseux éventuel,
 - le grade à 3 niveaux et non 4 (grading « français »).

Compte tenu du travail effectué par le Groupe Sarcomes Français (Guillou et al., Lausanne 2004), il est proposé que la classification de 1997 soit utilisée car plus discriminante que la version de 2002 (consensus régional).



Chirurgie

Biopsie

- Biopsie chirurgicale (standard) (2).
Elle représente le standard pour obtenir l'anatomopathologie de la tumeur (niveau de preuve B1) (2). Le trajet est le plus direct possible. L'incision utilisée doit pouvoir être aisément enlevée lors de la chirurgie d'exérèse définitive. L'hémostase doit être soigneuse pour éviter un drainage. Si le drainage est nécessaire, il doit être dans la cicatrice (2).
- Biopsie au trocart, éventuellement sous contrôle radiologique, échographique ou scanner, ou après repérage TEP (option) (2).
Elle peut être préférée lorsqu'une exérèse première est a priori faisable et que le diagnostic de malignité est à confirmer (niveau de preuve B2).
- Si un anatomopathologiste expérimenté dans le domaine des tissus mous est en charge de l'analyse histopathologique, la préférence ira à une biopsie au trocart (accord d'experts).

Tumeurs superficielles

- Exérèse emportant la tumeur entourée d'un tissu macroscopiquement sain, complétée par des recoupes autour du lit opératoire, analysées séparément pour vérification de l'extension tumorale microscopique (niveau de preuve B2) (3).
- Pièce adressée au laboratoire à l'état frais, orientée selon une convention définie préalablement, encrée au niveau des zones pour lesquelles les marges apparaissent incertaines (2).

Tumeurs profondes

- Privilégier un traitement à visée conservatrice de l'anatomie et de la fonction par exérèse non mutilante et radiothérapie complémentaire (niveau de preuve B1) (standard) (3).
- Abord le plus direct possible dans l'axe du membre ou selon le trajet des fibres musculaires sous-jacentes par ailleurs (consensus régional) (2).
- Incision cutanée économique, n'excisant que les cicatrices pré-existantes (orifices de biopsie, de drainage, cicatrice d'intervention précédente) (consensus régional).
- Exérèse emportant la tumeur entourée d'un tissu macroscopiquement sain (muscles, fascias...) (consensus régional) (3). *L'objectif est de ne pas voir la surface tumorale durant la dissection.*
- Si ouverture tumorale accidentelle (consensus régional) :
 - reprise d'exérèse en regard,
 - si impossible (préservation d'une structure fonctionnellement importante) :
 - marquer la zone de passage étroit par des clips en vue d'une surimpression de radiothérapie (par curiethérapie ou radiothérapie externe),
 - compléter par des recoupes du lit opératoire analysées séparément pour vérification de l'extension tumorale microscopique.
- Pièce adressée au laboratoire à l'état frais, dès l'ablation, orientée selon une convention définie préalablement (consensus régional) (2).
- Si délabrement important : faire appel à des techniques de reconstruction par chirurgie plastique afin de combler la perte de substance et de ne pas laisser un espace vide ou la peau directement au contact osseux (niveau de preuve B2) (consensus régional).



- Drainage par la cicatrice ou à proximité immédiate afin de réduire le volume d'irradiation (consensus régional).
- Utilisation d'un compte rendu opératoire standardisé (en cours d'élaboration) (consensus régional) selon les recommandations du Groupe Sarcome Français en concluant notamment (accord d'experts) :
 - si la tumeur a été aperçue ou non durant la dissection,
 - s'il y a eu effraction tumorale,
 - s'il y a eu recoupe(s) et à quel(s) endroit(s).

Qualité de l'exérèse

- Qualité de l'exérèse déterminée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire par confrontation des données chirurgicales et anatomopathologiques, et non par le seul chirurgien ou le seul anatomopathologiste (niveau de preuve B2) (consensus régional).
- Qualité de l'exérèse exprimée selon la classification R de l'UICC (standard) :
 - R0 = in sano,
 - R1 = reliquat microscopique possible,
 - R2 = reliquat macroscopique.
- Si R1 ou R2 : discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire d'une éventuelle reprise d'exérèse.
- Si exérèse non planifiée préalable (geste jugé inadéquat car diagnostic de sarcome non initialement envisagé) : biopsie exérèse sans diagnostic préalable (consensus régional) :
 - nouveau bilan avec scanner ou IRM du lit tumoral,
 - discussion systématique de reprise chirurgicale.

Curiethérapie per-opératoire

- Si prévision d'exérèse R1 : curiethérapie planifiée (option) (niveau de preuve B2) (2).
Le positionnement des lignes est effectué durant l'intervention et le traitement effectif est réalisé dans les jours suivants.

Tumeurs non opérables d'emblée

- Discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire de la notion de non-opérabilité qui concerne les tumeurs :
 - pour lesquelles un résultat R2 est considéré comme possible,
 - requérant une chirurgie délabrante pour la fonction ou du point de vue esthétique.
- Options (2;3) :
 - chimiothérapie pré-opératoire,
 - traitement par TNF melphalan et hyperthermie sur membre isolé perfusé,
 - radiothérapie pré-opératoire,
 - association radio-chimiothérapie pré-opératoire.

Radiothérapie

- Discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire de la décision de radiothérapie et de ses modalités.
- Radiothérapie post-opératoire, dirigée dans le volume et la dose par le bilan pré-thérapeutique, les constatations per-opératoires et le résultat R de la chirurgie (standard) (2).
La définition des volumes d'irradiation et la dose dépendent :
 - de la description anatomique (topographie, muscles et autres structures envahies visibles sur l'imagerie pré-opératoire et décrites sur le compte rendu opératoire),
 - des constatations per-opératoires, décrivant notamment les zones où l'exérèse a été difficile ou bien où la tumeur était visible (faisant évoquer une exérèse R1),
 - des constatations anatomopathologiques précisant le grade et la qualité de l'exérèse.

Délai

- Délai avant radiothérapie : 5 semaines maximum (accord d'experts) (2).
Toutefois, ce délai peut être reconsidéré en fonction des suites opératoires, des résultats opératoires, de la localisation tumorale. La qualité de la cicatrisation (notamment l'absence de désunion), l'absence de surinfection, de collection post-opératoire sont des éléments nécessaires à la tolérance immédiate et tardive du traitement.
- Si délai \geq 8 semaines : imagerie pour vérifier l'absence de ré-évolution tumorale.

Lieu de traitement

- Traitement conduit au plus près du domicile du patient à condition que puissent être réalisées chaque fois que nécessaire les conditions de qualité d'une radiothérapie de conformation ainsi qu'une irradiation en étalement classique (option) (niveau de preuve B2).
- Patient systématiquement vu en consultation par le radiothérapeute de référence.
Les conditions précises du traitement seront discutées entre le radiothérapeute de référence et le radiothérapeute en charge du traitement pour une homogénéité la plus grande possible des plans de traitement. Au final la décision appartient au radiothérapeute traitant.

Dose

- Dose :
 - 50 Gy minimum dans l'ensemble du volume irradié (standard) (2;3),
 - 60 Gy en cas de tumeur de grade 3 (option) (niveau de preuve B2) (2).*Cette dose pourra être modulée en fonction des cas en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.*
- Si résection R1 : dose complémentaire sur un volume correspondant à l'implantation tumorale ; celle-ci étant ajoutée par radiothérapie externe ou curiethérapie (standard) (niveau de preuve B2).
La dose est délivrée en étalement classique (5 fractions hebdomadaires de 1,8 à 2 Gy par jour, tous les faisceaux étant délivrés le même jour) ; les traitements hypofractionnés sont exclusivement utilisés dans une intention palliative.

Volume

- Volume cible retenu : volume anatomique défini par les plans de disséminations possibles de la tumeur (niveau de preuve B2) (accord d'experts) (2).

Ce volume peut être qualifié de compartimental quand peut être défini un compartiment anatomique au sein duquel s'est développée la tumeur.

Le volume cible anatomoclinique (CTV) est le volume anatomique à risque d'extension microscopique de la tumeur. La définition utilisée est une définition anatomique (niveau de preuve B2) (accord d'experts) qui correspond :

- *au volume « manipulé » par le chirurgien comprenant le ou les muscles envahis, les insertions musculaires de proximité, les axes vasculo-nerveux contigus, les trajets et orifices de drains, la cicatrice,*
- *au volume anatomique limité par des barrières anatomiques, telles que des aponévroses ou cloisons inter-osseuses qui sont rarement infiltrées ; un groupe de muscles agonistes délimités par une aponévrose commune peut définir un compartiment ou une loge anatomique.*

Le volume cible prévisionnel PTV inclus le CTV avec une marge tenant compte de l'imprécision liée à l'incertitude de repositionnement ; des contrôles de qualité sont régulièrement réalisés en cours de traitement.

L'acquisition des données anatomiques est faite par un scanner en condition de traitement, des histogrammes dose-volume permettent d'évaluer l'homogénéité de la dose dans les PTV et CTV.

La spécification de la dose dans les volumes répond aux recommandations de l'ICRU (dose au point de référence).

- Si absence de loge anatomique tumorale : définition des limites de champ en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire en fonction des constatations per-opératoires et de la situation anatomique.

Il existe une définition géométrique du CTV (incluant la cavité opératoire et une marge de 3, 5 ou 10 cm autour) qui a l'inconvénient d'irradier inutilement des volumes séparés par une barrière anatomique et de ne pas traiter des volumes plus distants et théoriquement à risque comme une extrémité ou une insertion musculaire de proximité. Cette définition géométrique du CTV peut être utilisée quand une localisation anatomique est difficile à préciser (en particulier dans les sarcomes de la paroi du tronc). Cette définition est toutefois déconseillée chaque fois que l'option anatomique de définition du CTV est possible.

Radiothérapie de conformation

- Du fait de la taille et de la complexité des volumes à irradier : radiothérapie de conformation à chaque fois que possible (consensus régional).

Abstention de radiothérapie

- Pas de radiothérapie pour les tumeurs superficielles dont l'exérèse est R0 (option pour les grades 3) (niveau de preuve B2) (2).
- Abstention à discuter pour les tumeurs profondes de grade 1 dont l'exérèse est R0, en fonction des conditions opératoires (niveau de preuve B2) (2). Irradiation en cas d'intervention en plusieurs temps.



Chimiothérapie

Chimiothérapie palliative

Elle s'adresse aux patients métastatiques pour lesquels un programme à visée curative ne peut être proposé.

- Si absence de possibilité curative : mono-chimiothérapies successives (standard).
En effet, si les associations donnent régulièrement des taux de réponses supérieurs, cela ne se traduit pas en terme de survie globale ; en revanche, la toxicité des associations est toujours plus forte (niveau de preuve B1).
La doxorubicine est le premier choix, à la dose de 75 mg/m² toutes les 3 semaines (niveau de preuve B1) suivi par l'ifosfamide à la dose de 5 à 6 g/m² toutes les 3 semaines.
- Si objectif plus ambitieux (possibilité seconde d'un traitement complémentaire chirurgical et/ou radiothérapique laissant entrevoir un avantage en survie) : optimisation des chances de réponse tumorale privilégiée avec l'emploi d'associations (niveau de preuve B2).
NB : La chimiothérapie actuellement utilisée est le protocole MAID ou l'association doxorubicine-ifosfamide.
- Inclusion dans un essai thérapeutique recommandée :
 - du fait du niveau restreint d'efficacité (option) (annexe n°2) (2),
 - en 2^{ème} ligne de chimiothérapie et pour les suivantes.
- Si impossibilité d'inclusion dans un essai thérapeutique : décision de traitement à prendre en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Les cytostatiques utilisables actuellement au-delà de la première ligne de chimiothérapie sont : docétaxel, gemcitabine, sels de platine, vinorelbine, étoposide, trabescidine (ET743 actuellement disponible en ATU).

Chimiothérapie adjuvante

L'emploi d'une chimiothérapie adjuvante systématique reste controversée dans le traitement des sarcomes des tissus mous de l'adulte (3).

Si la preuve est faite qu'une chimiothérapie adjuvante améliore la survie sans rechute locale et la rechute sans métastase, son incidence sur la survie globale n'est pas démontrée (niveau de preuve A). Cette incidence favorable sur la survie globale a été mise en évidence pour des malades sélectionnés à haut risque et dans des groupes particuliers (sarcomes des membres) et des associations « modernes » (niveau de preuve B1).

- Discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire d'une chimiothérapie adjuvante (accord d'experts).
- Si chimiothérapie adjuvante : utilisation d'une association comportant de la doxorubicine et de l'ifosfamide à doses optimales.
NB : La chimiothérapie actuellement utilisée est le protocole MAID ou l'association doxorubicine-ifosfamide (4 à 6 cycles).

Chimiothérapie néo-adjuvante

Elle vise à favoriser un traitement plus fonctionnel et/ou à rendre opérable une tumeur qui ne l'est pas initialement (niveau de preuve B2) (2;3).

- Discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire d'une chimiothérapie néo-adjuvante (accord d'experts).
- Si sarcomes dont le haut grade, et l'important volume tumoral leur confèrent un risque métastatique élevé (consensus régional) :
 - indication d'une chimiothérapie néo-adjuvante,
 - inclusion dans un essai thérapeutique (annexe n°2).
- Alternative actuelle pour les tumeurs des membres : perfusion de membre isolé avec melphalan, TNF et hyperthermie (Isolated Limb Perfusion).

Membre isolé perfusé avec TNF, melphalan et hyperthermie

Cette technique peut être utilisée seule ou dans le cadre d'un traitement multidisciplinaire pour éviter une amputation chez les patients atteints de sarcomes des membres localement évolués, métastatiques ou non métastatiques (niveau de preuve B2).

- Discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire des patients qui relèvent de cette technique.



Surveillance

Elle vise à diagnostiquer une récurrence de manière suffisamment précoce pour permettre un traitement utile. Les rechutes surviennent à 75-80% dans les 3 premières années suivant le diagnostic ; 95% sont constituées à 5 ans et il persiste un risque non négligeable au-delà (2).

La surveillance vise aussi à mettre en évidence les problèmes de réadaptation, les effets secondaires des traitements et à les prendre en charge.

- Standards (2) :
 - examen clinique,
 - radiographie pulmonaire.
- Options :
 - bilan biologique chaque année après chimiothérapie,
 - pour les patients traités par anthracyclines : examen cardiaque avec échographie tous les 2-3 ans.
- Rythme (consensus régional) :
 - tous les 3 mois pendant 3 ans,
 - tous les 4 mois la 4^{ème} année,
 - tous les 6 mois la 5^{ème} année,
 - tous les ans ensuite.

L'apparition d'une symptomatologie entre deux consultations doit évidemment faire avancer la consultation suivante.

En revanche, le rythme de surveillance pourra être modulé en cas de faible risque de rechute loco-régionale et/ou métastatique.

La pratique d'exams IRM ou de scanners systématiques n'est pas indiquée pour les tumeurs des membres et les tumeurs des parois du tronc (niveau de preuve B2). Cependant, il est prévu une étude prospective de la réalisation systématique d'IRM de surveillance. En revanche, des scanners systématiques, tous les 6 mois durant les 5 premières années, peuvent être utiles pour les sarcomes profonds, abdominaux notamment (accord d'experts).

Pour ces dernières tumeurs, les risques de rechute tardive sont importants (plus du tiers des rechutes surviennent au-delà de 5 ans, sans délai maximum) ; le maintien d'un scanner systématique annuel peut être utile.

- Si lésion suspecte : discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire de la recherche d'une confirmation cytologique, en fonction du délai du diagnostic et de la présentation clinique.
Pour la caractérisation d'une lésion suspecte de récurrence locale, la TEP est une option (niveau de preuve A).

La pratique de scanners thoraciques systématiques n'apparaît pas affecter la résécabilité de lésions détectées ou la survie des malades (niveau de preuve B2).

Une évaluation systématique annuelle objective des résultats fonctionnels est souhaitable, en utilisant les systèmes Enneking ou Lent-Soma (4).



Indicateurs de qualité de la prise en charge

Les coordonnateurs du Groupe Thématique Régional « Sarcomes » ont défini, à partir des recommandations du référentiel, les indicateurs les plus importants pour mesurer la qualité de la prise en charge des patients.

Diagnostic

Proportion de patients avec une tumeur superficielle qui ont eu une échographie avant chirurgie
Proportion de patients avec une tumeur profonde qui ont eu une IRM ou un scanner de la région tumorale avant chirurgie
Proportion de patients dont les caractéristiques de la tumeur (mensurations, profondeur) ont été déterminées
Proportion de patients avec une tumeur profonde évolutive et/ou de plus de 5 cm qui ont eu un diagnostic histologique avant chirurgie
Proportion de patients qui ont eu une technique de biopsie adéquate
Proportion de patients dont le diagnostic de sarcome a été revu par le laboratoire de référence

Chirurgie

Proportion de patients qui ont eu une exérèse planifiée après discussion du dossier en RCP
Proportion de patients qui ont eu une exérèse R0, R1, R2
Proportion de patients qui ont eu une reprise chirurgicale nécessaire

Anatomopathologie

Proportion de patients dont le compte rendu anatomopathologique contient le type histologique, le grade et les limites d'exérèse
Proportion de patients dont le prélèvement est exclusivement fixé en Bouin
Proportion de patients pour lesquels on dispose d'un fragment tumoral cryopréservé

Pluridisciplinarité - Accessibilité

Proportion de patients atteints de sarcome dont le dossier est passé en RCP régionale spécialisée
Proportion de patients dont le dossier est passé en RCP avant biopsie ou biopsie exérèse
Proportion de patients dont le dossier est passé en RCP avant exérèse chirurgicale
Proportion de patients dont le dossier est passé en RCP après chirurgie première
Proportion de patients dont la qualité de l'exérèse a été définie en RCP
Proportion de patients avec une exérèse R1 ou R2 dont le dossier est passé en RCP
Proportion de patients non opérables d'emblée (risque de R2 ou chirurgie délabrante) dont le dossier est passé en RCP
Proportion de patients métastatiques dont le dossier est passé en RCP
Délai entre la chirurgie et la radiothérapie

Radiothérapie

Proportion de patients qui ont eu une radiothérapie de conformation (acquisition des données anatomiques, histogramme dose-volume dans le CTV, organe à risque)

Proportion de patients R1 qui ont eu une radiothérapie post-opératoire avec complément de dose
--

Proportion de patients R0 avec une tumeur profonde qui ont eu une radiothérapie post-opératoire

Dose délivrée

Chimiothérapie

Proportion de patients dont la chimiothérapie a été décidée en RCP
--



Références

- (1) Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. 4-3-2002.
- (2) Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients adultes atteints de sarcomes des tissus mous. 2^{ème} édition 2006. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer.
- (3) Clinical Practice Guidelines in Oncology - Soft tissue sarcoma - v.1.2005. 16-2-2005. National Comprehensive Cancer Network.
- (4) Tawfiq N, Lagarde P, Stockle E, Thomas L, Bui BN, Kantor G. [Conservative treatment of extremity soft tissue sarcomas. Functional evaluation using LENT-SOMA scales and Enneking scoring]. Cancer Radiother 2000 Nov;4(6):421-7.



Elaboration du référentiel

Groupe de travail

Ce référentiel a été élaboré par le Groupe Thématique Régional « Sarcomes » du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine et validé par :

- le Groupe Sarcomes Grand Sud-Ouest (Aquitaine, Languedoc-Roussillon, Limousin, Midi-Pyrénées) (coordonnateurs en gras) :

Dr Hugues BEGUERET	<i>Anatomopathologie</i>	Hôpital Haut-Lévêque - Bordeaux
Dr Françoise BONICHON	<i>Médecine nucléaire</i>	Institut Bergonié - Bordeaux
Dr Binh BUI	<i>Oncologie médicale</i>	Institut Bergonié - Bordeaux
Dr Marie Christine CHATEAU	<i>Anatomopathologie</i>	Centre Val d'Aurelle - Montpellier
Dr Christine CHEVREAU	<i>Oncologie médicale</i>	Institut Claudius Regaud - Toulouse
Dr Jean-Michel COINDRE	<i>Anatomopathologie</i>	Institut Bergonié - Bordeaux
Dr Didier CUPISSOL	<i>Oncologie médicale</i>	Centre Val d'Aurelle - Montpellier
Dr Nicolas DALY SCHVEITZER	<i>Radiothérapie</i>	Institut Claudius Regaud - Toulouse
Dr Martine DELANNES	<i>Radiothérapie</i>	Institut Claudius Regaud - Toulouse
Pr Jean Bernard DUBOIS	<i>Radiothérapie</i>	Centre Val d'Aurelle - Montpellier
Mme Christine DUPOUY	<i>Recherche Clinique</i>	Institut Bergonié - Bordeaux
Dr Dominique GENET	<i>Oncologie médicale</i>	CHU - Limoges
M. Guillaume GORY	<i>Pharmacie</i>	Centre Val d'Aurelle - Montpellier
Mme Isabelle HOSTEINS	<i>Anatomopathologie</i>	Institut Bergonié - Bordeaux
Dr Guy KANTOR	<i>Radiothérapie</i>	Institut Bergonié - Bordeaux
Dr Michelle KIND	<i>Radiologie</i>	Institut Bergonié - Bordeaux
Dr Philippe LAGARDE	<i>Radiothérapie</i>	Institut Bergonié - Bordeaux
Dr Bernard MARQUES	<i>Anatomopathologie</i>	Institut Claudius Regaud - Toulouse
Dr Pierre MARTEL	<i>Chirurgie</i>	Institut Claudius Regaud - Toulouse
Dr Bruno MASSON	<i>Radiologie</i>	Centre Val d'Aurelle - Montpellier
Dr Didier POURQUIER	<i>Anatomopathologie</i>	Centre Val d'Aurelle - Montpellier
Dr Philippe POURQUIER	<i>Recherche</i>	Institut Bergonié - Bordeaux
Dr François QUENET	<i>Chirurgie</i>	Centre Val d'Aurelle - Montpellier
Pr Philippe ROUANET	<i>Chirurgie</i>	Centre Val d'Aurelle - Montpellier
Dr Pierre SOUBEYRAN	<i>Oncologie médicale</i>	Institut Bergonié - Bordeaux
Dr Eberhard STOECKLE	<i>Chirurgie</i>	Institut Bergonié - Bordeaux

- avec l'aide des méthodologistes du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine :

Mme Isabelle CIRILO-CASSAIGNE	<i>Etudes-recherche</i>
Dr Simone MATHOULIN-PELISSIER	<i>Epidémiologie</i>

Validation et diffusion du référentiel

Validation

Le référentiel a été validé en interne par les membres du groupe de travail avant d'être soumis à validation externe par un groupe de lecture (Groupe Sarcomes Grand Sud-Ouest, Groupe Thématique Régional Radiothérapie du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine, et Unités de Concertation Pluridisciplinaires en Oncologie d'Aquitaine). Ce groupe de lecture, composé d'experts de compétence, mode d'exercice et origine géographique divers, a été consulté par courrier pour apprécier la qualité méthodologique, la validité scientifique, la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du référentiel.

Le référentiel était accompagné d'un questionnaire d'évaluation établi à partir de la « Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique » (AGREE Collaboration - janvier 2002).

Diffusion

Le référentiel est diffusé sous forme papier dans chaque UCPO au niveau des secrétariats, et mis à disposition sur le site du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine (<http://www.canceraquitaine.org>).

Mise à jour

La mise à jour du référentiel se fera à intervalles réguliers qui seront définis par le Groupe Thématique Régional « Sarcomes » (au minimum tous les deux ans et à chaque fois qu'un référentiel national est mis à jour).



Annexe n°1 : Classification TNM pour les sarcomes

*UICC (International Union Against Cancer). TNM classification of malignant tumours.
Sobin LH, Wittekind C, John Wiley & Sons ; 5th edition, 1997.*

G (grade)

- G1** Sarcome bien différencié
- G2** Sarcome moyennement différencié
- G3** Sarcome peu différencié
- G4** Sarcome indifférencié

T (tumeur)

- T1** Tumeur < 5 cm dans son plus grand diamètre
 - T1a** Tumeur superficielle
 - T1b** Tumeur profonde
- T2** Tumeur ≥ 5 cm dans son plus grand diamètre
 - T2a** Tumeur superficielle, qui respecte le fascia superficiel
 - T2b** Tumeur profonde, qui atteint le fascia superficiel ou s'étend au-delà

Les sarcomes rétropéritonéaux, médiastinaux et pelviens sont considérés comme des tumeurs profondes.

N (ganglion)

- N0** Absence de ganglion envahi
- N1** Envahissement ganglionnaire

M (métastase)

- M0** Absence de métastase
- M1** Métastase à distance

Stades

Stade IA	G1 ou G2	T1	N0	M0
Stade IB	G1 ou G2	T2a	N0	M0
Stade IIA	G1 ou G2	T2b	N0	M0
Stade IIB	G3 ou G4	T1	N0	M0
Stade IIC	G3 ou G4	T2a	N0	M0
Stade III	G3 ou G4	T2b	N0	M0
Stade IV	tout G tout G	tout T tout T	N1 N0	M0 M1

Annexe n°2 : Essais thérapeutiques en cours (décembre 2005)

Investigateur référent : Docteur Binh NGUYEN BUI

Code officiel	Titre	Promoteur	Date d'ouverture
PALSAR 98- PALSAR II	Protocole clinique multicentrique randomisé de phase III comparant une consolidation par chimiothérapie à haute dose à la poursuite de la chimiothérapie conventionnelle dans les sarcomes des tissus mous de l'adulte avancés en réponse partielle ou complète après 4 cures de MAID.	FNCLCC	19/01/2000
EORTC-62012	Etude de phase III randomisée comparant la doxorubicine versus l'association doxorubicine plus ifosfamide dans le traitement des sarcomes des tissus mous de l'adulte en phase avancée ou métastatique.	EORTC	01/07/2003
EORTC-62022	Etude de phase II évaluant l'efficacité du Gefitinib (ZD1839) chez des patients porteurs d'un synoviosarcome localement avancé et/ou métastatique exprimant HER1/EGFR1.	EORTC	01/07/2003
EORTC-62027	Etude de phase II étudiant l'efficacité du Glivec (Imatinib) chez les patients atteints d'un sarcome des tissus mous localement avancé et/ou métastatique exprimant la translocation t(17;22) (q22;q13) se traduisant par la protéine de fusion COL1A1/PDGF- β dans le dermatofibrosarcome protuberans et le fibroblastome à cellules géantes.	EORTC	15/11/2004
Sarcome 06/0409 (PAC 6)	Etude de phase II multicentrique évaluant l'efficacité et la toxicité du Paclitaxel hebdomadaire dans les angiosarcomes des tissus mous localement avancés ou métastatiques non accessibles à une chirurgie curative.	FNCLCC	07/12/2004
02-129	Etude de phase III randomisée comparant la gemcitabine versus la gemcitabine plus le docetaxel dans les sarcomes des tissus mous non opérables.	North American Sarcoma Study Group	01/2003

Annexe n°3 : Compte rendu anatomopathologique standardisé des sarcomes des tissus mous

Nom	Prénom	Sexe <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F
Nom de jeune fille	N° de dossier _____/_____	
Né(e) le ___/___/_____	N° d'examen _____/_____	
Hôpital/clinique	Préleveur	Pathologiste
Date intervention ___/___/_____	Date CR anatomopathologique	___/___/_____

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Siège	<input type="checkbox"/> membre	<input type="checkbox"/> tête et cou	<input type="checkbox"/> paroi du tronc	<input type="checkbox"/> intra-thoracique
	<input type="checkbox"/> rétropéritone	<input type="checkbox"/> intra-abdominal	<input type="checkbox"/> pelvis	<input type="checkbox"/> para-testiculaire
Côté	<input type="checkbox"/> droit	<input type="checkbox"/> gauche	<input type="checkbox"/> médian	
Siège en clair				
Taille	___ cm			
Profondeur	<input type="checkbox"/> superficiel	<input type="checkbox"/> profond		
Antécédents	<input type="checkbox"/> aucun	<input type="checkbox"/> cancer antérieur	<input type="checkbox"/> tumeur sur tissus irradiés	
	<input type="checkbox"/> tumeur sur lymphoedème	<input type="checkbox"/> Recklinghausen	<input type="checkbox"/> autre	
Motif prélèvement	<input type="checkbox"/> tumeur primaire	<input type="checkbox"/> reprise chirurgicale	<input type="checkbox"/> récurrence locale	
Traitement avant le prélèvement	<input type="checkbox"/> aucun	<input type="checkbox"/> chimiothérapie	<input type="checkbox"/> radiothérapie	<input type="checkbox"/> membre isolé perfusé
Type prélèvement	<input type="checkbox"/> microbiopsie	<input type="checkbox"/> biopsie chirurgicale	<input type="checkbox"/> biopsie exérèse	<input type="checkbox"/> résection <input type="checkbox"/> amputation

EXAMEN MACROSCOPIQUE

Prélèvement(s)	<input type="checkbox"/> à l'état frais	<input type="checkbox"/> formol	<input type="checkbox"/> AFA	<input type="checkbox"/> Bouin	<input type="checkbox"/> Hollande	<input type="checkbox"/> congélation	<input type="checkbox"/> RNA later
Prélèvement orienté	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non					
Schéma communiqué	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non					
Taille du prélèvement	___ x ___ x ___ cm						
Encrage de la pièce	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non					
Tumeur	<input type="checkbox"/> unique	<input type="checkbox"/> multiple	<input type="checkbox"/> non				
Taille de la tumeur	___ x ___ x ___ cm						
Tissus envahis	<input type="checkbox"/> peau	<input type="checkbox"/> hypoderme	<input type="checkbox"/> aponévrose superficielle	<input type="checkbox"/> muscles	<input type="checkbox"/> viscères	<input type="checkbox"/> os	
Nécrose	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> inférieure à 50%	<input type="checkbox"/> supérieure ou égale à 50%				
Contours de la tumeur	<input type="checkbox"/> bien limités	<input type="checkbox"/> infiltrants					
Aspect de la tumeur	<input type="checkbox"/> homogène	<input type="checkbox"/> hétérogène					
	<input type="checkbox"/> gélatineux	<input type="checkbox"/> adipeux	<input type="checkbox"/> charnu	<input type="checkbox"/> hémorragique	<input type="checkbox"/> kystique		
Photos	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non					
Tumorothèque	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non					
Fixateurs utilisés	<input type="checkbox"/> formol	<input type="checkbox"/> AFA	<input type="checkbox"/> Bouin	<input type="checkbox"/> Hollande	<input type="checkbox"/> déshydratants		
Nombre de blocs	total	___	sur la tumeur	___			



