

Mémoire de Maîtrise en médecine No 752

Incidence et pronostic des métastases ganglionnaires dans les sarcomes des membres

Etudiant

François Crettenand

Tuteur

Dr. Maurice Matter
Service de Chirurgie viscérale, CHUV

Expert

Prof. Serge Leyvraz
CePO, CHUV

Lausanne, décembre 2012

Titre :

Incidence and prognosis of lymph node metastasis in patients with limb soft tissue sarcoma

Abstract :

Introduction : Bien que rares chez l'adulte, les sarcomes des tissus mous restent une maladie au pronostic très sombre. En effet, leur survie globale à 5 ans est de 50 % chez la femme et de 41 % chez l'homme. De plus, ils sont particulièrement difficiles à traiter, en raison de leur agressivité, de leur résistance face aux chimiothérapies et à la radiothérapie et d'autre part leur localisation conduit souvent à des opérations mutilantes. Pour les sarcomes des membres, il existe une opération appelée perfusion isolée du membre (ILP). Cela consiste à réaliser une chimiothérapie par voie intra-artérielle, en isolant le membre qui est perfusé par une solution Melphalan et de Tumor Necrosis Factor α à l'aide d'une circulation extra-corporelle pour son oxygénation. Ce type de traitement est à visée palliative, évitant une amputation du membre atteint. Pour accéder aux vaisseaux permettant la canulation de la pompe, un curage ganglionnaire est généralement effectué.

Patients et méthode : Pour cette étude rétrospective, nous avons analysé la base de données des 278 ILP réalisées au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) à Lausanne depuis mai 1988. Nous avons extrait et analysé de cette étude rétrospective 57 ILP réalisées pour des sarcomes. L'étude porte sur 52 patients traités entre le 19 février 1992 et le 14 décembre 2011, après avoir exclu les patients n'ayant pas bénéficié d'un curage ganglionnaire et la seconde ILP pour 4 patients qui en ont eu 2. Pour chacun de ces patients, les protocoles opératoires, les rapports d'examen radiologiques ainsi que les rapports de pathologies ont été revus et analysés. Nous avons également effectué une revue de la littérature sur PubMed.

Résultats : Il y avait 28 hommes (53.8%) et 24 femmes (46.2 %). L'âge moyen au moment de l'ILP était de 56,7 ans (écart-type 16,8). Seul 3 patients sur les 52 avaient des métastases à distance au moment du diagnostic. Le curage ganglionnaire radical a montré que 13 patients (25 %) avaient une atteinte des ganglions lymphatiques (N+). Parmi les types histologiques qui ont présenté au moins une métastase ganglionnaire, on retrouve 2 léomyosarcomes, 2 sarcomes indifférenciés (anciennement MFH), 3 sarcomes épithélioïdes, 4 angiosarcomes et 2 synoviosarcomes. Pour les patients N0, la survie globale moyenne estimée par la méthode de Kaplan et Meier a été de 95,98 mois (CI 95% 66,72-125,23 mois). Pour les patients N1 la survie globale moyenne a chuté à 28,72 mois (CI 95% 6,48-50,97). Le test du Log Rank donne un χ^2 de 9,659 (P=0,002). La moyenne de survie sans maladie a été de 38,03 mois pour le groupe (N0) et de 10,87 mois pour le groupe N1, (CI 95 % 25,75-50,3 et 1,87-19,88 respectivement) et une valeur de P= 0.006. Nous n'avons pas mis en évidence de différence de survie statistiquement significative (P=0.946) entre les types ou les grades histologiques, en raison de la taille du collectif.

Conclusion : Bien que rares, les métastases ganglionnaires des sarcomes des membres ont un impact négatif sur la survie à long terme du patient. Les résultats obtenus montrent qu'un curage peut participer au traitement régional et confirme la nécessité de pratiquer systématiquement une lymphadénectomie radicale en vue d'offrir les meilleures chances de survie au patient. Il faudrait donc se poser la question si la présence de métastases ganglionnaires ne devrait pas modifier la prise en charge pour tendre vers un traitement plus agressif chez de tels patients. Ce qui n'est pas le cas à l'heure actuelle.

Mots clefs : sarcome, Isolated Limb Perfusion, TNF alpha, curage ganglionnaire.

Table des matières

Abstract.....	2
Introduction.....	4
Les sarcomes des tissus mous.....	4
Métastases ganglionnaires et sarcomes.....	4
Buts de l'étude.....	5
Méthode.....	5
Patients.....	5
Perfusion isolée du membre.....	6
Types histologiques et staging.....	6
Analyses statistiques.....	7
Revue de la littérature.....	7
Résultats.....	7
Discussion.....	9
Limites et conclusion	11
Limites de l'étude.....	11
Conclusion	12
Bibliographie.....	13
Annexes.....	16

Introduction :

Les sarcomes des tissus mous (STS)

Les STS sont des cancers rares dérivant des tissus de soutien (muscles, tissus adipeux, vaisseaux sanguins, tissus nerveux, tissus fibreux et autres tissus d'origine mésenchymateuse). Bien que rares chez l'adulte (environ 1% de tous les cancers ^[1]), leur pronostic reste sombre. Leur taux de survie globale (OS) à 5 ans est de 50 % chez les femmes et de 41 % chez les hommes dans le canton de Vaud, pour une incidence 4.27/100'000 et 6.86/100'000 respectivement.^[2] Historiquement, les STS des membres étaient traités par amputation jusqu'en 1982, date de publication par Rosenberg et al.^[3] d'une étude randomisée contrôlée avec 43 patients. Cette étude n'a montré aucun bénéfice en terme de survie globale par rapport à un traitement d'épargne chirurgicale du membre (Limb Sparing Surgery-LPS) combinée à un traitement adjuvant (radio ou chimiothérapie). Cette étude charnière dans la prise en charge la plus conservative possible des STS, a permis le développement de diverses techniques de prise en charge. Décrite en 1958 par Creech et al.^[4], la technique de perfusion isolée des membres (ILP) n'a connu un important développement qu'à partir de 1992, lorsque Liénard et al.^[5] ont montré un taux de rémission de 90 % pour les sarcomes des tissus mous avec l'introduction de la combinaison de la chimiothérapie avec le TNF α (Tumor Necrosis Factor). Une revue de plusieurs études a montré pour les sarcomes une réponse de 81 à 91% (CR-réponse complète et PR-réponse partielle) [24]. Plus récemment, une revue de la littérature disponible suivant les principes de *Evidence-Based Medicine* a montré que l'ILP est une modalité de traitement néoadjuvante possible (avec la radiothérapie) pour le traitement des STS des membres non résécables initialement.^[6]

Métastases ganglionnaires et sarcomes

Il est généralement admis que le curage ganglionnaire radical n'est pas indiqué en cas de STS des membres, même localement avancé.^[7-9] Ce principe est basé sur le fait qu'il existe « rarement » des métastases ganglionnaires avec les sarcomes en général et que l'impact sur la survie porte une connotation de mauvais pronostic. Malgré un regain d'intérêt récent dans la littérature concernant l'utilité d'une lymphadénectomie radicale comme partie intégrante du traitement des sarcomes, il n'existe pas à ce jour d'étude

portant sur une population standardisée dans laquelle le curage ganglionnaire a été effectué systématiquement.

Buts de l'étude

Les buts de cette étude sont les suivants :

- 1) Observer l'incidence des métastases ganglionnaires dans un groupe standardisé de patients avec STS bénéficiant d'une ILP comprenant un curage ganglionnaire d'office
- 2) Voir s'il existe une corrélation entre l'incidence des métastases ganglionnaires et l'impact sur la survie des patients.
- 3) Savoir si le curage ganglionnaire doit être systématiquement effectué chez les patients avec STS, ou si au contraire, il n'apporte aucun bénéfice et doit par conséquent être abandonné.
- 4) Revoir dans la littérature l'incidence des métastases ganglionnaires en fonction des différents types histologiques des STS.

Méthodes :

Patients

Nous avons analysé la base de données des 278 ILP réalisées au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) à Lausanne depuis mai 1988. Nous avons extrait et analysé de cette étude rétrospective les 57 ILP réalisées pour des sarcomes. Sur ces 57 opérations, 4 patients ont bénéficié de 2 ILP, chez ces patients, nous avons considéré uniquement la première opération. L'étude porte donc sur 53 patients effectivement traités entre le 19 février 1992 et le 14 décembre 2011. Sur les 53 patients considérés, 1 seul patient a été exclu, car le curage ganglionnaire n'avait pas été réalisé au moment de l'ILP. La présence de métastases à distance au moment du diagnostic n'a pas été retenue comme critère d'exclusion. Pour chacun de ces patients, les protocoles opératoires, les rapports d'examens radiologiques ainsi que les rapports de pathologies fournis par l'Institut Universitaire de Pathologie (IUP) ont été revus et analysés. Les patients ont pour la plupart reçu un traitement néo-adjuvant par chimio et/ou radiothérapie selon le protocole local pour le traitement des STS.

Perfusion isolée de membre

Les détails de la technique opératoire ont déjà été publiés auparavant.^[5,10,11] Brièvement, le patient sous anesthésie générale est en position de décubitus dorsal. Après héparinisation, les principaux vaisseaux vascularisant le membre sont clampés et canulés et reliés à un circuit oxygénateur extracorporel. Un curage ganglionnaire radical (iliaque, inguinal ou axillaire) est effectué en passant. Ce curage fait partie de la voie d'abord (préparation des vaisseaux) et emporte parfois des adénopathies macroscopiquement suspectes. Afin de réduire au maximum le risque de fuites systémiques, les vaisseaux collatéraux sont ligaturés et une bande d'Esmarch est placée à la racine du membre. Le membre est réchauffé et maintenu à une température comprise entre 39° C et 40°C à l'aide d'un matelas et de perfusions chauffés. Les fuites systémiques sont contrôlées à l'aide d'albumine radio-marquée par du Tc 99m et une caméra-gamma est placée en position précordiale.^[12] Une fois les paramètres rhéologiques ajustés et stables, une dose bolus de Mélfalan (Alkéran®) de 10 mg/l pour le membre inférieur et de 13 mg/l pour le membre supérieur est perfusée. Dans un même temps, on perfuse également 1 à 4 mg de Tumor Necrosis Factor alpha (TNFalpha) recombinant (Beromun® Boehringer-Ingelheim GmbH). Après 90 minutes de perfusion, le membre est rincé par plusieurs litres de solution saline. L'anticoagulation est réversée par de la Protamine et la circulation est rétablie. La figure 1, illustre la technique opératoire de la perfusion isolée du membre.

Types histologiques et staging

Pour des raisons statistiques, nous avons analysé séparément seulement les types histologiques retrouvés au moins à 5 reprises. Nous avons considéré à part les liposarcomes, les léomyosarcomes, les sarcomes épithélioïdes ainsi que les angiosarcomes. Les neurofibrosarcomes, les histiocytomes fibreux malins, les synoviosarcomes, les ostéosarcomes, les sarcomes à cellules claires et les sarcomes pléiomorphes ont été regroupés sous la catégorie « autres sarcomes » en raison de leur très faible prévalence. Les grades histologiques sont ceux de la FNCLC^[13] (Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer), le grade histologique étant le facteur pronostic le plus important des STS de l'adulte.^[14] La classification des tumeurs respecte le TNM de l'UICC^[25].

Analyses statistiques

La survie globale (OS) a été mesurée à partir de la date de l'ILP jusqu'au décès. Le temps de latence avant traitement (LAT) est mesuré entre le diagnostic histologique du sarcome et l'ILP. La survie sans maladie (DFI) est mesurée entre l'ILP et la récurrence locale ou à distance documentée cliniquement par un IRM ou un CT de contrôle. Les courbes de survie ont été tracées en suivant la méthode de Kaplan et Meier^[15] en utilisant le test du Log Rank (Mantel-Cox) et de Tarone-Ware pour comparer les groupes de patients. Toutes les statistiques ont été calculées avec la version 19 de SPSS (SPSS Inc. Chicago Illinois) avec un niveau de signification de 5 %.

Revue de la littérature

Nous avons effectué une revue de la littérature, en recherchant les termes suivants sur PubMed : « isolated limb perfusion », « soft tissue sarcoma », « lymph node metastasis ». Sur les 215 références obtenues, nous avons exclu les *case report*, les publications qui n'étaient pas en anglais ou en français, ainsi que les études portant sur les sarcomes pédiatriques. Nous avons donc sélectionné 8 études rétrospectives portant plus spécifiquement sur les métastases ganglionnaires des sarcomes des membres sur une période de 25 ans. Nous avons également retenu 12 études mono et multicentriques portant sur les résultats et le pronostic de la perfusion isolée du membre. De plus, nous avons revu les références citées dans les articles, afin d'élargir le champ de la recherche.

Résultats :

Il y avait 28 hommes (53,8%) et 24 femmes (46,2 %) dans la population étudiée. L'âge moyen au moment de l'ILP était de 56,7 ans (écart-type 16,8) et l'âge médian de 61,5 ans (extrêmes 19-84 ans). Six patients (11,5 %) avaient un STS du membre supérieur contre 46 (88,5%) STS du membre inférieur. Concernant les types histologiques, nous avons retrouvé 13 liposarcomes (25%), 5 léomyosarcomes (9,6%), 4 sarcomes épithélioïdes (7,7 %) et 5 angiosarcomes (9,6 %), 25 sarcomes (48,1 %) ont été classifiés comme « autres sarcomes ». Parmi les « autres sarcomes », on retrouve 2 neurofibrosarcomes, 10 sarcomes indifférenciés (anciennement MFH), 3 synoviosarcomes, 1 sarcome à cellules

claires, 1 ostéosarcome, une tumeur desmoïde, 3 sarcomes pléiomorphes et 4 sarcomes non classés. Deux sarcomes (3,8 %) étaient de grade FNCLCC I, 24 (46,2 %) grade II et 26 (50,0 %) grade III. Seul 3 patients (5,8 %) sur les 52 avaient des métastases à distance au moment du diagnostic (2 pulmonaires et une hépatique). Le curage ganglionnaire radical a montré que 39 patients (75 %) n'avaient pas d'atteinte des ganglions lymphatiques (N0) contre 13 (25 %) avec au moins un ganglion atteint par la tumeur (N+). Parmi les types histologiques qui ont présenté au moins une métastase ganglionnaire, on retrouve 2 léomyosarcomes, 2 sarcomes indifférenciés (anciennement MFH), 3 sarcomes épithélioïdes, 4 angiosarcomes 2 synoviosarcomes. Le **tableau 1** montre en détail la répartition des tumeurs selon le TNM. La médiane entre le diagnostic et l'ILP était de 3,2 mois (0,8-318). Il s'est écoulé 11,3 (0,43-76,26) mois entre le traitement et la récurrence de la maladie objectivée par un examen radiologique (IRM ou CT). La moyenne de survie globale pour tous les patients inclus dans cette étude (sans prendre en considération l'invasion ganglionnaire) était de 82,76 mois (Intervalle de confiance 95% [CI] 57,76-107,694). La figure 2 illustre la fonction cumulative de survie globale selon la méthode de Kaplan-Meier

Pour la suite des analyses, nous avons séparé les patients en deux catégories: dont les curages ganglionnaires se sont avérés négatifs (N0) ou positifs (N1). Pour les patients N0, la survie globale moyenne estimée par la méthode de Kaplan et Meier est de 95,98 mois (CI 95% 66,72-125,23 mois) et la médiane de survie globale de 73,92 mois (CI 95 % 42,01-105,84 mois). Pour les patients N1, la survie globale moyenne descend à 28,72 mois (CI 95% 6,48-50,97) et la médiane de survie globale à 15,02 mois (CI 95% 7,42-22,61). La comparaison des survies globales des patients N0 et N1 à l'aide de la méthode du Log Rank (selon Mantel-Cox) donne un Chi² de 9,659 (P=0,002) et selon Tarone-Ware 11,162 (avec une valeur de P de 0,001). La moyenne de survie sans maladie est de 38,03 mois pour le groupe (N0) et de 10,87 mois pour le groupe N1, (CI 95 % 25,75-50,3 et 1,87-19,88 respectivement) et une valeur de P= 0.006 (Tableau 3 et figure 3)

La figure 3 met en évidence la survie sans maladie en fonction de l'atteinte ganglionnaire. Nous n'avons pas mis en évidence de différence de survie (globale et sans récurrence) statistiquement significative (P=0.946) entre les types ou les grades histologiques.

Discussion :

Dans la population étudiée de patients avec STS de membres, nous avons observé une prévalence de métastases ganglionnaires de 23,5. Ce résultat est sensiblement plus élevé que celui trouvé dans la littérature, variant selon les auteurs^[8,9,16,17,19] entre 2,6 % et 11 % (globalement inférieure à 5 %). La discrédance entre notre série et les résultats obtenus après une revue de la littérature sur le sujet, peut s'expliquer par l'absence de recherche systématique de métastases chez la plupart des patients, par rapport à notre groupe ciblé de patients avec ILP. En effet, dans la plupart des études considérées, le curage ganglionnaire a été effectué uniquement lorsque les ganglions lymphatiques étaient chirurgicalement proches du site de résection tumorale.^[8,19] Ruka et al.^[16] n'ont considéré la lymphadénectomie radicale que chez les patients ayant une évidence de métastases ganglionnaires avant l'opération (palpation, imagerie). La plupart des études sont basées sur l'étude rétrospective d'une base de données, ne contenant pas toujours les informations permettant de déterminer si la résection avait vraiment eu lieu. Par exemple, dans l'étude de Collin et al.^[9], seul 39,4 % des 423 patients ont eu une lymphadénectomie, ce qui réduit la fiabilité du taux de métastases ganglionnaires.

Il faut souligner que l'imagerie habituelle (CT-scan et IRM) a une sensibilité (petites métastases ganglionnaires) et une spécificité (ganglions inflammatoires) limitées. Plus récemment, le PET au ¹⁸F-FDG s'est avéré être une modalité d'imagerie prometteuse permettant de détecter les tumeurs primaires, les métastases ganglionnaires et les atteintes osseuses avec une bien meilleure sensibilité, que les modalités conventionnelles (y compris l'ultrason et la scintigraphie osseuse) avec 100, 95 et 89 % respectivement contre 100, 25 et 57 %, pour l'imagerie habituelle.^[27] Concernant les métastases pulmonaires, il faut combiner le PET au CT afin d'avoir un seuil de détection satisfaisant.^[27] De plus, le ¹⁸F-FDG PET peut également être utilisé dans l'évaluation et le suivi de la réponse de la tumeur à la chimiothérapie. Néanmoins une discrédance dans 42,9 % des cas entre l'évaluation pathologique de la nécrose tumorale et celle obtenue par PET, doit nous faire utiliser une telle modalité avec circonspection.^[28]

Au vu du potentiel bénéfique à reconnaître et enlever des métastases occultes (cliniquement et radiologiquement N0), certains ont proposé d'appliquer la recherche du ganglion sentinelle aux patients avec STS. Wright et al.^[18] dans une méta-analyse parue en 2012, ne recommandent de pratiquer une biopsie d'un ganglion sentinelle en vue d'un éventuel curage ganglionnaire, uniquement en cas de sarcome à haut potentiel de métastatisation ganglionnaire (rhabdomyosarcome, sarcomes épithélioïdes, sarcome synovial et sarcome à cellules claires). Dans notre collectif, nous n'avons pas de patient avec rhabdomyosarcome au vu de son extrême rareté à l'âge adulte.

Le tableau 4, compare les résultats par types histologiques de notre étude avec les résultats obtenus après une revue de la littérature disponible sur les métastases ganglionnaires des sarcomes des membres. Il est intéressant de constater que nous retrouvons des taux relativement plus élevés pour les types de sarcomes classiquement décrits comme ayant une propension à envahir les ganglions,^[7,8,17] que dans la littérature. De plus, on peut aisément constater que les autres types de sarcomes (sauf les ostéosarcomes) font également des métastases ganglionnaires, et ce dans une proportion qui ne devrait pas être négligée lors de l'étude des différentes options thérapeutiques chez ces patients. Au vu de ces éléments, pour les types de sarcomes à haut potentiel d'atteinte ganglionnaire (rhabdomyosarcome, sarcomes épithélioïdes, sarcome synovial et sarcome à cellules claires) pour rappel, le curage doit être envisagé de manière systématique. Concernant les autres types de sarcomes, le curage ou au minimum la recherche active de métastases ganglionnaires devrait être sérieusement considérée.

Au moment du dernier contrôle, 28 patients sont décédés, 24 sont toujours en vie avec la maladie ou en rémission clinique et une patiente est décédée d'une cause sans rapport avec le sarcome, des suites d'un infarctus myocardique. Concernant la survie globale, il y a une différence significative importante de 67,3 mois entre les patients ayant une atteinte des ganglions et ceux qui n'en ont pas. Il y a également une différence de 27,2 mois entre les deux groupes et la survie sans maladie, clairement en défaveur pour le groupe de patients avec une atteinte ganglionnaire. Ceci s'explique, car l'atteinte ganglionnaire semble être un facteur reflétant cliniquement l'agressivité biologique de la tumeur.^[16,19] Il est intéressant de remarquer que malgré l'impact négatif de l'atteinte ganglionnaire, l'AJCC a révisé son impact sur la survie. En effet, dans sa dernière édition

parue en 2010,^[20] [25] les sarcomes N1 sont classés comme stade III et non plus comme stade IV comme dans la version de 2002.^[21] Ce stade est maintenant réservé uniquement à la maladie métastatique à distance. Toutefois, bien que l'ILP soit un traitement de nature palliative ne prolongeant pas la survie,^[22] et que l'atteinte ganglionnaire seule ne soit pas aussi dramatique que les atteintes à distances,^[19] le curage ganglionnaire doit être effectué systématiquement. Car la survie à 5 ans oscille entre 10 % et 23 %, ^[19] comparativement au 49 % à 5 ans^[23] lorsque l'on ne considère pas spécifiquement l'invasion ganglionnaire.

Il est important de préciser que, l'avantage de survie offert par une maladie n'ayant pas atteint les ganglions et l'aspect potentiellement curatif^[29] apporté par le curage ganglionnaire radical en cas d'atteinte de ceux-ci sont des arguments importants en faveur du curage. De plus, dans la mesure où un pourcentage non négligeable de sarcomes (voir tableau 4) ont des métastases ganglionnaires, et que l'ILP provoque en post-opératoire un important œdème des tissus mous, le bénéfice apporté par le curage nous semble bien supérieur au risque de morbidités inhérent au curage radical (lymphœdème, infections, saignements post-opératoires, séromes).^[30] D'autre part, la technique opératoire de l'ILP nécessite un curage iliaque pour l'accès aux vaisseaux, or certains patients présentent d'emblée des métastases iliaques. Actuellement, on estime qu'il est tout à fait envisageable de réaliser un « double » curage (iliaque et inguinale) en cas de métastases ganglionnaires inguinales cliniquement ou radiologiquement documentées.

Limites et conclusion :

Limites de l'étude

Malgré des résultats prometteurs, cette étude a certaines limites. Tout d'abord, l'étude est rétrospective et mono-centrique, avec un petit nombre de patients. Mais le sarcome est une maladie « orpheline » et rare chez l'adulte. De plus, cette étude porte également sur une maladie très hétérogène d'un point de vue histologique, par contre le collectif de patients est très bien sélectionné. Nous avons clairement détecté une importance pronostic, et malgré l'aspect curatif et l'avantage de survie que le curage confère, il faut prendre en considération que les métastases ganglionnaires avérées, ne vont pas fondamentalement changer le traitement et la prise en charge du patient.

Conclusion

En conclusion, bien que rares, les métastases ganglionnaires des sarcomes des membres ont un impact néfaste sur la survie à long terme du patient. Les résultats obtenus nous confirment de continuer à pratiquer systématiquement une lymphadénectomie radicale lorsque l'on veut offrir les meilleures chances de survie au patient. L'absence de recommandations claires dans ce domaine a conduit à une sous-estimation du taux et de l'impact des métastases ganglionnaires. Cette étude est rétrospective avec une population tumorale et des patients relativement hétérogènes (histologies). Afin de pouvoir présenter des recommandations basées sur les preuves en faveur du curage ganglionnaire systématique, comme partie intégrante de la chirurgie du sarcome, une étude rétrospective multicentrique sur toutes les ILP avec curage ganglionnaire devrait être conduite. Il faudrait donc se poser la question si la présence de métastases ganglionnaires ne devrait pas modifier la prise en charge pour tendre vers un traitement plus agressif chez de tels patients. Ce qui n'est pas le cas à l'heure actuelle.

Bibliographie:

1. Cornier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J Clin* 2004;54, 94-109.
2. Levi F, La Vecchia C, Randimbison L, Te V.-C. Descriptive Epidemiology of Soft Tissue Sarcoma in Vaud Switzerland. *Eur J Cancer* 1999;35, 1711-1716.
3. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities : prospective randomized evaluation of limb sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982;196, 305-315.
4. Creech O, Krementz ET, Ryan RF, Winblad JN. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg* 1958;148, 616-632.
5. Liénard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ, High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol* 1992;10, 52-60.
6. Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE, van Coevorden F, Kroon BBR. Isolated Limb Perfusion: What is the evidence for its use ? *Ann Surg Oncol* 2004;11, 837-845.
7. Weingrad DN, Rosenberg SA. Early lymphatic spread of osteogenic and soft-tissue sarcomas. *Surgery* 1978;84, 231-240.
8. Mazon JJ, Suit HD. Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue. *Cancer* 1987;60, 1800-1808.
9. Collin C, Godbold J, Hajdu S, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcomas: an analysis of factors affecting survival. *J Clin Oncol* 1987;5, 601-612.
10. Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Klausner JM et al. Isolated Limb Perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas : the cumulative multicenter European experience. *Ann Surg* 1996;224, 756-765.
11. Eggermont AM, de Wilt JHW, ten Hagen TLM. Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and model system for new strategies. *Lancet Oncol* 2003;4, 429-437.
12. Hoekstra HJ, Naujocks T, Schraffordt Koops H et al. Continuous leakage monitoring during hyperthermic isolated regional perfusion of the lower limb : technics and results. *Region Cancer Treat* 1992;4, 301-304.

13. Trojani M, Contesso G, Coindre JM et al. Soft-Tissue sarcomas of adults : Study of pathological prognostic variables and definitions of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984;33, 37-42
14. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier T, Collin F et al. Comparative Study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Center Sarcoma Group Grading Systems in a Population of 410 Adult Patients with STS. *J Clin Oncol* 1997;15, 350-362.
15. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 1958;53:457-481.
16. Ruka W, Emrich LJ, Driscoll DL, Karakousis CP. Prognostic significance of lymph node metastasis and bone, major vessel, or nerve involvement in adults with high-grade soft tissue sarcomas. *Cancer* 1988;62:999-1006.
17. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of Data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg* 1993;217:72-77.
18. Wright S, Armeson K, Hill EG, Streck C, Leddy L, Cole D, Esnaola N, Clamp ER. The role of sentinel lymph node biopsy in select sarcoma patients: a meta-analysis. *Am J Surg* 2012;204:428-433.
19. Behranwala KA, A'Hern R, Al-Muderis O, Meiron T. Prognosis of Lymph Node Metastasis in Soft Tissue Sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:714-719
20. American Joint Committee on Cancer. Soft tissue sarcoma. In: Edge SB, Byrd DR, Compton C, Fritz AG, Greene FL, Trotti III A, editors. *Cancer staging manual 7th ed.* New York/Dordrecht/Heidelberg/London: Springer 2010.
21. American Joint Committee on Cancer. Soft tissue sarcoma. In: Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M, editors. *Cancer staging handbook 6th ed.* New York/Dordrecht/Heidelberg/London: Springer 2002.
22. Matter M, Gay B, Christinat A, Zouhair A, Leyvraz S. Induction treatment in Sarcomas. In: Aligner KR, Stephens FO, editors. *Induction Chemotherapy Berlin/Heidelberg: Springer* 2011.
23. Grunhagen DJ, de Wilt JH, Graveland WJ, Verhoef C, van Geel AN, Eggermont AM. Outcome and prognostic factor analysis of 217 consecutive isolated limb perfusions with tumor necrosis factor alpha and melphalan for limb-threatening soft tissue sarcoma. *Cancer* 2006;106:1776-1785.

24. Lejeune FJ, Liénard D, Matter M, Rüegg C. Efficiency of recombinant human TNF in human cancer therapy. *Cancer Immunity* 2006;6:1-17.
25. AJCC Cancer Staging Manual Seventh edition. Edge SB, Byrd DR, Compton C, Fritz AG, Greene FL, Trotti III A eds. Soft tissue sarcoma, pp 291-298. Springer New York, Dordrecht, Heidelberg, London 2010.
26. Hoekstra HJ. Extremity perfusion for Sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2008;17:805-824
27. Benz MR, Tchekmedyian N, Eilber FC, Federman N, Czernin J, Tap WD. Utilization of positron emission tomography in the management of patients with sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2009;21:345-351.
28. Iagaru A, Masamed R, Chawla SP, Menendez LR, Fedenko A, Conti PS. F-18 FDG PET and PET/CT evaluation of reponse to chemotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *Clin Nucl Med* 2008;33:8-13.
29. Ferguson PC, Dehesi BM, Chung P, Catton CN, O'Sullivan B, Gupta et al. Soft tissue sarcoma presenting with metastatic disease. Outcome with primary surgical resection. *Cancer* 2011;117:372-379.
30. De Vries M, Vonkeman WG, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ. Morbidity after inguinal sentinel lymph node biopsy and completion lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:785-789.
31. Maduekwe UN, Hornicek FJ, Dempsey SS, Raskin KA, Harmon DC, Choy E, et al. Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in the staging of Synovial, Epithelioid and Clear cell sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1356-1363
32. Al-Refaie WB, Andtbacka RHI, Ensor J, Pisters PWT, Ellis TL, Shrout A, et al. Lymphadenectomy for isolated lymph node metastasis from extremity soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008;112:1821-1826

Annexes:

Figure 1. Schématisation d'une perfusion isolée du membre. Adaptée d'après Hoekstra HJ^[19]

Le rectangle rouge représente la voie d'accès aux vaisseaux iliaques et par conséquent la zone du curage ganglionnaire. Un curage inguinal peut aussi être associé à l'intervention

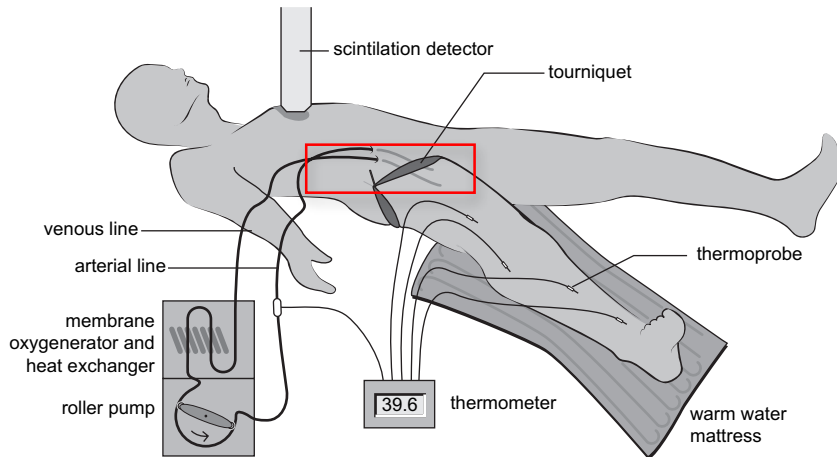


Tableau 1. Répartition des patients en fonction de leur stade TNM.
(AJCC Cancer Staging Manual Seventh edition^[25])

TMN	N	%
T1a N0 M0	3	5.7
T2a N0 M0	4	7.6
T2b N0 M0	22	42.4
T1b N1 M0	2	3.8
T2a N1 M0	4	7.6
T2b N1 M0	7	13.4
T1b N0 M1	1	1.9
T2b N0 M1	2	3.8
TMN inconnu	8	15.3
Total	52	100

Figure 2. Survie cumulée en mois pour l'ensemble des patients selon Kaplan-Meier

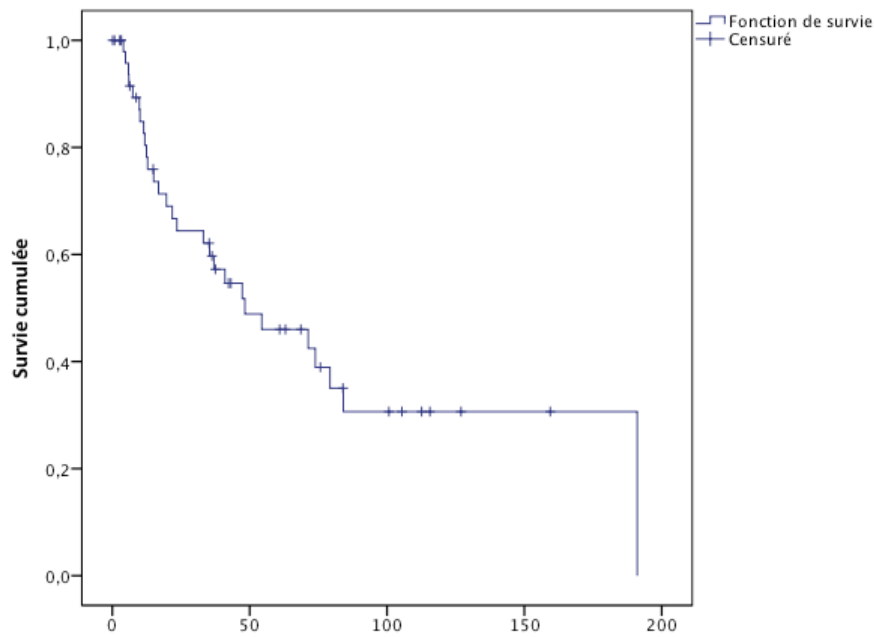


Tableau 2. Délai de survie globale (N0 et N1)

Moyenne		Médiane			
CI 95 %		CI à 95 %			
Limite inférieure	Limite supérieure	Estimation	Limite supérieure		
82,8	57,8	107,7	48,3	12,8	83,8

Tableau 3. Délai de survie selon Kaplan-Meier en fonction de l'atteinte ganglionnaire

Catégorie patient	Moyenne				Médiane			
	Estimation	Erreur std.	CI 95 %		Estimation	Erreur std.	CI 95 %	
			Limite inférieure	Limite supérieure			Limite inférieure	Limite supérieure
N0	95,9	14,9	66,7	125,2	73,9	16,3	42,0	105,8
N1	28,7	11,4	6,5	50,9	15,1	3,9	7,4	22,6
Global	82,8	12,7	57,8	107,7	48,3	18,1	12,8	83,8

Figure 3. Survie globale cumulée en mois pour les deux sous-population de patients N0 et N1

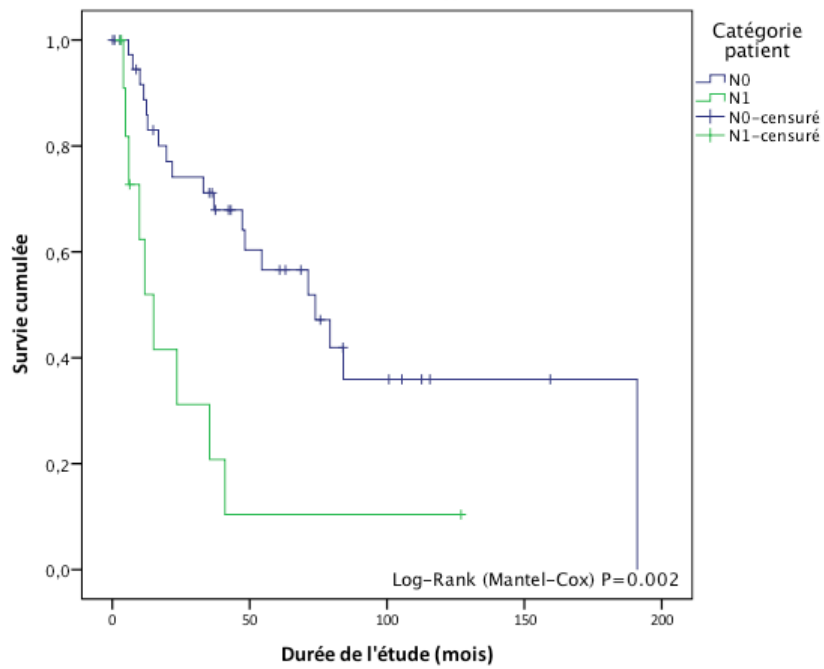


Figure 4. Survie sans maladie cumulée pour les deux sous-catégories de patients N0 et N1

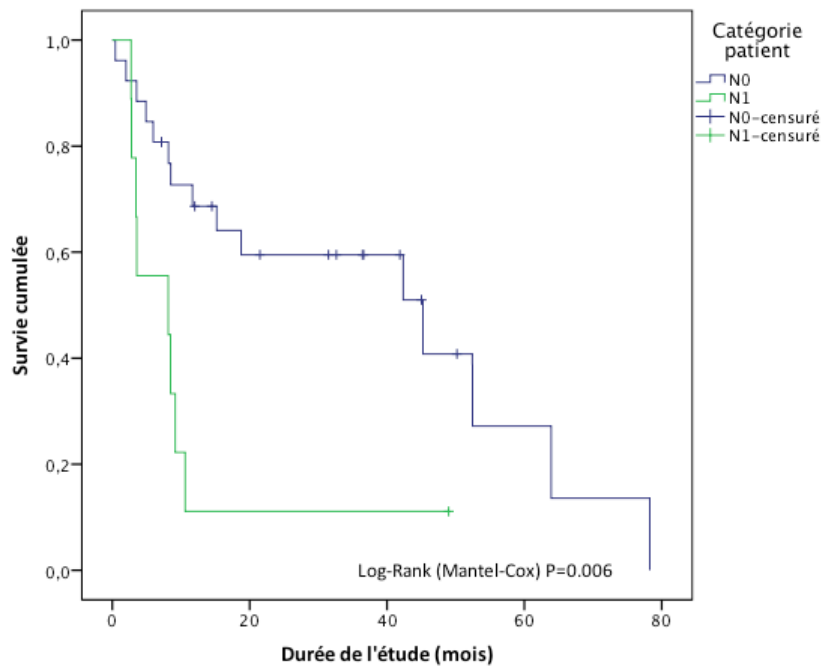


Tableau 4. Taux de métastases ganglionnaires par type histologique, revue de la littérature et série de patients du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois 2012.

	Revue littérature (N+/Total) [%]	Série CHUV (N=52) (N+/Total)
angiosarcomes ^[8,16,17,19,32]	15/146 [10,3]	4/5
sarcomes	32/181 [17,7]	3/5
épithélioïdes ^[8,16,17,19,31,32]		
synoviosarcomes ^[7,8,16,17,19,31]	225/1792 [12,6]	2/3
léomyosarcomes ^[7,8,16,17,19,32]	56/1204 [4,7]	2/5
sarcomes indifférenciés (MFH) ^[7,8,16,17,19,32]	105/1453 [7,2]	2/10
rhabdomyosarcomes ^[7,8,17,19,32]	323/2366 [13,7]	NR
sarcome à cellules claires ^[8,16,19,31,32]	20/128 [15,6]	0/1
liposarcomes ^[7,8,17,19,32]	41/1589 [2,6]	0/13
neurofibrosarcomes ^[7,8,17]	5/632 [0,8]	0/2
ostéosarcome ^[17]	0/11 [0]	0/1
sarcomes pléiomorphes ^[17,19,32]	18/223 [8,1]	0/3
sarcomes non classés ^[7,17,19,32]	17/205 [8,3]	0/5