



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine



Centre hospitalier
universitaire vaudois

Mémoire de Maîtrise en médecine No 4352

Comparaison anatomo-clinique des métastases pulmonaires de sarcome pédiatrique

Étudiant

Jonathan Lovis

Tuteur

Dr. Jean-Marc Joseph, PD & MER

Service de chirurgie de l'enfant et de l'adolescent

Expert

Dr Stéphane Tercier, MER

Unité pédiatrique de chirurgie orthopédique et traumatologique

Lausanne, 2018

Table des matières

1. Introduction.....	3
1.1 Généralités.....	3
1.2 Classification.....	3
1.2.1 Sarcomes osseux.....	3
Ostéosarcome.....	4
Sarcome d'Ewing.....	4
Chondrosarcome.....	5
1.2.2 Sarcomes des tissus mous.....	5
Rhabdomyosarcome.....	5
Sarcome des tissus mous non-rhabdomyosarcomateux.....	6
1.3 Processus de métastatisation.....	6
1.4 Détection des métastases.....	7
1.5 Chirurgie des métastases.....	8
1.5.1 Sternothoracotomie bilatérale transverse.....	9
1.5.2 Thoracotomie postérolatérale.....	9
1.6 But de l'étude.....	10
2. Patients et méthode.....	11
2.1 Patients.....	11
2.2 Méthode.....	11
2.3 Statistique.....	11
3. Résultats.....	12
4. Discussion.....	17
5. Conclusion.....	19
6. Bibliographie.....	20

1. Introduction

1.1 Généralités

Le cancer est rare chez l'enfant. Il ne représente que moins d'un pourcent de tous les cas diagnostiqués annuellement. En 2016, seuls 10'380 cas ont été diagnostiqués chez des enfants de moins de 15 ans aux États-Unis.¹ Si l'incidence de ces cancers a légèrement augmenté au cours des dernières décennies, leur mortalité a en revanche diminué. Sans doute grâce à l'amélioration des traitements de ce type de cancers.

Les cancers pédiatriques les plus fréquents sont les leucémies, suivies des cancers du système nerveux central et des lymphomes. Une approche multidisciplinaire assure une prise en charge optimale de ces patients. Cela permet d'appliquer les dernières recommandations dans ce domaine spécialisé, ainsi qu'un suivi médical à long terme pour le contrôle des récives et des effets secondaires des traitements, potentiellement agressifs. Ils peuvent notamment causer des tumeurs secondaires. Malgré leur faible incidence, les cancers pédiatriques sont la seconde cause de mortalité chez les enfants de moins de 14 ans, après les accidents. Il existe dès lors une forte volonté d'améliorer leur prise en charge.

Les sarcomes sont des tumeurs mésenchymateuses des tissus conjonctifs. Ces tumeurs sont rares. Elles représentent moins d'un pourcent de tous les cancers (tous âges confondus).² Ce sont en effet des tumeurs malignes par définition, répondant aux « hallmarks of cancer » (autonomie de croissance, perte de sensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance, résistance à l'apoptose, potentiel de réplication illimité, angiogenèse soutenue et capacité d'invasion et de métastatisation).³ Les sarcomes sont proportionnellement plus fréquents à l'âge pédiatrique et représentent environ 10% des tumeurs solides de l'enfant. À ce jour, aucun facteur étiologique n'a été associé à ce type de tumeurs, bien que certains cas soient liés à une mutation ou à un syndrome.

Le terme « sarcomes » regroupe un ensemble très hétérogène de tumeurs. Le diagnostic de sarcome pédiatrique se reporte plus généralement à un sous-groupe de diagnostics histologiques plutôt qu'à la classe d'âge de ces patients. Le pronostic est variable d'un type histologique à l'autre, mais il est souvent meilleur à l'âge pédiatrique qu'à l'âge adulte. Cependant, le diagnostic est souvent tardif. Le pronostic est fortement péjoré lorsqu'un stade local avancé ou un stade métastatique a déjà été atteint. L'amélioration des traitements de chimiothérapie à partir des années 1970, les exérèses chirurgicales de nodules métastatiques et de meilleurs soins de support ont contribué à offrir un meilleur pronostic à ces patients. Un meilleur staging a aussi permis l'attribution d'un traitement efficace correspondant au stade de la maladie. De plus, les résultats se sont révélés largement supérieurs lorsqu'un sarcome est pris en charge par un centre spécialisé, plutôt que par un centre périphérique.

1.2 Classification

Les sarcomes sont divisés en deux groupes principaux : les sarcomes osseux et les sarcomes des tissus mous. Chacun de ces groupes comporte de nombreux sous-groupes aux caractéristiques spécifiques. Avec une telle diversité au sein même des sous-groupes, les résultats d'études des sarcomes sont souvent difficiles à interpréter.

1.2.1 Sarcomes osseux

Les sarcomes osseux sont des tumeurs atteignant des individus de tous âges, mais la majorité des cas se déclarent avant l'âge de 10 ans. Leur cause reste la plupart du temps indéterminée, bien que certaines prédispositions soient connues : maladie de Paget, radiations, ostéomyélites chroniques. Les symptômes les plus fréquents sont des douleurs, apparues souvent des mois avant le diagnostic. Des fractures pathologiques peuvent augmenter la suspicion clinique. Dans tous les cas, l'imagerie

osseuse qui révèle le processus néoplasique osseux est essentielle au diagnostic. Une biopsie confirmera le diagnostic.

Ostéosarcome

L'ostéosarcome est la tumeur osseuse maligne primaire la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent. Elle représente environ trois cancers pédiatriques sur dix. Le pic d'incidence se situe à 15 ans. Il est plus précoce chez la fille (13 ans) que chez le garçon (15-17 ans). Cela correspond à l'âge où la vitesse de croissance osseuse est maximale. La plupart de ces tumeurs se déclarent dans des zones de croissance osseuse rapide (près des cartilages de croissance) des os longs, notamment du fémur distal et du tibia proximal.⁴ Une radiothérapie antérieure ou certaines anomalies génétiques (syndrome de Li-Fraumeni, rétinoblastome avec mutations inactivatrices du gène *RBI*, maladie de Paget) figurent parmi les prédispositions connues. Un second pic d'incidence de moindre amplitude, survenant à un âge avancé, peut être associé à une radiothérapie antérieure ou une maladie de Paget.

Les ostéosarcomes se déclarent fréquemment par la survenue d'une douleur localisée et progressive souvent faussement attribuée à la croissance osseuse ou à un traumatisme récent. Ils peuvent aussi se présenter sous la forme d'une tuméfaction ou d'une fracture pathologique. Des métastases sont en outre détectées lors d'un diagnostic sur cinq environ. Une fois le diagnostic confirmé par biopsie, la prise en charge doit être organisée par une équipe multidisciplinaire, dont la première tâche sera de contrôler le site primaire du sarcome. Alors que par le passé l'amputation représentait souvent la seule option chirurgicale, les techniques de chirurgie d'épargne des membres, visant à retirer la tumeur tout en maintenant un maximum de fonction du membre, se sont développées. Ceci est rendu possible par des techniques de chirurgie reconstructive (reconstruction vasculaire, lambeaux musculaires, greffes de peau ou d'os) et par la mise en place de prothèses sur mesures.⁵ Cette approche est devenue le traitement chirurgical de choix pour les ostéosarcomes. Une chimiothérapie néoadjuvante est indiquée en cas de haut risque, mais évitée en cas de bas risque, car l'étendue de ses effets toxiques pourrait dépasser ses potentiels effets bénéfiques. Par rapport aux adultes, la chimiothérapie risque de provoquer chez les enfants des effets à long terme supplémentaires, comme une infertilité, en plus des effets toxiques sur les organes en développement (par exemple : néphrotoxicité).

La survie à 5 ans de l'ostéosarcome est supérieure à 60%.⁶

Sarcome d'Ewing

Le sarcome d'Ewing, décrit par James Ewing dans les années 1920, est la tumeur osseuse primaire maligne la plus fréquente après l'ostéosarcome. Son pic d'incidence se situe à 15 ans. Il est légèrement plus fréquent chez les individus de sexe masculin, mais son pronostic est plus favorable chez la fille. Il existe une répartition ethnique importante : l'incidence est neuf fois supérieure pour les Caucasiens, comparé aux Afro-Américains. Il est également rare chez les Asiatiques. Par ailleurs, aucune association n'existe avec un syndrome familial ou une radiothérapie antérieure. Il s'agit d'une tumeur d'origine incertaine, associée dans 85% des cas à une translocation chromosomique réciproque $t(11;22)(q24;q12)$ qui juxtapose les gènes *EWS* et *FLII*. Il en résulte un transcript hybride de ces deux gènes de facteur de transcription. On retrouve cette même translocation dans les tumeurs neuroectodermales périphériques et dans les tumeurs d'Askin de la paroi thoracique, ce qui suggère une origine commune.⁴ Ces deux tumeurs, ainsi que les sarcomes d'Ewing extra-squelettiques, font partie de la famille des tumeurs neuroectodermiques. Il existe une autre translocation typique concernant les gènes *EWS* et *ERG*, retrouvée dans 10% des tumeurs d'Ewing.⁷ Mais le transcript résultant de la fusion de ces gènes aboutit à un phénotype qui ne se différencie pas significativement de celui résultant de la fusion *EWS-FLII*.⁸ Au niveau morphologique, ces tumeurs appartiennent au groupe des tumeurs à petites cellules rondes bleues, tout comme le rhabdomyosarcome embryonnaire, le lymphome non-Hodgkinien, le neuroblastome

et le cancer des poumons à petites cellules. Ils se présentent le plus souvent au niveau du membre inférieur, avec une masse palpable ou une douleur localisée, souvent faussement attribuée à la croissance osseuse ou à un traumatisme, à l'instar de l'ostéosarcome. Le tableau peut être accompagné de symptômes systémiques, particulièrement en cas de maladie métastatique au moment du diagnostic (25% des cas). Le traitement repose sur la chimiothérapie, la radiothérapie ou la chirurgie, ainsi qu'en une combinaison des trois, avec des variations en fonction de la localisation de la tumeur, de sa résecabilité et de la présence de métastases. Celles-ci peuvent se trouver dans la moelle osseuse (à la différence de l'ostéosarcome), exigeant une ponction-biopsie de moelle au moment du diagnostic.

La survie à 5 ans du sarcome d'Ewing est de 55%.⁶

Chondrosarcome

Ce type de tumeur produit du cartilage néoplasique, et se rencontre surtout chez les adultes.

1.2.2 Sarcomes des tissus mous

Les sarcomes des tissus mous comprennent un ensemble très vaste de tumeurs du tissu conjonctif, et se développent sur un grand nombre de sites différents. Leurs caractéristiques cliniques sont souvent communes, et elles se présentent le plus souvent sous la forme d'une masse asymptomatique.⁹ Les premiers symptômes sont peu spécifiques : douleur et tuméfaction locale, qui n'apparaissent généralement que tardivement dans l'évolution de la maladie. Ces tumeurs sont le plus souvent localisées au niveau du membre inférieur, siège de 40% des sarcomes des tissus mous, suivis du tronc et du rétropéritoine (30%), des membres supérieurs (20%), puis de la région de la tête et du cou (10%). D'autres symptômes très variables en fonction du site peuvent se développer lorsque la tumeur envahit ou comprime les structures adjacentes. Le diagnostic devra être posé par biopsie, éventuellement après analyses moléculaires. Deux gènes suppresseurs de tumeur sont spécifiquement retrouvés dans les sarcomes des tissus mous : le gène du rétinoblastome (*RB*) et le gène *P53*.⁹ Cependant, le diagnostic final du type de sarcome peut rester incertain, car plusieurs types histopathologiques peuvent être présents simultanément.¹⁰

Rhabdomyosarcome

Le rhabdomyosarcome est le plus fréquent des sarcomes des tissus mous pédiatriques. La majorité des cas sont sporadiques, sans facteur de risque identifiable. Malgré cela, certains cas sont associés à des translocations chromosomiques ou à des syndromes (syndrome de Li-Fraumeni avec mutation germinale de *P53*, neurofibromatose de type 1 avec mutation du gène suppresseur de tumeur *NF1*, syndrome de Beckwith-Wiedemann, syndrome de Noonan).

Les rhabdomyosarcomes sont divisés en trois sous-groupes, dont l'incidence et le pronostic varient :⁴

- Le type embryonnaire : sous-groupe le plus fréquent (50-70%), il survient au cours de la première décennie de vie. Il est principalement localisé au niveau de la tête et du cou ou du tract génito-urinaire. Il est subdivisé en trois sous-types histologiques (embryonnaire, botryoïde et à cellules fusiformes). Les particularités génétiques souvent rencontrées sont une perte d'hétérozygotie du gène *11p15*, des gains sur le chromosome 8 et des mutations de gènes de la voie de signalisation RAS.

- Le type alvéolaire : il constitue environ 20-30% des cas. On le retrouve typiquement chez les adolescents, au niveau des avant-bras et du tronc. Ils portent souvent une fusion des gènes *FOXO1* et *PAX3* ou *PAX7* (fusion *PAX-FOXO1*). Les profils moléculaires distincts des sous-types embryonnaire et alvéolaire (typiquement associés à des mutations différentes), permettent de les distinguer lors du diagnostic et de planifier un traitement adapté. Le rhabdomyosarcome alvéolaire est associé à un moins bon pronostic.

- Le type pléomorphe : il représente environ 5% des cas et survient majoritairement à l'âge adulte. Il est nommé anaplasique lorsqu'il survient chez l'enfant.

Ces sarcomes se présentent avec une masse qui grandit et qui devient dure et douloureuse. D'autres symptômes peuvent s'ajouter en fonction de la localisation de la tumeur ou de la présence de métastases (15% au moment du diagnostic). Le traitement va être guidé par la classification TNM (selon l'Union for International Cancer Control), le groupe chirurgical-pathologique reposant sur les données chirurgicales et le type histologique. Ces paramètres sont intégrés dans l'attribution d'un groupe de risque qui déterminera le traitement, avec notamment des régimes de chimiothérapie différents. La chirurgie vient compléter la chimiothérapie combinée et dépend de la stratification du risque. La radiothérapie peut également être employée, mais son bénéfice est à mettre en balance avec ses effets à long-terme, comme sa toxicité sur les gonades et la thyroïde ou encore son rôle dans un retard de la croissance osseuse.

La survie à 5 ans du rhabdomyosarcome est de 75%.⁶

Sarcome des tissus mous non-rhabdomyosarcomateux

Les sarcomes des tissus mous non-rhabdomyosarcomateux regroupent un ensemble de tumeurs que l'on rencontre plus fréquemment durant l'enfance et l'adolescence. Leur incidence globale surpasse celle des rhabdomyosarcomes, bien que l'incidence individuelle de chaque sous-type soit relativement faible. La plupart des cas sont sporadiques, mais une partie peut être associée à un syndrome (syndrome de Li-Fraumeni, neurofibromatose de type 1, syndrome de Gorlin avec mutations du gène *PTCH1*). Ces tumeurs tirent leur origine de cellules similaires aux cellules mésenchymateuses (i.e. fibroblaste, cellule musculaire lisse, cellule périneurale). La plupart des sarcomes non-rhabdomyosarcomateux porte des anomalies chromosomiques caractéristiques qui aident au diagnostic, comme la fusion *SSX-SYT* dans le sarcome synovial ou la translocation *t(12;16)* dans le liposarcome. Cette classification n'a pas d'impact sur le traitement et le pronostic, qui sont principalement basés sur l'appréciation du risque. Celui-ci divise les sarcomes non-rhabdomyosarcomateux en trois groupes à bas, moyen et haut risque dont les fréquences respectives sont de 50%, 35% et 15% et les pronostics respectifs de 90%, 50% et 15% de survie à 5 ans. De manière générale, le pronostic de cette tumeur est bon si elle est résecable. L'administration d'une chimiothérapie adjuvante est limitée au groupe à haut risque, du fait de la chimiorésistance de certains types histologiques.

Ces sarcomes sont classés en quatre groupes selon l'International Classification of Childhood Cancers :⁴

- Les fibrosarcomes

- Les sarcomes de Kaposi (rares cas de sarcomes dont l'étiologie, l'infection par Human Herpes Virus 8, est clairement établie)

- Les autres types spécifiés : sarcome synovial, angiosarcome, hémangiopéricytome, léiomyosarcome, liposarcome et sarcome d'Ewing extra-osseux

- Les types non-spécifiés

S'ajoutent à ce classement deux cas spéciaux :

- Les sarcomes rétropéritonéaux : ces sarcomes, identifiés par leur localisation anatomique, sont généralement volumineux au moment de leur découverte (la moitié ont alors un diamètre d'au moins 20cm). Ils ont tendance à comprimer ou envahir les structures avoisinantes, ce qui peut empêcher leur résection totale, en cas d'envahissement des structures vitales. Ils ont un moins bon pronostic, et la mortalité est le plus souvent due à la récurrence locale du sarcome primaire plutôt qu'à la présence de maladie métastatique, comme c'est généralement le cas pour les autres types de sarcomes.

- Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) : elles constituent la majorité des sarcomes gastro-intestinaux. Ces tumeurs ont des propriétés génétiques particulières, comme l'expression du marqueur CD34 et du récepteur c-Kit (CD117). La pathogenèse de ces tumeurs est liée à des

mutations de c-KIT dans la majorité des cas, d'où l'efficacité de l'introduction dans leur traitement de l'imatinib (Gleevec), un inhibiteur sélectif de c-Kit.⁹

1.3 Processus de métastatisation

Une tumeur est composée d'une population hétérogène de cellules qui se divisent et acquièrent des profils génétiques et épigénétiques différents, notamment par le biais de mutations. Cela leur confère une instabilité génétique. Lorsqu'une cellule a acquis les propriétés nécessaires, elle échappe au contrôle du cycle cellulaire, et se met à augmenter la fréquence et la diversité des mutations. Normalement, une cellule dans cette situation subit le processus d'apoptose, mais la cellule maligne ayant acquis une résistance à l'apoptose, elle continue à se diviser. Certains gènes, appelés oncogènes, sont particulièrement actifs lors de cette étape. Dans le cas des sarcomes, il s'agit d'une cellule mésenchymateuse qui acquiert des propriétés de novo, et non pas du résultat de transformation maligne d'un sarcome bénin ou de sa dédifférenciation.⁹ Une cellule ou un groupe de cellules finira par acquérir un phénotype métastatique, notamment par la diminution d'expression de molécules d'adhésion appelées cadhérines et l'augmentation de l'expression d'autres molécules, comme certains marqueurs mésenchymateux ou certains types d'intégrines.¹¹ Pour les sarcomes, on remarque aussi l'augmentation d'expression des gènes *ENPP4* et *PRCKD* et la réduction d'expression du gène *PFN2* dans des modèles de souris, modifications qui ont déjà été mises en relation avec le phénotype métastatique des cellules cancéreuses humaines.¹² De plus, on relève le rôle récurrent des mutations du gène *P53* dans le développement des sarcomes, notamment de l'ostéosarcome.¹³ Ces modifications interviennent en faveur de la migration des cellules et leur dissémination se fait préférentiellement par voie hématogène dans le cas des sarcomes.

Dans la circulation sanguine, les cellules cancéreuses vont devoir résister aux contraintes mécaniques du flux sanguin. Mais de façon encore plus importante elles doivent échapper au système immunitaire. Dans la circulation, elles sont attaquées par des cellules circulantes, les lymphocytes T et les cellules NK (natural killer) qui vont tenter de les lyser. Les cellules cancéreuses ont alors tendance, pour se protéger de ces cellules, à s'agréger en formant des embolus néoplasiques. L'activation de l'agrégation plaquettaire à leur contact contribue également à leur protection.

Les embolus néoplasiques vont atteindre les capillaires des organes-cibles et débiter leur invasion (processus appelé « homing »). Dans le cas des sarcomes, on remarque une forte prédilection pour les poumons. En effet, les poumons sont le lieu privilégié des métastases de sarcome, et lorsque des métastases sont présentes, le poumon est souvent l'unique organe colonisé.¹⁴ Cette spécificité est définie par l'interaction entre différentes molécules de la cellule tumorale et les vaisseaux du parenchyme pulmonaire (intégrines, chémokines, sélectines, etc). Le rôle de l'expression par la cellule tumorale de l'intégrine $\alpha v \beta 3$ est particulièrement reconnu dans cette étape.¹⁵ Ensuite a lieu l'extravasation de la cellule tumorale vers le tissu pulmonaire, qui suit une séquence proche de celle de la diapédèse des leucocytes : phase de roulement qui ralentit la cellule cancéreuse (margination), phase d'adhésion qui l'immobilise grâce à des interactions plus fortes (adhérence), puis phase d'invasion dans le tissu-cible en dégradant la membrane basale entre l'endothélium vasculaire et le parenchyme pulmonaire (passage trans-endothélial).

Une fois la cellule tumorale intégrée dans le parenchyme pulmonaire, viendra la réaction stromale : réaction inflammatoire de l'organe-cible que la cellule va utiliser à son avantage, notamment par l'activation du processus d'angiogenèse. La cellule pourra alors continuer sa croissance incontrôlée et permettre le développement d'une métastase.

1.4 Détection des métastases

Au vu de la propension des sarcomes à métastatiser au niveau pulmonaire, il est recommandé d'effectuer, pour débiter, des radiographies du thorax pour rechercher les métastases de sarcome. Cependant, la littérature s'accorde à dire que le CT-scanner est le meilleur outil pour la détection de

métastases pulmonaires.¹⁶⁻²⁰ Les améliorations technologiques récentes ont permis d'augmenter la sensibilité de cette méthode²¹⁻²⁴, en détectant jusqu'à 60% des métastases de moins de 5mm.^{18,25} Certains auteurs relèvent que si la sensibilité a augmenté, la spécificité a en revanche diminué.^{23,18} Le CT-scanner peut ainsi révéler des lésions qui ne sont pas des métastases et en surestimer le nombre réel. L'imagerie pulmonaire reste néanmoins capitale pour le suivi d'un patient atteint de sarcome, car les métastases pulmonaires sont le plus souvent paucisymptomatiques²⁶ et les symptômes d'appel, comme la dyspnée, l'hémoptysie ou les douleurs thoraciques, sont peu fréquents.

Concernant les autres examens radiologiques, comme la scintigraphie et le PET-CT, la littérature s'accorde à dire qu'ils représentent des outils complémentaires à la tomographie, mais qu'ils ne doivent en aucun cas la remplacer totalement.¹⁹

1.5 Chirurgie des métastases

La littérature est unanime sur le fait que la palpation chirurgicale des poumons est la meilleure méthode de détection des métastases^{22,27-31}, surtout pour celles de petite taille.³² Lorsque des métastases pulmonaires de sarcome sont découvertes, leur résection permet d'augmenter la survie.⁹ Pour que leur résection soit indiquée, certains critères doivent être remplis :

- La tumeur primaire doit être contrôlée.^{22,28-30,33-34}
- La présence d'autres métastases extra-thoraciques doit être exclue.^{22,28,30,33}
- La réserve de tissu pulmonaire doit être suffisante.^{22,28-29,34}
- La résection complète des métastases doit être envisageable.²⁸⁻³⁰
- Le risque opératoire doit être acceptable.³³
- Et il ne doit pas y avoir d'autre traitement disponible.^{29,33} Si une autre thérapie, comme la chimiothérapie ou la radiothérapie se révèle plus efficace que la résection chirurgicale, alors elle doit être privilégiée.

La littérature rapporte deux techniques chirurgicales principales : la thoracotomie et la thoracoscopie. La voie d'abord mini-invasive thoracoscopique n'est pas indiquée pour une approche curative. Pour leur part, les chirurgies par thoracotomie sont multiples, mais deux d'entre elles sont majoritairement utilisées : la sternothoracotomie bilatérale transverse (Clamshell) et la thoracotomie postérolatérale. Le choix de la voie d'abord dépend généralement de la localisation des métastases. Le chirurgien effectue une palpation manuelle minutieuse du poumon opéré à la recherche de métastases. Au vu de la fréquence de métastases occultes au niveau du poumon controlatéral (jusqu'à 15% des cas)¹⁴, une palpation des deux poumons est recommandée. La technique Clamshell rend possible ce geste, contrairement à la thoracotomie postérolatérale. C'est pourquoi la thoracotomie bilatérale synchrone (dans le même temps opératoire) ou séquentielle (en deux temps, à quelques semaines d'intervalle) est recommandée pour ces patients.¹⁶ Quant à la métastectomie, elle est le plus souvent réalisée par résection de type « wedge », la majorité des métastases pulmonaires de sarcomes étant localisées en périphérie.¹⁴ Les résections pulmonaires anatomiques seront plutôt réservées pour des métastases centrales.

Une limitation supplémentaire réside dans le fait que la palpation manuelle des poumons a tendance à surestimer le nombre réel de métastases, car il est difficile pour le chirurgien de différencier une métastase d'un nodule d'autre origine (granulome, lésion cicatricielle, etc).

Les techniques thoracoscopiques sont ainsi réservées au staging à but diagnostique (pour déterminer le stade de la tumeur, ainsi que la biologie des cellules métastatiques). Elles n'ont pas de rôle thérapeutique.^{18,31} Certains auteurs suggèrent cependant que la video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) ou d'autres techniques apparentées pourraient être bénéfiques chez certains patients sélectionnés.^{17,22,30,32,35} Pour compléter le staging, la dissection des ganglions lymphatiques thoraciques est rarement indiquée et n'est pas pratiquée d'office. En effet, les métastases au niveau

de ganglions lymphatiques thoraciques sont rares dans les sarcomes et l'impact de cette dissection reste incertain.^{24,32}

Finalement, en cas de ré-opérations, l'indication à une résection des métastases repose sur les mêmes critères listés ci-dessus. La chirurgie reste également dans cette situation la meilleure option thérapeutique.^{18,21,28,32,36-37} D'ailleurs, les ré-opérations sont relativement fréquentes en cas de sarcomes, plus que pour d'autres tumeurs.²⁷ Un grand avantage de la métastasectomie pulmonaire est sa faible morbi-mortalité.^{21,32} Et son avantage pronostic n'est avéré que pour peu de tumeurs autres que les sarcomes.²¹

1.5.1 Sternothoracotomie bilatérale transverse

Le patient sous anesthésie générale est positionné en décubitus dorsal avec les bras en abduction à 90° et le thorax légèrement surélevé. Il est intubé à l'aide d'un tube à double-lumière. Le thorax est incisé transversalement sur toute sa largeur jusqu'aux lignes axillaires antérieures (voire postérieures si l'accès au médiastin postérieur est nécessaire). L'incision est sous-mammellaire, en regard du 4^e ou 5^e espace intercostal, avec dissection des tissus sous-cutanés, section de la musculature pectorale et ouverture de la plèvre. L'espace rétrosternal est libéré au doigt ou à la pince avant la sternotomie réalisée à la scie oscillante. Après ligature des artères mammaires internes, l'ouverture du médiastin antérieur est agrandie et maintenue à l'aide d'écarteurs.

Grâce à l'intubation sélective, un poumon peut être exclu, permettant son examen vide d'air. Réalisation de l'examen macroscopique visuel et de la palpation de la totalité du poumon. Les lésions trouvées sont réséquées et envoyées pour examen anatomo-pathologique après avoir minutieusement référencé leur localisation. La procédure est répétée pour le poumon controlatéral. A la fin des résections, les lésions réséquées sont comparées aux lésions visualisées au CT-scanner. Si aucune autre résection n'est à effectuer, les poumons sont réexpandus, l'aérostase contrôlée au niveau des agrafages et la cavité est fermée sur des drains thoraciques.

Le grand avantage du Clamshell est qu'il permet une exposition complète du médiastin, avec une palpation aisée des deux poumons en une seule intervention avec une durée opératoire plus brève qu'en cas de thoracotomie postérolatérale synchronisée. Cependant, il comporte comme inconvénient un risque d'ostéochondrite sternale.³⁸ Il s'agit néanmoins d'une chirurgie plus lourde que la thoracotomie postérolatérale, avec des douleurs postopératoires plus importantes. L'incision des muscles respiratoires accessoires peut provoquer une diminution des fonctions respiratoires.³⁹ Elles doivent en conséquence être évaluées avant l'opération pour garantir une réserve de capacité respiratoire suffisante en postopératoire. L'insuffisance respiratoire postopératoire peut également être secondaire à une parésie iatrogène des nerfs phréniques.

1.5.2 Thoracotomie postérolatérale

Le patient sous anesthésie générale est positionné en décubitus latéral du côté controlatéral au poumon opéré. Il est intubé à l'aide d'un tube à double-lumière qui permet d'exclure le poumon opéré. L'incision, située en regard du 5^e ou 6^e espace intercostal, est pratiquée depuis l'épine de la scapula en suivant le bord de la scapula jusqu'à la ligne axillaire antérieure. Section du muscle grand dorsal et section à minima du muscle grand dentelé. Une fois que l'espace intercostal visé est exposé, la musculature intercostale est incisée, avant ouverture de la plèvre et dissection entre le parenchyme pulmonaire et la paroi thoracique pour libérer le poumon.

Dans cette intervention également, on procède à l'examen visuel et à la palpation de tout le poumon puis à la résection des lésions découvertes. Les poumons sont ensuite réexpandus, l'aérostase contrôlée ainsi que les agrafages, puis la cavité pleurale est fermée sur des drains thoraciques.

Cette technique a une durée opératoire plus courte. Cependant, il s'agit d'une chirurgie plus délabrante (section du muscle grand dorsal), avec des complications cicatricielles, pouvant causer

des douleurs postopératoires. Les autres complications postopératoires incluent l'hémothorax et le pyothorax, comme dans le cas de la sternothoracotomie bilatérale transverse.

1.6 But de l'étude

L'objectif de cette étude est de comparer le diagnostic préopératoire des lésions pulmonaires par tomodensimétrie au diagnostic peropératoire par la palpation manuelle du chirurgien, corrélé à l'analyse histologique des lésions. Le but est de déterminer s'il y a un diagnostic correct des lésions pulmonaires potentielles à la tomodensimétrie, ou si au contraire une sous-estimation du nombre de lésions est révélée par la palpation manuelle des poumons. Cette étude s'inscrit dans une perspective de contrôle de qualité de la chirurgie oncologique pédiatrique.

2. Patients et méthode

2.1 Patients

Pour cette étude rétrospective monocentrique, nous avons inclus les patients d'âge inférieur ou égal à 18 ans au moment du diagnostic de sarcome primaire ayant bénéficié d'exérèse(s) chirurgicale(s) de métastases pulmonaires de sarcome au Département médico-chirurgical pédiatrique du Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), sur une période s'étendant du 1^{er} janvier 2000 au 31 décembre 2015. Les patients devaient avoir bénéficié d'au moins une chirurgie thoracique et d'un CT-scanner préopératoire, ainsi que d'une analyse histologique des lésions pulmonaires réséquées. Les critères d'exclusion ont été l'absence de lésions pulmonaires à l'imagerie, des lésions pulmonaires autres que secondaires à un sarcome primaire et le non-lieu de leur résection ou leur résection dans un autre centre que le nôtre.

2.2 Méthode

Nous avons passé en revue les dossiers de ces patients à la recherche du nombre de métastases trouvées au CT-scanner préopératoire, du nombre de métastases trouvées à la palpation peropératoire et du nombre de métastases excisées et confirmées par histologie. Cette étude a été agréée par la CER-VD comme une réutilisation à défaut de consentement, obéissant à l'article 34 LRH et Art. 37-40 de l'ORH, s'agissant d'une réutilisation de données personnelles liées à la santé.

2.3 Statistique

L'analyse statistique sera plutôt descriptive étant donné le faible nombre de patients.

3. Résultats

26 patients ont été inclus dans notre étude, 19 garçons (73.1%) et 7 filles (26.9%) âgés de 7 mois à 16 ans, (moyenne 8.8 ans, médiane 9.5 ans). Ces patients présentaient les sarcomes suivants : ostéosarcome (9 cas, 34.6%), sarcome d'Ewing (6 cas, 23.1%), rhabdomyosarcome (5 cas, 19.3%), sarcome indifférencié (3 cas, 11.6%), chondrosarcome (1 cas, 3.8%), tumeurs malignes des enveloppes des nerfs périphériques (1 cas, 3.8%), et sarcome myofibroblastique (1 cas, 3.8%). Ils ont eu pour leur maladie métastatique les types de traitements suivants : chimiothérapie (18 patients, 69.2%), radiothérapie (5 patients, 19.2%) et résection chirurgicale des métastases pulmonaires (17 patients, 65.4%). (cf. tableau I)

11 patients, 7 garçons (63.6%) et 4 filles (36.4%) âgés de 2 à 16 ans (moyenne 13 ans, médiane 13 ans) opérés au CHUV, ont été retenus dans l'échantillon après exclusion des cas n'ayant pas eu une chirurgie complète des métastases pulmonaires dans notre établissement (10 patients) ou n'ayant subi qu'une résection par thoracoscopie à visée diagnostique (5 patients). Ces patients présentaient les sarcomes suivants : ostéosarcome (5 cas, 45.4%), sarcome d'Ewing (3 cas, 27.3%), rhabdomyosarcome (1 cas, 9.1%), sarcome indifférencié (1 cas, 9.1%) et chondrosarcome (1 cas, 9.1%). Ils ont eu pour leur maladie métastatique les types de traitements suivants : chimiothérapie (11 patients, 100%), radiothérapie (3 patients, 27.3%) et résection chirurgicale des métastases pulmonaires (11 patients, 100%). (cf. tableau II)

Nombre de patients (n)	26
Âge (moyenne, médiane, range)	8.8 ans, 9.5 ans, 0.58-16
Répartition des sexes (n, %)	Garçons (19, 73.1 %), filles (7, 26.9 %)
Répartition des sous-types (n, %)	Ostéosarcome (9, 34.6 %)
	Sarcome d'Ewing (6, 23.1 %)
	Rhabdomyosarcome (5, 19.3 %)
	Sarcome indifférencié (3, 11.6 %)
	Chondrosarcome (1, 3.8 %)
	Tumeur maligne des enveloppes des nerfs périphériques (1, 3.8 %)
	Sarcome myofibroblastique (1, 3.8 %)
Modalités de traitement (n, %)	Chimiothérapie (18, 69.2 %)
	Radiothérapie (5, 19.2%)
	Résection chirurgicale (17, 65.4 %)

Tableau I: Description de la population concernée par l'étude

Nombre de patients (n)	11
Âge (moyenne, médiane, range)	13 ans, 13 ans, 2-15
Répartition des sexes (n, %)	Garçons (7, 63.6 %), filles (4, 36.4 %)
Répartition des sous-types (n, %)	Ostéosarcomes (5, 45.4%) Sarcomes d'Ewing (3, 27.3%) Rhabdomyosarcome (1, 9.1%) Chondrosarcome (1, 9.1%) Sarcome indifférencié (1, 9.1%)
Modalités de traitement (n, %)	Chimiothérapie (11, 100 %) Radiothérapie (3, 27.3 %) Résection chirurgicale (11, 100 %)

Tableau II: Description de l'échantillon retenu

Dans l'échantillon retenu, les patients présentaient comme site du sarcome primaire les localisations suivantes : fémur (3 cas, 27.2%), côtes (2 cas, 18.2%), rachis (2 cas, 18.2%), ulna (1 cas, 9.1%), tibia (1 cas, 9.1%), intra-crânien (1 cas, 9.1%) et abdominal (1 cas, 9.1%). La maladie tumorale a été d'emblée métastatique (métastases de n'importe quel siège, intra- ou extra-pulmonaire, diagnostiquées simultanément au diagnostic du sarcome primaire) chez 3 patients (27.3%). Le disease-free interval (DFI), i.e. l'intervalle de temps séparant le diagnostic du sarcome primaire et le diagnostic de métastases, a été calculé avec une médiane à 14 mois (0-46). Les modalités d'imagerie employées ont été les suivantes : CT-scanner du thorax (11 patients, 100%), scintigraphie osseuse 3 phases au Tc-99m DPD (7 patients, 63.6%) et PET-CT au ¹⁸F-FDG (2 patients, 18.2%). La présence de métastases extra-pulmonaires a été retrouvée chez 7 patients (63.6%), aux sites suivants : cerveau (2 cas, 18.2%), os (2 cas, 18.2%), plèvre (2 cas, 18.2%), foie (1 cas, 9.1%) et muscle (1 cas, 9.1%). Des adénopathies associées ont été retrouvées chez 1 patient (9.1%).

La médiane de la survie des patients de l'échantillon suite au diagnostic des métastases pulmonaires a été de 36 mois (2-170), et la médiane de la survie suite à la première résection chirurgicale de métastases pulmonaires a été de 12 mois (1-123). (cf. tableau III)

Répartition des sites du sarcome primaire (n,%)	Fémur (3, 27.2 %)
	Côte (2, 18.2 %)
	Rachis (2, 18.2 %)
	Ulna (1, 9.1 %)
	Tibia (1, 9.1%)
	Intra-crânien (1, 9.1%)
	Abdomen (1, 9.1 %)
Présentation d'emblée métastatique (n,%)	3, 27.3 %
Disease-free Interval (médiane, range)	14 mois (0-46)
Modalités d'imagerie (n,%)	CT-scanner (11, 100 %)
	PET-CT (2, 18.2 %)
	Scintigraphie (7, 63.6 %)
Métastases d'autre localisation (n,%)	7, 63.6 %
Répartition des sites des métastases d'autre localisation (n,%)	Cerveau (2, 18.2 %)
	Os (2, 18.2 %)
	Plèvre (2, 18.2 %)
	Foie (1, 9.1 %)
	Muscle (1, 9.1 %)
Adénopathies associées (n,%)	1, 9.1 %
Survie globale (médiane, range)	36 mois (2-170)
Survie post-première résection des métastases (médiane, range)	12 mois (1-123)

Tableau III: Description détaillée de l'échantillon retenu

Les patients de l'échantillon ont reçu les types de chimiothérapie (ChT) suivants : chimiothérapie néoadjuvante (avant résection chirurgicale du sarcome primaire ; 9 patients, 81.8%), chimiothérapie adjuvante (après résection chirurgicale du sarcome primaire ; 9 patients, 81.8%) et chimiothérapie après résection chirurgicale des métastases (10 patients, 90.9%).

3 patients (27.3%) ont eu une radiothérapie (RT) après résection des métastases pulmonaires.

Les voies d'abord pour la résection des métastases pulmonaires, ont été les suivantes : Clamshell (sternothoracotomie bilatérale transverse ; 5 patients, 45.5%), postérolatérale (5 patients, 45.5%) et abord par thoracolombotomie (1 patient, 9.1%). Le type de résection a été le suivant : wedge (résection non-anatomique ; 11 patient, 100%). Au moins une ré-opération de métastases pulmonaires a été nécessaire chez 3 patients (27.3%), avec un nombre de ré-opérations par patient compris de 0 à 5 (moyenne 3.3, médiane 0). (cf tableau IV et tableau V)

Type de chimiothérapie (n,%)	Chimiothérapie néoadjuvante (9, 81.8 %)
	Chimiothérapie adjuvante (9, 81.8 %)
	Chimiothérapie post-chirurgie des métastases (10, 90.9 %)
Radiothérapie post-chirurgie des métastases (n, %)	3, 27.3 %
Type de thoracotomie (n, %)	Clamshell (5, 45.5 %)
	Postéro-latérale (5, 45.5 %)
	Thoracolombotomie (1, 9.1 %)
Type de résection (n, %)	Wedge (11, 100 %)
Ré-opération (n, %)	3, 27.3 %
Nombre de ré-opérations (médiane, range)	0, 0-5

Tableau IV: Description des traitements de l'échantillon retenu

	ChT néoadjuvante	ChT adjuvante	ChT post-chirurgie	RT post-chirurgie	Thoracotomie	Résection	Ré-opérations
#1	oui	non	oui	oui	Postéro-latérale	Wedge	0
#2	oui	oui	oui	non	Clamshell	Wedge	5
#3	oui	oui	oui	oui	Postéro-latérale	Wedge	2
#4	non	non	oui	non	Clamshell	Wedge	0
#5	oui	oui	oui	non	Postéro-latérale	Wedge	0
#6	non	oui	oui	non	Thoracolombotomie	Wedge	0
#7	oui	oui	oui	oui	Clamshell	Wedge	0
#8	oui	oui	oui	non	Clamshell	Wedge	2
#9	oui	oui	oui	non	Postéro-latérale	Wedge	0
#10	oui	oui	non	non	Clamshell	Wedge	0
#11	oui	oui	oui	non	Postéro-latérale (poumon droit) Postéro-latérale (poumon gauche)	Wedge Wedge	0

Tableau V: Description du traitement par patient

Le nombre médian de métastases pulmonaires décrit au CT-scanner préopératoire est de 2.5 par patient (1-65).

Le nombre médian de métastases pulmonaires trouvées à la palpation peropératoire est de 7 (1-65).

Le nombre médian de métastases pulmonaires excisées et confirmées à l'histologie est de 3 (1-45).

Le nombre médian de métastases confirmées à la pathologie et de taille inférieure ou égale à 5mm est de 1 par patient (0-37), et de 3 par patient (0-8) pour celles de taille supérieure à 5mm. (cf. tableau VI).

Pour le patient #6, les renseignements concernant le nombre de métastases pulmonaires trouvées à la palpation peropératoire et celles confirmées à l'histologie étaient incomplets.

Pour le patient #11, qui s'est fait opérer de chaque poumon séquentiellement à 1 mois d'intervalle pour des métastases pulmonaires bilatérales, nous avons décidé de considérer ces deux opérations comme appartenant à la même intervention (thoracotomie bilatérale séquentielle). (cf. tableau VII)

Nombre de métastases pulmonaires trouvées au CT pré-opératoire (médiane, range)	2.5 (1-65)
Nombre de métastases pulmonaires trouvées à la palpation peropératoire (médiane, range)	7 (1-65)
Nombre de métastases pulmonaires confirmées à l'histologie (médiane, range)	3 (1-45)
Nombre de métastases pulmonaires de <5mm (médiane, range)	1 (0-37)
Nombre de métastases pulmonaires de ≥ 5mm (médiane, range)	3 (0-8)

Tableau VI: Résultats de l'étude

	CT pré-opératoire	Palpation peropératoire	Histologie	<5mm	≥ 5mm
#1	1	1	1	0	1
#2	5	7	5	2	3
#3	2	2	2	0	2
#4	2	3	3	0	3
#5	3	1	1	0	1
#6	2	multiples	multiples	N/A	N/A
#7	3	8	6	0	6
#8	17	11	10	6	4
#9	1	1	1	1	0
#10	2	8	2	1	1
#11	65	48	45	37	8
	64	65	31	24	7

Tableau VII: Résultats de l'étude selon le nombre de métastases pulmonaires par patient

4. Discussion

Le traitement du stade métastatique de sarcome s'est amélioré au fil des années, notamment grâce à l'introduction de la recherche et de la résection des métastases pulmonaires, leur présence étant un facteur péjorant le taux de survie de ces patients.^{26,36,40-41} Des méthodes de détection des métastases sont nécessaires, et leur perfectionnement permet un diagnostic toujours plus précis lors de l'apparition de nodules pulmonaires.

Par cette étude, nous cherchions à comparer l'efficacité des trois méthodes principales de détection des métastases pulmonaires : l'imagerie préopératoire, la palpation manuelle peropératoire et l'analyse histologique des lésions réséquées.

Dans notre échantillon de patients, nous avons relevé une différence dans la médiane du nombre de métastases détectées selon chacune des trois méthodes de détection sus-mentionnées :

- La tomодensimétrie a tendance à sous-estimer le nombre de métastases pulmonaires avec une médiane de 2.5 métastases par patient. Malgré l'efficacité des CT-scanners modernes, certains nodules ne sont toujours pas détectés par l'imagerie. On remarque néanmoins que dans cette série, le CT-scanner surestime le nombre de métastases chez trois patients.
- La palpation manuelle des poumons a tendance à surestimer le nombre réel de métastases avec une médiane de 7 métastases par patient. Cependant, plus le nombre de métastases est élevé, plus le risque de ne pas toutes les détecter grandit, provoquant une exérèse incomplète.⁴⁰
- L'histologie est la méthode de détection in fine, vu qu'elle pose le diagnostic de métastase.²³ Toute lésion réséquée sera systématiquement analysée. L'histologie écarte ainsi du compte les nodules ne contenant pas de cellules tumorales viables. Elle sert de référence pour le nombre final de métastases retenues, soit un nombre médian de 3 métastases pulmonaires par patient dans notre échantillon.

L'élément capital de la chirurgie des métastases pulmonaires et que la résection doit être complète. Ceci est considéré comme le facteur pronostic principal pour cette population.^{18,22,26-29,31,33,36-37,40-42} D'ailleurs, dès que la résection est complète, le nombre de métastases n'est pas retenu comme facteur pronostic.^{26,29,31,42} Peu d'autres facteurs sont aussi largement reconnus :

- L'âge du patient au diagnostic^{18,24}
- La nécessité d'une résection importante (anatomique)⁴⁰
- Les caractéristiques de la tumeur primaire^{18,24,26,36,41,43}
- L'atteinte de ganglions médiastinaux⁴⁰
- La localisation des métastases (centrale vs périphérique, unilatérale vs bilatérale)^{20,28,40}
- La taille des métastases^{40,42}
- La présence de récurrence locale de la tumeur primaire^{24,33}

Néanmoins, tous ces facteurs sont sujets à controverse et d'autres études ne retrouvent pas d'association significative. Remarquons que le sexe^{20,31,34,41,44} et l'ethnie^{20,44} du patient ne sont jamais retrouvés comme facteur pronostic significatif. En revanche, deux autres facteurs bénéficient de plus d'attention, bien que non reconnus de manière équivoque :

- Le nombre de métastases^{18,20,23,26-28,36,41-43}
- La durée du disease-free interval^{18,22-24,26-28,31,33,36-37,42-43,45}

Pour ces facteurs, différents cut-offs ont été proposés, mais aucun n'a encore pu être retenu. Pour le DFI, plus l'espacement temporel entre le diagnostic du sarcome et celui des métastases est grand, plus la survie serait longue. Pourtant les patients chez qui on découvre des métastases synchrones au diagnostic du sarcome seraient grevés d'une survie plus courte.^{23,29,36,43} Ceci s'expliquerait par d'autres facteurs.²⁴

D'autre part, certains auteurs postulent que le sous-groupe de patients subissant des ré-opérations jouirait d'un meilleur pronostic.^{18,33,36,43} Ceci serait dû à un biais de sélection concernant leur meilleure condition.^{26,36}

Tous les patients retenus dans l'échantillon ont également bénéficié de chimiothérapie, au moins à un moment de leur prise en charge. Un bénéfice dans la survie a été attribué à l'amélioration des régimes de chimiothérapie.^{22,40} De nos jours, les patients atteints de sarcome sont inclus dans des protocoles de recherche afin d'offrir un traitement adapté et dont l'efficacité est contrôlée.³¹ Ces protocoles comprennent généralement des chimiothérapies néoadjuvante et adjuvante, qui rallongent la survie.^{22-23,40} Le protocole AOST 0331, destiné aux ostéosarcomes, est fréquemment utilisé pour notre collectif, vu la forte proportion de patients présentant ce sous-type histologique. Néanmoins, certains émettent des doutes quant à l'utilité de la chimiothérapie d'office pour ces patients, car elle n'apporterait aucun avantage.^{24,37,42} De plus, les avantages qui lui sont attribués peuvent être liés à un biais de sélection, car seuls des patients de relativement bon pronostic recevront ce traitement. Quant à la chimiothérapie post-résection des métastases, elle peut avoir un rôle thérapeutique ou palliatif, selon la situation du patient.

Finalement, mentionnons que la radiothérapie a été utilisée chez une minorité de nos patients. Alors que le rôle de la chimiothérapie post-chirurgie des métastases est bien reconnu, celui de la radiothérapie est plus contesté. Ceci explique sa plus faible incidence et justifie qu'elle n'ait pas été utilisée dans le contrôle thérapeutique dans la majorité des cas. Son indication a plutôt été palliative (chez 2 des 3 patients en ayant bénéficié). Le but fut non pas la guérison de la maladie métastatique mais le contrôle des symptômes causés par les métastases.³⁷

Cette étude présente plusieurs limitations, la première étant le faible nombre de patients évalués. Ceci est dû à la faible incidence absolue du diagnostic de métastases pulmonaires de sarcome dans la population pédiatrique. Une proposition d'amélioration serait d'étendre l'étude à d'autres centres prenant en charge ces pathologies. Ceci ne se retrouve d'ailleurs que peu souvent dans la littérature.¹⁴ Une autre limitation est son caractère rétrospectif : c'est pour cette raison que les dossiers médicaux n'étaient pas toujours complets et que certaines informations n'ont pas pu être retrouvées. Une dernière limite est l'hétérogénéité biologique des tumeurs rassemblées sous le terme « sarcome », et leur réponse peu uniforme aux différents traitements. L'idéal serait de considérer chaque sous-type histologique individuellement.

5. Conclusion

Malgré les progrès constants dans le traitement des métastases pulmonaires de sarcome chez l'enfant, leur offrant un gain de survie significatif, le pronostic d'un tel diagnostic reste réservé. Un certain nombre d'études se sont penchées sur le traitement idéal, mais on déplore toujours l'absence d'études prospectives.^{36,42} Malgré cela, notre étude corrobore les données de la littérature en confirmant que la détection des métastases par l'imagerie n'est pas suffisante, et que la palpation manuelle des poumons par le chirurgien au moment de la résection demeure irremplaçable.

En vue d'améliorer le traitement de ces métastases, nous rejoignons les propositions d'améliorations de Temeck et al :⁴¹

- Conduire des essais randomisés prospectifs comparant l'efficacité des différents traitements.
- Améliorer les traitements adjuvants (notamment les régimes de chimiothérapie, en fonction du sous-type histologique de sarcome).
- Affiner le diagnostic histologique de la tumeur, par exemple avec la biologie moléculaire.

6. Bibliographie

1. Key Statistics for Childhood Cancers [Internet]. Cancer.org. 2017 [cited 12 November 2017]. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/cancerinchildren/detailedguide/cancer-in-children-key-statistics>
2. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. Maidenhead: McGraw-Hill; 2011, p. 817
3. Kumar V, Abbas A, Aster J, Perkins J. Robbins basic pathology. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013. pp. 162-178
4. Williams R, Fernandez-Pineda I, Gosain A. Pediatric Sarcomas. Surgical Clinics of North America. 2016;96(5):1107-1125
5. Kadam D. Limb salvage surgery. Indian Journal of Plastic Surgery. 2013;46(2):265
6. Bower M, Waxman J. Lecture Notes Oncology. Hoboken: John Wiley & Sons; 2011, pp. 216-228
7. Kaneko Y, Kobayashi H, Handa M, Satake N, Maseki N. EWS-ERG fusion transcript produced by chromosomal insertion in a Ewing sarcoma. Genes, Chromosomes and Cancer. 1997;18(3):228-231
8. Ginsberg J, de Alava E, Ladanyi M, Wexler L, Kovar H, Paulussen M et al. EWS-FLI1 and EWS-ERGFusion Gene Fusions Are Associated With Similar Clinical Phenotypes in Ewing's Sarcoma. Journal of Clinical Oncology. 1999;17(6):1809-1809
9. Cormier J, Pollock R. Soft Tissue Sarcomas. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2004;54(2):94-109
10. Suit H, Russell W, Martin R. Sarcoma of soft tissue: Clinical and histopathologic parameters and response to treatment. Cancer. 1975;35(5):1478-1483
11. Knowles L, Gurski L, Engel C, Gnarr J, Maranchie J, Pilch J. Integrin $\alpha 3$ and Fibronectin Upregulate Slug in Cancer Cells to Promote Clot Invasion and Metastasis. Cancer Research. 2013;73(20):6175-6184
12. Miretti S, Roato I, Taulli R, Ponzetto C, Cilli M, Olivero M et al. A Mouse Model of Pulmonary Metastasis from Spontaneous Osteosarcoma Monitored In Vivo by Luciferase Imaging. PLoS ONE. 2008;3(3):e1828
13. Landuzzi L, Ianzano M, Nicoletti G, Palladini A, Grosso V, Ranieri D et al. Genetic prevention of lymphoma in p53 knockout mice allows the early development of p53-related sarcomas. Oncotarget. 2014;5(23):11924-11938
14. van Geel A, Pastorino U, Jauch K, Judson I, van Coevorden F, Buesa J et al. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. Cancer. 1996;77(4):675-682
15. Malik G, Knowles L, Dhir R, Xu S, Yang S, Ruoslahti E et al. Plasma Fibronectin Promotes Lung Metastasis by Contributions to Fibrin Clots and Tumor Cell Invasion. Cancer Research. 2010;70(11):4327-4334
16. Tsai J, Mattei P. Median sternotomy for bilateral pulmonary metastasectomy in children. Journal of Pediatric Surgery. 2012;47(7):1345-1348
17. Kayton M, Huvos A, Casher J, Abramson S, Rosen N, Wexler L et al. Computed tomographic scan of the chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma. Journal of Pediatric Surgery. 2006;41(1):200-206

18. Harting M, Blakely M. Management of osteosarcoma pulmonary metastases. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2006;15(1):25-29
19. Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M et al. Positron Emission Tomography for Staging of Pediatric Sarcoma Patients: Results of a Prospective Multicenter Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(34):5435-5441
20. Letourneau P, Xiao L, Harting M, Lally K, Cox C, Andrassy R et al. Location of pulmonary metastasis in pediatric osteosarcoma is predictive of outcome. *Journal of Pediatric Surgery*. 2011;46(7):1333-1337
21. Rau B, Roth C, Schnider A, Metzger U. Chirurgie des métastases pulmonaires de tumeurs primitives extrapulmonaires. *Forum Med Suisse*. 2002;02(49): 1166-1170
22. Häcker F, Schweinitz D, Gambazzi F. The Relevance of Surgical Therapy for Bilateral and/or Multiple Pulmonary Metastases in Children. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2007;17(2):84-89
23. Rasalkar D, Chu W, Lee V, Paunipagar B, Cheng F, Li C. Pulmonary metastases in children with osteosarcoma: characteristics and impact on patient survival. *Pediatric Radiology*. 2010;41(2):227-236
24. Kane J, Finley J, Driscoll D, Kraybill W, Gibbs J. The Treatment and Outcome of Patients With Soft Tissue Sarcomas and Synchronous Metastases. *Sarcoma*. 2002;6(2):69-73
25. Hawkins D, Arndt C. Pattern of disease recurrence and prognostic factors in patients with osteosarcoma treated with contemporary chemotherapy. *Cancer*. 2003;98(11):2447-2456
26. Schur S, Hoetzenecker K, Lamm W, Koestler W, Lang G, Amann G et al. Pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma – Report from a dual institution experience at the Medical University of Vienna. *European Journal of Cancer*. 2014;50(13):2289-2297
27. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg R, Girard P, Goldstraw P et al. Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1997;113(1):37-49
28. Tronc F, Conter C, Marec-Berard P, Bossard N, Remontet L, Orsini A et al. Prognostic factors and long-term results of pulmonary metastasectomy for pediatric histologies☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2008;34(6):1240-1246
29. Sardenberg R, Figueiredo L, Haddad F, Gross J, Younes R. Pulmonary metastasectomy from soft tissue sarcomas. *Clinics*. 2010;65(9):871-876
30. Ludwig C, Cerinza J, Passlick B, Stoelben E. Comparison of the number of pre-, intra- and postoperative lung metastases☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2008;33(3):470-472
31. Temeck B, Wexler L, Steinberg S, McClure L, Horowitz M, Pass H. Reoperative pulmonary metastasectomy for sarcomatous pediatric histologies. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1998;66(3):908-912
32. Gossot D, Radu C, Girard P, Le Cesne A, Bonvalot S, Boudaya M et al. Resection of Pulmonary Metastases From Sarcoma: Can Some Patients Benefit From a Less Invasive Approach?. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2009;87(1):238-243
33. Verazin G. Resection of Lung Metastases From Soft-Tissue Sarcomas. *Archives of Surgery*. 1992;127(12):1407
34. Erginel B, Gun Soysal F, Keskin E, Kebudi R, Celik A, Salman T. Pulmonary metastasectomy in pediatric patients. *World Journal of Surgical Oncology*. 2015;14(1)

35. Parida L, Fernandez-Pineda I, Uffman J, Davidoff A, Gold R, Rao B. Thoracoscopic resection of computed tomography-localized lung nodules in children. *Journal of Pediatric Surgery*. 2013;48(4):750-756
36. Liebl LS, Elson F, Quaas A, Gawad KA, Izbicki JR. Value of repeat resection for survival in pulmonary metastases from soft tissue sarcoma. *Anticancer research*. 2007; 27: 2897-2902
37. Gronchi A, Guadagnolo B, Erinjeri J. Local Ablative Therapies to Metastatic Soft Tissue Sarcoma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2016;36:e566-e575
38. Jougon J, Delcambre F, Velly J. Voies d'abord chirurgicales antérieures du thorax. *EMC - Techniques chirurgicales - Thorax*. 2006;1(1):1-20
39. Gafencu D, Welter S, Cheufou D, Ploenes T, Stamatis G, Stuschke M et al. Pulmonary metastasectomy for sarcoma—Essen experience. *Journal of Thoracic Disease*. 2017;9(S12):S1278-S1281
40. Le Pimpec Barthes F, Fabre-Guillevin E, Foucault C, Cazes A, Dujon A, Riquet M. Chirurgie des métastases pulmonaires à aujourd'hui. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2011; 28: 1146-1154
41. Temeck B, Wexler L, Steinberg S, McClure L, Horowitz M, Pass H. Metastasectomy for sarcomatous pediatric histologies: Results and prognostic factors. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1995;59(6):1385-1390
42. Dear R, Kelly P, Wright G, Stalley P, MCAughan B, Tattersall M. Pulmonary metastasectomy for bone and soft tissue sarcoma in Australia: 114 patients from 1978 to 2008. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2012;8(3):292-302
43. Huang Y, Hou C, Hou S, Yang R. The Metastasectomy and Timing of Pulmonary Metastases on the Outcome of Osteosarcoma Patients. *Clinical medicine Oncology*. 2009;3:CMO.S531
44. Letourneau P, Shackett B, Xiao L, Trent J, Tsao K, Lally K et al. Resection of pulmonary metastases in pediatric patients with Ewing sarcoma improves survival. *Journal of Pediatric Surgery*. 2011;46(2):332-335
45. Harting M, Blakely M, Jaffe N, Cox C, Hayes-Jordan A, Benjamin R et al. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. *Journal of Pediatric Surgery*. 2006;41(1):194-199