

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2010

Thèse N° 061/10

ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES DES LIPOSARCOMES (à propos de 10 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/03/2010

PAR

Mlle. HOUARI SOUFIA

Née le 05 Décembre 1984 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Liposarcome - Parties molles - Rétropéritoine - Anatomopathologie

JURY

Mme. AMARTI RIFFI AFAF.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur d'Anatomie pathologique	
M. MAZAZ KHALID.....	JUGE
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
M. ELMRINI ABDELMAJID.....	
Professeur agrégé de Traumatologie-orthopédie	
Mme. ZNATI KAOUTAR.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant d'Anatomie Pathologique	

PLAN

INTRODUCTION	5
MATERIELS ET METHODES	8
I. Matériels d'étude	9
II. Méthodes d'étude	11
RESULTATS.....	14
DISCUSSION	33
I. Epidémiologie	34
1. Fréquence de survenue.....	34
2. Age de survenue.....	35
3. Sexe ratio.....	35
4. Localisation.....	35
II. Ethiopathogénie	37
A. Radiations ionisantes	37
B. Lésions préexistantes	37
C. Facteurs environnementaux.....	38
III. classification	38
A. La classification OMS des liposarcomes.....	38
B. Bases moléculaires de la classification	38
IV. Clinique	51
A. Le délai du diagnostic	51
B. Les manifestations cliniques	51
V. Imagerie	52
A. Radiographie conventionnelle.....	52
B. Echographie	52
C. TDM.....	53
D. IRM.....	54
E. Autres méthodes d'imagerie	54
VI. Anatomie pathologique	56
A. La biopsie	56
B. Les caractéristiques anatomopathologiques	59
1. Liposarcomes bien différenciés	59

2. Liposarcomes dédifférenciés	61
3. Liposarcomes myxoïdes/à cellules rondes.....	66
4. Liposarcomes pléomorphes	69
VII. Principes du traitement	71
A. Chirurgie.....	71
B. Radiothérapie	74
C. Chimiothérapie	75
D. La thérapeutique ciblée	75
VIII. Evolution.....	77
A. Récidive locale	77
B. Métastase.....	77
C. Evolution en fonction du type histologique du liposarcome.....	78
IX. Facteurs pronostics	80
1. Grade histologique	80
2. Taille tumorale	83
3. Nécrose tumorale	83
4. Invasion néoplasique des vaisseaux intra tumoraux	83
5. Profondeur tumorale	83
6. Localisation anatomique.....	84
7. Marges chirurgicales.....	84
8. Autres facteurs pronostics	84
9. Système de staging	84
CONCLUSION	86
RESUMES	89
Bibliographie.....	95

ABREVIATIONS

Ac :	anticorps
ADN :	acide désoxyribonucléique
Ag:	antigène
AJC:	American Joint Committee
ASK:	Apoptosis signal-regulating kinase
CDK:	Cyclin-dependent kinase
C/EBP:	CCAAT-enhancer-binding proteins
Ck:	créatine kinase
FISH:	hybridation fluorescente in situ
FNCLCC:	Fédération nationale de centre de lutte contre le cancer
FUS:	fusion involved in t (12; 16) in malignant liposarcoma
G1:	growth phase 1
HES:	Hématoxyline Eosine Safran
HMGA2:	High mobility group AT-hook 2
IF:	Immunofluorescence
IHC:	Immunohistochimie
IRM:	Imagerie par résonance magnétique
LBD :	Liposarcome bien différencié
LCR :	Liposarcome à cellules rondes
LD :	Liposarcome dédifférencié
LM :	Liposarcome myxoïde
LP :	Liposarcome pléomorphe
LPS:	Liposarcome

MAP-K:	Mitogen-activated protein kinase
MDM2:	murine double minute 2
NCI:	National Center Institute
OMS:	Organisation Mondiale de la santé
PC:	produit de contraste
PCR:	Polymerase Chain Reaction
PPAR:	Peroxisome proliferator-activated receptor
RB1:	Retinoblastoma gene
SREBP:	Sterol regulatory element-binding protein
t:	translocation
TDM:	Tomodensitométrie

INTRODUCTION

Le liposarcome est une tumeur maligne rare qui se développe à partir des cellules lipoblastiques primitives ou embryonnaires. Il est le plus souvent localisé au niveau des extrémités ou du péritoine, atteignant l'homme d'âge mûr.

Son expression clinique, parfois tardive, est dominée par l'apparition d'une tumeur palpable associée le plus souvent à une douleur, ou par des signes de compression dans certains cas de liposarcomes intra abdominaux.

Certains éléments de la radiologie moderne comme la TDM et l'IRM, peuvent fournir des données diagnostiques compétitives, mais seul l'examen anatomopathologique, complété dans certains cas par l'immunohistochimie, peut apporter le diagnostic de certitude.

La nouvelle classification de l'organisation mondiale de la santé implique les caractéristiques anatomo-pathologiques et les anomalies moléculaires des liposarcomes, et individualise trois différents types auxquels est corrélée leur évolution: les liposarcomes bien différenciés/dédifférenciés, les liposarcomes myxoïdes/à cellules rondes, et les liposarcomes pléomorphes.

Les diagnostics différentiels sont nombreux notamment les lipomes dans le cas des tumeurs bien différenciées et les autres sarcomes des tissus mous.

Le traitement de base, sauf exception (tumeur inaccessible ou polymétastasée) reste la chirurgie carcinologique. Elle doit être précoce et élargie dans la majorité des cas afin d'éviter l'apparition de récidives locales ou de métastases. La radiothérapie semble devoir être associée à la chirurgie. Quant à la chimiothérapie les protocoles actuels n'ont pas encore fait preuve de leur efficacité.

Notre travail est consacré à l'étude de 10 cas de liposarcomes de localisations différentes, répertoriés au laboratoire d'anatomie pathologique du centre hospitalier Hassan II de Fès. Les cas étaient traités et suivis dans différents services : chirurgie viscérale A et B, traumatologie, oncologie, dermatologie et gynéco-obstétrique.

La durée de l'étude est de six ans, de Septembre 2003 à Juillet 2009.

Les objectifs de notre travail sont :

- § Evaluer le profil épidémiologique des liposarcomes.
- § Etudier leurs aspects cliniques et paracliniques.
- § Etudier leurs aspects anatomopathologiques.
- § Analyser les aspects immunohistochimiques et moléculaires.
- § Rechercher les facteurs pronostics.

MATERIELS ET METHODES

I. Matériels d'étude :

Il s'agit d'une étude qui a porté sur toutes les biopsies et les pièces d'exérèse tumorale adressées au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU HASSAN II de FES, durant une période de 6 ans.

Les données histo-pathologiques et immunohistochimiques sont recueillies à partir du registre informatique du service d'anatomie pathologique.

Les données concernant les patients, les signes cliniques, radiologiques et le traitement entrepris ainsi que l'évolution ont été recueillis à partir des dossiers cliniques.

Ainsi, une fiche d'exploitation a été établie comme suit :

Service d'hospitalisation:.....
Identité
N Entrée:..... Sexe :..... Age :.....
Motif de consultation
Mode de découverte :..... Délai de consultation :..... Signes fonctionnels :..... Douleur :..... Masse :..... Signes digestifs :..... Autres signes :.....
Antécédents
Personnels :..... Médicaux :..... Chirurgicaux :..... Familiaux :..... Habitudes toxiques :.....
Signes cliniques
Caractères de la tuméfaction : Localisation :..... Taille :..... Limites :..... Consistance :..... Sensibilité :..... Mobilité :..... Signes inflammatoires :..... Examen pleuro pulmonaire :..... Examen abdominal :..... Aires ganglionnaires :.....
Examens paracliniques
Radiographie standard :..... Echographie :..... TDM :..... IRM :..... Autres :.....
Anatomie pathologique
Biopsie :..... Aspect macroscopique :..... Type histologique :..... Grade FNLCC:..... Immunohistochimie :.....
Traitement
Chirurgie :..... Conservatrice :..... Radicale :..... Radiothérapie :..... Chimiothérapie :.....
Evolution
Rémission :..... Récidive :..... Métastase :..... Mortalité :.....

II. Méthodes d'étude :

A. Etude macroscopique :

Il s'agit d'une technique d'étude minutieuse qui se fait en plusieurs étapes :

- A l'état frais, La pièce est pesée, mesurée, photographiée, ouverte, et fait l'objet d'un schéma.
- Après une fixation de 24 à 48h, une description macroscopique détaillée est réalisée : la couleur, la consistance avec une évaluation macroscopique de la proportion du tissu nécrotique et hémorragique.

Des prélèvements de la tumeur se font tous les 1 à 2 cm, d'autres prélèvements seront orientés en fonction de l'aspect macroscopique.

B. Histologie standard:

Les prélèvements sont fixés au formol à 10%.

- Ils sont inclus en paraffine après une étape d'embrochage préalable par passage de chaque prélèvement dans une série de solvants organiques qui déshydratent et dissolvent les graisses figurées intratissulaires permettant l'imprégnation de paraffine dans le tissu.
- Les prélèvements sont coupés grâce à un microtome comportant un rasoir. Ainsi des coupes de 4 à 5 microns d'épaisseur sont obtenues. La coupe est ensuite étalée sur lames de verre.
- Le tissu est coloré à l'aide de colorants basiques. La coloration usuelle est trichromique associant un colorant nucléaire (hématéine, hématoxyline), un colorant cytoplasmique (Eosine, érythrosine) et souvent un colorant du tissu conjonctif (Safran).
- La coupe ainsi colorée, est alors protégée définitivement par une lamelle de verre collée à l'aide d'un produit synthétique transparent.

C. Immunohistochimie :

C'est une réaction antigène/anticorps (Ag/ Ac), l'antigène correspond au tissu prélevé comportant la lésion. L'anticorps permet un phénotypage du liposarcome.

Les anticorps spécifiques (Ac primaires) sont polyclonaux ou monoclonaux.

L'anticorps polyclonal reconnaît divers antigènes de la protéine à détecter. L'anticorps monoclonal correspond à une population d'Ac identiques dirigés contre le même site antigénique d'une protéine.

La spécificité des anticorps monoclonaux est supérieure à celles des polyclonaux mais leur sensibilité peut être inférieure.

Quelques principales difficultés d'interprétation des résultats des techniques IHC :

- ü Une fixation prolongée peut détruire les antigènes et peut augmenter les marquages non spécifiques (nucléaire par exemple) ainsi que le bruit de fond.
- ü L'absence d'expression ou une expression faible peut être liée à la dénaturation ou au masquage des antigènes.
- ü Le bruit de fond peut être dû aussi au marquage d'autres composants de l'antigène contre lequel l'anticorps est dirigé (nécrose, espaces intercellulaires, fibres de collagène) ou à un déparaffinage incomplet.

1. L'anti-protéine S100 :

C'est l'anticorps le plus ancien et le plus utilisé malgré sa faible spécificité.

Il est très sensible mais peu spécifique. L'anticorps polyclonal donne un marquage moins propre que l'anticorps monoclonal qui est suffisamment sensible.

Le marquage est cytoplasmique et nucléaire.

2. Anticorps spécifiques de MDM2 et de CDK4 :

Le marquage par l'anticorps MDM2 se traduit par une positivité nucléaire. Il existe une positivité hétérogène au sein du même territoire.

Le marquage nucléaire par l'anticorps anti-CDK4 est souvent plus diffus que le marquage par l'anticorps anti-MDM2.

L'immunodétection de MDM2 et de CDK4 sur tissus fixés constitue, de façon fiable, un témoin indirect de l'amplification de 12q15 caractérisant les liposarcomes [4].

3. Anticorps spécifiques de C-JUN :

L'immunomarquage de C-JUN est habituellement un marquage nucléaire assez homogène d'une cellule tumorale à l'autre. Il est très sensible mais peu spécifique.

Il ne présente pas d'intérêt en pratique diagnostique à l'heure actuelle. Ce type d'analyse pourrait prendre tout son intérêt dans la perspective de thérapies spécifiquement dirigées contre C-JUN. [1]

D. Techniques de cytogénétique et de biologie moléculaire :

Le motif de demande d'avis et de complément d'investigation moléculaire le plus fréquent est représenté par la distinction entre les liposarcomes bien différenciés et les lipomes profonds, les lipomes infiltrants ou présentant des caractéristiques histologiques particulières (atypies, cellules fusiformes, etc.).

Cette détection peut notamment être réalisée par FISH sur coupes tissulaires congelées [1] ou fixées en formol, ou encore par PCR quantitative [2].

RESULTATS

I. Épidémiologie :

A. Répartition en fonction de l'âge :

L'âge de nos malades varie entre 20ans et 70ans, avec une moyenne d'âge de 45ans.

B. Répartition en fonction du sexe :

On a remarqué une prédominance masculine avec 7 hommes soit 70% des cas, pour 3 femmes soit 30 % des cas.

Le sexe ratio est de 0,4.

Le graphique suivant montre la répartition des liposarcomes selon le sexe.

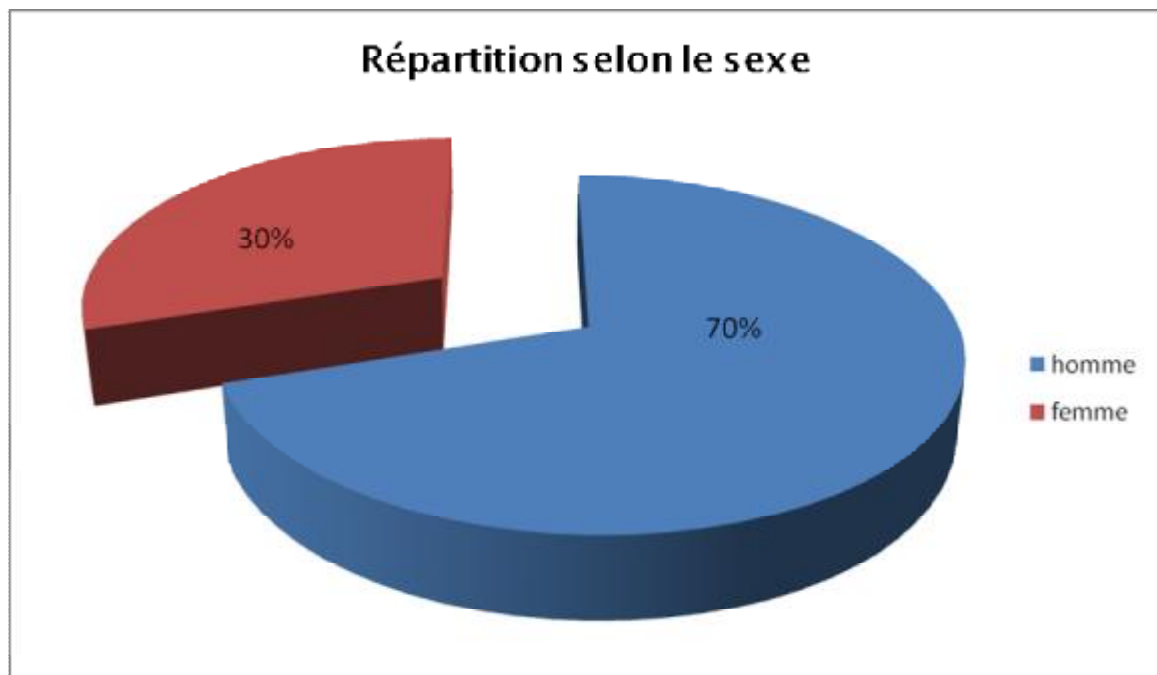


Figure 1 : répartition selon le sexe.

C. Répartition selon la localisation :

La localisation la plus fréquente était au niveau des extrémités avec 5 cas soit, 50 % (4 cas au niveau de la cuisse, et un cas au niveau de la face interne du genou).

On a retrouvé également des localisations au niveau du rétropéritoine, en intrapéritonéal, dans la région inguinale, dans la région scapulaire, et au niveau du sein droit.

Le graphique suivant montre la répartition des liposarcomes selon leurs localisations.

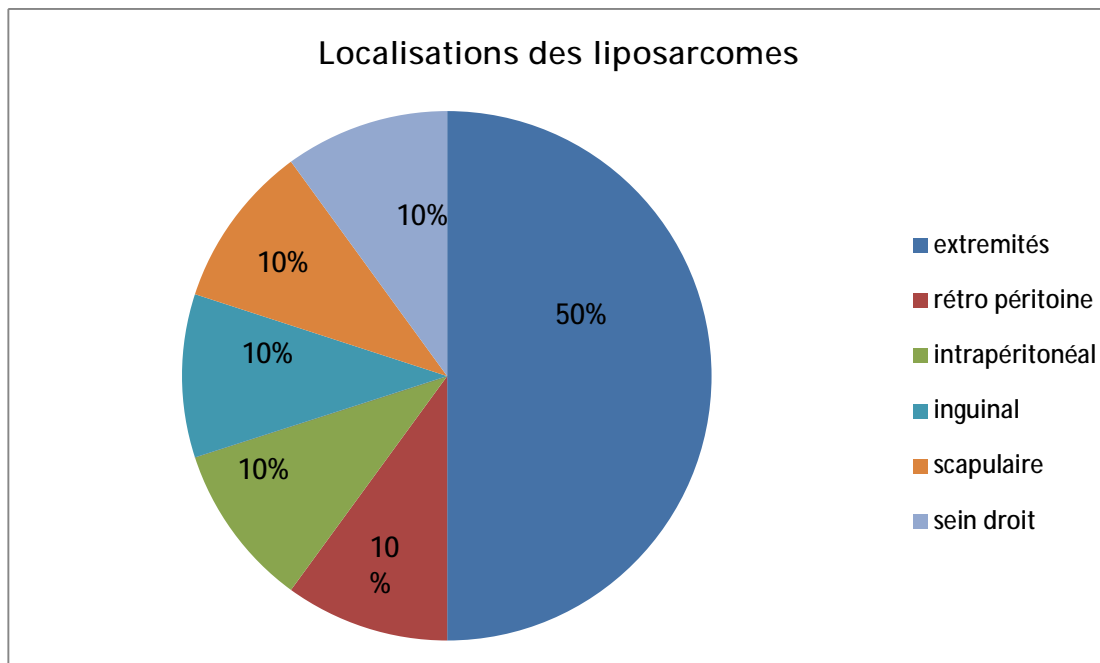


Figure 2 : répartition selon la localisation.

II. Le délai du diagnostic :

L'intervalle de temps moyen entre l'apparition des premiers symptômes cliniques et la confirmation du diagnostic des liposarcomes était de 26 mois, avec des extrêmes allant de 6 mois à 4ans.

Le plus bref délai concernait le liposarcome inguinal.

Le plus long délai (4 ans) concernait la localisation au niveau des membres (trois cas au niveau de la cuisse et un cas au niveau du genou).

Le délai diagnostique pour le liposarcome du sein, le liposarcome rétropéritonéal ainsi que le liposarcome scapulaire était d'un an

Tableau 1 : le délai du diagnostic

Cas de liposarcome	Localisations	Délais du diagnostic
1	Face interne du genou	4 ans
2	Cuisse gauche	18 mois
3	Cuisse gauche	4 ans
4	Cuisse droite	4 ans
5	Cuisse droite	4 ans
6	Inguinale	6 mois
7	Scapulaire	1 an
8	Rétro péritoine	1 an
9	Intra péritonéale	6 mois
10	Sein droit	1 an

III. La clinique:

A. Signes fonctionnels:

Le maitre symptôme était l'apparition d'une tuméfaction, présente chez 8 patients soit 80 % des cas.

Cette tuméfaction était associée à la douleur chez la moitié cas et isolée chez l'autre moitié.

Deux cas, ont présenté des troubles digestifs à type de vomissements, douleur et ballonnement abdominal soit 20 % des cas. Et il s'agissait des liposarcomes de localisation intra et rétro péritonéale.

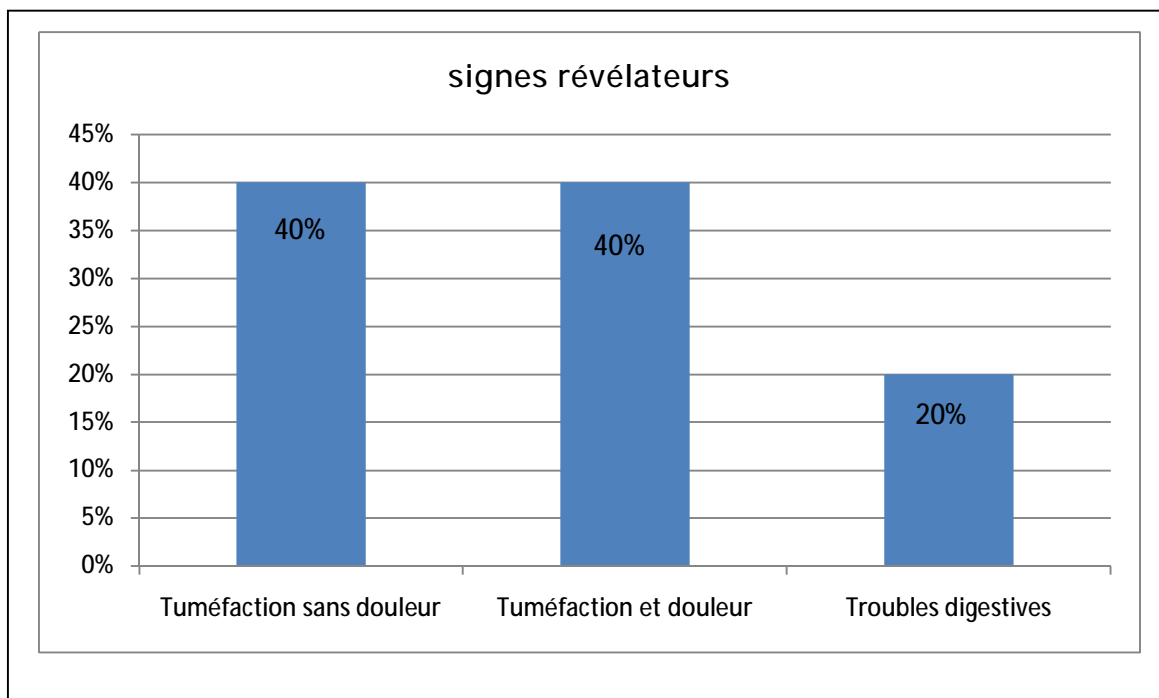


Figure 3 : signes révélateurs du liposarcome.

B. L'examen physique :

L'examen physique commence par un bon examen de la masse tumorale ;

- Pour les liposarcomes des membres, l'examen a mis en évidence des masses de consistance ferme mobiles, sans signes inflammatoires en regard,

associées à une douleur dans la moitié des cas, et à une circulation veineuse collatérale dans un seul cas. La taille tumorale variait de 6 à 15 cm.

- Pour le liposarcome scapulaire, la masse était de consistance ferme, sans signes inflammatoires en regard, mesurant 10 cm de grand axe.
- Pour le liposarcome du sein ; l'examen a objectivé une asymétrie et une tuméfaction globale du sein droit prenant les quatre quadrants , dure, douloureuse, mobile par rapport au plan profond , adhérente au plan superficiel et faisant 8 cm de grand axe. Ceci était associé à une circulation veineuse collatérale sans écoulement mamelonnaire.

L'examen clinique général a permis de retrouver un syndrome d'épanchement pleural gauche et une ascite de moyenne abondance associée à une circulation veineuse collatérale chez un seul patient présentant un liposarcome intrapéritonéal.

L'examen clinique général chez les autres patients ne présentait aucune anomalie, notamment les aires ganglionnaires étaient libres.

IV. Bilan radiologique :

La radiographie standard a été réalisée chez un patient, présentant un liposarcome de la cuisse, soit 10% des cas, et a objectivé un processus tumoral au dépend des parties molles sans atteinte osseuse.

Dans le cadre du bilan d'extension ; 9 malades ont bénéficié d'une radiographie thoracique.

8 malades avaient une radiographie thoracique normale, et un malade présentait un syndrome d'épanchement pleural gauche.

L'échographie a été réalisée dans un but diagnostique chez deux malades, soit 20% des cas. Elle a objectivé une masse sous aponévrotique de densité graisseuse, au niveau de la région scapulaire, sans signes de malignité.

Elle a également permis de réaliser des biopsies échoguidées pour le liposarcome intra péritonéal.

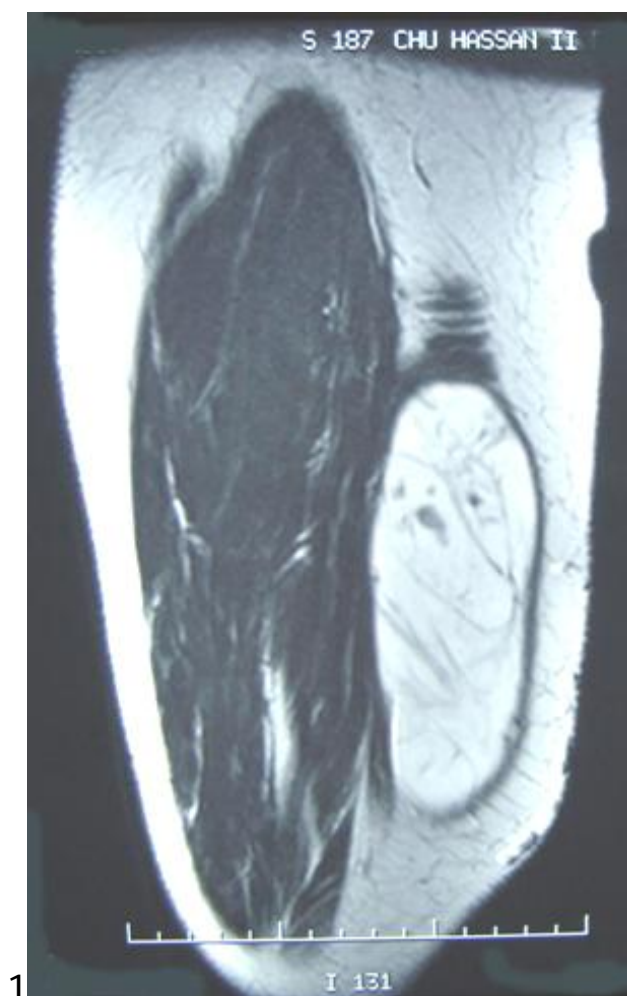
Elle a été réalisée dans le cadre du bilan d'extension chez trois patients.

La tomodensitométrie a été réalisée dans quatre cas, soit 40% des malades.

Ella a contribué au diagnostic des liposarcomes de localisation abdominale (intra et rétro péritonéale), ainsi qu'à ceux ayant une localisation au niveau des membres.

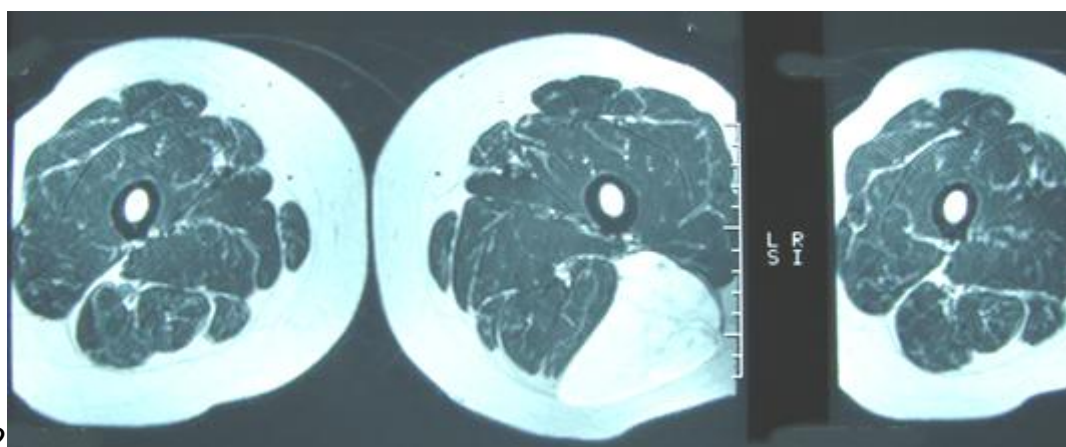
L'IRM a été réalisée chez trois patients soit 30% des malades, présentant des liposarcomes du genou, de la cuisse et de région inguinale.

L'échographie Doppler a été réalisée chez un seul malade.



1

Figure 4 : IRM en coupe coronale en T2, montrant une masse graisseuse de la partie externe de la cuisse gauche extra musculaire en hyper signal et hétérogène.



2

Figure 5: liposarcome myxoïde de la cuisse gauche.

IRM : Coupe axiale après injection de produit de contraste : masse en hyper signal de la cuisse gauche extra musculaire.

V. Caractéristiques anatomopathologiques :

A. Prélèvements biopsiques :

8 malades ont bénéficié d'une biopsie avant le geste thérapeutique, une d'entre elles était échoguidée.

Le liposarcome scapulaire et le liposarcome du sein n'ont pas été biopsiés avant le geste thérapeutique.

L'examen de la pièce opératoire a permis de recueillir les résultats suivants :

B. Aspects macroscopiques :

La taille de la masse variait de 8 cm à 37 cm de grand axe.

Le poids de quelques grammes à 2Kg 800.

Tableau 2: Aspects macroscopiques des liposarcomes selon leurs localisations

Cas	Siège	Taille (grand axe en cm)	Poids	Aspect	Remaniements dysmorphiques
1	Face interne du genou	28 cm	1, 5 Kg	Masse lobulée encapsulée hétérogène	Alternance zones graisseuses et fasciculées
2	Cuisse gauche	16 cm	1 Kg	Bien limitée Encapsulée Blanc jaunâtre Lobulée	Remaniements myxoïdes
3	Cuisse gauche	19 cm	1,3 Kg	Surface bosselée Bien limitée en périphérie	Foyers d'hémorragie et de nécrose
4	Cuisse droite	10 cm	–	blanchâtre hétérogène	Remaniements myxoïdes
5	Cuisse droite	26 cm	2 Kg	Encapsulée multinodulaire blanc jaunâtre hétérogène	Remaniements myxoïdes
6	inguinal	8 cm	0,5 Kg	Bien encapsulée brun jaunâtre	Remaniements myxoïdes et gélatineux
7	Scapulaire (cutané)	10 cm	50 g	Aspect lobulé Jaunâtre homogène	Sans remaniements hémorragiques ni nécrotiques : 0
8	Rétro péritonéal	30 cm	2 Kg 800 g	Aspect lobulé jaunâtre homogène	0
9	Intra péritonéal	37cm	Non disponible	Fragments biopsiques de 0,3 cm.	Non disponibles
10	Sein droit	15 cm	30 g	Tumeur bien limitée	Remaniements hémorragiques et nécrotiques

Pour le liposarcome intrapéritonéal, la taille tumorale a été appréciée d'après les données de l'imagerie (TDM abdominale). Les renseignements concernant le poids et l'aspect macroscopique ne sont pas disponibles. Seule une biopsie a été réalisée, le diagnostic de liposarcome sclérosant a été porté sur des fragments de 0,3 cm.

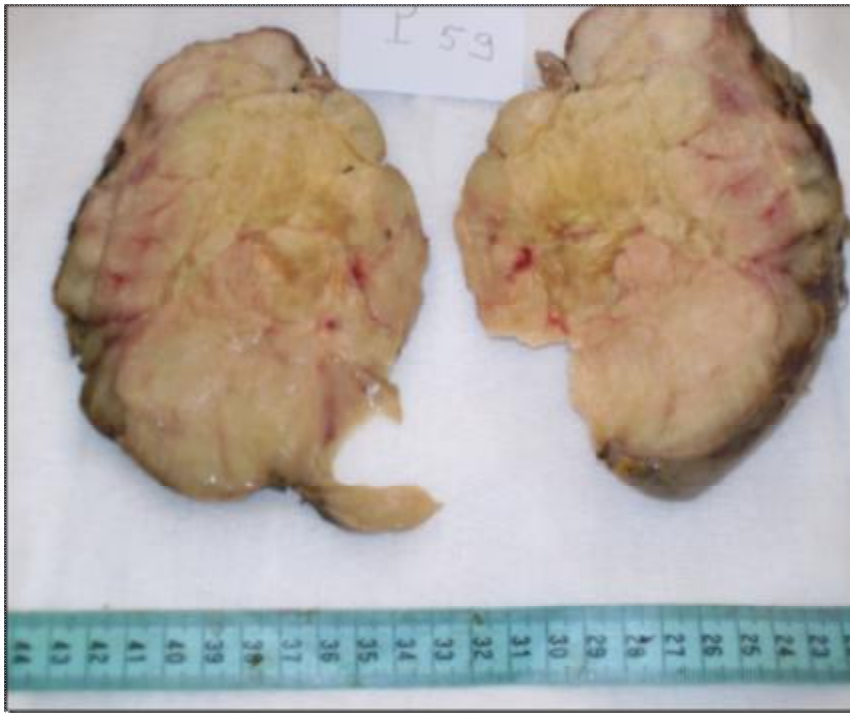


Figure 6 : Tumeur rétropéritonéale, la pièce de résection tumorale adressée fixée pèse 2kg800 et mesure 30x24x12cm. Elle montre à la coupe un aspect homogène avec des remaniements myxoïdes et fibreux.

ICONOGRAPHIE DU SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE CHU HASSAN II FES.

C. Aspects Microscopiques :

Ø Le type histologique :

Le type histologique le plus fréquemment retrouvé est le liposarcome bien différencié /dédifférencié chez 6 patients soit 60% des cas, réparti comme suit :

- Le liposarcome bien différencié dans quatre cas, soit 40%.
- Le liposarcome dédifférencié dans deux cas, soit 20%.

Suivi par le liposarcome myxoïde/à cellules rondes dans quatre cas, soit 40%.

Le liposarcome pléomorphe n'a pas été retrouvé dans notre série.

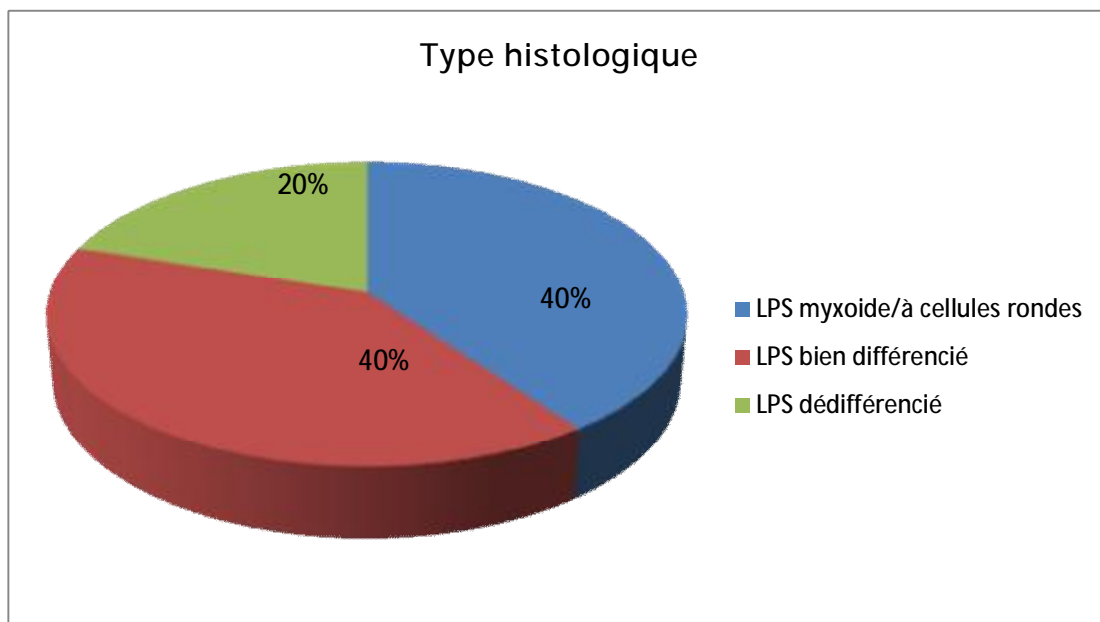


Figure 7: fréquence des liposarcomes selon le type histologique.

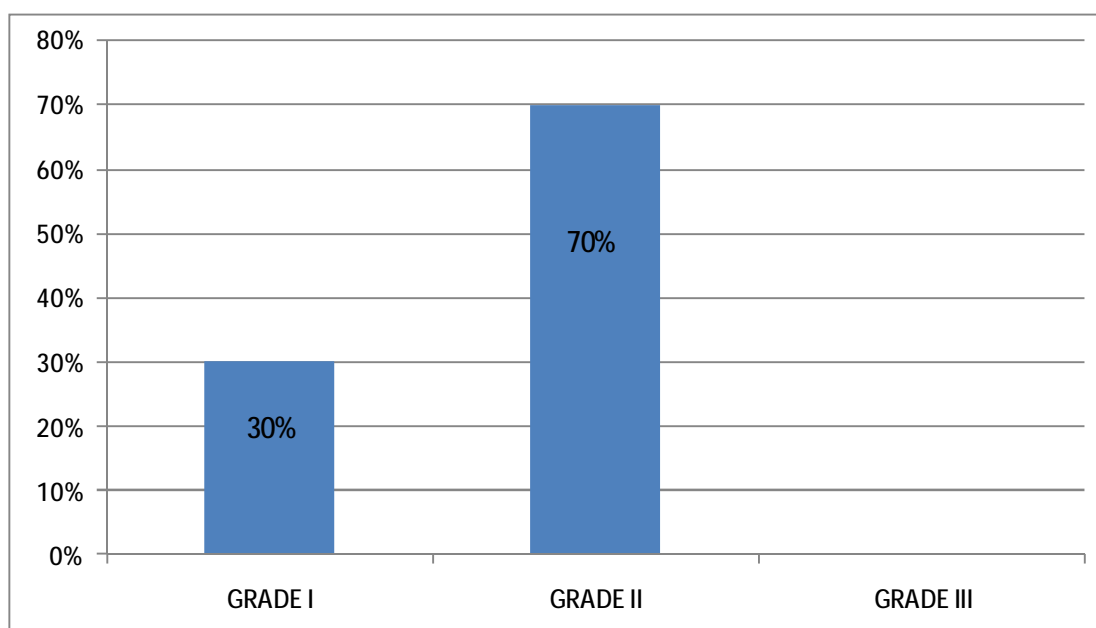
Ø Le grade histo-pathologique :

Le tableau suivant décrit la répartition des types histologiques des liposarcomes selon les cas et leurs grades FNLCC.

Tableau 3 : les types histologiques et leurs grades FNLCC selon les cas des liposarcomes.

Cas	Localisation	Type histologique	Grade FNLCC
1	Face interne du genou	LPS myxoïde (30% de cellules rondes)	II
2	Cuisse gauche	LPS myxoïde	I
3	Cuisse gauche	LPS bien différencié (Lipoma- like)	II
4	Cuisse droite	LPS bien différencié	I
5	Cuisse droite	LPS myxoïde (40% de cellules rondes)	II
6	inguinale	LPS myxoïde pur	II
7	scapulaire	LPS bien différencié Sclérosant	I
8	rétropéritonéale	LPS dédifférencié	II
9	Intra péritonéale	LPS bien différencié sclérosant	II
10	Sein droit	LPS dédifférencié	II

7 cas présentaient un grade FNLCC II soit 70 %, et 3 cas présentaient un grade FNLCC I soit 30%.



Graphique 8: fréquence de grades FNLCC.

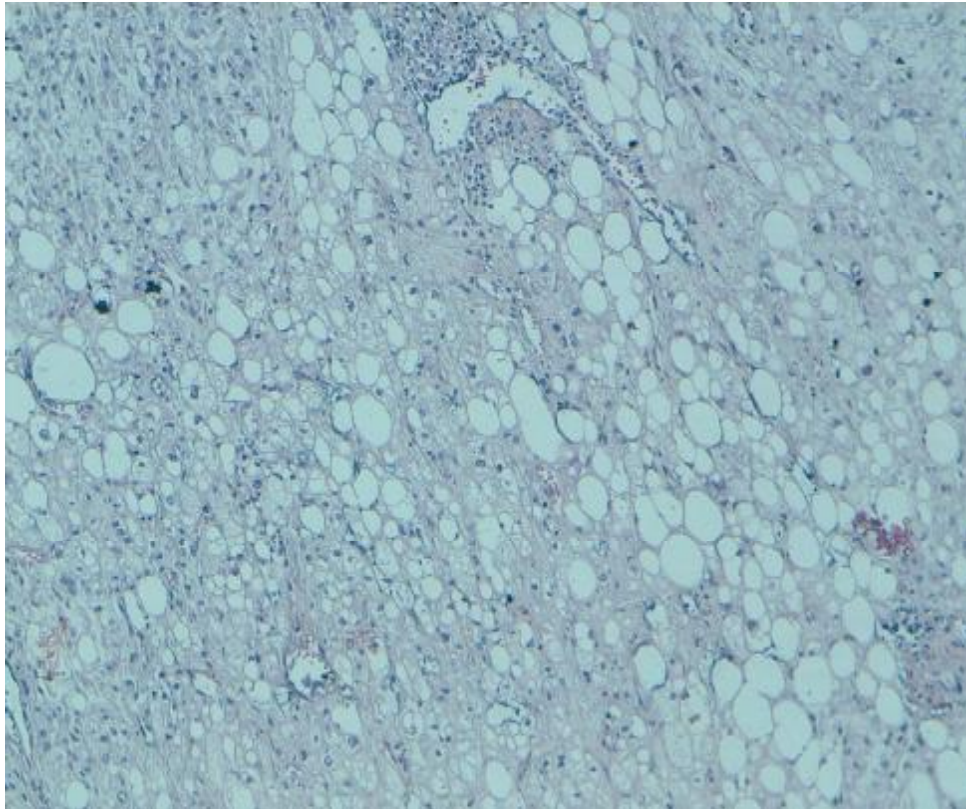


Figure 9 : Liposarcome bien différencié sclérosant : Zones d'adipocytes matures traversées par des bandes fibromyxoïdes(HESx10)

ICONOGRAPHIE DU SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE CHU HASSAN II FES.

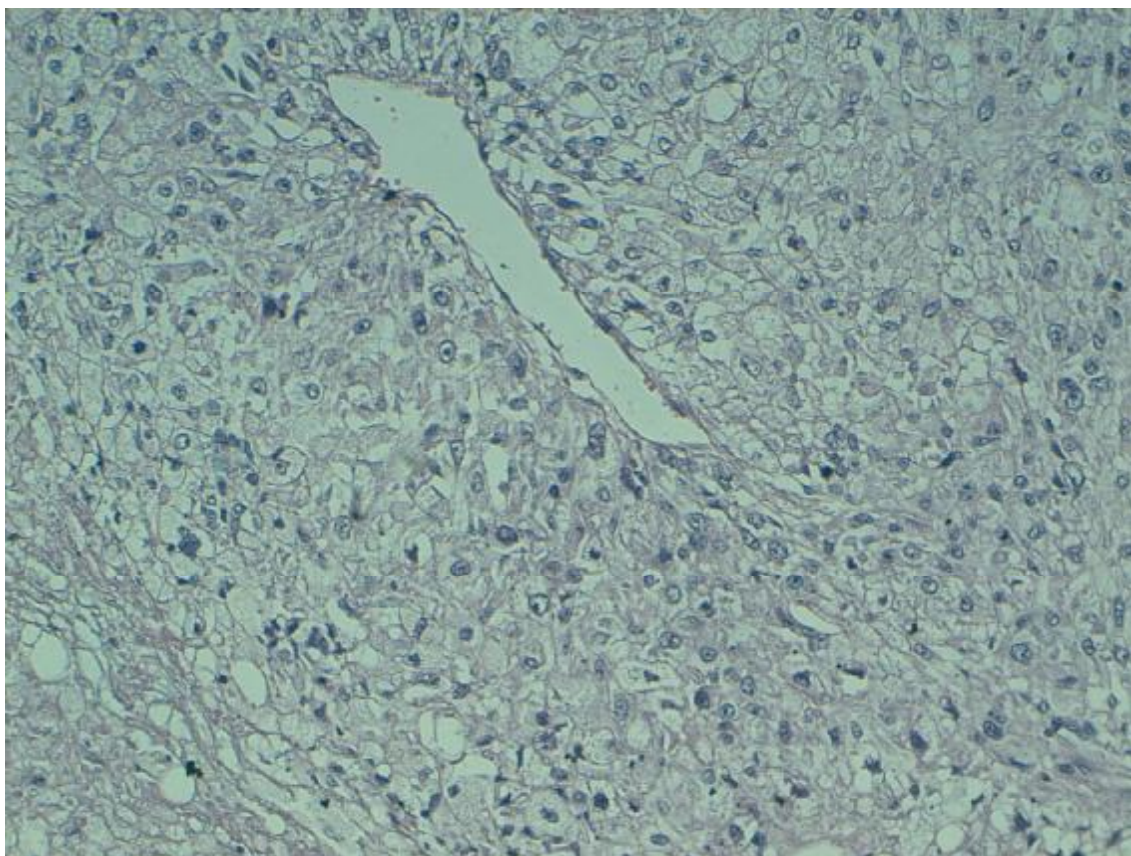


Figure 10 : liposarcome dédifférencié (HESx10)

ICONOGRAPHIE DU SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE CHU HASSAN II FES.

D. Immunohistochimie :

Une étude immunohistochimique complémentaire a été réalisée chez deux patients.

Pour le liposarcome scapulaire, dont le type histologique était un liposarcome bien différencié sclérosant, l'anticorps anti MDM2 était positif.

Le liposarcome du sein a été complété par une recherche de récepteurs hormonaux qui était négative.

L'étude moléculaire n'a été réalisée chez aucun de nos malades.

VI. La prise en charge thérapeutique :

A. La chirurgie :

Neuf malades ont bénéficié d'un traitement chirurgical, qui consistait à réaliser une exérèse tumorale large.

Aucun cas n'a bénéficié d'une amputation d'un membre.

La patiente qui présentait un liposarcome du sein droit a bénéficié d'une mastectomie droite associée à un curage ganglionnaire.

B. La radiothérapie :

Tous les malades ont été adressés pour complément de radiothérapie à l'institut national d'oncologie à Rabat.

C. La chimiothérapie :

Deux patients ont présenté une récurrence locale et ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante.

Elle a été proposée à titre palliatif chez un seul cas de liposarcome métastatique.

VII. Evolution :

On a observé deux cas de récurrence locale :

- Le patient présentant un liposarcome de la face postérieure de la cuisse droite, a récidivé au même niveau après un délai de 2ans.
- Le patient présentant un liposarcome de la région inguinale a récidivé après un délai de 3ans.

Les métastases étaient retrouvées au moment du diagnostic chez un seul malade présentant un liposarcome intrapéritonéal, soit 10% des cas, et il s'agissait de métastase pulmonaire

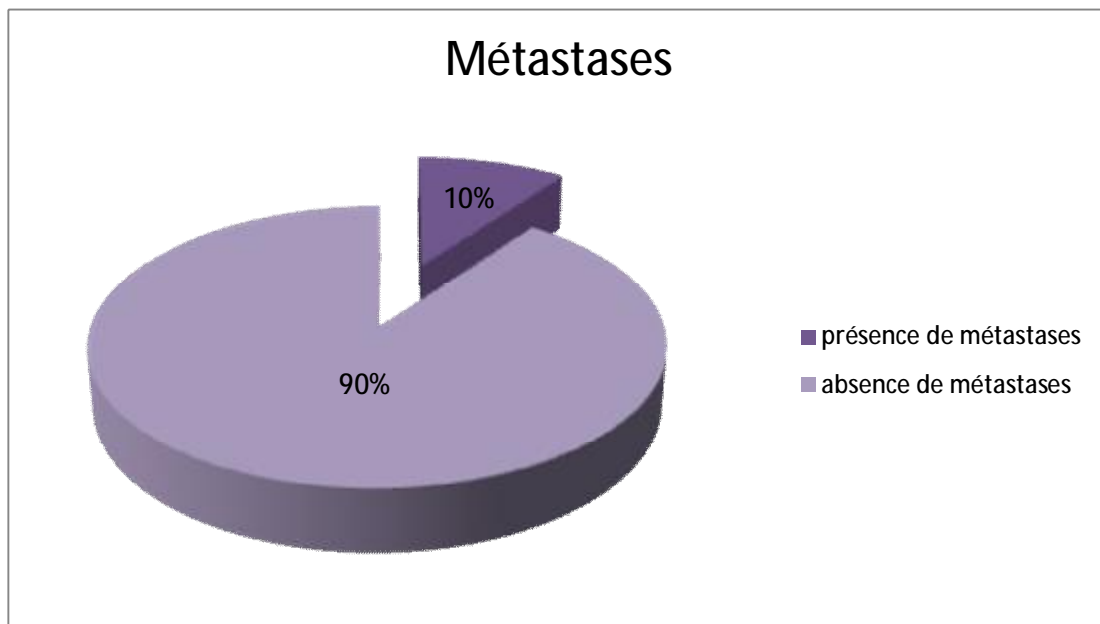


Figure 11 : la fréquence des métastases.

Aucun décès n'a été observé.

Le tableau suivant est un tableau récapitulatif des différents cas étudiés, comprenant l'âge des malades, le sexe, la localisation de la tumeur, la taille tumorale, le type histologique, le grade FNCLCC, les marges chirurgicales et enfin l'évolution.

Tableau 4 : tableau récapitulatif des facteurs pronostics et de l'évolution des cas de liposarcomes étudiés.

Cas	Localisation	Age (ans)	Sexe	Taille tumorale (grand axe)	Type histologique	Grade FNLCC	Marges de résection	Evolution
1	Face interne du genou	52	M	28 cm	LPS myxoïde (30% de cellules rondes)	II	Saines	Bonne
2	Cuisse gauche	29	F	16 cm	LPS myxoïde	I	Passent au contact de la tumeur	Bonne
3	Cuisse gauche	60	M	19 cm	LPS bien différencié (Lipoma- like)	II	Non précisé	Bonne
4	Cuisse droite	33	F	10 cm	LPS bien différencié	I	Non Précisé	Bonne
5	Cuisse droite	42	M	26 cm	LPS myxoïde (40% de cellules rondes)	II	Saines	Récidive après 2 ans
6	Région inguinale	20	M	8 cm	LPS myxoïde pur	II	Limites latérales saines. Limites profondes à 1mm	Récidive après 3 ans
7	Région scapulaire	40	M	10 cm	LPS bien différencié Sclérosant	I	Non précisé	Bonne
8	Rétro péritoine	50	M	30 cm	LPS dédifférencié	II	Non précisé	Bonne
9	Intra Péritoine	70	M	37 cm	LPS bien différencié sclérosant	II	Abstention chirurgicale	Métastase pulmonaire
10	Sein droit	60	F	15 cm	LPS dédifférencié	II	Saines	Bonne

DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE :

1. Fréquence de survenue :

Les liposarcomes représentent 20% des sarcomes des tissus mous et 1% de l'ensemble des tumeurs malignes [3]. Dans notre contexte, ils représentent 15,5 % de tous les sarcomes.

Il est difficile de savoir exactement combien de cas de liposarcomes ont été répertoriés. En effet la plupart des études effectuées n'ont porté que sur un nombre limité de malades, et toutes n'ont pas été publiées. On peut cependant avoir une idée de cette fréquence grâce à quelques grands hôpitaux qui ont pu revoir un nombre de cas plus important.

En particulier, l'étude de la « Mayo clinic » [4] qui rapporte 331 cas de liposarcomes (211 cas de liposarcomes d'origine osseuse ou musculaire et 120 cas de liposarcomes d'origine médiastinale ou rétropéritonéale) sur 71 ans, soit environ 4,6 cas par an toute origine confondue. (3 cas par an pour les liposarcomes osseux ou musculaires, et environ 1,7 cas par an pour les liposarcomes médiastinaux ou rétropéritonéaux).

Une autre étude, celle du Mémorial Hôpital de New-York [5] qui sur une période de 25 ans a recensé et traité 249 cas de liposarcomes, soit environ 10 cas par an, dont 34 cas de liposarcomes rétropéritonéaux et 83 cas de liposarcomes des extrémités, les autres localisations étaient plus rares.

L'étude de l'hôpital de l'université de Pennsylvanie [6] a retrouvé 50 cas de cette tumeur, sur une période de 17 ans, soit cette fois environ 2,9 cas par an.

Par conséquent la fréquence de survenue des liposarcomes dans de grands centres spécialisés semble se situer entre un minimum d'environ 3 à 10 cas par an, avec une moyenne aux alentours de 5 cas par an, toute origine confondue.

Notre étude a retrouvé 10 cas de liposarcomes sur une période de 6 ans soit environ 1,7 cas par an. Ce qui est légèrement inférieure à la fréquence retrouvée dans la littérature.

2. Age de survenue :

Leur survenue chez l'enfant est exceptionnelle. Ils sont essentiellement diagnostiqués chez l'adulte, avec un pic de fréquence entre 40 et 60 ans. [7]

L'âge moyen de nos patients rejoint celui des différentes séries. (Tableau 4)

Tableau 5 : Age moyen de survenue des liposarcomes dans différentes séries.

Auteurs	Moyenne d'âge
KILPATRICH [8]	48 ans
CHANG [9]	50 ans
Notre série	45 ans

3. Sexe ratio :

La prédominance masculine est retrouvée par la plupart des auteurs avec une sex-ratio qui varie de 55% à 66%. [5]

Dans notre série, on note également une prédominance masculine, avec une sex-ratio de 40%. Ce qui rejoint les données de la littérature.

4. Localisation :

Les liposarcomes peuvent être observés n'importe où, mais à l'inverse des lipomes la plupart se développe dans les structures profondes et sont très rares dans les tissus sous cutanés [10] [11] et avec une prédilection pour les extrémités [9].

La partie proximale des membres prédomine sur la partie distale, et les membres inférieurs prédominent sur les membres supérieurs [10].

Les régions les plus affectées sont donc par ordre de fréquence :

- Les extrémités inférieures,
- Le rétropéritoine et médiastin,
- Les épaules,
- Le creux poplité,
- La région mésentérique.

Il peut également se localiser de façon exceptionnelle au niveau :

- De l'espace épidural,
- Du sein,
- Du cordon spermatique,
- De la mandibule.

La répartition de nos liposarcomes rejoint celle de la littérature avec une prédilection pour la cuisse.

On rapporte dans notre série des localisations très rares de liposarcome tel que le liposarcome du sein.

II. ETIOPATHOGENIE

A. Radiations ionisantes : [12]

Les Liposarcomes en territoire irradié sont habituellement de haut grade de malignité : par exemple, dans la série de Brady *et al.* [13], moins de 6 % d'entre eux sont de grade 1.

En règle générale, ces Liposarcomes en territoire irradié se développent en bordure du champ d'irradiation. L'intervalle entre les deux tumeurs est en moyenne de 10 ans, avec des extrêmes de 2 à 67 ans maximum [13, 14, 15].

Quatre facteurs semblent influencer le risque de sarcome en territoire irradié : la dose administrée, la chimiothérapie associée, l'âge au moment de l'irradiation et une prédisposition génétique associée.

Dans notre série, aucun de nos malades n'a été antérieurement irradié.

B. Lésions préexistantes :

Peter Kristensen et Hanne Kryger rapportent en 1977 un cas de liposarcome du sein survenu chez une femme porteuse d'une dysplasie et d'un fibroadénome du même sein. D'autres auteurs (Anderson et Krafouni en 1972) ont également cité le développement de liposarcomes là où existaient précédemment des tumeurs bénignes type fibroadénome. [16]

La possibilité de dégénérescence en liposarcome des lipomes a été discutée par de nombreux auteurs et l'on est arrivé au consensus suivant : la majorité des liposarcomes sont des tumeurs qui se développent « de novo ». Ce n'est que très exceptionnellement qu'un liposarcome se développe à partir d'un lipome préexistant, et dans ces cas très rares, les patients présentent alors de multiples lipomes. [17]

Dans notre série, les malades ne présentaient aucune lésion préexistante.

C. Facteurs environnementaux :

Le rôle des facteurs environnementaux et professionnels (effet potentiel des pesticides herbicides, des dioxines, phénols etc.) ainsi que l'implication de virus oncogènes sont également évoqués. Mais le poids de chacun de ces facteurs étiologique est très mal défini.

III. CLASSIFICATION DES LIPOSARCOMES :

A. Classification OMS 2002 des liposarcomes: [18]

Des avancées importantes, avec des conséquences immédiates pour l'aide au diagnostic, ont été réalisées ces dernières années dans la caractérisation génétique des liposarcomes [13], et ceci a été à la base d'une nouvelle classification qui individualise trois entités anatomo-pathologiques :

- 1) Les liposarcomes bien différenciés / dédifférenciés ;
- 2) Les liposarcomes myxoïdes et à cellules rondes ;
- 3) Les liposarcomes pléomorphes.

B. Les bases moléculaires de la classification des liposarcomes

- Les liposarcomes bien différenciés / dédifférenciés ont été les mieux caractérisés sur le plan génétique. Les cellules des liposarcomes bien différenciés contiennent des chromosomes surnuméraires géants ou en anneau, de structure complexe, porteurs d'amplifications de différentes régions du génome et notamment, de façon constante, de la région 12q14-15 incluant le gène *MDM2* [19]. De plus, ces chromosomes présentent la particularité d'être dépourvus de séquences alpha satellites centromériques. La région d'amplification s'étend généralement au-delà de *MDM2*, incluant de façon variable des gènes voisins tels que *CDK4*, *SAS*, ou *HMG2*. [20]

La détection de l'amplification de *MDM2* est une bonne aide au diagnostic différentiel par rapport aux lipomes. [21][22]

Les liposarcomes dédifférenciés présentent un profil d'amplification de *MDM2* similaire à celui des liposarcomes bien différenciés, avec une particularité : la présence d'une amplification associée de la région 6q23 incluant le gène *ASK1*, et de la région 1p32 incluant le gène *JUN*, selon des études récentes sur biopuces d'ADN. [2][23] [24]

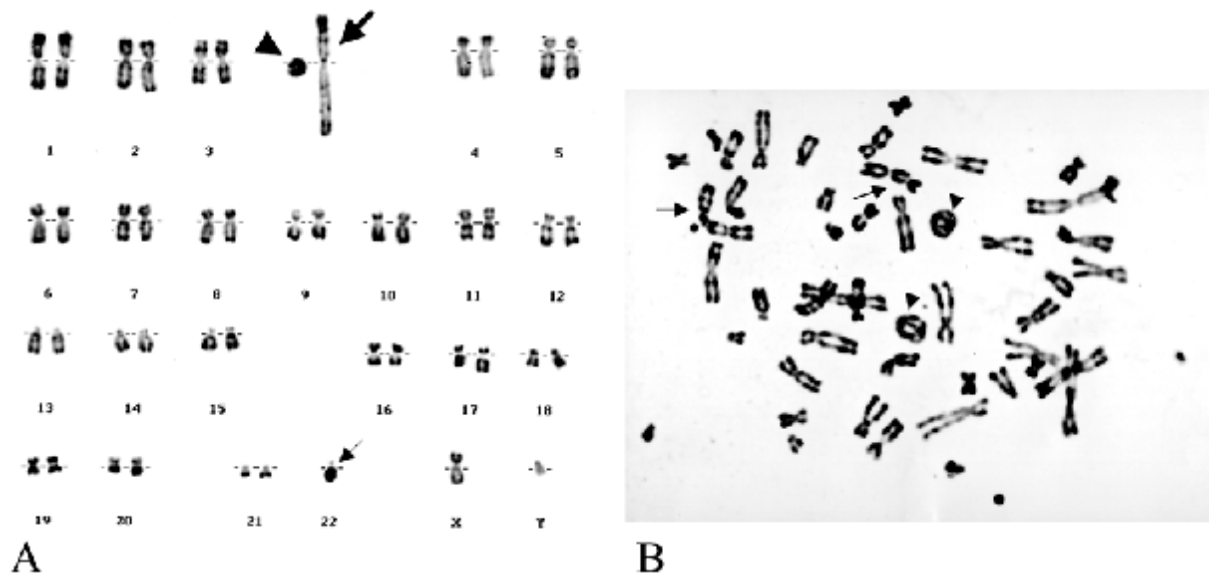


Figure 12 : Anomalies chromosomiques caractéristiques de liposarcomes bien différenciés (coloration des bandes chromatidiennes RHG).

A : Caryotype montrant la présence d'un chromosome en anneau (tête de flèche) et d'un chromosome géant surnuméraire (flèche). On note également dans ce cas une anomalie de structure aléatoire d'un chromosome 22 (flèche fine).

B: Cellule en métaphase montrant la présence de chromosomes en anneau (têtes de flèche) et de nombreuses associations télomériques (flèches). [25]

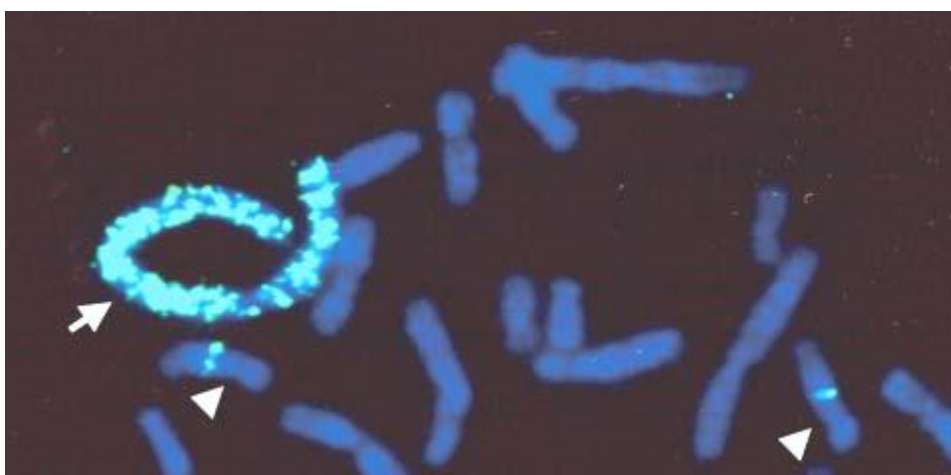


Figure 13 : Détection par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) de l'amplification du gène *MDM2* sur un chromosome géant surnuméraire d'un cas de liposarcome bien différencié. Les têtes de flèche indiquent les deux chromosomes 12 normaux portant respectivement une copie de *MDM2* en 12q15, et la flèche indique le chromosome surnuméraire géant portant une amplification estimée à plus d'une cinquantaine de copies de *MDM2*. [25]

MDM2 :

Le MDM2 est un oncogène impliqué dans un certain nombre de processus tumoraux [26], de nature épithéliale [27,28] ou conjonctive [29,30].

L'amplification de ce gène est constante dans les sarcomes [31,32].

La transcription de ce gène est contrôlée par p53.

P53 est un facteur de transcription responsable de la stabilité cellulaire et génétique de la cellule, en induisant l'apoptose cellulaire et l'arrêt de la division cellulaire pour permettre une réparation de l'ADN.

Le produit de MDM2 est responsable d'un rétrocontrôle négatif de p53 par trois mécanismes :

- une liaison à p53 qui bloque sa fonction de facteur de transcription
- une inhibition de l'export nucléaire de p53
- une fonction d'ubiquitine-ligase favorisant la dégradation intra cytoplasmique de p53.

MDM2 a ainsi un rôle facilitateur du passage G2-M et un rôle inhibiteur de l'apoptose. Une amplification et une surexpression de ce gène sont responsables d'une inhibition de la fonction de p53 sans qu'une délétion ou une mutation de ce gène suppresseur ne soit en cause. [33]

CDK4 :

Le CDK4 est un gène dont le produit interagit avec les cyclines D, RB1 et E2F. Une surexpression de CDK4 va favoriser le passage G1-S. Ce gène est fréquemment co-amplifié avec MDM2 dans les liposarcomes. Ces deux gènes sont localisés sur le bras long du chromosome 12 en 12q15. [33]

MDM2 and CDK4 in the cell cycle

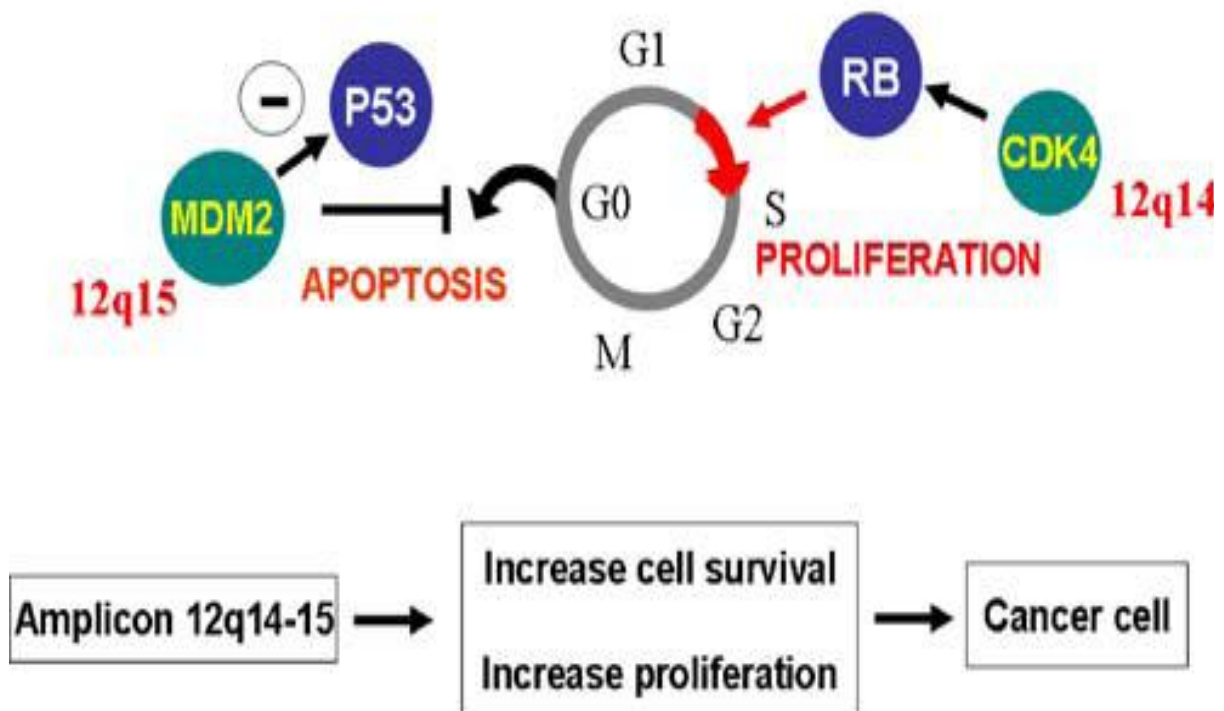


Figure 14 : rôle de MDM2 et de CDK4 dans la genèse tumorale. [2]

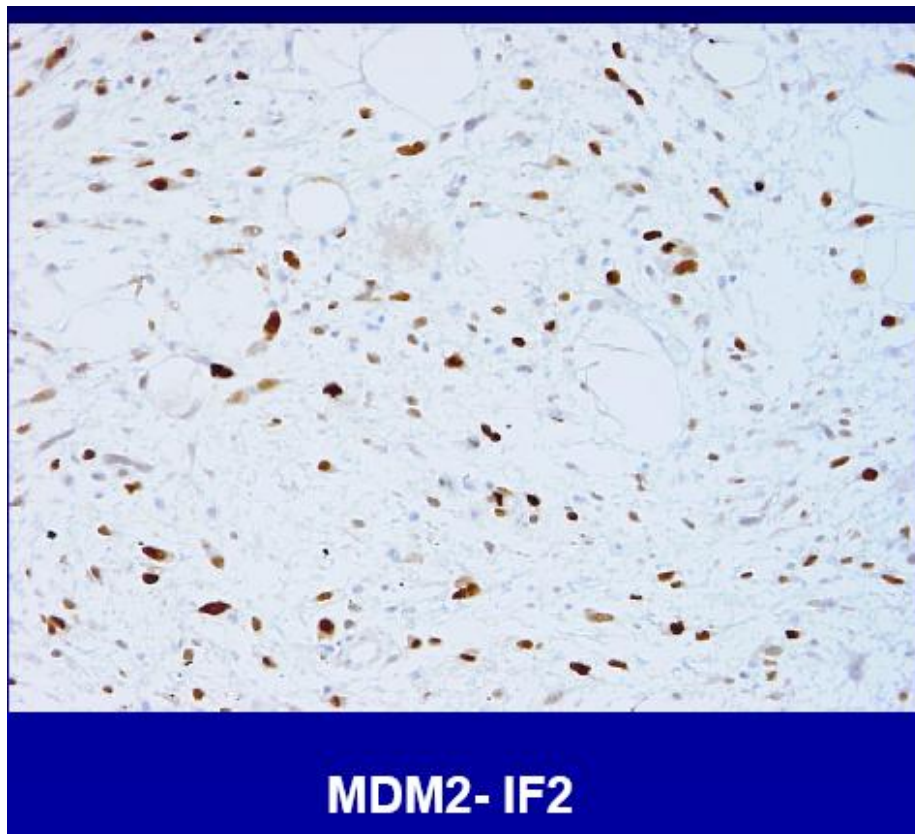


Figure 15 : Immunohistochimie en première approche. [25]

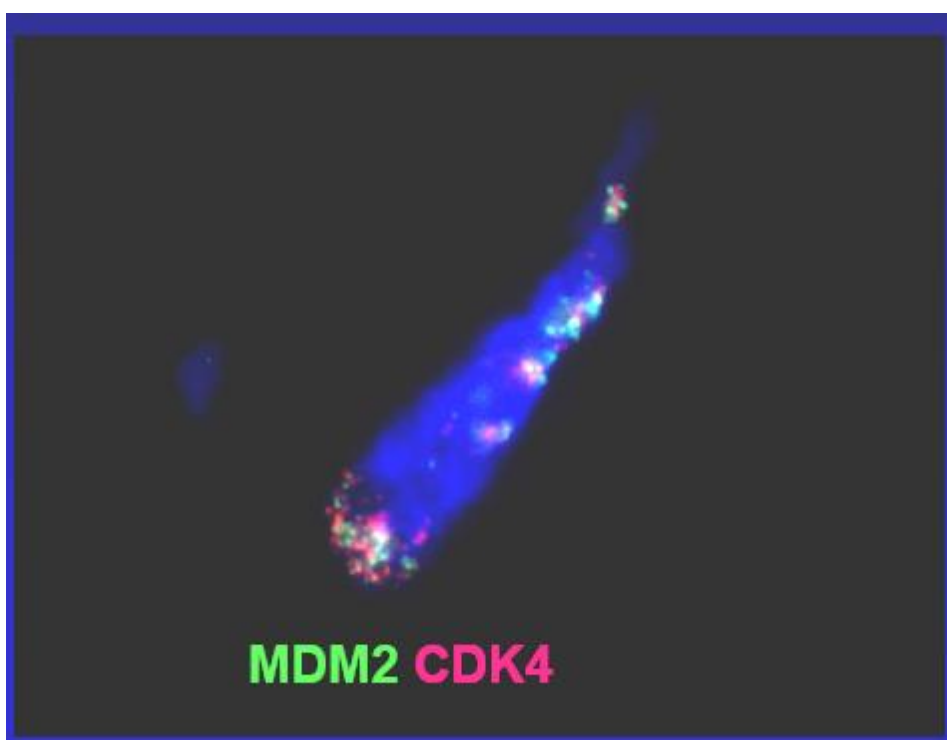


Figure 16 : FISH et Q-PCR pour les cas à problème. [25]

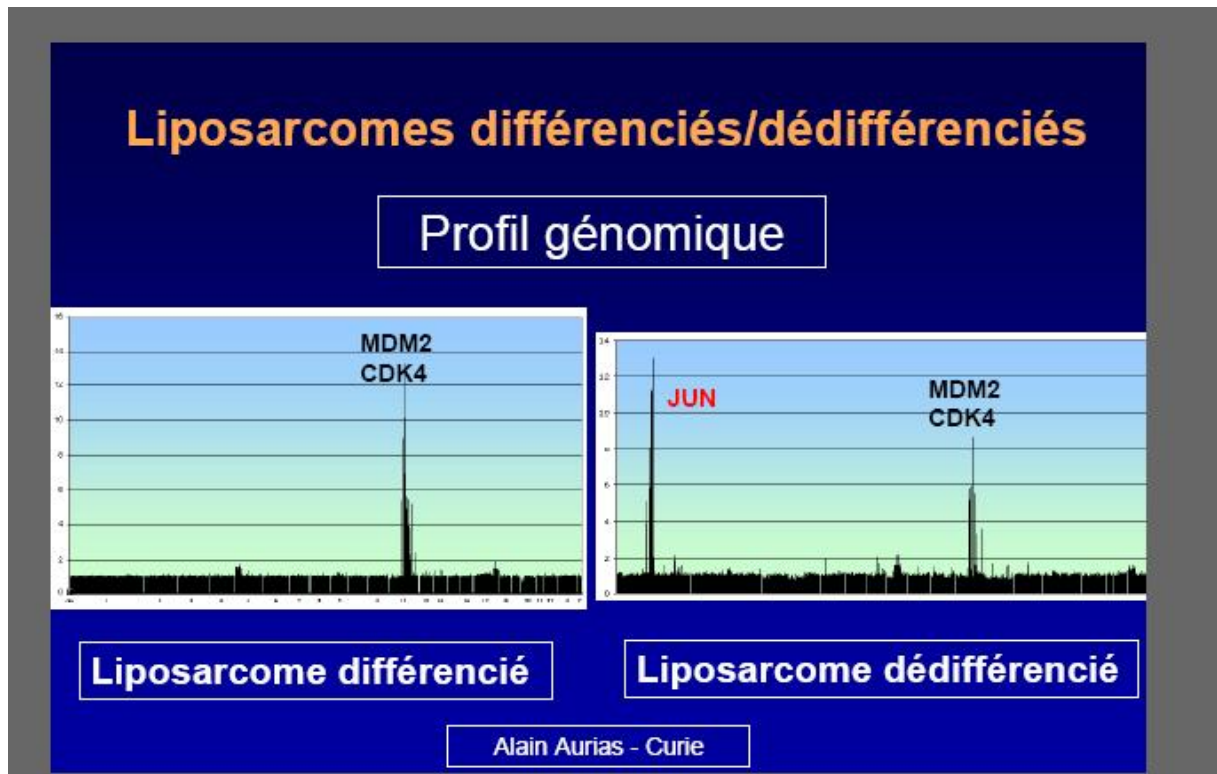


Figure 17 : profil génomique des liposarcomes différenciés et dédifférenciés. L'axe des abscisses correspond aux chromosomes, l'axe des ordonnées à l'amplitude de l'amplification. Les amplicons contiennent les gènes JUN (1p32), MDM2 et CDK4 (12q15). [34]

C-JUN :

Bien que l'oncogène JUN ait été isolé en 1987, et décrit comme impliqué dans de nombreux processus tels que la prolifération cellulaire, la transformation et l'apoptose, il n'a jamais été directement impliqué dans un processus tumoral [35,36]. Une étude récente d'Odette Mariani et Aurias [34] a montré que l'amplification et la surexpression de *JUN* bloquent la différenciation adipocytaire à un stade précoce et que ce phénomène conduit à un phénotype indifférencié et donc beaucoup plus agressif de ces liposarcomes. [37]

Le locus portant ce gène, situé en 1p32, est amplifié dans environ la moitié des liposarcomes dédifférenciés.

L'analyse de l'expression des gènes séquentiellement induits lors de la différenciation adipocytaire (SREBP1, C/EBP β , C/EBP α , PPAR γ 2, LPL et adiposine) [34] montre que ces liposarcomes indifférenciés sont bloqués à un stade précoce de la différenciation adipocytaire.

En effet, ces tumeurs expriment les marqueurs précoces de la différenciation adipocytaire (SREBP1 et C/EBP β), mais aucun des marqueurs exprimés plus tardivement. La différenciation adipocytaire semble donc bloquée dans ces tumeurs au niveau de l'induction de C/EBP α par C/EBP β . Cette observation conduit à penser que JUN pourrait bloquer la différenciation adipocytaire en interférant avec C/EBP β , et ainsi l'empêcher d'induire l'expression de ses gènes cibles. [34]

Ces résultats constituent un point de départ important en vue d'un développement de tests diagnostiques ainsi que d'une thérapie ciblée de ces liposarcomes indifférenciés. [37]

La figure suivante illustre le mécanisme de dédifférenciation des liposarcomes : l'amplification et la surexpression des gènes ASK1 et JUN active JUNK MAPkinase, ce qui entraîne l'inhibition de PPAR gamma, cette dernière joue le rôle clef de la différenciation adipocytaire. [23, 38]

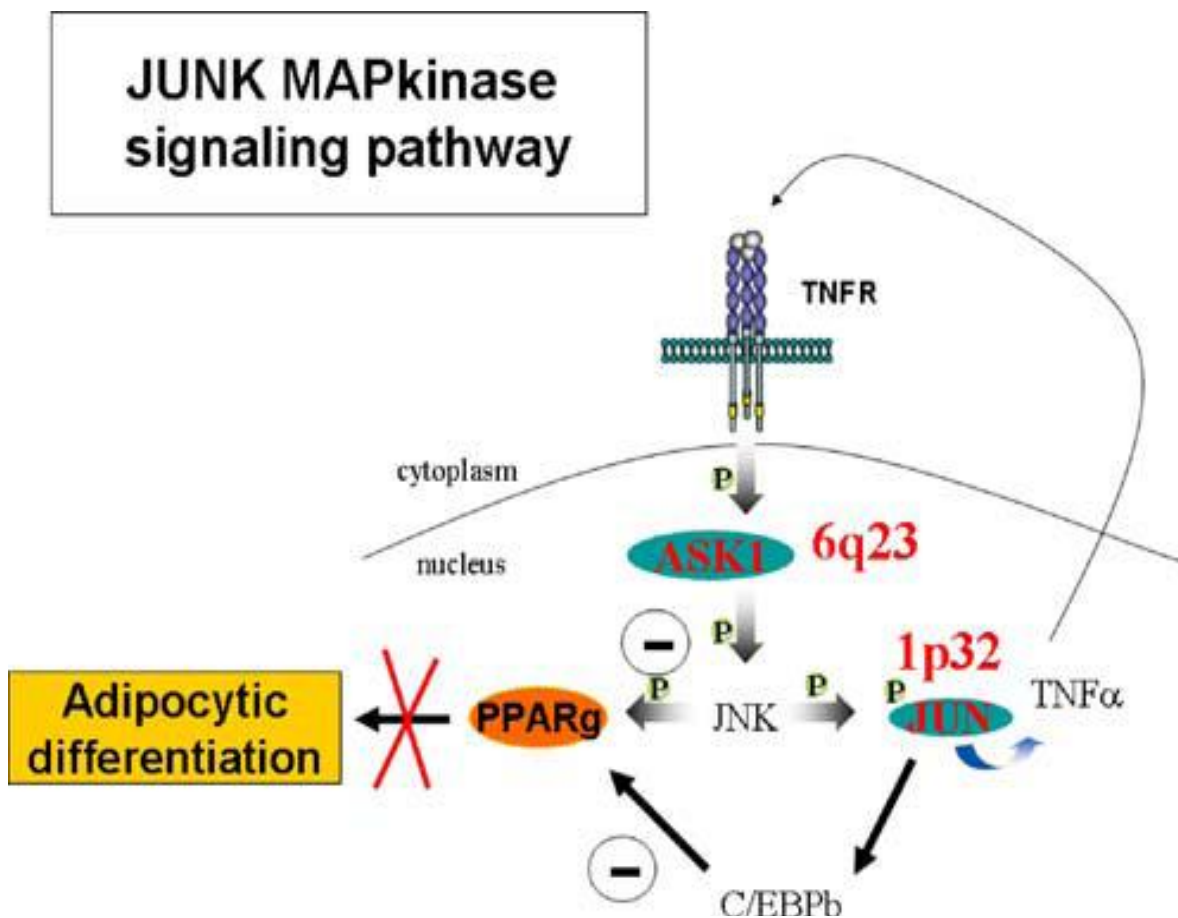
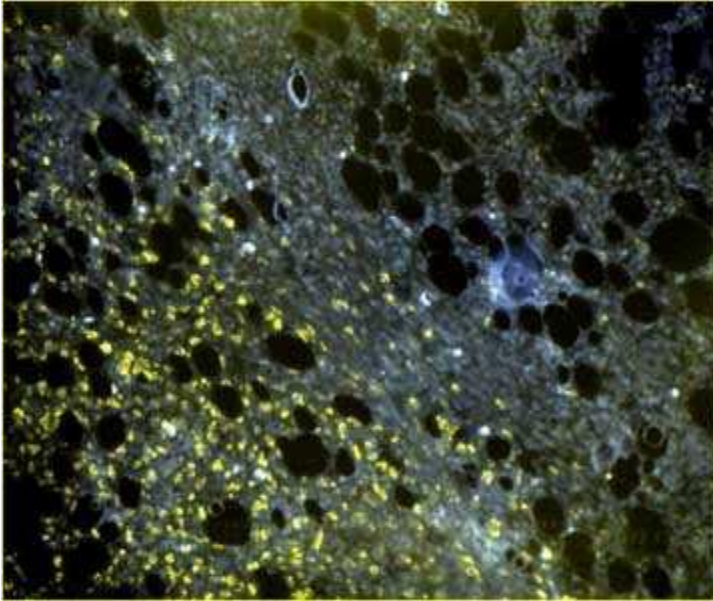


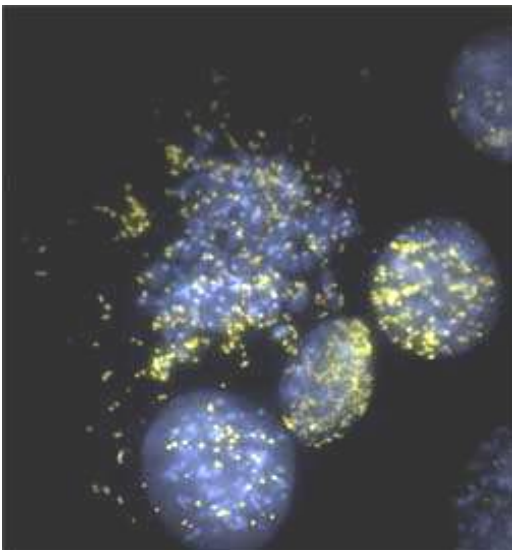
Figure 18 : rôle de C-JUN dans la dédifférenciation des liposarcomes. [38]

Quand *Jun* est surexprimé...



Cette tumeur se divise en deux régions distinctes : à droite, les cellules tumorales sont encore différenciées et le gène *JUN* (marqué en jaune) n'est pas amplifié ; en revanche, à gauche, le gène *JUN* est amplifié et les cellules tumorales ont perdu leur capacité à fabriquer de la graisse.

...la tumeur est agressive.



Dans les cellules provenant d'une tumeur agressive, le gène *JUN* (en jaune) est présent en grande quantité aussi bien lors de la division cellulaire (au centre) que dans les noyaux en interphase (à droite et en bas au centre).

Figure 19 : L'implication du gène *JUN* dans la dédifférenciation et l'agressivité des cellules tumorales. [37]

- Les liposarcomes myxoïdes ainsi que les liposarcomes à cellules rondes : sont associés à une translocation spécifique t(12;16)(q13;p11) entraînant la fusion du gène *DDIT3* avec le gène *FUS*. Plus rarement, on observe une translocation variante t(12;22) avec une fusion *EWS-DDIT3*. [21,22]

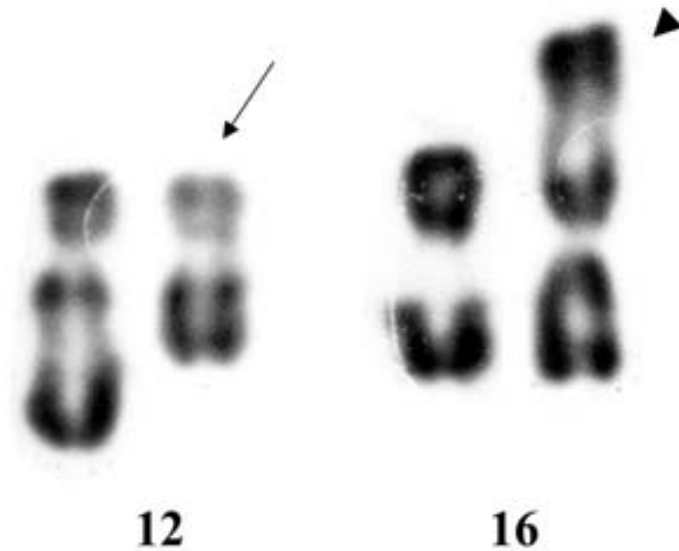


Figure 20 : Caryotype partiel (coloration des bandes chromatidiennes RHG) montrant la translocation t(12;16)(q13;p11) caractéristique des liposarcomes myxoïdes et des liposarcomes à cellules rondes. Le chromosome 12 anormal est indiqué par une flèche et le chromosome 16 anormal par une tête de flèche. [19]

- La génétique des liposarcomes pléomorphes est encore mal connue. On observe des caryotypes complexes avec de nombreuses anomalies numériques et structurales, mais il n'a pas encore été mis en évidence de profil moléculaire spécifique. [22].



Figure 21 : Nombreuses anomalies chromosomiques de nombre, selon un mode voisin de la triploïdie, et de structure (flèches) dans une cellule en métaphase d'un liposarcome pléiomorphe. [19]

Ø La caractérisation de ces différentes anomalies chromosomiques et moléculaires a été d'une grande importance pour mieux définir et classifier les liposarcomes. Le tableau suivant décrit les principales anomalies chromosomiques et moléculaires des tumeurs adipocytaires bénignes et malignes :

Tableau 6 : Principales anomalies chromosomiques et moléculaires des tumeurs adipocytaires bénignes et malignes. [25]

Type tumoral	Principales anomalies chromosomiques	Principales anomalies moléculaires
Tumeurs adipocytaires bénignes		
Lipomes classiques superficiels	t(3;12)(q27-28;q15) ou autres remaniements en 12q15	Fusion génique <i>HMGA2-LPP</i> ou autres remaniements entraînant une dérégulation
Lipomes à cellules fusiformes	Délétions 13q et/ou 16q	
Hibernomes	Remaniements complexes des chromosomes 11	Délétions de la bande 11q13,
Lipoblastomes	Remaniements de la bande 8q11-12	Altérations du gène <i>PLAG1</i> (fusion avec divers gènes partenaires)
Tumeurs adipocytaires malignes		
Liposarcomes bien différenciés et dédifférenciés	Chromosomes surnuméraires géants ou en anneau	Amplification de <i>MDM2</i>
Liposarcomes myxoides / liposarcomes à cellules rondes	t(12;16)(q13.1;p11.2) dans 90 % des cas, ou t(12;22)(q13.1;q11)	Fusion génique <i>FUS-DDIT3</i> ou <i>EWS-DDIT3</i>
Liposarcomes pléiomorphes	Caryotypes complexes	

IV. CLINIQUE :

A. Le délai du diagnostic :

Le liposarcome a souvent une évolution insidieuse, ce qui explique le délai de consultation souvent tardif, surtout quand il s'agit de liposarcome de la cavité abdominale, ce délai varie de quelques mois à quelques années d'après les cas rapportés dans la littérature.

Dans notre étude, le délai moyen était de 22 mois.

B. Les signes cliniques :

Ils sont représentés, comme on le retrouve dans notre étude et dans les cas de la bibliographie, principalement par une tuméfaction et des douleurs.

Et pour les localisations abdominales, ils peuvent se manifester par des signes de compression digestive ou urinaire.

Les autres signes sont des signes indirects :

- amaigrissement,
- syndrome inflammatoire,
- anomalies de la formule sanguine (hyperleucocytose),
- hypoglycémie.

En ce qui concerne l'hypoglycémie, dont le mécanisme est une consommation excessive de glucose au niveau de la tumeur, les symptômes sont le plus souvent discrets (facilement réductibles par l'alimentation), mais peuvent parfois être très sévères : sueurs, troubles psychiques et du comportement, crises convulsives et coma. [17]

L'examen clinique doit comprendre :

- Une anamnèse (radiothérapie)
- Un examen de la région tumorale : taille, localisation, caractère superficiel ou profond, atteinte des structures vasculo-nerveuses...)
- Dissémination métastatique.

V. IMAGERIE :

Le rôle de l'imagerie est de :

- Détecter et localiser la tumeur,
- Faire un diagnostic de nature,
- Evaluer son potentiel agressif et préciser l'extension locorégionale et générale,
- Assurer la surveillance et le suivi thérapeutique.

A. La radiographie conventionnelle :

Elle n'apporte que peu d'éléments dans l'approche diagnostique des liposarcomes.

En pratique, le film radiographique conserve toute sa valeur pour l'étude des "calcifications" et demeure encore le premier examen d'imagerie demandé dans les tumeurs des parties molles essentiellement pour étudier le "comportement" squelettique sous-jacent. [40]

Dans notre étude, la radiographie standard a été utilisée chez un seul cas, et a objectivé la présence d'une tuméfaction des parties molles sans atteinte osseuse.

B. L'échotomographie :

A côté de son aspect atraumatique et peu onéreux, elle répond le plus souvent à l'attente du clinicien quant à l'existence ou non d'une lésion anatomique, de sa

topographie, de sa taille et beaucoup plus rarement de sa nature. Néanmoins elle se heurte à des difficultés techniques, sujet obèse, lésion profonde et nécessite un opérateur averti et entraîné. [40]

Par contre, elle est une méthode de choix pour le guidage et la réalisation des ponctions-biopsies.

L'aspect échographique des liposarcomes dépend du degré de la différenciation tumorale et de l'abondance du tissu adipeux.

L'échogenicité des tumeurs les mieux différenciées est élevée et l'aspect échographique peut ressembler à celui d'un lipome : masse hétérogène relativement homogène avec des limites bien définies. Dans les formes mixtes, la présence de plages non graisseuses hypoéchogènes est à l'origine d'un aspect hétérogène. Les tumeurs les moins différenciées sont globalement hypoéchogènes. [41 ,42]

Dans notre série, 2 cas ont bénéficié d'une échographie qui a objectivé une masse de densité graisseuse, finement échogène et bien limitée.

C. La tomодensitométrie :

Elle a par contre un rôle plus important dans l'exploration de ces tumeurs, dont l'expression clinique est volontiers fruste et tardive.

Les liposarcomes bien différenciés à fort contenu graisseux peuvent être pris pour de simples lipomes, la constatation de cloisons plus nombreuses, plus épaisses, rehaussées par le contraste a alors une grande valeur.

Les types moins différenciés : n'ont pas d'aspect spécifique, ils paraissent comme des masses hétérogènes, mal limitées avec des plages de densité plus élevés, de type tissulaire ou liquidienne et prenant massivement le contraste de façon irrégulière [42,43] ces types de liposarcome ne sont pas habituellement différenciés des autres sarcomes des parties molles. [43]

Dans notre série, la TDM a contribué au diagnostic de liposarcomes dans 4 cas (dont 2 au niveau des extrémités et 2 au niveau intra abdominal).

D. L'imagerie par résonance magnétique :

L'ensemble des études ont permis de montrer que le liposarcome fait partie des rares tumeurs pouvant avoir une traduction IRM caractéristique.

L'aspect du liposarcome en IRM correspond à un hyposignal en pondération T1, avec des zones de rehaussement de signal après injection de gadolinium et un hypersignal de la masse en T2. Dans certaines formes, on retrouve en T1 des foyers en hypersignal spontané au sein de la masse en hyposignal, représentant des zones graisseuses. [40]

Enfin il faut rappeler que l'IRM doit être faite avant toute biopsie qui entraîne des modifications, sur le site de prélèvement, compliquant l'interprétation.

Dans notre série, l'IRM a été réalisée chez trois cas, et a été d'une grande valeur diagnostique pour les liposarcomes du genou, de la cuisse et de la région inguinale.

E. Autres méthodes :

L'angiographie est devenue tout à fait secondaire en pathologie tumorale des tissus mous pour laquelle elle ne possède plus d'indications diagnostiques. Elle permet cependant :

- L'étude, essentielle, des pédicules et des rapports de la tumeur avec les gros vaisseaux qui n'auraient pas été correctement étudiés par IRM ou TDM.
- L'embolisation pré opératoire pour réduire le volume tumoral ou pour limiter le saignement.

La scintigraphie n'est d'utilité que dans le cas de doute sur l'extension vers le squelette. [40]

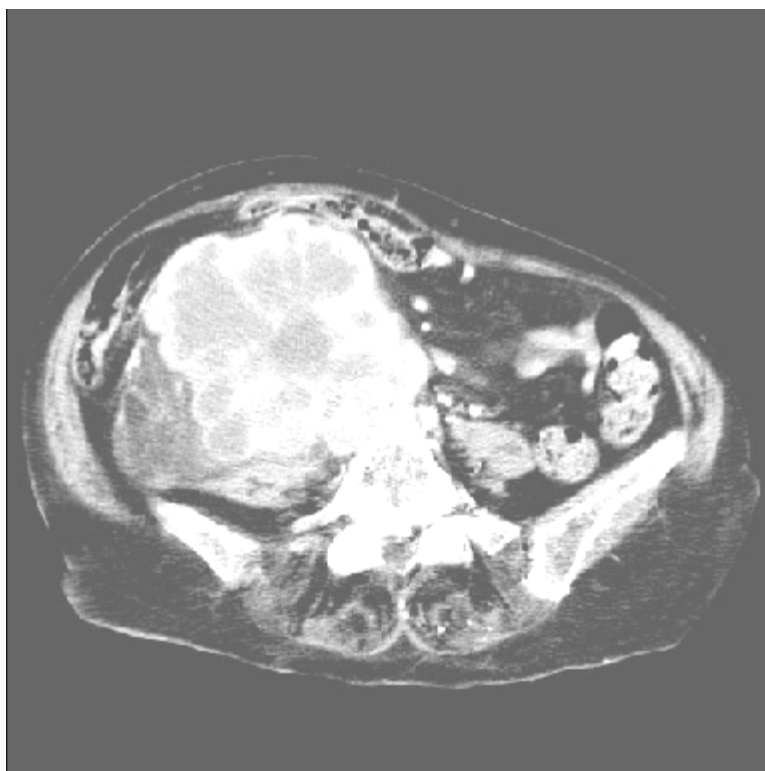


Figure 22 : Coupe TDM avec injection de PC ; masse tissulaire nécrosée polylobée avec composante graisseuse, refoulement des structures digestives en avant, et contact avec la vertèbre : Liposarcome rétro péritonéal. [44]

VI. ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

L'anatomie pathologique pose le diagnostic du liposarcome, en précise le type histologique, et établit son grade histopronostique.

On individualise généralement quatre principaux types histologiques :

- les liposarcomes bien différenciés (LBD),
- les liposarcomes dédifférenciés (LD),
- les liposarcomes myxoïdes et liposarcomes à cellules rondes (LM et LCR),
- et enfin les liposarcomes pléomorphes (LP).

On tend actuellement à regrouper les LBD et les LD en une seule entité. [18,45].

A. La biopsie :

Le diagnostic histologique par biopsie, quelque soit son type, est indispensable et constitue un préalable avant de poursuivre le traitement et notamment, avant d'envisager tout geste chirurgical d'exérèse.

Le fragment biopsique doit être large (2 à 3 cm) et doit contenir du tissu tumoral viable et pas uniquement de la nécrose tumorale.

1. Biopsie percutanée : [46]

La biopsie percutanée, sous contrôle échographique ou tomodensitométrique, le plus souvent sous anesthésie locale, à l'aide d'un trocart protégé par un mandrin se développe de plus en plus.

Elle permet le diagnostic histologique par un anatomo-pathologiste entraîné. Elle présente de multiples avantages : coût moindre, réalisable en consultation externe et absence d'anesthésie générale.

Cependant, à cause de la faible quantité du tissu prélevé, le grading histologique de la tumeur peut être difficile.

2. Biopsie chirurgicale :

La biopsie chirurgicale reste le moyen de référence et le plus performant. Elle peut être réalisée sous anesthésie générale ou locorégionale.

La biopsie chirurgicale doit respecter certaines règles :

- Abord tumoral le plus direct possible sans dissection des différents plans anatomiques et sans contamination des compartiments adjacents.
- Incision longitudinale au niveau des membres, sur le trajet de la future cicatrice d'exérèse chirurgicale.
- Hémostase soigneuse pour éviter tout hématome et toute diffusion de ces cellules tumorales.
- En cas de drainage, celui-ci doit se faire dans l'axe de la cicatrice et à proximité de celle-ci.

Elle permet, dans quasiment tous les cas, de faire le diagnostic histologique et le grading histologique de la tumeur.



Figure 23 : Récidive multinodulaire sur une voie d'abord de biopsie qui n'avait pas été réséquée. [47]

B .Les caractéristiques anatomopathologiques des liposarcomes :

1. Les liposarcomes bien différenciés:

- Aspects macroscopiques :

Les liposarcomes bien différenciés sont des tumeurs le plus souvent bien limitées, parfois pseudo encapsulées, lobulées pouvant atteindre une taille de plusieurs dizaines de centimètres. A la coupe, la couleur varie du jaune au blanc en fonction de la proportion de cellules adipocytaires. Macroscopiquement, cette tumeur se distingue d'un lipome par un nombre de cloisons fibreuses plus élevé, des territoires d'aspect gélatineux et des remaniements hémorragiques. On observe souvent des territoires de remaniements nécrotiques dans les tumeurs volumineuses.

- Aspects microscopiques : [18,48]

Le Liposarcome bien différencié est caractérisé par une prolifération d'adipocytes matures de taille et de forme variable, de lipoblastes et de cellules fusiformes atypiques en proportion variable. Les cellules adipocytaires et les cellules stromales présentent, au moins focalement, des atypies cytonucléaires. Les zones fibreuses sont constituées de courtes fibres de collagène d'épaisseur variable qui sont encadrées de cellules stromales.

Les liposarcomes bien différenciés peuvent être subdivisés en trois sous types qui coexistent souvent au sein d'une même tumeur : liposarcome « Lipoma-like », liposarcome sclérosant et liposarcome inflammatoire.

Les liposarcomes « Lipoma-like » sont constitués d'adipocytes matures de taille variable. Ces cellules présentent, au moins focalement, des atypies cytonucléaires ou des noyaux hyperchromatiques. Les lipoblastes mono ou multi vacuolaires sont présents en nombre variable sans que leur présence soit nécessaire au diagnostic.

Les liposarcomes sclérosants sont plus fréquents en région rétropéritonéale ou para testiculaire. Microscopiquement, ils présentent des cellules stromales atypiques dispersées, à noyaux hyperchromatiques, associées à de rares lipoblastes au sein d'un stroma fibreux abondant. Le contingent fibreux est majoritaire; les territoires de différenciation adipeuse sont minoritaires et peuvent même être absents dans les prélèvements de taille limitée.

Les liposarcomes inflammatoires sont plus rares. Ils surviennent habituellement au niveau du rétropéritoine et sont caractérisés par un infiltrat inflammatoire chronique abondant pouvant occulter la nature adipocytaire de la tumeur.

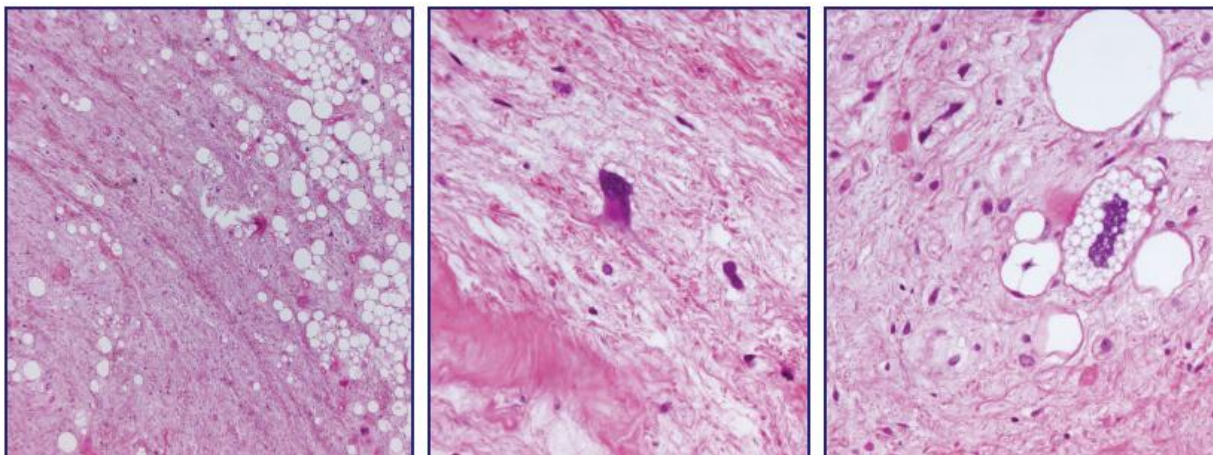


Figure 24 : Liposarcome bien différencié sclérosant ; fond fibromyxoïde avec adipocytes matures et cellules à noyau atypique pléomorphe. [49]

- Immunohistochimie :

La détection de la surexpression de MDM2 et de CDK4 peut être utilisée pour distinguer les liposarcomes bien différenciés des tumeurs adipeuses bénignes.

L'immunomarquage de MDM2 et de CDK4 est respectivement positif dans 100% et 91% dans les liposarcomes bien différenciés, mais il est également positif dans 4% et 2% dans les lipomes.

- Diagnostic différentiel :

- le lipome remanié : (histiocytes et macrophages) ou avec zones d'atrophie, les LPS sont en règle plus gros et profonds avec de véritables lipoblastes (pas de noyaux hyperchromatiques dans les territoires remaniés, les vacuoles des macrophages sont uniformes, petites, les noyaux sont ronds). Dans l'atrophie on note une nette réduction de taille des adipocytes qui prennent un aspect épithélioïde, de taille monomorphe et agencement lobulaire. Le lipome est mdm2 et cdk4 –
- le lipome pléomorphe, mais localisation particulière superficielle
- l'angiomyolipome rétropéritonéal à prédominance adipeuse (toujours rechercher une relation avec le rein, composante vasculaire et musculaire lisse et HMB45+).

2. Les liposarcomes dédifférenciés :

- Aspects macroscopiques :

Les liposarcomes dédifférenciés se présentent sous la forme de masses multinodulaires, de couleur jaunâtre à la coupe, associées à la présence de zones de couleur grise correspondant aux territoires dédifférenciés. Celles-ci présentent souvent des remaniements nécrotiques.

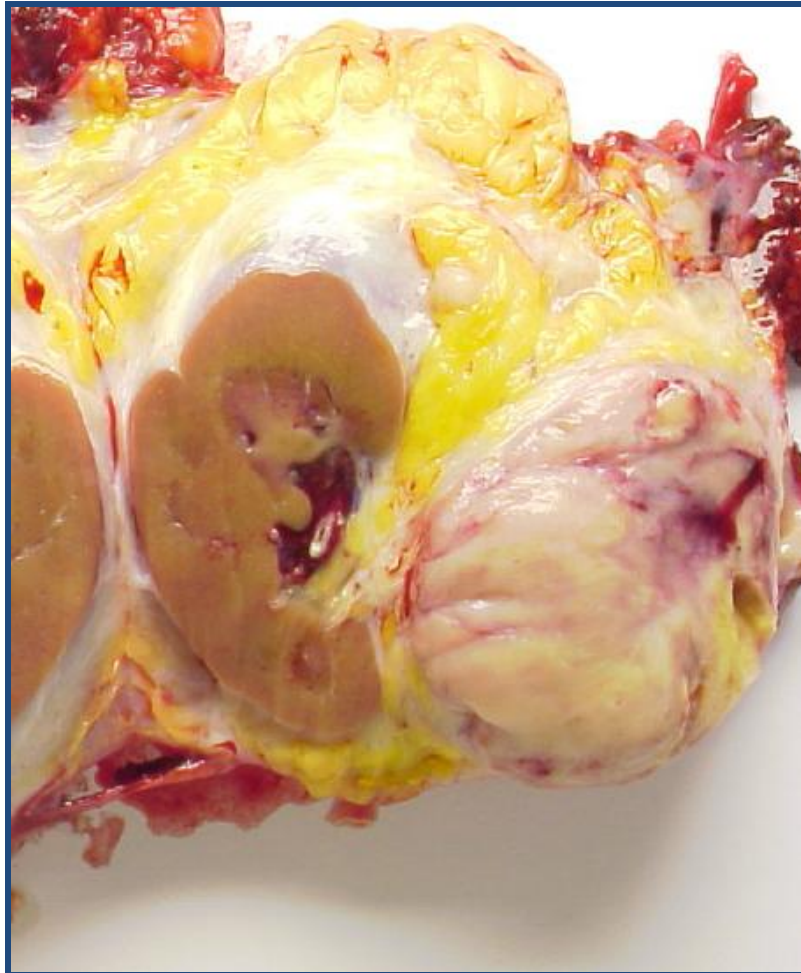


Figure 25 : Liposarcome dédifférencié : masses multi nodulaires adipeuses avec zones fermes blanchâtres.

- Aspects microscopiques :

Les liposarcomes dédifférenciés sont caractérisés par la coexistence de territoires de liposarcome bien différencié et de territoires de sarcome indifférencié. La transition entre ces deux types d'aspect est généralement abrupte mais peut aussi être plus progressive. Plus rarement, les territoires différenciés et indifférenciés sont intriqués.

Ce type de sarcome, malgré son haut grade histologique, présente un risque métastatique relativement faible mais son agressivité locale supérieure à celle des liposarcomes bien différenciés lui confère un pronostic péjoratif.

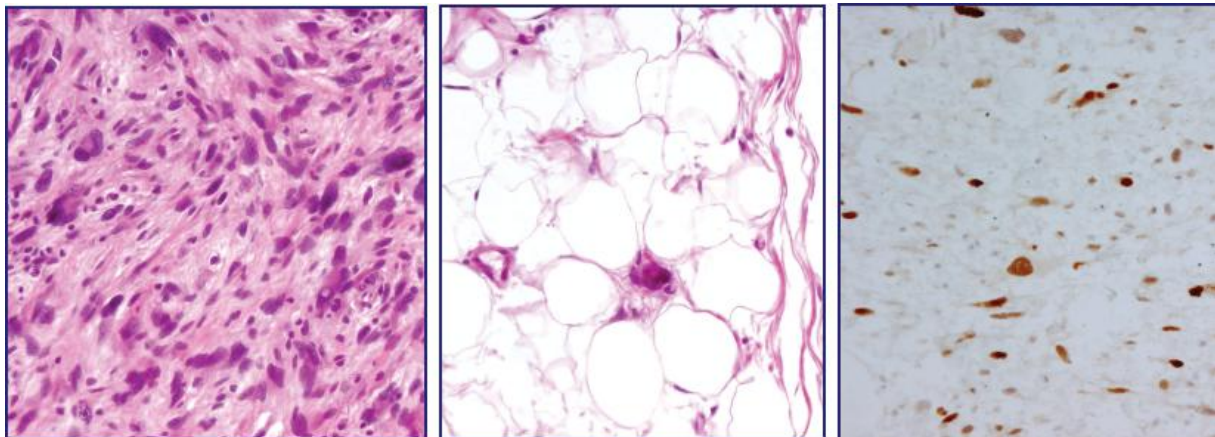


Figure 26 : Liposarcome dédifférencié ; tumeur associant des zones de sarcome indifférencié et de liposarcome différencié. Les cellules tumorales montrent une positivité nucléaire pour l'anti-MDM2. [49]

- Immunohistochimie :

Vimentine +, CD 34 + (25%) [50], actine + (44%)

L'immunomarquage de MDM2 et de CDK4, est couramment utilisé au diagnostic du liposarcome dédifférencié. Il est respectivement positif dans 95% et 90% dans les liposarcomes dédifférenciés. [51]

=L'étude immunohistochimique peut être complétée par la recherche d'une amplification de la région 12q15, en utilisant la méthode FISH.

=C'est cette similitude immunohistochimique et moléculaire entre les liposarcomes bien différenciés et les liposarcomes dédifférenciés, qui a fait que la nouvelle classification de l'OMS les regroupe en une seule entité.

Tableau 7 : Immunomarquages MDM2 et CDK4 en fonction de l'amplification de la bande 12q15 et du type histologique. (J.M Coindre &BEDOSSA) [33]

Histologie	Amplification 12q15	Nbre de Cas	Marquage MDM2		Marquage CDK4	
			présent	absent	présent	absent
LPS bien différencié	présente	17	16	0	14	3
LPS dédifférencié	présente	16	15	1	15	1
LPS myxoïde/à cellules rondes	absente	5	0	5	0	5
LPS pléomorphe	absente	1	0	1	0	1

L'immunomarquage de C-JUN est un bon test de dépistage des tumeurs présentant un amplicon de la bande 1p32, dans les liposarcomes dédifférenciés. La présence de cet amplicon devra cependant être confirmée par une autre technique (PCR quantitative ou FISH). L'immunomarquage n'est donc pas un bon reflet de cette amplification. Il est probable que C-JUN soit surexprimé par d'autres mécanismes que l'amplification génomique. En effet, la transcription de ce gène est régulée par de nombreuses voies de signalisation médiées par des cytokines inflammatoires et des facteurs de croissance (ensemble des facteurs présents au sein d'une tumeur). L'analyse par immunohistochimie permet quand même de conclure, lorsqu'elle est négative, que la tumeur ne présente pas d'amplicon de la bande 1p32.

C-JUN est un gène dont la surexpression est impliquée dans la différenciation des liposarcomes. Pour le pathologiste, cette donnée n'a pas grand intérêt à l'heure actuelle. Malgré tout, si des thérapeutiques ayant pour cible C-JUN venaient à être disponibles, cette donnée pourrait prendre une plus grande importance dans la prise en charge de ces tumeurs. Cette technique n'a donc, pour l'heure actuelle, que des applications dans le cadre d'activités de recherche.

Tableau 8 : Immunomarquages de C-JUN en fonction de l'amplification de la bande 1p32 et du type histologique. [33]

Histologie	Amplification 1p32	Nbre de Cas	Marquage C-JUN	
			présent	absent
LPS bien différencié	présente	1	1	0
	absente	16	2	13
LPS dédifférencié	présente	7	7	0
	absente	9	4	5

- Diagnostic différentiel :

Les autres types de sarcomes : leiomyosarcome, rhabdomyosarcome et fibrosarcome.

3. Les Liposarcomes myxoïdes / à cellules rondes :

- Aspects macroscopiques :

Les liposarcomes myxoïdes/à cellules rondes se présentent sous la forme de masses multinodulaires gélatineuses à la coupe. Les territoires de nécrose intra tumorale sont rares mais il peut exister des zones de remaniement hémorragiques.

- Aspects microscopiques :

Les liposarcomes myxoïdes présentent une architecture nodulaire avec une cellularité plus riche en périphérie des nodules. Ils sont composés de cellules mésenchymateuses rondes, ovales ou fusiformes, non lipogéniques, isolées en sein d'un stroma myxoïde constitué essentiellement d'acide hyaluronique. On retrouve des lipoblastes à différents stades de maturation et en proportion variable. L'activité mitotique est absente ou nulle. La vascularisation, caractéristique, est constituée de capillaires organisés de façon plexiforme (aspect en « patte de canard » classiquement). Il n'est pas rare que le stroma myxoïde forme des plages de mucine donnant un aspect cribriforme voire pseudokystique.

Les formes moins différenciées, dites à cellules rondes, présentent une augmentation de la cellularité sous la forme de foyers isolés ou par nappes plus diffuses

- Immunohistochimie :

S100 positive dans 30% des cas.

- Diagnostic différentiel :

- Dégénérescence myxoïde du tissu adipeux sous-cutané ou d'un lipome : elle est habituellement secondaire à un traumatisme et se caractérise par une atrophie des adipocytes sur un fond myxoïde. Cet aspect s'observe au niveau du tissu adipeux normal de la région du poignet et du dos du pied.
- Myxome intramusculaire : hypocellulaire, pas de vaisseaux plexiformes.

- Lipome à cellules fusiformes, sous cutané, collagène ++, vaisseaux plus épais
- Histiocytofibrome malin myxoïde (atypies plus marquées, vascularisation plus grossière, les cellules vacuolées contiennent de l'acide hyaluronique).
- Liposarcome bien différencié sclérosant.
- Myxome intramusculaire.
- Angiomyxome agressif.
- Chondrosarcome myxoïde extra-squelettique (petites cellules éosinophiles en amas, cordons, pseudo acini).
- Chordome.

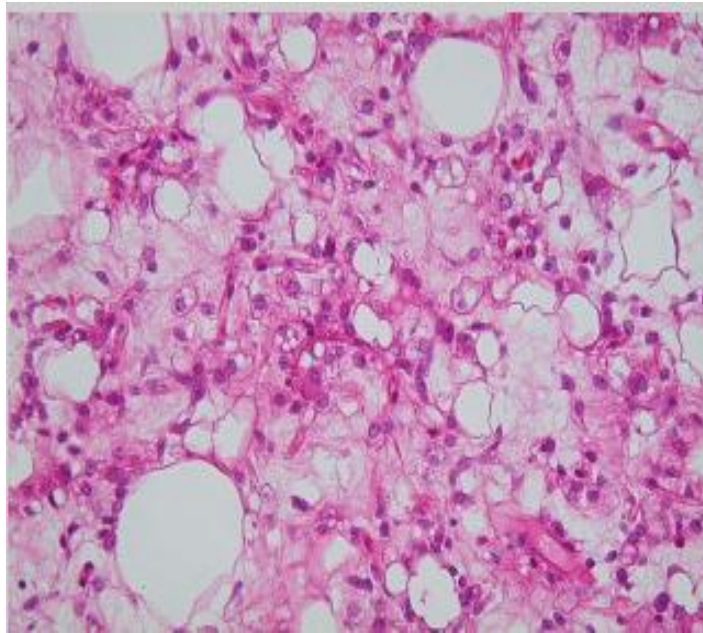


Figure 27 : liposarcome myxoïde riche en adipocytes. [49]

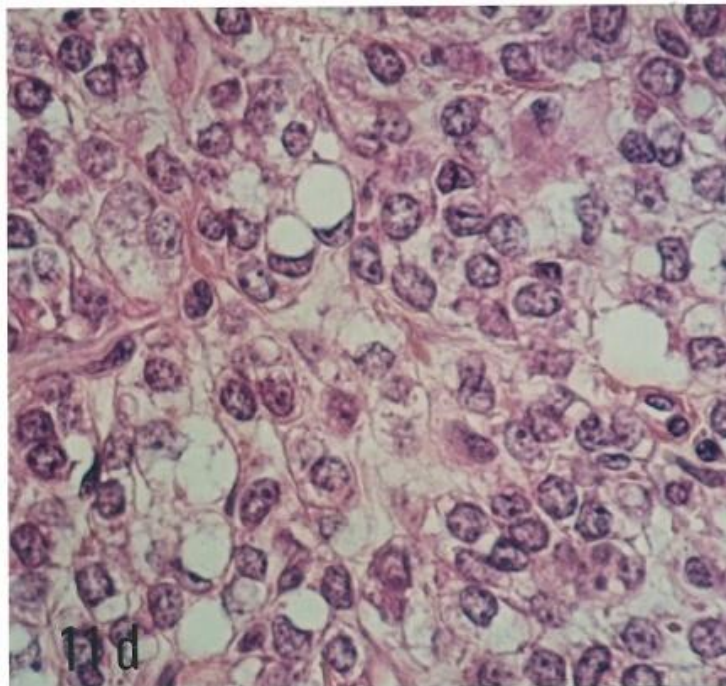


Figure 28: Liposarcome à cellules rondes (HES x 160) [49]

4. Les Liposarcomes pléomorphes :

- Aspects macroscopiques :

Les liposarcomes pléomorphes ont l'aspect de lésions multinodulaires de couleur blanchâtre à jaunâtre à la coupe. Les remaniements myxoides et nécrotiques sont fréquents.

- Aspects microscopiques :

Ces tumeurs sont constituées de cellules fusiformes pléomorphes, ou rondes parfois organisées de façon fasciculée, associées à des cellules multi nucléées et des lipoblastes pléomorphes.

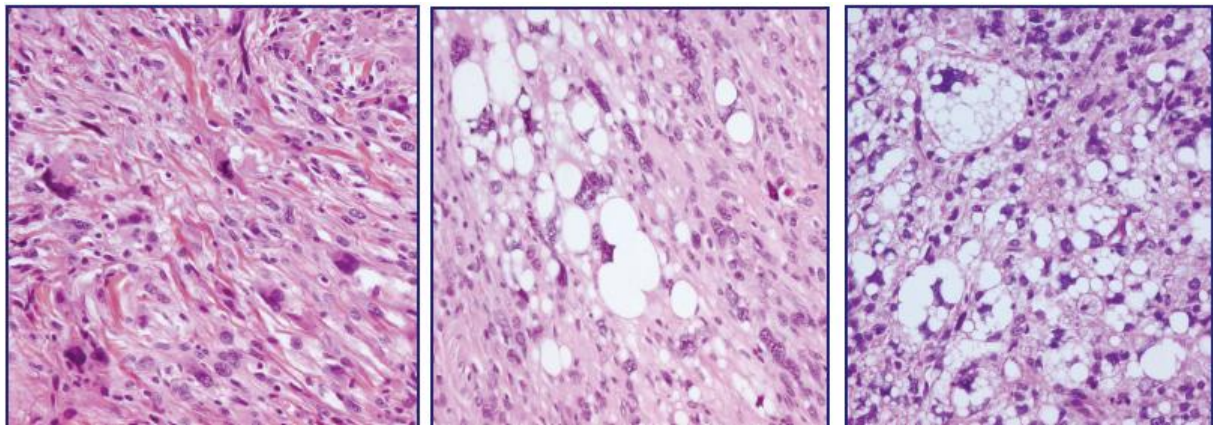


Figure 29 : Aspect microscopique d'un liposarcome pléomorphe. [49]

- Immunohistochimie :

MDM2 -, S100 + dans moins de la moitié des cas, CK focal dans 1/5 des cas, actine + (45%), CD34 +, desmine + (13%), calrétinine parfois positive [52], mais ceci se voit aussi dans d'autres sarcomes pléomorphes.

- Diagnostic différentiel:

Le principal diagnostic différentiel se fait avec l'histiocytofibrome malin pléomorphe.

Le liposarcome pléomorphe, caractérisé par la présence de cellules géantes malignes et de nombreuses mitoses, peut avoir un fond myxoïde. La distinction avec un histiocytofibrome malin peut être très difficile, voire impossible. Seule la présence de lipoblastes permet de conclure en faveur du liposarcome.

- ✓ Selon Pearlston [53], le diamètre tumoral varie entre 5 et 15 cm dans le grand diamètre avec un poids qui peut dépasser 10 Kg.
- ✓ Dans notre série, la taille tumorale variait entre 3,5 cm et 37cm avec un poids maximal de 2Kg800.
- ✓ Le type histologique prédominant est le liposarcome bien différencié et dédifférencié.

Tableau 9 : fréquence des sous types histologiques des liposarcomes.

Type histologique	J.M COINDRE [33]	Notre série
LPS bien différencié	40%	40%
LPS dédifférencié	25%	40%
LPS myxoïde/ à cellules rondes	30%	20%
LPS pléomorphe	5%	-

VII. TRAITEMENT :

La prise en charge des sarcomes des tissus mous doit se faire dans un centre de référence et impliquer un comité multidisciplinaire [48,54]. Elle associe une exérèse chirurgicale carcinologique avec des marges saines à un complément radiothérapeutique le plus souvent, voire à une chimiothérapie néo ou adjuvante.

A. Chirurgie :

La connaissance des modes d'extension des sarcomes des tissus mous des extrémités permet de comprendre la prise en charge chirurgicale de ces tumeurs. [55, 56, 57]

La croissance des sarcomes des tissus mous des membres se fait de façon centrifuge à l'encontre des tissus adjacents et permet la formation d'une pseudocapsule, pouvant contenir des cellules tumorales.

Ces tumeurs ont tendance à se propager selon un axe longitudinal en respectant les barrières anatomiques (fascias, aponévrose, cloisons musculaires). Celles-ci sont tardivement envahies et la tumeur reste souvent limitée dans une loge anatomique.

Enneking et all [56] ont défini la notion de compartiment comprenant les muscles agonistes limités par une cloison commune. Ceci permet de différencier les tumeurs intracompartimentales des tumeurs extracompartimentales.

Les insertions tendineuses, l'os et le périoste sont rarement envahis par ce type de tumeurs à la différence des axes vasculo-nerveux, voie d'extension fréquente.

Cette classification est une classification chirurgicale servant de base aux principes d'exérèse et distingue 5 types d'exérèse en fonction de l'extension tumorale et de la marge d'exérèse.

- Exérèse intracapsulaire :
 - c'est la biopsie chirurgicale
 - elle est inacceptable car elle laisse du tissu tumoral en place
 - Risque très élevé de récidives locales (supérieur à 60%) même après radiothérapie postopératoire
- Exérèse marginale :
 - Exérèse macroscopique complète de la tumeur avec plan de dissection au contact de la pseudocapsule
 - elle laisse en place des reliquats tumoraux microscopiques
 - Le taux de récurrence locale est très élevé entre 50 et 93% [58, 59]
- Exérèse large :
 - Exérèse en bloc de la tumeur avec marge de tissu sain
 - risque de laisser en place des skip métastases, surtout en cas de liposarcomes de haute malignité
 - risque de rechute locale : 15 à 30% [59]
 - suffisante que pour les tumeurs de bas grade
- Exérèse compartimentale ou radicale :
 - Myomectomie totale avec des exérèses d'insertion à insertion (muscles, nerfs, aponévroses, vaisseaux...)
 - Séquelles fonctionnelles majeures
 - Risque de récurrence très faible (2%) pas de nécessité de réaliser des traitements adjuvants locorégionaux [60]
- Amputation et désarticulations :
 - moins de 10% des indications chirurgicales [61]
 - procédé de dernier recours

Cependant, la classification squelettique a ses limites puisqu'il n'existe pas de définition concernant les marges de zones saines pour définir une chirurgie d'exérèse large.

Un des problèmes de la prise en charge des liposarcomes est la conduite à adopter chez les patients sans récurrence locale cliniquement évidente, après une exérèse marginale ou intralésionnelle pratiquée à tort. La stratégie actuelle est de réaliser une radicalisation chirurgicale associée à une radiothérapie externe postopératoire. Le risque de récurrence locale reste malgré tout plus élevé chez ces patients (1,5 à 3 fois supérieur).

Actuellement, l'envahissement des structures osseuses, vasculaires ou nerveuses ne doit pas empêcher de réaliser une chirurgie conservatrice et le chirurgien doit utiliser, dans la mesure du possible, toutes les techniques de reconstruction pour conserver le membre et sa fonction : prothèses massives en cas d'envahissement articulaire, pontage artériel et veineux, transfert musculaire, lambeau musculocutané de fermeture...

La chirurgie conservatrice est devenue, en 2006, la référence et doit associer une chirurgie carcinologique et une chirurgie respectant le mieux l'avenir fonctionnel du membre.

Pour les liposarcomes de localisation rétropéritonéale, le traitement chirurgical constitue l'élément thérapeutique déterminant de la survie, mais le stade avancé où sont vues ces tumeurs ne permet une exérèse complète que dans 50 % des cas en moyenne (8-75 %) [62].

C'est une chirurgie difficile nécessitant un bilan radiologique complet permettant une planification préopératoire, et une préparation correcte du malade.

La voie d'abord doit être large pour permettre une exploration complète et un accès facile aux gros vaisseaux. La voie médiane xypho-pubienne est la plus

utilisée, parfois agrandie en thoraco-phréno-laparotomie. Après une exploration chirurgicale soigneuse, l'exérèse chirurgicale doit s'efforcer d'être complète. L'élargissement aux organes avoisinants doit être de nécessité et le moins agressif possible. RUYG et coll. [63] a montré qu'une chirurgie agressive n'apporte aucun gain de survie par rapport à une exérèse macroscopiquement satisfaisante. La chirurgie palliative est controversée [62,64]

Dans notre série, tous les liposarcomes des extrémités ont bénéficié d'une chirurgie conservatrice.

Les liposarcomes de localisation abdominale ont bénéficié d'une chirurgie élargie à l'exception d'un cas de liposarcome métastatique où l'abstention chirurgicale a été indiquée.

Le liposarcome du sein a été traité par une mastectomie droite.

B. Radiothérapie :

La radiothérapie joue, avec la chirurgie conservatrice un rôle centrale dans la stratégie thérapeutique des sarcomes des tissus mous.

La radiothérapie peut être réalisée en pré-, per-(curiethérapie) et postopératoire.

La radiothérapie utilisée seule permet d'obtenir un contrôle local chez seulement 33% des patients au prix de séquelles radio-induites importantes. [65]

En Europe, elle a tendance à être réservée aux patients avec marges inadéquates, aux tumeurs de grade moyen ou élevé et de taille supérieure à 5cm.

Le début de l'irradiation doit être le plus proche possible de la chirurgie mais ne doit pas être trop précoce pour ne pas gêner la cicatrisation. Le délai varie de 5 à 8 semaines.

L'application de la radiothérapie au niveau du rétropéritoine rencontre des difficultés en rapport avec l'étendue souvent importante du champ à irradier et de la tolérance limitée des structures avoisinantes. L'association de la radiothérapie à hautes doses à une exérèse complète a permis d'améliorer le contrôle local sans gain en survie. [66][67]

Dans notre série, tous les cas ont été adressés à l'INO à Rabat pour complément de radiothérapie.

C. Chimiothérapie :

La chimiothérapie n'a que peu de place dans le traitement des liposarcomes qui sont des tumeurs maligne reconnues comme peu chimiosensibles.

Cependant, la chimiothérapie est proposée dans le cas de métastases, les tumeurs avancées ou pour stériliser une éventuelle dissémination micrométastatique.

Trois produits ont clairement démontré une certaine efficacité : l'Adriamycine, l'Ifosfamide et la Doxorubicine.

Dans notre série, 2 patients ont présenté une récurrence locale et ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante. Et, elle a été proposée à titre palliatif chez un seul cas de liposarcome métastatique.

D. La thérapeutique ciblée :

1. Définition et principe du ciblage thérapeutique :

Le terme de thérapeutique ciblée employé depuis peu désigne des thérapeutiques dirigées contre des cibles moléculaires correspondant à des produits d'oncogènes, supposées jouer un rôle dans la transformation néoplasique de la cellule cancéreuse [68].

Le principe de la thérapie ciblée consiste à utiliser des inhibiteurs pharmacologiques pour moduler la signalisation présente au niveau des cellules tumorales [69].

2. Les molécules testées dans les liposarcomes [70]:

Ce sont des molécules en cours d'études :

NUTLINS est un antagoniste de MDM2 qui stabilise TP53 et induit l'apoptose des lignées cellulaires ayant une amplification de MDM2. Mais, n'a pas d'effet sur les cellules sans amplification de MDM2. [71]

FLAVOPERIDOL est un inhibiteur de CDK4. [72]

APLIDINE est un depsipeptide cyclique isolé à partir d'un organisme marin, agit sur la voie d'activation de JNK MAPkinase et conduit à la mort cellulaire. Cette molécule pourrait exercer un effet sur les liposarcomes dédifférenciés plus particulièrement. [70]

VIII. EVOLUTION :

A. Récidives locales :

L'évolution est marquée essentiellement par la tendance à la récurrence locale survenant dans 50 à 93% des cas à 5ans.

Le délai de récurrence varie de 6mois à plusieurs années. [54]

Selon COINDRE J.M et al, trois principaux critères interviennent dans la survenue de récurrences locales :

- La qualité d'exérèse chirurgicale
- Le grade histopronostique élevé
- L'absence de radiothérapie adjuvante.

Selon Weiss et Rao [73], le taux de récurrences locales est de 43% au niveau des membres, 91% au niveau du rétropéritoine, et 79% au niveau de la région inguinale.

Dans notre série, 2 cas ont présenté une récurrence locale après un délai de 2 et 3 ans, et ils se localisaient au niveau de la cuisse droite et dans la région inguinale.

B. Métastase :

L'extension ganglionnaire est rare puisqu'elle ne se retrouve que dans 5% des cas environ. [74][75][76]

L'extension métastatique à distance se fait par voie hématogène et touche essentiellement le poumon. Environ 10% des tumeurs se présentent à un stade métastatique au moment du diagnostic. Plus de 30% des patients décèdent de leur tumeur, essentiellement suite à une évolution métastatique pulmonaire.

La plupart des études relatives au pronostic des sarcomes des tissus mous de l'adulte montre que le grade histologique constitue le facteur le plus important pour évaluer les risques de métastases et de décès. [77, 78, 79, 80, 81]

Dans notre étude, le taux de métastases au moment du diagnostic est estimé à 10% , et il s'agissait de métastase pulmonaire chez un malade présentant un liposarcome de grade FNCLCC II . les tumeurs à bas grade n'étaient pas métastatiques au moment du diagnostic. Ce qui concorde avec les données des études.

C. Evolution en fonction du type histologique du liposarcome : [33]

- Liposarcomes bien différenciés :

L'évolution des liposarcomes bien différenciés dépend principalement de leur localisation. Au niveau des membres, les récurrences locales surviennent dans 40 à 50 % des cas, le phénomène de dédifférenciation est rare (6 %) et il n'y a pas de décès lié à la tumeur.

Au niveau du rétropéritoine, les récurrences locales sont presque constantes (plus de 90 % des cas), le phénomène de dédifférenciation survient dans 15 à 20 % des cas et le décès du malade dans 80% des cas [18].

En localisation inguinale, les récurrences locales surviennent dans près de 80 % des cas, le phénomène de dédifférenciation dans 25 à 30 % des cas et le décès dans 10 à 15 % des cas.

- Liposarcomes dédifférenciés :

Ils récidivent localement dans environ 40% des cas et l'évolution se fait vers la métastase dans 15 à 20% des cas. Ce type de sarcome, malgré son haut grade histologique, présente un risque métastatique relativement faible mais son agressivité locale supérieure à celles des liposarcomes bien différenciés lui confère un pronostic péjoratif.

- Liposarcomes myxoides et liposarcomes à cellules rondes :

Les récurrences locales surviennent dans environ 50 % des cas, les métastases dans environ 25 à 35 % des cas (poumons, foie, os, ganglions).

En dehors des poumons ou des viscères, le liposarcome myxoïde métastase volontiers au niveau des séreuses (plèvre, péricarde, péritoine). La survenue non exceptionnelle d'un autre liposarcome dans le rétropéritoine ou dans une autre région des tissus mous pose le problème métastase versus multicentricité.

Les deux cas de récidives locales observées dans notre étude, correspondaient à des liposarcomes myxoïdes.

- Liposarcomes pléomorphes :

Sont plus souvent développés au niveau des membres que du tronc. Ces tumeurs ont un fort potentiel métastatique et un mauvais pronostic.

IX. Facteurs pronostics :

L'intérêt de disposer de facteurs pronostics fiables permettrait de définir des groupes de patients à haut risque pour lesquels un traitement adjuvant serait nécessaire, et des groupes de patients de faible risque où ce traitement pourrait être évité.

Il n'y a pas à l'heure actuelle d'unanimité concernant les facteurs pronostics permettant de définir avec certitude ces groupes. [82]

Cependant, en étudiant la littérature, on retrouve les facteurs pronostics suivants :

1. Grade histologique :

Le grade histologique est retrouvé dans la plupart des études comme le facteur pronostique majeur de la survie sans métastase et de la survie globale.

Les tumeurs de haut grade de malignité ont statistiquement un taux de récurrence locale plus élevé que les tumeurs de bas grade ou de grade intermédiaire. [57][78]

Plusieurs systèmes de grading existent et utilisent des paramètres histologiques différents.

Les deux systèmes les plus utilisés sont celui du National Cancer Institute (NCI) et celui de la Fédération Nationale de Centre De Lutte Contre le Cancer (FNCLCC).

Le système de la FNCLCC utilise un score obtenu par l'évaluation de trois paramètres : la différenciation tumorale, l'index mitotique et le pourcentage de nécrose tumorale. Un score est attribué à chacun des paramètres et le score final est obtenu par leur addition.

Le système du NCI utilise le type histologique, la cellularité et l'index mitotique pour attribuer le grade 1 ou 3, c'est-à-dire que la distinction se fait sur l'aspect morphologique. Les autres types de sarcomes sont classés en groupe 2 ou 3 en fonction du pourcentage de nécrose tumoral. Une nécrose inférieure à 15% correspond à un grade 2, une nécrose supérieure à 15% correspond à un grade 3.

Les deux systèmes ont été comparés pour analyser le niveau de concordance par Guillou et al [83] sur une série de 410 patients. On retrouvait 35% de discordance. La classification de FNCLCC s'est révélée plus performante : les résultats étaient mieux corrélés à la survie sans métastase et à la survie globale.

Tableau 10: Système de grade histologique de la FNCLCC (méthode de calcul des grades)

Différentiation tumorale :

Score 1 : Sarcomes qui ressemblent à un tissu adulte normal.

Score 2 : Sarcomes pour lesquels le diagnostic de type histologique est certain.

Score 3 : Sarcomes embryonnaires, synoviosarcomes, sarcomes épithélioïdes, sarcomes à cellules claires, sarcomes alvéolaires des parties molles, sarcomes indifférenciés, sarcome pour lequel le type histologique est incertain.

Index mitotique :

Score 1 : 0 à 9 mitoses pour 10 champs

Score 2 : 10 à 19 mitoses pour 10 champs

Score 3: plus de 19 mitoses pour 10 champs

Nécrose tumorale :

Score 0: pas de nécrose

Score 1 : moins de 50 % de nécrose tumorale

Score 2: plus de 50 % de nécrose tumorale

Grade 1 : Score 2-3

Grade 2 : Score 4-5

Grade 3 : Score 6-8

2. Taille tumorale :

La relation entre la taille de la tumeur et la survie globale sans métastase est connue depuis longtemps et a été prouvée dans de nombreuses études.

La majorité des études dans la littérature opposent les tumeurs de plus de 5cm aux tumeurs de moins de 5cm. [57] [78] [84]

Cependant, la taille tumorale n'apparaît pas comme un facteur pronostique indépendant de rechute locale. Seuls Zagars et al. [58] ont retrouvé une différence significative en terme de rechute locale entre les tumeurs de plus de 10cm.

3. Nécrose tumorale :

La survie à 5 ans est de 80% en l'absence de nécrose tumorale et tombe à 50% quand il existe une. [85] [86] [87]

4. Invasion néoplasique des vaisseaux intratumoraux :

Il s'observe dans environ 25% des cas. La survie à 5ans sans métastase est de 80% en l'absence d'invasion et 40% quand il en existe une. [85]

5. Profondeur tumorale :

Une tumeur superficielle est définie comme une tumeur strictement localisée au-dessus de l'aponévrose superficielle et une tumeur profonde comme une tumeur localisée sous l'aponévrose superficielle ou envahissant le fascia.

Plusieurs études ont retrouvé la profondeur tumorale comme un facteur de mauvais pronostic indépendant en terme de rechute locale [78], de survie sans métastases [78] [84] [88] ou de survie globale [78] [89].

6. Localisation anatomique :

Les sarcomes des tissus mous localisés aux membres ont, dans la littérature, un meilleur pronostic en terme de survie globale que les sarcomes du tronc ou rétropéritonéaux. [57]

La localisation aux membres inférieurs semble de moins bon pronostic que les tumeurs des membres supérieurs [90]. La fréquence des métastases serait plus importante en ces de sarcomes localisés au membre supérieur qu'au membre inférieur. [91].

7. Marges chirurgicales :

La qualité des marges d'exérèse est retrouvée comme un facteur pronostic majeur du contrôle local de la tumeur dans la plupart des séries de la littérature.

Le taux de récurrence locale est significativement plus élevé en cas de résidu tumoral micro- ou macroscopique (marges marginale ou intralésionnelles).

Elle intervient comme facteur pronostic indépendant dans certaines études. [57][92].

8. Autres facteurs pronostics :

D'autres facteurs pronostics ont été étudiés et les avis divergent en fonction des études sur leurs réels intérêts : l'âge [89] [92], le sexe [92][88], l'envahissement des structures vasculo-nerveuses [78][89] et le type histologique[57].

9. Système de staging :

La combinaison des différents facteurs pronostics a conduit différentes équipes à décrire des systèmes de staging anatomo-clinique qui permettent de définir des groupes de malades à pronostic identique.

Les trois les plus connues sont le système de l'American Joint Committee (AJC) et UICC, le système chirurgical d'Enneking et le système selon Hajdu.

- Système de staging de l'American Joint Committee (AJC) et UICC, modifié en 1997 [93] :

Il prend en compte la taille et l'extension de la tumeur primitive (T), l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux (N), la présence de métastases (M) et le grade du sarcome (G).

T : Tumeur primitive

T1 : ≤ 5 cm de diamètre

T1a : tumeur superficielles (c'est-à-dire entièrement située au-dessus de l'aponévrose superficielle)

T1b : tumeur profonde

T2 : > 5 cm de diamètre

T2a : tumeur superficielles

T2b : tumeur profonde

N : Adénopathies satellites

N0 : pas d'adénopathie

N1 : envahissement des ganglions régionaux

M : Métastases à distance

M0 : pas de signe de métastase

M1 : présence de métastases

G : Grade histopronostique (G1, G2, G3, G4)

CONCLUSION

Les liposarcomes sont des tumeurs rares, qui présentent de nombreuses difficultés diagnostiques et thérapeutiques. Ils sont localisés préférentiellement aux extrémités et dans l'espace rétropéritonéal.

Leur expression clinique consiste principalement en des douleurs ou des tuméfactions.

Le diagnostic de certitude se fait uniquement sur des données histologiques même si certains éléments de la radiologie comme la TDM et l'IRM peuvent y concourir.

Dans notre série, les liposarcomes représentent 15,5% de l'ensemble des sarcomes des tissus mous, avec une incidence annuelle de 1,7 cas par an.

L'âge moyen de nos patients est de 45ans, avec une prédominance masculine, ce qui rejoint les données de la littérature.

La localisation la plus fréquente était au niveau des extrémités, mais des localisations exceptionnelles au niveau du sein et au niveau intra péritonéal ont également été rapportées dans notre étude.

Le type histologique le plus fréquent dans notre étude est le liposarcome bien différencié/ dédifférencié, cependant aucun cas de liposarcome pléomorphe n'a été rapporté.

Les progrès de la génétique moléculaire ont permis de mieux caractériser ces tumeurs grâce à la mise en évidence d'altérations moléculaires spécifiques des différents types de liposarcomes.

La poursuite de l'étude de la génétique des liposarcomes permettra de mieux connaître les étapes successives de la tumorigenèse. Ces progrès permettront d'affiner les critères diagnostiques et de définir de nouvelles cibles thérapeutiques.

L'évolution des liposarcomes est caractérisée par la survenue de récurrences locales et de métastases, ce qui rend leur pronostic redoutable. Dans notre série, on a observé deux cas de récurrences locales, et un cas de métastase.

Il n'existe pas de facteurs pronostics universellement admis, par ailleurs, le grade histologique, la qualité de l'exérèse chirurgicale et la localisation de la tumeur primitive demeurent les principaux facteurs à prendre en considération.

Enfin, le traitement de base reste à l'heure actuelle la chirurgie large à visée carcinologique, le plus souvent associée à une radiothérapie pré ou post opératoire. La chimiothérapie n'a pas encore fait preuve de sa réelle efficacité.

La découverte du rôle de C-JUN dans la différenciation adipocytaire constitue un point de départ important en vue d'un développement d'une thérapie ciblée des liposarcomes. Diverses molécules sont à l'étude, ce qui nous laisse espérer dans un avenir proche un meilleur contrôle de ces tumeurs, et une amélioration de leur pronostic.

RESUMES

RESUME :

INTRODUCTION :

Le liposarcome est une pathologie tumorale maligne rare, se développant à partir des cellules adipocytaires, le plus souvent localisée au niveau des extrémités et du rétropéritoine.

MATERIELS ET METHODES :

Ce travail est une étude rétrospective de 10 cas de liposarcomes colligés au service d'anatomie pathologique du CHU HASSAN II de Fès, durant une période de 6ans, allant de juin 2003 à juillet 2009.

RESULTATS :

L'incidence des liposarcomes dans notre contexte est de 1,7 cas par an.

La localisation la plus fréquente est au niveau des extrémités avec 50% des cas. Des localisations exceptionnelles au niveau du sein et au niveau intra péritonéal sont également rapportées.

L'âge moyen de nos patients est de 45ans, avec une prédominance masculine (sex-ratio 0,4).

La symptomatologie est dominée par l'apparition d'une masse palpable associée à une douleur le plus souvent. Dans certains cas, la pathologie se manifeste par des signes de compression, ou d'altération de l'état général.

L'anatomopathologie met en évidence des masses tumorales dont la taille moyenne est de 20 cm, et le poids allant jusqu'à 2kg800.

Le type histologique le plus fréquent dans notre étude est le liposarcome bien différencié/dédifférencié avec 60% des cas.

Les métastases sont retrouvées au moment du diagnostic dans 10%.

L'étude immunohistochimique réalisée chez 2 patients a montré une positivité pour le MDM2 dans un seul cas.

Un traitement chirurgical curatif associé à une radiothérapie a été proposé chez 9 patients. Et une chimiothérapie seule à titre palliatif a été proposée chez un malade.

SUMMARY

INTRODUCTION:

The liposarcoma is a rare malignant tumor that develops from primitive mesenchymal cells, most often localized in extremities and retroperitoneum.

MATERIALS AND METHODS:

This work is a retrospective study of 10 cases of liposarcomas collected at pathological anatomy department of University Hospital Hassan II of Fez, during a period of 6 years, from June 2003 to July 2009.

RESULTS:

The incidence of liposarcomas in our context is 1,7 cases per year. The most common location is at the ends with 50%. Special location in the breast and intra peritoneal also reported.

The mean age is 45 year old, with a male predominance (sex ratio 0.4). The symptomatology is dominated by the appearance of a palpable mass associated with pain the most. In some cases, the disease is manifested by signs of compression or alteration of health.

The pathology shows tumor masses whose average size is 16.5 cm, and weight up to 2kg800.

The histological type most common in our study is the well-differentiated liposarcoma / dedifferentiated with 60% of cases.

Metastases are found at diagnosis in 10%.

The immunohistochemical study performed in 2 patients showed positivity for MDM2 in one case.

A curative surgical treatment combined with radiotherapy has been proposed in 9 patients. And chemotherapy alone as palliative was proposed in a patient.

ملخص

مقدمة

يعتبر الغرن الشحمي من الأمراض السرطانية النادرة من أصل خلايا متوسطة غالبا ما يتمركز على مستوى الأعضاء و خلف الصفاق.

الطرق و الوسائل:

هذا العمل هو دراسة استعراضية لعشر حالات من الأغران الشحمية أجريت في مختبر التشريح الدقيق للمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس خلال ستة أعوام، بين يونيو 2003 ويوليوز 2009

النتائج:

نسبة الإصابة بالأغران الشحمية تقدر بـ 1.7 حالة في السنة. كانت معظمها تتمركز على مستوى الأطراف بمعدل 50 بالمئة، كما لاحظنا تواجدها على مستوى الثدي والتجويف البرتواني، و هي حالات استثنائية نادرة. متوسط العمر 45 سنة، مع غلبة طفيفة للعنصر الذكري. العلامات السريرية تختلف، ظهور كتلة ملموسة مصحوبة بآلام تشكل أهم هاته العلامات. في بعض الحالات، يظهر المرض إثر علامات الضغط، أو ضعف الحالة الصحية العامة. نتائج الدراسة التشريحية وجدت أن الحجم المتوسط للأورام هو 5. 16 سنتيمترا و وزنها يصل إلى كيلو غرامين و 800 غراما. الغرن الشحمي الجيد التمايز / غير المتمايز هو النوع النسيجي الأكثر انتشارا بنسبة 60 بالمئة.

الإصابات العقيدية كانت موجودة عند التشخيص بنسبة 10 بالمئة. الدراسة الهيستولوجية الكيميائية أنجزت في حالتين، و أظهرت الإيجابية لـ mdm2 في حالة واحدة فقط. العلاج الجراحي، مع تكملة بالعلاج الإشعاعي خص تسع حالات. العلاج الكيميائي الملطف تم اقتراحه بالنسبة لحالة واحدة فقط.

Bibliographie

1-Coindre JM, Bedossa P, Buinguyen Binh M.

Comparaison entre Immunophénotype et Altérations génétiques caractérisant les sarcomes des tissus mous : expression de MDM2, CDK4, C-JUN et RB1 dans une série de 100cas.

Université PIERRE ET MARIE CURIE. Année 2004.

2- Chibon F, Mariani O, Derré J et al

ASKI (MAP3K5) as a potential therapeutic target in malignant fibrous histiocyctomas with 12q14-15 and 6q23 amplifications.

Genes Chromosomes Cancer (2004); 40:32-37

3- MAALEJ M, BENYOUSSEFF A et COLL

Les liposarcomes, étude épidémiologique et étiopathogénique. Revue : Tunisie médicale 1989 ; 67 ;231-36

4- ORSON G.G., SIM F.H, REIMAN H.M, TAYLOR W.F. Liposarcome of the musculoskeletal system. Cancer.1987, 60: 1362-13710

5- KINNE D.W., CHU F.C.H., HUVOS A.G., YAGODA A.N., FORTNER J.G. Treatment of primary and recurrent retroperitoneal liposarcoma. Cancer.1973, 31: 53-64

6- ENTRELINE H.T, CUBERSON J.D., ROCHLIN D.B., and BRADY L.W. Liposarcoma: A clinical and pathological study of 53 cases.Cancer. 1960, 13: 932-950

7-Nathalie CHAVIGNER

Thèse médecine de la faculté PITIE-SALPETRIERE, année 1992, n°1037

8- KILPATRICK E, DOYON J, CHOONG P, M et COLL.

The clinicopathologic spectrum of myxoid and round cell liposarcoma.

Cancer (1996)77;1450-58

9- CHANG H.R., COLLIN C., HAJDU S. et COLL.

The prognostic value of histological subtypes in primary extremity liposarcoma.

Cancer 1989; 64; 1514 -20

10- KENAN S., KLEIN M., MICHAEL M.L. Juxtacortical liposarcoma: a case report and review of literature. Clin. Orthop. 1989, 243: 225-229

11- ROBBINS S.L., COTRAN R.S.

Liposarcomes In: Pathologie base morphologique et physiopathologique des maladies. Ed. Française Y. LE CHARPENTIER. PICCIN. 1988 ; 211

12- Bulletin du Cancer, Volume 90, Numéro 10,887-95
Octobre 2003.

13- Brady MS, Gaynor JJ, Brennan MF. Radiation-associated sarcoma of bone and soft tissue. *Arch Surg* 1992; 127: 1379-85.

14- Laskin WB, Silverman TA, Enzinger FM. Post-irradiation soft tissue sarcoma: analysis of 53 cases. *Cancer* 1988 ; 62 : 2330-40.

15- Robinson E, Neugut AI, Wylie P. Clinical aspects of post-irradiation sarcomas. *J Natl Cancer Inst* 1988 ; 80 : 233-40.

16-KRISTENSEN P.B., KRYGER H.

Liposarcoma of the breast: A case report. *Acta Chir.Scand.* 1978, 144: 193-196

17- EDLAND K.W.

Liposarcoma: a retrospective study of fifteen cases, a review of literature and discussion of radiosensitivité *Am. J.Roentgenol.*

18- Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F.

World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bones.

First ed. Lyon :IARC press, 2002.

19- Soussi T.

Gène : hdm2 (mdm2 chez la souris) human double minute 2. *Bull Cancer* 2000 ; 87 : 619-20.

20- Pedeutour F, Forus A, Coindre JM, Berner JM, Nicolo G, Michiels JF *et al.*

Structure of the supernumerary ring and giant rod chromosomes in adipose tissue tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 24: 30-41.

21- Mitelman F, Johansson B, Mertens F. Mitelman

Database of chromosome aberrations in cancer, 2003.

[Http ://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman.](http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman)

22- Mandahl N.

Liposarcoma/malignant lipomatous tumors.

Atlas Genet Cyto-genet Oncol Haematol 2000.

[http: //www.infobiogen.fr/services/chromcancertumors/liposarc5029.html](http://www.infobiogen.fr/services/chromcancertumors/liposarc5029.html).

23- Fritz B, Schubert F, Wrobel G, Schwaenen C, Wessendorf S, Nessling M
et al.

Microarray-based copy number and expression profiling in dedifferentiated pleiomorphic liposarcoma. *Cancer Res* 2002 ; 62 : 2993-8.

24- Mariani O, Brennetot C, Coindre JM, *et al.*

JUN oncogene amplification and over expression block adipocytic differentiation in highly aggressive sarcomas.

Cancer Cell 2007; 11: 361-74.

25- Pedeutour F, Foa C et le groupe français de cytogénétique oncologique.

De la cytogénétique à la cytogénomique des tumeurs adipocytaires. 1. Tumeurs adipocytaires bénignes.

Bull Cancer 2002 ; 89 : 689-95.

26- Momand J, Jung D, Wilczinski S, Niland J.

The MDM2 gene amplification database.

Nucleic Acids Res 1998; 26 (15):3453-9.

27- Dworakowska D, Jassem J, Peters B, Dziadziuszko R, Zylicz M, et al.

MDM2 gene amplification : a new independent factor of adverse prognosis in non-small cell lung cancer (NNSCLL).

Lung Cancer 2004 ; 43(3):285-95.

28- Mu Z, Hachem P, Agrawal S, Pollack A.

Antisense MDM2 oligonucleotides restore the apoptotic response of prostate cancer cells to androgen deprivation.

Prostate 2004; 60(3):187-96.

29- Leach FS, Tokino T, Meltzer P, Burrell M, Oliner JD, Smith S, et al.

P53 Mutation and MDM2 amplification in human soft tissue sarcomas.

Cancer Res 1993.53(10):2231-4.

30- Oliner JD, Kinzler KW, Meltzer PS, George DL, Vogelstein B.

Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas,

Nature 1992;358(6381):80-3.

31- Pseudotour F, Suijkerbuijk RF, Van Gaal J, Van de Klundert W, Coindre JM, Van Haelst A, et al.

Chromosome 12 origin in rings and giant markers in well-differentiated liposarcoma.

Cancer genet Cytogenet 1993;66(2):133-4.

32- Pseudotour F, Suijkerbuijk RF, Forus A, Van Gaal J, Van de Klundert W, Coindre JM et al.

Complex composition and co-amplification of SAS and MDM2 in ring and giant rod marker chromosomes in well-differentiated liposarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1994; 10(2):85-94.

33- Coindre JM, Bedossa P, Buinguyen Binh M.

Comparaison entre Immunophénotype et Altérations génétiques caractérisant les sarcomes des tissus mous : expression de MDM2, CDK4, C-JUN et RB1 dans une série de 100cas.

Université PIERRE ET MARIE CURIE. Année 2004.

34- Odette Mariani , Alain Aurias

Institut Curie, génétique et biologie des cancers

L'oncogène JUN démasqué , volume 24 , Janvier 2008.

35- Jochum W, Passegue E, Wagner EF.

AP-1 in mouse development and tumorigenesis.

Oncogene 2001; 20: 2401-12.

36- Vogt, PK.

Jun, the oncoprotein.

Oncogene 2001 ;20 : 2365-77.

37- Mariani O, Brennetot C, Coindre JM, *et al.*

JUN oncogene amplification and over expression block adipocytic differentiation in highly aggressive sarcomas.

Cancer Cell 2007; 11: 361-74.

38- Castriota G, Thompson GM, Lin Y et al

Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists inhibit adipocyte expression of alpha1-acid glycoprotein.

Cell Biol Int (2007) 31:586-591

39- F.Pseudotour, G.Maire, N. Sirvent Groupe francophone de cytogénétique oncologique, CHU de Nice. *Bull cancer* 2004 ; 91 : 317-23.

40- Dufour M.

Lésions des parties molles. CHU de Rennes

Fév. 1995.

41- S. Taieb a. , L. Ceugnart a, H. Gauthier b, N. Penel c, L.Vanseymortier

Sarcome des tissus mou des extrémités, rôle de l'imagerie dans la prise en charge initial.

Cancer radiothérapie ISSN 1278-3218

42- DESCHEPPER ,DE BEUCKELEER LH.

Imagerie des tumeurs des parties molles.

EMC ;1999,31,750-A-10

43- CASPER E.S et COLL.

Preoperative and post operative adjuvant combination chemotherapy for adults with high grade soft tissue sarcoma.

Cancer 1994;73-1077-85

44- Hanafi I, Ivan I.R, Palot J.P, Dejunat L.

Masses abdominales de l'adulte.

CHU Reims-France

45- Weiss WS. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors.

In Goldblum JR, eds, edition. St-Louis: Mosby Inc, 2001.

46-VENDERBROCK A.

Sarcomes des tissus mous de l'adulte ; existe-t-il une amélioration de leur prise en charge ?

Thèse de médecine ; faculté de René Descartes PARIS 5, 2006

47-G. DELEPINE, F. DELEPINE, B. MARKOUNSKA

Conduite à tenir devant une tumeur des parties molles bénignes ou malignes.

Unité d'oncologie. Hôpital R Poincaré 92308

48- Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchere-Vince D, Chauvin F, Bobin JY, Sunyach MP, et al.

Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas.

Ann Oncol 2004; 15(2):307-15

49- Académie internationale de pathologie/division française (E.P.U)

Tumeurs des tissus mous - Groupe Sarcomes FNCLCC - Tome II - 2007

50- Suster S, Fisher C.

Immunoreactivity for the human hematopoietic progenitor cell antigen (CD34) in lipomatous tumors .Am J Surg Pathol 1997; 21(2):195-200

51- Jean-Michel Coindre, Florence Pédeutour et Alain Aurias

Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas

Springer-Verlag 2009

52- Cates JM, Coffing BN, Harris BT, Black CC.

Calretinin expression in tumors of adipose tissue.

Hum Pathol 2006 ; 37(3):312-321.

53- Pearlstone DB, Pisters PW, Bold RJ, Feig BW, Hunt KK, Yasko AW, Patel S,

Pollack A, Benjamin RS, Pollock RE.

Patterns of recurrence in extremity liposarcoma

junuary1, 1999. p85-92

54- Gustafson P, Dreinhofer KE, Rhydhholm A,

Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparaison of quality of surgery in 375 patients.

Acta Orthop Scand 1994; 65(1):47-50

55- Browden L, Booher RJ.

The principles and technique of resection of soft parts for sarcoma.

Surgery 1998; 44(6):963-77

56- Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM,

The effect of the Anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh.

Cancer 1981;47(5):1005-22

57- Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, et al.

Prognostic factors for patients with localized soft tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 225 patients.

Cancer 2003; 97(10):2530-43

58- Rosenberg SM, Tepper J, Galstein E, Gosta J, Brennan M, et al.

The treatment of soft tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy.

Ann surg 1982; 196(3):305-15

59- YANG JC, ROSENBERG SA,

Surgery for adult patients with soft tissue sarcomas.

Semin Oncol 1989; 16(4): 289-96

60- SIMON MA, ENNEKING WF,

The management of soft tissue sarcomas of the extremities.

J.Bone Joint Surg Am 1976; 58(3): 317-27

61- CLARCK MA, THOMAS JM,

Major amputation for soft-tissue sarcoma.

Br J Surg 2003; 90(1): 102-7

62- BRUCE H. ZIRAN, JOHN T. MAKLEY, JOHN R. CARTER.

Primary retroperitoneal sarcomas.

Clinical orthopaedics and related research. 1996. 331: 277-282.

63- RUYG BEVILAQUA M.D., ANDRE ROGATKO, STEVEN I HAJDU.

Prognostic factors in primary retroperitoneal soft-tissue sarcomas.

Arch surg. 1991; 126, March, 328-334.

64- JENKINS M.P., ALVARANGA J.C., THOMAS J.M.

The management of retroperitoneal soft tissue sarcomas.

Eur. J. cancer. 1996. 32A. 4, 622-626.

65- B.N. Bui, Y. Blay

Recommendations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints de sarcome es tissus mous.mars 2006

66- CHARLES N. CAT TO N, BRIAN O' SULLIVA N, CYRU SKOTWALL.

Outcome and prognosis in retroperitoneal soft tissue sarcoma.

Int. j. radiation oncology biol. phys. 1994. 29, 5 : 1005-1010.

67- WILLIAM F. SINDELAR, TIMOTHY J, PAULINE W. CHEN, THOMAS F.DELANEY.

Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas.

Arch surg. 1993; 128: 402-410.

68- J.-Y. Blay, J. Fayette et I. Ray-Coquard.

Les thérapies ciblées ou le traitement des mécanismes moléculaires de la progression tumorale.

Bulletin du cancer volume 93- N°8-2006.

69- C. Dreyer, E. Raymond, S. Faivre.

Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides.

La Revue de médecine interne 30 - p (416-424)-2009.

70- Jean-Michel Coindre, Florence Pédeutour et Alain Aurias

Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas

Springer-Verlag 2009

71- Müller CR, Paulsen EB, Noordhuis P et al

Potential for treatment of liposarcomas with the MDM2 antagonist Nutlin3A.

Int J Cancer 121:199-205 (2007)

72- Shapiro GI

Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment.

J Clin Oncol 24:1770-1783 (2006)

73-WEIS and RAO,

Am J Surg Pathol, 1992, 16: 1051-1058

74-RIAD S, GRIFFIN AM, LIBERMAN B, BLACKESTEIN ME, CATTON N, KANDEL RA, et al.

Lymph node metastases in soft tissue sarcoma in an extremity.

Clin Orthop Relat Res 2004(426):129-34

75-LAWRENCE W, DONEGAN WL, NATARAJAN N, MATTLIN C, BEART R, WINCHESTER D.

Adult soft tissue sarcoma. A pattern of care survey of the American College of surgeons.

Ann Surg 1987; 205(4):349-59

76-MAZERON JJ, SUIT HD,

Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue.

Cancer 1987; 60(8):1800-8

77- ALVEGARD TA, BERG NO, BALDETORP B et al.

Cellular DNA content and prognosis of high-grade soft tissue sarcoma: the Scandinavian Sarcoma Group Experience.

J Clin Oncol 1990; (8): 538-47.

78- COINDRE JM, TERRIER P, BUI NB et al.

Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study on 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma group.

J Clin Oncol 1996; (14): 869-77.

79- GAYNOR JJ, TAN CC, CASPER ES et al.

Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: a study of 423 adults.

J. Clin. Oncol 1992, 10, 1317-29.

80- HASHIMOTO H, DAIMARU Y, TAKESHITA S, TSUNEYOSHI M, ENJOJI M.

Prognostic significance of histologic parameters of soft tissue sarcomas. Cancer 1992, 70, 2816-22.

81- STOTTER AT, A'HERN RP, FISHER C, MOTT AF, FALLOWFIELD ME, WESTBURRY G.

The influence of local recurrence of extremity soft tissue sarcoma on metastasis and survival.

Cancer 1990, 65, 1119-29.

82-Groupe sarcomes FNCLCC,

Facteurs pronostiques des sarcomes des tissus mous

2004 ; tome II : 493-506.

83- GUILLOU L COINDRE JM BONICHON F TERRIER P COLLIN F et al.

Comparative study of the National Cancer Institute and the French Federation of cancer centers sarcoma group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma.

J Clin Oncol 1997; 15(1): 350-62

84- TROVICK CS, BAUER HC, ALVEGARD TA, ANDERSON H, BERLIN O et al.

Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically treated patients from the Scandinavian sarcoma group register.

Eur J Cancer 2000; 36(6):710-6

85- GUSTAFSON P.

Soft tissue sarcoma. Epidemiology and prognosis in 508 patients

Acta Orthop Scand suppl 1994; 259:1-31

86-LACK EE, STEINBERG SM, WHITE DE, KINSELL T, CHANG AE, et al.

Extremity soft tissue sarcoma: analysis of prognostic variables in 300 cases and evaluation of tumor necrosis as a factor in stratifying higher-grade sarcomas

J Surg Oncol 1989; 41(4):263-73

87-MANDARD AM PETIOT JF MONARY J et al.

Prognostic factors in soft tissue sarcomas; a multivariate analysis of 109 cases

Cancer 1989; 63(7):1437-51

88- COIDRE JM, TERRIER P, GUILLOU L, LE DOUSSAL V, COLLIN F, RANCHER D et al.

Predictive value of grade from metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcoma. A study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group.

Cancer 2001; 91(10):1914-26

89-RAVAUD A, BUI NB, COINDRE JM, LAGARDE P, TRAMOND P, et al.

Prognostic variables for the selection of patients with operable soft tissue sarcomas to be considered in adjuvant chemotherapy trials.

Br J Cancer 1992; 66(5): 961-9

90-VRAA S, KELLER J, NIELSEN OS, JURICK AG, JENSEN OM,

Soft tissue sarcoma of the thigh: surgical margin influences local recurrence but not survival in 152 patients.

Acta Orthop Scand 2001, 72(1): 72-7

91- GERRAND CH, BELL RS, WUNDER JS, O'SULLIVAN B, et al.

Influence of anatomic location on outcome in patients with soft tissue sarcoma of the extremity.

Cancer 2003; 97(2): 485-92

92- STEFANOVSKI PD, BIDOLI E, DE PAOLI A, BUONADONA A, BOZ G, LIBRA M, et al.
Prognostic factors in soft tissue sarcomas: a study of 395 patients.
Eur J Surg Oncol 2002; 28(2): 153-64

93- SOBIN LH, WITTEKIND C.
TNM. Classification of malignant tumours.
Wiley-Liss, Fifth Edition, 1997, p 101-9.