

# Sauvetage des membres atteints de sarcome localement évolué. La triade innovante : perfusion de membre isolé sous CEC, TNF $\alpha$ et transplant microchirurgical

## Locally advanced soft tissue sarcomas. The innovating triad: isolated limb perfusion, TNF alpha and free microsurgical flap. How to avoid amputation

MA Germain [1], S Bonvalot [1], F Rimareix [1], MC Missana [2]

1. Département de chirurgie oncologique, Institut Gustave Roussy, 39, rue Camille Desmoulins, F 94805 Villejuif cedex.  
2. Département de chirurgie plastique, Centre Hospitalier Princesse Grace, 98000 Monaco cedex.

### Mots clés

- ◆ Sarcomes des tissus mous
- ◆ Reconstruction
- ◆ Microchirurgie
- ◆ Transplants libres

### Résumé

Le but de cette étude rétrospective est de montrer les trois progrès récents dans le traitement des sarcomes localement évolués des tissus mous des membres : la perfusion de membre isolé avec circulation extracorporelle (CEC), l'apport du TNF alpha (facteur de nécrose tissulaire) associé au melphalan et les transplants microchirurgicaux de couverture après exérèse.

**Patients et Méthodes.** De 2000 à 2008, 37 patients ont eu besoin d'une perfusion de membre isolé pour traiter des sarcomes évolués des tissus mous. Il s'agissait de 22 femmes et de 15 hommes. L'âge moyen était de 45 ans (15 à 78 ans). Le sarcome siégeait aux membres inférieurs (n = 26) ou supérieurs (n = 11), avait une taille moyenne respectivement de 15 et 12 cm, était multifocal (n = 8) ou récidivé (n = 15). Dix sept patients ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante. L'exérèse tumorale a nécessité dans 10 cas un geste opératoire complémentaire (pontage vasculaire ou réparation nerveuse). La couverture du site a été réalisée par un transplant libre de *latissimus dorsi* (n = 31), de grand droit de l'abdomen (n = 4), un transplant libre antibrachial (n = 2). Une radiothérapie postopératoire a été réalisée chez 25 patients. Trois apports majeurs ont été récemment apportés : la perfusion de membre isolé sous CEC avec le TNF alpha (facteur de nécrose tissulaire) et le melphalan, l'exérèse du résidu tumoral 2 mois plus tard et la couverture du site opératoire par transplant libre vascularisé.

**Résultats.** Aucun décès péri-opératoire n'est survenu. La durée opératoire moyenne a été de 7 heures. Sur les 37 cas, deux transplants ont nécrosé et ont nécessité un second transplant avec succès. L'exérèse est classée en trois stades : R0 est une exérèse avec une marge de tissu sain, R1 est une exérèse avec un résidu microscopique au contact de la berge d'exérèse, R2 est une exérèse avec un résidu macroscopique de tumeur sur la berge d'exérèse. L'exérèse était classée R0 dans 29 cas, R1 dans 7 cas et R2 dans 1 cas. Avec un recul médian de 5 ans, aucun patient R0 n'a eu de récurrence locale, et le taux de survie global est de 65 %. Treize patients ont eu des métastases pulmonaires dont sept sont décédés.

**Conclusions.** La perfusion de membre sous CEC avec TNF alpha et melphalan, puis l'exérèse du résidu tumoral 2 mois plus tard et la couverture du site par transplant libre ont permis de réaliser une exérèse plus large des sarcomes, d'éviter l'amputation du membre chez 78 % des patients et de réaliser une irradiation postopératoire précoce chez 25 malades. La prise en charge multidisciplinaire avec des compétences extrêmement spécialisées : anatomopathologistes, chirurgiens, oncologues, radiothérapeutes, radiologues, améliore le pronostic des sarcomes des tissus mous localement évolués.

### Keywords

- ◆ Soft tissue sarcomas
- ◆ Reconstruction
- ◆ Microsurgery
- ◆ Free flaps

### Abstract

**Study aim.** This retrospective study was to assess the advantages of isolated limb perfusion, with TNF alpha, and free flap reconstruction in locally advanced soft tissue sarcomas of the limbs.

**Patients and methods.** Between 2000 and 2008, 37 patients presented with locally advanced soft tissue sarcomas. There were 22 women and 15 men. The sarcoma was located on inferior limbs (n=26), or superior limbs (n=11). Sarcomas had a mean size of 15 and 12 cm respectively, and were multifocal (n=8), or recurrent (n=15). Seventeen patients received neoadjuvant chemotherapy. Sarcoma excision was associated with a complementary procedure in 10 patients (vascular graft, nerve anastomosis). Reconstruction was performed with free flaps of the latissimus dorsi (n=31), transverse rectus abdominis myocutaneous (n=4) and free forearm flap (n=2). Early postoperative radiotherapy was performed in 25 patients. Three major improvements have recently appeared: isolated limb perfusion, TNF alpha and melphalan and free flap reconstruction two months after the

### Correspondance :

MA Germain - Département de chirurgie oncologique, Institut Gustave Roussy  
39, rue Camille Desmoulins, F 94805 Villejuif cedex  
E-mail : m.a.germain@orange.fr

resection of the residual sarcoma.

Results. There was no early postoperative death. Median duration of the procedure was 7 hours. Two free flaps necrotized, and a new free flap was performed with success. Tumoral excision is classified in three stages: R0 means resection with clean margin, R1 is a resection with microscopic residual tumour of the margin, and R2 is a resection with macroscopic residual tumour of the margin. Our resection was R0 (n=29), R1 (n=7), and R2 (n=1). With a median follow up of 5 years, there were no local recurrences in patients R0, and the overall survival was 65%. The limb was preserved in 78% of cases. Thirteen patients developed pulmonary metastases and seven of them died between the first and the fifth year of follow-up.

Conclusions. The use of limb perfusion with TNF alpha and melphalan was initially performed by FJ Lejeune and D Liénard, in Brussels in 1989. TNF was approved in Europe for sarcomas in 1998. This technique is all new. High efficiency was proven in many carcinologic European centers. The rate of complete remission was between 20 and 30% and was around 50% for partial remission. The use of a free transplant in the surgical and locally advanced sarcomas allows us to perform a complete and extensive surgical resection with a good functional result. Amputation was avoided in 78% of cases. A well vascularized tissue is irradiated, and risk of radio necrosis is avoided. Site of resection should be separated from the site of the future flap. This separation decreases the risk of an eventual recurrence, and allows reducing the field of radiation therapy.

The nervous anastomosis of the free myocutaneous flap improves the motor function of the denervated limb. This anastomosis allows a carcinologic resection associated with an excellent quality of life.

Isolated limb perfusion and free flap reconstruction allows larger tumoral excision. Amputation of the limb was avoided in 78% of patients and early postoperative radiotherapy was possible in 25 patients among our serie of 37 patients. Multidisciplinary management and a much closer cooperation between pathologists, oncologists and surgeons allowed a better prognosis of locally advanced soft tissue sarcomas.

Le traitement des sarcomes des tissus mous a considérablement évolué depuis dix ans, permettant le sauvetage des membres, grâce à trois apports : la perfusion de membre isolé sous circulation extracorporelle (CEC), l'utilisation de TNF alpha (facteur de nécrose tissulaire) associé au melphalan et la reconstruction du site opératoire par un transplant libre après exérèse du sarcome. Le constat initial est que, même après amputation de membre, 30 à 40 % des malades développent des métastases pulmonaires, conduisant au décès dans la majorité des cas (1). En 1975, Suit (2) observait des taux de survie équivalents chez les patients ayant une radiothérapie après simple exérèse et chez les patients amputés. Aussi, depuis 30 ans, on observe un recul des interventions mutilantes. La première grande avancée correspond au développement de la chimiothérapie néoadjuvante pour les sarcomes. En plein essor après 1989, son but principal est de diminuer le volume tumoral pour permettre, secondairement, une chirurgie conservatrice. Des taux de réponse objective de 30 à 50 % sont rapportés (3), mais les possibilités d'intervention conservatrice en cas de tumeur évoluée restent limitées. Dans tous les cas, la chirurgie doit être carcinologique avec des règles strictes afin d'éviter des exérèses itératives, pouvant majorer le risque métastatique (4). Les objectifs chirurgicaux sont d'obtenir des marges histologiques saines, d'éviter toute effraction tumorale et de maintenir la fonction du membre (5). La recherche progresse tant pour la découverte de nouvelles molécules que pour leurs modes d'administration. Ainsi, la perfusion de membre isolé avec du melphalan seul s'avère efficace sur les mélanomes ou les sarcomes de petite taille, mais elle est inefficace sur les sarcomes évolués. L'addition de facteur de nécrose tumorale alpha a transformé la situation. Un taux élevé de réponse et de sauvetage des membres a été obtenu, grâce à une « qualité » de régression tumorale compatible avec une exérèse chirurgicale carcinologique. L'utilisation de TNF alpha avec circulation extracorporelle a

été initiée par Lejeune et Liénard à Bruxelles en 1989. Sur une série de 19 mélanomes et cinq sarcomes, des réponses très rapides ont été obtenues. L'utilisation de TNF avec CEC est devenue une nouvelle méthode de « bio » chimiothérapie pour les sarcomes des membres avec 20 à 30 % de rémission complète et 50 % de rémission partielle. Surtout, la perfusion de TNF par CEC conduit à une nécrose massive du sarcome et, 2 mois après CEC, une résection du sarcome à marge saine est possible et l'amputation évitée. Cette étude a pour but d'analyser l'apport de la perfusion de membre isolé avec TNF et melphalan et de la chirurgie reconstructrice après exérèse.

## Patients et Méthodes

### Patients

L'étude concerne 37 patients traités entre 2000 et 2008. Ils avaient un sarcome des tissus mous des membres localement évolué, ne relevant plus classiquement que d'une chirurgie mutilante : amputation ou désarticulation. Seuls les sarcomes des membres font l'objet de cette étude, et ce nombre représente le dixième des patients opérés d'un sarcome des tissus mous durant la même période par le même opérateur. Il s'agissait de 22 femmes et de 15 hommes. L'âge moyen était de 45 ans (15 ans à 78 ans). La localisation tumorale concernait le membre inférieur dans 26 cas et le membre supérieur dans 11 cas. La dimension médiane de la tumeur était de 15 cm au membre inférieur et de 12 cm au membre supérieur. Le sarcome était multifocal chez huit patients. Le grade histopronostique a été défini selon la classification de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) ; grade I : sept patients, grade II : 16 patients, grade III : 14 patients. Les sous-groupes histologiques sont précisés dans le tableau I. Parmi les sarcomes indifférenciés (n = 12) sont inclus les histiocytofibromes malins (n = 2), selon la nomenclature moderne. Parmi les 37 patients, 22 n'avaient pas été opérés, 11 étaient en récurrence locale après intervention et quatre nécessitaient une reprise d'exérèse systématique après chirurgie initiale inadaptée avec présence de reliquat tumoral. Douze patients avaient reçu une radiothérapie complémentaire à la dose de 40 Gy (6), six pour récurrence en territoire déjà irradié, quatre pour poursuite évolutive en cours d'irradiation après chirurgie initiale inadéquate, deux pour traiter un sarcome radio induit. Dix sept patients avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante par voie générale : soit doxorubicine seule, soit l'association adriamycine-ifosfamide,

Tableau 1. Sous-groupes histologiques.

Sarcomes indifférenciés	n = 12
Liposarcomes	n = 8
Radio-induits	n = 3
Fibrosarcomes	n = 5
Sarcomes à cellules claires	n = 3
Schwannomes malins	n = 2
Rhabdomyosarcome	n = 1
Léiomyosarcomes	n = 3

Tableau 2. Indications de couverture.

Envahissement cutané étendu	n = 26
Récidive sur lambeau pédiculé	n = 2
Cicatrice présente inadéquate : transversale de membre parallèles multiples en ancre de marine	n = 3
Espace mort important	n = 3
Couverture d'axe vasculaire en terrain irradié	n = 3

à raison, pour chaque alternative, de trois cures à 3 semaines d'intervalle, avec réponse à la chimiothérapie peu ou pas efficace puisque sept malades étaient en progression tumorale, neuf étaient juste stabilisés et un seul avait une réponse objective.

## Méthodes

Tous les patients (n = 37) ont eu une perfusion de membre isolé avec TNF et melphalan, puis ont été opérés 2 mois plus tard pour exérèse du résidu tumoral avec reconstruction dans le même temps par un transplant libre de couverture. Les séquelles de la radiothérapie ne sont pas une contre-indication à la technique présentée, puisqu'il est possible de revasculariser le transplant à distance de la zone irradiée.

## Évaluation initiale

- Le diagnostic clinique de sarcome est évoqué sur des signes précis et doit être envisagé devant une tuméfaction de plus de 3 cm, douloureuse et profonde.
- L'imagerie pour le bilan est réalisée au mieux par IRM : c'est l'examen de référence avec les séquences T1 et T2 et l'injection de gadolinium. L'échographie avec les appareils de nouvelle génération est un examen utile.
- La biopsie est obligatoire, avant toute décision thérapeutique. Elle est pratiquée avec une grosse aiguille (aiguille de *true cut* ou trocart) et il faut tatouer la zone de biopsie à l'encre indélébile. Certains prélèvements sont fixés au formol pour l'examen histologique conventionnel, d'autres sont conservés frais pour l'examen de biologie moléculaire.

## Perfusion de membre isolé et sa technique

La perfusion de membre isolé (ILP) permet de délivrer directement dans la zone tumorale des concentrations de médicaments 15 à 25 fois plus élevées qu'après administration systémique, et ceci sans effet nocif grave. L'exclusion du membre est réalisée en clampant et en canulant l'artère et la veine majeures du membre, en aval du tourniquet avec connexion à un circuit d'oxygénation extracorporelle, ligature des branches collatérales et application d'un garrot pneumatique à la racine du membre (Fig. 1). Le tourniquet est gonflé à une pression de 40 mm de mercure, de façon à isoler totalement le membre perfusé : l'exclusion vasculaire est totale. Une injection de TNF alpha (1 mg) est réalisée à la trentième minute, suivie d'une injection de melphalan (10 mg/litre au membre inférieur et 13 mg/l au membre supérieur) 10 minutes plus tard. Après 90 mn de perfusion, un lavage soigneux du membre est effectué avec une solution d'électrolytes : Eloes®, de 5 litres (aux membres inférieurs comme aux membres supérieurs). La température tissulaire doit être de 39 °C, l'hyperthermie augmentant l'efficacité des médicaments injectés. Elle est surveillée par des thermosondes cutanées. De l'albumine de sérum humain marquée au technétium 99 m (200 MBq) est injectée dans la perfusion pour détecter les fuites éventuelles dans la circulation systémique, grâce à une sonde de scintigraphie précordiale, ce qui prouve l'étanchéité du montage. Des circuits héparinés sont utilisés, avec injection d'héparine.

La perfusion de facteur de nécrose tumorale alpha associé au melphalan permet des réponses élevées au niveau du sarcome (7).

## Évaluation préopératoire immédiate

Une IRM du membre est réalisée à 1 puis 2 mois après la perfusion, et juge de l'efficacité du traitement. Une imagerie plus sophistiquée peut être utile, qui utilise l'injection vasculaire de produit de contraste, ce qui permet une étude dynamique de l'efficacité du traitement.

## Exérèse du résidu tumoral

Indispensable, elle est réalisée 2 mois plus tard : résection en bloc pour éviter toute effraction tumorale. En effet, en cas de non exérèse, la récurrence est la règle car il reste toujours des cellules tumorales viables. L'exérèse tumorale peut nécessiter (n = 10) un geste opératoire complémentaire (pontage vasculaire [n = 3], ablation d'un tronc nerveux majeur [n = 5], ablation d'un lambeau pédiculé [n = 2]).

## Reconstruction avec un transplant libre microchirurgical

Elle est effectuée dans le même temps opératoire que l'exérèse du résidu tumoral. Parmi ces patients atteints de sarcome de membre, s'il n'y avait pas eu de possibilité de couverture par un transplant libre, 29 sur 37 (78 %) auraient eu impérativement une amputation ou une désarticulation. Trois patients auraient eu une exérèse seulement marginale. Un patient avec un sarcome radio-induit du membre supérieur aurait été inopérable (désarticulation). Les indications de couverture sont détaillées dans le tableau 2.

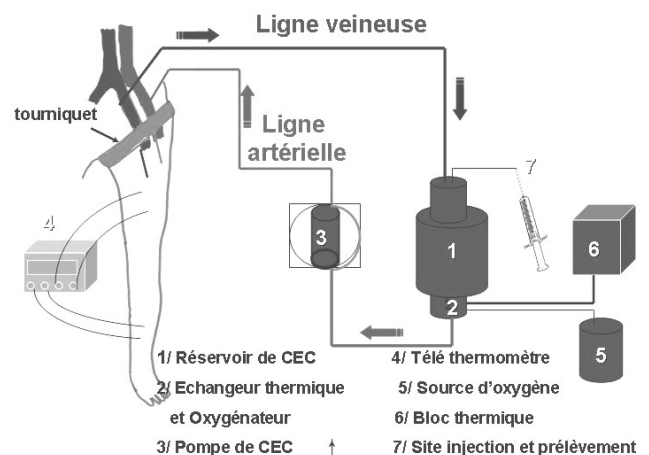
La couverture du site d'exérèse a été réalisée par une équipe de chirurgiens de reconstruction.

Trente et un transplants de *latissimus dorsi*, quatre transplants de grand droit de l'abdomen, deux transplants antébrachiaux radiaux ont été utilisés. Le site de branchement du transplant libre était situé sur un pédicule du site d'exérèse chez 32 patients ou à distance chez cinq patients (creux axillaire [n = 3], pédicule épigastrique [n = 2]). Une anastomose nerveuse a été réalisée cinq fois entre le nerf moteur du *latissimus dorsi* et le nerf moteur du muscle interrompu. La réinnervation du transplant a été démontrée par électromyogramme chez deux patients.

## Évaluation histologique de la pièce opératoire et ses marges

La qualité de l'exérèse « R » a été définie selon les critères de l'Union internationale contre le cancer (UICC), avec une marge de tissu sain minimum précisée en millimètres sur la pièce fixée sur un liège : R0 pour une exérèse aux marges saines, R1 pour une exérèse marginale avec résidu histologique, R2 pour une exérèse macroscopiquement incomplète. La réponse complète (RC) est définie comme la disparition ou la nécrose complète de la tumeur, la réponse partielle (RP) comme une diminution de plus de 50 %. La réponse objective (RO) est la somme des RC et RP.

Figure 1. Schéma de la perfusion de membre isolé avec circulation extracorporelle. Le garrot pneumatique est placé en amont des canulations vasculaires.



## Traitement oncologique pré et postopératoire

### Chimiothérapie

Parmi les traitements associés, 17 patients ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante. La chimiothérapie adjuvante est indiquée selon le grade tumoral et l'âge du malade.

### Radiothérapie

Douze patients ont reçu une radiothérapie préopératoire. Vingt-cinq patients ont eu une radiothérapie postopératoire (6) (dont deux ayant eu une poursuite évolutive en cours d'irradiation qui a été achevée après la reprise d'exérèse), et donc 12 patients ont reçu une radiothérapie pré et postopératoire, avec une dose totale de 65 Gy. Douze patients n'ont pas eu de radiothérapie : 10 patients dont l'exérèse était R0 > 2 cm et deux patients qui avaient nécrosé leur transplant. Lorsque l'exérèse était R0, la radiothérapie postopératoire n'a pas fait la preuve de son efficacité : elle a été utilisée pour des indications particulières, précisément après chirurgie initiale incorrecte.

## Résultats

### Résultats immédiats

La durée moyenne d'intervention a été de 7 heures. Aucun décès per ou postopératoire n'est survenu. Deux transplants sur 37 ont nécrosé et ont nécessité un nouveau transplant avec succès. Le premier patient âgé de 75 ans avait une tumeur multifocale et l'exérèse était R2. L'autre patient avait une quatrième récurrence en territoire irradié, au niveau de la cuisse au contact de l'axe fémoral superficiel, et le pédicule a thrombosé précocement. Un second transplant a été réalisé avec succès dans les deux cas.

### Résultats à distance

Ce sont les résultats carcinologiques. L'exérèse était R0 chez 29 malades (78 %) avec R0 > 10 mm dans 18 cas et R0 < 10 mm dans 11 cas. L'exérèse était R1 chez 7 patients : 6 cas en récurrence multifocale (avec progression sous chimiothérapie pour 3 d'entre eux), et 1 cas en quatrième récurrence au contact de l'origine de l'axe vasculaire fémoral en territoire préalablement irradié. Un patient a eu une exérèse R2 (tumeur primitive grade III, multifocale avec des nodules en transit locorégionaux, avec impossibilité de chimiothérapie néoadjuvante en raison de l'âge). Avec un recul médian de 5 ans, aucun patient ayant eu une exérèse R0 n'a eu de récurrence locale ni de métastase pulmonaire. Treize patients (35 %) ont eu des métastases pulmonaires : 5 grade III, 2 sarcomes radio-induits et 6 récurrences, (toutes des deuxièmes, troisièmes ou quatrièmes récurrences). Parmi ces patients, l'un ayant eu une exérèse R1 pour une quatrième récurrence d'un sarcome de la cuisse a eu une cinquième récurrence locale ; un patient opéré de sarcome radio-induit a eu une deuxième localisation à distance de la première, mais dans le même champ d'irradiation. Le patient ayant eu une exérèse R2 est décédé en poursuite évolutive locale, associée à des métastases pulmonaires. Sept patients (18 %) sont décédés de leurs métastases pulmonaires. Celles-ci constituent un élément majeur et péjoratif du pronostic. Elles étaient uniques et unilatérales dans quatre cas, et ont été réséquées (segmentectomies). Elles étaient multiples dans neuf cas et non opérées. Dans ce cadre nosologique gravissime, il serait concevable de réaliser une exclusion-perfusion pulmonaire par CEC, mais nous n'avons pas connaissance d'une telle réalisation. L'un de nous a en effet réalisé des exclusions-perfusions du pelvis pour des cancers pelviens,



Figure 2 (a, b, c). Sarcome du membre inférieur : résection carcinologique 2 mois après perfusion de TNF  $\alpha$  + melphalan. Couverture par un transplant libre de *latissimus dorsi*.

après expérimentation sur le veau avec utilisation d'une combinaison anti G, comme celle des pilotes d'avion de chasse. Tous les patients ont été irradiés dans des délais inférieurs au mois (n = 25) et sans complication vasculaire sur le lambeau ni radionécrose. La dose moyenne était de 50 Gy. Lorsque survenait une radiodermite, c'était systématiquement la peau résiduelle du patient qui était touchée et non le transplant. La radiothérapie postopératoire a un intérêt prouvé dans les exérèses R1, R2, dans les sarcomes de haut grade et dans les récurrences.

## Discussion

### Intérêt de la technique de perfusion de membre isolé

La perfusion de membre isolé a pour but de court-circuiter la circulation systémique pour administrer des produits efficaces au niveau locorégional, sans leurs effets généraux. L'indica-



tion de la perfusion de membre isolé est la topographie distale de la tumeur. Cette perfusion est techniquement impossible en cas de sarcome situé à la racine du membre (7).

La perfusion de membre isolé a été considérée comme responsable de lésions intimes des veines profondes pouvant expliquer certaines thromboses : les études histologiques réalisées sur les pièces opératoires chez nos patients n'ont pas confirmé cette hypothèse. Cette perfusion entraîne toutefois des complications locales : neurologiques, paresthésie, œdème, raideur du membre nécessitant une rééducation.

### Apport du TNF alpha (facteur de nécrose tumorale) et du melphalan

- La perfusion de membre isolé sous CEC avec du TNF alpha (facteur de nécrose tumorale) associé au melphalan a révolutionné la prise en charge des sarcomes des membres localement évolués. Bonvalot (8) a précisé la dose optimale efficace de TNF avec le moins d'effets secondaires et à un prix accessible sur une série de 100 patients, en comparant cinq doses, de 0,5, 1, 2, 3 et 4 mg. Les doses faibles de TNF (1 mg) associé au melphalan donnent les mêmes taux de réponse et de conservation des membres que les doses plus élevées mais avec une toxicité moindre. La qualité de la chirurgie secondaire 2 mois plus tard était évaluée avec la classification de l'UICC. Le TNF associé au melphalan donne des taux élevés de réponse : cela permet d'éviter l'amputation dans 78 % des cas dans notre série.
- Le TNF a un effet précoce et un effet tardif : il augmente la pénétration de certains médicaments antitumoraux, dont le melphalan, dans le sarcome pendant la perfusion de membre. Le TNF augmente initialement la perméabilité des vaisseaux permettant une accumulation du melphalan dans le sarcome, tandis qu'il n'y a pas de modification des tissus normaux. Secondairement, il a un rôle essentiel dans la destruction sélective de la néovascularisation tumorale entraînant une nécrose tumorale (9), bien précisée par l'IRM. Cette induction permet la résection de tissu tumoral résiduel 2 mois après la perfusion de membre et la reconstruction de la perte de substance par un transplant microchirurgical. Le TNF représente l'exemple majeur thérapeutique à effet vasculaire quel que soit la taille et le type de sarcome. La toxicité tardive du TNF comporte une atrophie musculaire, un œdème et des paresthésies. Aucune toxicité générale n'a été observée dans notre série grâce au lavage efficace du membre à la fin de la CEC.
- Le melphalan (moutarde à l'azote) est utilisé car, malgré sa toxicité hématologique par voie systémique, il est l'un des agents les plus efficaces, les mieux tolérés au niveau tissulaire, avec une faible toxicité régionale. La tolérance hématologique est bonne lors de la CEC. La tolérance hématologique de ces deux médicaments est bonne, grâce au lavage efficace du membre.

### Avantages des transplants microchirurgicaux

La justification des transplants libres est double : carcinologique et fonctionnelle.

Les procédés de reconstruction, en particulier avec les transplants libres microchirurgicaux, ont permis aux chirurgiens oncologues d'effectuer les exérèses les plus larges et les plus carcinologiques possibles. La variété des transplants libres disponibles, en taille et en constitution, rend possible l'apport d'une couverture adaptée sur le site d'exérèse. Le chirurgien peut effectuer d'emblée l'exérèse optimale R0, sans la préoccupation de la fermeture qui se fait sans tension. Ainsi, l'exérèse carcinologique (R0) a été réalisée dans 78 % des cas, et le taux de survie globale est de 65 % à 5 ans. Ce sont les transplants myocutanés qui ont été essentiellement utilisés (*latissimus dorsi* ou grand droit de l'abdomen), deux

cas seulement de transplant fasciocutané ont été utilisés. En dehors de la technique que nous décrivons, qui est la référence dans les centres spécialisés, la seule chirurgie possible aurait été une amputation ou une désarticulation du membre. Il s'agit d'une chirurgie coûteuse, mais justifiée par la bonne qualité de vie des malades.

L'éventail de formes de reconstruction par transplant libre a rendu l'exérèse R0 possible, même en cas de reprise chirurgicale, après un geste initial inadéquat, tel que drainage tumoral pour diagnostic erroné avec envahissement secondaire de la peau, liposuction avec envahissement des zones décollées, exérèse endoluminale ou encore cicatrices étagées, transversales ou en ancre de marine. En effet, la reprise d'exérèse dans les cas de poursuite évolutive impose la double contrainte d'effectuer la résection de la cicatrice précédente et de l'inclure dans la cicatrice d'exérèse finale élargie qui doit toujours être pratiquée au plan carcinologique dans l'axe du membre (10). Les récidives se propageant le long des cicatrices, il est indispensable de pouvoir couvrir le site d'exérèse par un transplant microchirurgical. Sans couverture par transplant libre, l'exérèse carcinologique aurait été impossible ou aurait nécessité le sacrifice du membre (11). Le développement des indications des transplants microchirurgicaux dans notre expérience a d'ailleurs été initialement dicté par la difficulté des reprises de patients qui avaient eu des gestes initiaux inadéquats (souvent sans imagerie) et par la volonté d'être conservateur (12).

Notre série groupe des patients de mauvais pronostic : poursuite évolutive sous traitement radiothérapeutique ou chimiothérapeutique, taille lésionnelle importante, haut grade, récurrence, terrain irradié, lésions multifocales. Le transplant libre, taillé sur mesure, permet d'éviter les décollements cutanés excessifs, la fermeture sous tension et les espaces morts, sources potentielles de récurrence locale, d'infection et de désunion cutanée.

Les transplants libres permettent une reconstruction en territoire irradié (12 patients dans notre série) : la revascularisation est faite à distance des tissus irradiés, sur vaisseaux sains.

Après la mise en place d'un transplant libre, l'irradiation postopératoire, lorsqu'elle est indiquée, a été possible dans le délai de un mois. L'apport de tissus bien vascularisés est indispensable pour éviter la désunion de la cicatrice et permettre la couverture des axes vasculaires ou des pontages. Ils les protègent de la radiothérapie. La cicatrization est rapide et ne retarde pas l'irradiation postopératoire. L'apport d'un tissu bien vascularisé évite le risque de radionécrose (fig. 2). Plus la taille de la cicatrice est petite, plus le champ d'irradiation est limité.

Le prélèvement d'un transplant libre fait à distance du site du sarcome, par une équipe indépendante, met à l'abri de localisation tumorale et même de contamination accidentelle au site de prélèvement.

Au plan fonctionnel, le transplant libre, par comparaison au lambeau pédiculé de proximité, permet de ne pas aggraver la fonction du membre déjà altérée par l'exérèse chirurgicale et de « réanimer » la région grâce à une anastomose nerveuse du nerf du transplant avec un nerf moteur de muscle excisé. Cette possibilité de réinnervation est spécifique au transplant libre et très utile sur le plan fonctionnel.

Les transplants libres sont toujours réalisables, éventuellement à l'aide de pontages vasculaires (2 cas dans notre série) (fig. 3, 4 et 5), même dans des régions où des lambeaux pédiculés ne seraient pas disponibles. Ils peuvent être taillés sur mesure et orientés de façon optimale au niveau de la perte de substance, car ils sont libres de toute attache à un pédicule vasculaire.

Le taux de viabilité des transplants libres est de 95,5 % dans notre expérience (13) (fig. 6).

La réalisation de ces interventions à double équipe opérant simultanément permet de diminuer la durée opératoire.

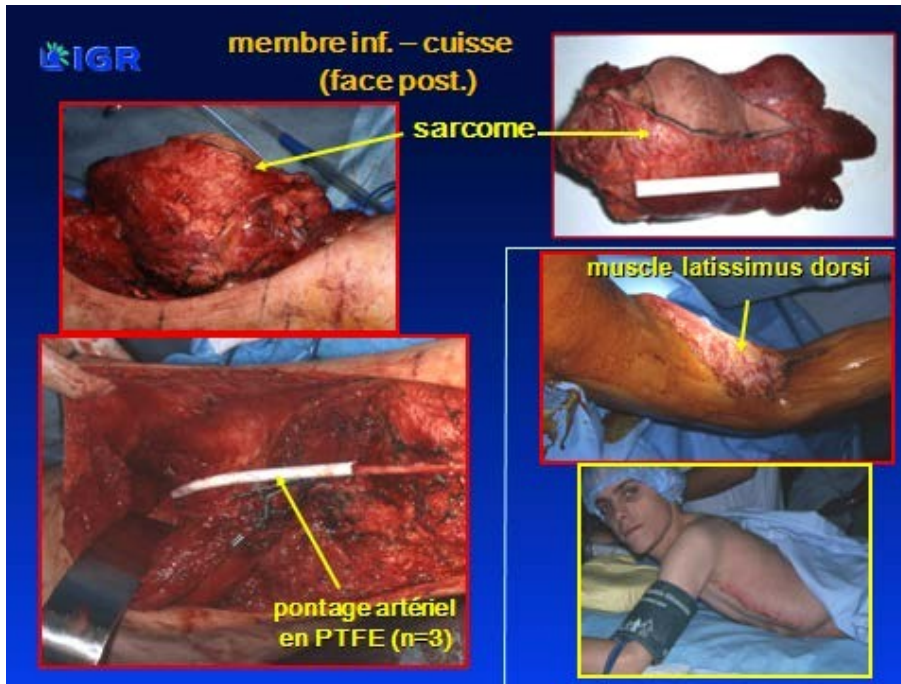


Figure 3. Sarcome de la face postérieure de cuisse. Résection avec sacrifice du pédicule vasculaire fémoral. Pontage de l'artère fémorale par prothèse vasculaire. Couverture par un transplant de *latissimus dorsi*.

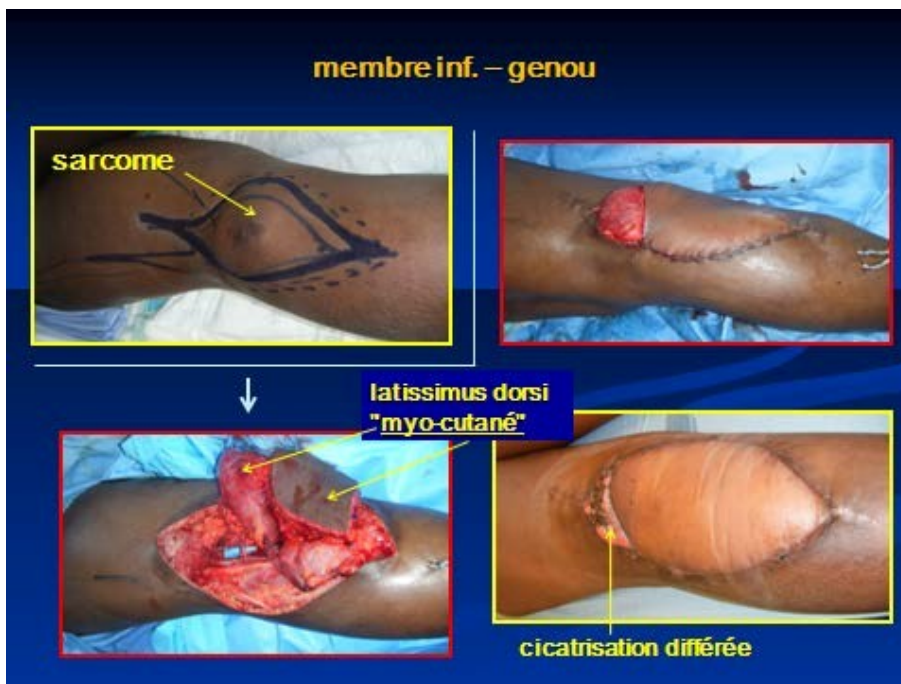


Figure 4. Sarcome du genou. Résection et transplant microchirurgical.

## Place des traitements adjuvants

### Chimiothérapie

Le développement des chimiothérapies néoadjuvantes pour les sarcomes des tissus mous a débuté avant 1989, avec un plein essor dans la décennie suivante. Un des objectifs était de diminuer le volume tumoral afin de permettre secondairement une chirurgie conservatrice avec des marges histologiques saines. Des taux de réponse objective de 30 à 40 % ont été rapportés (3). La chirurgie doit cependant être impérativement carcinologique afin d'éviter des exérèses itératives pouvant aboutir à des gestes mutilants. La toxicité générale de produits actifs sur les sarcomes des tissus mous limite leur utilisation à dose optimale efficace et empêche la diminution maxi-

male de la taille tumorale. Habituellement, pour les sarcomes évolués, la réduction tumorale obtenue par chimiothérapie néoadjuvante par voie générale ne permet pas habituellement de chirurgie conservatrice du membre, obligeant à l'amputation ou la désarticulation. La perfusion isolée de membre avec TNF alpha et melphalan apporte dans ce domaine une bien meilleure réponse, notamment du fait de la qualité de la régression tumorale qui permet une exérèse carcinologique plus sûre.

Si le sarcome est d'évolution lente et de bas grade histopathologique, il n'y a pas lieu de réaliser une chimiothérapie néoadjuvante, inutile dans ce cas.

### Radiothérapie

La radiothérapie postopératoire est nécessaire dans la majorité des cas - les exérèses R1, R2, dans les récurrences, dans les hauts grades ou les lésions multifocales - soit 25 cas au total sur 37. Elle est rendue possible à des doses thérapeutiques avec l'utilisation des transplants libres qui sont bien vascularisés. Elle n'est pas justifiée dans les exérèses R0 s'il s'agit d'une exérèse initiale.

## Facteurs de pronostic

### Qualité de l'exérèse

La qualité de l'exérèse (marges saines, sans effraction tumorale) est le facteur pronostic essentiel du contrôle local (9). Les patients dont l'exérèse était R0 n'ont pas eu de récurrence locale malgré des facteurs péjoratifs : c'est le facteur pronostique dominant du contrôle local. Dans les autres cas, les récurrences locales survenaient dans le site opératoire des interventions précédentes, les orifices de drainage, les zones de décollements chirurgicaux. Cela doit inciter à ne pas utiliser de lambeau pédiculé contigu à la zone d'exérèse.

### Métastases pulmonaires

Elles sont fréquentes (13 cas sur 37 dans notre série). C'est la cause de décès habituelle. Le haut grade de malignité et la taille importante du sarcome sont des facteurs de métastase, de même que les récurrences locales (11).

### Facteurs de pronostic péjoratif

Les facteurs de risque de récurrences locales sont : des marges chirurgicales insuffisantes et les récurrences. Afin d'éviter des gestes inadéquats sur une tumeur des tissus mous (drainage, liposuction, effraction tumorale, cicatrice ectopique), il est nécessaire de



réaliser en priorité et impérativement la biopsie sur le trajet de la future exérèse afin d'adapter d'emblée le geste chirurgical au diagnostic histologique.

Ces facteurs comportent aussi la poursuite évolutive sous traitement (radiothérapie ou chimiothérapie), la taille de la tumeur, le haut grade histologique, le terrain déjà irradié, les lésions multifocales.

## Conclusions

L'utilisation de la perfusion de membre avec TNF alpha et melphalan a été initiée par Lejeune et Liénard à Bruxelles en 1989 (14). Le TNF a été approuvé en Europe dans l'indication des sarcomes en 1998. Cette technique est nouvelle et son efficacité a été prouvée dans plusieurs centres européens avec 20 à 30 % de rémission complète et 50 % de rémission partielle. L'utilisation de transplants libres dans la chirurgie des sarcomes localement évolués permet de réaliser une exérèse chirurgicale plus large, carcinologique et aussi fonctionnelle, en évitant des amputations dans 78 % des cas. L'apport de tissu bien vascularisé permet d'envisager, lorsqu'elle est indiquée, une irradiation postopératoire précoce sans risque de radionécrose. Le transplant libre permet d'éviter la mise en contact du site d'exérèse et du site de prélèvement du transplant, ce qui diminue le risque de récurrence et permet de réduire le champ d'irradiation. La réanimation motrice du groupe musculaire est permise grâce à la réalisation d'anastomose nerveuse du transplant, ce qui autorise une exérèse carcinologique associée à une bonne qualité de vie. « Action du TNF alpha associé au melphalan, potentialisation de l'effet thérapeutique par perfusion du membre isolé et possibilités de reconstruction par transplant libre avec ré-innervation » : l'association synergique de ces trois facteurs constitue une triade thérapeutique innovante dans le traitement des sarcomes des tissus mous des membres. Elle évite l'amputation (15) et rétablit la fonction motrice du membre. La réussite de telles interventions dépend d'une bonne collaboration entre anatomopathologistes, chirurgiens, oncologues, radiothérapeutes et chirurgien de reconstruction. La prise en charge multidisciplinaire des sarcomes des tissus mous est indispensable, car elle demande des compétences multiples extrêmement spécialisées. Elle garantit un meilleur pronostic local et général, tout en optimisant la qualité de vie.

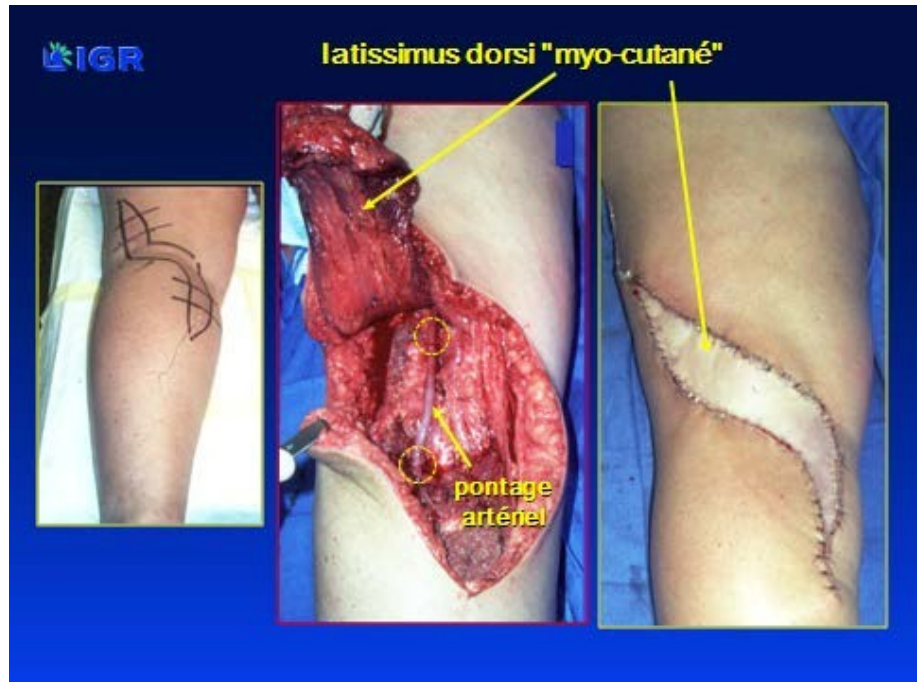


Figure 5. Sarcome du creux poplité. Résection avec sacrifice du pédicule vasculaire poplité. Pontage de l'artère poplitée par greffon veineux. Couverture par transplant de *latissimus dorsi*.



Figure 6. Sarcome de la cheville. Exérèse et reconstruction par transplant de *latissimus dorsi*.

## Questions

Question de J. Dubouset

Deux questions : la première concerne les complications en rapport avec TNF alpha-Melphalan et la seconde l'application aux racines des membres supérieurs et inférieurs (bassin).

Le problème des sarcomes des tissus mous est qu'ils ont souvent fait l'objet d'une erreur de stratégie chirurgicale. Soit le diagnostic de malignité n'avait pas été évoqué lors d'une chirurgie première qui, de ce fait, s'est donc passée en milieu contaminé, amenant une récurrence locale à tout coup. Soit une mauvaise évaluation des microsatellites tumoraux en dehors de pseudocapsules a entraîné une chirurgie là encore incomplète. Soit, enfin, leur développement a été seulement longtemps observé, aboutissant à des volumes monstrueux nécessitant, donc, de gros délabrements lors de l'exérèse

carcinologique et donc des pertes de substance cutanées importantes.

Il est indiscutable que l'apport de la perfusion de membre isolée sous CEC avec TNF alpha et Melphalan suivie 2 mois plus tard de l'exérèse et de la couverture par lambeau libre microchirurgical a, d'une part, rendu opérable, avec conservation du membre, des cas autrefois voués à l'amputation et, d'autre part, amélioré le pronostic vital dans un bon nombre de cas puisque le taux de survie global à 5 ans est de 65 %.

Ma première question : comment se débrouiller avec cette technique pour une tumeur des parties molles du tronc, du bassin ou de la paroi thoracique.

Ma seconde question : quelles complications majeures ont été rencontrées dans cette technique ?

Réponse

Pour les sarcomes du tronc, nous ne disposons que de la chirurgie conventionnelle : exérèse carcinologique et couverture par lambeau local. Les résultats sont décevants.

Par contre, pour les sarcomes du bassin, nous avons réalisés des perfusions pelviennes (PIP) sous circulation extracorporelle, en cas de cancers localement évolués. Les récurrences de cancers pelviens prétraités et pré-irradiés, surtout s'ils ne sont pas résecables de manière carcinologique, présentent peu de possibilités thérapeutiques. Les perfusions pelviennes sous circulation extracorporelle permettent d'obtenir une concentration élevée de médicaments dans la cavité pelvienne. Une combinaison anti G telle que portée par les pilotes de chasse est placée au-dessus des canulations aortique et cave. Cette procédure a été appliquée chez 22 patients ayant des carcinomes ou des sarcomes pelviens localement évolués. Cependant, 90 % des patients ont eu une toxicité grade IV hématologique, 100 % une toxicité grade I pulmonaire, 47 % une alopecie. Une réponse complète a été observée chez 47 % des patients (16). La perfusion pelvienne est un traitement efficace.

## Références

1. Billingsley KG, Lewis JJ, Leung DH, Casper ES, Woodruff JM, Brennan MF. Multifactorial analysis of the survival of patients with distant metastasis arising from primary extremity sarcoma. *Cancer* 1999 ; 85 : 389-95.
2. Suit HD, Russell WO, Martin RG. Sarcoma of soft tissue: clinical and histopathologic parameters and response to treatment. *Cancer* 1975 ; 35 : 1478-83.
3. Rouëssé JG, Friedman S, Sevin DM, Lechevallier T, Spielmann ML, et al. Preoperative induction chemotherapy in the treatment of locally advanced soft tissue sarcomas. *Cancer* 1987 ; 60 : 296-300.
4. Saghatchian M, Bonvalot S, Terrier P, Zelek L, Le Pechoux C, et al. Intensive induction chemotherapy in adult patients with advanced soft tissue sarcoma (ASTS). *Proceeding ASCO* 2000 ; n° 2215.
5. Trovik CS, Bauer HC, Alvegård TA, Anderson H, Blomqvist C, 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 : 710-6.
6. Yang JC, Chang AE, Baker WF, Sindelar WF, Danforth DN, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 197-203.
7. Cherix S, Speiser M, Matter M, Raffoul W, Liénard D, et al. Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor and melphalan for non-resectable soft tissue sarcomas: long-term results on efficacy and limb salvage in a selected group of patients. *J Surg Oncol* 2008 ; 98 : 148-55.
8. Bonvalot S, Missana MC, Stoekle E, Lejeune F, Vanel D, Germain MA. Sauvetage des membres atteints d'un sarcome localement évolué : étude randomisée comparant 4 doses de TNF avec la perfusion de membre isolé sous circulation extracorporelle (CEC), *Annales de Chirurgie* 2004 ; 130 : 55. Séance de l'Académie Nationale de Chirurgie, *non publié*.
9. Lejeune FJ, Liénard D, Matter M, Ruegg C. Efficiency of recombinant human TNF in human cancer therapy. *Cancer Immun* 2006 ; 6 : 1-17.
10. Flugstad DL, Wike CP, McNutt MA, Welk RA, Hart MJ, et al. Importance of surgical resection in the successful management of soft tissue sarcoma. *Arch Surg* 1999 ; 134 : 856-61.
11. Hughes TM, Thomas JM. Sarcoma metastases due to iatrogenic implantation. *Eur J Surg Oncol* 2000 ; 26 : 50-2.
12. Zornig C, Peiper M, Schroder S. Re-excision of soft tissue sarcoma after inadequate initial operation. *Br J Surg* 1995 ; 82 : 278-9.
13. Germain MA, Marandas P, Dubousset J, Mascard E, Legagneux J. Les transplants libres. 25 ans de microchirurgie vasculaire. *Bilan. Perspective. Bull Acad Natl Med* 2004 ; 118 : 441-58.
14. Lejeune FJ, Pujol N, Liénard D, Mosimann F, Raffoul W, Genton A. Limb salvage by neoadjuvant isolated perfusion with TNF alpha and melphalan for non-resectable soft tissue sarcoma of the extremities. *Eur J Surg Oncol* 2000 ; 26 : 669-78.
15. Cabrol C, Roy Camille R. Le traitement des ostéosarcomes par chimiothérapie en perfusion extracorporelle suivi de chirurgie. *Presse Med* 1966 ; 74 : 2621-4.
16. Bonvalot S, Muret J, Debaere T. Perfusions pelviennes (PIP) sous circulation extracorporelle dans les tumeurs pelviennes localement évolués. *e-mémoires Acad Natl Chir* 2009 ; 8 : 6-11.