



Cryoablation percutanée des tumeurs desmoides et des sarcomes des tissus mous

Marie-Annaïg Pey

► To cite this version:

Marie-Annaïg Pey. Cryoablation percutanée des tumeurs desmoides et des sarcomes des tissus mous. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01806285

HAL Id: dumas-01806285

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01806285>

Submitted on 1 Jun 2018

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 2018

Thèse n°3037

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 13 Avril 2018 par

Marie-Annaïg PEY
Née le 07 Août 1988 à Marseille

Discipline: Radiodiagnostic et imagerie médicale

CRYOABLATION PERCUTANEE DES TUMEURS DESMOIDES ET DES SARCOMES DES TISSUS MOUS

Directeur de thèse:

Monsieur le Docteur Xavier BUY

Rapporteur de thèse:

Monsieur le Professeur Antoine FEYDY

Membres du jury

Monsieur le Professeur Hervé TRILLAUD, Président

Monsieur le Professeur Jean-Michel COINDRE, Juge

Monsieur le Professeur Antoine ITALIANO, Juge

Madame le Docteur Michèle KIND, Juge

Monsieur le Docteur Eberhard STOECKLE, Juge

REMERCIEMENTS

**A notre président du jury,
Monsieur le Professeur Hervé TRILLAUD,**

Je vous remercie de nous faire l'honneur de présider ce jury de thèse.
Je vous remercie tout particulièrement pour la confiance que vous me témoignez en me choisissant comme assistante dans votre service. L'apprentissage de la radiologie interventionnelle à vos côtés est pour moi un honneur.

**A mon maître et directeur de thèse,
Monsieur le Docteur Xavier BUY,**

Tu as conforté mon goût pour la radiologie interventionnelle. Ta grande expertise et ton talent ont été des aides précieuses au cours de mon stage à l'institut Bergonié. Merci de m'avoir suggéré le thème de ce travail et de m'avoir fait confiance pour sa rédaction. Ce sujet m'a passionnée et fait énormément progresser dans la rédaction d'article scientifique. Merci enfin pour le modèle de radiologue que tu es, passionné, consciencieux, énergique et surtout très humain !

**A notre rapporteur,
Monsieur le Docteur Antoine FEYDY,**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et d'y apporter votre regard d'expert en imagerie ostéo-articulaire. Recevez toute ma reconnaissance et ma gratitude.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Jean-Michel COINDRE,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Avoir dans son jury un si grand nom de l'anatomopathologie est un honneur. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

Monsieur le Professeur Antoine ITALIANO,

Vous m'honorez en ayant accepté de juger ce travail. Votre implication scientifique et votre expertise oncologique dans le domaine des sarcomes sont reconnues de tous. Je vous prie de croire en l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

Madame le Docteur Michèle KIND,

Je suis très heureuse que vous ayez accepté de juger mon travail. Le jury n'aurait pas pu se constituer sans votre expertise en imagerie des tumeurs osseuses et des tissus mous. Merci pour votre disponibilité à toute épreuve pour les internes en vacation de scanner !

Monsieur le Docteur Eberhard STOECKLE,

Le jury n'aurait pas pu se constituer sans votre expertise chirurgicale dans le domaine des tumeurs des tissus mous. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et vous prie de croire en l'expression de mes sentiments respectueux.

Aux Professeurs qui m'ont enseigné l'imagerie, Monsieur Nicolas Grenier, Monsieur Jean-François Chateil, Monsieur Vincent Dousset, Monsieur François Laurent, merci pour votre bienveillance et votre passion pour la formation des plus jeunes.

A mes chefs de radiologie interventionnelle: Bruno Lapuyade, c'est avec toi que j'ai fait mes premiers drainages et mes premières biopsies hépatiques. Merci tu es un modèle de calme, de patience et d'humanité avec les patients. Je vais beaucoup apprendre à tes côtés et dans la sérénité !

A Yann Lebras, la force tranquille et l'expertise du vasculaire ! Merci pour ta gentillesse et ta patience. Tu es un passionné passionnant qui ne compte pas ses heures. Comme dirait Gino, ton karma est bon, tu auras ta place au paradis !

A Jean Palussière, à qui je voue une profonde admiration pour son travail, sa modestie, son expertise, sa grande classe et surtout son humanité. J'ai beaucoup appris en radiofréquence pulmonaire à vos côtés. Merci aussi pour votre ouverture d'esprit, notre goût commun pour le voyage, partagé pendant les longues sessions de "grillage de nodules" !

A mes chefs de radiologie diagnostique et de rhumatologie: A Pierre Bessou et Sophie Misoonier, un super souvenir de mon stage en radiopédiatrie à vos côtés, merci encore. A la super équipe de rhumatologie de Pau, Laurence Lequen, Alexandre Balageas, Xavier Delbrel, Fanny Sanguinet. A Muriel Durieux...une chef en or, merci pour tout ce que tu m'as transmis. A Sandrine Molinier, merci pour ta gentillesse et ta patience à répéter des milliers de fois "hypersignaux flair de la substance blanche..." ! A Amaury Mouries et Elodie Hénot, mes 2 super CCA de HL, merci pour toutes ces vacances passées ensemble. A Delphine Gaye, merci pour ta bienveillance et ta confiance. J'ai hate de travailler avec toi. A FPP, merci de m'avoir laissé autant d'autonomie en radio interventionnelle ! A Olivier Corneloup...toujours present, toujours prêt à accepter 40 scanners et à brancarder les patients. Merci pour nos longues conversations sur mille voyages... A Gael Dournes, merci pour ta sympathie ! A tous les chefs de la Clinique du sport: Marie-Hélène, Maryse, Lionel, Nico, Eric, Sylvain, Benjamin, Philippe, Alain et Pascal. J'ai passé un de mes meilleurs semestres à vos côtés, j'ai appris, j'ai ri et... j'ai bien mange !!! Vous avez l'envie de transmettre, l'expertise de l'ostéo et la sympathie des bons copains. Merci pour tout.

A tous les manipulateurs avec qui on s'est bien marré au bloc : Thomas, Vincent, Gino et toute l'équipe de Pellegrin. A tous ceux de HL: Jojo, Caro, Rémi...j'arrive.

A mes co-internes : PF et ETCHARP, mes chouchous, merci de me faire rire autant...vous êtes des supers copains.

A la fine équipe de co-internes des USN : PF, Audrey et Antoine.

A la fine équipe de nanas de Bergo : Julia, Caroline, Carole et Nina, super stage avec vous les filles. Spéciale dédicace à Julia qui a apporté sa pierre à la thèse...t'es trop une chic fille ! Merci.

A l'équipe de neuroradio : PF, Nina et Hubert. A Adrian et Clément, dommage qu'on ait pas fait de stage ensemble!

A Jésus, Marie-Charlotte et Joseph...super co-internes!! MCH, j'ai trop hate qu'on soit co-chef...

A tous les co-internes de chez Grenier: Julie, François, Louise et Florent. Traverser les topos du mercredi matin ensemble, c'est une épreuve!

A ma cointerne de Pau, Mélanie, merci de ton soutien pendant ces 6 mois, tu es adorable, faut qu'on se revoie.

A mes futurs co-chefs: MCH, Paul Schuster et Sophie Borgol.

A mes amis de médecine: ceux de Marseille, la 107, Nina, Maelle, Gilles et Antho, merci pour tous les moments partagés ensemble, les photos censurées, c'est avec vous! Spéciale dédicace à Nina, si tu pars dans une autre ville, je te suis encore ;)

Celles et ceux rencontrés à Bordeaux: Solène, Céline, Ines, Margaux, Carole et Sophie, vous êtes des chics filles, je vous adore, à quand notre premier semi?! A vos moitiés: Louis, Romain, Alex, Adri, et

Doudou. Merci aussi à Chloé, Thomas, Dimitri, Raph, Marie Leclère et tous les gens de l'internat du 1er semestre.

Aux amis du bon vieux temps de la coloc : Nina, Sylvain, Fx, Mélo, Emeline, Simon, j'avais l'impression d'être dans *Friends* parfois!

A Soumaya, à notre amitié, merci pour ton optimisme sans faille.

A Emma et Alex, les amis de Félix, devenus mes amis...et aussi à Guillaume, Amandine et Ellie!

Au club des 5 + 1 du lycée : Hélène, Agathe, Chloé, Ariane et Margaux. Depuis 15 ans, rien n'a changé! Aux fidèles amis du lycée : Arnaud, Julia, Benjamin et Laure.

Aux amis d'enfance : Florent, Marie, Aurèle et Madame Grima.

A ma belle-famille : Louisette, Jef, Mélanie, Julien, Pauline, Suzanne, Thomas, Mireille, Gilles, leurs enfants, Micheline. Merci pour votre accueil toujours chaleureux, votre sens de la fête et votre sérénité.

Aux cousins : Marie et Stéphane, merci pour votre bonne humeur et votre gentillesse. Martin, Vinciane, Pauline et Mathilde, sacrés souvenirs pendant les vacances chez Papi et Mamie. A Christophe, passionnée par son métier.

A Annie, ma tante d'adoption !

A ma Mamie Renée, toujours prête à refaire le monde sur la table de la cuisine, merci pour ton écoute.

A mon Papi Louis, merci pour ta grande curiosité, ton énergie, ta bonne humeur, ta volonté de toujours faire plaisir. On veut tous vieillir comme toi.
Aux grands-parents partis trop tôt : Papi Alex et Mamie Monique.

A Pauline Salsa (du démon), on se connaît depuis le "biligou" et ça c'est plus fort que tout...

A mes soeurs chéries, vous êtes des modèles que j'ai toujours admirés et suivis. Vous serez toujours "mes grandes" soeurs, même à 70 ans! A Patrice et Swan, mes supers beaux-frères. A mes adorables neveux: Colin, Edouard, Sacha et le futur Victor!

A mes parents, merci de tout coeur d'avoir toujours cru en moi, encouragée et soutenue pendant toutes ces années.

Et enfin, à **Félix**, merci pour ton soutien inconditionnel, ta confiance en moi et ta patience au quotidien! J'admire ta personnalité, ta bienveillance et ta grande curiosité pour tout ce qui t'entoure... Chaque jour passé ensemble est un Bonheur.

TABLE DES MATIERES

I. Article 1 – Percutaneous cryoablation of desmoid tumors.....	6
1. Introduction.....	7
2. Patients, methods, and statistical analysis.....	8
3. Results	13
4. Discussion	19
II. Article 2 – Percutaneous cryoablation of soft-tissue sarcomas : early phase results	26
1. Introduction.....	27
2. Patients, methods and statistical analysis.....	28
3. Results	33
4. Discussion	40
III. Annexe 1 – Généralités sur la cryoablation.....	47
1. Historique	47
2. Principes techniques.....	48
3. Aspects pratiques	53
4. Applications de la cryoablation percutanée (CP) en pathologies musculosquelettiques (28).....	58
5. Avantages / inconvénients par rapport aux autres techniques de thermoablations (40,41)	61
6. Suivi en imagerie après cryoablation de tumeurs des tissus mous.....	62
IV. Annexe 2 – Généralités sur les tumeurs desmoides	68
1. Définition et historique	68
2. Epidémiologie	68
3. Anatomopathologie.....	70
4. Etiologie	71
5. Aspect en imagerie	71
6. Biopsie	77
7. Traitement.....	77
8. Suivi en imagerie	80
V. Annexe 3 – Généralités sur les sarcomes des tissus mous	86
1. Epidémiologie	86
2. Anatomopathologie.....	87
3. Mode de présentation.....	88
4. Etiologie	88
5. Diagnostic	89
6. Prise en charge	94
7. Rôle des thermoablations dans la prise en charge des STM : évidence publiée (63)	98

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Article 1

Figure 1 Tumeur desmoïde.....	9
Figure 2 Tumeur desmoïde	100
Figure 3 Tumeur desmoïde	122
Tableau 1 Caractéristiques des patients.....	14
Tableau 2 Caractéristiques des tumeurs.....	15
Tableau 3 Paramètres techniques.....	16
Figure 4 Kaplan-Meier plot of time-to-next treatment.....	18

Article 2

Figure 1 Métastase de la cuisse traitée par cryoablation.....	29
Figure 2 Métastase paravertébrale traitée par cryoablation.....	30
Tableau 1 Caractéristiques des patients.....	33
Tableau 2 Caractéristiques des tumeurs.....	34
Figure 3 Rechute locale d'un liposarcome rétropéritonéal traitée par cryoablation.....	32
Figure 4 Time-to-local progression (TTLP).....	37
Tableau 3 Caractéristiques des patients métastatiques.....	37
Figure 5 Overall time-to-next treatment.....	39
Figure 6 Overall survival (OS).....	40

Annexe 1

Figure 1 Effet Joule-Thomson appliqué à la cryoablation.....	49
Figure 2 Lésions cellulaires directes liées à la congélation.....	50
Figure 3 Températures au sein de la boule de glace.....	52
Figure 4 Echographie peropératoire.....	53
Figure 5 Cryoablation d'un hémangiome musculaire paravertébral.....	54
Figure 6 Cryoablation de 2 tumeurs rénales.....	55
Figure 7 Présentations des formes et dimensions des boules de glace	566
Figure 8 Carbodissection.....	57
Figure 9 Kyste osseux anévrysmal de L4	59
Figure 10 Hémangiome intramusculaire paravertébral.....	60
Figure 11 Aspect IRM après cryoablation percutanée d'une tumeur desmoïde	63
Figure 12 Aspect IRM post cryoablation d'une tumeur desmoïde	63
Figure 13 Aspect IRM d'une progression tumorale locale.	64

Annexe 2

Figure 1 Tumeurs desmoïdes multifocales.....	69
Figure 2 Aspect macroscopique et microscopique d'une tumeur desmoïde.....	70
Figure 3 Différentes présentations morphologiques et de signal.....	72
Figure 4 Compartiment de développement des tumeurs desmoïdes.....	73
Figure 5 Bandes fibreuses	73
Figure 6 Tumeur desmoïde mésentérique.....	74
Figure 7 Aspect scannographique.....	75
Figure 8 Aspect échographique.....	76
Figure 9 Aspect échographique.....	76
Figure 10 Exemple de réponse tumorale.....	81

Annexe 3

Figure 1 Taux d'incidence par âge, en fonction du type de sarcome.....	86
Figure 2 Distribution des anomalies moléculaires en fonction des âges	87
Figure 3 Exemple de lésions bénignes.....	91
Figure 4 Hémangiome intramusculaire.....	91
Figure 5 Synoviosarcome.....	92
Figure 6 Critères de malignité dans les tumeurs myxoïdes.....	92
Figure 7 Liposarcome rétropéritonéal.....	93
Figure 8 Métastases intramammaire traitée par cryoablation.....	100
Tableau 1 Principales séries de thermoablations dans les sarcomes des tissus mous.....	101

I. Article 1

PERCUTANEOUS CRYOABLATION OF EXTRAABDOMINAL DESMOID TUMORS

Abstract

Aim: to present our five-year results of percutaneous cryoablation (PCA) in the management of progressive and/or symptomatic extraabdominal desmoid tumors (DT).

Materials and methods: Data of patients treated by PCA for DT between December 2012 and July 2017 in our tertiary cancer center were retrospectively collected. Extraabdominal DT associated to Familial Adenomatous Polyposis (FAP) and pediatric cases were not excluded. Primary endpoint was time-to-next treatment (TNT) defined as time between first PCA procedure and modification of treatment strategy. Secondary endpoints were local tumor progression (LTP) rate, median number of PCA courses by patient and complications according to CTCAE v5.0. Variables associated with LTP rate were assessed in univariate analysis among age, sex, anatomic site, size, FAP, primary/recurrent status and mutations.

Results: thirty-four patients were included, 29 women, 5 men, with a median age of 35,5. Six patients were affected by FAP. Median tumor size was 77mm (range 25-183). Tumors were located in trunk wall (n=26), limbs (n=4), girdle (n=3), neck (n=1). Tumors were primitive (n=26), recurrent (n=7), new (n=1). Median follow-up was 20 months (range 5-54). The 1 and 3 year estimated next-treatment rates were 4% (95%CI 0-9) and 23% (95%CI 0-48). Only 3 patients underwent modification strategy for untreatable progression at 7, 25 and 35 months. LTP rate after first PCA was 32%. Median number of PCA course by patient was 1 (range 1-4). Complications were grade 2 (n=2), grade 3 (n=1), grade 4 (n=1). Only recurrent status was associated with a higher risk of LTP after PCA (p=0.008).

Conclusion: PCA is a safe and effective treatment option for extraabdominal DT with a prolonged local tumor control.

Abbreviations

DT: Desmoid Tumor

PCA: Percutaneous cryoablation

FAP: Familial Adenomatous Polyposis

AZ: Ablation zone

LTP: Local tumor progression

TNT: time-to-next treatment

CTCAE: Common terminology criteria for adverse event

1. Introduction

Desmoid tumor (DT) also named aggressive fibromatosis, is a rare monoclonal fibroblastic proliferation considered as a benign tumor. The estimated incidence is 5 to 6 per million of inhabitants (1–3) . According to World Health Classification, DT is predisposed to relapse but not to metastasize (4). It arises along fascia of muscles and may infiltrate muscles of several compartments. Histopathologic diagnosis is difficult, because DT can mimics other soft tissue tumors such as low-grade sarcomas, myofibroblastic benign lesions and reactive processes. Detection of mutations in the exon 3 of the β -catenin gene (CTNNB1) is a specific diagnostic tool (5,6). Above 90% of sporadic DT harbors those mutations leading to nuclear accumulation of β -catenin protein.

Two types of phenotype are distinguished. The first and most frequent is sporadic DT developed in young adults, women in 70%, with a peak-age ranged between 35 and 40 years (7). DT typically arises in abdominal wall, limb and trunk wall. The second type is DT associated to familial adenomatous polyposis (FAP) in Gardner's syndrome. DT is associated to FAP in 7 to 15 % (8–10). Compared to the overall population, FAP patients have a more than 800-fold risk of developing DT. DT in FAP patients are more frequently intraabdominal tumors infiltrating mesentery, but may also arise in extraabdominal areas.

For many years standard treatment was radical surgery leading to high and variables rates of local recurrence, around 30 % according to largest and recent studies (7,11,12). Surgical margins do not seem to be associated to local recurrence although age, tumor size and tumor site have significant impact on PFS (7,12). Over the last decade, several studies advocating a conservative approach were published given that observing a first-line wait-and-see period leads to stable disease in 30%, regression in 30% and progression in 30% (7,13–15). Surgery is no long regarded as the cornerstone of treatment for primary DT (1,16). European society of medical oncology has recently edited guidelines for the management of primary and recurrent DT (17,18). After an initial wait-and-see period, surgery, systemic treatment, radiotherapy and isolated limb perfusion may be treatment options in cases of tumor progression or in symptomatic patients. Systemic treatment includes non-steroidal-anti-inflammatory drugs, hormonal therapy, chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors with variables degrees of efficacy and side effects.

Following the developments of percutaneous thermal ablations, interventional radiology increasingly takes part in the treatment strategy of many cancers. For soft-tissue tumor ablation, percutaneous cryoablation (PCA) is the treatment of choice as it offers several advantages compared with heat ablation techniques: visualization of the ice ball with imaging, providing an accurate control of the ablation zone (AZ); less risk of thermal damage to adjacent vulnerable structures; better tissue healing

after treatment (19). Three small series reported the outcome of PCA in the management of progressive and/or symptomatic extraabdominal DT in respectively 3, 13 and 18 patients with promising results (20–22).

The aim of our study is to present our five-year results of extraabdominal DT percutaneous cryoablation (PCA).

2. Patients, methods, and statistical analysis

2.1 Data collection

Data from patients who underwent PCA for extraabdominal DT between December 2012 and July 2017 in our single institution cancer center were retrospectively collected.

Extraabdominal DT in Gardner syndrome and pediatric cases were not excluded.

Patient demographics, tumors characteristics, molecular biology tests, history of prior treatments, indications for treatment, technical modalities, clinical and radiological outcomes were collected.

Indications for treatment could be: local progression despite systemic treatments, pain and functional impairment, toxicity of systemic therapy, a need to reduce tumor volume in stable disease under systemic therapy and a need to discontinue hormonal therapy.

All treatment decisions were taken by a sarcoma tumor board, from our institution or another cancer center.

After a first course of PCA, additional courses could be performed in cases of residual tumor, symptomatic and/or progressive local relapse and occurrence of a distant lesion.

When local relapse after PCA was not symptomatic or at risk for adjacent main structures, patients could be managed conservatively with a watchful waiting.

2.2 Procedures: technical modalities

PCA procedures were performed by an interventional radiologist with more than 10 years' experience in percutaneous thermal ablation.

PCA were mostly performed under general anesthesia or in neuroleptanalgesia if neuromonitoring was needed.

CT-guidance was systematically used to monitor the ice ball. Combination with US-guidance could also be provided for superficial tumors, for faster needle insertion and to monitor the superficial border of the ice ball. Cryoprobes were chosen according to size and shape of the tumor (Icerod® or Icesphere® Galil-BTG®). Number of cryoprobes was recorded for the first course of PCA.

Thermoprotection techniques were always added including carbodissection, hydrodissection, thermocouple and warm sterile glove (figure 1, 2).

Ablation protocol included 2 freezing cycles of 10 minutes separated by a passive thawing cycle of 8 minutes.

Technical success was immediately appreciated at the end of the procedure by optimal coverage of the tumor by the ice ball in CT with at least 5 mm margin.

Radiation dosimetry (total DLP) and procedural time was recorded for each procedure.

Some course of PCA were performed in two procedures because of large tumor volume.



Figure 1 8 cm-desmoid tumor in the popliteal fossa in a 44-year-old woman. MR evaluation in T2-weighted image (A), contrast enhanced T1FS-weighted image axial (B), sagittal (C) showing the tumor close to the neurovascular popliteal bundle (white arrow, A, B). CT-guided percutaneous cryoablation (D,E,F) with 5 cryoprobes and thermoprotection by carbodissection to protect the sciatic nerve (yellow arrow, F) from the ice ball.

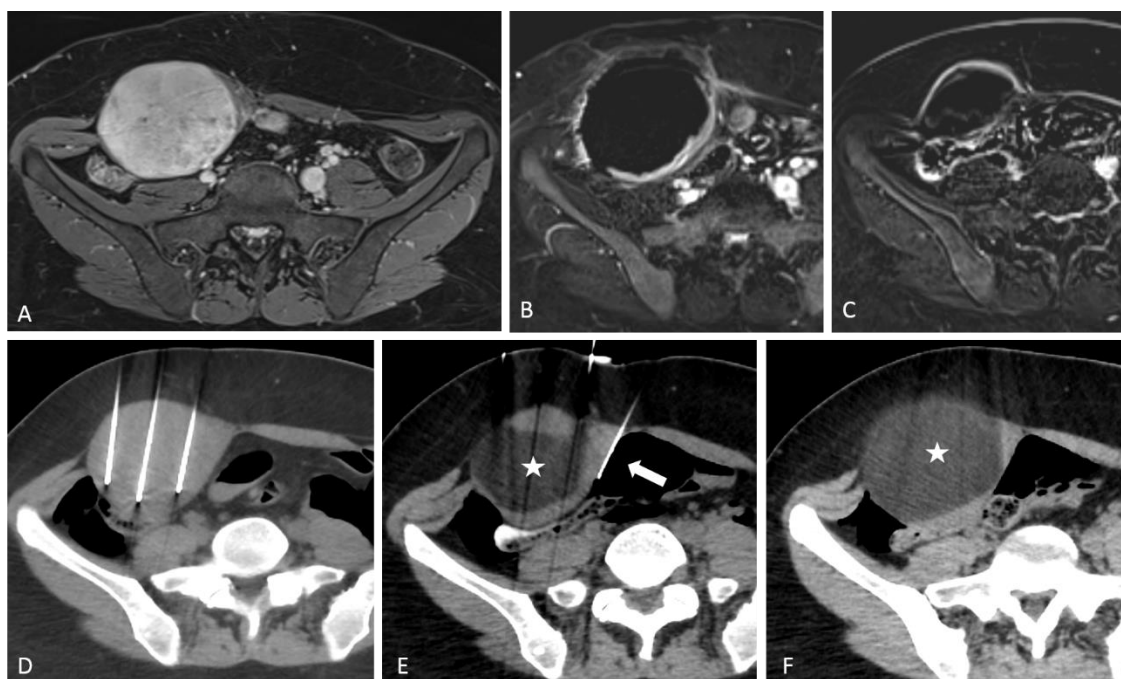


Figure 2 8 cm-desmoid tumor in the abdominal wall in a 26-year-old woman, progressive after childbirth and under hormonal therapy. MR image before treatment, in T1FS weighted after enhancement (A). CT-guided percutaneous cryoablation using 11 cryoprobes (D, E). Cryoprobes within the tumor (D). A carbodissection and hydrodissection were performed (white arrow, E) to protect the colon (empty arrow, E). The margins of the ice ball are well-visualized in CT (white star, E, F). Complete coverage of the tumor by the ice ball is observed at the end of procedure (F). MR imaging at 1 month in T1FS weighted image after enhancement and subtraction shows a central ablation zone of necrosis, surrounded by an inflammatory rim enhancement (B). MR imaging at 9 months shows a progressive involution of the ablation zone without any evidence of local progression (C).

2.3 Clinical and radiological follow-up

2.3.1 Clinical assessment

Inclusion date was the day of first PCA. End of follow-up was the date of the last clinical follow-up or date of death.

Immediate post-procedural pain numerical scale and analgesic pain ladder were recorded if available. Further clinical assessment was also performed by the same radiologist. FAP-patients with mesenteric DT were followed-up by an oncologist.

In cases of a needed additional course of PCA or untreatable progression, management was always discussed by the sarcoma tumor board.

Due to the retrospective nature of study, no accurate data were available about delayed pain numerical scale, analgesic pain ladder or impairment and quality of life scale.

Early and delayed complications were collected.

2.3.2 Tumor response – Imaging

Imaging follow-up was performed by MRI for evaluation of the ablation zone (AZ). First post-ablation contrast-enhanced MRI was performed at 1 month and considered as the baseline for further assessment. Then imaging follow-up was performed every 3 months during first year, biennially on the second year and annually. Imaging evaluation was mostly performed by MRI.

In the absence of international standardized criteria for imaging assessment after percutaneous thermal ablation, we used the updated terminology edited by Ahmed et al. for the International Working Group on Image-guided Tumor Ablation (23). Although there is no published report on MR imaging findings after PCA in soft-tissue tumors, most of knowledge arises from the experience of PCA in renal neoplasms (24,25).

First MR imaging usually shows a typical AZ of induced coagulation that appears heterogeneous, hypointense or intermediate at T2-weighted, iso- to hyperintense at T1-weighted without enhancement (figure 2, 3). Subtraction is used to evaluate the absence of enhancement. The AZ is usually surrounded by a thin rim enhancement related to the transition zone between devascularized tissue and unaffected tissue (26). This hyperemic rim is considered as a benign physiologic response to thermal injury (24). AZ size is larger than the original tumor because of safety margins encompassing the tumor.

Measurements of AZ were assessed in short and long axis diameter. In cases of additional course of PCA for residual or local recurrence on ablative margins, AZ size could increase again.

Residual unablated tumor referred to evidence of residual tumor at the ablative margin on the first MR follow-up (23).

Further MR imaging were usually performed every 3 months, demonstrating a progressive involution of the AZ. However no or minimal involution did not imply treatment failure. The rim enhancement gradually resolved over time (24).

Local tumor progression (LTP) was defined in our study as appearance of new tumor foci at the ablative margin after at least one contrast-enhanced follow-up imaging (23). It was also suspected when serial increase in AZ size was observed along follow-up imaging (24).

New lesion was defined as occurrence of a new tumor distant to prior AZ, which may be observed in some multifocal DT.

Although RECIST 1.1 criteria are commonly used in clinical trials, they are not appropriate for post-ablative assessment. Taking into account only size does not provide a complete imaging assessment of tumor response and may even lead to erroneous conclusions. Modified RECIST mostly concern post-ablative hepatocellular carcinoma.

Evaluation of mesenteric DT in FAP-patients was performed by abdominal CT and according to RECIST 1.1.

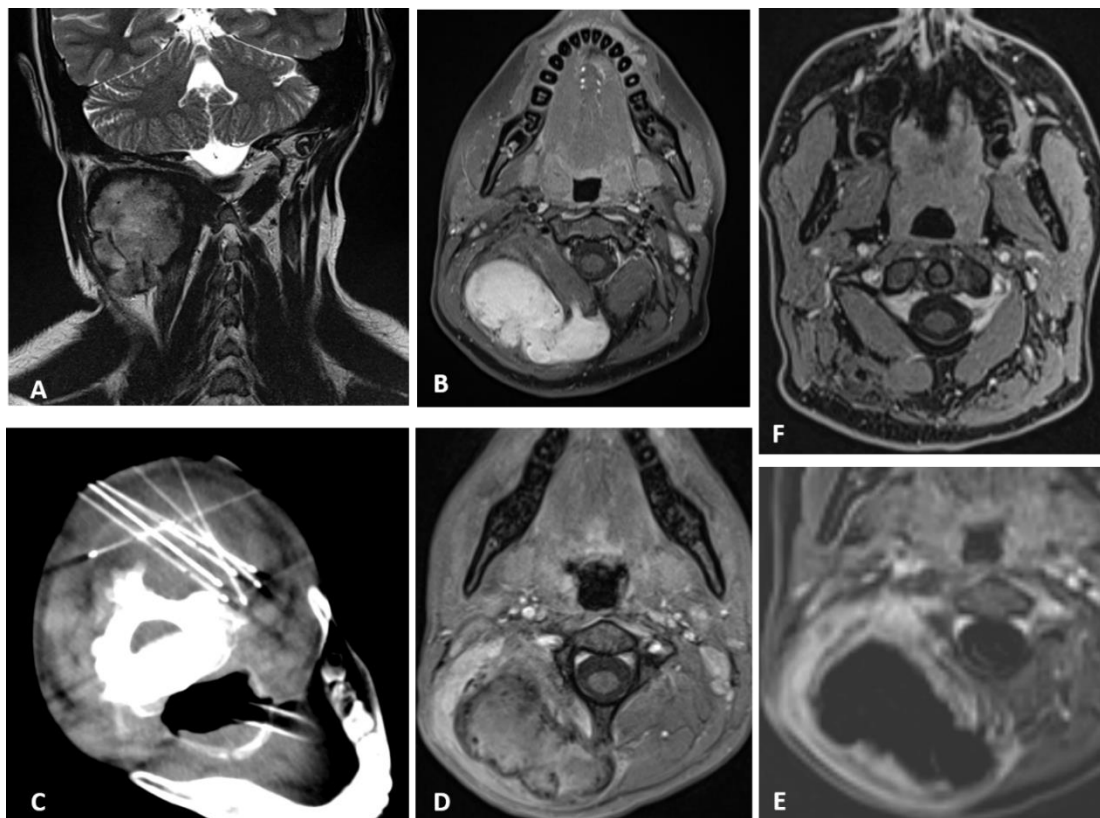


Figure 3 6 cm-desmoid tumor within the neck in a 14-year-old girl. MR images before treatment: in coronal T2 (A) and T1FS after contrast (B). Periprocedure CT images, patient in ventral decubitus, cryoprobes within the tumor (C). First MR imaging at 1 month, axial T1FS after enhancement (D), with subtraction (E), demonstrating the induced hemorrhagic necrosis surrounded by an expected hyperemic rim. MR follow-up at 12 months, axial T1FS after contrast demonstrating a residual thin scar in the right paravertebral muscles (F).

2.4 Endpoints

Primary endpoint was time-to-next treatment (TNT) defined by time between date of first course of PCA and date of modification of strategy. Modification of strategy could be due to untreatable progression by additional course of PCA and/or recrudescence of symptoms. Modification of strategy included introduction or switch of a systemic treatment and introduction of local treatment other than PCA (surgery, radiotherapy and isolated limb perfusion).

Dead patients were excluded of the TNT analysis.

Secondary endpoints were local tumor progression rate after first course of PCA and mean number of PCA courses by patient.

Complications were also assessed according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 of the National Cancer Institute. Immediate complications occurred within the 24 hours after procedure, periprocedural complications within 30 days and delayed complications greater than 30 days after ablation according to the International Working Group on Image-guided Tumor Ablation. (23).

An univariate analysis was conducted using Fisher and Chi₂ tests for the screening of local progression prognostic factors. Variables included in univariate analyses were: age, sex, Gardner syndrome, anatomic site, tumor size, nature of treated tumor (primitive/recurrent) and mutation type.

Statistical analysis: TNT was assessed by the Kaplan Meier method, with *XLSTAT* and *PRISM* software. All statistical tests were two-sided and a p-value of 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1 Patient characteristics (table 1)

Thirty-four patients were treated by PCA for extraabdominal DT, 29 women (85%) and 5 man (15%) with a median age of 35, 5 (range 13-72). Six patients (17%) were affected by FAP. A history of diagnosis after childbirth and after local trauma/surgery were reported respectively in 4 and 6 patients.

Histological diagnosis was proven by percutaneous biopsy in 28 patients (82%) and by surgical resection in 6 patients (18%).

Prior treatments were conservative management in 24 patients (71%), surgery in 8 patients (24%), NSAID drugs in 28 patients, hormonal therapy in 9 patients, chemotherapy in 9 patients, molecular-targeted therapy in 10 patients, radiotherapy in 2 patients.

When previous surgical resection was performed, margin status was R1 in 3 patients, R2 in 1 patient, unknown in 4 patients.

Indications for PCA were local progression despite systemic treatments in 25 patients, pain and functional impairment without progression in 4 patients, toxicity of systemic therapy (Sorafenib and Methotrexate-Vinblastine) in 2 patients, to decrease tumor volume in stable disease under systemic therapy in 2 patients, to stop hormonal therapy for future pregnancy in 1 patient.

Before first PCA procedure, 62% of patients reported to be painful.

3.2 Tumors characteristics (table 2)

Median tumor size was 77 mm (range 25-183). All were deep tumors, located in trunk wall in 26 patients, in limbs in 4 patients, in girdle in 3 patients and in neck in 1 patient. Tumors were multifocal in 8 patients, half occurring in FAP-patients.

At the time of first PCA course, tumor nature was primitive in 26 patients, recurrent in 7 patients, and other location in 1 patient.

Molecular biology tests found mutations in the β catenin gene CTNNB1 in 21 patients (61%) and in the APC gene in 6 patients (affected by FAP). One patient did not harbor any mutation (wild-type) and it was confirmed by many expert pathologists. Mutations data were not available in 6 patients. Mutations in the exon 3 of CTNNB1 were T41A in 12 patients, S45F in 4 patients, S45P in 4 patients and one patient had an insertion in CTNNB1 of undetermined significance.

Patient characteristics		Parameters	
		n	%
Gender			
	Female	29	85
	Male	5	15
Age at inclusion time			
	Minimum	13	—
	Maximum	72	—
	Median	35,5	—
	Mean	36,9	—
Gardner syndrome			
	Yes	6	17
	No	28	83
Prior treatments			
	Conservative	24	71
	Surgery	8	24
	NSAI drugs	28	82
	Hormonal therapy	9	26
	Chemotherapy	9	26
	Molecular-targeted-therapy	10	30
	Radiotherapy	2	6
Indications for treatment			
	Local progression	25	73
	Symptoms	4	11
	Toxicity of systemic therapy	2	6
	Decrease tumor volume	2	6
	Pregnancy	1	4

Table 1. Patient characteristics

Tumors characteristics	N	%
Anatomical location		
Abdominal wall	12	35
Paraspinal	6	17
Thoracic wall	5	15
Lumbar wall	3	9
Girdle	3	9
Inferior limb	2	6
Superior limb	2	6
Neck	1	3
Largest diameter (mm)		
Minimum	25	—
Maximum	183	—
Median	77	—
Mean	83	—
Multifocal		
Yes	8	24
No	26	76
Nature of treated tumor		
Primitive	26	76
Recurrent	7	21
Other location	1	3
Mutations CTNNB1		
T41A	12	36
S45F	4	12
S45P	4	12
US*	1	3
Mutation APC		
Yes	6	17
Wild-type		
Yes	1	3
Mutations Missing data		
Yes	6	17

Table 2. Tumors characteristics, * US= Undetermined Significance

3.3 Percutaneous cryoablation procedures: technical parameters (table 3)

Fifty-four courses of PCA were performed between 2012 and 2017 with a total of 58 procedures. Three courses of PCA were performed in 2 procedures because of a large tumor volume and 1 procedure was repeated because of initial technical failure.

Number of treated tumor by procedure was 1, 2 and 3 in respectively 27 patients, 6 patients and 1 patient.

Procedures were performed under general anesthesia in 32 patients and under neuroleptanalgesia in 2 patients.

All procedures were CT-guided and US-guidance was added in 11 patients.

Median number of used cryoprobes was 8 (range, 2-12).

Thermoprotection techniques were always provided: hydrodissection in 24 patients, carbodissection in 14 patients, electrostimulation in 1 patient and thermocouple in 1 patient.

Procedures were at risk for skin in 28 patients, for main peripheral nerves in 6 patients, medulla in 2 patients and bowel in 13 patients.

Median procedural time from initial to final CT imaging was 130 minutes (range, 60 – 240).

Median total DLP for all PCA courses was 1780 mg.y.cm (range, 618 – 5898). In cases of a single course, median DLP was 1459 mg.y.cm (range 618 – 2589).

Technical parameters	N	%
Treatment intent		
curative	27	79
symptomatic	7	21
Type of anesthesia		
general anesthesia	32	94
neuroleptanalgesia	2	6
Number of cryoprobes		
minimum	2	—
maximum	12	—
median	8	—
Proximity of vulnerable structures		
skin	28	85
bowel	13	38
peripheral main nerve	6	17
medulla	2	6
Thermoprotection		
hydrodissection	24	80
carbodissection	14	47
electrostimulation	1	3
thermocouple	1	3
Procedural time (min)		
minimum	60	
maximum	240	
median	130	
Total DLP (mg.y.cm)		
minimum	618	
maximum	2589	
median	1459	

Table 3. Technical parameters of first PCA course

3.4 Outcomes

3.4.1 Immediate follow-up

Median hospitalization stay was 2 days (range, 1-6).

Median immediate post-procedural pain numerical scale was 2 (range 0-8). After the first PCA procedure, 11 patients received a strong opioid analgesic, 10 patients received a weak opioid analgesic, and 5 patients received a non-opioid analgesic.

3.4.2 Delayed follow-up

Median follow-up was 20 months (range 5-54 months).

At 1 month after first procedure, only 28% of patients still had pain.

In cases of a single course of PCA with at least 12-months follow-up, median of AZ size decrease was: 60,6 % in short axis diameter (range -100% to -30,2%) and 37,1% in long axis diameter (range -100% to -6,2%).

3.4.3 Primary endpoint

TNT is represented by the Kaplan Meier curve (figure 4).

The 1 and 3 year estimated next treatment rates were respectively 4% (95% CI 0 – 9%) and 23% (95% CI 0 - 48). Median TNT is not achieved.

Three events “next treatment” occurred during follow-up:

- One patient presented a local recurrence in scapular girdle close to brachial plexus, 7 months after 1 course of PCA and went into a clinical trial (DESMOPAZ).
- One patient presented a new lesion in the inferior limb, close to the sciatic nerve in the thigh, 25 months after 1 course of PCA and went into a clinical trial (DESMOPAZ).
- One patient presented a local recurrence 35 months after 2 courses of PCA, close to the sciatic nerve in the popliteal fossa and went into a clinical trial (DESMOPAZ).

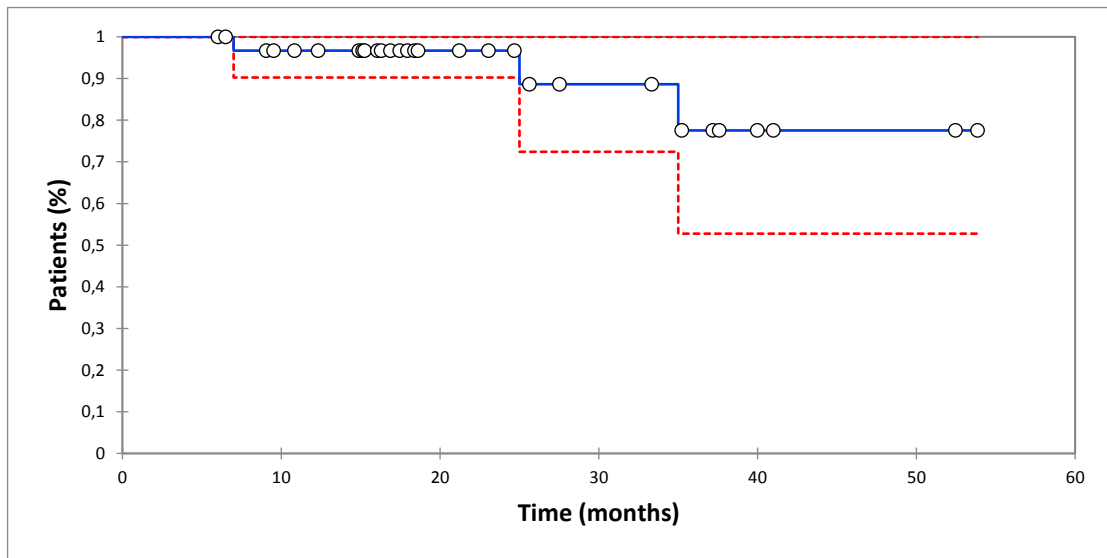


Figure 4 Kaplan-Meier plot of time-to-next treatment. Probability of next treatment in the selected population in blue, with a 95% confidence interval in red dotted lines. Circles are censored patients.

3.4.4 Secondary endpoints

LTP rate after first PCA course is 32 % with a median time to LTP of 18, 7 months (range 11,9-26,6). Among the 11 patients with recurrence, 8 patients were treated by a second course of PCA, 1 patient underwent a surgery, 1 patient was included in a clinical trial for systemic treatment and 1 patient was managed with a conservative approach. Median size of local recurrence was 24 mm (range 6-42 mm).

Median number of PCA course by patient was 1 (range 1-4).

Median time between 2 courses of PCA was 15, 4 months (range 6 - 26, 6 months).

Indications for additional course of PCA were local recurrence in 8 patients, occurrence/progression of a new distant lesion in 3 patients and residual unablated tumor in 2 patients.

Ten patients underwent 1 additional course of treatment, 2 patients underwent 2 additional courses and 2 patients underwent 3 additional courses.

In univariate analysis only one factor was associated with local progression: nature of treated tumor. The LTP rates were respectively 27% and 100% in the primitive and recurrent tumors (OR=0.02 [0.001-0.5], $p=0.008$). The LTP rates were respectively 41% and 75% in patients with T41A/S45P mutations and S45F mutation, but the difference was not significant ($p=0.2$).

Two per-procedure complications occurred: 2 skin thermal burns on the freezing site medically treated, grade 2 according to the CTCAE v5.0.

Two immediate complications occurred: one brachial plexus stretch injury related to patient positioning during general anesthesia progressively resolved (grade 2), one rhabdomyolysis treated with overhydration and prolongation of hospitalization (grade 3).

One periprocedural complication occurred: one pleural effusion which had needed a drainage (grade 2).

One delayed complication occurred: one necrosis exteriorization through the cryoprobes orifices which had needed a surgical debridement (grade 4).

Death occurred in 2 FAP-patients:

- one died of a mesenteric DT in a Gardner Syndrome
- one died of an undifferentiated neuroendocrine carcinoma of high grade malignancy diagnosed on hepatic metastases.

4. Discussion

Our results are very promising, demonstrating the ability of PCA to provide a prolonged local tumor control in extrabdominal DT. The estimated 1 and 2 year TNT rates are both 4% (95% CI 0 – 9) and the estimated 3-year TNT rate is 23% (95%CI 0 – 48).

Comparison with other reported series of DT treated by PCA

Although the efficacy of PCA has already been reported in literature (20–22), this study reports the largest series. PCA is technically successful in majority of extraabdominal DT with an achievable complete ablation. Our results are difficult to compare to those of Schmitz et al. who reported a series of 18 patients treated by PCA for extraabdominal DT in 2016 (22). Only 39% of patients had no evidence of residual viable tumor on follow-up imaging, but standard definitions were different. Residual viable tumor was defined as new or persistently enhancing soft-tissue at ablation site, which actually represents residual unablated tumor and local tumor progression in our study. However they reported a degree of volume decrease in 95.7% of patients. In a series of 13 patients, Havez et al. found a median change of - 37.6 % on the last imaging with a mean follow-up of 11.3 months (21). This is consistent with our results. In our series median of AZ size decrease 12 months after PCA was 60.6% in short axis diameter and 37.1% in long axis diameter. We observed a higher involution of the AZ in its short-axis diameter compared to long-axis diameter, which is not reported in literature.

PCA is also a safe technique in majority of cases. In our experience 3 moderate complications occurred. Two minor complications were skin burns medically treated. The frequent infiltration of dermis by DT and proximity to skin often lead to a real challenge in the treatment of DT by PCA. Tumors in our series were highly close to skin in 85% of the cases. Two major complications occurred in a patient with a large thoracic paravertebral DT of 17 cm treated in 2 procedures. A rhabdomyolysis occurred immediately after the first procedure and was resolved by overhydration. It may be considered as an expected aggravated post-ablative syndrome in cases of large ablated volume. A necrosis exteriorization through a cryoprobe orifice occurred few months after completion of treatment, due to the large volume of AZ. Schmitz et al. reported only 3 mild complications in his series (22). Tumor volumes were larger in our series with a median size of 77 mm (range 25 to 183 mm) against 64 mm (range 17 to 140 mm) by Schmitz et al. (22) and 53 mm by Havez et al. (21). This can explain a higher rate of complications. Recently Ghanouni et al. reported a multicenter retrospective series of 15 patients with extrabdominal DT treated with MR-guided focused Ultrasound (27), in which median decrease of viable targeted tumor volume was 63%. Complications occurred in 10 patients and were skin burns (n=8), nerve injury (n=3) and off-target heating (n=3).

High advantage of PCA in the management of extraabdominal DT is that procedures may be repeated safely in cases of LTP or occurrence of new lesion. It allows a prolonged local tumor control with a low number of courses by patient (median=1, range 1- 4). Moreover, in cases of additional courses of PCA, median time between two courses is tolerable (15,4 months, range 6 - 26, 6 months).

PCA in FAP-patients

Six patients with FAP were treated in our series. Extrabdominal DT in FAP-patients are often multifocal leading to symptoms. PCA allows a curative or symptomatic treatment. Ablation of multiple symptomatic or progressive extrabdominal DT is achievable. Conversely, mesenteric DT are not allowed to be treated by PCA because of high risk of bowel perforation and necrosis. The prognosis of FAP-patients is poorer due to colorectal cancer and mesenteric DT. In our study death occurred in 2 FAP-patients, one with a mesenteric DT and one of an undifferentiated neuroendocrine carcinoma diagnosed on hepatic metastases.

Comparison with others treatment options

The European Society of Medical Oncology edited updated guidelines for the management of DT (17). After a Wait-and-See frontline approach of 1-2 years, treatment options in cases of progression are: surgery/medical therapy (including hormonal therapy) in second line, medical therapy/radiotherapy/isolated perfusion limb in third line and investigational treatments in last line. Those indications depend on anatomic location of the tumor.

In a study evaluating 771 patients of the prospectively maintained french database of sarcomas and DT, Penel et al. assessed the outcomes of surgery versus non-surgical approach (11). After initial surgery the local recurrence rate was 31.7%. In a retrospective study of 426 patients with DT, Salas et al. reported a local recurrence rate of 44.3% in 323 patients treated by surgery and/or radiotherapy (7). Our results are not inferior, with a LTP rate of 32%. In addition to equal local recurrence rates, PCA may represent an alternative to surgery in cases of expected morbidity or functional impairment.

In a retrospective study evaluating 147 patients with abdominal wall DT managed conservatively (102 patients) or surgically (41 patients), Bonvalot et al. found a modification of treatment strategy of respectively 33% and 41% at 1 and 3 years (13). Our results are not inferior with estimated 1 and 3 year TNT rates of 4% (95% CI 0-9) and 23% (95% CI 0-48).

A phase II pilot study evaluating radiotherapy at a dose of 56 Gy for inoperable progressive DT reported a 3-year local control rate of 81.5% (28). It suggests that probability of “next treatment” at 3 years was 18.5%. Complete response rate was 13.6%. Lymphedema was observed in 10 patients.

Medical therapies show various degree of tumor response, symptoms relief and toxicity. Today, none of these treatments could be considered as a standard of care, as available data have only come from retrospective studies with a limited number of cases or non-randomized phase II studies (29). A retrospective series of 134 patients showed that 85% of patients with DT treated with an association of Sulindac plus antiestrogen achieved progression arrest (30). In cases of hormonal therapy failure with an aggressive growing tumor, chemotherapy using a low dose regimen with methotrexate and vinblastine/vinorelbine is an option. Palassini et al. found an objective response rate of 99% with symptomatic relief in 80% of symptomatic cases (31). There is a prospective, uncontrolled evidence for the activity of the tyrosine kinase inhibitor in progressive DT. Most of published studies report high rates of stabilization (60-80%) despite low response rates (6-16%) (32,33). Toxicity of tyrosine kinase inhibitors usually includes mild hematologic and digestive adverse events. A randomized phase II trial evaluating pazopanib versus methotrexate plus vinblastine is ongoing in France with a completion of inclusion in 2020 (DESMOPAZ).

Tumor size decrease is difficult to compare with other types of treatment because involution of the AZ after PCA describes the process by which the body eliminates the zone of induced coagulation over weeks and months (23). Compared with medical therapies or radiotherapy, PCA do not only provide a tumor progression arrest but also a progressive involution of the AZ. It is a high advantage in cases of functional impairment or major cosmetic issue.

Prognostic factors of local progression after PCA

In univariate analysis, only the “recurrent” nature of treated DT was associated with a higher risk of local recurrence after PCA. In a retrospective series comparing primary versus recurrent DT, Mueller et al. found local recurrence rates of respectively 33% and 35% in both groups (34). In the prognostic nomogram by Crago et al., recurrent status was not statistically associated with a higher risk of local recurrence (12). This result could be explained by a higher aggressiveness of recurrent tumors addressed for PCA. There was also a trend for more frequent local progression after PCA in patients with S45F mutation. Even if it was reported in literature (35), this effect remains non-significant in our study probably due to small sample size.

Nevertheless, prognostic factors for local recurrence are less clinically relevant for PCA, because PCA can be repeated in recurrent DT. Prognostic factors of TNT would be more interesting to assess, because the event “next treatment” implies a loss of tumor control. In our series, only 3 patients underwent a modification strategy because of anatomic constraints leading to untreatable progression. With a larger sample size and a longer follow-up, prognostic factors of modification strategy should be achievable.

Limits of PCA

PCA of extrabdominal DT is achievable in majority of anatomic site. The main limitation to manage a complete, prolonged and safe ablation is the proximity of vulnerable structures such as peripheral nerves and skin. In our series, 3 patients experimented a modification of strategy with introduction of a systemic treatment because of an untreatable local progression of DT respectively closed to the brachial plexus, femoral and sciatic nerve.

Even if patients with large DT of 17cm were treated in our series, the tumor volume may be also a limitation to manage a complete and safe ablation.

Other disadvantage is the exposure to radiation in young patients because PCA was always CT-guided in our institution. However median total DLP for a single course of treatment was 1459 mgy.cm, equivalent to a multiphasic CT. In few centers, MR-guidance is available for thermal ablation with a higher contrast resolution and without any radiation.

Limits of our study

As a weakness our study is retrospective, monocentric, with a small sample size and a short follow-up. Due to its retrospective nature, accurate data on clinical assessment were not available. Quality of life, impairment and pain numerical scales were not available over follow-up. A prospective multicenter phase II trial is ongoing to confirm the efficacy of PCA in terms of local tumor control and symptoms relief in progressive extraabdominal DT after 2 lines of systemic treatments (CRYODESMO). Execution by a single interventional radiologist do not avoid to assess the reproducibility of our results. However DT are rare tumors which required management in expert reference centers.

Conclusion

PCA has proven its efficacy and safety in the management of extrabadominal DT with a prolonged local tumor control. After an initial watchful waiting, it is an alternative option to surgery when morbidity and functional impairment of a resection is expected. PCA may also be an alternative to medical therapies in aggressive and fast-growing tumors with symptoms and cosmetic issue. It may also be considered as an option prior to pregnancy, which may lead to tumor progression.

The role of PCA remains to be defined between the different treatment options available in cases of progressive or remained symptomatic extraabdominal DT.

References

1. Broekhoven DLM van, Grünhagen DJ, Bakker MA den, Dalen T van, Verhoef C. Time Trends in the Incidence and Treatment of Extra-Abdominal and Abdominal Aggressive Fibromatosis: A Population-Based Study. *Ann Surg Oncol*. 2015 Sep 1;22(9):2817–23.
2. Reitamo JJ, Häyry P, Nykyri E, Saxén E. The desmoid tumor. I. Incidence, sex-, age- and anatomical distribution in the Finnish population. *Am J Clin Pathol*. 1982 Jun;77(6):665–73.
3. Penel N, Coindre J-M, Bonvalot S, Italiano A, Neuville A, Le Cesne A, et al. Management of desmoid tumours: A nationwide survey of labelled reference centre networks in France. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2016 May;58:90–6.
4. Jo VY, Fletcher CDM. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology (Phila)*. 2014 Feb;46(2):95–104.
5. Le Guellec S, Soubeyran I, Rochaix P, Filleron T, Neuville A, Hostein I, et al. CTNNB1 mutation analysis is a useful tool for the diagnosis of desmoid tumors: a study of 260 desmoid tumors and 191 potential morphologic mimics. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2012 Dec;25(12):1551–8.
6. Colombo C, Bolshakov S, Hajibashi S, Lopez-Terrada L, Wang W-L, Rao P, et al. “Difficult to diagnose” desmoid tumours: a potential role for CTNNB1 mutational analysis. *Histopathology*. 2011 Aug;59(2):336–40.
7. Salas S, Dufresne A, Bui B, Blay J-Y, Terrier P, Ranchere-Vince D, et al. Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: a wait-and-see policy according to tumor presentation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Sep 10;29(26):3553–8.

8. Nieuwenhuis MH, Casparie M, Mathus-Vliegen LMH, Dekkers OM, Hogendoorn PCW, Vasen HFA. A nation-wide study comparing sporadic and familial adenomatous polyposis-related desmoid-type fibromatoses. *Int J Cancer*. 2011 Jul 1;129(1):256–61.
9. Fallen T, Wilson M, Morlan B, Lindor NM. Desmoid tumors -- a characterization of patients seen at Mayo Clinic 1976-1999. *Fam Cancer*. 2006;5(2):191–4.
10. Koskenvuo L, Ristimäki A, Lepistö A. Comparison of sporadic and FAP-associated desmoid-type fibromatoses. *J Surg Oncol*. 2017 Jun 1;
11. Penel N, Le Cesne A, Bonvalot S, Giraud A, Bompas E, Rios M, et al. Surgical versus non-surgical approach in primary desmoid-type fibromatosis patients: A nationwide prospective cohort from the French Sarcoma Group. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017 Sep;83:125–31.
12. Crago AM, Denton B, Salas S, Dufresne A, Mezhir JJ, Hameed M, et al. A prognostic nomogram for prediction of recurrence in desmoid fibromatosis. *Ann Surg*. 2013 Aug;258(2):347–53.
13. Bonvalot S, Ternès N, Fiore M, Bitsakou G, Colombo C, Honoré C, et al. Spontaneous regression of primary abdominal wall desmoid tumors: more common than previously thought. *Ann Surg Oncol*. 2013 Dec;20(13):4096–102.
14. Fiore M, Rimareix F, Mariani L, Domont J, Collini P, Le Péchoux C, et al. Desmoid-type fibromatosis: a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment. *Ann Surg Oncol*. 2009 Sep;16(9):2587–93.
15. Colombo C, Miceli R, Le Péchoux C, Palassini E, Honoré C, Stacchiotti S, et al. Sporadic extra abdominal wall desmoid-type fibromatosis: surgical resection can be safely limited to a minority of patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2015 Jan;51(2):186–92.
16. Fiore M, MacNeill A, Gronchi A, Colombo C. Desmoid-Type Fibromatosis: Evolving Treatment Standards. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016 Oct;25(4):803–26.
17. Kasper B, Baumgarten C, Garcia J, Bonvalot S, Haas R, Haller F, et al. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma PATients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2399–408.
18. Kasper B, Baumgarten C, Bonvalot S, Haas R, Haller F, Hohenberger P, et al. Management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus approach based on patients' and professionals' expertise - a sarcoma patients EuroNet and European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group initiative. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2015 Jan;51(2):127–36.
19. Callstrom MR, Kurup AN. Percutaneous ablation for bone and soft tissue metastases--why cryoablation? *Skeletal Radiol*. 2009 Sep;38(9):835–9.
20. Kujak JL, Liu PT, Johnson GB, Callstrom MR. Early experience with percutaneous cryoablation of extra-abdominal desmoid tumors. *Skeletal Radiol*. 2010 Feb;39(2):175–82.
21. Havez M, Lippa N, Al-Ammari S, Kind M, Stoeckle E, Italiano A, et al. Percutaneous image-guided cryoablation in inoperable extra-abdominal desmoid tumors: a study of tolerability and efficacy. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014 Dec;37(6):1500–6.
22. Schmitz JJ, Schmit GD, Atwell TD, Callstrom MR, Kurup AN, Weisbrod AJ, et al. Percutaneous Cryoablation of Extraabdominal Desmoid Tumors: A 10-Year Experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Jul;207(1):190–5.
23. Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, Breen DJ, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria--a 10-year update. *Radiology*. 2014 Oct;273(1):241–60.

24. Kawamoto S, Solomon SB, Bluemke DA, Fishman EK. Computed tomography and magnetic resonance imaging appearance of renal neoplasms after radiofrequency ablation and cryoablation. *Semin Ultrasound CT MR*. 2009 Apr;30(2):67–77.
25. Wile GE, Leyendecker JR, Krehbiel KA, Dyer RB, Zagoria RJ. CT and MR imaging after imaging-guided thermal ablation of renal neoplasms. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2007 Apr;27(2):325–339; discussion 339–340.
26. Garnon J, Koch G, Caudrelier J, Tsoumakidou G, Cazzato RL, Gangi A. Expanding the borders: Image-guided procedures for the treatment of musculoskeletal tumors. *Diagn Interv Imaging*. 2017 Sep;98(9):635–44.
27. Ghanouni P, Dobrotwir A, Bazzocchi A, Bucknor M, Bitton R, Rosenberg J, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of extra-abdominal desmoid tumors: a retrospective multicenter study. *Eur Radiol*. 2017 Feb;27(2):732–40.
28. Keus RB, Nout RA, Blay J-Y, de Jong JM, Hennig I, Saran F, et al. Results of a phase II pilot study of moderate dose radiotherapy for inoperable desmoid-type fibromatosis—an EORTC STBSG and ROG study (EORTC 62991-22998). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013 Oct;24(10):2672–6.
29. Penel N, Chibon F, Salas S. Adult desmoid tumors: biology, management and ongoing trials. *Curr Opin Oncol*. 2017 Jul;29(4):268–74.
30. Quast DR, Schneider R, Burdzik E, Hoppe S, Möslin G. Long-term outcome of sporadic and FAP-associated desmoid tumors treated with high-dose selective estrogen receptor modulators and sulindac: a single-center long-term observational study in 134 patients. *Fam Cancer*. 2016 Jan;15(1):31–40.
31. Palassini E, Frezza AM, Mariani L, Lalli L, Colombo C, Fiore M, et al. Long-term Efficacy of Methotrexate Plus Vinblastine/Vinorelbine in a Large Series of Patients Affected by Desmoid-Type Fibromatosis. *Cancer J Sudbury Mass*. 2017 Apr;23(2):86–91.
32. Kasper B, Gruenwald V, Reichardt P, Bauer S, Rauch G, Limprecht R, et al. Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumours: Final results of a phase II study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;76:60–7.
33. Penel N, Le Cesne A, Bui BN, Perol D, Brain EG, Ray-Coquard I, et al. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2011 Feb;22(2):452–7.
34. Mueller C, Croner R, Klein P, Grützmann R, Vassos N. Primary and recurrent sporadic desmoids: Prognostic factors influencing recurrence-free survival after complete gross resection. *Int J Surg Lond Engl*. 2016 Jul;31:63–70.
35. Colombo C, Miceli R, Lazar AJ, Perrone F, Pollock RE, Le Cesne A, et al. CTNNB1 45F mutation is a molecular prognosticator of increased postoperative primary desmoid tumor recurrence: an independent, multicenter validation study. *Cancer*. 2013 Oct 15;119(20):3696–702.

II. Article 2

PERCUTANEOUS CRYOABLATION OF SOFT-TISSUE SARCOMAS: EARLY PHASE RESULTS

Abstract

Purpose: The aim is to report our preliminary outcomes of percutaneous cryoablation (PCA) in the management of locally recurrent and selected advanced soft-tissue sarcomas (STS).

Patients and methods: Data of patients treated by PCA for locally recurrent STS (group A) or soft-tissue metastasis of STS (group B) between December 2012 and March 2017 in our tertiary cancer center were retrospectively collected. Primary endpoint was time-to-local progression (TTLP) in group A and time-to-next treatment (TNT) in group B. Second endpoint was overall survival (OS), third endpoint was complications according to Common terminology Criteria for Adverse events v5.5 (CTCAE).

Results: Fifteen patients were successfully treated by PCA, 10 in group A, 5 in group B. Median follow-up is 21.1 months (range 3.4-49.4). Median of tumor size is 43 mm (range 15-80). The median TTLP in group A was not achieved. The 1-year local-progression rate is 22% (95% CI 0-48). The median TNT in group B was 10.6 months (range 1.7-24.4). The Median OS was not achieved. The 1 and 2-year OS rates are respectively 93% (95%CI 80-100) and 83% (95%CI 60-100). One immediate adverse event related to PCA occurred: a transient hand paresis in a patient treated for a locoregional relapse close to the brachial plexus (grade 2).

Conclusion: PCA is a safe, effective and minimally-invasive treatment. In locally recurrent non-surgical STS it allows a salvage treatment with a low morbidity. In selected metastatic patients it allows an increased TNT delaying new line of systemic therapy.

Abbreviations

PCA: percutaneous cryoablation

STS: soft-tissue sarcoma

TNT: Time-to-next treatment

TTLP: time-to-local progression

OS: overall survival

PTA: percutaneous thermal ablation

AZ: ablation zone

1. Introduction

Soft tissue sarcomas (STS) are a heterogeneous group of uncommon tumors arising from mesenchymal cells, representing less than 1% of malignant tumors. STS are relatively rare with an estimated incidence of 4-5 per 100 000 per year in Europe (1). They may arise in soft tissue, skin or various organs and show a broad range of differentiation (2,3). Prognosis varies greatly according to histologic type, FNCLCC grade, tumor size and primary site (4,5). In Europe the 5-year overall survival (OS) rate is 58% (1,6). A multidisciplinary approach is required and management should be provided in reference centers (7,8).

Therapeutic strategies are different according to the stage of disease. Focal treatments may play a role all along the course of disease.

In case of local recurrence, conservative surgery is often complex with a higher risk of second local recurrence and morbidity, especially when prior treatment included radiotherapy (9). In limb and trunk wall tumors, alternative salvage strategies are amputation, isolated limb perfusion, intra-operative interstitial brachytherapy (10,11). In retroperitoneal sarcomas, local recurrence and/or its treatment is the most common cause of death (12). The probability of cure depends on type of recurrence (solitary locoregional or multifocal), grade/histologic subtype, disease-free interval, local recurrence growth rate and expected risk of mortality and morbidity after re-resection (13,14).

In case of oligometastatic disease, many studies have reported the potential oncologic benefit of local treatment of metastasis (15,16). In STS, published evidence on local treatment of oligometastasis mainly focused on pulmonary metastasis, including surgery, radiotherapy and radiofrequency (16–19).

In advanced disease, standard treatment is chemotherapy based on a single-agent doxorubicin as first-line but polychemotherapy as a firstline is suggested to be highly associated with an increased overall survival (20,21). Others molecular agents such as olaratumab, pazopanib and pembrolizumab demonstrated various results in clinical trials (22–24). In a recent retrospective series of 1575 patients with metastatic STS, Savina et al. found that locoregional treatment of metastases were significantly associated with an increased overall survival (21).

Following the developments of percutaneous thermal ablations (PTA), interventional radiology increasingly takes part in the treatment strategy of many cancers. For soft-tissue tumor ablation, percutaneous cryoablation (PCA) is the treatment of choice as it offers several advantages compared with heat ablation techniques: visualization of the ice ball with imaging, providing an accurate control of the ablation zone (AZ); less risk of thermal damage to adjacent vulnerable structures and better tissue healing after treatment. PCA has already been evaluated in the management of desmoid tumors

and soft-tissue metastasis of variable primary tumors with promising results (25,26). However, little data are available about its potential role for salvage treatment of locally recurrent STS non-eligible to surgery. Only one study recently reported the role of PCA as a salvage treatment of locally recurrent retroperitoneal sarcomas with promising results (27). There are also little data specifically on local treatment of soft-tissue metastases of STS.

The aim of our study is to describe our early-phase results of PCA of soft-tissue tumors in two different scenarios: locally recurrent STS and soft tissue metastases of STS.

2. Patients, methods and statistical analysis

2.1 Data collection

Data from patients treated by PCA for STS in our single institution cancer center between December 2012 and March 2017 were retrospectively collected. Patients treated for bone sarcomas or visceral metastases of STS were not included.

Patient demographics, histology, grade, site, size measurements, stage, history of prior treatments, technical modalities, clinical and radiological outcomes were collected.

Patients were divided in 2 groups.

Group A included patients with locoregional recurrence of STS after treatment of the primary tumor, non-eligible to surgery. PCA was performed in a salvage intent.

Group B included patients with advanced disease: oligometastatic or metastatic.

Oligometastatic state was defined by the presence of one to five simultaneous metastases in a limited number of sites according to Palma et al. (28–30). Oligoprogression indicated progression of a limited number of metastasis while others were controlled with systemic therapy (30).

In this group, PCA was performed in various scenarios. In cases of oligoprogression, PCA was performed to control progression of a single metastasis while others were controlled with systemic therapy. It was also performed in cases of metastatic occurrence that appeared after the completion of a systemic treatment. PCA could also be performed in a palliative intent for pain relief or to reduce tumor burden.

All cases were selected by the sarcoma tumor board.

In cases of local or distant soft-tissue recurrence after a PCA course, additional course could be performed if estimated to be clinically relevant by the sarcoma tumor board (figure 1).

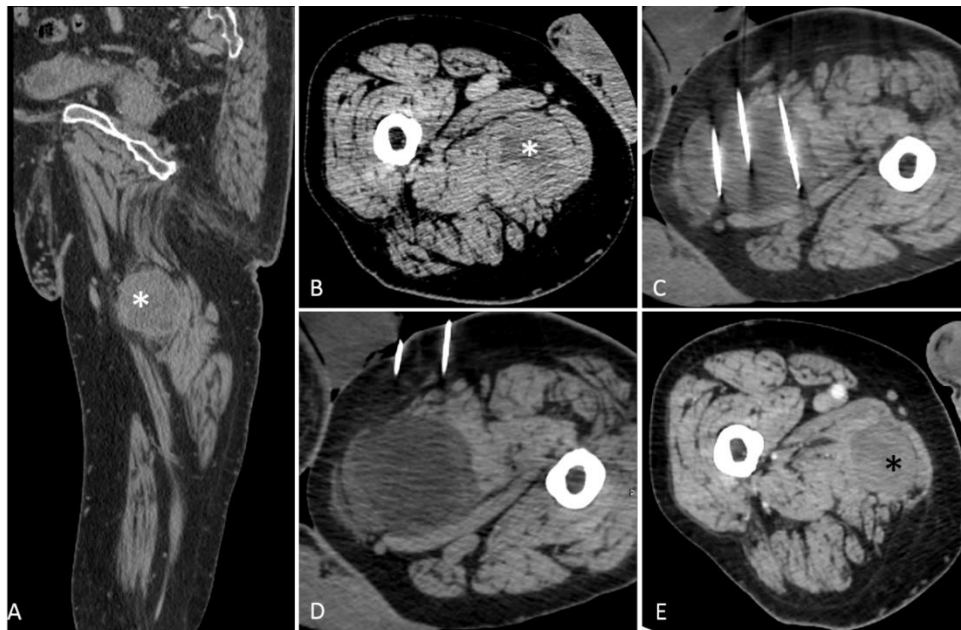


Figure 1 CT images of a new metastasis within the inferior limb (white star, A, B) in a patient previously treated for a paravertebral metastasis of a grade 3 pleomorphic liposarcoma (figure 2). CT-guided PC, showing the cryoprobes within the lesion (C), and the well-differentiated ice ball compared with surrounding tissue (D). CT images follow-up at 6 months demonstrating the cryoablation zone without appearance of new foci at the ablative margins (black star, E). Systemic treatment is still discontinued since first PCA.

2.2 Procedures: technical modalities

PCA procedures were performed by an interventional radiologist with more than 10 years' experience in PTA. PCA were mostly performed under general anesthesia or in neuroleptanalgesia if neuromonitoring was needed.

CT-guidance was systematically used to monitor the ice ball. Combination with US-guidance could also be used for superficial tumors, for faster needle insertion and to monitor the superficial border of the ice ball. Cryoprobes were chosen according to size and shape of the tumor (Icerod® or Icesphere® (Galil-BTG®) (figure 2).

Thermoprotection techniques were always used including carbodissection, hydrodissection, thermocouple and warm sterile glove (figure 3).

Ablation protocol included 2 freezing cycles of 10 minutes separated by a passive thawing cycle of 8 minutes.

Technical success was immediately appreciated at the end of the procedure by optimal coverage of the tumor by the ice ball in CT, with at least 5 mm margin.

Radiation dosimetry (total DLP) was recorded for each procedure.

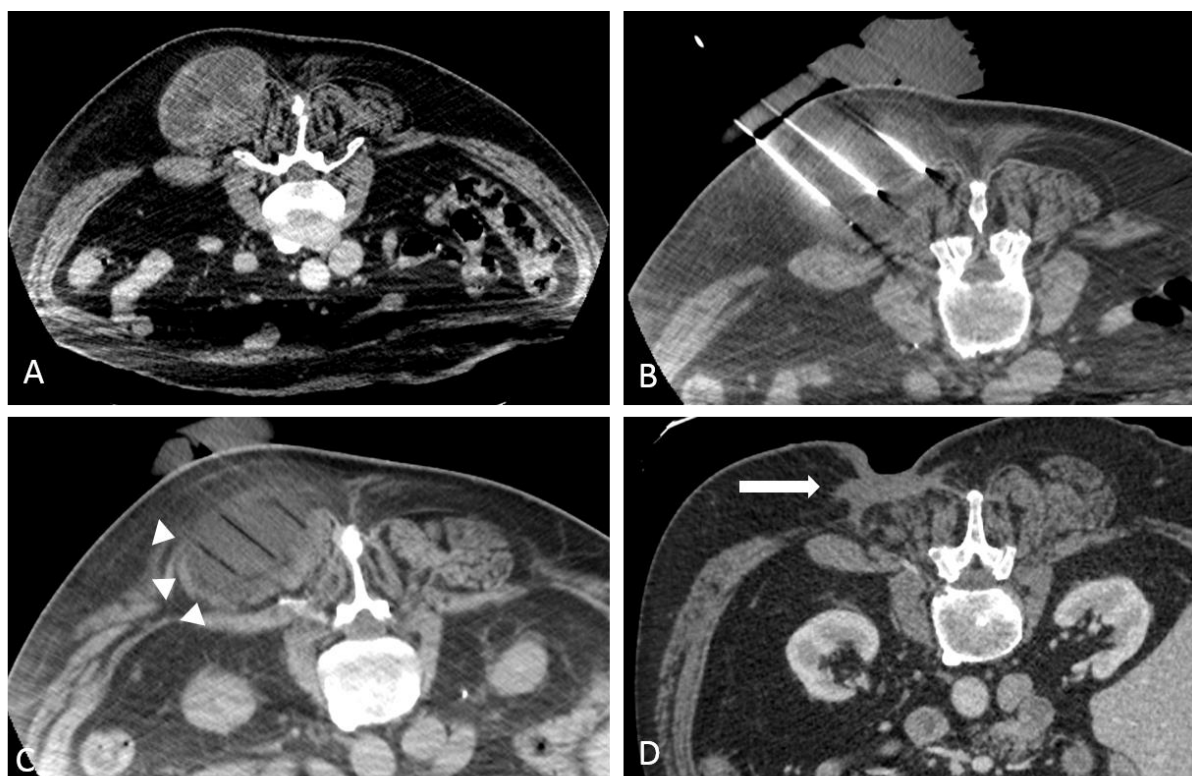


Figure 2 CT image of a soft-tissue paravertebral metastasis of a grade 3 pleomorphic liposarcoma in a 73-year-old men, before procedure (A), perprocedure showing cryoprobes within the lesion (B). The ice ball is well-differentiated from the surrounding tissue (arrowhead, C). CT image follow-up at 16 months demonstrating the scar of the cryoablation zone and wound debridement.

2.3 Clinical and radiological follow-up

2.3.1 Clinical Assessment

Inclusion date was the day of the first PCA. End of follow-up was the date of the last clinical follow-up or date of death.

Immediate post-procedural pain numerical scale and analgesic pain ladder were recorded. Early and delayed complications were collected.

Further clinical assessment was performed by an oncologist.

2.3.2 Tumor response - Imaging

Imaging follow-up was usually performed by MRI for focal evaluation of the AZ. First post-ablation contrast-enhanced MRI was performed at 1 month and considered as the baseline for further local assessment.

In the absence of international standardized criteria for imaging assessment after percutaneous thermal ablation, we used the updated terminology edited by Ahmed et al. for the International Working Group on Image-guided Tumor Ablation (31). Although there is no published report on MR imaging findings after PCA in soft-tissue tumors, most of knowledge arises from the experience of PCA in renal neoplasms (32,33).

First MR imaging usually shows a typical AZ of induced coagulation that appears heterogeneous, hypointense or intermediate at T2-weighted, iso- to hyperintense at T1-weighted without enhancement. Subtraction is used to evaluate the absence of enhancement. The AZ is usually surrounded by a thin rim enhancement related to the transition zone between devascularized tissue and unaffected tissue (34). This hyperemic rim is considered as to be a benign physiologic response to thermal injury (figure 3) (32). AZ size is larger than the original tumor because of the safety margins encompassing the tumor. Measurements were assessed in short and long axis diameter.

Residual unablated tumor indicated evidence of residual foci at the ablative margin on the first MR follow-up (31).

Further MR imaging were usually performed every 3 months and demonstrated a progressive involution of the AZ. However no or minimal involution did not imply treatment failure. The rim enhancement gradually resolved over time (32).

Local tumor progression (LTP) was defined in our study as appearance of new tumor foci at the ablative margin after at least one contrast-enhanced follow-up imaging (31). It was also suspected when serial increase in AZ size was observed along follow-up imaging (32).

Although RECIST 1.1 criteria are commonly used in clinical trials, they are not appropriate for post-ablative assessment. Only taking size into account does not provide a complete imaging assessment of tumor response and may even lead to erroneous conclusions. Modified RECIST criteria mostly concern post-ablative hepatocellular carcinoma.

However RECIST 1.1 criteria remain appropriate for evaluation of distant disease.

Screening or evaluation of metastatic disease was performed by thoraco-abdominal CT and according to RECIST 1.1.



Figure 3 Local relapse of a grade 2 retroperitoneal liposarcoma in a 63-year-old men: MR imaging after enhancement showing the local relapse as a nodular enhancement in the retroperitoneal primary site (A, empty arrow), treated by CT-guided percutaneous cryoablation (B, C). A biopsy was performed at same time (B). The right colon was close to the nodule (arrow head, B). A retroperitoneal carbodissection was performed to remove the right colon of the ice ball (C). First MR imaging at 1 month in axial T1FS after enhancement demonstrating the inflammatory rim of the cryoablation zone (D).

2.4 Endpoints

Primary endpoint in group A was time-to-local progression (TLP) defined as delay between first PCA procedure and local progression or death due to the treated tumor according to the DATECAN initiative (35). This endpoint focused on the local efficacy of PCA.

Primary endpoint in group B was time-to-next treatment (TNT) defined as time between date of first PCA procedure and date of introduction of a new treatment line or date of death, whichever came first. When additional course of PCA was required, treatment line was considered unchanged with no impact on TNT.

Secondary endpoints were overall survival (OS) and complications evaluated by the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 of the National Cancer Institute. Immediate

complications occurred within the 24 hours after procedure, periprocedural complications within 30 days and delayed complications greater than 30 days after ablation (31).

Statistical analysis: TLP, TNT and OS were all assessed by the Kaplan Meier method, with *Xlstat* software.

3. Results

3.1 Patient and tumors characteristics (table 1 and 2)

Sixteen patients were treated by PCA for STS. One patient treated for a local relapse of an undifferentiated pleomorphic sarcoma of the inferior limb was excluded because of lost to follow-up. Data of 15 patients were reviewed.

Table1. Patient characteristics

Patient characteristics		Group A	Group B	Total
Gender				
	male	6 (60%)	2 (40%)	8 (53%)
	female	4 (40%)	3 (60%)	7 (47%)
Age at inclusion time				
	median	63.5	69	64
	minimum	43	54	43
	maximum	73	74	74
Prior treatments				
	surgery	10 (100%)	4 (80%)	14 (93%)
	radiotherapy	6 (60%)	3 (60%)	9 (60%)
	chemotherapy	3 (30%)	3 (60%)	6 (40%)
	targeted therapy	1 (10%)	2 (40%)	3 (20%)

Nine patients were men and 6 were women with a median age of 64 (range 43-74). Prior treatments were surgery in 14 patients with adjuvant radiotherapy in 8, chemotherapy in 6, targeted therapy in 3, isolated limb perfusion (ILP) in 1.

STS were liposarcoma in 6 patients (3 retroperitoneal, 1 perineal, 1 in inferior limb, 1 in trunk wall), leiomyosarcoma in 2 patients (1 uterine, 1 in inferior limb), myxofibrosarcoma in 2 patients (in inferior limb), malignant fibrous solitary tumor in 2 patients (1 in trunk wall, 1 abdominopelvic),

alveolar sarcoma in 1 patient (in the neck), pleomorphic sarcoma in 1 patient (trunk wall), extra skeletal chondrosarcoma in 1 patient (in superior limb). FNCLCC grade was 1, 2, 3 in respectively 4 patients, and unavailable in 3 patients.

Table 2. Tumors characteristics

Tumors characteristics	Group A	Group B	Total
Histology			
liposarcoma	5 (50%)	1 (20%)	6 (40%)
leiomyosarcoma	—	2 (40%)	2 (13.3%)
myxofibrosarcoma	2 (20%)	—	2 (13.3%)
alveolar sarcoma	—	1 (20%)	1 (6.7%)
pleomorphic sarcoma	1 (10%)	—	1 (6.7%)
fibrous solitary tumor	1 (10%)	1 (20%)	2 (13.3%)
chondrosarcoma	1 (10%)	—	1 (6.7%)
FNCLCC Grade			
1	4 (40%)	—	4 (26.7%)
2	4 (40%)	—	4 (26.7%)
3	1 (10%)	3 (60%)	4 (26.6%)
NA	1 (10%)	2 (40%)	3 (20%)
Primary tumor site			
trunk wall	2 (20%)	1 (20%)	3 (20%)
retroperitoneal	3 (30%)	—	3 (20%)
limb	3 (30%)	2 (40%)	5 (33.3%)
pelvic/perineal	2 (20%)	—	2 (13.3%)
uterine	—	1 (20%)	1 (6.7%)
neck	—	1 (20%)	1 (6.7%)
Ablation site			
trunk wall	2 (20%)	2	4 (26.6%)
girdle	2 (20%)	1	3 (20%)
abdominopelvic	1 (10%)	1	2 (13.3%)
retroperitoneal	3 (30%)	—	3 (20%)
perineal	1 (10%)	—	1 (6.7%)
inferior limb	1 (10%)	—	1 (6.7%)
neck	—	1	1 (6.7%)
Tumor size (mm)			
Median	31	43	43
Minimum	15	42	15
maximum	57	80	80

Disease was localized in 10 patients (group A) and advanced in 5 patients (group B): oligometastatic in 2 patients and metastatic in 3 patients.

Treated tumor were located in trunk wall in 4 patients, girdle in 3, abdominopelvic in 2, retroperitoneal in 3, perineal in 1, neck in 1, inferior limb in 1.

Median size was 43 mm (range 15-80).

3.2 Percutaneous cryoablation procedures: technical parameters

Seventeen PCA procedures were performed between 2012 and 2017. Two patients required one additional PCA course because of occurrence of a new lesion (n=1) and local progression (n=1) at respectively 10 and 19 months.

Procedures were performed under general anesthesia in 12 patients, neuroleptanalgesia in 2 patients because neuromonitoring was needed and epidural anesthesia in 1 patient. All procedures were CT-guided with addition of US-guidance in 5 patients.

Median of used cryoprobes was 3 (range 1-9). Thermoprotection techniques were always performed: hydrodissection in 11 patients to keep skin or bowel away, carbodissection in 4 patients to protect main peripheral nerves or bowel (figure 3).

Median procedural time from initial to final CT imaging was 90 minutes (range 60-160).

Median total DLP was 1549 mgy.cm (range 340-4421), which is equivalent to a multiphasic CT.

All procedures were considered as technically successful.

3.3 Outcomes

3.3.1 Immediate follow-up

Median hospitalization stay was 2 days (range 1-3). Median immediate post-procedural pain numerical scale was 1 (range 0-10). Seven patients received a non-opioid analgesic, 6 patients received a weak opioid analgesic, while only 1 patient received a strong opioid analgesic.

3.3.2 Delayed follow-up

Median follow-up is 21, 1 months (range 3, 4 – 49, 4).

Median of AZ volume decrease was 59% in long axis diameter (range -100 to +55) and 60% in short axis diameter (range -100 to +50 %) between first and last follow-up imaging.

3.3.3 Primary endpoint

Group A

Median of TLP after PCA was not achieved. The 1-year and 2-year local-progression rates were 22% (95% CI 0 – 48) and 48% (95% CI 13-82) (figure 4).

Over the 10 patients treated for locoregional relapse of primary STS, 4 patients experienced a local progression after PCA.

- Early local progression after PCA (< 6 months) occurred in 2 patients:

A 57-years-old man with a grade 2 retroperitoneal inflammatory dedifferentiated liposarcoma. He presented an abdominal sarcomatosis 3.2 months after PCA. However, a pararectal micronodule was retrospectively identified on pre-ablation imaging.

A 73-years-old man with a locally recurrent grade 3 UPS of the trunk wall after failure of 2 lines of chemotherapy. He presented a local progression 6 months after salvage PCA.

These 2 patients had an interval between diagnosis of the primary disease and PCA of local recurrence of 16 and 46 months. Mean interval between diagnosis of the primary disease and PCA in group A was 86 months (range 16 – 166).

- Delayed local progression after PCA (> 6 months) occurred in 2 patients:

A 43-years-old woman treated for a locoregional relapse after surgery and radiotherapy in the scapular girdle of a grade 1 extraskeletal chondrosarcoma abutting the lower border of the brachial plexus. She presented an untreatable local progression 18.4 months after PCA needing the introduction of a systemic treatment (pazopanib). Interval between primary disease and PCA of local recurrence was 13 years.

A 64-years old woman treated for a locoregional relapse in the pelvic girdle of a grade 2 myxofibrosarcoma initially treated by amputation of inferior limb, presented a local progression at 21.6 months. Interval between primary disease and PCA of local recurrence was 6 years.

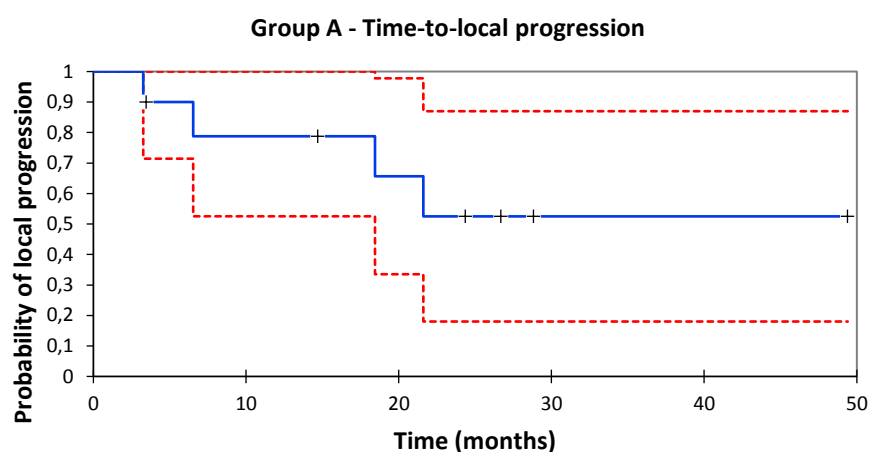


Figure 4 Time-to-local-progression (TLP). Probability of local progression in the group A (patients treated for locoregional relapse), in blue line, with a 95% confidence interval in red dotted line. Crosses are censored patients.

Group B

Characteristics and outcomes of group B patients are summarized in table 3.

Table 3 Characteristics and outcomes of group B patients

Patient	Sex	Age	Histology	Grade	Prior systemic treatment number	State of disease	Site	TNT (months)
1	F	54	leiomyosarcoma	—	2	oligoprogressive metastatic	intra-abdominal	1.7
2	M	70	alveolar sarcoma	3	1	metastatic palliative mangement	neck	24.4
3	M	66	leiomyosarcoma	3	2	oligoprogressive metastatic	pelvic girdle	10.6
4	M	74	pleomorphic liposarcoma	3	3	oligometastatic	paravertebral inferior limb	—
5	F	69	solitary fibrous tumor	—	0	oligometastatic	thoracic wall	10.4

A 54 years-old woman with a metastatic uterine leiomyosarcoma was treated by PCA for the occurrence of a new metastasis while metastatic disease was stable until 1 year after the completion

of systemic treatment. After PCA, progression of the metastatic disease occurred at 1.7 months without local progression, needing introduction of a new treatment line.

A 70 years-old man with a grade 3 alveolar sarcoma of the neck was diagnosed with synchronous pulmonary metastasis. While metastatic disease was stable on targeted therapy, the painful primitive tumor was treated by PCA. A local progression occurred at 24.4 months needing a decompressive surgery.

A 66 years-old man with a grade 2 leiomyosarcoma of inferior limb was treated by 2 courses of PCA for a progressive metastasis of the gluteal region after 2 line of chemotherapy. A local progression occurred at 10.6 months needing introduction of a new treatment line.

A 74 years-old man with a grade 3 pleomorphic liposarcoma of the inferior limb in oligometastatic state was treated by 2 courses of PCA. First course interested a progressive metastasis of the lumbar paravertebral region after 3 systemic treatment lines. The second course was provided on a progressive metastasis of the thigh. Since first PCA course, systemic treatment is still discontinued with a follow-up of 16.7 months.

A 69 years-old woman with a malignant solitary fibrous tumor was treated for 2 occurring metastasis in breast without prior systemic therapy. Multiple lung metastases occurred 10.4 months after PCA needing introduction of an anthracycline regimen. The patient died 20.4 months after PCA.

Four patients received prior systemic therapy including chemotherapy and targeted therapy with a median number of line of 2 (range 0-3).

Median TNT after PCA in this subgroup is 10.6 months (range 1.7 – 24.4).

Due to the low number of patients (n=5), the Kaplan Meier Curve of TNT was provided for overall patients.

Overall median TNT is 21, 6 months. The 1-year and 2-year next treatment rates are respectively 40% (95% CI 16-65) and 58% (95% CI 31 – 84) (figure 5).

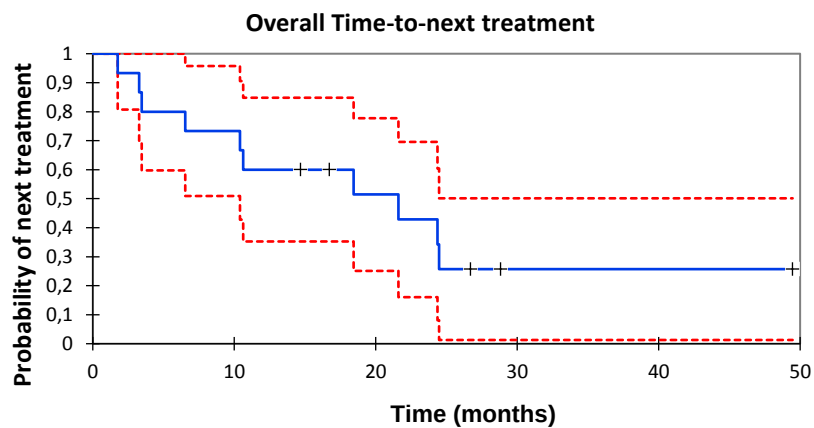


Figure 5 Overall time-to-next treatment (TNT). Probability of next treatment in the overall population in blue line, with a 95% confidence interval in red dotted line. Crosses are censored patients.

3.3.4 Secondary endpoints

Three patients died during the follow-up:

- one with advanced disease had massive multiorgan metastases.
- one with advanced disease died of end-stage heart failure secondary to anthracycline.
- one with localized disease but associated with alcoholic liver fibrosis died of encephalopathy.

Median of OS was not achieved during follow-up. The estimated 2-year overall survival rate from PCA was 83% (95% CI 60-100) (figure 6).

No perprocedural complication occurred.

One immediate severe complication not related to PCA occurred: a severe skin burn due to an applied hot-water bag (not prescribed) during hospitalization stay, treated by skin grafting (grade 4).

One immediate adverse event related to PCA occurred: a transient hand paresis in the radial territory, in a patient treated for a locoregional relapse close to the brachial plexus (grade 2).

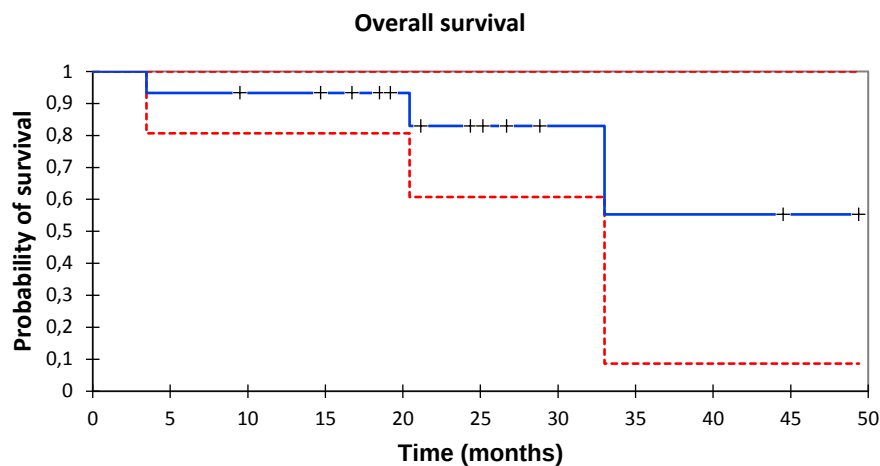


Figure 6 Overall survival (OS). Probability of survival in the overall population in blue line, with a 95% confidence interval in red dotted line. Crosses are censored patients.

4. Discussion

Percutaneous thermal ablation already proved their efficacy in liver, kidney and lung. Few studies reported their interest in STS (36). Most of published series only focus on lung metastases of STS treated with radiofrequency (18,19,37), with promising results.

Our study is the first to focus on the outcomes of PCA in the management of locally recurrent STS and soft tissue metastases of STS.

Patient and tumors selection

Patients with bone sarcomas and gastrointestinal stromal tumor were not included to enhance the homogeneity of the study population. As visceral metastases such as lung or liver metastases are mostly treated with radiofrequency ablation at our institution, only patients with soft-tissue metastases were included to enhance the homogeneity of the ablation technique (PCA).

PCA compared with heat thermal ablation

Compared to lung radiofrequency ablation, PCA of soft-tissue tumors is often more complex. Technical constraints rely on anatomic sites which widely differ between procedures. CT-contrast is limited in

soft-tissue compared with lung. Lesions may have larger size (>4 cm) and may be close to main vulnerable structures such as skin, nerves, vessels or bowel.

Many advantages are provided by PCA compared with heat ablation techniques. After PCA there is a better healing of the AZ, with less scar tissue than with heat ablation techniques. In cases of large tumor volume, multiple cryoprobes can be used simultaneously to provide large ice balls. PCA provides a high accuracy of ablation, as the volumic extension of the ice ball is well monitored with cross-sectional imaging. Combined with thermoprotection techniques (hydrodissection, carbodissection, thermocouples, neurostimulation) it allows a better protection of vulnerable adjacent structures (38,39). In this setting PCA is the treatment of choice for soft tissue ablation.

There are some limitations of PCA compared with heat ablation techniques. Procedural time is longer than with other PTA (38). However, the ability to activate several cryoprobes simultaneously allows to treat large tumors with a single positioning. As a second limit, PCA cost is higher than heat ablation techniques and non-widely available.

PCA compared with surgery/radiotherapy: morbidity and efficacy

Compared to other focal treatments, advantage of PCA is its low morbidity. In our series, median hospitalization stay was 2 days and complications rate was low with only one moderate adverse event related to PCA. No seeding on cryoprobes tract occurred. Surgical resection of locally recurrent STS is associated with a higher rate of complications than in primary STS. Stoeckle et al. reported a rate of severe complications of 25% after surgery of locally recurrent STS of extremities and trunk wall (40). Rate of final amputation in locally recurrent limb STS was 13% (40). In retroperitoneal sarcomas, local recurrence and/or its treatment is the most common cause of death (12). Furthermore, a prior adjuvant radiotherapy on the primary tumor widely limits possibilities of surgery of local recurrence. In our series, 60% of patients were treated by PCA for locally recurrent STS in a previously irradiated site. No complication related to prior radiotherapy occurred. Thus PCA can be considered as a safe and minimally-invasive treatment even after surgery and adjuvant radiotherapy. Other advantage of PCA is its repeatability. Unlike radiotherapy, PCA has no cumulated toxicity and can be repeated at the same site if needed. For example, one patient in our series was treated by PCA for a progressive metastasis in gluteal region. One additional course of PCA was achieved 19 months after at same site because of local progression. Furthermore unlike radiotherapy, additional biopsy samples can be obtained in the same time for further analysis such as molecular biology.

Despite a small number of patients, our results are also promising in term of efficacy. ***In locally recurrent STS***, PCA allows an effective salvage treatment. The 1-year and 2-year local-progression rates are 22% (95% CI 0 – 48) and 48% (95% CI 13-82). Only one study reported the

outcomes of PCA in 72 patients with locally recurrent STS. Median PFS was 37.7 months and median OS was 43 months (27). But we cannot compare these results with ours because only locally recurrent retroperitoneal sarcomas were included and local recurrence rates were not assessed. In our series, 4 patients had local progression after PCA in group A (40%). Local recurrence rates after surgery of locally recurrent STS of trunk wall and extremities are 29% in a series of 32 patients (40). This difference may be explained by a smaller sample size in our study, and a worse prognosis since all our patients were not eligible for surgery.

Due to the small number of patients, we were not able to assess prognostic factors for local progression. However we observed two patterns of local recurrence. Early local recurrence occurred in 2 patients with more aggressive tumor biology (inflammatory dedifferentiated liposarcoma and UPS) (4) and a shorter interval between initial diagnosis and first local recurrence. Delayed local recurrence occurred in 2 patients with less aggressive tumor biology (myxofibrosarcoma and extraskeletal chondrosarcoma) (4) and with a longer interval between initial diagnosis and first local recurrence. In cases of local recurrence it has been proven that overall prognosis relies on tumor biology (and then to metastatic risk as for primary tumor (5)) and recurrence-free-interval (40). First recurrence occurring within 2 years from primary diagnosis was found to be a predictor of worse outcome (13,41,42).

In advanced disease, median TNT after PCA was 10.6 months (range 1.7 – 24.4). This endpoint indicates that a change in systemic treatment is usually due to an evolution in disease state or to toxicity of a therapy. In a recent retrospective study, Savina et al. showed a strong correlation between TNT and OS (21). Thus we used the endpoint “TNT” as a surrogate to evaluate the potential oncologic benefit of locoregional treatment of metastasis. In oligometastatic state it is highly suggested in literature that locoregional treatment of pulmonary and extrapulmonary metastasis improve survival. In a retrospective study by the French Sarcoma Group, oligometastatic patients treated by local ablative therapy including surgery, radiofrequency or radiation therapy demonstrated an improved median overall survival of 45.3 months versus 12.6 in non-treated patients (15). They found some differences between the two groups: patients without local treatment had significantly more uncontrolled primary tumors, with a larger median size ($p=0.0003$). But patient characteristics, histologic subtypes and grade were not significantly different between the two groups. In the series of 2225 metastatic patients of the prospectively maintained database of the French Sarcoma Group, locoregional treatment of metastasis was significantly associated with improved OS, higher probability of 5-year survival ($OR= 7.41$) and increased TNT in multivariate analysis (21). In this series, 82% of patients had only one metastatic site and lung represented 64% of metastatic sites. This outcome suggests that better prognosis of those patients may not only rely on favorable selection criteria such

as histologic and grade type. It may exist a potential oncologic benefit of local treatment in oligometastatic state. In this study only 3.9% of patients had radiofrequency as treatment of metastasis. However radiofrequency appeared to be associated with a higher probability of 5-year survival (OR= 15.62). It suggests a potential role for thermal ablations in the management of metastatic STS. A small number of studies reported the efficacy of PTA in Sarcomas compared with non-sarcomatous malignancies (36). Radiofrequency of lung metastasis is the most common modality reported in literature with similar results to metastasectomy (18,19,37). Recently Gravel et al, reported a retrospective series of 30 patients treated by PTA (radiofrequency, microwave, cryoablation) for metastatic leiomyosarcoma with a median overall time-to-untreatable progression (TTUP) of 14.2 months. This result is higher than ours with a median TNT of 10.6 months in the metastatic group. However this result is difficult to compare to ours. Their sample size was larger. Many metastatic sites and PTA were assessed. Their experience was reported in leiomyosarcoma alone which is suggested to be histologic subtype associated with a better outcome in advanced setting (21).

Beyond a second line of systemic therapy in metastatic state, median TNT ranges between 2.3 and 4.6 months according to histologic subtype (21). In our study median number of systemic therapy was 2 in advanced disease and median TNT was 10.6 (range 1.7 - 24.4). PCA of metastasis allowed postponing reintroduction of systemic treatment or change of treatment line in those patients.

We acknowledge the major limits of our study: retrospective, monocentric, small sample size, a large range of histologic subtypes with various prognoses and a short follow-up. With a larger sample size, confidence intervals would be narrower leading to more confidence.

Conclusion

While these results are preliminary, they are promising. STS are rare tumors and published evidence is limited regarding PTA. There is a need of prospective, multicenter clinical trial with a larger population to validate the role of PCA in the management of STS.

In locally recurrent STS, it could allow a salvage treatment, when surgery is not achievable, especially after radiation therapy.

In selected advanced STS, local treatment by PCA on soft-tissue metastasis suggests a potential oncologic benefit. Beside this effect, it transitorily delays introduction or switch of a systemic treatment. In this setting, the role of PCA remains to get defined between treatment of recurrent, progressive or residual metastasis under systemic therapy (43).

References

1. 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.
2. Jo VY, Fletcher CDM. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology (Phila)*. 2014 Feb;46(2):95–104.
3. Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CDM, Devesa SS. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer*. 2006 Dec 15;119(12):2922–30.
4. Penel N, Coindre J-M, Giraud A, Terrier P, Ranchere-Vince D, Collin F, et al. Presentation and outcome of frequent and rare sarcoma histologic subtypes: A study of 10,262 patients with localized visceral/soft tissue sarcoma managed in reference centers. *Cancer*. 2017 Dec 6;
5. 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.
6. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R, et al. EUROCare-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2009 Apr;45(6):931–91.
7. Blay J-Y, Soibinet P, Penel N, Bompas E, Duffaud F, Stoeckle E, et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Nov 1;28(11):2852–9.
8. Berger NG, Silva JP, Mogal H, Clarke CN, Bedi M, Charlson J, et al. Overall survival after resection of retroperitoneal sarcoma at academic cancer centers versus community cancer centers: An analysis of the National Cancer Data Base. *Surgery*. 2017 Sep 21;
9. Stoeckle E, Michot A, Henriques B, Sargos P, Honoré C, Ferron G, et al. [Surgery for soft-tissue sarcomas of the limbs and trunk wall]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 2016 Oct;20(6–7):657–65.
10. Bonvalot S, Rimareix F, Causeret S, Le Péchoux C, Boulet B, Terrier P, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced soft tissue sarcoma and progressive desmoid-type fibromatosis with TNF 1 mg and melphalan (T1-M HILP) is safe and efficient. *Ann Surg Oncol*. 2009 Dec;16(12):3350–7.
11. Thomas L, Delannes M, Stöckle E, Martel P, Bui BN, Daly-Schveitzer N, et al. Intraoperative interstitial iridium brachytherapy in the management of soft tissue sarcomas: preliminary results of a feasibility phase II study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 1994 Nov;33(2):99–105.
12. Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3531–40.
13. Yang J-Y, Kong S-H, Ahn HS, Lee H-J, Jeong S-Y, Ha J, et al. Prognostic factors for reoperation of recurrent retroperitoneal sarcoma: The role of clinicopathological factors other than histologic grade. *J Surg Oncol*. 2015 Feb;111(2):165–72.
14. Park JO, Qin L-X, Prete FP, Antonescu C, Brennan MF, Singer S. Predicting outcome by growth rate of locally recurrent retroperitoneal liposarcoma: the one centimeter per month rule. *Ann Surg*. 2009 Dec;250(6):977–82.
15. Falk AT, Moureau-Zabotto L, Ouali M, Penel N, Italiano A, Bay J-O, et al. Effect on survival of local ablative treatment of metastases from sarcomas: a study of the French sarcoma group. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2015 Jan;27(1):48–55.

16. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997 Jan;113(1):37–49.
17. Baumann BC, Nagda SN, Kolker JD, Levin WP, Weber KL, Berman AT, et al. Efficacy and safety of stereotactic body radiation therapy for the treatment of pulmonary metastases from sarcoma: A potential alternative to resection. *J Surg Oncol.* 2016 Jul;114(1):65–9.
18. Palussière J, Italiano A, Descat E, Ferron S, Cornélis F, Avril A, et al. Sarcoma lung metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: results from 29 patients. *Ann Surg Oncol.* 2011 Dec;18(13):3771–7.
19. de Baère T, Aupérin A, Deschamps F, Chevallier P, Gaubert Y, Boige V, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2015 May;26(5):987–91.
20. Group TESNW. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Jan 9;25(suppl 3):iii102–iii112.
21. 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.
22. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet Lond Engl.* 2016 Jul 30;388(10043):488–97.
23. Coens C, van der Graaf WTA, Blay J-Y, Chawla SP, Judson I, Sanfilippo R, et al. Health-related quality-of-life results from PALETTE: A randomized, double-blind, phase 3 trial of pazopanib versus placebo in patients with soft tissue sarcoma whose disease has progressed during or after prior chemotherapy-a European Organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group global network study (EORTC 62072). *Cancer.* 2015 Sep 1;121(17):2933–41.
24. Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, Van Tine BA, Schuetze SM, Hu J, et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Nov;18(11):1493–501.
25. Schmitz JJ, Schmit GD, Atwell TD, Callstrom MR, Kurup AN, Weisbrod AJ, et al. Percutaneous Cryoablation of Extraabdominal Desmoid Tumors: A 10-Year Experience. *AJR Am J Roentgenol.* 2016 Jul;207(1):190–5.
26. Littrup PJ, Bang HJ, Currier BP, Goodrich DJ, Aoun HD, Heilbrun LK, et al. Soft-tissue cryoablation in diffuse locations: feasibility and intermediate term outcomes. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* 2013 Dec;24(12):1817–25.
27. Fan W, Niu L, Wang Y, Zhang Y, Yao X, Tan G, et al. Percutaneous computed tomography-guided cryoablation for recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma: a study of safety and efficacy. *Oncotarget.* 2016 Jul 5;7(27):42639–49.
28. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1995 Jan;13(1):8–10.
29. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8(6):378–82.
30. Palma DA, Salama JK, Lo SS, Senan S, Treasure T, Govindan R, et al. The oligometastatic state - separating truth from wishful thinking. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(9):549–57.
31. Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, Breen DJ, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria--a 10-year update. *Radiology.* 2014 Oct;273(1):241–60.

32. Kawamoto S, Solomon SB, Bluemke DA, Fishman EK. Computed tomography and magnetic resonance imaging appearance of renal neoplasms after radiofrequency ablation and cryoablation. *Semin Ultrasound CT MR*. 2009 Apr;30(2):67–77.
33. Wile GE, Leyendecker JR, Krehbiel KA, Dyer RB, Zagoria RJ. CT and MR imaging after imaging-guided thermal ablation of renal neoplasms. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2007 Apr;27(2):325–339; discussion 339–340.
34. Garnon J, Koch G, Caudrelier J, Tsoumakidou G, Cazzato RL, Gangi A. Expanding the borders: Image-guided procedures for the treatment of musculoskeletal tumors. *Diagn Interv Imaging*. 2017 Sep;98(9):635–44.
35. Bellera CA, Penel N, Ouali M, Bonvalot S, Casali PG, Nielsen OS, et al. Guidelines for time-to-event end point definitions in sarcomas and gastrointestinal stromal tumors (GIST) trials: results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials)[†]. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 May;26(5):865–72.
36. Thompson SM, Schmitz JJ, Schmit GD, Callstrom MR, Kurup AN. Image-Guided Thermal Ablative Therapies in the Treatment of Sarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2017 Apr;18(4):25.
37. Sato T, Iguchi T, Hiraki T, Gobara H, Fujiwara H, Sakurai J, et al. Radiofrequency ablation of pulmonary metastases from sarcoma: single-center retrospective evaluation of 46 patients. *Jpn J Radiol*. 2017 Feb;35(2):61–7.
38. Callstrom MR, Kurup AN. Percutaneous ablation for bone and soft tissue metastases--why cryoablation? *Skeletal Radiol*. 2009 Sep;38(9):835–9.
39. Hinshaw JL, Lubner MG, Zierniewicz TJ, Lee FT, Brace CL. Percutaneous Tumor Ablation Tools: Microwave, Radiofrequency, or Cryoablation—What Should You Use and Why? *Radiographics*. 2014 Sep;34(5):1344–62.
40. Stoeckle E, Kantor G, Thomas L, Coindre J-M, Bui BN. [Surgery of recurrent soft tissue sarcoma of the extremities and the trunk wall: a comparison to primary sarcoma]. *Bull Cancer (Paris)*. 2004 Nov;91(11):853–60.
41. Daigeler A, Zmarsly I, Hirsch T, Goertz O, Steinau H-U, Lehnhardt M, et al. Long-term outcome after local recurrence of soft tissue sarcoma: a retrospective analysis of factors predictive of survival in 135 patients with locally recurrent soft tissue sarcoma. *Br J Cancer*. 2014 Mar 18;110(6):1456–64.
42. Stojadinovic A, Leung DHY, Allen P, Lewis JJ, Jaques DP, Brennan MF. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Nov 1;20(21):4344–52.
43. Gravel G, Yevich S, Tselikas L, Mir O, Teriitehau C, De Baère T, et al. Percutaneous thermal ablation: A new treatment line in the multidisciplinary management of metastatic leiomyosarcoma? *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2017 Jan;43(1):181–7.

III. Annexe 1

GENERALITES SUR LA CRYOABLATION

1. Historique

James Arnott (1797-1883) médecin anglais est le premier à employer le froid dans la destruction tissulaire. Il appliquait localement un mélange de glace et de solution salée sur des tumeurs du col utérin et du sein et constatait une diminution de la taille tumorale et de la douleur (1).

A la fin des années 1890, l'utilisation de l'air liquide apparaît, basée sur la relation pression-température qui permet le changement d'état d'un gaz. Ce principe sera repris plus tard pour la réfrigération et l'air conditionné.

Dans les années 1950, Allington introduit l'azote liquide dans le traitement de pathologies cutanées (2). Jusqu'alors la congélation des tissus est limitée aux organes facilement accessibles, comme la peau, le col utérin et à de petits volumes.

En 1963, Cooper, neurochirurgien, soutient la théorie selon laquelle maintenir un tissu à une température de -20°C pendant une minute induit sa nécrose (3). Il met au point une canule entièrement isolée délivrant un flux continu d'azote liquide pressurisé, capable d'atteindre une température de -196°C . C'est la naissance de la cryochirurgie (4). Il rapporte l'effet de la cryothalamectomie stéréotaxique sur 2868 patients atteints de maladie de Parkinson avec un bénéfice de 85-90% (5,6). Elle sera ensuite abandonnée en 1968 du fait de l'apparition de la L-dopa.

Puis la cryochirurgie s'étend à de nombreux autres organes tels que la prostate, le rein et le foie. Gonder développe la cryochirurgie prostatique avec des sondes adaptées au cathétérisme trans-urétral (7). Dans ses travaux, il s'est également intéressé à la réponse immunologique des tissus à la congélation. Il met en évidence chez l'animal l'apparition secondaire d'anticorps en réaction à la cryochirurgie, et suggère un bénéfice clinique potentiel sur la maladie métastatique chez quelques cas de patients rapportés (8,9).

Dans les années 1970, la cryochirurgie suscite un peu moins d'intérêt en raison de son taux élevé de complications et de l'avènement d'autres nouvelles techniques de traitement. En urologie, la nécessité d'un cathétérisme vésical prolongé après cryochirurgie, le taux élevé de complications et la démocratisation de la résection transurétrale prostatique font tomber la cryochirurgie en désuétude. En effet les sondes à l'azote liquide ne permettaient pas un contrôle précis de l'extension de la glace. Le monitoring de la phase de congélation se faisait cliniquement par la palpation du glaçon en transrectal, conduisant à un taux élevé de lésions sévères de l'urètre et du rectum.

A la fin des années 1980, une nouvelle approche de la cryothérapie a émergé avec l'emploi du gaz argon à haute pression. Torre est le premier à expérimenter l'effet Joule-Thomson sur le gaz argon. Comparativement à l'azote liquide, l'argon présentait plusieurs avantages. Il permettait d'atteindre des températures équivalentes, en un temps de procédure plus court, un contrôle quasiment instantané sur l'initiation et l'arrêt de la congélation et des contenants de plus petite taille, sans évaporation (10,11).

Dans les années 1990, il existe un regain d'intérêt pour la cryochirurgie du fait du développement de l'échographie peropératoire permettant le traitement guidé par l'imagerie en temps réel. Puis la miniaturisation des sondes a permis le traitement percutané mini-invasif ou laparoscopique. Leur calibre de 17gauge les rend utilisable dans les tunnels de scanner et d'IRM. Enfin, les dispositifs de 3^{ème} génération ont employé l'argon comme agent cryogénique et l'hélium comme agent chauffant, permettant le retrait plus rapide des sondes et l'accélération des cycles de congélation-décongélation.

Le développement des techniques d'imagerie diagnostique a rendu la cryothérapie, comme les autres ablathermies, très attractive pour la radiologie interventionnelle.

2. Principes techniques

Les techniques de cryothérapie consistent en une destruction cellulaire par le froid. Les mécanismes de congélation et décongélation reposent sur l'effet Joule-Thomson.

Lorsqu'un gaz subit une expansion (son volume augmente), l'évolution de sa température et de sa pression est déterminée par la loi des gaz ($PV = nRT$). En général, lorsqu'un gaz subit une expansion, sa température peut soit augmenter, soit diminuer en fonction des conditions initiales de température et de pression. Pour une pression donnée, un gaz possède une température d'inversion de Joule-Thomson, au-dessus de laquelle l'expansion occasionnera une augmentation de la température et au-dessous une diminution. A pression atmosphérique, cette température d'inversion est relativement élevée pour une majorité de gaz (aux alentours de +300°C). Le gaz sera donc refroidi sous l'effet de son expansion. C'est le cas de l'argon considéré comme gaz noble. Lorsqu'il se « détend », il subit un refroidissement.

Seuls trois gaz font l'exception : l'hélium, l'hydrogène et le néon. La température d'inversion de Joule-Thomson de l'hélium est d'environ -233°C à pression atmosphérique. Autrement dit, lorsque l'hélium est détendu, il subit une augmentation de sa température. C'est l'effet Joule-Thomson négatif.

Les systèmes de cryothérapie de dernière génération utilisent donc l'argon comme agent cryogénique et l'hélium comme agent décongelant (figure 1). La décompression de l'argon de 300 bars à la pression atmosphérique produit une température de -110°C à l'extrémité de la crysonde (-185°C à l'intérieur de la crysonde). A l'inverse la décompression de l'hélium augmente sa température à +42°C (+65°C à l'intérieur de la sonde) (12).

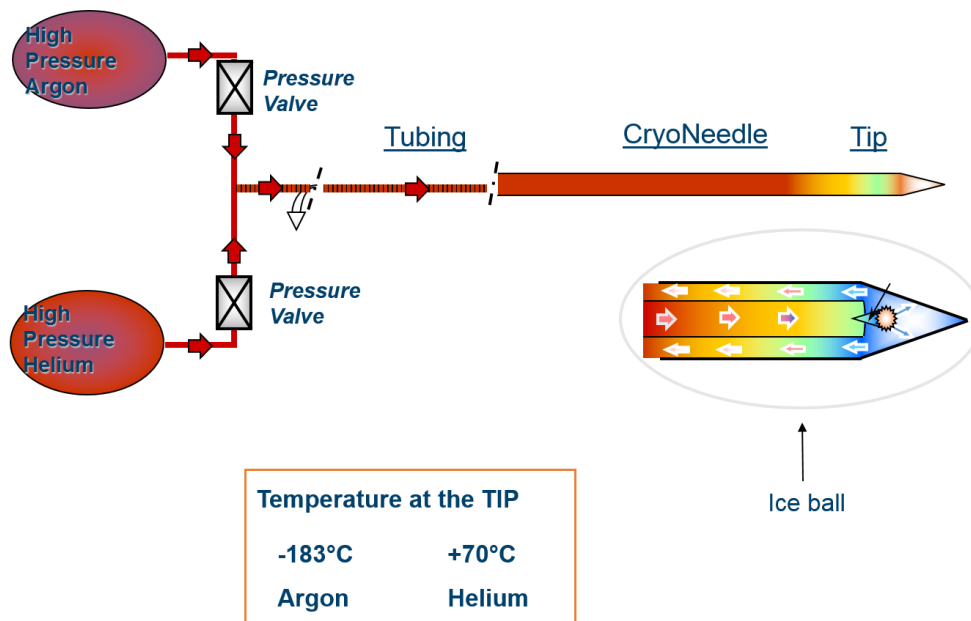


Figure 1 Effet Joule-Thomson appliqué au dispositif de cryoablation. La décompression de l'argon de 300 bars à la pression atmosphérique est responsable d'une chute brutale de la température à -183°C. La décompression de l'hélium permet la décongélation active. Source : Galil-BTG®.

2.1 Effets biologiques (12,13)

Ils peuvent être regroupés en 2 mécanismes principaux : les effets cellulaires et les effets vasculaires.

2.1.1 Lésions cellulaires directes:

- Phase de congélation : phénomène de cristallisation

Elles sont quasiment immédiates et s'aggravent avec la chute de la température. Lorsque la température chute en dessous de 0°C, l'eau extracellulaire cristallise, les électrolytes demeurant libres. A -15°C, le milieu extracellulaire est presque entièrement congelé, générant deux effets. Le premier est l'effet mécanique de la glace qui provoque des forces de traction à l'origine d'une destruction cellulaire. Le second est un effet osmotique. Le milieu extracellulaire devient hyperosmolaire du fait de ses électrolytes libres. Il s'ensuit un « appel » d'eau du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire aboutissant à une déshydratation intracellulaire.

Cet état de déshydratation intracellulaire est responsable d'une chute du métabolisme cellulaire, pouvant être à l'origine de la mort cellulaire. Cependant, cet effet n'est pas toujours létal pour les cellules (figure 2).

Lorsque la température chute en dessous de -20°C, la formation de glace intracellulaire débute. A une température de -15°C, certaines cellules peuvent déjà contenir de la glace. Mais pour assurer une congélation intracellulaire et donc une mort certaine, la température doit chuter en dessous de -40°C. La congélation du milieu intracellulaire est d'autant plus importante que

la vitesse de congélation est rapide. En effet le refroidissement rapide ne laisse pas le temps à l'effet osmotique d'agir et aboutit directement à la formation de cristaux de glace intracellulaires.

Dans tous les cas, que la glace soit intra ou extracellulaire, le tissu est privé d'eau, ce qui aboutit à la mort cellulaire.

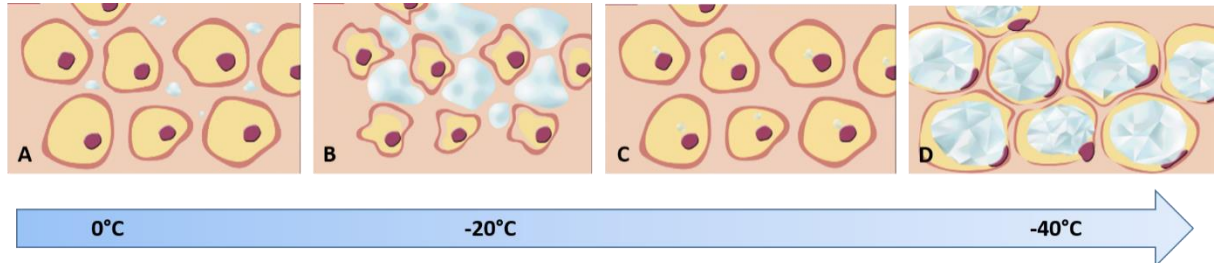


Figure 2 Lésions cellulaires directes liées à la congélation. Formation progressive de glace extracellulaire de 0°C à -20°C (A, B). Effet osmotique : échange d'eau du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire, aboutissant à une déshydratation cellulaire (B). La formation de glace intracellulaire survient pour des températures inférieures à -20°C, avoisinant les -40°C (C, D). Source : Galil-BTG®.

- Phase de décongélation : phénomène de recristallisation

Durant la phase de réchauffement, les cristaux de glace fusionnent pour former de plus gros cristaux. Dans les tissus à forte cohésion cellulaire, ils entraînent des lésions des membranes cellulaires.

Lorsque la glace fond, l'environnement extracellulaire est hypotonique. En effet il contient plus d'eau du fait de l'effet osmotique précédemment décrit. Il se produit alors un transfert d'eau inverse, du milieu extracellulaire vers l'intracellulaire. Il en résulte une augmentation du volume cellulaire, une rupture membranaire et une mort cellulaire.

2.1.2 Lésions vasculaires

Elles sont retardées et prolongées comparativement aux lésions cellulaires. Durant la phase initiale de congélation, il se produit une vasoconstriction résultant en une diminution du flux sanguin. En phase de décongélation, la circulation est restaurée avec une vasodilatation compensatrice. Néanmoins, les lésions endothéliales sont responsables d'une hyperperméabilité capillaire et de la formation de microthrombi. La circulation est progressivement interrompue et les vaisseaux de petit calibre sont complètement thrombosés 3 à 4 heures après la procédure alors que les artérioles de plus gros calibre peuvent rester perméables jusqu'à 24h après.

Il en résulte une ischémie puis une nécrose tissulaire, excepté à la périphérie de la zone de cryoablation.

2.2 La réponse tissulaire (14)

La réponse tissulaire au froid va de la simple inflammation à la destruction cellulaire en fonction de différents paramètres (détaillés en suivant).

L'étude anatomopathologique de la zone de cryoablation montre une zone centrale de nécrose coagulée, entourée par une zone périphérique ou marge. Cette marge est une zone dans laquelle la destruction cellulaire peut être initialement incomplète. Au-delà de cette

marge, le tissu est une zone non gelée mais hypothermique. L'étude histologique réalisée après décongélation révèle une couronne d'hyperhémie entourant la zone d'ablation. Cette couronne correspond au rehaussement périphérique visualisé en imagerie lors des premières évaluations post-ablation.

Immédiatement après la décongélation, la réparation tissulaire débute avec un afflux immédiat de cellules immunitaires, lymphocytes et macrophages, en réponse au relargage de cytokines par les cellules lésées.

Dans les jours suivants, la zone centrale devient œdémateuse et nécrotique.

Dans les semaines et mois suivants, la nécrose tissulaire est progressivement phagocytée et remplacée par un tissu cicatriciel fibreux et collagénique.

L'avantage de la cryoablation comparée aux techniques d'ablation par le chaud est la préservation de cette matrice collagénique. Après radiofréquence, la zone d'ablation est un tissu carbonisé, en ébullition, sans possibilité de réparation tissulaire à long terme.

2.3 La réponse immunitaire – perspective d'une cryoimmunothérapie

Quelques séries anecdotiques rapportant un effet abscopal après cryoablation de la tumeur primitive ont suscité l'intérêt pour la recherche d'une potentielle action immunitaire anti-tumorale (15). De nombreuses expériences chez l'animal ont confirmé l'existence d'une réponse immunitaire anti-tumorale, à médiation cellulaire (16). Elles ont retrouvé des taux élevés de cellules présentatrices d'antigènes tumoraux dans les organes lymphoïdes. Les cellules nécrosées libèrent des antigènes tumoraux et des cytokines proinflammatoires. Ces antigènes sont captés par les cellules dendritiques qui migrent vers les organes lymphoïdes pour activer les lymphocytes T. Néanmoins cette réponse n'est pas suffisamment forte pour induire un contrôle de la maladie métastatique. Mais elle pourrait être augmentée par les traitements d'immunothérapie anticancéreuse que sont les inhibiteurs des checkpoints. C'est une voie thérapeutique prometteuse dans de nombreux cancers (17).

2.4 Paramètres techniques influençant la destruction cellulaire

Quatre principaux facteurs influençant le degré de dommage tissulaire ressortent des études : la température, la vitesse de refroidissement, la vitesse de décongélation et la répétition de cycles de congélation-décongélation.

- La température

La température cible létale a longtemps été incertaine. Notamment il a été prouvé que certaines cellules tumorales sont plus sensibles à la congélation que des cellules normales (18). De nombreuses études in vitro, in vivo et chez l'animal ont finalement fait émerger une température cible de -40°C. Une certitude est que la formation de glace intracellulaire survient à partir de -40°C et qu'elle est létale pour la cellule (19). Une température de -40°C est donc considérée comme la cible à atteindre lors de la première phase de congélation (20). En effet la répétition d'un nouveau cycle de congélation associée aux effets de la décongélation assure une destruction cellulaire qui peut être initialement incomplète après un premier cycle.

- **La vitesse et durée de refroidissement**

Elle est encore débattue. Il semblerait qu'à partir de -50°C , la durée de congélation aurait peu d'influence, tandis qu'à -40°C la congélation nécessiterait d'être maintenue un peu plus longtemps pour aboutir à la destruction tissulaire.

Une vitesse de refroidissement élevée a prouvé son influence sur la mort cellulaire mais n'en est pas le facteur le plus déterminant. Des vitesses de refroidissement élevées ($50^{\circ}\text{C} / \text{min}$) sont retrouvées seulement au contact de la crysonde. Alors qu'à 1 cm, les vitesses peuvent chuter à une vitesse de $10^{\circ}\text{C} / \text{min}$ (21).

- **La vitesse de réchauffement**

C'est un important facteur influençant la destruction tissulaire. Plus le réchauffement est long et lent, plus les lésions cellulaires seront importantes du fait de la fusion de cristaux de glace et des effets osmotiques. Plusieurs études ont montré qu'il s'agit d'un facteur plus important que la vitesse de congélation (21). De plus la décongélation devrait être totale avant l'initiation d'un nouveau cycle de congélation.

- **La répétition de cycles de congélation-décongélation**

Elle assure une destruction tissulaire fiable et plus extensive (22). En effet la température au sein du volume congelé décroît de -40°C au centre du glaçon à 0°C à sa périphérie (figure 3). A la périphérie du glaçon où les températures sont comprises entre 0°C et -20°C , la mort cellulaire est inconstante après un seul cycle de congélation-décongélation, puisque seul le milieu extracellulaire est entièrement cristallisé. Un 2^{ème} cycle de congélation est donc requis pour élargir la destruction cellulaire à la périphérie du volume de glace et assurer des marges d'ablation d'au moins 5mm.



Figure 3 La température décroît de -40°C à 0°C du centre à la périphérie du glaçon. Entre 0°C et -20°C , après un seul cycle de congélation-décongélation, la mort cellulaire est inconstante. Un 2^{ème} cycle de congélation est donc requis pour assurer la destruction cellulaire complète dans le volume de glace et des marges d'au moins 5mm. Courtoisie Dr Xavier BUY.

3. Aspects pratiques

3.1 Contrôle per-opératoire de la zone d'ablation

3.1.1 Echographie

L'utilisation de l'échographie pour monitorer la phase de congélation a largement conduit au développement de la cryochirurgie viscérale notamment prostatique. Mais à l'heure actuelle, l'échographie n'est plus la technique de choix. En effet elle ne permet pas de contrôler l'extension de la glace en profondeur, car la surface de celle-ci réfléchit totalement les ultrasons (figure 4). De plus c'est une modalité technique peu voir non adaptée au traitement d'organes comme le rein, le poumon, l'os. Par ailleurs la zone de réflexion hyperéchogène ne correspond pas exactement à la limite de destruction tissulaire, qui se situe entre 4 à 10 mm en dedans.

Elle demeure toutefois utile à l'introduction des cryosondes ou lorsque la tumeur traitée présente des rapports étroits avec la peau, afin de contrôler la distance entre le glaçon et la surface cutanée.

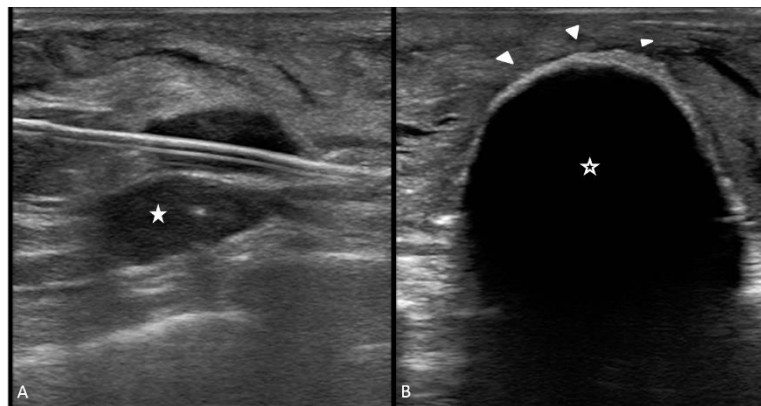


Figure 4 Echographie peropératoire. Introduction échoguidée d'une crysonde au sein de la lésion (étoile pleine, A). Aspect échographique de la boule glace (étoile vide, B), sa surface réfléchissant totalement les ultrasons (tête de flèche, B), son extension en profondeur ne peut être appréciée. Source : radiologie, Institut Bergonié, Bordeaux.

3.1.2 Imagerie en coupe

Le scanner et l'IRM permettent un contrôle complet du volume de la boule de glace et sont désormais les techniques de choix pour le guidage des thermoablations.

- Tomodensitométrie (TDM)

C'est la modalité d'imagerie la plus utilisée en pratique. Elle est bien plus accessible que l'IRM.

L'analyse tridimensionnelle préopératoire du volume tumoral permet de planifier le geste, en calculant le nombre, le type de cryosondes nécessaires et leur positionnement dans l'espace, en fonction du volume et de la forme tumorale.

Lors de la procédure, elle permet l'introduction des cryosondes, du fait d'une très bonne résolution spatiale. Son manque de résolution en contraste peut être pallié par l'injection intraveineuse de produit de contraste, apportant un rehaussement tumoral variable en fonction des lésions.

L'analyse de la proximité de structures anatomiques vulnérables adjacentes est également apportée par le guidage TDM et permet leur thermoprotection.

Enfin, contrairement à d'autres techniques de thermoablations, la zone d'ablation constituée par la boule de glace, est bien visualisée en TDM, sous la forme d'une masse hypodense mesurée à environ -40 UH, aux contours nets, bien distincte des tissus adjacents (Figure 5).

Le principal inconvénient de la TDM est son caractère irradiant. Cependant les doses reçues peuvent être réduites au maximum, équivalentes à celles d'un scanner injecté multiphasique.



Figure 5 Cryoablation percutanée guidée par TDM d'un angiome paravertébral. Le patient est en décubitus ventral lors de la procédure. Coupes axiales montrant les cryosondes au sein de la tumeur sous la forme d'images linéaires hyperdenses (A et B). Coupe coronale (C) montrant les aiguilles en place et la boule de glace bien différenciée des muscles adjacents, avec des contours nets (têtes de flèche blanche). Source : radiologie, Institut Bergonié, Bordeaux France.

- Imagerie par résonance magnétique (IRM)

C'est une modalité d'imagerie peu accessible pour les procédures interventionnelles. Les IRM dédiées interventionnelles sont très peu nombreuses en France et en Europe. De plus elles nécessitent du matériel interventionnel et anesthésique IRM-compatibles. Le grand avantage de l'IRM par rapport au scanner est sa haute résolution en contraste permettant une meilleure visualisation des limites précises de la tumeur et de celles du glaçon (figure 6).

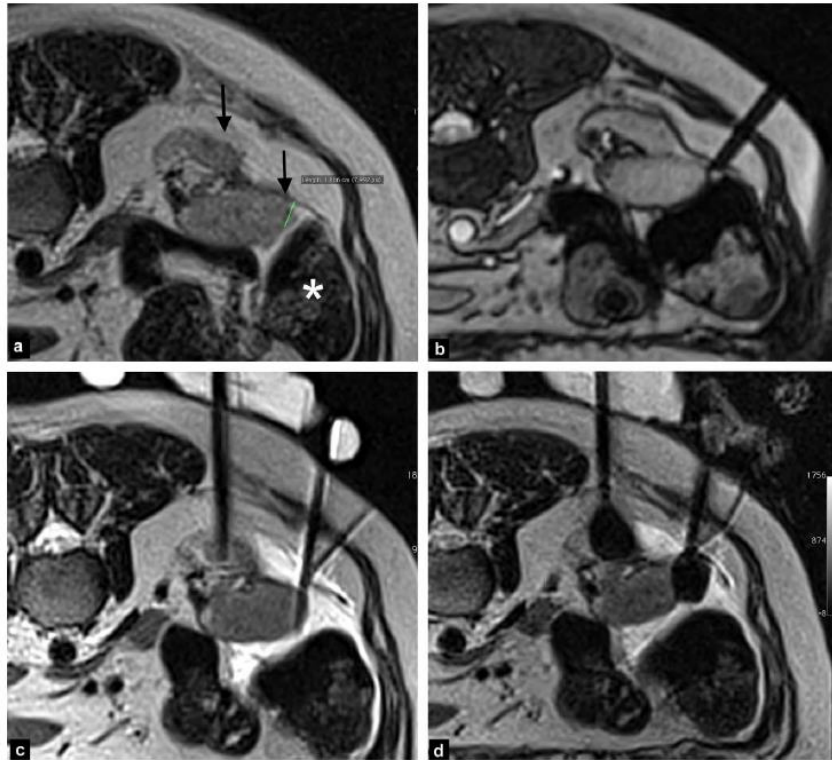


Figure 6 Cryoablation percutanée guidée par IRM de 2 tumeurs rénales récidivantes (flèches noires, a). On note la proximité de la tumeur la plus latérale avec le colon (astérisque, a). L'introduction d'une aiguille de 22 gauge entre le colon et le rein permet une hydrodissection au sérum physiologique, visible sous la forme d'un hypersignal T2 (c). Puis cryoablation des 2 tumeurs rénales, les deux glaçons étant visualisés sous la forme de 2 ovoïdes, vides de signal en T2 (d). Source : X.Buy et al., Journal de Radiologie 2011.

3.2 Matériel

Colonnes de gaz

L'argon et l'hélium sont stockés à haute pression dans des bonbonnes (300 bars pour l'argon et 200 bars pour l'hélium). Le dispositif de cryoablation se branche directement sur ces bonbonnes pour délivrer le gaz. Dans certains centres où la cryothérapie est très répandue, les colonnes de gaz sont intégrées dans les murs du bloc de radiologie interventionnelle.

Dispositif

Le système est un dispositif mobile sur lequel sont connectés les tuyaux conduisant les gaz depuis les bonbonnes et ceux conduisant les gaz jusqu'aux extrémités des cryosondes. Il possède un écran de commande permettant de réguler les puissances de débit des gaz.

Cryosondes

Il en existe différents types générant des formes et dimensions de boule de glace différentes. Dans notre étude, la sonde la plus couramment utilisée est l'IceRod® 17gauge (Galil-BTG®) car les tumeurs traitées étaient de gros volume. L'Icesphere® 17gauge (Galil-BTG®) a été la 2^{ème}

sonde la plus utilisée. L'IceRod® est la sonde qui produit la boule de glace la plus volumineuse et à la forme géométrique la plus adéquate. C'est un ovoïde de 58 mm de plus grand diamètre et 40 mm de plus petit diamètre selon les abaques du constructeur. Pour chaque type de sonde, le constructeur a établi des abaques des dimensions et isothermes de la boule de glace produite lors de tests en laboratoire (figure 7).

L'introduction des sondes est guidée par l'imagerie en coupe plus ou moins associée à l'échographie. Elles doivent être positionnées avec la configuration géométrique la plus adéquate pour couvrir l'ensemble de la tumeur. Lorsque plusieurs cryosondes sont nécessaires, elles sont espacées de 2cm et à 1 cm maximum des bords de la tumeur. En cas de large volume tumoral, des rangs de cryosondes sont disposés en « éventail croisé » pour augmenter la synergie des boules de glace.

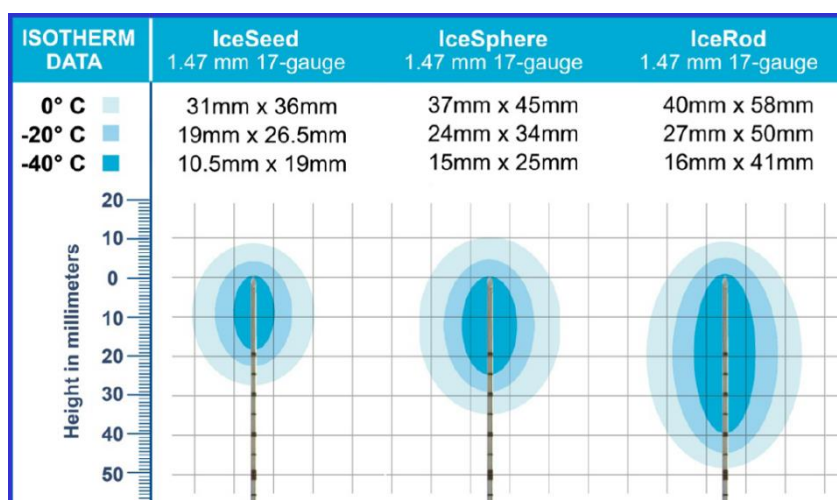


Figure 9 Présentations des formes et dimensions des boules de glace générées par 3 types de cryosondes différentes: IceSeed®, IceSphere®, Icerod® (la plus utilisée dans notre étude). Toutes les sondes sont miniaturisées au calibre de 17 gauge. Les données isothermiques renseignent sur les températures théoriques au sein de la boule de glace. Les températures augmentent du centre vers la périphérie avec un écart de -40°C à 0°C. Source : Galil-BTG®.

3.3 Techniques de thermoprotection

Alors que les thermoablations sont considérées comme des techniques mini-invasives, elles peuvent néanmoins être responsables de lésions thermiques sévères des structures anatomiques adjacentes vulnérables telles que les nerfs périphériques, la moelle, le tube digestif, le diaphragme et la peau. C'est pourquoi plusieurs techniques de thermoprotection ont été mises au point, variables en fonction des modalités de thermoablation et des organes traités. Elles sont soit passives, soit actives.

En cryoablation percutanée, les principales techniques utilisées sont la carbodissection, le thermocouple, les techniques de protection cutanées, les ballons d'interposition et la neurostimulation. Les isolants liquides doivent être évités en cryoablation car il existe un risque de congélation au contact de la boule de glace (23).

En pathologie musculo-squelettique, les structures adjacentes à protéger sont principalement la peau, les nerfs périphériques, la moelle dans les cas de lésions osseuses rachidiennes et le tube digestif dans les cas de sarcomes rétropéritonéaux et de tumeur de la paroi abdominale.

- La carbodissection

En 1986, Haaga et al. rapportent l'utilisation expérimentale de CO₂ pour déplacer des structures anatomiques lors de procédures interventionnelles pelviennes, rétropéritonéales et abdominales (24). Depuis le CO₂ est largement utilisé en thermoablation et de nombreux auteurs ont rapporté son utilité protectrice notamment en radiofréquence. En cryoablation, c'est le meilleur agent isolant.



Figure 12 Tumeur desmoïde de 8cm du creux poplité chez une patiente âgée de 44 ans. IRM préopératoire, en coupes axiales en séquence pondération T2 (A), T1FS après injection (B) et sagittales T1FS après injection (C). La tumeur présente un contact étroit avec le pédicule vasculonerveux poplité sur son versant latéral (flèche blanche). Cryoablation percutanée guidée par TDM avec 5 cryosondes (E), carbodissection (D, E) permettant d'isoler le nerf sciatique poplité (flèche jaune, F). Source : radiologie, Institut Bergonié, France.

C'est un gaz peu coûteux, non allergisant, et non néphrotoxique. Il est 20 fois plus soluble que l'oxygène. Il est réabsorbé et éliminé par voie respiratoire. C'est un excellent isolant thermique car il possède une conduction thermique moins importante que l'air et beaucoup moins importante que l'eau (25). L'air ambiant ne peut pas être utilisé comme agent de carbodissection, car beaucoup moins soluble que le CO₂, il peut provoquer des embolies gazeuses. Le CO₂ est injecté via une aiguille spinale de 22gauge placée au contact de l'organe que l'on désire isoler. Il ne peut pas être utilisé lors de procédures uniquement échoguidées à cause de l'artéfact de réverbération. En revanche, pour le guidage-TDM il produit un excellent contraste entre les structures à protéger et la zone d'ablation (figure 8). De plus il peut être associé à un thermocouple placé au contact de la structure à protéger. Ce dernier monitorise la température en continu et alerte en cas de température critique, indiquant la nécessité d'une nouvelle insufflation de CO₂ (25).

- **Le thermocouple**

C'est une technique de thermoprotection passive qui peut être utilisée pour n'importe quelle modalité thermoablatrice. Le thermocouple est inséré dans une aiguille coaxiale de 18 gauge au contact de la structure vulnérable et monitoré la température en continu. Des températures inférieures à 10°C peuvent être délétères pour les nerfs périphériques et la moelle épinière (26). A -20°C une neurapraxie temporaire survient et à -40°C les lésions neuronales sont irréversibles. Il est en général associé à d'autres techniques protectives, puisqu'il sert d'alarme pour guider ces dernières.

- **Les techniques de protection cutanées**

Elles sont d'autant plus importantes dans le traitement de lésions des tissus mous, souvent proches de la peau. L'application sur la peau d'un gant stérile rempli d'eau tiède-chaude, en regard de la boule de glace, a été systématiquement réalisée dans notre série. Lorsque la lésion présentait un rapport étroit avec la peau, avec une distance de moins d'1 cm, on réalisait une hydrodissection des tissus sous-cutanés à l'aide d'un sérum chaud pour prévenir les lésions thermiques cutanées. L'utilisation de l'échographie avec une sonde barrette à haute fréquence permet également de monitorer la distance entre la boule de glace et la surface cutanée.

- **La neurostimulation**

Lorsque la lésion à traiter est proche d'un nerf périphérique ou d'un plexus, il est intéressant de réaliser une sédation consciente plutôt qu'une anesthésie générale, pour demander au patient de maintenir une activité motrice dans le territoire innervé (ex : mouvements des doigts) ou de signaler une hypoesthésie débutante.

- **Les ballons d'interposition**

Ils n'ont pas été employés dans notre étude. En pratique c'est surtout dans les thermoablations hépatiques et rénales qu'ils sont utilisés, pour isoler le tube digestif (27).

4. Applications de la cryoablation percutanée (CP) en pathologies musculosquelettiques (28)

4.1 Tumeurs osseuses

4.1.1 Bénignes (29)

L'utilisation de la CP dans le traitement des ostéomes ostéoïdes et ostéoblastomes est en augmentation. Alors que le traitement le plus utilisé est la radiofréquence, deux séries ont montré l'efficacité de la CP des ostéomes ostéoïdes chez 6 enfants et 21 adultes (30,31).

Les hémangiomes vertébraux, lorsqu'ils sont agressifs et symptomatiques sont généralement traités par kyphoplastie et cimentoplastie. Même si la CP n'a jamais été rapportée, son utilité peut être justifiée lorsqu'il existe une importante extension paravertébrale.

Le kyste osseux anévrysmal vertébral est généralement traité par chirurgie. Quelques cas de kystes osseux anévrysmaux traités par CP sont rapportés dans la littérature (32). Elle apparaît

être la technique de choix, du fait du large volume tumoral, de l'atteinte typique du mur vertébral postérieur et de l'extension fréquente dans les parties molles (figure 9).

La boule de glace n'est pas bien visualisée dans l'os spongieux lorsqu'il existe une activité ostéoblastique lésionnelle importante. Elle est mieux visualisée dans les lésions osseuses kystiques ou lytiques. L'intérêt de la CP dans les tumeurs osseuses est surtout le traitement des extensions aux parties molles ou en cas de matériel métallique pouvant générer des brûlures électriques sévères en radiofréquence.

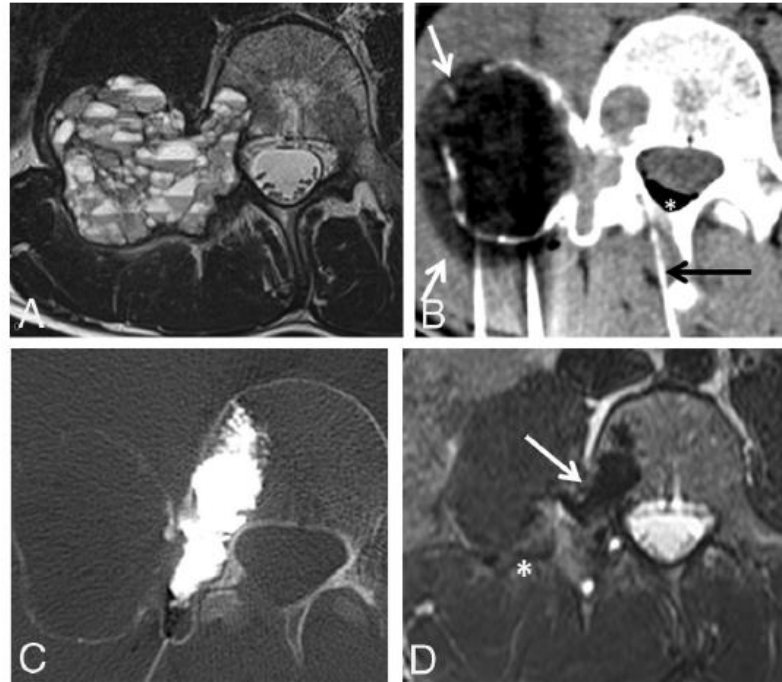


Figure 15 Kyste osseux anévrysmal de L4 chez un jeune homme de 17 ans. IRM coupe axiale en pondération T2 montrant la tumeur intéressant le pédicule transverse, le pédicule et la partie postérieure du corps vertébral de L4 ainsi que les multiples logettes contenant des niveaux liquide-liquide (A). Cryoablation percutanée guidée par scanner, avec une boule de glace hypodense bien contrastée (flèche blanche) et une carbodissection de l'espace épidual pour protéger les racines de la queue de cheval (flèche noire) (B). Réalisation dans le même temps d'une cimentoplastie du pédicule et du corps vertébral (C). IRM de contrôle à 3 mois, coupe axiale en pondération T2FS montrant une disparition quasi complète de la composante extraosseuse de la tumeur (astérisque) et le ciment vide de signal (flèche blanche) (D). Courtoisie : Pr GANGI.

4.1.2 Malignes

Le standard de traitement des tumeurs osseuses malignes primitives est la chirurgie. La CP est réservée pour les cas de lésions non opérables ou chez des patients âgés dans un but palliatif et antalgique.

Le traitement des métastases osseuses est l'application la plus courante de la CP en pathologie musculosquelettique. Elle présente l'avantage d'une faible morbidité comparée à la chirurgie. Néanmoins, elle ne permet pas la décompression neurologique et la fixation qu'offre la chirurgie. Mais elle peut être associée à la cimentoplastie pour augmenter la consolidation osseuse.

Comparativement à la radiothérapie, la CP offre l'avantage de pouvoir être répétée avec peu de limites, mais ne peut pas couvrir des volumes importants comme au niveau des os longs des membres.

Elle peut être réalisée à but antalgique ou à but de control tumoral avec un potentiel bénéfique oncologique chez les patients oligométastatiques. Dans un essai clinique multicentrique

prospectif évaluant le traitement par CP de 69 métastases osseuses, la CP a montré une palliation significative et prolongée des douleurs (33). Plusieurs auteurs ont rapporté un bénéfice oncologique au traitement local de métastases osseuses chez des patients sélectionnés. Deschamps et al, rapportent dans une série rétrospective de 89 patients ayant bénéficié de thermoablations de métastases osseuses, un taux de traitement complet à 1 an de 67 %, avec comme facteurs de bon pronostic le caractère oligométastatique, des lésions de moins de 2 cm sans érosion corticale (34). McMenomy et al, rapportent l'effet du traitement spécifique par CP d'oligométastases musculosquelettiques chez 52 patients, avec un contrôle local de 87 % pour une médiane de suivi de 21 mois (35).

Nous avons réalisé un traitement à visée antalgique d'un chordome sacré qui présentait une importante extension dans les parties molles adjacentes, avec un bénéfice sur la douleur.

4.2 Tumeurs des tissus mous

4.2.1 Bénignes

La CP des tumeurs desmoides extra-abdominales est une excellente alternative à la chirurgie et aux traitements systémiques, en cas de tumeurs progressives et symptomatiques, ce que nous rapportons dans notre étude. Plusieurs auteurs ont également rapporté sa faisabilité et sa faible morbidité, la plus large publiée à ce jour comprenant 18 patients (36,37).

D'autres types de tumeurs mésoenchymateuses bénignes telles que des myxomes et tumeurs myofibroblastiques peuvent bénéficier d'un traitement par CP.

Les anomalies vasculaires superficielles sont généralement traitées soit par chirurgie, soit par sclérothérapie percutanée, soit par embolisation artérielle. Récemment plusieurs auteurs ont rapporté l'utilité des thermoablations et notamment de la CP en traitement de seconde

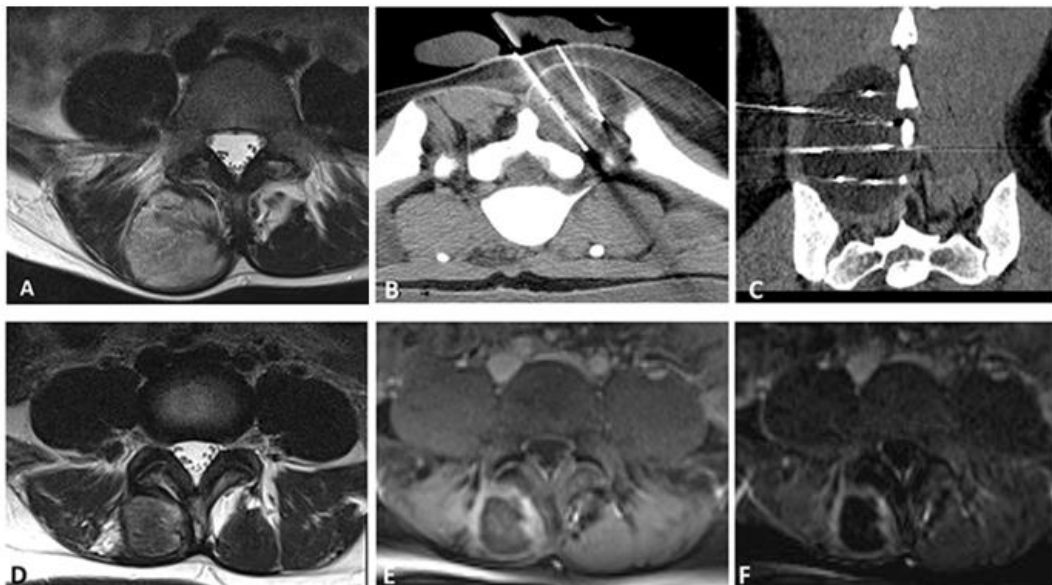


Figure 18 Hémangiome intramusculaire paravertébral de 9cm chez une patiente âgée de 37 ans. IRM en coupe axiale en séquence T2 montrant une tumeur bien circonscrite en signal T2 intermédiaire (A). Cryothérapie percutanée guidée par TDM, patiente en décubitus ventral, 7 cryosondes au sein de la tumeur, axiale (B) et reconstruction coronale (C) montrant la boule de glace aux contours bien limités. Contrôle IRM à 12 mois montrant la diminution progressive de la zone d'ablation avec un tissu central fibreux en T2 (D) et une couronne de rehaussement périphérique en T1FS après injection (E) avec soustraction (F).

intention de ces tumeurs vasculaires avec une excellente efficacité sur la douleur (figure 10) (38,39) .

4.2.2 Malignes

La CP peut avoir une place dans les rechutes locales des tumeurs malignes de tissus mous primitives ou dans les métastases des tissus mous de tout type histologique. Elle peut être à visée de contrôle local ou à visée palliative.

Littrup et al. ont rapporté une large série de 126 patients traités par cryoablation pour des métastases osseuses et des tissus mous de différentes néoplasies primitives parmi lesquelles 12 patients étaient porteurs de STM. Les résultats ne sont pas donnés pour chaque type histologique. Le taux de récurrence locale global était de 11% pour un suivi moyen de 11 mois. Les autres séries rapportées concernent les tumeurs desmoides traitées par cryoablation.

5. Avantages / inconvénients par rapport aux autres techniques de thermoablations (40,41)

5.1 Avantages

La zone d'ablation est aisément monitorée pendant la procédure par la TDM ou l'IRM, sans agent de contraste. Inversement la zone d'ablation créée par la radiofréquence ou les microondes est mal visualisée en TDM. Cette incertitude peut aboutir à des ablations plus ou moins complètes et à des lésions sévères de structures adjacentes.

La CP permet donc une ablation plus précise, avec des marges directement visualisées en perprocédure. Elle permet également un traitement plus sûr à l'égard des structures adjacentes vulnérables telles que les nerfs, la peau et le tube digestif. Des ballons d'interposition peuvent être utilisés, contrairement aux thermoablations par le chaud.

Un autre atout est la possibilité d'utiliser jusqu'à 25 cryosondes simultanément, générant une large boule de glace dont la taille peut atteindre jusqu'à 8cm de diamètre. La forme du glaçon peut également être modelée par l'utilisation de différents types de sondes.

Contrairement aux ablations par le chaud, la CP peut être réalisée sous sédation consciente car bien tolérée.

Les douleurs post-procédure semblent moins importantes après CP qu'après radiofréquence.

5.2 Inconvénients

Les temps de procédure sont plus longs en CP qu'avec d'autres techniques, du fait de la répétition de cycle de congélation-décongélation de 10min-10min (40).

En cas de large volume tumoral, les sondes nécessitent d'être remplacées plusieurs fois pour couvrir le volume.

La CP procure un effet coagulant moins important que les thermoablations par le chaud, avec un risque hémorragique plus important notamment chez les patients cirrhotiques.

Une complication rare de la CP est le phénomène de choc cryogénique correspondant à une défaillance multiviscérale, associée à une coagulation intravasculaire disséminée, pouvant aboutir au décès. Il a été rapporté chez 21 patients sur 2173 (1%) traités par CP hépatique avec 6 décès secondaires (42).

Enfin, le coût de la CP est élevé, d'autant plus que plusieurs cryosondes peuvent être nécessaires pour un traitement complet.

Les dispositifs de CP sont moins répandus que les dispositifs de radiofréquence ou microondes.

6. Suivi en imagerie après cryoablation de tumeurs des tissus mous

L'imagerie doit être la plus informative possible car elle remplace l'examen anatomopathologique pour évaluer le caractère complet du traitement local. Le suivi est généralement réalisé par IRM, modalité offrant la meilleure résolution en contraste pour permettre d'objectiver un résidu ou une récurrence tumorale locale. Il doit être réalisé par un radiologue familier avec les caractéristiques de l'imagerie post-interventionnelle.

A ce jour aucune étude n'est publiée dans la littérature sur les aspects en imagerie post cryoablation de tumeurs des tissus mous. La majorité des connaissances provient de la cryoablation percutanée des néoplasies rénales (43–45).

Alors que les critères RECIST sont fréquemment utilisés dans l'évaluation de la réponse tumorale à de nombreux traitements systémiques, il n'y a pas de critères standardisés pour l'évaluation tumorale après thermoablation. Les critères RECIST modifiés (mRECIST) s'adressent à l'évaluation post-chimioembolisation des CHC (46). Ils intègrent en plus de la taille tumorale, la mesure de la portion viable à la phase artérielle.

6.1 Aspect de la zone d'ablation à la première imagerie de contrôle

La 1^{ère} IRM constitue l'examen de référence (baseline) pour les évaluations ultérieures. En effet, la zone d'ablation apparaît généralement plus large que la lésion tumorale initiale, du fait des marges d'ablation de 5 à 10 mm prises par l'opérateur.

L'injection de produit de contraste est indispensable pour identifier formellement un résidu et des séquences dynamiques (phases artérielle, veineuse et tardive) avec saturation du signal de la graisse doivent être réalisées (figure 11). Les séquences de soustraction sont également indispensables car la zone d'ablation apparaît fréquemment hyperintense en T1, ce qui peut rendre la reconnaissance d'une prise de contraste difficile.

La zone centrale apparaît typiquement en hypersignal T1 spontané, iso-hypersignal T2, non rehaussée après injection, correspondant à de la nécrose hémorragique. Cette zone centrale est classiquement circonscrite par une fine couronne de rehaussement périphérique, correspondant à la réaction inflammatoire physiologique secondaire à l'agression thermique.

6.2 Résidu tumoral

Garnon et al. définissent l'échec primaire par la persistance d'un résidu tumoral local après ablation (44). Ahmed et al. définissent le résidu tumoral local comme la présence de foci de rehaussement sur la 1^{ère} IRM injectée post ablation (45). Il convient de différencier les prises de contraste inflammatoires périphériques post-thérapeutiques physiologiques qui sont classiquement fines, symétriques et concentriques, d'une prise de contraste tumorale, qui est généralement plus irrégulière, focale et nodulaire. Le reliquat tumoral est typiquement observé sur les berges de la zone d'ablation (figure 11).

Il existe des situations où la première imagerie de contrôle est douteuse quant à l'existence d'un reliquat tumoral viable. Le contrôle suivant permet le plus souvent de conclure sur la qualité du traitement complet ou non. Les prises de contraste tumorales restent stables ou augmentent de taille lors du suivi. La relecture des images perprocédures peut permettre de corréler la prise de contraste suspecte sur l'imagerie de contrôle avec une insuffisance de couverture focale par la glace.

Dans certains cas, il peut exister des prises de contraste pseudo-tumorales vraisemblablement en rapport avec des granulomes inflammatoires.

La plupart des auteurs ne recommandent pas l'utilisation systématique de biopsie pour confirmer le résidu. L'imagerie est le plus souvent suffisante pour poser le diagnostic et décider de la suite thérapeutique à donner.

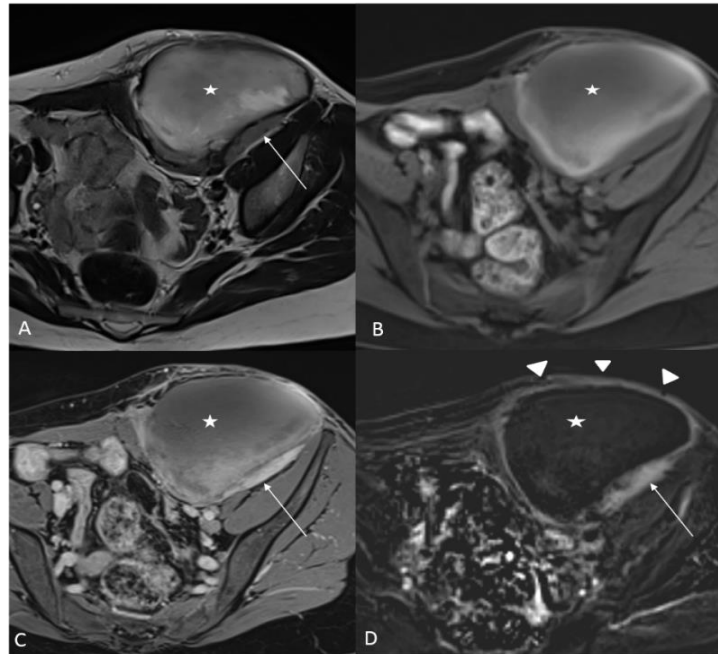


Figure 19 Aspect IRM après cryoablation percutanée d'une tumeur desmoïde de 11 cm de la paroi abdominale chez une femme de 32 ans. La zone d'ablation (étoile) apparaît en hypersignal T2 hétérogène (A), hypersignal T1 spontané (B), avec une prise de contraste périphérique inflammatoire physiologique (tête de flèche, D). Du fait de l'hypersignal T1 spontané, les séquences T1FS après injection sont d'interprétation difficile (C) et les séquences de soustraction sont indispensables (D). Mise en évidence d'un résidu tumoral à la partie postérieure de la zone d'ablation (flèche), volontairement non traité du fait de la proximité du nerf crural, en signal T2 intermédiaire (A), et un rehaussement focal, épais, irrégulier (C et D) bien différencié du rehaussement physiologique (tête de flèche).

6.3 Aspect de la zone d'ablation au cours des contrôles d'imagerie successifs

Il n'y a pas de consensus sur le rythme de surveillance, qui dépend surtout du type tumoral (bénin/malin).

On observe une involution progressive de la zone d'ablation, qui reflète le processus de résorption de la nécrose et de cicatrisation et non pas la réponse tumorale elle-même (figure

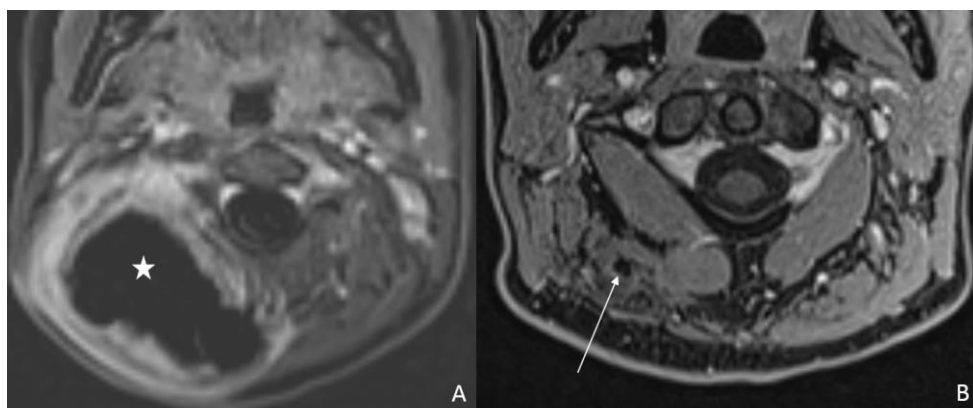


Figure 22 Aspect IRM post cryoablation d'une tumeur desmoïde de 6 cm du cou chez une jeune fille de 14 ans. 1^{ère} IRM de contrôle montrant la zone d'ablation (étoile) avec une couronne périphérique inflammatoire (A). IRM de contrôle à 12 mois montrant une involution complète de la zone d'ablation avec cicatrice résiduelle musculaire (flèche, B).

12). De ce fait, une absence de diminution ou une diminution de taille minimale de la zone d'ablation n'est pas synonyme d'échec thérapeutique (43). C'est pourquoi les critères RECIST ne s'appliquent pas à l'évaluation de la réponse tumorale post thermoablation. La couronne de rehaussement périphérique initialement observée régresse progressivement au fil des imageries successives mais peut persister longtemps (47).

6.4 Progression tumorale locale

Elle est définie selon Ahmed et al. comme l'apparition de foci tumoraux après au moins une IRM injectée ayant démontré l'absence de résidu tumoral viable (45). Les foci tumoraux sont fréquemment situés en périphérie de la zone d'ablation. Ils présentent un signal en T2 différent de celui de la zone d'ablation et identique ou proche de celui de la tumeur initiale (figure 13). Après injection, la prise de contraste est souvent d'aspect nodulaire, focale, au temps artériel ou veineux en fonction des caractéristiques de la tumeur initiale.

Une augmentation progressive de la taille de la zone d'ablation par rapport au contrôle initial peut également faire suspecter une progression tumorale et un échec de traitement, mais il n'y a pas de critère de seuil d'augmentation établi dans la littérature.

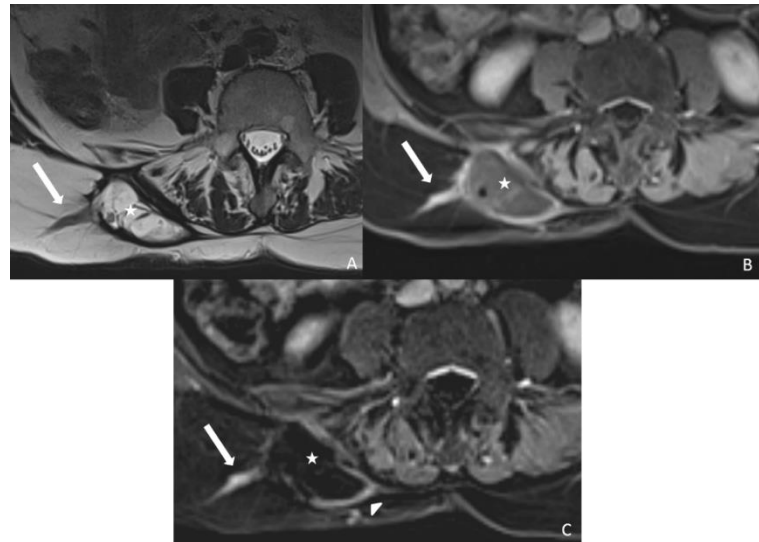


Figure 25 Aspect IRM d'une progression tumorale locale 12 mois après cryoablation percutanée d'une tumeur desmoïde paravertébrale lombaire chez une femme de 72 ans. La zone d'ablation (étoile) apparaît en hypersignal T2 (A), avec persistance d'un rehaussement périphérique inflammatoire fin sur les séquences T1FS injectées (B) et avec soustraction (tête de flèche, C). Mise en évidence d'un spicule à la périphérie de la zone d'ablation (flèche) en signal T2 intermédiaire, rehaussé après injection (B, C) suspect de progression locale.

L'imagerie d'évaluation post thermoablation donne des informations relativement limitées sur le succès technique de l'ablation, puisque seul un résidu tumoral macroscopique peut être identifié (43). La corrélation radio-histologique du succès technique post-ablation n'est pas bien validée dans les thermoablations rénales. Néanmoins elle apparaît fiable après cryoablation. En effet, dans une série de 109 lésions rénales traitées par radiofréquence et 192 lésions rénales traitées par cryoablation, suivies par imagerie (scanner ou IRM) et biopsie à 6 mois, Weight et al. retrouvaient une excellente corrélation radio-histologique après cryoablation et à l'opposé une faible corrélation après radiofréquence (48).

Références

1. Gage AA. History of cryosurgery. *Semin Surg Oncol*. 1998 Mar;14(2):99–109.
2. Allington HV. Liquid nitrogen in the treatment of skin diseases. *Calif Med*. 1950 Mar;72(3):153–5.
3. Cooper IS. CRYOBIOLOGY AS VIEWED BY THE SURGEON. *Cryobiology*. 1964 Oct;51:44–51.
4. Garamy G. Engineering aspects of cryosurgical instruments employing liquid nitrogen. *Int Ophthalmol Clin*. 1967;7(2):283–308.
5. Copper IS. Cryogenic surgery: a new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissues. *N Engl J Med*. 1963 Apr 4;268:743–9.
6. Stellar S, Cooper IS. Mortality and morbidity in cryothalamectomy for parkinsonism. A statistical study of 2868 consecutive operations. *J Neurosurg*. 1968 May;28(5):459–67.
7. Soanes WA, Gonder MJ. Cryosurgery in benign and malignant diseases of the prostate. *Int Surg*. 1969 Feb;51(2):104–16.
8. Yantorno C, Soanes WA, Gonder MJ, Shulman S. Studies in cryo-immunology. I. The production of antibodies to urogenital tissue in consequence of freezing treatment. *Immunology*. 1967 Apr;12(4):395–410.
9. Soanes WA, Ablin RJ, Gonder MJ. Remission of metastatic lesions following cryosurgery in prostatic cancer: immunologic considerations. *J Urol*. 1970 Jul;104(1):154–9.
10. Hewitt PM, Zhao J, Akhter J, Morris DL. A comparative laboratory study of liquid nitrogen and argon gas cryosurgery systems. *Cryobiology*. 1997 Dec;35(4):303–8.
11. Rewcastle JC, Sandison GA, Saliken JC, Donnelly BJ, McKinnon JG. Considerations during clinical operation of two commercially available cryomachines. *J Surg Oncol*. 1999 Jun;71(2):106–11.
12. Buy X, Lang H, Garnon J, Gangi A. [Percutaneous ablation of renal tumors: radiofrequency ablation or cryoablation?]. *J Radiol*. 2011 Sep;92(9):774–88.
13. Theodorescu D. Cancer Cryotherapy: Evolution and Biology. *Rev Urol*. 2004;6(Suppl 4):S9–19.
14. Baust JG, Gage AA, Bjerklund Johansen TE, Baust JM. Mechanisms of cryoablation: clinical consequences on malignant tumors. *Cryobiology*. 2014 Feb;68(1):1–11.
15. Sidana A. Cancer immunotherapy using tumor cryoablation. *Immunotherapy*. 2014;6(1):85–93.
16. den Brok MHMGM, Suttmuller RPM, van der Voort R, Bennink EJ, Figdor CG, Ruers TJM, et al. In situ tumor ablation creates an antigen source for the generation of antitumor immunity. *Cancer Res*. 2004 Jun 1;64(11):4024–9.
17. Ngwa W, Irabor OC, Schoenfeld JD, Hesser J, Demaria S, Formenti SC. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nat Rev Cancer*. 2018 Feb 16;
18. Tatsutani K, Rubinsky B, Onik G, Dahiya R. Effect of thermal variables on frozen human primary prostatic adenocarcinoma cells. *Urology*. 1996 Sep;48(3):441–7.
19. Gage AA, Baust JM, Baust JG. Experimental Cryosurgery Investigations In Vivo. *Cryobiology*. 2009 Dec;59(3):229.

20. Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*. 1998 Nov;37(3):171–86.
21. Gage AA, Guest K, Montes M, Caruana JA, Whalen DA. Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery. *Cryobiology*. 1985 Apr;22(2):175–82.
22. Gill W, Fraser J, Carter DC. Repeated freeze-thaw cycles in cryosurgery. *Nature*. 1968 Jul 27;219(5152):410–3.
23. Gangi A, Tsoumakidou G, Buy X, Quoix E. Quality Improvement Guidelines for Bone Tumour Management. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Aug;33(4):706–13.
24. Haaga JR, Beale SM. Use of CO₂ to move structures as an aid to percutaneous procedures. *Radiology*. 1986 Dec;161(3):829–30.
25. Buy X, Tok C-H, Szwarc D, Bierry G, Gangi A. Thermal protection during percutaneous thermal ablation procedures: interest of carbon dioxide dissection and temperature monitoring. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009 May;32(3):529–34.
26. Filippiadis DK, Tutton S, Mazioti A, Kelekis A. Percutaneous image-guided ablation of bone and soft tissue tumours: a review of available techniques and protective measures. *Insights Imaging*. 2014 May 17;5(3):339–46.
27. Kam AW, Littrup PJ, Walther MM, Hvizda J, Wood BJ. Thermal Protection during Percutaneous Thermal Ablation of Renal Cell Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2004 Jul;15(7):753–8.
28. Rose PS, Morris JM. Cryosurgery/cryoablation in musculoskeletal neoplasms: history and state of the art. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2015 Oct 27;8(4):353–60.
29. Tomasian A, Wallace AN, Jennings JW. Benign Spine Lesions: Advances in Techniques for Minimally Invasive Percutaneous Treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 May;38(5):852–61.
30. Wu B, Xiao Y-Y, Zhang X, Zhao L, Carrino JA. CT-guided percutaneous cryoablation of osteoid osteoma in children: an initial study. *Skeletal Radiol*. 2011 Oct;40(10):1303–10.
31. Santiago E, Pauly V, Brun G, Guenoun D, Champsaur P, Le Corroller T. Percutaneous cryoablation for the treatment of osteoid osteoma in the adult population. *Eur Radiol*. 2018 Jan 2;
32. Tsoumakidou G, Too CW, Garnon J, Steib J-P, Gangi A. Treatment of a spinal aneurysmal bone cyst using combined image-guided cryoablation and cementoplasty. *Skeletal Radiol*. 2015 Feb;44(2):285–9.
33. Callstrom MR, Dupuy DE, Solomon SB, Beres RA, Littrup PJ, Davis KW, et al. Percutaneous image-guided cryoablation of painful metastases involving bone: multicenter trial. *Cancer*. 2013 Mar 1;119(5):1033–41.
34. Deschamps F, Farouil G, Ternes N, Gaudin A, Hakime A, Tselikas L, et al. Thermal ablation techniques: a curative treatment of bone metastases in selected patients? *Eur Radiol*. 2014 Aug;24(8):1971–80.
35. McMenomy BP, Kurup AN, Johnson GB, Carter RE, McWilliams RR, Markovic SN, et al. Percutaneous cryoablation of musculoskeletal oligometastatic disease for complete remission. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2013 Feb;24(2):207–13.

36. Havez M, Lipa N, Al-Ammari S, Kind M, Stoeckle E, Italiano A, et al. Percutaneous image-guided cryoablation in inoperable extra-abdominal desmoid tumors: a study of tolerability and efficacy. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014 Dec;37(6):1500–6.
37. Schmitz JJ, Schmit GD, Atwell TD, Callstrom MR, Kurup AN, Weisbrod AJ, et al. Percutaneous Cryoablation of Extraabdominal Desmoid Tumors: A 10-Year Experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Jul;207(1):190–5.
38. Cornelis F, Neuville A, Labrèze C, Kind M, Bui B, Midy D, et al. Percutaneous cryotherapy of vascular malformation: initial experience. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013 Jun;36(3):853–6.
39. Thompson SM, Callstrom MR, McKusick MA, Woodrum DA. Initial Results of Image-Guided Percutaneous Ablation as Second-Line Treatment for Symptomatic Vascular Anomalies. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015 Oct;38(5):1171–8.
40. Callstrom MR, Kurup AN. Percutaneous ablation for bone and soft tissue metastases--why cryoablation? *Skeletal Radiol*. 2009 Sep;38(9):835–9.
41. Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, Lee FT, Brace CL. Percutaneous Tumor Ablation Tools: Microwave, Radiofrequency, or Cryoablation—What Should You Use and Why? *Radiographics*. 2014 Sep;34(5):1344–62.
42. Seifert JK, Morris DL. World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy. *World J Surg*. 1999 Feb;23(2):109–13; discussion 113–114.
43. Kawamoto S, Solomon SB, Bluemke DA, Fishman EK. Computed tomography and magnetic resonance imaging appearance of renal neoplasms after radiofrequency ablation and cryoablation. *Semin Ultrasound CT MR*. 2009 Apr;30(2):67–77.
44. Garnon J, Tricard T, Cazzato RL, Cathelineau X, Gangi A, Lang H. [Percutaneous renal ablation: Pre-, per-, post-interventional evaluation modalities and adapted management]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. 2017 Nov;27(15):971–93.
45. Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, Breen DJ, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria--a 10-year update. *Radiology*. 2014 Oct;273(1):241–60.
46. Lencioni R. New data supporting modified RECIST (mRECIST) for Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2013 Mar 15;19(6):1312–4.
47. Stein AJ, Mayes JM, Mouraviev V, Chen VH, Nelson RC, Polascik TJ. Persistent contrast enhancement several months after laparoscopic cryoablation of the small renal mass may not indicate recurrent tumor. *J Endourol*. 2008 Nov;22(11):2433–9.
48. Weight CJ, Kaouk JH, Hegarty NJ, Remer EM, O'Malley CM, Lane BR, et al. Correlation of radiographic imaging and histopathology following cryoablation and radio frequency ablation for renal tumors. *J Urol*. 2008 Apr;179(4):1277–81; discussion 1281–1283.

IV. Annexe 2

GENERALITES SUR LES TUMEURS DESMOIDES

1. Définition et historique

Les tumeurs desmoides (TD) sont une entité néoplasique bénigne se développant le long des fascias ou aponévroses musculaires profondes.

En Amérique du Nord, elles sont souvent retrouvées sous le terme de « fibromatose agressive ».

Le terme desmoïde provient du mot grec ancien « desmos » qui signifie « lien », désignant une structure à l'apparence tendineuse. Il a été employé pour la première fois en 1838 par l'anatomiste allemand Johannes Müller (1).

Les TD sont identifiées depuis le XIX^{ème} siècle. En 1832, le chirurgien de Glasgow John MacFarlane décrit cette entité pour la première fois dans la littérature anglaise (2).

Les TD ont été initialement observées dans les muscles de la paroi abdominale de jeunes femmes en âge de procréer, souvent dans le post-partum (3,4).

En 1948, Arthur Purdy Stout classe les fibrosarcomes dans lequel il inclut les TD. Il les classe dans le sous-groupe des tumeurs fibreuses, au même titre que les fibromatoses palmaires et plantaires (5). Il rapporte justement leur absence de propension à métastaser (5).

2. Epidémiologie

Ce sont des tumeurs excessivement rares dont l'incidence est possiblement sous-estimée par l'existence de cas asymptomatiques non diagnostiqués.

En 2015, van Broekhoven et al. publient dans une étude rétrospective sur 1134 cas de TD du registre d'anatomopathologie de Hollande, une incidence de 2.10 à 5.36 nouveaux cas par million par an entre 1993 et 2013 (6). Ceci est concordant avec les autres données de la littérature et notamment avec la première étude ayant estimé en 1982 l'incidence de cette pathologie, dans la population Finnoise, comprise entre 2.4 et 4.3 nouveaux cas par an par million d'habitants (7). En France, dans une étude rétrospective, le nombre de cas diagnostiqués en 2013 était de 273 (8).

2.1 Forme sporadique

Les TD surviennent de manière prédominante chez des femmes jeunes en âge de procréer avec un âge médian au diagnostic d'environ 35 ans (6). Le pic d'incidence se situe entre 30 et 40 ans. Néanmoins elles peuvent survenir à tous les âges, y compris dans la population pédiatrique où l'âge médian rapporté dans les deux plus grandes séries publiées (94 et 63 patients) est de 10-13 ans (9,10).

La répartition des sexes montre une prédominance féminine avec 70% de femmes et 30 % d'hommes (6,11-13).

Les TD surviennent de façon ubiquitaire, mais les sites anatomiques fréquemment retrouvés sont la paroi du tronc (la paroi abdominale), les extrémités (incluant les ceintures), la tête et le cou. Aucune prédominance ethnique n'est rapportée à ce jour dans la littérature.

2.2 Les Tumeurs desmoides associées à la Polypose adénomateuse familiale (PAF)

Les TD surviennent dans 7 à 15% des cas dans un contexte de Polypose adénomateuse familiale (PAF), constituant le Syndrome de Gardner (14,15). Si le risque de développer une TD dans la population générale est très faible, il est 800 fois plus élevé chez les patients affectés par ce syndrome.

Une étude rétrospective récente a comparé les caractéristiques et les traitements de TD sporadiques et associées à la PAF dans une population de 220 patients (15). Dans le groupe PAF, il n'y avait pas de prédominance de genre, les TD étaient diagnostiquées plus jeunes (31 ans), plus souvent localisées en intraabdominal (53%), de taille plus importante et souvent multifocales (figure 1). Les résections chirurgicales R0 étaient plus fréquentes dans le groupe sporadique. Le risque de récurrence après chirurgie et le risque de décès étaient plus élevés dans le groupe PAF.

Dans une large cohorte de 2260 patients atteints de PAF en France, au Danemark, en Finlande et en Hollande, l'intervalle médian entre la colectomie prophylactique et le diagnostic de TD était de 36 mois (16). Un antécédent familial de TD, une mutation APC située au-delà du codon 1444 et un antécédent de chirurgie (colectomie totale) étaient associés en analyse multivariée à un risque plus important de développer une TD.

Les TD sont souvent responsables d'une morbidité et mortalité importante chez ces patients, du fait des localisations intraabdominales.

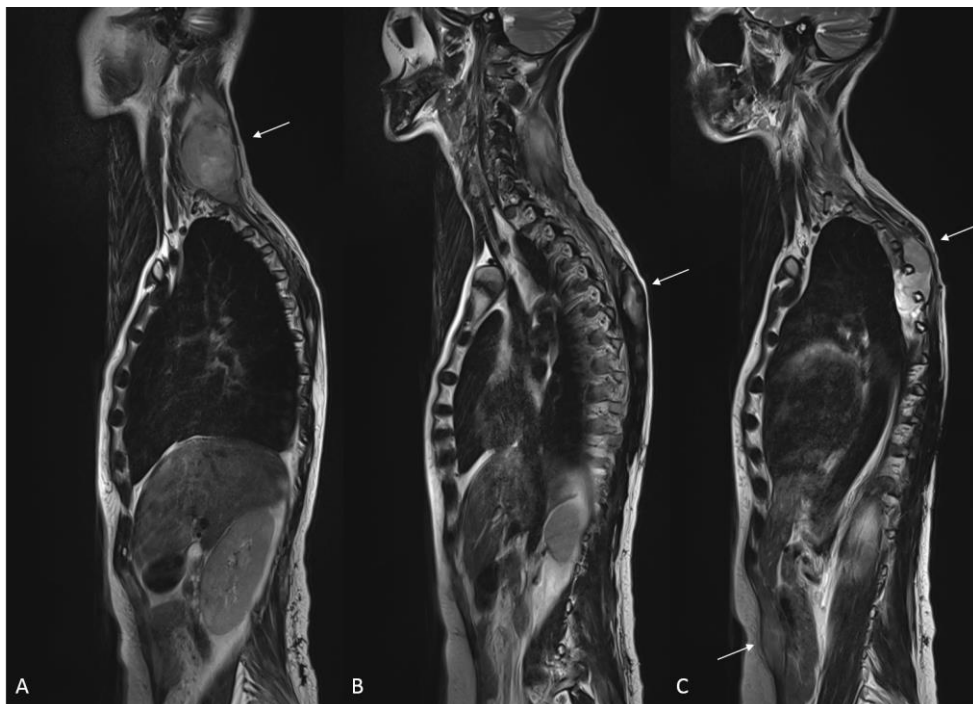


Figure 1 Tumeurs desmoides extraabdominales multifocales (flèches blanches), chez une patiente de 32 ans porteuse d'une PAF. IRM en séquence pondération T2, en coupes sagittales : localisations paravertébrale cervicale (A) et dorsale (B), avec infiltration de l'espace extrapleurale (C), et localisation à la paroi abdominale antérieure (C). Source : radiologie, Institut Bergonié, Bordeaux.

3. Anatomopathologie

Selon l'OMS, les TD sont classées dans la catégorie des tumeurs « de malignité intermédiaire, localement agressives ». Les tumeurs de cette catégorie sont infiltrantes avec un potentiel localement destructeur, sans propension évidente à métastaser (17). Elles sont caractérisées par des récives locales fréquentes en cas de résection incomplète.

La TD correspond à une prolifération fibroblastique clonale bénigne au sein d'un tissu conjonctif.

3.1 Histopathologie

3.1.1 Macroscopie

Ces tumeurs sont fermes, avec une sensation « de gravier » à la section.

A la section, la surface tumorale présente un aspect blanc brillant, grossièrement trabéculé, pouvant mimer un tissu cicatriciel. La plupart mesurent entre 5 et 10 cm. L'apparence macroscopique correspond classiquement à une masse. Des extensions infiltrantes avec un aspect tentaculaire sont fréquemment observées en bordure de la masse (figure 2).

3.1.2 Microscopie

Typiquement ces lésions sont peu circonscrites, infiltrant le tissu adjacent. Elles sont caractérisées par une prolifération de longues et fines cellules fusiformes (fibroblastes et myofibroblastes), d'apparence homogène, sur un stroma collagénique, avec un nombre variable de vaisseaux (figure 2). Des remaniements myxoïdes peuvent être aussi observés. Les diagnostics différentiels évoqués sont principalement les tissus cicatriciels, et d'autres lésions fibroblastiques pouvant être difficiles à distinguer, telles que la fasciite nodulaire, la tumeur fibreuse solitaire et le sarcome fibromyxoïde de bas grade.

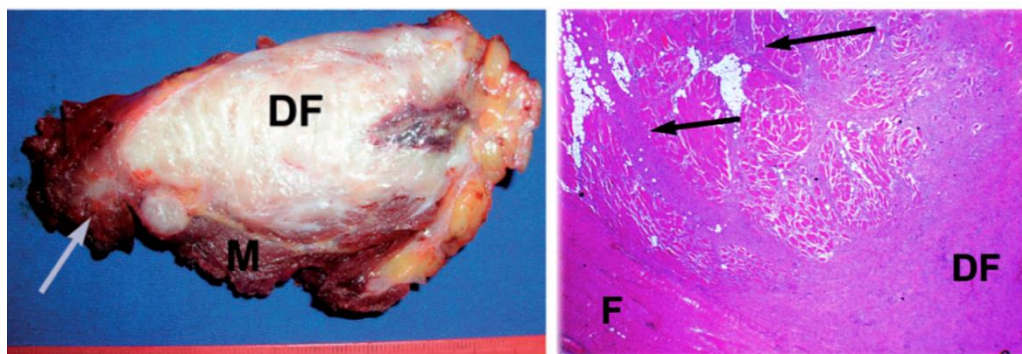


Figure 2 Aspect macroscopique et microscopique d'une tumeur desmoïde (DF) développée au dépend d'un fascia profond (F). On note l'infiltration en doigt de gant (flèches blanche et noires), au sein du muscle (M).
Source : Kasper et al., ESMO, Annals of Oncology, 2017.

3.2 Biologie moléculaire

Environ 85 à 90% des TD arborent des mutations de l'exon 3 du gène *CTNNB1* avec pour conséquence une accumulation nucléaire de la protéine β caténine. Cette accumulation conduit à l'expression d'oncogènes cibles, notamment *MYC* et *CCND1*.

La recherche de mutations du gène *CTNNB1* est un outil diagnostique spécifique, particulièrement utile dans les cas de diagnostic différentiel difficile (18). En effet si l'accumulation nucléaire de β caténine peut être observée dans d'autres tumeurs des tissus mous, les mutations activatrices de *CTNNB1* sont spécifiques des TD (19).

Les tumeurs non mutées pour la β caténine, doivent faire rechercher des éléments en faveur d'une PAF à l'examen clinique ou dans les antécédents familiaux du patient. A l'opposé, la présence d'une mutation *CTNNB1* écarte la possibilité d'une TD associée à une PAF. En effet les mutations *CTNNB1* et *APC* sont mutuellement exclusives, ce qui a été rapporté dans une série pédiatrique de 44 cas de TD (20).

Les mutations β caténine les plus fréquemment rencontrées sont T41A (50%), S45F (25%) et S45P (9%). D'autres mutations et délétions sont retrouvées beaucoup plus rarement.

4. Etiologie

En dehors des syndromes familiaux de Gardner, l'étiologie des TD sporadiques est inconnue. Des facteurs hormonaux sont classiquement rapportés dans la littérature du fait d'une nette prédominance féminine (21). Les TD sporadiques se développent majoritairement chez des femmes jeunes en période d'activité génitale ou fréquemment dans le post-partum. Des hypothèses de modifications hormonales lors de la grossesse/post-partum et du facteur traumatique généré par l'écartement des muscles grand droits lors de la césarienne ont été rapportées (5).

Un antécédent de traumatisme ou de chirurgie dans l'aire de la tumeur sont également classiquement cités dans la littérature. Néanmoins Salas et al. ont rapporté dans une série de 426 TD, un antécédent de grossesse en cours ou récente dans seulement 7.7% et de chirurgie ou de traumatisme dans l'aire de la tumeur dans respectivement 8.4% et 3.9% (11).

5. Aspect en imagerie

Les modalités techniques les plus employées sont le scanner et l'IRM.

Les caractéristiques en imagerie, particulièrement en IRM reflètent les différentes composantes histologiques de la tumeur : des cellules fusiformes, un stroma collagénique et une matrice myxoïde dans certains cas.

- Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Les TD extraabdominales sont mieux caractérisées en IRM qu'en scanner du fait d'une meilleure résolution en contraste. L'IRM présente également l'avantage d'être non irradiante.

Les TD apparaissent soit sous la forme d'une masse ovoïde aux contours bien limités, soit d'aspect lobulé, soit au contraire sous la forme d'une infiltration mal limitée avec un aspect de flammèches ou *flame sign* (figure 3).

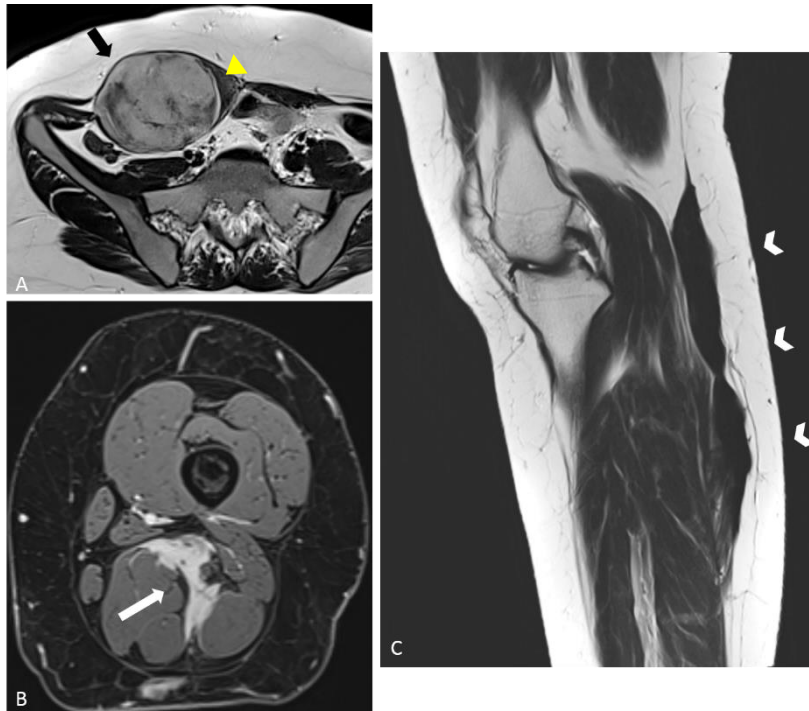


Figure 3 Différentes présentations morphologiques et de signal des tumeurs desmoides. IRM en séquence pondération T2 : masse bien limitée, en hypersignal T2, enchâssée dans la paroi abdominale chez une jeune femme de 26 ans (flèche noire, A). On note la présence d'un liseré graisseux qui circonscrit la tumeur sur son versant médial ou *split fat sign* (tête de flèche jaune, A). IRM en séquence pondération T1FS après injection : tumeur desmoïde infiltrante, mal limitée, rehaussée de manière intense, développée en intermusculaire, dans le compartiment des ischiojambiers chez une jeune femme de 33 ans (flèche blanche, B). On note l'aspect en flammèches, ou *flame sign*. IRM en séquence pondération T2 : tumeur desmoïde d'aspect macrolobulé, en franc hyposignal T2, en faveur d'une paucicellularité et d'une composante majoritairement fibreuse, s'infiltrant le long du fascia superficiel du compartiment postérieur de la jambe chez la même patiente de 33 ans (tête de flèche blanche, C). Source : radiologie, Institut Bergonié, Bordeaux.

Elles sont soit solitaires, soit multifocales, notamment dans les Syndromes de Gardner. Elles peuvent être circonscrites par un liseré graisseux ou *split fat sign* (figure 3). Les compartiments dans lesquels elles peuvent se développer sont : superficiel sous-cutané, superficiel le long des fascias, ou profond intermusculaire le long des fascias (figure 4). Elles peuvent être confinées à leur compartiment d'origine mais également infiltrer les muscles adjacents (22). L'intensité de signal est corrélée à la proportion des différents contingents : cellulaire et collagénique. En terme de signal, l'aspect le plus habituel est un iso/hypersignal en T2 et isosignal en T1 par rapport aux muscles adjacents. Un faible signal en T2 témoigne d'une paucicellularité et d'une matrice collagénique dense (figure 3). A l'opposé un signal élevé en T2 reflète une composante cellulaire importante et/ou une matrice myxoïde (23,24). Des bandes tissulaires, en hyposignal T1 et T2, non rehaussées après injection, ou *band sign*, sont classiquement décrites dans la littérature, correspondant en histologie à un stroma collagénique dense (figure 5). Après injection, le degré de rehaussement est variable, d'absent à intense en fonction du contingent cellulaire et de la vascularisation tumorale.

Peu de données sont disponibles à l'heure actuelle sur l'apport de l'IRM multiparamétrique incluant la diffusion et les séquences dynamiques après injections. Khanna et al. ont récemment rapporté les résultats de l'IRM multiparamétrique dans la caractérisation des TD sur une série de 24 patients (25). Le coefficient apparent de diffusion (ADC) était plus élevé dans le groupe TD (1.72) que dans le groupe

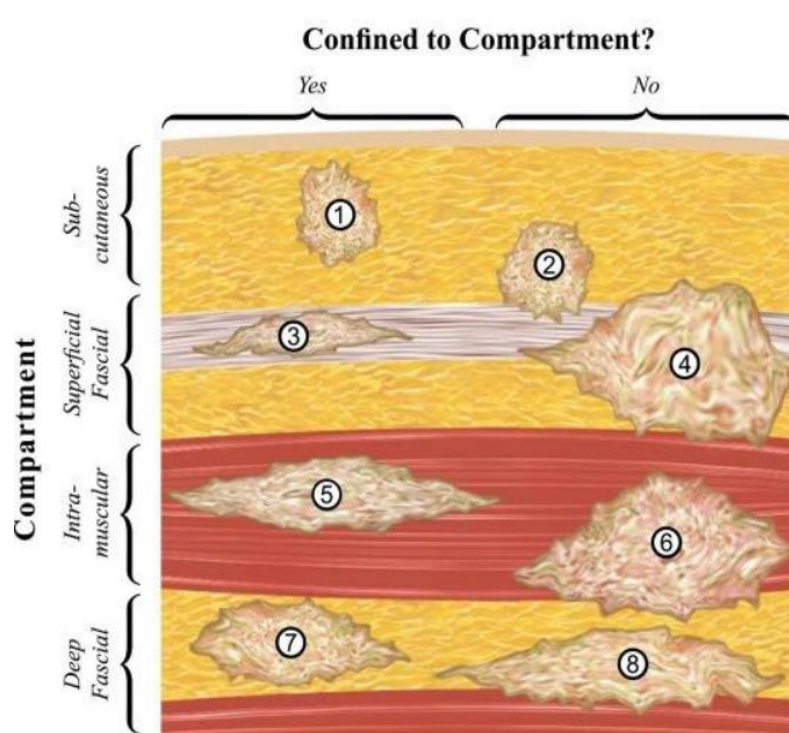


Figure 4 Les Tumeurs desmoides se développent habituellement le long des fascias intermusculaires profonds (7,8), mais peuvent également infiltrer d'autres compartiments : superficiel sous-cutané (1), superficiel le long des fascias (3, 4), profond le long des fascias intramusculaires (5,6). Elles peuvent être confinées à leur compartiment d'origine (1, 3, 5, 7) ou au contraire infiltrer d'autres compartiments (2,4,6,8). Source : Kamali et al., the British journal of Radiology, 2016

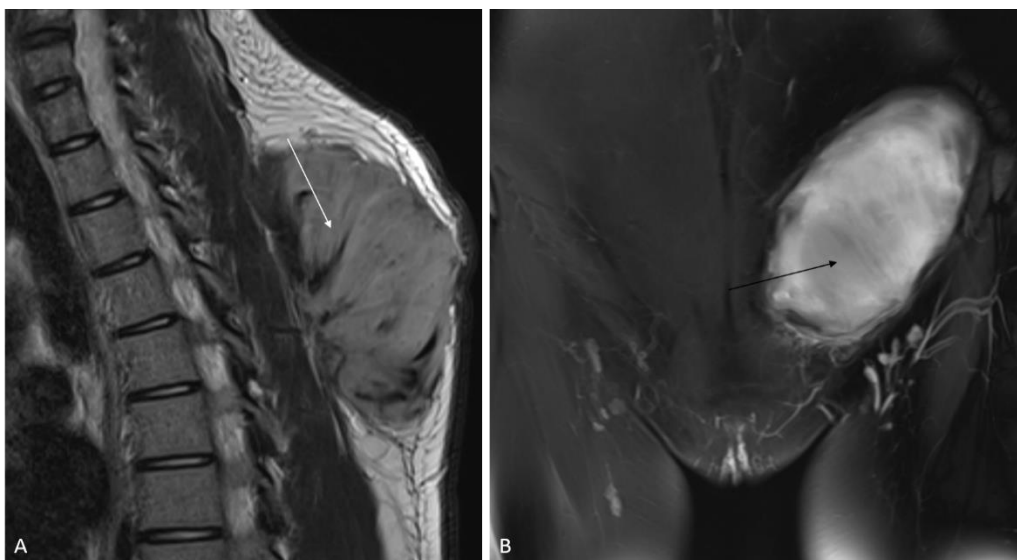


Figure 5 Bandes fibreuses témoignant du stroma collagénique ou *band sign* (flèches blanche et noire), en hyposignal T2 (A) et non rehaussées par le contraste (B). Tumeur desmoïde superficielle sous-cutanée dorsale de 10 cm chez un jeune homme de 18 ans (A). Tumeur desmoïde de 10 cm de la paroi abdominale antérieure chez une jeune femme de 30 ans (B). Source : radiologie, Institut Bergonié, Bordeaux.

des tumeurs contrôles non desmoides (1.57), mais de façon non significative. L'analyse semi-quantitative offerte par les séquences dynamiques après injection montrait des courbes de rehaussement progressif de type I pour toutes les TD, mais sans différence significative entre les deux

groupes. Seuls le *band sign* et le *fascia tail sign*, qui sont des critères morphologiques, étaient exclusivement retrouvés dans le groupe TD.

Si les caractéristiques de signal en IRM sont bien corrélées aux caractéristiques histologiques de la tumeur, il n'y a pas de corrélation claire à ce jour entre le signal initial en IRM et le comportement de la tumeur. Dans une série rétrospective sur 27 patients, avec traitement systémique ou surveillance, aucune corrélation n'était retrouvée entre le signal initial de la tumeur et son évolution en terme de taille (26). Seule une diminution de signal en T2 et en T1 après injection était plus fréquemment retrouvée dans le groupe des tumeurs traitées.

Néanmoins le signal évolue avec les différentes phases de l'histoire naturelle des TD. Après une période de croissance initiale, une période de stabilisation s'ensuit, accompagnée d'un arrêt de la croissance voir d'une diminution de taille et une augmentation des composantes tumorales fibreuses, en hyposignal T2 (27).

En cas de chirurgie planifiée, l'IRM est indispensable dans le bilan préopératoire des TD extraabdominales. Elle précise la taille tumorale, sa localisation profonde/superficielle, la taille de son extension le long des fascias et ses rapports anatomiques avec les organes adjacents, notamment avec les pédicules vasculonerveux. Ces informations sont capitales pour le chirurgien, car lui permettent d'apprécier la résécabilité de la tumeur, les marges qui devront être prises compte tenu de l'extension le long des fascias et la morbidité attendue.

- Tomodensitométrie (TDM)

C'est la modalité de choix pour l'évaluation des TD intra-abdominales/mésentériques associées à la PAF, du fait de sa meilleure résolution spatiale. Les artéfacts digestifs et respiratoires limitent moins l'interprétation qu'en IRM.

Les TD intraabdominales apparaissent sous forme d'une masse bien limitée ou avec des contours spiculés infiltrant la graisse mésentérique (28,29). C'est également la modalité de choix en cas de suspicion de complications secondaires (figure 6).

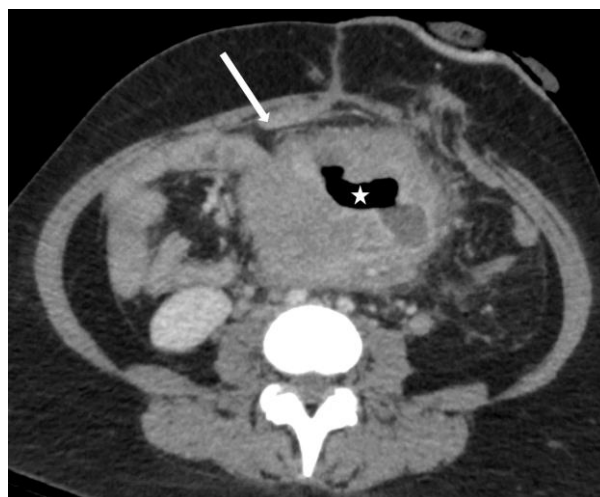


Figure 6 Tumeur desmoïde intraabdominale, mésentérique, associée à une PAF dans le syndrome de Gardner chez une patiente âgée de 36 ans (flèche blanche). TDM en coupe axiale avec injection de produit de contraste, mettant en évidence une collection gazeuse au sein de la masse témoignant d'une perforation digestive intratumorale (étoile blanche). Source : radiologie, Institut Bergonié, Bordeaux.

En cas de chirurgie planifiée, le scanner est indispensable dans le bilan préopératoire pour préciser la taille tumorale, ses marges, ses rapports anatomiques avec les organes adjacents notamment avec l'iléon et le jéjunum et avec les vaisseaux mésentériques. Une opacification digestive haute peut être réalisée pour augmenter la sensibilité de l'examen.

Les TD extraabdominales sont moins bien analysées en scanner, du fait d'une moins bonne résolution en contraste par rapport à l'IRM (30). Elles sont aisément détectées lorsqu'elles prennent la forme d'une masse bien limitée de topographie superficielle au sein de la graisse sous-cutanée. En revanche lorsqu'elles infiltrant les muscles, elles peuvent être méconnues, d'autant plus si elles sont peu rehaussées par l'injection de produit de contraste (figure 7). Elles présentent une densité tissulaire, en général comparable à celle des muscles adjacents, plus ou moins élevée en fonction de leur composante collagénique et myxoïde. La présence de nécrose et de calcifications est extrêmement rare (31). Après injection, elles présentent un degré de rehaussement variable, de faible à modéré. L'inconvénient est son caractère irradiant, chez des adultes jeunes dont les examens sont amenés à être fréquemment répétés.

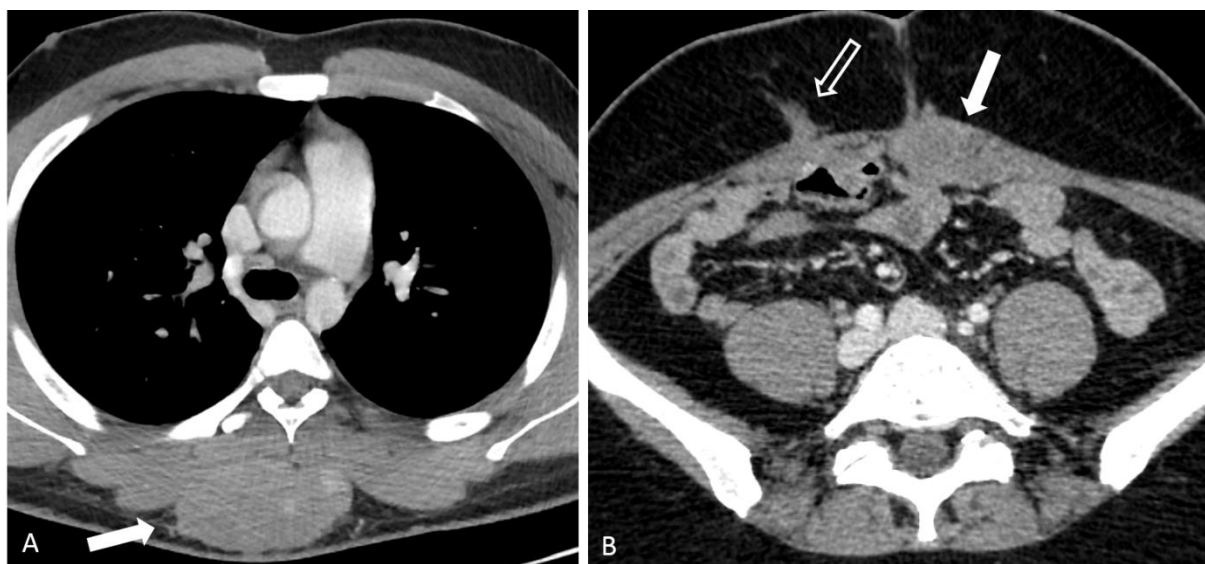


Figure 7 Aspect scannographique de tumeurs desmoides extraabdominales. Masse de topographie profonde de la paroi thoracique postérieure, infiltrant également le compartiment superficiel (A, flèche blanche). On note des plages un peu plus rehaussées à la partie latérale gauche de la masse. Masse de topographie profonde au sein du muscle grand droit abdominal gauche, dont les contours sont difficiles à apprécier du fait d'une densité tissulaire proche de celle du muscle adjacent et d'un faible rehaussement (flèche blanche, B). Infiltration spiculée à point de départ du fascia musculaire superficiel, infiltrant la graisse sous-cutanée, correspondant également à une tumeur desmoïde (flèche creuse, B). Source : radiologie, Institut Bergonié, Bordeaux.

- Echographie

C'est en général le premier examen réalisé au décours de la palpation d'une masse de la paroi du tronc ou des extrémités. Elle peut être utile chez les femmes enceintes du fait de son caractère non irradiant.

L'aspect en échographie est très variable et peu spécifique. Les TD apparaissent hétérogènes, avec des portions hypo et hyperéchogènes en fonction de leur contingent. Elles sont mieux visualisées lorsqu'elles se présentent sous la forme d'une masse que lorsqu'elles sont infiltrantes et mal limitées. La vascularisation en mode doppler couleur est variable. Le *fascia tail sign* est parfois visualisé (figure 8).

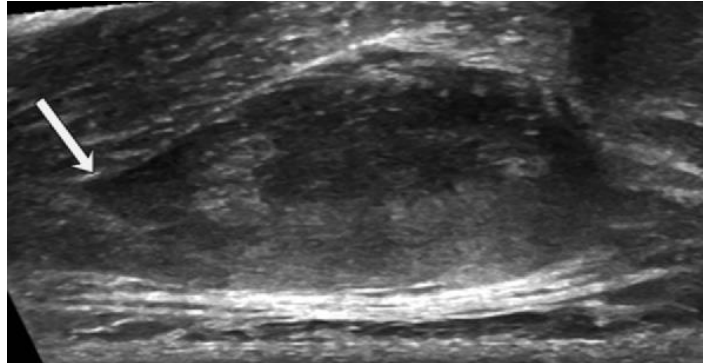


Figure 8 Aspect échographique d'une tumeur desmoïde paravertébrale chez une jeune femme de 26 ans: masse bien limitée, hétérogène, avec une extension linéaire le long d'un fascia intermusculaire (flèche blanche). Source : Brachi-Amirfarzan, Radiographics 2016.

Une série de cas a rapporté les caractéristiques échographiques de 13 TD superficielles (32). Toutes les lésions se présentaient sous la forme d'une masse hypoéchogène par rapport à la graisse sous-cutanée adjacente, avec des zones hyperéchogènes d'aspect fibrillaire. Toutes présentaient une forme stellaire et des extensions spiculées avec un aspect en « rayons de soleil » (figure 9). La plupart présentaient également le « fascia tail sign ». Néanmoins ce signe n'est pas spécifique des TD puisqu'il est également retrouvé dans d'autres tumeurs des tissus mous, notamment malignes.

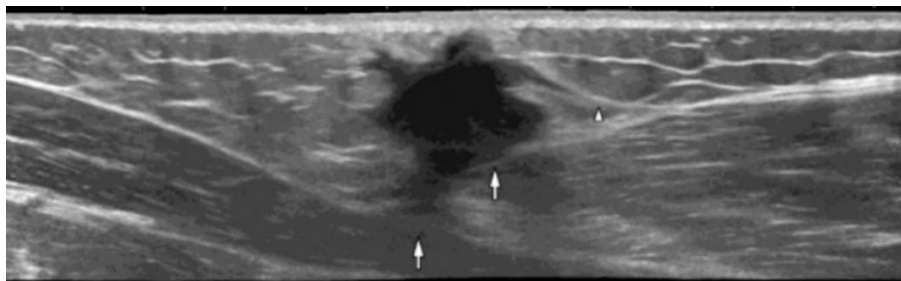


Figure 9 Aspect échographique d'une tumeur desmoïde superficielle, montrant une masse hypoéchogène par rapport à la graisse sous-cutanée, avec des extensions linéaires le long des septas interlobulaires (tête de flèche) et une extension en profondeur le long d'un fascia musculaire (flèches). Source : Milos et al., European Journal of Radiology, 2015.

L'échographie permet de guider des biopsies percutanées coaxiales.

- Radiographies standards

Elles n'ont pas d'intérêt diagnostique, sauf en cas d'atteinte osseuse associée, ce qui est rare.

6. Biopsie

La confirmation diagnostique est indispensable avant d'initier tout traitement. La biopsie percutanée doit être coaxiale avec des aiguilles d'un calibre suffisamment important (14G ou 16G). La biopsie chirurgicale n'est pas recommandée. Penel et al. ont montré dans une cohorte rétrospective de 771 patients que les TD diagnostiquées par biopsie coaxiale avaient un taux de survie sans événement à 2 ans significativement plus important (57.4%) que celles diagnostiquées par biopsie chirurgicale, en analyse univariée (35.2%) (12).

En pratique, depuis l'instauration en 2010 du Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes des tissus mous (RRePS), il est fortement recommandé de faire réaliser une deuxième lecture par un anatomopathologiste d'un centre expert labellisé par le RRePs et une recherche de mutations en biologie moléculaire. En effet il a été montré que le taux de diagnostics redressés était de 28% après 2^{nde} lecture par un pathologiste expert (8).

7. Traitement

7.1 Attitude conservatrice

L'ESMO édite régulièrement des recommandations sur la prise en charge des TD.

La dernière version actualisée est en faveur d'une approche « Wait-and-See » en première intention pendant une période de 1 à 2 ans (33).

La chirurgie première n'est plus considérée comme le traitement standard au décours du diagnostic de TD. En effet plusieurs séries rétrospectives ont rapporté la possibilité d'une surveillance active, du fait de l'observation de régression spontanée dans environ 10 à 30% des cas. Dans la plus grosse série publiée à ce jour comparant rétrospectivement la chirurgie à la surveillance active pour des TD primitives, dans une population de 771 patients, la survie sans événement à 2 ans n'était pas significativement différente entre les 2 groupes (53% versus 58% $p=0.415$) (13). Les taux de régression et de stabilisation spontanées ne sont pas précisés dans cette étude.

Dans une série rétrospective sur 216 patients, Colombo et al. retrouvent dans le groupe de patients initialement surveillés, 20% de régression spontanée et 40% de progression (34).

Dans une série rétrospective sur 147 patients avec TD primitives de la paroi abdominale, Bonvalot et al. rapportent une régression spontanée dans 28% dont 11% de régression complète, une stabilisation dans 25% et une progression dans 43% dans le groupe des patients initialement surveillés (35).

Dans une autre série rétrospective sur 142 patients, les taux de survie sans progression à 5 ans n'étaient pas significativement différents entre les groupes « Wait-and-See » (49.9%) et traitement médical (58.6%). Dans le groupe « Wait-and-See », seulement 10% de régression spontanée a été observée (36).

L'ESMO recommande donc une période de surveillance active initiale, d'autant plus si le patient est asymptomatique ou lorsque la TD est située dans un site anatomique critique (mésentère). Ceci est concordant avec les résultats de l'étude de Penel et al. (13). En effet les patients avec TD situées dans des sites anatomiques de mauvais pronostic, avaient un taux de survie sans événement à 2 ans significativement meilleur lorsqu'ils étaient surveillés (52%) que lorsqu'ils étaient initialement traités par chirurgie (25%). Néanmoins, de façon surprenante, la région intraabdominale était associée en analyse multivariée à un meilleur pronostic, au même titre que la paroi abdominale, le sein et le membre inférieur. Ces résultats sont discordants avec ceux de Crago et Salas, qui rapportent la situation intraabdominale et les extrémités comme étant associés à un moins bon pronostic (11,37).

Trois essais cliniques sont actuellement en cours en France, en Italie et en Allemagne, pour valider prospectivement les résultats de cette approche conservatrice et les facteurs pronostiques associés.

7.2 Chirurgie

Avant les années 2000, la chirurgie était considérée comme le traitement standard de première intention. Du fait de leur caractère très infiltrant, la résection chirurgicale des TD est complexe et des marges saines sont difficiles à obtenir. De ce fait, les interventions chirurgicales répétées en cas de chirurgie non R0 conduisaient à une morbidité et à un retentissement fonctionnel non négligeable. Stoeckle et al. rapportent dans une série rétrospective de 106 patients traités par chirurgie entre 1976 et 2007 des taux de retentissement fonctionnel allant de 32 % à 68 % en fonction du statut primitif ou récurrent de la TD (38). Un nombre élevé de chirurgie et un antécédent de radiothérapie étaient associés à un impact fonctionnel plus important. Le taux de récurrence locale après chirurgie était de respectivement 15% et 56% dans le groupe tumeur primitive et tumeur récurrente. De nombreuses autres séries rétrospectives ont rapporté des taux très variables de récurrences locales après chirurgie, allant de 25% à 60% en fonction des études. Penel et al. rapportent un taux de récurrence locale de 31% dans le groupe de 359 patients traités par chirurgie initiale (13). Salas et al. rapportent un taux de récurrence locale de 44.3% (12).

L'impact du statut des marges chirurgicales sur le risque de rechute locale est contradictoire en fonction des études (38,11,37,12), mais en majorité n'est pas retrouvé comme associé significativement à un risque de rechute locale. Néanmoins une récente métaanalyse sur 1295 patients a rapporté un risque de rechute locale environ 2 fois plus élevé en cas de marges microscopiquement positives (39).

Les autres facteurs pronostiques de rechute locale après chirurgie fréquemment retrouvés sont : l'âge jeune (<25 ans dans l'étude de Crago, <37 ans dans celle de Salas) la localisation anatomique, avec un meilleur pronostic des TD de la paroi abdominale et la taille tumorale (>10 cm dans l'étude de Crago et >7cm dans celle de Salas) (11,12,37).

En cas d'échec de l'attitude de surveillance active, la chirurgie reste une option de traitement valide dans les TD de la paroi abdominale et du tronc, intraabdominale, et des extrémités, si la morbidité attendue est acceptable (33).

En cas de complications d'une TD mésentérique ou d'impact esthétique et fonctionnel invalidant, la chirurgie est évidemment toujours considérée en 1^{ère} intention.

7.3 Traitement médical

Selon les recommandations de l'ESMO, le choix du traitement systémique en 2^{ème} ligne parmi les options disponibles doit tenir compte de la vitesse de croissance tumorale, la réponse tumorale escomptée, la durée de traitement souhaitée et la toxicité du traitement systémique.

- Traitement symptomatique – Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les TD sont fréquemment associées à des douleurs chroniques, responsables d'un retentissement fonctionnel non négligeable. L'impact fonctionnel étant rarement mesuré dans les études rétrospectives, une enquête nationale a été menée par le groupe SOS demoïde. Un questionnaire a été envoyé à 233 patients (40). Sur les 102 patients ayant répondu (43%), 63.7% déclaraient des douleurs, avec une intensité médiane de 3 (range 0-10) au cours de la semaine précédant le questionnaire. La douleur était rapportée insomnante chez 47.1%. Une prise quotidienne

d'antalgiques était rapportée chez 34.3%, avec une majorité d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) et d'opiacés. A cause de la douleur, 26% déclaraient avoir arrêté leur activité professionnelle et 21% rapportaient une altération des activités de la vie quotidienne.

Le traitement antalgique prescrit est en général un AINS, seul ou en association à de l'hormonothérapie. Emori et al. ont montré que l'existence de douleur était associée significativement à une surexpression de cyclooxygénase 2 sur les pièces opératoires de 16 TD (41).

Les patients porteurs de mutation S45F du gène *CTNNB1* sont dits « résistants » aux AINS comparativement à ceux porteurs d'autres mutations (42).

La prise en charge symptomatique doit également inclure la kinésithérapie.

- **L'hormonothérapie**

Elle peut être employée seule ou en association aux AINS. Du fait de sa toxicité limitée, c'est souvent le traitement médical de première intention, surtout dans les TD de la paroi abdominale chez des femmes. Dans une série rétrospective sur 134 patients avec TD sporadiques ou associées à une PAF, traités par de hautes doses de modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (Tamoxifène, Raloxifène et Torémifène) et du Sulindac, Quast et al. rapportent un taux de réponse de 85.1%, incluant 44% de stabilisation, 17% de réponse partielle, et 14% de réponse complète, sans différence significative entre les TD sporadiques et associées à la PAF (43). La durée moyenne de traitement était de 42 mois et le temps moyen à la réponse était de 14,9 mois. D'autres séries ont rapporté également l'utilisation de ces modulateurs hormonaux avec dans la majorité des cas, une stabilisation et de faible taux de régression (44,45).

- **Chimiothérapie**

En cas d'échec de l'hormonothérapie ou en cas de tumeur agressive, un traitement par de faibles doses de méthotrexate plus ou moins associé à de la vinblastine/vinorelbine peut être réalisé. Dans une étude rétrospective sur 75 patients ayant reçu du méthotrexate plus vinblastine/ vinorelbine, Palassini et al. rapportent des taux de réponse et de stabilisation de respectivement 48% et 51% (46). Dans un essai de phase II sur 18 patients ayant reçu du méthotrexate plus vinblastine, 60% ont montré une stabilisation de la tumeur, et 4 ont présenté une toxicité hématologique sévère (47). La doxorubicine liposomale pégylée a également été rapportée dans des séries de cas de TD agressives non contrôlées avec une activité significative et une toxicité cardiaque moins importante que la doxorubicine (48,49).

- **Thérapie ciblée**

L'efficacité des inhibiteurs des tyrosines kinases (TKI) est rapportée dans plusieurs essais cliniques de phase II. L'imatinib est l'agent le plus représenté dans ces essais, démontrant surtout une stabilisation de la tumeur (60-80%) plus qu'une réponse objective (6-16%) et une toxicité essentiellement hématologique (50–52). Dans l'essai clinique du Groupe Sarcome Allemand, les TD avec mutations du gène *CTNNB1* présentaient des taux d'arrêt de progression significativement plus hauts que dans les TD non mutées. Plus particulièrement, les TD avec mutation S45F présentaient le taux d'arrêt de progression le plus élevé (85%) (53).

L'efficacité du Pazopanib et du Sorafenib dans les TD progressives, sont actuellement en cours d'évaluation dans deux essais cliniques randomisés et contrôlés : pazopanib versus méthotrexate + vinblastine (DESMOPAZ) et sorafenib versus placebo.

Une nouvelle voie d'action thérapeutique a été investiguée depuis 2015 dans les TD : la voie de signalisation Notch. Plusieurs petites séries ont rapporté l'efficacité d'un inhibiteur de gamma sécrétase (PF-03084014) avec des résultats du même ordre que les TKI (54,55).

7.4 Radiothérapie

Selon l'ESMO, elle constitue toujours une option thérapeutique en cas de TD symptomatique et/ou inopérable, en 3^{ème} ligne. La radiothérapie à 56 Gy en 28 fractions de 2 Gy a montré un contrôle tumoral local chez une majorité de TD progressive. Dans un essai clinique de phase II, Keus et al. rapportent un taux de contrôle local à 3 ans, c'est-à-dire d'absence de progression, de 81.5% dont 40.9% de stabilisation, 36.4% de réponse partielle et 13.6% de réponse complète (56). Les effets secondaires étaient principalement des brûlures cutanées de grade 2 chez 18 patients et des lymphœdèmes chez 10 patients. Aucune néoplasie maligne secondaire n'a été rapportée, avec une médiane de suivi de 4.8 ans.

Néanmoins le rapport bénéfice/risque doit toujours être pesé avant de poser l'indication de radiothérapie, notamment dans les TD de la paroi abdominale, du fait de la radiosensibilité des organes digestifs et du risque de cancers secondaires.

La radiothérapie adjuvante n'a pas démontré d'impact sur le taux de récurrence locale après chirurgie R0, mais l'améliore en cas de chirurgie non R0 (39).

7.5 Perfusion de membre isolé

Elle a été rapportée dans quelques petites séries rétrospectives (57–60). Elle constitue une option de traitement en cas de TD des extrémités, progressive, symptomatique et non résécable de manière conservatrice, après échec des traitements systémiques. Elle associe du TNF alpha (tumor necrosis factor alpha) à du melphalan. Dans une série rétrospective sur 25 patients, Van Broekhoven et al. rapportent une réponse complète chez 1 patient, partielle chez 16 patients et un arrêt de progression chez 7 patients (58). Une amputation a été finalement réalisée chez 3 patients. Des complications de grade II étaient retrouvées dans 16 procédures sur 28.

7.6 Cryoablation percutanée

Elle a été rapportée dans 3 séries rétrospectives de 5, 13 et 18 patients avec des résultats prometteurs (61–63). Ses principaux avantages sont d'être répétable dans le temps en cas de récurrence locale, sans toxicité cumulée. C'est une option de traitement mini-invasive. En cas de retentissement fonctionnel et esthétique important, elle permet d'effectuer une réduction tumorale importante et rapide. Elle est dite limitée aux TD de petit volume, néanmoins la taille n'était pas la première contrainte technique dans notre série puisque la taille maximale traitée était 18cm. Un essai clinique prospectif évaluant l'efficacité de la cryoablation sur 50 TD progressives après 2 lignes de traitement a terminé ses inclusions en Novembre 2017 (CRYODESMO).

8. Suivi en imagerie

Il doit être réalisé par IRM pour les TD extraabdominales et par scanner pour les TD mésentériques. La réponse tumorale après cryoablation est détaillée dans l'annexe 1 Cryoablation.

La réponse tumorale sous thérapie systémique se manifeste de manière assez similaire entre les différents traitements.

En IRM, elle s'exprime sous diverses formes, soit par une diminution de taille, soit par une diminution du signal en T2 et du rehaussement après contraste, soit les deux. Les critères conventionnels de réponse en imagerie comme les critères RECIST ne reflètent pas vraiment l'évolution de la composante tumorale et donc l'efficacité du traitement (24).

Braschi-Amirfarzan et al. ont proposé 7 patterns de réponse en imagerie qui peuvent être observés en IRM et scanner (24).

1. Réponse : diminution de la taille tumorale, avec ou sans diminution de la densité en scanner ou du signal en T2/T1 après injection en IRM (figure 10)
2. Réponse modifiée : Taille inchangée/augmentée mais avec diminution de la densité en scanner ou du signal en T2/T1 après injection en IRM, suggérant une diminution de la cellularité et une augmentation de la composante fibreuse.
3. Réponse hétérogène : diminution de la taille, et réponse contradictoire en termes de densité et de signal dans différentes zones tumorales.
4. Stabilité : taille inchangée, pas de modification de la densité ou du signal.
5. Progression : Augmentation de la taille, sans modification de la densité et du signal.
6. Progression modifiée : Taille inchangée, mais augmentation de la densité et du signal en T2/T1 après injection.
7. Progression précoce : diminution de taille, de la densité et du signal de manière globale. Mais apparition de nouveaux foci denses, en hypersignal T2 rehaussés.

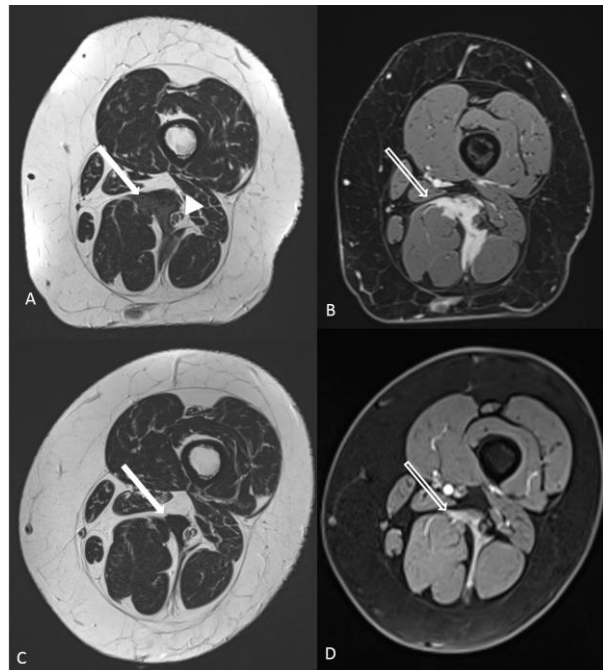


Figure 10 Exemple de réponse tumorale d'une tumeur desmoïde du compartiment des ischio-jambiers chez une patiente de 33 ans, au contact du nerf sciatique (tête de flèche, A), non traitable par cryoablation, sous pazopanib. L'IRM préthérapeutique montre une tumeur infiltrante, en discret hypersignal T2 par rapport aux muscles adjacents (flèche pleine, A), avec un rehaussement intense après injection (flèche creuse, B). L'IRM après 5 mois de traitement met en évidence une diminution de la taille tumorale (C et D), une diminution du signal en T2 (flèche pleine, C) et une diminution du rehaussement (flèche creuse, D) en faveur d'une réponse tumorale.

Une série de 22 patients a rapporté le rôle du PET-TDM dans la prédiction de la réponse tumorale sous Imatinib, avec une diminution médiane de 20% du SUV max (64).

Toutefois, le PET-TDM n'est pas recommandé à l'heure actuelle dans la surveillance des TD, du fait de son caractère irradiant, chez des patients jeunes.

Références

1. Müller: Über den feinen Bau und der Formen der Krankheit... - Google Scholar [Internet]. [cited 2017 Nov 8]. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Ueber%20den%20feineren%20Bau%20und%20die%20Formen%20der%20krankhaften%20Geschw%C3%BClste&author=J..%20M%C3%BCller&publication_year=1838
2. MacFarlane J, Glasgow Royal Infirmary, University of Glasgow. Library. Clinical reports of the surgical practice of the Glasgow Royal Infirmary [electronic resource] [Internet]. Glasgow : Printed for David Robertson; 1832. 344 p. Available from: <http://archive.org/details/b2146442x>
3. Mason JB. DESMOID TUMORS. *Ann Surg.* 1930 Sep;92(3):444–53.
4. Stone HB. IV. Desmoid Tumors of the Abdominal Wall. *Ann Surg.* 1908 Aug;48(2):175–85.
5. Stout AP. Fibrosarcoma the malignant tumor of fibroblasts. *Cancer.* 1948 May;1(1):30–63.
6. Broekhoven DLM van, Grünhagen DJ, Bakker MA den, Dalen T van, Verhoef C. Time Trends in the Incidence and Treatment of Extra-Abdominal and Abdominal Aggressive Fibromatosis: A Population-Based Study. *Ann Surg Oncol.* 2015 Sep 1;22(9):2817–23.
7. Reitamo JJ, Häyry P, Nykyri E, Saxén E. The desmoid tumor. I. Incidence, sex-, age- and anatomical distribution in the Finnish population. *Am J Clin Pathol.* 1982 Jun;77(6):665–73.
8. Penel N, Coindre J-M, Bonvalot S, Italiano A, Neuville A, Le Cesne A, et al. Management of desmoid tumours: A nationwide survey of labelled reference centre networks in France. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2016 May;58:90–6.
9. Meazza C, Bisogno G, Gronchi A, Fiore M, Cecchetto G, Alaggio R, et al. Aggressive fibromatosis in children and adolescents: the Italian experience. *Cancer.* 2010 Jan 1;116(1):233–40.
10. Faulkner LB, Hajdu SI, Kher U, La Quaglia M, Exelby PR, Heller G, et al. Pediatric desmoid tumor: retrospective analysis of 63 cases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1995 Nov;13(11):2813–8.
11. Salas S, Dufresne A, Bui B, Blay J-Y, Terrier P, Ranchere-Vince D, et al. Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: a wait-and-see policy according to tumor presentation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011 Sep 10;29(26):3553–8.
12. Penel N, Le Cesne A, Bonvalot S, Giraud A, Bompas E, Rios M, et al. Surgical versus non-surgical approach in primary desmoid-type fibromatosis patients: A nationwide prospective cohort from the French Sarcoma Group. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017 Sep;83:125–31.
13. Fallen T, Wilson M, Morlan B, Lindor NM. Desmoid tumors -- a characterization of patients seen at Mayo Clinic 1976-1999. *Fam Cancer.* 2006;5(2):191–4.
14. Nieuwenhuis MH, Casparie M, Mathus-Vliegen LMH, Dekkers OM, Hogendoorn PCW, Vasen HFA. A nationwide study comparing sporadic and familial adenomatous polyposis-related desmoid-type fibromatoses. *Int J Cancer.* 2011 Jul 1;129(1):256–61.
15. Koskenvuo L, Ristimäki A, Lepistö A. Comparison of sporadic and FAP-associated desmoid-type fibromatoses. *J Surg Oncol.* 2017 Jun 1;
16. Nieuwenhuis MH, Lefevre JH, Bülow S, Järvinen H, Bertario L, Kernéis S, et al. Family history, surgery, and APC mutation are risk factors for desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: an international cohort study. *Dis Colon Rectum.* 2011 Oct;54(10):1229–34.

17. Jo VY, Fletcher CDM. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology (Phila)*. 2014 Feb;46(2):95–104.
18. Colombo C, Bolshakov S, Hajibashi S, Lopez-Terrada L, Wang W-L, Rao P, et al. “Difficult to diagnose” desmoid tumours: a potential role for CTNNB1 mutational analysis. *Histopathology*. 2011 Aug;59(2):336–40.
19. Le Guellec S, Soubeyran I, Rochemaix P, Filleron T, Neuville A, Hostein I, et al. CTNNB1 mutation analysis is a useful tool for the diagnosis of desmoid tumors: a study of 260 desmoid tumors and 191 potential morphologic mimics. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2012 Dec;25(12):1551–8.
20. Wang W-L, Nero C, Pappo A, Lev D, Lazar AJ, López-Terrada D. CTNNB1 genotyping and APC screening in pediatric desmoid tumors: a proposed algorithm. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 2012 Oct;15(5):361–7.
21. Skubitz KM. Biology and Treatment of Aggressive Fibromatosis or Desmoid Tumor. *Mayo Clin Proc*. 2017 Jun;92(6):947–64.
22. Kamali F, Wang W-L, Guadagnolo BA, Fox PS, Lewis VO, Lazar AJ, et al. MRI may be used as a prognostic indicator in patients with extra-abdominal desmoid tumours. *Br J Radiol*. 2016;89(1058):20150308.
23. Sundaram M, McGuire MH, Schajowicz F. Soft-tissue masses: histologic basis for decreased signal (short T2) on T2-weighted MR images. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Jun;148(6):1247–50.
24. Braschi-Amirfarzan M, Keraliya AR, Krajewski KM, Tirumani SH, Shinagare AB, Hornick JL, et al. Role of Imaging in Management of Desmoid-type Fibromatosis: A Primer for Radiologists. *RadioGraphics*. 2016 May 1;36(3):767–82.
25. Khanna M, Ramanathan S, Kambal AS, Al-Berawi M, Yadav S, Kumar D, et al. Multi-parametric (mp) MRI for the diagnosis of abdominal wall desmoid tumors. *Eur J Radiol*. 2017 Jul;92:103–10.
26. Castellazzi G, Vanel D, Le Cesne A, Le Pechoux C, Caillet H, Perona F, et al. Can the MRI signal of aggressive fibromatosis be used to predict its behavior? *Eur J Radiol*. 2009 Feb;69(2):222–9.
27. Vandevenne JE, De Schepper AM, De Beuckeleer L, Van Marck E, Aparisi F, Bloem JL, et al. New concepts in understanding evolution of desmoid tumors: MR imaging of 30 lesions. *Eur Radiol*. 1997;7(7):1013–9.
28. Sinha A, Hansmann A, Bhandari S, Gupta A, Burling D, Rana S, et al. Imaging assessment of desmoid tumours in familial adenomatous polyposis: is state-of-the-art 1.5 T MRI better than 64-MDCT? *Br J Radiol*. 2012 Jul;85(1015):e254–261.
29. Brooks AP, Reznick RH, Nugent K, Farmer KC, Thomson JP, Phillips RK. CT appearances of desmoid tumours in familial adenomatous polyposis: further observations. *Clin Radiol*. 1994 Sep;49(9):601–7.
30. Murphey MD, Ruble CM, Tyszkowski SM, Zbojnicki AM, Potter BK, Miettinen M. From the archives of the AFIP: musculoskeletal fibromatoses: radiologic-pathologic correlation. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2009 Nov;29(7):2143–73.
31. Rhim JH, Kim J-H, Moon KC, Park S-W, Sohn C-H, Choi SH, et al. Desmoid-type fibromatosis in the head and neck: CT and MR imaging characteristics. *Neuroradiology*. 2013 Feb;55(3):351–9.
32. Milos R-I, Moritz T, Bernathova M, Amann G, Panotopoulos J, Noebauer-Huhmann I-M, et al. Superficial desmoid tumors: MRI and ultrasound imaging characteristics. *Eur J Radiol*. 2015 Nov;84(11):2194–201.
33. Kasper B, Baumgarten C, Garcia J, Bonvalot S, Haas R, Haller F, et al. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma PATients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2399–408.

34. Colombo C, Miceli R, Le Péchoux C, Palassini E, Honoré C, Stacchiotti S, et al. Sporadic extra abdominal wall desmoid-type fibromatosis: surgical resection can be safely limited to a minority of patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2015 Jan;51(2):186–92.
35. Bonvalot S, Ternès N, Fiore M, Bitsakou G, Colombo C, Honoré C, et al. Spontaneous regression of primary abdominal wall desmoid tumors: more common than previously thought. *Ann Surg Oncol*. 2013 Dec;20(13):4096–102.
36. Fiore M, Rimareix F, Mariani L, Domont J, Collini P, Le Péchoux C, et al. Desmoid-type fibromatosis: a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment. *Ann Surg Oncol*. 2009 Sep;16(9):2587–93.
37. Crago AM, Denton B, Salas S, Dufresne A, Mezhir JJ, Hameed M, et al. A prognostic nomogram for prediction of recurrence in desmoid fibromatosis. *Ann Surg*. 2013 Aug;258(2):347–53.
38. Stoeckle E, Coindre JM, Longy M, Binh MBN, Kantor G, Kind M, et al. A critical analysis of treatment strategies in desmoid tumours: a review of a series of 106 cases. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2009 Feb;35(2):129–34.
39. Janssen ML, van Broekhoven DLM, Cates JMM, Bramer WM, Nuyttens JJ, Gronchi A, et al. Meta-analysis of the influence of surgical margin and adjuvant radiotherapy on local recurrence after resection of sporadic desmoid-type fibromatosis. *Br J Surg*. 2017 Mar;104(4):347–57.
40. Rigaux P, Lefebvre-Kuntz D, Penel N, “SOS Desmoïde.” Pain burden in desmoid tumor patients: a survey of the French Advocacy Group SOS Desmoid. *Bull Cancer (Paris)*. 2015 Mar;102(3):213–6.
41. Emori M, Kaya M, Mitsuhashi T, Asanuma H, Yamashita T. Desmoid tumor-associated pain is dependent on mast cell expression of cyclooxygenase-2. *Diagn Pathol*. 2014 Jan 20;9:14.
42. Hamada S, Futamura N, Ikuta K, Urakawa H, Kozawa E, Ishiguro N, et al. CTNNB1 S45F mutation predicts poor efficacy of meloxicam treatment for desmoid tumors: a pilot study. *PLoS One*. 2014;9(5):e96391.
43. Quast DR, Schneider R, Burdzik E, Hoppe S, Möslin G. Long-term outcome of sporadic and FAP-associated desmoid tumors treated with high-dose selective estrogen receptor modulators and sulindac: a single-center long-term observational study in 134 patients. *Fam Cancer*. 2016 Jan;15(1):31–40.
44. Skapek SX, Anderson JR, Hill DA, Henry D, Spunt SL, Meyer W, et al. Safety and efficacy of high-dose tamoxifen and sulindac for desmoid tumor in children: results of a Children’s Oncology Group (COG) phase II study. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jul;60(7):1108–12.
45. Fiore M, Colombo C, Radaelli S, Callegaro D, Palassini E, Barisella M, et al. Hormonal manipulation with toremifene in sporadic desmoid-type fibromatosis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2015 Dec;51(18):2800–7.
46. Palassini E, Frezza AM, Mariani L, Lalli L, Colombo C, Fiore M, et al. Long-term Efficacy of Methotrexate Plus Vinblastine/Vinorelbine in a Large Series of Patients Affected by Desmoid-Type Fibromatosis. *Cancer J Sudbury Mass*. 2017 Apr;23(2):86–91.
47. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, Tesoro JD, Baratti D, Pennacchioli E, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer*. 2001 Sep 1;92(5):1259–64.
48. Ananth P, Werger A, Voss S, Rodriguez-Galindo C, Janeway KA. Liposomal doxorubicin: Effective treatment for pediatric desmoid fibromatosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Jul;64(7).
49. Constantinidou A, Jones RL, Scurr M, Al-Muderis O, Judson I. Pegylated liposomal doxorubicin, an effective, well-tolerated treatment for refractory aggressive fibromatosis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2009 Nov;45(17):2930–4.
50. Penel N, Le Cesne A, Bui BN, Perol D, Brain EG, Ray-Coquard I, et al. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2011 Feb;22(2):452–7.

51. Kasper B, Gruenwald V, Reichardt P, Bauer S, Rauch G, Limprecht R, et al. Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumours: Final results of a phase II study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;76:60–7.
52. Chugh R, Wathen JK, Patel SR, Maki RG, Meyers PA, Schuetze SM, et al. Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2010 Oct 1;16(19):4884–91.
53. Kasper B, Gruenwald V, Reichardt P, Bauer S, Hohenberger P, Haller F. Correlation of CTNNB1 Mutation Status with Progression Arrest Rate in RECIST Progressive Desmoid-Type Fibromatosis Treated with Imatinib: Translational Research Results from a Phase 2 Study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG-01). *Ann Surg Oncol*. 2016 Jun;23(6):1924–7.
54. Villalobos VM, Hall F, Jimeno A, Gore L, Kern K, Cesari R, et al. Long-Term Follow-Up of Desmoid Fibromatosis Treated with PF-03084014, an Oral Gamma Secretase Inhibitor. *Ann Surg Oncol*. 2018 Mar;25(3):768–75.
55. Kummar S, O’Sullivan Coyne G, Do KT, Turkbey B, Meltzer PS, Polley E, et al. Clinical Activity of the γ -Secretase Inhibitor PF-03084014 in Adults With Desmoid Tumors (Aggressive Fibromatosis). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 May 10;35(14):1561–9.
56. Keus RB, Nout RA, Blay J-Y, de Jong JM, Hennig I, Saran F, et al. Results of a phase II pilot study of moderate dose radiotherapy for inoperable desmoid-type fibromatosis--an EORTC STBSG and ROG study (EORTC 62991-22998). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013 Oct;24(10):2672–6.
57. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Le Cesne A, Blay JY, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Jan 1;27(1):31–7.
58. van Broekhoven DLM, Deroose JP, Bonvalot S, Gronchi A, Grünhagen DJ, Eggermont AMM, et al. Isolated limb perfusion using tumour necrosis factor α and melphalan in patients with advanced aggressive fibromatosis. *Br J Surg*. 2014 Dec;101(13):1674–80.
59. Grünhagen DJ, de Wilt JHW, Verhoef C, van Geel AN, Eggermont AMM. TNF-based isolated limb perfusion in unresectable extremity desmoid tumours. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2005 Oct;31(8):912–6.
60. Deroose JP, Eggermont AMM, van Geel AN, Burger JWA, den Bakker MA, de Wilt JHW, et al. Long-term results of tumor necrosis factor alpha- and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Oct 20;29(30):4036–44.
61. Kujak JL, Liu PT, Johnson GB, Callstrom MR. Early experience with percutaneous cryoablation of extra-abdominal desmoid tumors. *Skeletal Radiol*. 2010 Feb;39(2):175–82.
62. Havez M, Lippa N, Al-Ammari S, Kind M, Stoeckle E, Italiano A, et al. Percutaneous image-guided cryoablation in inoperable extra-abdominal desmoid tumors: a study of tolerability and efficacy. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014 Dec;37(6):1500–6.
63. Schmitz JJ, Schmit GD, Atwell TD, Callstrom MR, Kurup AN, Weisbrod AJ, et al. Percutaneous Cryoablation of Extraabdominal Desmoid Tumors: A 10-Year Experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Jul;207(1):190–5.
64. Kasper B, Dimitrakopoulou-Strauss A, Pilz LR, Strauss LG, Sachpekidis C, Hohenberger P. Positron emission tomography as a surrogate marker for evaluation of treatment response in patients with desmoid tumors under therapy with imatinib. *BioMed Res Int*. 2013;2013:389672.

V. Annexe 3

GENERALITES SUR LES SARCOMES DES TISSUS MOUS

1. Epidémiologie

Les sarcomes des tissus mous (STM) sont des tumeurs malignes rares, représentant moins de 1% des tumeurs malignes. Leur incidence moyenne est de 4-5/100 000 habitants par an en Europe (1,2). Quatre mille nouveaux cas par an sont diagnostiqués en France. C'est un groupe de tumeurs très hétérogènes. Les STM dérivent de cellules mésenchymateuses des tissus conjonctifs et de soutien extra-osseux, contrairement aux carcinomes qui sont d'origine épithéliale.

Ils représentent une sous-catégorie de sarcomes, à côté des sarcomes viscéraux et des sarcomes osseux. A partir de l'âge de 50 ans, la Gastro-intestinal Stromal Tumor (GIST) est le sarcome le plus fréquent, avec une prédominance féminine (2,3).

Les STM surviennent anatomiquement de manière ubiquitaire et se développent à tout âge, y compris chez l'enfant.

Il existe une petite prépondérance masculine avec un ratio de 1,3 pour 1.

Leur taux d'incidence augmente avec l'âge, avec deux pics, le premier à 60-69 ans et le second à 80-89 ans (2) (figure 1).

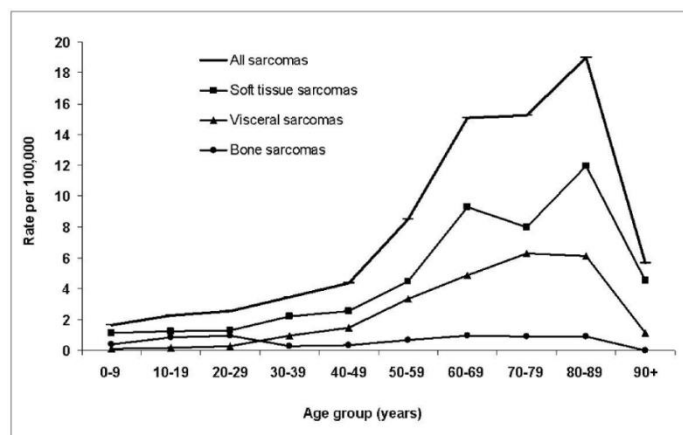


Figure 1 Taux d'incidence par âge, en fonction du type de sarcome. Source : Ducimetière et al., Plos One 2011.

Dans une large cohorte récente sur 10 262 patients enregistrés dans la ConticaBase, porteurs de STM et sarcomes viscéraux, les 10 sous-types histologiques les plus fréquents étaient : le léiomyosarcome, le sarcome pléomorphe indifférencié (UPS), le sarcome indifférencié, le liposarcome bien différencié, le liposarcome dédifférencié, le synoviosarcome, la tumeur desmoïde, le myxofibrosarcome, le liposarcome myxoïde et l'angiosarcome (4).

2. Anatomopathologie

L'OMS a répertorié l'ensemble des tumeurs bénignes et malignes des tissus mous en 12 grandes classes et 113 sous-types histologiques (5).

Les STM constituent un sous-groupe hétérogène, comportant de nombreux sous-types histologiques différents, montrant des degrés variables de différenciation. Ils se développent dans les tissus conjonctifs extra-osseux.

Les STM sont identifiés par leur ligne de différenciation (adipeuse, musculaire lisse ou striée, cartilagineuse, vasculaire...) et non pas par leur tissu d'origine.

L'analyse de l'agressivité tumorale est évaluée par le grade histologique de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). C'est le système le plus reproductible et le plus prédictif, décrit en 1984 par Trojani et al. (6). Le score FNCLCC prend en compte 3 facteurs principaux, analysés sur la tumeur non traitée: le degré de différenciation tumorale, l'index mitotique et l'étendue de la nécrose tumorale. Chacun de ces points est scoré et la somme des scores équivaut à un grade.

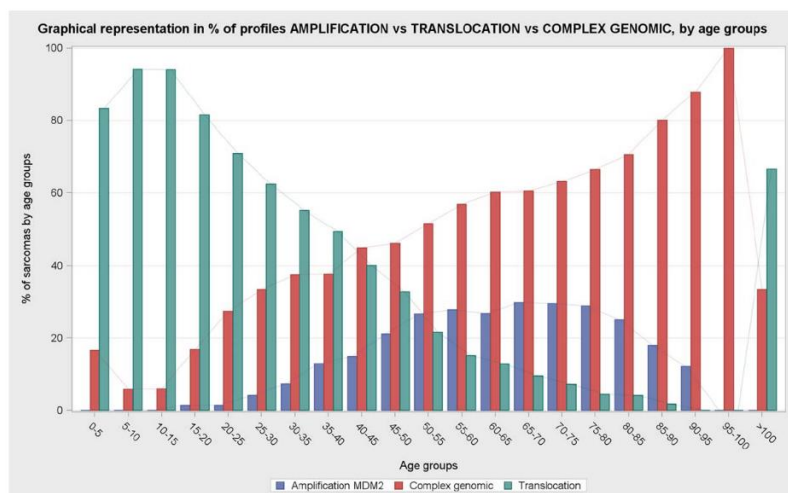


Figure 2 Distribution des anomalies moléculaires en fonction des âges. Les sarcomes avec translocations surviennent chez des patients significativement plus jeunes (vert). Source : Penel et al., Cancer 2017.

Des anomalies moléculaires ont été identifiées dans presque la moitié des sarcomes, constituant une aide diagnostique précieuse lorsqu'aucune ligne de différenciation n'est clairement identifiable. L'analyse en biologie moléculaire permet une classification objective et reproductible. Elle a également un intérêt pronostique et thérapeutique. Actuellement les STM peuvent être classés en 5 grandes catégories moléculaires : les sarcomes avec translocation, les sarcomes avec mutations activatrices, les sarcomes avec mutations inhibitrices, les sarcomes avec amplification simple et les sarcomes avec anomalies génomiques complexes (7).

Depuis 2009, sous l'égide de l'Inca, le diagnostic histologique doit être systématiquement relu et validé par un pathologiste expert faisant partie du Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes des tissus mous et des viscères (RRePS). En effet une série rétrospective sur 2016 patients, étudiant la concordance entre le diagnostic primaire et le diagnostic expert, a montré des modifications dans 40%, avec une discordance complète dans 8% des cas, après seconde lecture (8).

Les autres objectifs de ce réseau étaient également d'améliorer le diagnostic moléculaire de ces tumeurs, de renforcer les bases de données, en vue de développer les activités de recherche au plan national et international.

3. Mode de présentation

Une revue rétrospective récemment publiée a étudié les modes de présentation et l'évolution des différents sous-types histologiques de 10 262 patients porteurs de STM et sarcomes viscéraux, inclus dans la ConticaBase (base de données européenne des sarcomes) (4).

Les sites anatomiques primitifs les plus fréquents étaient : les membres (46,9%), le tronc incluant le rétropéritoine (20,4%), la paroi du tronc (20,3%), tête et cou (5,2%). La majorité des STM étaient de topographie profonde (86,7%).

Les grades histologiques étaient répartis en : grade 1 (15,4%), grade 2 (30,4%), grade 3 (38,4%) et non disponible (15,7%).

La taille tumorale médiane au diagnostic était de 10 cm +/- 7 cm (incluant les STM et les sarcomes viscéraux) (4). Dans une autre étude française recensant tous les cas de sarcomes de la région Rhône-Alpes entre 2005 et 2007, la taille médiane des STM était inférieure, estimée à 6 cm (2).

Au diagnostic, l'atteinte ganglionnaire était rare (2,1%) et les métastases présentes dans 7,8% des cas.

D'un point de vue moléculaire, 42,9 % des STM et sarcomes viscéraux présentaient des anomalies génomiques complexes, 17,8% étaient associés à une amplification de MDM2 et 20,8% à des translocations.

Les sarcomes avec translocations survenaient chez des patients significativement plus jeunes, avec un âge médian de 40,6 ans au diagnostic (versus 60 ans) (figure 2). Ils étaient plus fréquemment situés dans les membres (60,7%) et dans la région tête/cou (12,7%). Les grades 3 étaient moins fréquents (31,6%). L'atteinte ganglionnaire et l'atteinte métastatique synchrone étaient 3 fois plus fréquentes. Alors que leur taux de rechute local était plus bas comparativement aux autres sous-types de sarcomes, leur taux de rechute métastatique était plus important (42% versus 30,7%).

Les deux sous-types histologiques associés au pronostic le plus défavorable étaient la tumeur desmoplastique à cellules rondes et le rhabdomyosarcome alvéolaire avec des taux de survie sans rechute locale à 5 ans de respectivement 5.8% et 25.3%. A l'opposé les deux sous-types histologiques associés au meilleur pronostic étaient le liposarcome bien différencié et le sarcome fibromyxoïde de bas grade, avec des taux de survie sans rechute locale à 5 ans de respectivement 84.8% et 83.6%.

4. Etiologie

Aucune étiologie formelle n'est reconnue à ce jour, mais plusieurs facteurs favorisants intrinsèques ou extrinsèques sont identifiés.

Dans l'étude rétrospective de Penel et al., plusieurs facteurs préexistants étaient retrouvés : un antécédent de cancer (10,9%), un antécédent de radiothérapie (5,5%), un Syndrome de Li-Fraumeni (0,1%), une neurofibromatose (1,2%), une polypose adénomateuse familiale (0,2%).

Les syndromes héréditaires comme la neurofibromatose de type 1, le rétinoblastome héréditaire ou le syndrome de Li-Fraumeni sont associés à un risque accru de développer des sarcomes (9).

Les rétinoblastomes héréditaires surviennent dans 90% des cas avant l'âge de 3 ans. Ces enfants sont à risque de développer un 2^{ème} cancer dont les plus fréquents sont des ostéosarcomes, des STM, des mélanomes et des tumeurs cérébrales. Le rôle de la radiothérapie et de la chimiothérapie est fortement incriminé dans la survenue de ces seconds cancers (10). Mais leur entière responsabilité n'est pas certaine puisque certains cancers comme les léiomyosarcomes surviennent en dehors des zones d'irradiation (11).

Les patients atteints de Neurofibromatose de type 1 (maladie de Recklinghausen) peuvent développer des tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (MPNST) ou neurofibrosarcomes. Leur incidence est de 2 à 5% alors qu'elle est de 0,001% dans la population générale (12).

Le syndrome de Li-Fraumeni est un syndrome rare, dû à une mutation du gène suppresseur de tumeurs p53. Le risque de développer un cancer est d'environ 50% à l'âge de 30 ans. Les STM représentent 20% des cancers.

Un antécédent de radiothérapie est reconnu comme facteur de risque de STM. Dans une large cohorte de 69 460 survivants de cancers diagnostiqués avant l'âge de 20 ans entre 1940 et 2008, 301 cas de STM sont survenus avec un intervalle de temps médian de 19 ans. Les STM les plus fréquents étaient les léiomyosarcomes et les MPNST (11). Alors que le risque relatif de développer un STM comparativement à la population général est élevé, le risque absolu est faible excepté pour les léiomyosarcomes après rétinoblastomes héréditaires, dû à une prédisposition génétique. Dans cette étude, aucune donnée n'est disponible concernant l'antécédent de radiothérapie et de chimiothérapie. Néanmoins d'autres études ont prouvé qu'il existe un surrisque de sarcomes, attribué à la radiothérapie, après traitement des lymphomes de Hodgkin (13).

5. Diagnostic

5.1 Clinique

Le mode de découverte est en général la palpation d'une tuméfaction, souvent indolore, profonde ou superficielle. Une notion trompeuse de traumatisme est quelque fois rapportée. Elle peut aboutir à une errance diagnostique, voir à une chirurgie d'emblée lorsqu'un diagnostic d'hématome ou d'abcès est porté.

La rapidité d'évolution est très variable, pouvant aller de la croissance rapide sur quelques semaines à la croissance lente sur plusieurs années. L'ancienneté de la lésion n'est pas un critère de bénignité car certains STM de bas grade peuvent croître sur plusieurs années.

En pratique, un patient avec une suspicion clinique de STM devrait être adressé dans un centre de référence. Cela concerne tout patient porteur d'une masse des tissus mous, de topographie profonde ou superficielle quelque soit sa taille (14).

5.2 Imagerie

Le bilan d'imagerie doit toujours précéder la biopsie diagnostique et l'acte thérapeutique.

Echographie

C'est souvent l'examen réalisé en première intention. Elle donne déjà des premières informations sur la topographie profonde ou superficielle de la masse. Elle permet de visualiser d'éventuelles plages nécrotiques. Elle reste peu spécifique.

Elle permet également de guider les biopsies percutanées.

Radiographies standards

Elles sont réalisées pour éliminer une tumeur d'origine osseuse avec envahissement secondaire des tissus mous, ou un envahissement osseux par contiguïté. Elles permettent de rechercher des calcifications intra-tumorales éventuelles et leur répartition dans la masse (15). Elles peuvent fournir des informations sur le degré d'agressivité tumorale par l'existence d'une réaction périostée ou d'une érosion corticale.

L'IRM

C'est la technique d'imagerie de référence pour la caractérisation tumorale dans les tissus mous, du fait de sa haute résolution en contraste.

C'est l'examen de choix en cas de localisation pariétale thoraco-abdominale, des extrémités et de la région tête/cou. Elle détermine la topographie profonde ou superficielle lésionnelle. Elle s'attache à apprécier la composante tissulaire, liquidienne, nécrotique, myxoïde et hémorragique de la masse. Son deuxième objectif est l'appréciation des rapports de la masse avec les structures anatomiques adjacentes. Ce sont des éléments fondamentaux pour le chirurgien, lui permettant d'évaluer l'opérabilité de la masse.

Sa réalisation doit répondre à une exigence technique (16). La taille du FOV (Field of view) doit être adaptée à la taille de la lésion et permettre une résolution suffisante pour apprécier ses rapports anatomiques. Deux plans de coupe au moins doivent être réalisés. Des séquences T2 et T1 avec et sans saturation du signal de la graisse doivent être réalisées. Elle doit toujours (sauf contre-indications) être réalisée avec injection de produit de contraste, pour mettre en évidence le rehaussement des portions tissulaires. L'injection permet de différencier les lésions tissulaires des hématomes. Dans une étude prospective sur 140 patients ayant bénéficié d'une IRM multiparamétrique pour caractérisation de masses des tissus mous, Van Rikswijks et al. ont montré que la réalisation de séquences injectées améliorait les performances diagnostiques dans la distinction des tumeurs bénignes et malignes des tissus mous (17). Pour un même observateur, la sensibilité diagnostique passait de 69% en IRM morphologique non injectée, à 74% avec les séquences injectées statiques et 82% avec les séquences injectées dynamiques.

Les performances diagnostiques de l'IRM dans la différenciation des tumeurs bénignes et malignes des tissus mous sont élevées. Néanmoins cette distinction demeure toujours un challenge dans certains cas. Dans une étude rétrospective sur 95 lésions, Berquist et al, retrouvaient une spécificité de 82-96% en fonction de l'expérience du radiologue avec une valeur prédictive négative de 92-96% pour le diagnostic des tumeurs malignes (18). Le diagnostic histologique était correct dans 74% des cas de tumeurs bénignes pour un radiologue expérimenté. En revanche, les résultats étaient moins probants pour le diagnostic histologique des tumeurs malignes. Ceci est concordant avec les résultats d'une autre étude portant sur 83 tumeurs, où seuls 16 à 31 % des diagnostics étaient corrects concernant le type histologique (19).

Il n'y a pas de critères formels de malignité en IRM. En effet un STM peut se présenter comme une masse lentement évolutive, avec une capsule périphérique bien limitée, alors qu'une lésion bénigne peut être très infiltrante et mimer une tumeur maligne (tumeur desmoïde). La présence de nécrose, d'un signal hétérogène en T2, d'un rehaussement hétérogène, d'une infiltration vasculonerveuse, osseuse ou articulaire sont des éléments devant faire suspecter la malignité (20). Le contexte clinique

et le site anatomique sont également des éléments importants permettant de porter le diagnostic histologique de certaines lésions.

Certaines lésions bénignes pseudo-sarcomateuses peuvent aisément être identifiées en IRM (figure 3): la myosite ossifiante, l'hémangiome intramusculaire (figure 4), l'angiomyolipome, le lipome intramusculaire, les tumeurs à cellules géantes des gaines tendineuses, la tumeur desmoïde et l'élastofibrome (20).

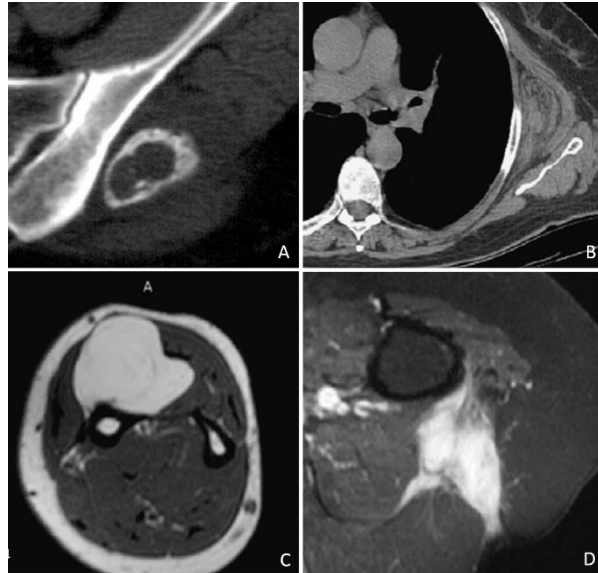


Figure 3 Exemples de lésions bénignes aisément identifiées en imagerie, du fait du contexte clinique, du site anatomique et de la sémiologie en IRM/scanner : myosite ossifiante (A), élastofibrome scapulaire (B), lipome intramusculaire de la jambe (C), tumeur desmoïde de la ceinture scapulaire (D). Source : *Kind et al., European Journal of Radiology, 2009.*

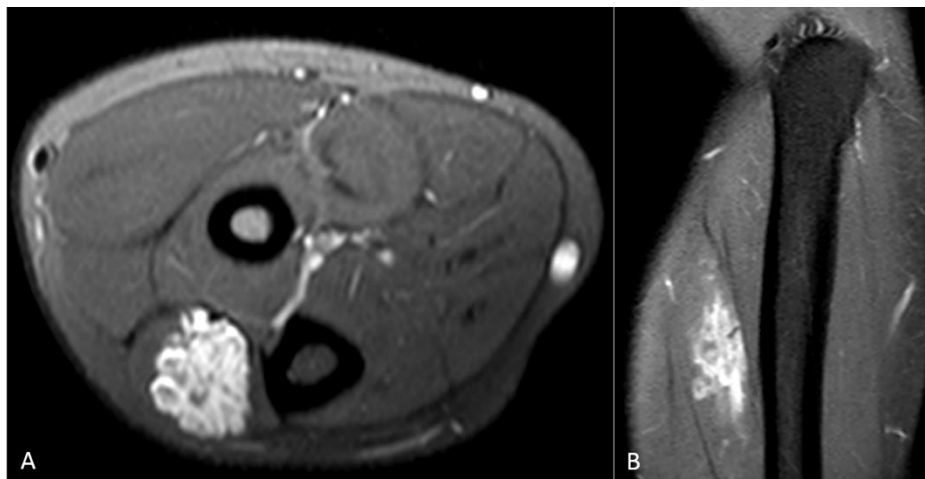


Figure 4 Aspect IRM caractéristique d'un hémangiome intramusculaire de l'avant-bras, en coupe axiale T2FS (A) et coronale (B) montrant une pseudo-masse, aux contours mal limités, d'aspect multilobulé, avec des flow voids (vides de signal) témoignant de structures vasculaires à haut débit. Source: *radiologie, Institut Bergonié, Bordeaux.*

A l'opposé, certains sous-types histologiques de STM peuvent être suspectés en IRM : le liposarcome bien différencié (21), le liposarcome dédifférencié, le synoviosarcome (figure 5) et l'ostéosarcome extrasquelettique.

En 2009, Wu et al. ont publié des arbres diagnostiques permettant d'aboutir à des types lésionnels à partir des patterns de signal en T1 et T2 et de la présence de calcifications intratumorales (22).

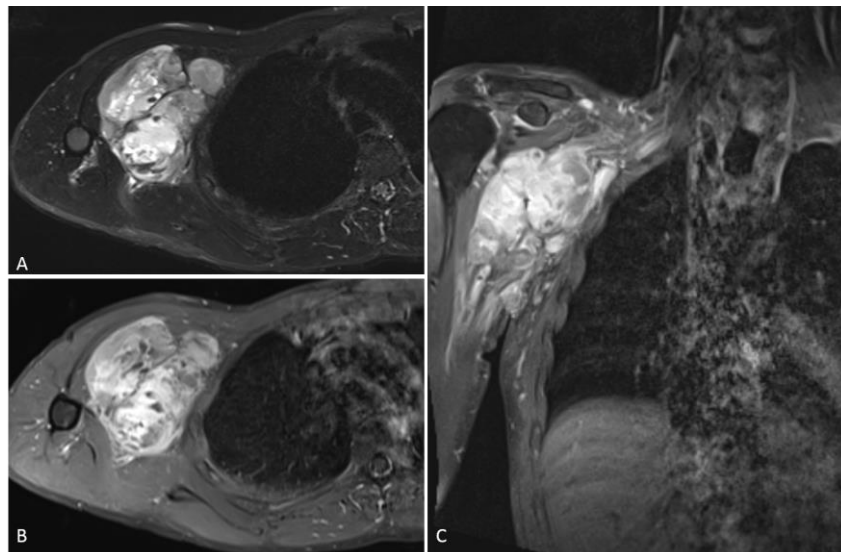


Figure 5 Aspect en IRM d'un synoviosarcome de la ceinture scapulaire: (A) coupe axiale en T2FS, (B) coupe axiale en T1FS, (C) coupe coronale en séquence T2FS. On note l'aspect de "triple sign", en T2 et en T1, traduisant l'existence de composante liquidienne/nécrotique, de portion hémorragique et fibreuse, et de portion tissulaire avec multiples septas. Source: radiologie, Bergonié, Bordeaux (cortoisie Dr Kind).

Dans une étude récemment publiée, Crombe et al. obtenait des performances diagnostiques excellentes dans la différenciation des tumeurs bénignes et malignes des tissus mous avec stroma myxoïde, en utilisant une combinaison de 5 critères reproductibles (figure 6): des limites tumorales

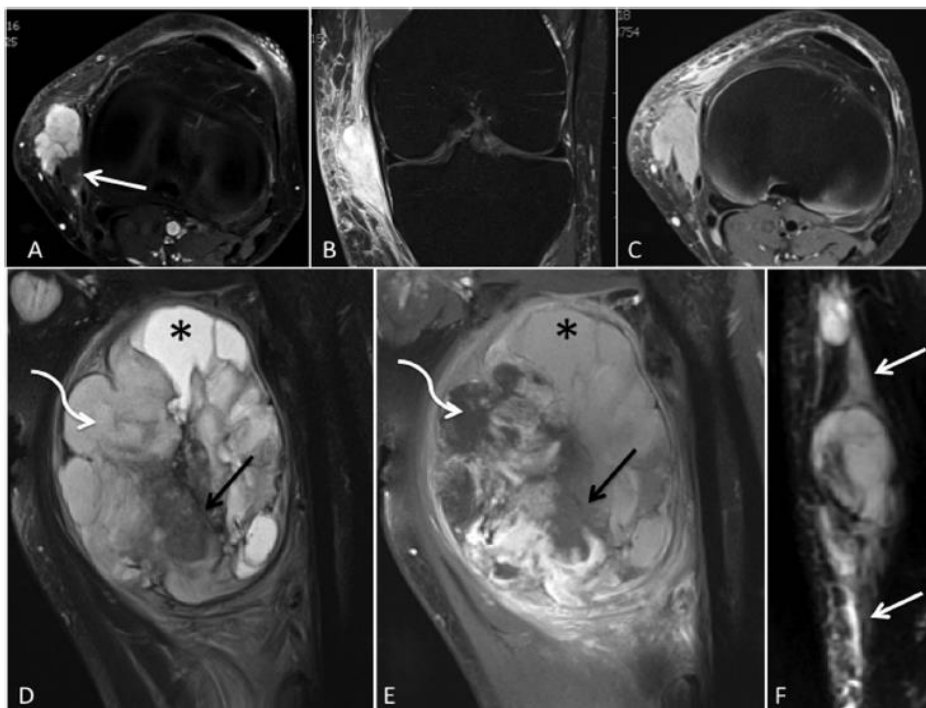


Figure 6 Critères utiles au diagnostic de malignité dans les tumeurs des tissus mous à composante myxoïde: A,B,C montrent un exemple de composante fibreuse (flèche blanche) au sein d'un myxofibrosarcome superficiel aux contours mal définis. D, E montrent un exemple de composantes fibreuse (flèche noire), liquidienne (astérisque) et nécrotique (flèche incurvée) au sein d'un myxofirbosarcome. F est un exemple de « tail sign » (flèche blanche) au sein d'un myxofibrosarcome. Source : Crombe et al., *European Journal of Radiology*, 2016.

imprécises, une composante hémorragique, la présence de graisse intra-tumorale, de fibrose et du « tail sign » (23). Lorsqu'un critère sur 5 était présent, la lésion était considérée comme maligne avec une sensibilité de 92.9% et une spécificité de 93.3%.

L'IRM peut également suggérer un grade histologique tumoral. Zhao et al, retrouve une corrélation significative et indépendante entre la présence d'une prise de contraste péri-tumorale et les hauts grades histologiques (grade 2 et 3) (24). Cela peut avoir un intérêt dans les indications de chimiothérapie néoadjuvante des STM de haut grade. En effet La biopsie percutanée qui permet le diagnostic du type et du grade histologique peut parfois ne pas conclure ou sous-estimer le grade du fait d'une insuffisance d'échantillonnage ou de matériel. L'IRM peut donc apporter des informations supplémentaires en cas d'insuffisance de la biopsie.

Enfin, Soldatos et al. ont récemment rapporté les performances de l'IRM multiparamétrique dans l'évaluation de la réponse sous traitement systémique des STM de haut grade (25). Une augmentation des performances diagnostiques était constatée en cas d'ajout de séquences de diffusion et de séquences injectées dynamiques.

La tomodensitométrie (TDM)

Du fait de sa bonne résolution spatiale, elle est l'examen le plus adapté pour le diagnostic et l'évaluation préopératoire des sarcomes rétropéritonéaux (figure 7). Elle est également réalisée dans le bilan d'extension à distance, notamment pour la recherche de métastases pulmonaires.

Elle permet la détection de calcifications ou d'ossifications que les clichés standards n'auraient pas mises en évidence.

Elle sert de guide pour la réalisation des biopsies percutanées.

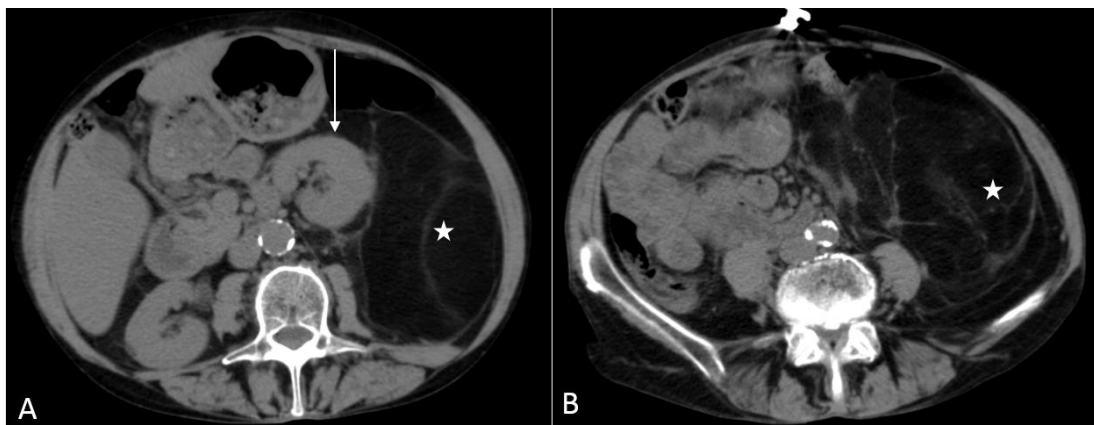


Figure 7 Aspect en TDM sans injection: A, B, coupes axiales d'un liposarcome rétropéritonéal de grade 1 chez une patiente de 64 ans, montrant une volumineuse masse à prédominance graisseuse avec de multiples septas épais et irréguliers en son sein (étoile), refoulant le rein gauche vers l'avant et la ligne médiane (flèche) ainsi que le mésentère et les anses digestives. Source : *radiologie, Institut Bergonié, Bordeaux*

5.3 Stade TNM

Il exprime le degré d'extension de la maladie. Il est évalué cliniquement et par l'imagerie. C'est un préalable à la planification thérapeutique. La classification utilisée est celle de l'AJCC/UICC qui prend en compte la taille, l'extension de la tumeur primitive (T), l'envahissement ganglionnaire lymphatique (N), la présence de métastases (M) et le Grade (G).

5.4 Biopsie

Elle doit toujours être réalisée après le bilan d'imagerie. Elle est soit chirurgicale, soit percutanée.

En pratique, la plupart des biopsies réalisées sont désormais percutanées, guidées par échographie ou scanner.

La technique de référence est la biopsie coaxiale. L'aiguille du pistolet à biopsie est introduite dans un mandrin préalablement placé au contact de la tumeur pour éviter l'ensemencement tumoral sur son trajet. Le calibre de l'aiguille doit être d'au moins 14 ou 16 gauges. En théorie, le point d'entrée doit être discuté au préalable avec le chirurgien qui réalisera la résection et il doit être tatoué. En pratique même si le risque n'est pas nul, peu de cas d'ensemencement du trajet de biopsie ont été rapportés (26). Dans une étude rétrospective sur 498 patients avec sarcome rétropéritonéal, seulement 5 patients sur 255 ayant bénéficié d'une biopsie percutanée diagnostique ont présenté une récurrence locale sur le trajet de biopsie (27). De plus la technique de biopsie utilisée chez ces patients n'était pas coaxiale. Par ailleurs aucune différence significative n'était mise en évidence en termes de taux de récurrences en fonction du trajet de biopsie transpéritonéal ou rétropéritonéal. Dans une série rétrospective sur 116 patients opérés de STM des extrémités, aucune différence significative n'était retrouvée en terme de survie sans rechute locale entre les patients ayant bénéficié d'une résection du trajet biopsique et ceux n'en ayant pas bénéficié (28). Néanmoins la puissance était faible avec 36 patients dans chaque groupe.

Le trajet de biopsie doit être le plus court possible et dans la mesure du possible ne doit pas traverser d'autres compartiments que celui de la tumeur.

Les biopsies doivent cibler des portions tissulaires et éviter les portions nécrotiques. Plusieurs carottes doivent être prélevées. En cas d'insuffisance de matériel, la biopsie percutanée devra être refaite avec un calibre d'aiguille plus gros ou une biopsie chirurgicale devra être réalisée.

6. Prise en charge

Elle doit être réalisée en centre expert ou être au minimum planifiée par le comité multidisciplinaire d'un centre expert.

Blay et al, ont rapporté un meilleur pronostic en termes de survie sans récurrence des patients ayant bénéficié d'une décision multidisciplinaire initiale en centre expert (29). Mathoulin-Pélissier et al. ont montré qu'une prise en charge hors centre expert était associée à 2,7 fois moins de probabilité de voir son dossier discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire, 3.9 fois moins de probabilité de recevoir une biopsie diagnostique et 4.8 fois moins de probabilité de bénéficier d'une imagerie pré-opératoire (30).

Dans une série rétrospective de 4205 patients avec STM, le traitement en centre expert à haut débit de patients était un facteur indépendant, significativement associé à une amélioration de la survie (OR=1.292) (31).

Des recommandations de prise en charge sont régulièrement éditées et mises à jour par l'ESMO (14).

6.1 Stade localisé

6.1.1 Tumeur primitive

La chirurgie est le standard de traitement. Elle doit être réalisée par un chirurgien spécialisé. L'exérèse chirurgicale doit être large en bloc avec des marges négatives (R0). C'est une chirurgie complexe, dépendant du type histologique, du site anatomique, des rapports de la tumeur avec les organes adjacents et de la nécessité d'un geste de reconstruction. Les taux de complications majeures post-opératoires et de retentissement fonctionnel sont respectivement de 8% et 13 % après chirurgie des STM des extrémités et de la paroi du tronc selon Stoeckle et al. (32).

Une radiothérapie adjuvante est réalisée en cas de tumeurs de haut grade (grade 2 et 3), de topographie profonde et >5cm. La dose totale délivrée est de 50Gy en fractions de 1.8-2 Gy. La radiothérapie a prouvé son efficacité en termes d'amélioration du contrôle local dans les STM de haut grade mais son bénéfice sur la survie globale demeure incertain (33). Dans un essai randomisé chirurgie plus radiothérapie adjuvante versus chirurgie seule sur 141 patients avec STM des extrémités, avec un suivi médian de 17.9 ans, le taux de récurrence locale était de 4% dans le groupe chirurgie seule, alors qu'il était nul dans le groupe radiothérapie adjuvante (34). La survie globale n'était pas significativement différente. Le taux de complications était un peu plus élevé dans le groupe radiothérapie adjuvante avec des retards de cicatrises, des lymphœdèmes, des déficits fonctionnels des membres.

En cas de complications importantes attendues, la radiothérapie peut être délivrée en néoadjuvant.

Les taux à 5 ans de récurrence locale après chirurgie en centre expert sont estimés entre 10 et 20% dans les STM des extrémités et du tronc (35,36) et entre 25% et 50% dans les sarcomes rétropéritonéaux selon les études (37,38). Dans une série rétrospective sur 205 patients opérés pour STM des extrémités et de la paroi du tronc, Stoeckle et al. montrent que des marges R1 et un grade 3 étaient des facteurs indépendants associés à un risque plus élevé de récurrence locale avec des risques relatifs respectifs de 4.3 et 3.9 (39). Dans une série sur 684 patients avec STM des extrémités traités par chirurgie conservatrice, l'âge >50ans, la taille tumorale >5cm, des marges R1, un haut grade, et le type histologique (autre que liposarcome bien différencié) étaient des facteurs pronostiques de rechute locale en multivarié (40). Dans une série de 523 patients avec sarcomes rétropéritonéaux, la taille tumorale, le grade FNCLCC, le type histologique et la multifocalité étaient des facteurs significativement associés à la survie sans maladie (41). Le liposarcome bien différencié est retrouvé comme facteur de mauvais pronostic pour la survie sans maladie, justifié par la difficulté de résection chirurgicale complète de ces tumeurs indolentes souvent très volumineuses par les auteurs.

En cas de chirurgie avec des marges d'ablation R1, une reprise chirurgicale peut être considérée en centre de référence en fonction de l'extension tumorale et du type histologique. En cas de marges R2, la reprise chirurgicale en centre expert est indispensable. Si la chirurgie de rattrapage n'est pas réalisable, une radiothérapie peut être envisagée.

En cas de STM des extrémités, une amputation est envisagée dans certains cas. Les options de traitement pour maintenir une chirurgie conservatrice peuvent inclure de la chimiothérapie et /ou radiothérapie, une perfusion de membre isolé (ILP) ou une hyperthermie régionale associée à de la chimiothérapie. Une étude rétrospective évaluant 208 patients éligibles à une amputation pour STM des extrémités, traités par ILP associant TNF α et Melphalan, a montré un taux de sauvetage du membre de 81% (42).

Intérêt de la chimiothérapie

Il n'y a pas de consensus sur le rôle d'une chimiothérapie adjuvante dont le bénéfice varie en fonction des études. Le type de patients et de tumeurs à qui elle s'adresserait n'est pas non plus élucidé. Elle peut être proposée aux patients à haut risque ou bien dans un essai clinique. Elle ne peut pas constituer un traitement de rattrapage en cas de chirurgie incomplète.

Une métaanalyse sur 18 essais cliniques regroupant un total de 1953 patients ayant reçu de la chimiothérapie adjuvante pour un STM localisé, retrouvait un bénéfice significatif en termes de survie sans récurrence et une amélioration significative de la survie en cas d'adjonction d'Ifosfamide versus Doxorubicine seule (HR 0.56, 95% CI 0.36 to 0.86, $p=0.01$) (43).

Une chimiothérapie néoadjuvante peut être réalisée dans le but de faciliter la chirurgie ou d'épargner une amputation.

6.1.2 Atteinte ganglionnaire

Elle est rare et constitue un facteur de mauvais pronostic.

En cas de présentation initiale avec atteinte ganglionnaire synchrone, le traitement doit comprendre chirurgie, radiothérapie adjuvante et chimiothérapie adjuvante pour les types histologiques chimiosensibles. Il est rarement réalisé d'amputation du fait du pronostic défavorable de ces patients.

6.1.3 Rechute locale

Le traitement des rechutes locales suit celui des tumeurs primitives. Néanmoins, la chirurgie est dans cette situation beaucoup plus complexe.

La réalisation d'une radiothérapie externe lors du traitement de la tumeur primitive limite considérablement le champ d'action thérapeutique, à la fois en contrariant les possibilités d'exérèse chirurgicale en territoire irradié et en empêchant toute irradiation externe secondaire de consolidation.

Une série rétrospective a comparé 32 patients avec STM récidivants et 105 patients avec STM primitifs des extrémités et de la paroi du tronc (44). La possibilité de réaliser une chirurgie conservatrice avec des marges R0 était plus faible en cas de STM récidivant qu'en cas de STM primitif (56% versus 68%). Le risque de seconde récurrence locale était plus élevé (29% versus 9%). Le taux de complications sévères était plus élevé (25% versus 19%). Et enfin les indications d'amputation étaient plus importantes (23% versus 2%).

La décision de traitement agressif ou non doit prendre en compte des facteurs pronostiques, tels que la biologie tumorale et l'intervalle libre sans rechute. Dans une série rétrospective de 2123 patients avec STM primitifs réséqués en totalité, les taux de survie sans maladie à 5 ans après récurrence étaient de 19% en cas de rechute précoce (<6mois) et de 69% en cas de rechute tardive (>36 mois) (45). Les facteurs pronostiques associés à la survie post-récurrence sont le statut des marges de re-résection, le grade histologique, le site anatomique, l'intervalle libre sans rechute et le nombre de récurrences (46).

Dans les sarcomes rétropéritonéaux, les rechutes locales et/ou leur traitement est la cause de décès la plus fréquente (47). Le pronostic et les chances de guérison diffèrent en fonction de plusieurs facteurs : le type de récurrence (locorégionale unique ou multifocale), la biologie tumorale, l'intervalle libre sans rechute, la vitesse de croissance de la récurrence locale et la morbidité escomptée d'une

nouvelle résection (47–49). La décision de traitement est toujours prise en concertation pluridisciplinaire, tenant compte de ces facteurs. Par exemple les rechutes locales de liposarcomes rétropéritonéaux bien différenciés peuvent être initialement surveillées, car une intervention précoce sur la rechute (<6mois) est significativement associée à une survie sans maladie plus courte (HR=2.18, p=0.025) (50).

6.2 Maladie métastatique

6.2.1 Métastases pulmonaires

Environ 50% des patients développent des métastases pulmonaires.

En cas de métastases pulmonaires métachrones isolées, en nombre limité, le standard de traitement est la chirurgie si une résection complète est réalisable. Il est prouvé que la chirurgie des métastases pulmonaires améliore la survie. La probabilité de survie à 5 ans est de 34% (51). Dans le registre international des métastases pulmonaire, 1917 patients sur 5206 ont bénéficié de métastasectomie pulmonaire de sarcomes avec une survie globale à 5 ans de 36% pour tout type de cancer (52). Le type histologique (léiomyosarcome), la taille de la tumeur initiale (<10cm), l'intervalle de temps entre le diagnostic de la maladie et la survenue de métastases, une métastase pulmonaire unique et une chirurgie mini-invasive sont associés à une survie plus longue après chirurgie.

Il existe d'autres options de traitements focaux comme la radiothérapie stéréotaxique ou la radiofréquence qui sont rapportées dans de petites séries rétrospectives (53–55). De Baere et al. rapportent dans une série de 566 patients traités par radiofréquence pour métastases pulmonaires dont 51 avaient des sarcomes, une survie à 5 ans de 41.5% dans le groupe sarcome (55).

En cas de métastases pulmonaires synchrones, le standard de traitement est la chimiothérapie +/- suivi de résection chirurgicale des métastases résiduelles en cas de réponse objective et dans des cas sélectionnés.

6.2.2 Métastases extrapulmonaires et/ou pulmonaires multiples

Le standard de traitement est la chimiothérapie. La molécule de 1^{ère} ligne est une anthracycline telle que la doxorubicine. Il n'y a pas de recommandation à l'heure actuelle pour une polychimiothérapie en 1^{ère} ligne. Néanmoins, quelques essais cliniques randomisés suggèrent des taux de réponse plus élevés en cas d'adjonction d'Ifosfamide à la doxorubicine, sans amélioration significative de la survie. Un essai clinique de phase III randomisé et contrôlé, évaluant l'efficacité de la doxorubicine plus Ifosfamide (227 patients) contre la doxorubicine seule (228 patients), n'a pas retrouvé d'amélioration de la survie globale, mais une amélioration significative de la survie sans progression (7.4 mois contre 4.6) (56). Dans une large cohorte rétrospective de 1575 patients avec STM métastatiques, Savina et al. ont montré qu'une polychimiothérapie en 1^{ère} ligne était associée en multivarié à une amélioration de la survie (HR=0.743) (57). L'ESMO a récemment publié une alerte sur le résultat d'un essai clinique randomisé et contrôlé de phase Ib/II, démontrant une amélioration de la survie globale de 11.8 mois dans un groupe de patients traités par doxorubicine plus olaratumab versus doxorubicine seule (58). Un essai clinique de phase III comparant doxorubicine plus placebo versus doxorubicine plus olaratumab doit valider ces résultats.

En cas d'échec du traitement de 1^{ère} ligne par anthracycline, les options de traitement sont : l'Ifosfamide, la Trabectédine particulièrement dans les léiomyosarcomes et liposarcomes myxoïdes, la

Gemcitabine dans les leiomyosarcomes et UPS, la Dacarbazine dans les léiomyosarcomes et tumeurs fibreuses solitaires. Les thérapies ciblées telles que le pazopanib ont démontré des effets variables (59,60). Dans un essai randomisé pazopanib (=246 patients) versus placebo (=123) en traitement de 2nde ligne de STM métastatique ou avancé inopérable, la survie globale était de 12.5 mois dans le groupe pazopanib contre 10.7 mois dans le groupe placebo (61). La médiane de survie sans progression était de 4.6 mois dans le groupe pazopanib contre 1.6 mois dans le groupe placebo.

Dans certains cas, les métastases extrapulmonaires ayant démontré une réponse objective à la chimiothérapie peuvent bénéficier d'un traitement focal, incluant la chirurgie, la radiothérapie et les thermoablations.

Dans une série rétrospective sur 281 patients avec métastases de sarcomes, conduite par le Groupe Sarcome Français, 164 patients oligométastatiques ont reçu des traitements focaux de métastases pulmonaires (51.2%) et extrapulmonaires (48.8%) avec une amélioration significative de la survie comparativement aux autres patients (HR=0.47). Les 2 groupes de patients avec et sans traitements focaux différaient uniquement par 3 critères : la tumeur primitive était plus fréquemment non contrôlée et plus large dans le groupe sans traitement (21.4%), le site métastatique était plus fréquemment extrapulmonaire et extra-hépatique dans le groupe avec traitement (62).

Dans une série récente sur 2225 patients avec STM au stade métastatique, Savina et al. ont montré que les traitements locorégionaux des métastases incluant chirurgie, radiofréquence et radiothérapie, étaient significativement et indépendamment associés à une amélioration de la survie globale (HR= 0.4) (57).

7. Rôle des thermoablations dans la prise en charge des STM : évidence publiée (63)

Le rôle de la radiologie interventionnelle est en plein essor, particulièrement dans le domaine de l'oncologie. Les techniques de thermoablation percutanée sont désormais admises comme des options thérapeutiques dans le traitement de nombreuses néoplasies primitives ou métastatiques, rénales, hépatiques, pulmonaires et osseuses. La littérature publiée sur les ablathermies dans les STM est peu abondante, mais prometteuse. Les principales études sont répertoriées dans le tableau 1.

7.1 Thermoablations des rechutes locales

Seulement deux séries rapportent l'impact d'ablathermies dans les rechutes locales de STM. Xu et al. rapportent une série de 19 patients traités par cryoablation percutanée pour rechute locale de dermatofibrosarcome protuberans avec des taux de récurrence locale après 1, 2 et 3 sessions de respectivement 68%, 54% et 0% (64). Les dermatofibrosarcomes protuberans sont des néoplasies fibrohistiocytiques avec des grades de malignité intermédiaire, touchant les adultes jeunes, caractérisées par un faible potentiel métastatique mais une forte propension à la récurrence locale après résection.

En 2016, Fan et al. rapportent leur expérience de cryoablation percutanée dans le traitement de 72 patients avec rechutes locales de sarcomes rétropéritonéaux, avec une médiane de survie sans progression et de survie globale de respectivement 37 mois et 43 mois (65).

7.2 Thermoablations des métastases

La majorité des études publiées incluent plusieurs types de néoplasies, tandis qu'une minorité de séries sont spécifiques aux sarcomes et encore moins aux STM, du fait de la rareté de cette néoplasie.

Par ailleurs les études spécifiques aux sarcomes rapportent soit l'effet d'une technique d'ablathermie dans un site anatomique particulier, soit de plusieurs techniques d'ablathermie sur plusieurs sites métastatiques différents. Elles sont répertoriées dans le tableau 1.

- **Métastases pulmonaires**

Plusieurs séries ont rapporté l'efficacité de la radiofréquence, de la cryoablation et des microondes sur les métastases pulmonaires de STM (54,55,66–68).

La plus importante est celle de De Baere et al. avec un total de 566 patients traités par radiofréquence pour métastases pulmonaires de diverses néoplasies, parmi lesquels 51 étaient porteurs de STM (55). Dans ce sous-groupe de patients, le taux de survie globale à 5 ans était de 41.5%, le taux d'échec de traitement à 3 ans était de 8.3%. L'intervalle libre sans maladie, la taille et le nombre de métastases étaient des facteurs indépendamment associés à la survie globale. Le taux de pneumothorax était de 67% dont 14% seulement ont nécessité une pose de drain pleural. Deux patients ont présenté un hémithorax ayant nécessité une embolisation en cours de procédure.

Egashira et al. ont rapporté leur expérience de microondes chez 44 patients avec métastases pulmonaires, parmi lesquels 23 patients étaient porteurs de sarcomes (66). Néanmoins le type histologique de sarcomes n'est pas précisé. Avec un succès technique primaire de 94%, le taux de survie à 2 ans pour les patients porteurs de sarcome est de 84.4%. Le taux de pneumothorax ayant nécessité la pose de drain pleural était de 19%.

Yashiro et al. ont rapporté une série de 71 patients dont 36 porteurs de sarcomes, traités par cryoablation pour métastases pulmonaires (69). Le taux de récurrences locales à 2 ans était de 31%.

- **Métastases hépatiques**

La plus grosse série rapportée est celle de Littrup et al., dans laquelle 49 métastases hépatiques de sarcomes sur 443 lésions hépatiques ont été traitées par cryoablation. Les résultats spécifiques aux sarcomes ne sont pas fournis. Mais parmi les métastases hépatiques d'origine « non colorectale », le taux de récurrence locale était de 9.4% pour un suivi moyen de 1.8 an (70). Deux autres séries ont été publiées sur l'efficacité de la radiofréquence de métastases hépatiques de GIST sous Imatinib et d'autres types histologiques de STM avec respectivement 17 et 25 patients (71,72). Les GIST sont les sarcomes qui métastasent le plus fréquemment au niveau hépatique.

- **Métastases osseuses et des tissus mous**

Littrup et al. ont rapporté une large série de 126 patients traités par cryoablation pour des métastases osseuses et des tissus mous de différentes néoplasies primitives parmi lesquelles 12 patients étaient porteurs de STM (73). Les résultats ne sont pas donnés pour chaque type histologique. Le taux de récurrence locale global était de 11% pour un suivi moyen de 11 mois. Les autres séries rapportées concernent les tumeurs desmoldes traitées par cryoablation.

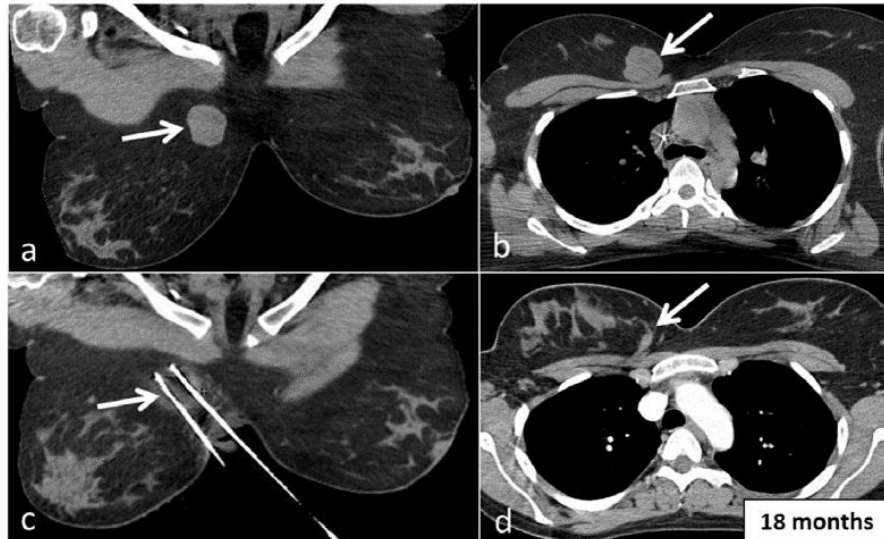


Figure 8 Métastase intramammaire de léiomyosarcome traitée par cryoablation sous anesthésie locale: TDM en coupe axiale pré-procédure (a et b), per-procédure (c). Contrôle à 18 mois, sans évidence de récurrence locale (d, flèche).

- **Métastases multi-sites** Gravel et al. ont récemment rapporté leur expérience de thermoablations percutanées dans la prise en charge de 30 patients porteurs de léiomyosarcomes métastatiques (figure 8) (74). Ils rapportent une médiane de temps à la progression non traitable de 14.2 mois, un taux de contrôle local à 1 an et à 3 ans de respectivement 95% et 89%. Les métastases pulmonaires et extrapulmonaires représentaient respectivement 61% et 39% des métastases traitées.

Tableau 1 Principales series de thermoablations dans la prise en charge des sarcomes des tissus mous, en rechute locale ou métastatique. ND=non disponible, DFSP= dermatofibrosarcoma protuberans, LMS= leiomyosarcome, RF= radiofréquence, MWA=microonde.

<i>Auteur, année</i>	<i>Nombre patients avec sarcomes</i>	<i>Type de sarcomes</i>	<i>Technique ablathermie</i>	<i>Type de lésion traitée</i>	<i>Suivi (mois)</i>	<i>Taux de récurrence locale</i>	<i>Principaux résultats</i>
<i>Rechute locale</i>							
<i>Fan (2016)</i>	72	Rétro-péritonéaux	cryo	Récurrence locale	Moyen = 45	ND	Survie globale à 2 ans = 58.3% Survie sans progression à 2 ans = 23.6%
<i>Xu (2017)</i>	19	DFSP	cryo	Récurrence locale	NA		Survie sans progression = 100% à plus de 5 ans
<i>Métastases pulmonaires</i>							
<i>De Baere (2015)</i>	51	Tissus mous	RF	Métastases pulmonaires	Médian = 35.5	8.3% à 2 ans	Survie à 3 ans = 58% à 5 ans = 41.5%
<i>Yashiro (2013)</i>	36	ND	cryo	Métastases pulmonaires	Médian =14.9	31% à 2 ans	
<i>Egashira (2016)</i>	23	ND	MWA	Métastases pulmonaires	Médian =15	2%	Survie à 2 ans = 84.4%
<i>Métastases Hépatiques</i>							
<i>Littrup (2016)</i>	Total 212 patients, Sarcome ND	LMS, GIST, autres...	cryo	Métastases hépatiques	Moyen =21.6	9.4% (globale, ND pour sarcome)	
<i>Métastases osseuses et tissus mous</i>							
<i>Littrup (2013)</i>	Total 126 patients, 12 sarcomes	ND	cryo	Métastases osseuses et tissus mous	Moyen =11	10% (global, ND pour sarcome)	
<i>Métastases multi-sites</i>							
<i>Gravel (2017)</i>	30	LMS	RF, MWA, cryo	Métastases pulmonaires et extra-pulmonaires	Médian =34.6	Taux de contrôle local à 1 an et 3 ans de 95% et 89%	Temps médian à la progression non traitable =14.2 mois Survie à 1 an = 96.7%, à 3 ans=62%

Références

1. 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.
2. 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.
3. Cassier PA, Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, Scoazec J-Y, Bringuier P-P, et al. A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhône Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region. *Br J Cancer*. 2010 Jul 13;103(2):165–70.
4. Penel N, Coindre J-M, Giraud A, Terrier P, Ranchere-Vince D, Collin F, et al. Presentation and outcome of frequent and rare sarcoma histologic subtypes: A study of 10,262 patients with localized visceral/soft tissue sarcoma managed in reference centers. *Cancer*. 2017 Dec 6;
5. Jo VY, Fletcher CDM. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology (Phila)*. 2014 Feb;46(2):95–104.
6. 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*. 1984 Jan 15;33(1):37–42.
7. Coindre J-M. [Molecular biology of soft-tissue sarcomas]. *Bull Cancer (Paris)*. 2010 Nov;97(11):1337–45.
8. 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*. 2012 Sep;23(9):2442–9.
9. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH, National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention, Community Oncology and Prevention Trials Research Group. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2008;(38):1–93.
10. Temming P, Arendt M, Viehmann A, Eisele L, Le Guin CHD, Schündeln MM, et al. Incidence of second cancers after radiotherapy and systemic chemotherapy in heritable retinoblastoma survivors: A report from the German reference center. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Jan;64(1):71–80.
11. al BC et. Risk of Soft-Tissue Sarcoma Among 69 460 Five-Year Survivors of Childhood Cancer in Europe. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Feb 28]. Available from: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pubmed/29165710>
12. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res*. 2002 Mar 1;62(5):1573–7.

13. O'Brien MM, Donaldson SS, Balise RR, Whittemore AS, Link MP. Second malignant neoplasms in survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with low-dose radiation and chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7):1232–9.
14. Group TESNW. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Jan 9;25(suppl 3):iii102–12.
15. Kransdorf MJ, Murphey MD. Radiologic evaluation of soft-tissue masses: a current perspective. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Sep;175(3):575–87.
16. Kransdorf MJ, Murphey MD. Imaging of Soft-Tissue Musculoskeletal Masses: Fundamental Concepts. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2016 Oct;36(6):1931–48.
17. van Rijswijk CSP, Geirnaerdt MJA, Hogendoorn PCW, Taminiau AHM, van Coevorden F, Zwinderman AH, et al. Soft-tissue tumors: value of static and dynamic gadopentetate dimeglumine-enhanced MR imaging in prediction of malignancy. *Radiology*. 2004 Nov;233(2):493–502.
18. 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.
19. 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.
20. Kind M, Stock N, Coindre JM. Histology and imaging of soft tissue sarcomas. *Eur J Radiol*. 2009 Oct;72(1):6–15.
21. 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.
22. Wu JS, Hochman MG. Soft-tissue tumors and tumorlike lesions: a systematic imaging approach. *Radiology*. 2009 Nov;253(2):297–316.
23. 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.
24. 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.
25. Soldatos T, Ahlawat S, Montgomery E, Chalian M, Jacobs MA, Fayad LM. Multiparametric Assessment of Treatment Response in High-Grade Soft-Tissue Sarcomas with Anatomic and Functional MR Imaging Sequences. *Radiology*. 2016 Mar;278(3):831–40.
26. Berger-Richardson D, Swallow CJ. Needle tract seeding after percutaneous biopsy of sarcoma: Risk/benefit considerations. *Cancer*. 2017 Feb 15;123(4):560–7.
27. Van Houdt WJ, Schrijver AM, Cohen-Hallaleh RB, Memos N, Fotiadis N, Smith MJ, et al. Needle tract seeding following core biopsies in retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2017 Sep;43(9):1740–5.

28. Siddiqi MA, Kim H-S, Jede F, Han I. Association of core needle biopsy tract resection with local recurrence in extremity soft tissue sarcoma. *Skeletal Radiol.* 2017 Apr;46(4):507–12.
29. Blay J-Y, Soibinet P, Penel N, Bompas E, Duffaud F, Stoeckle E, et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2017 Nov 1;28(11):2852–9.
30. Mathoulin-Pélissier 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.* 2014 Jan 1;25(1):225–31.
31. Gutierrez JC, Perez EA, Moffat FL, Livingstone AS, Franceschi D, Koniaris LG. Should soft tissue sarcomas be treated at high-volume centers? An analysis of 4205 patients. *Ann Surg.* 2007 Jun;245(6):952–8.
32. Stoeckle E, Michot A, Rigal L, Babre F, Sargos P, Henriques de Figueiredo B, et al. The risk of postoperative complications and functional impairment after multimodality treatment for limb and trunk wall soft-tissue sarcoma: Long term results from a monocentric series. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2017 Jun;43(6):1117–25.
33. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1996 Mar;14(3):859–68.
34. Beane JD, Yang JC, White D, Steinberg SM, Rosenberg SA, Rudloff U. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol.* 2014 Aug;21(8):2484–9.
35. Stoeckle E, Michot A, Henriques B, Sargos P, Honoré C, Ferron G, et al. [Surgery for soft-tissue sarcomas of the limbs and trunk wall]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* 2016 Oct;20(6–7):657–65.
36. Stoeckle E, Coindre J-M, Kind M, Kantor G, Bui BN. Evaluating surgery quality in soft tissue sarcoma. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer.* 2009;179:229–42.
37. Gronchi A, Strauss DC, Miceli R, Bonvalot S, Swallow CJ, Hohenberger P, et al. Variability in Patterns of Recurrence After Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS): A Report on 1007 Patients From the Multi-institutional Collaborative RPS Working Group. *Ann Surg.* 2016 May;263(5):1002–9.
38. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Le Cesne A, Blay JY, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Jan 1;27(1):31–7.
39. 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.
40. Cahlon O, Brennan MF, Jia X, Qin L-X, Singer S, Alektiar KM. A postoperative nomogram for local recurrence risk in extremity soft tissue sarcomas after limb-sparing surgery without adjuvant radiation. *Ann Surg.* 2012 Feb;255(2):343–7.

41. Gronchi A, Miceli R, Shurell E, Eilber FC, Eilber FR, Anaya DA, et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 May 1;31(13):1649–55.
42. Deroose JP, Eggermont AMM, van Geel AN, Burger JWA, den Bakker MA, de Wilt JHW, et al. Long-term results of tumor necrosis factor alpha- and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Oct 20;29(30):4036–44.
43. 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.
44. Stoeckle E, Kantor G, Thomas L, Coindre J-M, Bui BN. [Surgery of recurrent soft tissue sarcoma of the extremities and the trunk wall: a comparison to primary sarcoma]. *Bull Cancer (Paris)*. 2004 Nov;91(11):853–60.
45. Stojadinovic A, Leung DHY, Allen P, Lewis JJ, Jaques DP, Brennan MF. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Nov 1;20(21):4344–52.
46. Daigeler A, Zmarsly I, Hirsch T, Goertz O, Steinau H-U, Lehnhardt M, et al. Long-term outcome after local recurrence of soft tissue sarcoma: a retrospective analysis of factors predictive of survival in 135 patients with locally recurrent soft tissue sarcoma. *Br J Cancer*. 2014 Mar 18;110(6):1456–64.
47. Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3531–40.
48. Yang J-Y, Kong S-H, Ahn HS, Lee H-J, Jeong S-Y, Ha J, et al. Prognostic factors for reoperation of recurrent retroperitoneal sarcoma: The role of clinicopathological factors other than histologic grade. *J Surg Oncol*. 2015 Feb;111(2):165–72.
49. Park JO, Qin L-X, Prete FP, Antonescu C, Brennan MF, Singer S. Predicting outcome by growth rate of locally recurrent retroperitoneal liposarcoma: the one centimeter per month rule. *Ann Surg*. 2009 Dec;250(6):977–82.
50. Ikoma N, Roland CL, Torres KE, Chiang Y-J, Wang W-L, Somaiah N, et al. Salvage Surgery for Recurrent Retroperitoneal Well-Differentiated Liposarcoma: Early Reoperation may not Provide Benefit. *Ann Surg Oncol*. 2018 Mar 8;
51. Chudgar NP, Brennan MF, Munhoz RR, Bucciarelli PR, Tan KS, D'Angelo SP, et al. Pulmonary metastasectomy with therapeutic intent for soft-tissue sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Jul;154(1):319–330.e1.
52. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997 Jan;113(1):37–49.

53. Navarria P, Ascolese AM, Cozzi L, Tomatis S, D'Agostino GR, De Rose F, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases from soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2015 Mar;51(5):668–74.
54. Palussière J, Italiano A, Descat E, Ferron S, Cornélis F, Avril A, et al. Sarcoma lung metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: results from 29 patients. *Ann Surg Oncol*. 2011 Dec;18(13):3771–7.
55. de Baère T, Aupérin A, Deschamps F, Chevallier P, Gaubert Y, Boige V, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 May;26(5):987–91.
56. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schöffski P, Blay J-Y, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):415–23.
57. 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.
58. ESMO Guidelines Committee. Appendix 3: Soft tissue sarcoma: MCBS eUpdate published online 5 May 2017(www.esmo.org/Guidelines/Sarcoma-and-GIST). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv147–8.
59. Coens C, van der Graaf WTA, Blay J-Y, Chawla SP, Judson I, Sanfilippo R, et al. Health-related quality-of-life results from PALETTE: A randomized, double-blind, phase 3 trial of pazopanib versus placebo in patients with soft tissue sarcoma whose disease has progressed during or after prior chemotherapy-a European Organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group global network study (EORTC 62072). *Cancer*. 2015 Sep 1;121(17):2933–41.
60. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 Jul 30;388(10043):488–97.
61. van der Graaf WTA, Blay J-Y, Chawla SP, Kim D-W, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2012 May 19;379(9829):1879–86.
62. Falk AT, Moureau-Zabotto L, Ouali M, Penel N, Italiano A, Bay J-O, et al. Effect on survival of local ablative treatment of metastases from sarcomas: a study of the French sarcoma group. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2015 Jan;27(1):48–55.
63. Thompson SM, Schmitz JJ, Schmit GD, Callstrom MR, Kurup AN. Image-Guided Thermal Ablative Therapies in the Treatment of Sarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2017 Apr;18(4):25.
64. Xu J, Li J, Zhou X, Zeng J, Yao F, Wang Y, et al. Cryotherapy for local recurrent dermatofibrosarcoma protuberans: experience in 19 patients. *Cryobiology*. 2014 Feb;68(1):134–8.

65. Fan W, Niu L, Wang Y, Zhang Y, Yao X, Tan G, et al. Percutaneous computed tomography-guided cryoablation for recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma: a study of safety and efficacy. *Oncotarget*. 2016 Jul 5;7(27):42639–49.
66. Egashira Y, Singh S, Bandula S, Illing R. Percutaneous High-Energy Microwave Ablation for the Treatment of Pulmonary Tumors: A Retrospective Single-Center Experience. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2016 Apr;27(4):474–9.
67. Sato T, Iguchi T, Hiraki T, Gobara H, Fujiwara H, Sakurai J, et al. Radiofrequency ablation of pulmonary metastases from sarcoma: single-center retrospective evaluation of 46 patients. *Jpn J Radiol*. 2017 Feb;35(2):61–7.
68. Koelblinger C, Strauss S, Gillams A. Outcome after radiofrequency ablation of sarcoma lung metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014 Feb;37(1):147–53.
69. Yashiro H, Nakatsuka S, Inoue M, Kawamura M, Tsukada N, Asakura K, et al. Factors affecting local progression after percutaneous cryoablation of lung tumors. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2013 Jun;24(6):813–21.
70. Littrup PJ, Aoun HD, Adam B, Krycia M, Prus M, Shields A. Percutaneous cryoablation of hepatic tumors: long-term experience of a large U.S. series. *Abdom Radiol N Y*. 2016;41(4):767–80.
71. Hakimé A, Le Cesne A, Deschamps F, Farouil G, Boudabous S, Aupérin A, et al. A role for adjuvant RFA in managing hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumors (GIST) after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014 Feb;37(1):132–9.
72. Jones RL, McCall J, Adam A, O'Donnell D, Ashley S, Al-Muderis O, et al. Radiofrequency ablation is a feasible therapeutic option in the multi modality management of sarcoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2010 May;36(5):477–82.
73. Littrup PJ, Bang HJ, Currier BP, Goodrich DJ, Aoun HD, Heilbrun LK, et al. Soft-tissue cryoablation in diffuse locations: feasibility and intermediate term outcomes. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2013 Dec;24(12):1817–25.
74. Gravel G, Yevich S, Tselikas L, Mir O, Teriitehau C, De Baère T, et al. Percutaneous thermal ablation: A new treatment line in the multidisciplinary management of metastatic leiomyosarcoma? *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2017 Jan;43(1):181–7.

VI Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les Hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Cryoablation percutanée des tumeurs desmoides et des sarcomes des tissus mous

Introduction : Les techniques de thermoablation sont en plein essor dans la prise en charge de nombreuses néoplasies bénignes et malignes. En pathologie des tissus mous, la cryoablation percutanée est l'option thérapeutique de choix. Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la morbidité de la cryoablation percutanée dans la prise en charge des tumeurs desmoides (TD) extraabdominales progressives et/ou symptomatiques et des sarcomes des tissus mous (STM) en rechute locale ou en situation métastatique.

Patients et méthode : Les données de patients traités dans notre centre de référence, par cryoablation percutanée pour TD, rechute locale de STM ou métastase des tissus mous de STM entre 2012 et 2017 ont été collectées rétrospectivement. L'objectif primaire était le time-to-next treatment (TNT) pour les TD et les STM métastatiques et le time-to-local progression (TTLP) pour les STM en rechute locale. Les objectifs secondaires étaient la survie globale pour les STM et les complications locales selon la CTCAE v5.0 pour les TD et STM.

Résultats : Au total 49 patients ont été inclus, 34 avec TD et 15 avec STM. Une patiente traitée pour récurrence locale de sarcome pléomorphe du membre inférieur a été exclue de l'analyse car perdue de vue. Au total 75 procédures ont été réalisées, 58 pour les TD et 17 pour les STM. La taille tumorale médiane était 77mm pour les TD et 43mm pour les STM. Les taux de TNT à 1 an et 3 ans pour les TD étaient de 4 % (IC 95% 0-9) et 23% (IC 95% 0-48). La médiane de TNT pour les STM métastatiques était de 10.6 mois (rang 1.7-24.4). Les taux de TTLP à 1 an et 2 ans pour les STM en rechute locale étaient de 22% (IC 95% 0-48) et 48% (IC 95% 13-82). Le taux de survie globale à 2 ans pour les STM était de 83% (IC 95% 60-100). Les complications selon CTCAE v5.0 étaient de grade 2 (n=4), grade 3 (n=1), grade 4 (n=1).

Conclusion : La cryoablation percutanée est une technique mini-invasive efficace, avec une faible morbidité. Elle permet un contrôle tumoral prolongé des TD extraabdominales. Dans les rechutes locales de STM, elle permet un traitement de rattrapage avec une faible morbidité. Dans les STM métastatiques sélectionnés, elle permet de différer l'introduction ou le changement d'une ligne de traitement systémique.

Mots clés : radiologie interventionnelle, oncologie, thermoablation, cryoablation, tumeur desmoïde, sarcome des tissus mous.

Percutaneous cryoablation of desmoid tumors and soft-tissue sarcomas

Background: Percutaneous thermal ablations increasingly take part in the treatment strategy of many benign or malignant tumors. For soft-tissue tumors percutaneous cryoablation is the treatment of choice. The aim of our study is to evaluate percutaneous cryoablation in the management of progressive and/or symptomatic extraabdominal desmoid tumor (DT) and locally recurrent or metastatic soft-tissue sarcomas (STS): efficacy and complications.

Patients and methods: Data of patients treated by percutaneous cryoablation for DT, locally recurrent STS or soft-tissue metastases of STS between 2012 and 2017 at our tertiary referral center were retrospectively collected. Primary endpoint was time-to-next treatment (TNT) for DT and metastatic STS and time-to-local progression (TTLP) for locally recurrent STS. Secondary endpoints were overall survival for STS and complications according to CTCAE v5.0 for DT and STS.

Results: Forty-nine patients were included, 34 with DT and 15 with STS. A patient treated for a locally recurrent pleomorphic sarcoma of the inferior limb was excluded because lost of follow-up. Overall 75 procedures were performed, 58 for DT and 17 for STS. Median tumor size was 77mm for DT and 43mm for STS. The 1 and 3 year TNT rates for DT were 4% (CI 95% 0-9) and 23% (CI 95% 0-48). Median TNT for metastatic STS was 10.6 months (range 1.7-24.4). The 1 and 2 year TTLP rates for locally recurrent STS were 22% (CI 95% 0-48) and 48% (CI 95% 13-82). The 2 year overall survival rate for STS was 83% (CI 95% 60-100). Complications according to CTCAE v5.0 were grade 2 (n=4), grade 3 (n=1), grade 4 (n=1).

Conclusion: Percutaneous cryoablation is a safe, effective and minimally-invasive treatment. It allows a prolonged local tumor control in DT. In locally recurrent STS, it allows a salvage treatment with a low morbidity. In selected metastatic STS it delays new line of systemic treatment.

Key-words: Interventional radiology, oncology, thermal ablation, percutaneous cryoablation, desmoid tumor, soft-tissue sarcoma.

Discipline : Radiodiagnostic et imagerie médicale

UFR des sciences médicales, Université de Bordeaux