

ANGIOSARCOME SUR LYMPHOEDÈME CHRONIQUE :

un cas de Syndrome de Stewart-Treves

E. GONNE (1), J. COLLIGNON (2), W. KURTH (3), A. THIRY (4), F. HENRY (5), G. JERUSALEM (2),
C. GENNIGENS (2)

RÉSUMÉ : Le syndrome de Stewart-Treves se définit par la découverte d'un angiosarcome survenant dans un contexte particulier. Il se développe à partir de cellules endothéliales suite à un lymphoedème chronique du membre supérieur après mastectomie et curage axillaire dans un contexte de néoplasie mammaire. Son diagnostic est basé sur la clinique, les antécédents et l'analyse anatomopathologique. C'est une entité à potentiel très agressif et rare. Son pronostic est sombre. Le traitement consiste en une chirurgie large, telle qu'une amputation scapulo-humérale, dans le cas d'une maladie bien localisée. La chimiothérapie est réservée aux situations avancées et non curables par la chirurgie seule. La radiothérapie est également envisageable mais essentiellement à visée palliative. Cet article présente un cas clinique illustrant ce syndrome.

MOTS-CLEFS : *Syndrome de Stewart-Treves - Angiosarcome - Néoplasie mammaire - Lymphoedème chronique*

INTRODUCTION

C'est en 1948 que Stewart et Treves rapportèrent pour la première fois six cas d'angiosarcome au niveau d'un membre supérieur, dans le décours d'une mastectomie avec curage axillaire (1). Mais il faut remonter jusqu'en 1906 pour découvrir le tout premier rapport de cas de lymphangiosarcome par Lowenstein.

Ces tumeurs sont rares (moins de 1% de tous les sarcomes (2, 4)), ont une agressivité clinique élevée et un pronostic péjoratif. Elles se développent dans le cadre d'un lymphoedème chronique du membre supérieur après mastectomie accompagnée d'un curage axillaire, avec ou sans irradiation du sein ou de la région axillaire, dans un contexte de néoplasie mammaire. Cette entité anatomo-clinique porte dorénavant le nom de syndrome de Stewart-Treves (Stewart Treves Syndrome, STS).

Ces tumeurs étaient initialement appelées lymphangiosarcomes, parce qu'elles présentent d'une part, une composante vasculaire sous forme d'hémangiosarcome et d'autre part, une

ANGIOSARCOMA CONSECUTIVE TO CHRONIC LYMPHOEDEMA : A STEWART-TREVES SYNDROME

SUMMARY : The Stewart-Treves Syndrome is defined as an angiosarcoma (very aggressive malignant tumor originating from endothelial cells) appearing in a specific clinical setting. This tumor develops in patients suffering from chronic lymphedema of the upper limb following mastectomy and axillary lymph node dissection for breast cancer. The diagnosis relies on medical history, clinical examination and a histological assessment (biopsy or resection). This syndrome represents a rare clinical entity. Unfortunately, the prognosis is poor. A large surgical resection is the treatment of choice if the patient is a candidate for a surgical resection with a curative intent. Radiotherapy is sometimes used as a palliative local treatment. Chemotherapy is only used in more advanced cases, not curable by surgery alone.

KEYWORDS : *Stewart-Treves syndrome - Angiosarcoma - Breast Cancer - Chronic lymphedema*

composante lymphatique sous forme de lymphangiosarcome. Faire la différence entre ces deux entités est difficile et arbitraire, en raison de leur origine cellulaire commune : les cellules endothéliales. C'est pourquoi on leur réserve, actuellement, le terme général d'angiosarcome.

A ce jour, près de 300 cas sont rapportés dans la littérature (5). L'étiologie et les mécanismes physiopathologiques de cette néoplasie restent à l'heure actuelle inconnus.

HISTOIRE ET PRÉSENTATION CLINIQUE

Il y a quatorze ans, une patiente alors âgée de 58 ans a développé une néoplasie mammaire droite de type carcinome peu différenciée. Le bilan d'extension clinique, biologique et radiologique était négatif.

Au vu de la taille de la lésion, la patiente a bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante, suivie d'une chirurgie selon la technique de Patey au niveau du sein droit accompagnée d'un évidement ganglionnaire axillaire. Lors de l'intervention chirurgicale, la réponse pathologique était complète.

Le traitement chirurgical a été suivi d'une radiothérapie. La paroi thoracique, les régions axillaire et sus-claviculaire droites ont été irradiées. Dans le décours de ce traitement, la patiente a développé rapidement un lymphoedème important du membre supérieur droit, du poignet jusqu'à l'épaule, qui a persisté ultérieu-

(1) Etudiante en 4^{ème} Doctorat, Université de Liège.
(2) Chef de Clinique, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège
(3) Chef de Clinique, Service de Chirurgie Orthopédique, CHU de Liège
(4) Chef de Clinique, Service d'Anatomo-Pathologie, CHU de Liège
(5) Dermatologue, Service de Dermatologie, CHR Hutois, Huy. Assistante de recherche, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.

rement et nécessité des séances de drainage lymphatique très régulières.

Quatorze ans après le diagnostic de néoplasie mammaire et sur ce membre atteint de lymphoedème chronique, de petits nodules indurés et bien délimités sont apparus de manière rapide, en une semaine, au niveau de l'avant-bras et dans la région brachiale postérieure. Ces lésions rondes à ovalaires, de couleur mauve à bleue et tendant, pour la plus ancienne, vers le jaune (comme l'évolution d'un hématome) étaient situées sur une zone érythémateuse. Elles se sont majorées au fil des jours et sont devenues douloureuses. Leur consistance était dure, non ligneuse. L'une d'entre elles semblait par ailleurs excoriée, bourgeonnante, prête à saigner au moindre contact (Fig. 1).

Une hospitalisation pour biopsie chirurgicale et bilan complémentaire a été programmée :

A la biologie sanguine, on notait un taux accru de LDH.

L'IRM du membre supérieur droit a révélé une infiltration sous-cutanée par une masse d'origine néoplasique.

Le scanner thoracique a démontré une carcinomatose pulmonaire.

Le PET scanner corps entier a confirmé l'infiltration massive du membre supérieur droit par une néoplasie, une carcinomatose pulmonaire et probablement cardiaque, ainsi qu'une adénopathie para-aortique droite.

Face à cette suspicion métastatique cardiaque, une échographie cardiaque n'a pas été contributive. Une IRM cardiaque a démontré une masse tumorale de 3 cm au niveau du sillon inter-ventriculaire postérieur de la région basale.

Une biopsie de la lésion brachiale a été effectuée. L'analyse anatomopathologique a révélé une tumeur peu différenciée de type angiosarcome épithélioïde. Les examens immunohistochimiques (CD-31, CD-34, Ac anti-Facteur VIII et KI67 à 50% [signifiant une répllication cellulaire importante]) ont permis de confirmer la nature vasculaire de la tumeur grâce à l'expression des marqueurs de différenciation endothéliale (Fig. 4).

A la suite de ce bilan complet, le cas a été discuté en concertation oncologique multidisciplinaire (COM) des pathologies sarcomateuses.

Vu le caractère métastatique de la maladie lors du bilan initial, une prise en charge par chimiothérapie a été décidée. La patiente ayant déjà bénéficié pour sa néoplasie mammaire, d'un schéma de 6 cures de chimiothérapie de type FEC, correspondant à une dose totale de

600 mg/m² d'Epirubicine (la dose maximum à ne pas dépasser étant fixée à 900 mg/m²), 2 nouvelles cures à base d'Adriamycine, à raison de 75 mg/m², à intervalles de trois semaines, lui ont été proposées.

Un bilan après les deux cures a montré une réponse clinique évidente avec une nette régression des nodules cutanés (Fig. 2) et une stabilité des lésions nodulaires thoraciques.

Devant cette réponse, le maintien de ce traitement aurait été souhaitable. La dose totale de cette molécule étant atteinte, le choix s'est porté sur les anthracyclines liposomales, c'est-à-dire la doxorubicine liposomale pégylée (Caelyx®) à raison de 40 mg/m² toutes les quatre semaines.

Après deux cures de ce type, on a observé une nette régression des lésions cutanées (Fig. 3). Mais la patiente a développé un pneumothorax nécessitant une hospitalisation. Sur cette courte période, une rechute cutanée est apparue avec une majoration des lésions pulmonaires et la décision a été prise de suspendre le Caelyx®.

Un traitement ciblé à propriétés anti-angiogéniques de type sunitinib a alors été envisagé, mais l'état clinique de la patiente s'est dégradé rapidement et ce traitement n'a pas été entamé. La patiente est décédée 5 mois après le diagnostic d'angiosarcome.

DISCUSSION

EPIDÉMIOLOGIE

L'angiosarcome est une tumeur maligne et rare se développant aux dépens des tissus vasculaires. Son incidence avoisine approximativement 0,5% des patients survivant 5 ans ou plus, après une mastectomie radicale pour néoplasie mammaire (3, 6-8). Plus de 90% des cas se rencontrent au niveau d'un membre supérieur (9,10). On dénombre à peu près 300 cas dans la littérature dont 2 cas survenus chez des individus de sexe masculin (6).

Cette tumeur apparaît généralement au cours de la 6^{ème} décennie de vie (10). Le facteur de risque principal et bien connu est le développement d'un lymphoedème chronique. Le délai d'apparition de ce dernier est en moyenne de 5 à 25 ans après la mastectomie. La période de latence au développement d'un angiosarcome est en général de 10 ans après l'apparition du lymphoedème (6, 9, 10, 12, 13). Dans notre cas, la période de latence entre la mastectomie et l'angiosarcome était de 14 ans.



Figure 1. Lésion initiale, pré-chimiothérapie.



Figure 3. Evolution après 2 cures de Caelyx®.



Figure 2. Evolution après 2 cures d'adriamycine.

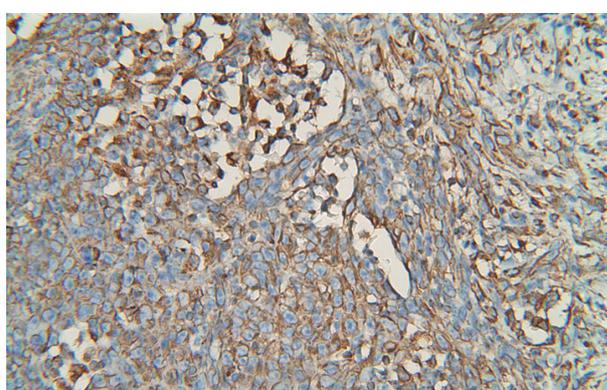


Figure 4. Microscopie optique: analyse immuno-histochimique (Ac anti Facteur VIII positif)

ÉTILOGIE ET MÉCANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE

L'étiologie du STS n'est pas connue avec précision. Le point commun de toutes ces tumeurs et le facteur de risque principal pouvant entraîner le développement d'un angiosarcome est la présence d'un lymphoedème chronique. A l'heure actuelle, le risque de développer un lymphoedème après une chirurgie pour néoplasie mammaire est estimé à 5% en cas d'application de la technique du ganglion sentinelle, par rapport à 16% en cas de curage axillaire classique (15). C'est la présence de ce lymphoedème qui est importante et qui implique un risque de transformation maligne et non son étiologie propre ou un contexte oncologique particulier. En effet, que celui-ci apparaisse à la suite d'un curage axillaire pour néoplasie mammaire ou qu'il soit congénital, post-traumatique, post-brûlure, post-infectieux (éléphantiasis,...) ou idiopathique, il entraîne les mêmes conséquences néfastes en termes de risque angiosarcomateux (9, 12, 16). En revanche, les œdèmes dus à une dysfonction cardiaque, rénale, hépatique ou métabolique ne sont, quant à eux, pas à risque de favoriser un angiosarcome (8, 10).

Le STS est une néoplasie primitive, faisant suite à un lymphoedème chronique. La stagnation de lympho possède un effet stimulant probablement via la présence de cytokines comme le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) (2, 8), entraînant une angiogenèse et le développement d'un nouveau réseau vasculaire, favorisant la circulation collatérale. Cette angiogenèse excessive peut occasionner des erreurs génétiques lors de la réplication et la constitution de cellules aberrantes, à potentiel malin. L'immunosuppression locale serait un site privilégié de croissance tumorale (3, 4, 8, 12).

Une autre possibilité serait qu'une mutation génétique acquise touchant un gène suppresseur de tumeur, comme le p53, pourrait favoriser dans des circonstances particulières de stagnation lymphatique, une lymphangiomatose évoluant vers un angiosarcome (2).

DIAGNOSTIC

Si la suspicion est clinique, le diagnostic est anatomopathologique et se fait sur une biopsie chirurgicale de la lésion. Différentes variantes histologiques d'angiosarcome peuvent se voir

dans le STS avec, dans la majorité des cas, un diagnostic d'angiosarcome épithélioïde.

Si l'examen histologique standard est le plus souvent suffisant, des examens immuno-histochimiques peuvent être réalisés. Ils confirmeront la nature endothéliale des cellules tumorales par l'utilisation de marqueurs spécifiques (CD31, CD34, Ac anti-facteur VIII) et permettront d'exclure formellement une métastase d'une tumeur épithéliale peu différenciée.

PRONOSTIC

Le pronostic du STS est très sombre. La survie moyenne sans traitement est de 6 mois (5) tandis que celle avec traitement se situe entre 19 et 31 mois, avec une survie à 5 ans de l'ordre de 10% (5, 9, 11). L'inconvénient principal de cette tumeur, mis à part son agressivité, est sa récurrence locale pratiquement inévitable. Son extension se fait principalement par voie sous-cutanée de proche en proche pour atteindre d'autres parties du membre supérieur, la racine du membre puis la paroi thoracique et la plèvre. Il n'est cependant pas rare d'observer des métastases pulmonaires et osseuses.

TRAITEMENT

Plusieurs formes de traitement peuvent être envisagées. Le choix dépend du stade de la maladie. Lorsque la maladie est bien localisée, le traitement optimal et le seul à recommander pour espérer un contrôle maximal de cette tumeur et une survie prolongée à long terme est une chirurgie large (5, 8, 9, 12, 14). Le gold standard est la désarticulation scapulo-humérale («forequarter amputation»), soit une amputation du membre entier, avec exérèse de la clavicule et de l'omoplate. Une autre alternative est une simple amputation du membre ou une exérèse étendue de la tumeur avec recouvrement à l'aide d'un lambeau libre de grand dorsal. Mais force est de constater qu'une préservation de l'épaule bien qu'ayant un impact positif au niveau psychologique, est rapidement suivi d'une récurrence locale. Néanmoins, Grobmyer et al. (17) ont démontré qu'une amputation du membre n'est pas plus efficace en termes de survie qu'une excision large avec des marges saines supérieures à 2-3cm.

Citons aussi la perfusion d'un membre isolé avec du TNF-alfa et du melphalan. Cette technique a prouvé son efficacité dans une série de 10 patients ayant des lésions multifocales. Le taux de rémission complète après un suivi de 35 mois s'élève à 56% (18).

La plupart des cas sont diagnostiqués tardivement, à un stade déjà fort avancé et la chirurgie radicale est dès lors impossible. Outre l'effet curatif, la chirurgie peut aussi être utilisée à d'autres fins palliatives : saignement, douleur importante, ... (5).

On peut avoir recours à la radiothérapie de manière initiale lorsqu'un patient marque son refus devant une chirurgie d'amputation (13). De plus, elle offre en général un très bon effet palliatif (Derbrow et Adair) (7).

La chimiothérapie, plus récente que la chirurgie ou la radiothérapie, a démontré les effets bénéfiques de certaines drogues telles que 5-Fluorouracil, Méthotrexate, Vincristine, Actinomycine D, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Dacarbazine, Bléomycine ou une combinaison de ces drogues. En général, la chimiothérapie est réservée aux patients inopérables d'emblée, qui développent une rechute ou qui refusent l'opération. Une prolongation de la survie peut être espérée si le patient répond lors de la première ligne de traitement (6).

Tassone et al. ont révélé l'efficacité d'une nouvelle molécule, la Doxorubicine liposomale pégylée (Caelyx[®]) chez les patients atteints d'un STS (21).

Enfin, il est logique d'envisager un traitement anti-angiogénique face aux tumeurs endothéliales. Raina et al. (22) ont récemment mis en évidence l'effet bénéfique de la Thalidomide (200 mg/jour) en traitement adjuvant dans un cas d'angiosarcome avancé. Cette molécule agit en inhibant l'angiogenèse et a également prouvé son efficacité dans le traitement du sarcome de Kaposi.

CONCLUSION

L'angiosarcome de type STS est une tumeur rare et agressive gardant à l'heure actuelle un pronostic sombre. Un diagnostic précoce est le *primum movens* d'une prise en charge efficace. Celui-ci repose sur une analyse anatomopathologique avec étude immuno-histologique adéquate. La seule thérapeutique à recommander dans les maladies localisées est la chirurgie large. Cependant, la thérapeutique idéale n'est pas établie clairement et il faut insister sur la prévention du lymphoedème chronique. Tout d'abord au niveau des techniques opératoires avec la disparition progressive de l'opération d'Halssted (mastectomie supra-radical) et l'extension de la pratique du «ganglion sentinelle». Mais aussi grâce à l'application des recommandations postopératoires afin de prévenir l'apparition de

ce lymphoedème chronique. Ensuite, un suivi régulier est recommandé avec examen clinique et biopsie au moindre doute en cas d'apparition d'une lésion suspecte. Un diagnostic précoce et une prise en charge rapide par une équipe spécialisée sont la clé d'un traitement efficace.

BIBLIOGRAPHIE

1. Stewart FW, Treves N.— Lymphangiosarcoma in post-mastectomy lymphedema. A report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer*, 1948, **1**, 64-81.
2. Cozen W, Bernstein L, Wang F, et al.— The risk of angiosarcoma following primary breast cancer. *Br J Cancer*, 1999, **81**, 532-536.
3. Aguiar Bujanda D, Camacho Galan R, Bastida Inarrea J, et al.— Angiosarcoma of the abdominal wall after dermolipectomy in a morbidity obese man. A rare form of presentation of Stewart-Treves syndrome. *Eur J Dermatol*, 2006, **16**, 290-292.
4. Weiss SW, Goldblum JR.— Malignant vascular tumors. In : *Soft tissue tumors*. 5^{ème} édition. Enzinger et Weiss, Mosby Elsevier. 2008, 703-730.
5. Roy P, Clark MA, Thomas JM.— Stewart-Treves syndrome – treatment and outcome in six patients from a single centre. *EJSO*, 2004, **30**, 982-986.
6. Kevin C Chung, Huyi Jin Elisabeth Kim, Lynn LC Jeffers, et al.— Lymphangiosarcoma (Stewart-Treves Syndrome) in Postmastectomy Patients. *J Hand Surg*, 2000, **25**, 1163-1168.
7. Sarkany I.— Malignant Melanomas in Lymphoedematous Arm Following Radical Mastectomy for Breast Carcinoma (An extension of the Syndrome of Stewart and Treves). *Proc Roy Soc Med*, 1972, **65**, 253-254.
8. Kazerooni E, Hessler C.— CT Appearance of Angiosarcoma Associated with Chronic Lymphedema. *AJR*, 1991, **156**, 543-544.
9. Choppa S, Ors F, Bergin D.— MRI of angiosarcoma associated with chronic lymphoedema: Stewart-Treves syndrome. *Br J Radiol*, 2007, **80**, 310-313.
10. Schindera ST, Streit M, Kaelin U, et al.— Stewart-Treves syndrome: MR imaging of a postmastectomy upper-limb chronic lymphedema with angiosarcoma. *Skeletal Radiol*, 2005, **34**, 156-160.
11. Schiffman S, Berger A.— Stewart-Treves syndrome. *J Am Coll Surg*, 2007, **204**, 328.
12. Le Bouëdec G, Curé H, de Latour M, et al.— Le syndrome de Stewart-treves après mammectomie pour cancer du sein : un cas – *Rev Méd Interne*, 2001, **22**, 753-757.
13. Sang Bae L, Baik Kee C, Won H. et al.— A Case of Stewart-Treves Syndrome. *J Korean Med Sci*, 1988, **3**, 83-88.
14. Kirova YM, Feuilhade F, Calitchi E, et al.— Stewart-Treves syndrome after treatment for breast cancer. *The breast*, 1999, **8**, 282-284.
15. Mc Laughlin SA, Wright MJ, Morris KT, et al.— Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol*, 2008, Epub Oct 6.
16. Aygit AC, Yildirim AM, Dervisoglu S.— Lymphangiosarcoma in Chronic Lymphoedema. Stewart-Treves syndrome. *J Hand Surg*, 1999, **1**, 135-137.
17. Derbrow VD, Adair FE.— Lymphangiosarcoma in the post-mastectomy lymphoedematous arm : A case report of a 10-year survivor treated by interscapulothoracic amputation and excision of local recurrence. *Cancer*, 1961, **14**, 210-212.
18. Kaufmann T, Chu F, Kaumann R.— Post mastectomy lymphangiosarcoma (Stewart-Treves Syndrome) : report of two long-term survivals. *Br J Radiol*, 1991, **64**, 857-860.
19. Lee SB, Cho BK, Houh W, et al. – A case of Stewart-Treves syndrome.— *J Korean Med Sci*, 1988, **3**, 83-88.
20. Herrmann JB.— Lymphangiosarcoma of the chronically edematous extremity. *Surg Gynecol Obstet*, 1965, **121**, 1107-1115.
21. Tassone P, Tagliaferri P, Cuccinotto I, et al.— Pegylated liposomal doxorubicin is active in Stewart-Treves syndrome. *Ann Oncol*, 2007, **18**, 959-966.
22. Raina V, Sengar M, Shukla NK et al.— Complete response from thalidomide in angiosarcoma after treatment of breast cancer. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 900-901.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr C. Gennigens, Service d'Oncologie médicale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
christinegennigens@yahoo.com