UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

Facteurs de risque de récidive locale et métastatique des Myxofibrosarcomes : Etude rétrospective multicentrique

Présentée et soutenue publiquement le 12 décembre à 18 heures
au Pôle Formation

Par Raoudha Boughzala-Bennadji

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric Lartigau

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Sébastien Aubert
Monsieur le Docteur Abel Cordoba

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Nicolas Penel

Avertissement

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

Remerciements

A mon Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Éric Lartigau,

Professeur des universités – Praticien hospitalier

Cancérologie, Radiothérapie

Directeur du Siric ONCOLille

Directeur du Centre Oscar Lambret

Vous m'avez accueillie au sein de la formation en radiothérapie à Lille.

Vous me faites le grand honneur de présider et de juger cette thèse.

Veuillez accepter avec ce travail mes sincères remerciements et soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Maître et juge,

Monsieur le Professeur Sébastien Aubert,

Professeur des universités – Praticien hospitalier

Pôle de pathologie

Centre de Biologie Pathologie – CHRU Lille

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Vous m'avez accueillie au sein de votre service et initiée à votre spécialité avec patience et bienveillance.

Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma sincère reconnaissance.

A mon Maître et juge,

Monsieur le Docteur Abel Cordoba,

Médecin de centre

Service de radiothérapie du Centre Oscar Lambret - Lille

Vous m'avez fait confiance tout au long de ma formation. Vous m'avez enseigné et soutenu. Votre disponibilité et votre écoute m'ont entourée durant mon internat. Mon semestre à vos côtés fut enrichissant.

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. Veuillez recevoir mes remerciements et soyez assuré de mon profond respect et de toute ma gratitude.

A mon Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Nicolas Penel,

Professeur des universités – Praticien hospitalier

Chef du département de Cancérologie Générale du Centre Oscar Lambret

Vous m'avez fait confiance pour la réalisation de ce travail.

Votre disponibilité, votre rigueur méthodologique, vos connaissances scientifiques et la qualité de votre enseignement ont été pour moi une grande aide et une source de progrès.

Je vous exprime mes plus sincères remerciements.

A tous ceux qui m'ont aidée pour ce travail :

- Le Professeur Jean-Michel Coindre, à l'origine de la création de la Conticabase.
- A Bordeaux : Jean-Baptiste Courrèges
- A Lyon : Myriam Jean-Denis, Dr Françoise Ducimetière.
- A Villejuif : Nouria Mesli.
- A Nice : Pr Juliette Thariat.
- A Lille : Dr Abel Cordoba, Dr Gauthier Decanter, Dr Armelle Renaud, Dr Yves-Marie Robin.
- A Dijon : Dr Nicolas Isambert.
- A Nantes : Dr Emmanuelle Bompas.
- A Toulouse : Dr Justine Attal.
- A Caen : Dr Corinne Delcambre.
- A Paris : Nouria Mesli, Dr Marick Laé.
- A Nancy : Dr Agnès Leroux.
- A Marseille IPC : Pr François Bertucci.
- A Marseille La Timone : Pr Florence Duffaud
- A Tours : Grégory Cherrier, Pr Gonzague De Pinieux.
- Pour l'iconographie : Dr Yves-Marie Robin, Dr Armelle Renaud.

Je dédie ce travail

A Kamel qui m'a connue élève ingénieur et m'a épousée externe en médecine. Tu m'as soutenue dans ce projet fou de reprise d'études et dans tous mes autres projets fous d'ailleurs. Ton amour et ta confiance me donnent la force d'aller au bout de nos rêves. Merci pour nos deux adorables monstres et merci d'avoir supporté mes doutes et mes humeurs. Je nous souhaite de repousser toujours plus loin nos limites de bonheur.

A Emna et Néji, mes amoureux, vous ne me laissez pas beaucoup de répit, mais vous m'apportez tellement d'amour et de bonheur. Je vous aime mes chenapans.

A mes parents à qui je dois tout et sans qui rien n'aurait été possible. Vous m'avez appris l'importance des études et du travail. Vous m'avez soutenu même si vous n'étiez pas toujours d'accord. Vous m'avez accueilli de nouveau à la maison lorsque j'ai repris mes études. Aujourd'hui vous m'aidez à élever nos enfants et eux vous adorent. Je n'aurais jamais assez d'une vie pour vous montrer à quel point je vous aime et vous suis reconnaissante.

A Amel, ma sœur « jumelle », je ne sais pas ce que je deviendrais sans toi. Depuis toujours, je m'appuie sur toi, un peu trop sûrement. Quelles que soient les embûches, tu m'as toujours aidée à les affronter. Aujourd'hui, j'espère que tu trouveras le bonheur dans ta nouvelle vie. Je t'aime très fort grande sœur.

A mes sœurs Sonia, Kedija et Sarra et mon frère Nizar, je suis souvent impatiente et intolérante avec vous mais vous me supportez et je vous remercie. Vous êtes les meilleurs frère et sœurs possible, et les meilleurs tonton et tatas du monde.

A ma grand-mère qui ne sait probablement pas du tout ce que je fais mais qui est le pilier de notre famille. Merci de m'avoir apporté tant d'amour toute mon enfance.

A ma belle-famille, merci de m'avoir accueilli parmi vous et merci pour tous les bons moments passés ensemble.

A mes amies ingénieures, Sonia, Lilia et Christine, il y a bientôt 10 ans, je vous annonçais mon changement de vie et nous avions beaucoup, beaucoup pleuré.

Aujourd'hui vous êtes toujours là et bien que les occasions soient plus rares, vous retrouver est toujours un plaisir immense.

A mes amis « passerelleux », Guillaume, Djibi, Nathalie, Juliette, nous avons souvent ri ensemble, nous avons parfois douté, mais nous nous sommes toujours soutenus et aidés. Je n'aurais jamais pu espérer trouver des amis plus précieux et sincères. Merci pour tout.

A Claire et David, mes chers amis toulonnais, votre amitié est indéfectible. Malgré la distance, vous êtes toujours là, à nous faire découvrir de nouveaux horizons.

A mes maîtres, dans l'ordre de mes rencontres, Pr Roy Saint-Georges, Pr Adenis, Eric Amela, Guillaume Carbonnelle, Thomas Ryckewaert, Farid El Hajbi, Alexandre Coutte, Pr Kzrisch, Pr Bonneterre, Géraldine Lauridant, M. Mirabel, Frédérique Vasseur, M. Coche, Jacques Fourquet, M. Pasquier, Florence Le Tinier, M. Ceugnart, Thomas Boulanger, Armelle Renaud, Benoit Renard, Hajer Jerraya, M. Tokarski, Louis Gras. Je vous remercie pour tous vos enseignements. J'ai pris un réel plaisir à travailler à vos côtés.

A mes co-internes, toutes ces années passées ensemble resteront d'excellents souvenirs. J'ai découvert des personnes merveilleuses, toujours prêtes à s'entraider. Merci pour tout, les amis.

A toute l'équipe du département de radiothérapie du COL, vous m'avez accueilli et m'avez donnée l'envie de poursuivre dans cette voie, je vous en remercie.

A toutes les personnes, médicales et paramédicales, que j'ai eu la chance de croiser durant mon internat. Merci pour vos apprentissages, votre aide, je garde un excellent souvenir de tous ces stages !

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
CNIL Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CONTICANET CONnective Tissue CAncer NETwork
CT Chimiothérapie
ESMO European Society of Medical Oncology
FNCLCC Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
GIST GastroIntestinal Stromal Tumor
GSF-GETO Groupe Sarcome Français - Groupe d'Etude des Tumeurs Osseuses
HHV-8 Herpes Human Virus 8 (Herpès Virus Humain 8)
HR Hazard Ratio
IC Intervalle de Confiance
INCa Institut National du Cancer
IRM Imagerie par Résonance Magnétique
IT Intervalle de Temps
MFS Myxofibrosarcome
MPNST Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques)
OMS Organisation Mondiale de la Santé
RRePS-TMV Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes des Tissus Mous et des Viscères
RT Radiothérapie
RTE Radiothérapie Externe
SG Survie Globale
SSRL Survie sans Récidive Locale
STM Sarcomes des Tissus Mous

TNM	Tumor Nodes Metastasis (Tumeur Ganglions Métastases)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

Table des matières

INTRODUCTION 2
I- Les sarcomes des tissus mous 2
A. Définition 2
B. Facteurs de risque de survenue 3
II- Les Myxofibrosarcomes 10
A. Généralités 10
B. Diagnostic 4
C. Stadification 7
D. Traitement de la maladie localisée 8
E. Facteurs de risques de récidive 16
III- Objectifs de l'étude 17
MATERIELS ET METHODES 18
I- Base de données clinico-biologiques Sarcomes 18
II- Recueil des données 19
A. Procédure des études rétrospectives du GSF-GETO 19
B. Constitution du recueil de données finalisé 20
C. Critères d'éligibilité 21
D. Critères de jugement 21
E. Données collectées 22
III- Analyse statistique 22
A. Description de la population 22
B. Facteurs pronostiques de récidive 23
IV- Aspects règlementaires 24
RESULTATS 25
I- Statistiques descriptives 25
A. Caractéristiques des patients 26
B. Caractéristiques tumorales 26
C. Caractéristiques liées au traitement 29
II- Données de survie 31
A. Survie Globale 31

B. Survie Sans Récidive Locale 31
C. Survie Sans Métastase 31
III- Facteurs pronostiques de récidive 32
A. Facteurs pronostiques de récidive locale 32
B. Facteurs pronostiques de maladie métastatique 35
DISCUSSION 40
I- Synthèse des résultats de l'étude 40
II- Comparaison de notre cohorte de patients avec les données de la littérature 40
A. Caractéristiques des patients 40
B. Caractéristiques liées à la tumeur 41
C. Caractéristiques liées au traitement 43
D. Données de survie 45
III- Comparaison des facteurs pronostiques de notre étude aux données de la littérature 47
A. Facteurs pronostiques de la survie sans récidive locale 47
B. Facteurs pronostiques de la survie sans métastase 49
C. Impact de la radiothérapie sur la survie sans récidive locale 51
D. Impact de la chimiothérapie sur la récidive locale 52
E. Facteurs pronostiques : résumé 52
IV- Limites de cette étude 53
CONCLUSION 55
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 56
ANNEXES 63

RESUME

Contexte : Les myxofibrosarcomes (MFS) sont associés à un taux important de récidive locorégionale et métastatique.

Objectif : L'objectif de cette étude est de décrire, au sein d'une population de patients issus d'une base de données rétrospective multicentrique, les échecs de la prise en charge des MFS et les facteurs de risque des récidives locales et métastatiques.

Méthode : Les données de 425 patients des 14 centres participants entre le 1er janvier 1996 et le 31 décembre 2015 ont été rétrospectivement analysés. Les critères d'inclusion étaient : patient ayant un MFS inclus dans la BCB-sarcomes entre le 1er janvier 1996 et le 31 décembre 2015, exérèse chirurgicale à prétention curative (MFS localisé) et âge > 18 ans. Les critères d'exclusion étaient : présence de métastases au diagnostic et exérèse chirurgicale R2 (résidu tumoral macroscopique). La survie globale (SG), la survie sans récidive locale (SSRL) et la survie sans métastase (SSM) ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier. Les facteurs pronostiques de récidives locale et métastatique seront recherchés à l'aide du test du Logrank pour les données catégorielles et du modèle de Cox univarié pour les données continues.

Résultats : L'âge médian au diagnostic est de 66 ans. Il s'agissait majoritairement de MFS des membres inférieurs (51,8 %). Les taux de résection R0 et R1 étaient respectivement de 66,1 % et 33,4 %. 65 % des patients ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante et 13 % ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante. Le suivi médian des patients était de 51 mois. Les taux de SG, de SSRL et de SSM à 5 ans étaient respectivement de 80,1 %, 67,3 % et 79,3 %. En analyse multivariée, l'âge (HR=1,026, p=0,030), la résection R1 versus R0 (HR=1,240, p=0,016) et la radiothérapie adjuvante (HR=0,046, p=0,001) sont associées à la récidive locale. Les facteurs pronostiques de métastases en analyse multivariée sont : la profondeur de la tumeur (HR=2,129, p=0,038), la taille tumorale (HR=1,005, p=0,001) et le grade tumoral (HR=1,975, p=0,001).

Conclusion : Nous avons retrouvé dans notre étude des facteurs pronostiques majeurs de contrôle local ainsi que des facteurs moins étudiés que ce soit pour le contrôle local ou pour la SSM. Cela confirme l'importance de la qualité de la chirurgie qui doit être la plus large possible, ainsi que celle de la radiothérapie adjuvante.

INTRODUCTION

Les tissus mous peuvent être définis comme les tissus non épithéliaux extra-squelettiques de l'organisme, à l'exclusion des viscères, du tissu lymphoïde et du système nerveux central. Ils sont donc représentés par les muscles striés, la graisse, les tissus fibreux, les vaisseaux et le système nerveux périphérique.
Cette thèse traite des myxofibrosarcomes (MFS), tumeurs appartenant à la catégorie des sarcomes des tissus mous. Il s'agit de tumeurs fibroblastiques malignes composées d'un stroma myxoïde variable, pléomorphes et ayant un aspect de prolifération vasculaire curvilinéaire (1).

I- Les sarcomes des tissus mous

A. Définition

Les sarcomes des tissus mous (STM) sont des tumeurs malignes rares représentant moins de 1% de l'ensemble des tumeurs malignes de l'Homme. Ils touchent assez souvent les sujets âgés, au-delà de 60 ans avec une prédominance masculine modérée. Ils sont de localisation ubiquitaire et de grande diversité morphologique : l'Organisation Mondiale de la Santé a défini plus de 50 sous-types de STM (1)
L'incidence annuelle exacte des STM est inconnue. Plusieurs tentatives d'estimation ont été menées sur la base d'analyses rétrospectives de registres des cancers, mais toutes ces études souffrent de biais méthodologiques. Il en résulte une sous-estimation de cette incidence. La meilleure estimation vient d'une étude faite en région Rhône-Alpes consistant en la récupération prospective systématique entre mars 2005 et février 2007 de tous les blocs tumoraux avec un diagnostic formel ou une suspicion de sarcome sur une période de deux ans auprès des 158 pathologistes des secteurs public et privé, avec relecture systématique des lames (2). 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. Le ratio

d'incidence homme:femme global était de 1,3:1. L'âge médian au diagnostic est de 60 ans avec des extrêmes allant de 0 à 92 ans.

Les léiomyosarcomes et les liposarcomes sont les deux histologies les plus fréquentes des STM, le liposarcome étant l'histologie la plus fréquente au niveau des membres et du tronc (3). Les localisations tumorales sont : les extrémités (59%), la tête et le cou (6,5%), le tronc (18,7%), le rétropéritoine, l'abdomen et le pelvis (14,6%) (4).

Sarcomes	n	%
Liposarcomes	1092	25,2
Sarcomes indifférenciés	947	21,8
Léiomyosarcomes	741	17,1
Myxofibrosarcomes	**252**	**5,8**
Angiosarcomes	219	5,0
Rhabdomyosarcomes	215	5,0
Synovialosarcomes	183	4,2
MPNST	115	2,6
Autres	577	13,3

Tableau 1 : Répartition des principaux sous-types histologiques de sarcome des tissus mous en France (classification OMS 2002)

La survie globale à 5 ans chez les patients présentant un STM est de 50 à 60 % quels que soient le stade et le type histologique (5), avec un risque de récidive locale entre 8 et 22% (6). 30 à 40% des patients vont développer une maladie métastatique. La diffusion métastatique est le plus souvent hématologique. Les métastases ganglionnaires sont rares (<5%). Le taux de mortalité se situe quant à lui entre 20 et 45%.

B. Facteurs de risque de survenue

Dans la majorité des cas, le sarcome apparait de façon sporadique, sans qu'aucun facteur de risque ne soit retrouvé (3).

Cependant, certaines maladies génétiques sont associées à un risque accru de survenue d'un sarcome : 1 à 2% des sarcomes des tissus mous interviennent chez

des patients prédisposés génétiquement. La plus fréquente, la neurofibromatose de von Recklinghausen (mutation du gène nf1), augmente de 10% le risque de développer une tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (7). On peut également citer le syndrome de Li-Fraumeni, causé par des mutations du gène p53, qui est caractérisé par une incidence augmentée de sarcomes (8).

Parmi les facteurs de risque environnementaux, celui qui est le plus clairement identifié est l'antécédent d'exposition aux radiations ionisantes, notamment la radiothérapie. Les sarcomes radio-induits surviennent au moins 3 ans après la fin du traitement et dépendent de la dose reçue par le patient. Leur incidence va de 0.03% à 0.2%, cette incidence augmentant avec le temps (9). Dans une étude de Brady et al., les histologies de STM radio-induits les plus fréquemment retrouvées sont l'histiocytome fibreux malin (16%) et l'angiosarcome (15%). La plupart de ces tumeurs sont de haut grades (87%) (10).

Le deuxième facteur environnemental formellement associé aux sarcomes est un facteur professionnel, utilisé dans l'industrie du plastique : le chlorure de vinyle. Il est plus spécifiquement responsable d'angiosarcome hépatique et peut donner lieu en cas de maladie avérée à une déclaration en maladie professionnelle (tableau 52 du régime général) (8). Il existe d'autres facteurs professionnels contenus dans certains herbicides et pesticides pour lesquels les preuves sont moins claires (dioxine, phénoxy-herbicide, chlorophénol, arsenic) (11).

Enfin, certains virus sont connus pour augmenter le risque de sarcome. Ainsi, il existe un lien clairement établi entre sarcome de Kaposi et Herpès Virus Humain 8 (HHV-8), avec un hasard ratio de 5,04 et une probabilité de développer un sarcome de Kaposi estimée à 49,6% à 10 ans chez les patients infectés par ce virus HHV-8 (12). Le virus Epstein Barr (EBV) est également associé à un risque plus élevé de leiomyosarcome chez les patients ayant le SIDA, transplantés ou chez les enfants ayant un déficit immunitaire congénital (13).

C. Diagnostic clinique des STM

Les STM se présentent souvent avec des signes aspécifiques. Comme cela a été décrit dans plusieurs études (15,16,22,23), le patient souffre le plus souvent de l'apparition d'une masse solide, asymptomatique, indurée et rapidement progressive,

se situant le plus souvent au niveau des extrémités. Elle peut plus rarement s'accompagner de douleurs.
La taille de la tumeur au diagnostic varie selon le site ; les tumeurs de la tête et du cou sont habituellement plus petites car elles sont plus rapidement symptomatiques.
Les STM se développent à partir d'un tissu de soutien puis ont un mode d'expansion par poussée centrifuge, en infiltrant la pseudo-capsule mais très rarement les structures adjacentes, contrairement aux carcinomes. Ainsi, les symptômes ressentis par le patient sont dépendants du site tumoral et sont la conséquence de la pression exercée sur les structures adjacentes : paresthésies, œdème distal, signes fonctionnels urinaires… (24). Il existe par ailleurs d'autres critères devant alerter le clinicien : la taille de la masse ainsi que sa localisation profonde.

Devant l'ensemble de ces caractéristiques, le patient doit être envoyé dans un centre de référence pour une prise en charge adaptée. En effet, les STM sont des tumeurs rares et en conséquence de cette rareté elles entraînent des problèmes tels qu'un diagnostic erroné, voire un traitement inadapté. En France, il existe un réseau de centres experts nationaux, « NetSarc », permettant d'améliorer la prise en charge des patients aux divers temps de leur maladie (25). Ainsi, il a été démontré dans une étude française menée par Mathoulin-Pélissier et al., évaluant l'application des recommandations de l'ESMO, que 20 % des patients avaient été opérés d'un sarcome profond sans imagerie préopératoire et que 48 % n'avaient pas de diagnostic histologique connu au moment de leur chirurgie (26).

D. Imagerie des STM

1. Echographie avec doppler

Examen de première intention et d'orientation, très sensible mais peu spécifique, l'échographie avec doppler permet de déterminer la localisation superficielle ou profonde et d'éliminer une lésion bénigne typique (kyste épidermoïde, lipome, lésion vasculaire…). Les critères devant alerter sont une masse hypoéchogène bien ou mal limitée, de taille supérieure à 3 cm, avec hyperémie en Doppler couleur (cf. figure 2),

et localisation sous-aponévrotique. L'échographie permet en outre de guider les prélèvements biopsiques percutanés (27).

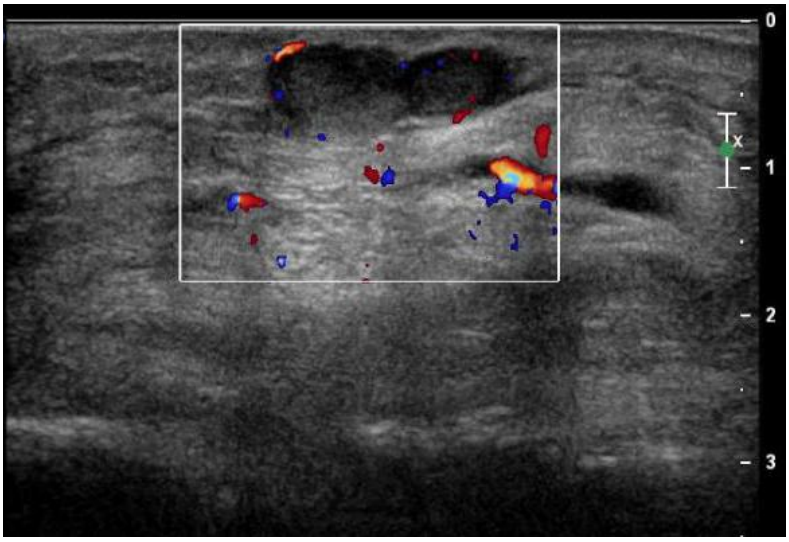

Figure 1 : Echographie avec doppler d'une récidive de myxofibrosarcome

2. Tomodensitométrie

La tomodensitométrie est indiquée dans le bilan d'extension, notamment à la recherche de métastases thoraciques ainsi qu'en cas de contre-indication à la réalisation d'une Imagerie par Résonance Magnétique.

3. Imagerie par Résonance Magnétique

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est l'examen de référence pour le diagnostic car il permet de préciser les limites de la lésion, les loges envahies et les rapports avec les structures vasculo-nerveuses.

E. Diagnostic anatomopathologique

Le diagnostic anatomopathologique peut être obtenu de deux façons :

- En cas de tumeur superficielle de petite taille (<3 cm, en l'absence d'extension aux fascias) : biopsie exérèse en monobloc, sans effraction tumorale et sans effraction de l'aponévrose sous-jacente (pour laquelle une reprise chirurgicale serait aisée si jamais cette lésion correspondait à un sarcome).
- Dans les autres cas : microbiopsie percutanée échoguidée.

Ce geste doit être réalisé dans un centre de référence par des praticiens expérimentés, après discussion du dossier par une équipe multidisciplinaire (33) :

- Le trajet de la biopsie est discuté avec le chirurgien amené à réaliser l'exérèse en cas de sarcome pour ne pas compromettre l'exérèse ultérieure (généralement de bas en haut dans l'axe du membre),
- Le point de ponction est repéré par tatouage à la peau (en vue de l'exérèse du trajet biopsique lors de la chirurgie ultérieure) uniquement en cas de point de ponction inhabituellement à distance de la tumeur,
- Elle est réalisée sous contrôle échographique afin de prélever les zones tissulaires les mieux représentatives de la tumeur et d'éviter de ne prélever que de la nécrose
- Elle est réalisée à l'aide d'aiguille de gros calibre (16 G ou 14 G)
- Prélèvement de plusieurs carottes (au moins 3) par le même orifice.

F. Stadification

Une fois que le diagnostic de STM est établi sur les biopsies, un bilan doit être réalisé afin de déterminer l'extension de la maladie. Ce bilan comprend systématiquement un scanner thoracique, le poumon étant le site privilégié des métastases.

La stadification des STM est impérative pour la bonne prise en charge du patient et pour aider à établir un pronostic sur lequel la décision thérapeutique sera basée.

Les STM étant une entité très hétérogène, aucune classification n'a à ce jour prouvé son efficacité.

Les stadifications existantes sont en pratique peu utilisées car n'étant pas assez discriminantes pour le pronostic des patients et nécessitent d'être améliorées. Nous pouvons citer celle de l'AJCC qui associe le grade histologique de la FNCLCC et la classification TNM 2010 (Cf. Annexe 1).

G. Traitement de la maladie localisée

1. Traitement chirurgical

La chirurgie est le traitement standard des sarcomes des tissus mous localisés. Elle doit être réalisée par un chirurgien spécialisé des sarcomes car la qualité de l'exérèse est un facteur pronostique majeur pour le patient.

Ainsi, la chirurgie doit avoir 2 objectifs :

- 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). La tumeur doit alors être enlevée en monobloc sans être vu (entourée de tissu sain). Les orifices de drainage et les cicatrices de biopsies éventuelles doivent être reséqués
- 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. Les MFS présentant un taux important de récidive local, ils doivent bénéficier d'un traitement local agressif (40).

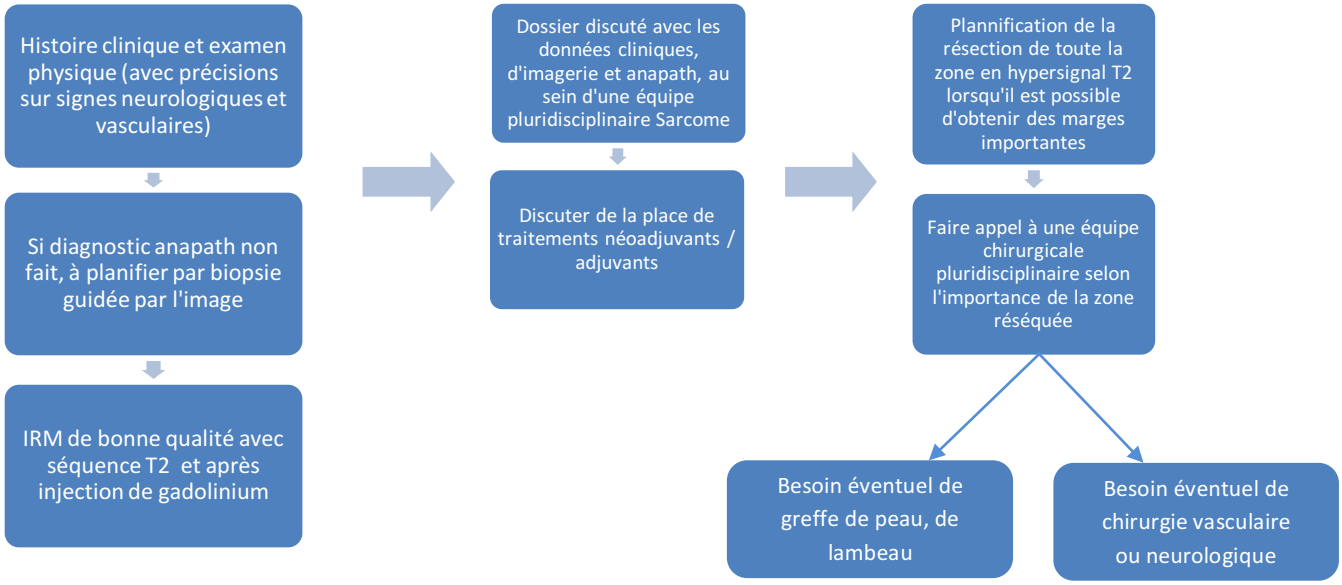

Figure 2 : Planification de la chirurgie

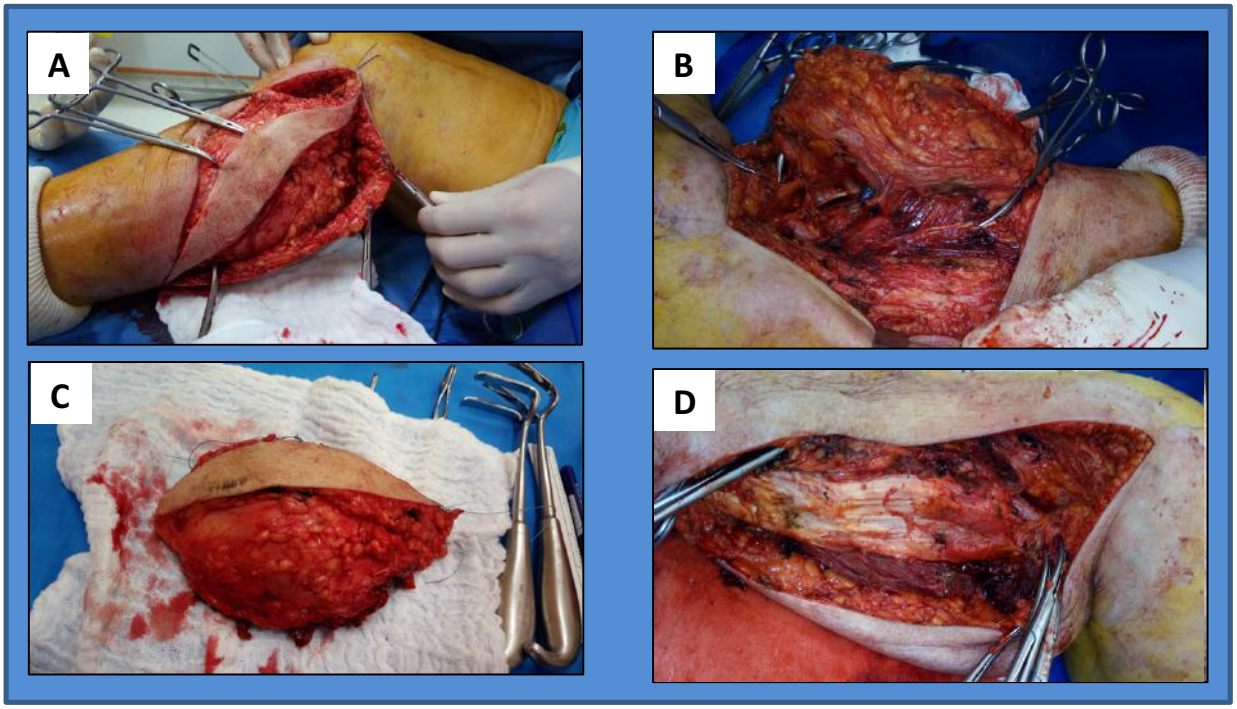

Figure 3 : Exérèse large d'un MFS de la jambe droite.

Légende : A : exérèse monobloc de la tumeur qui n'est pas vue et entourée de tissu sain. B : Incision musculaire postérieure. C : Pièce d'exérèse versant cutané. D : Lit opératoire

2. Radiothérapie

De manière générale, pour les sarcomes des tissus mous, le rôle de la radiothérapie en association à la chirurgie a été validée après la publication de deux essais prospectifs randomisés. Ces essais avaient comparé la chirurgie conservatrice seule à la chirurgie associée à la radiothérapie (curiethérapie et radiothérapie externe) (41,42).

Ces deux études ont montré que la radiothérapie améliorait le contrôle local lorsqu'elle était combinée à la chirurgie conservatrice.

Cependant, l'intérêt de la radiothérapie n'a jamais été démontré ni en terme de survie (spécifique ou globale), ni en terme de récidive métastatique (43).

Y a-t-il alors un intérêt à réaliser ce traitement lorsque l'on connaît les risques de toxicité tardive ?

Plusieurs études suggèrent que pour les STM de petites tailles (≤ 5 cm), la chirurgie conservatrice seule est suffisante (44–46).

Les recommandations actuelles préconisent la radiothérapie pour les tumeurs profondes de taille > 5 cm et de haut grade (Grades 2 et 3). Dans les autres cas, ce traitement doit être discuté et validé en réunion de concertation pluridisciplinaire (33) :

Caractéristiques tumorales	Indication standard	A discuter
Grade 1 et superficiel	Exérèse large	
Grade 1, profond, ≤ 5 cm	Exérèse large	
Grade 1, profond, > 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	

Tableau 2 : Recommandations actuelles de radiothérapie

Légende : RT = Radiothérapie

3. Chimiothérapie

En situation adjuvante, la chimiothérapie n'est pas recommandée de façon standard dans le traitement des STM localisés, en raison des résultats contradictoires des essais randomisés (33).

II- Les Myxofibrosarcomes

A. Généralités

Anciennement connu comme le variant myxoïde des histiocytomes fibreux malins, le myxofibrosarcome (MFS) est à présent une entité histologique à part entière (14).
Le MFS est un des sarcomes les plus fréquents du sujet âgé, la majorité des patients ayant entre 50 et 70 ans (15,16). Il est développé le plus souvent au niveau des extrémités. Il survient plus volontiers au niveau du derme et des tissus sous-cutanés plutôt qu'au niveau des tissus plus profonds.

La tumeur est composée de nodules gélatineux correspondant histologiquement à des cellules tumorales non-cohésives souvent fusiformes mais pouvant également être arrondies ou stellaires. Une matrice myxoïde composée d'acide hyaluronique est également présente, au moins de manière focale.

La caractéristique la plus importante pour le diagnostic est l'aspect vasculaire composé de petits capillaires curvilinéaires avec une accentuation de cellules tumorales périvasculaires et une importante infiltration inflammatoire (17).

Les MFS se caractérisent par un grand taux de récidive locale, allant de 32 à 60% selon les séries. Ils ont tendance à s'étendre microscopiquement le long des plans aponévrotiques ou entre les fibres musculaires malgré l'aspect macroscopiquement circonscrit, ce qui peut être une des raisons expliquant ces grands taux de récidives (17–20).

Les MFS sont des tumeurs de bon pronostic comparés à d'autres STM ; le risque global de développer des métastases se situe entre 20% et 25% (21).

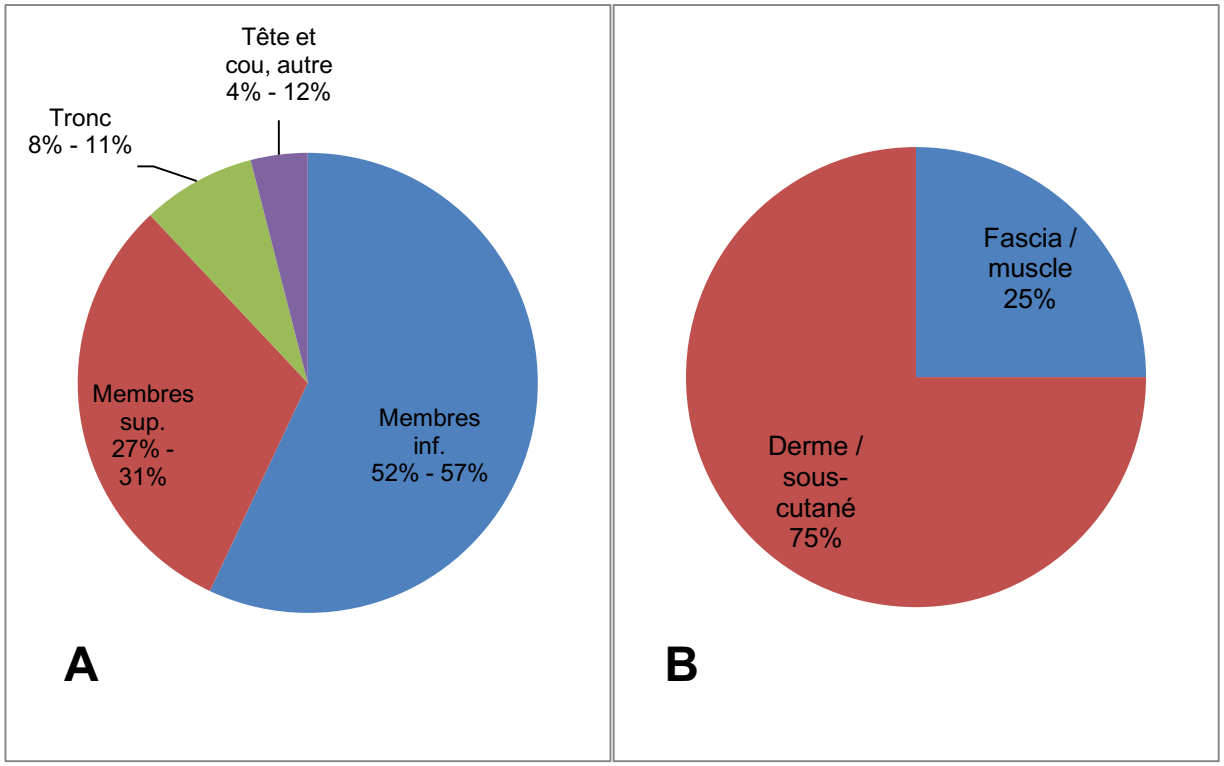

Figure 4 : Distribution des Myxofibrosarcomes par site (A) et par profondeur (B) (16)

B. Les MFS en imagerie

Les lésions de myxofibrosarcome apparaissent en imagerie comme des masses solides, larges, pouvant être superficielles ou profondes sans caractéristique spécifique.

Comme décrit précédemment, l'échographie est un examen d'orientation mais c'est l'IRM qui reste l'examen de référence.

En IRM, l'aspect dépend de la quantité de tissu fibreux, de tissu myxoïde, de nécrose et d'hémorragie. Le plus souvent, la masse est d'intensité intermédiaire en pondération T1 et se rehausse de manière intense et souvent hétérogène après injection, avec une hétérogénéité de signal en T2 (28,29), hétérogénéité qui est due à la double composante myxoïde (hyperT2) et fibreuse (hypoT2), en proportion variable.

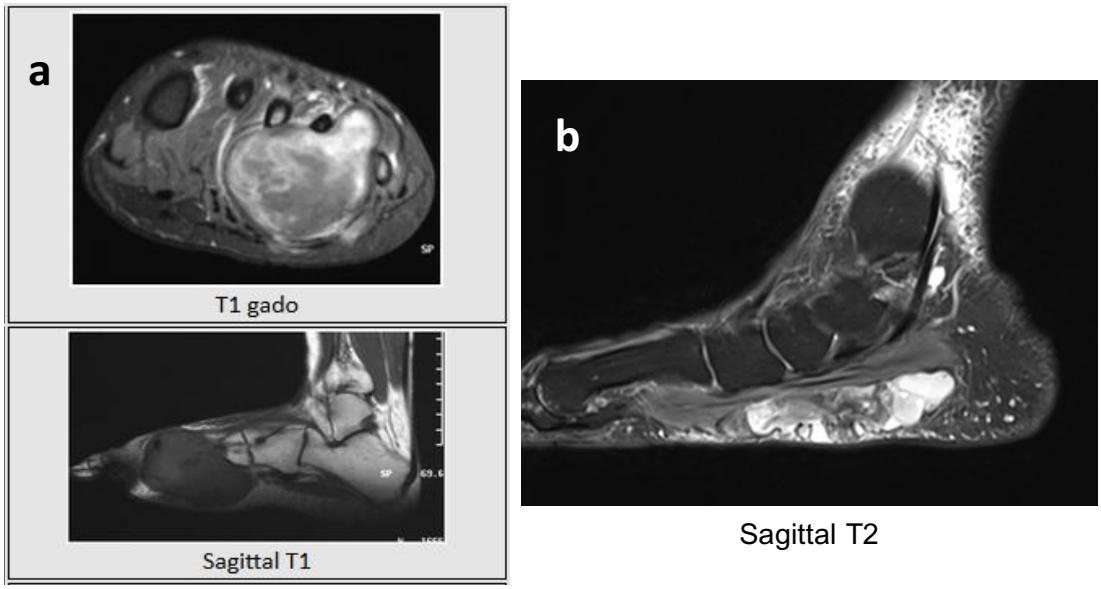

Figure 5 : a) Masse tissulaire des parties molles, aux limites nettes, développée dans les fascias et muscles interosseux des 3e et 4e espaces intermétatarsiens, de signal bas en T1 présentant un intense rehaussement inhomogène après injection de gadolinium. Myxofibrosarcome de bas grade.

b) Masse tissulaire des parties molles ayant un signal hétérogène en pondération T2, reflet de la double composante, myxoïde en hypersignal T2 et fibreuse en hyposignal T2

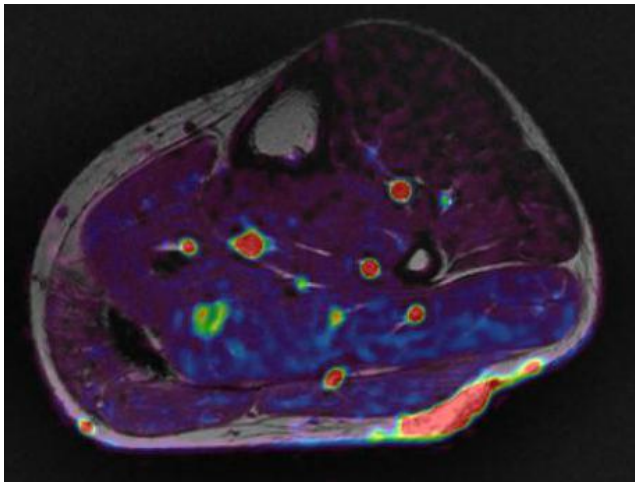

Figure 6 : IRM de perfusion d'une récidive de myxofibrosarcome

L'IRM permet aussi de préparer l'intervention chirurgicale en essayant de déterminer l'extension tumorale le long des plans aponévrotiques et ainsi tenter d'obtenir une résection complète. Le MFS peut infiltrer les fascias adjacents, se traduisant par un hypersignal T2 avec prise de contraste linéaire, appelé « tail sign » ou « queue de comète » (30) :

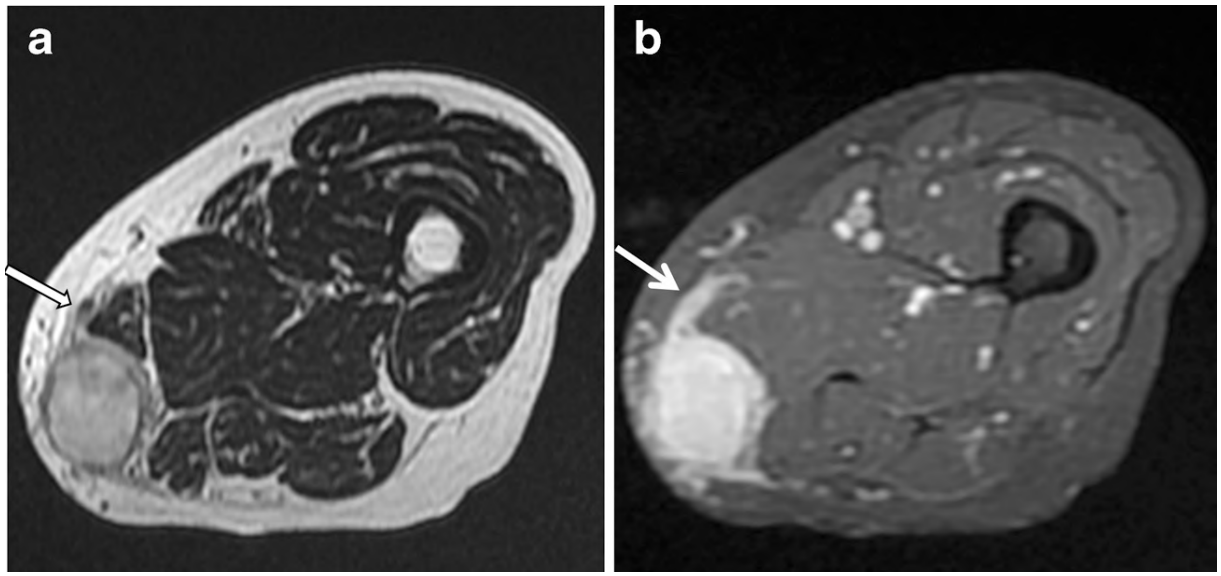

Figure 7 : Femme de 79 ans avec myxofibrosarcome de la cuisse gauche – a) Image en pondération T2 montrant une hyperintensité d'une masse des tissus mous très myxoide – b) Image en pondération T1 avec saturation de la graisse après injection de gadolinium identifiant une extension le long du plan aponévrotique à partir de la masse = « signe de la queue »

Ce « tail sign» est présent dans 64 à 77 % des MFS (31).
La présence en IRM de cet aspect infiltratif augmenterait le risque de récidive local (32).
En conclusion, les éléments importants à décrire à l'issue du bilan d'imagerie sont :

- La taille tumorale dans les trois plans,
- Le caractère superficiel ou profond de la lésion ainsi que les loges envahies déterminant les possibilités d'exérèse de première intention,
- Les rapports vasculo-nerveux, osseux ou articulaires,
- La présence ou non d'un « tail sign» (27).

C. Diagnostic anatomopathologique des MFS

Les objectifs de l'anatomopathologie sont de poser le diagnostic de myxofibrosarcome et d'apporter certaines informations pronostiques qui aideront à définir la stratégie thérapeutique et le suivi du patient.

Le diagnostic anatomopathologique se base sur la présence de zones myxoïdes dans un sarcome sans ligne de différenciation spécifique. La proportion de zones myxoïdes requises pour poser le diagnostic de myxofibrosarcome reste discutée. Certains exigent 50% du volume tumoral. Pour d'autres auteurs, 10% de plages myxoïdes typiques sont suffisants (16).
En ce qui concerne l'architecture générale, il s'agit de tumeurs multinodulaires, souvent mal délimitées. On observe souvent une alternance entre zones myxoïdes (composées d'acide hyaluronique) et zones plus densément cellulaires. La vascularisation est abondante, sous forme de capillaires arciformes, aux parois épaisses, « ébouriffées », avec présence de cellules tumorales et inflammatoires qui semblent s'en détacher. Les cellules, fusiformes ou stellaires, possèdent un noyau hyperchromatique. Des mitoses sont habituellement identifiées. Dans les zones myxoïdes on peut observer des cellules à cytoplasme vacuolisé pouvant faire évoquer des lipoblastes. Il s'agit en fait de vacuoles de mucine (colorées par le bleu alcian), souvent mal limitées, ne déformant pas le noyau. Les zones plus cellulaires, pléomorphes, présentent un aspect peu spécifique de type « histiocytofibrome malin

». Il existe fréquemment une composante inflammatoire associée (lymphocytes, plasmocytes, histiocytes).

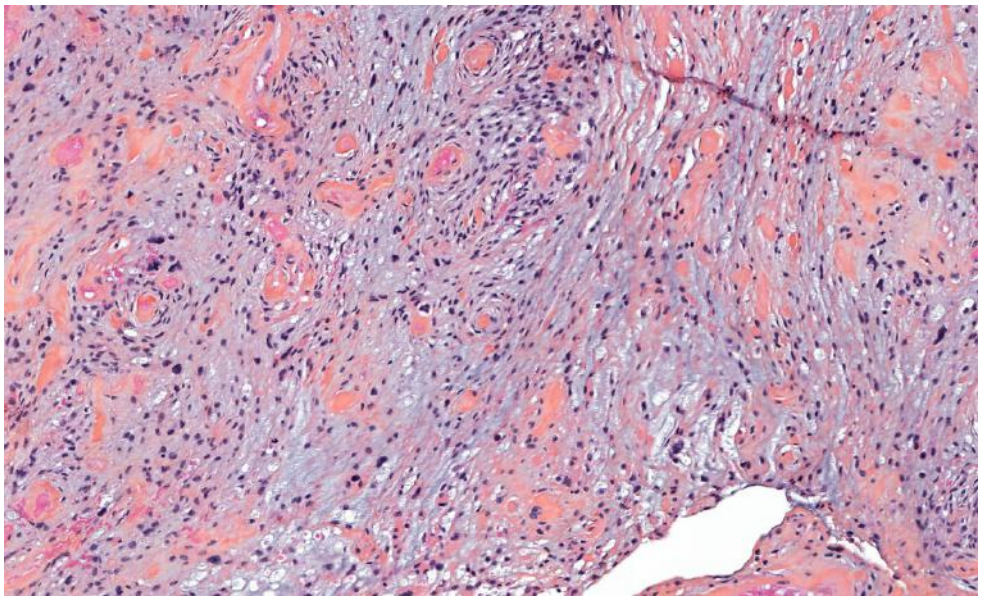

Figure 8 : Aspect histologique d'un myxofibrosarcome (technique de coloration standard après fixation formolée) : alternance de zones myxoïdes (coloration bleutée pâle) et de zones fibreuses (coloration orangée) ; les cellules tumorales sont dotées de noyaux denses hyperchromatiques.

Le myxofibrosarcome fait partie du groupe de sarcomes ayant des altérations génétiques complexes et peu spécifiques. Les aberrations chromosomiques sont le plus souvent des déséquilibres génomiques impliquant la perte de 6p et le gain de 6q et de 12q (34,35).

En ce qui concerne le profil d'expression immuno-histochimique, là encore, il est peu spécifique. Les marqueurs recherchés seront : EMA, actine musculaire lisse, S100, CD34, Ki67, MUC4.

CD 34 marque de nombreux types de sarcomes et sa positivité est un bon indicateur qu'il ne s'agit pas d'un carcinome.

Les MFS de bas grade auront un profil immuno-histochimique CD34+/-, MUC4-, Ki67 bas (identique aux myxomes) (36).

Des études se sont intéressées aux biomarqueurs tels que MET (37), EZRIN (38) ou CD109 (39) pouvant prédire l'agressivité du MFS, mais les résultats de ces études ne sont pas définitifs.

Les principaux diagnostics différentiels sont : le liposarcome dédifférencié, la fasciite nodulaire myxoïde, le myxome intramusculaire, le liposarcome myxoïde et liposarcome pléomorphe à fond myxoïde, le léiomyosarcome myxoïde et le sarcome fibroblastique myxoinflammatoire des extrémités.

Toute tumeur des tissus mous, qu'il existe ou non un doute diagnostique, doit bénéficier d'une deuxième lecture dans un centre de référence du réseau RRePS-TMV (Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes des tissus mous et des viscères) et être enregistrée dans la base de données nationale.

D. Facteurs de risques de récidive

Une des caractéristiques cliniques des MFS est la fréquence importante des récidives locales.
L'équipe de Kikuta a recherché des facteurs de risque de récidive dans le cadre d'une étude rétrospective. En analyse multivariée, le seul facteur retrouvé était la chirurgie non programmée et réalisée en-dehors de leur centre (47). Dewan et al ont retrouvé les mêmes résultats (48).
Les marges chirurgicales limites ou positives sont également associées à une augmentation du risque de récidive (32,49–55).
Enfin, une étude a mis en évidence qu'un âge supérieur à 65 ans serait corrélé à cette majoration de risque de récidive locale (55)
Sambri et al ont réalisé la même étude et n'ont retrouvé aucun facteur significativement corrélé au risque de récidive locale des myxofibrosarcomes en analyse multivariée bien qu'il semblerait qu'une marge R0 et une tumeur superficielle diminuent ce risque (56).
Lorsqu'il existe une récidive de MFS de bas grade, elle se fait sur un mode plus agressif avec un potentiel métastatique plus important (57).

III- Objectifs de l'étude

Comme décrit précédemment, les MFS sont associés à un taux important de récidive loco-régionale et métastatique.

A l'heure actuelle, il existe très peu d'études s'intéressant à cette pathologie, sa prise en charge et les facteurs de risque de récidive. Toutes présentent des effectifs assez faibles et donc des résultats limités.

L'objectif de cette étude est de décrire au sein d'une population de patients issus d'une base de données rétrospective multicentrique les échecs de la prise en charge des MFS et les facteurs de risque des récidives locales et métastatiques.

MATERIELS ET METHODES

I- Base de données clinico-biologiques Sarcomes

La population analysée dans cette étude provient d'une base de données rétrospective multicentrique européenne sur les tumeurs conjonctives établie en 1989. Il s'agissait alors de la constitution d'une cohorte de sarcomes des tissus mous (STM) de l'adulte pris en charge dans des centres spécialisés membres du Groupe Sarcome Français (GSF-GETO) qui avait pour objectif principal d'établir des facteurs pronostiques. En 2007 dans le cadre d'un réseau d'excellence européen (CONTICANET), ont été mises en place deux bases de données européennes dédiées aux STM et des viscères (Conticabase) et aux tumeurs stromales du tube digestif ou GIST (ConticaGIST). Enfin, sous l'impulsion de l'Institut national du cancer (INCa), trois réseaux de référence du sarcome (RRePS, ResOs, NetSarc) sont venues s'ajouter en 2010.
Au final, ces différentes bases de données ont été rassemblées en 2016 dans un entrepôt de données (Base Clinico-Biologique ou BCB-Sarcomes) qui compte au final les informations clinico-biologiques de plus de 60 000 patients.
Les objectifs principaux de la création de ces bases sarcomes sont de disposer d'un outil pour améliorer les connaissances et les pratiques dans ce domaine et également de constituer un modèle d'organisation des informations en cancérologie.
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.
D'un point de vue méthodologique :

- La collecte des données est organisée sur le plan national avec la participation d'une dizaine d'assistants de recherche clinique (ARC) et des pathologistes relecteurs. Ces données sont mises à jour en particulier en ce qui concerne

l'apparition de récidives, de métastases, de nouveaux traitements et de nouveaux échantillons ;

- Sur le plan réglementaire, la BCB Sarcome possède les autorisations CCTIRS et CNIL. Les données sont sécurisées avec des codes d'accès qui changent tous les 6 mois, un cryptage des données, une traçabilité des modifications et une sauvegarde quotidienne. Les données individuelles des patients sont accessibles en lecture et/ou en écriture avec deux règles de base : un professionnel de santé est propriétaire des données des patients de son centre et n'a accès qu'aux données individuelles des patients de son centre.

II- Recueil des données

A. 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 de novembre 2015.
- Soumission du synopsis de l'étude au GSF-GETO au mois de décembre 2015 puis validation par le conseil d'administration du GSF-GETO au mois de janvier 2016.
- Enregistrement de l'étude dans le module informatique « studies » de la BCB-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 Paoli-Calmettes 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, Hôpital Saint-Louis 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 mai 2016. (58)

598 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.

B. 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 janvier 2017 (par l'intermédiaire du référent sarcomes nommé par le GSF-GETO) afin d'obtenir son accord pour participer à cette collecte de données supplémentaires.

Nous avons obtenu une réponse positive de 14 Centres sur les 17 initiaux, portant le nombre de patients de 598 initialement à 529. Nous avons renvoyé à la personne chargée de collecter les données pour chaque centre (oncologue médicale, anatomo-pathologiste, radiothérapeute, attaché de recherche clinique) 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 2). Ces données et consignes étaient les mêmes pour chaque centre :

- 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.

- Nombre de cures de chimiothérapie.
- Date de début et de fin de chimiothérapie.
- Date de la première récidive loco-régionale.
- Date de la première récidive métastatique.

Les 14 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 janvier 2017 à août 2017. L'ensemble des bases de données a ensuite été compilé pour former le recueil de données finalisé portant sur 529 patients.

C. Critères d'éligibilité

1. Critères d'inclusion

- Patient ayant un Myxofibrosarcome inclus dans la BCB-sarcomes des 14 centres participants entre le 1er janvier 1996 et le 31 décembre 2015.
- Exérèse chirurgicale à prétention curative (MFS localisé).
- Age > 18 ans.

2. Critères d'exclusion

- Présence de métastases au diagnostic.
- Exérèse chirurgicale R2 (résidu tumoral macroscopique).

D. Critères de jugement

1. Objectif principal

L'objectif principal est la description des rechutes observées : rechutes loco-régionales (les rechutes au niveau du lit opératoire et du champ d'irradiation ainsi que les rechutes à distance du lit opératoire et du champ d'irradiation) et métastatiques.

2. Objectifs secondaires

<u>Données de survie</u>

Nous analyserons la survie globale, la survie sans rechute locale, la survie sans rechute régionale et la survie sans rechute métastatique.

Facteurs pronostiques

Nous rechercherons les facteurs pronostiques des rechutes loco-régionales et des rechutes métastatiques.

E. Données collectées

Nous avons collecté de façon systématique les données suivantes :

- Caractéristiques tumorales : taille, profondeur, localisation anatomique, atteinte musculaire, envahissement cutané, vasculaire ou nerveux, grade FNCLCC, compte mitotique, nécrose, différenciation, caractère multifocal, emboles vasculaires,
- Caractéristiques liées aux patients : âge, sexe, antécédents,
- Caractéristiques liées à la prise en charge : type de chirurgie réalisée, qualité de la résection, radiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante, chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante,
- Caractéristiques liées au suivi : récidive locale ou à distance, état lors du dernier contact.

III- 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 :

- Liés au patient (antécédents, sexe, âge).
- Liés à la tumeur (grade histologique ; taille tumorale ; profondeur ; localisation anatomique ; atteinte musculaire ; envahissement cutané, osseux et vasculo-nerveux ; grade FNCLCC ; multifocalité ; emboles vasculaires).
- Liés aux conditions de prise en charge et au traitement (délai avant la chirurgie, première chirurgie hors Centre, radiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante, dose totale de radiothérapie, chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante).

- Liés au suivi (récidive locale ou à distance)

B. Facteurs pronostiques de récidive

1. Analyse univariée

Les analyses de survie ont été réalisées selon les recommandations DATECAN.
Nous avons calculé la Survie Globale (SG) selon la méthode de Kaplan-Meier ; cette 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.
Nous avons ensuite calculé la Survie Sans Récidive Locale (SSRL) selon la méthode de Kaplan-Meier ; cette survie est définie comme l'intervalle entre le diagnostic histologique initial et la date de la récidive locale. Les données des patients perdus de vue ont été censurées.
Nous avons enfin calculé la Survie Sans Métastase (SSM) selon la méthode de Kaplan-Meier ; cette survie est définie comme l'intervalle entre le diagnostic histologique initial et la date de la récidive métastatique ou de la date du décès quel qu'en soit la cause. Les données des patients perdus de vue ont été censurées.

En analyse univariée, les facteurs pronostiques de récidives locale et métastatique seront recherchés à l'aide du test du Logrank pour les données catégorielles et du modèle de Cox univarié pour les données continues.

2. Analyse multivariée

Les facteurs significativement associés à la toxicité en analyse univariée au seuil de 5% sont ensuite analysés en multivariée (à l'aide du modèle de Cox) afin d'identifier les facteurs pronostiques indépendants.
L'impact des traitements néo-adjuvants et adjuvants est étudié à l'aide des analyses de survie stratifiées et du modèle de Cox.

IV- Aspects règlementaires

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 était de 529. 96 patients ont été exclus de l'analyse, portant le nombre total de patients analysés à 425, pour les raisons suivantes :

- 88 patients en double, c'est-à-dire inclus 2 fois ou plus dans la base pour la même tumeur,
- 15 patients diagnostiqués avant 1996,
- 1 patient avec atteinte ganglionnaire.

Ces 425 patients ont été inclus dans les 14 Centres participant à l'étude entre janvier 1996 et décembre 2015. 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 patient	Pourcentage
Bordeaux	122	28,7 %
Caen	7	1,6 %
Dijon	23	5,4 %
Lille	14	3,3 %
Lyon	102	24,0 %
Marseille IPC	15	3,5 %
Marseille La Timone	20	4,7 %
Nancy	7	1,6 %
Nantes	5	1,2 %
Nice	3	0,7 %
Paris	22	5,2 %
Toulouse	11	2,6 %
Tours	15	3,5 %
Villejuif	59	14,0 %
Global	425	100 %

Tableau 3 : Répartition des patients par Centre

A. Caractéristiques des patients

L'âge médian au diagnostic était de 66 ans (valeurs extrêmes 25 à 94 ans).

Paramètres		Nombre de patients	Pourcentage
Sexe	Homme	225	53,0 %
	Femme	200	47,0 %
Age	≤ 60 ans	134	31,5 %
	> 60 ans	291	68,5 %
Antécédent de cancer	Oui	50	11,8 %
	Non	372	88,2 %

Tableau 4 : Répartition des patients selon le sexe, l'âge et les antécédents de cancer

B. Caractéristiques tumorales

Dans notre série, les patients étaient majoritairement atteints au niveau du membre inférieur (51,8% des patients, cf. tableau 5). Les autres localisations anatomiques les plus fréquentes étaient le membre supérieur et le tronc.

Localisation anatomique	Nombre de patients	Pourcentage
Tête et cou	4	0,9 %
Tronc (profond)	10	2,3 %
Membre inférieur	220	51,8 %
Tronc (superficiel)	82	19,3 %
Tissu mou (non précisé)	5	1,2 %
Membre supérieur	104	24,5 %
Global	425	100 %

Tableau 5 : Répartition des patients selon la localisation anatomique

La taille de la tumeur primitive médiane était de 60 mm (valeurs extrêmes 0 à 390 mm).

Taille Tumorale en mm	Nombre de patients	Pourcentage
0 - 100	321	75,5 %
101 - 200	77	18,0 %
201 - 300	13	3,0 %
301 - 400	2	0,5 %
Données manquantes	12	3,0 %
Global	425	100 %

Tableau 6 : Répartition des patients selon la taille tumorale

Grade tumoral	Nombre de patients	Pourcentage
1	56	13,2 %
2	196	46,1 %
3	167	39,3 %
Données manquantes	6	1,4 %
Global	425	100 %

Tableau 7 : Répartition des patients selon le grade tumoral

Profondeur tumoral	Nombre de patients	Pourcentage
Superficiel	132	31,0 %
Profond	293	69,0 %
Global	425	100 %

Tableau 8 : Répartition des patients selon la profondeur tumorale

Atteinte musculaire	Nombre de patients	Pourcentage
Oui	167	39,0 %
Non	258	61,0 %
Global	425	100 %

Tableau 9 : Répartition des patients selon l'atteinte musculaire

Envahissement cutané	Nombre de patients	Pourcentage
Oui	189	44,0 %
Non	236	56,0 %
Global	425	100 %

Tableau 10 : Répartition des patients selon l'envahissement cutané

Multifocalité	Nombre de patients	Pourcentage
Oui	53	13,0 %
Non	372	87,0 %
Global	425	100 %

Tableau 11 : Répartition des patients selon le caractère multifocal

Nécrose tumorale (macroscopie)	Nombre de patients	Pourcentage
Pas de nécrose	224	52,7 %
Nécrose modérée	148	34,8 %
Nécrose majeure	15	3,5 %
Données manquantes	38	9,0 %
Global	425	100 %

Tableau 12 : Répartition des patients selon la nécrose tumorale

Micro-emboles vasculaires	Nombre de patients	Pourcentage
Oui	6	1,4 %
Non	379	89,2 %
Données manquantes	40	9,4 %
Global	425	100 %

Tableau 13 : Répartition des patients selon les micro-emboles vasculaires

Différentiation	Nombre de patients	Pourcentage
Bien différentié	2	0,5 %
Moyennement différentié	128	30,1 %
Dédifférencié	257	60,5 %
Données manquante	38	8,9 %
Global	425	100 %

Tableau 14 : Répartition des patients selon la différentiation tumorale

C. Caractéristiques liées au traitement

1. Traitement chirurgical

La médiane du nombre de chirurgies réalisées par patient était de 1 intervention chirurgicale (valeurs extrêmes 1 à 8 chirurgies).

Marge chirurgicale	Nombre de patients	Pourcentage
R0	281	66,1 %
R1	142	33,4 %
Données manquantes	2	0,5 %
Global	425	100 %

Tableau 15 : Répartition des patients selon les marges de résection à la 1ère intervention

Même si la chirurgie doit se faire impérativement dans un centre de référence, il arrive souvent que les patients soient dans un premier temps mal orientés. Cela a représenté dans notre étude 65 % des cas.

Lieu de prise en charge initiale	Nombre de patients	Pourcentage
Absence de chirurgie hors centre	149	35,1 %
Chirurgie hors centre	276	64,9 %
Global	425	100 %

Tableau 16 : Répartition des patients selon la réalisation ou non d'une intervention chirurgicale hors-centre

2. Radiothérapie

La dose de radiothérapie médiane était de 54 Gray (valeurs extrêmes 23 à 86 Gray).

Radiothérapie néo-adjuvante	Nombre de patients	Pourcentage
Oui	13	3,0 %
Non	412	97,0 %
Global	425	100 %

Tableau 17 : Répartition des patients selon la réalisation ou non d'une radiothérapie néo-adjuvante

Radiothérapie adjuvante	Nombre de patients	Pourcentage
Oui	278	65,0 %
Non	147	35,0 %
Global	425	100 %

Tableau 18 : Répartition des patients selon la réalisation ou non d'une radiothérapie adjuvante

3. Chimiothérapie

Le nombre de cycle de chimiothérapie médian était de 4 cycles (valeurs extrêmes 0 à 6 cycles).

Chimiothérapie adjuvante	Nombre de patients	Pourcentage
Oui	55	13,0 %
Non	370	87,0 %
Global	425	100 %

Tableau 19 : Répartition des patients selon la réalisation ou non d'une chimiothérapie adjuvante

Chimiothérapie néo-adjuvante	Nombre de patients	Pourcentage
Oui	28	7,0 %
Non	397	93,0 %
Global	425	100 %

Tableau 20 : Répartition des patients selon la réalisation ou non d'une chimiothérapie néo-adjuvante

II- Données de survie

A. Survie Globale

Le suivi médian des patients était de 51,0 mois (valeurs extrêmes 0,2 - 240,0 mois).

106 décès (24,8%) ont été observés parmi les 425 patients analysés. 91,5% de ces décès étaient secondaires au Myxofibrosarcome (97/106). La Survie Globale (SG) médiane n'avait pas été atteinte.

Les taux de Survie Globale à 2 ans et 5 ans étaient respectivement de 85,1% +/- 1,6 et 80,1% +/- 1,8.

La survenue d'une récidive locale n'avait pas eu d'influence sur la Survie Globale (Hazard ratio (HR) : 1,12 ; Intervalle de confiance (IC) 95% [0,970-1,255]; p=0,095).

La survenue d'une récidive métastatique était fortement associée à la Survie Globale (HR : 2,015 ; IC95% [1,760-2,233]; p<0,00001).

B. Survie Sans Récidive Locale

119 récidives locales ont été diagnostiquées sur les 425 patients analysés (27,9%).

Les taux de Survie Sans Récidive Locale (SSRL) étaient de 83,4% +/- 2,2 à 2 ans et de 67,3% +/- 2,3 à 5 ans. La médiane de SSRL n'avait pas été atteinte.

C. Survie Sans Métastase

85 récidives métastatiques ont été diagnostiquées sur les 425 patients analysés (19,9%).

Les taux de Survie Sans Métastase (SSM) étaient de 82,8% +/- 2,0 à 2 ans et de 79,3% +/- 2,1 à 5 ans. La médiane de SSM n'avait pas été atteinte.

La survenue d'une récidive locale était associée au risque de survenue d'une métastase (p=0,015).

III- Facteurs pronostiques de récidive

A. Facteurs pronostiques de récidive locale

1. Analyse univariée

Les paramètres significativement associés à la récidive locale en analyse univariée étaient (cf. tableaux 21 et 22) :

- L'âge (p=0,0001),
- La qualité de la résection (p=0,0001),
- La radiothérapie adjuvante (p=0,0001),
- La chimiothérapie adjuvante (p=0,023).

La radiothérapie adjuvante apportait un bénéfice en termes de survie sans récidive locale aussi bien après une résection R0 (p=0.002) qu'après une résection R1 (p=0.0001) (tableau 23).

Paramètres	N	RL	SSRL à 2 ans (%)	SSRL à 5 ans (%)	p
Femme	200	50	85,4 +/- 2,7	71,3 +/- 3,7	
Homme	226	69	79,6 +/- 2,9	62,8 +/- 3,9	0,4000
Pas d'antécédent de cancer	372	107	82,6 +/- 2,1	66,8 +/- 2,9	
Antécédent de cancer	50	11	81,7 +/- 5,9	68,4 +/- 8,6	0,6270
Age ≤ 60	134	44	83,7 +/- 1,9	68,1 +/- 3,7	
Age > 60	291	69	81,0 +/- 2,5	68,0 +/- 4,1	0,9880
Tête et cou	4	1	75,0 +/- 2,7	-	
Tronc (profond)	10	5	60,0 +/- 15,5	40,0 +/- 19,3	
Membre inférieur	220	56	87,6 +/- 2,4	69,1 +/- 3,7	
Tronc (superficiel)	82	20	80,4 +/- 4,7	75,0 +/- 5,4	
Membre supérieur	104	36	74,7 +/- 4,6	67,8 +/- 5,1	0,0791

Pas d'atteinte musculaire	258	81	80,0 +/- 2,7	63,9 +/- 3,5	
Atteinte musculaire	167	39	87,0 +/- 2,8	71,8 +/- 4,2	0,0533
Pas d'envahissement cutané	236	68	82,3 +/- 2,6	65,7 +/- 3,7	
Envahissement cutané	189	51	83,2 +/- 2,9	68,4 +/- 4,0	0,6021
Pas d'envahissement neuro-vasculaire	414	117	82,2 +/- 2	66,8 +/- 2,7	
Envahissement neuro-vasculaire	11	2	88,9 +/- 10,5	74,1 +/- 16,1	0,6027
Myxofibrosarcome superficiel	132	40	80,1 +/- 3,7	66,7 +/- 4,7	
Myxofibrosarcome profond	53	79	83,9 +/- 2,3	67,1 +/- 3,3	0,6122
Pas de multifocalité	372	98	83,1 +/- 2,1	69,2 +/6 2,9	
Multifocalité	53	20	80,4 +/- 5,6	57,3 +/- 7,4	0,1756
Grade 1	56	21	85,0 +/- 4,9	66,4 +/- 6,7	
Grade 2	196	54	82,8 +/- 2,9	68,7 +/- 3,9	
Grade 3	167	42	82,6 +/- 3,2	67,6 +/- 4,4	0,8881
Bien différentié	2	0	-		
Moyennement différentié	128	36	85,1 +/- 3,2	70,3 +/- 4,4	
Dédifférencié	257	64	81,9 +/- 2,6	67,5 +/- 3,7	0,5637
Pas de nécrose	224	57	86,7 +/- 2,4	72,9 +/- 3,4	
Nécrose modérée	148	42	78,7 +/- 3,7	64,0 +/- 4,8	
Nécrose majeure	15	2	90,9 +/- 8,7	79,0 +/- 13,0	0,2126
Absence de micro-embole	379	101	83,2 +/- 2,1	67,4 +/- 2,9	
Micro-emboles	6	2	66,7 +/- 27,2	33,3 +/- 27,0	0,3697
Résection R0	281	58	88,6 +/- 2,0	75,6 +/- 3,0	
Résection R1	142	60	71,7 +/- 4,0	51,6 +/- 5,0	
Résection R2	1	1	-	-	0,0001
Absence chirurgie extérieure	149	26	86,3 +/- 3,2	75,5 +/- 4,4	
Chirurgie extérieure	276	93	80,4 +/- 2,5	72.9 +/- 3.4	0.109
Pas radiothérapie adjuvante	147	63	66,5 +/- 4,2	52,0 +/- 4,8	
Radiothérapie adjuvante	278	56	71,7 +/- 4,0	75,5 +/- 3,1	0,0001
Pas radiothérapie néoadjuvante	412	116	83,0 +/- 2,0	66,9 +/- 2,9	
Radiothérapie néoadjuvante	13	3	70,7 +/- 14,3	-	0,8398
Pas chimiothérapie adjuvante	370	109	80,2 +/- 2,2	65,6 /- 2,9	
Chimiothérapie adjuvante	55	10	98,0 +/- 2,0	76,2 +/- 6,8	0,0231

Tableau 21 : Facteurs pronostiques de récidive locale en analyse univariée

Légende : N = Nombre de patients ; RL = Récidive locale ; SSRL = Survie sans récidive locale

Paramètres	HR	Intervalle confiance - 95%	p
Age	1,024	1,009-1,040	0,0010
Taille	1,001	0,997-1,004	0,6980
Mitoses	1,002	0,989-1,016	0,7611
Nombre de chirurgie	1,111	0,877-1,407	0,3822
Dose de radiothérapie	1,041	1,000-1,084	0,0598
Nombre de cycles de chimiothérapie	0,988	0,787-1,248	0,9188

Tableau 22 : Facteurs pronostiques de récidive locale en analyse univariée - Variables continues

Légende : HR = Hazard ratio

Marge	Radiothérapie adjuvante	N	RL	SSRL à 2 ans	SSRL à 5 ans	p
R0	Non	101	30	79,1 +/- 4,4	65,8 +/- 5,5	0,0020
	Oui	180	28	93,3 +/- 1,9	80,9 +/- 3,5	
R1	Non	45	32	40,5 +/- 7,8	23,3 +/- 7,4	0,0001
	Oui	97	28	86,0 +/- 3,8	65,2 +/- 5,9	

Tableau 23 : Impact de la radiothérapie adjuvante selon la qualité de la résection

Légende : N = Nombre de patients ; RL = Récidive locale ; SSRL = Survie sans récidive locale

2. Analyse multivariée

Les paramètres significativement associés à la récidive locale en analyse multivariée étaient (cf. tableau 24) :

- L'âge,
- La qualité de la résection,
- La radiothérapie adjuvante.

Paramètres	Hazard Ratio	Intervalle confiance - 95%	p
Age	1,026	1,003-1,049	0,030
R1 versus R0	1,240	1,004-1,820	0,016
Radiothérapie adjuvante	0,046	0,013-0,162	0,001
Chimiothérapie adjuvante	0,646	0,285-1,465	0,2967

Tableau 24 : Facteurs pronostiques de récidive locale en analyse multivariée

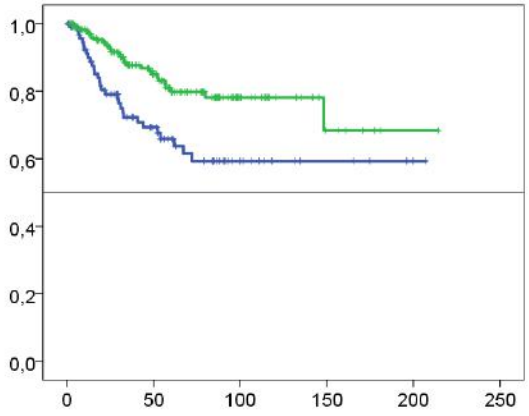

Figure 9 : Exérèse R0 : survie sans rechute locale avec (vert) et sans (bleu) radiothérapie périopératoire

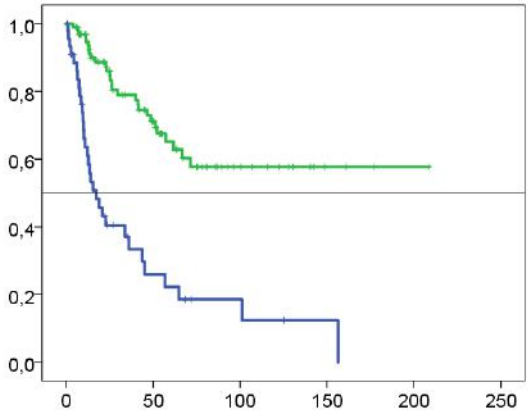

Figure 10 : Exérèse R1 : survie sans rechute locale avec radiothérapie (vert) et sans radiothérapie périopératoire

B. Facteurs pronostiques de maladie métastatique

1. Analyse univariée

En analyse univariée, les paramètres significativement associés à la survenue de métastases étaient (cf. tableaux 25 et 26) :

- L'atteinte musculaire (p=0.027),
- La taille tumorale (p=0.001),
- La profondeur de la tumeur (p=0.001),
- Le compte mitotique (p=0.007),
- Le grade tumoral (p=0.001),
- La nécrose (p=0.001),
- La radiothérapie adjuvante (p=0.001).

Paramètres	N	RM	SSM à 2 ans (%)	SSM à 5 ans (%)	p
Femme	200	35	88,2 +/- 2,4	81,1 +/- 3,1	
Homme	225	40	84,5 +/- 2,5	77,2 +/- 3,1	0,2045
Pas d'antécédent de cancer Antécédent	372	74	85,7 +/- 1,9	79,1 +/- 2,3	
de cancer	50	10	87,0 +/- 4,9	-	0,9701
Age ≤ 60	134	21	90,0 +/- 5,0	83,3 +/- 5,8	0,0009
Age > 60	291	62	79,2 +/- 2,1	70,8 +/- 4,0	
Tête et cou	4	-	-	-	
Tronc (profond)	10	2	-	-	
Membre inférieur	220	47	84,5 +/- 2,6	77,1 +/- 3,2	0,5991
Tronc (superficiel)	82	17	83,9 +/- 4,3	77,2 +/- 5,1	
Membre supérieur	104	19	87,7 +/- 3,3	83,0 +/- 3,9	
Pas d'atteinte musculaire	258	43	88,9 +/- 2,0	82,4 +/- 2,6	0,0271
Atteinte musculaire	167	42	81,9 +/- 3,2	73,4 +/- 3,8	
Pas d'envahissement cutané	236	56	85,7 +/- 2,4	76,4 +/- 3,1	
Envahissement cutané	189	29	85,5 +/- 3,7	82,4 +/- 3,0	0,0569
Pas d'envahissement neuro-vasculaire	414	82	85,9 +/- 1,9	79,5 +/- 2,2	
Envahissement neuro-vasculaire	11	3	76,2 +/- 14,8	57,1 +/- 19,9	0,2956
Myxofibrosarcome superficiel	132	13	88,9 +/- 2,8	-	
Myxofibrosarcome profond	293	73	82,9 +/- 2,3	74,4 +/- 2,9	0,0012
Pas de multifocalité	372	74	86,3 +/- 1,9	79,4 +/- 2,3	
Multifocalité	53	11	83,8 +/- 5,3	79,5 +/- 5,8	0,7170
Grade 1	56	4	97,2 +/- 2,7	97,3 +/- 2,7	
Grade 2	196	35	92,1 +/- 2,0	82,5 +/- 3,0	
Grade 3	167	46	74,3 +/- 3,6	67,2 +/- 4,1	0,0011
Bien différentié	2	0	-	-	
Moyennement différentié	128	23	90,0 +/- 2,7	79,7 +/- 4,1	
Dédifférencié	257	56	82,2 +/- 2,6	76,4 +/- 2,9	0,3902
Pas de nécrose	224	28	93,1 +/- 1,8	86,3 +/- 2,6	
Nécrose modérée	148	48	73,1 +/- 3,9	58,4 +/- 4,9	
Nécrose majeure	15	2	83,3 +/- 10,8	-	0,0010
Absence de micro-embole	379	74	87,0 +/- 5,4	83,5 +/- 6,2	
Micro-emboles	6	3	85,8 +/- 19,0	79,2 +/- 23,0	0,0891
Résection R0	281	54	86,1 +/- 2,2	79,1 +/- 2,7	
Résection R1	142	30	83,6 +/- 3,3	79,5 +/- 3,7	
Résection R2	1	1	-		0,2167
Absence chirurgie extérieure	149	36	81,0 +/- 3,4	79,2 +/- 3,6	
Chirurgie extérieure	276	49	97,3 +/- 1,0	89,4 +/- 1,1	0.064

Pas radiothérapie adjuvante	147	17	93,7 +/- 2,1	88,5 +/- 3,1	
Radiothérapie adjuvante	278	68	82,0 +/- 2,4	74,3 +/- 2,9	0,0033
Pas de radiothérapie néoadjuvante	412	80	87,5 +/- 1,7	79,6 +/- 2,2	
Radiothérapie néoadjuvante	13	5	82,5 +/- 11,3	58,7 +/- 16,9	0,0844
Pas chimiothérapie adjuvante	370	74	85,3 +/- 1,9	79,6 +/- 2,3	
Chimiothérapie adjuvante	35	11	90,2 +/- 4,3	78,7 +/- 6,1	0,6355

Tableau 25 : Facteurs pronostiques de métastases en analyse univariée
Légende : N = Nombre de patients ; RM = Récidive métastatique ; SSM = Survie sans métastase

Paramètres	Hazard ratio	Intervalle de confiance-95%	P
Age	1,014	0,997-1,031	0,1050
Taille	1,007	1,004-1,010	0,0001
Mitoses	1,016	1,004-1,027	0,0071
Nombre de chirurgie	1,012	0,889-1,230	0,8012
Dose de radiothérapie	1,046	1,007-1,086	0,0221
Nombre de cycles de chimiothérapie	1,088	0,850-1,393	0,5043

Tableau 26 : Facteurs pronostiques de récidive métastatique en analyse univariée - Variables continues

2. Analyse multivariée

En analyse multivariée, les paramètres significativement associés à la survenue de métastases étaient (cf. tableau 27) :

- La profondeur de la tumeur,
- La taille tumorale,
- Le grade tumoral.

Paramètres	Hazard ratio	Intervalle de confiance-95%	p
Atteinte musculaire	0,961	0,570-1,622	0,987
Myxofibrosarcome profond	2,129	1,034-4,384	0,038
Grade 3 versus Grade 2-1	1,975	1,371-2,844	0,001
Taille	1,005	1,002-1,008	0,001
Age > 60 ans	1,568	0.903-2.710	0,123
Radiothérapie adjuvante	1,564	0,903-2,710	0,111

Tableau 27 : Facteurs pronostiques de métastases en analyse multivariée

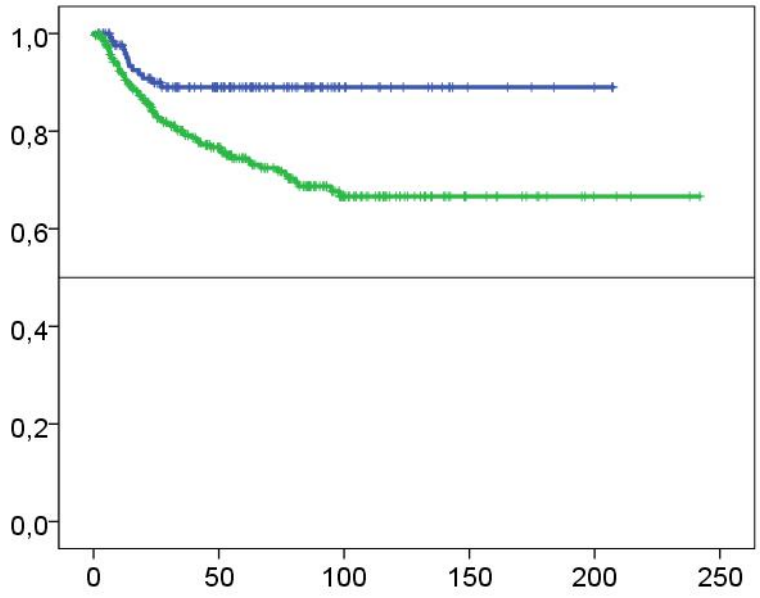

Figure 11 : Survie sans rechute métastatique : en vert les tumeurs profondes et en bleue les tumeurs superficielles

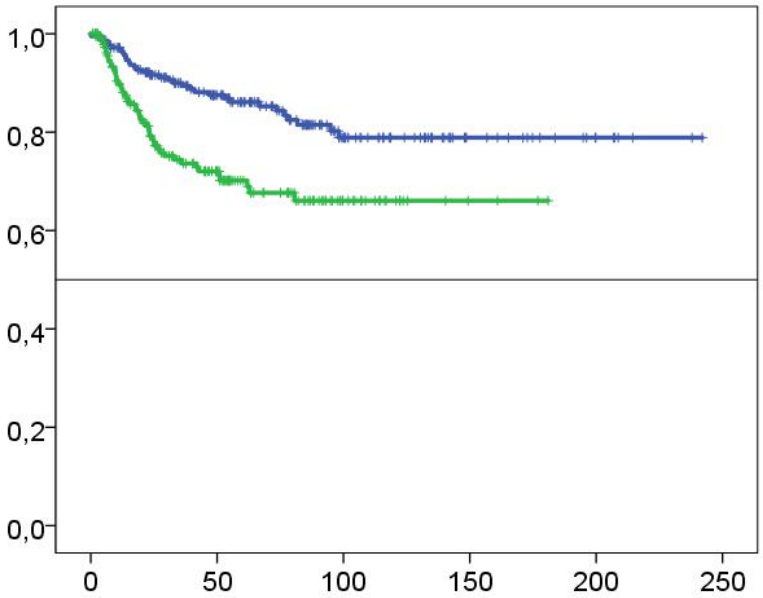

Figure 12 : Survie sans rechute métastatique en fonction d'une taille supérieure à 60 mm (en vert) ou inférieure ou égale à 60 mm (en bleu)

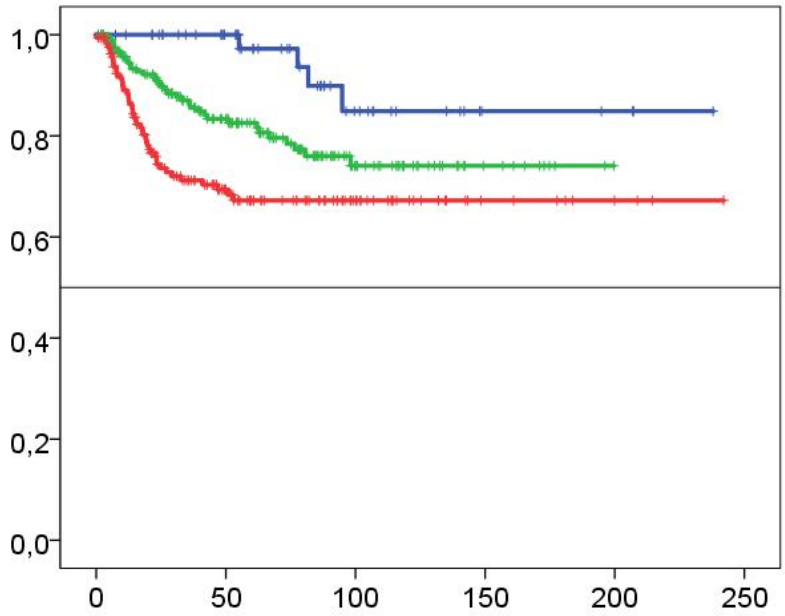

Figure 13 : Survie sans rechute métastatique en fonction du grade histopronostique de la FNCLCC : Grade 1 (en bleu), grade 2 (en vert) et grade 3 (en rouge)

DISCUSSION

I- Synthèse des résultats de l'étude

Cette étude rétrospective multicentrique française (425 patients) avait pour objectif de décrire les échecs de la prise en charge des MFS et les facteurs de risque des récidives locales et métastatiques.

La survie globale à 5 ans dans notre série était de 80,1 % +/- 1,8.

A 5 ans, la survie sans récidive locale était de 67,3 % +/- 2,3.

Enfin, la survie sans métastase à 5 ans était de 79,3 % +/- 2,1.

En analyse multivariée, l'âge, la qualité de la résection et la radiothérapie adjuvante étaient associés à la récidive locale.

La profondeur de la tumeur, sa taille et son grade étaient quant à eux associés au risque de métastases en analyse multivariée.

II- Comparaison de notre cohorte de patients avec les données de la littérature

A. Caractéristiques des patients

Le tableau 27 compare les caractéristiques liées aux patients dans différentes séries publiées et dans notre étude.

Le sex-ratio de notre étude est de 1,1 et correspond à ce que l'on trouve dans la littérature avec un sex-ratio qui varie entre 0,8 (59) et 1,6 (47) et dans la majorité des études, ce sex-ratio est compris entre 1,1 et 1,3.

Il en va de même pour l'âge médian compris entre 60,5 ans et 67 ans selon les études. Notre étude reste cohérente avec la littérature et confirme le fait que le MFS est un sarcome le plus souvent diagnostiqué entre 60-70 ans.

Auteur	Année	Nombre de patients	Sex-ratio	Âge médian [valeurs extrêmes]
Weiss (15)	1977	80	-	-
Mentzel (17)	1996	75	-	-
Huang (60)	2004	49	1,1	60,5 [22 à 84]
Huang (49)	2006	70	0,9	64 [16 à 83]
Lin (50)	2006	70	1,2	64 [16 à 83]
Sanfilippo (52)	2011	158	1,3	64 [54 à 72]
Dewan (48)	2012	172	-	67 [15 à 93]
Mutter (53)	2012	114	0,9	63 [25 à 95]
Kikuta (47)	2013	100	1,6	64 [23 à 97]
Look Hong (54)	2013	69	1,2	62 [19 à 94]
Lee (59)	2016	197	0,8	66 [20 à 94]
Sambri (56)	2016	129	1,3	69 [34 à 91]
Scoccianti (61)	2016	75	1,0	69 [21 à 90]
Odei (55)	2017	52	1,2	65 [21 à 86]
Notre étude	2017	425	1,1	66 [25 à 94]

Tableau 28 : Caractéristiques liées aux patients des séries de la littérature et de notre étude

B. Caractéristiques liées à la tumeur

Le tableau 28 résume les caractéristiques liées à la tumeur de la littérature et de notre étude.

La proportion de Grade 1 par rapport aux grades 2 et 3 dans notre étude est comparable avec celles des études les plus récentes (15 à 20 % de grade 1). Dans les études les plus anciennes (60), (49), (50), on note une proportion plus importante

de MFS de grade 1 (36 à 53 %). Dans l'étude de Huang et al. de 2004 (60), ils s'étaient limités à l'étude des MFS de bas grade c'est pourquoi on ne trouve aucune tumeur de grade 3 au sein de leur population et un taux important de MFS de grade 1.

Le pourcentage de tumeur de grades 2 et 3 de notre série est comparable avec les données de la littérature, avec 40 à 50 % de MFS de grade 2 et 20 à 40 % de MFS de grade 3.

Dans notre étude, les tumeurs ont une taille supérieure à 5 cm et sont situées en profondeur dans la majorité des cas. On retrouve des caractéristiques similaires dans la littérature.

Enfin, la répartition entre les différentes localisations anatomiques de notre étude est également comparable avec les données des autres séries de MFS, retrouvant une majorité de tumeurs primitives localisées aux membres inférieurs et membres supérieurs.

Auteur [Année]	N	**Grade histologique**	**Taille tumorale**	**Profondeur**	**Localisation anatomique**
Weiss (15) [1977]	80	-	-	-	-
Mentzel (17) [1996]	75	-	-	-	-
Huang (60) [2004]	49	Grade 1 : 53% Grade 2 : 47%	≤ 5 cm : 57% > 5 cm : 43%	Superficiel : 39% Profond : 61%	MI : 57% MS : 31% Tronc : 8% Tête et cou : 4%
Huang (49) [2006]	70	Grade 1 : 36% Grade 2 : 51% Grade 3 : 13%	< 6 cm : 59% ≥ 6 cm : 41%	Superficiel : 43% Profond : 57%	Extrémités : 83% Axial : 17%
Lin (50) [2006]	70	Grade 1 : 36% Grade 2 : 51% Grade 3 : 13%	<5cm : 41% 5-10 cm :45% ≥10 cm : 14%	Superficiel : 43% Profond : 57%	MI : 59% MS : 24% Tronc : 14% Tête et cou : 3%
Sanfilippo (52) [2011]	158	Grade 1 : 22% Grade 2 : 42% Grade 3 : 36%	< 5 cm : 42% ≥ 5 cm : 58%	Superficiel : 44% Profond : 56%	MI : 60% MS : 24% Tronc : 15% Tête et cou : 1%
Dewan (48) [2012]	172	Grade 1 : 13% Grade 2 : 36% Grade 3 : 51%	-	Superficiel : 46% Profond : 13%	-
Mutter (53) [2012]	114	-	≤ 5 cm : 22% > 5 cm : 78%	Superficiel : 20% Profond : 80%	MI : 38% MS : 23%
Kikuta (47)	100	Grade 1 : 15%	-	Superficiel : 64%	MI : 49%

[2013]		Grade 2 : 44% Grade 3 : 21%		Profond : 36%	MS : 28% Tronc : 21% Tête et cou : 2%
Look Hong (54) [2013]	69	Grade 1 : 13% Grade 2 : 23% Grade 3 : 64%	Médiane : 6 cm	-	MI : 53% MS : 23% Tronc : 17%
Lee (59) [2016]	197		< 10 cm : 53% ≥ 10 cm : 47%	Superficiel : 18% Profond : 82%	MI : 63% MS : 16% Tronc : 21%
Sambri (56) [2016]	129	-	≤ 5 cm : 14% > 5 cm : 86%	Superficiel : 18% Profond : 82%	MI : 78% MS : 12% Tronc : 9%
Scoccianti (61) [2016]	75	Grade 1 : 29% Grade 2-3 : 71%	< 5 cm : 36% ≥ 5 cm : 64%	Superficiel : 36% Profond : 64%	MI : 67% MS : 29% Tronc : 4%
Odei (55) [2017]	52	Grade 1 : 23% Grade 2 : 8% Grade 3 : 67%	≤ 5 cm : 35% > 5 cm : 56%	-	MI : 46% MS : 27% Autre : 27%
Notre étude	425	Grade 1 : 13% Grade 2 : 46% Grade 3 : 39%	≤ 5 cm : 40% > 5 cm : 57% Médiane : 6 cm	Superficiel : 31% Profond : 69%	MI : 52% MS : 25% Tronc : 22% Tête et cou : 1%

Tableau 29 : Caractéristiques tumorales de la littérature et de notre étude

Légende : N = Nombre de patients, MI = Membre inférieur, MS = Membre supérieur

C. Traitements réalisés

Le tableau 29 présente les caractéristiques principales liées au traitement des séries de la littérature et de notre étude.

Dans les séries les plus anciennes, nous n'avons que très peu d'informations concernant la prise en charge thérapeutique des MFS.

Le statut des marges d'exérèse est variable selon les études, avec très peu de renseignements quant à la définition du type de marge. En effet, la définition de ces marges n'est pas consensuelle et change en fonction des centres. En ce qui concerne notre étude, nous nous sommes volontairement limités aux patients ayant des marges R0 ou R1. Dans les principales séries publiées comme dans notre étude, le taux de marge R0 est globalement autour de 70 %.

En ce qui concerne la radiothérapie, on peut constater l'évolution des pratiques au cours du temps, en faveur de l'association chirurgie - radiothérapie. Dans les séries les plus anciennes (49) (50) (52), le taux de patients ayant bénéficié de radiothérapie est situé autour de 30 %. Dans les études les plus récentes (53) (54) (59) (56) (61) (55), ce taux est situé autour de 60 % comme c'est le cas dans notre série.

Le ratio radiothérapie adjuvante / radiothérapie néo-adjuvante montre une utilisation plus importante de la radiothérapie en situation adjuvante que ce soit dans la littérature ou dans notre étude.

Avec des taux de respectivement 6 % et 15 %, La chimiothérapie est peu utilisée en situation néo-adjuvante ou adjuvante. Ces résultats sont comparables avec les données de la littérature.

Auteur	Année	N	Marges d'exérèse	Radiothérapie (%)	Chimiothérapie (%)
Weiss (15)	1977	80	-	-	-
Mentzel (17)	1996	75	-	-	-
Huang (60)	2004	49	R0 : 57% R1 : 39%	-	-
Huang (49)	2006	70	R0 : 62% R1 : 38%	RT adj : 37%	CT adj : 20 %
Lin (50)	2006	70	R0 : 62% R1 : 38%	RT adj : 29% RCT adj : 9%	CT adj : 11%
Sanfilippo (52)	2011	158	R0 : 82% R1 : 18%	RT adj : 35% RCT adj : 14%	14%
Dewan (48)	2012	172	R0 : 24% R1 : 50% R2 : 26%	-	-
Mutter (53)	2012	114	R0 : 58% R1 : 42%	RT adj : 80%	13%
Kikuta (47)	2013	100	R0 : 72% R1 : 28%	RT adj : 16% RCT adj : 1%	CT adj : 8%
Look Hong (54)	2013	69	R0 : 80% R1 : 20%	RT neoadj : 60% RT adj : 15%	18%

				Les 2 : 25%	
Lee (59)	2016	197	R0 : 80% R1 : 19%	-	-
Sambri (56)	2016	129	R0 : 90% R1 : 10%	RT neoadj : 17% RT adj : 32% Les 2 : 7%	CT neoadj : 6% CT adj : 15% Les 2 : 4%
Scoccianti (61)	2016	75	R0 : 66% R1 : 33%	RT neoadj : 3% RT adj : 57%	CT adj : 11%
Odei (55)	2017	52	R0 : 71% R1 : 11% R2 : 10%	RT neoadj : 19% RT adj : 50% Les 2 : 2%	CT neoadj : 15% CT adj : 8% Les 2 : 4%
Notre étude	2017	425	R0 : 66% R1 : 33%	RT neoadj : 3% RT adj : 65%	CT neoadj : 7% CT adj : 13%

Tableau 30 : Caractéristiques liés au traitement de la littérature et de notre étude

Légende : N = Nombre de patients, RT adj = Radiothérapie adjuvante, RT neoadj = Radiothérapie néo-adjuvante, CT adj = chimiothérapie adjuvante, CT neoadj : chimiothérapie néo-adjuvante

D. Données de survie

Le tableau 31 résume les SSRL et les SG estimées dans la littérature et dans notre étude.

Dans les études de Huang et al. (49) et Odei et al., il s'agit de données de survie à 3 ans.

Lorsque l'on compare les données de SSRL entre les différentes études retrouvées, on constate une nette différence entre les résultats avant les années 2010 et après les années 2010. En effet, la SSRL s'est largement améliorée au cours du temps passant de 30 – 50 % dans les études publiées en 2004 et 2006 (49) (60), à 67 – 77 % dans les séries publiées à partir de 2011. Cette différence pourrait s'expliquer par les progrès du traitement locorégional ayant permis une diminution du taux de récidive locale ces dernières années.

Dans notre cohorte, la SSRL semble inferieure à celle retrouvée dans les autres séries. Il faut souligner que dans ces séries les effectifs sont plus faibles. De plus, le suivi médian dans notre étude est un des plus longs, ce qui peut expliquer le surcroit de

récidives locales diagnostiquées. En outre, un des principaux facteurs pronostiques de contrôle local est le taux de marge R0 (cf. tableau 29) et dans notre étude, il n'est pas le plus élevé. Cependant, comme cela a déjà été souligné, la définition de ces marges n'est pas consensuelle et la comparaison reste difficile, sachant que dans notre étude la définition des marges est rigoureusement réalisée pour toutes les tumeurs par les anatomopathologistes et les chirurgiens.

La survie globale de notre cohorte est une des meilleures en comparaison aux autres séries de la littérature. Ceci peut s'expliquer par le fait que nous ayons une étude avec un des plus faibles taux de tumeurs de grade 3. Lorsque ce taux est proche de celui de notre étude, les résultats de survie sont similaires, comme c'est le cas avec l'étude de l'équipe de Sanfilippo (52).

Auteur	Année	N	Suivi médian	SG à 5 ans	SSRL à 5 ans
Huang (60)	2004	49	-	-	41 %
Lin (50)	2006	70	32 mois	-	30 %
Sanfilippo (52)	2011	158	53 mois	77 %	-
Dewan (48)	2012	172	-	63 %	-
Mutter (53)	2012	114	48 mois	62 %	-
Kikuta (47)	2013	100	-	-	75 %
Look Hong (54)	2013	69	41 mois	61 %	72 %
Sambri (56)	2016	129	35 mois	-	74 %
Scoccianti (61)	2016	75	63 mois	-	77 %
Notre étude	2017	425	51 mois	80 %	67 %

Tableau 31 : Données de survie de la littérature et de notre étude

Légende : N= Nombre de patients, SG= Survie globale, SSRL= Survie sans récidive locale

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

A. Facteurs pronostiques de la survie sans récidive locale

Le tableau 31 résume les facteurs pronostiques de survie sans récidive locale en analyse univariée et multivariée de la littérature et de notre étude.

Auteur [année]	N	Taux de RL	Facteurs corrélés à la RL en analyse univariée	Facteurs corrélés à la RL en analyse multivariée
Huang (49) [2006]	70	44 %		Marges + (p=0,0012)
Lin (50) [2006]	70	44 %	Marges (p=0,0003)	-
Sanfilippo(52) [2011]	158	19 %		Marges (p<0.001)
Dewan (48) [2012]	172	17 %		1ère exérèse non planifiée (p=0,03)
Mutter (53) [2012]	114	15 %	Marges + ou limites (p=0,01)	-
Kikuta (47) [2013]	100	21 %		1ère exérèse non planifiée (p=0,0011)
LookHong(54) [2013]	69	16 %	Marges + ou limites (p=0,03)	-
Lee (59) [2016]	197	27 %	Site tumoral (p = ?)	-
Sambri (56) [2016]	129	19 %	Aucun	-
Scoccianti (61) [2016]	75	21 %	- Grade (p=0,01) - Variant épithélioide (p=0,01) - 1ère exérèse hors centre (p=0,02)	- Grade (p=0,05) - Variant épithélioide (p=0,05) - Marges envahies (p=0,02) - Absence de Radiothérapie (p=0,04)

Odei (55) [2017]	52	31 %	- Age ≥ 65 (p=0.013) - Marges + ou L (p=0.049)	-
Notre étude	425	28 %	- Age (p=0,0001) - Qualité de la résection (p=0,0001) - Radiothérapie adjuvante (p=0,0001) - Chimiothérapie adjuvante (p=0,023)	- Age (p=0,030) - Qualité de la résection (p=0,016) - Radiothérapie adjuvante (p=0,001)

Tableau 32 : Facteurs pronostiques de récidive locale dans la littérature et dans notre étude

Plusieurs facteurs en analyse univariée et multivariée ont été retrouvés dans notre étude :

- L'âge : dans notre série, que ce soit en analyse univariée (p=0,0001) ou multivariée (HR = 1,026 [1,003-1,049] ; p = 0,030), l'âge est associé à une diminution du contrôle local. Ce facteur n'est retrouvé que dans une seule autre étude, celle d'Odei et al. (55), en analyse univariée. L'âge est probablement un facteur de confusion car il est corrélé à de nombreux autres facteurs : le grade histologique, le statut des marges chirurgicales et la réalisation d'un traitement adjuvant. En effet, les patients très âgés sont moins bien suivis et donc parfois sous-traités. De plus, les patients les plus âgés sont souvent en moins bon état général et donc ne pourraient pas bénéficier des traitements optimaux pour des raisons de tolérance (chirurgie lourde, radiothérapie, chimiothérapie).

- La qualité de la résection : les marges positives R1 sont associées dans notre étude à une diminution du contrôle local en analyse univariée (p=0,0001) et multivariée (HR = 1,240 [1,004-1,820] ; 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 (62). C'est le facteur pronostique indépendant majeur du contrôle local, consensuel et clairement identifié dans de multiples études (49) (50) (52) (61) (55).

- La radiothérapie adjuvante : Dans notre étude, la radiothérapie adjuvante apporte un bénéfice en termes de survie sans récidive locale aussi bien après une résection R0

(p=0.002) qu'après une résection R1 (p=0.0001) en analyse univariée (tableau 22). En analyse multivariée, la mise en œuvre de ce traitement reste corrélée à une meilleure survie sans récidive locale (HR = 0,046 [0,013-0,162] ; p=0,001). Scoccianti et al. rapporte un résultat similaire (61). Cela démontre une nouvelle fois l'importance de la radiothérapie dans la prise en charge des MFS.

- La chimiothérapie : Dans notre étude, la chimiothérapie est associée à une amélioration du contrôle local en analyse univariée (p=0,023) uniquement. Cet effet n'est pas retrouvé dans les autres études. Ceci s'explique vraisemblablement par la présence de facteurs de confusion associés à ce paramètre, notamment la taille tumorale et le grade tumoral, car ce sont souvent les tumeurs de plus mauvais pronostic qui motivent la réalisation d'une chimiothérapie.

Enfin, dans deux études, celles de Dewan et al. (48) et Kikuta et al. (47), la première exérèse non planifiée est un facteur pronostique de récidive locale. Ce n'est pas le cas dans notre cohorte.

B. Facteurs pronostiques de la survie sans métastase

Plusieurs facteurs pronostiques de la SSM en analyse univariée et multivariée ont été identifiés dans notre étude (Cf. tableau 32) :

- Le grade histologique : dans notre étude, le grade 3 de la FNCLCC (versus grades 1 et 2) est associé à une détérioration de la SSM, en analyse univariée (p=0,001) et multivariée (HR = 1,975 [1,371-2,844] ; p=0,001). C'est un facteur que l'on retrouve dans d'autres études (49) (50) (52) (61). Il n'est cependant pas retrouvé unanimement dans toutes les séries, comme c'est le cas dans les études s'intéressant à l'ensemble des sarcomes des tissus mous.

- Taille tumorale : dans notre série, plus la taille de la tumeur est importante, plus il y a de risque de développer des métastases. Ce résultat est retrouvé en analyse univariée (p=0,001) et en analyse multivariée (HR = 1,005 [1,002-1,008] ; p=0,001). Il s'agit d'un facteur pronostique majeur de la SSM car retrouvé dans la majorité des

études s'intéressant à la question que ce soit en tant que variable continue ou avec un seuil (5 ou 6 cm). (60) (49) (50) (53) (54) (59).

- Profondeur de la tumeur : dans notre étude, le MFS profond (versus superficiel) est associé à une détérioration de la SSM, en analyse univariée (p=0,001) et multivariée (HR = 2,129 [1,034-4,384] ; p=0,038). A notre connaissance, deux études ont retrouvé le même résultat, celles de Mutter et al. (53) et Sambri et al. (56), mais seulement en analyse univariée.

D'autres facteurs sont corrélés à la SSM mais uniquement en analyse univariée. En ce qui concerne le compte mitotique et la nécrose tumorale, il s'agit de paramètres entrant dans la caractérisation du grade tumoral, qui est donc un facteur de confusion. Ces paramètres ont également été retrouvés dans d'autres études avec un impact pronostique uniquement en analyse univariée (60) (49) (50).

Auteur [année]	N	Taux de RM	Facteurs corrélés à la RM en analyse univariée	Facteurs corrélés à la RM en analyse multivariée
Huang (60) [2004]	49	16%	- taille tumorale > 5 cm (p=0,011) - Nécrose tumorale (p=0,038)	-
Huang (49) [2006]	70	23%	- Surexpression Skp2 (p<0,0001) - Nécrose tumorale (p=0,0005) - Compte mitotique (p=0,0025) - Grade (p=0,0078) - Pléomorphisme nucléaire (p=0,0129) - Taille tumorale ≥ 6cm (p=0,0143) - Marge positive (p=0,0295) - Stade 3 (p=0,0470)	- Marges positives (p=0,0471)
Lin (50) [2006]	70	23%	- Nécrose tumorale (p=0,0005) - Compte mitotique (p=0,0025) - Grade (p=0,0078) - Pléomorphisme nucléaire (p=0,0129) - Taille tumorale≥6cm (p=0,0143) - Marge positive (p=0,0295)	- Marges positives (p= 0.0121) - Nécrose tumorale (p= 0.0092) - Activité mitotique (p= 0.0176)
Sanfilippo(52) [2011]	158	14%	-	- Grade tumoral (p= 0.002)
Mutter (53) [2012]	114	24%	- Taille tumorale > 5 cm (p<0,001) - Localisation profonde (p=0,034) - Marge L ou + (p=0,024)	- Taille tumorale > 5 cm (p=0,001)
LookHong(54) [2013]	69	16%	- Taille tumorale (p=0,004) - Chimiothérapie (p=0,048)	- Taille tumorale (p=0,01)

Lee (59) [2016]	197	51%	-	- Taille tumorale (p<0,001) - Composante myxoïde (p=0,001)
Sambri (56) [2016]	129	22%	- Profondeur tumorale (p=0,012)	-
Scoccianti(61) [2016]	75	27%	- Grade (p=0,01) - Variant épithélioïde (p=0,01)	- Grade (p=0,04)
Notre étude	425		- L'atteinte musculaire (p=0.027), - La taille tumorale (p=0.001), - La profondeur de la tumeur (p=0.001), - Le compte mitotique (p=0.007), - Le grade tumoral (p=0.001), - La nécrose (p=0.001), - La radiothérapie adjuvante (p=0.001).	- Profondeur de la tumeur (p=0,040) - Taille tumorale (p=0,001) - Grade tumoral (p=0,001)

Tableau 33 : Facteurs pronostiques de SSM dans la littérature et dans notre étude

C. Impact de la radiothérapie sur la survie sans récidive locale

Des études prospectives randomisées ont confirmé le rôle important de la radiothérapie adjuvante dans la prise en charge des STM, toutes histologies confondues.

Dans notre étude, nous avons mis en évidence une amélioration de la SSRL chez les patients ayant bénéficié de radiothérapie adjuvante. Ce résultat est également retrouvé dans la littérature (Cf. tableau 33). Mais il s'agit d'études rétrospectives de faibles effectifs.

Auteur	Année publication	N	Radiothérapie (%)	RL Hazard Ratio (95% IC)
Sanfilippo (52)	2011	158	35 % (RT) 14 % (RCT)	1,1 (0,5 – 2,6)[b]
Mutter (53)	2013	114	80 %	0,6 (0,29 – 1,27)[a]
Look Hong (54)	2013	69	77 %	0,43 (0,12 – 1,51)[a]
Scoccianti (61)	2016	75	60 %	0,27 (0,08 – 0.95)[b]
Odei (55)	2017	52	71 %	1,65 (0,43-6,41)[a]
Notre étude	2017	425	65 %	0,046 (0,013-0,162)[b]

Tableau 34 : Impact de la radiothérapie sur la récidive locale dans les Myxofibrosarcomes

Légende : RL = Récidive Locale, RT = Radiothérapie seule, RCT = Radiochimiothérapie, a= analyse univariée, b=analyse Multivariée

D. Impact de la chimiothérapie sur la récidive locale

Ni notre étude, ni les autres études de la littérature n'ont démontré d'amélioration de la SSRL avec la chimiothérapie (Cf. tableau 34).

Auteur (année publication)	N	Chimiothérapie (%)	RL Hazard Ratio (95% IC)
Sanfilippo (2011)	158	14 % (RCT)	0,8 (0,3 – 2,2)[b]
Mutter (2013)	114	11 %	1,31 (0,71 – 2,4)[a]
Look Hong (2013)	69	12 % (RCT) 18 % (CT)	0,92 (0,27 – 3,14)[a]
Odei (2017)	52	27 %	0,29 (0,04-2,23)[a]
Notre étude	425	13 %	0,646 (0,285-1,465)[b]

Tableau 35 : Impact de la chimiothérapie sur la récidive locale dans les Myxofibrosarcomes

Légende : RL = Récidive Locale, RT = Radiothérapie seule, RCT = Radiochimiothérapie, a = analyse univariée, b=analyse Multivariée

Là encore, il s'agit d'études rétrospectives de faible puissance et il n'existe pas à ce jour d'essai prospectif randomisé pouvant répondre clairement à la question de la chimiothérapie adjuvante dans les myxofibrosarcomes.

E. Facteurs pronostiques : résumé

Nous avons retrouvé dans notre étude des facteurs pronostiques majeurs de contrôle local (qualité de la résection, radiothérapie adjuvante) et de la SSM (taille tumorale, grade tumoral), facteurs également retrouvés dans la grande majorité des séries de la littérature.

D'autres paramètres retrouvés dans notre étude ne sont pas présents dans la littérature que ce soit pour le contrôle local (l'âge) ou pour la SSM (la profondeur tumorale). Dans notre cas, notre cohorte constituée de 425 patients, est la plus importante dans l'étude des MFS, ce qui a peut-être permis de mettre en évidence de nouveaux facteurs pronostiques.

IV- Limites de cette étude

La principale limite de notre étude vient des biais inhérents à son caractère rétrospectif, en particulier les biais de sélection et de suivi. Un observatoire prospectif et exhaustif nous permettrait de mieux contrôler ces biais mais reste très complexe en raison de la rareté de la pathologie, donc du nombre de patients et de la durée de suivi nécessaires.

- ***Biais de sélection (échantillonnage)***

Tous les patients de cette étude sont issus de la BCB-Sarcomes et c'est ce qui constitue notre principal biais de sélection. Il n'y pas de critères particuliers pour inclure un patient dans cette base de données (tout patient porteur d'un MFS confirmé histologiquement et ne s'y opposant pas peut être inclus, quelles que soient ses caractéristiques et sa prise en charge). L'inclusion des cas consécutifs n'a pas été systématique. De plus, 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 MFS.

Cependant, les caractéristiques globales de notre population sont comparables aux données majeures publiées ce qui limite les risques de biais de sélection.

- ***Longue période d'inclusion***

Une autre limite de notre étude est la longue période de recrutement (1996 à 2015). Ceci crée une hétérogénéité dans les prises en charge. Nous pourrions analyser la distribution des traitements au cours du temps et tracer les courbes de survie en fonction des décennies d'inclusion (cela n'a pas pu être fait durant la préparation de la thèse, mais le sera pour la préparation du manuscrit).

De plus, le diagnostic anatomopathologique ayant évolué au cours du temps, on pourrait craindre que la cohorte constituée comprenne des entités différentes mais il faut rappeler que tous les cas de la BCB sont revus régulièrement et reclassés en fonction des nouveaux critères diagnostics. Il faut aussi souligner que 92% des patients de cette étude ont été traités après 2000. Il s'agit donc bien d'une cohorte de myxofibrosarcomes selon les critères diagnostics actuels.

L'avantage d'une longue période d'inclusion et de suivi est une meilleure analyse des données de survie.

- ***Données manquantes ou imprécises***

L'un des écueils majeurs d'une étude rétrospective est la présence de données manquantes. Dans ce travail il y a peu de données manquantes en ce qui concerne la description initiale des patients. En revanche, nous avons beaucoup de données censurées pour les analyses de survie.

Initialement, nous avions envisagé une étude plus précise de la radiothérapie adjuvante (dose totale, boost, champs, imagerie utilisée pour la préparation des plans de traitements …) et du lien avec les récidives locales (dans le champ, en bordure du champ, en dehors du champ …). Mais après une étude de faisabilité sur quelques centres, il est apparu quasi impossible de retrouver ces données de manière satisfaisante.

- ***Validité statistique et niveau de preuve***

Notre travail n'est qu'une étude rétrospective, qui n'a pas la solidité d'un essai randomisé. Cependant, toutes les études sont en faveur de l'intérêt de la radiothérapie adjuvante pour cette pathologie. D'ailleurs un essai randomisé posant la question serait difficilement acceptable. Enfin, nous avons réalisé dans ce travail de très nombreux tests statistiques avec un échantillon relativement limité. Nous pourrions appliquer la méthode de Bonferroni afin de réduire le risque d'erreur de 1ère espèce en ne retenant au terme des analyses multivariées que les tests associés à $p<5\%$/nombre total de tests. Ceci dit notre étude est, à notre connaissance, la plus large dans le domaine.

CONCLUSION

Dans les limites de cette étude rétrospective multicentrique, nous avons retrouvé des facteurs pronostiques majeurs de contrôle local (qualité de la résection, radiothérapie adjuvante) et de la SSM (taille tumorale, grade tumoral), ainsi que des facteurs moins étudiés que ce soit pour le contrôle local (l'âge) ou pour la SSM (la profondeur tumorale).

Il s'agit de la plus large série rapportée sur le sujet avec un des reculs les plus importants.

Sur un plan pratique concernant la prise en charge des MFS, cela confirme l'importance de la qualité de la chirurgie qui doit être la plus large possible, ainsi que celle de la radiothérapie adjuvante.

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

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Fletcher CD, Unni KK, Mertens F. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone [Internet]. Vol. 4. Iarc; 2002 [cité 3 juill 2017]. Disponible sur:

2. Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, Decouvelaere A-V, P?oc'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. Najbauer J, éditeur. PLoS ONE. 3 août 2011;6(8):e20294.

3. 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. févr 2013;49(3):684‑95.

4. Coindre J-M, 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. Cancer. 2001;91(10):1914–1926.

5. Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. CA Cancer J Clin. 2004;54(2):94–109.

6. Maretty-Nielsen K, Aggerholm-Pedersen N, Safwat A, Jorgensen 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. juin 2014;85(3):323‑32.

7. Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. Am J Epidemiol. 1 janv 2000;151(1):33‑40.

8. Helman LJ, Meltzer P. Mechanisms of sarcoma development. Nat Rev Cancer. sept 2003;3(9):685‑94.

9. Patel SR. Radiation-induced sarcoma. Curr Treat Options Oncol.

2000;1(3):258–261.

10. Brady MS, Gaynor JJ, Brennan MF. Radiation-associated sarcoma of bone and soft tissue. Arch Surg. 1992;127(12):1379–1385.

11. Zahm SH, Fraumeni JF. The epidemiology of soft tissue sarcoma. Semin Oncol. oct 1997;24(5):504‑14.

12. Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, Stuschke M, Roggendorf M, Schwartz RA, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. Lancet Infect Dis. 2002;2(5):281–292.

13. Eminger LA, Hall LD, Hesterman KS, Heymann WR. Epstein?Barr virus: Dermatologic associations and implications. J Am Acad Dermatol. janv 2015;72(1):21‑34.

14. Castronovo C, Arrese JE, Quatresooz P, Nikkels AF. Myxofibrosarcoma: a diagnostic pitfall. Rare Tumors. 31 mai 2013;5(1):15.

15. Weiss SW, Enzinger FM. Myxoid variant of malignant fibrous histiocytoma. Cancer. avr 1977;39(4):1672‑85.

16. Willems SM, Debiec-Rychter M, Szuhai K, Hogendoorn PC, Sciot R. Local recurrence of myxofibrosarcoma is associated with increase in tumour grade and cytogenetic aberrations, suggesting a multistep tumour progression model. Mod Pathol. 2006;19(3):407–416.

17. Roland CL, Wang W-L, Lazar AJ, Torres KE. Myxofibrosarcoma. Surg Oncol Clin N Am. oct 2016;25(4):775‑88.

18. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. N Engl J Med. 2005;353(7):701–711.

19. Honor? C, M?eus P, Stoeckle E, Bonvalot S. Soft tissue sarcoma in France in 2015: Epidemiology, classification and organization of clinical care. J Visc Surg. sept 2015;152(4):223‑30.

20. Mathoulin-P?lissier S, Chevreau C, Bellera C, Bauvin E, Sav?s 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. janv 2014;25(1):225‑31.

21. Taieb S, Ceugnart L, Gauthier H, Penel N, Vanseymortier L. Sarcomes des tissus mous des extr?mit?s. R?le de l'imagerie dans la prise en charge initiale. Cancer/Radioth?rapie. févr 2006;10(1‑2):22‑33.

22. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 1 sept 2014;25(suppl 3):iii102-iii112.

23. Gronchi A, Colombo C, Raut CP. Surgical management of localized soft tissue tumors: Surgery in Soft Tissue Tumors. Cancer. 1 sept 2014;120(17):2638‑48.

24. 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. 1996;14(3):859–868.

25. 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. août 2014;21(8):2484‑9.

26. 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. août 2014;21(8):2463‑5.

27. 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. oct 2007;246(4):675‑82.

28. Pisters PWT, O'Sullivan B, Maki RG. Evidence-Based Recommendations for Local Therapy for Soft Tissue Sarcomas. J Clin Oncol. 10 mars 2007;25(8):1003‑8.

29. 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. 16 mars 2010;97(5):707‑13.

30. Fletcher CDM, World Health Organization (Geneva), International Agency for Research on Cancer, WHO classification of tumours of soft tissue and bone : consensus and editoral meeting, éditeurs. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013.

31. Mentzel T, Calonje E, Wadden C, Camplejohn RS, Beham A, Smith MA, et al. Myxofibrosarcoma. Clinicopathologic analysis of 75 cases with emphasis on the low-grade variant. Am J Surg Pathol. avr 1996;20(4):391‑405.

32. Wada T, Hasegawa T, Nagoya S, Kawaguchi S, Kaya M, Ishii S. Myxofibrosarcoma with an infiltrative growth pattern: a case report. Jpn J Clin Oncol. oct 2000;30(10):458‑62.

33. 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. mars 2010;251(3):506‑11.

34. Angervall L, Kindblom LG, Merck C. Myxofibrosarcoma. A study of 30 cases. Acta Pathol Microbiol Scand [A]. mars 1977;85A(2):127‑40.

35. Sanfilippo R, Miceli R, Grosso F, Fiore M, Puma E, Pennacchioli E, et al. Myxofibrosarcoma: Prognostic Factors and Survival in a Series of Patients Treated at a Single Institution. Ann Surg Oncol. mars 2011;18(3):720‑5.

36. IMAGING OF SOFT TISSUE TUMORS. Mark J. Kransdorf and Mark... : JBJS [Internet]. LWW. [cité 5 juill 2017]. Disponible sur: http://journals.lww.com/jbjsjournal/Fulltext/1997/08000/IMAGING_OF_SOFT_TISSUE_TUMORS__Mark_J__Kransdorf.29.aspx

37. Imaging of Soft Tissue Tumors | Arthur M DeSchepper | Springer [Internet]. [cité 5 juill 2017]. Disponible sur: http://www.springer.com/gp/book/9783662078594

38. Yoo HJ, Hong SH, Kang Y, Choi J-Y, Moon KC, Kim H-S, et al. MR imaging of myxofibrosarcoma and undifferentiated sarcoma with emphasis on tail sign; diagnostic

and prognostic value. Eur Radiol. août 2014;24(8):1749‑57.

39. Lefkowitz RA, Landa J, Hwang S, Zabor EC, Moskowitz CS, Agaram NP, et al. Myxofibrosarcoma: prevalence and diagnostic value of the ?tail sign? on magnetic resonance imaging. Skeletal Radiol. juin 2013;42(6):809‑18.

40. Manoso MW, Pratt J, Healey JH, Boland PJ, Athanasian EA. Infiltrative MRI Pattern and Incomplete Initial Surgery Compromise Local Control of Myxofibrosarcoma: Clin Orthop. sept 2006;450:89‑94.

41. Heitzer E, Sunitsch S, Gilg MM, Lohberger B, Rinner B, Kashofer K, et al. Expanded molecular profiling of myxofibrosarcoma reveals potentially actionable targets. Mod Pathol [Internet]. 4 août 2017 [cité 13 sept 2017]; Disponible sur: http://www.nature.com/doifinder/10.1038/modpathol.2017.94

42. Wang T, Goodman MA, McGough RL, Weiss KR, Rao UN. Immunohistochemical analysis of expressions of RB1, CDK4, HSP90, cPLA2G4A, and CHMP2B is helpful in distinction between myxofibrosarcoma and myxoid liposarcoma. Int J Surg Pathol. 2014;22(7):589–599.

43. Recommandations_IHC.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2017]. Disponible sur: https://rreps.sarcomabcb.org/public/Recommandations_IHC.pdf

44. Lee J-C, Li C-F, Fang F-M, Wang J-W, Jeng Y-M, Yu SC, et al. Prognostic implication of MET overexpression in myxofibrosarcomas: an integrative array comparative genomic hybridization, real-time quantitative PCR, immunoblotting, and immunohistochemical analysis. Mod Pathol. 2010;23(10):1379.

45. Huang H-Y, Li C-F, Fang F-M, Tsai J-W, Li S-H, Lee Y-T, et al. Prognostic Implication of Ezrin Overexpression in Myxofibrosarcomas. Ann Surg Oncol. déc 2010;17(12):3212‑9.

46. Emori M, Tsukahara T, Murata K, Sugita S, Sonoda T, Kaya M, et al. Prognostic impact of CD109 expression in myxofibrosarcoma: CD109 Expression in Myxofibrosarcoma. J Surg Oncol. juin 2015;111(8):975‑9.

47. Kikuta K, Kubota D, Yoshida A, Suzuki Y, Morioka H, Toyama Y, et al. An Analysis of Factors Related to Recurrence of Myxofibrosarcoma. Jpn J Clin Oncol. 1

nov 2013;43(11):1093‑104.

48. Dewan V, Darbyshire A, Sumathi V, Jeys L, Grimer R. Prognostic and Survival Factors in Myxofibrosarcomas. Sarcoma. 2012;2012:1‑5.

49. Huang H-Y. Skp2 Overexpression Is Highly Representative of Intrinsic Biological Aggressiveness and Independently Associated with Poor Prognosis in Primary Localized Myxofibrosarcomas. Clin Cancer Res. 15 janv 2006;12(2):487‑98.

50. Lin C-N, Chou S-C, Li C-F, Tsai K-B, Chen W-C, Hsiung C-Y, et al. Prognostic factors of myxofibrosarcomas: Implications of margin status, tumor necrosis, and mitotic rate on survival. J Surg Oncol. 15 mars 2006;93(4):294‑303.

51. Kaya M, Wada T, Nagoya S, Yamashita T. Bone and/or joint attachment is a risk factor for local recurrence of myxofibrosarcoma. J Orthop Sci. juill 2011;16(4):413‑7.

52. Sanfilippo R, Miceli R, Grosso F, Fiore M, Puma E, Pennacchioli E, et al. Myxofibrosarcoma: Prognostic Factors and Survival in a Series of Patients Treated at a Single Institution. Ann Surg Oncol. mars 2011;18(3):720‑5.

53. Mutter RW, Singer S, Zhang Z, Brennan MF, Alektiar KM. The enigma of myxofibrosarcoma of the extremity: Local Recurrence in Myxofibrosarcoma. Cancer. 15 janv 2012;118(2):518‑27.

54. Look Hong NJ, Hornicek FJ, Raskin KA, Yoon SS, Szymonifka J, Yeap B, et al. Prognostic Factors and Outcomes of Patients with Myxofibrosarcoma. Ann Surg Oncol. janv 2013;20(1):80‑6.

55. Odei B, Rwigema J-C, Eilber FR, Eilber FC, Selch M, Singh A, et al. Predictors of Local Recurrence in Patients With Myxofibrosarcoma: Am J Clin Oncol. juin 2017;1.

56. Sambri A, Bianchi G, Righi A, Ferrari C, Donati D. Surgical margins do not affect prognosis in high grade myxofibrosarcoma. Eur J Surg Oncol EJSO. juill 2016;42(7):1042‑8.

57. Willems SM, Debiec-Rychter M, Szuhai K, Hogendoorn PC, Sciot R. Local recurrence of myxofibrosarcoma is associated with increase in tumour grade and

cytogenetic aberrations, suggesting a multistep tumour progression model. Mod Pathol. 2006;19(3):407–416.

58. Fourquet Jacques, 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 de doctorat en médecine, sous la direction du Dr Nicolas Penel, 2015

59. Lee AY, Agaram NP, Qin L-X, Kuk D, Curtin C, Brennan MF, et al. Optimal Percent Myxoid Component to Predict Outcome in High-Grade Myxofibrosarcoma and Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma. Ann Surg Oncol. mars 2016;23(3):818‑25.

60. Huang H. Low-grade myxofibrosarcoma: a clinicopathologic analysis of 49 cases treated at a single institution with simultaneous assessment of the efficacy of 3-tier and 4-tier grading systems. Hum Pathol. mai 2004;35(5):612‑21.

61. Scoccianti G, Ranucci V, Frenos F, Greto D, Beltrami G, Capanna R, et al. Soft tissue myxofibrosarcoma: A clinico-pathological analysis of a series of 75 patients with emphasis on the epithelioid variant: Soft Tissue Myxofibrosarcoma. J Surg Oncol. juill 2016;114(1):50‑5.

62. Stoeckle E, Italiano A, Stock N, Kind M, Kantor G, Coindre J-M, et al. [Surgical margins in soft tissue sarcoma]. Bull Cancer (Paris). déc 2008;95(12):1199‑204.

63. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, International Union against Cancer, éditeurs. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010. 309 p.

64. 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. oct 2008;15(10):2739‑48.

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 (63)

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 (64)

ANNEXE 3 : SYNOPSIS DE L'ETUDE

	Myxofibrosarcomes localisés : analyse des rechutes **Etude rétrospective du Groupe Sarcome Français**
Acronyme	
Rationnel	La classification de l'OMS individualise les myxofibrosarcomes comme des tumeurs malignes fibroblastiques avec un stroma inconstamment myxoïde, un certain pléomorphisme et un aspect de prolifération vasculaire curvilinéaire [1]. Il s'agit d'un des sous-types histologiques les plus fréquents chez les sujets âgés. Ils se développent sur les extrémités. Ils sont le plus souvent de haut grade à la présentation. Ils sont associés à un taux particulièrement élevé de récidive loco-régionale (2/3 des cas) et un taux élevé de rechute métastatique [2-5]. L'une des explications retenues pour expliquer ces récidives locales extraordinairement fréquentes est la capacité de la tumeur de fuser le long des plans aponévrotiques, rendant extrêmement difficile d'obtenir des marges d'exérèses saines |6]. Cette capacité de s'étendre très à distance de la tumeur primitive pourrait être liée à une surexpression de c-Met et de l'Ezrin, c-Met étant connu pour stimuler la dissociation tissulaire, l'angiogénèse et la mobilité cellulaire [7-10]. L'objectif de cette étude est de décrire sur la plus large base de données disponible les échecs de la prise en charge des myxofibrosarcomes et les facteurs de risque des récidives locales, régionales et métastatiques. Le second objectif est de préparer une étude ancillaire à réaliser dans un second temps : le lien entre le pronostic carcinologique et l'expression de c-Met, HGF et l'ezrine.
Inclusion	▪ Myxofibrosarcomes inclus dans la Conticabase ▪ Exérèse à prétention curative
Exclusion	▪ Présence de métastase au diagnostic ▪ Exérèse R2
Objectif principal	▪ Décrire les rechutes observées : rechute locale (lit opératoire et champ d'irradiation), rechute régionale : à distance du lit opératoire et du champ d'irradiation et métastatique
Objectifs secondaires	▪ Analyse des survies globales, sans rechute locale, sans rechute régionale, sans rechute métastatique ▪ Facteurs pronostiques des rechutes locales, des rechutes régionales et des rechutes métastatiques
Objectifs explatoires	▪ Faire l'inventaire du matériel disponible dans l'optique d'une seconde étude visant à rechercher le lien entre récidive et expression de c-met, HGF et l'ezrine.
Références	1. T. Mentzel, E. Van den Berg, and W. M. Molenaar, "Myxofibrosarcoma," in World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours Tissue and Bone, C. D. M. Fletcher, K. K. Unni, and F. Mertens, Eds., pp. 102–103, IARC Press, Lyon, France, 2004. 2. R. Sanfilippo, R. Miceli, F. Grosso et al., "Myxofibrosarcoma: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution," Annals of Surgical Oncology, vol. 18, no. 3, pp. 720–725, 2011.View at Publisher · 3. T. Mentzel, E. Calonje, C. Wadden et al., "Myxofibrosarcoma: clinicopathologic analysis of 75 cases with emphasis on the low-grade variant," American Journal of Surgical Pathology, vol. 20, no. 4, pp. 391–405, 1996. View at Publisher · 4. H. Y. Huang, P. Lal, J. Qin, M. F. Brennan, and C. R. Antonescu, "Low-grade myxofibrosarcoma: a clinicopathologic analysis of 49 cases treated at a single institution with simultaneous assessment of the efficacy of 3-tier and 4-tier grading systems," Human Pathology, vol. 35, no. 5, pp. 612–621, 2004. View at Publisher · 5. S. W. Weiss and F. M. Enzinger, "Myxoid variant of malignant fibrous histiocytoma," Cancer, vol. 39, no. 4, pp. 1672–1685, 1977. 6. B. Waters, D. M. Panicek, R. A. Lefkowitz et al., "Low-grade myxofibrosarcoma: CT and MRI patterns in recurrent disease," American Journal of Roentgenology, vol. 188, no. 2, pp. W193–W198, 2007. 7. C. Birchmeier and E. Gherardi, "Developmental roles of HGF/SF and its receptor, the c-met tyrosine kinase," Trends in Cell Biology, vol. 8, no. 10, pp. 404–410, 1998. View at Publisher · 8. W. G. Jiang, T. A. Martin, C. Parr, G. Davies, K. Matsumoto, and T. Nakamura, "Hepatocyte growth factor, its receptor, and their potential value in cancer therapies," Critical Reviews in Oncology/Hematology, vol. 53, no. 1, pp. 35–69, 2005. 9. H. Y. Huang, C. F. Li, F. M. Fang et al., "Prognostic implication of ezrin overexpression in myxofibrosarcomas," Annals of Surgical Oncology, vol. 17, no. 12, pp. 3212–3219, 2010. 10. JC Lee, CF Li, FM Fang, et al. Prognostic implication of MET overexpression in myxofibrosarcomas: an integrative array comparative genomic hybridization, real-time quantitative PCR, immunoblotting, and immunohistochemical analysis. *Modern Pathology* (2010) **23,** 1379–1392;
Analyse statistique	Nicolas Penel et Equipe d'Accueil EA 2694 (Santé Publique, Epidémiologie et Qualité des Soins)
Règles de publication	1er auteur : Raoudha BENNADJI, interne d'Oncologie Lille 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

ANNEXE 4 : CONSIGNES ENVOYEES À CHAQUE CENTRE POUR LA COLLECTION DES DONNEES MANQUANTES

TUTORIEL des colonnes à compléter :

Le mot de passe pour ouvrir le fichier est **…**

Nous vous remercions de mettre à jour pour chacun de vos patients uniquement les 12 données ci-dessous :

- **Colonnes I (date of last contact)**, **K (Vital_status)** et **Colonne L** (Cause_of_death) : à réactualiser, permet d'avoir le meilleur suivi possible.
  - Pour info dans la colonne L (Vital_status), voici l'ensemble des différentes possibilités de réponse proposées :
    - Alive
    - Dead

- **Colonne L (Cause_of_death)** et **Colonne O (Date_of_death) :**
  - Pour la colonne L (Cause_of_death), voici l'ensemble des différentes possibilités de réponse proposées :
    - Dead of this cancer
    - Dead of other cancer
    - Dead of treatment complication
    - Dead of other cause
    - Unknown

- **Colonnes AV (Nombre d'intervention)** : Du premier geste chirurgical effectué, même si il est inapproprié (type énucléation par exemple) jusqu'au 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) réalisé.

- **Colonne BG (dose of radiotherapy).**

- **Colonne BI (date of radiation : start)** et **BJ (date of radiation : end)**

- **Colonne BL (date 1ère cure)** et **Colonne BM (date dernière cure)**

- **Colonnes BO (nombre de cures)**

- **Colonne CE** (date of local recurrence) : date de rechute loco-régionale

- **Colonne DG** (date of first metastasis)

AUTEUR : Nom : Boughzala-Bennadji Prénom : Raoudha

Date de Soutenance : 12 décembre 2017 à 18 heures

Titre de la Thèse : Facteurs de risque de récidive locale et métastatique des Myxofibrosarcomes : Etude rétrospective multicentrique

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Oncologie

DES + spécialité : Oncologie option radiothérapie

Mots-clés : Myxofibrosarcome, Sarcomes des tissus mous, facteurs de risque, récidive locale, récidive métastatique

Résumé :

Contexte : Les myxofibrosarcomes (MFS) sont associés à un taux important de récidive locorégionale et métastatique.

Objectif : L'objectif de cette étude est de décrire au sein d'une population de patients issus d'une base de données rétrospective multicentrique les échecs de la prise en charge des MFS et les facteurs de risque des récidives locales et métastatiques.

Méthode : Les données de 425 patients des 14 centres participants entre le 1er janvier 1996 et le 31 décembre 2015 ont été rétrospectivement analysés. Les critères d'inclusion étaient : patient ayant un MFS inclus dans la BCB-sarcomes entre le 1er janvier 1996 et le 31 décembre 2015, exérèse chirurgicale à prétention curative (MFS localisé) et âge > 18 ans. Les critères d'exclusion étaient : présence de métastases au diagnostic et exérèse chirurgicale R2 (résidu tumoral macroscopique). La survie globale (SG), la survie sans récidive locale (SSRL) et la survie sans métastase (SSM) ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier. Les facteurs pronostiques de récidives locale et métastatique seront recherchés à l'aide du test du Logrank pour les données catégorielles et du modèle de Cox univarié pour les données continues.

Résultats : L'âge médian au diagnostic est de 66 ans. Il s'agissait majoritairement de MFS des membres inférieurs (51,8 %). Les taux de résection R0 et R1 étaient respectivement de 66,1 % et 33,4 %. 65 % des patients ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante et 13 % ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante. Le suivi médian des patients était de 51 mois. Les taux de SG, de SSRL et de SSM à 5 ans étaient respectivement de 80,1 %, 67,3 % et 79,3 %. En analyse multivariée, l'âge (HR=1,026, p=0,030), la résection R1 versus R0 (HR=1,240, p=0,016) et la radiothérapie adjuvante (HR=0,046, p=0,001) sont associées à la récidive locale. Les facteurs pronostiques de métastases en analyse multivariée sont : la profondeur de la tumeur (HR=2,129, p=0,038), la taille tumorale (HR=1,005, p=0,001) et le grade tumoral (HR=1,975, p=0,001).

Conclusion : Nous avons retrouvé dans notre étude des facteurs pronostiques majeurs de contrôle local ainsi que des facteurs moins étudiés que ce soit pour le contrôle local ou pour la SSM. Cela confirme l'importance de la qualité de la chirurgie qui doit être la plus large possible, ainsi que celle de la radiothérapie adjuvante.

Composition du Jury :

Président : Professeur E. Lartigau

Assesseurs : Professeur S. Aubert, Professeur N. Penel, Docteur A. Cordoba