



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Etude rétrospective multicentrique de l'impact de l'intervalle entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante pour les sarcomes des tissus mous localisés des membres et du tronc superficiel de l'adulte

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 2015 à 14 heures
Au Pôle Formation

Par Jacques FOURQUET

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric Lartigau

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Carlos Maynou

Monsieur le Professeur Sébastien Aubert

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Nicolas Penel

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AJCC	American Joint Committee on Cancer
BCB-Sarcomes	Base Clinico-Biologique-Sarcomes
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CONTICANET	CONnective Tissue CANcer NETwork
CT	Chimiothérapie
CTV	Clinical Target Volume
DRR	Digitally Reconstructed Radiograph
ESMO	European Society of Medical Oncology
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
GSF-GETO	Groupe Sarcome Français - Groupe d'Etude des Tumeurs Osseuses
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
HHV-8	Herpes Human Virus 8 (Herpès Virus Humain 8)
HPS	Héματοxyline Phloxine Safran
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalle de Confiance
ICRU	International Commission on Radiation Units and measurements
IGRT	Image-Guided Radiation Therapy
INCa	Institut National du Cancer
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IT	Intervalle de Temps
MPNST	Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques)
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NCI	National Cancer Institute
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

PNET	Primitive Neuro-Ectodermal Tumor (Tumeur Neuro-Ectodermique Primitive)
PTV	Planning Target Volume
RCMI	Radiothérapie Conformationnelle en Modulation d'Intensité
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RRePS-TMV	Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes des Tissus Mous et des Viscères
RT	Radiothérapie
RTC3D	Radiothérapie Conformationnelle en 3 Dimensions.
RTE	Radiothérapie Externe
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results program
SG	Survie Globale
SSRL	Survie sans Récidive Locale
STM	Sarcomes des Tissus Mous
TDM	Tomodensitométrie
TNM	Tumor Nodes Metastasis (Tumeur Ganglions Métastases)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
I. Epidémiologie des sarcomes des tissus mous	3
A. Epidémiologie descriptive.....	3
B. Epidémiologie analytique	4
II. Histoire naturelle des sarcomes des tissus mous	5
III. Diagnostic des sarcomes des tissus mous	7
A. Imagerie des sarcomes des tissus mous	8
1. Echographie (40).....	8
2. Clichés standards (29)	9
3. Imagerie par résonance magnétique.....	9
4. Tomodensitométrie (29).....	10
B. Prélèvements biopsiques des sarcomes des tissus mous (29)	11
C. Anatomopathologie des sarcomes des tissus mous.....	12
1. Diagnostic de sarcome des tissus mous	12
2. Facteurs pronostiques des sarcomes des tissus mous	14
3. Autres intérêts de l'anatomopathologie	15
IV. Synthèse des facteurs pronostiques des sarcomes des tissus mous	16
V. Stadification des sarcomes des tissus mous	17
VI. Traitement des sarcomes des tissus mous	18
A. Chirurgie.....	18
B. Radiothérapie.....	20
1. Objectifs et rôle de la radiothérapie.....	20
2. Timing et complications de la radiothérapie externe	23
3. Dose et fractionnement	25
4. Technique.....	26
5. Indications de la radiothérapie (28) (29).....	34
C. Chimiothérapie	35
VII. Position du problème et objectifs de cette étude.....	35
A. Point de vue radiobiologique	36
B. Principaux résultats cliniques pour les sarcomes des tissus mous	36
C. Objectifs de cette étude.....	37
Matériels et méthodes.....	38
I. Matériels	38
A. Base clinico-biologique sarcomes	38
B. Recueil de données.....	39
1. Procédure des études rétrospectives du GSF-GETO	39
2. Constitution du recueil de données finalisé	40
C. Critères d'éligibilité	41
1. Critères d'inclusion	41
2. Critères d'exclusion	41
II. Analyse statistique.....	41
A. Description de la population	41
B. Intervalle entre la chirurgie et le début de la radiothérapie.....	42

C.	Analyse de l'impact de l'intervalle entre la chirurgie et la radiothérapie	42
1.	Analyse sur l'ensemble de la population de la base de données	42
2.	Analyse sur la sous-population ayant bénéficié d'une prise en charge « optimale »	43
III.	Démarches réglementaires.....	43
Résultats	44
I.	Statistiques descriptives	44
A.	Résultats pour la survie	45
1.	Sur l'ensemble de la population	45
2.	Sur la sous-population ayant eu une prise en charge « optimale »	45
B.	Caractéristiques des patients	46
C.	Caractéristiques tumorales.....	47
D.	Caractéristiques liées aux conditions de prise en charge et au traitement	51
1.	Délai de première consultation	51
2.	Chirurgie.....	51
3.	Radiothérapie	53
4.	Chimiothérapie	53
E.	Variable d'intérêt : intervalle chirurgie-radiothérapie adjuvante.	54
.....	54
II.	Impact du délai entre chirurgie et radiothérapie adjuvante sur l'ensemble de la population.....	55
A.	Impact sur la survie sans récurrence locale	55
B.	Impact sur la survie globale.....	56
C.	Recherche des facteurs pronostiques de survie sans récurrence locale	58
1.	Analyse univariée	58
2.	Analyse multivariée	60
3.	Analyse de l'impact du délai chirurgie-radiothérapie dans un modèle multivarié intégrant les facteurs pronostiques.....	61
D.	Recherche des facteurs pronostiques de survie globale	62
1.	Analyse univariée	62
2.	Analyse multivariée	65
3.	Analyse de l'impact du délai chirurgie-radiothérapie dans un modèle multivarié intégrant les facteurs pronostiques.....	65
III.	Impact du délai entre chirurgie et radiothérapie adjuvante sur la sous- population de patients ayant reçu une prise en charge « optimale »	66
A.	Impact sur la survie sans récurrence locale	66
1.	Analyse univariée	66
2.	Analyse ajustée aux facteurs pronostiques	67
B.	Impact sur la survie globale.....	67
1.	Analyse univariée	67
2.	Analyse ajustée aux facteurs pronostiques	68
Discussion	69
I.	Synthèse des résultats de l'étude	69
A.	Sur l'ensemble de la population de la base de données	69
B.	Sur la sous-population ayant bénéficié d'une prise en charge « optimale »	69
II.	Comparaison de notre cohorte de patients aux données de la littérature	70
A.	Données de survie	70
B.	Caractéristiques liées aux patients.....	72
C.	Caractéristiques liées à la tumeur	73
D.	Caractéristiques liées aux conditions de prise en charge.....	75
III.	Comparaison des facteurs pronostiques de notre étude aux données de la	

littérature	76
A. Facteurs pronostiques de la survie sans récurrence locale	76
B. Facteurs pronostiques de la survie globale	79
IV. Valeur pronostique du délai chirurgie-radiothérapie adjuvante	82
V. Limites de cette étude.....	84
Conclusion.....	87
Références bibliographiques	89
Annexes	103

RESUME

Contexte : l'impact de l'intervalle de temps (IT) entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante n'est pas clairement établi pour les sarcomes des tissus mous (STM).

Méthode : les données de 1131 patients traités dans 15 Centres entre janvier 1990 et avril 2014 ont été rétrospectivement analysées. Les critères d'inclusion étaient : STM des membres ou du tronc superficiel de l'adulte, seconde lecture diagnostique anatomopathologique centralisée, chirurgie à prétention curative avec une exérèse R0 ou R1 et radiothérapie adjuvante réalisée. Les critères d'exclusion étaient : tumeurs d'emblée métastatiques ou en récidives locales et résection R2. L'impact de l'IT sur la survie sans récidive locale (SSRL) à 120 mois et sur la survie globale (SG) à 120 mois a été analysé avec le test du Log-rank. Des facteurs prédictifs de la SSRL et de la SG ont ensuite été identifiés en utilisant le modèle de Cox. Enfin, l'impact de l'IT a été analysé après ajustement sur ces facteurs prédictifs.

Résultats : les taux de résection R0 et R1 étaient respectivement 67% et 33%. La dose totale médiane de radiothérapie était 54 Gy (valeurs extrêmes, 11-74). L'IT médian était 82 jours (valeurs extrêmes, 18-346). Avec un suivi médian de 240 mois (valeurs extrêmes, 2-1396), la SSRL et la SG à 120 mois étaient de 57.5% et de 64,2%. L'IT entre chirurgie et radiothérapie adjuvante n'a pas significativement modifié la SSRL ou la SG. Avec un IT de 19-39 jours, 40-79 jours, 80-119 jours et ≥ 120 jours, la SSRL à 120 mois était de 65.3%, 55.5%, 56.9%, 61.2% ($p=0.465$) et la SG à 120 mois était de 72.8%, 60.7%, 66.4%, 62.1 % ($p=0.347$). Pour la SSRL, les facteurs prédictifs étaient : marges d'exérèse R1 ($HR=1.25$, $p=0.003$), sexe féminin ($HR=0.71$, $p=0.002$), âge en tant que donnée continue ($HR=1.34$, $p=0.0001$), grade histologique 1 ($HR=0.30$, $p=0.0001$), taille tumorale <50 mm ($HR=0.64$, $p=0.016$), dose totale de radiothérapie <60 Gy ($HR=0.67$, $p=0.002$). Après ajustement sur ces 6 facteurs prédictifs, l'IT avant de débiter la radiothérapie n'a pas modifié la SSRL ($p=0.182$). Pour la SG, les facteurs prédictifs étaient : sexe féminin ($HR=0.65$, $p=0.001$), âge en tant que donnée continue ($HR=1.41$, $p=0.0001$), grade histologique 1 ($HR=0.20$, $p=0.0001$), taille tumorale <50 mm ($HR=0.41$, $p=0.0001$), absence de micro-emboles

(HR=0.57, p=0.020), dose totale de radiothérapie <60 Gy (HR=0.70, p=0.008). Après ajustement sur ces 6 facteurs prédictifs, l'IT avant de débuter la radiothérapie n'a pas modifié la SG (p=0.335).

Conclusion : après résection R0 ou R1 d'un STM des membres ou du tronc superficiel de l'adulte, dans cette étude rétrospective, l'IT entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante ne semble pas modifier le devenir du patient.

INTRODUCTION

Les tissus mous sont définis selon l'Organisation Mondiale de la Santé par l'ensemble des tissus non épithéliaux extrasquelettiques de l'organisme, à l'exclusion des tissus de soutien des organes et des viscères, du système réticulo-endothélial, des séreuses et de la glie (1). Ils sont ainsi représentés par les muscles lisses et striés, la graisse, les tissus fibreux et les vaisseaux. On y adjoint par convention le système nerveux périphérique, car les tumeurs ayant pour origine le système nerveux périphérique sont similaires aux autres tumeurs des tissus mous. L'origine embryologique des tissus mous est essentiellement représentée par le mésoderme et à minima par le neuro-ectoderme. Les sarcomes des tissus mous (STM) représentent l'ensemble des tumeurs malignes ayant pour origine les tissus de soutien non osseux. Ce travail de thèse porte spécifiquement sur les STM localisés des membres et du tronc superficiel de l'adulte. Les sarcomes de l'enfant, les sarcomes rétropéritonéaux et du tronc profond, les sarcomes de la tête et du cou ainsi que les sarcomes viscéraux (sarcomes utérins, tumeurs stromales digestives...) n'y sont pas étudiés en raison de particularités cliniques et évolutives nécessitant de les individualiser.

I. Epidémiologie des sarcomes des tissus mous

A. Epidémiologie descriptive

Les STM représentent un groupe hétérogène de tumeurs rares et de localisation ubiquitaire comptant pour environ 1% des cancers solides de l'adulte (2). L'incidence des STM a été pendant longtemps sous-estimée. L'étude EMS (3) a centralisé prospectivement et de façon exhaustive, pour la région Rhône-Alpes, l'ensemble des cas suspectés de STM (toutes localisations confondues) entre mars 2005 et février 2007. Une relecture anatomopathologique a été réalisée pour tous les cas. D'après les données de la littérature, 150 cas par an étaient attendus. 372 patients par an ont eu un diagnostic de sarcome, soit une incidence brute observée de 6,2 pour 100 000 habitants par an ; deux fois supérieure à celle attendue. Pour les STM des membres et du tronc, l'incidence brute est de 3,6 pour 100 000 habitants par an. Une étude comparative de l'incidence entre trois régions européennes (Aquitaine, Rhône-Alpes et Vénétie) (4) a été menée, permettant l'analyse de trois bases de données

exhaustives des cas incidents de STM (toutes localisations confondues) durant deux années. Des résultats similaires à l'étude EMS ont été retrouvés, avec une incidence brute à 5,78 cas pour 100 000 habitants par an et 3,98 cas pour 100 000 habitants par an pour les STM des membres et du tronc superficiel et profond. Une publication récente (2013) (5) de l'incidence européenne des sarcomes estimée à partir des registres mais en tenant compte du site primitif et du type histologique rapporte les mêmes données avec une incidence de 5,6 cas pour 100 000 habitants par an, dont 84% de STM. L'incidence des STM est équilibrée entre les hommes et les femmes. L'âge médian se situe autour de 60 ans, mais il existe des variations de l'incidence selon l'âge en fonction du type histologique. Le liposarcome est le type histologique le plus fréquent des STM des membres et du tronc (6).

Concernant la localisation tumorale, environ 60% des STM sont localisés au niveau des membres (15% pour le membre supérieur, 45% pour le membre inférieur) et 20% au niveau du tronc (7). La localisation au niveau de la cuisse est la plus fréquente.

La survie globale, tous stades et types histologiques confondus, est d'environ 50 à 60% à 5 ans avec un risque de récurrence locale à 5 ans de 10 à 25% et un risque de maladie métastatique à 5 ans de 20 à 40% rapportés dans les principales séries de patients (8) (9). Le risque de rechute tardive (supérieure à 5 ans) est relativement rare, que ce soit pour la récurrence locale (9,3%) ou métastatique (5,8%) (10). Environ 10% des patients sont d'emblée métastatiques, dont 80% d'entre eux au niveau pulmonaire(11).

B. Epidémiologie analytique

Il existe peu de données fiables concernant les facteurs de risque de survenue d'un STM. La grande majorité des STM survient de façon sporadique, sans étiologie évidente (12).

1 à 2% des STM sont associés à un terrain génétiquement prédisposé avec plusieurs maladies génétiques connues : la plus fréquente, la neurofibromatose de von Recklinghausen (mutation du gène *nf1*), donne un risque de 10% de développer une tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (13). Le syndrome de Li-Fraumeni (mutation du gène suppresseur de tumeur *p53*) est caractérisé par un risque augmenté de développer de multiples tumeurs malignes avant l'âge de 45 ans, dont les STM (14). Le rétinoblastome familial (mutation du gène suppresseur de tumeur *Rb*) augmente le risque de développer un STM (15). D'autres syndromes comme le

syndrome de Werner (mutation du gène WRN), le syndrome de Gorlin (mutation du gène PTC) ou l'ataxie-télangiectasie peuvent donner des STM.

Le facteur iatrogène le mieux identifié est la radiothérapie (16) (17). Le risque de développer un STM radio-induit demeure toutefois faible avec par exemple dans une étude de cohorte de cancer du sein de l'Institut Curie (18) une incidence cumulée de 0,47% à 15 ans après une radiothérapie adjuvante mammaire. Il existe également le syndrome de Stewart-Treves, exceptionnel, qui est défini par l'apparition d'un angiosarcome sur un lymphœdème chronique, par exemple du membre supérieur après chirurgie mammaire.

Certains facteurs professionnels sont suspectés dans les herbicides, les pesticides et les produits phytosanitaires (arsenic, chlorure de vinyle, chlorophénol, phénoxy-herbicides, dioxine) mais leur rôle reste controversé en raison d'études discordantes (19) (20). En cas d'association le risque relatif serait faible, de l'ordre de 1,4 par exemple pour la dioxine (21). Seul le chlorure de vinyle, classé cancérigène avéré par le CIRC, peut donner lieu à une déclaration en maladie professionnelle (tableau 52 du régime général) en cas d'angiosarcome hépatique.

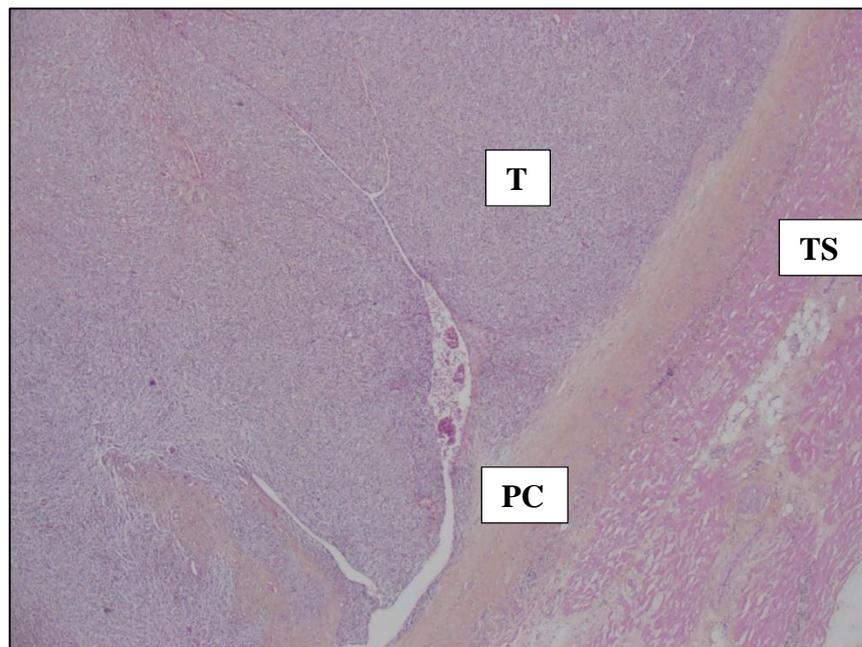
Enfin, en dehors du lien clairement établi entre sarcome de Kaposi et Herpès Virus Humain 8 (HHV-8) (22), certaines infections virales augmentent le risque de STM comme le virus d'Epstein Barr qui augmente le risque de léiomyosarcome chez les sujets porteurs du VIH (23).

II. Histoire naturelle des sarcomes des tissus mous

La connaissance de l'histoire naturelle des STM est importante car elle est à la base des principes du traitement locorégional (24). Les STM se développent à partir d'un tissu de soutien et croissent par une poussée centrifuge à l'encontre des tissus adjacents. Contrairement aux carcinomes, l'aspect macroscopique d'un STM est rarement infiltrant, cette poussée entraînant en périphérie de la tumeur une compression des tissus d'où l'apparence d'une délimitation nette. Cette zone de clivage périphérique est ainsi constituée par des modifications tissulaires résultantes d'une action mécanique (poussée de la tumeur, compression et laminage des tissus normaux adjacents) et d'une réaction fibro-inflammatoire. A l'échelon microscopique cette zone de transition correspond à ce que l'on appelle la « pseudocapsule »,

souvent imprécise et d'épaisseur très variable (cf. Figure 1). Elle est de composition fibreuse et inflammatoire mais correspond aussi au « front d'invasion » de la tumeur. Cet aspect est donc trompeur car, si elle apparaît macroscopiquement rassurante, la pseudocapsule n'est pas une limite fiable et elle est infiltrée par des éléments tumoraux satellites. Une énucléation chirurgicale simple de la tumeur passant par ce plan de clivage « naturel » de la pseudocapsule laisse donc en place des reliquats tumoraux microscopiques et expose à un risque très élevé de récurrence locale.

L'autre mode de propagation locorégionale correspond à la migration des cellules tumorales le long des plans anatomiques de résistance comme par exemple les fascias et aponévroses musculaires, les gaines vasculonerveuses, le périoste. Ces barrières anatomiques ne sont que rarement et tardivement traversées par la tumeur. La dissémination métastatique se fait quasi exclusivement par voie hématogène, le site électif étant les poumons.



Légende : fibrosarcome sclérosant épithélioïde vu en microscopie optique, faible grossissement (2,5 x 10), coloration standard HPS. T signifie Tumeur. PC signifie Pseudocapsule. TS signifie Tissu Sain (correspondant ici à du muscle strié). L'épaisseur de la PC fibreuse est variable et sa limite imprécise, en particulier sur le versant tumoral.

Figure 1 : illustration du mode d'extension locorégionale d'un STM

III. Diagnostic des sarcomes des tissus mous

Les STM sont une pathologie rare et le rapport malin/bénin dans les tumeurs des tissus mous est de 1/100 (25). La présentation clinique est aspécifique, marquée par l'apparition d'une masse solide dans les tissus mous pouvant être douloureuse ou non. Les symptômes, lorsqu'il y en a, sont liés à la compression de structures adjacentes (nerfs, vaisseaux...) et peuvent être très variés suivant la localisation anatomique. Mais si l'on considère les tumeurs profondes (sous-aponévrotiques) et/ou mesurant plus de 5 cm et/ou évolutives (augmentation de taille, apparition d'une douleur) ; ce rapport malin/bénin passe à 1/7. Lorsque la tumeur présente toutes ces caractéristiques, elle est maligne dans 86% des cas (26). Ces signes d'alarme sont donc prédictifs d'un STM, même si une étude danoise récente retrouve qu'environ 1/3 des STM sont découverts sans ces symptômes (27). Ces critères doivent ainsi impérativement faire suspecter un STM et justifient dès lors d'adresser le patient dans un Centre de référence pour la prise en charge des STM (28). En effet les référentiels européens (29), catalans (30) et étatsuniens (31) recommandent d'adresser le patient le plus tôt possible, c'est-à-dire dès la suspicion de STM, dans un Centre spécialisé dans la prise en charge multidisciplinaire des STM. D'une part cela permet d'éviter un retard au diagnostic (32), même si la durée des symptômes reste un facteur pronostique controversé (33). D'autre part, le patient doit bénéficier d'un bilan diagnostique de qualité, préalable indispensable à une prise en charge thérapeutique initiale adaptée qui est un facteur pronostique de la survie du patient (34) ; l'ensemble devant être conforme aux référentiels. Cet enjeu est essentiel puisqu'il a été démontré que l'absence de prise en charge pour un STM selon les référentiels était délétère pour la survie des patients (35) (36). Il est établi depuis longtemps que les référentiels sont mieux suivis dans les Centres de référence (37) mais l'adéquation aux standards reste globalement faible, en particulier pour la partie initiale de la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Ainsi dans l'étude de Ray-Coquard et al. (38), qui analyse la conformité de la prise en charge initiale entre 1999 et 2001 par rapport aux « standards, options et recommandations » publiés en 1995, seulement 7% des patients ont une présentation de leur dossier avant la biopsie en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et 42% avant la chirurgie soit une conformité globale (du diagnostic au suivi après traitement) de 32%. Ces résultats ne s'améliorent pas vraiment avec le temps puisque la même équipe a analysé la conformité aux référentiels entre 2005 et 2007 et retrouve une conformité globale de 36% (39). Il

apparaît donc que les recommandations ne sont pas suffisantes, car elles s'adressent aux spécialistes en cancérologie concernés par les STM et ne touchent pas les professionnels concernés par les étapes initiales du diagnostic et du traitement (médecins généralistes, radiologues, anatomopathologistes, chirurgiens...). La problématique est toutefois complexe car des essais d'intervention ont été menés sans améliorer réellement la conformité aux référentiels. Ainsi dans la cohorte IPSSAR qui ajoutait pour quatre régions du Sud-Ouest une campagne d'information active par rapport à une région contrôle sans information complémentaire, on retrouve seulement une amélioration absolue de 7% de la qualité de la prise en charge initiale. Depuis 2009, le réseau de référence clinique des sarcomes NetSarc a été labellisé par l'Institut National du Cancer dans le but d'améliorer la prise en charge des STM avec de multiples missions spécifiques allant de la définition des recommandations de prise en charge à la structure des filières de soins. Dans tous les cas il est indispensable que l'étape « précoce » diagnostique soit menée collégalement, dans un Centre de référence et dans le respect des recommandations puisque l'impact sur la survie des patients est démontré.

A. Imagerie des sarcomes des tissus mous

Le bilan d'imagerie initial est fondamental. Il doit avoir lieu, pour les raisons rappelées ci-dessus, dans un Centre de référence pour la prise en charge des STM et avant tout prélèvement diagnostique et choix thérapeutique. Il constitue le début de la prise en charge multidisciplinaire. Les objectifs sont : de reconnaître des tumeurs évidemment bénignes (différencier une tumeur bénigne pour ne pas la surtraiter d'un STM, par exemple une myosite ossifiante), d'identifier les critères de suspicion de malignité (évoquer le diagnostic de sarcome et l'orienter), de réaliser le bilan d'extension local et à distance préthérapeutique et enfin de guider les prélèvements biopsiques.

1. Echographie (40)

L'échographie est souvent réalisée en première intention dans le bilan d'une masse des tissus mous, en raison de sa facilité d'accès, de son faible coût et de son innocuité. C'est un examen sensible mais très peu spécifique (41). Elle permet une analyse tumorale morphologique (nature solide, liquide ou mixte de la lésion), topographique

par rapport à l'aponévrose musculaire (tumeur superficielle sus-aponévrotique ou profonde sous-aponévrotique) et aux structures de voisinage. Elle permet aussi l'étude de la vascularisation en mode Doppler, qui doit être systématique. Elle sera dans tous les cas complétée par une IRM sauf en cas de lésion bénigne typique (lipome, angiome, anévrisme, kyste synovial ou poplité, ganglion...) ou superficielle inférieure à 3 cm qui peut bénéficier d'emblée d'une exérèse-identification. Il convient, selon le contexte, de faire attention à deux pièges diagnostiques que sont l'hématome et le kyste. Lorsque ces recommandations sont appliquées, l'échographie reste un bon examen d'orientation devant une masse des tissus mous avec une excellente valeur prédictive négative (42). Les limites de l'échographie restent son caractère opérateur-dépendant et son champ de vue limité.

La principale utilité de l'échographie pour les STM des membres et du tronc superficiel, en dehors du « débrouillage » initial, est de permettre le guidage des prélèvements biopsiques percutanés.

2. Clichés standards (29)

Leur rôle est désormais limité, ils peuvent être utiles pour rechercher des calcifications ou des ossifications intralésionnelles orientant vers une pseudotumeur (myosite ossifiante circonscrite), une lésion bénigne (phlébolithes) ou un STM avec une matrice osseuse ou cartilagineuse. On peut aussi les utiliser pour éliminer une lésion osseuse étendue dans les parties molles et apprécier le retentissement de la tumeur sur l'os adjacent, en particulier le risque fracturaire.

3. Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est devenue l'examen de référence pour l'orientation diagnostique et le bilan d'extension local d'un STM (29) (cf. Figure 2). Elle est réalisée systématiquement lorsqu'une lésion est de topographie profonde ou de taille supérieure à 5 cm.

Elle permet d'éliminer les principaux diagnostics différentiels d'une tumeur des tissus mous, en particulier les pathologies articulaires ou para-articulaires (synovite villonodulaire, tendinopathie d'insertion, kyste synovial, chondromatose...).

L'IRM oriente le diagnostic et aide à la caractérisation en fonction de l'analyse du signal (43) sur les séquences pondérées T1 et T2 (signal graisseux, hématique, fibreux ou

calcique), de l'analyse de la topographie, de la morphologie et de la présence de signes évidents de malignité comme la nécrose ou l'envahissement vasculo-nerveux et osseux (44). Elle comprend au minimum des séquences dans les trois plans de l'espace et doit être faite dans un même plan en pondération T1 sans et avec saturation de la graisse, T2 et avec injection de gadolinium. Il s'agit d'une orientation diagnostique et le manque de spécificité fait que l'IRM ne peut en aucun cas se substituer au diagnostic anatomopathologique (43).

Enfin, l'IRM est le gold-standard pour étudier l'extension tumorale locorégionale afin d'apprécier la résécabilité en décrivant les structures osseuses, musculaires, vasculaires et nerveuses atteintes par la tumeur.

A l'issue du bilan par IRM, le compte rendu doit donc comporter les éléments suivants (41): compartiment anatomique atteint et situation intra ou extra compartimentale, topographie par rapport à l'aponévrose, taille tumorale dans les trois plans, indication éventuelle de nature selon le signal, critères suspects de malignité, bilan de résécabilité avec les rapports vasculonerveux et osseux.



Légende : liposarcome myxoïde de la loge postérieure de la cuisse gauche : situation profonde intermusculaire sans envahissement vasculonerveux ou osseux. A : séquence axiale T1. B : séquence sagittale T1 Fat Sat après injection de Gadolinium (rehaussement intense et hétérogène de la masse). C : séquence axiale T2 (hypersignal T2 évoquant une composante myxoïde).

Figure 2 : bilan diagnostique initial d'un STM par IRM

4. Tomodensitométrie (29)

La tomodensitométrie (TDM) présente un intérêt dans le diagnostic différentiel d'un STM à la recherche de calcifications pouvant orienter vers une myosite ossifiante

circonscrite ou dans le bilan d'extension local en cas de doute sur une atteinte osseuse associée. La principale utilité de la TDM réside aujourd'hui dans le bilan d'extension à distance avec la TDM thoracique qui permet de rechercher des lésions secondaires pulmonaires, les poumons étant le site métastatique électif des STM (45). Elle peut aussi être utile en cas de contre-indication à la réalisation d'une IRM et en cas de topographie profonde difficilement accessible en échographie pour la réalisation d'une biopsie radiologique. Enfin, le référentiel de l'ESMO (29) recommande la réalisation d'une TDM dans certains sous-types histologiques particuliers : TDM cérébrale en cas de sarcomes alvéolaires des parties molles, de sarcomes à cellules claires et d'angiosarcomes ; TDM abdominale en cas de liposarcomes myxoïdes des membres.

B. Prélèvements biopsiques des sarcomes des tissus mous (29)

La biopsie est indispensable avant tout traitement pour l'obtention du diagnostic anatomopathologique, ceci afin d'assurer un traitement adéquat. L'objectif est de confirmer qu'il s'agit bien d'une tumeur conjonctive maligne. Elle doit s'effectuer de façon globale, au sein d'un Centre de référence, après discussion en RCP muni du bilan d'imagerie initial. L'élément technique le plus important est la réalisation du prélèvement après abord direct sur le trajet et dans l'axe de la future exérèse qui pourra ainsi emporter facilement la cicatrice et le trajet de la biopsie sans compromettre une exérèse carcinologique et une préservation fonctionnelle. L'attitude standard est de réaliser chaque fois que possible une microbiopsie percutanée au trocart par voie radiologique (écho ou scanno-guidée) (46). Dans environ 10 à 15% des cas une biopsie chirurgicale sera nécessaire pour l'obtention du diagnostic (biopsie incisionnelle ou biopsie excisionnelle large seulement si la lésion est superficielle inférieure à 3 cm). Les avantages de la microbiopsie par rapport à la biopsie chirurgicale sont une faible morbidité, une exérèse facilitée du trajet de biopsie, la rapidité et la disponibilité de la procédure qui est réalisable sous anesthésie locale. On peut aussi noter une diminution du coût et le guidage radiologique qui permet d'éviter de prélever des zones nécrotiques. Les inconvénients sont moins de matériel histologique prélevé et par conséquent plus de risque diagnostique avec notamment une sous-estimation de la malignité et surtout du grade histologique en raison de l'hétérogénéité intratumorale (47). Un examen anatomopathologique extemporané peut être indiqué afin de vérifier la viabilité des tissus prélevés. La microbiopsie doit

donc systématiquement être réalisée par des équipes entraînées et en présence du chirurgien qui guidera le geste en fonction de l'exérèse prévue ultérieurement. Il faut réaliser des prélèvements multiples avec une aiguille de calibre suffisant (14 à 16 Gauges). Le conditionnement des prélèvements est important, avec une cryoconservation pour l'un d'entre eux ou un prélèvement conditionné avec du RNA later qui permet de le maintenir à température ambiante pendant 24 à 48 heures (étude en biologie moléculaire) ; une fixation adéquate dans le formol à 4% pour les autres prélèvements. Le pathologiste doit être expérimenté dans le diagnostic des STM.

C. Anatomopathologie des sarcomes des tissus mous

Il s'agit d'une tumeur rare et très hétérogène avec plus de 80 types et sous-types histologiques différents selon la dernière classification OMS 2013 (48), qui doit être utilisée pour le diagnostic. Le diagnostic est par conséquent difficile pour le pathologiste, comme l'ont montré Ray-Coquard et al. qui retrouvent une discordance majeure (c'est-à-dire tumeur bénigne versus maligne, type histologique différent ou invalidation du diagnostic de STM) dans 8% des cas entre les pathologistes et une discordance mineure (sous-type histologique différent ou grade histologique différent) dans 35% des cas (49). Lurkin et al. ont constaté d'ailleurs que depuis les premières publications sur le sujet à la fin des années 1980, malgré les progrès des techniques anatomopathologiques, les résultats en termes de discordance ne s'amélioraient pas vraiment, témoignant de la difficulté diagnostique (50). Une seconde lecture anatomopathologique est donc systématiquement réalisée depuis 2010 au sein du réseau de référence en pathologie des sarcomes des tissus mous et des viscères (RRePS-TMV).

Les objectifs de l'anatomopathologie sont de confirmer le diagnostic de tumeur conjonctive maligne, de classer le STM et d'apporter certaines informations pronostiques qui aideront à définir la stratégie thérapeutique et le suivi du patient.

1. Diagnostic de sarcome des tissus mous

Les prérequis indispensables pour le pathologiste sont de disposer des informations cliniques précises et d'un prélèvement tumoral correct, représentatif et bien conditionné. Les techniques d'analyse sont ensuite représentées par la combinaison

de l'histologie en coloration standard, de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire.

La première étape est d'éliminer avec l'histologie une lésion bénigne réactionnelle ou atypique pouvant ressembler à un STM (fasciite nodulaire par exemple). 10% des tumeurs adressées pour avis anatomopathologique suite à une suspicion de sarcome sont des tumeurs bénignes. Il faut ensuite éliminer une tumeur maligne d'une autre nature (carcinome, mélanome...) et l'immunohistochimie est pour cela très utile. Une fois que l'origine maligne conjonctive est assurée, il faut classer le STM selon sa ligne de différenciation. L'immunohistochimie est alors utilisée dans 95% des cas et occupe une place majeure (51). De nombreux anticorps sont utilisés avec des recommandations du RRePS-TMV. Le tableau 1 résume les principaux STM retrouvés chez l'adulte avec leur fréquence (52) et le tableau 2 montre quelques exemples de STM pour lesquels l'immunohistochimie est fondamentale.

Liposarcomes	20%
Léiomyosarcomes	15%
Sarcomes inclassés	20%
Rhabdomyosarcomes	< 5%
Synoviosarcomes	< 5%
Angiosarcomes	< 5%
PNET	< 5%
Myxofibrosarcomes	< 5%
MPNST	< 5%
Autres	< 1%

Tableau 1 : principaux STM de l'adulte avec leurs fréquences respectives. D'après (52).

Rhabdomyosarcomes
Sarcomes à cellules claires
Sarcomes épithélioïdes
Sarcomes fibromyxoïdes de bas grade
Angiosarcomes
Sarcomes alvéolaires des parties molles
Tumeurs desmoplastiques à cellules rondes
Tumeurs rhabdoïdes malignes

Tableau 2 : exemples de STM pour lesquels l'immunohistochimie est importante. D'après (51).

Mais cette classification histogénétique présente plusieurs limitations, notamment lorsque le STM est indifférencié ou lorsque le phénotype est trompeur. La biologie moléculaire présente dans ce contexte un intérêt clairement établi dans la classification des STM (53) et elle est pleinement intégrée dans la classification OMS

2013 (48). Elle possède l'avantage d'être objective et reproductible. Elle est utile au diagnostic dans 30% des cas en permettant de typer des tumeurs « inclassées » et elle est réalisable sur du matériel histologique congelé ou avec une solution de RNA later. L'inconvénient reste le délai de réponse qui peut aller jusqu'à un mois pour la recherche de certaines mutations. Certains sarcomes vont présenter une anomalie génomique spécifique (54) permettant de les classer :

- 25% des STM ont une translocation spécifique qui est rappelée dans le tableau 3.
- Certains sarcomes ont une amplification simple comme par exemple les liposarcomes avec l'amplification de MDM2 et CDK4 qui permet de distinguer les liposarcomes différenciés et dédifférenciés (55).
- Il existe également des mutations activatrices comme les mutations des gènes KIT et PDGFRA dans les tumeurs stromales digestives ou des mutations inactivatrices comme les mutations du gène INI1 pour les tumeurs rhabdoïdes et les sarcomes épithélioïdes.

Plus de 50% des STM présentent des anomalies génomiques complexes non spécifiques (54).

PNET	t (11;22) ; t (21;22) ; t (7;22) ; t (17;22) ; t (2;22)
Synoviosarcomes	t (X;18)
Rhabdomyosarcomes alvéolaires	t (2;13) ; t (1;13)
Liposarcomes myxoïde	t (12;16) ; t (12;22)
Chondrosarcomes myxoïde	t (9;22)
Sarcomes à cellules claires	t (12;22)
Tumeurs desmoplastiques à cellules rondes	t (11;22)
Dermatofibrosarcomes de Darrier et Ferrand	t (17;22)
Fibrosarcomes congénitaux	t (12;15)
Sarcomes alvéolaires des parties molles	t (X;17)
Sarcomes fibromyxoïdes de bas grade	t (7;16) ; t (11;16)

D'après (54).

Tableau 3 : principales translocations spécifiques pour les STM

2. Facteurs pronostiques des sarcomes des tissus mous

En dehors du diagnostic de certitude et de la classification du STM, l'autre apport majeur de l'anatomopathologie est l'obtention de certains facteurs pronostiques tumoraux (cf. IV. Synthèse des facteurs pronostiques des sarcomes des tissus mous).

Il s'agit notamment du grade histologique, des marges de l'exérèse chirurgicale, de la taille tumorale, du sous-type histologique, de la profondeur tumorale par rapport à l'aponévrose. Tous ces éléments doivent apparaître clairement dans le compte rendu anatomopathologique.

3. Autres intérêts de l'anatomopathologie

La biologie moléculaire permet déjà d'identifier certaines anomalies génétiques responsables du phénotype tumoral. C'est un outil diagnostique précieux mais qui pourrait également permettre de dégager de nouveaux facteurs pronostiques et d'identifier de potentielles cibles thérapeutiques avec des biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement (56).

IV. Synthèse des facteurs pronostiques des sarcomes des tissus mous

Le tableau 4 résume les principaux facteurs pronostiques des STM des membres et du tronc superficiel de l'adulte. Ces facteurs seront largement repris dans la discussion de ce travail.

		Récidive locale	Récidive métastatique /Survie
Paramètres liés au patient	Age	+/-	+/-
	Sexe	--	-
	Symptômes et retard diagnostic	+/-	+/-
Paramètres liés à la tumeur	Grade histologique	+/-	++
	Taille tumorale	+/-	++
	Profondeur	-	+
	Type histologique	+/-	+
	Localisation tumorale	-	-
	Envahissement vasculo-nerveux et osseux	+/-	+
	Statut ganglionnaire	-	+
Paramètres liés au traitement	Marges d'exérèse	++	+/-
	Centre spécialisé et référentiels	+	+
	Chirurgie non planifiée	+/-	+/-
	Présentation de la maladie	+	+/-
	Radiothérapie complémentaire	++	-
	Dose totale de radiothérapie	+/-	-
	Chimiothérapie adjuvante	--	-

Légende : -- signifie que le paramètre en question est unanimement reconnu comme n'étant pas un facteur pronostique. - signifie que le paramètre en question n'est pas un facteur pronostique dans la plupart des études. +/- signifie que le paramètre en question est un facteur pronostique discuté. + signifie que le paramètre en question est reconnu comme un facteur pronostique dans la plupart des études. ++ signifie que le paramètre en question est reconnu de façon unanime comme un facteur pronostique important.

Tableau 4 : synthèse des principaux facteurs pronostiques des STM

V. Stadification des sarcomes des tissus mous

La stadification des STM est peu utilisée en pratique courante. Le principe est de regrouper ensemble les patients présentant des similitudes cliniques et/ou pathologiques afin d'avoir une estimation fiable et reproductible du pronostic. Elle repose actuellement sur la classification TNM 2010 des STM (cf. Annexe 1) (57) qui utilise la taille tumorale (seuil de 5 cm), la profondeur, la présence de ganglions envahis et de métastases à distance. Cette classification TNM est ensuite associée au grade histologique de la FNCLCC pour aboutir à la stadification pronostique de l'AJCC (cf. Annexe 2) (58). Cette stadification, initialement apparue en 1977, a subi plusieurs évolutions successives jusqu'à la 7^{ème} version qui est en cours depuis 2010. De nombreux autres facteurs pronostiques (cf. IV. Synthèse des facteurs pronostiques des sarcomes des tissus mous) ne sont pas pris en compte, notamment l'âge, les marges d'exérèse, le site primitif ou le sous-type histologique. Le staging AJCC est donc considéré par de nombreuses équipes comme pas assez discriminant pour le pronostic des patients et il est peu utilisé. Lahat et al. ont proposé de rajouter à ce staging d'autres facteurs pronostiques isolés dans la littérature (le sous-type histologique, le site primitif et les marges) pour le rendre plus précis (59). Récemment Maki et al. ont estimé à partir d'une base de données de 8647 patients qu'il faudrait réaliser un plus grand nombre de catégories de staging en utilisant un nombre plus important de catégories de taille tumorale (< 5 cm ; entre 5 et 10 cm ; > 10 cm) ; en ajoutant des informations sur l'histologie et le site tumoral primitif et en retirant l'information sur la profondeur tumorale qui n'est pas un facteur pronostique indépendant de la survie (60). Une revue de la littérature (61) confirme la nécessité d'affiner le staging tumoral selon le site primitif et la taille tumorale (plus précisément qu'une variable binaire) en conservant toutefois la profondeur.

VI. Traitement des sarcomes des tissus mous

Dans ce chapitre, seul le traitement à visée curative des STM localisés des membres et de la paroi du tronc sera abordé selon les recommandations actuelles (29) (30) (31) (62). Avant tout traitement, une concertation pluridisciplinaire avec l'ensemble des spécialistes concernés (anatomopathologiste, chirurgien, oncologue médical et radiothérapeute, radiologue) est indispensable. Ce traitement doit se dérouler dans un Centre spécialisé selon les référentiels en vigueur, ceci afin de ne pas nuire à la survie du patient (cf. IV. Synthèse des facteurs pronostiques des sarcomes des tissus mous).

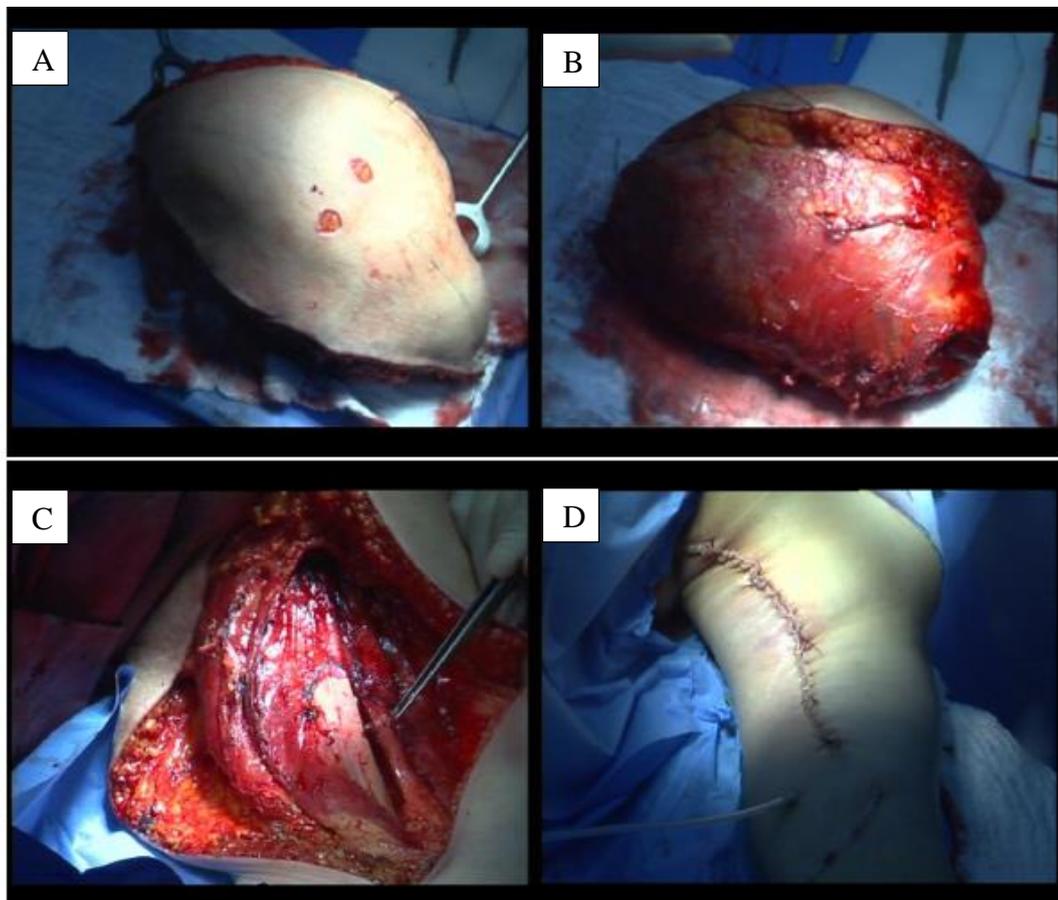
A. Chirurgie

La chirurgie, sans laquelle aucune stratégie de traitement à visée curative ne peut être conçue (63), représente le temps essentiel du traitement de l'ensemble des patients porteurs d'un STM localisé. La qualité de l'exérèse étant un facteur pronostique majeur pour le patient, celle-ci doit être réalisée par un chirurgien spécialiste des STM. L'objectif de la chirurgie est double :

- Exérèse carcinologique : la procédure standard est représentée par une exérèse large avec des marges négatives R0 selon la classification de l'UICC (absence de résidu tumoral microscopique). Cela implique que la tumeur doit être enlevée sans être vue, en monobloc, et entourée de tissu sain (cf. Figure 3). Les orifices de drainage et les cicatrices de biopsies éventuels doivent être réséqués. La marge de tissu sain circonférentielle sur les tissus fixés n'est pas consensuelle et dépendra de plusieurs facteurs, en particulier la présence de barrières anatomiques de résistance qui ne sont pas franchies par la tumeur (aponévrose, adventice, périoste, épinèvre) (cf. II. Histoire naturelle des sarcomes des tissus mous). Le caractère « large » de l'exérèse est défini par la qualité des marges de l'exérèse, qui répond elle-même à une double appréciation clinique et anatomopathologique.
- Préservation de l'anatomie et de la fonction du membre traité tant que l'exérèse carcinologique R0 l'autorise. Pour cela une prise en charge chirurgicale pluridisciplinaire peut-être nécessaire, comme par exemple la réalisation de gestes de chirurgie de reconstruction plastique ou vasculaire. Les techniques de reconstruction ont permis d'élargir les indications de conservation.

Dans une revue récente du traitement chirurgical des STM localisés (63), Gronchi et al. recommandent une chirurgie personnalisée selon certains types histologiques dont l'histoire naturelle est bien connue. Ainsi, pour le liposarcome bien différencié, une chirurgie plus limitée est possible pour une préservation fonctionnelle maximale car il n'y a pas de risque métastatique. En revanche, le myxofibrosarcome présente un fort taux de récurrence locale en raison d'une extension fusant le long des fibres musculaires et doit bénéficier d'un traitement local agressif.

En cas d'exérèse incomplète R1 (présence d'un résidu tumoral microscopique) ou a fortiori R2 (présence d'un résidu tumoral macroscopique), la reprise chirurgicale élargie doit toujours être discutée en RCP afin d'obtenir des marges saines R0 (50% de reliquats tumoraux après reprise chirurgicale systématique).



Légende : exérèse large d'un liposarcome dédifférencié de la face postérieure de la cuisse droite au contact du nerf sciatique. A et B : exérèse monobloc de la tumeur qui n'est pas vue et entourée de tissu sain. C : lit opératoire avec mise en évidence du nerf sciatique qui est soulevé par la pince. D : fermeture après l'exérèse élargie.

Figure 3 : exérèse large d'un STM

B. Radiothérapie

1. Objectifs et rôle de la radiothérapie

Les objectifs de la radiothérapie (externe ou curiethérapie) sont, en association avec le traitement chirurgical, d'assurer le contrôle locorégional tout en permettant une préservation fonctionnelle maximale et le maintien de la qualité de vie. L'association exérèse large et radiothérapie est le traitement standard des STM localisés des membres et du tronc superficiel depuis la publication de trois essais prospectifs randomisés (64) (65) (66) qui sont résumés dans le tableau 5.

Références	Effectifs	Taux de rechute locale	Survie
Rosenberg (64) 1982	43 : 27 chir + RTE versus 16 chir rad	A 5 ans : 15% (chir + RTE) versus 0% (chir rad) (p = 0,06) NS	A 5 ans : NS
Pisters (65) 1996	164 : chir versus chir + curiethérapie (45 Gy)	A 5 ans : 31% (chir) versus 18% (chir + curiethérapie) (p = 0,04)	A 5 ans : NS
Yang (66) 1998	141 : (50 bas grade/ 91 haut grade) chir (71) versus chir + RTE (63 Gy) (70).	A 10 ans : 22% (6 rechutes bas grade, 9 rechutes haut grade) chir versus 0% chir + RTE (p = 0,0028).	A 10 ans : NS A 20 ans : NS
Beane (67) 2014	CT adjuvante dans les 2 bras si STM haut grade	A 20 ans : 25% chir versus 1,4% chir + RTE (p = 0,0001)	

Légende : chir rad : chirurgie radicale. Chir : chirurgie conservatrice. RTE : radiothérapie externe. CT : chimiothérapie. NS : non significatif. D'après (24).

Tableau 5 : synthèse des études randomisées avec chirurgie conservatrice et radiothérapie complémentaire

Le premier essai (64), monocentrique et publié en 1982, a comparé pour 43 patients traités entre 1975 et 1981 exérèse radicale (amputation, 16 patients) et exérèse conservatrice du membre avec radiothérapie externe (RTE) complémentaire à la dose de 50 Gy dans le lit opératoire avec un complément de dose de 10 à 20 Gy sur le lit tumoral (27 patients). Les deux groupes ont reçu une chimiothérapie adjuvante

(cyclophosphamide, doxorubicine et methotrexate). Les résultats à 5 ans retrouvent une diminution du contrôle local dans le bras chirurgie conservatrice et RTE (100% de contrôle local dans le bras amputation versus 85% dans le bras chirurgie conservatrice et RTE, $p = 0,06$). Mais ces résultats n'impactent pas la survie : pas de différence significative en termes de survie sans maladie à 5 ans (78% dans le bras amputation contre 71% dans le bras chirurgie conservatrice et RTE, $p = 0,61$) et en termes de survie globale à 5 ans (83% dans le bras chirurgie conservatrice et RTE contre 88% dans le bras amputation, $p = 0,99$). Cet essai a ainsi permis de légitimer l'association radiochirurgicale conservatrice par rapport à la chirurgie radicale seule, les résultats en termes de survie étant équivalents et le taux de rechute locale étant acceptable.

Le second essai (65), monocentrique et publié en 1996, a comparé pour 164 patients traités entre 1982 et 1992 chirurgie conservatrice seule et chirurgie conservatrice avec curiethérapie adjuvante à la dose de 42 à 45 Gy en 4 à 6 jours (bas débit de dose, Iridium 192). Les patients étaient randomisés en peropératoire après exérèse complète. Les résultats à 5 ans retrouvent un taux de contrôle local de 82% dans le bras chirurgie et curiethérapie adjuvante contre 69% dans le bras chirurgie seule ($p = 0,04$). Le taux de contrôle local à 5 ans est significativement plus important pour les STM de haut grade (89% contre 66%, $p = 0,0025$) mais pour les STM de bas grade il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes de traitement ($p = 0,49$). Pas de différence significative en termes de taux de survie sans métastases à 5 ans (83% dans le bras chirurgie et curiethérapie contre 76% dans le bras chirurgie seule ($p = 0,60$)). Pas de différence significative en termes de taux de survie spécifique à 5 ans (84% dans le bras chirurgie et curiethérapie, 81% dans le bras chirurgie seule ($p = 0,65$)). Une actualisation des résultats en termes de morbidité (complications de cicatrisation, fractures osseuses et neuropathies périphériques de grade ≥ 3) a été publiée en 2000 (68) et ne retrouve pas d'augmentation significative de la morbidité dans le bras chirurgie et curiethérapie sauf lorsque la profondeur de la cavité opératoire traitée est supérieure à 4 cm (dans ce cas le taux de reprise chirurgicale pour complications de cicatrisation est plus important). Cet essai a ainsi démontré que la curiethérapie adjuvante améliore le contrôle local pour les STM de haut grade après exérèse complète par rapport à la chirurgie conservatrice seule et qu'il n'y a pas d'amélioration significative de la survie.

Le troisième essai (66), monocentrique et publié en 1998 par le NCI, a comparé pour 141 patients traités entre 1983 et 1991 (91 STM de haut grade et 50 STM de bas

grade) chirurgie conservatrice seule (71 patients) et chirurgie conservatrice avec RTE adjuvante à la dose de 63 Gy (70 patients). La RTE était délivrée à la dose de 45 Gy dans un large volume avec un complément de dose séquentiel (boost) de 18 Gy dans le lit tumoral, 1,8 Gy/fraction/jour, 5 fractions/semaine sur une durée de 6 à 7 semaines. En cas de STM de haut grade une chimiothérapie adjuvante (doxorubicine et cyclophosphamide) était administrée dans les deux bras. Les résultats à 10 ans retrouvent, pour les STM de haut grade, un taux de contrôle local de 100% dans le groupe RTE et chimiothérapie adjuvante versus 78% chez les patients ayant eu la même chimiothérapie adjuvante sans RTE ($p = 0,0028$). Pour les STM de bas grade le contrôle local à 10 ans est aussi significativement meilleur dans le bras RTE ($p = 0,016$). Pas de différence significative en termes de survie globale à 10 ans, que ce soit pour les STM de bas ou de haut grade. Il y avait significativement plus de morbidité dans le bras RTE (moins de force et d'amplitude articulaire, plus d'œdème) mais sans retentissement sur la qualité de vie et les activités quotidiennes. Cet essai a ainsi démontré que la radiothérapie externe adjuvante améliore le contrôle local pour les STM après exérèse par rapport à la chirurgie conservatrice seule avec une morbidité acceptable. Il n'y a pas d'amélioration significative de la survie. Une réactualisation avec 20 ans de suivi (enquête téléphonique sur 54 patients, 24 dans la cohorte chirurgie seule et 30 dans la cohorte chirurgie et RTE) a été récemment publiée (67). Les résultats ne sont pas significatifs en raison du petit nombre de patients et par conséquent d'une puissance statistique trop faible. La survie à 10 et 20 ans est respectivement de 77% et 64% dans le bras chirurgie seule contre 82% et 71% dans le bras chirurgie et RTE ($p = 0,22$). Concernant le contrôle local, durant la période de suivi, un seul des 24 patients de la cohorte chirurgie seule a récidivé et aucun des 30 patients de la cohorte chirurgie et RTE ($p = 0,44$). Enfin, les patients de la cohorte chirurgie et RTE avaient plus de morbidité, mais là encore les chiffres ne sont pas significatifs (complications de cicatrisation, 17% versus 12,5%, $p = 0,72$; œdème cliniquement significatif, 25% versus 12%, $p = 0,72$; déficit fonctionnel du membre 15% versus 12%, $p = 0,84$). Ces résultats, même s'ils ne sont pas significatifs, rapportent avec un grand recul le maintien dans le temps d'un bon contrôle local avec une morbidité acceptable.

Les deux derniers essais randomisés (65) (66) ont démontré que la radiothérapie améliorerait le contrôle local lorsqu'elle était combinée à la chirurgie conservatrice. Plusieurs séries rétrospectives récentes retrouvent également un bénéfice en termes

de contrôle local avec l'adjonction de la radiothérapie à la chirurgie conservatrice (9) (69) (70) (71). En revanche, l'intérêt de la radiothérapie pour la récurrence métastatique et la survie spécifique ou globale n'a jamais été démontré de façon randomisée (72). Les données rétrospectives disponibles sont contradictoires, certaines études retrouvant un bénéfice (70) (73) (74) (75) et d'autres non (9) (69) (76) (77) (78). Depuis une trentaine d'années, le standard thérapeutique est donc passé de la chirurgie radicale à l'association radiochirurgicale conservatrice. Cette dernière n'a toutefois pas montré de bénéfice en termes de survie par rapport à la chirurgie conservatrice seule et elle est pourvoyeuse de toxicités tardives non réversibles et pouvant altérer la qualité de vie. La question légitime est donc ensuite de poursuivre la désescalade thérapeutique et de savoir si l'on peut se passer de radiothérapie en complément de la chirurgie conservatrice seule. Une étude prospective (79) a montré que des STM de petite taille (< 5 cm) pouvaient être traités par chirurgie seule avec un bon contrôle local et une bonne survie à long termes. Une revue de la littérature parue en 2007 (80) sur les recommandations du traitement local des STM (médecine fondée sur les preuves) rapporte que les STM qui pourraient être traités par chirurgie conservatrice seule sont ceux de petite taille (≤ 5 cm) avec des marges négatives préférentiellement larges. Ces recommandations sont toutefois uniquement basées sur des études rétrospectives avec de faibles effectifs et les auteurs recommandent donc de mener d'autres études pour augmenter le niveau de preuve. Un travail paru en 2010 (81) sur l'analyse de 1618 patients issus des registres SEER suggère également que la chirurgie seule est une option possible pour les tumeurs de taille ≤ 5 cm. Il apparaît donc indispensable de mieux sélectionner les patients en fonction des caractéristiques tumorales et de l'évolution naturelle connue de certains types histologiques (82).

2. Timing et complications de la radiothérapie externe

La question du timing de la radiothérapie externe par rapport à l'exérèse chirurgicale large est importante car elle détermine des profils de toxicités différents. La radiothérapie préopératoire présente par rapport à la radiothérapie postopératoire certains avantages comme une conformation du traitement plus facile en raison de la présence d'un volume tumoral macroscopique, une diminution de la dose totale d'irradiation et un volume de traitement plus restreint, une prévention de la dissémination micrométastatique lors de la chirurgie et un geste d'exérèse facilité.

Un essai randomisé canadien paru en 2002 (83) a comparé chez 182 patients la radiothérapie externe (RTE) néoadjuvante (94 patients, dose de 50 Gy en 25 fractions) et adjuvante (96 patients, dose de 66 Gy en 33 fractions). L'objectif principal était le taux de complications post-opératoires dans les 120 jours suivant la chirurgie (complications aiguës). Le risque de complications aiguës (cicatrisation) était augmenté significativement dans le bras RTE préopératoire (35%) par rapport au bras RTE postopératoire (17%) ($p = 0,01$). Cette différence était surtout marquée pour les STM des membres inférieurs, en particulier la cuisse. Cependant ces toxicités n'avaient pas de retentissement significatif sur la fonction du membre, la majorité des complications de cicatrisation étant résolutive en quelques semaines. L'étude a été clôturée plus tôt que prévu, lors d'une analyse intermédiaire planifiée, en raison de ce taux de complications. Une revue de la littérature publiée en 2012 (84) indique que le taux de complications de cicatrisation varie entre 11 et 40% selon les études en cas de radiothérapie préopératoire contre environ 15% en cas de radiothérapie postopératoire. Les complications tardives (grade ≥ 2) de l'essai randomisé canadien (83) étaient plus fréquentes dans le bras postopératoire (56% de fibrose à 2 ans contre 28% dans le bras préopératoire ($p = 0,03$) ; 24% d'œdème contre 7% dans le bras préopératoire ($p = 0,01$)). Pas de différence significative en termes de contrôle local, de survie sans progression ou de survie globale (la puissance statistique de l'étude n'était toutefois pas suffisante pour évaluer ces critères de jugement). Une actualisation de l'essai randomisé, sur 129 patients, des toxicités tardives à 2 ans de la radiothérapie (fibrose, œdème et raideur articulaire de grade ≥ 2) a été publiée en 2005 (85). Il y a plus de toxicités tardives dans le bras RTE postopératoire (48,2% contre 31,5% de fibrose ; 23,5% contre 15,5% d'œdème ; 23,2% contre 17,8% de raideur articulaire) mais ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs en raison d'une faible puissance. Lorsque ces toxicités surviennent, la fonction du membre est significativement altérée. Le volume d'irradiation représenté par la taille des champs est significativement prédictif de la toxicité tardive. Le risque de fracture osseuse a également été étudié dans une revue de la littérature (84), ce risque est proportionnel à la dose reçue par l'os et au volume d'os irradié et il est favorisé par certaines comorbidités comme l'ostéoporose. Lorsque certaines contraintes de doses sont respectées, le taux de fractures osseuses est inférieur à 2% (72).

Le contrôle local et la survie ne sont pas affectés mais la morbidité diffère donc en fonction du timing de la radiothérapie. Les patients qui reçoivent une radiothérapie

adjuvante ont plus de complications tardives séquellaires (fibrose, œdème, raideur articulaire). Les patients qui reçoivent une radiothérapie préopératoire ont plus de complications précoces de cicatrisation mais celles-ci peuvent être prises en charge et sont réversibles. Un travail récent (86) a analysé rétrospectivement les facteurs prédictifs des complications de cicatrisation qui sont les suivants : le diabète, la taille tumorale > 10 cm, les tumeurs à moins de 3 mm de la surface de la peau, la fermeture par un lambeau pédiculé ou une greffe de peau. Ces données suggèrent ainsi d'adapter le timing de la radiothérapie en fonction du patient, de ses comorbidités et des caractéristiques tumorales.

3. Dose et fractionnement

En cas de radiothérapie néoadjuvante (84), la dose totale est habituellement de 50-50,4 Gy avec 1.8 à 2 Gy/fraction/jour et 5 fractions/semaine. Cette dose est prescrite à l'ensemble du volume cible PTV (Planning Target Volume).

En cas de radiothérapie adjuvante (84), le traitement est habituellement séquentiel en deux temps. Le premier temps consiste en l'irradiation d'un large volume incluant le lit tumoral avec des marges de sécurité. La dose est habituellement de 45-50 Gy avec 1.8 à 2 Gy/fraction/jour et 5 fractions/semaine. Un complément de dose (boost) est ensuite délivré sur le lit tumoral à la dose de 10-16 Gy avec 1.8 à 2 Gy/fraction/jour. La dose totale est ainsi de 60 à 66 Gy.

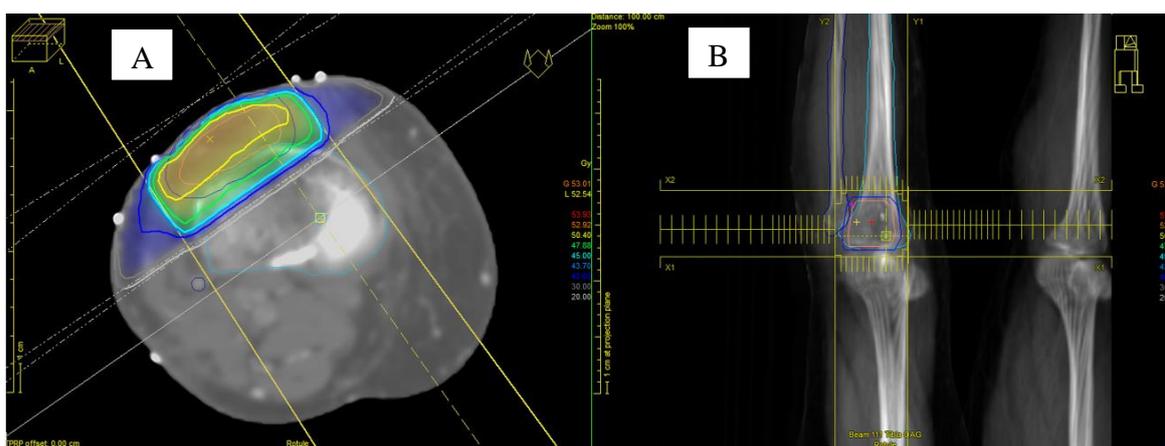
L'impact pronostique de la dose totale pour la radiothérapie adjuvante (avec un fractionnement et un étalement conventionnel) sur le contrôle local est controversé dans la littérature. Certaines études retrouvent un bénéfice à délivrer une dose totale supérieure à 60 Gy (entre 60 et 66 Gy selon les études) (87) (88) (89), en particulier pour les STM avec haut risque de récurrence locale (marges positives) (90) et d'autres non (91) (92) (93) (94) (95) (96), en particulier lorsque le STM est à faible risque de récurrence locale. La dose totale n'a pas d'impact sur la survie globale ou spécifique, toutes les études étant négatives (88) (91) (92) (94) (95) sauf (97).

Très peu d'études (88) (96) se sont intéressées à des modifications du fractionnement ou de l'étalement. Une étude récente (96) ne met pas en évidence d'impact de l'étalement (accélération) sur le contrôle local.

4. Technique

a) Modalités d'irradiation

La technique standard consiste actuellement en une radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RTC3D) (cf. Figure 4). Cette technique est basée sur l'acquisition des données anatomiques du patient grâce une tomodynamométrie dosimétrique en position de traitement. Les différents volumes cibles et organes à risque sont ensuite contourés sur cet examen en recalant si possible l'IRM initiale. Le traitement est délivré par des faisceaux de photons sur un accélérateur linéaire d'électrons équipé d'un collimateur multilames qui permet de conformer le faisceau à la forme du volume à irradier. L'immobilisation avec une contention personnalisée et le contrôle du positionnement du patient doivent être rigoureux afin d'assurer la reproductibilité quotidienne du traitement, que celui-ci soit pré ou postopératoire.



Légende : dosimétrie tridimensionnelle d'un synoviosarcome du genou gauche traité par exérèse chirurgicale large R0 et radiothérapie adjuvante (RTC3D) à la dose de 50,4 Gy en 28 fractions. A : TDM en coupe axiale montrant les différentes isodoses (isodose de prescription en vert clair) ainsi que les 3 faisceaux d'irradiation (un faisceau antérieur et deux faisceaux obliques). B : cliché radiologique virtuel (DRR) réalisé pour le faisceau antérieur et permettant de visualiser le collimateur multilames.

Figure 4 : dosimétrie d'une RTC3D adjuvante d'un STM

La curiethérapie adjuvante est une autre modalité validée dans un essai randomisé (65). Le principe de la curiethérapie interstitielle est d'implanter durant le temps chirurgical, après l'exérèse de la tumeur, des vecteurs directement dans le lit opératoire (98). Ces vecteurs, lors d'un chargement différé avec une source radioactive, permettront ensuite de délivrer le traitement radioactif après la réalisation

d'une dosimétrie qui est aujourd'hui tridimensionnelle (99) (cf. Figure 5). La curiethérapie présente plusieurs avantages (conformation de la dose aux volumes à irradier et gradients de dose très importants permettant une épargne maximale des tissus sains, début du traitement dès les premiers jours postopératoires, temps de traitement court). Les inconvénients sont la complexité du traitement nécessitant des équipes spécialisées et la géométrie du lit tumoral qui peut parfois empêcher l'implantation des vecteurs. La curiethérapie à bas débit de dose n'est plus réalisable en raison de l'arrêt de la production des fils d'Iridium 192 depuis février 2014. C'est donc désormais la curiethérapie à débit pulsée, qui présente un avantage en termes de radioprotection pour le personnel ou la curiethérapie à haut débit de dose, qui présente en plus la possibilité d'optimiser la distribution de dose qui doivent être utilisées ; même si l'expérience de la curiethérapie haut débit de dose pour les STM est encore limitée (100).



Légende : dosimétrie tridimensionnelle d'une curiethérapie interstitielle adjuvante à bas débit de dose d'un myxofibrosarcome du bras gauche. A : TDM en coupe axiale avec les quatre gaines de curiethérapie dans le lit opératoire et les isodoses. B : TDM en coupe coronale montrant deux gaines avec les isodoses de traitement.

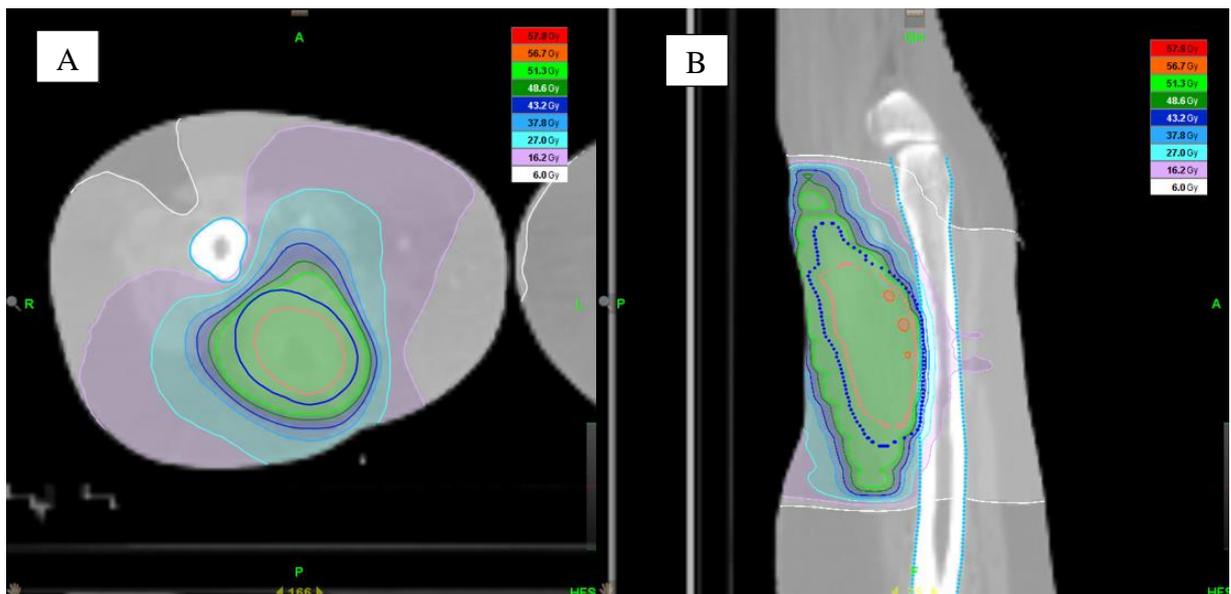
Figure 5 : dosimétrie tridimensionnelle d'une curiethérapie adjuvante d'un STM

La radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) est une évolution technologique de la RTC3D dont la finalité est de permettre une meilleure couverture des volumes cibles à traiter et une meilleure épargne vis-à-vis des hautes doses des tissus sains environnants, grâce à des gradients de dose abrupts et grâce à la possibilité de « sculpter » des isodoses de forme concave (cf. Figure 6). Elle utilise

pour cela la modification de la fluence (nombre de photons par unité de surface) des faisceaux de photons au cours de la séance de radiothérapie.

La RCMI est largement utilisée dans d'autres localisations tumorales solides (101) (102) mais le niveau de preuve est encore faible pour son utilisation dans les STM localisés avec l'absence d'études randomisées et de faibles échantillons. Une étude non randomisée du MSKCC (134 patients) (103) a comparé RCMI et curiethérapie adjuvantes. Elle retrouve un taux de contrôle local à 5 ans de 92% pour la RCMI versus 81% pour la curiethérapie ($p = 0,04$). Ces résultats en termes de contrôle local sont similaires à ceux obtenus par la même équipe dans une étude rétrospective précédente (41 patients) avec un taux de contrôle local à 5 ans de 94% (104). Une des inquiétudes initiales avec la RCMI était le risque d'augmenter les récurrences locales en bordure de champs en raison de la diminution des volumes irradiés à fortes doses et des gradients de dose importants. Un travail rétrospectif a analysé la topographie des récurrences et les retrouve quasi exclusivement en plein champ de traitement (105). L'équipe du MSKCC a publié récemment (106) une étude rétrospective comparant pour 319 patients consécutifs traités entre 1996 et 2010 la RTC3D et la RCMI. Le taux de rechute locale à 5 ans est de 7,6% pour la RCMI contre 15,1% pour la RTC3D ($p = 0,05$). La toxicité aiguë (radioépithélite de grade ≥ 2 , durée d'interruption de traitement) a été significativement plus faible dans le groupe RCMI sauf pour les complications de cicatrisation infectieuses ou non pour lesquelles la différence n'est pas significative. Pas de différence en termes de toxicité tardive (neuropathies, fractures, raideurs articulaires) sauf pour l'œdème de grade ≥ 2 qui est significativement moins important dans le groupe RCMI. Une étude canadienne prospective de phase 2 a récemment étudié si la RCMI néoadjuvante associée à la radiothérapie guidée par l'image pouvait diminuer l'incidence des complications de cicatrisation pour les STM des membres inférieurs (53 patients) en minimisant la dose aux tissus sains adjacents (107). L'originalité de ce travail réside dans le fait d'avoir contouré avec l'aide du chirurgien sur le scanner le « lambeau virtuel » qui allait être utilisé pour la fermeture afin de l'épargner. Les résultats, comparés au bras RTE préopératoire de l'étude randomisée parue en 2002 (83), ne sont pas statistiquement différents (30,5% avec la RCMI contre 43% avec la RTE classique, $p = 0,2$). Cependant, les techniques de fermeture primaire étaient possibles plus fréquemment (93,2% contre 71,4%, $p = 0,002$) et en cas d'épargne des hautes doses du lambeau, le taux de complications devient inférieur à 15%. Le taux de rechute locale à 5 ans est de 6,8%. Les taux de complications tardives

sont faibles, inférieurs à 10%, mais ne peuvent être comparés à ceux de l'essai randomisé car l'évaluation est différente. En résumé pour la RCMI, son intérêt pour les STM n'est pas prouvé en l'absence d'essai randomisé. Plusieurs travaux suggèrent toutefois un excellent taux de contrôle local (pouvant s'expliquer par la conformité et l'uniformité des doses délivrées en RCMI) ainsi qu'une réduction de la morbidité pouvant s'expliquer par la réduction des volumes de tissus sains irradiés à fortes doses.



Légende : dosimétrie d'une RCMI adjuvante (Tomothérapie) d'un synoviosarcome de la loge postérieure de la cuisse gauche. TDM en coupe axiale (A) et sagittale (B) montrant les isodoses (isodose de prescription en vert foncé). A noter la forme concave des isodoses permettant d'épargner le fémur.

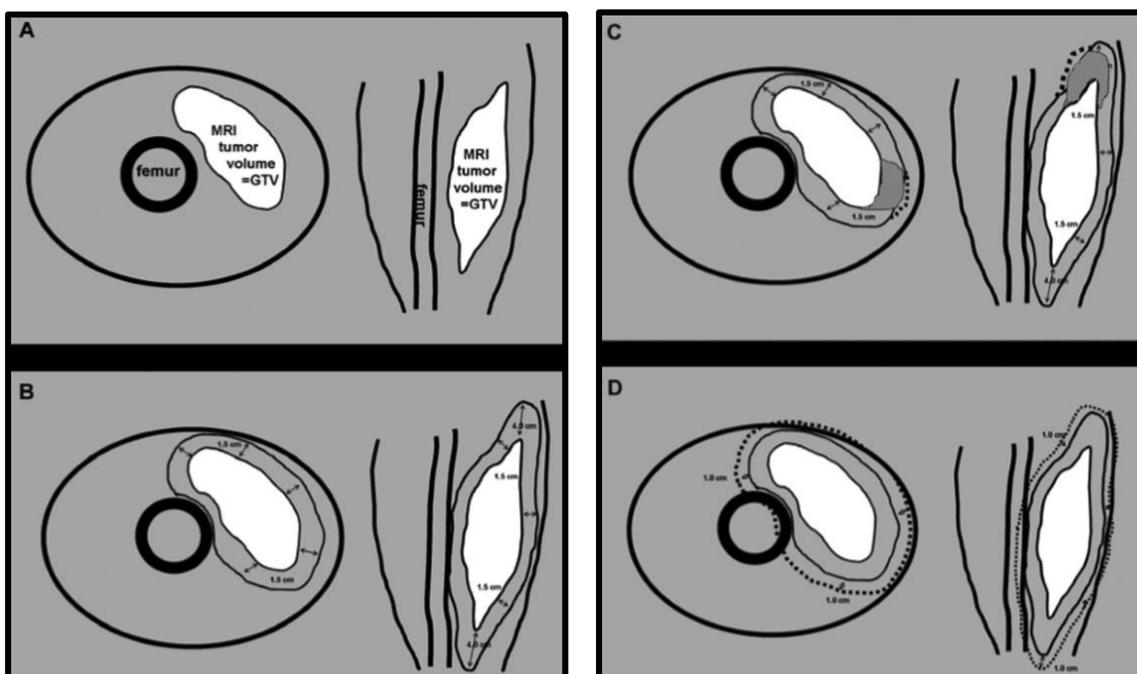
Figure 6 : dosimétrie d'une RCMI adjuvante d'un STM

b) Volumes d'irradiation

Un consensus, essentiellement basé sur des données rétrospectives et sur la pratique clinique dans les Centres, a été publié en 2012 par un groupe d'experts et détaille les différents volumes à irradier (84) selon les principes de l'ICRU. Il convient dans tous les cas de ne pas irradier de façon circonférentielle le membre afin d'éviter un lymphoedème.

En cas de radiothérapie néoadjuvante, ces volumes dépendent des constatations radiocliniques. Le volume tumoral macroscopique GTV (Gross Tumor Volume) est contourné sur l'IRM diagnostique récente (pondération T1 avec injection de gadolinium)

qui est idéalement en position de traitement et recalée avec la TDM dosimétrique. Une marge circonférentielle de 1,5 cm est ensuite appliquée sauf longitudinalement (4 cm) au GTV afin de prendre en charge les extensions microscopiques de la maladie, ce qui aboutit au CTV (Clinical Target Volume). Cette marge tient compte de l'histoire naturelle et de l'extension microscopique des STM (cf. II. Histoire naturelle des sarcomes des tissus mous). En effet, il est très difficile de savoir à quelle distance de la tumeur primitive se situent les éléments tumoraux microscopiques satellites qui sont présents chez 2/3 des patients et jusqu'à une distance de 4 cm de la pseudocapsule (108). Le CTV doit donc comprendre l'œdème péri tumoral qui est visible sur les séquences IRM en pondération T2 et il peut être modifié en fonction de la présence de barrières anatomiques de résistance qu'il n'est pas nécessaire d'inclure dans le volume à traiter. Enfin une marge d'1 cm isotropique est appliquée au CTV pour donner le PTV (Planning Target Volume). Ce dernier volume correspond au volume de prescription et tient compte par rapport au CTV des incertitudes de positionnement, des mouvements d'organe et des incertitudes liées à la machine de traitement. La taille de cette marge est donc en fait variable en fonction des Centres. Elle est laissée à l'appréciation du radiothérapeute, selon les possibilités de contrôle du positionnement et les écarts habituellement constatés dans le Centre. La figure 7 illustre ces différents volumes.



Légende : A : STM contourné sur l'IRM (GTV). B : ajout de la marge tenant compte des extensions microscopiques pour aboutir au CTV. C : idem mais modification manuelle du CTV pour inclure l'œdème péritumoral. D : marge d' 1 cm pour aboutir au PTV. D'après (84).

Figure 7 : représentation schématique des volumes cibles préopératoires pour un STM de la cuisse.

En cas de radiothérapie adjuvante, les volumes à irradier dépendent des comptes rendus opératoires et anatomopathologiques ainsi que de l'imagerie initiale. Il faut dans l'idéal pouvoir « replacer » sur la TDM dosimétrique le GTV initial en utilisant le recalage avec l'IRM diagnostique. Le CTV comprend le GTV initial ainsi que l'ensemble du lit opératoire avec les clips chirurgicaux, les trajets de drainage, les orifices et les cicatrices de biopsies auxquels on ajoute une marge de 1,5 cm dans toutes les directions sauf en longitudinal (4 cm). De la même façon que pour la RTE préopératoire, le CTV est modifié selon d'éventuelles barrières anatomiques de résistance. Si l'on réalise un complément de dose (boost) sur le lit tumoral, un 2^{ème} CTV peut être créé. Il correspond alors au CTV défini ci-dessus mais la marge longitudinale mesure 2 cm. Le PTV est enfin obtenu en rajoutant une marge isotropique d'1 cm au CTV « large » et au « CTV boost » avec les mêmes possibilités d'ajustement que pour la RTE néoadjuvante. Les figures 8 et 9 illustrent ces différents volumes.

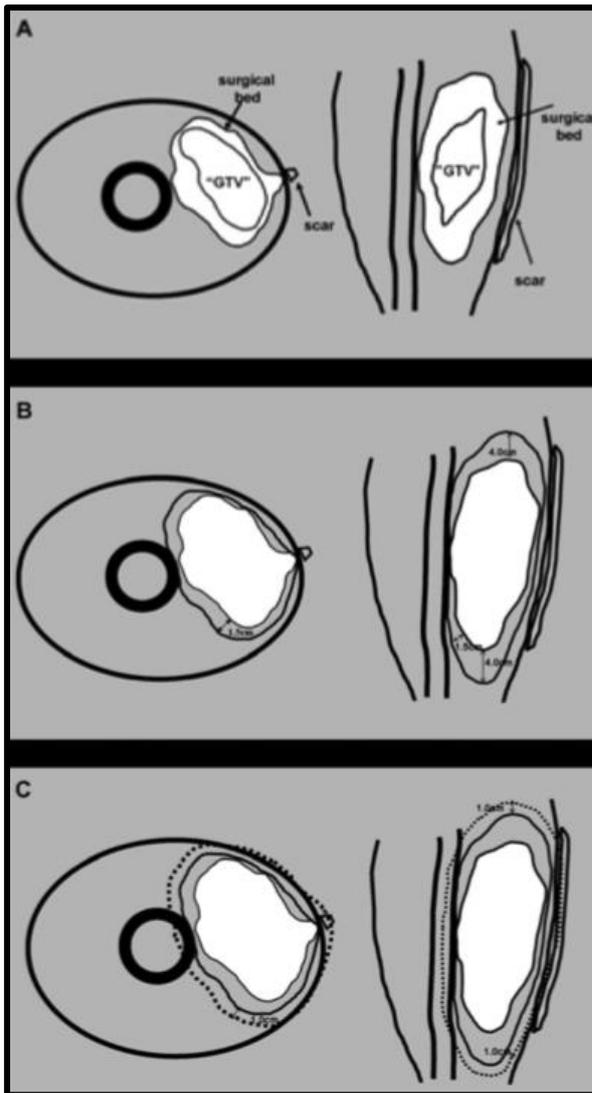


Figure 8 : représentation schématique des volumes cibles postopératoires pour un STM de la cuisse : 1^{ère} phase du traitement

Légende : A : le GTV est remplacé ainsi que le lit tumoral. B : expansions pour obtenir le CTV incluant la cicatrice et évitant l'os. C : marge d'1 cm isotropique aboutissant au PTV. D'après (84).

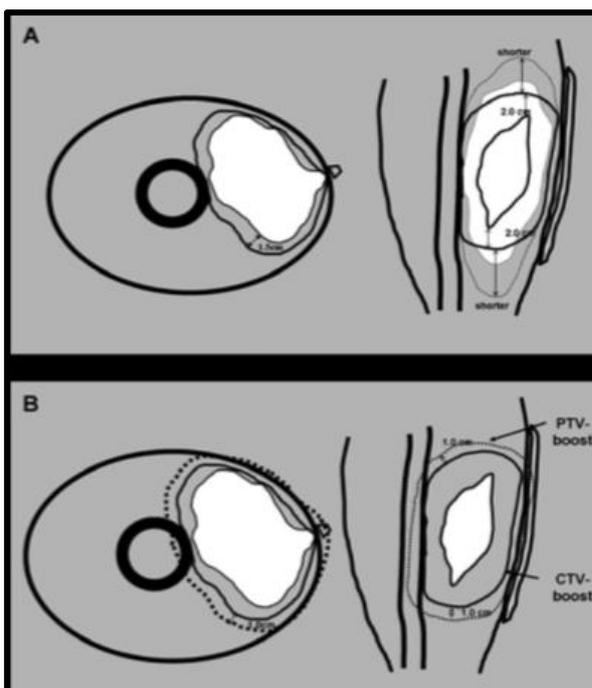


Figure 9 : représentation schématique des volumes cibles postopératoires pour un STM de la cuisse : complément de dose

Légende : A : CTV identique sauf la marge longitudinale (2 cm). B : marge de 1 cm pour aboutir au PTV. D'après (84).

Les marges proposées dans ce consensus (84) tiennent compte à la fois de l'histoire naturelle des STM et de la technologie la plus largement répandue qui est la RTC3D. L'essai randomisé canadien (83) a rapporté que la diminution de la toxicité tardive en cas de radiothérapie préopératoire était liée à un plus faible volume d'irradiation. Hors cette toxicité tardive reste la préoccupation de la RTE car elle est séquelle et nuit à la qualité de vie du patient. La finalité est donc de pouvoir diminuer la taille des marges afin de diminuer le volume de tissus sains irradiés et de réduire la toxicité tardive sans dégrader le contrôle local. Plusieurs études prospectives ont été menées ou sont actuellement en cours afin de déterminer avec plus de précisions la taille des marges à adopter en fonction des progrès technologiques les plus récents. Parmi ces techniques, la RCMI et la radiothérapie guidée par l'image (IGRT) sont les plus prometteuses. De multiples systèmes d'imagerie embarquée sont disponibles et permettent désormais de s'assurer au quotidien du bon positionnement du patient et de ses organes avec une imagerie tridimensionnelle et une bonne visualisation des tissus mous. Cela peut permettre de réduire les marges liées aux incertitudes de positionnement (PTV). L'intérêt de cette radiothérapie guidée par l'image se conçoit surtout pour les techniques de haute précision comme la RCMI en raison de la conformation maximale et des gradients de dose importants sur une très courte distance (109).

L'étude multicentrique prospective de phase II du RTOG (RTOG 0630) (110) a inclus 79 patients de 2008 à 2010. Elle évalue la RTE préopératoire (RCMI ou RTC3D) associée à la radiothérapie guidée par l'image. L'objectif principal est la toxicité tardive à 2 ans (lymphœdème, fibrose sous-cutanée et raideur articulaire de grade ≥ 2) comparée à celle obtenue dans le bras RTE préopératoire de l'essai randomisé de phase III canadien (83). Le CTV est défini par le GTV plus une marge longitudinale de 3 cm et radiale de 1,5 cm pour les STM de grade 2 ou 3 et de taille ≥ 8 cm afin d'inclure l'œdème péri-tumoral visible en T2. Le CTV pouvait être modifié pour inclure si nécessaire cet œdème et exclure des barrières anatomiques de résistance. Les autres STM sont traités avec une marge longitudinale de 2 cm et radiale de 1 cm. Le PTV est obtenu par une marge isotropique de 0,5 cm à partir du CTV. Le contrôle du positionnement par l'imagerie embarquée est quotidien. 75 % des patients ont eu une RCMI et 25 % une RTC3D. La toxicité tardive à 2 ans est significativement moins importante comparée à celle de la phase III (10,5% contre 37%, $p < 0,001$). En termes de complications aiguës de cicatrisation, 36,6% de complications qui se situent toutes

dans le membre inférieur et en particulier dans la cuisse. Le taux de contrôle local est similaire aux autres études et toutes les récurrences locales sont dans le champ de traitement.

La réduction des volumes d'irradiation entraîne donc une réduction significative des toxicités tardives dans deux études de phase 2 récentes (107) (110) avec un bon contrôle local et pourrait amener prochainement à réduire les marges. Une étude randomisée VORTEX est en cours d'inclusion en Angleterre. Elle compare pour les STM opérés deux bras de RTE adjuvante. L'un conventionnel est traité à la dose de 50 Gy sur un large volume (incluant le lit tumoral avec des marges longitudinales de 5 cm et radiales de 2 cm) puis un boost de 16 Gy sur le lit tumoral avec une marge circonférentielle de 2 cm. L'autre est traité uniquement sur le volume de boost à la dose de 66 Gy.

5. Indications de la radiothérapie (28) (29)

La radiothérapie n'est jamais exclusive, sauf en cas de contre-indication à un geste chirurgical ou de refus du patient. Les indications sont donc exceptionnelles et à discuter en RCP. Avant tout traitement complémentaire, la qualité de l'exérèse chirurgicale doit être appréciée car une radiothérapie associée à une chirurgie inadéquate ne rattrape pas une reprise chirurgicale élargie.

Le tableau 6 résume les recommandations actuelles. Ces recommandations supposent une exérèse préalable planifiée avec des marges R0.

Caractéristiques tumorales	Indication standard	A discuter
Grade 1 et superficiel	Exérèse large	
Grade 1, profond, ≤ 5 cm	Exérèse large	
Grade 1, profond, taille > 5 cm	Exérèse large +/- RT	
Grade 2 et 3, superficiel	Exérèse large	
Grade 2 et 3, profond, ≤ 5 cm	Exérèse large	Exérèse large + RT
Grade 2 et 3, profond, > 5 cm	Exérèse large + RT	

Légende : RT = radiothérapie. D'après (28) (29).

Tableau 6 : synthèse des recommandations actuelles

C. Chimiothérapie

La chimiothérapie adjuvante n'est pas un standard thérapeutique en raison des résultats contradictoires des essais randomisés (29). Elle peut être une option individuelle à discuter avec le patient en cas de haut risque métastatique (grade 3, situation profonde sous-aponévrotique, taille tumorale > 5 cm) (111).

VII. Position du problème et objectifs de cette étude

L'intervalle de temps (IT) entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante dans la prise en charge d'un STM localisé des membres et du tronc superficiel de l'adulte reste une problématique importante pour plusieurs raisons :

- La prise en charge collégiale et multimodale des STM nécessite une parfaite articulation des traitements successifs proposés aux patients.
- La question de l'impact pronostique de ce délai n'est pas résolue pour les STM. En effet cette question a été largement abordée dans certaines localisations tumorales comme le cancer du sein ou de la sphère ORL (112) mais pour les STM on retrouve seulement, après recherche bibliographique, trois articles ayant abordé cette problématique.
- Dans la pratique cette question est souvent abordée en RCP, sans qu'il ne soit possible de proposer une réponse claire.
- Les recommandations sur ce point reposent donc sur un niveau de preuve faible, il s'agit actuellement d'un accord d'expert (24) selon lequel « l'irradiation doit être la plus proche possible de l'exérèse chirurgicale (intervention ou reprise chirurgicale) et dans un délai allant de 3 à 6 semaines à condition que la cicatrisation ait été obtenue. »

Il est donc essentiel d'étudier l'impact de l'IT entre la chirurgie et la RTE adjuvante pour les STM localisés des membres et du tronc superficiel. Ce chapitre s'intéressera d'abord au rationnel radiobiologique puis présentera brièvement les résultats cliniques disponibles pour les STM avant de donner les objectifs de ce travail.

A. Point de vue radiobiologique

Sur le plan expérimental, la radiobiologie a largement démontré que la probabilité d'éradiquer un cancer avec la radiothérapie est inversement proportionnelle au nombre de cellules clonogéniques qu'il contient. Des modèles prédictifs de la probabilité de contrôle tumoral en fonction de la quantité de cellules clonogéniques présentes ont ainsi été développés (113). La traduction expérimentale (114) et clinique (115) d'un retard à l'initiation d'un traitement de radiothérapie exclusive sur une tumeur en place est également démontrée, en particulier pour les tumeurs avec un temps de doublement court. La présence de cellules tumorales résiduelles après la chirurgie pourrait compromettre le devenir du patient si le temps écoulé entre la chirurgie et la radiothérapie complémentaire est trop important. En effet, des données expérimentales indiquent que les cellules tumorales clonogéniques résiduelles subissent après chirurgie une prolifération accélérée pour plusieurs raisons (modifications de la réponse immunitaire, recrutement de cellules quiescentes, relargage de facteurs de croissance dans le microenvironnement tumoral) (116). Ainsi le risque de rechute locale après une chirurgie microscopiquement complète serait corrélé à la densité de ces cellules tumorales clonogéniques au sein du lit tumoral au moment du début de la radiothérapie (117). Le fait de retarder le début de la radiothérapie favoriserait donc la croissance de ces clones tumoraux (118) et augmenterait le risque de récurrence locale (119).

B. Principaux résultats cliniques pour les sarcomes des tissus mous

Pour les STM des membres et du tronc superficiel, trois séries étudiant spécifiquement l'impact pronostique du délai entre la chirurgie d'exérèse et la radiothérapie adjuvante ont été publiées (88) (120) (121) ainsi qu'une revue de la littérature (122) qui a poolé les résultats des deux études les plus récentes (120) (121) avec des études pour d'autres localisations tumorales. Mais le niveau de preuve est faible car ces études sont rétrospectives, hétérogènes et avec un faible nombre de patients pour (88) et (120). De plus les résultats sont contradictoires car deux études ne retrouvent pas d'influence pronostique du délai entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante (88) (121) et une étude rapporte une influence pronostique mais sans prendre en compte les cofacteurs potentiels par une analyse multivariée (120). La

preuve clinique du concept radiobiologique est donc loin d'être apportée pour les STM, ce d'autant que la diversité des types et sous-types histologiques complique le concept radiobiologique basé sur la cinétique cellulaire.

C. Objectifs de cette étude

L'absence de réponse à la question de l'impact pronostique du délai entre la chirurgie et la RTE adjuvante ainsi que l'organisation du traitement multimodal et la conduite à tenir pratique en RCP qui en découle nécessitent d'analyser cette problématique. L'objectif principal de ce travail est donc d'étudier sur une population de patients issus d'une base de données rétrospective multicentrique l'impact pronostique du délai entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante. Cet impact pronostique sera évalué en termes de survie sans récurrence locale et de survie globale. Il sera également évalué sur une sous-population de patients ayant bénéficié d'une prise en charge « optimale », c'est-à-dire avec une exérèse R0 et une dose totale de radiothérapie d'au moins 50 Gy.

Les objectifs secondaires sont d'identifier les facteurs prédictifs de récurrence locale et de survie globale en analyse univariée et multivariée puis de les intégrer avec l'intervalle de temps entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante.

MATERIELS ET METHODES

I. Matériels

A. Base clinico-biologique sarcomes

La population analysée dans cette étude provient d'une base de données rétrospective multicentrique européenne sur les tumeurs conjonctives appelée initialement Conticabase (<http://conticabase.org>). Elle a été mise en place en 1989 (premier patient inclus) puis intégrée en 2007 dans le cadre du projet européen Conticanet (CONnective Tissue in CAncer NETwork). Depuis 2012, elle est englobée au sein de la base clinico-biologique sarcomes (BCB-Sarcomes), labélisée par l'INCa et qui comprend la Conticabase mais aussi les deux autres bases des réseaux sarcomes (RRePS et NetSarc). Toutes ces bases sont rassemblées et interconnectées dans un « entrepôt » de données correspondant à la BCB-Sarcomes.

Cette BCB-Sarcomes est conçue comme une plateforme multidisciplinaire intégrée, partagée via Internet, permettant l'analyse de données épidémiologiques, cliniques, pathologiques, biologiques et la recherche translationnelle. Ses objectifs majeurs sont d'améliorer les pratiques médicales et la gestion des patients atteints de STM, d'accroître les connaissances biologiques sur ces tumeurs rares afin d'en améliorer le diagnostic, le pronostic, les traitements et d'évaluer les facteurs environnementaux et socio-économiques potentiellement impliqués dans le développement de ces tumeurs. Tout patient porteur d'un sarcome peut être inclus dans la BCB-Sarcomes, le seul critère d'exclusion est représenté par l'absence de consentement éclairé.

Sur le plan méthodologique, les données sont sécurisées avec différents droits d'accès, une traçabilité des accès et des données changées, en https encrypté et une sauvegarde journalière. Les données sont gérées de façon professionnelle par un data-manager et un programme d'assurance qualité. Les règles d'accès et l'utilisation des données ont été définies et acceptées par les partenaires :

- Les données individuelles des patients ne sont accessibles que par les membres du Centre où le patient est traité.

- Le règlement du pays du patient doit être suivi.
- Seules les données anonymes peuvent être saisies dans la base de données.
- Les données ne peuvent être utilisées par un autre partenaire qu'avec l'accord du coordinateur du Centre en question.

Une fois incluses dans la BCB-Sarcomes, les données sont entretenues et réactualisées de façon périodique, avec un suivi dans le temps illimité.

B. Recueil de données

1. Procédure des études rétrospectives du GSF-GETO

Les différentes étapes de la procédure des études rétrospectives du GSF-GETO ont été respectées, permettant l'utilisation de la BCB-Sarcomes puis la création du recueil de données :

- Rédaction du synopsis de l'étude (cf. Annexe 3) au mois d'avril 2013.
- Soumission du synopsis de l'étude au GSF-GETO au mois de mai 2013 puis validation par le conseil d'administration du GSF-GETO au mois de juin 2013.
- Enregistrement de l'étude dans le module informatique « studies » de la base sarcomes pour la traçabilité et le suivi et contact du responsable des données à Bordeaux pour lui exposer les critères d'éligibilité de cette étude afin de préparer l'export des données correspondant à ces critères.
- Envoi d'un e-mail de demande de participation au « référent sarcomes » nommé par le GSF-GETO pour chaque Centre concerné par l'étude.
- Réponses positives de 17 Centres français : Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin à Angers, Institut Bergonié à Bordeaux, Centre François Baclesse à Caen, Centre Jean Perrin à Clermont-Ferrand, Centre Georges-François Leclerc à Dijon, Centre Oscar Lambret à Lille, Centre Léon Bérard à Lyon, Hôpital La Timone à Marseille, Institut du Cancer de Montpellier à Montpellier, Institut de Cancérologie de Lorraine à Nancy, Institut de Cancérologie de l'Ouest René Gauducheau à Nantes, Centre Antoine Lacassagne à Nice, Institut Curie à Paris, Centre Paul Strauss à Strasbourg, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse à Toulouse, Hôpital CHRU Trousseau à Tours, Institut Gustave Roussy à Villejuif.
- Extraction, à partir de la BCB-Sarcomes, des patients répondant aux critères d'éligibilité par le responsable des données sous la forme d'un fichier *Excel* au mois de juillet 2014. Le délai écoulé (un an) entre la validation de l'étude par le GSF-GETO et l'export des données sous forme d'un fichier exploitable s'explique par la

création d'une nouvelle version de la BCB-Sarcomes et la validation de celle-ci par les responsables des différents Centres.

1334 patients répondant aux critères d'éligibilité de notre étude ont été exportés de la BCB-Sarcomes vers un fichier *Excel* exploitable, formant ainsi le recueil de données initial.

2. Constitution du recueil de données finalisé

Nous avons ensuite, à partir du recueil de données initial, collecté un certain nombre de données cliniques qui étaient manquantes dans la BCB-Sarcomes et indispensables à la réalisation de cette étude.

S'agissant d'une étude rétrospective multicentrique du GSF-GETO, chaque Centre français participant a été contacté par e-mail au mois d'août 2014 (par l'intermédiaire du référent sarcomes nommé par le GSF-GETO) afin d'obtenir son accord pour participer à cette collecte de données supplémentaires. Cela passait par la participation directe ou indirecte d'un radiothérapeute impliqué dans la prise en charge des sarcomes pour chaque Centre. Nous avons obtenu une réponse positive de 15 Centres sur les 17 initiaux, portant le nombre de patients de 1334 initialement à 1227. Une fois l'accord « de principe » obtenu pour chaque Centre, nous avons renvoyé à la personne chargée de collecter les données pour chaque Centre (attaché de recherche clinique, interne en oncologie option radiothérapie ou radiothérapeute) un tableur *Excel*. Celui-ci contenait les patients du Centre en question (il s'agissait du fichier directement exporté de la BCB-Sarcomes et partitionné en fonction des patients inclus pour chaque Centre). Un fichier explicatif détaillant les données manquantes à compléter et les consignes associées était joint (cf. Annexe 4). Ces données et consignes étaient les mêmes pour chaque Centre afin de ne pas trop alourdir la charge de travail qui pouvait être conséquente en fonction du nombre de patients inclus :

- Réactualisation du suivi : date des dernières nouvelles et statut du patient aux dernières nouvelles.
- Date de la chirurgie initiale et date de la dernière chirurgie à visée carcinologique.
- Dose totale de radiothérapie.
- Date de début et de fin d'irradiation.
- Date de la première récurrence locale.
- Date de la première récurrence métastatique.

Les 15 Centres participant à notre étude ont ainsi renvoyé par e-mail les bases de données complétées avec les éléments ci-dessus sur une période allant de septembre 2014 à février 2015. Les bases de données de chaque Centre ont ensuite été compilées pour former le recueil de données finalisé portant sur 1227 patients.

C. Critères d'éligibilité

Les patients inclus dans notre étude devaient avoir les caractéristiques suivantes :

1. Critères d'inclusion

- Patient ayant un STM inclus dans la BCB-Sarcomes.
- STM des membres ou du tronc superficiel.
- Exérèse chirurgicale à prétention curative (STM localisé) en primo-traitement.
- Radiothérapie externe adjuvante.
- Age > 18 ans.

2. Critères d'exclusion

- Présence de métastases au diagnostic.
- Traitement initial d'une récurrence locale.
- Chimiothérapie ou radiothérapie néoadjuvante.
- Exérèse chirurgicale R2 (résidu tumoral macroscopique).
- Curiethérapie adjuvante.

II. Analyse statistique

A. Description de la population

La description de la population repose sur les méthodes classiques :

- Pourcentage pour les données catégorielles (variables qualitatives).
- Médiane et valeurs extrêmes pour les données continues.

Les paramètres suivants sont étudiés :

- Intervalle chirurgie-radiothérapie.
- Liés au patient (antécédents, sexe, âge).

- Liés à la tumeur (grade histologique ; taille tumorale ; profondeur ; type histologique ; localisation anatomique ; atteinte musculaire ; envahissement cutané, osseux et vasculo-nerveux ; multifocalité ; embolies vasculaires).
- Liés aux conditions de prise en charge et au traitement (délai de première consultation, délai avant la chirurgie, première chirurgie hors Centre, marges d'exérèse, chimiothérapie adjuvante, dose totale de radiothérapie).

B. Intervalle entre la chirurgie et le début de la radiothérapie

L'intervalle de temps entre la chirurgie et le début de la radiothérapie est compris entre la date de la première chirurgie et la date de la première séance de radiothérapie. L'unité utilisée, l'unité temps, est le nombre de jours. Cette donnée continue fait l'objet d'une catégorisation :

- Catégorie A : de 19 à 39 jours.
- Catégorie B : de 40 à 79 jours.
- Catégorie C : de 80 à 119 jours.
- Catégorie D : 120 jours et plus.

C. Analyse de l'impact de l'intervalle entre la chirurgie et la radiothérapie

1. Analyse sur l'ensemble de la population de la base de données

a) Analyse univariée

Nous avons calculé la survie globale selon la méthode de Kaplan-Meier, la survie est définie comme l'intervalle entre le diagnostic histologique initial et la date du décès quel qu'en soit la cause. Les données des patients perdus de vue ont été censurées. L'unité utilisée est le mois.

Nous avons calculé la survie sans récurrence locale selon la méthode de Kaplan-Meier, la survie est définie comme l'intervalle entre le diagnostic histologique initial et la date de la récurrence locale. Les données des patients perdus de vue ont été censurées. L'unité utilisée est le mois.

L'impact de l'intervalle chirurgie-radiothérapie sur la survie globale et la survie sans récurrence locale a été évalué par deux méthodes :

- Le test du Log-rank avec les quatre catégories A, B, C et D (définies en II. Analyse statistique B. Intervalle entre la chirurgie et le début de la radiothérapie).
- Le modèle de Cox univarié pour cet intervalle en tant que donnée continue.

b) Analyse ajustée

Nous avons d'abord identifié par une analyse univariée les facteurs pronostiques de survie globale et de survie sans récurrence locale par le test du Log-rank (données catégorielles) et le modèle de Cox univarié (données continues). Les facteurs pronostiques au seuil de 5% ont été introduits dans un modèle multivarié (modèle de Cox) afin d'identifier les facteurs pronostiques indépendants.

Enfin, nous avons ajusté l'impact de l'intervalle chirurgie-radiothérapie sur les deux survies (globale et sans récurrence locale) avec à chaque fois les facteurs pronostiques indépendants issus de l'analyse multivariée.

2. Analyse sur la sous-population ayant bénéficié d'une prise en charge « optimale »

Nous avons identifié au sein de la base de données les patients suivants :

- Mis en exérèse R0.
- Et ayant reçu une dose totale d'au moins 50 Gy de radiothérapie adjuvante.

Nous avons appliqué la même stratégie d'analyse :

- Analyse univariée de l'impact chirurgie-radiothérapie sur la survie sans récurrence locale et la survie globale.
- Analyse ajustée de l'impact chirurgie-radiothérapie sur les deux survies (ajustement aux facteurs pronostiques au sein d'un modèle de Cox).

III. Démarches réglementaires

S'agissant d'une étude de recherche non interventionnelle multicentrique rétrospective du GSF-GETO, les démarches réglementaires sont celles relatives à l'utilisation de la BCB-Sarcomes.

Sur le plan éthique, le CCTIRS a émis un avis favorable le 19 novembre 2009.

Sur le plan informatique, la CNIL a autorisé la mise en place et l'utilisation de la base de données le 05 février 2010.

RESULTATS

I. Statistiques descriptives

Le nombre de patients constituant le recueil de données finalisé est de 1227. 96 patients ont été exclus de l'analyse pour les raisons suivantes, portant le nombre total de patients analysés à 1131 :

- 43 patients en double, c'est-à-dire inclus 2 fois dans la base pour la même tumeur.
- 14 patients diagnostiqués avant 1990.
- 11 curiethérapies (exclusives ou en compléments de dose).
- 9 patients qui n'ont pas reçu de radiothérapie externe.
- 6 tumeurs bénignes.
- 3 résections R2.
- 3 récurrences locales d'emblée au moment du diagnostic.
- 3 patients d'emblée métastatiques au moment du diagnostic.
- 1 perfusion isolée de membre.
- 1 incohérence dans les dates.
- 1 radiothérapie néoadjuvante.
- 1 chimiothérapie néoadjuvante.

Ces 1131 patients ont été inclus dans les 15 Centres participant à l'étude entre janvier 1990 et avril 2014. Les diagnostics initiaux ont été portés entre janvier 1990 et août 2013. La répartition des patients par Centre est indiquée dans le tableau 7. Les trois Centres ayant inclus le plus de patients sont l'Institut Bergonié à Bordeaux, le Centre Léon Bérard à Lyon et l'Institut Gustave Roussy à Villejuif.

Ville	Nombre de patients	Pourcentage
Angers	16	1.4
Bordeaux	281	24.9
Caen	45	4.0
Clermont-Ferrand	47	4.2
Paris	56	5.0
Dijon	50	4.4
Lille	85	7.5
Lyon	212	18.7
Montpellier	21	1.9
Nancy	50	4.4
Nantes	6	0.5
Nice	15	1.3
Strasbourg	32	2.8
Toulouse	23	2.0
Villejuif	192	17.0
Global	1131	100.0

Tableau 7 : répartition des patients par Centre

A. Résultats pour la survie

1. Sur l'ensemble de la population

363 récurrences locales ont été diagnostiquées sur les 1131 patients analysés. La survie sans récurrence locale à 60 mois est de 70,9% et à 120 mois elle est de 57,5%. La médiane de survie sans récurrence locale est estimée à 149 mois [127-170].

291 décès quelle qu'en soit la cause ont été recensés sur les 1131 patients analysés. La survie globale à 60 mois est de 78,1 % et à 120 mois elle est de 64,2%. La médiane de survie globale est estimée à 216 mois [146-285].

2. Sur la sous-population ayant eu une prise en charge « optimale »

210 récurrences locales ont été diagnostiquées sur les 714 patients analysés. La survie sans récurrence locale à 60 mois est de 74,5% et à 120 mois elle est de 60,1%. La médiane de survie sans récurrence locale est estimée à 152 mois [109-212].

172 décès quelle qu'en soit la cause ont été recensés sur les 714 patients analysés. La survie globale à 60 mois est de 80,2% et à 120 mois elle est de 66,1%. La médiane de survie globale n'est pas atteinte.

B. Caractéristiques des patients

Les antécédents des patients sont rappelés dans le tableau 8. Seuls la présence d'une prédisposition héréditaire (neurofibromatose de type 1, syndrome de Li-Fraumeni ou autre) ou un antécédent de cancer ont été rapportés. La prédisposition héréditaire la plus fréquente est la neurofibromatose de type 1 (1,4%).

La répartition par sexe est détaillée dans le tableau 9. Le sexe masculin est un peu plus représenté (52,8%).

L'âge médian est de 60 ans (valeurs extrêmes de 19 à 100 ans). Le tableau 10 résume la répartition des patients selon l'âge, sachant que quatre catégories d'âge ont été définies. La tranche d'âge la plus représentée est 70 ans et plus (28,2%).

Antécédents	Nombre de patients	Pourcentage
Données manquantes	5	1.0
Syndrome de Li Fraumeni	1	0.0
Neurofibromatose de type 1	16	1.4
Autres prédispositions	2	0.0
Antécédent de cancer	96	8.3
Absence d'antécédent	1011	89.3
Global	1131	100.0

Tableau 8 : antécédents des patients

Sexe	Nombre de patients	Pourcentage
Femme	534	47.2
Homme	597	52.8
Global	1131	100.0

Tableau 9 : répartition des patients par sexe

Catégories d'âge	Nombre de patients	Pourcentage
Données manquantes	55	4.9
A : de 20 à 44 ans	241	21.3
B : de 45 à 59 ans	284	25.1
C : de 60 à 69 ans	232	20.5
D : Plus de 70 ans	319	28.2
Global	1131	100.0

Légende : Quatre catégories d'âge ont été définies : catégorie A (de 20 à 44 ans), catégorie B (de 45 à 59 ans), catégorie C (de 60 à 69 ans) et catégorie D (70 ans et plus).

Tableau 10 : répartition des patients selon l'âge

C. Caractéristiques tumorales

La répartition des STM selon le grade histologique de la FNCLCC est donnée dans le tableau 11. Le grade histologique le plus représenté est le grade 3 (39,1%).

La taille tumorale médiane est de 80 mm (valeurs extrêmes de 2 à 450 mm). Le tableau 12 résume la distribution des patients en fonction de la taille tumorale, sachant que quatre catégories de taille ont été définies. La catégorie la plus représentée est celle dont la taille est de 50 mm ou moins (27,7 %).

La profondeur tumorale selon la localisation par rapport à l'aponévrose musculaire est résumée dans le tableau 13. Une lésion profonde est définie par une situation sous-aponévrotique. Les STM en situation profonde sont les plus nombreux (85,1%).

Grade histologique	Nombre de patients	Pourcentage
Non applicable	21	1.8
Grade 1	270	23.9
Grade 2	398	35.2
Grade 3	442	39.1
Global	1131	100.0

Tableau 11 : répartition tumorale selon le grade histologique de la FNCLCC

Taille tumorale	Nombre de patients	Pourcentage
Données manquantes	39	3.4
A : 50 mm et moins	313	27.7
B : 51 à 80 mm	251	22.2
C : 81 à 140 mm	266	23.5
D : 141 mm et plus	262	23.2
Global	1131	100.0

Légende : quatre catégories de taille ont été définies : A (50 mm ou moins) ; B (de 51 à 80 mm) ; C (de 81 à 140 mm) et D (141 mm et plus).

Tableau 12 : répartition des patients selon la taille tumorale

Profondeur tumorale	Nombre de patients	Pourcentage
Données manquantes	1	0.1
Superficiel	167	14.8
Profond	963	85.1
Global	1131	100.0

Tableau 13 : répartition des patients selon la profondeur tumorale

La répartition des patients selon les principales histologies est rapportée dans le tableau 14. Le type histologique le plus représenté est le liposarcome (33,1%).

La distribution selon la localisation anatomique est rappelée dans le tableau 15. La localisation anatomique la plus fréquente est le membre inférieur (63,7%).

Histologie	Nombre de patients	Pourcentage
Léiomyosarcomes	145	12.9
Liposarcomes	374	33.1
MPNST	33	2.9
Myxofibrosarcomes	158	13.9
Autres	91	8.0
Synoviosarcomes	78	6.9
Sarcome pléomorphe indifférencié	252	22.3
Global	1131	100.0

Tableau 14 : répartition des patients selon les principales histologies

Localisation anatomique	Nombre de patients	Pourcentage
Membre inférieur	720	63.7
Paroi abdominale	12	1.0
Paroi thoracique	208	18.4
Membre supérieur	191	16.9
Global	1131	100.0

Tableau 15 : répartition des patients selon la localisation anatomique

L'existence d'un envahissement des structures anatomiques de proximité est rappelée dans les tableaux suivants : atteinte musculaire (tableau 16), envahissement cutané (tableau 17), envahissement osseux (tableau 18) et envahissement neuro-vasculaire (tableau 19). La majorité des STM présente une atteinte musculaire sans envahissement cutané, osseux ou neuro-vasculaire.

La présence de micro-emboles vasculaires ainsi que le caractère multifocal du STM sont résumés respectivement dans les tableaux 20 et 21. La majorité des STM sont unifocaux et ne présentent pas de micro-emboles vasculaires.

Atteinte musculaire	Nombre de patients	Pourcentage
Données manquantes	337	29.8
Non	196	17.3
Oui	598	52.9
Global	1131	100.0

Tableau 16 : répartition des patients selon l'atteinte musculaire

Envahissement cutané	Nombre de patients	Pourcentage
Données manquantes	337	29.8
Non	526	46.5
Oui	268	23.7
Global	1131	100.0

Tableau 17 : répartition des patients selon l'envahissement cutané

Envahissement osseux	Nombre de patients	Pourcentage
Données manquantes	337	29.8
Non	779	68.9
Oui	15	1.3
Global	1131	100.0

Tableau 18 : répartition des patients selon l'envahissement osseux

Envahissement neuro-vasculaire	Nombre de patients	Pourcentage
Données manquantes	337	29.8
Non	732	64.7
Oui	62	5.5
Global	1131	100.0

Tableau 19 : répartition des patients selon l'envahissement neuro-vasculaire

Micro-emboles vasculaires	Nombre de patients	Pourcentage
Données manquantes	249	22.0
Non	854	75.5
Oui	28	2.5
Global	1131	100.0

Tableau 20 : répartition des patients selon les micro-emboles vasculaires

Multifocalité	Nombre de patients	Pourcentage
Données manquantes	65	5.7
Non	960	84.9
Oui	106	9.4
Global	1131	100.0

Tableau 21 : répartition des patients selon le caractère multifocal

D. Caractéristiques liées aux conditions de prise en charge et au traitement

1. Délai de première consultation

Le délai médian entre le diagnostic histologique initial et la première consultation dans le Centre de référence est de - 0,5 jours (valeurs extrêmes de – 196 jours à 72,5 jours). Le délai moyen est de – 2,2 jours avec un écart type de 13,2 jours. Le tableau 22 montre la répartition des patients en fonction de ce délai, sachant que quatre catégories ont été définies. La catégorie la plus représentée est celle allant de -1,5 à 0 mois (40,3%).

Délai (en mois)	Nombre de patients	Pourcentage
Données manquantes	115	10.2
A : inférieur à – 1.5 mois	249	22.0
B : entre – 1.5 et 0 mois	456	40.3
C : entre 0 et 1.4 mois	262	23.2
D : plus de 1.4 mois	49	4.3
Global	1131	100.0

Légende : Quatre catégories de délai ont été définies : A (de -24 à 0 mois) ; B (de 0,1 à 1 mois) ; C (de 1,1 à 2 mois) et D (plus de 2 mois).

Tableau 22 : répartition des patients en fonction du délai entre le diagnostic histologique initial et la première consultation dans le Centre de référence

2. Chirurgie

Le délai médian en mois entre le diagnostic histologique initial et la première chirurgie est de 0,7 (valeurs extrêmes de -24 à 68). Le tableau 23 rassemble la distribution des patients en fonction de ce délai, sachant que quatre catégories ont été définies. La catégorie la plus représentée est celle allant de -24 à 0 mois (63,6%).

Le tableau 24 rapporte la réalisation ou non d'une chirurgie première hors du Centre de référence. Un peu moins de la moitié des patients ont eu une première chirurgie hors du Centre de référence (48%).

Le tableau 25 résume la qualité des marges de l'exérèse chirurgicale selon la classification de l'UICC. La plupart des patients ont eu une résection chirurgicale R0 (67,4%).

Délai (en mois)	Nombre de patients	Pourcentage
Données manquantes	10	0.9
A : - 24 à 0	719	63.6
B : 0.1 à 1.0	161	14.2
C : 1.1 à 2.0	156	13.8
D : Plus de 2.0	85	7.5
Global	1131	100.0

Légende : Quatre catégories de délai ont été définies : A (de -24 à 0 mois) ; B (de 0,1 à 1 mois) ; C (de 1,1 à 2 mois) et D (plus de 2 mois).

Tableau 23 : répartition des patients en fonction du délai entre le diagnostic histologique initial et la première chirurgie

Chirurgie première hors Centre	Nombre de patients	Pourcentage
Données manquantes	0	0.0
Non	588	52.0
Oui	543	48.0
Global	1131	100.0

Tableau 24 : répartition des patients en fonction de la réalisation d'une chirurgie première hors d'un Centre de référence

Classification UICC	Nombre de patients	Pourcentage
Données manquantes	1	0.1
R0	762	67.4
R1	368	32.5
Global	1131	100.0

Légende : R0 signifie absence de résidu tumoral microscopique, R1 signifie présence d'un résidu tumoral microscopique et R2 signifie présence d'un résidu tumoral macroscopique.

Tableau 25 : répartition des patients en fonction du statut des marges de l'exérèse chirurgicale

3. Radiothérapie

La dose totale médiane administrée est de 54 Gy (extrêmes de 11 à 74 Gy). Le tableau 26 rapporte la répartition des patients en fonction de la dose totale reçue, sachant que trois catégories ont été définies. La catégorie la plus représentée est celle allant de 50 à 59.6 Gy (59,7%).

Dose totale	Nombre de patients	Pourcentage
Données manquantes	57	5.0
A : 11 à 49 Gy	73	6.5
B : 50 à 59.6 Gy	675	59.7
C : 60 Gy et plus	326	28.8
Global	1131	100.0

Légende : trois catégories ont été définies : A (de 11 à 49 Gy) ; B (de 50 à 59.6 Gy) et C (60 Gy et plus).

Tableau 26 : répartition des patients selon la dose totale reçue

4. Chimiothérapie

La réalisation d'une chimiothérapie adjuvante est rapportée dans le tableau 27. La majorité des patients n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante (91,3%).

Chimiothérapie adjuvante	Nombre de patients	Pourcentage
Données manquantes	3	0.3
Non	1033	91.3
Oui	95	8.4
Global	1131	100.0

Tableau 27 : répartition des patients selon l'administration d'une chimiothérapie adjuvante

E. Variable d'intérêt : intervalle chirurgie-radiothérapie adjuvante.

Le délai médian entre la date de la première chirurgie et la date de la première séance de radiothérapie est de 82 jours (extrêmes de 18 à 346 jours). Le tableau 28 résume la répartition des patients en fonction de ce délai, sachant que quatre catégories ont été définies. La catégorie la plus représentée est celle allant de 40 à 79 jours (31,7%).

Le délai moyen est de 96 jours avec un écart-type de 51 jours, illustré dans la figure 10.

Délai entre la première chirurgie et la première séance de radiothérapie	Nombre de patients	Pourcentage
Données manquantes	255	22.5
A : 12 à 39 jours	55	4.9
B : 40 à 79 jours	358	31.7
C : 80 à 119 jours	241	21.3
D : 120 jours et plus	222	19.6
Global	1131	100.0

Légende : quatre catégories ont été définies : A (de 12 à 39 jours) ; B (de 40 à 79 jours) ; C (de 80 à 119 jours) et D (120 jours et plus).

Tableau 28 : distribution des patients en fonction du délai entre la date de la première chirurgie et de la première séance de radiothérapie

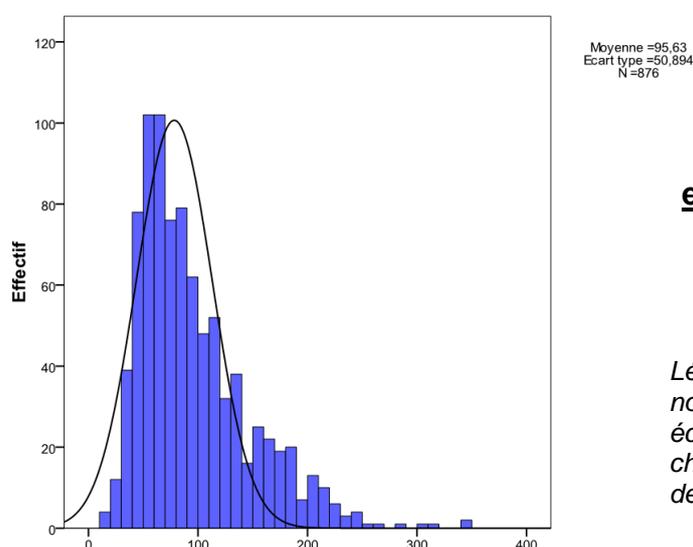


Figure 10 : délai écoulé entre la première chirurgie et la première séance de radiothérapie

Légende : diagramme avec en ordonnée le nombre de patients et en abscisse le délai écoulé en jours entre la date de la première chirurgie et la date de la première séance de radiothérapie.

II. Impact du délai entre chirurgie et radiothérapie adjuvante sur l'ensemble de la population

A. Impact sur la survie sans récurrence locale

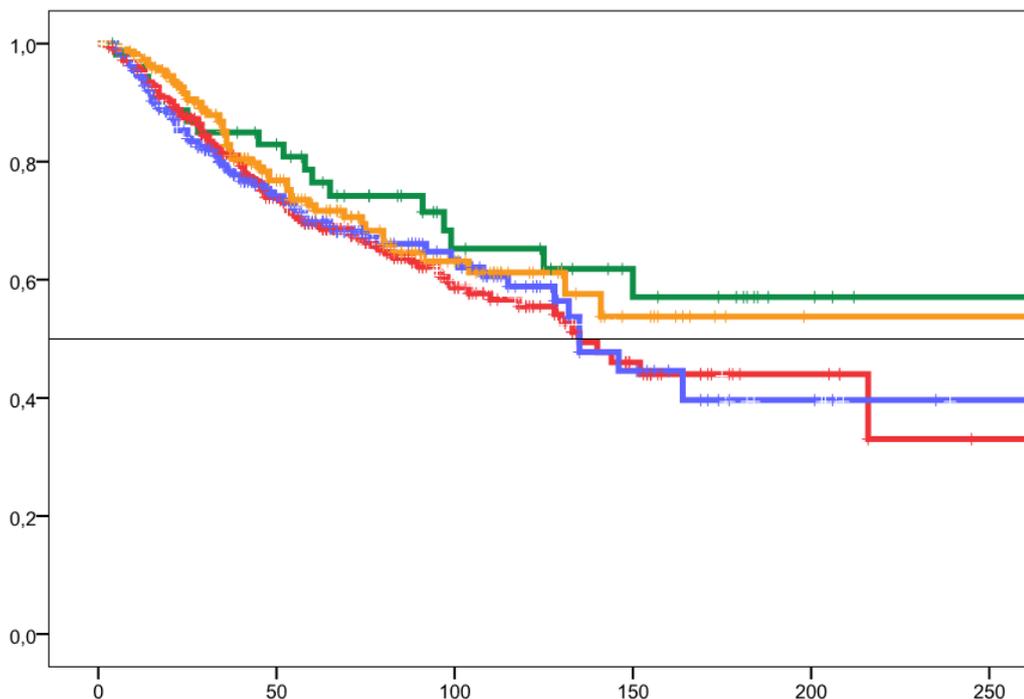
La durée médiane de suivi est de 242 mois (extrêmes de 2.0 à 1396.0). Une analyse univariée avec la méthode de Cox prenant en compte le délai entre la chirurgie et la radiothérapie comme donnée continue est d'abord réalisée, elle n'est pas statistiquement significative. Elle donne HR = 0,99 [0.99-1.01] ; p = 0,43.

Cet impact est ensuite analysé selon les quatre catégories de délai prédéfinies par le test du Log-rank. La différence n'est pas statistiquement significative non plus (p=0.465) (tableau 29 et figure 11).

Délai	N (Ev)	SSRL à 60 mois	SSRL à 120 mois	HR [IC 95%]
A : 12 à 39 jours	55 (18)	76.5%	65.3%	0.83 [0.49-1.69]
B : 40 à 79 jours	358 (119)	69.6%	55.5%	1.19 [0.87-1.63]
C : 80 à 119 jours	241 (76)	69.9%	56.9%	1.18 [0.84-1.66]
D : 120 jours et plus	222 (60)	72.6%	61.2%	Référence

Légende : le délai correspond au temps écoulé (en jours) entre la date de la première chirurgie et la date de la première séance de radiothérapie. N correspond au nombre de patients. Ev correspond au nombre d'événements (c'est-à-dire de récurrences locales) survenus. SSRL signifie survie sans récurrence locale.

Tableau 29 : analyse catégorielle de l'impact du délai entre la chirurgie et la radiothérapie sur la survie sans récurrence locale à 60 et 120 mois



Légende : courbes de survie sans récurrence locale estimée selon Kaplan-Meier. L'ordonnée représente la probabilité de survie et l'abscisse le suivi au cours du temps (en mois). La catégorie A (délai de 12 à 39 jours) est la courbe verte, la catégorie B (délai de 40 à 79 jours) est la courbe rouge, la catégorie C (délai de 80 à 119 jours) est la courbe bleue et la catégorie D (délai de 120 jours et plus) est la courbe orange.

Figure 11 : survie sans récurrence locale estimée selon la méthode de Kaplan-Meier en fonction des quatre catégories de délai entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante

B. Impact sur la survie globale

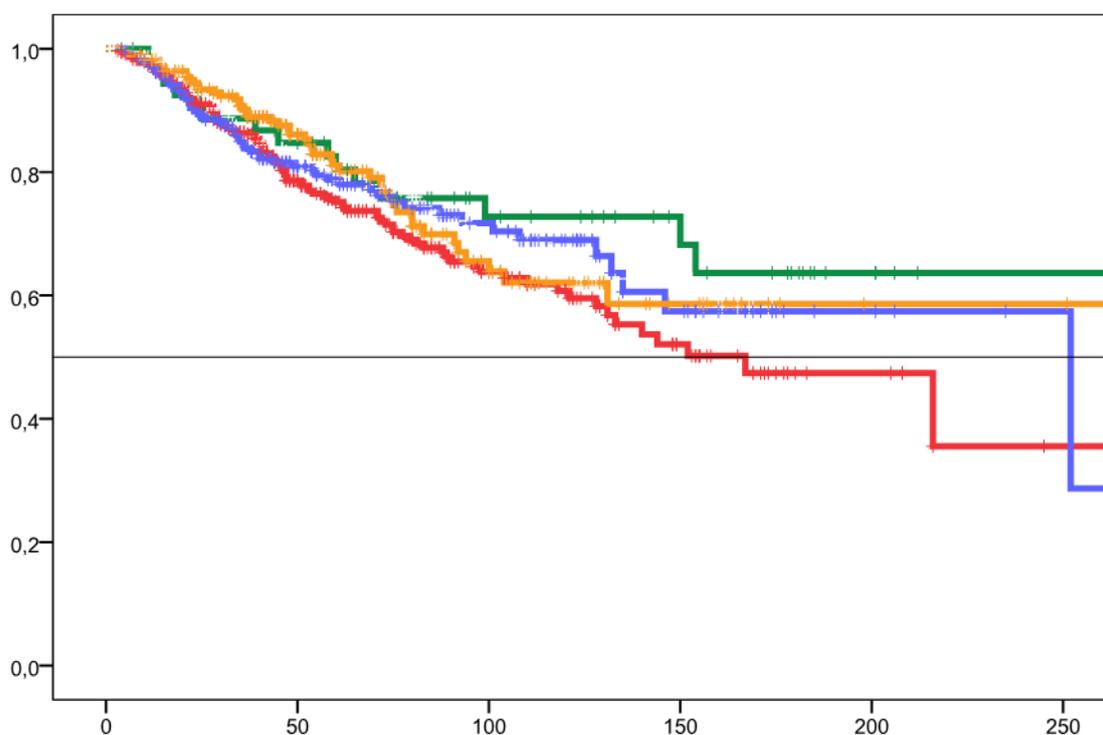
La durée médiane de suivi est de 235 mois (extrêmes de 3.0 à 1396.0). L'impact de l'intervalle chirurgie-radiothérapie est d'abord analysé comme donnée continue par un modèle de Cox univarié. Il n'y a pas d'impact statistiquement significatif de cet intervalle : HR = 0.99 [0.98-1.01] ; p=0.301.

Cet impact est ensuite analysé selon les quatre catégories de délai prédéfinies avec le test du Log-rank et ne retrouve pas de valeur significative (p = 0,347) (tableau 30 et figure 12).

Délai	N (Ev)	SG à 60 mois	SG à 120 mois	HR [IC 95%]
A : 12 à 39 jours	55 (15)	80.4%	72.8%	0.81 [0.45-1.45]
B : 40 à 79 jours	358 (104)	75.6%	60.7%	1.28 [0.91-1.79]
C : 80 à 119 jours	241 (57)	78.8%	66.4%	1.06 [0.73-1.56]
D : 120 jours et plus	222 (49)	81.1%	62.1%	Référence

Légende : le délai correspond au temps écoulé (en jours) entre la date de la première chirurgie et la date de la première séance de radiothérapie. N correspond au nombre de patients. Ev correspond au nombre d'événements (c'est-à-dire de décès quel qu'en soit la cause) survenus. SG signifie survie globale.

Tableau 30 : analyse catégorielle de l'impact du délai entre la chirurgie et la radiothérapie sur la survie globale à 60 et 120 mois



Légende : courbes de survie globale estimée selon Kaplan-Meier. L'ordonnée représente la probabilité de survie et l'abscisse le suivi au cours du temps (en mois). La catégorie A (délai de 12 à 39 jours) est la courbe verte, la catégorie B (délai de 40 à 79 jours) est la courbe rouge, la catégorie C (délai de 80 à 119 jours) est la courbe bleue et la catégorie D (délai de 120 jours et plus) est la courbe orange

Figure 12 : survie globale estimée selon la méthode de Kaplan-Meier en fonction des quatre catégories de délai entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante

C. Recherche des facteurs pronostiques de survie sans récurrence locale

1. Analyse univariée

- Paramètres liés au patient : le tableau 31 résume les informations pronostiques liées au patient. L'âge et le sexe féminin sont des facteurs pronostiques de la survie sans rechute locale en analyse univariée.

Paramètres liés au patient	N (Ev)	SSRL à 60 mois	SSRL à 120 mois	HR [IC-95%]	p
Antécédents					
Syndrome de Li-Fraumeni	1 (0)	-	-	-	0.106
Neurofibromatose de type 1	16 (5)	75.5%	60.0%	0.45 [0.17-1.15]	
Autre antécédent	2 (0)	-	-	-	
Cancer	95 (37)	59.0%	48.6%	1.58 [1.11-2.22]	
Pas d'antécédent	1012 (320)	71.9%	57.8%	Référence	
Sexe					
Femme	533 (154)	74.7%	60.0%	0.78 [0.63-0.96]	0.020
Homme	598 (209)	67.5%	55.1%	Référence	
Age - catégorie					
A : de 20 à 44 ans	241 (49)	85.6%	77.4%	0.25 [0.18-0.35]	0,001
B : de 45 à 59 ans	285 (70)	79.1%	64.0%	0.34 [0.25-0.45]	
C : de 60 à 69 ans	232 (73)	73.1%	55.6%	0.45 [0.34-0.59]	
D : plus de 70 ans	319 (151)	50.6%	32.8%	Référence	
Donnée continue	-	-	-	1,37 [1.25-1.51]	0,0001

Légende : N correspond au nombre de patients. Ev correspond au nombre d'événements survenues, c'est-à-dire de récurrences locales. SSRL signifie survie sans récurrence locale.

Tableau 31 : recherche de facteurs pronostiques de la survie sans récurrence locale en analyse univariée parmi les paramètres liés au patient

- Paramètres liés à la tumeur : le tableau 32 résume les informations pronostiques liées à la tumeur. Le grade histologique ; la taille tumorale ; le type histologique et l'existence de micro-embolies vasculaires sont des facteurs pronostiques de la survie sans rechute locale en analyse univariée.

Paramètres liés à la tumeur	N (Ev)	SSRL à 60 mois	SSRL à 120 mois	HR [IC-95%]	p
Grade histologique de la FNCLCC					
Grade 1	269 (34)	90.6%	81.7%	0.21 [0.14-0.30]	0,0001
Grade 2	398 (121)	74.9%	58.5%	0.55 [0.44-0.69]	
Grade 3	443 (199)	55.7%	43.0%	Référence	
Taille tumorale - catégorie					
A : 50 mm et moins	313 (77)	80.5%	66.0%	0.81 [0.59-1.11]	0.0001
B : de 51 à 80 mm	252 (88)	67.1%	52.9%	1.24 [0.91-1.69]	
C : de 81 à 140 mm	266 (99)	63.1%	51.6%	1.43 [1.06-1.94]	
D : 141 mm et plus	262 (74)	73.6%	61.2%	Référence	
Donnée continue	-	-	-	1.03 [0.99-1.07]	0.144
Profondeur					
Superficiel	166 (44)	72.8%	60.4%	0.89 [0.65-1.22]	0.566
Profond	964 (319)	70.5%	57.0%	Référence	
Histologie					
Léiomyosarcomes	144 (66)	59.9%	41.7%	1.05 [0.77-1.43]	0.0001
Liposarcomes	375 (73)	83.5%	72.6%	0.38 [0.28-0.52]	
MPNST	35 (11)	68.9%	68.9%	0.63 [0.33-1.17]	
Myxofibrosarcomes	158 (53)	64.7%	50.4%	0.82 [0.58-1.14]	
Autres histologies	91 (32)	71.5%	63.0%	0.72 [0.48-1.07]	
Synovialosarcomes	78 (24)	80.5%	60.6%	0.56 [0.36-0.88]	
Sarcomes indifférenciés	252 (104)	59.3%	43.4%	Référence	
Localisation anatomique					
Paroi abdominale	12 (7)	55.6%	41.7%	1.48 [0.68-3.24]	0.126
Membre inférieur	716 (218)	73.6%	59.3%	0.76 [0.58-0.99]	
Autres localisations	7 (2)	83.3%	83.3%	0.58 [0.14-2.40]	
Paroi thoracique	206 (66)	66.1%	59.6%	0.94 [0.67-1.31]	
Membre supérieur	190 (70)	66.2%	55.4%	Référence	
Atteinte musculaire					
Non	195 (59)	73.6%	58.3%	0.99 [0.74-1.33]	0.899
Oui	599 (198)	70.7%	57.9%	Référence	
Envahissement cutané					
Non	526 (161)	73.6%	60.2%	0.88 [0.66-1.16]	0.098
Oui	268 (96)	66.7%	53.6%	Référence	
Envahissement osseux					
Non	779 (251)	71.7%	58.1%	0.86 [0.36-1.82]	0.799
Oui	15 (6)	57.1%	57.1%	Référence	
Envahissement vasculo-nerveux					
Non	732 (229)	72.2%	59.1%	0.67 [0.44-1.17]	0.060
Oui	62 (28)	61.8%	45.6%	Référence	
Emboles vasculaires					
Non	854 (253)	71.9%	57.8%	0.53 [0.30-0.93]	0.049
Oui	28 (14)	46.5%	46.5%	Référence	
Multifocalité					
Non	960 (299)	70.9%	56.7%	0.89 [0.54-1.48]	0.909
Oui	106 (39)	71.3%	57.2%	Référence	

Légende : N correspond au nombre de patients. Ev correspond au nombre d'événements survenues, c'est-à-dire de récurrences locales. SSRL signifie survie sans récurrence locale.

Tableau 32 : recherche de facteurs pronostiques de la survie sans récidive locale en analyse univariée parmi les paramètres liés à la tumeur

- Paramètres liés aux conditions de prise en charge et au traitement : le tableau 33 résume les informations pronostiques liées aux conditions de prise en charge et au traitement. Les marges d'exérèse et la dose totale de radiothérapie adjuvante sont des facteurs pronostiques de la survie sans rechute locale en analyse univariée.

Paramètres liés au traitement	N (Ev)	SSRL à 60 mois	SSRL à 120 mois	HR [IC-95%]	p
Délai de première consultation au centre de référence - catégorie					
A : inférieur à - 1.5 mois	249 (73)	73.8%	56.1%	1.24 [0.65-2.36]	0.541
B : entre - 1.5 à 0 mois	457 (152)	70.4%	54.8%	1.29 [0.70-2.38]	
C : entre 0 et 1.4 mois	262 (84)	69.3%	57.8%	1.48 [0.82-2.66]	
D : plus de 1.4 mois	50 (12)	75.9%	72.3%	Référence	
Délai (en mois) entre le diagnostic histologique initial et la première chirurgie - catégorie					
A : de - 24 à 0 mois	718 (264)	69.6%	55.1%	1.32 [0.83-2.11]	0.425
B : de 0.1 à 1 mois	162 (45)	70.5%	61.5%	1.12 [0.66-1.93]	
C : de 1.1 à 2 mois	156 (34)	71.7%	65.8%	1.00 [0.57-1.76]	
D : plus de 2 mois	85 (19)	74.2%	56.5%	Référence	
Chirurgie première hors centre de référence					
Non	587 (180)	71.2%	60.3%	Référence	0.161
Oui	544 (183)	70.2%	54.2%	1.15 [0.95-1.43]	
Statut des marges d'exérèse (classification UICC)					
R0	762 (228)	74.0%	59.9%	0.69 [0.56-0.86]	0.002
R1	368 (135)	63.7%	52.3%	Référence	
Dose totale de radiothérapie adjuvante - catégorie					
A : de 11 à 49 Gy	73 (29)	68.2%	54.6%	0.81 [0.54-1.22]	0.0001
B : de 50 à 59.6 Gy	675 (183)	76.1%	63.6%	0.62 [0.49-0.77]	
C : 60 Gy et plus	327 (131)	62.6%	49.1%	Référence	
Chimiothérapie adjuvante					
Non	1033 (328)	70.8%	56.8%	1.13 [0.79-1.62]	0.610
Oui	95 (34)	68.9%	61.6%	Référence	

Légende : N correspond au nombre de patients. Ev correspond au nombre d'événements survenues, c'est-à-dire de récidives locales. SSRL signifie survie sans récidive locale.

Tableau 33 : recherche de facteurs pronostiques de la survie sans récidive locale en analyse univariée parmi les paramètres liés au traitement

2. Analyse multivariée

Le tableau 34 résume les informations pronostiques données par les différents paramètres significatifs en analyse univariée. Le sexe, l'âge, le grade histologique, la taille tumorale, les marges d'exérèse et la dose totale de radiothérapie sont des

facteurs pronostiques significatifs de la survie sans rechute locale en analyse multivariée.

Variables	Hazard ratio ajusté	IC-95%	p
Sexe féminin	0.71	0.57-0.88	0.002
Age (donnée continue)	1.34	1.25-1.45	0.0001
Grade histologique 1 versus 3	0.30	0.19-0.47	0.0001
Grade histologique 2 versus 3	0.76	0.59-0.97	0.032
Taille tumorale A versus D	0.64	0.44-0.92	0.016
Taille tumorale B versus D	0.91	0.64-1.29	0.612
Taille tumorale C versus D	0.99	0.71-1.39	0.973
Liposarcomes versus sarcomes indifférenciés	0.73	0.50-1.08	0.120
Synoviosarcomes versus sarcomes indifférenciés	1.22	0.75-1.98	0.419
Emboles vasculaires	0.79	0.44-1.44	0.450
Marges d'exérèse chirurgicale R1 versus R0	1.25	1.09-1.48	0.003
Dose totale de radiothérapie A+B versus C	0.67	0.37-0.89	0.002

Légende : taille tumorale A correspond à 50 mm ou moins, B 51 à 80 mm, C 81 à 140 mm et taille D correspond à 141 mm et plus. Dose de radiothérapie A = 11 à 49 Gy ; B = 50 à 59.6 Gy et C 60 Gy et plus.

Tableau 34 : facteurs pronostiques de la survie sans récurrence locale en analyse multivariée

3. Analyse de l'impact du délai chirurgie-radiothérapie dans un modèle multivarié intégrant les facteurs pronostiques

L'impact du délai chirurgie-radiothérapie sur la survie sans récurrence locale n'est pas significatif en analyse multivariée comme le montre le tableau 35.

Délai chirurgie-radiothérapie	Hazard ratio ajusté	IC-95%	p
Délai A : 12 à 39 jours	0.81	0.46-1.41	0.182
Délai B : 40 à 79 jours	1.15	0.82-1.62	
Délai C : 80 à 119 jours	1.34	0.93-1.93	
Délai D : 120 jours et plus	Référence	-	

Tableau 35 : impact du délai chirurgie-radiothérapie sur la survie sans récurrence locale en analyse multivariée

D. Recherche des facteurs pronostiques de survie globale

1. Analyse univariée

- Paramètres liés au patient : le tableau 36 résume les informations pronostiques liées au patient. Le sexe et l'âge sont des facteurs pronostiques de la survie globale en analyse univariée.

Paramètres liés au patient	N (Ev)	SG à 60 mois	SG à 120 mois	HR [IC-95%]	p
Antécédents					
Syndrome de Li-Fraumeni	1 (0)	-	-	-	0.100
Neurofibromatose de type 1	16 (4)	81.3%	71.1%	0.39 [0.14-1.14]	
Autre antécédent	2 (0)	-	-	-	
Cancer	95 (31)	66.9%	52.3%	Référence	
Pas d'antécédent	1012 (255)	79.8%	65.0%	0,58 [0.40-0.85]	
Sexe					
Femme	533 (119)	82.6%	67.3%	0.72 [0.57-0.91]	0.007
Homme	598 (172)	74.8%	61.3%	Référence	
Age - catégorie					
A : de 20 à 44 ans	241 (41)	88.7%	79.1%	0.25 [0.17-0.36]	0,0001
B : de 45 à 59 ans	285 (50)	86.5%	72.4%	0.29 [0.21-0.40]	
C : de 60 à 69 ans	232 (52)	82.4%	70.2%	0.37 [0.26-0.51]	
D : plus de 70 ans	319 (129)	62.1 %	37.0%	Référence	
Donnée continue	-	-	-	1.45 [1.34-1.58]	0,0001

Légende : N correspond au nombre de patients. Ev correspond au nombre d'événements survenues, c'est-à-dire de décès quelle qu'en soit la cause. SG signifie survie globale.

Tableau 36 : recherche de facteurs pronostiques de la survie globale en analyse univariée parmi les paramètres liés au patient

- Paramètres liés à la tumeur : le tableau 37 résume les informations pronostiques liées à la tumeur. Le grade histologique ; la taille tumorale ; le type histologique et l'existence de micro-embolies vasculaires sont des facteurs pronostiques de la survie globale en analyse univariée.

Paramètres liés à la tumeur	N (Ev)	SG à 60 mois	SG à 120 mois	HR [IC-95%]	p
Grade histologique de la FNCLCC					
Grade 1	269 (21)	95.2%	88.1%	0.16 [0.10-0.25]	0,0001
Grade 2	398 (94)	82.7%	65.6%	0.50 [0.39-0.65]	
Grade 3	443 (171)	63.5%	49.2%	Référence	
Taille tumorale - catégorie					
A : 50 mm et moins	313 (52)	90.3%	73.2%	0.59 [0.41-0.85]	0.0001
B : de 51 à 80 mm	252 (70)	74.1%	62.8%	1.07 [0.76-1.50]	
C : de 81 à 140 mm	266 (87)	69.1%	53.1%	1.39 [1.01-1.92]	
D : 141 mm et plus	262 (66)	78.0%	64.0%	Référence	
Donnée continue	-	-	-	1.00 [0.95-1.05]	0.877
Profondeur					
Superficiel	166 (28)	85.1%	70.4%	0.69 [0.47-1.02]	0.117
Profond	964 (263)	77.0%	63.6%	Référence	
Histologie					
Léiomyosarcomes	144 (57)	67.9%	46.1%	1.27 [0.90-1.78]	0.001
Liposarcomes	375 (58)	87.0%	77.5%	0.43 [0.31-0.60]	
MPNST	33 (10)	76.8%	65.7%	0.77 [0.40-1.49]	
Myxofibrosarcomes	158 (40)	73.7%	58.6%	0.85 [0.58-1.24]	
Autres histologies	91 (25)	77.6%	66.1%	0.75 [0.48-1.17]	
Synovialosarcomes	78 (20)	87.3%	63.5%	0.64 [0.39-1.05]	
Sarcomes indifférenciés	252 (81)	71.0%	58.0%	Référence	
Localisation anatomique					
Paroi abdominale	12 (5)	75.0%	60.0%	1.42 [0.57-3.59]	0.737
Membre inférieur	716 (182)	79.5%	65.2%	0.97 [0.70-1.33]	
Autres localisations	7 (2)	83.3%	-	0.85 [0.20-3.58]	
Paroi thoracique	206 (54)	73.9%	65.1%	1.16 [0.78-1.72]	
Membre supérieur	190 (48)	79.1%	61.3%	Référence	
Atteinte musculaire					
Non	195 (37)	88.5%	69.2%	0.72 [0.51-1.04]	0.908
Oui	599 (164)	78.4%	64.4%	Référence	
Envahissement cutané					
Non	526 (132)	80.1%	67.1%	0.89 [0.67-1.20]	0.371
Oui	268 (69)	79.5%	62.4%	Référence	
Envahissement osseux					
Non	779 (195)	80.2%	65.9%	0.60 [0.26-1.35]	0.257
Oui	15 (6)	67.6%	53.3%	Référence	
Envahissement vasculo-nerveux					
Non	732 (179)	81.6%	66.5%	0.74 [0.46-1.17]	0.056
Oui	62 (22)	70.2%	49.5%	Référence	
Emboles vasculaires					
Non	854 (196)	80.2%	65.2%	0.39 [0.22-0.67]	0.008
Oui	28 (14)	53.8%	35.2%	Référence	
Multifocalité					
Non	960 (244)	78.0%	63.2%	1.07 [0.73-1.57]	0.413
Oui	106 (29)	80.8%	66.0%	Référence	

Légende : N correspond au nombre de patients. Ev correspond au nombre d'événements survenues, c'est-à-dire de décès quelle qu'en soit la cause. SG signifie survie globale.

Tableau 37 : recherche de facteurs pronostiques de la survie globale en analyse univariée parmi les paramètres liés à la tumeur

- Paramètres liés aux conditions de prise en charge et au traitement : le tableau 38 résume les informations pronostiques liées aux conditions de prise en charge et au traitement. La dose totale de radiothérapie est un facteur pronostique de la survie globale en analyse univariée.

Paramètres liés au traitement	N (Ev)	SG à 60 mois	SG à 120 mois	HR [IC-95%]	p
Délai de première consultation au centre de référence - catégorie					
A : inférieur à - 1.5 mois	249 (49)	85.5%	69.1%	0.78 [0.41-1.47]	0.218
B : entre - 1.5 à 0 mois	457 (119)	78.4%	62.8%	1.10 [0.60-1.97]	
C : entre 0 et 1.4 mois	262 (73)	73.8%	61.8%	1.18 [0.64-2.18]	
D : plus de 1.4 mois	49 (12)	75.8%	72.2%	Référence	
Délai (en mois) entre le diagnostic histologique initial et la première chirurgie - catégorie					
A : de - 24 à 0 mois	718 (204)	78.4%	63.5%	1.26 [0.73-2.18]	0.117
B : de 0.1 à 1 mois	162 (41)	76.2%	63.8%	1.35 [0.37-2.47]	
C : de 1.1 à 2 mois	156 (31)	76.3%	68.3%	1.27 [0.68-2.40]	
D : plus de 2 mois	85 (14)	79.8%	76.2%	Référence	
Chirurgie première hors centre de référence					
Non	587 (157)	76.6%	64.6%	0.93 [0.74-1.18]	0.576
Oui	544 (134)	81.0%	64.2%	Référence	
Statut des marges d'exérèse (classification UICC)					
R0	762 (188)	79.9%	65.9%	0.80 [0.63-1.01]	0.124
R1	368 (103)	74.3%	61.7%	Référence	
Dose totale de radiothérapie adjuvante - catégorie					
A : de 11 à 49 Gy	73 (24)	78.1%	61.9%	0.87 [0.55-1.35]	0,021
B : de 50 à 59.6 Gy	675 (151)	81.3%	68.7%	0.68 [0.53-0.87]	
C : 60 Gy et plus	327 (102)	72.3%	58.0%	Référence	
Chimiothérapie adjuvante					
Non	1033 (263)	78.0%	63.9%	1.20 [0.81-1.77]	0.372
Oui	95 (27)	79.5%	68.5%	Référence	

Légende : N correspond au nombre de patients. Ev correspond au nombre d'événements survenues, c'est-à-dire de décès quelle qu'en soit la cause. SG signifie survie globale.

Tableau 38 : recherche de facteurs pronostiques de la survie globale en analyse univariée parmi les paramètres liés au traitement

2. Analyse multivariée

Le tableau 39 résume les informations pronostiques données par les différents paramètres significatifs en analyse univariée. Le sexe, l'âge, le grade histologique, la taille tumorale, les emboles microscopiques et la dose totale de radiothérapie sont des facteurs pronostiques significatifs de la survie globale en analyse multivariée.

Variables	Hazard ratio ajusté	IC-95%	p
Sexe féminin	0.65	0.50-0.83	0.001
Age (continu)	1.41	1.29-1.53	0.0001
Liposarcomes versus sarcomes indifférenciés	0.89	0.57-1.37	0.597
Grade 1 versus 3	0.20	0.11-0.35	0.0001
Grade 2 versus 3	0.72	0.48-1.04	0.079
Taille A versus D	0.41	0.27-0.62	0.0001
Dose totale de radiothérapie A+B versus C	0.70	0.48-0.91	0.008
Absence d'emboles microscopiques	0.57	0.29-0.90	0.020

Légende : taille tumorale A correspond à 50 mm ou moins et taille D correspond à 141 mm et plus. Age (continu) signifie que l'âge est analysé ici en tant que variable continu. Dose totale A+B = 11 à 59.6 Gy. Dose totale C = 60 Gy et plus.

Tableau 39 : facteurs pronostiques de la survie globale en analyse multivariée

3. Analyse de l'impact du délai chirurgie-radiothérapie dans un modèle multivarié intégrant les facteurs pronostiques

L'impact du délai chirurgie-radiothérapie sur la survie globale n'est pas significatif en analyse multivariée comme le montre le tableau 40.

Délai chirurgie-radiothérapie	Hazard ratio ajusté	IC-95%	p
Délai A : 12 à 39 jours	0.74	0.40-1.36	0.335
Délai B : 40 à 79 jours	1.08	0.75-1.58	0.659
Délai C : 80 à 119 jours	1.20	0.79-1.82	0.375
Délai D : 120 jours et plus	Référence	-	

Tableau 40 : impact du délai chirurgie-radiothérapie sur la survie globale en analyse multivariée

III. Impact du délai entre chirurgie et radiothérapie adjuvante sur la sous-population de patients ayant reçu une prise en charge « optimale »

Cette sous-population comprend les patients de l'ensemble de la population qui ont bénéficié d'une exérèse R0 et d'une dose totale de radiothérapie adjuvante au moins égale à 50 Gy.

A. Impact sur la survie sans récurrence locale

Dans ce sous-groupe de patients (n=714) avec une prise en charge « optimale », 210 rechutes locales sont observées. La proportion de patients sans rechute locale à 60 et 120 mois est de 74.5% et 60.5%, respectivement.

1. Analyse univariée

Cet impact sur la survie sans récurrence locale en analyse univariée est analysé selon les quatre catégories de délai prédéfinies par le test du Log-rank. La différence n'est pas statistiquement significative (p=0.352) (tableau 41).

Délai	N (Ev)	SSRL à 60 mois	SSRL à 120 mois	HR [IC 95%]
A : 12 à 39 jours	30 (12)	68.4%	57.9%	1.41 [0.72-2.77]
B : 40 à 79 jours	205 (65)	72.1%	56.9%	1.51 [0.98-2.31]
C : 80 à 119 jours	161 (49)	71.6%	62.5%	1.49 [0.95-2.34]
D : 120 jours et plus	152 (31)	81.9%	67.2%	Référence

Légende : le délai correspond au temps écoulé (en jours) entre la date de la première chirurgie et la date de la première séance de radiothérapie. N correspond au nombre de patients. Ev correspond au nombre d'événements (c'est-à-dire de récurrences locales) survenus. SSRL signifie survie sans récurrence locale.

Tableau 41 : analyse catégorielle univariée de l'impact du délai entre la chirurgie et la radiothérapie sur la survie sans récurrence locale à 60 et 120 mois

2. Analyse ajustée aux facteurs pronostiques

Après ajustement sur les facteurs pronostiques de récurrence locale retrouvés en analyse univariée, l'impact pronostique du délai entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante n'est pas statistiquement significatif hormis pour l'intervalle allant de 80 à 119 jours (tableau 42). Le test global donne $p=0,230$.

Délai chirurgie-radiothérapie	Hazard ratio ajusté	IC-95%	p
A : 12 à 39 jours	1.36	0.68-2.72	0.373
B : 40 à 79 jours	1.53	0.99-2.37	0.055
C : 80 à 119 jours	1.69	1.05-2.69	0.026
D : 120 jours et plus	Référence	-	

Tableau 42 : analyse catégorielle multivariée de l'impact du délai entre la chirurgie et la radiothérapie sur la survie sans récurrence locale à 60 et 120 mois

B. Impact sur la survie globale

Dans ce sous-groupe de patients avec une prise en charge « optimale », 714 patients sont analysables, 172 décès sont observés. La proportion de patients vivants à 60 et 120 mois est de 80.2% et 66.1%, respectivement.

1. Analyse univariée

Cet impact sur la survie globale en analyse univariée est analysé selon les quatre catégories de délai prédéfinies par le test du Log-rank. La différence n'est pas statistiquement significative ($p=0.325$) (tableau 43)

Délai	N (Ev)	SG à 60 mois	SG à 120 mois	HR [IC 95%]
A : 12 à 39 jours	30 (10)	75.4%	65.9%	1.30 [0.62-2.70]
B : 40 à 79 jours	205 (59)	75.6%	62.7%	1.61 [1.01-2.56]
C : 80 à 119 jours	161 (37)	81.3%	70.4%	1.28 [0.77-2.11]
D : 120 jours et plus	152 (26)	85.7%	73.2%	Référence

Légende : le délai correspond au temps écoulé (en jours) entre la date de la première chirurgie et la date de la première séance de radiothérapie. N correspond au nombre de patients. Ev correspond au nombre d'événements (c'est-à-dire de décès) survenus. SG signifie survie globale.

Tableau 43 : analyse catégorielle univariée de l'impact du délai entre la chirurgie et la radiothérapie sur la survie globale à 5 et à 10 ans

2. Analyse ajustée aux facteurs pronostiques

Après ajustement sur les facteurs pronostiques de survie globale retrouvés en analyse univariée, l'impact pronostique du délai entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante n'est pas statistiquement significatif (tableau 44). Le test global donne $p = 0,491$.

Délai chirurgie-radiothérapie	Hazard ratio ajusté	IC-95%	p
A : 12 à 39 jours	1.23	0.58-2.63	0.583
B : 40 à 79 jours	1.53	0.95-2.45	0.077
C : 80 à 119 jours	1.43	0.85-2.40	0.174
D : 120 jours et plus	Référence	-	

Tableau 44 : analyse catégorielle multivariée de l'impact du délai entre la chirurgie et la radiothérapie sur la survie globale à 60 et 120 mois

DISCUSSION

I. Synthèse des résultats de l'étude

A. Sur l'ensemble de la population de la base de données

Cette étude rétrospective multicentrique française (1131 patients) ne met pas en évidence de valeur pronostique de l'intervalle chirurgie-radiothérapie adjuvante tant sur la survie sans récurrence locale que sur la survie globale pour les sarcomes des tissus mous des membres et du tronc superficiel, en exérèse R0/R1. Cet intervalle chirurgie-radiothérapie adjuvante n'est pas associé à un risque accru de récurrence locale, qu'il soit analysé en univarié comme une variable continue (HR = 0,99 [0,99 – 1,01], $p = 0,43$) ou catégorielle ($p = 0,465$). Cette absence d'impact est confirmée en analyse multivariée, après ajustement sur les facteurs pronostiques (sexe, âge, grade histologique, taille tumorale, marges d'exérèse, dose totale de radiothérapie) ($p = 0,182$).

Cet intervalle chirurgie-radiothérapie adjuvante n'est pas associé à un risque accru de décès, qu'il soit analysé comme une variable continue (HR = 0,99 [0,98 – 1,01], $p = 0,301$) ou catégorielle ($p = 0,347$) ou encore analysé en multivarié après ajustement sur les facteurs pronostiques identifiés dans l'analyse univariée (sexe, âge, grade histologique, taille tumorale, micro-embolies vasculaires, dose totale de radiothérapie) ($p = 0,335$).

B. Sur la sous-population ayant bénéficié d'une prise en charge « optimale »

Cette sous-population correspond aux patients ayant eu une exérèse chirurgicale R0 et ayant reçu une dose totale de radiothérapie adjuvante d'au moins 50 Gy (714 patients). Il n'y a pas non plus de lien entre délai entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante et survie globale, en analyse univariée ($p = 0,325$) ou ajustée aux facteurs

pronostiques ($p=0,391$). Il n'y a pas de lien entre cet intervalle chirurgie et radiothérapie adjuvante et la survie sans récurrence locale en analyse univariée ($p = 0,352$). Seule la catégorie C (délai de 80 à 119 jours) versus la catégorie D (120 jours et plus) est statistiquement significative après ajustement aux facteurs pronostiques pour la survie sans rechute locale : HR = 1,69 [1,05-2,69], $p = 0,026$. Toutefois, compte-tenu du nombre important de tests statistiques réalisés (79 tests), il conviendrait d'appliquer l'ajustement de Bonferroni afin d'éviter l'inflation du risque de 1^{ère} espèce ; et dans ce cas un p inférieur à 0,00063 pourrait être considéré comme statistiquement significatif.

Au total, nous ne retenons pas de lien entre l'intervalle chirurgie-radiothérapie adjuvante et les survies sans récurrence locale et globale.

II. Comparaison de notre cohorte de patients aux données de la littérature

La population de notre étude est comparée en priorité aux 3 séries publiées (88) (120) (121) qui ont étudié spécifiquement l'impact pronostique de l'intervalle chirurgie-radiothérapie adjuvante pour les STM localisés.

A. Données de survie

Dans notre étude, nous nous sommes volontairement limités à l'analyse de la survie sans récurrence locale (SSRL) et de la survie globale (SG). En effet pour les STM la survie globale est très dépendante de la survie sans métastase et ces deux données apparaissent donc redondantes. La cause principale de décès d'un patient atteint d'un STM métastatique étant largement la maladie cancéreuse elle-même, nous n'avons pas non plus analysé la survie spécifique qui est surtout utile en cas de risque important de décès par cause compétitive.

Le tableau 45 résume les SSRL et SG estimées dans les 3 séries publiées (88) (120) (121) et dans notre étude. Dans notre cohorte la SSRL semble inférieure à celle retrouvée dans les 3 séries ; alors que notre taux de marges négatives R0, qui est le principal facteur pronostique du contrôle local, est supérieur (cf. tableau 48). Mais il faut noter que dans les 2 premières séries (88) (120), les effectifs sont faibles et nous

ne disposons pas pour les données de survie des intervalles de confiance à 95% qui sont probablement larges. De plus, il y a dans ces études des marges « proches » et « incertaines » qui sont difficiles d'interprétation (30% de marges incertaines dans l'étude du M.D Anderson (121)), sachant que dans notre étude la définition des marges est rigoureusement réalisée pour toutes les tumeurs par les anatomopathologistes. La SSRL de notre étude est aussi globalement inférieure à la SSRL constatée dans les principales séries pronostiques publiées où l'on retrouve plutôt une SSRL à 5 ans autour de 80% et à 10 ans autour de 75% (76) (77) (123) (124) (125) (126), voire plus dans les séries les plus récentes (69) (70) (73) (127). La principale raison vient probablement du suivi prolongé de notre étude (médiane de suivi à 235 mois) qui explique un surcroît de récidives locales diagnostiquées. En outre, la plupart de ces séries pronostiques présentent un taux de marges négatives élevé autour de 80%, supérieur au nôtre et pouvant expliquer une meilleure SSRL. Ce taux de marges négatives R0 doit en plus être remis en question car dans la majorité des travaux il n'y a pas de précision sur la façon dont ces marges sont déterminées, alors que dans notre étude il s'agit d'une définition stricte anatomopathologique et chirurgicale. Enfin, la différence constatée pourrait aussi s'expliquer par l'ancienneté de certains patients inclus dans notre étude (à partir de 1990 et jusque 2013) car le taux de récidive locale a fortement diminué ces dernières années avec les progrès du traitement locorégional (128), mais plus de 85% des patients de notre étude ont été traités après 2000.

La SG de notre cohorte est supérieure aux études de Fein et al. (88) et de Ballo et al. (121), mais ces dernières présentent beaucoup plus de tumeurs de grade 3 (cf. tableau 47), qui est le principal facteur pronostique de SG. La comparaison aux principales séries pronostiques (70) (76) (77) (125) (126) (127) apporte les mêmes informations : la SG de notre étude est meilleure mais le pourcentage de tumeurs de grade 3 est plus faible. Lorsque celui-ci est proche de notre étude, les résultats de survie sont similaires. Ainsi Gronchi et al. (73) (45% de grade 3 contre 39% dans notre étude) rapportent une survie spécifique de 76% à 5 ans et 71% à 10 ans.

Auteur [année]	N (RL)	Suivi médian	SSRL à 5 ans	SG à 5 ans	SSRL à 10 ans	SG à 10 ans
Fein et al. (88) [1995]	67 (0)	31,0 mois	87,0%	67,0%	-	-
Schwartz et al. (120) [2002]	58 (0)	49,5 mois	74,0%	86,0%	-	-
Ballo et al. (121) [2004]	799 (146)	145,0 mois	81,0%	68,0%	79,0%	59,0%
Présente étude	1131 (0)	235,0 mois	70,9%	78,1%	57,5%	64,2%

Légende : N = Nombre de patients. (RL) = nombre de récidives locales initialement incluses dans l'étude. SSRL = Survie sans récidive locale. SG = Survie globale.

Tableau 45 : données de survie des séries publiées et de cette étude

B. Caractéristiques liées aux patients

Le tableau 46 compare les caractéristiques liées aux patients dans les 3 séries publiées (88) (120) (121) et dans notre étude. Le sex-ratio aux alentours de 1 correspond à ce que l'on retrouve dans les séries publiées, où il oscille entre 0,8 (77) et 1,2 (69). Dans une série de 10 000 patients, Brennan et al. rapportent un sex-ratio à 1 (52). L'âge médian au diagnostic est également cohérent avec les données de la littérature, le diagnostic étant généralement porté entre 50 (126) et 60 ans (3). Dans l'étude de Ballo et al. (121), l'âge médian à 45 ans est expliqué par l'inclusion de sarcomes pédiatriques, ce qui est d'importance majeure car cette population de patients présente des caractéristiques cliniques et évolutives très différentes de la population adulte.

Auteur [Nombre de patients]	Sex-ratio	Age médian (valeurs extrêmes)
Fein et al. (88) [67]	1	50 ans (18 à 96)
Schwartz et al. (120) [58]	0,8	50 ans (14 à 76)
Ballo et al. (121) [799]	-	45 ans (1 à 88)
Présente étude [1131]	1,1	60 ans (19 à 100)

Tableau 46 : caractéristiques liées aux patients des séries publiées et de cette étude

C. Caractéristiques liées à la tumeur

Le tableau 47 synthétise les principales caractéristiques liées à la tumeur pour les 3 séries publiées (88) (120) (121) et pour notre étude. Le pourcentage de tumeurs de grade 3 de notre cohorte est moins élevé que celui des 3 séries. Il est globalement plus faible que celui habituellement retrouvé dans la littérature (avec le système de la FNCLCC), qui est plutôt autour de 50% (7) (9) (69) (73) (127); ce qui pourrait expliquer le taux élevé de survie globale dans notre étude. Une des raisons vient du fait que dans notre étude le grade histologique est déterminé avec une grande rigueur par les experts pathologistes du GSF, ce qui peut expliquer un taux plus faible de grade 3. Cette hypothèse est corroborée par l'étude d'Italiano et al. (111) qui ont récemment publié un travail avec 3255 patients, également issus de la BCB-Sarcomes, et retrouvent un pourcentage de STM de grade 3 similaire (38,7 %).

La plupart des tumeurs de notre étude ont une taille supérieure à 5 cm et sont en situation profonde sous-aponévrotique, ce qui est habituellement constaté dans la littérature (3) (7) (9) (52) (69) (70) (73) (76) (77) (111) (123) (124) (125) (126) (127).

La comparaison des types histologiques est difficile, car les 3 séries publiées (88) (120) (121) sont anciennes et la nosologie des STM a largement évolué avec les progrès de l'anatomopathologie. En particulier les histiocytofibromes malins, qui comptent pour environ 30% des STM dans ces 3 séries, n'existent plus et sont aujourd'hui reclassés (notamment en sarcomes pléomorphes indifférenciés et en liposarcomes). Les liposarcomes, les sarcomes pléomorphes indifférenciés et les léiomyosarcomes sont les types histologiques les plus fréquents dans notre cohorte, ce qui est souvent rapporté (4) (9) (52) (69) (111). Seul le taux de myxofibrosarcomes est plus élevé dans notre cohorte que dans certaines séries où il est aux environs de 5% (52) (111), bien que d'autres études rapportent des taux similaires à notre étude, autour de 13% (69). La localisation la plus fréquente est le membre inférieur, ce qui est habituellement décrit dans la littérature (9) (52) (69) (127).

Auteur [Nombre de patients]	Grade Histologique	Taille tumorale	Profondeur	Type histologique	Localisation
Fein et al. (88) [67]	1 : 24% 2 : 22% 3 : 54%	Méd : - < 10 cm : 60% > 10 cm : 40%	-	33% LipoS 12% SynovialoS 3% LéiomyoS 9% MPNST 3% FibroS 3% SPI 31% HFM	24% MS 76% MI
Schwartz et al. (120) [58]	1 : 0% 2 : 66% 3 : 44%	Méd : 80 mm < 5 cm : 19% > 5 cm : 81%	93% profond 7% superficiel	14% LipoS 28% SynovialoS 16% LéiomyoS 5% FibroS 2% SPI 29% HFM	19% MS 67% MI 14% tronc
Ballo et al. (121) [799]	1 : 6% 2 : 22% 3 : 72%	Méd : 55 mm ≤ 5 cm : 49% > 5 cm : 51%	-	13% LipoS 12% SynovialoS 5% LéiomyoS 8% MPNST 4% FibroS 34% HFM 5% RhabdomyoS	24% MS 44% MI 15% tronc 17% autre
Présente étude [1131]	1 : 24% 2 : 35% 3 : 39%	Méd : 80 mm ≤ 5 cm : 28% > 5 cm : 72%	85% profond 15% superficiel	33% LipoS 7% SynovialoS 13% LéiomyoS 3% MPNST 14% MyxofibroS 22% SPI	17% MS 64% MI 19% tronc

Légende : Méd = Taille tumorale médiane. S = Sarcomes. SPI = Sarcomes Pléomorphes Indifférenciés. HFM = Histiocytofibrome Malin. MS = Membre Supérieur. MI = Membre Inférieur. Tronc = tronc superficiel.

Tableau 47 : caractéristiques tumorales des séries publiées et de cette étude

D. Caractéristiques liées aux conditions de prise en charge

Le tableau 48 présente les caractéristiques principales liées au traitement dans les 3 séries publiées (88) (120) (121) et dans notre étude.

Dans les 2 études les plus anciennes (88) (120), les traitements sont hétérogènes car ils associent RTE et curiethérapie pour certains patients, la RTE a été délivrée par neutronthérapie pour 22% des patients dans (120), et la chimiothérapie a été délivrée en préopératoire, péri opératoire ou postopératoire.

Le statut des marges d'exérèse est variable selon les études, notre étude présente plus de patients en exérèse R0 que les 3 autres séries. Ici encore la comparaison est difficile car la définition des marges n'est pas consensuelle et très variable selon les Centres. Dans les principales séries publiées, ce taux de marges R0 est globalement autour de 80% (9) (69) (73) (76) (126) (127), ce qui peut expliquer une meilleure SSRL observée dans ces études. Ces chiffres doivent être remis en question par les différences dans la détermination du statut des marges.

Auteur [Nombre de patients]	Traitement	Dates de traitement	Marges d'exérèse	Dose totale
Fein et al. (88) [67]	Chirurgie + RTE +/- boost curiethérapie (19%) +/- chimiothérapie (10% dont 4% de préopératoire)	1970-1991	R2 : 1% R1 : 25% R0 : 49% Proches : 15%	Méd : 60,4 Gy
Schwartz et al. (120) [58]	Chirurgie + RTE +/- boost curiethérapie (17%) +/- chimiothérapie (78% dont 52% pré ou péri opératoire)	1981-1998	R2 : 0% R1 : 64% R0 : 36%	Méd : 59,4 Gy
Ballo et al. (121) [799]	Chirurgie + RTE +/- chimiothérapie (28%)	1960-2000	R2 : 0% R1 : 18% R0 : 53% Incertaines : 29%	Méd : 62 Gy
Présente étude [1131]	Chirurgie + RTE +/- chimiothérapie (9%)	1990-2013	R2 : 0% R1 : 33% R0 : 67%	Méd : 54 Gy

Légende : Méd = médiane.

Tableau 48 : caractéristiques liées au traitement des séries publiées et de cette étude

En résumé, la comparaison aux 3 séries publiées est difficile en raison de l'hétérogénéité des patients et du faible effectif pour les 2 séries les plus anciennes (88) (120). Cependant, notre cohorte est globalement représentative lorsqu'on la compare aux principales séries pronostiques parues dans la littérature. On peut noter un taux plus faible d'exérèse R0, pouvant expliquer une SSRL inférieure à celle habituellement constatée et un taux plus faible de tumeurs de grade 3, pouvant expliquer une SG supérieure à celle habituellement constatée.

III. Comparaison des facteurs pronostiques de notre étude aux données de la littérature

A. Facteurs pronostiques de la survie sans récurrence locale

Plusieurs facteurs pronostiques de la SSRL en analyse univariée et multivariée ont été identifiés dans notre étude :

- Le statut des marges de l'exérèse chirurgicale : les marges positives R1 sont associées dans notre étude à une diminution du contrôle local en analyse univariée ($p=0,002$) et multivariée ($HR = 1,25 [1,09-1,48]$; $p=0,003$). L'appréciation de la qualité des marges de l'exérèse chirurgicale selon la classification de l'UICC est la résultante d'une évaluation conjointe chirurgicale macroscopique et anatomopathologique (128). C'est le facteur pronostique indépendant majeur du contrôle local, consensuel et clairement identifié dans de multiples études (9) (36) (69) (70) (73) (76) (77) (88) (121) (123) (124) (125) (126) (127) (129) (130) (131) (132) (133) (134) (135) (136) (137) (138) (139) (140) (141) (142) (143) (144) (145) (146) (147) (148) (149) (150) (151) (152) (153). Dans l'étude de Ballo et al. (121), le risque relatif de récurrence locale en cas de marges positives versus négatives ou incertaines est de 3,5 [2,4-5,1] ; $p<0,0001$.
- La taille tumorale : la petite taille tumorale (50 mm ou moins), par rapport à une taille tumorale importante (141 mm et plus), est associée dans notre étude à une amélioration du contrôle local en analyse univariée ($p=0,0001$) et multivariée ($HR=0,64 [0,44-0,92]$; $p=0,016$). La valeur pronostique de la taille tumorale sur le contrôle local est controversée dans la littérature. De nombreuses études sont négatives en analyse multivariée (9) (69) (73) (87) (88) (111) (121) (123) (124) (125) (127) (130) (131) (132) (134) (135) (136) (138) (139) (140) (141) (142) (145) (147) (149) (150) (154).

Cependant d'autres études retrouvent une valeur pronostique significative indépendante de la taille tumorale pour le risque de rechute locale (60) (70) (76) (77) (78) (126) (143) (146). Ainsi dans leur série de 2084 patients, Stojadinovic et al. (126) rapportent en analyse multivariée un HR à 1,4 [1,1-1,9] ; $p=0,02$ en cas de tumeur de taille supérieure à 5 cm versus inférieure à 5 cm. L'explication de ces résultats variables en fonction des études pourrait être liée aux marges d'exérèse et aux types histologiques qui introduisent des facteurs de confusion en étant aussi liés à la taille tumorale.

- La dose totale de radiothérapie : une dose totale inférieure à 60 Gy est dans notre étude associée à une diminution du risque de rechute locale en analyse univariée ($p=0,0001$) et multivariée (HR=0,67 [0,37-0,89] ; $p=0,002$). Les recommandations actuelles sont de délivrer une dose totale d'au moins 50 Gy à l'ensemble du volume cible associée à un complément de dose sur le lit tumoral de 10 à 16 Gy (29) (84). Dans la littérature, l'escalade de dose au-delà de 60 Gy reste très controversée car certaines études retrouvent un bénéfice en termes de contrôle local à délivrer une dose totale supérieure à 60 Gy (87) (88) (89), en particulier pour les STM à haut risque de récurrence locale (90) et d'autres non (91) (92) (93) (94) (95) (121). Ainsi Zagars et al. (89) rapportent, dans une analyse rétrospective sur 775 patients, qu'une dose totale de radiothérapie ≥ 64 Gy est indépendamment corrélée avec le contrôle local, en particulier pour les patients avec des facteurs de risque de récurrence locale.

- L'âge : dans notre étude, l'âge est associé à une diminution du contrôle local que ce soit en analyse univariée ($p=0,0001$) ou multivariée (HR=1,34 [1,25-1,45] ; $p=0,0001$). Les résultats des séries pronostiques sont très discordants, certaines séries retrouvant à l'âge un intérêt pronostique pour la SSRL (70) (76) (77) (111) (121) (124) (130) (136) (139) (140) et d'autres non (60) (73) (78) (125) (131) (132) (134) (138) (141) (142) (143). Ces discordances peuvent s'expliquer par le fait que l'âge soit en lui-même un facteur de confusion corrélé à de nombreux paramètres : type histologique, taille tumorale, grade histologique, statut des marges chirurgicales et réalisation d'un traitement adjuvant. En effet les types histologiques sont de distribution variable selon l'âge, beaucoup de STM des sujets jeunes sont agressifs (sarcomes à cellules claires, liposarcomes à petites cellules rondes, sarcomes alvéolaires, PNET...) et à l'opposé les liposarcomes lipoma-like sont plus fréquents chez les sujets âgés. On peut aussi penser que les patients plus âgés ont des caractéristiques tumorales plus péjoratives car ils sont moins bien suivis et sont parfois sous-traités,

l'ensemble pouvant faussement amener à conclure que l'âge est une valeur pronostique défavorable. Biau et al. (127) ont donc conduit une étude rétrospective sur 2385 patients visant à étudier cette valeur pronostique de l'âge avec un ajustement sur les facteurs de confusion issus des caractéristiques tumorales et du traitement reçu. L'âge reste dans ce travail, après ajustement, un facteur pronostique significatif de la récurrence locale (HR=1,43 [1,13-2,42] ; p=0,031).

- Le grade histologique : dans notre étude, le bas grade histologique de la FNCLCC est associé à une amélioration du contrôle local en analyse univariée (p=0,0001) et multivariée (HR=0,30 [0,19-0,47] ; p=0,0001). De nombreuses études ne retrouvent pas, en analyse multivariée, de valeur pronostique significative du grade histologique (69) (73) (76) (88) (121) (124) (131) (132) (135) (136) (140) (143) (145) (147) (149) (150) (154). Cependant, d'autres travaux ont une valeur pronostique significative indépendante pour le contrôle local du grade histologique et amènent à discuter ces résultats (9) (60) (70) (77) (87) (111) (123) (125) (126) (127) (130) (134) (138) (139) (142) (146). La problématique d'événements à risque compétitifs entre la récurrence locale et le décès explique probablement en partie ces différences entre les études. En effet, le grade histologique est très lié au risque de décès et cette liaison risque de « gommer » l'impact potentiel du grade histologique sur le contrôle local dans les séries qui ne prennent pas en compte ce risque compétitif. Les études les plus récentes (9) (70) (111) qui prennent en compte ce risque compétitif entre récurrence locale et décès retrouvent une valeur pronostique significative indépendante du grade histologique pour le contrôle local.

- Le sexe : dans notre étude, le sexe féminin est associé à une amélioration du contrôle local en analyse univariée (p=0,02) et multivariée (HR =0,71 [0,57-0,88] ; p=0,002). Les études ayant analysé ce paramètre ne rapportent habituellement pas de valeur pronostique indépendante du sexe sur le contrôle local (76) (77) (78) (123) (124) (125) (129) (134) (136) (137) (140) (141) (146), sauf dans l'étude de Ravaud et al. (145) où le sexe masculin est un facteur pronostique défavorable du contrôle local en analyse multivariée (p=0,01).

- Le type histologique : les liposarcomes, par rapport aux sarcomes indifférenciés, sont associés dans notre étude à une amélioration du contrôle local en analyse univariée (p=0,0001) uniquement. Ceci est lié au fait que les liposarcomes sont un groupe hétérogène de tumeurs comprenant notamment les liposarcomes bien différenciés lipoma-like pour lesquels le contrôle local est excellent (155). La

comparaison aux données de la littérature est difficile car l'évolution de la classification des types et sous-types histologiques de STM est constante en fonction de l'apport de nouvelles technologies comme la biologie moléculaire. Certains travaux qui ont étudié ce paramètre retrouvent un intérêt pronostique du type histologique pour le contrôle local, les types histologiques concernés étant variables selon les études, les types histologiques inclus et les choix des auteurs pour les comparatifs (69) (76) (77) (121) (124) (126) (130) (136) (137) (139) (147). Cependant, cette association avec le contrôle local n'est pas indépendante dans notre étude car les types histologiques sont corrélés à d'autres facteurs, notamment la taille tumorale.

- La présence d'embolies vasculaires est dans notre étude un facteur pronostique de la SSRL en analyse univariée ($p=0,010$) mais pas en analyse multivariée. Ceci s'explique vraisemblablement par la présence de facteurs de confusion associés à ces paramètres, notamment la taille tumorale pour l'envahissement des structures adjacentes. Ces paramètres ont été peu étudiés et les quelques séries disponibles rapportent un impact pronostique uniquement en analyse univariée (139) (142) (145) voire une absence d'impact pronostique sur le contrôle local (136).

B. Facteurs pronostiques de la survie globale

Plusieurs facteurs pronostiques de la SG en analyse univariée et multivariée ont été identifiés dans notre étude.

- Le grade histologique : dans notre étude, le bas grade histologique de la FNCLCC (versus haut grade) est associé à une amélioration de la SG en analyse univariée ($p=0,0001$) et multivariée ($HR=0,20$ [0,11-0,35] ; $p=0,0001$). Il s'agit du facteur prédictif indépendant le plus important pour la SG, ce qui a été unanimement démontré dans la littérature, quel que soit le système de grading utilisé (9) (59) (60) (69) (70) (73) (76) (77) (111) (123) (124) (125) (126) (127) (129) (130) (131) (132) (134) (136) (137) (138) (140) (141) (143) (144) (145) (146) (147) (148) (154) (156) (157) (158) (159) (160) (161) (162) (163) (164). Dans l'article de Coindre et al. (7) sur 1240 patients, la survie globale à 10 ans est de 85% pour les tumeurs de grade 1 et 25% pour les tumeurs de grade 3.

- La taille tumorale : la petite taille tumorale (50 mm ou moins), par rapport à une taille tumorale importante (141 mm et plus) est dans notre étude associée à une amélioration de la SG en analyse univariée ($p=0,0001$) et multivariée ($HR=0,41$ [0,27-0,62] ; $p=0,0001$). Ce paramètre est également identifié de façon unanime comme le

second facteur pronostique indépendant majeur pour la SG, après le grade histologique, et même si le seuil de coupure est variable selon les études (entre 5 et 10 cm) (7) (9) (59) (60) (69) (70) (73) (76) (77) (78) (88) (111) (123) (124) (125) (126) (127) (129) (130) (131) (132) (136) (137) (138) (139) (140) (141) (143) (144) (146) (148) (154) (156) (159) (160) (161) (162) (164). Dans l'étude de Maki et al. (60) portant sur 5267 patients issus d'une base de données prospective, la survie spécifique est moins bonne entre la catégorie de taille 50 mm et moins et 150 mm et plus ($p < 0,01$).

- L'âge : dans notre étude, l'âge est associé à une diminution de la SG que ce soit en analyse univariée ($p = 0,0001$) ou multivariée ($HR = 1,41 [1,29-1,53]$; $p = 0,0001$). Comme pour le contrôle local, les résultats en analyse multivariée dans la littérature sont assez contradictoires. L'âge est peu souvent analysé en tant que variable continue et les seuils de coupure sont variables (de 50 à 65 ans). Dans certaines études, le pronostic serait moins bon en cas d'âge avancé (60) (70) (76) (77) (127) (129) (130) (132) (136) (137) (138) (139) (158) (159) (160) mais d'autres séries ne retrouvent pas de valeur pronostique indépendante de l'âge pour la SG (59) (73) (78) (111) (123) (124) (125) (131) (134) (140) (141). Ces résultats peuvent là encore s'expliquer par de nombreux facteurs de confusion associés, liés au patient et au traitement. Toutefois, dans leur étude, Biau et al. (127) retrouvent après ajustement sur ces facteurs une valeur pronostique significative de l'âge pour la survie sans métastases ($HR = 1,62 [1,12-2,33]$; $p = 0,019$).

- Le sexe : dans notre étude le sexe féminin est associé à une amélioration de la survie globale en analyse univariée ($p = 0,007$) et multivariée ($HR = 0,65 [0,50-0,83]$; $p = 0,001$). Les résultats dans la littérature ne sont pas concordants, car certaines séries retrouvent une valeur pronostique indépendante du sexe sur la survie globale (123) (131) (137) (141) (144) (158) (165) mais d'autres travaux ne retrouvent pas de valeur pronostique indépendante (7) (59) (60) (76) (77) (78) (124) (125) (129) (134) (136) (140) (145) (146). Il faut toutefois noter que lorsqu'une valeur pronostique est retrouvée en analyse multivariée, c'est toujours le sexe féminin qui est de pronostic favorable.

- Les embolies vasculaires : l'absence d'embolie vasculaire est dans notre étude associée avec une amélioration de la SG en analyse univariée ($p = 0,008$) et multivariée ($HR = 0,57 [0,29-0,90]$; $p = 0,020$). Ce facteur a été peu étudié en tant que tel mais plusieurs études ont rapporté un impact négatif significatif et indépendant de l'invasion vasculaire sur la survie globale (7) (166) (167) (168) (169) (170) (171) (172).

- Le type histologique : les liposarcomes, par rapport aux sarcomes indifférenciés, sont associés dans notre étude avec une amélioration de la SG en analyse univariée ($p=0,001$) mais pas en analyse multivariée. Ceci est probablement lié à une association statistique avec la taille tumorale. En effet il est probable que dans la catégorie de taille la plus importante (141 mm et plus), il y ait essentiellement des liposarcomes de bon pronostic (lipoma-like). Lorsque l'on analyse la répartition du grade en fonction des tailles, 46% des tumeurs de grade 1 sont dans cette catégorie de taille la plus élevée, ce qui corrobore l'hypothèse que ce sont essentiellement des liposarcomes lipoma-like.
- La dose totale de radiothérapie : dans notre étude, la dose totale de radiothérapie inférieure à 60 Gy est associée à une amélioration de la SG en analyse univariée ($p=0,021$) et multivariée (HR = 0,70 [0,48-0,91] ; $p=0,008$). Ce résultat n'est pas habituellement retrouvé dans la littérature, car la plupart des travaux qui ont étudié la dose totale ne retrouvent pas de valeur pronostique significative indépendante pour la survie globale (88) (91) (92) (94) (95) sauf (97). Dans cette dernière étude, les auteurs rapportent rétrospectivement sur 59 patients que la dose totale est un facteur pronostique indépendant de la SG ($p=0,02$).

En résumé pour les facteurs pronostiques, nous avons identifié dans notre étude les facteurs pronostiques majeurs et indiscutables du contrôle local (marges d'exérèse) et de la survie globale (grade histologique, taille tumorale). Nous avons également identifié plusieurs facteurs pronostiques discutés dans la littérature pour le contrôle local (âge, type histologique, taille tumorale, dose totale) ou la survie globale (âge, sexe, type histologique).

Certains paramètres rapportés comme facteurs pronostiques dans la plupart des études ne sont pas statistiquement significatifs dans notre étude, que ce soit en analyse univariée ou multivariée. Il s'agit en particulier de la profondeur tumorale, qui est pourtant identifiée dans de nombreuses études comme un facteur pronostique indépendant de la SG (7) (9) (69) (73) (76) (111) (123) (124) (125) (127) (136) (141) (143) (145) (150) (160). Il faut toutefois souligner que plusieurs études ne confirment pas cette valeur pronostique de la profondeur (60) (70) (78) (129) (134) (139) (140) (173). En particulier Rydholm et al. (174) ont étudié spécifiquement la question et rapportent que la valeur pronostique de la profondeur est essentiellement expliquée par son association avec la taille tumorale. Nous n'avons pas également identifié

d'impact pronostique de la chirurgie première hors Centre de référence. Ce paramètre n'est pas étudié directement comme variable pronostique dans la littérature mais indirectement par l'intermédiaire de l'impact d'une chirurgie non planifiée. En effet celle-ci est beaucoup plus fréquente hors des Centres de référence et les patients sont alors adressés dans un Centre de référence et nécessitent souvent une reprise chirurgicale. Les données de la littérature sont contradictoires. Certaines études retrouvent un impact pronostique négatif de la chirurgie non planifiée sur la survie (34) ou le contrôle local (152) en cas de résidu tumoral lors de la reprise chirurgicale. Il y aurait aussi un impact négatif sur le contrôle local à long terme (175) et la survie sans métastases (176) (177). D'autres études ne retrouvent pas d'impact de la chirurgie non planifiée lorsque le traitement oncologique optimal (reprise chirurgicale large et radiothérapie +/- chimiothérapie) peut être réalisé (178) (179) (180) (181). Ces résultats pourraient être liés au fait que ce facteur soit un facteur de confusion : les patients avec une exérèse non planifiée ont souvent des tumeurs de plus petite taille et superficielles car celles-ci sont plus susceptibles d'être confondues avec des tumeurs bénignes.

IV. Valeur pronostique du délai chirurgie-radiothérapie adjuvante

Dans notre étude, nous n'avons pas identifié de valeur pronostique du délai entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante pour les STM localisés des membres et du tronc superficiel de l'adulte, que ce soit en analyse univariée ou multivariée, avec ou sans ajustement aux autres facteurs pronostiques, pour la SSRL ou la SG. Parmi les 3 études publiées (88) (120) (121) qui ont analysé cet intervalle pour les STM, seuls Schwartz et al. (120) rapportent une valeur pronostique péjorative de ce délai. Les auteurs ont rétrospectivement, pour 58 patients traités entre 1981 et 1998, défini 2 groupes selon le délai entre la dernière chirurgie à visée curative et le 1er jour de la radiothérapie adjuvante : un groupe « délai court » (26 patients, délai < 4 mois) et un groupe « long délai » (32 patients, délai ≥ 4 mois). Les caractéristiques entre les 2 groupes différaient significativement ($p < 0,05$) sur les points suivants : les patients du groupe « long délai » avaient beaucoup plus de tumeurs de haut grade (47% contre 19%) et de chimiothérapie (97% contre 54%). En analyse univariée, la SSRL à 5 ans

était significativement meilleure dans le groupe « délai court » (88% vs 62%, $p=0,048$). Cependant ces résultats doivent être interprétés avec précaution, compte tenu du faible effectif (58 patients), de l'hétérogénéité de la population et des traitements (curiethérapie, neutronthérapie, chimiothérapie) et des différences entre les 2 groupes. De plus il n'y avait pas dans cette étude d'analyse multivariée et de potentiels facteurs confondants n'ont donc pas été pris en considération. Fein et al. (88) n'ont pas décrit de valeur pronostique du délai entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante des STM en analyse uni ou multivariée, mais là encore les conclusions doivent être prudentes car il s'agit d'une étude rétrospective ancienne de faible effectif (67 patients traités entre 1970 et 1991), avec une population et des traitements hétérogènes. L'étude la plus récente et avec le plus large effectif est celle du M.D Anderson, publiée en 2004 (121), et qui a rétrospectivement analysé les données de 799 patients traités entre 1960 et 2000. Cette étude présentait des caractéristiques méthodologiques rigoureuses : tous les patients irradiés dans l'institution, revue centralisée du diagnostic anatomopathologique pour toutes les tumeurs, revue centralisée de la qualité du traitement. Cependant la population était hétérogène avec l'inclusion de localisations variées (11% de STM de la tête et du cou, 6% de STM du tronc profond) et de récurrences locales initiales (18%). Or la localisation tumorale tête et cou et tronc profond est démontrée comme étant prédictive de la rechute locale ou de la survie globale (59) (60) (74) (77) (87) (111) (126) (145) (160) (162). Ceci est valable également pour la rechute locale initiale qui est un facteur pronostique défavorable du contrôle local (9) (73) (76) (77) (87) (124) (127) (130) (132) (139) ou de la survie (73) (76) (87) (124) (127) (130) (139). Il y avait aussi probablement des patients pédiatriques, même si ce n'est pas clairement précisé, car les valeurs extrêmes de l'âge vont de 1 à 88 ans (82% des patients ont moins de 64 ans) et il y a 5% de rhabdomyosarcomes qui sont majoritairement des tumeurs de l'enfant. Or le pronostic des STM de la population pédiatrique est totalement différent de celui des adultes. Il y avait aussi 29% de marges incertaines, ce qui est important car le statut des marges d'exérèse est le principal facteur pronostique du contrôle local. Les auteurs ont établi arbitrairement 6 catégories de délai (allant de 1 à 20 jours jusqu'à plus de 90 jours) et n'ont pas retrouvé de différence significative pour le contrôle local entre ces diverses catégories ($p=0,23$). Ils ont ensuite identifié que le seuil de 30 jours pourrait être un cut-off potentiellement significatif. Mais le taux de contrôle local à 10 ans n'était pas statistiquement différent ($p=0,07$) que le délai soit > 30 jours (76%) ou ≤ 30 jours (83%).

Concernant les autres localisations tumorales, l'impact du délai entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante a surtout été évalué en cancérologie mammaire et cervico-faciale. Il s'agit en majorité aussi d'études observationnelles rétrospectives. En cancérologie mammaire, même si certaines études ne retrouvent pas d'influence du délai sur le contrôle local (182), la plupart des travaux rapportent une dégradation du contrôle local (112) (122) (183) voire même de la survie (184) (185) en cas de délai supérieur à 12 à 20 semaines. L'INCa a donc émis des recommandations nationales selon lesquelles la radiothérapie adjuvante mammaire ne devrait pas débuter plus de 12 semaines après la chirurgie (186). De la même manière, pour la cancérologie cervico-faciale, les recommandations nationales (187) sont de ne pas débuter l'irradiation plus de 7 semaines après la chirurgie car cela dégrade le contrôle local (112) ou la survie (122).

Après revue de la littérature, il est donc difficile de tirer des conclusions quant à un éventuel impact pronostique du délai entre la chirurgie ou la radiothérapie adjuvante pour les STM car les études sont rétrospectives et non comparables entre elles, avec de faibles effectifs (88) (120) ou alors une population hétérogène et de potentiels facteurs de confusion (121). Notre étude, outre un large effectif (1131 patients contre 799 patients dans l'étude du M.D Anderson), offre l'avantage d'une population moins hétérogène avec l'inclusion de STM uniquement de l'adulte, des membres et du tronc superficiel et en primo-traitement. Elle présente toutefois certaines limites.

V. Limites de cette étude

La principale limite de notre étude vient de son caractère rétrospectif et des biais inhérents à ce type de méthodologie, en particulier les biais de sélection et de suivi. Cependant, obtenir un niveau de preuve plus élevé avec la problématique du délai entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante semble difficile. Un observatoire prospectif pourrait être réalisé mais reste très complexe en raison de l'hétérogénéité de la population conjuguée à la rareté de la pathologie, donc du nombre de patients et de la durée de suivi nécessaires. De plus, une étude contrôlée et randomisée ne serait pas éthiquement acceptable.

Le principal biais de sélection vient du fait que tous les patients de cette étude sont issus de la BCB-Sarcomes. Il n'y pas de critères particuliers pour inclure un patient

dans cette base de données (c'est-à-dire que tout patient porteur d'un STM confirmé histologiquement et ne s'y opposant pas peut être inclus, quelles que soit ses caractéristiques et sa prise en charge), mais cela signifie que tous les patients de notre étude proviennent d'un Centre de référence ; ce qui peut ne pas être représentatif de la population générale porteuse d'un STM. Mais actuellement la prise en charge des STM est (ou devrait être) réalisée dans un Centre spécialisé afin d'optimiser le devenir du patient. De plus, notre étude est multicentrique et les caractéristiques globales de notre population sont similaires aux données majeures publiées ce qui limite les risques de biais de sélection. Les critères d'éligibilité de notre population sont aussi relativement restrictifs (exclusion des localisations autres que membres et tronc superficiel, des marges R2, des récurrences locales initiales...), ce qui diminue encore les biais de sélection. Nous avons également limité les biais de suivi car les patients exclus de l'analyse sont seulement ceux qui présentaient des critères d'exclusions initialement définis.

Une autre limite de notre étude est la longue période de recrutement (1990 à 2013) associée à l'évolution de la prise en charge durant cette période. Cependant, les données analysées sont des données rigoureuses et de bonne qualité, issues de la BCB-Sarcomes. Celle-ci est soumise à une procédure d'assurance qualité stricte et les données sont entretenues périodiquement (tous les 2 ans), ce qui permet par exemple pour le diagnostic anatomopathologique d'éviter les problèmes de données obsolètes liées aux évolutions dans ce domaine. Cela offre l'avantage aussi pour de nombreuses données non factuelles potentiellement sujettes à interprétation (grade histopronostique, marges d'exérèse...) d'avoir la meilleure qualité d'analyse possible notamment grâce à la relecture systématique des experts anatomopathologistes du GSF. Il faut aussi souligner que 85% des patients de cette étude ont été traités après 2000. De plus, cela permet d'avoir un nombre de patients et un recul importants avec une longue durée de suivi.

Nous n'avons également pas analysé de façon exhaustive certains paramètres liés à la radiothérapie (fractionnement, étalement, technique). Cependant, ces paramètres n'ont jamais démontré pour les STM une valeur pronostique particulière. De plus, nous avons analysé la plupart des facteurs reconnus ou discutés dans la littérature comme ayant une valeur pronostique et notre étude a identifié les facteurs pronostiques majeurs du contrôle local et de la survie globale.

Enfin, nous avons choisi d'analyser le délai entre la première chirurgie et la date de la première séance de radiothérapie, ce qui est un parti pris car de nombreux patients ont au moins une reprise chirurgicale à visée carcinologique (32% des patients). La problématique est réelle car cela explique notamment que certains patients puissent avoir un délai de quasiment un an entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante. Ainsi, parmi les 224 patients qui ont eu un intervalle entre la première chirurgie et la radiothérapie adjuvante de plus de 4 mois (≥ 120 jours), ce qui peut sembler « inacceptable » en termes de délai, 78% ont eu au moins une reprise chirurgicale à visée carcinologique. Cependant, l'intervalle entre la date de la 1^{ère} chirurgie et la radiothérapie est une donnée commune à l'ensemble des patients et celle associée à la variation maximale par rapport à l'intervalle dernière chirurgie-radiothérapie.

CONCLUSION

Dans les limites de cette étude rétrospective multicentrique, l'impact de l'intervalle entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante pour les STM des membres et du tronc superficiel de l'adulte en exérèse R0/R1 n'a pas significativement modifié le devenir du patient. Ces résultats sont valables à la fois en termes de contrôle local et de survie globale, avec ou sans ajustement sur les facteurs pronostiques identifiés dans cette étude.

Cette étude apporte 2 éléments majeurs aux données médicales. D'abord il s'agit de la plus large série rapportée sur le sujet avec le recul le plus important et ensuite il s'agit de la population la moins hétérogène, présentant les critères de sélection les plus stricts. Le tableau 49 résume ces 2 points comparativement à l'étude du MD. Anderson (121), qui est l'autre principale série sur le sujet.

Auteurs	Ballo et al. (121)	Présente étude
Nombre de patients	799	1131
Suivi médian	145 mois	235 mois
Design	Rétrospective monocentrique	Rétrospective multicentrique
Dates de traitement	1960-2000	1990-2013
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Primo-traitement, récurrence locale - Exérèse R0/R1 - Adultes et enfants - Membres et tronc superficiel, tête et cou, tronc profond 	<ul style="list-style-type: none"> - Primo-traitement - Exérèse R0/R1 - Adultes - Membres et tronc superficiel

Tableau 49 : synthèse des 2 principales études

Sur un plan pratique concernant la conduite à tenir en RCP lors de la décision d'une radiothérapie adjuvante pour un STM localisé des membres et du tronc superficiel de l'adulte, le traitement doit être mis en œuvre dès que possible. Mais le fait d'avoir dépassé le délai de 3 mois ne doit pas nous amener à récuser systématiquement l'indication. Le rapport bénéfice/risque doit aussi être évalué après un long intervalle.

Ces résultats et la conduite à tenir pratique qui en découle pourraient être confirmés par d'autres études rétrospectives ou dans l'idéal par une étude observationnelle prospective qui permettrait de s'affranchir des limites méthodologiques rétrospectives.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press. Lyon; 2002.
2. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med*. 2005 Aug 18;353(7):701–11.
3. Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, Decouvlaere A-V, Péoc'h M, Istier L, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PloS One*. 2011;6(8):e20294.
4. Mastrangelo G, Coindre J-M, Ducimetière F, Dei Tos AP, Fadda E, Blay J-Y, et al. Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: a population-based prospective study in 3 European regions. *Cancer*. 2012 Nov 1;118(21):5339–48.
5. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2013 Feb;49(3):684–95.
6. Nystrom LM, Reimer NB, Reith JD, Dang L, Zlotecki RA, Scarborough MT, et al. Multidisciplinary management of soft tissue sarcoma. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:852462.
7. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchère D, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer*. 2001 May 15;91(10):1914–26.
8. Mathoulin-Pélessier S, Chevreau C, Bellera C, Bauvin E, Savès M, Grosclaude P, et al. Adherence to consensus-based diagnosis and treatment guidelines in adult soft-tissue sarcoma patients: a French prospective population-based study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2014 Jan;25(1):225–31.
9. Biau DJ, Ferguson PC, Chung P, Griffin AM, Catton CN, O'Sullivan B, et al. Local recurrence of localized soft tissue sarcoma: a new look at old predictors. *Cancer*. 2012 Dec 1;118(23):5867–77.
10. Toulmonde M, Le Cesne A, Mendiboure J, Blay J-Y, Piperno-Neumann S, Chevreau C, et al. Long-term recurrence of soft tissue sarcomas: Prognostic factors and implications for prolonged follow-up. *Cancer*. 2014 Oct 1;120(19):3003–6.
11. Cutts S, Andrea F, Piana R, Haywood R. The management of soft tissue sarcomas. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel*. 2012 Feb;10(1):25–32.
12. Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, Decouvlaere A-V, Isaac S, Claret-Tournier C, et al. [Incidence rate, epidemiology of sarcoma and molecular biology. Preliminary

- results from EMS study in the Rhône-Alpes region]. *Bull Cancer (Paris)*. 2010 Jun;97(6):629–41.
13. Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol*. 2000 Jan 1;151(1):33–40.
 14. Mitchell G, Ballinger ML, Wong S, Hewitt C, James P, Young M-A, et al. High frequency of germline TP53 mutations in a prospective adult-onset sarcoma cohort. *PLoS One*. 2013;8(7):e69026.
 15. Chen CS, Suthers G, Carroll J, Rudzki Z, Muecke J. Sarcoma and familial retinoblastoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2003 Oct;31(5):392–6.
 16. Helman LJ, Meltzer P. Mechanisms of sarcoma development. *Nat Rev Cancer*. 2003 Sep;3(9):685–94.
 17. Bjerkehagen B, Småstuen MC, Hall KS, Skjeldal S, Bruland ØS, Smeland S, et al. Incidence and mortality of second sarcomas - a population-based study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2013 Oct;49(15):3292–302.
 18. Kirova YM, Vilcoq JR, Asselain B, Sastre-Garau X, Fourquet A. Radiation-induced sarcomas after radiotherapy for breast carcinoma: a large-scale single-institution review. *Cancer*. 2005 Aug 15;104(4):856–63.
 19. Zahm SH, Fraumeni JF. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol*. 1997 Oct;24(5):504–14.
 20. Tuomisto JT, Pekkanen J, Kiviranta H, Tukiainen E, Vartiainen T, Tuomisto J. Soft-tissue sarcoma and dioxin: A case-control study. *Int J Cancer*. 2004 Mar 1;108(6):893–900.
 21. Viel J-F, Arveux P, Baverel J, Cahn J-Y. Soft-Tissue Sarcoma and Non-Hodgkin's Lymphoma Clusters around a Municipal Solid Waste Incinerator with High Dioxin Emission Levels. *Am J Epidemiol*. 2000 Jul 1;152(1):13–9.
 22. Mesri EA, Cesarman E, Boshoff C. Kaposi's sarcoma and its associated herpesvirus. *Nat Rev Cancer*. 2010 Oct;10(10):707–19.
 23. McClain KL, Leach CT, Jenson HB, Joshi VV, Pollock BH, Parmley RT, et al. Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in children with AIDS. *N Engl J Med*. 1995 Jan 5;332(1):12–8.
 24. FNCLCC. Standards, Options et Recommandations 2006 pour la prise en charge des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous, de sarcome utérin ou de tumeur stromale gastro-intestinale. 1995.
 25. Goldblum JR, Weiss SW, Folpe AL. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. Saunders; 2014. 1064 p.
 26. Johnson CJ, Pynsent PB, Grimer RJ. Clinical features of soft tissue sarcomas. *Ann R Coll Surg Engl*. 2001 May;83(3):203–5.
 27. Dyrop HB, Vedsted P, Safwat A, Maretty-Nielsen K, Hansen BH, Jørgensen PH, et al. Alarm symptoms of soft-tissue and bone sarcoma in patients referred to a specialist

- center. *Acta Orthop*. 2014 Sep 1;1–6.
28. Rastrelli M, Tropea S, Basso U, Roma A, Maruzzo M, Rossi CR. Soft Tissue Limb and Trunk Sarcomas: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Anticancer Res*. 2014 Oct;34(10):5251–62.
 29. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii102–12.
 30. García del Muro Solans X, Martín Broto J, Lianes Barragán P, Cubedo Cervera R, SEOM (Spanish Society of Clinical Oncology). SEOM clinical guidelines for the management of adult soft tissue sarcomas. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2012 Jul;14(7):541–4.
 31. Von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, Boles S, Bui MM, Casper ES, et al. Soft tissue sarcoma, version 2.2014. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2014 Apr;12(4):473–83.
 32. Johnson GD, Smith G, Dramis A, Grimer RJ. Delays in referral of soft tissue sarcomas. *Sarcoma*. 2008;2008:378574.
 33. Urakawa H, Tsukushi S, Arai E, Kozawa E, Futamura N, Ishiguro N, et al. Association of Short Duration From Initial Symptoms to Specialist Consultation With Poor Survival in Soft-Tissue Sarcomas. *Am J Clin Oncol*. 2013 May 2;
 34. Chandrasekar CR, Wafa H, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. The effect of an unplanned excision of a soft-tissue sarcoma on prognosis. *J Bone Joint Surg Br*. 2008 Feb;90(2):203–8.
 35. Pérez Romasanta LA, Montero Luis A, Verges Capdevila R, Mariño Coteló A, Rico Pérez JM, SEOR Sarcoma Group. Centralised treatment of soft tissue sarcomas in adults. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2008 Feb;10(2):102–10.
 36. Rossi CR, Vecchiato A, Mastrangelo G, Montesco MC, Russano F, Mocellin S, et al. Adherence to treatment guidelines for primary sarcomas affects patient survival: a side study of the European CONnective Tissue Cancer NETwork (CONTICANET). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2013 Jun;24(6):1685–91.
 37. Nijhuis PH, Schaapveld M, Otter R, Hoekstra HJ. Soft tissue sarcoma--compliance with guidelines. *Cancer*. 2001 Jun 1;91(11):2186–95.
 38. Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchère-Vince D, Chauvin F, Bobin J-Y, Sunyach M-P, et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2004 Feb;15(2):307–15.
 39. Heudel PE, Cousin P, Lurkin A, Cropet C, Ducimetiere F, Collard O, et al. Territorial inequalities in management and conformity to clinical guidelines for sarcoma patients: an exhaustive population-based cohort analysis in the Rhône-Alpes region. *Int J Clin Oncol*. 2014 Aug;19(4):744–52.

40. Mallinson PI, Chou H, Forster BB, Munk PL. Radiology of Soft Tissue Tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014 Oct;23(4):911–36.
41. Taieb S, Ceugnart L, Gauthier H, Penel N, Vanseymortier L. [Soft tissue sarcoma: role of imaging for initial diagnosis and treatment]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2006 Mar;10(1-2):22–33.
42. Lakkaraju A, Sinha R, Garikipati R, Edward S, Robinson P. Ultrasound for initial evaluation and triage of clinically suspicious soft-tissue masses. *Clin Radiol*. 2009 Jun;64(6):615–21.
43. Stramare R, Beltrame V, Gazzola M, Gerardi M, Scattolin G, Coran A, et al. Imaging of soft-tissue tumors. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2013 Apr;37(4):791–804.
44. Wu JS, Hochman MG. Soft-tissue tumors and tumorlike lesions: a systematic imaging approach. *Radiology*. 2009 Nov;253(2):297–316.
45. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DH, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg*. 1999 May;229(5):602–10; discussion 610–2.
46. Hoerber I, Spillane AJ, Fisher C, Thomas JM. Accuracy of biopsy techniques for limb and limb girdle soft tissue tumors. *Ann Surg Oncol*. 2001 Feb;8(1):80–7.
47. Ray-Coquard I, Ranchère-Vince D, Thiesse P, Ghesquières H, Biron P, Sunyach M-P, et al. Evaluation of core needle biopsy as a substitute to open biopsy in the diagnosis of soft-tissue masses. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2003 Sep;39(14):2021–5.
48. Fletcher C, Bridge J, Hogendoorn P, Mertens F. World Health Organization classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2013.
49. Ray-Coquard I, Montesco MC, Coindre JM, Dei Tos AP, Lurkin A, Ranchère-Vince D, et al. Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2012 Sep;23(9):2442–9.
50. Lurkin A, Ducimetière F, Vince DR, Decouvelaere A-V, Cellier D, Gilly FN, et al. Epidemiological evaluation of concordance between initial diagnosis and central pathology review in a comprehensive and prospective series of sarcoma patients in the Rhone-Alpes region. *BMC Cancer*. 2010;10:150.
51. Hornick JL. Novel uses of immunohistochemistry in the diagnosis and classification of soft tissue tumors. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2014 Jan;27 Suppl 1:S47–63.
52. Brennan MF, Antonescu CR, Moraco N, Singer S. Lessons learned from the study of 10,000 patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg*. 2014 Sep;260(3):416–21; discussion 421–2.
53. Neuville A, Ranchère-Vince D, Dei Tos AP, Montesco MC, Hostein I, Toffolatti L, et al. Impact of molecular analysis on the final sarcoma diagnosis: a study on 763 cases collected during a European epidemiological study. *Am J Surg Pathol*. 2013 Aug;37(8):1259–68.

54. Coindre J-M. [Molecular biology of soft-tissue sarcomas]. *Bull Cancer (Paris)*. 2010 Nov;97(11):1337–45.
55. Zhang H, Erickson-Johnson M, Wang X, Oliveira JL, Nascimento AG, Sim FH, et al. Molecular testing for lipomatous tumors: critical analysis and test recommendations based on the analysis of 405 extremity-based tumors. *Am J Surg Pathol*. 2010 Sep;34(9):1304–11.
56. Dei Tos AP. A current perspective on the role for molecular studies in soft tissue tumor pathology. *Semin Diagn Pathol*. 2013 Nov;30(4):375–81.
57. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours seventh edition*. Wiley. 2010. 328 p.
58. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471–4.
59. Lahat G, Tuvin D, Wei C, Anaya DA, Bekele BN, Lazar AJ, et al. New perspectives for staging and prognosis in soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2008 Oct;15(10):2739–48.
60. Maki RG, Moraco N, Antonescu CR, Hameed M, Pinkhasik A, Singer S, et al. Toward better soft tissue sarcoma staging: building on american joint committee on cancer staging systems versions 6 and 7. *Ann Surg Oncol*. 2013 Oct;20(11):3377–83.
61. Massarweh NN, Dickson PV, Anaya DA. Soft tissue sarcomas: Staging principles and prognostic nomograms. *J Surg Oncol*. 2014 Dec 5;
62. Grimer R, Judson I, Peake D, Seddon B. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Sarcoma*. 2010;2010:506182.
63. Gronchi A, Colombo C, Raut CP. Surgical management of localized soft tissue tumors. *Cancer*. 2014 Sep 1;120(17):2638–48.
64. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, 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 Sep;196(3):305–15.
65. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996 Mar;14(3):859–68.
66. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998 Jan;16(1):197–203.
67. Beane JD, Yang JC, White D, Steinberg SM, Rosenberg SA, Rudloff U. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol*. 2014 Aug;21(8):2484–9.
68. Alektiar KM, Zelefsky MJ, Brennan MF. Morbidity of adjuvant brachytherapy in soft

- tissue sarcoma of the extremity and superficial trunk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jul 15;47(5):1273–9.
69. Gronchi A, Lo Vullo S, Colombo C, Collini P, Stacchiotti S, Mariani L, et al. Extremity soft tissue sarcoma in a series of patients treated at a single institution: local control directly impacts survival. *Ann Surg.* 2010 Mar;251(3):506–11.
70. Maretty-Nielsen K, Aggerholm-Pedersen N, Safwat A, Jørgensen PH, Hansen BH, Baerentzen S, et al. Prognostic factors for local recurrence and mortality in adult soft tissue sarcoma of the extremities and trunk wall: a cohort study of 922 consecutive patients. *Acta Orthop.* 2014 Jun;85(3):323–32.
71. Jebsen NL, Trovik CS, Bauer HCF, Rydholm A, Monge OR, Hall KS, et al. Radiotherapy to improve local control regardless of surgical margin and malignancy grade in extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: a Scandinavian sarcoma group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jul 15;71(4):1196–203.
72. Baldini EH, Raut C. Radiation therapy for extremity soft tissue sarcoma: in the absence of a clear survival benefit, why do we give it? *Ann Surg Oncol.* 2014 Aug;21(8):2463–5.
73. Gronchi A, Casali PG, Mariani L, Miceli R, Fiore M, Lo Vullo S, et al. Status of surgical margins and prognosis in adult soft tissue sarcomas of the extremities: a series of patients treated at a single institution. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005 Jan 1;23(1):96–104.
74. Gutierrez JC, Perez EA, Franceschi D, Moffat FL, Livingstone AS, Koniaris LG. Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry. *J Surg Res.* 2007 Jul;141(1):105–14.
75. Koshy M, Rich SE, Mohiuddin MM. Improved survival with radiation therapy in high-grade soft tissue sarcomas of the extremities: a SEER analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 May 1;77(1):203–9.
76. Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2003 Jul 15;21(14):2719–25.
77. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, 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 1225 patients. *Cancer.* 2003 May 15;97(10):2530–43.
78. Tsukushi S, Nishida Y, Urakawa H, Kozawa E, Ishiguro N. Prognostic significance of histological invasion in high grade soft tissue sarcomas. *SpringerPlus.* 2014;3:544.
79. Pisters PWT, Pollock RE, Lewis VO, Yasko AW, Cormier JN, Respondek PM, et al. Long-term results of prospective trial of surgery alone with selective use of radiation for patients with T1 extremity and trunk soft tissue sarcomas. *Ann Surg.* 2007 Oct;246(4):675–81; discussion 681–2.
80. Pisters PWT, O’Sullivan B, Maki RG. Evidence-based recommendations for local therapy for soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007 Mar 10;25(8):1003–8.

81. Al-Refaie WB, Habermann EB, Jensen EH, Tuttle TM, Pisters PWT, Virnig BA. Surgery alone is adequate treatment for early stage soft tissue sarcoma of the extremity. *Br J Surg*. 2010 May;97(5):707–13.
82. Gronchi A. Individualizing the use/non-use of radiation therapy (RT) in soft tissue sarcoma (STS): When abstention is better than care. *J Surg Oncol*. 2015 Feb;111(2):133–4.
83. O’Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 29;359(9325):2235–41.
84. Haas RLM, Delaney TF, O’Sullivan B, Keus RB, Le Pechoux C, Olmi P, et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Nov 1;84(3):572–80.
85. Davis AM, O’Sullivan B, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2005 Apr;75(1):48–53.
86. Baldini EH, Lapidus MR, Wang Q, Manola J, Orgill DP, Pomahac B, et al. Predictors for major wound complications following preoperative radiotherapy and surgery for soft-tissue sarcoma of the extremities and trunk: importance of tumor proximity to skin surface. *Ann Surg Oncol*. 2013 May;20(5):1494–9.
87. Dinges S, Budach V, Budach W, Feldmann HJ, Stuschke M, Sack H. Local recurrences of soft tissue sarcomas in adults: a retrospective analysis of prognostic factors in 102 cases after surgery and radiation therapy. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 1994;30A(11):1636–42.
88. Fein DA, Lee WR, Lanciano RM, Corn BW, Herbert SH, Hanlon AL, et al. Management of extremity soft tissue sarcomas with limb-sparing surgery and postoperative irradiation: do total dose, overall treatment time, and the surgery-radiotherapy interval impact on local control? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Jul 15;32(4):969–76.
89. Zagars GK, Ballo MT. Significance of dose in postoperative radiotherapy for soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jun 1;56(2):473–81.
90. Delaney TF, Kepka L, Goldberg SI, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Yoon SS, et al. Radiation therapy for control of soft-tissue sarcomas resected with positive margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Apr 1;67(5):1460–9.
91. Bell RS, O’Sullivan B, Liu FF, Powell J, Langer F, Fornasier VL, et al. The surgical margin in soft-tissue sarcoma. *J Bone Joint Surg Am*. 1989 Mar;71(3):370–5.
92. Robinson M, Barr L, Fisher C, Fryatt I, Stotter A, Harmer C, et al. Treatment of extremity soft tissue sarcomas with surgery and radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 1990 Jul;18(3):221–33.
93. Pao WJ, Pilepich MV. Postoperative radiotherapy in the treatment of extremity soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990 Oct;19(4):907–11.
94. LeVay J, O’Sullivan B, Catton C, Bell R, Fornasier V, Cummings B, et al. Outcome and

- prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993 Dec 1;27(5):1091–9.
95. Mundt AJ, Awan A, Sibley GS, Simon M, Rubin SJ, Samuels B, et al. Conservative surgery and adjuvant radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: clinical and radiobiological results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Jul 15;32(4):977–85.
96. Jebesen NL, Engellau J, Engström K, Bauer HC, Monge OR, Muren LP, et al. Patterns of local recurrence and dose fractionation of adjuvant radiation therapy in 462 patients with soft tissue sarcoma of extremity and trunk wall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Aug 1;86(5):949–55.
97. Wolfson AH, Benedetto PW, Mnaymneh W, Moffat FL, Robinson DS, Boyer C, et al. Does a radiation dose-response relation exist concerning survival of patients who have soft-tissue sarcomas of the extremities? Radiation dose-response relation for soft-tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol*. 1998 Jun;21(3):270–4.
98. Delannes M, Thomas L, Brun T, David I, Ducassou A. [Brachytherapy for extremity soft tissue sarcomas]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2013 Apr;17(2):151–4.
99. Holloway CL, Delaney TF, Alektiar KM, Devlin PM, O’Farrell DA, Demanes DJ. American Brachytherapy Society (ABS) consensus statement for sarcoma brachytherapy. *Brachytherapy*. 2013 Jun;12(3):179–90.
100. Pellizzon ACA. Evidence and clinical outcomes of adult soft tissue sarcomas of the extremities treated with adjuvant high-dose-rate brachytherapy - a literature review. *J Contemp Brachytherapy*. 2014 Oct;6(3):318–22.
101. Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H, de Arruda FF, Hanna SA, Gadia R, et al. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2014 Jan;110(1):9–15.
102. Hymel R, Jones GC, Simone CB. Whole pelvic intensity-modulated radiotherapy for gynecological malignancies: A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Jan 3;
103. Alektiar KM, Brennan MF, Singer S. Local control comparison of adjuvant brachytherapy to intensity-modulated radiotherapy in primary high-grade sarcoma of the extremity. *Cancer*. 2011 Jul 15;117(14):3229–34.
104. Alektiar KM, Brennan MF, Healey JH, Singer S. Impact of intensity-modulated radiation therapy on local control in primary soft-tissue sarcoma of the extremity. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Jul 10;26(20):3440–4.
105. Dickie CI, Griffin AM, Parent AL, Chung PWM, Catton CN, Svensson J, et al. The relationship between local recurrence and radiotherapy treatment volume for soft tissue sarcomas treated with external beam radiotherapy and function preservation surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Mar 15;82(4):1528–34.
106. Folkert MR, Singer S, Brennan MF, Kuk D, Qin L-X, Kobayashi WK, et al. Comparison of local recurrence with conventional and intensity-modulated radiation

- therapy for primary soft-tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Oct 10;32(29):3236–41.
107. O’Sullivan B, Griffin AM, Dickie CI, Sharpe MB, Chung PWM, Catton CN, et al. Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2013 May 15;119(10):1878–84.
108. Larrier NA, Kirsch DG, Riedel RF, Levinson H, Eward WC, Brigman BE. Practical radiation oncology for extremity sarcomas. *Surg Oncol Clin N Am*. 2013 Jul;22(3):433–43.
109. Wang D, Abrams RA. Radiotherapy for soft tissue sarcoma: 50 years of change and improvement. *Am Soc Clin Oncol Educ Book ASCO Am Soc Clin Oncol Meet*. 2014;244–51.
110. Wang D, Zhang Q, Eisenberg BL, Kane JM, Li XA, Lucas D, et al. Significant Reduction of Late Toxicities in Patients With Extremity Sarcoma Treated With Image-Guided Radiation Therapy to a Reduced Target Volume: Results of Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0630 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Feb 9;
111. Italiano A, Le Cesne A, Mendiboure J, Blay J-Y, Piperno-Neumann S, Chevreau C, et al. Prognostic factors and impact of adjuvant treatments on local and metastatic relapse of soft-tissue sarcoma patients in the competing risks setting. *Cancer*. 2014 Nov 1;120(21):3361–9.
112. Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 Feb 1;21(3):555–63.
113. Joiner M, van der Kogel A. *Basic Clinical Radiobiology*. 4th Edition.
114. Wyatt RM, Beddoe AH, Dale RG. The effects of delays in radiotherapy treatment on tumour control. *Phys Med Biol*. 2003 Jan 21;48(2):139–55.
115. Jensen AR, Nellesmann HM, Overgaard J. Tumor progression in waiting time for radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2007 Jul;84(1):5–10.
116. Cividalli A, Creton G, Ceciarelli F, Strigari L, Tirindelli Danesi D, Benassi M. Influence of time interval between surgery and radiotherapy on tumor regrowth. *J Exp Clin Cancer Res CR*. 2005 Mar;24(1):109–16.
117. Fletcher GH. Implications of the density of clonogenic infestation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986 Sep;12(9):1675–80.
118. Withers HR. Biologic basis for altered fractionation schemes. *Cancer*. 1985 May 1;55(9 Suppl):2086–95.
119. Mackillop WJ, Bates JH, O’Sullivan B, Withers HR. The effect of delay in treatment on local control by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Jan 1;34(1):243–50.
120. Schwartz DL, Einck J, Hunt K, Bruckner J, Conrad E, Koh W-J, et al. The effect of

- delayed postoperative irradiation on local control of soft tissue sarcomas of the extremity and torso. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Apr 1;52(5):1352–9.
121. Ballo MT, Zagars GK, Cormier JN, Hunt KK, Feig BW, Patel SR, et al. Interval between surgery and radiotherapy: effect on local control of soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Apr 1;58(5):1461–7.
122. Chen Z, King W, Pearcey R, Kerba M, Mackillop WJ. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2008 Apr;87(1):3–16.
123. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996 Mar;14(3):869–77.
124. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996 May;14(5):1679–89.
125. Trovik CS, Bauer HC, Alvegård TA, Anderson H, Blomqvist C, 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 Oxf Engl* 1990. 2000 Apr;36(6):710–6.
126. Stojadinovic A, Leung DHY, Hoos A, Jaques DP, Lewis JJ, Brennan MF. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg*. 2002 Mar;235(3):424–34.
127. Biau DJ, Ferguson PC, Turcotte RE, Chung P, Isler MH, Riad S, et al. Adverse effect of older age on the recurrence of soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Oct 20;29(30):4029–35.
128. Stoeckle E, Italiano A, Stock N, Kind M, Kantor G, Coindre J-M, et al. [Surgical margins in soft tissue sarcoma]. *Bull Cancer (Paris)*. 2008 Dec;95(12):1199–204.
129. Collin C, Godbold J, Hajdu S, Brennan M. Localized extremity soft tissue sarcoma: an analysis of factors affecting survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1987 Apr;5(4):601–12.
130. Eilber FC, Rosen G, Nelson SD, Selch M, Dorey F, Eckardt J, et al. High-grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. *Ann Surg*. 2003 Feb;237(2):218–26.
131. Rööser B, Attewell R, Berg NO, Rydholm A. Survival in soft tissue sarcoma. Prognostic variables identified by multivariate analysis. *Acta Orthop Scand*. 1987 Oct;58(5):516–22.
132. Singer S, Corson JM, Gonin R, Labow B, Eberlein TJ. Prognostic factors predictive of survival and local recurrence for extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg*. 1994 Feb;219(2):165–73.
133. Gerrand CH, Wunder JS, Kandel RA, O’Sullivan B, Catton CN, Bell RS, et al. Classification of positive margins after resection of soft-tissue sarcoma of the limb

- predicts the risk of local recurrence. *J Bone Joint Surg Br.* 2001 Nov;83(8):1149–55.
134. Sabolch A, Feng M, Griffith K, Rzasa C, Gadzala L, Feng F, et al. Risk factors for local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas of the extremity. *Am J Clin Oncol.* 2012 Apr;35(2):151–7.
135. Alamanda VK, Crosby SN, Archer KR, Song Y, Schwartz HS, Holt GE. Predictors and clinical significance of local recurrence in extremity soft tissue sarcoma. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2013 May;52(4):793–802.
136. Koea JB, Leung D, Lewis JJ, Brennan MF. Histopathologic type: an independent prognostic factor in primary soft tissue sarcoma of the extremity? *Ann Surg Oncol.* 2003 May;10(4):432–40.
137. Stefanovski PD, Bidoli E, De Paoli A, Buonadonna A, Boz G, Libra M, et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas: a study of 395 patients. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2002 Mar;28(2):153–64.
138. Vraa S, Keller J, Nielsen OS, Sneppen O, Jurik AG, Jensen OM. Prognostic factors in soft tissue sarcomas: the Aarhus experience. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1998 Nov;34(12):1876–82.
139. Collin CF, Friedrich C, Godbold J, Hajdu S, Brennan MF. Prognostic factors for local recurrence and survival in patients with localized extremity soft-tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol.* 1988;4(1):30–7.
140. Gronchi A, Miceli R, Colombo C, Collini P, Stacchiotti S, Olmi P, et al. Primary extremity soft tissue sarcomas: outcome improvement over time at a single institution. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2011 Jul;22(7):1675–81.
141. Ueda T, Aozasa K, Tsujimoto M, Hamada H, Hayashi H, Ono K, et al. Multivariate analysis for clinical prognostic factors in 163 patients with soft tissue sarcoma. *Cancer.* 1988 Oct 1;62(7):1444–50.
142. Stoeckle E, Gardet H, Coindre J-M, Kantor G, Bonichon F, Milbéo Y, et al. Prospective evaluation of quality of surgery in soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2006 Dec;32(10):1242–8.
143. McKee MD, Liu DF, Brooks JJ, Gibbs JF, Driscoll DL, Kraybill WG. The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma. *J Surg Oncol.* 2004 Feb;85(2):68–76.
144. Rööser B, Attewell R, Berg NO, Rydholm A. Prognostication in soft tissue sarcoma. A model with four risk factors. *Cancer.* 1988 Feb 15;61(4):817–23.
145. Ravaud A, Bui NB, Coindre JM, Lagarde P, Tramond P, Bonichon F, 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 Nov;66(5):961–9.
146. Stojadinovic A, Leung DHY, Allen P, Lewis JJ, Jaques DP, Brennan MF. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2002 Nov 1;20(21):4344–52.

147. Herbert SH, Corn BW, Solin LJ, Lanciano RM, Schultz DJ, McKenna WG, et al. Limb-preserving treatment for soft tissue sarcomas of the extremities. The significance of surgical margins. *Cancer*. 1993 Aug 15;72(4):1230–8.
148. Tanabe KK, Pollock RE, Ellis LM, Murphy A, Sherman N, Romsdahl MM. Influence of surgical margins on outcome in patients with preoperatively irradiated extremity soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1994 Mar 15;73(6):1652–9.
149. Sampo M, Tarkkanen M, Huuhtanen R, Tukiainen E, Böhling T, Blomqvist C. Impact of the smallest surgical margin on local control in soft tissue sarcoma. *Br J Surg*. 2008 Feb;95(2):237–43.
150. Lewis JJ, Leung D, Casper ES, Woodruff J, Hajdu SI, Brennan MF. Multifactorial analysis of long-term follow-up (more than 5 years) of primary extremity sarcoma. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 1999 Feb;134(2):190–4.
151. Liu C-Y, Yen C-C, Chen W-M, Chen T-H, Chen PC-H, Wu H-TH, et al. Soft tissue sarcoma of extremities: the prognostic significance of adequate surgical margins in primary operation and reoperation after recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2010 Aug;17(8):2102–11.
152. Davis AM, Kandel RA, Wunder JS, Unger R, Meer J, O’Sullivan B, et al. The impact of residual disease on local recurrence in patients treated by initial unplanned resection for soft tissue sarcoma of the extremity. *J Surg Oncol*. 1997 Oct;66(2):81–7.
153. Dickinson IC, Whitwell DJ, Battistuta D, Thompson B, Strobel N, Duggal A, et al. Surgical margin and its influence on survival in soft tissue sarcoma. *ANZ J Surg*. 2006 Mar;76(3):104–9.
154. Stotter AT, A’Hern RP, Fisher C, Mott AF, Fallowfield ME, Westbury G. The influence of local recurrence of extremity soft tissue sarcoma on metastasis and survival. *Cancer*. 1990 Mar 1;65(5):1119–29.
155. Coindre J-M, Pédeutour F, Aurias A. Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2010 Feb;456(2):167–79.
156. Ueda T, Yoshikawa H, Mori S, Araki N, Myoui A, Kuratsu S, et al. Influence of local recurrence on the prognosis of soft-tissue sarcomas. *J Bone Joint Surg Br*. 1997 Jul;79(4):553–7.
157. Gronchi A, Miceli R, Fiore M, Collini P, Lozza L, Grosso F, et al. Extremity soft tissue sarcoma: adding to the prognostic meaning of local failure. *Ann Surg Oncol*. 2007 May;14(5):1583–90.
158. Novais EN, Demiralp B, Alderete J, Larson MC, Rose PS, Sim FH. Do surgical margin and local recurrence influence survival in soft tissue sarcomas? *Clin Orthop*. 2010 Nov;468(11):3003–11.
159. Wilson RB, Crowe PJ, Fisher R, Hook C, Donnellan MJ. Extremity soft tissue sarcoma: factors predictive of local recurrence and survival. *Aust N Z J Surg*. 1999 May;69(5):344–9.
160. Kattan MW, Leung DHY, Brennan MF. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-

- specific death. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Feb 1;20(3):791–6.
161. Bhanu AA, Beard J a. S, Grimer RJ. Should Soft Tissue Sarcomas be Treated at a Specialist Centre? *Sarcoma*. 2004;8(1):1–6.
162. Gutierrez JC, Perez EA, Moffat FL, Livingstone AS, Franceschi D, Koniaris LG. Should soft tissue sarcomas be treated at high-volume centers? An analysis of 4205 patients. *Ann Surg*. 2007 Jun;245(6):952–8.
163. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer J Int Cancer*. 1984 Jan 15;33(1):37–42.
164. Ramanathan RC, A'Hern R, Fisher C, Thomas JM. Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol*. 1999 Feb;6(1):57–69.
165. Nakamura T, Matsumine A, Matsubara T, Asanuma K, Uchida A, Sudo A. The symptom-to-diagnosis delay in soft tissue sarcoma influence the overall survival and the development of distant metastasis. *J Surg Oncol*. 2011 Dec;104(7):771–5.
166. Gustafson P, Akerman M, Alvegård TA, Coindre J-M, Fletcher CDM, Rydholm A, et al. Prognostic information in soft tissue sarcoma using tumour size, vascular invasion and microscopic tumour necrosis-the SIN-system. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2003 Jul;39(11):1568–76.
167. Sampo M, Tarkkanen M, Tukiainen E, Popov P, Gustafson P, Lundin M, et al. A web-based prognostic tool for extremity and trunk wall soft tissue sarcomas and its external validation. *Br J Cancer*. 2012 Mar 13;106(6):1076–82.
168. Ruka W, Emrich LJ, Driscoll DL, Karakousis CP. Prognostic significance of lymph node metastasis and bone, major vessel, or nerve involvement in adults with high-grade soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1988 Sep 1;62(5):999–1006.
169. Lack EE, Steinberg SM, White DE, Kinsella T, Glatstein E, Chang AE, et al. Extremity soft tissue sarcomas: analysis of prognostic variables in 300 cases and evaluation of tumor necrosis as a factor in stratifying higher-grade sarcomas. *J Surg Oncol*. 1989 Aug;41(4):263–73.
170. Alvegård TA, Berg NO, Ranstam J, Rydholm A, Rööser B. Prognosis in high-grade soft tissue sarcomas. The Scandinavian Sarcoma Group experience in a randomized adjuvant chemotherapy trial. *Acta Orthop Scand*. 1989 Oct;60(5):517–21.
171. Gustafson P. Soft tissue sarcoma. Epidemiology and prognosis in 508 patients. *Acta Orthop Scand Suppl*. 1994 Jun;259:1–31.
172. Merimsky O, Isakov J, Kollender Y, Nirkin A, Inbar M, Meller I. Vascular invasion in high grade sarcoma of the extremity is associated with short overall survival. *Oncol Rep*. 1998 Aug;5(4):985–9.
173. Maretty-Nielsen K, Aggerholm-Pedersen N, Safwat A, Baerentzen S, Pedersen AB, Keller J. Prevalence and prognostic impact of comorbidity in soft tissue sarcoma: a population-based cohort study. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2014 Sep;53(9):1188–96.

174. Rydholm A, Gustafson P. Should tumor depth be included in prognostication of soft tissue sarcoma? *BMC Cancer*. 2003 May 26;3:17.
175. Qureshi YA, Huddy JR, Miller JD, Strauss DC, Thomas JM, Hayes AJ. Unplanned excision of soft tissue sarcoma results in increased rates of local recurrence despite full further oncological treatment. *Ann Surg Oncol*. 2012 Mar;19(3):871–7.
176. Rehders A, Stoecklein NH, Poremba C, Alexander A, Knoefel WT, Peiper M. Reexcision of soft tissue sarcoma: sufficient local control but increased rate of metastasis. *World J Surg*. 2009 Dec;33(12):2599–605.
177. Umer HM, Umer M, Qadir I, Abbasi N, Masood N. Impact of unplanned excision on prognosis of patients with extremity soft tissue sarcoma. *Sarcoma*. 2013;2013:498604.
178. Manoso MW, Frassica DA, Deune EG, Frassica FJ. Outcomes of re-excision after unplanned excisions of soft-tissue sarcomas. *J Surg Oncol*. 2005 Sep 1;91(3):153–8.
179. Fiore M, Casali PG, Miceli R, Mariani L, Bertulli R, Lozza L, et al. Prognostic effect of re-excision in adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol*. 2006 Jan;13(1):110–7.
180. Arai E, Nishida Y, Tsukushi S, Wasa J, Ishiguro N. Clinical and treatment outcomes of planned and unplanned excisions of soft tissue sarcomas. *Clin Orthop*. 2010 Nov;468(11):3028–34.
181. Alamanda VK, Crosby SN, Archer KR, Song Y, Schwartz HS, Holt GE. Primary excision compared with re-excision of extremity soft tissue sarcomas--is anything new? *J Surg Oncol*. 2012 Jun 1;105(7):662–7.
182. Livi L, Borghesi S, Saieva C, Meattini I, Rampini A, Petrucci A, et al. Radiotherapy timing in 4,820 patients with breast cancer: university of florence experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Feb 1;73(2):365–9.
183. Tsoutsou PG, Koukourakis MI, Azria D, Belkacémi Y. Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a comprehensive review and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009 Aug;71(2):102–16.
184. Hershman DL, Wang X, McBride R, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Aug 1;65(5):1353–60.
185. Olivotto IA, Lesperance ML, Truong PT, Nichol A, Berrang T, Tyldesley S, et al. Intervals longer than 20 weeks from breast-conserving surgery to radiation therapy are associated with inferior outcome for women with early-stage breast cancer who are not receiving chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Jan 1;27(1):16–23.
186. Institut National du Cancer. Cancer du sein : indications de la radiothérapie. 2008.
187. Institut National du Cancer, Haute Autorité de Santé. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer des voies aérodigestives supérieures. 2009.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification TNM 2010 des sarcomes des tissus mous

Tx	Tumeur primitive non évaluable
T0	Tumeur primitive non retrouvée
T1	Tumeur < 5 cm dans son plus grand diamètre
T1a	Tumeur superficielle
T1b	Tumeur profonde
T2	Tumeur ≥ 5 cm dans son plus grand diamètre
T2a	Tumeur superficielle, qui respecte le fascia superficiel
T2b	Tumeur profonde, qui atteint le fascia superficiel ou s'étend au-delà
N0	Absence de ganglion envahi
N1	Envahissement ganglionnaire
M0	Absence de métastases
M1	Métastase (s) à distance

D'après (57).

Annexe 2 : stades pronostiques de l'AJCC 2010

Stade IA	T1a	N0	M0	G1, GX
	T1b	N0	M0	G1, GX
Stade IB	T2a	N0	M0	G1, GX
	T2b	N0	M0	G1, GX
Stade IIA	T1a	N0	M0	G2, G3
	T1b	N0	M0	G2, G3
Stade IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	G2
Stade III	T2a	N0	M0	G3
	T2b	N0	M0	G3
	tout T	N1	M0	tout G
Stade IV	tout T	tout N	M1	tout G

D'après (58). G signifie Grade Histologique de la FNCLCC.

Annexe 3 : synopsis de l'étude validé par le GSF-GETO

	Eude rétrospective de l'impact de l'intervalle chirurgie-radiothérapie adjuvante pour les sarcomes des tissus mous des membres, ceintures et du tronc superficiel
Acronyme Rationnel	<p>Adjuvant radiotherapy delay in soft tissue Sarcoma. Ad-Del</p> <p>Les sarcomes des tissus mous (STM) sont des tumeurs rares et représentent environ 1 % des cancers de l'adulte. Le traitement standard des STM localisés repose sur l'exérèse chirurgicale conservatrice associée à la radiothérapie (1), cette association ayant montré un avantage en termes de contrôle local (2) versus chirurgie conservatrice seule. Les objectifs de la radiothérapie sont donc d'assurer le contrôle locorégional et de permettre une préservation fonctionnelle maximale. Le timing de la radiothérapie reste discuté mais en raison du risque de complications postopératoires, la radiothérapie adjuvante reste la séquence thérapeutique la plus utilisée (3). Après traitement, les STM peuvent récidiver dans environ 50% des cas localement ou à distance. Il est important d'identifier les facteurs de risque de récurrence afin de pouvoir moduler les indications du traitement.</p> <p>Le risque métastatique est directement relié à la survie globale. Les principaux facteurs de risque de métastases identifiés sont (4, 5,6) : le haut grade histopronostique, la taille tumorale (> 5 cm), certains types histologiques, la situation profonde, les marges d'exérèse positives, l'envahissement vasculonerveux et osseux, le site tumoral (tronc profond).</p> <p>Le risque de récurrence locale est aussi probablement corrélé à la survie globale. (7). Plusieurs facteurs de risque de récurrence locale ont été identifiés (4,5, 6) : liés au traitement (positivité des marges chirurgicales (8), facteur majeur ; effraction tumorale) ; liés à la tumeur (situation profonde, haut grade histopronostique, taille > 5 cm, localisation tête et cou ou tronc profond) ; liés à l'histoire de la maladie (récidive). D'autres facteurs sont plus discutés (âge > 65 ans, sexe masculin)</p> <p>Pour d'autres localisations tumorales comme le sein, l'impact délétère sur le contrôle local du retard à l'initiation de la radiothérapie adjuvante a été clairement démontré (9). Pour les STM, les recommandations actuelles sont l'irradiation la plus proche possible de l'exérèse chirurgicale, dans un délai de 3 à 6 semaines une fois la cicatrisation obtenue (10). Il s'agit toutefois d'un accord d'expert car il n'y a que très peu d'études portant sur le sujet et les faibles effectifs ne permettent pas de conclure (11, 12,13).</p> <p>L'objectif de ce travail est donc d'étudier sur un nombre important de patients (2000 patients) de façon rétrospective l'impact du délai entre chirurgie et radiothérapie adjuvante sur la survie sans récurrence locale, la survie sans métastases et la survie globale en intégrant aux autres facteurs pronostiques déjà connus afin de pouvoir d'une part établir des recommandations sur le délai à respecter et d'autre part d'identifier un éventuel nouveau facteur pronostique.</p>
Inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sarcome des tissus mous inclus dans la Conticabase ▪ Sarcome des tissus mous des membres, des ceintures, du tronc superficiel (paroi abdominale ou thoracique) ▪ Exérèse à prétention curative
Exclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Présence de métastase au diagnostic ▪ Chimiothérapie ou radiothérapie néoadjuvante ▪ Exérèse R2
Objectif principal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mesurer l'impact de l'intervalle de temps entre la chirurgie et la radiothérapie sur la survie sans récurrence locale, la survie sans métastase, la survie globale
Objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Identifier les facteurs prédictifs de récurrence locale ▪ Intégrer ces facteurs de récurrence locale avec l'intervalle chirurgie-radiothérapie ▪ Mesurer l'impact d'autres facteurs liés à la radiothérapie : dose totale, fractionnement
Références	<p>1: Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO / European Sarcoma Network Working Group. Ann Oncol. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii92-9.</p> <p>2: Pisters PWT, O'Sullivan B, Maki RG. Evidence-based recommendations for local therapy for soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 2007; 25: 1003–1008.</p> <p>3: O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. Lancet. 2002; 359:2235–2241.</p> <p>4 : Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. J Clin Oncol 1996;14:869–77.</p> <p>5: Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. J Clin Oncol 1996;14:1679–89.</p> <p>6: 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.</p> <p>7 : Gronchi A, Miceli R, Fiore M, et al. Extremity soft tissue sarcoma: adding to the prognostic meaning of local recurrence. Ann Surg Oncol. 2007;14:1583–1590</p> <p>8: Stojadinovic A, Leung DH, Hoos A, Jaques DP, Lewis JJ, Brennan MF. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. Ann Surg 2002 ; 235 : 424-34.</p> <p>9 : Buchholz TA, Austin-Seymour MM, Moe RE, Ellis GK, Livingston RB, Pelton JG, et al. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;26:23–35.</p> <p>10: [Clinical practice guidelines: 2006 update of recommendations for the radiotherapeutic management of patients with soft tissue sarcoma (sarcoma of the extremity, uterine sarcoma and retroperitoneal sarcoma)]. Le Péchoux C, Pautier P, Delannes M, Bui BN, Bonichon F, Bonvalot S, Chevalier-Place A, Coindre JM, Le Cesne A, Morice P, Ray-Coquard I, Stöckle E, Taieb S; Standards Options and Recommendations; Institut National DU Cancer; Fédération Nationale des Centre de Lutte Contre le Cancer; Ligue Contre Le Cancer; Group Sarcome Français - Group d'Etude des Tumeurs Osseuses; Fédération Hospitalière de France; FNCHRU; Fédération Française de Cancérologie. Cancer Radiother. 2006 Jun;10(4):185-207. French</p> <p>11 : Fein DA, Lee WR, Lanciano RM, Corn BW, Herbert SH, Hanlon AL, et al. Management of extremity soft tissue sarcomas with limb-sparing surgery and postoperative irradiation: do total dose, overall treatment time, and the surgery-radiotherapy interval impact on local control? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:969–76.</p> <p>12 : Schwartz DL, Einck J, Hunt K, Bruckner J, Conrad E, Koh WJ, et al. The effect of delayed postoperative irradiation on local control of soft tissue sarcomas of the extremity and torso. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:1352–9.</p> <p>13: Ballo MT, Zagars GK, Cormier JN, et al: Interval between surgery and radiotherapy: Effect on local control of soft tissue sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 58:1461-1467, 2004</p>
Analyse statistique Règles de publication	<p>Nicolas Penel et Equipe d'Accueil EA 2694 (Santé Publique, Epidémiologie et Qualité des Soins)</p> <p>1^{er} auteur : Jacques Fourquet, interne de radiothérapie Avant-dernier auteur : Nicolas Penel Dernier auteur : représentant du Centre ayant le plus inclus Auteurs selon les règles fixées par le GSF-GETO en juin 2012</p>

Annexe 4 : consignes envoyées à chaque Centre pour la collection des données manquantes

Tutoriel pour compléter le tableur Excel

- Le mot de passe pour ouvrir le tableur Excel est ...
- Pour identifier les patients, **colonne D « File Number »** qui vous donne directement les identifiants du patient de votre Centre.
- Surtout **ne pas modifier l'ordre et/ou le nombre des lignes et des colonnes** du tableur que le fichier puisse ensuite être réintégré directement dans la Conticabase pour servir à d'autres études.
- Voici le listing exhaustif des colonnes à compléter ou à réactualiser, il ne faut pas s'intéresser aux autres colonnes :
- **colonnes I (latest status)** et **J (date of last contact)** : à réactualiser, permet d'avoir le meilleur suivi possible. Pour info dans la colonne I (latest status) voici l'ensemble des différentes possibilités de réponse proposées :
 - Alive NOS
 - Alive with other cancer
 - AWD (Alive with Disease)
 - Dead NOS
 - Dead of other cancer
 - Dead of other cause
 - Dead of treatment complication
 - DOD (Dead of Disease)
 - Lost of follow up
 - NED (No Evidence of Disease)
 L'acronyme NOS signifie Non Other Specified, Donc savoir si le patient est "vivant sans autre indication (Alive NOS)" ou "mort sans autre indication (Dead NOS)".
- **colonnes AR (date of initial surgery)** et **AS (date of last surgery)** : la colonne AR correspond à la date du premier geste chirurgical effectué, même si il est inapproprié (type énucléation par exemple) et la colonne AS correspond à la date du dernier geste chirurgical d'exérèse à prétention curative (par exemple s'il y a eu plusieurs reprises c'est la date de la dernière reprise qui compte). Ces 2 colonnes sont fondamentales à connaître car elles sont à la base du travail et permettront de différencier les patients qui ont eus une PEC inadaptée (dont on sait que le pronostic est moins bon) de ceux qui ont eus une PEC adaptée.
- **colonne BA (dose of radiotherapy)**.
- **colonne BF (date of radiation : start)** et **BG (date of radiation : end)** : indispensables pour la réalisation de l'étude.
- **colonne BS** (date of local recurrence).
- **colonne CQ** (date of first metastasis)

Voilà pour les colonnes à compléter. Juste pour information il n'y a pas de patients à exclure de la base, notamment dans la colonne R (tumor event at referral), previously treated primary ne signifie pas que le patient a déjà été traité et qu'il récidive (ce qui est un critère d'exclusion) mais juste qu'il a eu une première chir extérieure.

AUTEUR : Nom : Fourquet

Prénom : Jacques

Date de Soutenance : 26 juin 2015 à 14 heures

Titre de la Thèse :

Etude rétrospective multicentrique de l'impact de l'intervalle entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante pour les sarcomes des tissus mous localisés des membres et du tronc superficiel de l'adulte.

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : oncologie radiothérapie

DES + spécialité : oncologie option radiothérapie

Mots-clés : radiothérapie adjuvante, sarcomes des tissus mous, intervalle de temps

Résumé :

Contexte : l'impact de l'intervalle de temps (IT) entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante n'est pas clairement établi pour les sarcomes des tissus mous (STM).

Méthode : les données de 1131 patients traités dans 15 Centres entre janvier 1990 et avril 2014 ont été rétrospectivement analysées. Les critères d'inclusion étaient : STM des membres ou du tronc superficiel de l'adulte, chirurgie à prétention curative avec une exérèse R0 ou R1 et radiothérapie adjuvante réalisée. Les critères d'exclusion étaient : tumeurs d'emblée métastatiques ou en récidives locales et résection R2. L'impact de l'IT sur la survie sans récidive locale (SSRL) à 120 mois et sur la survie globale (SG) à 120 mois a été analysé avec le test du Log-rank. Des facteurs prédictifs de la SSRL et de la SG ont ensuite été identifiés en utilisant le modèle de Cox. Enfin, l'impact de l'IT a été analysé après ajustement sur ces facteurs prédictifs.

Résultats : l'IT médian était 82 jours (valeurs extrêmes, 18-346). Avec un suivi médian de 240 mois (valeurs extrêmes, 2-1396), la SSRL et la SG à 120 mois étaient de 57.5% et de 64,2%. L'IT entre chirurgie et radiothérapie adjuvante n'a pas significativement modifié la SSRL ou la SG. Avec un IT de 19-39 jours, 40-79 jours, 80-119 jours et ≥ 120 jours, la SSRL à 120 mois était de 65.3%, 55.5%, 56.9%, 61.2% ($p=0.465$) et la SG à 120 mois était de 72.8%, 60.7%, 66.4%, 62.1 % ($p=0.347$). Pour la SSRL, les facteurs prédictifs étaient : marges d'exérèse R1 ($HR=1.25$, $p=0.003$), sexe féminin ($HR=0.71$, $p=0.002$), âge en tant que donnée continue ($HR=1.34$, $p=0.0001$), grade histologique 1 ($HR=0.30$, $p=0.0001$), taille tumorale <50 mm ($HR=0.64$, $p=0.016$), dose totale de radiothérapie <60 Gy ($HR=0.67$, $p=0.002$). Après ajustement sur ces 6 facteurs prédictifs, l'IT avant de débiter la radiothérapie n'a pas modifié la SSRL ($p=0.182$). Pour la SG, les facteurs prédictifs étaient : sexe féminin ($HR=0.65$, $p=0.001$), âge en tant que donnée continue ($HR=1.41$, $p=0.0001$), grade histologique 1 ($HR=0.20$, $p=0.0001$), taille tumorale <50 mm ($HR=0.41$, $p=0.0001$), absence de micro-embolies ($HR=0.57$, $p=0.020$), dose totale de radiothérapie <60 Gy ($HR=0.70$, $p=0.008$). Après ajustement sur ces 6 facteurs prédictifs, l'IT avant de débiter la radiothérapie n'a pas modifié la SG ($p=0.335$).

Conclusion : après résection R0 ou R1 d'un STM des membres ou du tronc superficiel de l'adulte, dans cette étude rétrospective, l'IT entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante ne semble pas modifier le devenir du patient.

Composition du Jury :

Président : Professeur E. Lartigau

Assesseurs : Professeur C. Maynou, Professeur S. Aubert, Docteur N. Penel