



**HAL**  
open science

# Évaluation de facteurs prédictifs de réponse pathologique à la radiothérapie néoadjuvante des sarcomes des tissus mous

Nicolas Hanslik

► **To cite this version:**

Nicolas Hanslik. Évaluation de facteurs prédictifs de réponse pathologique à la radiothérapie néoadjuvante des sarcomes des tissus mous. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03468560

**HAL Id: dumas-03468560**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03468560>**

Submitted on 13 Dec 2021

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THÈSE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Nicolas HANSLIK**

Le 19 octobre 2021

TITRE

Evaluation de facteurs prédictifs de réponse pathologique à la radiothérapie  
néoadjuvante des sarcomes des tissus mous

Directeur de thèse : Dr Carmen LLACER

JURY

Président : Pr David AZRIA

Assesseurs :

Pr Céline BOURGIER  
Dr Carmen LLACER

Membres invités :

Dr Nelly FIRMIN  
Dr Sébastien CARRÈRE

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

## THÈSE

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Nicolas HANSLIK**

Le 19 octobre 2021

## TITRE

Evaluation de facteurs prédictifs de réponse pathologique à la radiothérapie  
néoadjuvante des sarcomes des tissus mous

Directeur de thèse : Dr Carmen LLACER

## JURY

Président : Pr David AZRIA

Assesseurs :

Pr Céline BOURGIER  
Dr Carmen LLACER

Membres invités :

Dr Nelly FIRMIN  
Dr Sébastien CARRÈRE

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	MIRO Luis
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	NAVARRO Maurice
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	NAVRATIL Henri
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	OTHONIEL Jacques
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	D'ATHIS Françoise	KLEIN Bernard	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	DEMAILLE Jacques	LAFFARGUE François	PETIT Pierre
AYRAL Guy	DESCOMPS Bernard	LALLEMANT Jean Gabriel	POUGET Régis
BAILLAT Xavier	DIMEGLIO Alain	LAMARQUE Jean-Louis	PUJOL Henri
BALDET Pierre	DUBOIS Jean Bernard	LAPEYRIE Henri	RABISCHONG Pierre
BALDY-MOULINIER Michel	DUJOLS Pierre	LEROUX Jean-Louis	RAMUZ Michel
BALMES Jean-Louis	DUMAS Robert	LESBROS Daniel	REBOUL Jean
BANSARD Nicole	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	RIEU Daniel
BAYLET René	ECHENNE Bernard	LORIOT Jean	ROCHEFORT Henri
BILLIARD Michel	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	FREREBEAU Philippe	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SAINT AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	GALIFER René Benoît	MARTY ANE Charles	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	GODLEWSKI Guilhem	MARY Henri	SANY Jacques
BONNEL François	GRASSET Daniel	MATHIEU-DAUDE Pierre	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	GUILHOU Jean-Jacques	MEYNADIER Jean	SENAC Jean-Paul
BOUSQUET Jean	GUI TER Pierre	MICHEL François-Bernard	SERRE Arlette
BRUEL Jean Michel	HEDON berbard	MION Charles	SOLASSOL Claude
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MION Henri	VIDAL Jacques
			VISI ER Jean Pierre

### Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	LE QUELLEC Alain
BLANC François	MARES Pierre
BONAFE Alain	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MESSNER Patrick
BRINGER Jacques	MILLAT Bertrand
CLAUSTRES Mireille	MONNIER Louis
DAURES Jean-Pierre	MOURAD Georges
DAUZAT Michel	PREFAUT Christian
DAVY Jean-Marc	PUJOL Rémy
DEDET Jean-Pierre	RIBSTEIN Jean
ELEDJAM Jean-Jacques	SCHVED Jean-François
GROLLEAU RAOUX Robert	SULTAN Charles
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain
JONQUET Olivuer	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel
LARREY Dominique	

### Docteurs Emérites

PRAT Dominique  
PUJOL Joseph

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

---

---

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

**PU-PH de classe exceptionnelle**

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive

DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale

TOUITOU Isabelle	Génétique
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique



DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie



PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Héléne	Radiologie et imagerie médicale

### **PU-PH de 2ème classe**

BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophthalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie

JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie



SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

#### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

#### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

### **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

**PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine**

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

---

---

**Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel**

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH Hors classe**

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

**MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin Biochimie et biologie moléculaire

PANABIÈRES Catherine Biologie cellulaire

RAVEL Christophe Parasitologie et mycologie

SCHUSTER-BECK Iris Physiologie

STERKERS Yvon Parasitologie et mycologie

THEVENIN-RENECéline Immunologie

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

BERGOUGNOUX Anne Génétique

CHIRIAC Anca Immunologie

DE JONG Audrey Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DU THANH Aurélie Dermato-vénérologie

FITENI Frédéric Cancérologie ; radiothérapie

GOUZI Farès Physiologie

HERRERO Astrid Chirurgie viscérale et digestive

HUBERLANT Stéphanie Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale

KUSTER Nils Biochimie et biologie moléculaire

MAKINSON Alain Maladies infectieuses, Maladies tropicales

PANTEL Alix Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

PERS Yves-Marie Thérapeutique; addictologie

ROUBILLE Camille Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

SZABLEWSKY Anatomie et cytologie pathologiques

**Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale**

**MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe**

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

**MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

**Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe



**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

---

PERSONNEL ENSEIGNANT

**Maitres de Conférences des Universités**

Maitres de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

Maitres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

---

---

**Praticiens Hospitaliers Universitaires**

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**PH chargés d'enseignements**

ABOUKRAT Patrick	BLANCHET Catherine	COROIAN Flavia-Oana	GINIES Patrick
AKKARI Mohamed	BLATIERE Véronique	COUDRAY Sarah	GRECO Frédéric
ALRIC Jérôme	BOBBIA Xavier	CRANSAC Frédéric	GUEDJ Anne Marie
AMEDRO Pascal	BOGE Gudrun	CUNTZ Danielle	GUYON Gaël
AMOUROUX Cyril	BOURRAIN Jean Luc	DARDALHON Brigitte	HENRY Vincent
ANTOINE Valéry	BOUYABRINE Hassan	DAVID Aurore	JAMMET Patrick
ARQUIZAN Caroline	BRINGER-DEUTSCH Sophie	DE BOUTRAY Marie	JEDRYKA François
ATTALIN Vincent	BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	JREIGE Riad
AYRIGNAC Xavier	BRISOT Dominique	DEBIEN Blaise	KINNE Mélanie
BADR Maliha	BRONER Jonathan	DELPONT Marion	LABARIAS Coralie
BAIS Céline	CADE Stéphane	DENIS Hélène	LACAMBRE Mathieu
BARBAR Saber Davide	CAIMMI Davide Paolo	DEVILLE de PERIERE Gilles	LANG Philippe
BASSET Didier	CARR Julie	DJANIKIAN Flora	LAZERGES Cyril
BATIFOL Dominique	CARTIER César	DONNADIEU-RIGOLE Hélène	LE GUILLOU Cédric
BATTISTELLA Pascal	CASPER Thierry	FAIDHERBE Jacques	LEGLISE Marie Suzanne
BAUCHET Luc	CASSINOTTO Christophe	FATTON Brigitte	LOPEZ Régis
BENEZECH Jean-Pierre	CATHALA Philippe	FAUCHERRE Vincent	LUQUIENS Amandine
BENNYS Karim	CAZABAN Michel	FILLERON Anne	MANZANERA Cyril
BERNARD Nathalie	CHARBIT Jonathan	FITENI Frédéric	MARGUERITTE Emmanuel
BERTCHANSKY Ivan	CHEVALLIER Thierry	FOURNIER Philippe	MARTIN Lucille
BIBOULET Philippe	CHEVALLIER-MICHAUD Josyane	GAILLARD Nicolas	MATTATIA Laurent
BIRON-ANDREANI Christine	COLIN Olivier	GALMICHE Sophie	MEROUEH Fadi
BLANC Brigitte	CONSEIL Mathieu	GENY Christian	MEYER Pierre
BLANCHARD Sylvie	CORBEAU Catherine	GERONIMI Laetitia	MILESI Christophe



MORAU Estelle	SEGURET Fabienne
MOSER Camille	SENESSE Pierre
MOUSTY Eve	SKALLI El Medhi
MOUTERDE Gaël	SOLA Christelle
PANSARD Nicole	SOULLIER Camille
PERNIN Vincent	STOEBNER DELBARRE Anne
PERRIGAUT Pierre François	TEOT Luc
PEYRON Pierre-Antoine	THIRION Marina
PICARD Eric	VACHIERY-LAHAYE Florence
PICOT Marie Christine	VERNES Eric
PIERONI Laurence	VINCENT Laure
POQUET Hélène	WAGNER Laurent
PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
PUPIER Florence	
QUANTIN Xavier	
RAFFARD Laurence	
RAPIDO Francesca	
RIBRAULT Alice	
RICHAUD-MOREL Brigitte	
RIDOLFO Jérôme	
RIPART Sylvie	
RONGIERES Michel	
ROULET Agnès	
RUBENOVITCH Josh	
SANTONI Fannie	
SASSO Milène	
SCHULDINER Sophie	

## **REMERCIEMENTS**

### **Monsieur le Professeur David Azria,**

C'est un honneur de vous voir présider ce jury. Votre expertise en radiothérapie est un exemple. Merci pour votre écoute, pour les moments consacrés à m'initier à l'art de la radiothérapie prostatique à Nîmes. Soyez assuré de ma respectueuse et profonde admiration.

### **Madame le Professeur Céline Bourcier,**

Merci d'accepter de juger ce travail. Votre accueil chaleureux à l'aube de mon internat m'a permis de débiter celui-ci avec confiance. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

### **Madame le Docteur Carmen Llacer,**

Merci d'avoir accepté de m'épauler pour ce travail de thèse. Les consultations ensemble et les RCP sarcomes ont éveillé en moi un intérêt particulier pour ces pathologies. Merci d'avoir eu la patience de m'apprendre les bases de rédaction d'un article scientifique. Ta confiance et tes conseils m'ont porté, ta bienveillance et ta gentillesse ont été source de réconfort.

### **Madame le Docteur Nelly Firmin,**

Ces quelques consultations ensemble ont été source d'inspiration d'un point de vue médical mais aussi humain. Ta délicatesse envers les patients est un modèle, ainsi que ta bonté envers tes pairs. Merci pour tes précieux conseils professionnels, dispensés lors d'une situation de soin pour le moins particulière.

### **Monsieur le Docteur Sébastien Carrère,**

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

## **A MA FAMILLE**

### **Mes parents,**

Piliers inébranlables de mon parcours, ma réussite est d'abord la vôtre. Merci d'avoir adapté votre quotidien au mien durant les deux premières années et d'avoir toujours cru en moi, je n'aurais pu être mieux soutenu. Je ne vous le montre sûrement pas assez, mais passer du temps avec vous m'apaise beaucoup.

Au delà du médical, je vous serai éternellement reconnaissant de tous les efforts et sacrifices que vous avez faits pour moi durant les plus jeunes années : ce petit refuge insonorisé où j'ai (avec 3 fidèles compagnons) passé d'innombrables heures qui furent parmi les plus heureuses, les voyages, le sport, et j'en oublie. Peut-être est-ce le devoir de parent, mais tout est plus édulcoré dans la vie quand on a la chance de faire ce qui nous réjouit.

Papa, merci d'avoir toujours eu le mot et l'attitude juste. Ton humilité et ton infatigable bonté d'âme ne sont qu'une maigre partie de tout ce que j'admire chez toi. J'espère pouvoir marcher dans tes pas, à tous niveaux. Depuis que j'ai compris pourquoi tu me laissais parfois 1h et non « 20 minutes » dans la voiture sur le parking du Millénaire le dimanche matin, je ne te trouve plus aucun défaut. Merci d'avoir répondu au téléphone, une nuit à 4h du matin lors de ma première garde, par un simple « oui mon grand ? », inoubliable.

Maman, merci de rester une maman mais d'avoir su parfaitement trouver ta place dans ma vie d'adulte : tu es toujours disponible et intéressée par l'ensemble de mes projets. Je ne rêvais pas meilleure relation que celle que nous avons actuellement. Merci d'avoir sans relâche tenu pour parfaire mon éducation, qui a su m'apporter tant de solutions. Je n'aurais pas cru dire ça un jour, mais merci de m'avoir appris à repasser.

### **Mon frère, ma sœur,**

L'essentiel, même si la distance nous sépare :

Camille, ta rigueur et ton sens de l'humour font vraiment bon ménage. Toujours là en back-up, je sais pouvoir compter sur un soutien sans faille si besoin.

Antoine, merci pour notre langage bizarre même s'il me fait parfois passer pour un hurluberlu. Merci pour tes conseils de grand frère quand ils se sont avérés nécessaires.

**Mamie,**

J'ai souvenir de tous ces lendemains de garde ou nous allions manger à la B des arts. T'entendre raconter votre vie avec Papi me permettait de m'évader. Merci aussi de m'avoir permis de me faire si souvent plaisir même si « c'est pas pour t'acheter un jean hein ! »

**Papi**

Tu m'as vu bachelier, j'aurais aimé que tu me voies Docteur. Ta répartie et ta présence me manquent souvent.

**A MES PROCHES,****Gaby,**

Le cliché ! Le médecin et l'infirmière... plutôt l'infirmière et le médecin. Je rédige déjà ces quelques lignes, tout est allé si vite depuis ce début d'été il y a 3 ans ! Merci d'être là tous les jours, rayonnante, tendre et rassurante, mon port dans la tempête. Tu as ce don fantastique de canaliser avec douceur mes surchauffes psychomotrices tout en encourageant mon enthousiasme. La vie amoureuse avec toi file à toute vitesse, drôle et intense et, à la fois, tu rends certains moments uniques hors du temps. Tu es un soutien infaillible, solide et volontaire dans toutes mes (nos) entreprises, et je me languis d'atteindre les prochaines échéances. Merci de m'apporter deux fois plus de bonheur qu'une vie ne peut en contenir. Je t'aime, ma belle Gabrielle, ma merveilleuse âme sœur.

**Toon,**

Difficile de savoir par où commencer ! Peut être cette fameuse bière un soir de juin au Z, puisqu'elle fut le début de tout : du voyage en Californie aux samedis soirs (ou il ne nous a jamais été possible de prédire l'heure de fin !), en passant par les week-ends à Paris, merci pour tout ce que nous avons partagé. Je suis aussi fier et admiratif de ce que tu entreprends tous les jours, et bien conscient qu'il ne valait mieux pas que je t'accompagne dans l'aventure plus que cela ! Ta ténacité professionnelle et ta logique sont pour moi des repères lorsque je doute. Ta place est dans la section famille.

### **Paul et Guillaume,**

Frères d'armes d'une sacrée année, durant laquelle j'ai pu me rendre compte qu'absolument tout nous rassemblait. J'ai hâte que l'on puisse se retrouver à nouveau voisins ou presque, pour toutes les possibilités que cela offre. Votre présence m'est indispensable.

Jeep, ta capacité à prendre du recul m'impressionne, tout paraît fluide quand on t'écoute. Immense sportif à l'humilité sans faille (mais aussi numéro 1 mondial de la perte d'effets personnels), j'aspire à pouvoir courir aussi un jour un semi à 4'15 après 2 km de natation et 90 de vélo. Heureusement, j'ai déjà fait mes preuves en tant que collègue de soirée, de concert, de festival, et de voyage. Quant à cet interCHU, je suis sûr qu'il n'a donné qu'un avant-goût de la suite.

Guiton, ton grand sourire de mec heureux est contagieux. Je bénis encore ton redoublement de D1, sans quoi nous n'aurions peut être jamais été aussi proches. Tous ces moments sympathiques partagés ensemble me donnent l'impression de t'avoir toujours connu. Bien meilleur cycliste que pilote de scooter, perchiste de haut vol, je compte bien passer des heures à gratter nos 6-cordes. Les voisins n'auront qu'à bien se tenir. Je te dédicace cet article scientifique en souvenir de ces dimanches soir de LCA.

### **François,**

Finalement tout est parti d'un simple trajet en voiture (Carpentras quand même ...) ; merci d'avoir toujours pris un moment quand il le fallait, surtout autour de la D4, que tu as contribué à rendre plus heureuse. Ta curiosité cherche toujours à susciter celle des autres et t'avoir comme ami est extrêmement enrichissant. Ta perspicacité est aussi parfois déroutante de justesse. L'estime et l'affection que j'ai pour toi sont immenses. Allez va manger, et fais attention à toi mon François.

### **Victor,**

LA découverte de l'internat : « tu vas voir, on a rencontré un mec de Lyon au wei, il est top » m'avait murmuré le francesco ; il ne s'est pas trompé. Ta générosité, ton hospitalité et (aussi c'est vrai) ta capacité à avoir tous les soirs envie de sortir (p\*\*\*\*\* !) te rendent attachant comme peu d'autres. Chasseur professionnel, sommelier olympique mais modeste, tu resteras mon interlocuteur privilégié pour les déclarations CARMF et URSSAF, et j'espère te croiser un jour à 7h chez Roger. L'idée de vous savoir avec Alix dans le secteur vous aussi désormais, m'enchanté.



**JB,**

Le précurseur des filtres snapchat, dont la capacité à faire rigoler n'a d'égal que la bonté. On se connaît finalement depuis longtemps ! J'ai en mémoire ces deux week-ends lillois ou j'ai (re) découvert la personne que tu es, honnête, sincère et droit dans tes bottes.

**Baptiste,**

Tes expressions plus drôles les unes que les autres font de toi un compagnon de route jovial, et ta sincérité un ami solide. Bien content que tu rentres au bercail après ces 6 mois !

**Léo,**

CEO de Cafard records, toujours un temps d'avance dans les projets de la vie. Ta clairvoyance et tes valeurs sont admirables, et j'espère qu'on aura l'occasion de se voir plus souvent dès à présent.

**Vince V,**

L'homme poisson, ta gentillesse et ta tranquillité sont relaxantes et contrastent avec cette fourberie bien cachée. Je suis certes piètre marin, mais partant pour croiser nos chemins plus fréquemment.

**Vince A,**

Exilé dans les hauts alpages, mais toujours dans le cœur. J'aime penser que tu as enfin trouvé le mode de vie qui te convient le mieux, au grand air (toujours mieux que le fumoir du Panama !)

**Victor E,**

Champion de France du grattage de cigarettes, tu es surtout à l'origine de beaucoup de bons moments entre amis. Des week-ends à l'Aigoual à la semaine au Praz de Lys, encore merci.

**Jordan,**

L'américain devenu toulousain. Merci pour ces bons moments passés ensemble à New York et de nous avoir fait rêver en changeant la couleur de l'Empire State Building. Ta

sympathie et ton altruisme sont géniaux. Toujours partant, y compris pour rester à la soirée quand tous ses potes s'en vont.

**Caroline,**

Soucieuse des autres et solidaire, merci d'avoir accepté ma présence toutes les 3 semaines à Paris. Nos petits repas à 4 sont à présent de véritables moments de paix. Ta sincérité est d'or, et après une année où tu as su affronter les pires difficultés avec courage, je suis pressé de pouvoir profiter de chaque moment partagé ensemble.

**Caroll,**

Merci de m'avoir bien vendu l'oncologie puisque je m'y épanouis grandement. Je suis content que tu te régales en radio-logie, c'est bien là le plus important. On sera quand même un peu collègues pendant l'assistantat !

**Éloïse,**

Même si on a suivi de loin l'évolution de chacun, il est temps qu'on ait de nouveau l'occasion de se voir plus souvent dans les années à venir. Je t'apprécie énormément même si j'ai pu être maladroit sur ce fameux télésiège.

**L'ensemble du RU pédale club,**

Initialement destiné à aller au RU pendant l'externat, il a également servi de poubelle anti faluche, et permet maintenant d'avoir des nouvelles de chacun !

Et plus particulièrement,

**Jean-Thib**, alias la Jeante, bel étalon biterrois perdu dans le ch'nord, membre de l'expédition balicouille, proud owner of « Titi »... j'en passe ! Surtout quelqu'un d'extrêmement vrai et bon derrière cette espièglerie sans limite.

**Olivier**, rigueur et discipline riment avec sympathie chez toi. Ces 2 mois en addicto resteront un sacré souvenir ! Futur grand orthopédiste, ta bonhomie est incroyablement agréable. Les moments passés ensemble sont à chaque fois un grand plaisir. Ah et oui aussi, promis, je suis allé en stage pendant l'internat.

**Victor G**, même si je t'en veux encore d'être parti à Marseille, je suis ravi d'avoir pu rencontrer une personne en or comme toi, et j'espère qu'on arrivera à plus se voir dorénavant, histoire notamment de se remémorer 8 ans après, ce fameux stage de néphro.

**Olivia**, maman du groupe, bronzée 365j par an : commencer une amitié par débusquer une capote à Quick, c'est pas classique. Droite dans ses convictions, toujours fidèle à tes valeurs, une vraie perle.

**Babou**, monsieur pince sans rire, jamais vu de mauvaise humeur. J'ai encore ta carte de gynécologue.

**Hector**, le dieu grec bourru, dont les fins de soirées sont toujours des histoires.

**Guillaume D**, un grand sourire qui a fait le tour du monde.

**Benoît**, le pote mortellement sympa avant tout, même si devenu brestois.

**Gauthier**, j'ai hâte de voir Dark GG revenir sur le devant de la scène. Ta rigueur au boulot durant l'externat force l'admiration.

**Basile**, ce voyage à Bali nous a permis de bien nous rapprocher et j'en suis ravi. J'espère que toi aussi, on aura l'occasion de plus se voir à présent.

**Thibault A**, posé, calme et serein, radiologue la journée, cleptomane spécialisé Moët & Chandon la nuit.

**Pauline**,

L'internat nous a malheureusement séparés de 700 km, mais je n'oublie en rien ton amabilité, et ta simplicité.

**MTC**,

Je pense à vous tous les jours. Faire de la musique tous les 4 est des meilleures choses qui me soit arrivée.

**Guilhem**, compère de la première heure. Merci de m'avoir proposé de jouer un solo pour la fête des talents, et surtout... d'avoir voulu continuer à jouer avec moi après ! Merci d'avoir supporté mes problèmes de rythmes initiaux. Il faudrait des lignes et des lignes pour se rappeler de tout. La distance qui nous sépare désormais n'a en rien entaché toute l'amitié que j'ai pour toi.

**Raph**, grand amoureux des câbles, je n'aurais pas misé un sou sur le fait que tu crées de la musique avec Ableton désormais (et j'aimerais bien que tu me prêtes ta Jaguar stp merci). J'espère qu'on aura l'occasion de rejouer ensemble. Enfin, merci pour toutes ces petites bières hebdomadaires souvent agrémentées de C1 il est vrai, depuis quasiment 10 ans : on ne soupçonne pas, sur le moment, à quel point ces plus petits évènements sont importants.

**Julien**, dit le Laid. Grand déconneur mais toujours appliqué dans le travail. Spécialiste des riffs de batterie alambiqués, ta capacité à faire rire était le meilleur des anti-stress avant les concerts.

**Bertrand**,

Fidèle moussaillon devenu capitaine de régate. Ingénieur par passion, bricoleur de profession, merci mon ami pour tous ces moments passés ensemble, français ou portugais. Next step, la semaine sur les pistes.

**Louis**,

Que dire ! On a tout commencé ensemble, stage de pré- rentrée à Ipesud, et me voilà en train de finaliser la thèse. Merci pour ces deux P1 où le duo qu'on formait m'a tiré vers le haut. Merci, merci mille fois, d'avoir été là 7j/7 durant l'hiver de la P2 et aussi pour tous ces plats de pâtes au 7, pl Albert 1<sup>er</sup>. Je suis enchanté que tout se combine parfaitement pour toi à Lille, terre de tes ancêtres. Loin des yeux mais je n'oublie rien.

**Clément K**,

Compagnon de longue date, d'une gentillesse rare. C'est toujours un immense plaisir de se revoir. Le bon vieux temps ne se perd pas.

**Tony et Élé**,

Je n'aurais pu imaginer que mon beau frère et ma belle sœur deviennent un jour des amis très proches... quelle belle rencontre ! Merci pour tous ces week-ends lyonnais et vacances au bord de l'océan, c'est un réel plaisir de partager tout ce qu'on aime ensemble. Vous comptez énormément pour moi.

**Charlotte et JR**,

Unis par la montagne et la neige, vous êtes ma soupape de sécurité, les seuls à comprendre que j'ai envie de skier mi août. Votre gentillesse et votre droiture vous honorent. J'ai déjà hâte des prochaines vacances, et du projet Japon. Merci, mes amis.

**Steph et Sébass**,

C'est une immense joie de vous avoir rencontrés. Vous êtes drôles, gentils, vrais et chaque soirée passée ensemble me rappelle à quel point je vous apprécie (vous, et le

vin aussi). Je compte bien réitérer les pauses déj biterroise, si possible en terrasse mon Sébass ! Merci, mes amis.

## **A MES CO-INTERNES ET FUTURS CONFRÈRES**

Et plus particulièrement,

**Karl**, brillant sans t'en rendre compte, ton honnêteté est exemplaire. Vivement que tu rentres de Nantes.

**Olek**, l'ukrainien, quel plaisir ! Ton histoire et tes projets me rendent admiratif, et j'espère de tout cœur qu'on sera assistants ensemble.

**Alexis M**, passionné de massage et de grosses cylindrées, je suis ravi de te savoir dans le coin pour un bon moment. Ton intégrité est source d'inspiration.

**Julien W**, merci pour tous tes conseils dans tous les domaines, ta disponibilité. Ta façon d'être (et de soigner) est formidable. J'espère que l'avenir sera commun. Merci, mon ami.

**Elodie S**, merci mille fois d'avoir (sans exception) pris le temps de répondre à toutes mes questions même quand je te dérangeais, et d'avoir été de mon côté quand le vent soufflait dans le mauvais sens.

**Charlotte S**, acolyte dans l'arène biterroise, merci pour ta disponibilité et ta gentillesse.

**Alexis L** (dont je n'ai pas eu le temps d'exploiter les connaissances sauf humoristiques), **Sylvain** (la force tranquille), et **Xavier** (parti trop tôt), merci de m'avoir accueilli interne.

**Sarah FC**, je n'aurais pu rêver mieux comme première collègue de bureau ; gentille, compétente, disponible, j'ai débuté ma vie d'interne serein grâce à toi.

**Benjamin F** (le plus déjanté des radiothérapeutes, sacrées soirées à Barcelone et Paris !), **Léa S** (on aurait du faire ce semestre ensemble !), **Chloé D** (soutien indéfectible nîmois), **Stan** (toujours là pour aider à optimiser les choses), **Aurélié C** (on en a fait du chemin de la P1 à la thèse finalement, merci pour tes petits coups de mains de dernière minute), **Soufyan** (la placidité incarnée) **Manon C** (dommage de ne pas avoir plus travaillé ensemble !), **Marie V** (adorable et aidante), **Iléana** (encore plus drôle en fin de mariage !), **Marie D** (la sagesse au service des patients) **Maïlys** (ma référence en ORL, merci pour tous tes conseils), **Marie C** (la marseillaise revenue au bercail pour notre plus grand plaisir), **Quentin** (drôle, souriant, compétent.. un as !), **Leticia**

(toujours encline à discuter, tes conseils sont précieux), **Chloé B** (à quand un semestre ensemble ?)...

Merci au **Docteur Debrigode** pour son apprentissage des bases de la radiothérapie, à savoir la simulation. J'ai un beau souvenir de ces bolus découpés à la scie.

Merci aux **Docteurs Tétreau, Rovani, Teboul, Nougaret, Theillac** d'avoir pris le temps de m'apprendre les prémices de la radiologie.

Merci au **Professeur Jacot** de m'avoir laissé mener en parallèle les consultations de sénologie. Tous vos conseils, et la façon de les prodiguer, sont fantastiques.

Merci au **Docteur Mazard** de me faire confiance lors de ses consultations. La façon que tu as de prendre en charge tes patients, et ton humilité, sont source d'inspiration.

Merci au **Docteur Tosi**, pour ces demi-journées de consultations passées à parler hormonothérapie avec un accent chantant. Ta sympathie est contagieuse.

Merci au **Professeur Rouanet** de m'expliquer les bases de la chirurgie avec autant de simplicité et de bonne humeur. Les consultations avec vous sont riches d'enseignement.

Merci à **Anne-Laure, Morgane, Jean-Marc et Sandrine** pour votre accueil si chaleureux durant ces 6 mois qui furent les plus agréables de mon internat. Votre vision de la radiothérapie et du soin est un modèle, tout comme votre relation avec vos patients.

Merci à **Malika** pour ta disponibilité, ta souplesse d'esprit et surtout tous ces splendides repas, qui rendent les journées encore plus agréables.

Merci à toute l'équipe d'Oncodoc (secrétaires, médecins, manipulateurs) pour leur convivialité (y compris pour les gueuletons au scanner), et leur sympathie, leur altruisme. Votre considération du patient est honorable.

Enfin, merci à **Hichem T**, qui a accepté de m'épauler dans mon projet initial de thèse, sans que celui-ci ne puisse malheureusement aboutir. Bon vent à Boston !

## INTRODUCTION

Les sarcomes des tissus mous sont un groupe de tumeurs hétérogène peu fréquentes, puisqu'ils représentent moins de 1% des néoplasies malignes adultes (1) et ont une incidence d'environ 6 nouveaux cas pour 100 000 habitants en France (2). Ils proviennent des cellules mésenchymateuses, leur siège est donc ubiquitaire, et les symptômes du patient liés à chaque localisation (douleur, impotence fonctionnelle, œdème). Le diagnostic est le plus souvent évoqué via une IRM (acquisition T1, T2, avec et sans injection de gadolinium et saturation de la graisse FAT-SAT), qui reste l'examen de référence (3), et prouvé par une biopsie radiologique qui identifie le caractère malin/bénin dans 97% des cas, le grade et le sous type histologique dans 87% des cas (4).

Toute suspicion histologique de sarcome doit faire l'objet d'une relecture anatomopathologique dans un centre expert du Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes (RRePS) ; en effet, la discordance peut être totale dans 8 à 20% des cas, et partielle jusqu'à 35% des cas (5–7).

La chirurgie est la pierre angulaire du traitement des sarcomes, et doit être pratiquée dans un centre de référence (réseau NetSarc) puisqu'il a été démontré que cela améliore la survie des patients (8) ; la qualité de la chirurgie est un facteur pronostic majeur. La chirurgie radicale était le standard historique, mais depuis le début des années 1980, la chirurgie conservatrice associée à une radiothérapie complémentaire s'est imposée : en effet, *Rosenberg et al.* ont démontré dans une étude randomisée qu'il n'y avait pas de différence en survie globale entre la chirurgie radicale et la chirurgie conservatrice associée à la radiothérapie (9). De plus, deux autres études randomisées ont démontré que la radiothérapie améliorerait le contrôle local par rapport à une chirurgie seule (10,11). L'irradiation est donc indiquée en cas de tumeur profonde, de grande taille, ou de haut grade. Peut y être associée une chimiothérapie pour les tumeurs de plus haut risque (3,12) souvent de la DOXORUBICINE et/ou de l'IFOSFAMIDE.

Toute décision diagnostique, ou thérapeutique doit être validée en RCP (13).

La radiothérapie peut être délivrée en situation pré ou post opératoire, l'objectif est d'obtenir le meilleur contrôle local possible tout en préservant la fonction. Selon des analyses rétrospectives ayant comparé le timing de la radiothérapie, il existait un taux de contrôle local équivalent (83% +/-12% dans le bras pré opératoire vs 91% +/- 8% dans le bras post opératoire,  $p=0,41$ ) de même qu'une absence de différence significative en terme de survie globale (75% +/-15% vs 79% +/-11%,  $p=0,94$ ). En revanche, de plus fort taux de complications de cicatrises étaient bien observés dans le bras pré opératoire (31% vs 8%,  $p=0,0014$ ) (14). Ceci a donc fait l'objet d'une étude randomisée canadienne en 2002 ; *O'Sullivan et al.* ont comparé radiothérapie pré et post opératoire (15) et ont montré qu'il n'y avait pas de différence en terme de récurrence locale, à distance, de survie sans progression et même un taux de survie globale légèrement supérieur dans le bras pré opératoire ( $p=0,048$ ). De fait, il existait une nette différence en terme de complications de cicatrisation, puisque 35% des patients du groupe pré opératoire ont présenté des complications, contre 17% dans le groupe post opératoire ( $p=0,001$ ). Pour résumer, en cas de radiothérapie pré opératoire, les doses et la taille des champs sont réduites, permettant de limiter les toxicités tardives fonctionnelles altérant la qualité de vie des patients, mais il existe plus de complications de cicatrisation. Cependant, celles-ci sont désormais mieux prises en charge grâce notamment aux transferts de tissus vascularisés, et depuis l'étude NANOBLOTIX (20% de complications de cicatrises au total (16)), la radiothérapie est proposée à l'ICM avant la chirurgie, autant que possible. Cette étude a permis de montrer qu'une nanoparticule (NBTXR3, injectée dans la tumeur au préalable) associée à la radiothérapie pré opératoire permettait d'obtenir un meilleur taux de réponse pathologique que la radiothérapie pré opératoire seule (16% vs 8%,  $p=0,044$ ).

L'évaluation de la réponse à la radiothérapie pré opératoire est primordiale mais reste difficile à standardiser ; d'un point de vue iconographique, les critères RECIST 1.1 morphologiques sont insuffisants (17) mais restent utilisés par défaut (18), et au niveau histologique, des recommandations à l'attention des anatomopathologistes quant au contenu des compte rendus ont été insérées dans les guidelines publiées par l'EORTC-SBSTG (19).

L'étude suivante vise à identifier les facteurs cliniques, radiologiques, et histologiques prédictifs de réponse pathologique après radiothérapie néo-adjuvante dans les sarcomes des tissus mous, des membres et du tronc.



## **MATÉRIELS ET METHODES**

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective monocentrique.

Tous les patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous du tronc ou des membres prouvé histologiquement et non métastatique, traité à l'ICM par radiothérapie externe (RTE) pré opératoire entre le 1<sup>er</sup> avril 2017 et le 1<sup>er</sup> avril 2021 suivie d'une exérèse chirurgicale, ont été inclus. Excepté les sarcomes osseux, tous les types histologiques ont été acceptés. Seules les IRM (séquences T1, T2, avec et sans injection de gadolinium et FAT-SAT) avant et après radiothérapie ont été analysées. Si les données d'imagerie étaient inaccessibles, les patients étaient exclus (n=0), de même que si la tumeur se trouvait dans la région céphalique (n=0).

La radiothérapie a été conformationnelle tridimensionnelle ou réalisée en modulation d'intensité (arcthérapie). Une dose de 50 Gy a été le plus souvent prescrite, seul un patient a bénéficié d'une irradiation hypofractionnée (30 Gy, en 5 fractions).

Toutes les données ont été recueillies de manière rétrospective à partir de la base de l'ICM. Toutes les analyses ont été faites en Intention de Traiter.

L'objectif principal était d'identifier des facteurs cliniques, radiologiques ou histologiques prédictifs de réponse pathologique à la RT néo-adjuvante. La réponse pathologique a été définie à partir des recommandations de l'EORTC-SBSTG (19) (*figure 1*) et lorsque celle-ci n'était pas renseignée, selon les seuils suivants : la réponse pathologique complète (pCR) était définie comme un taux de nécrose/fibrose supérieur ou égal à 95%, ou moins de 5% de cellules tumorales viables (20). La réponse pathologique partielle (pPR) était, elle, définie comme un taux de nécrose/fibrose supérieur à 30% mais inférieur à 95%. En raison de la nécessité d'une variable binaire dans le cadre d'un modèle prédictif statistique, on créera deux groupes : les réponses partielles et complètes forment le groupe « patients répondeurs » (soit groupes EORTC A, B, C, D pCR, et pPR) et les autres patients, les « non répondeurs » (groupe EORTC E, et fibrose/nécrose < 30%) (tableau 1).

Figure 1. Stadification de la réponse pathologique selon l'EORTC-SBSTG.

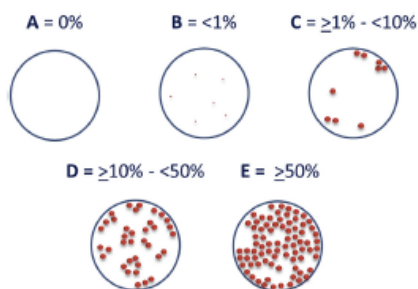


Fig. 5. Graphically depicts the European Organization for Research and Treatment of Cancer–Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC–SBTSG) Task Force proposed response score.

Tableau 1. Définition de la réponse pathologique pour l'étude.

	Réponse pathologique complète (pCR)	Réponse pathologique partielle (pPR)	Absence de réponse pathologique
Tx de nécrose/fibrose	Taux > 95%	30% < Taux < 95%	Taux < 30%
EORTC-SBTSG	A - B	C	D
<b>Réponse</b>	<b>Répondeur</b>		<b>Non répondeur</b>

Les objectifs secondaires visaient à étudier une corrélation entre certains facteurs cliniques, radiologiques ou histologiques (type et grade histologiques, situation, taille, réponse pathologique, marges d'exérèse) et la récurrence locale ou métastatique, ainsi que la corrélation entre la présence d'une greffe de tissu et les complications de cicatrisation post opératoires (infection, reprise chirurgicale, pansement profond type VAC).

Les variables qualitatives sont présentées pour la population globale: nombre de données manquantes, effectif et pourcentage pour chaque modalité de la variable. Les données quantitatives seront présentées pour la population globale: nombre de données manquantes, moyenne, minimum, maximum, médiane. La comparaison entre les groupes est faite par le test du Chi 2 ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et par le test t de Student ou le test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives.

Des analyses multivariées, par régression logistique employant une procédure de sélection par étapes « stepwise » sur la réponse histologique ont été effectuées pour évaluer les interactions entre les différents paramètres. Les « odds ratio » seront présentés avec leurs intervalles de confiance à 95%.

Tous les tests statistiques sont bilatéraux et le seuil de significativité est fixé à 10% (i.e.  $p < 0.1$ ). Les analyses statistiques ont été réalisées sur un PC via le logiciel STATA 16.1 (*Stata Corporation, College Station, TX, USA*).

Les caractéristiques cliniques des patients ainsi que les données des paramètres d'intérêt sont représentés dans le *tableau 2*.

Sexe	Homme	19 (52,8 %)
	Femme	17 (47,2 %)
Âge	Moy = 63 ans	Méd = 66 ans Min = 29 ans Max = 86 ans
Histologie	Liposarcome	2 (5,56 %)
	Liposarcome myxoïde	6 (16,67 %)
	Liposarcome bien différencié	3 (8,33 %)
	Liposarcome dédifférencié	5 (13,89 %)
	Liposarcome pléiomorphe	1 (2,78 %)
	Léiomyosarcome	2 (5,56 %)
	Myxofibrosarcome	3 (8,33 %)
	Sarcome fibromyxoïde	1 (2,78 %)
	Tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (MPNST)	1 (2,78 %)
	Rhabdomyosarcome	1 (2,78 %)
	Sarcome indifférencié à cellules rondes	1 (2,78 %)
	Sarcome indifférencié à cellules épithélioïdes	1 (2,78 %)
	Sarcome indifférencié pléiomorphe	6 (16,67 %)
	Synoviosarcome	3 (8,33 %)
Grade	1	9 (25 %)
	2	17 (47,2 %)
	3	10 (27,8 %)
Diagnostic	Primaire	22 (61,1 %)
	Reprise	8 (22,2 %)
	Récidive	6 (16,7 %)
Taille	Moy = 95 mm	Méd = 81,5 mm

		Min = 0 mm Max = 220 mm
Situation	Superficielle Profonde	12 (33,3 %) 24 (66,7 %)
Hétérogénéité	Oui Non	23 (63,1 %) 13 (36,9 %)
Proximité vasculo- nerveuse	Oui Non	13 (36,9 %) 23 (63,1 %)
Œdème péri-tumoral	Oui Non	12 (33,3 %) 24 (66,7 %)
Nécrose	Oui Non	13 (36,9 %) 23 (63,1 %)
Technique	3D RA	3 (8,3 %) 33 (91,7 %)
Dose	30 Gy 50 Gy 50,4 Gy	1 (2,78 %) 33 (91,67 %) 2 (5,56%)
Volumes PTV	Moy = 1212 cc	Méd = 1201 cc Min = 110 cc Max = 3995 cc
Réponse histologique	Répondeur Non répondeur	22 (61,1 %) 14 (38,9 %)
Marge chirurgicale prévue	R0 R1 Non résécable Non renseigné	7 (19,4 %) 10 (27,8 %) 2 (5,6 %) 17 (47,2 %)
Marge chirurgicale définitive	R0 R0 millimétrique R1 R2	19 (52,8 %) 13 (36,1 %) 4 (11,1 %) 0 (0 %)
Greffe de tissu	Oui Non	13 (36,1 %) 23 (63,9 %)
Complication de cicatrisation	Oui Non	9 (25 %) 27 (75 %)
Chimiothérapie néo- adjuvante associée	Oui Non	5 (13,9 %) 31 (86,1 %)
Récidive locale	Oui Non	2 (5,6 %) 34 (94,4 %)
Récidive métastatique	Oui Non	5 (13,9 %) 31 (86,1 %)

## RÉSULTATS

Un total de 36 patients a donc été inclus ; l'âge médian était de 66 ans, et les deux sous types histologiques les plus représentés étaient les liposarcomes (LPS, 17/36, 47 %, parmi lesquels les liposarcomes myxoïdes étaient majoritaires (6/17, 35%)) et les sarcomes indifférenciés (8/36, 22%). Le traitement néo-adjuvant a comporté une radiochimiothérapie chez 5 patients (5/36, 13,9%), séquentielle chez 3 patients et concomitante pour les 2 autres. Un seul patient (2,78 %) a bénéficié d'une irradiation hypofractionnée, 5 x 6 Gy et les 35 autres patients (97,2%) ont reçu 50 Gy.

En IRM, selon les critères RECIST : 1/36 patients a été considéré en réponse (2,78 %), 9/36 patients ont été considérés en réponse partielle (25%), 21/36 patients (58,3%) ont été évalués stables, et 5/36 patients (13,9%) ont progressé.

D'un point de vue pathologique, 22 patients ont été considérés répondeurs (61,1 %) et 14 non répondeurs (38,9 %), *tableau 2*.

Une chirurgie R0, qu'elle soit R0 ou R0 inframillimétrique, a pu être réalisée chez 32 patients (88,9 %). En amont de l'acte chirurgical, sur les 36 patients, 7 (19,4%) étaient considérés opérables R0, 10 (27,8%) opérables R1, 2 (5,6%) non résécables, et l'information était manquante pour 17 patients (47,2%). De plus, sur les 10 patients dont l'exérèse était évaluée R1 avant le traitement néo-adjuvant, 8 (80 %) d'entre eux ont pu être opérés en marge saine (R0 ou R0 inframillimétrique).

13 patients (36,1 %) ont bénéficié d'une greffe de tissu, et 9 patients (25 %) ont présenté des complications de cicatrisation : 2 patients ont nécessité une reprise chirurgicale en raison d'une hémorragie et d'une infection abcédée, 5 patients ont présenté une infection du site opératoire secondaire dont 3 nécessitant une hospitalisation, et 2 patients ont bénéficié de soins locaux prolongés avec mise en place de pansement par pression négative (VAC).

Enfin, 2 patients (5,6 %) ont présenté une récurrence locale, dont une en bordure de champ d'irradiation, et 5 patients une rechute métastatique (13,9 %), exclusivement pulmonaires.

A titre d'information, aucune toxicité aiguë de grade 3 ou 4 n'a été observée durant la radiothérapie.

Pour l'analyse univariée, certains sous groupes histologiques ont été réunis et comparés à l'ensemble des autres histologies ; ainsi, les liposarcomes tous confondus (LPS, 19/36, 52,7 %), les liposarcomes myxoïdes (LPS M, 6/36, 16,7 %), les myxofibrosarcomes (MFS, 3/36, 8,3 %), et les sarcomes indifférenciés tous confondus (SI, 8/36, 22,2 %) ont été étudiés respectivement par rapport aux autres sous types. De même, les grades histologiques 2 et 3 (27/36, 75 %) de la FLNCC ont été testés conjointement par rapport aux grades 1. Enfin, les patients ont été considérés comme répondeurs au niveau radiologique (IRM après traitement néo-adjuvant) si la réponse était partielle ou complète (10/36, 27,8 %).

L'histologie liposarcome myxoïde ( $p=0,062$ ), la présence d'un œdème péri-tumoral ( $p=0,075$ ), et la réponse IRM ( $p=0,070$ ) sont les trois paramètres significatifs associés à la réponse histologique mis en exergue par l'analyse univariée (*tableau 3*).

Malheureusement, l'analyse multivariée en régression logistique n'a pu donner de résultat, compte tenu notamment de l'effectif total ( $n=36$ ), et de l'échantillonnage (tous les LPS myxoïdes ( $n=6$ ) ont présenté une réponse ; 2/6 (33,3%) étaient en réponse complète pathologique (pCR) et 4/6 (66,7%) étaient en réponse partielle pathologique (pPR).

Par ailleurs, aucune association significative avec la récurrence locale (*tableau 4*) ou métastatique (*tableau 5*) n'a pu être mise en évidence ; les 2 tumeurs ayant récidivé localement étaient profondes, et de taille supérieure à 8 cm, de grade 2 et 3, et correspondaient à un liposarcome (non myxoïde) et un sarcome indifférencié. Sur les 5 tumeurs ayant rechuté à distance, 4/5 (80%) étaient profondes, 3/5 (60%) étaient de taille supérieure à 8 cm, 4/5 (80%) étaient de grade 2 ou 3, et 2/5 (40%) étaient des liposarcomes myxoïdes. De plus, l'ensemble des patients ayant récidivé (rechute locale ou métastatique,  $n=7/36$ , 19,4%) ont bénéficié d'une chirurgie en marges saines (R0 ou R0 inframillimétrique) et un seul d'entre eux faisait l'objet d'une résection R1 prévisionnelle.

Enfin, seuls 2 cas étaient des récurrences locales au diagnostic (2/7, 28%).

Les complications de cicatrisation en fonction de la réalisation ou non d'une greffe de tissu lors de la chirurgie ont été évaluées en analyse univariée. 67% des complications de cicatrisation ont été observées chez les patient n'ayant pas reçu de greffe de tissu, sans corrélation significative toutefois ( $p=0,45$ ) (*tableau 6*).

Tableau 3. Analyse univariée de la réponse histologique.

	Réponse Histologique			Test Chi2/Exact F
	Répondeur (n=22)	Non Rép. (n=14)	Total (n=36)	
<b>Situation</b>				1
Superficielle	7 (31.8%)	5 (35.7%)	12 (33.3%)	
Profonde	15 (68.2%)	9 (64.3%)	24 (66.7%)	
<b>Hétérogénéité</b>				0.5014
Non	7 (31.8%)	6 (42.9%)	13 (36.1%)	
Oui	15 (68.2%)	8 (57.1%)	23 (63.9%)	
<b>Œdème péri tumoral</b>				0.0756
Non	12 (54.5%)	12 (85.7%)	24 (66.7%)	
Oui	10 (45.5%)	2 (14.3%)	12 (33.3%)	
<b>Nécrose</b>				0.4525
Non	13 (59.1%)	10 (71.4%)	23 (63.9%)	
Oui	9 (40.9%)	4 (28.6%)	13 (36.1%)	
<b>Modification de la taille après RT</b>				0.3229
Stable	9 (40.9%)	6 (42.9%)	15 (41.7%)	
Diminution	8 (36.4%)	2 (14.3%)	10 (27.8%)	
Augmentation	5 (22.7%)	6 (42.9%)	11 (30.6%)	
<b>Chimiothérapie associée</b>				1.000
Non	19 (86.4%)	12 (85.7%)	31 (86.1%)	
Oui	3 (13.6%)	2 (14.3%)	5 (13.9%)	
<b>Grade histologique</b>				0.4315
1	7 (31.8%)	2 (14.3%)	9 (25.0%)	
2-3	15 (68.2%)	12 (85.7%)	27(75.0%)	
<b>Diagnostic</b>				1.000
Primaire	17 (77.3%)	11 (78.6%)	28 (77.8%)	
Récidive	5 (22.7%)	3 (21.4%)	8 (22.2%)	
<b>Réponse IRM</b>				0.0702
RC+RP	9 (40.9%)	1 ( 7.1%)	10 (27.8%)	
SD	10 (45.5%)	11 (78.6%)	21 (58.3%)	
PD	3 (13.6%)	2 (14.3%)	5 (13.9%)	

<b>Réponse Histologique</b>				<b>Test Chi2/Exact F</b>
<b>Répondeur</b>	<b>Non Rép.</b>	<b>Total</b>		
<b>(n=22)</b>	<b>(n=14)</b>	<b>(n=36)</b>		
<b>Nécrose pathologique</b>				0.0063
< 50%	2 (33.3%)	11 (100%)	13 (76.5%)	
> 50%	4 (66.7%)	0 (0%)	4 (23.5%)	
NR	16	3	19	
<b>Taille IRM</b>				0.79
< 80 mm	12 (54.5%)	7 (50.0%)	19 (52.8%)	
> 80 mm	10 (45.5%)	7 (50.0%)	17 (47.2%)	
<b>Hyalinisation /fibrose pathologique</b>				0.2352
Faible	3 (27.3%)	3 (75.0%)	6 (40.0%)	
Modéré/Sévère	8 (72.7%)	1 (25.0%)	9 (60.0%)	
NR	11	10	21	
<b>LPS vs autres</b>				0.3415
Autres	13 (59.1%)	6 (42.9%)	19 (52.8%)	
LPS	9 (40.9%)	8 (57.1%)	17 (47.2%)	
<b>LPS M vs autres</b>				0.0625
Autres	16 (72.7%)	14 (100%)	30 (83.3%)	
LPS M	6 (27.3%)	0 (0%)	6 (16.7%)	
<b>MFS vs autres</b>				0.5471
Autres	21 (95.5%)	12 (85.7%)	33 (91.7%)	
MFS	1 (4.5%)	2 (14.3%)	3 (8.3%)	
<b>SI vs autres</b>				0.4413
Autres	16 (72.7%)	12 (85.7%)	28 (77.8%)	
SI	6 (27.3%)	2 (14.3%)	8 (22.2%)	

LPS : liposarcome, LPS M : liposarcome myxoïde, MFS : myxofibrosarcome, SI : sarcome indifférencié, R0 m : R0 inframillimétrique.



Tableau 4. Analyse univariée de la récurrence locale.

	Récurrence locale			Test Chi2/Exact F
	Non (n=34)	Oui (n=2)	Total (n=36)	
<b>LPS vs autres</b>				1.0000
Autres	18 (52.9%)	1 (50.0%)	19 (52.8%)	
LPS	16 (47.1%)	1 (50.0%)	17 (47.2%)	
<b>LPS M vs autres</b>				1.0000
Autres	28 (82.4%)	2 (100.0%)	30 (83.3%)	
LPS M	6 (17.6%)	0 (0%)	6 (16.7%)	
<b>MFS vs autres</b>				1.0000
Autres	31 (91.2%)	2 (100%)	33 (91.7%)	
MFS	3 (8.8%)	0 (0%)	3 (8.3%)	
<b>SI vs autres</b>				0.4000
Non	27 (79.4%)	1 (50.0%)	28 (77.8%)	
Oui	7 (20.6%)	1 (50.0%)	8 (22.2%)	
<b>Grade</b>				1.0000
1	9 (26.5%)	0 (0%)	9 (25.0%)	
2-3	25 (73.5%)	2 (100%)	27 (75.0%)	
<b>Situation</b>				0.5429
Superficielle	12 (35.3%)	0 (0%)	12 (33.3%)	
Profonde	22 (64.7%)	2 (100%)	24 (66.7%)	
<b>Taille IRM</b>				0.2159
< 80 mm	19 (55.9%)	0 (0%)	19 (52.8%)	
> 80 mm	15 (44.1%)	2 (100%)	17 (47.2%)	
<b>Réponse histologique</b>				1.0000
Répondeur	21 (61.8%)	1 (50.0%)	22 (61.1%)	
Non répondeur	13 (38.2%)	1 (50.0%)	14 (38.9%)	

	Récidive locale			Test Chi2/Exact F
	Non (n=34)	Oui (n=2)	Total (n=36)	
<b>Marge d'exérèse</b>				0.6079
R0	17 (50.0%)	2 (100%)	19 (52.8%)	
R1	4 (11.8%)	0 (0%)	4 (11.1%)	
R0 m	13 (38.2%)	0 (0%)	13 (36.1%)	

LPS : liposarcome, LPS M : liposarcome myxoïde, MFS : myxofibrosarcome, SI : sarcome indifférencié, R0 m : R0 inframillimétrique.

Tableau 5. Analyse univariée de la récidive métastatique.

	Récidive Métastatique			Test Chi2/Exact F
	Non (n=31)	Oui (n=5)	Total (n=36)	
<b>LPS vs autres</b>				0.6504
Autres	17 (54.8%)	2 (40.0%)	19 (52.8%)	
LPS	14 (45.2%)	3 (60.0%)	17 (47.2%)	
<b>LPS M vs autres</b>				0.1858
Autres	27 (87.1%)	3 (60.0%)	30 (83.3%)	
LPS M	4 (2.9%)	2 (40.0%)	6 (16.7%)	
<b>MFS vs autres</b>				1.0000
Autres	28 (90.3%)	5 (100%)	33 (91.7%)	
MFS	3 (9.7%)	0 (0%)	3 (8.3%)	
<b>SI vs autres</b>				1.0000
Autres	24 (77.4%)	4 (80.0%)	28 (77.8%)	
SI	7 (22.6%)	1 (20.0%)	8 (22.2%)	
<b>Grade</b>				1.0000
1	8 (25.8%)	1 (20.0%)	9 (25.0%)	
2-3	23 (74.2%)	4 (80.0%)	27 (75.0%)	
<b>Situation</b>				0.6457
Superficielle	11 (35.5%)	1 (20.0%)	12 (33.3%)	
Profonde	20 (64.5%)	4 (80.0%)	24 (66.7%)	

<b>Récidive Métastatique</b>				<b>Test Chi2/Exact F</b>
	<b>Non (n=31)</b>	<b>Oui (n=5)</b>	<b>Total (n=36)</b>	
<b>Taille IRM</b>				1.0000
< 80 mm	16 (51.6%)	3 (60.0%)	19 (52.8%)	
> 80 mm	15 (48.4%)	2 (40.0%)	17 (47.2%)	
<b>Réponse histologique</b>				0.6283
Répondeur	18 (58.1%)	4 (80.0%)	22 (61.1%)	
Non répondeur	13 (41.9%)	1 (20.0%)	14 (38.9%)	
<b>Marge d'exérèse</b>				1.0000
R0	16 (51.6%)	3 (60.0%)	19 (52.8%)	
R1	4 (12.9%)	0 (0%)	4 (11.1%)	
R0 m	11 (35.5%)	2 (40.0%)	13 (36.1%)	

LPS : liposarcome, LPS M : liposarcome myxoïde, MFS : myxofibrosarcome, SI : sarcome indifférencié, R0 m : R0 inframillimétrique.

Tableau 6. Corrélation univariée entre greffe de tissu et complications de cicatrisations.

	Complication	Absence de complication	Total
Greffe de tissu	N=3 33,3 %	N=10 37 %	N=13 36,11 %
Absence de greffe de tissu	N=6 66,7 %	N=17 63 %	N=23 63,89 %
Total	N=9 100 %	N=27 100%	N=36 100 %

Pearson chi2 :  $p= 0.45$ . Fisher's exact :  $p= 0.682$

## **DISCUSSION**

Cette revue rétrospective monocentrique de l'ensemble des patients de l'ICM atteints de sarcomes des tissus mous ayant bénéficié de radiothérapie néo-adjuvante ne permet pas de déterminer de critère prédictif de réponse histologique. La valeur pronostique de réponse anatomopathologique à un traitement néo-adjuvant dans les sarcomes des tissus mous a longtemps été incertaine (21), mais il apparaît désormais qu'une réponse pathologique (pCR) complète ou « quasi complète » (near pCR) est un facteur prédictif de survie (20,22).

Dans notre étude, seuls le sous type histologique liposarcome myxoïde, la réponse morphologique à l'IRM, et la présence d'un œdème péri-tumoral apparaissent corrélés à la réponse anatomopathologique.

Ainsi, l'ensemble des liposarcomes myxoïdes (n=6) sont répondeurs d'un point de vue pathologique. Ce sont des tumeurs habituellement considérées comme plus radiosensibles ; une étude britannique rétrospective de 2004 avait déjà montré la tendance de ce type histologique à présenter une réduction en taille moyenne de 59% contre -7% dans le groupe contrôle (myxofibrosarcome dans cette étude, p=0,002) (23). La radiothérapie néoadjuvante permet également d'obtenir de meilleurs taux de réponse pathologique, avec des taux de nécrose compris entre 65 et 100% sur la pièce opératoire (24). A titre de comparaison, les taux de réponse pathologique toutes histologies confondues oscillent plutôt entre 8 et 10% (17,22,25). Les liposarcomes myxoïdes font donc actuellement l'objet d'une étude visant à diminuer la dose d'irradiation pré opératoire à 36 Gy (DOREMY trial) afin de limiter la toxicité, et notamment les complications de cicatrisation, tout en conservant le même taux de contrôle local.

Par ailleurs, parmi les 10 patients présentant une réponse radiologique après radiothérapie, 9/10 (90%) ont été considérés répondeurs sur le plan pathologique ; cependant, la réponse radiologique (IRM) à la radiothérapie pré opératoire reste difficile dans le cas des sarcomes : elle n'est pas standardisée, et seule la modification de taille selon les critères RECIST 1.1, est le plus souvent mentionnée alors que cette classification n'est pas adaptée pour évaluer la réponse au traitement ou prédire l'évolution de la maladie (26). En effet, il est même fréquent d'observer une augmentation en taille (jusqu'à 10 %) dans environ un tiers des cas, sans impacter la survie (27). Les critères de CHOI étoffant un peu plus la carte d'identité de la tumeur

puisqu'ils tiennent compte des différences d'intensité intratumorale et il a été démontré par *Stacchiotti et al.* en 2009 que ceux-ci étaient plus précis que les critères RECIST pour prédire le pronostic (28). Plusieurs études récentes ont tenté d'optimiser le protocole d'acquisition IRM en montrant qu'une acquisition à 60 secondes après l'injection de gadolinium améliorait l'évaluation de la réponse (29), ou que l'implémentation des séquences sans et avec injection par les séquences de diffusion (DWI) permet de mieux discerner les changements de cellularité (19,30). D'autres modalités d'imagerie ont été investiguées, comme la spectroscopie-IRM par exemple, mais n'ont pas été retenues en raison de leur faible disponibilité en routine (31). Malgré cela, il est donc, en 2021, encore très délicat d'évaluer avec précision et fiabilité la réponse au traitement dans ces pathologies, et d'obtenir de manière valable une corrélation radio-histologique (32).

Au sein des patients répondeurs, 10/22 (45,5%) présentaient de l'œdème en périphérie de la tumeur à l'IRM, contre seulement 2/14 (14,3%) pour les patients non répondeurs ( $p=0,07$ ). Cependant, 1 seul patient, répondeur, a présenté une modification de l'importance de cet œdème (diminution). Il avait déjà été montré par *Crombé et al.* qu'une modification de l'œdème environnant suite au traitement néo-adjuvant (chimiothérapie dans cette étude) était associée à une meilleure réponse pathologique ( $p=0,008$ ) (33).

Il est désormais bien établi qu'une exérèse chirurgicale en marges non saines (R1) est associée à un risque plus important de récurrence locale (34,35).

Au vu du faible nombre de récurrence locale dans notre série (2 patients, 5,6%) il est difficile de tirer des conclusions robustes sur les raisons pour lesquelles celles-ci sont apparues ; néanmoins, il est intéressant de noter que ces 2 patients présentaient des tumeurs profondes et volumineuses (supérieures à 8 cm) de grade 2 et 3, et surtout ont été opérés en marges saines (R0) dans le cadre d'une résection primaire, suggérant que la qualité de résection n'est pas un critère suffisant, seul, pour prédire le risque de rechute locale. Autrement dit, d'autres facteurs s'ajoutent à la qualité d'exérèse pour prédire le risque de récurrence locale ; *Gerrand et al.* ont comparé les tumeurs de bas grade et de comportement moins agressif (type liposarcome, groupe 1 contrôle), les tumeurs primaires bénéficiant d'une chirurgie R1 planifiée en RCP (groupe 2) à celles opérées R1 après une première excision non prévue (groupe 3) et celles bénéficiant d'une chirurgie R1 non planifiée (groupe 4) : il existait plus de rechute locale dans les groupes 3 et 4 (31,6 et 37,5 % respectivement) que dans le groupe 2 (3,6 %  $p=0,03$  et

p=0,01 respectivement), sans différence entre le groupe 3 et le groupe 4. A titre de comparaison, le taux de rechute locale dans le groupe 1 (liposarcomes de bas grade) était de 4,2%. Une résection R1 planifiée a donc un pronostic similaire à une résection R0, et donc bien différent d'une résection R1 non planifiée (36). De fait, dans notre série, l'ensemble de nos patients dont la chirurgie était planifiée R1 (10/36, 27,8%) n'ont pas récidivé : ceci confirme donc l'importance majeure de la qualité de la chirurgie et l'absence de besoin de complément de dose post opératoire en cas de résection R1 planifiée.

D'un point de vue systémique, une exérèse chirurgicale R1 semble également facteur pronostique d'une évolution métastatique (37,38) et il est considéré que les tumeurs de haut risque (haut grade, profonde, taille supérieure à 8 cm, récidivante, histologies agressives telles que synoviosarcome ou rhabdomyosarcome) ont une propension à se développer à distance ; ces critères n'étaient pas représentés de manière formelle parmi les cinq patients ayant présenté une évolution métastatique dans notre étude, et notamment aucune exérèse R1. Toutefois, 4/5 (80%) tumeurs étaient profondes. De fait, aucun de ces 5 patients n'a reçu de chimiothérapie néo-adjuvante : l'adjonction d'une chimiothérapie à la radiothérapie reste débattue, centre-dépendante, et réservée aux maladies agressives dans le but d'enrayer une dissémination métastatique rapide et d'améliorer le contrôle locorégional. Certaines études ont pu démontrer que les taux de réponse pathologique complète variaient de 27 à 40% et ceux de résection complète de 80 à 91% avec l'ajout de la chimiothérapie. Malheureusement ces excellents résultats ne s'accompagnaient pas d'un bénéfice en survie, puisque les taux de rechute locale approchaient les 25%. De surcroît, il existait une toxicité importante à ces associations ; 5% de décès dus au traitement, et 83% de toxicité grade 4 (39–41). Diverses études se penchent sur l'association de thérapies ciblées à la radiothérapie néo-adjuvante, en raison notamment de l'expression de facteurs angiogéniques par les sarcomes ; les taux de réponse complète pathologique semblent prometteurs (40-45%) mais toujours au prix de toxicités aiguës importantes. Un recul plus long est nécessaire pour confirmer ces résultats (42–44).

Au total, 25% des patients (9/36) ont présenté des complications de cicatrisation ; parmi ces 9 patients, 6 (67%) n'ont pas bénéficié de transfert de tissu vascularisé (p=0,45). l'utilisation de transfert de tissus vascularisés diminue les complications de cicatrisation après radiothérapie pré opératoire, comme démontré par *Bell et al.* dans une étude

prospective mais non randomisée (45). Il reste en effet acquis que les cicatrisations difficiles sont plus fréquentes après irradiation néo-adjuvante, avec une incidence d'environ 30%, même en cas de traitement en modulation d'intensité et de champs d'irradiation réduits. D'autres équipes ont aussi retrouvé un bénéfice aux transferts de tissu vis à vis de la cicatrisation (26) et l'existence de certains facteurs tels que la localisation aux membres inférieurs, surtout dans leur face interne, ou l'envahissement neuro-vasculaire pour lesquels les transferts de tissu vascularisés devaient être immédiats (46). Pour mémoire, dans l'étude SR-2, seulement 34% de l'ensemble des patients a bénéficié d'une greffe ou d'un lambeau, et les taux de complications de cicatrisations étaient de 35% vs 17% dans les bras pré et post opératoire, respectivement. L'utilisation de lambeau ou de greffe de peau réduit ces taux à 20%, que la radiothérapie soit seule ou associée à une chimiothérapie (26,47,48), comme le confirme d'ailleurs l'étude randomisée NBTXB3 qui retrouve aussi ce taux d'environ 20% (que la radiothérapie soit délivrée seule, ou associée à l'injection de nanoparticule). (16).

Il reste que si les particularités du patient et de sa maladie ne permettent pas un transfert de tissu, la radiothérapie post opératoire doit être favorisée.

Celle-ci reste cependant pourvoyeuse de complications fonctionnelles à long terme, de grade 2 ou plus, impactant nettement la qualité de vie comme l'a démontré l'actualisation à plus de 3 ans de l'étude SR-2 : fibrose cutanée, 48,2 % vs 31,5 % dans le bras radiothérapie pré opératoire ( $p=0,07$ ), raideur articulaire jusqu'à 23,2 % vs 17,8 % ( $p=0,51$ ), et œdème, 23,2 % vs 15,1 % ( $p=0,26$ ). Seule la taille du champ d'irradiation est un facteur de risque de fibrose et raideur ( $p=0,002$  et  $p=0,006$ , respectivement). (49), et plus précisément le volume recevant 55 Gy et plus (50–52).

D'un point de vue technique, 91,7% de nos patients (33/36) ont été traités en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT en arthrothérapie) guidée par l'image (IGRT) : ceci contraste avec les premières études de toxicités (SR-2 notamment) où la radiothérapie était bidimensionnelle ou conformationnelle 3D, et les champs étendus (jusqu'à 5 cm en longitudinal à partir du volume tumoral macroscopique). Avec ces changements techniques, différentes études ont permis de démontrer que le contrôle local restait satisfaisant (90% en moyenne (53,54)) alors que les toxicités tardives étaient diminuées (fibrose 9,3%, raideur articulaire 5,6%, œdème 11%) en cas de radiothérapie pré opératoire avec modulation

d'intensité. Cela n'avait pas d'impact sur les complications de cicatrisation, qui restaient fréquentes par rapport à l'essai SR-2 (30%) (53). En effet, dans notre étude, sur les 9 patients ayant présenté des complications de cicatrisation (25%), 7/9 (78%) ont bénéficié d'une irradiation en modulation d'intensité et 2/9 (22%) ont été irradiés en technique 3D conformationnelle. *Alketiar et al.* ont quant à eux démontré que de nettes améliorations étaient aussi retrouvées en cas de radiothérapie post opératoire en IG-IMRT (fracture 4,9%, raideur articulaire 17,1%, œdème 12%) avec donc des données se rapprochant du bras pré opératoire de l'étude SR-2 (55). L'IMRT permet également une protection cutanée, facteur prédictif indépendant de complications de cicatrisation lorsque la tumeur se situe à moins de 3 mm de la peau (56) ; l'étude pilotée par *Griffin et al.* a comparé 3 plans de traitements de radiothérapie : en technique originale (2D), 86% de la peau de recouvrement recevait 30 Gy ou plus, vs 83% en technique 3D conformationnelle et 30,4% en IMRT ( $p=0,0001$ ) (57). L'os était également mieux épargné et les volumes cibles mieux couverts ( $p=0,0001$ ) (figure 2).

Figure 2. Comparaisons de la distribution de dose selon les techniques (2D, 3D, IMRT) de radiothérapie.

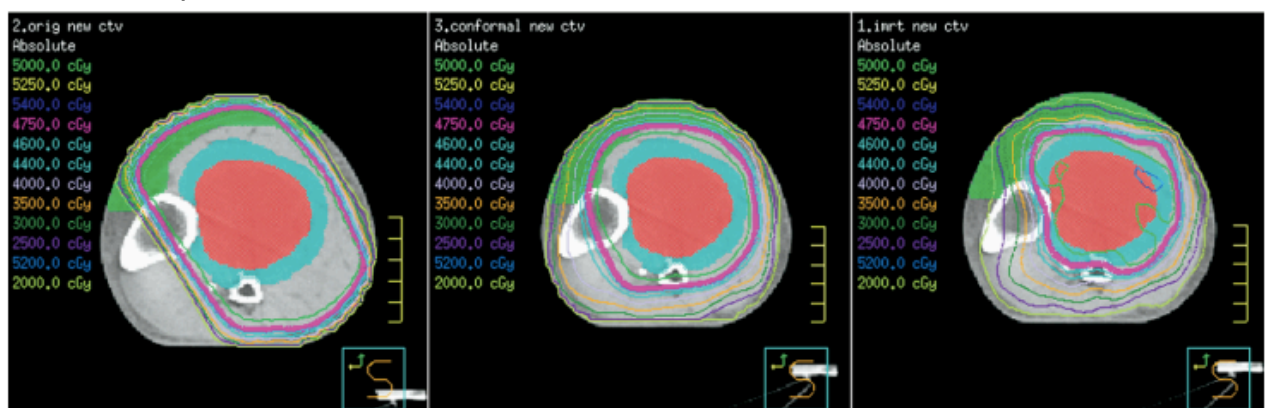


Fig. 4. Axial views demonstrating isodose displays for original, conformal, and intensity-modulated radiotherapy plans for Patient 8. Red color wash contour represents gross tumor volume; light blue color wash contour, clinical target volume; and green color wash contour in anterior leg, medial, and lateral flaps.

Notre étude présente diverses limites ; en premier lieu, l'effectif faible ( $n=36$ ) s'explique par le fait que les sarcomes sont des tumeurs rares, au sein desquelles la radiothérapie n'est pas toujours indiquée, et son caractère néo-adjuvant est récent ; en effet, deux études randomisées ont fait de la radiothérapie post opératoire (10,11) une règle, car historiquement il existait l'idée que les sarcomes des tissus mous étaient des tumeurs radorésistantes, notamment lorsque macroscopiques, et il était nécessaire, avant l'avènement des biopsies systématiques radiologiques, de disposer d'une pièce



histologique non remaniée pour faire le diagnostic (58). Cependant, avec le développement des scanners de préparation à la radiothérapie, celle-ci a pu être plus facilement délivrée en situation pré opératoire dès les années 1980 en Amérique du Nord ; *Suit HD et al.* ont notamment montré que le contrôle local à 5 ans après radiothérapie pré opératoire était de 97% vs 91% si radiothérapie adjuvante (59). Plus récemment, deux méta analyses portant sur 1098 patients et 891 patients ont comparé l'efficacité de la radiothérapie pré vs post opératoire ; l'étude menée *Al Absi et al.* (60) a retrouvé une survie globale non statistiquement supérieure dans le bras pré opératoire (76 % vs 67 %, malgré un nombre plus important de tumeur volumineuse dans ce bras : à noter que les auteurs précisent que ces résultats doivent être interprétés avec précaution en raison d'une hétérogénéité et de biais importants) alors que l'étude de *Sampath et al.* (61) a retrouvé une différence en survie globale entre les deux bras en faveur de la radiothérapie pré opératoire (hazard ratio [HR] = 0.72, 95% intervalle de confiance [CI] 0.56-0.91,  $p < 0.01$ ).

Réaliser la radiothérapie en situation pré opératoire comporte de nombreux avantages : tout d'abord, la dose est moindre (50 Gy vs 60 à 66 Gy en adjuvant) et les champs sont réduits (la radiothérapie post opératoire impose une couverture du lit tumoral, mais également de l'ensemble de la cicatrice chirurgicale en raison du risque de contamination lors du geste). La délinéation des volumes cibles est également plus aisée avec l'aide de l'IRM : le CTV (clinical target volume) correspond à l'ensemble du volume tumoral macroscopique (gross target volume, GTV) auquel est ajouté des marges pour couvrir l'œdème caractérisé par un hypersignal T2. Ces marges peuvent être réduites aux limites des compartiments anatomiques (62,63). Ceci permet de conserver un excellent contrôle local et d'améliorer la tolérance aiguë et tardive (54). La délinéation plus aisée entraîne de surcroît une meilleure reproductibilité entre radiothérapeutes dans le contourage ; en effet, le groupe sarcome français (GSF-Geto) a comparé la délinéation en situation pré et post opératoire de 6 radiothérapeutes spécialisés dans les sarcomes : l'indice de concordance était très bon pour l'ensemble des volumes cibles en situation néo-adjuvante, ( $\kappa$  : 0,68 – 0,77) alors qu'il était beaucoup plus modéré ( $\kappa$  : 0,42) en situation adjuvante surtout pour les CTV et PTV (planning target volume) (64). L'étude du RTOG (63) permet des constatations similaires.

L'irradiation pré opératoire facilite la résection R0 ou R1 programmée (qui ont le même pronostic) des sarcomes en particulier lorsqu'ils sont contigus à certaines structures nobles (artères, nerfs) ; pour mémoire, dans notre série, 80% des patients évalués R1 avant la

radiothérapie, ont finalement pu être opérés en marges saines. Les modifications tissulaires radio induites, entraînent de plus forts taux de résections complètes, ce qui est, à nouveau, un facteur pronostic majeur ; une étude rétrospective récente a comparé 3 groupes de patients traités par radiothérapie pré opératoire, chirurgie seule, et radiothérapie post opératoire ; le taux de résection R0 était significativement supérieur dans le bras radiothérapie pré opératoire (90% vs 79 % vs 75 % respectivement,  $p < 0,0001$ ) (65)

La seconde limite, majeure également, concerne la définition de la réponse histologique, peu précise, mais reflet de l'absence de standardisation des comptes rendus anatomopathologiques, et notamment l'absence d'harmonisation pour évaluer la réponse. Les critères de l'EORTC-SBSTG sont récents et commencent seulement à être utilisés de manière systématique. Ainsi, il est désormais recommandé que l'évaluation anatomopathologique de la réponse au traitement mentionne la présence de nécrose, de fibrose, de hyalinisation et la cellularité (19). Paradoxalement, la réponse au traitement ne dépend pas de la taille de la tumeur, et aucune modification histologique mise en évidence sur la pièce opératoire n'est spécifique de la radiothérapie (27). De plus, la nécrose reflète l'agressivité de la tumeur et le pronostic, plutôt que la réponse au traitement néo-adjuvant (66).

L'évaluation radiologique est aussi difficile et hétérogène. Il existe donc un intérêt croissant pour l'évaluation radiomique ; la radiomique se définit comme l'extraction à haut débit de données numériques d'imagerie médicale afin d'obtenir des informations prédictives et pronostiques pour les patients. Dans d'autres localisations tumorales, déjà, différentes revues de littérature ont montré l'intérêt clinique des *radiomics* dans la prise en charge oncologique et en particulier en radiothérapie (67–69). L'avantage des *radiomics* est qu'ils permettent une analyse de la tumeur dans sa globalité (et non focalement comme le fait la biopsie) et que ceci peut être fait à partir d'une imagerie utilisée en routine ; ainsi, *Peeken et al.* ont démontré qu'à partir du scanner de simulation de radiothérapie, l'analyse radiomique était capable de prédire la survie globale, et la survie sans progression locale ou à distance (70). De plus, cette analyse discriminait avec qualité le haut risque ou non des sarcomes, ce qui pourrait permettre à l'avenir de cibler au mieux les patients nécessitant l'adjonction d'un traitement systémique, et ceux pouvant l'éviter, réduisant la toxicité.

Autre limite, le caractère R1 prévisionnel du geste chirurgical n'est que peu décrit, car souvent non renseigné dans les fiches RCP notamment (17/36, soit 47,2 %), réduisant d'autant plus la puissance pour corrélérer la qualité de la chirurgie et la récurrence. 4/36 patients soit 11% ont bénéficié d'une exérèse R1 mais aucun n'a reçu un complément de dose en adjuvant. En effet, une étude américaine portant sur 317 patients a montré que des marges positives entraînaient bien une chute du taux de contrôle local (65 % à 5 ans vs 95% en cas de chirurgie R0 ou radicale) (71), suggérant que 50 Gy n'étaient pas suffisants en cas de marges non satisfaisantes. *O'Sullivan et al.*, dans leur étude randomisée SR-2 (15), délivraient un boost post opératoire de 16 à 20 Gy pour les patients R1. Cependant, un risque augmenté de fracture et un moins bonne évolution fonctionnelle furent observés pour des doses d'irradiation supérieures (49,72).

L'analyse post hoc de 93 patients avec des marges positives (52 traités seulement avec 50 Gy, et 41 ayant en plus bénéficié du boost de 16 à 20 Gy post opératoire) montra que l'absence de rechute locale à 5 ans était de 90% dans le groupe sans boost, et 74% dans le groupe avec boost, différence non significative cependant ( $p=0,13$ ). Il n'y avait pas de récurrence locale dans le groupe 50 Gy pour les tumeurs de bas grade, et les résections R1 programmées. Des conclusions semblables étaient retrouvées dans l'étude menée par *Sadoski et al.* (35) où les patients opérés en marges saines présentaient également comme attendu un meilleur taux de contrôle local que ceux opérés R1 ( $p=0,02$ ). Certains patients n'ont pas reçu de boost post opératoire (24%) et parmi eux, le contrôle local restait satisfaisant, même pour les patients en marges positives.

Cela incite donc à ne pas réaliser de complément de dose après l'opération dans le cas de marges d'exérèse au contact.

## **CONCLUSION**

L'étude n'a pu mettre en évidence de facteur clinique, radiologique ou histologique prédictif d'une bonne réponse pathologique. Seules la réponse en taille et la présence d'œdème péri-tumoral à l'IRM, ainsi que le sous type histologique liposarcome myxoïde semble corrélés avec celle-ci. Une étude de plus grande ampleur est nécessaire, se basant sur des pratiques radiologiques et histologiques harmonisées, afin de s'orienter toujours plus vers une prise en charge personnalisée.

## **BIBLIOGRAPHIE :**

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* janv 2021;71(1):7-33.
2. Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, Decouvellaere 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. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 oct 2018;29(Suppl 4):iv51-67.
4. Strauss DC, Qureshi YA, Hayes AJ, Thway K, Fisher C, Thomas JM. The role of core needle biopsy in the diagnosis of suspected soft tissue tumours. *J Surg Oncol.* 1 oct 2010;102(5):523-9.
5. Arbiser ZK, Folpe AL, Weiss SW. Consultative (expert) second opinions in soft tissue pathology. Analysis of problem-prone diagnostic situations. *Am J Clin Pathol.* oct 2001;116(4):473-6.
6. Lurkin A, Ducimetière F, Vince DR, Decouvellaere A-V, Cellier D, Gilly FN, et al. Epidemiological evaluation of concordance between initial diagnosis and central pathology review in a comprehensive and prospective series of sarcoma patients in the Rhone-Alpes region. *BMC Cancer.* 19 avr 2010;10:150.
7. 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.* sept 2012;23(9):2442-9.
8. Blay J-Y, Honoré C, Stoeckle E, Meeus P, Jafari M, Gouin F, et al. Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 août 2019;30(8):1407.
9. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* sept 1982;196(3):305-15.
10. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al.

Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. janv 1998;16(1):197-203.

11. Pw P, Lb H, Dh L, Jm W, Es C, Mf B. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* [Internet]. mars 1996 [cité 1 mai 2021];14(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8622034/>

12. von Mehren M, Kane JM, Bui MM, Choy E, Connelly M, Dry S, et al. NCCN Guidelines Insights: Soft Tissue Sarcoma, Version 1.2021. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2 déc 2020;18(12):1604-12.

13. 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*. 1 nov 2017;28(11):2852-9.

14. Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR, Thompson RC. Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy. *J Surg Oncol*. févr 1996;61(2):90-9.

15. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 29 juin 2002;359(9325):2235-41.

16. Bonvalot S, Rutkowski PL, Thariat J, Carrère S, Ducassou A, Sunyach M-P, et al. NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act.In.Sarc): a multicentre, phase 2-3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. août 2019;20(8):1148-59.

17. Canter RJ, Martinez SR, Tamurian RM, Wilton M, Li C-S, Ryu J, et al. Radiographic and histologic response to neoadjuvant radiotherapy in patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. oct 2010;17(10):2578-84.

18. Schuetze SM, Baker LH, Benjamin RS, Canetta R. Selection of response criteria for clinical trials of sarcoma treatment. *The Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:32-40.

19. Messiou C, Bonvalot S, Gronchi A, Vanel D, Meyer M, Robinson P, et al. Evaluation of response after pre-operative radiotherapy in soft tissue sarcomas; the European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG) and Imaging Group recommendations for radiological examination and reporting with an emphasis on magnetic resonance imaging. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 2016;56:37-44.

20. Bonvalot S, Wunder J, Gronchi A, Broto JM, Turcotte R, Rastrelli M, et al.

Complete pathological response to neoadjuvant treatment is associated with better survival outcomes in patients with soft tissue sarcoma: Results of a retrospective multicenter study. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. août 2021;47(8):2166-72.

21. Mullen JT, Hornicek FJ, Harmon DC, Raskin KA, Chen Y-L, Szymonifka J, et al. Prognostic significance of treatment-induced pathologic necrosis in extremity and truncal soft tissue sarcoma after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cancer*. 1 déc 2014;120(23):3676-82.
22. Shah D, Borys D, Martinez SR, Li C-S, Tamurian RM, Bold RJ, et al. Complete pathologic response to neoadjuvant radiotherapy is predictive of oncological outcome in patients with soft tissue sarcoma. *Anticancer Res*. sept 2012;32(9):3911-5.
23. Pitson G, Robinson P, Wilke D, Kandel RA, White L, Griffin AM, et al. Radiation response: an additional unique signature of myxoid liposarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 2004;60(2):522-6.
24. Roberge D, Skamene T, Nahal A, Turcotte RE, Powell T, Freeman C. Radiological and pathological response following pre-operative radiotherapy for soft-tissue sarcoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. déc 2010;97(3):404-7.
25. Eilber FC, Rosen G, Eckardt J, Forscher C, Nelson SD, Selch M, et al. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2001;19(13):3203-9.
26. Levy A, Bonvalot S, Bellefqih S, Vilcot L, Rimareix F, Terrier P, et al. Is preoperative radiotherapy suitable for all patients with primary soft tissue sarcoma of the limbs? *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. déc 2014;40(12):1648-54.
27. Miki Y, Ngan S, Clark JCM, Akiyama T, Choong PFM. The significance of size change of soft tissue sarcoma during preoperative radiotherapy. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. juill 2010;36(7):678-83.
28. Stacchiotti S, Collini P, Messina A, Morosi C, Barisella M, Bertulli R, et al. High-grade soft-tissue sarcomas: tumor response assessment--pilot study to assess the correlation between radiologic and pathologic response by using RECIST and Choi criteria. *Radiology*. mai 2009;251(2):447-56.
29. Crombé A, Le Loarer F, Cornelis F, Stoeckle E, Buy X, Cousin S, et al. High-grade soft-tissue sarcoma: optimizing injection improves MRI evaluation of tumor response. *Eur Radiol*. févr 2019;29(2):545-55.

30. Costa FM, Martins PH, Canella C, Lopes FPPL. Multiparametric MR Imaging of Soft Tissue Tumors and Pseudotumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. nov 2018;26(4):543-58.
31. Zhang X, Chen Y-LE, Lim R, Huang C, Chebib IA, El Fakhri G. Synergistic role of simultaneous PET/MRI-MRS in soft tissue sarcoma metabolism imaging. *Magn Reson Imaging*. avr 2016;34(3):276-9.
32. Gennaro N, Reijers S, Bruining A, Messiou C, Haas R, Colombo P, et al. Imaging response evaluation after neoadjuvant treatment in soft tissue sarcomas: Where do we stand? *Crit Rev Oncol Hematol*. avr 2021;160:103309.
33. Crombé A, Le Loarer F, Stoeckle E, Cousin S, Michot A, Italiano A, et al. MRI assessment of surrounding tissues in soft-tissue sarcoma during neoadjuvant chemotherapy can help predicting response and prognosis. *Eur J Radiol*. déc 2018;109:178-87.
34. Bell RS, O'Sullivan B, Liu FF, Powell J, Langer F, Fornasier VL, et al. The surgical margin in soft-tissue sarcoma. *J Bone Joint Surg Am*. mars 1989;71(3):370-5.
35. Sadoski C, Suit HD, Rosenberg A, Mankin H, Efird J. Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues. *J Surg Oncol*. avr 1993;52(4):223-30.
36. Gerrand CH, Wunder JS, Kandel RA, O'Sullivan B, Catton CN, Bell RS, et al. Classification of positive margins after resection of soft-tissue sarcoma of the limb predicts the risk of local recurrence. *J Bone Joint Surg Br*. nov 2001;83(8):1149-55.
37. Gronchi A, Miceli R, Fiore M, Collini P, Lozza L, Grosso F, et al. Extremity soft tissue sarcoma: adding to the prognostic meaning of local failure. *Ann Surg Oncol*. mai 2007;14(5):1583-90.
38. Gronchi A, Lo Vullo S, Colombo C, Collini P, Stacchiotti S, Mariani L, et al. Extremity soft tissue sarcoma in a series of patients treated at a single institution: local control directly impacts survival. *Ann Surg*. mars 2010;251(3):506-11.
39. Ryan CW, Montag AG, Hosenpud JR, Samuels B, Hayden JB, Hung AY, et al. Histologic response of dose-intense chemotherapy with preoperative hypofractionated radiotherapy for patients with high-risk soft tissue sarcomas. *Cancer*. juin 2008;112(11):2432-9.
40. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, Ettinger DS, DeLaney TF, Blum RH, et al. Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *Cancer*. 1 oct

2010;116(19):4613-21.

41. Mullen JT, Kobayashi W, Wang JJ, Harmon DC, Choy E, Hornicek FJ, et al. Long-term follow-up of patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large, extremity soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1 août 2012;118(15):3758-65.
42. Yoon SS, Duda DG, Karl DL, Kim T-M, Kambadakone AR, Chen Y-L, et al. Phase II study of neoadjuvant bevacizumab and radiotherapy for resectable soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 nov 2011;81(4):1081-90.
43. Canter RJ, Borys D, Olusanya A, Li C-S, Lee L-Y, Boutin RD, et al. Phase I trial of neoadjuvant conformal radiotherapy plus sorafenib for patients with locally advanced soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol*. mai 2014;21(5):1616-23.
44. Lewin J, Khamly KK, Young RJ, Mitchell C, Hicks RJ, Toner GC, et al. A phase Ib/II translational study of sunitinib with neoadjuvant radiotherapy in soft-tissue sarcoma. *Br J Cancer*. 9 déc 2014;111(12):2254-61.
45. Bell RS, Mahoney J, O'Sullivan B, Nguyen C, Langer F, Cummings B, et al. Wound healing complications in soft tissue sarcoma management: comparison of three treatment protocols. *J Surg Oncol*. mars 1991;46(3):190-7.
46. Schwartz A, Rebecca A, Smith A, Casey W, Ashman J, Gunderson L, et al. Risk factors for significant wound complications following wide resection of extremity soft tissue sarcomas. *Clin Orthop*. nov 2013;471(11):3612-7.
47. Tseng WW, Zhou S, To CA, Thall PF, Lazar AJ, Pollock RE, et al. Phase 1 adaptive dose-finding study of neoadjuvant gemcitabine combined with radiation therapy for patients with high-risk extremity and trunk soft tissue sarcoma. *Cancer*. 15 oct 2015;121(20):3659-67.
48. Pisters PWT, Patel SR, Prieto VG, Thall PF, Lewis VO, Feig BW, et al. Phase I trial of preoperative doxorubicin-based concurrent chemoradiation and surgical resection for localized extremity and body wall soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 août 2004;22(16):3375-80.
49. Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. avr 2005;75(1):48-53.
50. McGee L, Indelicato DJ, Dagan R, Morris CG, Knapik JA, Reith JD, et al. Long-term results following postoperative radiotherapy for soft tissue sarcomas of the extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 nov 2012;84(4):1003-9.



51. Karasek K, Constone LS, Rosier R. Sarcoma therapy: functional outcome and relationship to treatment parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24(4):651-6.
52. Stinson SF, DeLaney TF, Greenberg J, Yang JC, Lampert MH, Hicks JE, et al. Acute and long-term effects on limb function of combined modality limb sparing therapy for extremity soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* nov 1991;21(6):1493-9.
53. O'Sullivan B, Griffin AM, Dickie CI, Sharpe MB, Chung PWM, Catton CN, et al. Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma. *Cancer.* 15 mai 2013;119(10):1878-84.
54. Wang D, Zhang Q, Eisenberg BL, Kane JM, Li XA, Lucas D, et al. Significant Reduction of Late Toxicities in Patients With Extremity Sarcoma Treated With Image-Guided Radiation Therapy to a Reduced Target Volume: Results of Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0630 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juill 2015;33(20):2231-8.
55. Alektiar KM, Brennan MF, Healey JH, Singer S. Impact of intensity-modulated radiation therapy on local control in primary soft-tissue sarcoma of the extremity. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juill 2008;26(20):3440-4.
56. Baldini EH, Lapidus MR, Wang Q, Manola J, Orgill DP, Pomahac B, et al. Predictors for major wound complications following preoperative radiotherapy and surgery for soft-tissue sarcoma of the extremities and trunk: importance of tumor proximity to skin surface. *Ann Surg Oncol.* mai 2013;20(5):1494-9.
57. Griffin AM, Euler CI, Sharpe MB, Ferguson PC, Wunder JS, Bell RS, et al. Radiation planning comparison for superficial tissue avoidance in radiotherapy for soft tissue sarcoma of the lower extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2007;67(3):847-56.
58. Llacer-Moscardo C, Terlizzi M, Bonvalot S, Le Loarer F, Carrère S, Tetrau R, et al. Pre- or postoperative radiotherapy for soft tissue sarcomas. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* oct 2020;24(6-7):501-12.
59. Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, Gebhardt MC, Harmon DC, Rosenberg A, et al. Treatment of the patient with stage M0 soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mai 1988;6(5):854-62.
60. Al-Absi E, Farrokhyar F, Sharma R, Whelan K, Corbett T, Patel M, et al. A systematic review and meta-analysis of oncologic outcomes of pre- versus postoperative radiation in localized resectable soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* mai 2010;17(5):1367-74.

61. Sampath S, Schultheiss TE, Hitchcock YJ, Randall RL, Shrieve DC, Wong JYC. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 821 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2011;81(2):498-505.
62. White LM, Wunder JS, Bell RS, O'Sullivan B, Catton C, Ferguson P, et al. Histologic assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2005;61(5):1439-45.
63. Wang D, Bosch W, Roberge D, Finkelstein SE, Petersen I, Haddock M, et al. RTOG sarcoma radiation oncologists reach consensus on gross tumor volume and clinical target volume on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in Radiation Therapy Oncology Group studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2011;81(4):e525-528.
64. Sargos P, Charleux T, Haas RL, Michot A, Llacer C, Moureau-Zabotto L, et al. Pre- and postoperative radiotherapy for extremity soft tissue sarcoma: Evaluation of inter-observer target volume contouring variability among French sarcoma group radiation oncologists. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* avr 2018;22(2):131-9.
65. Shelby RD, Suarez-Kelly LP, Yu PY, Hughes TM, Ethun CG, Tran TB, et al. Neoadjuvant radiation improves margin-negative resection rates in extremity sarcoma but not survival. *J Surg Oncol.* juin 2020;121(8):1249-58.
66. Gannon NP, Stemm MH, King DM, Bedi M. Pathologic necrosis following neoadjuvant radiotherapy or chemoradiotherapy is prognostic of poor survival in soft tissue sarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* mai 2019;145(5):1321-30.
67. Bourgier C, Colinge J, Aillères N, Fenoglietto P, Brengues M, Pèlegri A, et al. [Radiomics: Definition and clinical development]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* oct 2015;19(6-7):532-7.
68. Scalco E, Rizzo G. Texture analysis of medical images for radiotherapy applications. *Br J Radiol.* févr 2017;90(1070):20160642.
69. Gardin I, Grégoire V, Gibon D, Kirisli H, Pasquier D, Thariat J, et al. Radiomics: Principles and radiotherapy applications. *Crit Rev Oncol Hematol.* juin 2019;138:44-50.
70. Peeken JC, Bernhofer M, Spraker MB, Pfeiffer D, Devecka M, Thamer A, et al. CT-based radiomic features predict tumor grading and have prognostic value in patients with soft tissue sarcomas treated with neoadjuvant radiation therapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* juin 2019;135:187-96.
71. Dagan R, Indelicato DJ, McGee L, Morris CG, Kirwan JM, Knapik J, et al. The

significance of a marginal excision after preoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma of the extremity. *Cancer*. 15 juin 2012;118(12):3199-207.

72. DeLaney TF, Chen Y-LE. Positive surgical margins in soft tissue sarcoma treated with preoperative radiation: is a postoperative boost necessary: in regard to Al Yami et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1191-1197). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juill 2011;80(3):959; author reply 959-960.

## SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

## **RÉSUMÉ**

**Introduction :** Les sarcomes des tissus mous (STM) sont un ensemble de tumeurs hétérogènes dont le traitement repose sur une chirurgie conservatrice, associée à de la radiothérapie en cas de facteurs d'agressivité. Classiquement post opératoire, il existe de plus en plus d'arguments pour réaliser celle-ci en situation néo-adjuvante, afin notamment de réduire les toxicités tardives fonctionnelles altérant la qualité de vie des patients. Il a de plus été récemment démontré qu'une réponse pathologique complète à la radiothérapie était prédictive d'une meilleure survie. Cette étude vise à identifier des facteurs cliniques, radiologiques ou histologiques prédictifs de réponse pathologique à partir de l'ensemble des patients adultes ayant bénéficié d'une radiothérapie pré opératoire à l'ICM pour un sarcome des tissus mous, depuis 2017.

**Patients et méthodes :** Entre le 1<sup>er</sup> avril 2017 et le 1<sup>er</sup> avril 2021, 36 patients ont été traités par radiothérapie néoadjuvante suivie d'une exérèse chirurgicale. Les données cliniques, radiologiques (IRM) et histologiques ont été recueillies de manière rétrospective et toutes les analyses ont été faites en Intention de Traiter.

**Résultats :** L'âge médian était de 66 ans, et les deux sous types histologiques les plus représentés étaient les liposarcomes (LPS, 17/36, 47 %, parmi lesquels les liposarcomes myxoïdes étaient majoritaires (6/17, 35%)) et les sarcomes indifférenciés (8/36, 22%). 97% soit 35 patients ont reçu 50 Gy et 92% ont été traités en technique conformationnelle avec modulation d'intensité (RapidArc). Le traitement néo-adjuvant a comporté une radio-chimiothérapie chez 5 patients (5/36, 13,9%). En IRM, selon les critères RECIST : 1/36 patients a été considéré en réponse (2,78 %), 9/36 patients ont été considérés en réponse partielle (25%), 21/36 patients (58,3%) ont été évalués stable, et 5/36 patients (13,9%) ont progressé. D'un point de vue pathologique, 22 patients ont été considérés répondeurs (61,1 %) et 14 non répondeurs (38,9 %). Une chirurgie R0, qu'elle soit R0 ou R0 inframillimétrique, a pu être réalisée chez 32 patients (88,9 %), et sur les 10 patients dont l'exérèse était évaluée R1 avant le traitement néo-adjuvant, 8 (80 %) d'entre eux ont pu être opérés en marge saine (R0 ou R0 inframillimétrique).

L'histologie liposarcome myxoïde ( $p=0,062$ ), la présence d'un œdème péri-tumoral ( $p=0,075$ ), et la réponse IRM ( $p=0,070$ ) sont les trois paramètres significatifs associés à la réponse histologique mis en exergue par l'analyse univariée. Malheureusement, l'analyse multivariée en régression logistique n'a pu retrouver de paramètre prédictif de réponse, compte tenu notamment de l'effectif total faible ( $n=36$ ), et de l'échantillonnage (tous les LPS myxoïdes ( $n=6$ ) ont présenté une réponse pathologique).

19,5% des patients (7/36) ont présenté une rechute, 2 (5,6%) locales dont une en bordure de champ d'irradiation et 5 (13,9%) métastatiques, exclusivement pulmonaires. Par ailleurs, aucune association significative de certains facteurs cliniques, radiologiques ou histologiques avec la récurrence locale ou métastatique n'a pu être mise en évidence.

67% des complications de cicatrisation ont été observées chez les patients n'ayant pas reçu de greffe de tissu, sans corrélation significative toutefois ( $p=0,45$ ).

**Conclusion :** L'étude n'a pu mettre en évidence de facteur clinique, radiologique ou histologique prédictif d'une bonne réponse pathologique. Seuls la réponse en taille et la présence d'œdème péri-tumoral à l'IRM, ainsi que le sous type histologique liposarcome myxoïde semble corrélés avec celle-ci. Une étude de plus grande ampleur est nécessaire, se basant sur des pratiques radiologiques et histologiques harmonisées, afin de s'orienter toujours plus vers une prise en charge personnalisée.

**Mots clés :** sarcome des tissus mous, radiothérapie, réponse pathologique, complications de cicatrisations