



HAL
open science

Performance de l'IRM dans la prédiction du grade des sarcomes des tissus mous

Pierre-Jean Marcellin

► **To cite this version:**

Pierre-Jean Marcellin. Performance de l'IRM dans la prédiction du grade des sarcomes des tissus mous. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01611380

HAL Id: dumas-01611380

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01611380>

Submitted on 5 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année : 2017

N°

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par MARCELLIN Pierre-Jean

Né le 14 octobre 1988 à REIMS (51)

Le 25 septembre 2017

Performance de l'IRM dans la prédiction du grade des sarcomes des tissus mous

Directeur de thèse
Dr KIND Michèle

Jury

Pr HAUGER Olivier	PU-PH
Pr ITALIANO Antoine	PU-PH
Dr DOURNES Gaël	MCU-PH
Dr LE LOARER François	PH
Dr STOECKLE Eberhard	PH
Dr KIND Michèle	PH

Président du Jury

Remerciements

Aux membres du Jury

Professeur Olivier HAUGER, Président du Jury :

Cher Professeur, merci d'avoir accepté de présider ce jury.
Merci pour l'expertise que vous apportez et pour votre sens critique.

Professeur Antoine ITALIANO :

Cher Professeur, merci pour l'enthousiasme et l'intérêt que vous portez à l'égard de mon sujet, et votre expertise dans la prise en charge des sarcomes.

Docteur Gaël DOURNES :

Cher Docteur, merci d'avoir accepté d'être membre du jury. Merci pour votre expérience dans le milieu de la recherche que vous faites partager.

Docteur François LE LOARER :

Cher Docteur, merci pour l'attention que vous portez à l'égard de mon sujet et pour votre sympathie lors de notre rencontre.

Docteur Eberhard STOECKLE :

Cher Docteur, merci pour vos remarques dans l'élaboration du sujet, pour votre vision clinique du sujet et pour les améliorations que vous avez apportées.

Docteur Michèle KIND :

Merci d'avoir accepté d'être la directrice de ce travail, de m'avoir guidé tout au long de la conception et de la réalisation. Merci pour le temps que vous avez consacré à la relecture des imageries lors de longs après-midis, à la relecture de mon travail d'écriture et pour les nombreuses corrections que vous y avez apportées. Merci également pour les encouragements lors des moments difficiles de rédaction. J'espère que le résultat est à la hauteur de vos attentes.

A ma famille

A mes **parents**, sans lesquels je ne serais pas là aujourd'hui ; Merci pour votre aide tout au long de mes études, d'avoir accepté et surtout de m'avoir soutenu dans ce long parcours que sont les études de médecine. Merci pour vos encouragements et de m'avoir persuadé de continuer dans les moments difficiles. Même si la distance nous éloigne, vous resterez toujours une base solide pour moi.

A ma sœur, **Clémence**, pour tout ce que tu as su m'apporter depuis notre enfance, pour ton petit grain de folie avec lequel tu sais si bien nous faire rire.

A mon oncle et parrain, **Benoît**, dit « le vieux », pour les nombreuses virées au Stade de Reims. « Gamin » te remercie pour tout ce que tu as fait pour lui.

A mon cousin, **Mathieu**, je me rappelle les séances de tir au but sur le terrain d'en bas quand nous étions petits, qui se sont remplacées aujourd'hui par des parties de belote endiablées.

A ma petite-petite-petite-petite... cousine, **Marion**, avec laquelle mes après-midis étaient rythmés par des dictées, les devoirs, beaucoup de coloriage, et surtout énormément d'amusement. Tu as toujours été là pour nous aussi bien dans les bons que dans les mauvais moments.

A mes belles sœurs, **Sabine** et **Marion**, pour m'avoir accueilli et surtout mis à l'aise. Pour tous les nombreux moments passés ensemble à faire des jeux de société où la bonne ambiance régnait. A vos pièces rapportées, **Sébastien** et **Paul**, sans lesquels nous n'aurions pas vu l'éclosion de notre petite **Raphaëlle** et notre petit **Jean**.

A mon beau-frère, **Victor**, merci pour ton optimisme sans faille, ta disponibilité.

A mon beau-père, **Mathieu**, pour m'avoir accepté au sein de votre famille. Merci pour votre présence et votre aide. Pour toutes les confitures et les bons petits plats mijotés quand nous sommes de passage.

A tous ceux qui sont partis beaucoup trop tôt et qui ne peuvent être présents.

Elise, tu es la plus belle chose qui me sois arrivé. Depuis maintenant 8 ans, tu es à mes côtés, je suis pour toi comme au premier jour. Tu me fais passer de merveilleux moments à tes côtés. Tu as su m'apporter ce qu'il me manquait, un soutien dans les moments difficiles, une confidente. Tu m'as aidé et surtout supporté lors des périodes difficiles de l'externat et également lors de la rédaction de cette thèse en étant toujours optimiste. Avec toi, une petite chouquette à pointé le bout de son nez, **Romane**, qui remplit nos journées de bonheur. Tout simplement merci d'être à mes côtés, Je t'aime.

A mes amis

Antoine, merci pour tout ce que l'on a partagé ensemble, assis dans ton canapé, autour d'une table ou derrière un écran depuis si longtemps. Merci pour toutes les longues discussions que l'on a pu avoir ensemble, qui m'ont permises de voir les choses autrement. Merci d'avoir été là dans les moments difficiles que j'ai eu à traverser, et de m'avoir aidé à les surmonter.

Vincent, merci pour tous les fous rires que l'on a pu avoir ensemble, pour toutes les randonnées à Fonsomme où il nous arrivait toujours quelque chose. Pour tous les moments partagés à trois avec Antoine.

A la fine équipe des « D », **Jako, Lucho, Amédée, Porvde, Paulo, Mémés, Scargot, Nansoul**, merci pour votre soutien, pour tous ces apéros, ces diners, ces soirées et tous les moments que l'on a passés ensemble qui resteront pour moi d'excellents souvenirs, et dire que ce n'est que le début ... Je suis heureux de vous avoir rencontrés et de pouvoir compter sur vous. J'espère qu'il nous reste encore beaucoup de choses à partager tous ensemble.

Hermès, mon compagnon de travail, pour toutes ces longues périodes de révision à deux tôt le matin ou tard le soir, pour nous accueillir avec **Eva** chez vous dès que l'on descend et de prendre le temps de pouvoir se voir.

Clément, pour toutes les fois où tu venais dormir une nuit à la maison, et qui se transformait en plusieurs. Merci pour ta disponibilité avec **Claire** pour que l'on puisse se voir si souvent. Merci pour votre générosité et de faire partie de notre vie.

Nans, merci pour tous les diners que tu nous concoctes à chaque fois, pour les apéros dégustation, pour nous avoir accueillis parmi tes amis. Les 14 octobre sont les meilleurs.

Fred, alias Captain, merci pour tous les moments passés à 2 dans la maison des filles en les attendant patiemment rentrer, et pour tous les moments studieux ou festifs que l'on a partagés durant ces années d'étude.

Claire, merci pour ta sympathie, ton accueil et ta bienveillance.

Arnaud, merci pour toutes ces années passées ensemble à la fac, pour les sorties vélo ou juste à pied. Pour les soirées pâtes carbo de la P1, et les soirées pizza.

Timothée, merci de m'avoir supporté pendant ces quelques années, et comme tu as remarqué je ne suis pas comme tu me l'avais dit lors de notre 1^{ère} rencontre dans le terminal de l'aéroport. Merci pour ta bonne humeur. Il va falloir te trouver quelqu'un d'autre pour le petit-déj' de relève de garde.

Lolo, merci pour l'affection que tu nous portes, et pour la tendresse que tu as envers Romane.

A mes amis d'Amiens avec qui j'ai fait mon externat : **Sylvain, Robin, Meuhmeuh, Aline, Baptisme, Lucie, Marie-Po, Simonette, Pilou**, la **Benje**.

A mes collègues

A tous les co-internes que j'ai croisés durant toutes ses années. Des bons comme de mauvais moments partagés avec vous, je ne retiendrai que les bons. **Macha** ton rire restera toujours aussi communicatif, **Paul chou** et ton alimentation riche en herbes, **John John**, mon petit **PAD**, **Risperdal**, **Pinlo**, ma petite **Louise** pour les matins difficiles en stage, **Cloclo** parce que on t'aime bien même si t'es pas en radio, **Maxime**, **Shafey**, **Spezza** parce que tu es rudement sympa pour un pédiatre, **FEUG**, **Geogeo**, **Amine**, **Ikram**, **Pr Allain**.

A tous les chefs qui ont eu à me supporter en tant qu'interne, et ce n'est pas évident. **Jean** et **Mélinée** pour les soirées piscine-champagne, **Marco** pour les 2 ans de chefs-coloc, **D-A**, **P-H**, **Marc** et **Jean-Christophe** pour nous avoir choyés au sein de vos services, **Pascale**, **Jérôme** pour les discussions sur les jeux de société, **Stéphane** pour ta sympathie et ta bienveillance, **Delphine** pour ta gaité au travail, **Xavier** pour ton doigt cassé, **Cécile** pour nous avoir déconcentrés lors des vacances de TAP 80, **Marion** alias « tata » pour ta bonne humeur et les chansons improvisées, **Pierre** pour les phrases mythiques de ton répertoire, **JTP** pour les séances de basket en salle d'interprêt.

A ceux qui m'ont aidé à préparer cette thèse : **Philippe** pour les nombreux rapatriements d'exames que je t'ai demandé, **Amandine** pour le regard extérieur que tu as eu. A **Véronique Brouste** pour la conception et la réalisation de l'analyse statistique. **Pr Chateil**, merci d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail, merci pour tout ce que vous m'avez apporté pendant les 6 mois passés dans votre service.

Table des matières

Table des matières	7
Généralités	8
Epidémiologie	9
Anatomopathologie	11
Type histologique	11
Méthodes de prélèvement.....	13
Facteurs pronostiques	16
Prises-en charge des sarcomes	21
Organisation nationale	21
Traitement	22
Imagerie des sarcomes	25
Radiographie standard	25
Echographie.....	25
Tomodensitométrie.....	26
Imagerie par résonance magnétique	26
Position du problème et objectif de l'étude	30
Position du problème.....	30
Objectif de l'étude	30
Matériel et méthode	32
Base de données	32
Critères d'éligibilité	33
Critères d'inclusion.....	33
Critères d'exclusion.....	33
Critères d'analyse	35
Analyse statistique	42
Résultats	43
Caractéristiques de la population	43
Reproductibilité	48
Critères étudiés	49
Analyse uni variée	49
Analyse multi variée.....	60
Discussion	68
Population d'étude	68
Critères prédictifs de haut grade	70
Limites et perspectives	78
Conclusion	79
Références bibliographiques	80

Généralités

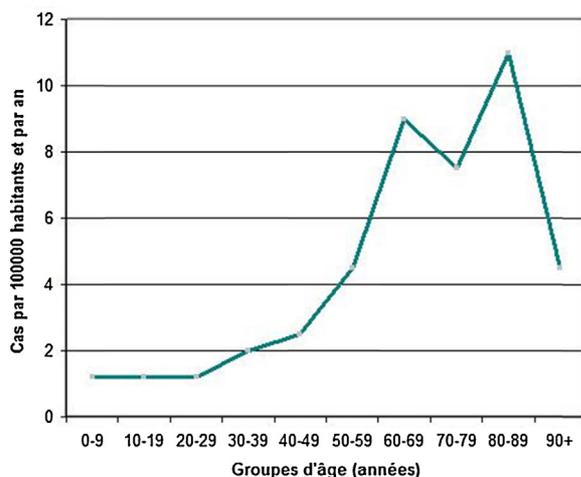
Les sarcomes sont des tumeurs malignes du tissu mésenchymateux. Trois types de sarcomes ont été décrits : les sarcomes développés sur tissu osseux, ceux développés au niveau des tissus mous (STM) et ceux développés au dépend des viscères.

La première classification des STM a été proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) coordonnée par les Drs d'Enzinger F.M. et Weiss S.W. de 1983(1). Il s'agit d'une classification histologique fondée sur la différenciation morphologique et immuno phénotypique des cellules tumorales. Elle concerne l'ensemble des tumeurs ayant pour origine le tissu de soutien non osseux, à l'exclusion du système réticulo-endothélial, des séreuses et de la glie. On y adjoint par convention les tumeurs d'origine neuroectodermique telles que les tumeurs des nerfs périphériques, et certaines tumeurs à maladie intermédiaire (tumeurs desmoïdes, synovite villonodulaire hémopigmentée).

Epidémiologie

Les STM sont un groupe très hétérogène de tumeurs rares, comptant pour environ 1% des cancers solides de l'adulte(2). Leur incidence a longtemps été difficile à évaluer car ces tumeurs ont été comptabilisées parmi les registres de cancer par pathologie d'organe. Deux études européennes(3,4), en se basant sur les données recueillies de façon prospective dans trois régions (Aquitaine, Rhône-Alpes et Vénétie) ont permis de proposer une incidence standardisée européenne de 4,7 pour 100 000 habitants par an, soit de l'ordre de 4000 nouveaux cas / an en France. Une étude Allemande a montré une incidence standardisée européenne par âge de 4,5/100 000 habitants par an(5).

Le ratio homme / femme est en faveur d'une atteinte féminine. L'âge médian est de 60 ans (0 – 92 ans), mais il existe de grandes variations d'incidence en fonction de l'âge et du type histologique.



Graphique n° 1 : Incidence en fonction de l'âge d'après (6). Nombre de cas pour 100 000 habitants par an.

Les STM sont ubiquitaires mais ont une prédilection pour les membres (41,6%) et préférentiellement les membres inférieurs, puis le tronc (19%) et enfin le rétro péritoine (16,4%)(7).

La majorité des STM surviennent de façon sporadique(8), cependant il existe des maladies génétiques prédisposant la survenue de telles tumeurs, la plus fréquente étant la neurofibromatose de Von Recklinghausen (mutation du gène *NFI*) associée à une fréquence

plus élevée de tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques(9). D'autres maladies comme le syndrome de Li Fraumeni (avec mutation du gène suppresseur de tumeur *p53*), le rétinoblastome familial (mutation du gène suppresseur de tumeur *Rb*), le syndrome de Werner (mutation du gène *WRN*) et le syndrome de Gorlin (mutation du gène *PTC*) exposent à un risque plus élevé de survenue de STM.

En dehors d'altération génétique héréditaire d'autres facteurs prédisposant ont été identifiés en particulier l'exposition aux rayonnements qui semble associé à une augmentation du risque de survenue d'un STM sur tissus irradiés, ce risque est cependant faible avec une incidence cumulée de 0,47% à 15 ans après radiothérapie mammaire d'après une étude de cohorte de cancer du sein de l'Institut Curie(10).

Enfin, certains facteurs iatrogènes professionnels sont suspectés notamment dans le milieu agricole avec un rôle possible des herbicides, pesticides et autres produits phytosanitaires (arsenic, chlorure de vinyle, chlorophénol, dioxines) mais leur association avec le développement de STM reste controversée et discordante(8,11). L'angiosarcome hépatique peut bénéficier d'une reconnaissance en maladie professionnelle (Tableau 52 du régime général).

Anatomopathologie

Type histologique

Les premières descriptions histologiques et classifications des sarcomes ont été établies et coordonnées par Enzinger et Weiss en 1983.

La 4^{ème} et dernière classification de l'IARC(12), commentée et traduite en Français par l'équipe de Coindre J.M. et Karanian M.(13) a été publiée en 2013. Cette classification répartit les tumeurs en 12 types histologiques et plus de 100 sous types histologiques (bénin et malin) (Tableau n°1). Cette classification repose sur l'identification du type de différenciation exprimée par les cellules tumorales et non du tissu à partir duquel elles se développent.

CLASSIFICATION
Tumeurs adipeuses
Tumeurs fibroblastiques / myofibroblastiques
Tumeurs fibrohistiocytaires
Tumeurs musculaires lisses
Tumeurs péricytaires
Tumeurs musculaires striées
Tumeurs vasculaires
Tumeurs chondro-osseuses
Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales
Tumeurs des gaines nerveuses
Tumeurs de différenciation incertaine
Sarcome Indifférencié / Inclassé

Tableau n° 1 : Principaux types histologiques d'après la classification 2013 de l'OMS.

L'analyse morphologique du tissu tumoral est maintenant quasiment toujours associée à une étude immunohistochimique guidée par les hypothèses diagnostiques évoquées sur les données de l'analyse morphologique et le contexte clinique (topographie, âge, sexe), l'objectif premier étant d'affirmer la malignité puis de reconnaître un sarcome des autres tumeurs non sarcomateuses connues (carcinome, mélanome, lymphome ...).

L'immunohistochimie repose sur l'utilisation d'anticorps spécifiques permettant d'identifier un tissu, ou une protéine spécifique comme par exemple la Myogénine dans les rhabdomyosarcomes, le MUC4 dans les Fibrosarcomes épithélioïdes sclérosants(14).

Depuis la découverte de la translocation du Sarcome d'Ewing(15), de nombreuses anomalies génétiques ont été décrites et recherchées systématiquement en routine diagnostique(16). Ainsi à la classification histologique classique vient se superposer une classification moléculaire en

se basant sur des altérations génétiques dites simples dans 50% des cas et qui sont de 4 types : translocations (qui représentent 10 à 15%), amplifications, mutations activatrices ou inactivatrices. Les translocations concernent le plus grand nombre d'entités avec actuellement 35 tumeurs pour lesquelles une ou plusieurs translocations ont été mises en évidence (Tableau n°2).

Type histologique	Translocation	Gène de fusion
Sarcome d'Ewing	t(11;22)(q24;q12)	<i>EWS-FLI1</i>
	t(21;22)(q22;q12)	<i>EWS-ERG</i>
	t(7;22)(q12;q12)	<i>EWS-ETV1</i>
	t(17;22)(q12;q12)	<i>EWS-E1AF</i>
	t(2;22)(q33;q12)	<i>EWS-FEV</i>
Rhabdomyosarcome alvéolaire	t(2;13)(q35;q14)	<i>PAX3-FKHR</i>
	t(1;13)(p36;q14)	<i>PAX7-FKHR</i>
Synoviosarcome	t(X;18)(p11;q11)	<i>SYT-SSX1</i>
Liposarcome myxoïde	t(12;16)(q13;p11)	<i>FUS-DDIT3</i>
	t(12;22)(q13;q12)	<i>EWS-DDIT3</i>
Tumeur myxofibroblastique inflammatoire	t(1;2)(q22;p23)	<i>TPM3-ALK</i>
	t(2;19)(p23;p13)	<i>TPM4-ALK</i>
	t(2;17)(p23;q23)	<i>CLTC-ALK</i>
	t(2;2)(p23;q13)	<i>RANBP2-ALK</i>

Tableau n°2 : Principales translocations génétiques rencontrées dans les STM dits à génétique simple.

Les STM avec amplification les plus fréquents sont ceux de la lignée adipeuse : tumeurs adipeuses atypiques/Liposarcomes bien différenciés et les Liposarcomes dédifférenciés, avec un ou plusieurs amplicons de la région q13-q15 du chromosome 12 dont le gène le plus fréquemment amplifié est *MDM2* ce qui permet d'affirmer le diagnostic de Liposarcome bien différencié lipoma-like et de Liposarcome dédifférencié en l'absence de composante bien différenciée(17). Cette recherche d'amplification est systématique pour les localisations aux membres de toute tumeur adipeuse profonde de dimension >10cm, ou superficielle récidivante et pour tout sarcome de situation rétro péritonéale(18). Les mutations inactivatrices sont rares et sont rencontrées dans les tumeurs rhabdoïdes(19) et de façon plus inconstante dans les Sarcomes épithélioïdes avec une perte d'expression de *INI1*. Très récemment il a été mis en évidence des mutations inactivatrices du gène *SMARCA4*(20), dans les Sarcomes indifférenciés thoraciques *SMARCA4* déficients. L'exemple de mutation activatrice la plus célèbre est la découverte en 1998 par Nakahara(21) d'une mutation activatrice dans le domaine des tyrosine

kinases caractérisant les tumeurs stromales digestives (GIST) avec mutation du gène *C-KIT*(22) sur le chromosome 4.

Les altérations génétiques dites complexes résultent de réarrangements chromosomiques avec altérations du nombre de copies du génome de taille variable focalisée à quelques gènes ou étendues sur plusieurs méga bases. La plupart de ces altérations ne sont pas spécifiques d'un type histologique. Ces altérations résultent en partie d'une inactivation de *TP53*(23), et concernent principalement les Léiomyosarcomes, Myxofibrosarcomes et les Sarcomes peu différenciés. L'analyse génétique de ces tumeurs à génétique complexe a permis de faire évoluer la classification de l'OMS, avec notamment l'identification de tumeurs dont l'histologie est différente mais de signature génétique identique comme pour le Histiocytofibrome malin (MFH) reclassé désormais avec les sarcomes peu différenciés.

Méthodes de prélèvement

Jusque dans les années 1980, la biopsie chirurgicale a été le « Gold Standard » de l'échantillonnage tumorale des STM(24–26), permettant aux pathologistes d'obtenir du matériel en quantité suffisante pour leur analyse histologique et moléculaire et aux chirurgiens de « sélectionner » de façon précise la zone à prélever. Cependant d'après un modèle expérimental, il existe un taux significatif de dissémination de cellules tumorales après biopsie chirurgicale(27) notamment pour les tumeurs osseuses et ont un taux important de complications (17,3% : hémorragie sous cutanée, hématome)(25). Si bien que les biopsies percutanées, beaucoup moins risquées (0,4%)(28) ont supplanté les biopsies chirurgicales. De nombreuses études(28–33) ont montré une équivalence de résultats entre les biopsies percutanées et chirurgicales avec une sensibilité de 97,6% pour différencier une tumeur bénigne d'une tumeur maligne selon Strauss et al(28) et une sensibilité de 86,3% pour différencier les sarcomes de bas grade de ceux de haut grade mais les auteurs considèrent comme haut grade les sarcomes dès le grade 2.

Le taux de biopsies contributives lorsqu'elles sont réalisées à l'aveugle est significativement inférieure à celui des biopsies guidées par l'imagerie avec un taux de réponse de 78% contre 95% ($p < 0,025$) respectivement(34). Le type d'imagerie n'influence pas le taux de réponse entre lésion bénigne et maligne, avec un taux de réponse similaire entre les biopsies sous guidage scannographique et les biopsies chirurgicales (92,9 vs 96,9% $p = 0,33$)(35). Les études qui ont évalué les résultats des biopsies sous guidage échographique confirment l'équivalence avec la biopsie chirurgicale mais avec moins de complications(31). L'expérience du radiologue effectuant le prélèvement n'a pas d'impact significatif sur le taux de réponse : une étude évaluant le taux de réponse après biopsie écho guidée faite par un radiologue expérimenté contre celle faite par un interne n'a pas montré de différence significative dans le taux de réponses avec un taux de biopsies contributives de 96,8% et 93,1% respectivement(36). Il n'existe pas non plus de différence significative selon le nombre d'échantillons prélevés (3 et 5 comparé à plus de 10) ni même sur le calibre du biopsieur (14G versus 16G)(36).

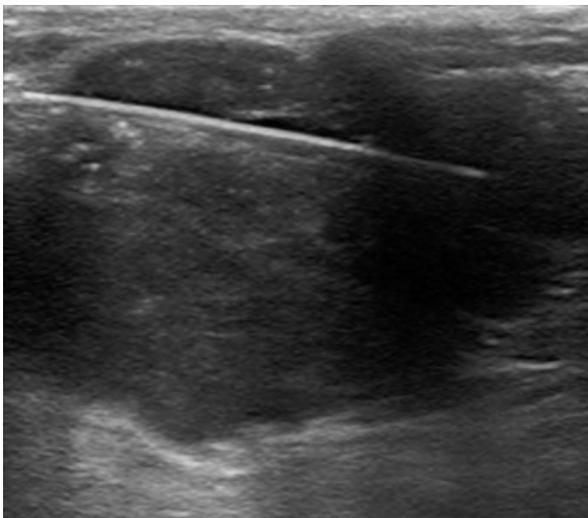


Figure n°1 : Biopsie d'une tumeur des parties molles de topographie superficielle sous guidage échographique.

D'après l'European Society for Medical Oncology (ESMO)(37), toute suspicion de STM doit faire l'objet d'un prélèvement biopsique percutané pour analyse anatomopathologique qui comporte de multiples prélèvements avec un biopsieur de diamètre supérieur ou égal de 16G.

Une exérèse chirurgicale peut être envisagée pour les lésions superficielles de dimensions inférieures à 5cm.

Facteurs pronostiques

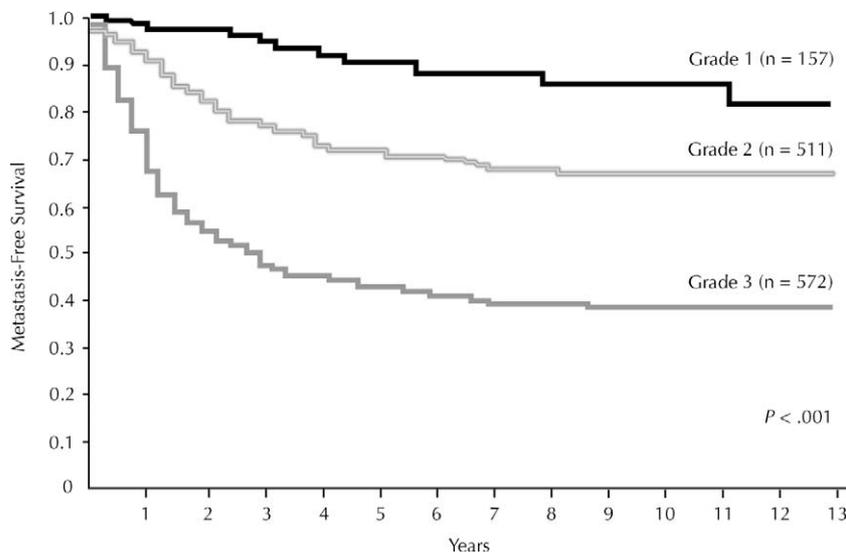
Depuis les premiers travaux de Broders en 1939 de nombreux articles ont été publiés sur l'identification des facteurs pronostiques des sarcomes au premier rang duquel le grade histopronostique. Le premier grading proposé par l'American Joint Committee (A.J.C.C) en 1977(38) repose sur une étude de 1215 cas de 13 institutions prenant comme modèle la classification TNM (de l'Union Internationale Contre le Cancer, UICC), en fonction du potentiel évolutif et de la sévérité des STM. Dans cette étude, les auteurs utilisent un grading divisé en 3 classes de risque différent : bas, intermédiaire et haut, validé par consensus entre pathologistes de façon subjective. Dans cette étude, les auteurs identifient que le grade histologique est le facteur pronostique le plus important, ce qui fut confirmé ultérieurement par de nombreuses autres études(39–45). Actuellement il existe 3 classifications histopronostiques permettant de grader les STM : la classification Française de la FNCLCC(46), celle du National Cancer Institute (NCI), et celle de l'AJCC modifiée en 2010. La classification de la FNCLCC(46) a été la première à n'utiliser que trois facteurs permettant d'établir un score à partir duquel sont définis les 3 grades de risque: pourcentage de nécrose, différenciation cellulaire et index mitotique (Tableau n°3).

Différenciation		
	Score 1	Sarcome ressemblant à un tissu adulte normal
	Score 2	Sarcome pour lequel le diagnostic histologique est certain
	Score 3	Sarcome pour lequel le diagnostic histologique est incertain
Index mitotique		
	Score 1	0 à 9
	Score 2	10 à 19
	Score 3	≥ 20
Nécrose tumorale		
	Score 0	Absence de nécrose
	Score 1	< 50% de nécrose
	Score 2	≥ 50% de nécrose
Grade 1	(2 - 3)	
Grade 2	(4 - 5)	
Grade 3	(6 - 8)	

Tableau n°3 : Grading proposé par la FNCLCC d'après Trojani M.(46).

Cette classification a été évaluée comme la plus reproductible(47) avec un taux d'adéquation entre pathologistes de 74% pour la différenciation tumorale, 73% pour l'index mitotique et de 81% pour la nécrose tumorale. Cette classification est considérée comme la plus efficiente pour

évaluer la survie globale et la survie sans métastase(43), après comparaison avec les autres classifications NCI et AJC (Graphique n°2).



Graphique n°2 : Survie sans métastase d'après Coindre J.M.(39) en fonction du grade.

Néanmoins, la méthode de prélèvement (micro-biopsie) pose un problème concernant l'évaluation de l'index mitotique et de la nécrose tumorale en raison d'un biais possible d'échantillonnage, Hasegawa et al(48) ont montré que le score mib1 pourrait remplacer l'index mitotique et serait plus reproductible(49), mais sa validité reste à confirmer sur micro-biopsie. Schneider(50) montre que la nécrose tumorale est l'item qui a le plus de modification entre le résultat de la micro-biopsie et le résultat sur pièce opératoire pour les Léiomyosarcomes.

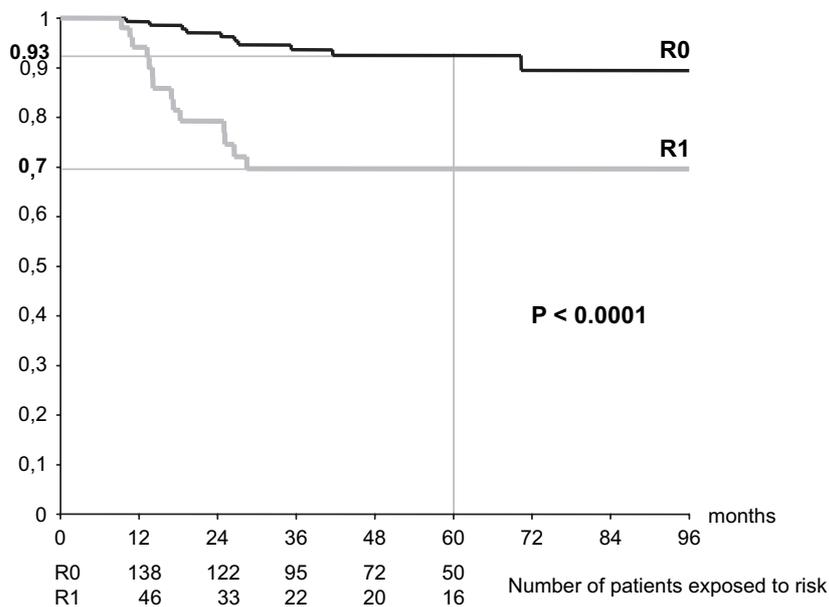
Encore plus récemment, l'équipe de Chibon F.(51,52) a développé un grading moléculaire qui serait plus adéquat que le grading histologique pour prédire le pronostic des STM, en particulier pour les STM du groupe de grade intermédiaire. Ce grading moléculaire élaboré sur du matériel congelé, après séquençage de 67 gènes impliqués dans la tumorigénèse (signature CINSARC) s'applique particulièrement aux sarcomes à génomique complexe. L'index génomique obtenu serait plus relevant que le grade histologique pour l'évaluation du pronostic. Les tumeurs CINSARC + ont une courbe de survie sans métastase inférieure aux tumeurs CINSARC - ($p = 0,0005$). En corrélant cette signature CINSARC aux grades de la FNCLCC, l'étude montre que

les STM de grade 2 et certains de grade 3 peuvent être reclassés dans les groupe de grade 1 ou 3. Cette signature peut également s'appliquer aux GIST.

La survie globale, tous stades et types histologiques confondus est de 50% à 5 ans avec un taux de récurrence locale à 5 ans de l'ordre de 20%.

Les autres facteurs pronostiques reconnus de survie globale sont la taille tumorale $\geq 5\text{cm}$ ($p = 0,0038$), et la localisation profonde ($p = 0,0046$). Concernant le développement de métastase à distance, les facteurs de mauvais pronostic sont la taille tumorale $\geq 10\text{ cm}$ ($p = 0,00098$), et la localisation profonde ($p = 0,0013$). Pour ces deux catégories le grade 3 est également retrouvé comme étant péjoratif ($p < 0,00001$)(53).

La qualité de la chirurgie joue un rôle important dans le contrôle local de la tumeur avec un taux de récurrence locale à 5 ans significativement plus élevé pour des résections considérées R1 que pour des résections R0 ($p = 0,001$)(54) (Graphique n°3).



Graphique n°3 : Récidive locale en fonction du type de résection, d'après Stoeckle E.(54).

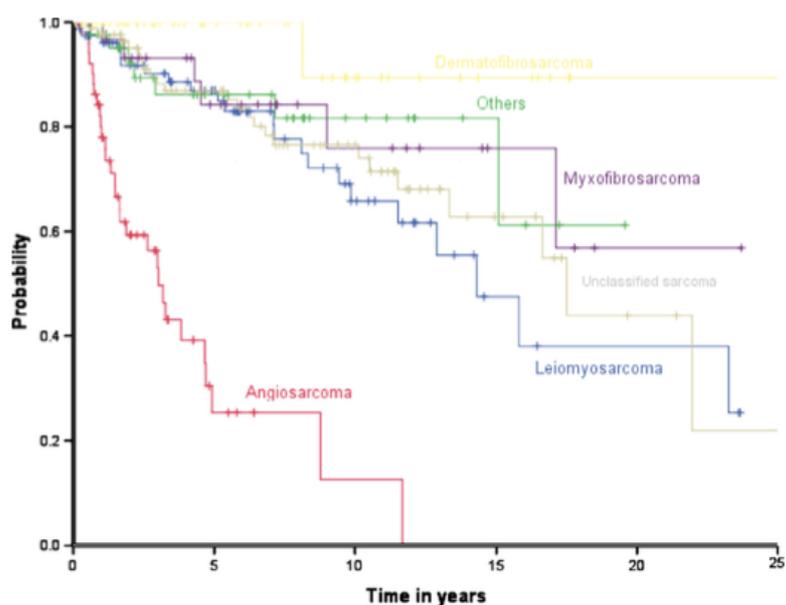
L'âge > 60 ans et le sexe masculin sont également reconnus comme de moins bon pronostic(55)

(Tableau n°4).

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95 % CI	p value	HR	95 % CI	p value
Distant relapse	13.8	9–21	<.001	11	6.9–17.6	<.001
FNCLCC grade 3	2.7	1.9–3.9	<.001	2.1	1.4–3.1	<.001
Leiomyosarcoma	2.7	1.9–3.8	<.001	1.7	1.1–2.6	.01
Male	0.7	0.5–0.9	.02	1.7	1.1–2.5	.01
Age >60 years	1.7	1.2–2.5	.005	1.5	1–2.3	.06
Size >5 cm	1.6	1–2.5	.03	1.1	0.7–1.9	.6
Local relapse	1.7	1–2.8	.04	1.5	0.9–2.6	.2
Multifocality	1.5	0.9–2.3	.09	1.1	0.7–1.7	.8
Re-excision	0.8	0.6–1.2	.18	1.3	0.9–2	.2
H–S delay			NS			–
R1			NS			–
Lower limb			NS			–
Margins <1 mm			NS			–
Tissue surr. margins			NS			–

Tableau n°4 : Facteurs prédictifs de survie globale d'après Bonvalot S.(55).

Certains types histologiques sont reconnus comme étant de moins bon pronostic, indépendamment de tout autre facteur avec un risque métastatique supérieur aux autres types histologiques et un moins bon contrôle local. C'est le cas du Léiomyosarcome, du Synoviosarcome(56), du Rhabdomyosarcome et du Sarcome à cellules claires(57) (Graphique n°4). Pour ces derniers, le type histologique l'emporte sur le grade histopronostique.



Graphique n°4 : Survie globale en fonction du type histologique d'après Salas S.(58).

Après chimiothérapie néo-adjuvante ou perfusion isolé de membre, comme l'a montré Andreou(59,60), l'index mitotique et la viabilité tumorale sont corrélés au pronostic : un taux < 10% de cellules tumorales identifiables est associé à une survie à 5 ans de 94% contre 61 % pour des taux > 10% (p = 0,033). Si l'index mitotique est < 20 mitoses / 10 champs de vue la survie à 5 ans est de 84% contre 33% pour des taux supérieurs.

Prises-en charge des sarcomes

Organisation nationale

La prise en charge des sarcomes se fait en France au sein du réseau NetSarc(61) et RRePPS qui comprend 3 centres coordonnateurs (Paris, Lyon, Bordeaux), 9 centres experts missionnés et 17 centres experts répartis sur l'ensemble du territoire Français (1 centre dans les DOM-TOM). Ce réseau est labellisé par l'InCa depuis 2009, d'après le plan Cancer de la même année.

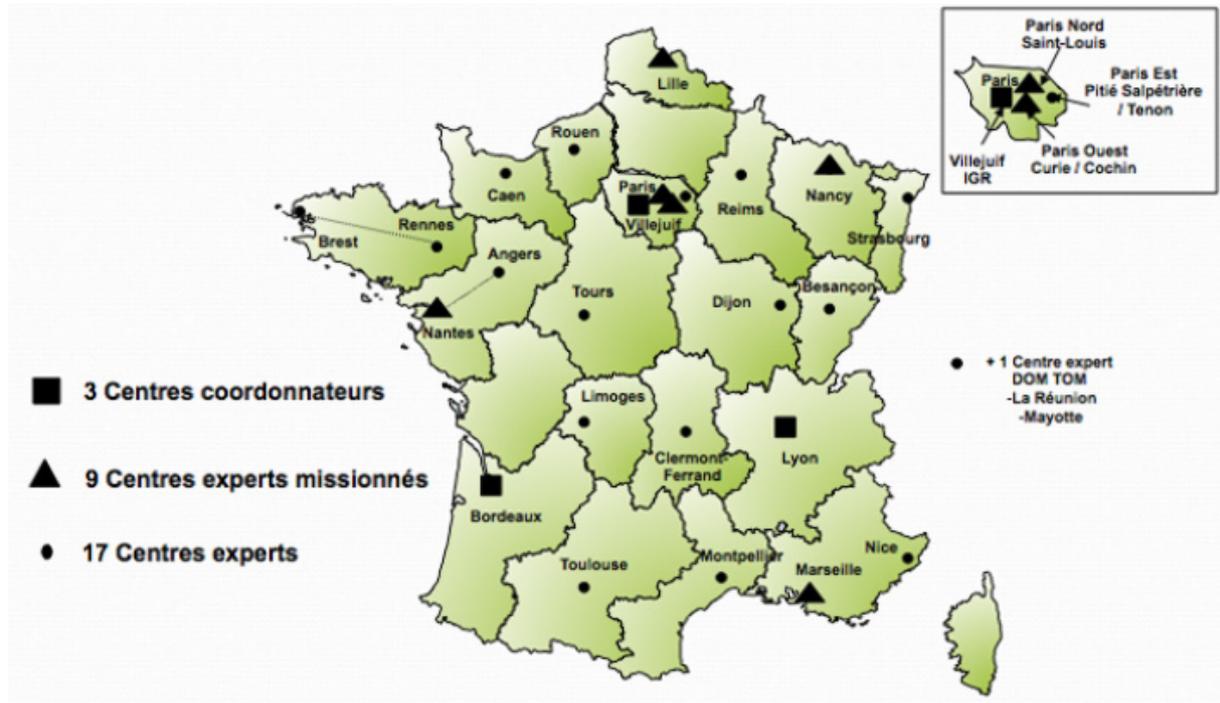


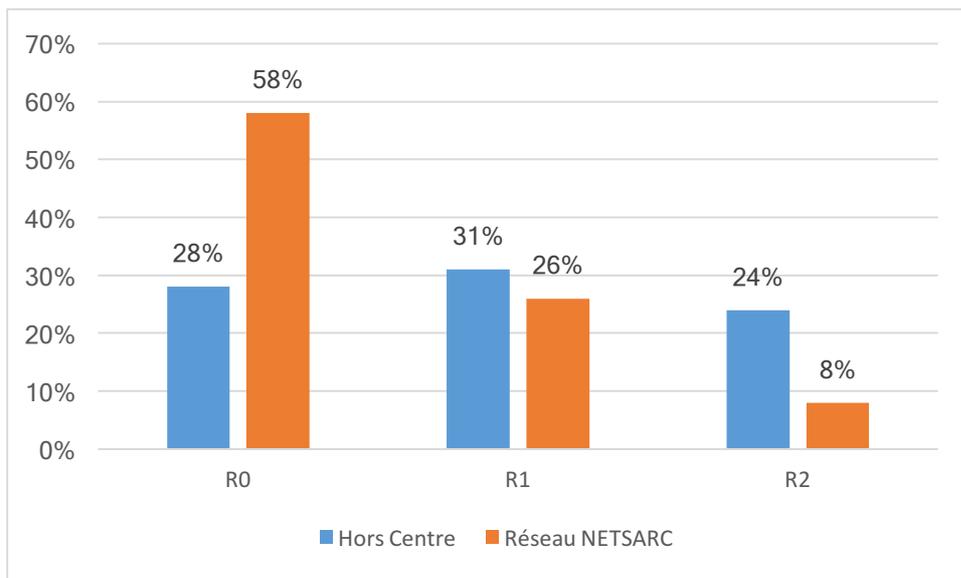
Image n°2 : Répartition des centres au sein du Groupe Sarcome Français.

Ces centres experts ont pour objectif de réaliser une deuxième lecture de tout nouveau cas de sarcomes, obligatoire depuis 2010, afin de limiter les erreurs diagnostiques. Si la deuxième lecture ne permet pas de conclure, un complément d'analyse est demandé aux centres coordonnateurs pour une analyse approfondie. Le compte rendu standardisé sera pris en compte lors des RCP de prise en charge des patients au sein de ces centres.

L'analyse histologique des STM nécessite une expertise, comme pour toute tumeur rare. L'étude de Ray-Coquard(62) retrouve 35% de discordances entre centre non expert et centre expert soit sur le grade histologique soit sur le type histologique. Lorsque la relecture est demandée au centre expert (cas difficile), la concordance est seulement de 40%, alors qu'elle

est de 66% en cas de relecture systématique dont 10% de discordances majeures (bénin vs malin).

Comme l'a montré Stoeckle et al(54), la qualité des marges chirurgicales est un facteur pronostic important de contrôle local, ce qui implique une résection R0 comme objectif chirurgical. L'étude de Demetri(63) a montré que le taux de résection R0 est significativement plus élevé au sein des centres experts.



Graphique n°5 : Qualité de la chirurgie initiale des STM dans un centre expert versus centre non expert en 2014, d'après(63).

Ce réseau national de centres experts et référents permet de standardiser les traitements et de limiter les inégalités de prise en charge. Le fonctionnement en comité pluridisciplinaire est un fondamental en cancérologie, qui a montré son efficacité dans l'amélioration de la prise en charge des patients(64–67). Cependant malgré cette organisation en réseau, la concordance avec les recommandations du Groupe Sarcome Français sur un panel de critères qualité reste insuffisante : 32% en 2004(68), 36% en 2012, et 70% en 2014(7).

Traitement

La chirurgie est le temps essentiel du traitement à visée curative. Elle concerne les patients non métastatiques porteurs d'un STM localisé(69) considéré comme opérable avec pour objectif l'obtention de marges R0. La qualité de l'exérèse est un des facteurs pronostiques majeurs(54) pour le contrôle local. Celle-ci doit être effectuée par un chirurgien spécialisé. L'objectif de

cette chirurgie est d'être carcinologiquement satisfaisante, c'est à dire R0 selon la classification de l'UICC (absence de résidu tumoral microscopique sur les berges d'exérèse). Cela implique que la tumeur est réséquée sans être vue, en monobloc, et entourée de tissu sain. Les marges de tissu sain ne sont pas consensuelles et dépendront en particulier de la présence de barrières anatomiques de résistance (aponévrose, adventice, périoste, épinevre), le cutt-off de 1cm est le plus souvent retenu dans les études(70). White(71) a montré qu'au sein de l'œdème péri-lésionnel visible à l'IRM pré-thérapeutique se trouvaient des cellules tumorales satellites, ce qui impose la résection de cet œdème. L'on comprend ainsi la nécessité d'une imagerie pré-thérapeutique et d'une biopsie préalable à tout geste chirurgical. La préservation de l'anatomie ainsi que de la fonctionnalité du membre doit être faite autant que l'extension tumorale puisse l'autoriser. Le trajet de biopsie doit être retiré dans le même temps opératoire que la tumeur primaire.

La chirurgie peut être envisagée comme traitement seul dans la prise en charge des STM de topographie superficielle, de bas grade et de taille < à 5 cm(72,73) avec un taux de contrôle locale de la maladie à 10 ans de 93%(74).

La modalité thérapeutique adjuvante repose principalement sur la radiothérapie, qui est utilisée dans les STM de grade 2 ou 3 profonds ou en cas de résection R1(37). La chimiothérapie adjuvante à base de doxorubicine et/ou d'isofosfamide n'améliore pas la survie globale des STM localisés, comme l'a montré l'étude de l'EORTC(75) en 2014 et n'est donc plus réalisée en routine. Malgré que la chimiothérapie adjuvante n'améliore pas la survie globale des patients, elle améliore la survie sans métastases et la survie sans rechute comme l'ont montré plusieurs méta-analyses(75,76).

Pour certaines équipes, la chimiothérapie néo-adjuvante est utilisée dans les STM localement avancés afin d'obtenir une meilleure limitation tumorale voire de réduire le volume tumoral pour faciliter le geste chirurgical. Le bénéfice de cette chimiothérapie néo-adjuvante semble

concerner surtout les sarcomes de haut grade localisés aux extrémités ou aux parois du tronc. Ainsi Gronchi(77) dans son étude de mai 2017, portant sur 286 patients de grade 3, montre que l'utilisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante à base d'anthracycline et d'isofosfamide augmente la survie globale à 46 mois (89% vs 64% p=0,034), le taux de survie sans récurrence (62% vs 38% p=0,006) et le taux de survie sans métastase (74% vs 45% p=0,011), mais n'influe pas le taux de contrôle local (86% vs 85% p=0,11) comparativement à une chimiothérapie ciblée sur le type histologique.

Il est à noter que l'utilisation de la chimiothérapie néo adjuvante, en amont du geste chirurgical ne permet plus de pouvoir analyser le grade histologique sur la pièce opératoire définitive en raison des modifications liées au traitement néo-adjuvant(78).

Pour les patients ayant un STM métastatique ou non résecable d'emblée, le traitement de référence est une chimiothérapie (à base d'anthracycline) qui améliore significativement la survie globale(79).

Dans le cadre des STM localement avancés des membres, non métastatiques, la perfusion hyperthermique isolée de TNF, peut être utilisée en alternative à l'amputation(80).

Imagerie des sarcomes

Radiographie standard

La place de la radiographie standard est très limitée dans la prise en charge des STM.

Son rôle principal est de différencier une tumeur osseuse primitive d'une lésion des parties molles avec envahissement osseux au contact.

Echographie

L'échographie joue un rôle principal au début de la prise en charge des patients. En raison de sa grande accessibilité elle représente l'examen de 1^{ère} intention et permet de déterminer le caractère tissulaire ou non de la lésion, de préciser sa topographie (superficielle ou profonde par rapport au fascia), sa taille, sa localisation anatomique (intra ou intermusculaire, loge musculaire ...), ses rapports entre la masse et les structures adjacentes, son caractère infiltrant, et de pouvoir visualiser la vascularisation tumorale à l'aide du doppler couleur. L'utilisation de l'échographie (mode B associé au doppler couleur) permet selon Schulte(81) de déterminer avec une sensibilité de 94,4% et une spécificité de 79,7% une lésion sarcomateuse d'une lésion agressive bénigne en classant la tumeur en 6 groupes en fonction de l'aspect homogène, du caractère échogène ou non et surtout de la vascularisation tumorale en doppler couleur.

Type 1 : lipome	homogène, hyperéchogène, hypovasculaire
Type 2 : hibernome	homogène, hyperéchogène, hypervasculaire
Type 3 : lymphangiome	hétérogène, hypovascularisé
Type 4 : hémangiome	hétérogène, hypervasculaire
Type 5 : neurofibrome	homogène, hypoéchogène, hypovasculaire
Type 6 : sarcome des tissus mous	homogène, hypoéchogène, hypervasculaire

Tableau n°5 : Type échographique d'après Schulte(81).

Cependant ces critères sont très peu utilisés en pratique courante, de par l'expertise nécessaire à son utilisation, de plus l'aspect homogène à l'échographie des sarcomes est très surprenant.

Selon les critères de prise en charge définis par le Groupe Sarcome Français, la taille < 5 cm et le caractère superficiel de la lésion, n'obligent pas à la réalisation d'examen complémentaire tel que l'IRM, et peuvent faire considérer une chirurgie première.

Tomodensitométrie

La TDM a une place de choix dans le bilan pré-thérapeutique des sarcomes rétro péritonéaux et dans le bilan d'extension à distance des STM, en raison de sa performance dans la détection des localisations secondaires pulmonaires comparativement à la radiographie thoracique.

Parmi les différentes modalités d'imagerie, la TDM est supérieure à l'échographie et à la radiographie standard pour le bilan d'extension des STM(82–84). La TDM a l'avantage de pouvoir faire une mesure de densité (en unité Hounsfield), ce qui permet de pouvoir facilement visualiser une lésion graisseuse, mais les lésions tumorales ont souvent une densité égale au tissu adjacent, gênant la détection et la caractérisation des lésions(85,86). La TDM permet une excellente résolution pour le détail anatomique, mais ne permet pas de pouvoir différencier des lésions bénignes de malignes avec une première étude en 1992 par Crim(87) retrouvant 50% de réussite pour différencier une lésion bénigne d'une lésion maligne. Le seul critère permettant de dire qu'une lésion est maligne est l'infiltration de la graisse en périphérie de la lésion(85).

Imagerie par résonance magnétique

IRM conventionnelle

La réalisation d'une IRM pour les tumeurs des parties molles périphériques ou des parois du tronc est l'imagerie de référence avant toute prise en charge chirurgicale(88), ce qui permet d'évaluer les relations anatomiques et l'envahissement périphérique de la lésion aux nerfs, vaisseaux et à l'os.

Il existe deux grandes périodes dans l'analyse et dans l'évaluation de la différenciation entre tumeur bénigne et maligne.

La première période va de la fin des années 1980 aux années 1990, où l'IRM a montré sa supériorité par rapport à la TDM dans la détection des relations entre les tumeurs des parties molles et les nerfs, les vaisseaux et l'os et ce d'autant que l'IRM est réalisée en multipliant les plans d'acquisition(85,89–92). Cependant les valeurs de sensibilité et de spécificité restent moyennes avec des valeurs entre 81 et 90%(93). La meilleure sensibilité est obtenue avec l'association de plusieurs facteurs morphologiques tel que l'association de l'absence

d'hyposignal T2, l'inhomogénéité du signal en séquence de pondération T1, et une taille > 33mm(94). Les principaux critères retenus dans la littérature pour différencier tumeurs bénignes de malignes sont : relation avec le fascia(95), hétérogénéité du signal en séquence de pondération T1 et T2, envahissement vasculo-nerveux, taille tumorale, présence de nécrose, œdème péri-lésionnel, et rehaussement tumoral(96–102).

La deuxième période commence au milieu des années 2000 qui en se concentrant sur des sous types histologiques, va pouvoir faire la différence avec une meilleure sensibilité et spécificité entre tumeur bénigne et maligne comme l'a montré Gielen(100) ou la sensibilité est de 84% avec une valeur prédictive négative de 97% pour les tumeurs à contenu graisseux. Le second exemple est le sous-groupe des lésions à contenu myxoïde qui peuvent être différenciées en tumeur bénigne ou maligne grâce à l'IRM(103), en se basant sur des critères morphologiques. Mais ces deux exemples nécessitent une reconnaissance du type histologique à l'IRM.

Wu(104) en 2009 a publié un arbre décisionnel en se basant sur le signal de la lésion en séquence de pondération T1 et T2, afin de pouvoir définir certains types histologiques, cependant la richesse des présentations à l'IRM ne permet pas de pouvoir affirmer le diagnostic de certitude en pratique courante, et la reconnaissance des histologies nécessite une expertise. De plus Berquist(91) en 1990 a montré que les radiologues peu expérimentés prédisent la nature bénigne des lésions dans 40% des tumeurs alors que les radiologues expérimentés les prédisent dans 74% des cas. Vanhoenacker(105) en 2011 a montré une différence significative concernant la sensibilité et la spécificité pour la caractérisation des lésions tumorales entre un centre expert dans la prise en charge des STM qui avait une sensibilité et une spécificité de 100 et 89% contre 88 et 81% pour un centre non spécialisé.

L'apport de l'injection de chélates de Gadolinium est controversé dans la littérature(91,106–109). L'acquisition après injection de chélates de Gadolinium sans imagerie dynamique permet de pouvoir différencier les lésions kystiques des lésions myxoïdes qui présentent toutes les deux

un hyposignal T1 et un hypersignal T2, avec un rehaussement après injection de chélates de Gadolinium pour les lésions myxoïdes (110,111).

L'injection de chélates de Gadolinium permet de pouvoir différencier les tumeurs lipomateuses bénignes de celles malignes, notamment pour différencier les lipomes des liposarcomes bien différenciés dans les formes hétérogènes à l'imagerie (112,113) comme l'a démontré Ohguri (114). L'intérêt de l'injection de chélates de Gadolinium permet de pouvoir sélectionner les zones tumorales viables(98) avant une biopsie écho-guidée ou chirurgicale afin de diminuer le taux de biopsies non contributives en évitant les zones nécrotiques ne se rehaussant pas.

L'IRM permet comme l'a montré Zhao(115) sur une population de 95 patients, de différencier les STM de grade 1, des STM de grade 2 et 3. Aucune étude n'a été réalisée pour analyser la performance de l'IRM dans la différenciation entre les sarcomes de grade faible (grades 1 et 2) et ceux de haut grade.

En dehors du diagnostic, les IRM réalisées pendant le suivi des patients après la chirurgie permettent de mettre en évidence de manière fiable et certaine une récurrence loco-régionale(116).

IRM multiparamétrique

L'utilisation d'autres séquences IRM, telles que l'imagerie de diffusion, de spectroscopie et de perfusion, sont très rarement réalisées en pratique courante à la phase de diagnostic. Elle sont parfois utilisées dans l'évaluation de la réponse au traitement(117,118).

L'IRM de perfusion après injection intra veineuse de chélates de Gadolinium permet d'évaluer le rehaussement du signal tumoral en fonction du temps grâce à des séquences d'imagerie en écho de gradient à haute résolution temporelle, ce qui permet d'appréhender certains paramètres de perfusion tumorale (vascularisation, perméabilité capillaire et volume du compartiment interstitiel)(119).

L'imagerie de diffusion permettrait de distinguer les tumeurs bénignes des tumeurs malignes comme le suggèrent deux études (97,120) ; Pour ces auteurs, les coefficients d'ADC des tumeurs malignes sont inférieurs à ceux des tumeurs bénignes avec des valeurs de $1,07 \pm 0,46$

$\times 10^{-3}$ mm²/s (à l'exception des tumeurs myxoïdes et adipeuses) contre $1,67 \pm 0,18 \times 10^{-3}$ mm²/s ($p = 0,0011$). Mais il existe un overlap important ne permettant pas une fiabilité diagnostique suffisante. L'imagerie de diffusion pourrait également avoir sa place dans le suivi sous chimiothérapie néo-adjuvante. Lorsque celle-ci est efficace, elle entraîne l'apparition de nécrose avec diminution des cellules viables(120). Il est à noter qu'il n'existe pas de consensus quant aux valeurs seuils qui permettraient de différencier les bons des mauvais répondeurs. A notre connaissance il n'existe pas de publication en faveur d'intérêt potentiel de ce type de séquence pour évaluer le grade des STM.

L'imagerie spectroscopique permet de pouvoir caractériser une augmentation anormale de certaines protéines au sein des STM et notamment la choline, témoin indirect du turn-over cellulaire, et permettrait de pouvoir différencier une tumeur bénigne d'une tumeur maligne sur les valeurs de concentrations de choline de 2,7 contre 0,5 mmol/kg ($p = 0,01$). Mais les difficultés de réalisation de cette technique, en particulier le positionnement des voxels hors de la nécrose, des vaisseaux, de la graisse et des calcifications en font une technique très peu utilisée.

Position du problème et objectif de l'étude

Position du problème

Les STM sont des tumeurs rares qui nécessitent une prise en charge en centres experts pluridisciplinaires tant d'un point de vue diagnostic que thérapeutique.

La prise en charge des STM repose sur la chirurgie qui est le traitement princeps et doit être proposée en première intention avec un objectif de résection carcinologique dite R0 plus ou moins associée à de la radiothérapie en fonction des marges de résection et du grade histologique. Le pronostic des STM est évalué comme pour les autres cancers afin d'adapter la stratégie thérapeutique. La stratégie thérapeutique des STM est basée sur la prise en compte des facteurs pronostiques au premier rang duquel se situe le grade histologique, en particulier la décision ou non de réaliser une chimiothérapie néo-adjuvante dont on a vu précédemment, que le bénéfice ne concernait que les STM de haut grade. L'utilisation systématique de l'analyse génomique CINSARC pourrait permettre de pouvoir différencier les STM de mauvais pronostic, cependant l'analyse CINSARC reste coûteuse et encore peu répandue de façon systématique en routine. Des essais thérapeutiques utilisant cette signature moléculaire comme élément décisionnel de la chimiothérapie néo-adjuvante viennent juste d'être initiés.

La détermination du grade histologique repose actuellement sur l'analyse de fragments tissulaires issus de micro-biopsies. De ce fait cette détermination est soumise à des variations techniques et d'interprétation, liées d'une part à l'hétérogénéité tumorale et d'autre part au biais d'échantillonnage, le radiologue évitant de prélever du tissu nécrotique, alors que l'estimation de la nécrose est un des 3 facteurs intervenant dans l'estimation du grade. L'on peut en conséquence s'attendre à une sous-estimation du grade histologique de la lésion également par sous-estimation de la nécrose mais aussi vraisemblablement de l'index mitotique(33).

Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de rechercher s'il existe des critères IRM permettant de pouvoir différencier les STM de bas grade et de grade intermédiaire qui ne tirent aucun bénéfice

d'un traitement néo-adjuvant de ceux de haut grade pour lesquels l'on s'oriente de plus en plus vers une chimiothérapie première.

Les objectifs secondaires sont : - de savoir si les critères de « haut risque IRM » permettent de pouvoir corriger un grade histologique intermédiaire sous-estimé par le biais de l'échantillonnage de la micro biopsie, - d'évaluer si les patients ayant des critères de « haut risque IRM » ont une survie différente de ceux sans ses critères.

Matériel et méthode

Base de données

La population analysée de façon rétrospective de cette étude provient d'une base de données multicentrique européenne sur les tumeurs conjonctives appelée Conticabase (<http://conticabase.org>) créée en 1989, qui a évolué en 2007 dans le cadre du projet européen Conticanet (CONnective TIssue in Cancer NETwork). Depuis 2012 cette base est englobée au sein de la base clinico-biologique sarcomes (BCB-Sarcomes), labélisée par l'INCa, et qui comprend également les autres bases de données des réseaux sarcomes (RRePS ou base des anatomopathologistes et NetSarc ou base des données cliniques et Resos ou base de données des sarcomes osseux). Tout patient porteur d'un sarcome est inclus dans la BCB-Sarcomes, à l'exception de ceux n'ayant pas donné leur consentement.

L'utilisation des données de cette base est soumise à une procédure nationale qui a été respectée pour ce travail : - présentation du projet de l'étude aux médecins de la RCP sarcome de l'Institut Bergonié, - demande de l'accord du coordinateur de la base de données (Professeur Jean-Michel COINDRE) afin d'avoir accès à cette base, - enfin enregistrement informatique dans la base de données pour traçabilité et suivi de cette étude.

Critères d'éligibilité

L'ensemble des patients devaient présenter les caractéristiques suivantes :

Critères d'inclusion

- Patients présentant un sarcome des membres ou de la paroi du tronc.
- Etre inscrit dans la base de données BCB-Sarcome et être suivi au sein de notre Institut entre le 01/01/2008 et le 31/12/2015.

Critères d'exclusion

- Sarcomes viscéraux, rétro-péritonéaux ou de la région tête et cou.
- Patients traités par chimiothérapie ou radiothérapie néo-adjuvante.
- Absence de diagnostic histologique.
- Absence d'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire définitive.
- Sarcome non gradé (grade NA).
- Types histologiques suivant : Liposarcome bien différencié, Angiosarcome, Dermatofibrosarcome protuberans (de Darrier-Ferrand), Sarcome osseux extra-squelettique.
- Absence d'IRM pré-thérapeutique.
- IRM pré-thérapeutique non optimale (réalisée sans injection de chélates de Gadolinium ou de mauvaise qualité ne permettant pas une analyse correcte des critères de l'étude).

A partir des critères précités d'inclusion, une liste de patients de l'Institut Bergonié est fournie, dont est extraite la population définitive de l'étude après vérification des critères d'exclusion des patients et vérification à partir du réseau informatique d'imagerie (PACS IMPAX AGFA, Netherlands) des items présence d'une IRM pré thérapeutique et de la qualité suffisante de celle-ci.

Nous avons arbitrairement pris les patients suivis à l'institut depuis 2008, date de la création de notre réseau informatique permettant la lecture numérique.

Les Sarcomes viscéraux et du rétro péritoine représentés majoritairement par les Liposarcomes constituent une entité particulière des sarcomes dont le bilan d'imagerie est réalisé par TDM et de ce fait ont été exclus.

Les Liposarcomes bien différenciés ou tumeurs adipeuses atypiques lorsque localisés aux membres, sont de bas grade, à malignité locale exclusivement et ne feront jamais l'objet d'une proposition de chimiothérapie néo-adjuvante ; de ce fait ils ont été également exclus.

Les sarcomes non gradés n'ont pas été inclus, car c'est alors le type histologique qui prévaut sur le grade pour le projet thérapeutique. De plus l'objectif secondaire étant de voir si les patients ayant des critères IRM de haut grade ont une courbe de survie différente, il était nécessaire de pouvoir disposer d'une population avec un grading histopronostique.

Critères d'analyse

La lecture sur console de l'ensemble des IRM de cette étude a été réalisée en suivant une grille de lecture portant sur les critères récapitulés dans le Tableau n°6. Ces critères ont été sélectionnés après analyse de la littérature.

Localisation par rapport au fascia	Marges tumorales en T2
Profonde	Bien définie (>90% bien définie)
Superficielle	Partiellement définie (entre 50 et 90%)
Profonde et superficielle	Mal définie (<50% bien définie)
Taille	Capsule tumorale
Focalité	Pas de capsule
Unifocale	Complète
Multifocale	Incomplète
SIGNAL	Marges tumorales après injection
Signal en T1 principal	Bien définie (>90% bien définie)
Signal nécrotico-hémorragique	Partiellement définie (entre 50 et 90%)
Hétérogénéité en T1	Mal définie (<50% bien définie)
Homogène	Extension au fascia
Hétérogène <50%	Extension à l'os
Hétérogène ≥50%	Atteinte vasculo-nerveuse
Signal en T2 principal	Extension au-delà du compartiment
Hétérogénéité en T2	Extension cutanée
Non applicable	Rehaussement tumoral
Homogène	<25%
Hétérogène <50%	25-50%
Hétérogène ≥50%	50-75%
Composantes tumorales	≥75%
Compartiments tumoraux	Hétérogénéité en T1 injecté
Architecture tumorale	Homogène
Simple ou modérément complexe	Hétérogène <50%
Très complexe	Hétérogène ≥50%
MARGES TUMORALES	Pourcentage de nécrose
Marges tumorales en T1	0%
Bien définie (>90% bien définie)	<50%
Partiellement définie (entre 50 et 90%)	≥50%
Mal définie (<50% bien définie)	Entièrement nécrosé
NSP	ENVIRONNEMENT péri tumoral
Présence d'un liseré graisseux péri-tumoral	Œdème péri tumoral
Pas de liseré	Œdème péri tumoral faible
Complet	Œdème péri tumoral important
Incomplet	Rehaussement péri-tumoral
Non applicable	Rehaussement de l'œdème péri tumoral

Tableau n°6 : Critères d'analyse utilisés pour la lecture des IRM.

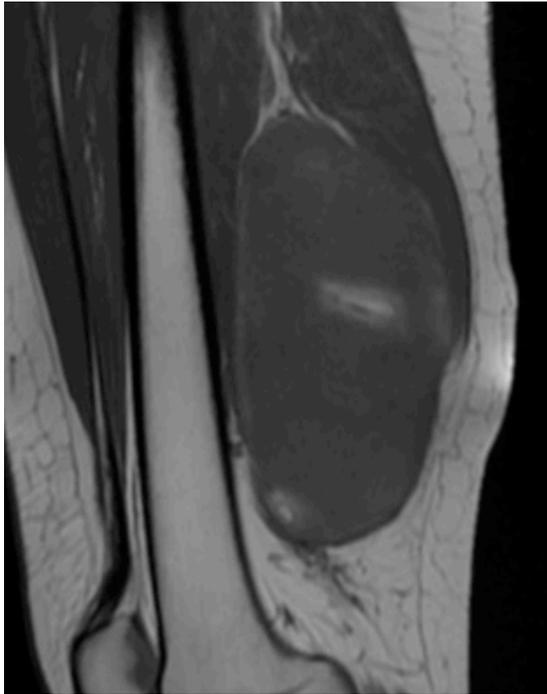
La localisation superficielle ou profonde est définie par rapport au fascia musculaire. La catégorie superficielle et profonde définit des tumeurs ayant une extension au travers du fascia.

La taille tumorale est définie par le plus grand axe de la lésion en prenant en compte les différents plans de coupe.

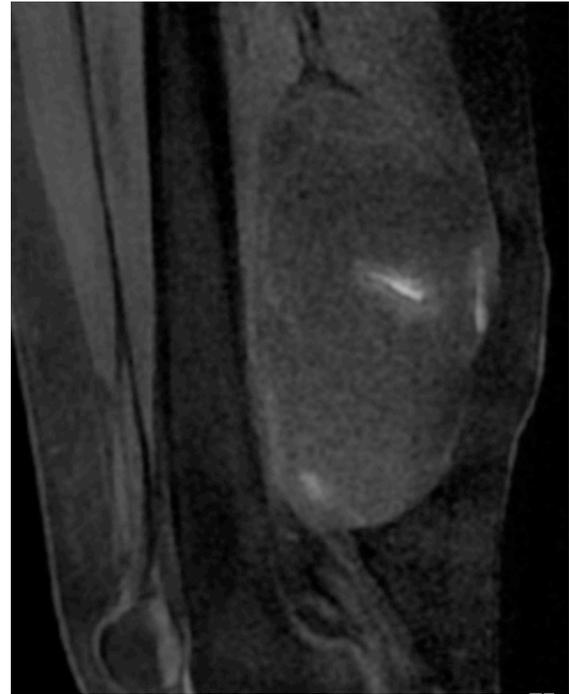
Une tumeur est dite multifocale s'il est visualisé des nodules tumoraux satellite de la tumeur principale. N'ont pas été retenus d'éventuels ganglions dans le territoire de drainage.

L'analyse du signal tumoral aussi bien en séquence de pondération T1 qu'en T2 se fait en comparant le signal de la tumeur au signal des muscles adjacents.

La présence d'un signal nécrotico-hémorragique est visible sous la forme d'un hypersignal T1 spontané au sein de la lésion, de signal variable en pondération T2 et qui ne présente pas de rehaussement après injection (Figure n°2).



a) Pondération T1



b) Pondération T1 FS

Figure n°2 : Présence d'une composante nécrotico-hémorragique
Coupes sagittales en pondération T1 centrées sur la cuisse
Femme de 30 ans – Liposarcome myxoïde

Le critère composant tumoral a été utilisé dans la détection des Liposarcomes dédifférenciés pour la visualisation de la composante grasseuse.

Les compartiments tumoraux sont définis par la présence de sous partie au sein de la tumeur représentant une entité à part entière dont la taille est supérieure à 1 cm et qui présente un signal très différent du signal tumoral prépondérant (Figure n°3). Exemple : compartiment nécrotique, contingent fibreux ... Pour le cas des Liposarcomes dédifférenciés, l'analyse en compartiment est effectuée sur la portion dédifférenciée.

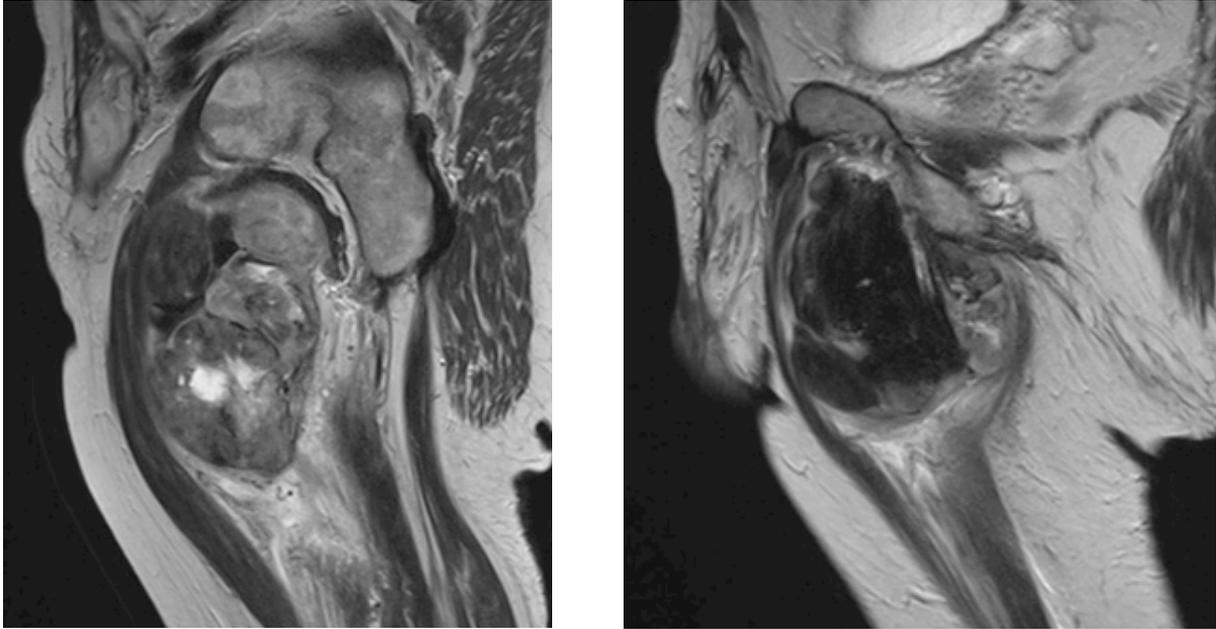
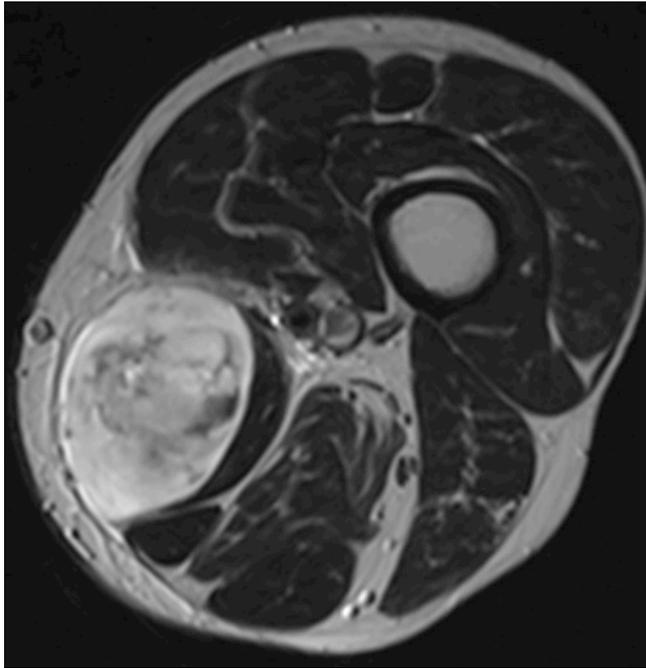


Figure n°3 : Plus de deux compartiments tumoraux

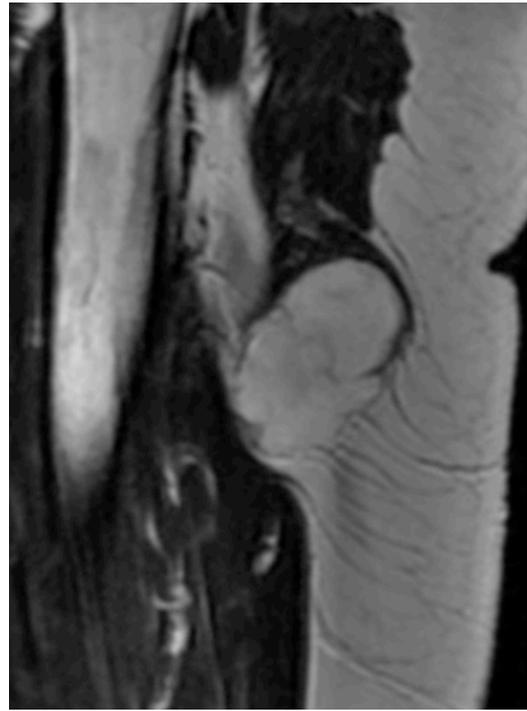
Coupes sagittales en pondération T2 centrées sur la racine de cuisse

Même tumeur présentant plusieurs compartiments tumoraux (ici nécrose et fibrose)

L'architecture tumorale simple ou complexe se définit par l'organisation tumorale visible sur les séquences en pondération T2. Ce critère est d'évaluation uniquement qualitative. Il tente de qualifier l'hétérogénéité tumorale. L'architecture est dite simple si au sein de la matrice tumorale ne sont pas identifiés plus de deux signaux différents qu'il existe des septas ou non. Une architecture est dite complexe s'il existe plus de deux compartiments différents ou s'il existe une matrice comportant plus de deux signaux différents voire totalement désorganisée (Figure n°4).



a) Architecture tumorale complexe



b) architecture tumorale simple

Figure n°4 : Architecture tumorale

Coupes axiale et sagittale en séquence de pondération T2 centrées sur la cuisse

L'hétérogénéité de la matrice tumorale est définie par le volume tumoral occupé par du tissu de signal différent au sein de la tumeur sur la totalité de la tumeur. Nous avons évalué l'hétérogénéité en 3 catégories : homogène, hétérogène à moins de 50% du volume tumoral ou à plus de 50%.

Le liseré graisseux péri-tumoral est la visualisation d'un signal de nature graisseuse autour de la tumeur circonscrivant partiellement ou totalement la tumeur (Figure n°5). Ce critère ne peut être appliqué aux tumeurs superficielles car elles sont entourées, de par leur topographie, par du tissu adipeux sous cutané.

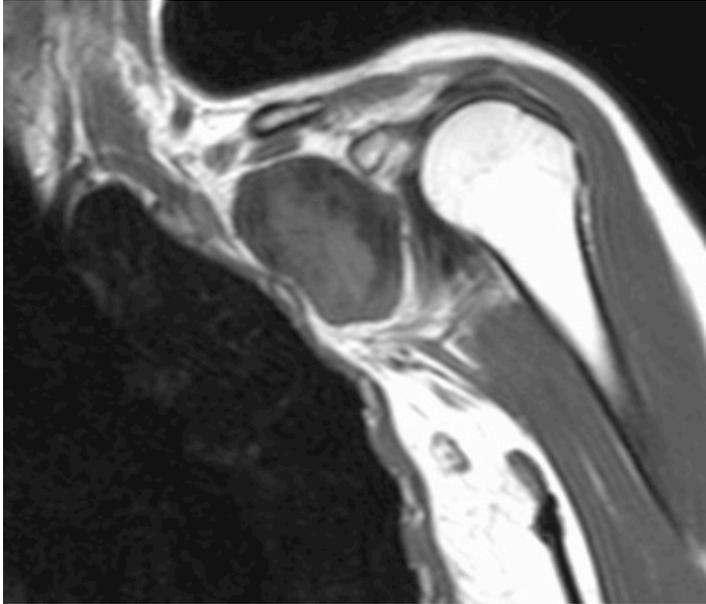


Figure n°5 : Liseré graisseux péri-tumoral

Coupe coronale en pondération T1 centrée sur la paroi thoracique d'une tumeur profonde de la paroi du tronc
La capsule tumorale est visible sous la forme d'un hyposignal T1 et T2 en périphérie de la lésion visible sur la totalité de la tumeur ou partiellement.

L'analyse des marges tumorales est définie par la visualisation précise de la limite tumorale avec les tissus adjacents sur la globalité du volume et cela sur l'ensemble des plans d'étude disponibles, en prenant comme valeur seuil de 90% de la surface tumorale bien définie, ce qui néglige les effets de volume partiel éventuels, et qui correspond au seuil le plus souvent décrit dans la littérature, que ce soit en pondération T1, T2 ou T1 après contraste. Pour l'analyse des marges tumorales en T1, si nous ne pouvons clairement statuer sur les marges, nous considérons les marges comme non évaluables. Les marges ont été analysées en 3 sous-groupes : $\geq 90\%$ de marges tumorales bien définies, de 50 à 90% de marges bien définies et $< 50\%$ de marges bien définies.

L'extension tumorale au fascia est définie par la visualisation d'une prise de contraste le long du fascia ou d'un franchissement direct par la tumeur (Figure n°6). L'extension à l'os est définie par soit une extension tumorale directe au sein de l'os spongieux adjacent, ou par une anomalie de signal en pondération T2 ou après injection intra veineuse de chélates de Gadolinium de celui-ci. L'extension vasculo-nerveuse est définie par plus de 180° de la surface du vaisseau ou

du nerf entouré par de la tumeur et une perte du liseré graisseux de sécurité entre la tumeur et le paquet vasculo-nerveux. L'extension cutanée se définit par un contact tumoral avec le derme, ou un franchissement ou une ulcération de celui-ci et est associée à une prise de contraste du plan cutané sur les séquences après injection (Figure n°7). L'extension au-delà du compartiment repose sur la classification anatomique des différentes loges musculaires des membres.

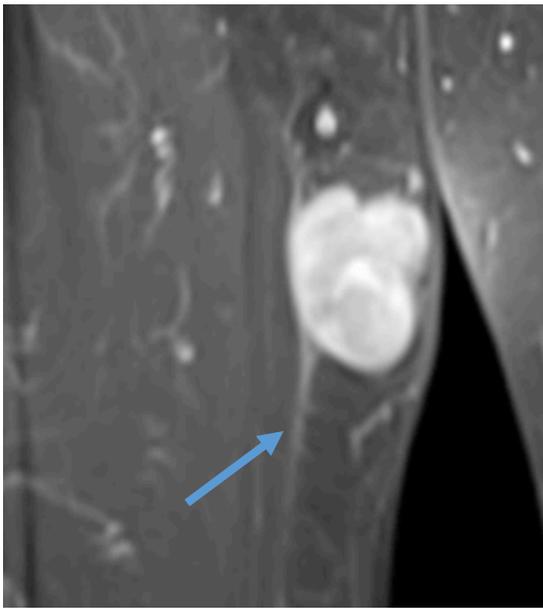


Figure n°6 : Envahissement du fascia (flèche bleue)

Coupe axiale en pondération T1 après contraste et suppression du signal de la graisse centrée sur la cuisse

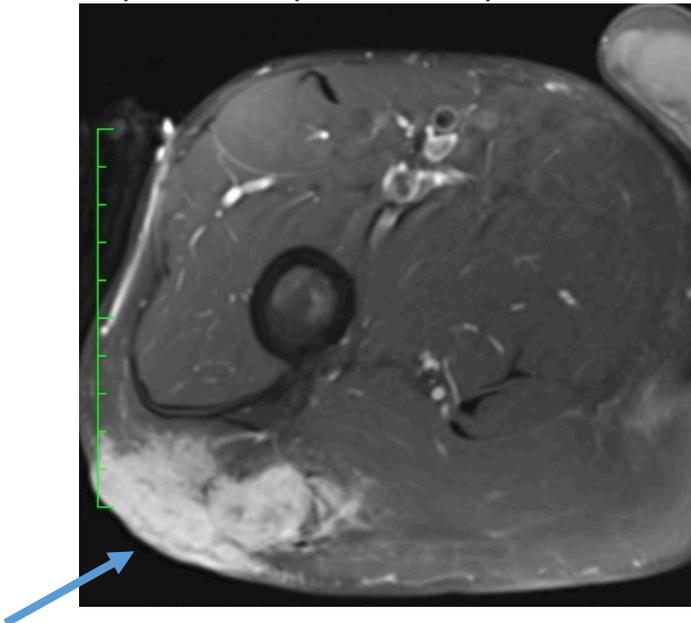


Figure n°7 : Envahissement cutané (flèche bleue)

Coupe axiale en pondération T1 après contraste et suppression du signal de la graisse centrée sur la cuisse

Le rehaussement tumoral se caractérise par le volume tumoral rehaussé après injection de chélates de gadolinium. Il est évalué en 4 catégories : < 25%, 25 – 50%, 50 - 75%, ≥ 75%.

La nécrose tumorale est identifiée par son signal hypo intense en pondération T1, de signal variable en pondération T2, ne présentant pas de rehaussement après injection. Son volume est évalué en 4 catégories, se calquant sur la classification utilisée par les anatomopathologistes lors du grade histologique, et en rajoutant la catégorie « totalement nécrosé ».

L'œdème péri-tumoral est visualisé sous la forme d'un hyper signal T2 liquidien péri-tumoral, dont l'importance est évaluée comme suit : absence d'œdème ou un œdème < ½ de la taille tumorale, versus un œdème largement supérieur à cela. Le rehaussement ou non de l'œdème après contraste est également noté.

Le rehaussement du tissu péri-tumoral correspond à la prise de contraste, au-delà des limites tumorales, capsule comprise, dans une zone périphérique de moins de 1cm autour de la lésion, pouvant circonscrire totalement ou partiellement celle-ci.

L'ensemble de l'imagerie a été évalué par deux lecteurs indépendants (M.K. et P.J.M.) en aveugle du type et du grade histologiques après anonymisation. En cas de désaccord sur l'analyse des données, une relecture sur console était prévue pour l'obtention d'un consensus entre les deux lecteurs.

Analyse statistique

Le but de l'étude est de savoir s'il est possible de déterminer des signes IRM permettant de différencier les STM de grade 3 des autres grades ; nous avons donc regroupé les sarcomes de grade 1 et de grade 2 dans un groupe dit de « non grade 3 » par opposition aux sarcomes de grade 3 pour l'ensemble de l'analyse statistique.

L'analyse statistique a été faite avec le logiciel SAS version 9.3, et réalisée par V.B.

Pour évaluer la reproductibilité des critères IRM, le coefficient de Kappa est calculé, lorsque la donnée est une donnée qualitative ordinale à plus de deux modalités (classes de %) c'est le Kappa pondéré qui est utilisé.

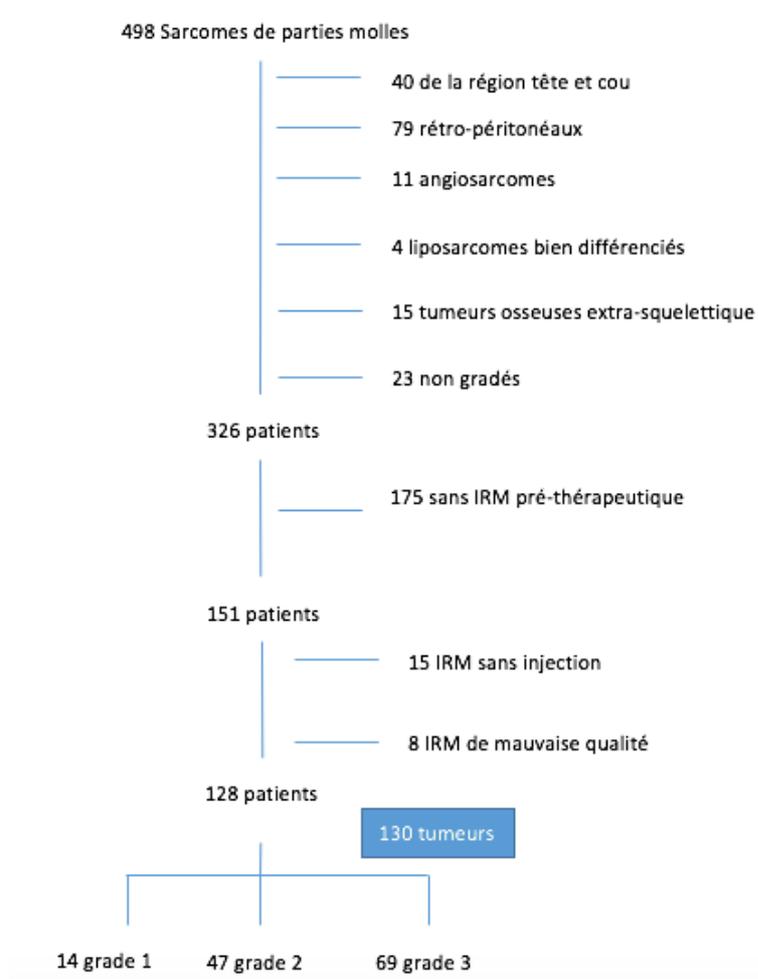
La recherche des facteurs prédictifs de grade 3 est réalisée par une régression logistique binaire, les Odd Ratio et leurs intervalles de confiance à 95% sont reportés. Le modèle multivarié a été lui aussi réalisé par régression logistique binaire méthode du maximum de vraisemblance en pas à pas descendant. Une fois le modèle final obtenu, la vérification de la non colinéarité entre les variables explicatives a été faite en introduisant dans le modèle les interactions entre toutes les variables retenues.

La bonne adéquation du modèle final est testée par le test de Hosmer et de Lemeshow ainsi que par l'aire sous la courbe ROC issue du modèle.

Résultats

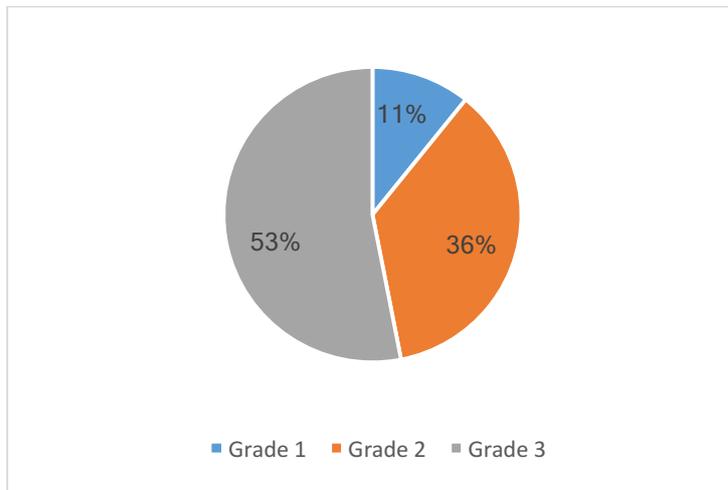
Caractéristiques de la population

D'après les données disponibles de la base BCB-Sarcomes, 498 patients étaient porteurs d'un sarcome des parties molles, dont 40 de la région tête et cou et 79 du rétro péritoine. Les résultats histologiques d'exclusion des patients, se répartissaient en 11 Angiosarcomes, 4 Liposarcomes bien différenciés, 15 tumeurs osseuses extra squelettiques et en 23 tumeurs non « gradables ». Parmi l'échantillon de 326 patients présentant un sarcome des tissus mous des membres et des parois du tronc, seulement 151 patients (46,32%) avaient une IRM pré-thérapeutique dont 21 grade 1, 48 grade 2 et 83 grade 3. 23 patients ont également été exclus en raison d'une qualité IRM non optimale (IRM réalisées sans injection de chélates de Gadolinium ou non interprétable). Finalement 128 patients ont donc été inclus, avec 130 tumeurs analysées : 2 patients ayant 2 tumeurs. L'ensemble est résumé dans le graphique n°6.



Graphique n°6 : Répartition de la population étudiée.

Les grades histopronostiques de la population étudiée se répartissent comme suit : 14 tumeurs de grade 1, 47 de grade 2 et 69 de grade 3 (Graphique n°7).



Graphique n°7 : Répartition des grades histopronostiques au sein de la population étudiée (valeur en %).

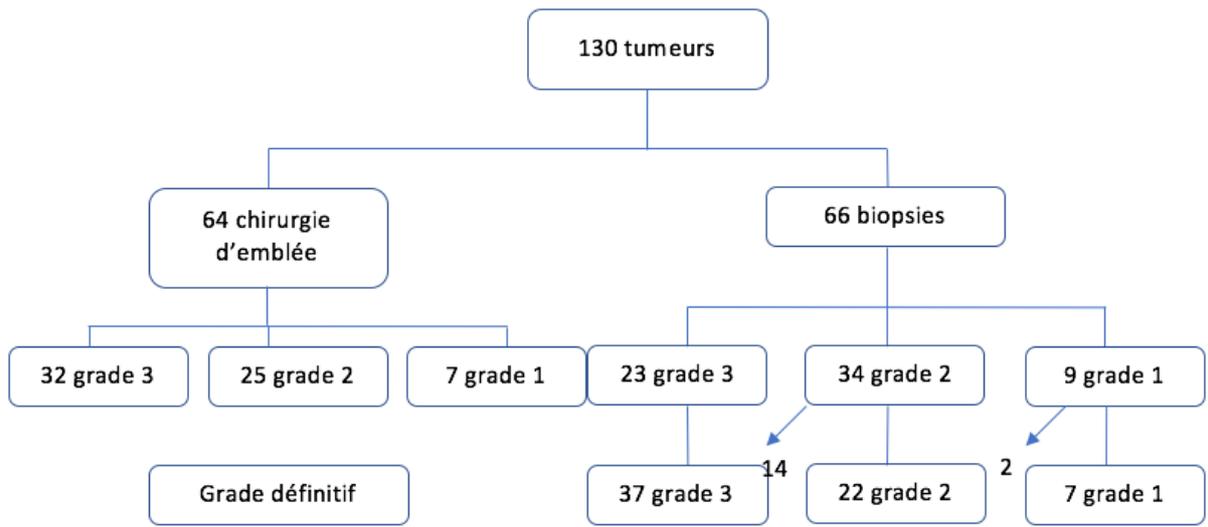
Dans notre série, 50,77% (66/130) ont bénéficié d'une micro-biopsie soit écho-guidée soit à l'aveugle lors de la consultation ou une biopsie chirurgicale.

Les résultats des micro-biopsies se répartissent comme suit :

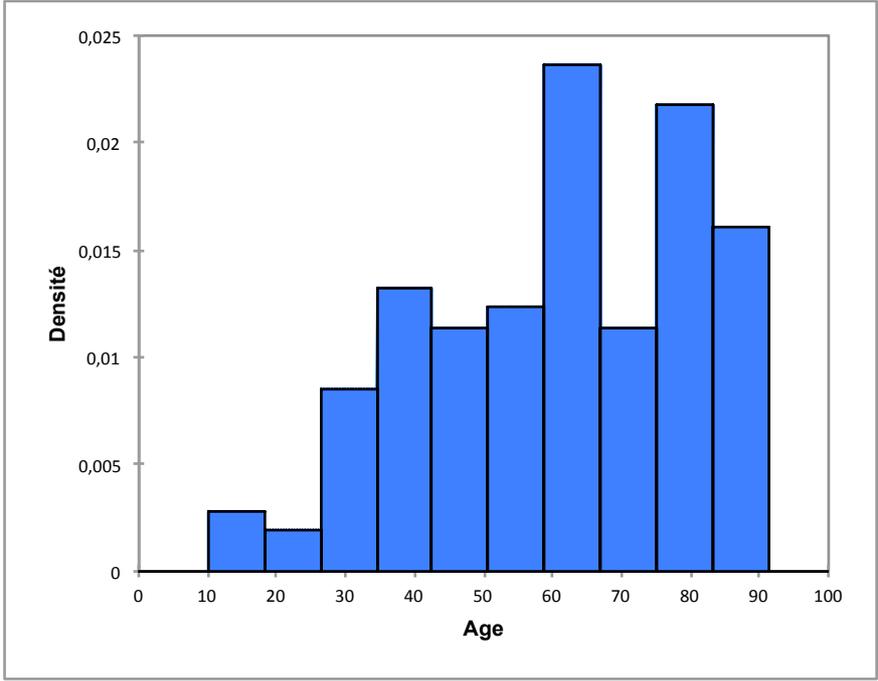
- 23 grade 3
- 34 grade 2
- 9 grade 1

L'analyse histologique définitive de toute les pièces opératoires a permis de reclasser le grade obtenu en micro-biopsie de 16 tumeurs sur 66 soit 24% des cas :

14 cas de grade 2 (41%) en grade 3, et 2 grade 1 en grade 2. L'ensemble est résumé dans le graphique n°8.



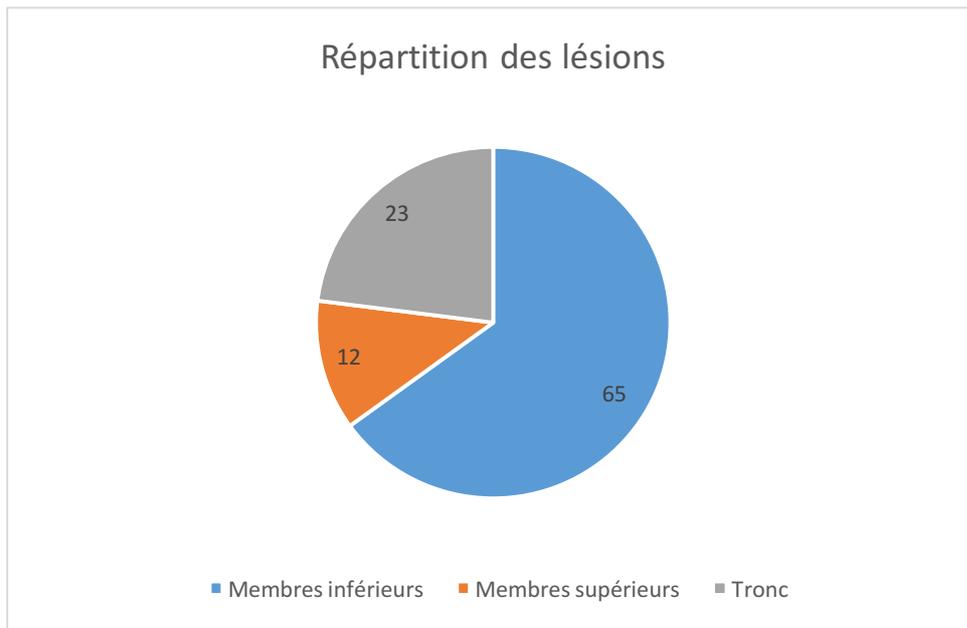
Graphique n°8 : Répartition des grades histologique en fonction de la biopsie.
 L'âge moyen de la population est de 60,9 ans (15,08 - 90,35) (cf Graphique n°9) et le ratio homme / femme est de 4/3.



Graphique n°9 : Répartition de la population en fonction de l'âge.
 Il n'y a pas de différence significative entre le groupe de tumeurs de grade 3 et le groupe tumeur dite de « non grade 3 » en ce qui concerne la répartition homme / femme (p = 0,099). Les patients de la population « grade 3 » sont en comparaison à la population « non grade 3 »

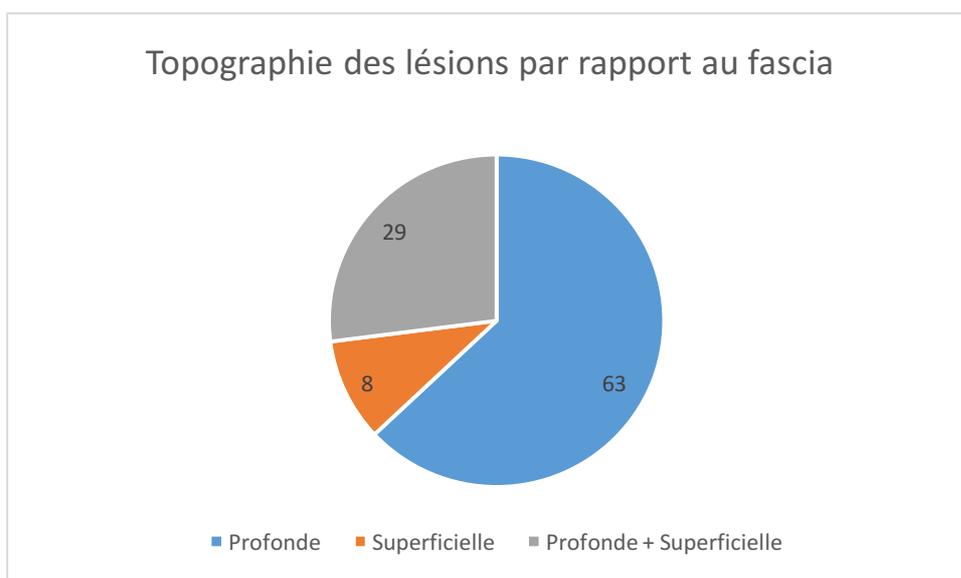
statistiquement plus âgés ($p = 0,039$). La taille médiane des lésions est de 66 mm (10 - 304 mm).

La répartition est conforme aux données de la littérature et se répartit de façon majoritaire aux membres avec 101 lésions (77%), dont 12% au membre supérieur et 65% au membre inférieur, et 29 lésions (23%) au niveau du tronc (voir graphique n°10).



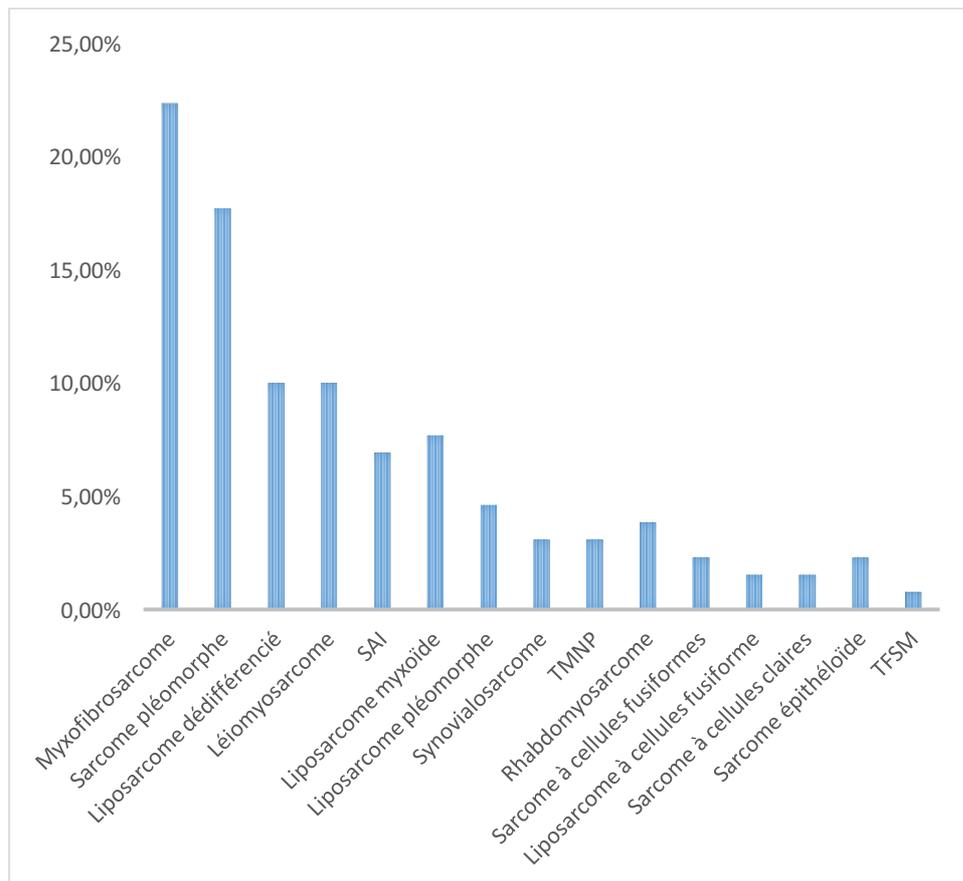
Graphique n° 10 : Répartition des topographies lésionnelles (valeurs en pourcentage).

La localisation par rapport au fascia est principalement profonde avec 82 lésions (63%), et seulement 11 lésions (8%) de topographie superficielle (voir graphique n° 11).



Graphique n° 11 : Répartition des topographies tumorales (valeur en pourcentage).

L'ensemble de la population se répartit en 15 histologies différentes dont le plus représenté est le Myxofibrosarcome (22,31%, n = 29) suivi du Sarcome pléomorphe (17,69%, n = 23). Les sarcomes de type Léiomyosarcome et Liposarcome dédifférencié représentent respectivement 10% chacun (n=13). Le graphique n°12 reprend l'ensemble des types histologiques retrouvés.



Graphique n°12 : Répartitions des types histologiques, valeur en pourcentage, au sein de la population étudiée.

Reproductibilité

Le coefficient Kappa a été évalué en se basant sur la lecture de chaque radiologue (M.K. et P.J.M.).

Sur les 23 critères évalués, 18 ont un coefficient $> 0,61$, dont certains critères tel que le pourcentage de rehaussement tumoral et l'extension cutanée ont une très bonne reproductibilité avec des coefficients $> 0,81$. L'ensemble des coefficients Kappa est reporté dans le tableau n°7.

Critères IRM	Kappa/* pondéré	IC95%	
Signal T1 principal	0,64	0,45	0,82
Signal nécrotico-hémorragique	0,78	0,65	0,9
Hétérogénéité en T1	0,68	0,53	0,83
Hétérogénéité en T2	0,84	0,75	0,94
Composantes tumorales	0,49	0,27	0,7
Compartiments tumoraux	0,75	0,63	0,87
Architecture tumorale	0,74	0,62	0,85
Marges tumorales en T1	0,7	0,57	0,82
Liseré graisseux péri-tumoral	0,68*	0,58	0,78
Marges tumorales en T2	0,6	0,46	0,73
Capsule tumorale	0,56*	0,43	0,69
Marges tumorales après contraste	0,66	0,52	0,79
Extension au fascia	0,79	0,68	0,9
Extension à l'os	0,4	0,15	0,64
Atteinte vasculonerveuse	0,74	0,59	0,88
Extension au-delà du compartiment	0,79	0,51	1
Extension cutanée	0,87	0,75	0,98
Pourcentage de rehaussement	0,8	0,71	0,89
Hétérogénéité en T1 après contraste	0,59	0,47	0,71
Pourcentage de nécrose	0,78*	0,68	0,88
Œdème péri-tumoral	0,62	0,46	0,78
Rehaussement péri-tumoral	0,62	0,46	0,78
Rehaussement de l'œdème	1		

Tableau n°7 : Coefficient Kappa (ou Kappa pondéré *) avec leur intervalle de confiance à 95%.

Critères étudiés
Analyse uni variée

Il n'y a pas de différence statistique entre les deux groupes sur les données morphologiques tumorales, notamment la localisation ($p = 0,064$), la taille ($p = 0,38$) et la focalité ($p = 0,4032$) (Tableau n°8).

	Grade 1-2	Grade 3	p	OR	IC95%	
	% (N)	% (N)				
Localisation par rapport au fascia						
Superficielle	18,2 (2/11)	81,8 (9/11)	0,064	1		
Profonde +/- superficielle	49,6 (59/119)	50,4 (60/119)		0,226	0,047	1,09
Taille						
< ou = 66mm	50,8 (33/65)	49,2 (32/65)	0,38			
> 66mm	43,1 (28/65)	56,9 (37/65)		1,363	0,682	2,72
Focalité						
Unifocale	47,9 (58/121)	52,1 (63/121)	0,4032			
Multifocale	33,3 (3/9)	66,7 (6/9)		1,841	0,44	7,701

Tableau n°8 : Résultat de l'analyse uni variée sur les critères morphologiques analysés.

Les items portant sur l'analyse du signal tumoral à l'IRM sont résumés dans le tableau n°9 suivant.

	Grade 1-2	Grade 3	p	OR	IC95%	
	% (N)	% (N)				
Signal en T1 principal						
Isointense	48,6 (53/109)	51,4 (56/109)	0,1873			
Hypointense et Hyperintense	38,8 (7/19)	63,2 (12/19)		1,796	0,752	4,288
Signal nécrotico-hémorragique						
Non	53,1 (51/96)	46,9 (45/96)	0,0195			
Oui	29,4 (10/34)	70,6 (24/34)		2,72	1,175	6,298
Hétérogénéité en T1						
Homogène	64,5 (20/31)	35,5 (11/31)	0,027			
Hétérogène	41,4 (41/99)	58,6 (58/99)		2,572	1,113	5,942
Signal en T2 principal						
Hyper	46,3 (57/123)	53,7 (66/123)	NC°			
Hypo	50 (3/6)	50 (3/6)				
Iso	0	100 (1/1)				
Hétérogénéité en T2						
Non applicable	66,7 (6/9)	33,3 (3/9)				
Hétérogène <50%	59,6 (31/52)	40,4 (21/52)	0,0073			
Hétérogène ≥50%	34,8 (24/69)	65,2 (45/69)		2,768	1,316	5,819
Composantes tumorales						
1 seule composante	44,1 (49/111)	55,9 (62/111)	0,1309			
≥ 2 composantes	63,2 (12/19)	36,8 (7/19)		0,461	0,169	1,259
Compartiments tumoraux						
1 seul compartiment	65,2 (30/46)	34,8 (16/46)	0,0024			
2 compartiments ou plus	36,9 (31/84)	63,1 (53/84)		3,205	1,512	6,795
Architecture tumorale						
Simple ou modérément complexe	60 (42/70)	40 (28/70)	0,0015			
Très complexe	31,7 (19/60)	68,3 (41/60)		3,236	1,569	6,677

° : Non calculable

Tableau n°9 : Résultat de l'analyse uni variée des critères concernant l'analyse du signal tumoral.

En ce qui concerne l'hétérogénéité de la matrice tumorale en séquence de pondération T2 et T1, des regroupements de population ont été effectués en raison des effectifs ; pour l'analyse de la matrice tumorale en séquence de pondération T2, le groupe de « matrice tumorale homogène » a été regroupé avec le groupe « matrice tumorale hétérogène < 50% du volume tumoral », alors que pour l'analyse de la matrice tumorale en séquence de pondération T1, un groupe a été constitué regroupant les tumeurs de matrice hétérogène.

L'hétérogénéité de la matrice tumorale des sarcomes de haut grade est statistiquement plus importante que celle des STM de bas grade ou de grade intermédiaire que ce soit en séquence de pondération T1 ($p = 0,027$) (Figure n°8) ou en T2 ($p = 0,0073$) (Figures n°9-10).

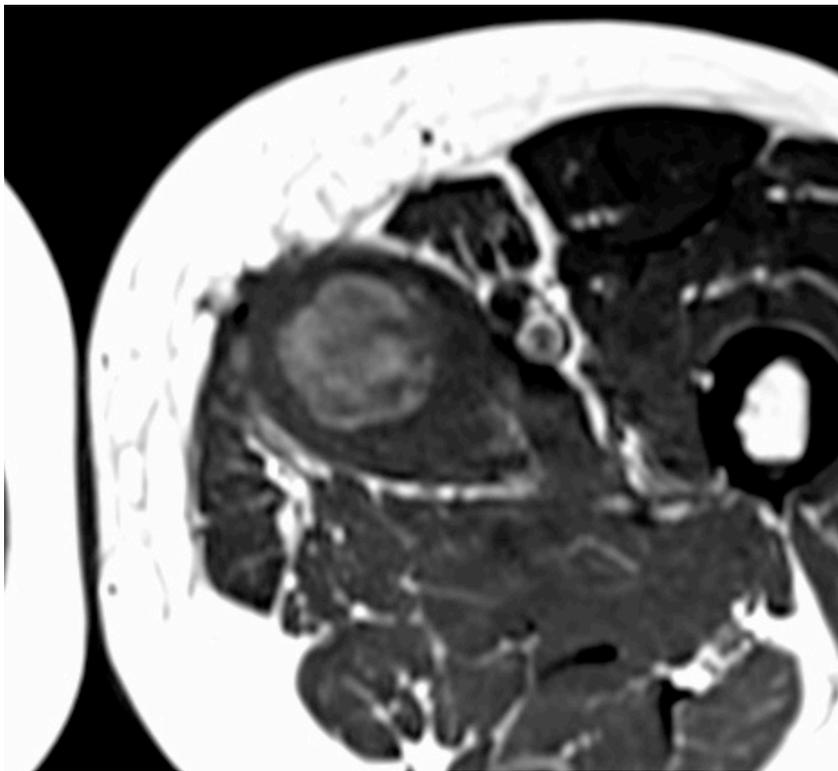


Figure n°8 : Hétérogénéité en T1 : présence de plage hyperintense spontanément
Coupe axiale en pondération T1 centrée sur la cuisse gauche
Homme de 50 ans – Léiomyosarcome de grade 3

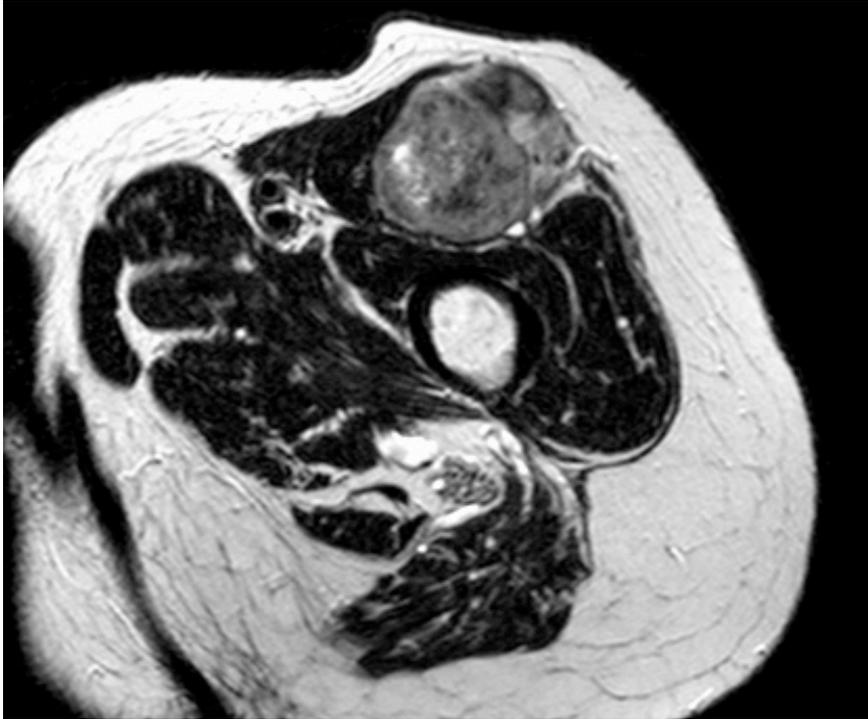


Figure n°9 : Hétérogénéité $\geq 50\%$ du volume tumoral
Coupe axiale en pondération T2 centrée sur la cuisse gauche
Femme de 82ans - Sarcome pléomorphe de grade 3

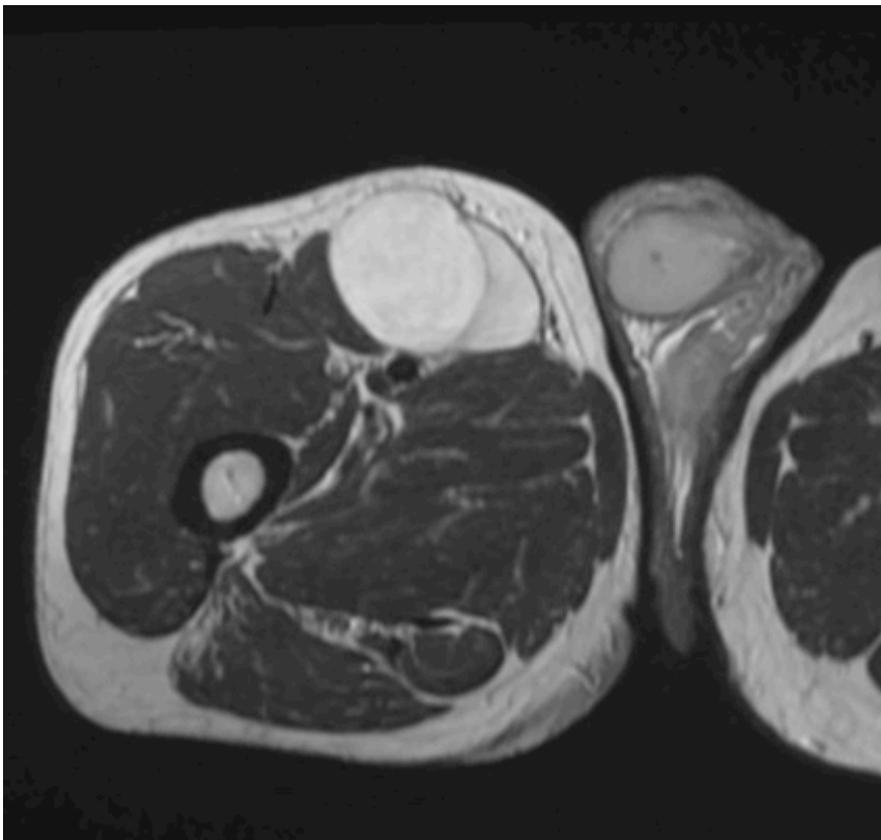


Figure n°10 : Hétérogénéité $< 50\%$ du volume tumoral
Coupe axiale en pondération T2 centrée sur la cuisse droite
Homme de 63 ans – Liposarcome myxoïde de grade 2

L'ensemble des critères portant sur l'analyse des marges tumorales et de l'environnement tumoral sont répertoriés dans le tableau n°10 ci-dessous.

	Grade 1-2	Grade 3	p	OR	IC95%	
	% (N)	% (N)				
Marges tumorales en T1						
Bien définie (≥90% bien définie)	65,8 (30/46)	34,8 (16/46)	0,0056			
Mal définie (<90% bien définie)	37 (20/54)	63 (34/54)		3,187	1,403	7,24
Ne se prononce pas	36,7 (11/30)	63,5 (19/30)				
Liseré graisseux péri-tumoral						
Pas de liseré	41,5 (22/53)	58,5 (31/53)	0,1693			
Complet	61,5 (8/13)	38,5 (5/13)	0,2002	0,444	0,128	1,539
Incomplet	61,5 (16/26)	38,5 (10/26)	0,0972	0,444	0,17	1,159
Non applicable	39,5 (15/38)	60,5 (23/38)				
Marges tumorales en T2						
Bien définie (≥90% bien définie)	64,3 (27/42)	35,7 (15/42)	0,007			
Mal définie (<90% bien définie)	38,6 (34/88)	61,4 (54/88)		2,859	1,333	6,132
Capsule tumorale						
Pas de capsule	53,1 (34/64)	46,9 (30/64)	0,0998			
Complète	66,7 (6/9)	33,3 (3/9)	0,449	0,567	0,13	2,465
Incomplète	36,8 (21/57)	63,2 (36/57)	0,074	1,943	0,938	4,025
Marges tumorales après contraste						
Bien définie (≥90% bien définie)	70 (28/40)	30 (12/40)	0,0006			
Mal définie (<90% bien définie)	36,7 (33/90)	63,3 (57/90)		4,03	1,81	8,976
Extension au fascia						
Non	52,7 (39/74)	47,3 (35/74)	0,1303			
Oui	39,3 (22/56)	60,7 (34/56)		1,722	0,852	3,482
Extension à l'os						
Non	47,1 (56/119)	52,9 (63/119)	0,9189			
Oui	45,5 (5/11)	54,5 (6/11)		1,067	0,309	3,686
Atteinte vasculo-nerveuse						
Non	47,1 (48/102)	52,9 (54/102)	0,9528			
Oui	46,4 (13/28)	53,6 (15/28)		1,026	0,444	2,372
Extension au-delà du compartiment						
Non	48,4 (60/124)	51,6 (64/124)	0,164			
Oui	16,7 (1/6)	83,3 (5/6)		4,687	0,532	41,28
Extension cutanée						
Non	49,5 (54/109)	50,5 (55/109)	0,1781			
Oui	33,3 (7/21)	66,7 (14/21)		1,963	0,736	5,241
Rehaussement tumoral						
<25%	50 (13/26)	50 (13/26)	0,8779			
25-50%	43,8 (7/16)	56,3 (9/16)	0,6939	1,286	0,368	4,495
50-75%	51,5 (17/33)	48,5 (16/33)	0,908	0,941	0,337	2,631
≥75%	43,6 (24/55)	56,4 (31/55)	0,5918	1,292	0,507	3,291
Hétérogénéité en T1 post-contraste						
Homogène et Hétérogène <50%	51,5 (34/66)	48,5 (32/66)	0,2874			
Hétérogène ≥50%	42,2 (27/64)	57,8 (37/64)		1,456	0,729	2,909
Pourcentage de nécrose						
0%	61,8 (42/68)	38,2 (26/68)	0,0021			
<50%	32,6 (15/46)	67,4 (31/46)	0,0027	3,338	1,52	7,333
≥50%	25 (4/16)	75 (12/16)	0,0121	4,846	1,413	16,626
Œdème péri-tumoral						
Œdème péri-tumoral faible	57,3 (47/82)	42,7 (35/82)	0,0023			
Œdème péri-tumoral important	29,2 (14/48)	70,8 (34/48)		3,261	1,524	6,979
Rehaussement péri-tumoral						
Non	55,2 (53/96)	44,8 (43/96)	0,0022			
Oui	23,5 (8/34)	76,5 (26/34)		4,006	1,647	9,742

Rehaussement de l'œdème						
Pas d'œdème	67,7 (21/31)	32,3 (10/31)	0,9836			
Non	68 (17/25)	32 (8/25)	0,0003			
Oui	31,5 (23/73)	68,5 (50/73)	0,00210	4,62	1,743	12,243

Tableau n°10 : Résultat de l'analyse uni variée des critères concernant les marges tumorales et l'environnement péri-tumoral.

Les marges tumorales ont finalement été analysées en 2 sous-groupes quelle que soit la séquence IRM (séquence de pondération T1, T2 ou T1 après contraste). En effet, lors de l'analyse des résultats nous avons observé une sur représentation de la catégorie « marges tumorales partiellement définies » entre 50% et 90% du périmètre de la tumeur rendant la séparation en 3 sous-groupes moins pertinente.

Les marges tumorales mal définies sont statistiquement associées aux tumeurs de haut grade que ce soit en séquence de pondération T2 ($p = 0,007$) (Figures n°11-12-13) ou en T1 après contraste ($p = 0,0006$) (Figures n°14-15).

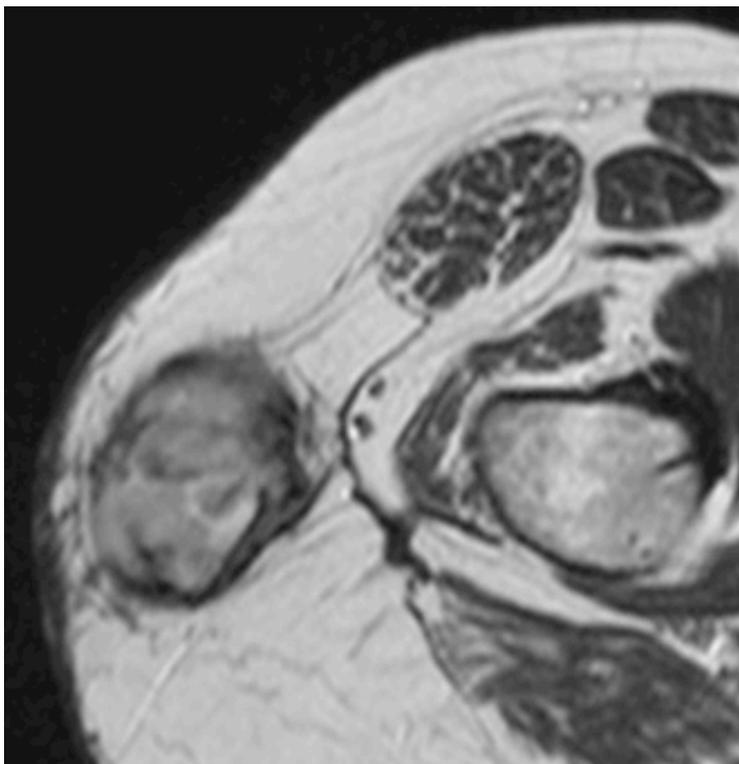


Figure n°11 : Marges tumorales mal définies
Coupe axiale en séquence de pondération T2 centrée sur la cuisse droite
 Femme de 66 ans - Sarcome pléomorphe de grade 3

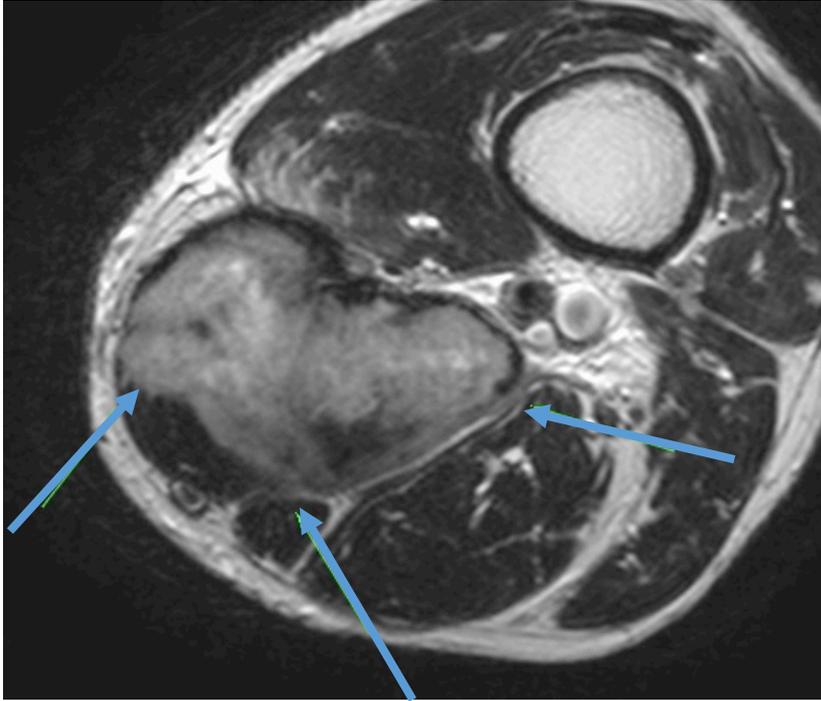


Figure n°12 : Marges tumorales mal définies (flèches vertes)
Coupe axiale en pondération T2 centrée sur la cuisse gauche
Homme de 78 ans - Liposarcome dédifférencié de grade 3



Figure n°13 : Marges tumorales bien définies
Coupe axiale en séquence de pondération T2 centrée sur la région lombaire.
Homme de 20 ans – Myxofibrosarcome de grade 1.



Figure n°14 : Marges tumorales mal définies (flèches bleue)
Coupe coronale centrée sur la cuisse gauche en séquence de pondération T1 avec suppression du signal de la graisse et injection intraveineuse de chélates de Gadolinium
Femme de 78 ans - Sarcome Indifférencié de grade 3

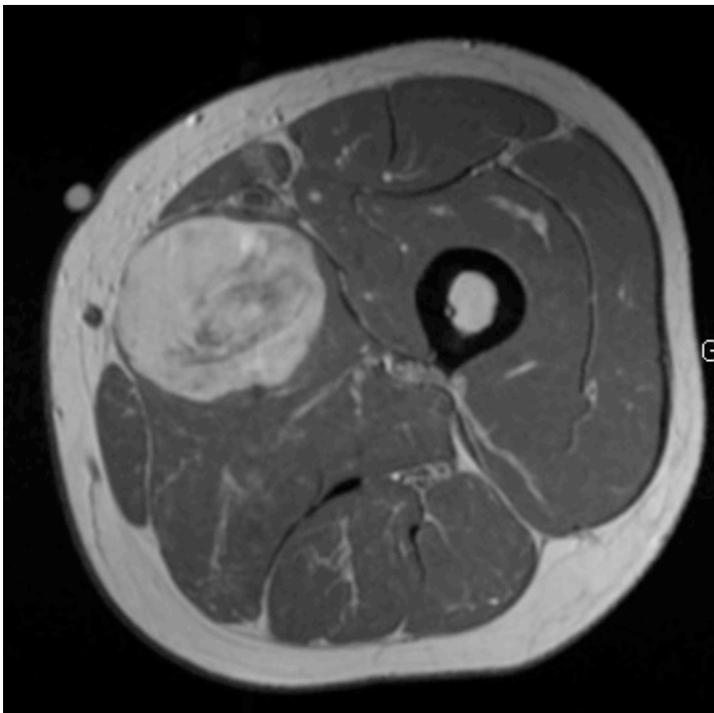


Figure n°15 : Marges tumorales bien définies
Coupe axiale en séquence de pondération T1 après contraste centrée sur la cuisse gauche
Femme de 54 ans – Liposarcome myxoïde de grade 2

L'environnement péri-tumoral est également différent entre les deux groupes :

Dans les tumeurs de grade 3, l'œdème péri-tumoral et le rehaussement de son signal après contraste sont significativement plus importants avec respectivement $p = 0,0023$ (Figure n°16) et $p = 0,0003$ (Figure n°17) que dans les tumeurs non grade 3.

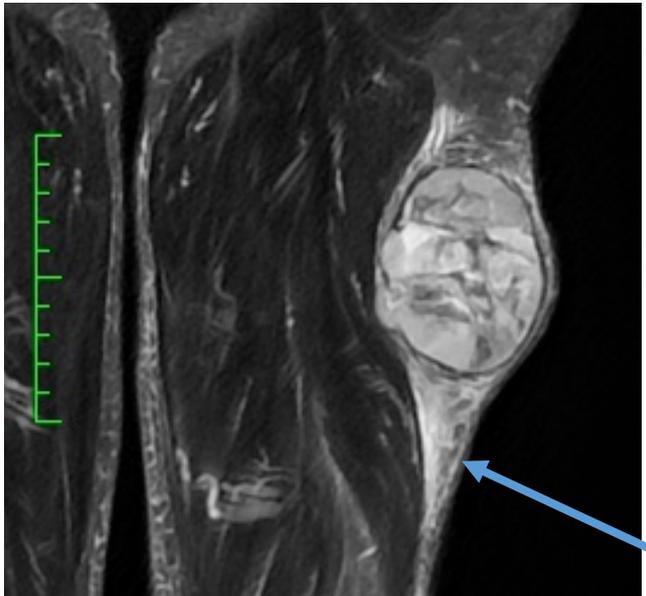
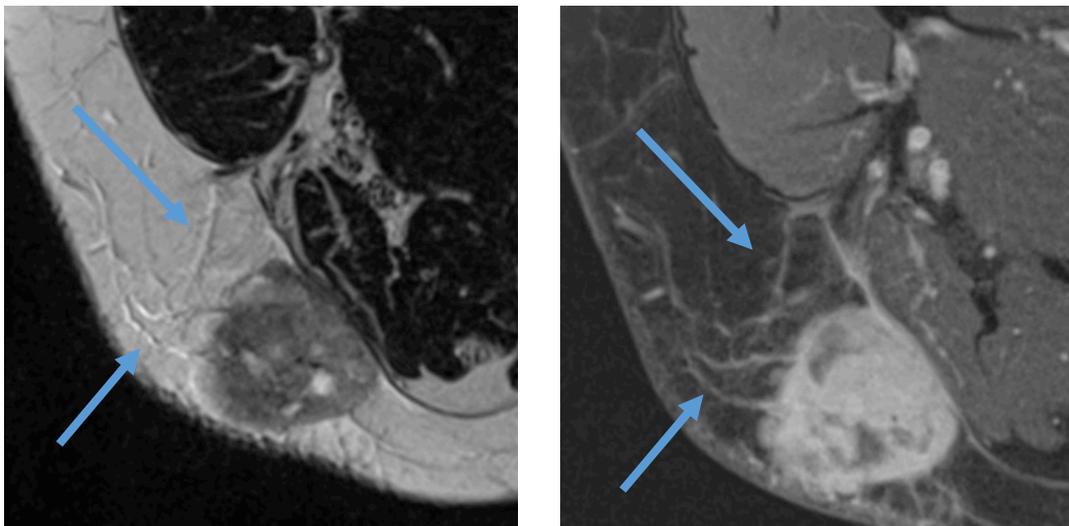


Figure n°16 : Œdème péri-tumoral important (flèche bleue)
Coupe coronale en pondération T2 avec suppression du signal de la graisse centrée sur la cuisse gauche
Homme de 88 ans - Myxofibrosarcome de grade 3

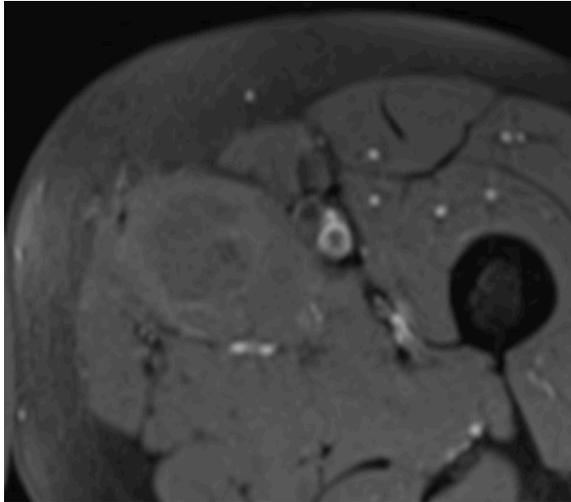


a) Pondération T2

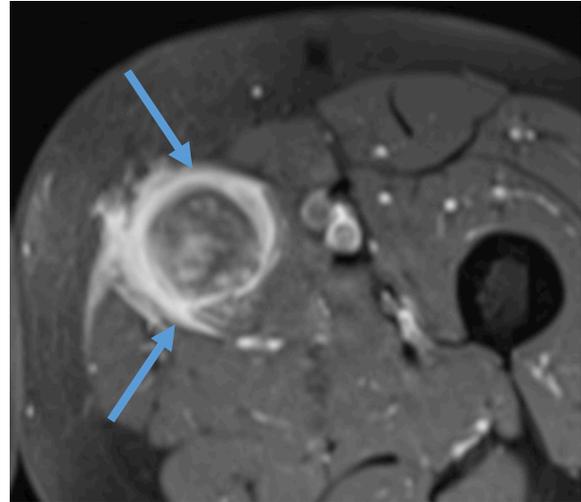
b) Pondération T1 FS après contraste

Figure n°17 : Rehaussement du signal de l'œdème péri-tumoral après contraste (flèche bleue)
Coupes axiales centrées sur la cuisse droite
Femme de 66 ans - Sarcome Indifférencié de grade 3

Le rehaussement péri-tumoral en couronne épaisse et mal limitée, différente de la prise de contraste diffuse de l'œdème, est également retrouvé de façon statistiquement significative dans les sarcomes de grade 3 ($p = 0,0022$) (Figures n°18-19).



a) Séquence sans injection



b) Séquence après injection IV de Gd-DTPA

Figure n°18 : Rehaussement péri-tumoral

Coupes axiales centrées sur la cuisse droite en séquence de pondération T1 avec suppression du signal de la graisse

Homme de 49 ans - Léiomyosarcome de grade 3

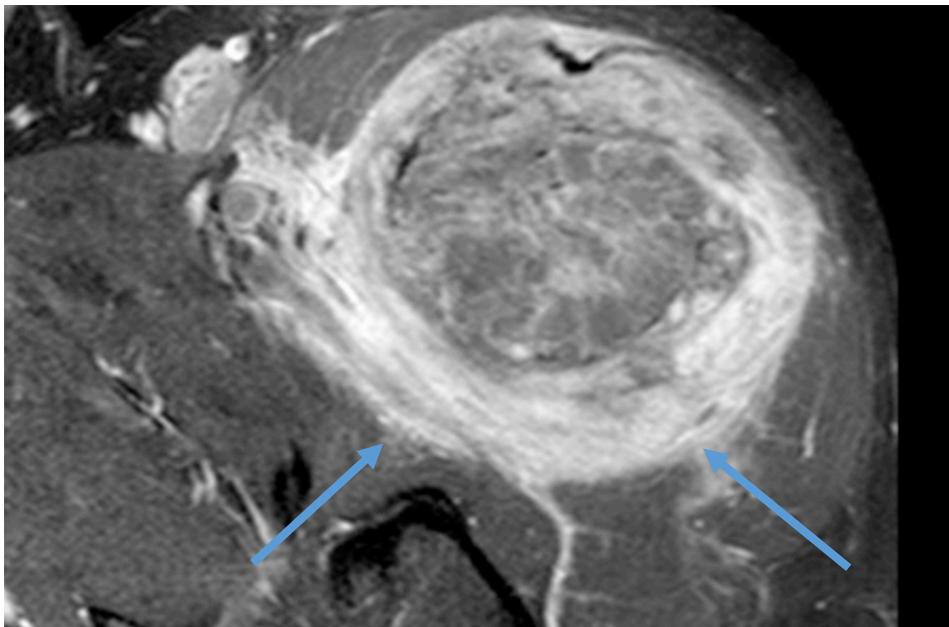
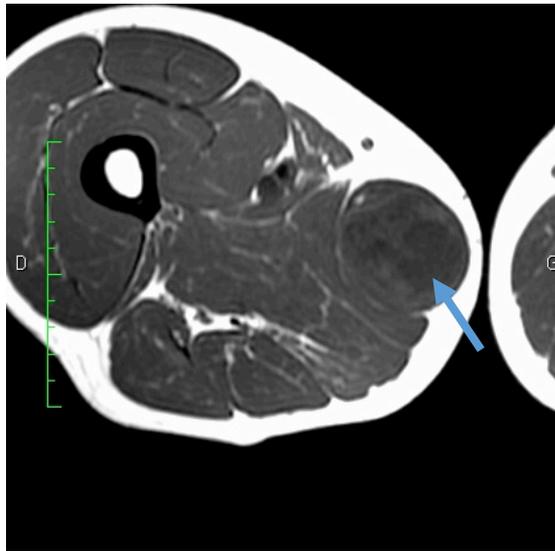


Figure n°19 : Rehaussement péri-tumoral (flèches bleue)

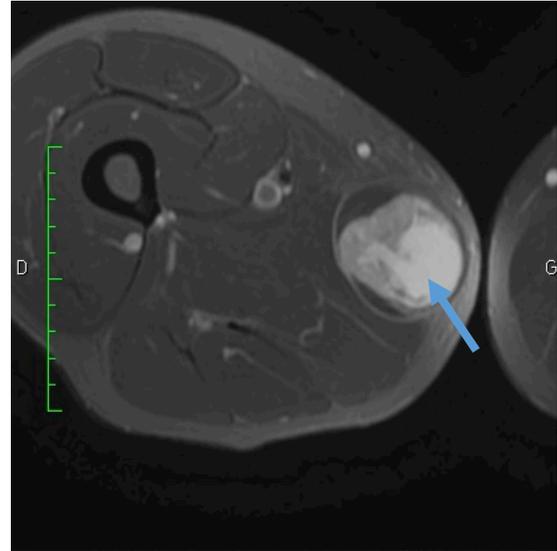
Coupe axiale centrée sur la racine de cuisse gauche en séquence de pondération T1 après suppression du signal de la graisse et injection intraveineuse de chélates de Gadolinium

Homme de 26 ans - Sarcome épithélioïde de grade 3

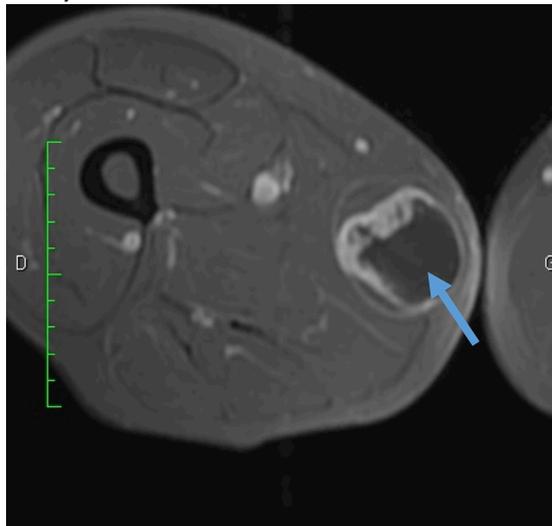
L'importance du volume de la nécrose tumorale présente une association statistique significative avec le grade 3 quel que soit le volume qu'elle représente avec des valeurs de p pour la nécrose $< 50\%$ et $\geq 50\%$ du volume tumoral respectivement de 0,0027 et 0,0121 (Figure n°20).



a) Pondération T1



b) Pondération T2



c) Pondération T1 après injection intraveineuse de chélates de Gadolinium

Figure n°20 : Nécrose $\geq 50\%$ du volume tumoral
Coupes axiales centrées sur la cuisse droite
Homme de 56 ans - Sarcome Pléomorphe de grade 3

En ce qui concerne les critères non significatifs, dans notre étude l'on notera que l'envahissement vasculo-nerveux ($p = 0,9528$) (Figure n°21) ou osseux ($p = 0,9189$) (Figure n°22) n'est pas significativement plus fréquent dans les tumeurs de grade 3 que dans le groupe dit de non grade 3 (grade 1 et grade 2).

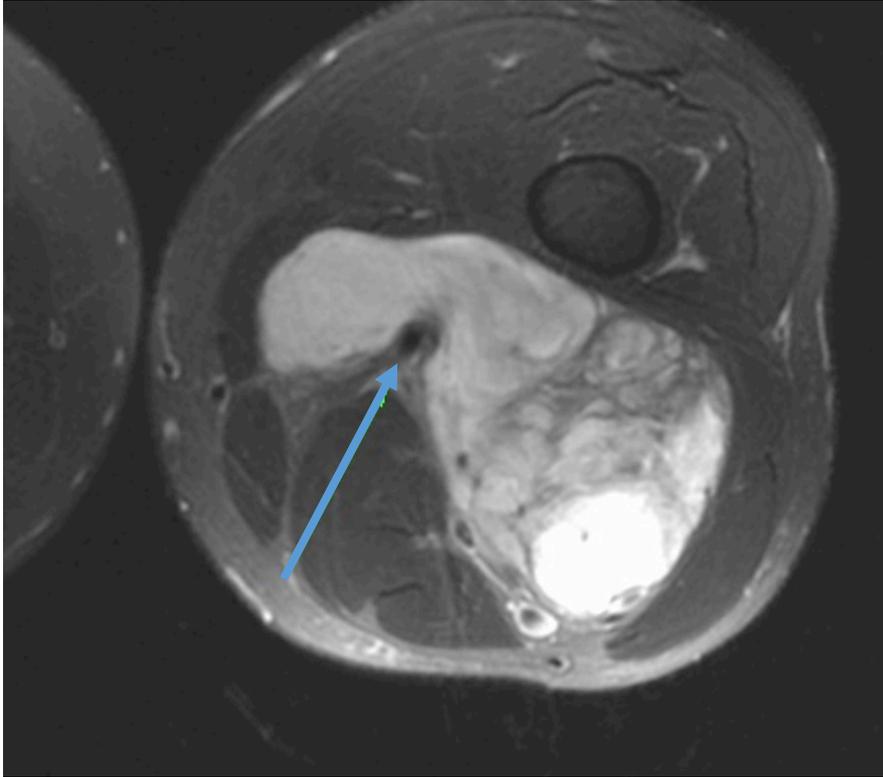


Figure n°21 : Envahissement vasculo-nerveux (flèche bleue)
Coupe axiale centrée sur la cuisse gauche en séquence de pondération T2 avec suppression du signal de la graisse
Homme de 38 ans - Liposarcome myxoïde de grade 3

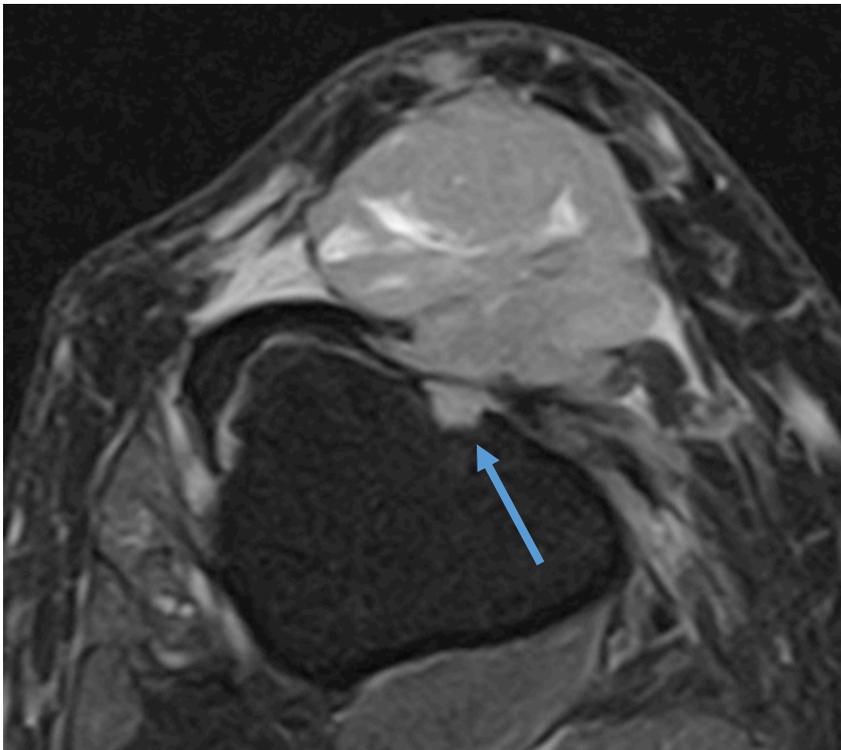


Figure n°22 : Envahissement osseux
Coupe axiale en séquence de pondération T2 après suppression du signal de la graisse centrée sur le genou gauche
Homme de 85 ans - Léiomyosarcome de grade 3

Analyse multi variée

Nous avons inclus dans le modèle d'analyse multi variée les critères significatifs de l'analyse uni variée suivants : - hétérogénéité de la matrice tumorale en séquence de pondération T1 et T2, - la qualité des marges tumorales en séquence de pondération T2 et T1 après contraste, - l'importance de l'œdème péri-tumoral, - le rehaussement du signal de l'œdème péri tumoral, - le rehaussement du signal de tissu péri-tumoral, - la présence d'une composante nécrotique intra-tumorale.

Pour l'analyse deux regroupements ont été réalisés. La nécrose tumorale présentant quel que soit son volume une association statistique, nous avons regroupé les deux catégories de volume de nécrose pour ne former qu'une seule catégorie dénommée « présence d'une composante nécrotique ». Pour le rehaussement du signal de l'œdème péri-tumoral les catégories « absence d'œdème » et « pas de rehaussement du signal de l'œdème péri-tumoral » ont été regroupées car ces deux catégories sont identiques en termes de représentativité et cela permet de pouvoir donner plus de puissance à la catégorie « rehaussement du signal de l'œdème péri-tumoral ».

Les critères positifs en analyse uni variée non retenus dans le modèle d'analyse sont : - la présence de plusieurs composantes tumorales différentes, - la complexité de l'architecture tumorale, - la présence d'un signal nécrotico-hémorragique. Concernant les items « compartiments tumoraux » et « architecture tumorale », ces deux items ne sont pas indépendants du critère de l'hétérogénéité globale de la lésion en pondération T2. De plus la notion de compartiments tumoraux est une notion que nous avons eu du mal à analyser, car mal définie initialement.

Le critère « signal nécrotico-hémorragique » n'est pas retenu car non indépendant du critère « présence de nécrose tumorale ».

Dans le modèle testé, après analyse multivariée, 3 critères IRM prédictifs du grade 3 significativement indépendants sont retrouvés : - les marges tumorales mal définies après

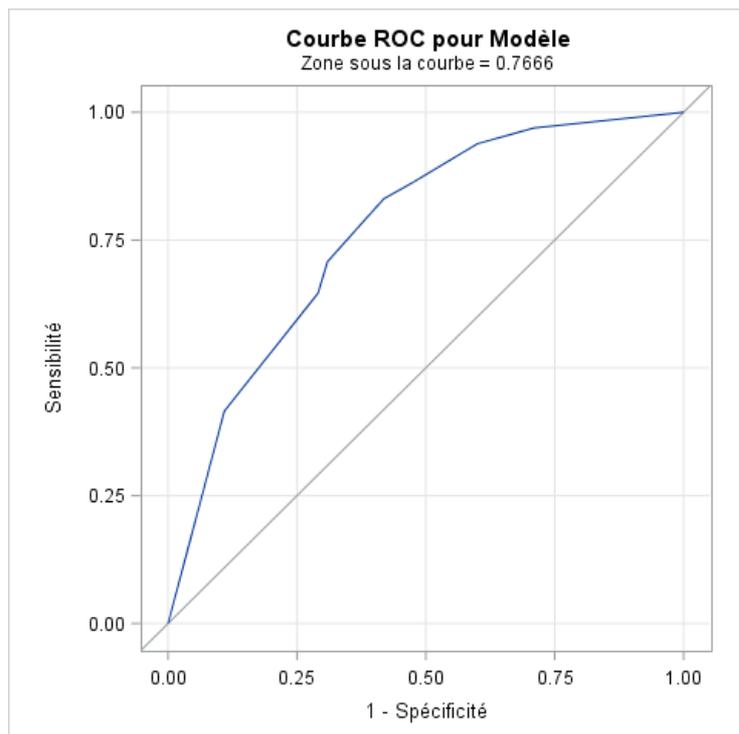
contraste (p = 0,0261, OR 2,931, [1,136; 7,558]), - la présence d'une composante nécrotique (p = 0,0134, OR 2,824, [1,240; 6,430]), - le rehaussement du signal de l'œdème péri-tumoral après contraste (p = 0,0036, OR 3,548 [1,512; 8,324]).

L'ensemble des résultats de l'analyse multi variée est résumé dans le tableau ci-dessous (Tableau n°11).

	Total		Grade3		Analyse uni variée			Analyse multi variée		
	N (130)	%col	N (69)	%ligne	p(Wald)	OR	IC95% OR	p(Wald)	OR	IC95% OR
Hétérogénéité T2										
Non applicable	9	6.9	3	33.3						
Homogène ou hétérogène <50%	52	40.0	21	40.4	0.0088	1		exclue étape3 p=0.5704		
Hétérogène ≥50%	69	53.1	45	65.2	2.706	1.285	5.697			
Hétérogénéité T1										
Homogène	31	23.8	11	35.5	0.0458	1				
Hétérogène	99	76.2	58	58.6	2.461	1.017	5.954	exclue étape4 p=0.1329		
Marges tumorales T2										
≥90% bien définie	42	32.3	15	35.7	0.0035	1		exclue étape1 p=0.8842		
Mal définie <90%	88	67.7	54	61.4	3.333	1.487	7.469			
Marges tumorales après contraste										
≥90% bien définie	40	30.8	12	30.0	0.0003	1		0.0261	1	
Mal définie <90%	90	69.2	57	63.3		4.931	2.093 11.616		2.931 1.136 7.558	
Présence d'une composante nécrotique										
Non	68	52.3	26	38.2	0,0021	1		0.0134	1	
Oui	62	47,7	43	69,4		3.236	1.529 6.852		2.824 1.240 6.430	
Œdème péri-tumoral										
Œdème limité	82	63.1	35	42.7	0.0017	1				
Œdème important	48	36.9	34	70.8		3.543	1.608 7.806	exclue étape5 p=0.1953		
Rehaussement péri-tumoral										
Non	96	73.8	43	44.8	0.0023	1		exclue étape2 p=0.6559		
Oui	34	26.2	26	76.5	4.286	1.679	10.942			
Rehaussement de l'œdème péri tumoral										
Non	57	43.8	19	33.3	<.0001	1		0.0036	1	
Oui	73	56.2	50	68.5		4.941	2.266 10.775		3.548 1.512 8.324	

Tableau n°11 : Résultat de l'analyse multi variée du modèle étudié d'après V.B.

La courbe ROC du modèle donne une aire sous la courbe de 0,77 (graphique n°13), et le test de Hosmer et Lemeshow donne une valeur de 0,9066, ce qui en font un modèle avec une prédiction satisfaisante.



Graphique n°13 : Courbe ROC avec calcul de l'aire sous la courbe du modèle étudié d'après V.B.

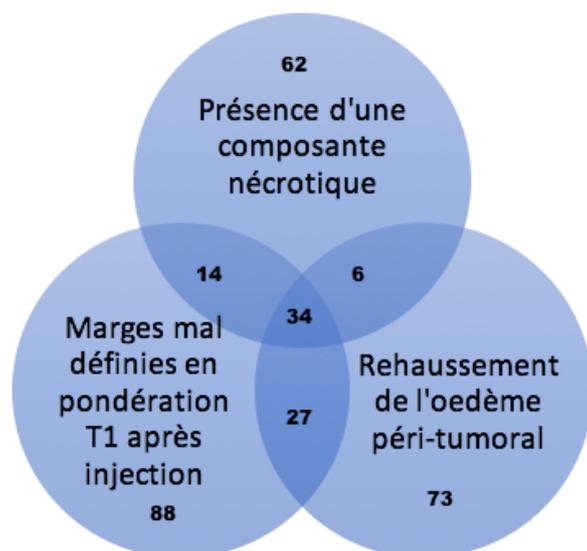
On rappelle que dans notre étude portant sur 130 tumeurs, 69 tumeurs sont de grade 3 et 61 sont non grade 3.

Ces 3 critères, pris un à un à l'exclusion des deux autres, sont très faiblement représentés dans notre population (cf Tableau n°12).

Critères	Grade non 3	Grade 3	Total
Présence d'une composante nécrotique	6	2	8
Marges tumorales mal définies en T1 après contraste	9	6	15
Rehaussement du signal de l'œdème péri-tumoral	4	2	6

Tableau n°12 : Effectifs des tumeurs présentant l'un des critères de l'analyse multi variée de façon isolée dans chaque groupe.

Le graphique n°14 et le tableau n°13 reprennent les différentes associations.



Graphique n°14 : Représentation de l'association des 3 critères prédictifs et le nombre de tumeurs présentant ces associations.

Pour mémoire dans notre population étudiée, 62 tumeurs présentent une composante nécrotique dont 43 grade 3 et 19 non grade 3, 73 tumeurs ont un rehaussement du signal de l'œdème péri-tumoral dont 50 grade 3 et 23 non grade 3, 88 tumeurs présentent des marges tumorales mal définies en pondération T1 après contraste dont 54 grade 3 et 34 non grade 3.

Critères	Grade non 3	Grade 3	Total
Marges + PdC œdème+ nécrose	6	28	34
Nécrose + PdC œdème	1	5	6
Nécrose + marges	6	8	14
Marges + PdC œdème	12	15	27
0 critères	17	3	20

Marges : Marges tumorales mal définies en pondération T1 après contraste

Nécrose : Présence d'une composante nécrotique

PdC œdème : rehaussement du signal de l'œdème péri-tumoral après contraste

Tableau n°13 : Association des différents critères prédictifs et leurs effectifs dans chaque groupe.

Dans le groupe des 34 tumeurs (26,2% de la population) qui présentent ces 3 critères, 82,4% sont des tumeurs de grade 3 (n=28/34), soit 40,6% (n=28/69) de l'effectif global des tumeurs de grade 3.

La sensibilité de l'association des 3 critères est de 40,6%, la spécificité de 90,2%, la valeur prédictive positive de 82,4% et la valeur prédictive négative de 57,3%.

L'association du rehaussement du signal de l'œdème péri-tumoral et de la présence d'une composante nécrotique est représentée par 83,3% de tumeur de grade 3 (n=5/6).

Dans le groupe des 27 tumeurs qui présentent l'association des 2 critères « rehaussement du signal de l'œdème » et « marges tumorales mal définies sur les séquences T1 après contraste », 55,6% (n=15/27) sont des tumeurs de grade 3.

Lorsque l'association de 2 critères est décrite 59,6% des tumeurs sont de haut grade (n=28/47) et lorsqu'au moins 2 des critères sont présents les tumeurs de grade 3 représentent 69,1% de la population (n=56/81), soit 81,2% (n=56/69) des sarcomes de grade 3 de notre population présentent au moins deux des critères.

Dans la sous-population des 14 tumeurs dont le grade est sous-évalué par la micro-biopsie dénommée « mal gradé », 9 présentent de la nécrose, et 5 ne présentent pas de nécrose.

L'ensemble des associations des critères est résumé dans le tableau n°14 ci-dessous.

	Nombre	Pourcentage
0 critères	2	14,3
Nécrose + PdC œdème + marges	6	42,9
Nécrose + marges	3	21,4
Marges + Pdc œdème	3	21,4

PdC œdème : rehaussement du signal de l'œdème péri-tumoral après contraste

Nécrose : Présence d'une composante nécrotique

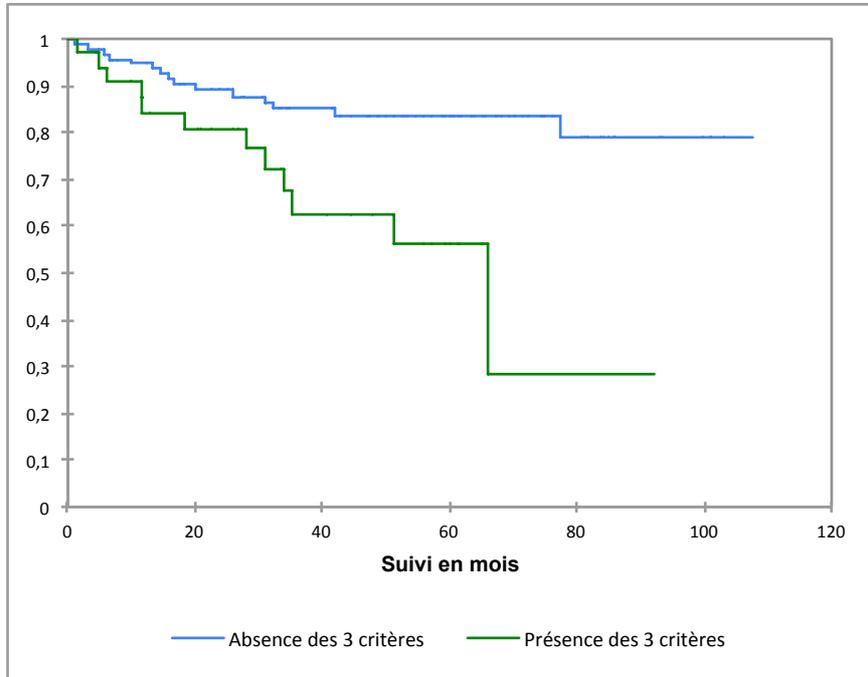
Marges : marges tumorales mal définies en séquence de pondération T1 après contraste

Tableau n °14 : Fréquence d'association des critères dans la sous population « mal gradée ».

Aucune tumeur « mal gradée » par la micro-biopsie ne présente l'association « présence d'une composante nécrotique » et « rehaussement du signal de l'œdème péri-tumoral », ni même un seul critère présent de façon isolée.

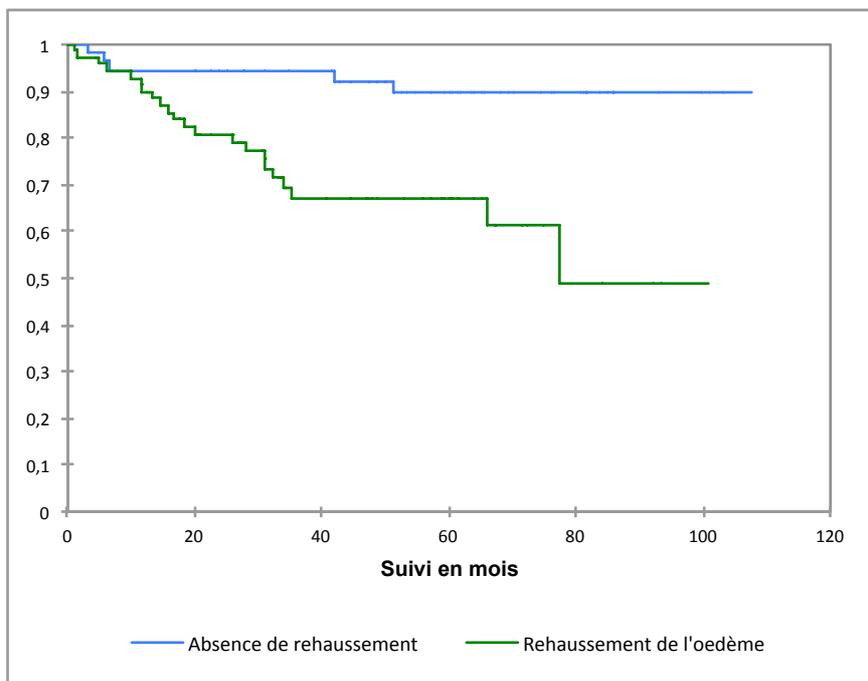
L'association des 3 critères prédictifs est retrouvée sur 6 tumeurs soit 42,9% de la sous-population « mal gradée » et l'association d'au moins 2 des 3 critères est présente chez 85,7% des cas (n=12/14).

L'analyse de la survie globale de la population présentant les trois critères du modèle est statistiquement différente de la population présentant moins de trois critères ($p = 0,004$) (graphique n°15).

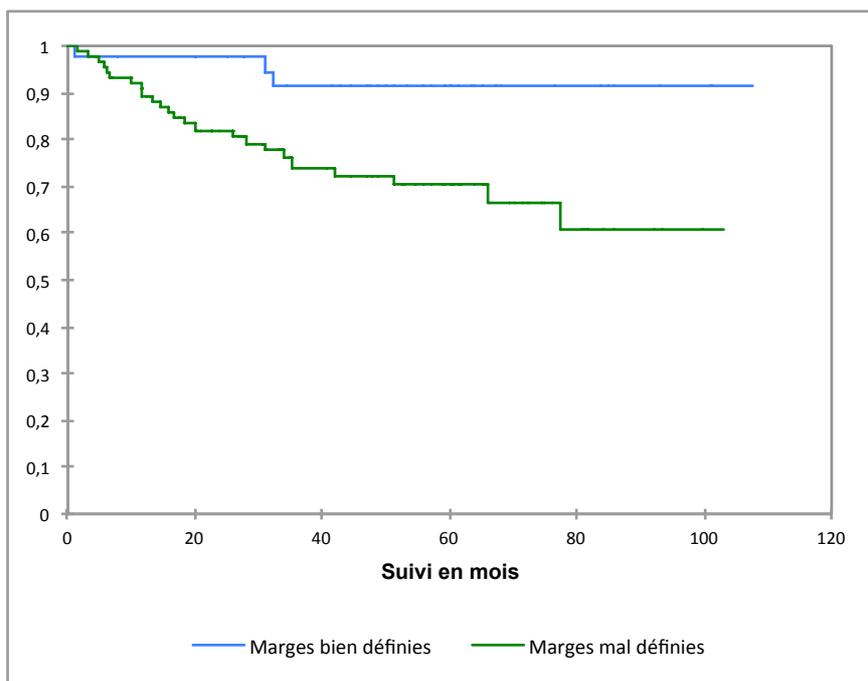


Graphique n°15 : Courbe de Kaplan-Meier de survie globale des patients de l'étude présentant les 3 critères.

Les patients dont le signal de l'œdème péri-tumoral se rehausse après contraste ont une survie globale significativement inférieure au groupe de patient sans rehaussement de l'œdème ($p = 0,001$) (graphique n°16), ainsi que les patients présentant des marges mal définies en séquence de pondération T1 après contraste ($p = 0,009$) (graphique n°17).

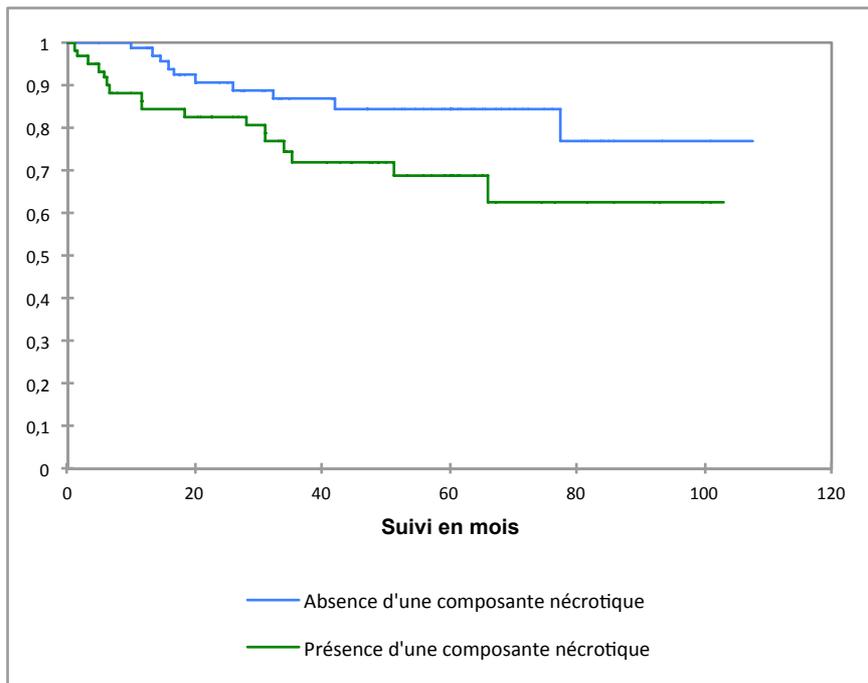


Graphique n°16 : Courbe de Kaplan-Meier de survie globale des patients présentant un rehaussement du signal de l'œdème péri-tumoral.



Graphique n°17 : Courbe de Kaplan-Meier de survie globale des patients ayant des marges mal définies en séquence de pondération T1 après contraste.

La courbe de survie globale des patients dont les tumeurs comportant une composante nécrotique visible à l'IRM est statistiquement moins bonne des autres patients ($p = 0,047$) (Graphique n°18).



Graphique n°18 : Courbe de Kaplan-Meier de survie globale des patients dont les tumeurs comportent une composante nécrotique.

Discussion

Population d'étude

La population étudiée est en adéquation avec l'épidémiologie des STM, avec un âge médian de la population situé dans la 6^{ème} décennie(6,121). Le ratio est en faveur des hommes, alors que la littérature montre une prédominance féminine, ceci peut s'expliquer par le fait que les sarcomes viscéraux et ceux de la sphère gynécologique n'ont pas été inclus dans notre étude.

Malgré les recommandations de l'ESMO qui recommande une IRM systématique avant toute prise en charge de sarcomes des membres de localisations sous aponévrotique seulement 46% de notre population a bénéficié d'une IRM pré-thérapeutique et 50,7% des patients ont bénéficié d'une biopsie avant la décision thérapeutique, ce qui est en accord avec les taux retrouvés selon l'enquête de Mathoulin S.(7) en 2014. Malgré le taux en adéquation avec la littérature, une des explications du faible effectif de la population ayant bénéficié d'une IRM est que nous sommes basés sur les données présentes dans notre système informatique et que chez certains patients dont la prise en charge a été réalisée hors-centre et pour lesquels un simple avis a été demandé à l'Institut l'imagerie pré-thérapeutique n'a pas été intégrée dans notre réseau informatique.

Le type histologique le plus représenté dans notre étude est le Myxofibrosarcome alors que de nombreuses données épidémiologiques le classe en 4^{ème} voire 5^{ème} position, derrière les types histologiques les plus fréquents tels que le Sarcome Indifférencié suivi du Liposarcome et du Léiomyosarcome(3,4,6). Notre étude n'a pas inclus les sarcomes viscéraux ni rétro péritonéaux, qui sont représentés principalement par les Liposarcomes(4) et les Léiomyosarcomes et nous avons exclu les Liposarcomes bien différenciés des membres dont le traitement est locorégional exclusivement. Ceci peut être une explication de la répartition différente des types histologiques par rapport à la littérature. Le petit nombre de cas de Liposarcomes bien différenciés proposés par le listing de la BCB pourrait poser le problème de la représentativité de notre population car le Liposarcome bien différencié est le sous type principal des sarcomes des membres selon

les données de la littérature. Cependant cette sous population est bien correctement représentée lors de l'analyse des dossiers discutés en RCP dédiée ou ayant fait l'objet d'une prise en charge chirurgicale sur site. Une des explications possibles pourrait être une non mise à jour de la BCB-sarcome sur les sous types histologiques ne sollicitant pas les oncologues pour une chimiothérapie. Une autre explication pourrait être que la prise en charge étant exclusivement chirurgicale, les patients opérés hors-centre ne sont pas systématiquement référés au centre de référence pour avis.

Critères prédictifs de haut grade

Lors de l'analyse des IRM, et en particulier lors de la lecture conjointe réalisée pour l'analyse des discordances, nous avons remarqué qu'il existait une courbe d'apprentissage pour l'utilisation des différents critères IRM, indépendante de l'expérience du lecteur. La majorité des items présente une bonne reproductibilité inter-observateur (cf tableau n°7).

Nous discuterons dans un premier temps de la signification de ces différents critères dans la prédiction du grade puis de l'intérêt de l'association de certains de ces critères notamment dans le sous-groupe dont le grade a été mal évalué par la biopsie en comparaison avec le grade histologique définitif, sous-groupe dénommé « mal gradé ».

- La taille tumorale, bien que pour certains auteurs, elle permettrait de différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes avec une bonne sensibilité(94) et qu'elle soit un facteur pronostic des STM, n'est pas retrouvée comme critère prédictif du grade dans notre étude et ce bien que la taille tumorale médiane soit relativement élevée (66mm allant de 10 à 304mm). La taille est surtout un facteur limitant la qualité de la chirurgie (marge R0) avec une chirurgie au minimum R1 plus fréquente pour les tumeurs de grand volume, et un pourcentage de rechute locale plus liée à la taille qu'au grade tumoral(122).
- La localisation de la tumeur n'est également pas retrouvée comme critère prédictif du grade alors que la localisation profonde joue un rôle dans le pronostic de la maladie et dans le développement de métastases à distance(53) et est un des critères de la classification TNM définie par l'A.J.C.C. divisant ainsi en sous-catégories la notion T. Dans notre population nous n'avons que très peu de tumeurs de localisation superficielle certainement en raison d'une prise en charge de ces patients sans nécessité d'IRM pré-thérapeutique pour les STM < 5 cm et de topographie superficielle selon les recommandations de l'ESMO. La réalisation d'une IRM complémentaire est de plus en plus souvent réalisée actuellement, et ce grâce à une sensibilisation des professionnels sur le territoire avec un taux de conformité de ce critère de 50% en 2015.

- La multi focalité de la lésion est également un facteur pronostique ; certains auteurs la considère comme associée aux sarcomes de haut grade car considérée comme métastatique localement (« skip métastase »), cependant il n'est pas retrouvé dans notre étude de relation entre le grade et la multi focalité, certainement en raison du faible effectif de cet item (n = 9).
- Aucun critère concernant l'intensité du signal en T1 ou en T2 ne permet de pouvoir différencier les sarcomes non grade 3 des sarcomes de haut grade (grade 3). Les STM sont quel que soit leur grade en isosignal sur les séquences en pondération T1, et en hypersignal sur les séquences en pondération T2, ce qui est largement décrit dans la littérature même dans les publications les plus anciennes(98).
- L'hétérogénéité de la matrice tumorale en séquence de pondération T2 est un critère prédictif de haut grade en analyse uni variée. Dans la littérature Zhao(115) retrouve également l'hétérogénéité du signal de la tumeur en séquence de pondération T2 comme critère prédictif en analyse uni variée dans la distinction entre les tumeurs de bas grade et les tumeurs de grade intermédiaire et de haut grade. Dans notre étude, l'hétérogénéité de la matrice tumorale $\geq 50\%$ de la surface tumorale complète les données de Zhao dans la différenciation entre tumeurs non grade 3 et grade 3 ce d'autant plus que ce critère possède une bonne reproductibilité inter observateur avec un coefficient de Kappa de 0,84. Cependant ce critère n'est pas significatif en analyse multi variée.
- L'hétérogénéité du signal en séquence de pondération T1, en particulier la présence d'une composante hémorragique en hypersignal T1 spontané au sein de la lésion est également un facteur prédictif de haut grade en analyse uni variée, Hoshi(123) a montré sur une petite série de patients (9 patients inclus), que la présence d'un hématome visible à l'IRM et confirmé par l'analyse histologique au sein de la tumeur est significativement corrélée à une tumeur de haut grade. Ce critère n'a pas été inclus dans le modèle d'analyse multi variée

car il n'est pas indépendant de l'hétérogénéité en séquence de pondération T1, et parce que l'exactitude de la composante hémorragique présente à l'IRM ne peut être de 100% ; en effet un hypersignal spontané en pondération T1 ne présentant pas de rehaussement peut également être en lien avec une composante hyperprotéique de la nécrose tumorale ou peut présenter un rehaussement tardif ou minime non détecté par l'absence de réalisation de soustraction lors de l'analyse rétrospective des IRM. Bien que la composante hémorragique soit décrite comme prédictive dans la littérature, et qu'elle fasse le lit de l'hétérogénéité en pondération T1, ce critère n'est pas retrouvé lors de l'analyse multi variée.

- Une quantité importante d'œdème péri-tumoral est significativement associée aux sarcomes de grade 3 lors de l'analyse uni-variée. Liu(124) dans son article utilisant uniquement des critères morphologiques sans injection de chélates de Gadolinium a montré que l'œdème péri-tumoral était corrélé au grade histologique, en étant plus fréquent mais non statistiquement associé aux tumeurs de haut grade. Dans son étude Zhao(115) identifie l'œdème comme facteur prédictif pour différencier les tumeurs de grade 1 des autres, cependant il n'évalue pas l'importance de l'œdème ; Notre étude confirme ce point et le précise en soulignant l'importance de la définition du volume de l'œdème péri-tumoral dans la distinction des tumeurs de grade 3. Ce critère n'est pas indépendant lors de l'analyse multi variée certainement en raison de son association avec le rehaussement du signal de l'œdème péri-tumoral.
- Le rehaussement du signal de l'œdème péri-tumoral est l'un des trois critères indépendants lors de l'analyse multi variée et est donc un critère prédictif de tumeur de grade 3 ; Sa reproductibilité inter observateur est excellente avec un coefficient Kappa de 1. De plus les patients présentant une tumeur avec un rehaussement du signal de l'œdème péri-tumoral ont un courbe de survie globale significativement inférieure aux autres (cf Graphique n°16). White(71) a montré dans son étude portant sur 15 tumeurs de haut grade, qu'au sein de

l'œdème péri-tumoral existait des cellules identiques à celles constituant la tumeur, ce qui pourrait sous entendre une diffusion tumorale périphérique, et que dans la quasi-totalité des cas cet œdème présentait un rehaussement de son signal après contraste. Malheureusement l'article ne mentionne pas la définition de « haut grade », les anglo-saxons utilisant parfois le terme de « high-grade » pour les tumeurs dès le grade 2. A notre connaissance aucun article ne mentionne le rehaussement de l'œdème péri-tumoral comme facteur pronostic ni même comme facteur prédictif de haut grade.

- L'analyse des marges tumorales est un bon indicateur d'agressivité tumorale, en séquence de pondération T2 et en T1 après contraste. Ces critères sont en effet corrélés aux tumeurs de grade 3, notamment lorsque les limites sont mal définies après contraste qui est l'un des trois critères de l'analyse multi variée, ce qui était déjà suspecté dans la littérature, Liu(124) a montré que les tumeurs de grade 3 avaient des marges tumorales moins bien définies que les tumeurs de grade 1 ce que nous confirmons et complétons dans notre étude pour différencier les tumeurs de grade 3 des grades 1 et 2. L'analyse du caractère infiltrant vu à l'IRM est bien corrélé à l'analyse histologique comme l'a montré Fernebro(125), mais sous-estime dans 2/3 des cas le caractère micro-infiltrant vu à l'histologie. Dans notre étude, les patients présentant une tumeur infiltrante en séquence de pondération T1 après contraste ont une courbe de survie globale inférieure aux autres (cf Graphique n°17), Engellau(126) et Nakamura(127) retrouve que le caractère infiltrant des tumeurs lors de l'analyse histologique est un facteur pronostique de survie sans métastases ($p = 0,01$) et de survie globale en comparaison aux tumeurs sans aucun caractère infiltrant (considéré comme « pushing »), cependant le terme de haut grade inclut les sarcomes de grade intermédiaire. Dans leur étude le caractère infiltrant est défini par une atteinte \geq ou $<$ à 25% de la circonférence de la lésion, et se caractérise à l'IRM par une non visualisation des limites tumorales sur la coupe passant par le plus grand axe de la lésion, et non sur la globalité de

la tumeur comme nous l'avons fait, et nous avons utilisé la limite arbitraire de 10% pour séparer les tumeurs ayant des marges tumorales bien définies de celles ayant des marges mal définies.

- Le rehaussement péri-tumoral est probablement un équivalent de diffusion tumorale périphérique plus ou moins associé à une réaction inflammatoire. La réaction inflammatoire locale entraînant ce rehaussement, se traduit également par des chiffres de CRP plus élevés(127) chez les patients porteurs d'une tumeur de haut grade. Cependant ce critère n'apparaît pas prédictif de haut grade dans notre étude en analyse multi variée, probablement en raison d'un faible effectif (n=34/130).
- L'envahissement du paquet vasculo-nerveux ou de l'os est un facteur pronostic important de risque métastatique(43,54,128–130). Dans notre étude cet envahissement tumoral n'est pas prédictif d'un haut grade histologique ; Pour Zhao(115) ce critère n'est pas différent entre les tumeurs de grade 1 des autres.
- Le pourcentage de nécrose tumorale est un critère entrant dans le calcul du grade histologique de la FNCLCC(46) ; Nous avons donc posé l'hypothèse que le volume de nécrose détecté en IRM pourrait être un indicateur de grade 3. Dans notre étude en analyse uni variée la présence d'un volume de nécrose $\geq 50\%$ du volume tumoral est bien significativement associé aux tumeurs de haut grade ; Dans notre étude, peu de tumeurs présentent un taux important de nécrose (n=16) et sont représentées à 75% par des tumeurs de grade 3 (n=12/16), ce signe n'est présent que dans 17,4% de notre population de grade 3 (n=12/69). Lors de l'analyse multi variée et après regroupement de la quantité de nécrose en une seule catégorie dénommée « présence d'une composante nécrotique » la seule présence de la visualisation à l'IRM d'une portion nécrotique, en association aux deux autres critères, au sein de la tumeur est corrélée aux tumeurs de grade 3 ; ceci à notre connaissance, n'a jamais été précédemment décrit dans la littérature. En comparaison avec

l'analyse histologique, en IRM conventionnelle, seule la nécrose tumorale est actuellement identifiable alors que l'équivalent IRM de l'index mitotique et/ou de la différenciation cellulaire ne sont pas accessibles.

Comme vu précédemment, à l'issue de l'analyse multi variée, trois critères sont identifiés comme prédictifs de grade 3 histologique : la présence d'une composante nécrotique au sein de la tumeur, le rehaussement du signal de l'œdème sur les séquences post-contraste, et les marges tumorales mal définies en pondération T1 après contraste.

Ces 3 critères pris un à un à l'exclusion des deux autres sont très faiblement représentés au sein de la population (cf Tableau n°13 et Graphique n°14), et ne peuvent donc être utilisés isolément dans la prédiction du grade. L'association des 3 critères prédictifs est présente chez 34 tumeurs (soit 26,2% de notre population totale), dont 82,4% sont des tumeurs de grade 3 (n=28/34) et l'association de ces critères a une bonne spécificité (90,2%) mais compte tenu du faible effectif la sensibilité de l'association des trois critères est faible (40,6%) et donc en limite l'utilisation en pratique clinique courante. Nous considérons à tort 6 tumeurs de grade non 3 comme de grade 3 en se basant sur cette association. Ces 6 tumeurs ont comme type histologique : Sarcome à cellules fusiformes, SAI, Myxofibrosarcome, Liposarcome dédifférencié, Sarcome pléomorphe, Synoviosarcome. Tous ces types histologiques sont de génomique complexe mais sans représentativité particulière d'un type histologique. De plus la courbe de survie globale des patients présentant l'association des 3 critères prédictifs est inférieure aux autres patients (cf Graphique n°15), ce qui démontre comme pour l'étude CINSARC(51) qu'au sein du groupe des STM de grade intermédiaire il existe également une ambivalence avec des profils tumoraux se comportant comme des STM de haut grade d'un point de vue pronostique.

Dans notre population 3 tumeurs de haut grade ne sont pas identifiables avec les trois critères prédictifs car aucun n'est présent. Leurs histologies sont les suivantes : Liposarcome pléomorphe, Léiomyosarcome et Sarcome pléomorphe.

Lorsqu'il existe une association d'au moins 2 des 3 critères prédictifs, celle-ci est présente dans 81 cas soit 62,3% de la population totale (n=81/130), et dans 81,2% de la population de grade 3 (n=56/69). Cependant ceci est à pondérer en fonction des critères associés deux à deux car l'association des 2 critères ayant le moins d'efficacité dans la prédiction du grade histologique est l'association de marges tumorales mal définies en séquence de pondération T1 après contraste et du rehaussement du signal de l'œdème péri-tumoral après contraste, avec 55,6% de prédiction d'un STM de grade 3 (n=15/27), ce qui n'est pas utilisable en pratique courante, alors que l'association du rehaussement du signal de l'œdème péri-tumoral et de la présence d'une composante nécrotique au sein de la tumeur identifie 83,3% (n=5/6) de tumeur de haut grade.

Dans la sous population des 14 tumeurs dénommées « mal gradées » par la micro-biopsie (soit 41,2% des tumeurs de grade 2), l'association des 3 critères aurait permis de reclasser le grade histologique dans 42,9% (n=6/14) et ainsi permettre une prise en charge néo-adjuvante adaptée au grade.

12 tumeurs ont au moins 2 des 3 critères (cf Tableau n°14), ce qui aurait pu permettre de redresser le diagnostic dans 85,7% des cas, cependant aucune tumeur « mal gradée » présente l'association « rehaussement du signal de l'œdème après contraste » et « présence d'une composante nécrotique », association de deux critères qui présente la meilleure efficacité dans la détection des STM de grade 3, probablement en raison du faible effectif de cette population. Les types histologiques des tumeurs « mal gradées » sont : 4 Myxofibrosarcomes, 3 Léiomyosarcomes, 2 Sarcomes pléomorphes, 2 Sarcomes indifférenciés, 2 Liposarcomes

dédifférenciés et 1 Liposarcome pléomorphe. L’histologie des 2 tumeurs ne présentant aucun des critères est : Sarcome indifférencié et Liposarcome pléomorphe.

Dans ce groupe 13 tumeurs présentent au moins 2 compartiments tumoraux en IRM, ce qui aurait pu conduire à un biais d’échantillonnage lors de la biopsie et conduisant à une erreur d’analyse aussi bien du type histologique que du grade en effet parmi ces 14 cas, 8 ont vu leur histologie être modifiée, passant pour 5 cas d’un Sarcome pléomorphe à : 2 Léiomyosarcomes, 2 Myxofibrosarcomes et 1 Liposarcome dédifférencié, et pour 3 cas d’un Sarcome indifférencié à : 1 Liposarcome dédifférencié, 1 Sarcome pléomorphe, 1 Myxofibrosarcome. L’ensemble de ces types histologiques initiaux sont tous représentés par des types histologiques très indifférenciés à génomiques complexes pour lesquels l’utilisation de la biologie moléculaire ou de l’analyse génomique est requise pour le diagnostic final sur la totalité de la pièce opératoire. L’ensemble des principales caractéristiques de la population « mal gradée » est résumé dans le tableau ci-dessous (Tableau n°15).

Ntot = 14			
Hétérogénéité T1	2 : homogène	12 : hétérogène	
Hétérogénéité T2	3 : hétérogène < 50%	11 : hétérogène ≥ 50%	
Compartiments	1	11 : présentant ≥ 2 compartiments	
Signal nécrotico-hémorragique	10 : absence	4 : présence	
Architecture tumorale	4 : simple	10 : complexe	
Marges T2	2 : bien définie	12 : mal définie	
Marges T1 après injection	2 : bien définie	12 : mal définie	
Nécrose tumorale	5 : 0%	9 : < 50%	0 : ≥ 50%
Œdème péri-tumoral	2 : pas d'œdème	6 : œdème faible	6 : œdème important
Rehaussement péri-tumoral	9 : absence	5 : présence	
Rehaussement de l'œdème	0 : pas d'œdème	5 : absence	9 : présence

Tableau n°15 : Caractéristique de la population « mal gradée » en fonction des critères de l’analyse uni variée.

Le but de cette étude étant de pouvoir différencier les STM de grade bas et intermédiaire des STM de haut grade, permettant ainsi une prise en charge par thérapie néo-adjuvante, ces critères

devant être utilisable lors des RCP afin d'aider à la décision thérapeutique, l'ensemble des critères positifs lors de l'analyse multi variée ont tous de bons coefficients Kappa ($> 0,60$).

Une seconde phase de validation de ces critères va être mise en place afin de vérifier si en pratique courante, l'utilisation de ces critères permet de pouvoir déterminer les tumeurs de haut grade.

Limites et perspectives

L'analyse de la grille de lecture comporte 27 critères pour lesquels certains critères ont nécessité un apprentissage. Le nombre important de ces critères à analyser, associé aux 130 tumeurs de la population, a pu être une source d'erreur dans l'appréciation et l'analyse des items. Une relecture avec des critères simplifiés est à entreprendre afin de confirmer les résultats.

Dans notre population d'étude, la grande majorité des IRM ont été réalisées hors-centre, avec des paramètres d'acquisition différentes et des protocoles d'exams différents. Le critère le plus péjoratif est le manque de résolution spatiale qui pourrait gêner l'analyse notamment des marges tumorales et ce d'autant plus que nous avons mis une limite à 90% de la circonférence tumorale bien définie. Pour l'utilisation des deux autres critères, à savoir la présence d'une composante nécrotique et le rehaussement du signal de l'œdème, les paramètres d'acquisitions ont beaucoup moins d'impact et n'influent que très peu sur leur analyse.

La présence de deux critères prédictifs du grade nécessitant l'injection intraveineuse de chélates de Gadolinium souligne l'importance de cette injection, et est donc nécessaire pour toute IRM réalisée à la phase diagnostique.

La performance de l'IRM conventionnelle dans la prédiction du grade histologique des STM est bonne mais cela est basé sur de faibles effectifs. L'apport de nouvelles techniques d'imagerie telle que l'IRM de perfusion ou l'analyse de texture tumorale pourront permettre d'augmenter la performance.

Conclusion

La prise en charge des STM localisés repose sur la chirurgie, précédée d'une chimiothérapie qui a montré son efficacité très récemment dans la prise en charge des sarcomes localisés de haut grade. La nécessité de connaître le grade avant toute prise en charge est capital pour la décision de chimiothérapie néo-adjuvante et ainsi améliorer la prise en charge des patients. La méthode de prélèvement actuelle (micro-biopsie) peut être mise à défaut pour les sarcomes de haut grade notamment par sous-estimation de la nécrose ou de l'index mitotique, il convient donc d'utiliser des critères supplémentaires, qui en association avec l'analyse histologique, permettront d'identifier les sarcomes à haut risque. La présence d'une composante nécrotique au sein de la tumeur, des marges tumorales mal définies en séquence de pondération T1 après contraste, et la présence d'un rehaussement du signal de l'œdème péri-tumoral, sont les trois critères qui sont associés aux tumeurs de haut grade, et leur association retrouve 82,4% de tumeur de haut grade et permettrait de pouvoir redresser le grade histologique dans 42,9% des STM de grade 2 en grade 3. De plus les patients dont les tumeurs, aussi bien de grade 3 que de grade 2, présentant l'association des 3 critères ont une courbe de survie statistiquement inférieure ce qui en fait un facteur pronostique important.

L'IRM en complément de l'analyse histologique morphologique et du grade apporte des informations complémentaires sur le devenir des patients et peut permettre de pallier, en partie, les erreurs d'analyse des prélèvements micro-biopsiques.

Références bibliographiques

1. Enzinger FM, Weiss SW. Soft tissue tumors. St. Louis : Mosby; 1983.
2. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med*. 2005 Aug 18;353(7):701–11.
3. Mastrangelo G, Coindre J-M, Ducimetière F, Dei Tos AP, Fadda E, Blay J-Y, et al. Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: a population-based prospective study in 3 European regions. *Cancer*. 2012 Nov 1;118(21):5339–48.
4. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2013 Feb;49(3):684–95.
5. Trautmann F, Schuler M, Schmitt J. Burden of soft-tissue and bone sarcoma in routine care. *Cancer Epidemiol*. 2015 Jun;39(3):440–6.
6. Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, Decouvelaere A-V, Péoc'h M, Istier L, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PloS One*. 2011;6(8):e20294.
7. Mathoulin-Pélessier S, Chevreau C, Bellera C, Bauvin E, Savès M, Grosclaude P, et al. Adherence to consensus-based diagnosis and treatment guidelines in adult soft-tissue sarcoma patients: a French prospective population-based study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2014 Jan;25(1):225–31.
8. Zahm SH, Fraumeni JF. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol*. 1997 Oct;24(5):504–14.
9. Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol*. 2000 Jan 1;151(1):33–40.
10. Kirova Y, Vilcoq JR, Asselain B, Sastre-Garau X, Campana F, Dendale R, et al. [Radiation-induced sarcomas after breast cancer: experience of Institute Curie and review of literature]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2006 Mar;10(1-2):83–90.
11. Tuomisto JT, Pekkanen J, Kiviranta H, Tukiainen E, Vartiainen T, Tuomisto J. Soft-tissue sarcoma and dioxin: A case-control study. *Int J Cancer*. 2004 Mar 1;108(6):893–900.
12. Fletcher CDM, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, editors. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2013. 468 p.
13. Karanian M, Coindre J-M. [Fourth edition of WHO classification tumours of soft tissue]. *Ann Pathol*. 2015 Jan;35(1):71–85.
14. Decouvelaere A-V. [Immunohistochemistry in the diagnosis of sarcomas]. *Ann Pathol*. 2015 Jan;35(1):98–106.
15. Aurias A, Rimbaut C, Buffe D, Zucker JM, Mazabraud A. Translocation involving chromosome 22 in Ewing's sarcoma. A cytogenetic study of four fresh tumors. *Cancer Genet Cytogenet*. 1984 May;12(1):21–5.
16. Demicco EG. Sarcoma diagnosis in the age of molecular pathology. *Adv Anat Pathol*. 2013 Jul;20(4):264–74.
17. Le Guellec S, Chibon F, Ouali M, Perot G, Decouvelaere A-V, Robin Y-M, et al. Are peripheral purely undifferentiated pleomorphic sarcomas with MDM2 amplification dedifferentiated liposarcomas? *Am J Surg Pathol*. 2014 Mar;38(3):293–304.
18. Clay MR, Martinez AP, Weiss SW, Edgar MA. MDM2 Amplification in Problematic Lipomatous Tumors: Analysis of FISH Testing Criteria. *Am J Surg Pathol*. 2015 Oct;39(10):1433–9.
19. Neuville A, Coindre J-M, Chibon F. [Molecular biology for sarcoma: useful or necessary?]. *Ann Pathol*. 2015 Jan;35(1):107–13.
20. Le Loarer F, Watson S, Pierron G, de Montpreville VT, Ballet S, Firmin N, et al.

- SMARCA4 inactivation defines a group of undifferentiated thoracic malignancies transcriptionally related to BAF-deficient sarcomas. *Nat Genet.* 2015 Sep 7;47(10):1200–5.
21. Nakahara M, Isozaki K, Hirota S, Miyagawa J, Hase-Sawada N, Taniguchi M, et al. A novel gain-of-function mutation of c-kit gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology.* 1998 Nov;115(5):1090–5.
 22. Hirota S. Gain-of-Function Mutations of c-kit in Human Gastrointestinal Stromal Tumors. *Science.* 1998 Jan 23;279(5350):577–80.
 23. Stratton MR, Moss S, Warren W, Patterson H, Clark J, Fisher C, et al. Mutation of the p53 gene in human soft tissue sarcomas: association with abnormalities of the RB1 gene. *Oncogene.* 1990 Sep;5(9):1297–301.
 24. Bickels J, Jelinek JS, Shmookler BM, Neff RS, Malawer MM. Biopsy of musculoskeletal tumors. Current concepts. *Clin Orthop.* 1999 Nov;(368):212–9.
 25. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors. *J Bone Joint Surg Am.* 1982 Oct;64(8):1121–7.
 26. Simon MA, Biermann JS. Biopsy of bone and soft-tissue lesions. *J Bone Joint Surg Am.* 1993 Apr;75(4):616–21.
 27. Robertson WW, Janssen HF, Pugh JL. The spread of tumor-cell-sized particles after bone biopsy. *J Bone Joint Surg Am.* 1984 Oct;66(8):1243–7.
 28. Strauss DC, Qureshi YA, Hayes AJ, Thway K, Fisher C, Thomas JM. The role of core needle biopsy in the diagnosis of suspected soft tissue tumours. *J Surg Oncol.* 2010 Oct 1;102(5):523–9.
 29. Heslin MJ, Lewis JJ, Woodruff JM, Brennan MF. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 1997 Aug;4(5):425–31.
 30. Mitsuyoshi G, Naito N, Kawai A, Kunisada T, Yoshida A, Yanai H, et al. Accurate diagnosis of musculoskeletal lesions by core needle biopsy. *J Surg Oncol.* 2006 Jul 1;94(1):21–7.
 31. Pohlig F, Kirchhoff C, Lenze U, Schauwecker J, Burgkart R, Rechl H, et al. Percutaneous core needle biopsy versus open biopsy in diagnostics of bone and soft tissue sarcoma: a retrospective study. *Eur J Med Res.* 2012;17:29.
 32. Ranchère-Vince D. [Role of core needle biopsies in the diagnosis of sarcomas]. *Ann Pathol.* 2012 Nov;32(5 Suppl):S98–100.
 33. Ray-Coquard I, Ranchère-Vince D, Thiesse P, Ghesquières H, Biron P, Sunyach M-P, et al. Evaluation of core needle biopsy as a substitute to open biopsy in the diagnosis of soft-tissue masses. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2003 Sep;39(14):2021–5.
 34. Narvani AA, Tsiridis E, Saifuddin A, Briggs T, Cannon S. Does image guidance improve accuracy of core needle biopsy in diagnosis of soft tissue tumours? *Acta Orthop Belg.* 2009 Apr;75(2):239–44.
 35. Kiatisevi P, Thanakit V, Sukunthanak B, Boonthatip M, Bumrunchart S, Witoonchart K. Computed tomography-guided core needle biopsy versus incisional biopsy in diagnosing musculoskeletal lesions. *J Orthop Surg Hong Kong.* 2013 Aug;21(2):204–8.
 36. Peer S, Freuis T, Loizides A, Gruber H. Ultrasound guided core needle biopsy of soft tissue tumors; a fool proof technique? *Med Ultrason.* 2011 Sep;13(3):187–94.
 37. Casali PG, Blay J-Y, ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of experts. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2010 May;21 Suppl 5:v198–203.
 38. Russell WO, Cohen J, Enzinger F, Hajdu SI, Heise H, Martin RG, et al. A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. *Cancer.* 1977 Oct;40(4):1562–70.
 39. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchère D, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers

- Sarcoma Group. *Cancer*. 2001 May 15;91(10):1914–26.
40. Coindre J-M. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med*. 2006 Oct;130(10):1448–53.
 41. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996 May;14(5):1679–89.
 42. Gronchi A, Miceli R, Fiore M, Collini P, Lozza L, Grosso F, et al. Extremity soft tissue sarcoma: adding to the prognostic meaning of local failure. *Ann Surg Oncol*. 2007 May;14(5):1583–90.
 43. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1997 Jan;15(1):350–62.
 44. Trovik CS, Bauer HC, Berlin O, Tukiainen E, Erlanson M, Gustafson P, et al. Local recurrence of deep-seated, high-grade, soft tissue sarcoma: 459 patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Acta Orthop Scand*. 2001 Apr;72(2):160–6.
 45. Le Doussal V, Coindre JM, Leroux A, Hacene K, Terrier P, Bui NB, et al. Prognostic factors for patients with localized primary malignant fibrous histiocytoma: a multicenter study of 216 patients with multivariate analysis. *Cancer*. 1996 May 1;77(9):1823–30.
 46. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer J Int Cancer*. 1984 Jan 15;33(1):37–42.
 47. Coindre JM, Trojani M, Contesso G, David M, Rouesse J, Bui NB, et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer*. 1986 Jul 15;58(2):306–9.
 48. Hasegawa T. Histological grading and MIB-1 labeling index of soft-tissue sarcomas. *Pathol Int*. 2007 Mar;57(3):121–5.
 49. Hasegawa T, Yamamoto S, Nojima T, Hirose T, Nikaido T, Yamashiro K, et al. Validity and reproducibility of histologic diagnosis and grading for adult soft-tissue sarcomas. *Hum Pathol*. 2002 Jan;33(1):111–5.
 50. Schneider N, Strauss DC, Smith MJ, Miah AB, Zaidi S, Benson C, et al. The Adequacy of Core Biopsy in the Assessment of Smooth Muscle Neoplasms of Soft Tissues: Implications for Treatment and Prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2017 Jul;41(7):923–31.
 51. Chibon F, Lagarde P, Salas S, Pérot G, Brouste V, Tirode F, et al. Validated prediction of clinical outcome in sarcomas and multiple types of cancer on the basis of a gene expression signature related to genome complexity. *Nat Med*. 2010 Jul;16(7):781–7.
 52. Bertucci F, Finetti P, Sabatier R, Birnbaum D. The CINSARC signature: prognostic and predictive of response to chemotherapy? *Cell Cycle Georget Tex*. 2010 Oct 1;9(19):4025–7.
 53. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996 Mar;14(3):869–77.
 54. Stoeckle E, Gardet H, Coindre J-M, Kantor G, Bonichon F, Milbéo Y, et al. Prospective evaluation of quality of surgery in soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2006 Dec;32(10):1242–8.
 55. Bonvalot S, Levy A, Terrier P, Tzanis D, Bellefqih S, Le Cesne A, et al. Primary Extremity Soft Tissue Sarcomas: Does Local Control Impact Survival? *Ann Surg Oncol*. 2017 Jan;24(1):194–201.
 56. Stefanovski PD, Bidoli E, De Paoli A, Buonadonna A, Boz G, Libra M, et al.

- Prognostic factors in soft tissue sarcomas: a study of 395 patients. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2002 Mar;28(2):153–64.
57. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer*. 2003 May 15;97(10):2530–43.
58. Salas S, Stoeckle E, Collin F, Bui B, Terrier P, Guillou L, et al. Superficial soft tissue sarcomas (S-STs): a study of 367 patients from the French Sarcoma Group (FSG) database. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2009 Aug;45(12):2091–102.
59. Andreou D, Werner M, Pink D, Traub F, Schuler M, Gosheger G, et al. Prognostic relevance of the mitotic count and the amount of viable tumour after neoadjuvant chemotherapy for primary, localised, high-grade soft tissue sarcoma. *Br J Cancer*. 2015 Feb 3;112(3):455–60.
60. Andreou D, Werner M, Pink D, Traub F, Schuler MK, Gosheger G, et al. Histological response assessment following neoadjuvant isolated limb perfusion in patients with primary, localised, high-grade soft tissue sarcoma. *Int J Hyperthermia*. 2016 Feb 17;32(2):159–64.
61. Neuville A, Coindre J-M. [Sarcomas, example of a pathologist network organization]. *Bull Cancer (Paris)*. 2013 Dec;100(12):1275–81.
62. Ray-Coquard I, Montesco MC, Coindre JM, Dei Tos AP, Lurkin A, Ranchère-Vince D, et al. Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2012 Sep;23(9):2442–9.
63. Demetri GD, Blay J-Y, Casali PG. Advances and controversies in the management of soft tissue sarcomas. *Future Oncol Lond Engl*. 2017 Jan;13(1s):3–11.
64. Castel P, Blay J-Y, Meeus P, Sunyach M-P, Ranchère-Vince D, Thiesse P, et al. [Organization and impact of the multidisciplinary committee in oncology]. *Bull Cancer (Paris)*. 2004 Oct;91(10):799–804.
65. Ray-Coquard I, Chauvin F, Lurkin A, Ducimetière F, Jacquin JP, Agostini C, et al. Medical practices and cancer care networks: examples in oncology. *Bull Cancer (Paris)*. 2006 Feb;93(2):E13–20.
66. Pérez Romasanta LA, Montero Luis A, Verges Capdevila R, Mariño Coteló A, Rico Pérez JM, SEOR Sarcoma Group. Centralised treatment of soft tissue sarcomas in adults. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2008 Feb;10(2):102–10.
67. Rossi CR, Vecchiato A, Mastrangelo G, Montesco MC, Russano F, Mocellin S, et al. Adherence to treatment guidelines for primary sarcomas affects patient survival: a side study of the European CONnective TIssue CANcer NETwork (CONTICANET). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2013 Jun;24(6):1685–91.
68. Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchère-Vince D, Chauvin F, Bobin J-Y, Sunyach M-P, et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2004 Feb;15(2):307–15.
69. Gronchi A, Colombo C, Raut CP. Surgical management of localized soft tissue tumors. *Cancer*. 2014 Sep 1;120(17):2638–48.
70. Kandel R, Coakley N, Werier J, Engel J, Ghert M, Verma S, et al. Surgical margins and handling of soft-tissue sarcoma in extremities: a clinical practice guideline. *Curr Oncol Tor Ont*. 2013 Jun;20(3):e247–54.
71. White LM, Wunder JS, Bell RS, O’Sullivan B, Catton C, Ferguson P, et al. Histologic assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Apr 1;61(5):1439–45.
72. Pisters PWT, O’Sullivan B, Maki RG. Evidence-based recommendations for local

- therapy for soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Mar 10;25(8):1003–8.
73. Al-Refaie WB, Habermann EB, Jensen EH, Tuttle TM, Pisters PWT, Virnig BA. Surgery alone is adequate treatment for early stage soft tissue sarcoma of the extremity. *Br J Surg*. 2010 Mar 16;97(5):707–13.
 74. Baldini EH, Goldberg J, Jenner C, Manola JB, Demetri GD, Fletcher CD, et al. Long-term outcomes after function-sparing surgery without radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999 Oct;17(10):3252–9.
 75. Le Cesne A, Ouali M, Leahy MG, Santoro A, Hoekstra HJ, Hohenberger P, et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol*. 2014 Dec;25(12):2425–32.
 76. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2008 Aug 1;113(3):573–81.
 77. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, Broto JM, Pousa AL, Grignani G, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STSS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 May [cited 2017 May 20]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517303340>
 78. Coindre JM, Nguyen BB, Goussot JF, de Mascarel I, Maree D, de Mascarel A, et al. [Histological changes after chemotherapy of soft tissue sarcomas in the adult]. *Ann Pathol*. 1985;5(2):95–9.
 79. Savina M, Le Cesne A, Blay J-Y, Ray-Coquard I, Mir O, Toulmonde M, et al. Patterns of care and outcomes of patients with METAstatic soft tissue SARComa in a real-life setting: the METASARC observational study. *BMC Med*. 2017 Apr 10;15(1):78.
 80. Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Klausner JM, Kroon BB, Schlag PM, Liénard D, et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg*. 1996 Dec;224(6):756–64; discussion 764–5.
 81. Schulte M, von Baer A, Schultheiss M, Scheil-Bertram S. [Classification of solid soft tissue tumours by ultrasonography]. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980. 2010 Apr;31(2):182–90.
 82. Bernardino ME, Jing BS, Thomas JL, Lindell MM, Zornoza J. The extremity soft-tissue lesion: a comparative study of ultrasound, computed tomography, and xeroradiography. *Radiology*. 1981 Apr;139(1):53–9.
 83. Ekelund L, Herrlin K, Rydholm A. Comparison of computed tomography and angiography in the evaluation of soft tissue tumors of the extremities. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1982;23(1):15–27.
 84. Levine E, Lee KR, Neff JR, Maklad NF, Robinson RG, Preston DF. Comparison of computed tomography and other imaging modalities in the evaluation of musculoskeletal tumors. *Radiology*. 1979 May;131(2):431–7.
 85. Weekes RG, McLeod RA, Reiman HM, Pritchard DJ. CT of soft-tissue neoplasms. *AJR Am J Roentgenol*. 1985 Feb;144(2):355–60.
 86. Demas BE, Heelan RT, Lane J, Marcove R, Hajdu S, Brennan MF. Soft-tissue sarcomas of the extremities: comparison of MR and CT in determining the extent of disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1988 Mar;150(3):615–20.
 87. Crim JR, Seeger LL, Yao L, Chandnani V, Eckardt JJ. Diagnosis of soft-tissue masses with MR imaging: can benign masses be differentiated from malignant ones? *Radiology*. 1992 Nov;185(2):581–6.
 88. Dalinka MK, Zlatkin MB, Chao P, Kricun ME, Kressel HY. The use of magnetic

- resonance imaging in the evaluation of bone and soft-tissue tumors. *Radiol Clin North Am*. 1990 Mar;28(2):461–70.
89. Petasnick JP, Turner DA, Charters JR, Gitelis S, Zacharias CE. Soft-tissue masses of the locomotor system: comparison of MR imaging with CT. *Radiology*. 1986 Jul;160(1):125–33.
 90. Pettersson H, Gillespy T, Hamlin DJ, Enneking WF, Springfield DS, Andrew ER, et al. Primary musculoskeletal tumors: examination with MR imaging compared with conventional modalities. *Radiology*. 1987 Jul;164(1):237–41.
 91. Berquist TH, Ehman RL, King BF, Hodgman CG, Ilstrup DM. Value of MR imaging in differentiating benign from malignant soft-tissue masses: study of 95 lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 1990 Dec;155(6):1251–5.
 92. Moulton JS, Blebea JS, Dunco DM, Braley SE, Bisset GS, Emery KH. MR imaging of soft-tissue masses: diagnostic efficacy and value of distinguishing between benign and malignant lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 1995 May;164(5):1191–9.
 93. De Schepper AM, De Beuckeleer L, Vandevenne J, Somville J. Magnetic resonance imaging of soft tissue tumors. *Eur Radiol*. 2000;10(2):213–23.
 94. De Schepper AM, Ramon FA, Degryse HR. Magnetic resonance imaging of soft tissue tumors. *J Belge Radiol*. 1992 Aug;75(4):286–96.
 95. Galant J, Martí-Bonmatí L, Soler R, Saez F, Lafuente J, Bonmatí C, et al. Grading of subcutaneous soft tissue tumors by means of their relationship with the superficial fascia on MR imaging. *Skeletal Radiol*. 1998 Dec;27(12):657–63.
 96. Chen C-K, Wu H-T, Chiou H-J, Wei C-J, Yen C-H, Chang C-Y, et al. Differentiating benign and malignant soft tissue masses by magnetic resonance imaging: role of tissue component analysis. *J Chin Med Assoc JCMA*. 2009 Apr;72(4):194–201.
 97. van Rijswijk CSP, Kunz P, Hogendoorn PCW, Taminiau AHM, Doornbos J, Bloem JL. Diffusion-weighted MRI in the characterization of soft-tissue tumors. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2002 Mar;15(3):302–7.
 98. Kransdorf MJ, Jelinek JS, Moser RP, Utz JA, Brower AC, Hudson TM, et al. Soft-tissue masses: diagnosis using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1989 Sep;153(3):541–7.
 99. Sundaram M, McLeod RA. MR imaging of tumor and tumorlike lesions of bone and soft tissue. *AJR Am J Roentgenol*. 1990 Oct;155(4):817–24.
 100. Gielen JLMA, De Schepper AM, Vanhoenacker F, Parizel PM, Wang XL, Sciort R, et al. Accuracy of MRI in characterization of soft tissue tumors and tumor-like lesions. A prospective study in 548 patients. *Eur Radiol*. 2004 Dec;14(12):2320–30.
 101. Waldt S, Rechl H, Rummeny EJ, Woertler K. Imaging of benign and malignant soft tissue masses of the foot. *Eur Radiol*. 2003 May;13(5):1125–36.
 102. Kransdorf MJ, Murphey MD. Radiologic evaluation of soft-tissue masses: a current perspective. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Sep;175(3):575–87.
 103. Crombe A, Alberti N, Stoeckle E, Brouste V, Buy X, Coindre J-M, et al. Soft tissue masses with myxoid stroma: Can conventional magnetic resonance imaging differentiate benign from malignant tumors? *Eur J Radiol*. 2016 Oct;85(10):1875–82.
 104. Wu JS, Hochman MG. Soft-tissue tumors and tumorlike lesions: a systematic imaging approach. *Radiology*. 2009 Nov;253(2):297–316.
 105. Vanhoenacker FM, Van Looveren K, Trap K, Desimpelaere J, Wouters K, Van Dyck P, et al. Grading and characterization of soft tissue tumors on magnetic resonance imaging: the value of an expert second opinion report. *Insights Imaging*. 2012 Apr;3(2):131–8.
 106. Erlemann R, Reiser MF, Peters PE, Vasallo P, Nommensen B, Kusnierz-Glaz CR, et al. Musculoskeletal neoplasms: static and dynamic Gd-DTPA--enhanced MR imaging. *Radiology*. 1989 Jun;171(3):767–73.
 107. Mirowitz SA, Totty WG, Lee JK. Characterization of musculoskeletal masses using

- dynamic Gd-DTPA enhanced spin-echo MRI. *J Comput Assist Tomogr*. 1992 Feb;16(1):120–5.
108. Verstraete KL, Dierick A, De Deene Y, Uyttendaele D, Vandamme F, Roels H, et al. First-pass images of musculoskeletal lesions: a new and useful diagnostic application of dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Imaging*. 1994;12(5):687–702.
109. Kransdorf MJ, Murphey MD. The use of gadolinium in the MR evaluation of soft tissue tumors. *Semin Ultrasound CT MR*. 1997 Aug;18(4):251–68.
110. Amini B, Jessop AC, Ganeshan DM, Tseng WW, Madewell JE. Contemporary imaging of soft tissue sarcomas. *J Surg Oncol*. 2015 Apr;111(5):496–503.
111. Stramare R, Beltrame V, Gazzola M, Gerardi M, Scattolin G, Coran A, et al. Imaging of soft-tissue tumors. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2013 Apr;37(4):791–804.
112. Kransdorf MJ, Bancroft LW, Peterson JJ, Murphey MD, Foster WC, Temple HT. Imaging of fatty tumors: distinction of lipoma and well-differentiated liposarcoma. *Radiology*. 2002 Jul;224(1):99–104.
113. Murphey MD, Carroll JF, Flemming DJ, Pope TL, Gannon FH, Kransdorf MJ. From the archives of the AFIP: benign musculoskeletal lipomatous lesions. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2004 Oct;24(5):1433–66.
114. Ohguri T, Aoki T, Hisaoka M, Watanabe H, Nakamura K, Hashimoto H, et al. Differential diagnosis of benign peripheral lipoma from well-differentiated liposarcoma on MR imaging: is comparison of margins and internal characteristics useful? *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Jun;180(6):1689–94.
115. Zhao F, Ahlawat S, Farahani SJ, Weber KL, Montgomery EA, Carrino JA, et al. Can MR imaging be used to predict tumor grade in soft-tissue sarcoma? *Radiology*. 2014 Jul;272(1):192–201.
116. Diana Afonso P, Kosinski AS, Spritzer CE. Following unenhanced MRI assessment for local recurrence after surgical resection of mesenchymal soft tissue tumors, do additional gadolinium-enhanced images change reader confidence or diagnosis? *Eur J Radiol*. 2013 May;82(5):806–13.
117. Kettelhack C, Wickede M v, Vogl T, Schneider U, Hohenberger P. 31Phosphorus-magnetic resonance spectroscopy to assess histologic tumor response noninvasively after isolated limb perfusion for soft tissue tumors. *Cancer*. 2002 Mar 1;94(5):1557–64.
118. Dudeck O, Zeile M, Pink D, Pech M, Tunn P-U, Reichardt P, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging allows monitoring of anticancer treatment effects in patients with soft-tissue sarcomas. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2008 May;27(5):1109–13.
119. Verstraete KL, Lang P. Bone and soft tissue tumors: the role of contrast agents for MR imaging. *Eur J Radiol*. 2000 Jun;34(3):229–46.
120. Costa FM, Ferreira EC, Vianna EM. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the evaluation of musculoskeletal tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2011 Feb;19(1):159–80.
121. Honoré C, Mééus P, Stoeckle E, Bonvalot S. Soft tissue sarcoma in France in 2015: Epidemiology, classification and organization of clinical care. *J Visc Surg*. 2015 Sep;152(4):223–30.
122. Dickinson IC, Whitwell DJ, Battistuta D, Thompson B, Strobel N, Duggal A, et al. SURGICAL MARGIN AND ITS INFLUENCE ON SURVIVAL IN SOFT TISSUE SARCOMA. *ANZ J Surg*. 2006 Mar;76(3):104–9.
123. Hoshi M, Oebisu N, Ieguchi M, Ban Y, Takami M, Nakamura H. Clinical features of soft tissue sarcoma presenting intra-tumour haematoma: case series and review of the literature. *Int Orthop*. 2017 Jan;41(1):203–9.
124. Liu Q-Y, Li H-G, Chen J-Y, Liang B-L. [Correlation of MRI features to histopathologic grade of soft tissue sarcoma]. *Ai Zheng Aizheng Chin J Cancer*. 2008

Aug;27(8):856–60.

125. Fernebro J, Wiklund M, Jonsson K, Bendahl P-O, Rydholm A, Nilbert M, et al. Focus on the tumour periphery in MRI evaluation of soft tissue sarcoma: infiltrative growth signifies poor prognosis. *Sarcoma*. 2006;2006:21251.

126. Engellau J, Bendahl P, Persson A, Domanski H, Akerman M, Gustafson P, et al. Improved prognostication in soft tissue sarcoma: independent information from vascular invasion, necrosis, growth pattern, and immunostaining using whole-tumor sections and tissue microarrays. *Hum Pathol*. 2005 Sep;36(9):994–1002.

127. Nakamura T, Matsumine A, Matsubara T, Asanuma K, Yada Y, Hagi T, et al. Infiltrative tumor growth patterns on magnetic resonance imaging associated with systemic inflammation and oncological outcome in patients with high-grade soft-tissue sarcoma. Heymann D, editor. *PLOS ONE*. 2017 Jul 20;12(7):e0181787.

128. Mandard AM, Petiot JF, Marnay J, Mandard JC, Chasle J, de Ranieri E, et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas. A multivariate analysis of 109 cases. *Cancer*. 1989 Apr 1;63(7):1437–51.

129. Heise HW, Myers MH, Russell WO, Suit HD, Enzinger FM, Edmonson JH, et al. Recurrence-free survival time for surgically treated soft tissue sarcoma patients. Multivariate analysis of five prognostic factors. *Cancer*. 1986 Jan 1;57(1):172–7.

130. Panicek DM, Go SD, Healey JH, Leung DH, Brennan MF, Lewis JJ. Soft-tissue sarcoma involving bone or neurovascular structures: MR imaging prognostic factors. *Radiology*. 1997 Dec;205(3):871–5.

RESUME : Performance de l'IRM dans la prédiction du grade des sarcomes des parties molles des membres et du tronc.

Introduction : Les sarcomes des tissus mous représentent environ 1% des tumeurs de l'adulte et sont un groupe très hétérogène de tumeurs. Leur prise en charge est basée sur la chirurgie en marge saine, et en fonction du grade histologique une thérapie néo-adjuvante peut être envisagée. La micro-biopsie peut sous-estimer le grade notamment la nécrose ou l'index mitotique. Il convient donc d'évaluer la performance de l'IRM dans l'appréciation du grade des sarcomes des tissus mous (STM).

Matériel et méthodes : L'étude rétrospective porte sur l'ensemble des patients porteurs d'un sarcome des tissus mous (STM) des membres et de la paroi du tronc, inscrits dans la base de données BCB-Sarcome et suivi à l'Institut Bergonié du 01/01/2008 au 31/12/2015. Ont été exclus les Liposarcomes bien différenciés, les Angiosarcomes et les Sarcomes osseux extra-squelettiques, les patients ayant bénéficié d'une thérapie néo-adjuvante, ainsi que les patients sans IRM pré-thérapeutique ou de qualité insuffisante. La population finale se compose de 130 tumeurs pour 128 patients.

Résultats : La présence d'une composante nécrotique tumorale ($p=0,0134$), le rehaussement de l'œdème péri-tumoral ($p = 0,0036$) et les marges tumorales mal définies après injection ($p = 0,0261$) sont associés au sarcome de haut grade. L'association de ces 3 critères permet de retrouver 82,4% de sarcomes de haut grade et permet de redresser le grade histologique dans 42,9% des cas. Cette association est associée à une moins bonne survie globale des patients ($p=0,004$).

Conclusion : L'IRM conventionnelle comportant des séquences après contraste permet d'identifier les STM de haut grade histopronostique en se basant sur 3 critères morphologiques reproductibles.

DISCIPLINE : Médecine

MOTS-CLES : Sarcomes des tissus mous, sarcomes, grade, IRM, imagerie, histologie

Institut Bergonié : 229 Cours de l'Argonne, 33000 Bordeaux, Service d'imagerie médicale.