

**UNIVERSITÉ DE NANTES**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2020

N°

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**D.E.S. CHIRURGIE GÉNÉRALE**

par

François LATASTE

Né le 25 octobre 1991 à Nouméa

---

Présentée et soutenue publiquement le 29 octobre 2020

---

Analyse des discordances diagnostiques anatomopathologiques des tumeurs osseuses primitives  
au sein de RésOs en 2018 et 2019.

---

Président : Monsieur le Professeur François Gouin

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Vincent Crenn

« C'est une bonne chose pour un homme peu instruit de lire des livres de citations ».

Sir Winston Churchill

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les parents des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

### Aux membres du jury :

A monsieur le Professeur François Gouin, de me faire l'honneur de présider ce jury. Co fondateur de RésOs, ce travail n'aurait pu voir le jour sans votre détermination inflexible à améliorer la prise en charge de nos patients. Vos connaissances livresques et votre aisance technique sont un modèle pour tout interne de chirurgie. Enfin et surtout, votre bienveillance et votre humilité sont une inspiration pour chaque personne vous côtoyant. Soyez assuré de mon respect le plus sincère.

A monsieur le Docteur Vincent Crenn, de m'avoir guidé pas à pas dans l'écriture de cette thèse. Tu as pris un temps considérable pour m'épauler et je t'en serai toujours reconnaissant. Ta rigueur et ton exigence, ta bonne humeur et ton ingéniosité, ton empathie et ta curiosité font de toi le chirurgien que j'aimerais être. Sois assuré de mon respect profond.

A madame le Docteur Elisabeth Cassagnau, d'avoir accepté de juger ce travail. Anticipant avec plaisir de pouvoir échanger avec vous au cours des RCP Sarcomes à venir. Soyez assurée de mon respect.

A monsieur le Professeur Gonzague Du Bouexic De Pinieux, d'avoir accepté de juger ce travail. Co fondateur de RésOs, vous êtes l'autre pilier sans lequel ce travail n'aurait pas pu voir le jour. Soyez assuré de mon respect.

A monsieur le Professeur Philippe Rosset, d'avoir accepté de juger ce travail. Votre nom fait référence dans l'ouest lorsqu'est évoquée la chirurgie des tumeurs osseuses. Soyez assuré de mon respect.

### A mes maîtres d'internat :

A madame le Docteur Sophie Touchais, vous mettez votre force de caractère légendaire au service de la chirurgie orthopédique nantaise. Je vous remercie pour votre bienveillance et pour ces conversations empruntées de nicotine (félicitations pour le sevrage). Soyez assurée de mon profond respect.

A monsieur le Docteur Denis Waast, vous êtes un chef de service remarquable. Votre sérénité au bloc opératoire à toute heure du jour et de la nuit vous permet de dérouler l'étendue de vos talents de pédagogue. Soyez assuré de mon profond respect.

A monsieur le Docteur Guillaume Gadbled, tu m'as appris par l'exemple la valeur ajoutée d'une curiosité toujours en éveil. Tes connaissances exceptionnelles n'ont d'égale que tes talents de cuisinier. Sois assuré de mon respect, de mon amitié et de mon affection.

A monsieur le Docteur Guy Piétu, maître es traumatologie. C'est souvent que je me surprends à penser à tes conseils distillés au bloc opératoire ou en staff lorsque je suis dans l'embarras face à une fracture complexe. Ta modestie, ta mémoire et tes connaissances encyclopédiques de la traumatologie sont une inspiration. Sois assuré de mon profond respect.

A monsieur le Docteur Marc Cappelli, ne pas avoir pu être ton interne est un de mes regrets. Nous nous sommes néanmoins découverts au cours de nos nombreuses gardes du mardi soir. Ton exigence per opératoire n'a d'égale que ta rigueur dans la préparation d'une intervention. Sois assuré de mon profond respect.

Au Docteur Anne Moreau, d'avoir accepté de relire ce travail. Merci de votre gentillesse et de votre disponibilité. Soyez assurée de mon respect.

A monsieur le Professeur Christophe Nich, nous ne nous sommes encore que peu côtoyés. Merci d'avoir repris la tête de l'équipe universitaire d'orthopédie nantaise : bienvenue à Nantes ! Soyez assuré de mon respect.

Aux équipes du Centre Léon Bérard.

Au Docteur Gualter Vaz, les chirurgiens aussi complets que toi sont rarissimes. Ta pratique de l'art chirurgical, alliant humanité, compétence technique, rigueur méthodologique et curiosité

scientifique est un exemple. Au Docteur Florian Bourbotte-Salmon, pour ta gentillesse et ta bonhomie. Pour ces rares conversations autour de cigarettes encore plus rares.

Aux praticiens partis vers d'autres cieux : les docteurs Pierre-Marie Longis et Ronan Guillou. Pierre Marie, ton énergie et ta bonne humeur sont exemplaires, j'espère rester ton ami longtemps. Ronan, j'ai appris avec toi que la discrétion est souvent un atout pour faire passer un message, assorti d'un trait d'humour évidemment.

A l'équipe de chirurgie orthopédique du Centre Hospitalier Départemental de Vendée. Je n'ai pu apprendre à vos côtés que pendant 6 mois, dans le meilleur hôpital du monde, et c'est un de mes regrets. Merci pour tout !

A l'équipe de chirurgie orthopédique de la cité sanitaire à Saint Nazaire, d'avoir su me faire découvrir une autre facette de notre spécialité. Les légendaires techniques nazairiennes, malheureusement non publiées, font partie de mon arsenal thérapeutique désormais. Merci pour tout !

Au service de chirurgie infantile du CHU de Nantes des Professeurs Hamel et Leclair où j'ai commis mes premiers méfaits. Merci d'avoir su m'apprendre l'importance de l'exigence et de la rigueur au lit du malade.

A toutes les équipes médicales et paramédicales des différents services et blocs où j'ai pu sévir. J'ai beaucoup appris et grandi à vos côtés. Ce sont infirmières et aides-soignantes qui nous initient les premières au métier de chirurgien. Merci infiniment.

#### A mes chefs de cliniques et assistants :

Les Docteurs Matthieu Hannebicque, Laurent Baverel, Giovany Padiolleau, Nicolas Bouguennec, Sylvain Briand, Thibaut Noailles, Kévin Andrieu, Fabrice Colin, Antoine Chalopin : d'avoir su incarner chacun une facette de l'orthopédie pour moi. De chacun d'entre vous je tire quelque chose qui m'aidera dans ma pratique future.

PS : Matthieu, merci pour ces aller-retours entre Nantes et la Roche même si étonnamment je m'en souviens peu, merci de ta bonne humeur, merci de m'avoir appris à lire et merci pour les barbecues.

### A mes co-internes devenus mes chefs :

Les Docteurs Kévin Brulefert, Karim « le mot juste » Messedi, Mike Persigant, Mathieu Boissard, Yonis-Maëva Quinette, Cécile Toanen et Yoann Lapin de Varenne. Travailler à vos côtés puis sous votre direction a été un régal. Merci pour tout.

PS : Cécile, Toanen tu sais.

### A tous mes co-internes :

Merci de m'avoir supporté, et c'était pas gagné. Le plus endurant reste Christophe, merci pour ces 8 semestres vieux !

### A ma famille et à mes amis, à mon amour :

A mes grands-parents de m'avoir appris l'amour du travail, du travail bien fait, et du franc parler.

A mes parents, pour votre soutien sans faille et votre amour, particulièrement pendant cette décennie d'étude. Je n'ai pas de mots pour exprimer ma gratitude alors restons simples. Merci pour tout.

A mes sœurs, sans qui je ne suis rien. Anne, ce monde ne te mérite pas. Tu es douceur et intelligence. Claire ta force de caractère et l'intensité de tes convictions changeront le monde (Bienvenue à Léo). Choup... Madeleine. Tu étais un petit frère extraordinaire, tu es une adulte formidable. Reste sensible et bienveillante. On se retrouvera à Mulgore.

A mes vieux potes et à mes nouveaux amis. A Guillaume, Thibaud et à « Grand » : pas besoin d'épiloguer, merci d'avoir accepté d'être témoins de mon mariage. Aux copains de fac, on s'est bien marrés. A Sidonie, pour tout ton amour. Aux copains d'internat, Amaury et Julie au premier plan, vous êtes idiots mais je vous aime bien.

A Camille, tu as accepté de partager ta vie avec moi et tu fais de moi le plus heureux des hommes. Je t'aime quand tu es de bonne humeur et je t'aime quand le boucan t'emporte. Merci mon amour.

# TABLE DES MATIÈRES

|                                                                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b>                                                                | <b>3</b>  |
| <b>REMERCIEMENTS</b>                                                                       | <b>4</b>  |
| <b>TABLE DES MATIÈRES</b>                                                                  | <b>8</b>  |
| <b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b>                                                             | <b>9</b>  |
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>                                                              | <b>11</b> |
| <b>INTRODUCTION</b>                                                                        | <b>12</b> |
| 1. <b>Préambule.</b>                                                                       | <b>12</b> |
| 2. <b>Perspectives historiques, diagnostiques et épidémiologiques.</b>                     | <b>14</b> |
| a.    Historique : les prémices.                                                           | 14        |
| b.    Historique : l'élaboration des scores histopronostiques.                             | 15        |
| c.    La particularité des tumeurs osseuses primitives.                                    | 21        |
| d.    La discordance diagnostique histologique : perspective des lésions mésenchymateuses. | 24        |
| e.    Épidémiologie actuelle.                                                              | 28        |
| f.    Organisation du réseau français.                                                     | 29        |
| 3. <b>Rationnel de l'étude.</b>                                                            | <b>31</b> |
| <b>MATÉRIEL ET MÉTHODES</b>                                                                | <b>32</b> |
| 1. <b>Population.</b>                                                                      | <b>32</b> |
| 2. <b>Données recueillies au sein de la base de données.</b>                               | <b>32</b> |
| a.    Identification des patients, des prélèvements et du diagnostic.                      | 32        |
| b.    Données démographiques et histologiques colligées.                                   | 34        |
| 3. <b>Définition de la discordance.</b>                                                    | <b>35</b> |
| 4. <b>Définition des modalités de variation diagnostique.</b>                              | <b>36</b> |
| 5. <b>Méthodologie d'analyse de la discordance.</b>                                        | <b>37</b> |
| 6. <b>Méthodologie d'analyse de la variation diagnostique.</b>                             | <b>37</b> |
| 7. <b>Objectifs de l'étude.</b>                                                            | <b>40</b> |
| 8. <b>Méthodologie statistique.</b>                                                        | <b>40</b> |
| <b>RÉSULTATS</b>                                                                           | <b>41</b> |
| 1. <b>Objectif principal.</b>                                                              | <b>41</b> |
| 2. <b>Objectifs secondaires.</b>                                                           | <b>42</b> |
| a.    Effet d'une prise en charge en centre référent.                                      | 42        |
| b.    Influence de la technique de prélèvement sur la discordance majeure.                 | 43        |
| c.    Facteurs cliniques et histologiques impliqués dans la discordance.                   | 45        |
| d.    Évaluation des modalités de la variation diagnostique.                               | 51        |
| <b>DISCUSSION</b>                                                                          | <b>55</b> |
| 1. <b>Considérations générales.</b>                                                        | <b>55</b> |
| 2. <b>Biais et limites.</b>                                                                | <b>55</b> |
| 3. <b>Objectif principal.</b>                                                              | <b>58</b> |
| 4. <b>Objectifs secondaires.</b>                                                           | <b>59</b> |
| a.    Effet d'une prise en charge en centre référent.                                      | 59        |
| b.    Influence de la technique de prélèvement sur la discordance majeure.                 | 61        |
| c.    Facteurs cliniques et histologiques pertinents.                                      | 63        |
| d.    Analyse des modalités de variation diagnostique.                                     | 65        |
| <b>CONCLUSION</b>                                                                          | <b>68</b> |
| <b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>                                                         | <b>69</b> |
| <b>ANNEXES</b>                                                                             | <b>78</b> |
| <b>RESUME</b>                                                                              | <b>86</b> |

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1. Photographie du Fémur de Trinil, appartenant soit à un Homo Sapiens soit à un Homo Erectus ayant vécu sur l'île de Java il y a environ 250 000 ans et présentant une tumeur osseuse de sa corticale médiale. Reproduit d'après « Dubois Eugène : Pithecanthropus Erectus: Eine menschenähnliche ubergangsform aus Java. Batavia, Landsdrukkerij 1894 ».                                                                                                                                                                                                                                  | 12 |
| Figure 2. A.C. Broders. Credit : Mayo Historical Unit.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 15 |
| Figure 3. Grading chirurgical par sous type histologique selon Enneking.(33)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 16 |
| Figure 4. A. Staging chirurgical selon Enneking ; B Survie globale selon le stade d'Enneking.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 17 |
| Figure 5. Cellularité basse (A) modérée (B) ou élevée (C) d'après Costa et al. pour le NCI en 1984 (44).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 18 |
| Figure 6. Grading NCI d'après Costa et al. 1984 (44).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 19 |
| Figure 7. Grading selon la FNCLCC 1984.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 20 |
| Figure 8. Complications secondaires à une biopsie en dehors d'un centre de référence d'après Mankin et al. 1996.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 22 |
| Figure 9. Coupes IRM sagittale (A) et frontale (B) d'une lésion cartilagineuse de l'humérus proximal droit chez une femme de 49 ans d'après Afonso et al. 2019 (70)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 23 |
| Figure 10. Survie à 5 ans des chondrosarcomes en fonction du sous type histologique d'après Giuffrida et al. 2009 (76).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 23 |
| Figure 11 Henry James Mankin (1928-2018). Credit : Massachusetts General Hospital Obituary, 2018 (60).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 24 |
| Figure 12. Chronologie de l'analyse de la discordance diagnostique anatomopathologique pour les lésions mésenchymateuses dans la littérature internationale.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 26 |
| Figure 13. Apports des travaux réalisés en France au cours des années 2010.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 27 |
| Figure 14. Incidences des lésions mésenchymateuses malignes en France d'après Ducimetière et al. 2011. (83)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 28 |
| Figure 15. Incidence des sous types histologiques les plus fréquents de lésions osseuses malignes en France d'après Ducimetière et al. 2011 (83).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 29 |
| Figure 16. Les centres RésOs.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 30 |
| Figure 17. Frise chronologique des différents diagnostics potentiellement présents dans la base de données.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 32 |
| Figure 18. A. Prélèvements étiquetés Centre RésOs B. Prélèvement étiquetés Hors Centre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 35 |
| Figure 19. Illustration de l'exemple.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 39 |
| Figure 20. Diagramme de flux de l'étude.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 41 |
| Figure 21. Nombre de patients ayant une discordance majeure en fonction d'une prise en charge initiale Hors Centre ou en centre RéOs. DM : discordance majeure.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 42 |
| Figure 22. Nombre de patients ayant une discordance majeure en fonction de l'origine du prélèvement (Hors Centre ou Centre RéOs), lorsqu'une biopsie et une pièce opératoire étaient disponibles pour analyse. DM : Discordance Majeure.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 43 |
| Figure 23. Discordance majeure en fonction de la nature de l'échantillon. DM : Discordance Majeure                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 44 |
| Figure 24. Discordance majeure en fonction de l'histotype révisé selon l'OMS exprimée en nombre de patients. DM : discordance majeure ; T. : Tumeur(s) ; B. : Bénigne(s) ; I. : Intermédiaire(s) ; † : Autres diagnostics : pseudo tumeurs, diagnostics non précisés, tumeurs de différenciation incertaine ; ‡ : Autres tumeurs osseuses (différenciation mésenchymateuses, hématopoïétique, fibrogénique, fibroblastique, myofibroblastique, musculaire squelettique et lisse, adipocytaire et synovialo-sarcome) ; □ Ewing et autres sarcomes indifférenciés à petites cellules rondes de l'os. | 48 |
| Figure 25. Discordance majeure observée pour les lésions cartilagineuses.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 49 |
| Figure 26. Diagramme en rayons de soleil des modalités des variations diagnostiques pré et post opératoires.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 54 |
| Figure 27. Planning des RCP Sarcomes au niveau national.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 60 |
| Figure 28. Biopsie sacrée percutanée guidée par tomodensitométrie. Case courtesy of Dr. Bruno Di Muzio, Radiopaedia.org, rID: 42152.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 62 |
| Figure 29. Scalping endostéal d'un chondrosarcome de haut grade tibial. Radiographie standard antéro postérieure à gauche et coupe IRM frontale de la même lésion en séquence T1 à droite.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 64 |
| Figure 30. Exemples de l'utilité diagnostique de la biologie moléculaire dans les tumeurs osseuses d'après Puls et al. 2014 (53).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 66 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1. Méthode d'analyse de la discordance diagnostique anatomopathologique selon Thway et al. 2009-2014 (27,28).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 26 |
| Tableau 2 Méthode d'analyse de la discordance diagnostique anatomopathologique selon Lurkin et al. 2010. (25) ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 27 |
| Tableau 3 Les grandes familles et les histotypes RésOs / RRePS .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 33 |
| Tableau 4. Présentation et concordance entre Histotypes OMS et Histotypes OMS modifiés. ‡ : Autres tumeurs de l'os (différenciation mésenchymateuses, hématopoïétique, fibrogénique, fibroblastique, myofibroblastique, musculaire squelettique et lisse, adipocytaire et synovialo-sarcome) ; † : Autres diagnostics : pseudo tumeurs, diagnostics non précisés, tumeurs de différenciation incertaine ; ☐ Autres sarcomes indifférenciés à petites cellules rondes de l'os. ....                                                                                                                                                                                                       | 34 |
| Tableau 5. Données recueillies au sein de RésOs. IHC : Immunohistochimie ; FISH : Hybridation in situ en Fluorescence ; BM : biologie moléculaire.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 35 |
| Tableau 6. Discordance majeure en fonction de la nature de l'échantillon. DM : discordance majeure. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 43 |
| Tableau 7. Discordance majeure en fonction de l'âge, du genre, du site de la tumeur, de la taille de la tumeur, de sa localisation au sein de l'os. DM : Discordance majeure. † Antécédents pertinents : Syndrome de Maffucci, maladie de Bessel-Hagen, Maladie d'Ollier, NF de type 1, antécédent personnel de cancer, maladie de Paget, antécédent familial de cancer, Syndrome Rothmund-Thomson.....                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 45 |
| Tableau 8. Discordance majeure en fonction de l'histotype RésOs et des antécédents personnels. DM : discordance majeure.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 46 |
| Tableau 9. Discordance majeure en fonction des histotypes OMS Modifié. DM : discordance majeure ; T. : Tumeur(s) ; B. : Bénigne(s) ; I. : Intermédiaire(s) ; † : Autres diagnostics : pseudo tumeurs, diagnostics non précisés, tumeurs de différenciation incertaine ; ‡ : Autres tumeurs osseuses (différenciation mésenchymateuses, hématopoïétique, fibrogénique, fibroblastique, myofibroblastique, musculaire squelettique et lisse, adipocytaire et synovialo-sarcome) ; ☐ Ewing et autres sarcomes indifférenciés à petites cellules rondes de l'os.....                                                                                                                         | 47 |
| Tableau 10. Diagnostics concordants et discordants en fonction de l'histotype OMS Modifié. DF : diagnostic final ; T. = Tumeur(s) ; B. = Bénigne(s) ; I. = Intermédiaire(s) ; † : Autres diagnostics : pseudo tumeurs, diagnostics non précisés, tumeurs de différenciation incertaine ; ‡ : Autres tumeurs osseuses (différenciation mésenchymateuses, hématopoïétique, fibrogénique, fibroblastique, myofibroblastique, musculaire squelettique et lisse, adipocytaire et synovialo-sarcome) ; ☐ Ewing et autres sarcomes indifférenciés à petites cellules rondes de l'os.....                                                                                                        | 50 |
| Tableau 11. Discordance majeure en fonction des techniques ancillaires. DM : discordance majeure ; IHC : Immunohistochimie ; FISH : Hybridation in situ en Fluorescence.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 51 |
| Tableau 12. Modalités de variation diagnostique en cas de variation pré opératoire en fonction de l'histotype OMS Modifié. T. : Tumeur(s) ; B. : Bénigne(s) ; I. : Intermédiaire(s) ; † : Autres diagnostics : pseudo tumeurs, diagnostics non précisés, tumeurs de différenciation incertaine ; ‡ : Autres tumeurs osseuses (différenciation mésenchymateuses, hématopoïétique, fibrogénique, fibroblastique, myofibroblastique, musculaire squelettique et lisse, adipocytaire et synovialo-sarcome) ; ☐ Ewing et autres sarcomes indifférenciés à petites cellules rondes de l'os.....                                                                                                | 52 |
| Tableau 13. . Modalités de variation diagnostique en cas de discordance post opératoire en fonction de l'histotype OMS Modifié. *pas de biopsie pré opératoire ¥ discordance entre analyse de la biopsie et de la pièce ; T. : Tumeur(s) ; B. : Bénigne(s) ; I. : Intermédiaire(s) ; † : Autres diagnostics : pseudo tumeurs, diagnostics non précisés, tumeurs de différenciation incertaine ; ‡ : Autres tumeurs osseuses (différenciation mésenchymateuses, hématopoïétique, fibrogénique, fibroblastique, myofibroblastique, musculaire squelettique et lisse, adipocytaire et synovialo-sarcome) ; ☐ Ewing et autres sarcomes indifférenciés à petites cellules rondes de l'os..... | 53 |
| Tableau 14. Origine du prélèvement et variation diagnostique. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 54 |
| Tableau 15. Revue partielle de la littérature de la discordance diagnostique anatomopathologique pour les lésions mésenchymateuses. * 25 tumeurs osseuses dans l'étude ; ☐ 21 tumeurs osseuses dans l'étude. CC : concordance complète ; CP : concordance partielle ; PC : pas de concordance ; OMS : variation de sous type histologique selon l'OMS.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 58 |
| Annexe 1. Score de différenciation suivant le type histologique dans le système de grading de la FNCLCC.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 78 |
| Annexe 2. Système de grading selon l'ECOG. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 79 |
| Annexe 3. Liste des diagnostics potentiels selon RésOs .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 81 |
| Annexe 4. Technique de prélèvement en fonction de l'origine de ce dernier. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 82 |
| Annexe 5. Histotypes OMS modifiés en fonction du type de prélèvement.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 82 |
| Annexe 6. Histotypes OMS modifiés en fonction de la localisation de la lésion. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 83 |
| Annexe 7. Discordance majeure en fonction de l'histotype RésOs.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 84 |

## LISTE DES ABREVIATIONS

ACP : Anatomie Cyto-Pathologique  
AJC : American Joint Committee for Cancer Staging  
BS : Bone Sarcoma  
BCOR : B-Cell Lymphoma 6 CO Repressor  
CCNB3 : Cycline B3  
CINSARC : Complexity Index in Sarcomas  
CMF : Chirurgie Maxillo-Faciale ou Chirurgien Maxillo-Facial  
DM : Discordance Majeure  
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group  
EUROCARE : European Cancer Registry  
FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer  
FISH : Fluorescent In Situ Hybridation  
GSF-GETO : Groupe Sarcome Français-Groupe d'Etude des Tumeurs Osseuses  
G-TNM : Grade - Tumeur Node Mestastasis  
IHC : Immuno Histo Chimie ou Immuno Histo Chemistry  
INCa : Institut National du Cancer  
MSTS : MuskuloSkeletal Tumor Society  
OMS : Organisation mondiale de la santé (WHO : World Health Organization)  
NC : National Center  
NCI : National Cancer Institute  
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie ou Oto-Rhino-Laryngologue  
Patient Id : Identité Patient  
RC : Reference Center  
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
RRePS : Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes des tissus mous et des viscères  
Sample Id : Identité Echantillon (ou prélèvement).  
SSG : Scandinavian Sarcoma Group  
STM : Sarcomes des tissus mous  
STS : Soft Tissue Sarcoma  
TNM : Tumeur Node Mestastasis  
TO : Tumeur Osseuse  
TOP : Tumeur Osseuse Primitive  
WHO : World Health Organization (OMS : Organisation mondiale de la santé)

# INTRODUCTION

## 1. Préambule.

Depuis l'Antiquité grecque, les soins apportés par le médecin débutent par l'établissement d'un diagnostic, il s'agit du premier pas sur le chemin de la guérison. L'histoire des progrès de nos capacités diagnostiques est une histoire de la médecine elle-même. L'oncologue, le chirurgien, le radiologue et l'anatomopathologiste sont liés au sein de cette histoire par la prise en charge des lésions osseuses. Les cancers sont en 2019 la première cause de mortalité en France, 382 000 personnes ont un diagnostic de cancer chaque année. Pour établir un diagnostic de tumeur osseuse primitive il faut confronter éléments cliniques, radiographiques et anatomopathologiques (1). Si l'interrogatoire, l'examen physique et les différents examens d'imagerie peuvent orienter vers un diagnostic, le plus souvent celui-ci ne pourra être confirmé qu'après analyse histologique d'un prélèvement biopsique ou de la pièce tumorale.



Figure 1. Photographie du Fémur de Trinil, appartenant soit à un Homo Sapiens soit à un Homo Erectus ayant vécu sur l'île de Java il y a environ 250 000 ans et présentant une tumeur osseuse de sa corticale médiale. Reproduit d'après « Dubois Eugène : Pithecanthropus Erectus: Eine menschenähnliche ubergangsform aus Java. Batavia, Landsdrukkerij 1894 ».

En plus du diagnostic, les interactions avec un retentissement thérapeutique sont nombreuses entre l'histologie et la clinique. Le bon traitement débute après obtention du diagnostic lésionnel et l'appréciation de l'agressivité de la lésion, par l'anatomopathologiste. Ces constatations ont abouti à d'incessants échanges au cours du 20<sup>ème</sup> siècle entre cliniciens et pathologistes. C'est en

parallèle qu'ont progressé d'une part les possibilités thérapeutiques médicales (2) et chirurgicales (3) et d'autre part l'expertise et la fiabilité du diagnostic histologique (4).

Une des premières démarches de fiabilisation des procédures diagnostiques et thérapeutiques est venue d'une initiative médico-économique visant à réduire les frais de santé. Répondant à un objectif budgétaire, certains états américains ont requis la consultation d'un autre chirurgien avant de programmer toute intervention remboursée. On retrouvait jusqu'à 30% de déprogrammation après ce second avis (5–8), ce qui produisit une diminution des frais de santé. Ces travaux ont inspiré la communauté médicale qui s'est alors interrogée sur l'opportunité de généraliser la prise d'un second avis à d'autres actes diagnostiques et thérapeutiques (9). Plus seulement dans une perspective médico-économique, mais aussi dans une optique d'amélioration de la qualité des soins.

L'augmentation des connaissances induit par ailleurs une hyperspécialisation des praticiens, qui ne peuvent plus maîtriser qu'une partie de leur discipline devenue trop vaste. Ces évolutions entraînent une remise en question de ce qui était tenu pour acquis. Ainsi, les diagnostics que nous retenons aujourd'hui à l'issue des réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) sont les meilleurs possibles en l'état *actuel* de nos connaissances sur les lésions mésenchymateuses. Il s'agit des tumeurs développées aux dépens des tissus de soutien de l'organisme, qui partagent une origine embryonnaire mésodermique. Ces tumeurs représentent une famille très hétérogène de lésions rares. De nos jours, l'OMS en identifie plus de 150 sous types (10), il devient donc difficile d'établir pour l'anatomopathologiste non expert un diagnostic fiable. En cancérologie, la précision du diagnostic histologique est essentielle, il faut autant de certitude que possible avant de mettre en place des traitements lourds.

Aussi, le sujet de la discordance diagnostique histologique en cancérologie a-t-il été étudié pour tous les type de tissus (11–22). Concernant les lésions mésenchymateuses, des relectures systématiques ont révélé un taux de discordance diagnostique pouvant aller jusqu'à 46% (23–30). Ces discordances pouvaient concerner le diagnostic, le grade de la lésion ou les deux. Or, pour les lésions mésenchymateuses le grade est un élément pronostic indépendant majeur (31–33). De fait, nos systèmes de grading évoluent depuis plus de 70 ans. Les dernières avancées sont liées aux apports de la biologie moléculaire (34).

Nous allons tout d'abord exposer le chemin parcouru depuis le début du XX<sup>ème</sup> siècle pour

aboutir à un processus diagnostique de plus en plus fiable et reproductible. Nous présenterons ensuite les différentes études s'intéressant à la discordance diagnostique histologique concernant les lésions mésenchymateuses avant de développer les problématiques propres aux tumeurs osseuses. Il sera enfin exposé les données épidémiologiques actuelles ainsi que l'organisation du réseau de soin en France.

## 2. Perspectives historiques, diagnostiques et épidémiologiques.

### a. Historique : les prémices.

Le mot sarcome vient du grec *sarkōma* qui signifie *tumeurs de couleur chair*. Il est issu des premières observations macroscopiques des chirurgiens du XIX<sup>ème</sup> siècle ayant réalisé l'exérèse de ces lésions. Sont apparus par la suite différents termes, secondaires à une analyse microscopique pour différencier les sarcomes entre eux, en fonction de l'aspect cellulaire dominant ou de la substance fondamentale produite (par exemple : matrice ostéoïde, matrice fibreuse, etc.). Le terme sarcome désigne aujourd'hui une tumeur maligne d'origine mésenchymateuse. Les sarcomes peuvent intéresser les tissus mous ou le tissu osseux, et survenir dans toute localisation anatomique.

L'ère moderne de la rationalisation diagnostique en histologie oncologique a débuté peu après la première guerre mondiale à la Mayo Clinic (31,35) sous l'impulsion de l'anatomopathologiste Albert Compton Broders (figure 2). Partant de l'observation que des cancers partageant type histologique et localisation anatomique avaient des évolutions différentes (36), il lui apparaît qu'une description morphologique précise, indispensable, n'est pas suffisante. Il faut y adjoindre une appréciation de l'agressivité potentielle de la lésion (risque d'extension locale et à distance) pour introduire une notion pronostique au sein de histologique. Broders et al. se sont inspirés de leurs travaux concernant les lésions épithéliales en reprenant l'idée que l'agressivité d'une tumeur était liée à sa différenciation, et proportionnelle à sa dédifférenciation (36,37). Lier différenciation tumorale et agressivité lésionnelle se situe dans le prolongement des travaux d'Hanseman sur l'anaplasie cellulaire – l'anaplasie étant la perte anormale de caractères de différenciation cellulaire – parus à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle (38).



Figure 2. A.C. Broders. Credit : Mayo Historical Unit.

Broders élabore le premier score histopronostique en 4 grades pour les tumeurs mésenchymateuses dans une étude publiée en 1939 (39). Il s'est basé sur la différenciation tumorale, l'appréciation de l'activité mitotique et du pléomorphisme (la variabilité de la taille, de la forme et de la coloration des cellules et des noyaux). Dans cette étude la survie globale d'une cohorte de 152 patients était directement corrélée au grade. Si les critères évalués pour effectuer cette classification sont définis, leur appréciation reste subjective et subordonnée à l'expérience de l'anatomopathologiste.

Parallèlement à la notion de grade histopronostique développée par Broders, il devient nécessaire d'établir un référentiel histologique afin que la communauté scientifique puisse échanger de manière cohérente. C'est pour répondre à ce besoin que, peu après la création de l'OMS, la première version du « WHO Classification of Tumours » (40) est publiée à Genève à partir de 1967 sous la direction du Dr. L. Sobin (41). Le volume intéressant les tumeurs des tissus mous et de l'os est paru en 1976.

#### b. Historique : l'élaboration des scores histopronostiques.

La construction d'un référentiel commun a permis aux anatomopathologistes d'après-guerre de réévaluer collectivement la valeur des grades de Broders. En 1974, Pritchard et al. (39) ont réalisé une relecture des lames des « fibrosarcomes » colligés au sein de la Mayo Clinic sur une

période de 50 ans. Ils observaient à nouveau une forte corrélation entre grade de Broders et survie globale ; Suit et al. (42) ont lié grade et récurrence locale en 1975.

Ces travaux des années 1970 ne concernent que les lésions des tissus mous. Les études portant sur les tumeurs osseuses primitives ont été réalisées plus tardivement. Ceci peut s'expliquer par la rareté de ces lésions (43) qui implique une difficulté à centraliser les cas. Ainsi, en 1977, le groupe de travail de l'American Joint Committee for Cancer Staging sur les tumeurs osseuses malignes rapportait n'avoir pas réussi à mettre en place un système satisfaisant pour ces dernières (33). Il recommandait que les institutions ayant accès à un grand nombre de patients entreprennent cette tâche.

Enneking et al. en 1980 sont les premiers à proposer un système de grading et de staging des lésions osseuses primitives : deux grades - haut et bas - basés sur les travaux de Broders, et 3 stades sont proposés. Les lésions de bas grade correspondaient « en général à des grades 1 et 2 de Broders, avec des tissus bien différenciés, peu de mitoses et peu d'atypies cellulaires » (33). Les lésions de haut grade correspondaient à l'inverse aux grades 3 et 4 de Broders (figure 3).

| <i>Low (G<sub>1</sub>)</i>              | <i>High (G<sub>2</sub>)</i>      |
|-----------------------------------------|----------------------------------|
| Parosteal osteosarcoma                  | Classic osteosarcoma             |
| Endosteal osteosarcoma                  | Radiation sarcoma                |
|                                         | Paget's sarcoma                  |
| Secondary chondrosarcoma                | Primary chondrosarcoma           |
| Fibrosarcoma, Kaposi's sarcoma          | Fibrosarcoma                     |
| Atypical malignant fibrous histiocytoma | Malignant fibrous histiocytoma   |
|                                         | Undifferentiated primary sarcoma |
| Giant-cell tumor, bone                  | Giant-cell sarcoma, bone         |
| Hemangioendothelioma                    | Angiosarcoma                     |
| Hemangiopericytoma                      | Hemangiopericytoma               |
| Myxoid liposarcoma                      | Pleomorphic liposarcoma          |
|                                         | Neurofibrosarcoma                |
|                                         | Rhabdomyosarcoma                 |
|                                         | Synovial sarcoma                 |
| Clear-cell sarcoma, tendon sheath       |                                  |
| Epithelioid sarcoma                     |                                  |
| Chordoma                                |                                  |
| Adamantinoma                            |                                  |
| Alveolar cell sarcoma                   | Alveolar cell sarcoma            |
| Other and undifferentiated              | Other and undifferentiated       |

Figure 3. Grading chirurgical par sous type histologique selon Enneking (33).

Le système d'Enneking comprend également une analyse de l'extension locale et à distance. Ce système clinique et histologique se divise en 3 stades (figure 4A), le grade étant l'un des trois paramètres déterminant du staging. Il existait une corrélation entre stade de la maladie et survie du patient (figure 4B). Ce système a été promu par la MusculoSkeletal Tumor Society (MSTS) et est indifféremment appelé méthode d'Enneking ou MSTS de nos jours.

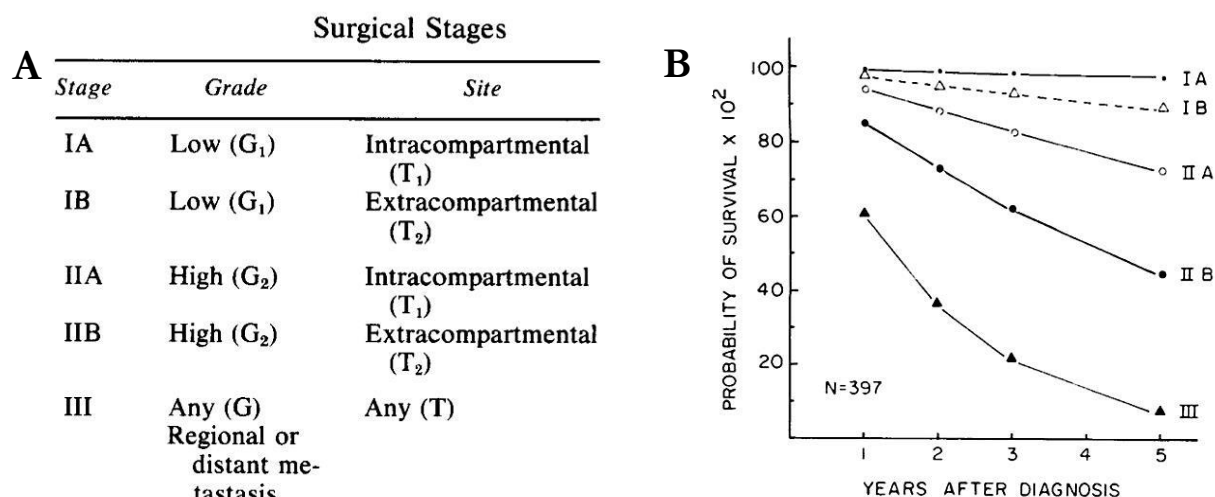


Figure 4. A. Staging chirurgical selon Enneking ; B Survie globale selon le stade d'Enneking.

Concernant l'évolution du grading des lésions des tissus mous, Costa et al. du National Cancer Institute (NCI) ont publié en 1984 une évaluation de la corrélation entre différentes caractéristiques morphologiques histologiques (entre autres la nécrose, l'activité mitotique, le sous type histologique, le pléomorphisme, la cellularité [figure 5]) et survie globale, récurrence locale et à distance (44).

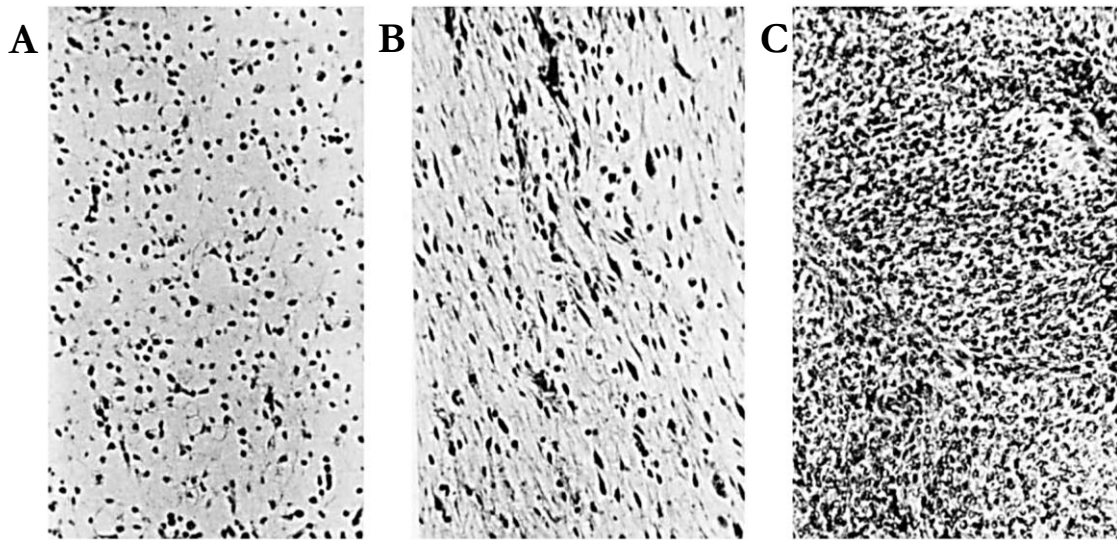


Figure 5. Cellularité basse (A) modérée (B) ou élevée (C) d'après Costa et al. pour le NCI en 1984 (44).

Les auteurs conclurent que les facteurs anatomopathologiques pronostiques majeurs sont le sous type histologique, l'activité mitotique et la proportion de nécrose tumorale. Ils proposèrent donc un système de grading basé sur ces trois paramètres, en insistant sur la place prépondérante de la nécrose tumorale (figure 6).

| Histological parameter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Grade |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Histological type/subtype <ul style="list-style-type: none"> <li>● Epithelioid haemangioendothelioma</li> <li>● Well-differentiated liposarcoma</li> <li>● Myxoid liposarcoma</li> <li>● Infantile fibrosarcoma</li> </ul>                                                                                                                                                        | 1     |
| Histological type, mitosis, differentiation <ul style="list-style-type: none"> <li>● Well-differentiated leiomyosarcoma (&lt; 6 mitoses/10HPF)</li> <li>● Well-differentiated fibrosarcoma (&lt; 6 mitoses/10HPF)</li> <li>● Malignant peripheral nerve sheath tumour (&lt; 6 mitoses/10HPF)</li> <li>● Extraskeletal myxoid chondrosarcoma (no mitoses)</li> </ul>               | 1     |
| Histotype, necrosis <ul style="list-style-type: none"> <li>● Any sarcoma not compulsorily grade 3 and less than 15% necrosis</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                           | 2     |
| Histological type/subtype <ul style="list-style-type: none"> <li>● Any sarcoma with more than 15% necrosis</li> <li>● Rhabdomyosarcoma (all subtypes)</li> <li>● Extraskeletal osteosarcoma</li> <li>● Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumour</li> <li>● Mesenchymal chondrosarcoma</li> <li>● Pleomorphic liposarcoma</li> <li>● Alveolar soft part sarcoma</li> </ul> | 3     |

Figure 6. Grading NCI d'après Costa et al. 1984 (44).

Trojani, Coindre et al. proposèrent la même année un autre système de grading : la classification histopronostique dite de la « Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer ou FNCLCC ». Son élaboration reposait sur une méthodologie statistique séquentielle terminant par une régression multivariée. Cette dernière a permis de déterminer que la combinaison de la différenciation tumorale, du compte de mitoses et de la nécrose fournissait suffisamment d'information pour l'élaboration d'un score (figure 7).

|                                                                                  |   |                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Différenciation tumorale :</b>                                                |   |                                                                                                                                                                                                                                              |
| Score 1                                                                          | : | Sarcomes qui ressemblent à un tissu adulte normal.<br>Exemple : liposarcome bien différencié.                                                                                                                                                |
| Score 2                                                                          | : | Sarcomes pour lesquels le diagnostic de type histologique est certain.<br>Exemple : liposarcome <u>myxoïde</u> .                                                                                                                             |
| Score 3                                                                          | : | Sarcomes embryonnaires, <u>synoviosarcomes</u> , sarcomes <u>épithélioïdes</u> , sarcomes à cellules claires, sarcomes alvéolaires des parties molles, sarcomes indifférenciés et sarcomes pour lesquels le type histologique est incertain. |
| <b>Index mitotique :</b>                                                         |   |                                                                                                                                                                                                                                              |
| Score 1                                                                          | : | 0 à 9 mitoses pour 10 champs*                                                                                                                                                                                                                |
| Score 2                                                                          | : | 10 à 19 mitoses pour 10 champs                                                                                                                                                                                                               |
| Score 3                                                                          | : | plus de 19 mitoses pour 10 champs                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Nécrose tumorale :</b>                                                        |   |                                                                                                                                                                                                                                              |
| Score 0                                                                          | : | pas de nécrose                                                                                                                                                                                                                               |
| Score 1                                                                          | : | moins de 50 % de nécrose tumorale                                                                                                                                                                                                            |
| Score                                                                            | : | plus de 50 % de nécrose tumorale                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Grade 1 : Score 2-3</b> <b>Grade 2 : Score 4-5</b> <b>Grade 3 : Score 6-8</b> |   |                                                                                                                                                                                                                                              |

\* Un champ mesure 0,1734 mm<sup>2</sup>

Figure 7. Grading selon la FNCLCC 1984.

L'établissement du score de différenciation tumorale est fonction du type histologique (annexe 1). La reproductibilité inter-observateur de ce système a été testé par des praticiens non impliqués dans son élaboration (45) et l'évaluation de la validité et de la reproductibilité de ce score s'est poursuivie au cours des années 1990 (46). Il semblerait que le grading FNCLCC soit légèrement meilleur que le grading NCI pour la prédiction de la survie globale et de l'apparition de métastases à distance (47). D'autres méthodes de grading des lésions des tissus mous existent comme le système d'Angervall (26) ou la méthode ECOG (24) (annexe 2) mais ne sont que peu référencées dans la littérature comparativement aux méthodes du NCI et de la FNCLCC (32).

Le grading lésionnel continue d'évoluer de nos jours avec l'apport de la biologie moléculaire. Une étude bordelaise de Chibon et al. parue en 2010 dans Nature Médecine introduisit le Complexity Index in Sarcomas (CINSARC) basé sur l'étude de 67 gènes. Cet index aurait une valeur pronostique supérieure au grading morphologique FNCLCC (34) quant à l'évolution métastatique.

La biologie moléculaire n'a pas qu'un intérêt pronostique et a permis des avancées pour le diagnostic de certaines lésions. On citera par exemple la découverte française en 1984 de la

translocation 11-22 dans les sarcomes d'Ewing (48,49) ou plus récemment la découverte d'un nouveau sous type de sarcome osseux en 2012 les sarcomes nommés « BCOR » (pour B-Cell Lymphoma 6 CO Repressor) (50).

Concernant le référencement des lésions mésenchymateuses, l'OMS en est aujourd'hui à sa 5<sup>ème</sup> édition du référentiel commun « WHO Classification of Tumours – Soft Tissue and Bone Tumours », paru au printemps 2020 (10). Cet ouvrage répertorie plus d'une centaine de tumeurs des tissus mous, et plus d'une cinquantaine de tumeurs osseuses.

Il a été présenté un bref historique de l'élaboration de scores histopronostique, la méthode d'Enneking pour les lésions osseuses, les scores NCI et FNCLCC pour les lésions des tissus mous. Il existe ainsi une dichotomie dans l'étude des lésions mésenchymateuses, entre lésions des tissus mous et lésions osseuse. Ceci s'explique par différents facteurs, et nous allons en exposer certains.

### c. La particularité des tumeurs osseuses primitives.

Les lésions osseuses primitives sont significativement plus rares que les lésions des tissus mous. En effet, si l'incidence annuelle des lésions malignes des tissus mous est estimée à environ 5 / 100 000 habitants, les lésions osseuses ont une incidence annuelle estimée à 0,6 /100 000 habitants. Cette rareté implique que la majorité des chirurgiens orthopédistes et des anatomopathologistes n'en rencontreront que peu au cours de leurs carrières. Ils ont ainsi un niveau d'expertise moindre dans la démarche diagnostique spécifique de ces lésions.

Cette démarche repose sur un interrogatoire et un examen physique méthodiques, une analyse rigoureuse de l'iconographie et une planification de l'éventuelle biopsie en RCP multidisciplinaire (1,55–57). Les conséquences d'une biopsie mal réalisée ont été évaluées par Mankin et al. avec un risque d'erreur cliniquement significative (figure 8), jusqu'à 12 fois supérieur lorsque la biopsie était réalisée en dehors d'un centre de référence (58,59). Les auteurs estimaient ainsi que 3% des amputations réalisées le sont suite à un geste de biopsie inadaptée.

OPERATIVE COMPLICATIONS OF BIOPSY AND THEIR EFFECT

| Complication                                             | Total*<br>(N = 597) | Referring Institutions*<br>(N = 282) | Treatment Centers*<br>(N = 315) | P Value† |
|----------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|---------------------------------|----------|
| Skin only                                                | 13 (2.2)            | 12 (4.3)                             | 1 (0.3)                         | <0.001   |
| Skin and bone                                            | 0 (0.0)             | 0 (0.0)                              | 0 (0.0)                         | NS       |
| Skin, bone, and soft tissue                              | 10 (1.7)            | 8 (2.8)                              | 2 (0.6)                         | <0.04    |
| Skin and soft tissue                                     | 40 (6.7)            | 36 (12.8)                            | 4 (1.3)                         | <0.00001 |
| Bone only                                                | 3 (0.5)             | 3 (1.1)                              | 0 (0.0)                         | NS       |
| Bone and soft tissue                                     | 7 (1.2)             | 4 (1.4)                              | 3 (1.0)                         | NS       |
| Soft tissue only                                         | 22 (3.7)            | 19 (6.7)                             | 3 (1.0)                         | <0.003   |
| Total                                                    | 95 (15.9)           | 82 (29.1)                            | 13 (4.1)                        | <0.00001 |
| Alteration in radiation treatment                        | 22 (3.7)            | 21 (7.4)                             | 1 (0.3)                         | <0.00001 |
| Alteration in chemotherapy                               | 8 (1.3)             | 8 (2.8)                              | 0 (0.0)                         | <0.003   |
| Other (local recurrence, need for skin graft, and so on) | 19 (3.2)            | 14 (5.0)                             | 5 (1.6)                         | <0.02    |

\*The values are given as the number of patients, with the percentage in parentheses.

†According to the chi-square test. NS = not significant.

Figure 8. Complications secondaires à une biopsie en dehors d'un centre de référence d'après Mankin et al. 1996.

La biopsie a longtemps été l'apanage des chirurgiens orthopédistes habitués à travailler le tissu osseux, dur, souvent profond et difficile d'accès. Celle-ci obéit à des règles strictes car il s'agit d'un geste potentiellement contaminant qui pourrait favoriser la récurrence locale (61). Il faut le plus souvent réséquer le trajet de biopsie lors de la chirurgie définitive. Ainsi il est indispensable de planifier la réalisation de ce geste, de façon à ce que le trajet puisse être réséqué de manière simple avec la pièce opératoire. Par ailleurs, la biopsie ne doit pas traverser plus d'un compartiment anatomique et rester à distance des éléments vasculo-nerveux (62). Enfin et surtout, pour être interprétable, elle doit avoir suffisamment de matériel pour qu'une analyse de qualité puisse être réalisée. Au vu de ces contraintes, on comprend l'importance d'une planification conjointe de la biopsie, quand le préleveur et l'opérateur ne sont pas la même personne. C'est le cas lors de la réalisation d'une biopsie percutanée par un radiologue interventionnel, par exemple. Le tatouage du point de ponction par le radiologue est ainsi d'usage pour faciliter son repérage.

Les techniques de biopsie percutanée se sont développées plus tardivement pour l'os comparativement aux lésions des parties molles. Les valeurs relatives des différentes techniques de biopsie ont été abondamment discutées dans la littérature (59,63–67). La biopsie chirurgicale reste le gold standard historique et est régulièrement opposée aux biopsies percutanées pouvant être réalisées en consultation ou en radiologie interventionnelle. Certains travaux récents semblent montrer que la biopsie percutanée n'est pas inférieure à la biopsie chirurgicale. En effet, elle aurait un rendement diagnostique similaire avec un taux de complication moindre et un coût inférieur (68,69). La valeur de la biopsie percutanée est particulièrement discutée pour le sous type histologique particulier des lésions cartilagineuses. L'analyse histologique de ces dernières est complexe, et nécessite le plus de matériel possible. La biopsie percutanée apporterait quantitativement moins de tissu que la biopsie chirurgicale.

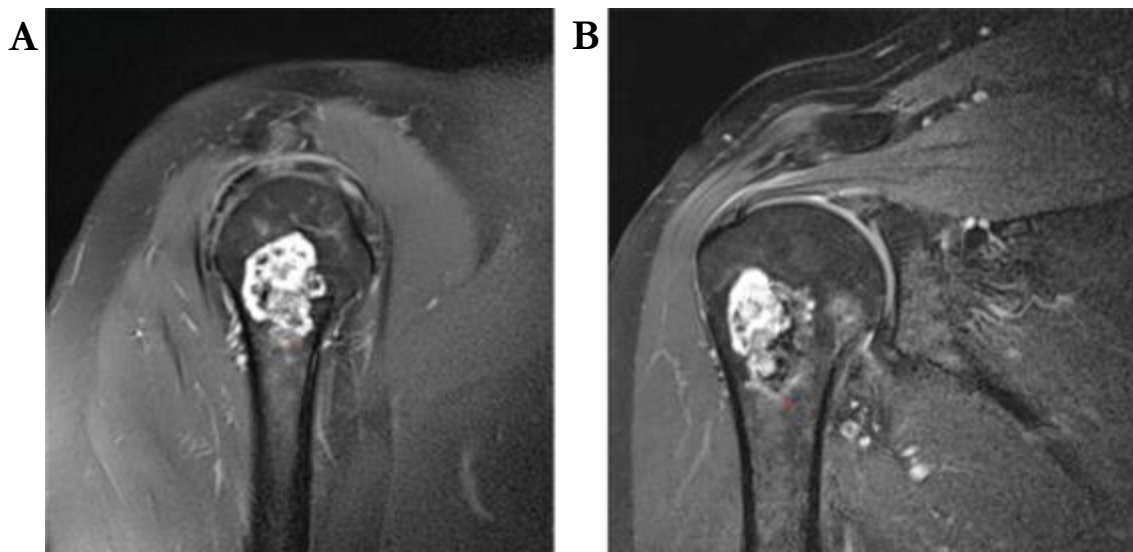


Figure 9. Coupes IRM sagittale (A) et frontale (B) d'une lésion cartilagineuse de l'humérus proximal droit chez une femme de 49 ans d'après Afonso et al. 2019 (70)

Ces lésions cartilagineuses représentent un écueil diagnostique et thérapeutique particulier connu des praticiens en onco-orthopédie (71–74). Il s'agit d'un vaste continuum lésionnel. D'un côté de ce spectre, les lésions bénignes comme les chondromes qui n'ont pas de potentiel d'évolution et ne représentent pas de menace pour le patient. L'intérêt d'une surveillance radiographique systématique, en cas d'abstention chirurgicale, est en cours d'évaluation (75). De l'autre côté nous trouvons les chondrosarcomes de haut-grades nécessitant une résection chirurgicale carcinologique, avec un risque de métastase et de décès (figure 10).

| Histological Subtype                    | Number of Patients | Survival Rate at 5 Years |
|-----------------------------------------|--------------------|--------------------------|
| Chondrosarcoma, not otherwise specified | 2387 (82.6%)       | 70.0%                    |
| Myxoid                                  | 283 (9.8%)         | 71.0%                    |
| Mesenchymal                             | 126 (4.4%)         | 48.0%                    |
| Dedifferentiated                        | 40 (1.4%)          | 0.0%                     |
| Juxtacortical                           | 21 (0.7%)          | 93.0%                    |
| Chondroblastoma (malignant)             | 20 (0.7%)          | 85.0%                    |
| Clear cell                              | 13 (0.4%)          | 100%                     |

Figure 10. Survie à 5 ans des chondrosarcomes en fonction du sous type histologique d'après Giuffrida et al. 2009 (76).

Le problème diagnostique se situe pour les lésions intermédiaires, se comportant de manière variable, ayant des résultats d'imagerie variés (76), entraînant des risques de traitement excessif

des chondromes et de traitement insuffisant des chondrosarcomes. La confrontation des données histologiques à la clinique et à l'imagerie est capitale du fait de l'hétérogénéité de ces lésions (77), afin de limiter le risque de discordance diagnostique entre biopsie pré opératoire et analyse de la pièce après résection.

Les lésions osseuses sont rares et le prélèvement diagnostique est délicat, par la profondeur et la dureté du tissu osseux. Certains sous types histologiques sont identifiés comme à risque de difficultés diagnostiques et donc de discordances. Nous allons maintenant exposer une revue synthétique de la littérature concernant la discordance diagnostique au sein des tumeurs mésenchymateuse.

#### d. La discordance diagnostique histologique : perspective des lésions mésenchymateuses.

L'établissement d'un diagnostic et d'un grade pronostique est confronté à une variabilité fonction de l'expérience des praticiens, celui réalisant la biopsie et celui l'analysant. En 1982 une étude relève un taux de variation diagnostique pour les lésions mésenchymateuses allant jusqu'à 19,3% des patients lors de la réalisation d'une biopsie en dehors d'un centre expert (58,59). Ce travail portait sur la réalisation technique de la biopsie, et les suites en cas de geste inadapté. Il a été réalisé à l'initiative d'un orthopédiste, Henry Mankin (figure 11). Il était synchrone des efforts réalisés par les anatomopathologistes pour fiabiliser le diagnostic histologique en maladie sarcomateuse.

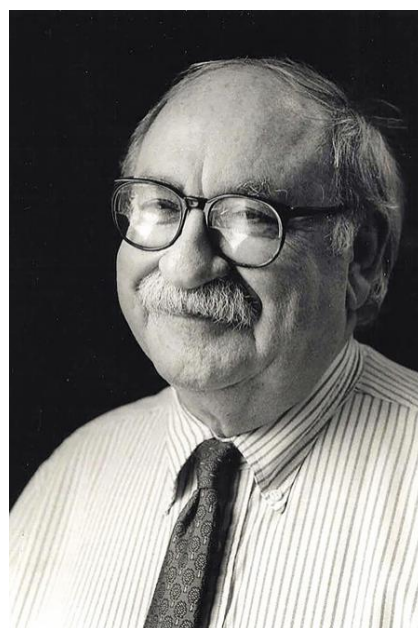


Figure 11 Henry James Mankin (1928-2018). Credit : Massachusetts General Hospital Obituary, 2018 (60).

La première étude de notre revue parut en 1986 et définissait la discordance diagnostique en pathologie sarcomateuse comme un « désaccord » entre anatomopathologistes, Presant et al. (23). Dans cette étude, la relecture rétrospective de 207 dossiers a été réalisée par trois experts. Le taux de discordance était de 28% entre le diagnostic initial et la relecture. Après relecture, six pourcents des dossiers restaient litigieux. Au vu de la rareté des lésions mésenchymateuses, l'idée de concentrer leur prise en charge au sein de réseaux spécialisés émerge à cette époque, ainsi se constitue par exemple dès 1979 le Scandinavian Sarcoma Group (SSG) (79).

Pour la première analyse de la discordance au sein de ce réseau, réalisée par Alvergard et Berg en 1989, il y avait discordance lors d'un changement de sous type histologique selon l'OMS avec ou sans changement de grade d'Angervall (26,80). Cette relecture rétrospective par un comité d'experts de 240 prélèvements de sarcomes des parties molles, identifiait 25% de discordance quant au sous type histologique et 40% quant au grade.

Arbiser et al. (81), en 2001, sont allés plus loin en définissant la discordance majeure comme une variation diagnostique aboutissant à un changement significatif sur le traitement. Ils observèrent une discordance diagnostique pour 32% de 500 lésions des tissus mous consécutivement adressées au sein de leur institution pour second avis. Il s'agit de la première étude portant exclusivement sur les lésions mésenchymateuses à introduire l'impact thérapeutique potentiel de la discordance diagnostique.

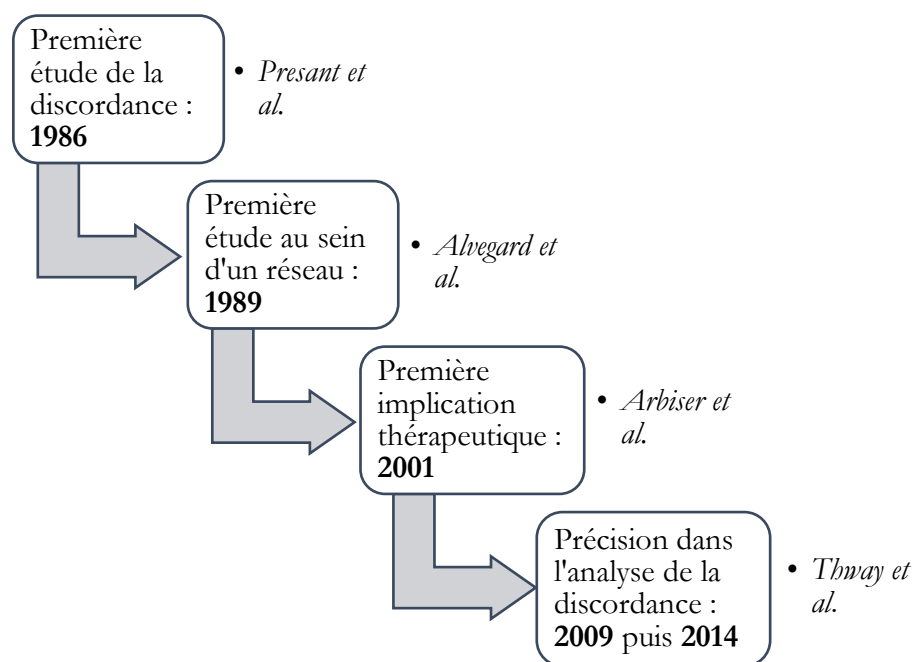


Figure 12. Chronologie de l'analyse de la discordance diagnostique anatomopathologique pour les lésions mésenchymateuses dans la littérature internationale.

S'intéressant aux sarcomes des parties molles, Thway et al. développèrent de manière plus précise en 2009 puis en 2014 (27,28) l'analyse de la discordance diagnostique. Ils opposèrent deux concepts, celui de discordance majeure et celui de discordance mineure (tableau 1). Ils relevèrent dans ces deux études respectivement 26,6% et 28,2% de discordances majeures.

|                              |                                                                                                                                            |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Discordance majeure :</b> | Malin vers malin avec impact clinique, malin vers bénin, bénin vers malin, sarcome vers non sarcome, toute erreur avec un impact clinique. |
| <b>Discordance mineure :</b> | Erreur diagnostique ou de grade sans impact clinique                                                                                       |
| <b>Concordance :</b>         | Pas de discordance.                                                                                                                        |

Tableau 1. Méthode d'analyse de la discordance diagnostique anatomopathologique selon Thway et al. 2009-2014 (27,28).

Deux études françaises se sont également intéressées à ce sujet. Tout d'abord Lurkin et Al. en 2010 (25) ont publié la première étude prospective portant sur la relecture systématique des cas incidents de lésion mésenchymateuse maligne diagnostiqués sur une période d'un an en Rhône-

Alpes. Ils n'observèrent que 54% de concordance complète avec leur système d'analyse (tableau 2).

|                                |                                                                                                                                  |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pas de concordance :</b>    | Variation diagnostique bénin vers malin et inversement, erreur majeure de sous type, lésion non mésenchymateuse après relecture. |
| <b>Concordance partielle :</b> | Accord diagnostique, erreur de grade.                                                                                            |
| <b>Concordance complète :</b>  | Pas de désaccord.                                                                                                                |

Tableau 2. Méthode d'analyse de la discordance diagnostique anatomopathologique selon Lurkin et al. 2010. (25)

En 2018 Perrier et Al. (30) se sont intéressés aux discordances diagnostiques à partir des données du Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes des tissus mous et des viscères (RRePS). Leur cohorte était constituée sur un an, de 2425 patients. Deux diagnostics étaient jugés discordants si, après relecture, les deux n'appartenaient pas à la même des 10 catégories principales de tumeur définies par l'OMS (82), sans implication d'un éventuel impact clinique de la discordance. Ils ont observé une discordance diagnostique pour 14% des patients.

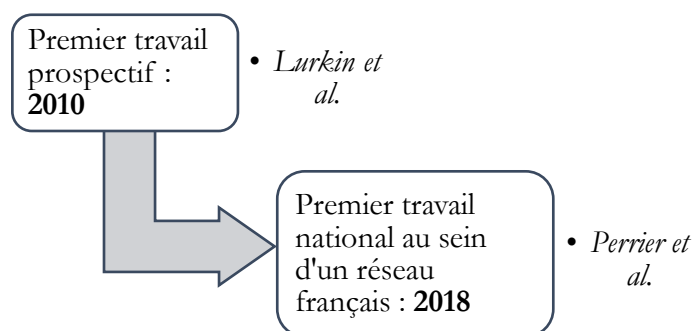


Figure 13. Apports des travaux réalisés en France au cours des années 2010.

Ceci conclut notre résumé de l'approche de la discordance diagnostique concernant les sarcomes. Deux faits sont à noter, premièrement peu de lésions osseuses ont été analysées lors de ces études, et jamais isolément. Deuxièmement, le taux de discordance diagnostique varie en fonction de la méthodologie utilisée. Nous allons maintenant présenter l'épidémiologie actuelle et l'organisation du réseau de soin français.

#### e. Épidémiologie actuelle.

L'incidence annuelle des sarcomes (tissus mous et os) est estimée entre 5,6 et 6,2 patients / 100 000 habitants (83,84), avec 86-87 % de lésions des parties molles et 13-14% de lésions osseuses (43). L'incidence précise des tumeurs osseuses primitives, toutes malignités confondues, n'est pas précisément connue. Ceci s'explique par un sous-diagnostic des lésions osseuses bénignes asymptomatiques, et une sur représentation dans la littérature de séries issues de centres référents, par définition exposés aux lésions malignes et rares (85).

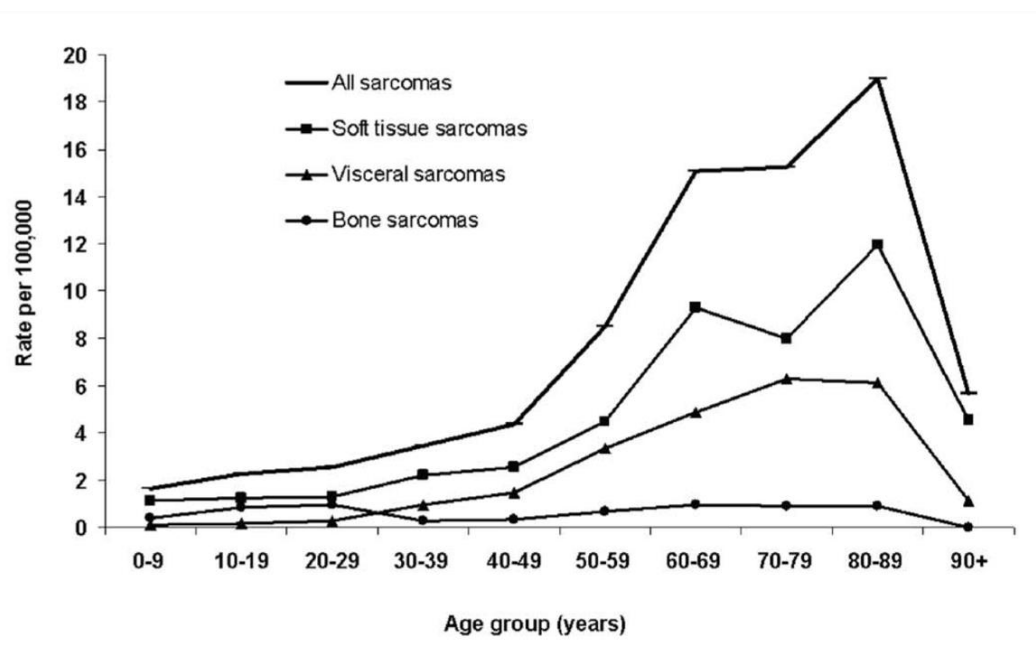


Figure 14. Incidences des lésions mésenchymateuses malignes en France d'après Ducimetière et al. 2011. (83)

Les sarcomes osseux représentent moins de 0,2% des cancers rares selon les données colligées dans la base de données EUROCARE (84) (European Cancer Registry, registre incluant les données issues de centres de références de 22 pays européens), avec une incidence annuelle estimée à 0,6 patients / 100 000 habitants (83) (figure 14). Les différents sous-types de tumeurs osseuses présentent des profils d'incidence distincts, et chacun ne compte pas plus de 0,3 cas / 100 000 habitants par an. L'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing ont une incidence plus élevée chez l'adolescent et le jeune adulte alors que le chondrosarcome est plus fréquent à un âge plus avancé (83,86) (figure 15).

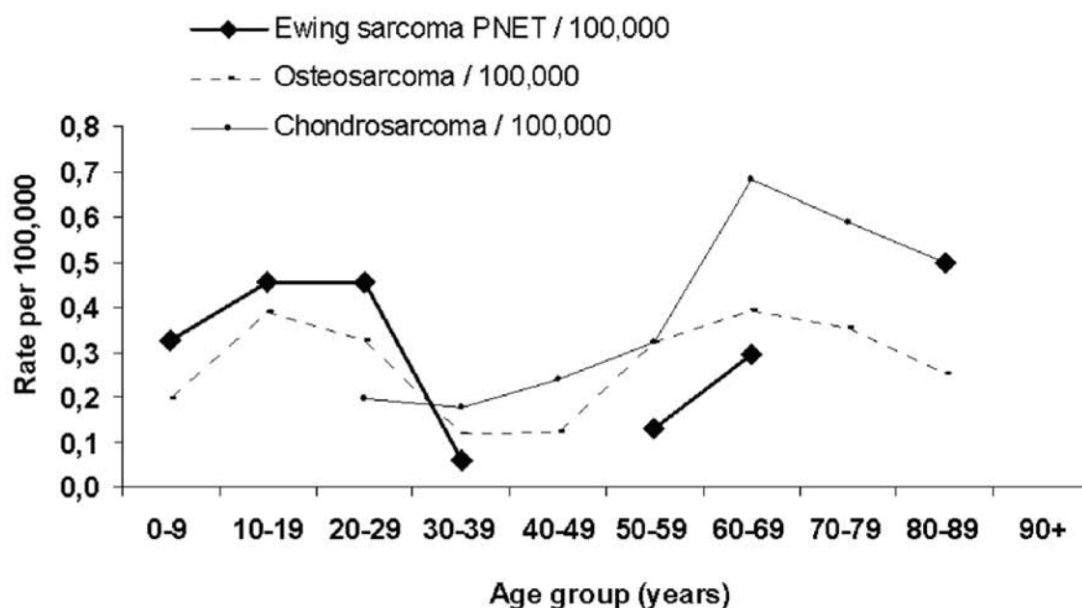


Figure 15. Incidence des sous types histologiques les plus fréquents de lésions osseuses malignes en France d'après Ducimetière et al. 2011 (83).

#### f. Organisation du réseau français.

Pour répondre aux défis posés par les spécificités des cancers rares, l'Institut national du cancer (INCa) français a lancé plusieurs appels pour structurer l'offre de soins aux patients adultes atteints de cancers rares. Pour répondre à la problématique des sarcomes, le premier réseau constitué est le Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes des tissus mous et des viscères en 2009 (87). S'ensuit la formalisation de NetSarc en 2010, réseau regroupant les cliniciens prenant en charge des sarcomes des tissus mous (88).

Début 2013, le CHU de Nantes a remporté un appel à structurer un réseau national de référence spécialisé dans la pathologie et la prise en charge des sarcomes osseux et des tumeurs osseuses rares : le réseau RésOs voit le jour.

RésOs est le « réseau de référence pour la prise en charge des tumeurs osseuses et apparentées de l'adulte ». Il regroupait initialement pathologistes et cliniciens. Il a rejoint en 2013 le réseau clinique NetSarc devenu en 2019 NetSarc +. En 2020, RRePS est le réseau de pathologistes pour les tissus mous, RésOs le réseau de pathologistes pour les tumeurs osseuses et NetSarc + centralise les données cliniques de toutes les tumeurs mésoenchymateuses.

Les données collectées au sein de RésOs sont colligées au niveau national via des centres experts et sont enregistrées dans la base de données partagée avec les 2 autres réseaux nationaux sarcomes (figure 16).

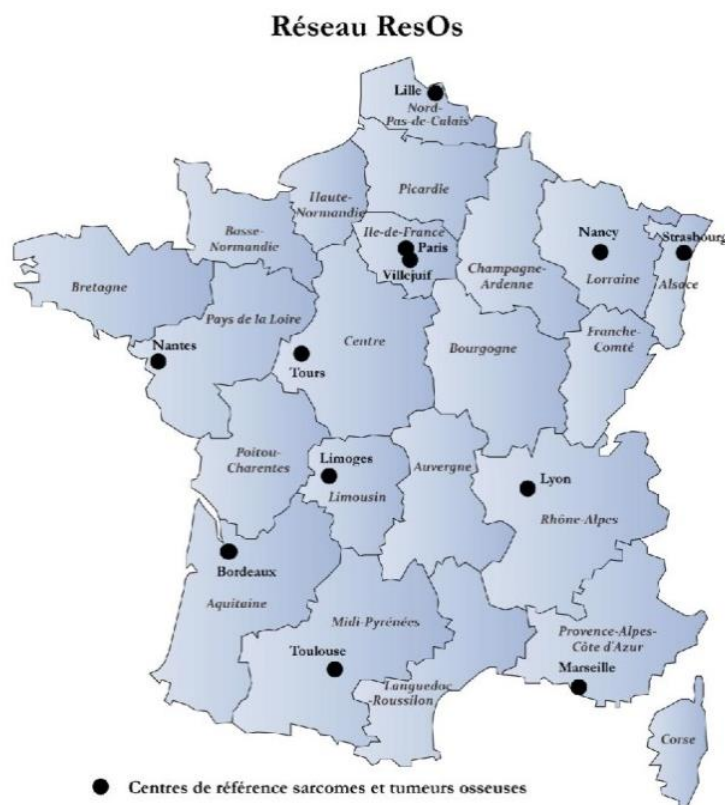


Figure 16. Les centres RésOs.

L'ensemble des données de ces 3 réseaux est géré depuis 2018 par l'entrepôt de données nommé Base Clinico Biologique nationale des Sarcomes (ou BCB Sarcomes), permettant l'extension vers une base intégrée clinico-biologique de tous les sarcomes.

Après avoir exposé un historique de la démarche diagnostique histologique concernant les lésions mésoenchymateuses et le cas particulier des lésions osseuses, nous avons présenté un résumé sur la discordance diagnostique pour ces tumeurs. Puis, des éléments épidémiologiques récents ont été fournis avant d'exposer l'organisation du réseau sarcome français et la collecte d'informations qu'il permet. Ce tour d'horizon va nous permettre de présenter le rationnel de l'étude.

### 3. Rationnel de l'étude.

Les recommandations de bonne pratique européennes(1) préconisent pour les tumeurs osseuses primitives l'organisation par des praticiens experts du parcours de soin en centre référent (89), après discussion multidisciplinaire (90). Ces recommandations ont pour objectif de centraliser les prises en charge au sein des centres référents.

Si les tumeurs osseuses primitives représentent un vaste spectre de lésions de malignité variable - il en existe plus de 50 sous types (classification OMS) (10) - toutes sont rares. L'incidence annuelle de la part cancéreuse de ce spectre est estimée à 0,6 patients / 100 000 habitants (84). La rareté et la diversité de ces lésions entraînent une variabilité inter observateur conséquente dans l'analyse histologique (91). D'autres écueils complexifient encore cette analyse comme le sous type lésionnel ou la qualité du prélèvement. Or, la gravité potentielle de la situation pour le patient rend la fiabilité diagnostique essentielle, toute discordance pouvant entraîner une perte de chance (11,14,27,81).

Concernant les lésions mésenchymateuses, la discordance diagnostique en anatomopathologie a été analysée sur d'importantes cohortes de patients atteints de lésions des tissus mous (29,30). Un travail analogue s'intéressant exclusivement aux lésions osseuses n'existe pas à notre connaissance dans la littérature. L'organisation française en réseaux permet une centralisation des données nationales, recueillies de façon prospective. Nous nous sommes appuyés sur la qualité de ces registres pour répondre aux questions suivantes :

Nous avons pour objectif principal de répondre à cette interrogation :

- Quel est le taux de discordance diagnostique concernant les tumeurs osseuses primitives au sein de RésOs ?

Nos objectifs secondaires étaient de répondre aux questions suivantes :

- Une première analyse histologique au sein du réseau diminue-t-elle le taux de discordance majeure ?
- Le moyen de prélèvement, biopsie chirurgicale ou microbiopsie, a-t-il un lien avec le taux de discordance majeure ?
- D'autres facteurs cliniques et histologiques affectent-ils le taux de discordance majeure ?
- Quels moyens sont à l'origine d'une correction ou d'une variation du diagnostic ?

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

### 1. Population.

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective nationale, avec un recueil de donnée prospectif portant sur les patients incidents au sein de RésOs, en 2018 et 2019. Les patients incidents sont ceux pour laquelle la date d'entrée dans la base est située entre le 01/01/2018 et le 31/12/2019. Tous les patients pour lesquels le dossier a été créé entre ces deux dates présentaient au moins un diagnostic anatomopathologique. Cette méthode d'inclusion excluait tous les patients antérieurs au 01/01/2018 en situation de récidive.

523 nouveaux patients ont été inclus dans la base de données en 2018 et 552 en 2019, soit une population de 1075 patients, parmi lesquels 495 femmes (46%) et 580 hommes (54%). Ces 1075 patients avaient un âge médian de 40 ans (minimum 2 maximum 98).

### 2. Données recueillies au sein de la base de données.

#### a. Identification des patients, des prélèvements et du diagnostic.

Les patients et les prélèvements sont identifiés au sein de la base de données par un identifiant. Les identifiants des différents prélèvements successifs (biopsie puis résection chirurgicale par exemple) sont liés à leur patient d'origine. Il y avait 1435 prélèvements pour 1075 patients au sein de notre cohorte.

Cinq types de diagnostics différents (figure 17), en fonction des intervenants impliqués dans leur élaboration, peuvent être encodés dans la base de données. Le premier diagnostic possible est un diagnostic externe. Le niveau suivant est issu d'une relecture en centre référent. Si la prise en charge débute dans un centre RésOs, il s'agit alors du premier diagnostic renseigné. Ensuite se trouve le diagnostic fruit de la consultation d'un expert national et finalement le diagnostic établi au cours d'une réunion d'experts nationaux.

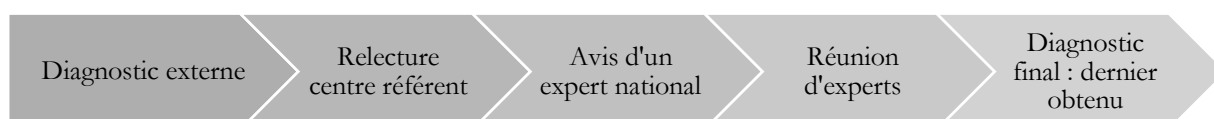


Figure 17. Frise chronologique des différents diagnostics potentiellement présents dans la base de données.

Lorsque plusieurs diagnostics sont retrouvés, le dernier diagnostic proposé est le diagnostic final. Concernant le type histologique, il y avait au sein de notre cohorte 120 diagnostics différents parmi les 301 entrées possibles pré enregistrées au sein de RésOs (annexe 3). Ils étaient regroupés en 38 histotypes (figure 19) et 6 grandes familles.

| Grandes familles                  |  |
|-----------------------------------|--|
| Sarcoma                           |  |
| GIST                              |  |
| Tumour of intermediate malignancy |  |
| Non-mesenchymal malignant tumour  |  |
| Other diagnoses                   |  |
| Benign lesion                     |  |

| Sous familles ou histotypes selon RésOs           |                                             |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Chondrosarcoma                                    | Intermediate vascular tumours               |
| Leiomyosarcoma                                    | Other tumours of intermediate malignancy    |
| Liposarcoma                                       | Endometrial stromal nodule                  |
| Malignant peripheral nerve sheath tumour          | Non-mesenchymal malignant tumour            |
| Miscellaneous sarcomas                            | Other diagnoses                             |
| Myxofibrosarcoma                                  | Benign adipocytic tumours                   |
| Osteosarcoma                                      | Benign chondrogenic tumours                 |
| Other sarcomas                                    | Benign fibroblastic/myofibroblastic tumours |
| Rhabdomyosarcoma                                  | Benign fibro-histiocytic tumours            |
| Suspicion of sarcoma                              | Benign nerve sheath tumours                 |
| Synovial sarcoma                                  | Benign notochordal tumour                   |
| Undifferentiated sarcoma                          | Benign osteogenic tumours                   |
| GIST                                              | Benign pericytic tumours                    |
| Atypical lipomatous tumour                        | Benign skeletal muscle tumours              |
| Intermediate chondrogenic tumours                 | Benign smooth muscle tumours                |
| Intermediate fibroblastic/myofibroblastic tumours | Benign tumours of uncertain differentiation |
| Intermediate fibrohistiocytic tumours             | Benign vascular tumours                     |
| Intermediate osteogenic tumours                   | Osseous pseudo-tumours                      |
| Intermediate tumours of uncertain differentiation | Other benign lesion                         |

Tableau 3 Les grandes familles et les histotypes RésOs / RRePS

En reprenant la classification OMS des tumeurs osseuses nous avons regroupé les 38 histotypes RésOs en 11 histotypes modifiés, afin de faciliter l'analyse par sous type histologique (tableau 4). Pour pouvoir comparer notre étude à certains travaux de la littérature, nous avons aussi utilisé les histotypes OMS 2020 non modifiés (10).

| <b>Histotypes OMS</b>                                                        | <b>Histotypes OMS modifiés</b>                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tumeurs chondrogéniques                                                      | Tumeurs chondrogéniques bénignes<br>Tumeurs chondrogéniques intermédiaires<br>Chondrosarcomes |
| Tumeurs ostéogéniques                                                        | Ostéosarcomes<br>Tumeurs ostéogéniques bénignes et intermédiaires                             |
| Sarcomes indifférenciés à petites cellules rondes de l'os et des tissus mous | Sarcomes d'Ewing et autres <sup>□</sup>                                                       |
| Tumeurs notochordales                                                        | Tumeurs notochordales                                                                         |
| Tumeurs ostéoclastiques riches en cellules géantes                           | Tumeurs ostéoclastiques riches en cellules géantes                                            |
| Tumeurs vasculaires de l'os                                                  | Tumeurs vasculaires de l'os                                                                   |
| Autres tumeurs mésenchymateuse de l'os                                       | Autres tumeurs osseuses <sup>‡</sup>                                                          |
| Néoplasie hématopoïétiques de l'os                                           | Autres tumeurs osseuses <sup>‡</sup>                                                          |
| Tumeurs fibrogéniques                                                        | Autres tumeurs osseuses <sup>‡</sup>                                                          |
|                                                                              | Autres diagnostics <sup>†</sup>                                                               |

Tableau 4. Présentation et concordance entre Histotypes OMS et Histotypes OMS modifiés. ‡ : Autres tumeurs de l'os (différenciation mésenchymateuses, hématopoïétique, fibrogénique, fibroblastique, myofibroblastique, musculaire squelettique et lisse, adipocytaire et synovialo-sarcome) ; † : Autres diagnostics : pseudo tumeurs, diagnostics non précisés, tumeurs de différenciation incertaine ; □ Autres sarcomes indifférenciés à petites cellules rondes de l'os.

#### b. Données démographiques et histologiques colligées.

Le genre, l'âge au moment du premier prélèvement ainsi que la date de naissance et les antécédents pertinents (personnels et familiaux) étaient recueillis. Les antécédents pertinents regroupaient : Syndrome de Maffucci, maladie de Bessel-Hagen, Maladie d'Ollier, NF de type 1, antécédent personnel de cancer, maladie de Paget, antécédent familial de cancer, Syndrome Rothmund-Thomson. Pour chaque prélèvement nous pouvions avoir à disposition la taille de la tumeur, son origine anatomique, et sa localisation au sein de l'os (surface, corticale, intra médullaire). Une lésion de surface est une lésion périostée ou sous-périostée.

L'utilisation éventuelle des techniques ancillaires (Immunohistochimie, Hybridation in situ en Fluorescence et autre biologie moléculaire) était renseignée. Pour tous les prélèvements histologiques, nous avons accès à leurs origines (centre RésOs, prélèvement extérieur, adressé pour deuxième avis ou relecture systématique) et aux techniques de recueils (microbiopsie, biopsie chirurgicale, résection tumorale ou curetage).

Les 4 origines possibles du prélèvement étaient (figure 18) :

- « Centre RésOs » désigne un échantillon prélevé et lu au sein d'un centre RésOs.
- « Prélèvement extérieur » correspond à un échantillon prélevé en dehors d'un centre RésOs mais adressé à un anatomopathologiste expert pour analyse.
- « Deuxième avis » désigne un prélèvement adressé par un anatomopathologiste extérieur à un expert du réseau.
- Les « relecture systématique » sont les relectures effectuées par un anatomopathologiste expert du réseau à la demande d'un clinicien ou d'une RCP après une première lecture externe.

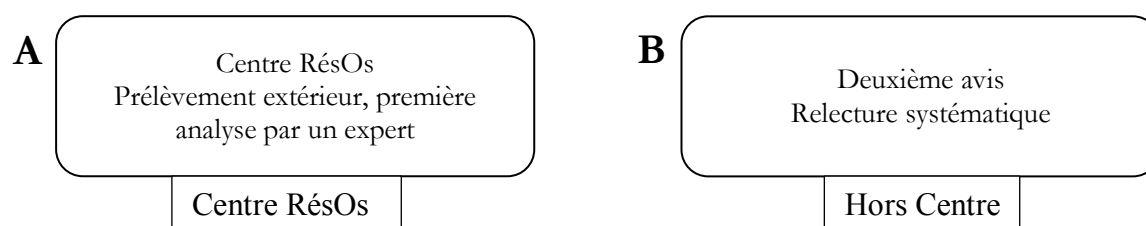


Figure 18. A. Prélèvements étiquetés Centre RésOs B. Prélèvement étiquetés Hors Centre

Les prélèvements « centre RésOs » et « prélèvement extérieur » ont donc leur première lecture réalisée par un expert et sont internes au réseau. Les prélèvements « deuxième avis » et « relecture systématique » ont déjà fait l'objet d'une analyse histologique et sont considérés donc initialement externes au réseau.

Nous ne pouvions retrouver un diagnostic externe que pour les prélèvements externes au réseau. Pour les prélèvements internes le premier diagnostic renseigné était forcément un diagnostic de centre référent.

| Cliniques    | Caractéristiques de la tumeur                                                                                                                    | Caractéristiques du prélèvement                                               | Diagnostics         |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Age.         | Taille (mm).                                                                                                                                     | Origine : Centre RésOs, Extérieur, Deuxième avis, Relecture systématique.     | Diagnostics RésOs ; |
| Genre.       | Origine anatomique : crâne, membre inférieur, supérieur dont épaule, pelvis, rachis, thorax. Localisation : surface, corticale, intramédullaire. | Technique : Microbiopsie, Biopsie chirurgicale, Résection tumorale, Curetage. | Histotypes RésOs ;  |
| Antécédents. |                                                                                                                                                  | Technique ancillaire : IHC, FISH, BM                                          |                     |

Tableau 5. Données recueillies au sein de RésOs. IHC : Immunohistochimie ; FISH : Hybridation in situ en Fluorescence ; BM : biologie moléculaire.

### 3. Définition de la discordance.

Pour ce travail s'intéressant aux patients colligés au sein de RésOs, il a été discuté lors des journées du Groupe Sarcome Français-Groupe d'Étude des tumeurs Osseuses (GSF-GETO) de juillet 2020 de la pertinence des différentes possibilités dans la définition de la discordance anatomopathologique.

En nous inspirant des travaux d'Arbiser (11,12,77) nous avons retenu la caractérisation suivante :

- Discordance majeure : toute discordance ayant un impact clinique potentiel.
- Discordance mineure : toute discordance n'entraînant pas d'impact clinique.
- Concordance complète : aucune discordance.

La définition retenue de l'impact clinique a été large, ainsi toute variation diagnostique potentielle aboutissant à :

- Un changement de la séquence thérapeutique selon les recommandations nationales actuelles (par exemple : mise en place de traitements néo adjuvants ou adjuvants),
- Un changement du type de chirurgie (par exemple : résection large vs curetage et comblement),
- Un changement dans les modalités de surveillance (par exemple : lésion de haut grade avec surveillance rapprochée vs lésion de bas grade ou sans potentiel métastatique),
- Un changement de protocole de chimiothérapie (par exemple : Ostéosarcome vs Sarcome d'Ewing).

#### 4. Définition des modalités de variation diagnostique.

Il existe plusieurs modalités de variation diagnostique possibles. Nous en avons retenu quatre pour cette étude :

- Variation diagnostique après relecture par anatomopathologiste expert (centre référent ou expert national). Cette relecture pouvant impliquer la réalisation de nouvelles techniques si les blocs sont transmis (nouvelles analyses immunohistochimiques, techniques de biologie moléculaire avec notamment séquençage du génome/transcriptome tumoral).
- Variation diagnostique après discussion collégiale du dossier en réunion nationale,

- Variation diagnostique après réalisation d'une nouvelle biopsie avec ou sans changement de méthode de prélèvement (en radiologie interventionnelle ou chirurgicale par exemple), de la même lésion ou d'une autre (ou en changeant de cible sur une lésion hétérogène),
- Variation diagnostique après analyse de la pièce opératoire.

## 5. Méthodologie d'analyse de la discordance.

Nous avons dans notre étude 1435 prélèvements liés à 1075 patients. Il y avait donc fréquemment plusieurs prélèvements liés à un seul et même patient, c'était par exemple le cas lorsqu'une biopsie était réalisée avant la chirurgie.

La discordance majeure a été appréciée *par patient*. Si nous retrouvions pour un patient donné au moins deux diagnostics significativement différents, avec une modification entraînant un impact clinique potentiel, il y avait une discordance majeure. Si le changement de diagnostic n'entraînait pas d'impact clinique potentiel, il s'agissait d'une discordance mineure.

La variation diagnostique a été évaluée *pour chaque étape du processus diagnostique*. Il était donc possible d'avoir pour un patient en situation de discordance majeure, plusieurs variations diagnostiques.

## 6. Méthodologie d'analyse de la variation diagnostique.

Pour chaque patient, les différents diagnostics proposés ont été comparés au diagnostic suivant jusqu'à arriver au diagnostic final.

- En pré opératoire : En cas de premier diagnostic externe avec un diagnostic final issu d'une relecture en centre référent ou de la consultation d'un expert national, la variation diagnostique était considérée comme le fruit d'une relecture. Si un diagnostic issu d'une RCP était renseigné, la variation était considérée comme secondaire à cette RCP. Si deux biopsies étaient réalisées pour le même patient, avec une discordance diagnostique entre les deux prélèvements, la variation diagnostique était considérée comme secondaire à cette nouvelle biopsie.

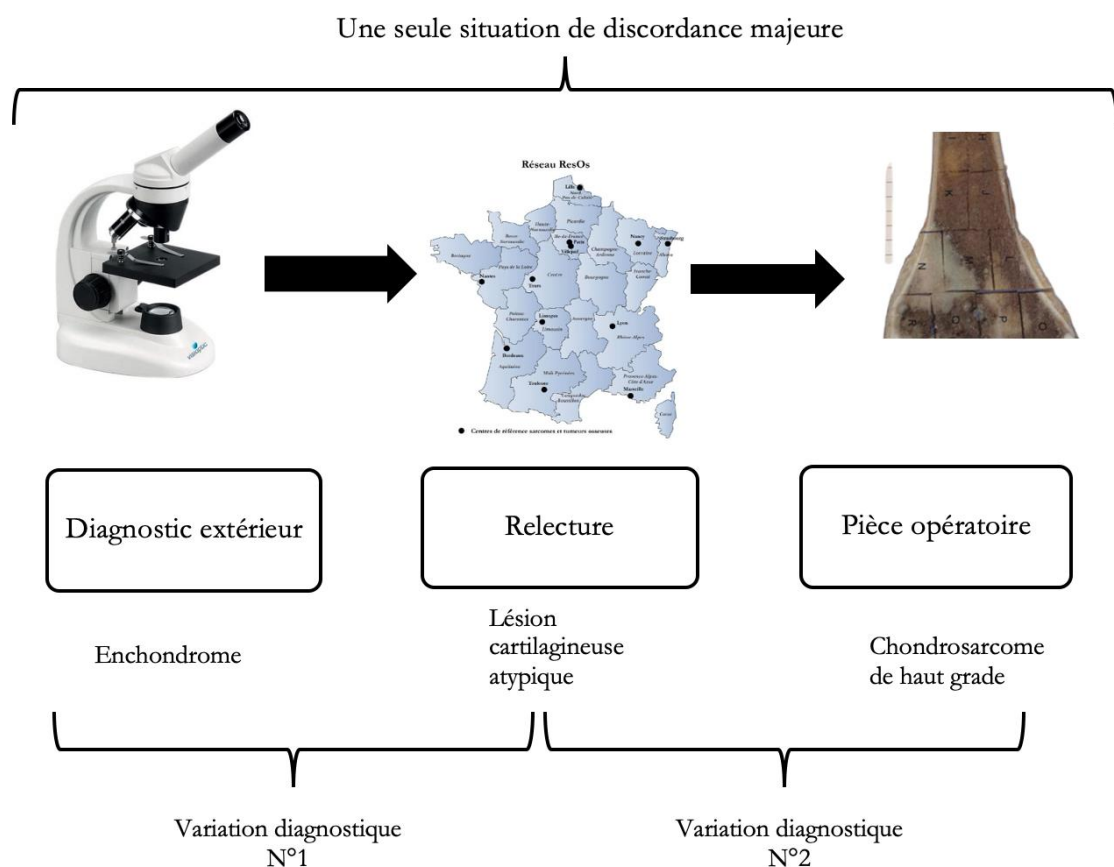
- En post opératoire : Si le seul prélèvement à disposition était la pièce de résection ou le produit de curetage et que deux diagnostics différents étaient observés entre une première lecture externe et une lecture en centre référent ou après consultation d'un expert national, la variation diagnostique était considérée secondaire à la relecture. Si un diagnostic issu d'une réunion était

renseigné, la variation était considérée comme secondaire à cette réunion. Nous avons considéré que la pièce opératoire était déterminante si et seulement si une biopsie avait été réalisée avant intervention chirurgicale et qu'apparaissait une discordance diagnostique après analyse de la pièce opératoire.

Exemple : un premier diagnostic d'enchondrome est retenu sur une biopsie réalisée en dehors d'un centre de référence. Une relecture est réalisée à la demande d'une RCP RésOs et l'anatomopathologiste du centre référent retient le diagnostic de lésion cartilagineuse atypique/chondrosarcome de grade 1.

La lésion est réséquée et l'analyse de la pièce opératoire retient un diagnostic de chondrosarcome de haut grade. Nous avons donc plusieurs variations diagnostiques majeures de nature différentes pour un seul et même patient.

Lors de l'analyse de cet exemple, il s'agit d'une seule discordance majeure car intéressant un seul patient. Lors de l'analyse du mode de variation diagnostique, il y a bien plusieurs variations diagnostiques : par une relecture puis par analyse de la pièce opératoire.



## 7. Objectifs de l'étude.

L'objectif principal de notre étude était :

D'évaluer quantitativement le taux de discordance majeure parmi les patients colligés au sein de RésOs en 2018 et 2019, en comparant les différents diagnostics retenus au cours de la prise en charge du patient, renseignés selon les diagnostics potentiels RésOs (annexe 3) au diagnostic final.

Nos objectifs secondaires étaient :

D'évaluer l'existence d'une différence en cas de prise en charge initiale extérieure au réseau ou en centre RésOs.

De quantifier le taux de discordance majeure en fonction de la méthode de prélèvement.

D'identifier les éléments cliniques et les sous types histologiques à risque d'erreur diagnostique, selon les histotypes RésOs, et selon nos histotypes OMS modifiés.

Quantifier la fréquence relative des différentes modalités ayant permis la variation diagnostique.

## 8. Méthodologie statistique.

Des tests de Chi-carré et de Mann-Whitney-Wilcoxon ont été utilisés pour comparer les caractéristiques des patients et des tumeurs entre les deux sous-groupes, avec et sans discordance majeure. Le risque alpha de l'ensemble de ces tests a été fixé à 5%, avec un niveau de significativité de  $p < 0,05$ . La collection des données a été réalisée sur le logiciel Microsoft® Excel, et l'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel IBM® SPSS Statistics V26.

## RÉSULTATS

### 1. Objectif principal.

1075 patients ont été inclus dans le travail. Nous avons retrouvé une discordance diagnostique majeure (DM) pour 256 des 1075 patients soit 23,9%. Cette analyse a été effectuée en comparant les diagnostics finaux distribués selon les diagnostics potentiels RésOs (annexe 3), aux diagnostics précédents.

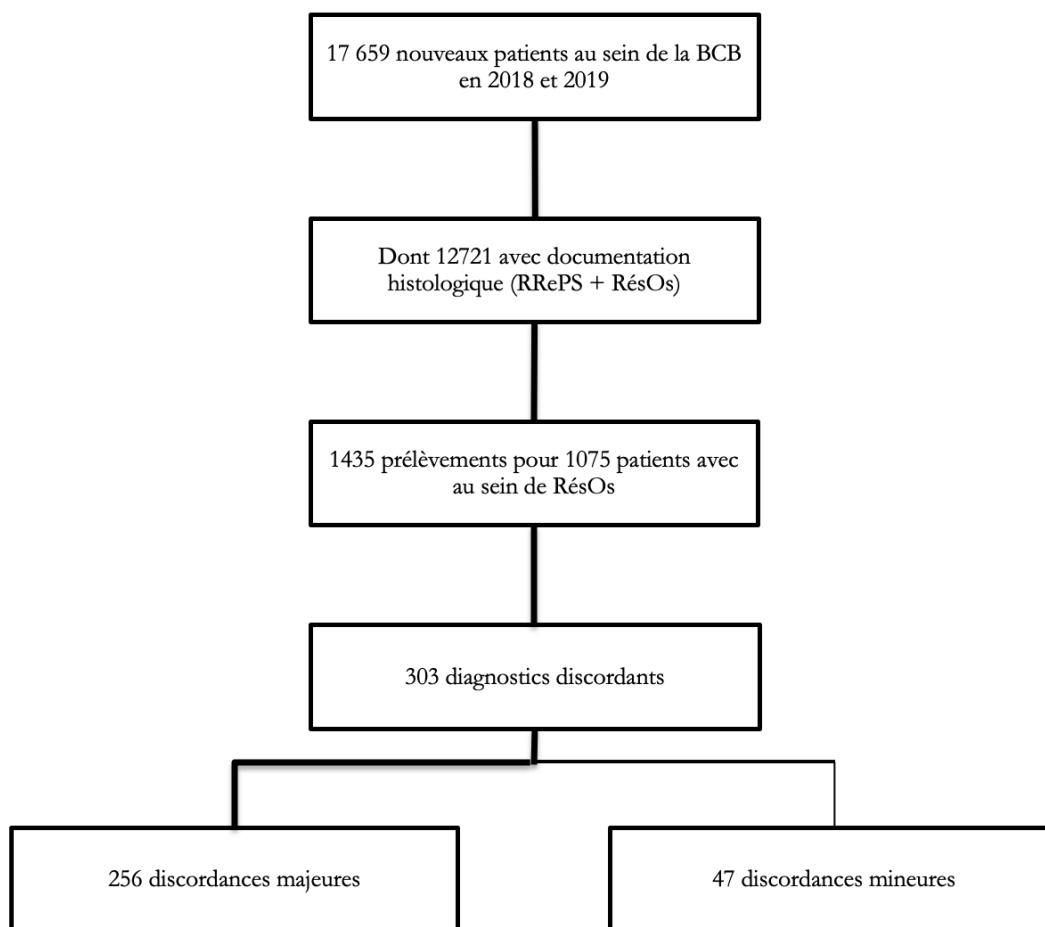


Figure 20. Diagramme de flux de l'étude

## 2. Objectifs secondaires.

### a. Effet d'une prise en charge en centre référent.

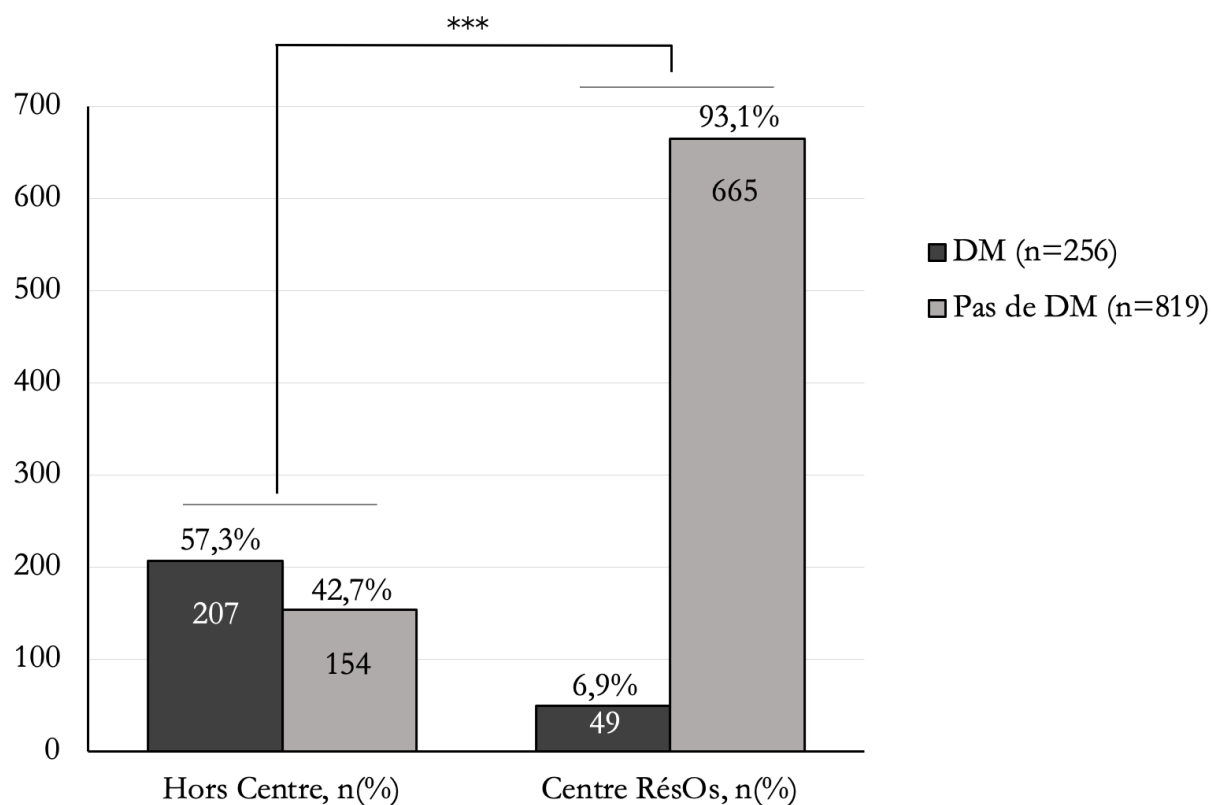


Figure 21. Nombre de patients ayant une discordance majeure en fonction d'une prise en charge initiale Hors Centre ou en centre RéOs. DM : discordance majeure

Nous retrouvons une différence significative en fonction de l'origine du prélèvement avec 207 (57,3%) discordances majeures en cas de prélèvement extérieur au réseau et 49 (6,9%) en cas de lecture interne ( $p < 0,001$ ) (figure 21).

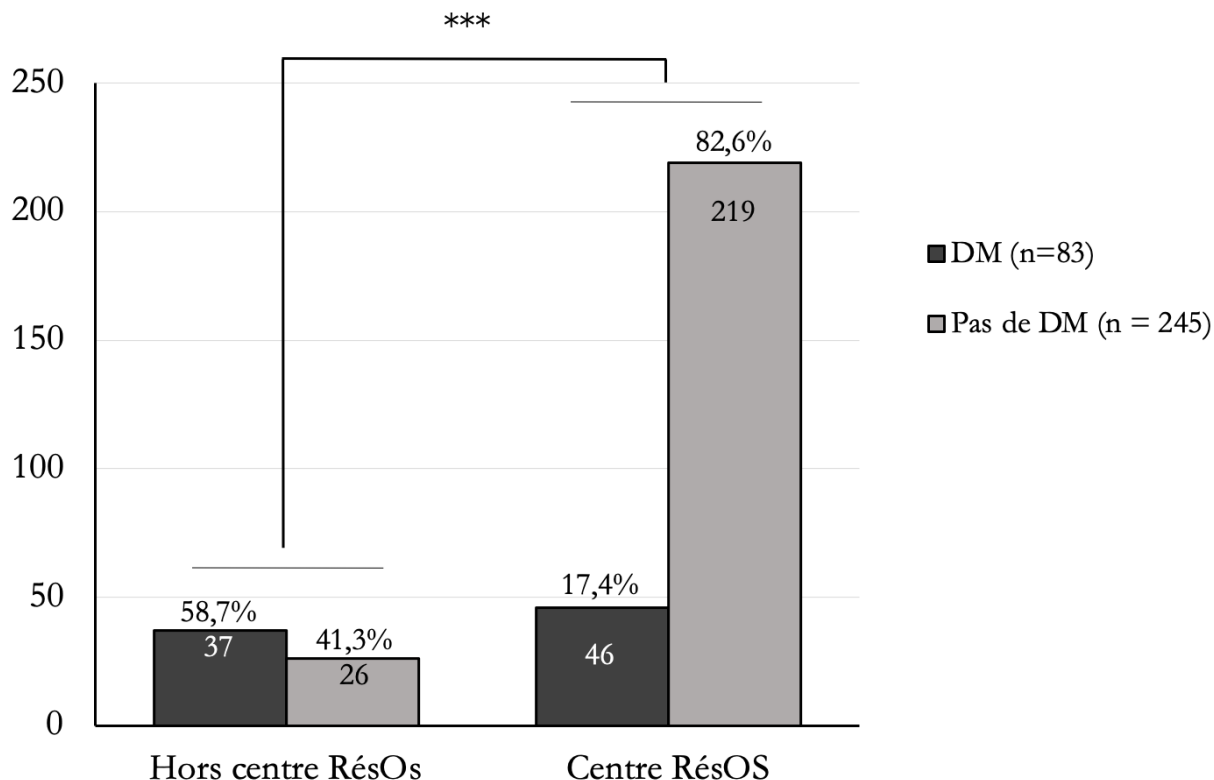


Figure 22. Nombre de patients ayant une discordance majeure en fonction de l'origine du prélèvement (Hors Centre ou Centre RésOs), lorsqu'une biopsie et une pièce opératoire étaient disponibles pour analyse. DM : Discordance Majeure.

Lorsque la pièce opératoire était disponible, nous retrouvions 37 (58,7%) discordances majeures lors d'une prise en charge initiale extérieure au réseau et 46 (17,4%) en cas de prise en charge en centre RésOs ( $p < 0,001$ ) (figure 22).

#### b. Influence de la technique de prélèvement sur la discordance majeure.

|                                       | Total<br>(n = 1075) | DM<br>(n = 256) | Pas de DM<br>(n = 819) | P            |
|---------------------------------------|---------------------|-----------------|------------------------|--------------|
| <b>Nature de l'échantillon, n (%)</b> |                     |                 |                        | <b>0,650</b> |
| Biopsie chirurgicale                  | 403                 | 96 (23,8%)      | 307 (76,2%)            | } 0,329      |
| Microbiopsie                          | 383                 | 98 (25,6%)      | 285 (74,4%)            |              |
| Curetage                              | 98                  | 20 (20,4%)      | 78 (79,6%)             |              |
| Résection tumorale                    | 191                 | 42 (22%)        | 149 (78%)              |              |

Tableau 6. Discordance majeure en fonction de la nature de l'échantillon. DM : discordance majeure.

Nous comptons 403 biopsies chirurgicales, pour 96 (23,8%) d'entre elles il existait une discordance majeure. Concernant les 383 microbiopsies, 98 (25,6%) aboutissait à une discordance

majeure (tableau 6, figure 23). Nous n'avons pas observé de différence entre ces deux modes de biopsie ( $p=0,329$ ).

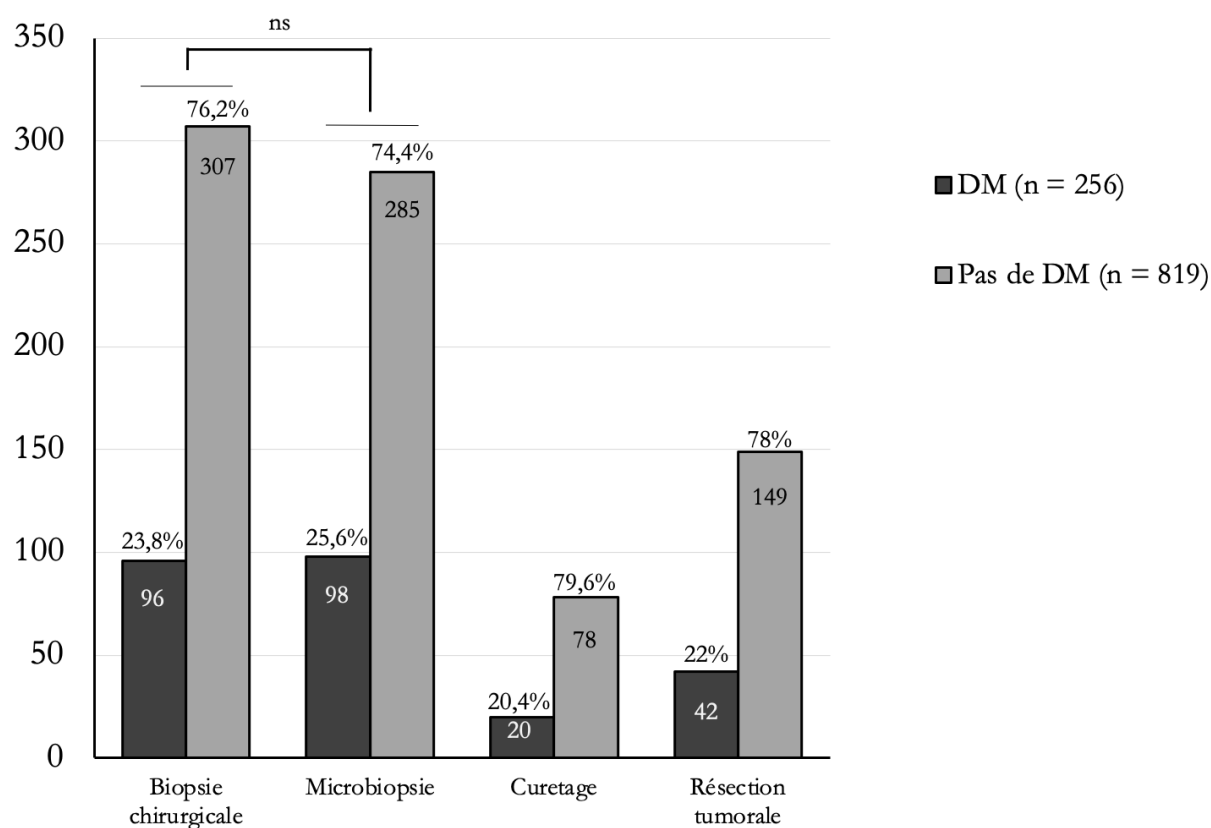


Figure 23. Discordance majeure en fonction de la nature de l'échantillon. DM : Discordance Majeure

Une analyse groupée entre tous les modes de prélèvement ne retrouvait pas de différence statistique significative ( $p=0,650$ ). Nous n'avons pas trouvé de différence significative quant à une utilisation préférentielle de microbiopsies ou de biopsies chirurgicales en fonction de l'origine, centre RésOs ou hors centre, du prélèvement ( $p=0,269$ ) (annexe 4). Il existait une répartition significativement différente des sous-types histologiques entre ces deux techniques de biopsies ( $p=0,003$ ) (annexe 5).

c. Facteurs cliniques et histologiques impliqués dans la discordance.

|                                        | Total<br>(n =<br>1075) | DM<br>(n = 256) | Pas de DM<br>(n = 819) | Valeur de p       |
|----------------------------------------|------------------------|-----------------|------------------------|-------------------|
| <b>Âge (années)</b>                    |                        |                 |                        |                   |
| Médian (extrêmes)                      | 40 (2-98)              | 46 (3-98)       | 39 (2-92)              | <b>0,002</b>      |
| <b>Genre, n (%)</b>                    |                        |                 |                        | <b>0,306</b>      |
| Féminin                                | 495                    | 125 (25,3%)     | 370 (74,7%)            |                   |
| Masculin                               | 580                    | 131 (22,6%)     | 449 (77,4%)            |                   |
| <b>Site tumoral, n (%)</b>             |                        |                 |                        | <b>0,001</b>      |
| Membre inférieur                       | 493                    | 106 (21,5%)     | 387 (78,5%)            |                   |
| Pelvis (sacrum et coccyx inclus)       | 175                    | 36 (20,4%)      | 139 (79,4%)            |                   |
| Crâne et massif facial                 | 89                     | 36 (40,4%)      | 53 (59,6%)             |                   |
| Rachis, n (%)                          | 51                     | 17 (33,3%)      | 34 (66,7%)             |                   |
| Membre supérieur dont épaule           | 181                    | 35 (19,3%)      | 146 (80,7%)            |                   |
| Sternum et côtes                       | 75                     | 24 (32%)        | 51 (68%)               |                   |
| Voies aériennes supérieures            | 11                     | 2 (18,2%)       | 9 (81,8%)              |                   |
| <b>Taille tumorale, mm</b>             |                        |                 |                        |                   |
| Médian (extrêmes)                      | 67 (4-370)             | 61,5 (4-260)    | 70 (8-370)             | <b>0,073</b>      |
| Inconnue                               | 346                    | 110             | 236                    |                   |
| <b>Localisation dans l'os, n (%)</b>   |                        |                 |                        | <b>&lt; 0,001</b> |
| Corticale                              | 52                     | 15 (28,8%)      | 37 (71,2%)             |                   |
| Intra-médullaire                       | 691                    | 125 (18,1%)     | 566 (81,9%)            |                   |
| Surface                                | 58                     | 19 (32,8%)      | 39 (67,2%)             |                   |
| Inconnue                               | 274                    | 97(35,4%)       | 177(64,6%)             |                   |
| <b>Antécédents pertinents †, n (%)</b> |                        |                 |                        | <b>&lt; 0.001</b> |
| Oui                                    | 197                    | 56 (28,4%)      | 141 (71,6%)            |                   |
| Non                                    | 478                    | 76 (15,9%)      | 402 (84,1%)            |                   |
| Inconnu                                | 400                    | 124 (31%)       | 276 (69%)              |                   |

Tableau 7. Discordance majeure en fonction de l'âge, du genre, du site de la tumeur, de la taille de la tumeur, de sa localisation au sein de l'os. DM : Discordance majeure. † Antécédents pertinents : Syndrome de Maffucci, maladie de Bessel-Hagen, Maladie d'Ollier, NF de type 1, antécédent personnel de cancer, maladie de Paget, antécédent familial de cancer, Syndrome Rothmund-Thomson.

Une différence significative était relevée concernant l'âge (tableau 7) ; un âge médian de 46 (3-98) ans était observé en cas de discordance majeure contre 39 (2-92) ans en l'absence de discordance majeure ( $p = 0,002$ ).

Les lésions thoraciques (24 patients; 32%), rachidiennes (17 patients; 33,3%) ainsi que du crâne et du massif facial (36 patients; 40,4%) étaient significativement plus représentées au sein des DM ( $p < 0,001$ ).

Concernant la localisation au sein de l'os, nous avons observé une surreprésentation statistiquement significative parmi les DM pour les 15 (28,8%) lésions corticales et pour les 19 (32,8%) lésions de surface comparativement aux 125 (18,1%) lésions intra médullaires ( $p < 0,001$ ). Il existait une différence significative entre la localisation au sein de l'os et l'histotypes OMS modifié ( $p < 0,001$ ) (annexe 6).

La notion d'antécédent clinique pertinent était associée à un taux de discordance majeure significativement supérieur, avec 56 (28,4%) patients contre 76 (15,9%) patients sans antécédent pertinent ( $p < 0,001$ ).

|                                                      | Total<br>(n = 1075) | DM<br>(n = 256) | Pas de DM<br>(n = 819) | Valeur de p       |
|------------------------------------------------------|---------------------|-----------------|------------------------|-------------------|
| <b>Histotypes RésOs, n (%)</b>                       |                     |                 |                        | <b>&lt; 0.001</b> |
| Autres diagnostics                                   | 6                   | 5 (83,3%)       | 1 (16,7%)              |                   |
| Autres sarcomes (Ewing, Chordomes)                   | 156                 | 22 (14,1%)      | 134 (85,9%)            |                   |
| Chondrosarcomes                                      | 268                 | 62 (23,1%)      | 206 (76,9%)            |                   |
| Léiomyosarcomes                                      | 8                   | 2 (25%)         | 6 (75%)                |                   |
| Lésion bénignes                                      | 4                   | 3 (75%)         | 1 (25%)                |                   |
| Liposarcomes                                         | 1                   | 1 (100%)        | 0 (0%)                 |                   |
| Ostéosarcomes                                        | 231                 | 52 (22,5%)      | 179 (77,5%)            |                   |
| Pseudotumeurs osseuses                               | 10                  | 7 (70%)         | 3 (30%)                |                   |
| Rhabdomyosarcomes                                    | 4                   | 2 (50%)         | 2 (50%)                |                   |
| Sarcomes indifférenciés                              | 42                  | 11 (26,2%)      | 31 (73,8%)             |                   |
| Suspicion de sarcome                                 | 15                  | 2 (13,3%)       | 13 (86,7%)             |                   |
| Synovialo-sarcome                                    | 1                   | 0 (0%)          | 1 (100%)               |                   |
| Tumeur notochordale bénigne                          | 1                   | 0 (0%)          | 1 (100%)               |                   |
| Tumeur ostéogénique bénigne                          | 1                   | 1 (100%)        | 0 (0%)                 |                   |
| Tumeur péricytique bénigne                           | 1                   | 1 (100%)        | 0 (0%)                 |                   |
| Tumeurs (myo)fibroblastiques intermédiaires          | 3                   | 1 (33,3%)       | 2 (66,7%)              |                   |
| Tumeurs bénignes de différenciation incertaine       | 12                  | 9 (75%)         | 3 (25%)                |                   |
| Tumeurs cartilagineuses bénignes                     | 27                  | 23 (85,2%)      | 4 (14,8%)              |                   |
| Tumeurs cartilagineuses intermédiaires               | 100                 | 27 (27%)        | 73 (73%)               |                   |
| Tumeurs fibrohistiocytiques bénignes                 | 2                   | 0 (0%)          | 2 (100%)               |                   |
| Tumeurs intermédiaires de différenciation incertaine | 20                  | 3 (15%)         | 17 (85%)               |                   |
| Tumeurs malignes non mésenchymateuses                | 5                   | 5 (100%)        | 0 (0%)                 |                   |
| Tumeurs ostéogéniques intermédiaires                 | 3                   | 0 (0%)          | 3 (100%)               |                   |
| Tumeurs squelettique bénignes                        | 9                   | 8 (88,9%)       | 1 (11,1%)              |                   |
| Tumeurs vasculaires bénignes                         | 6                   | 3 (50%)         | 3 (50%)                |                   |
| Tumeurs vasculaires intermédiaires                   | 2                   | 0 (0%)          | 2 (100%)               |                   |

Tableau 8. Discordance majeure en fonction de l'histotype RésOs et des antécédents personnels. DM : discordance majeure

Il y avait un taux de discordance majeure important parmi les lésions bénignes avec 45 (80,4%) discordances majeures au sein d'un effectif de 56 patients (tableau 8, annexe 7).

| <b>Histotype OMS<br/>modifié</b>      | <b>Total<br/>(n = 1075)</b> | <b>DM<br/>(n = 256)</b> | <b>Pas de DM<br/>(n = 819)</b> |
|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| T. Chondrogéniques B.                 | 42                          | 31 (73,8%)              | 11 (26,2%)                     |
| T. Chondrogéniques I.                 | 92                          | 24 (26,1%)              | 68 (73,9%)                     |
| Chondrosarcomes                       | 268                         | 62 (23,1%)              | 206 (76,9%)                    |
| Ostéosarcomes                         | 231                         | 52 (22,5%)              | 179 (77,5%)                    |
| Ewing et autres <sup>a</sup>          | 89                          | 7 (7,9%)                | 82 (92,1%)                     |
| T. Ostéoclastiques à cellules géantes | 153                         | 7 (4,6%)                | 146 (95,4%)                    |
| Autres diagnostics <sup>†</sup>       | 35                          | 28 (80%)                | 7 (20%)                        |
| Autres T. Osseuses <sup>‡</sup>       | 98                          | 34 (34,7%)              | 64 (65,3%)                     |
| T. Notochordales                      | 41                          | 2 (4,9%)                | 39 (95,1%)                     |
| T. Ostéogéniques B. et I.             | 5                           | 1 (20%)                 | 4 (80%)                        |
| T. Vasculaires de l'os                | 21                          | 8 (38,1%)               | 13 (61,9%)                     |

Tableau 9. Discordance majeure en fonction des histotypes OMS Modifié. DM : discordance majeure ; T. : Tumeur(s) ; B. : Bénigne(s) ; I. : Intermédiaire(s) ; † : Autres diagnostics : pseudo tumeurs, diagnostics non précisés, tumeurs de différenciation incertaine ; ‡ : Autres tumeurs osseuses (différenciation mésenchymateuses, hématopoïétique, fibrogénique, fibroblastique, myofibroblastique, musculaire squelettique et lisse, adipocytaire et synovialo-sarcome) ; <sup>a</sup> Ewing et autres sarcomes indifférenciés à petites cellules rondes de l'os.

Les tumeurs les plus représentées au sein de notre effectif étaient les chondrosarcomes et les ostéosarcomes (tableau 9). La prévalence des tumeurs ostéoclastiques à cellules géantes (153 patients ; 14,2%) était supérieure à celle des sarcomes d'Ewing (89 patients ; 8,3%) dans notre cohorte.

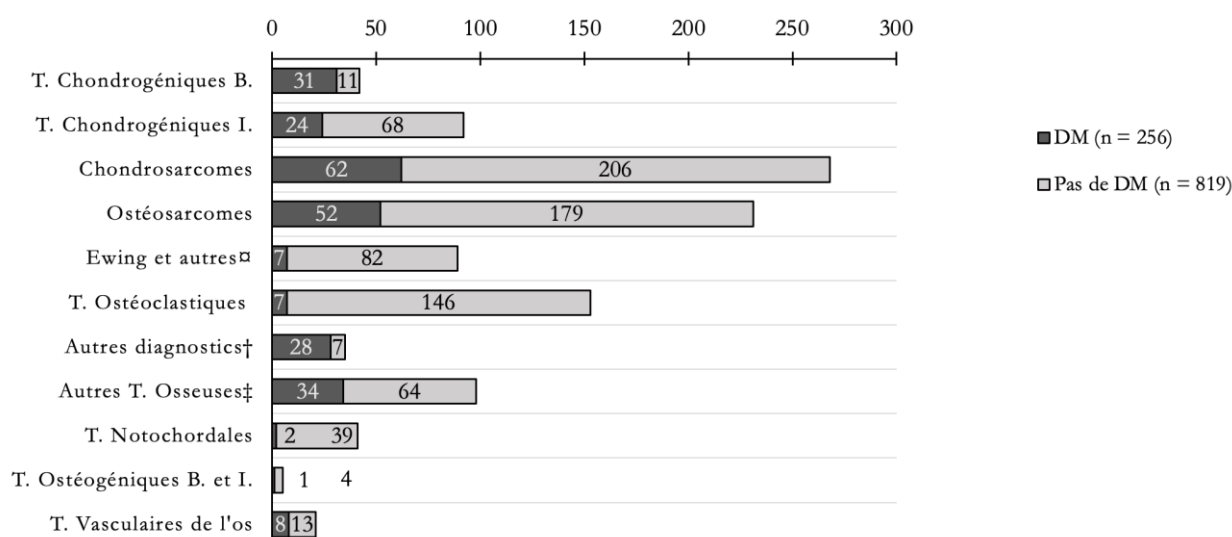


Figure 24. Discordance majeure en fonction de l'histotype révisé selon l'OMS exprimée en nombre de patients. DM : discordance majeure ; T. : Tumeur(s) ; B. : Bénigne(s) ; I. : Intermédiaire(s) ; † : Autres diagnostics : pseudo tumeurs, diagnostics non précisés, tumeurs de différenciation incertaine ; ‡ : Autres tumeurs osseuses (différenciation mésenchymateuses, hématopoïétique, fibrogénique, fibroblastique, myofibroblastique, musculaire squelettique et lisse, adipocytaire et synovialo-sarcome) ; □ Ewing et autres sarcomes indifférenciés à petites cellules rondes de l'os.

Concernant les lésions malignes les plus représentées non cartilagineuses, il y avait deux (4,9%) discordances majeures pour les tumeurs notochordales, sept (7,9%) pour les sarcomes d'Ewing, 52 (22,5%) pour les ostéosarcomes (figure 24).

Pour les histotypes plus représentés, le taux le plus faible de discordance diagnostique était retrouvé pour les tumeurs ostéoclastiques riches en cellules géantes avec 7 cas (4,6%) pour 153 lésions.

Concernant les lésions chondrogéniques, on observait une discordance majeure pour 31 (73,8%) des 42 tumeurs cartilagineuses bénignes, 19 (20,7%) des 92 tumeurs cartilagineuses de malignité intermédiaire et 49 (18,3%) des 268 chondrosarcomes selon l'histotype OMS modifié (figure 25).

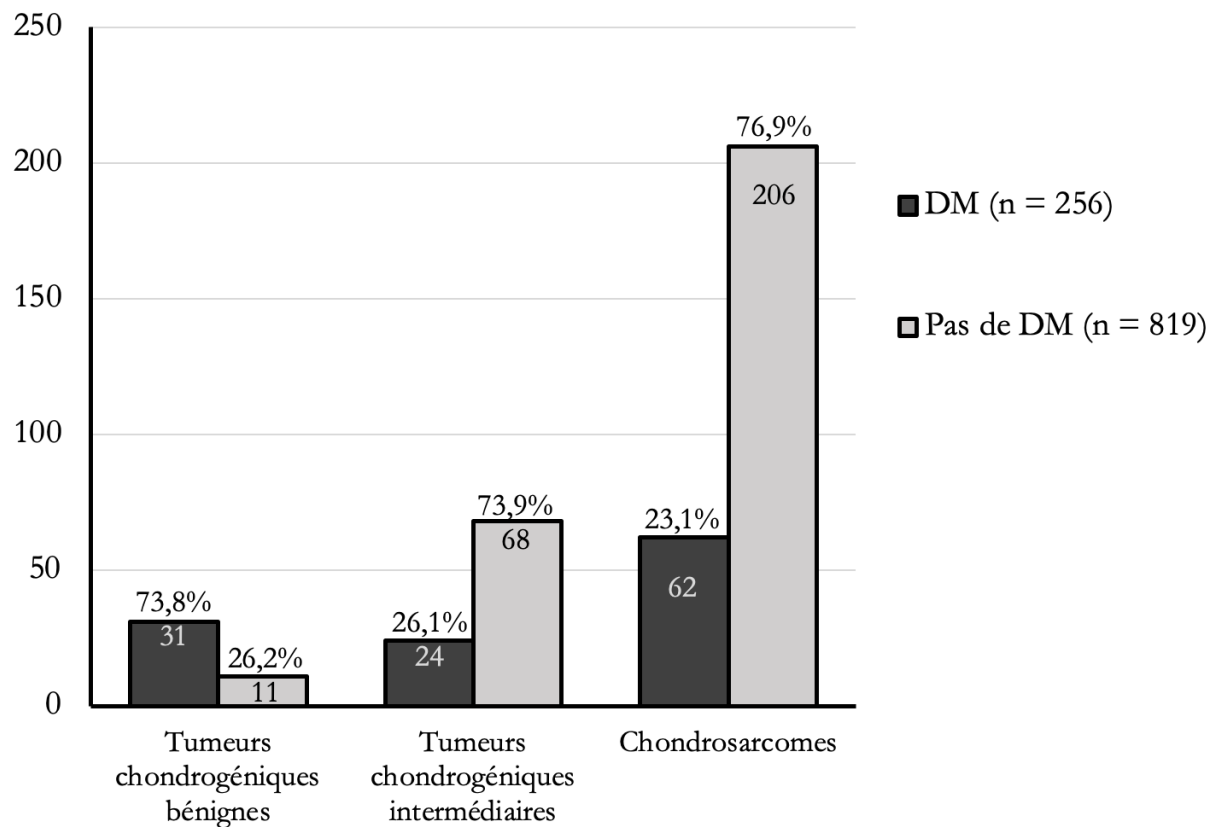


Figure 25. Discordance majeure observée pour les lésions cartilagineuses.

402 patients de notre cohorte présentaient une tumeur cartilagineuse soit 37,4% de notre effectif complet. Les tumeurs cartilagineuses représentaient par contre 117 des 256 discordances majeures relevées soit 45,7%.

En utilisant la classification OMS non modifiée des tumeurs, en comparant sous types diagnostics initial et final, nous observons 165 discordances (15,4%).

| Diagnostic final          | T.<br>Ostéogéniques<br>B. et I. | T.<br>Chondrogéniques<br>B. | Chondrosarcomes | Ewing et<br>autres | T.<br>Chondrogéniques<br>I. | T.<br>Notochordales | T.<br>Ostéoclastiques | Ostéosarcomes | Autres<br>diagnostics | Autres T.<br>Osseuses | T.<br>Vasculaires<br>de l'os | Total        |
|---------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------|--------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------|--------------|
| Diagnostic initial        |                                 |                             |                 |                    |                             |                     |                       |               |                       |                       |                              |              |
| T. Ostéogéniques B. et I. | 5                               | 1                           | 0               | 0                  | 1                           | 0                   | 1                     | 2             | 0                     | 0                     | 0                            | 10           |
| % DF (% total)            | 50% (0,5%)                      | 10% (0,1%)                  | 0% (0%)         | 0% (0%)            | 10% (0,1%)                  | 0% (0%)             | 10% (0,1%)            | 20% (0,2%)    | 0% (0%)               | 0% (0%)               | 0% (0%)                      | 100% (0,9%)  |
| T. Chondrogéniques B.     | 0                               | 11                          | 5               | 0                  | 4                           | 0                   | 0                     | 0             | 0                     | 2                     | 0                            | 22           |
| % DF (% total)            | 0% (0%)                         | 50% (1%)                    | 22,7% (0,5%)    | 0% (0%)            | 18,2% (0,4%)                | 0% (0%)             | 0% (0%)               | 0% (0%)       | 0% (0%)               | 9,1%<br>(0,2%)        | 0% (0%)                      | 100% (2%)    |
| Chondrosarcomes           | 0                               | 10                          | 219             | 0                  | 2                           | 1                   | 0                     | 7             | 1                     | 1                     | 0                            | 241          |
| % DF (% total)            | 0% (0%)                         | 4,1% (0,9%)                 | 90,9% (20,4%)   | 0% (0%)            | 0,8% (0,2%)                 | 0,4% (0,1%)         | 0% (0%)               | 2,9% (0,7%)   | 0,4%<br>(0,1%)        | 0,4%<br>(0,1%)        | 0% (0%)                      | 100% (22,4%) |
| Ewing et autres           | 0                               | 0                           | 0               | 84                 | 0                           | 0                   | 0                     | 0             | 1                     | 1                     | 0                            | 86           |
| % DF (% total)            | 0% (0%)                         | 0% (0%)                     | 0% (0%)         | 97,7%<br>(7,8%)    | 0% (0%)                     | 0% (0%)             | 0% (0%)               | 0% (0%)       | 1,2%<br>(0,1%)        | 1,2%<br>(0,1%)        | 0% (0%)                      | 100% (8%)    |
| T. Chondrogéniques I.     | 0                               | 2                           | 9               | 0                  | 73                          | 0                   | 0                     | 1             | 1                     | 2                     | 0                            | 88           |
| % DF (% total)            | 0% (0%)                         | 2,3% (0,2%)                 | 10,2% (0,8%)    | 0% (0%)            | 83% (6,8%)                  | 0% (0%)             | 0% (0%)               | 1,1% (0,1%)   | 1,1% (0,1%)           | 2,3%<br>(0,2%)        | 0% (0%)                      | 100% (8,2%)  |
| T. Notochordales          | 0                               | 0                           | 0               | 0                  | 0                           | 38                  | 0                     | 0             | 1                     | 0                     | 0                            | 39           |
| % DF (% total)            | 0% (0%)                         | 0% (0%)                     | 0% (0%)         | 0% (0%)            | 0% (0%)                     | 97,4% (3,5%)        | 0% (0%)               | 0% (0%)       | 2,6%<br>(0,1%)        | 0% (0%)               | 0% (0%)                      | 100% (3,6%)  |
| T. Ostéoclastiques        | 0                               | 1                           | 0               | 0                  | 0                           | 0                   | 149                   | 2             | 0                     | 0                     | 0                            | 152          |
| % DF (% total)            | 0% (0%)                         | 0,7% (0,1%)                 | 0% (0%)         | 0% (0%)            | 0% (0%)                     | 0% (0%)             | 98% (13,9%)           | 1,3% (0,2%)   | 0% (0%)               | 0% (0%)               | 0% (0%)                      | 100% (14,1%) |
| Ostéosarcomes             | 0                               | 0                           | 3               | 0                  | 1                           | 0                   | 0                     | 194           | 1                     | 3                     | 0                            | 202          |
| % DF (% total)            | 0% (0%)                         | 0% (0%)                     | 1,5% (0,3%)     | 0% (0%)            | 0,5% (0,1%)                 | 0% (0%)             | 0% (0%)               | 96% (18%)     | 0,5%<br>(0,1%)        | 1,5%<br>(0,3%)        | 0% (0%)                      | 100% (18,8%) |
| Autres diagnostics        | 0                               | 2                           | 2               | 3                  | 1                           | 1                   | 0                     | 3             | 7                     | 2                     | 2                            | 23           |
| % DF (% total)            | 0% (0%)                         | 8,7% (0,2%)                 | 8,7% (0,2%)     | 13% (0,3%)         | 4,3% (0,1%)                 | 4,3% (0,1%)         | 0% (0%)               | 13% (0,3%)    | 30,4%<br>(0,7%)       | 8,7%<br>(0,2%)        | 8,7%<br>(0,2%)               | 100% (2,1%)  |
| Autres T. Osseuses        | 0                               | 15                          | 30              | 2                  | 10                          | 1                   | 3                     | 22            | 22                    | 86                    | 2                            | 193          |
| % DF (% total)            | 0% (0%)                         | 7,8% (1,4%)                 | 15,5% (2,8%)    | 1% (0,2%)          | 5,2% (0,9%)                 | 0,5% (0,1%)         | 1,6% (0,3%)           | 11,4% (2%)    | 11,4% (2%)            | 44,6%<br>(8%)         | 1% (0,2%)                    | 100% (18%)   |
| T. Vasculaires de l'os    | 0                               | 0                           | 0               | 0                  | 0                           | 0                   | 0                     | 0             | 1                     | 1                     | 17                           | 19           |
| % DF (% total)            | 0% (0%)                         | 0% (0%)                     | 0% (0%)         | 0% (0%)            | 0% (0%)                     | 0% (0%)             | 0% (0%)               | 0% (0%)       | 5,3%<br>(0,1%)        | 5,3%<br>(0,1%)        | 89,5%<br>(1,6%)              | 100% (1,8%)  |
| Total                     | 5                               | 42                          | 268             | 89                 | 92                          | 41                  | 153                   | 231           | 35                    | 98                    | 21                           | 1075         |
| % de l'effectif total     | 0,50%                           | 3,90%                       | 24,90%          | 8,30%              | 8,60%                       | 3,80%               | 14,20%                | 21,50%        | 3,30%                 | 9,10%                 | 2,00%                        | 1            |

Tableau 10. Diagnostics concordants et discordants en fonction de l'histotype OMS Modifié. DF : diagnostic final ; T. = Tumeur(s) ; B. = Bénigne(s) ; I. = Intermédiaire(s) ; † : Autres diagnostics : pseudo tumeurs, diagnostics non précisés, tumeurs de différenciation incertaine ; ‡ : Autres tumeurs osseuses (différenciation mésenchymateuses, hématopoïétique, fibrogénique, fibroblastique, myofibroblastique, musculaire squelettique et lisse, adipocytaire et synovialo-sarcome) ; ☒ Ewing et autres sarcomes indifférenciés à petites cellules rondes de l'os.

Le plus faible taux de concordance parmi les histotypes malins est observé pour les chondrosarcomes avec 90,9%. Ce taux est à 96% pour les ostéosarcomes et 97,7% pour les sarcomes d'Ewing (tableau 10).

d. Évaluation des modalités de la variation diagnostique.

|                                    | Total<br>(n= 1075) | DM<br>(n= 256) | Pas de DM<br>(n= 819) | Valeur de p  |
|------------------------------------|--------------------|----------------|-----------------------|--------------|
| <b>IHC, n (%)</b>                  |                    |                |                       | <b>0,236</b> |
| Oui                                | 627                | 158 (25,2%)    | 469 (74,8%)           |              |
| Non                                | 418                | 94 (22,5%)     | 324 (77,5%)           |              |
| Inconnu                            | 30                 | 4 (13,3%)      | 26 (86,7%)            |              |
| <b>Biologie moléculaire, n (%)</b> |                    |                |                       | <b>0,017</b> |
| Oui                                | 179                | 55 (30,7%)     | 124 (69,3%)           |              |
| Non                                | 896                | 201 (22,4%)    | 695 (77,6%)           |              |
| <b>FISH, n (%)</b>                 |                    |                |                       | <b>0,937</b> |
| Oui                                | 157                | 37 (23,6%)     | 120 (76,4%)           |              |
| Non                                | 918                | 219 (23,9%)    | 699 (76,1%)           |              |

Tableau 11. Discordance majeure en fonction des techniques ancillaires. DM : discordance majeure ; IHC : Immunohistochimie ; FISH : Hybridation in situ en Fluorescence.

Concernant les techniques ancillaires et la discordance majeure, nous avons retrouvé une différence significative pour la biologie moléculaire (tableau 11). En effet, 55 (30,7%) patients en situation de discordance majeure ont bénéficié des différentes techniques de biologie moléculaire alors que 201 (22,4%) patients présentaient une discordance majeure en l'absence d'utilisation de ces techniques ( $p=0,017$ ).

| Variation pré opératoire                                 |                    |                  |                   |            |
|----------------------------------------------------------|--------------------|------------------|-------------------|------------|
| Histotypes OMS Modifiés, n (% du total pour l'histotype) | Relecture          | Nouvelle biopsie | Réunion d'experts | Total      |
| T. Chondrogéniques B.                                    | 13 (100%)          | 0                | 0                 | 13         |
| T. Chondrogéniques I.                                    | 14 (87,5%)         | 0                | 2 (12,5%)         | 16         |
| Chondrosarcomes                                          | 31 (86,1%)         | 2 (5,6%)         | 3 (8,3%)          | 36         |
| Ostéosarcomes                                            | 31 (77,5%)         | 1 (2,5%)         | 8 (20%)           | 40         |
| Ewing et autres <sup>□</sup>                             | 5 (55,6%)          | 3 (33,3%)        | 1 (11,1%)         | 9          |
| T. Ostéoclastiques                                       | 4 (100%)           | 0                | 0                 | 4          |
| Autres diagnostics <sup>†</sup>                          | 23 (92%)           | 0                | 2 (8%)            | 25         |
| Autres T. Osseuses <sup>‡</sup>                          | 25 (80,6%)         | 3 (9,7%)         | 3 (9,7%)          | 31         |
| T. Notochordales                                         | 3 (100%)           | 0                | 0                 | 3          |
| T. Ostéogéniques B. et I.                                | 1 (100%)           | 0                | 0                 | 1          |
| T. Vasculaires de l'os                                   | 8 (100%)           | 0                | 0                 | 8          |
| <b>Total</b>                                             | <b>158 (85,0%)</b> | <b>9 (4,8%)</b>  | <b>19 (10,2%)</b> | <b>186</b> |

Tableau 12. Modalités de variation diagnostique en cas de variation pré opératoire en fonction de l'histotype OMS Modifié. T. : Tumeur(s) ; B. : Bénigne(s) ; I. : Intermédiaire(s) ; † : Autres diagnostics : pseudo tumeurs, diagnostics non précisés, tumeurs de différenciation incertaine ; ‡ : Autres tumeurs osseuses (différenciation mésenchymateuses, hématopoïétique, fibrogénique, fibroblastique, myofibroblastique, musculaire squelettique et lisse, adipocytaire et synovialo-sarcome) ; □ Ewing et autres sarcomes indifférenciés à petites cellules rondes de l'os.

En cas de discordance préopératoire, la variation diagnostique était le fruit d'une relecture par un expert RésOs dans 158 cas soit 85% des 186 variations analysées (tableau 12).

| Histotypes OMS modifiés, n (%<br>du total pour l'histotype) | Variation post opératoire |                       |                               | Total     |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------|
|                                                             | Relecture*                | Réunion<br>d'experts* | Pièce opératoire <sup>¥</sup> |           |
| T. Chondrogéniques B.                                       | 18 (90%)                  | 1 (5%)                | 1 (5%)                        | 20        |
| T. Chondrogéniques I.                                       | 6 (85,7%)                 | 0                     | 1 (14,3%)                     | 7         |
| Chondrosarcomes                                             | 10 (35,7%)                | 0                     | 18 (64,3%)                    | 28        |
| Ostéosarcomes                                               | 4 (22,2%)                 | 1 (5,6%)              | 13 (72,2%)                    | 18        |
| Ewing et autres <sup>□</sup>                                | 0                         | 0                     | 0                             | 0         |
| T. Ostéoclastiques                                          | 2 (66,7%)                 | 0                     | 1 (33,3%)                     | 3         |
| Autres diagnostics <sup>‡</sup>                             | 4 (80%)                   | 0                     | 1 (20%)                       | 5         |
| Autres T. Osseuses <sup>‡</sup>                             | 2 (40%)                   | 0                     | 3 (60%)                       | 5         |
| T. Notochordales                                            | 0                         | 0                     | 0                             | 0         |
| T. Ostéogéniques B. et I.                                   | 0                         | 0                     | 0                             | 0         |
| T. Vasculaires de l'os                                      | 0                         | 0                     | 0                             | 0         |
| <b>Total</b>                                                | <b>46 (53,5%)</b>         | <b>2 (2,3%)</b>       | <b>38 (44,2%)</b>             | <b>86</b> |

Tableau 13. . Modalités de variation diagnostique en cas de discordance post opératoire en fonction de l'histotype OMS Modifié. \*pas de biopsie pré opératoire ¥ discordance entre analyse de la biopsie et de la pièce ; T. : Tumeur(s) ; B. : Bénigne(s) ; I. : Intermédiaire(s) ; † : Autres diagnostics : pseudo tumeurs, diagnostics non précisés, tumeurs de différenciation incertaine ; ‡: Autres tumeurs osseuses (différenciation mésoenchymateuses, hématopoïétique, fibrogénique, fibroblastique, myofibroblastique, musculaire squelettique et lisse, adipocytaire et synovialo-sarcome) ; □ Ewing et autres sarcomes indifférenciés à petites cellules rondes de l'os.

La discordance post opératoire portait sur l'analyse d'une pièce opératoire : résection tumorale ou curetage lésionnel. Pour 46 (53,5%) des discordances post opératoire, la variation diagnostique était le fruit d'une relecture par un expert RésOs (tableau 13). Il s'agit du cas de figure où le seul prélèvement disponible est la pièce opératoire avec une première analyse histologique par un anatomopathologiste non expert.

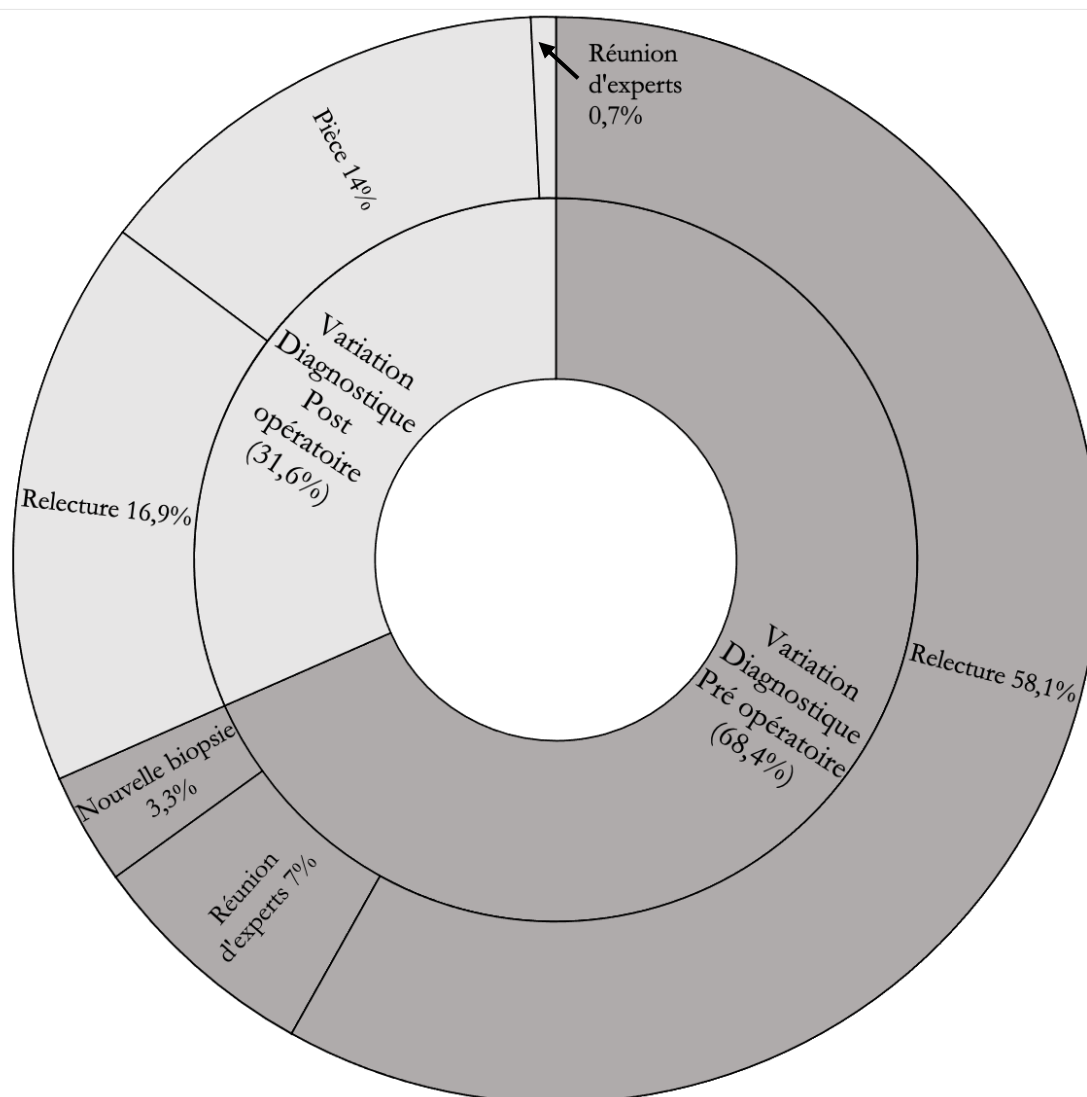


Figure 26. Diagramme en rayons de soleil des modalités des variations diagnostiques pré et post opératoires.

Dans 186 (68,4%) cas la variation diagnostique est pré opératoire et dans 86 (31,6%) cas post opératoire, nous avons ainsi un total de 272 variations analysées (figure 26). 204 (75%) des 272 variations analysées étaient secondaires à la relecture par un anatomopathologiste expert. La pièce opératoire était déterminante pour 38 (14%) des variations analysées.

|              | Relecture        | Nouvelle biopsie | Réunion d'experts | Pièce           | Total      |
|--------------|------------------|------------------|-------------------|-----------------|------------|
| Centre RésOs | 5 (10,2%)        | 5 (10,2%)        | 5 (10,2%)         | 34 (69,4%)      | 49         |
| Hors Centre  | 199 (89,2%)      | 4 (1,8%)         | 16 (7,2%)         | 4 (1,8%)        | 223        |
| <b>Total</b> | <b>204 (75%)</b> | <b>9 (3,4%)</b>  | <b>21 (7,6%)</b>  | <b>38 (14%)</b> | <b>272</b> |

Tableau 14. Origine du prélèvement et variation diagnostique.

Les modalités de variation diagnostique étaient différentes en fonction de l'origine du prélèvement, avec une prépondérance de la relecture (89,2%) en cas d'origine Hors Centre et de l'analyse de la pièce (69,4%) en cas d'une origine en Centre RésOs (tableau 14).

## DISCUSSION

### 1. Considérations générales.

Il est difficile d'avoir une conduite à tenir adaptée face à une tumeur osseuse primitive sans connaître le diagnostic histologique. En ce sens, il nous est apparu pertinent de valoriser les données collectées au sein de RésOs pour évaluer nos pratiques et les rationaliser. L'analyse histologique est une étape précoce de la prise en charge du patient. Nous avons décidé d'évaluer la discordance diagnostique anatomopathologique parce qu'elle peut être révélatrice de défaillances. Si la démarche diagnostique est déficiente le déroulement de la séquence thérapeutique d'aval peut être altéré.

La discordance diagnostique est généralement définie comme une variation du diagnostic retenu après l'analyse du même prélèvement par deux individus : l'un expert et l'autre pas. Nous préférons parler de variation plutôt que de correction, car ce dernier terme implique de détenir une certitude quant à un des deux diagnostics, or la certitude diagnostique est rare en médecine. Nous concernant, nous ne pouvons l'approcher que lors de l'observation de certaines anomalies génétiques déterminantes (comme la translocation 11-22 du sarcome d'Ewing par exemple).

Pour pouvoir améliorer nos pratiques, il faut commencer par identifier leurs défauts. Analyser les discordances n'a pas pour objectif de discréditer la compétence des praticiens externes au réseau, mais d'optimiser le parcours des patients.

### 2. Biais et limites.

Notre travail présente plusieurs biais et limites. Un biais de mesure de la discordance tient au fait que le diagnostic n'est souvent pas établi par le seul anatomopathologiste. Le diagnostic est établi par confrontation d'éléments cliniques, iconographiques et histologiques. Il est ainsi obtenu à l'issue d'une RCP, par l'addition des compétences de chacun. Nous nous sommes focalisés sur le prisme de l'histologie pour une cohorte de patients atteints de tumeurs osseuses primitives et

n'avons ainsi pas intégré de données cliniques et iconographiques. RésOs étant le réseau centralisant que les données histologiques. Notre étude ne perçoit donc pas tous les éléments ayant abouti au diagnostic final. L'anatomopathologiste externe au réseau n'a pas à sa disposition la même équipe pour aboutir à un diagnostic « de RCP ». Il lui est donc plus difficile d'atteindre les mêmes performances diagnostiques qu'un praticien RésOs.

La méthode de saisie des données entraîne un biais de confusion potentiel. Concernant par exemple la réalisation des techniques ancillaires, nous savons simplement si la technique a été utilisée ou pas. Ainsi pour un patient donné nous savons si des techniques de biologie moléculaire ont pu être réalisées, mais nous ne pouvons conclure à une relation de cause à effet sur la variation diagnostique.

La discordance diagnostique est évaluée en comparant les diagnostics successifs proposés au dernier diagnostic retenu, le « diagnostic final ». Ce dernier n'est pas un diagnostic de certitude, mais simplement le dernier diagnostic proposé au sein du réseau. Nous avons choisi d'appuyer notre étude sur une cohorte récente (2018-2019) afin d'améliorer l'exhaustivité de la collecte des données. Ce choix entraîne une absence de recul. Certains diagnostics actuellement considérés comme finaux seront amenés à connaître une variation au cours de la suite de la prise en charge. Néanmoins, les données histologiques recueillies allaient jusqu'en mai 2020, nous pouvons donc supposer que l'impact de ce biais est limité.

L'absence de discordance diagnostique n'est pas synonyme de prise en charge optimale. Le diagnostic retenu à l'issue d'une chirurgie d'exérèse inadaptée première peut être concordant avec les diagnostics ultérieurs. Ce patient n'apparaîtra pas dans notre étude comme une discordance en l'absence de variation du diagnostic. Par ailleurs, il n'y a pas dans notre étude de données concernant les traitements mis en place à l'issue de la démarche diagnostique. L'impact clinique des discordances diagnostiques analysées est donc théorique.

L'organisation du réseau de soin a pour conséquence un biais de sélection concernant les lésions bénignes. Avant la réalisation d'une biopsie, les patients rencontrent un clinicien qui organisera ou complètera le bilan d'imagerie. Si un diagnostic de lésion bénigne est retenu par la confrontation de la clinique et de l'iconographie, cette dernière ne sera pas biopsiée mais surveillée. Notre cohorte étant une extraction de RésOs, n'apparaissent pas ces patients pour lesquels aucun prélèvement n'a été réalisé.

Partant d'une population française estimée en 2019 à 67 millions d'habitants et compte tenu d'une incidence annuelle des sarcomes osseux à 0,6 patients / 100 000 habitants, le nombre théorique de patients incidents sur deux ans en France est de 804. Au sein de notre cohorte de 1075 patients, 715 (88,9% de 804) présentaient une lésion osseuse maligne (histotypes RésOs). Ceci peut être le fruit d'une fluctuation d'échantillonnage. Il est néanmoins prudent de considérer que certains sarcomes osseux ne seraient pas référencés au sein de RésOs. L'incidence précise des lésions bénignes et de malignité intermédiaire n'étant pas connue, il n'est pas possible d'estimer notre recrutement les concernant.

Les diagnostics possibles RésOs sont regroupés dans la base de données en 38 histotypes (tableau 3). L'exploitation intelligible des données auraient été difficile en conservant un si grand nombre de sous types histologiques. La classification OMS en retient 9 (tableau 4), mais ne différencie pas les lésions bénignes et de malignité intermédiaire au sein d'un sous type (« tumeurs chondrogéniques » par exemple). A l'inverse certains histotypes très rares comme les tumeurs fibrogéniques ou les néoplasies hématopoïétiques sont distingués, ce qui fait sens dans une démarche de référencement des lésions. Nous avons donc proposé les histotypes OMS modifiés afin de clarifier la présentation des résultats d'analyse par sous type histologique, tout en conservant une discrimination pour certaines lésions bénignes. Un choix similaire n'est pas retrouvé dans la littérature.

Une des forces de notre étude est le nombre faible de données manquantes sur les paramètres d'intérêt. Des données étaient manquantes pour la taille tumorale (n=346 ; 32,2%), la localisation au sein de l'os de la tumeur (n=274 ; 25,5%), les antécédents pertinents (n=400 ; 37,2%) et l'utilisation de l'IHC (n=30 ; 2,8%). Le recueil était par contre exhaustif pour l'origine du prélèvement, la technique de prélèvement, le sous type histologique et l'origine anatomique de la lésion. Enfin, il s'agit à notre connaissance de la première cohorte constituée exclusivement de patients atteints de lésions osseuses primitives.

### 3. Objectif principal.

Nous retrouvons un taux de discordance majeure de 23,9% soit 256 patients sur 1075, selon une comparaison des diagnostics issus de RésOs. Pour 772 patients (71,8%) la concordance était complète. Notre étude est la première portant exclusivement sur les tumeurs osseuses. Le taux que nous observons de près d'un quart de discordance majeure est comparable à certaines études évaluant la discordance diagnostique, sur les lésions mésenchymateuses (23–25,29,30,79,81,91).

| Année | Étude     | Discordance diagnostique | Population de l'étude | Lésion bénigne et intermédiaire | Lésions osseuses ?  | Définition discordance |
|-------|-----------|--------------------------|-----------------------|---------------------------------|---------------------|------------------------|
| 1986  | Presant   | 28%                      | 216                   | Non                             | Non                 | Oui/Non                |
| 2001  | Arbiser   | 32%                      | 500                   | Non                             | Non                 | Changement clinique    |
| 2008  | Lehnhardt | 60,30%                   | 370                   | Non                             | Non                 | 12 modalités           |
| 2010  | Lurkin    | 46%                      | 366                   | Oui                             | 14,30% <sup>□</sup> | CC/CP/PC               |
| 2018  | Perrier   | 14%                      | 2425                  | Oui                             | Non                 | OMS                    |

Tableau 15. Revue partielle de la littérature de la discordance diagnostique anatomopathologique pour les lésions mésenchymateuses. \* 25 tumeurs osseuses dans l'étude ; □ 21 tumeurs osseuses dans l'étude. CC : concordance complète ; CP : concordance partielle ; PC : pas de concordance ; OMS : variation de sous type histologique selon l'OMS.

Cependant le taux de discordance varie de manière importante selon les choix méthodologiques (tableau 15). En complexifiant la méthodologie, plus de discordances sont relevées. Lehnhardt et al. définissaient par exemple une douzaine de types de discordances différents (91), et observaient 60,3% de discordance. Lurkin et al. avaient 3 paliers et retrouvaient 46% de discordance. A l'inverse la méthodologie de Perrier et al. était moins discriminante que la nôtre. Ils retrouvèrent logiquement un taux de discordance de 14% inférieur à celui de notre étude. En suivant la méthodologie sur un critère histologique OMS de Perrier au sein de notre cohorte, nous observions un taux de discordance de 15,4%. Nous avons retenu une définition impliquant un impact clinique potentiel de la discordance diagnostique, à l'image de plusieurs auteurs, car cette notion nous semblait importante. Il s'agissait d'une dichotomie simple, avec un rationnel clinique fort : une discordance majeure a un impact clinique potentiel, une discordance mineure non.

Notre choix méthodologique entraîne cependant une finesse de l'analyse de la discordance moindre que dans certaines études. Thway, Fisher et al. (27,28) en 2009 et 2014 divisent la

discordance majeure en 6 sous catégories. Leurs cohortes successives ne comptaient néanmoins que 300 patients environ, là où nous travaillions sur une cohorte de 1075 individus. Les travaux plus anciens avec des populations importantes suivent notre modèle (11,12,14,81). Il s'agit d'une contrainte secondaire à un effectif important.

L'étude exclusive de toutes les tumeurs osseuses primitives est une des forces de notre étude. Notre cohorte était par ailleurs issue d'un registre national avec un recueil prospectif des données.

#### 4. Objectifs secondaires.

##### a. Effet d'une prise en charge en centre référent.

Le résultat de 49 (6,9%) discordances majeures parmi les 714 patients pris en charge exclusivement en centre RésOs est opposé au chiffre de 207 (57,3%) discordances majeures pour les 361 patients dont la prise en charge a été initiée en dehors du réseau ( $p < 0,001$ ). Ce résultat prouve l'expertise et la valeur ajoutée des différentes équipes RésOs dans l'analyse histologique des tumeurs osseuses primitives. Il n'y aurait donc plus de place de nos jours pour une prise en charge diagnostique des tumeurs osseuses en dehors de ce réseau de professionnels spécialisés.

On peut nuancer ce résultat en rappelant que les avis d'experts ne sont que rarement réévalués (tableau 10). Par ailleurs, lorsqu'un cas interroge un praticien d'un centre référent, il lui est facile de discuter du dossier avec le reste de son équipe. Ces discussions informelles n'apparaissent pas dans notre recueil de données. Nous sous-estimons probablement les réévaluations diagnostiques secondaires à des discussions collégiales du dossier lorsqu'elles s'effectuent au sein d'un seul centre expert.

Pour 66,4% des patients (714/1075) la prise en charge diagnostique est débutée en centre expert ce qui révèle une bonne couverture nationale du réseau. D'après nos résultats la prise en charge au sein du réseau diminue le taux de discordance diagnostique. L'adhésion aux recommandations nationales et européennes de bonne pratique clinique (92) est également meilleure à l'intérieur des réseaux français. Un parcours du patient au sein des réseaux sarcomes français améliore la survie en cas de recours aux RCP (figure 27) (90), et par l'intervention de chirurgiens experts (89). Des travaux similaires sont réalisés en Europe (93,94) et aux États-Unis (95,96) avec des résultats

comparables. A la lumière de notre étude, nous recommandons une orientation précoce du patient vers une équipe du réseau en cas de suspicion diagnostique de tumeur osseuse primitive.

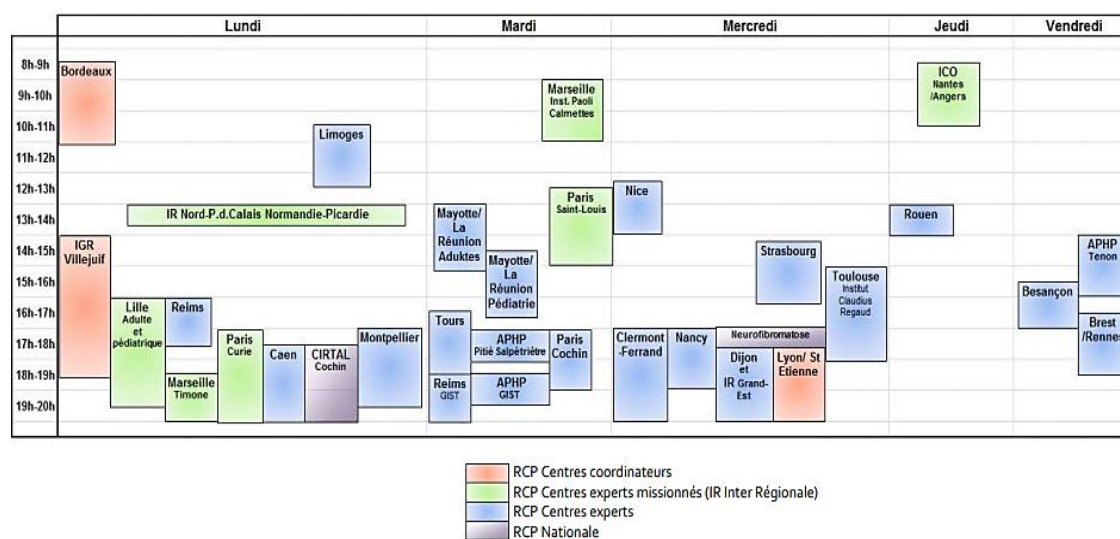


Figure 27. Planning des RCP Sarcomes au niveau national.

L'expertise des praticiens de RésOs est reconnue en premier chef par leurs pairs. Ainsi parmi les 361 prélèvements initialement analysés par un anatomopathologiste non expert, 293 (81,2%) ont été spontanément adressés aux experts d'un service référent. Cet envoi d'un anatomopathologiste non expert vers un expert est à l'image de la relation qui unit généraliste et spécialiste d'organe en médecine. En cas de besoin d'une expertise particulière les praticiens décident dans la majorité des cas de demander l'avis d'un confrère. Une étude allemande de 2007 observait un taux d'envoi spontané de 40% pour avis d'expert concernant les sarcomes des tissus mous (91). Lurkin et al. dans son étude parue en 2010 rapportait eux un taux de 50% (25). Dans notre étude nous retrouvons 81,2% d'adressage spontané. Il existe donc une augmentation chronologique du taux d'adressage.

Une partie de cette augmentation est attribuable à la judiciarisation et à la juridicisation que la médecine connaît depuis une trentaine d'années (97). Néanmoins, la formation médicale continue, l'existence d'un réseau structuré de spécialistes, les retours d'expérience et les progrès technologiques dans le domaine des communications expliquent une autre partie de cette augmentation (25,98). La digitalisation de l'analyse histologique jouera probablement dans les années à venir un rôle de facilitateur dans la demande de deuxième avis (99). Des raisons pécuniaires ont pu être un frein au recours à un deuxième avis. L'examen anatomopathologique était considéré par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie, comme un acte biologique et ne

pouvait être facturé deux fois. Il s'agissait de la seule spécialité où un praticien devait en rémunérer un autre pour un second avis (100). Les frais inhérents à la relecture d'un dossier extérieur au sein de RRePS ou de RésOs étaient donc pris en charge par le réseau pour faciliter l'accès au spécialiste (101). Depuis peu, il est possible de coter un acte de deuxième avis si le dossier provient de l'extérieur d'un réseau expert.

Ces nombreux cas adressés à un expert peuvent majorer nos chiffres de discordances, concernant les patients initialement hors centre. Il a en effet été rapporté un taux de discordance supérieur en fonction de la nature de la relecture (systématique ou sur sollicitation). Il est logique que la concordance soit supérieure dans le cas de figure où le premier anatomopathologiste est sûr de son diagnostic et ne sollicite pas d'aide. Ce phénomène a été bien décrit par Lurkin (25) ainsi que par Thway et Fisher (28). Ces derniers ont par ailleurs expliqué une partie de la cohérence diagnostique interne propre à un réseau par le « biais d'adressage » ou alerte de méfiance : un cas adressé à un expert est déjà un sarcome potentiel, par opposition à un praticien non expert chez qui le cas sera dilué au sein de sa charge de travail habituelle (28). L'expert travaille ainsi dans la « zone de confort » établie grâce à la répétition de l'analyse de ce type de lésion. La valeur ajoutée de la répétition et de la concentration de certains actes diagnostiques par une équipe a d'ailleurs été rapportée par Middleton et al (102).

Enfin il est possible qu'une partie de ces demandes d'avis ne soient secondaires qu'à l'indisponibilité locale d'une technique particulière. En effet, certaines techniques ancillaires novatrices ne sont réalisées que dans certains centres experts régionaux ou nationaux.

#### b. Influence de la technique de prélèvement sur la discordance majeure.

L'objectif d'une biopsie osseuse est d'aboutir le plus rapidement possible à un diagnostic fiable en minimisant la morbidité du prélèvement, en limitant la contamination du trajet de biopsie et en évitant d'interférer avec les potentiels traitements à venir. Nous ne retrouvons pas de différence significative concernant le taux de discordance majeure relatif à la technique de prélèvement. Il y avait dans notre étude 403 biopsies chirurgicales, pour 96 (23,8%) d'entre elles il existait une discordance majeure, concernant les 383 microbiopsies 98 (25,6%) arrivaient à ce même résultat ( $p=0,329$ ). Nous concluons que la biopsie percutanée n'est pas inférieure à la biopsie chirurgicale quant au taux de discordance diagnostique.

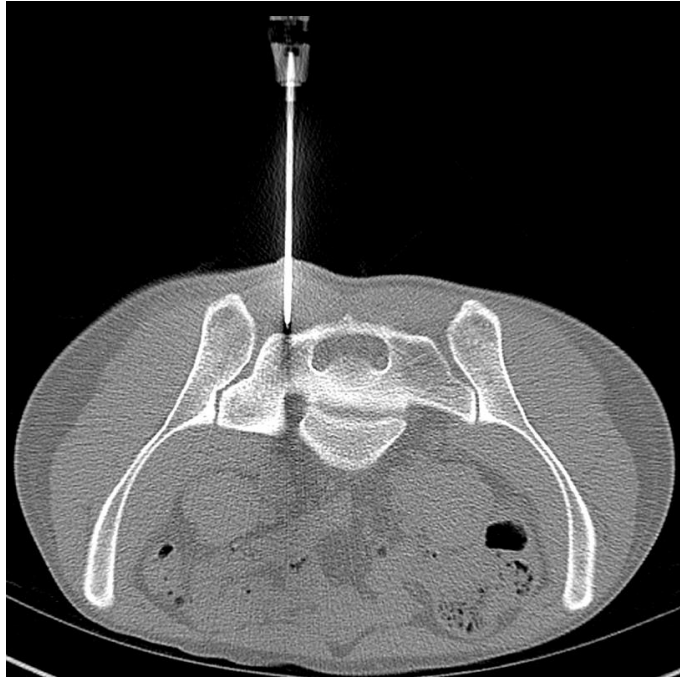


Figure 28. Biopsie sacrée percutanée guidée par tomodensitométrie. Case courtesy of Dr. Bruno Di Muzio, Radiopaedia.org, rID: 42152

Certains travaux recommandent la biopsie percutanée face à la biopsie chirurgicale pour les patients adultes (103) et pédiatriques (104). Errani et al. en 2013 ne recommandent la biopsie chirurgicale qu'après échec d'une première biopsie percutanée en raison du moindre coût, d'un taux de complication moindre (105–108) et d'un rendement diagnostique satisfaisant de la biopsie percutanée (65). Notre résultat est corroboré par des travaux récents prouvant la non infériorité de la biopsie percutanée (63,68,69), par rapport au gold standard chirurgical historique (59).

Par ailleurs la biopsie percutanée réalisée en radiologie interventionnelle a un intérêt logistique si le geste est réalisé sous anesthésie locale. Il n'y a alors pas lieu de prévoir une consultation d'anesthésie ni de réserver une place au bloc opératoire. L'organisation du geste est ainsi probablement plus rapide dans les centres où existent des équipes de radiologie interventionnelle formées. Dans ces structures, le recours à la biopsie percutanée est vraisemblablement plus fréquent. Notre analyse nationale ne permet pas d'évaluer ces disparités locales.

Il est important d'envisager que la localisation anatomique, la taille de la lésion et la disponibilité d'un plateau de radiologie interventionnelle influent sur la méthode de prélèvement choisie. Il existait au sein de notre cohorte une différence significative entre les modalités de prélèvements en fonction de l'histotype (annexe 5). Certains sous types histologiques faisaient moins fréquemment l'objet d'une biopsie chirurgicale, et inversement d'autre bénéficiaient d'une

microbiopsie de manière préférentielle. Il s'agit de biais de confusion importants. On ne peut conclure à l'existence d'un lien de cause à effet entre la technique de prélèvement et la discordance diagnostique. Dans notre étude, le critère de jugement principal était la discordance diagnostique majeure, et pas le rendement diagnostique de techniques de prélèvement rigoureusement comparées. Nous ne pouvons pas extrapoler de données concernant la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives de ces techniques. Nous ne pouvons pas non plus comparer la morbidité ou le coût de ces techniques. Néanmoins ce dernier biais est peut-être atténué par la taille des effectifs comparés. Aussi, nous n'observons pas de différence entre biopsie percutanée et biopsie chirurgicale que du point de vue de la discordance diagnostique finale.

### c. Facteurs cliniques et histologiques pertinents.

Nous observons dans notre cohorte une relation statistique significative entre l'existence d'une discordance majeure et l'âge des patients. Nous avons en effet retrouvé un âge médian à 46 (3-98) en cas de discordance majeure et un âge médian à 39 (2-92) ans en l'absence de discordance majeure ( $p = 0,002$ ). Nous expliquons ce résultat par la survenue plus tardive dans la vie des lésions cartilagineuses qui sont plus à risque de discordance diagnostique (83).

Pour les échantillons de sous types histologiques ayant un effectif supérieur à 10, les plus hauts taux de discordance majeure sont retrouvés pour les tumeurs cartilagineuses bénignes avec 85,2% (27 patients) et les tumeurs cartilagineuses intermédiaires avec 27% (100 patients) (histotypes RésOs). La difficulté diagnostique concernant ce type de lésions est bien connue dans la littérature et était attendue (71,72,76). L'hétérogénéité de ces tumeurs explique ces discordances, souvent ce n'est qu'à l'analyse d'une pièce opératoire que l'anatomopathologiste peut conclure sur l'agressivité de la lésion (77).



Figure 29. Scalping endostéal d'un chondrosarcome de haut grade tibial. Radiographie standard antéro postérieure à gauche et coupe IRM frontale de la même lésion en séquence T1 à droite.

Les caractéristiques iconographiques d'agressivité sont connues : taille supérieure à cinq centimètres, « scalloping » endostéal (figure 29), fracture pathologique, existence d'une matrice minéralisée évolutive ou involutive, extension dans les parties molles. Les caractéristiques de bénignité répondent en miroir point par point aux caractéristiques ci-dessus (70,72). L'importance de la discordance diagnostique pré opératoire concernant ces lésions cartilagineuses interroge sur la pertinence de la biopsie. Dans certaines situations, s'appuyer sur les seules caractéristiques iconographiques et cliniques suffirait à évaluer l'agressivité de la lésion. La biopsie n'aurait alors pour rôle que de confirmer ou d'infirmer la nature cartilagineuse quand un doute persiste. Cette attitude doit être discutée au cas par cas en RCP.

Nous avons retrouvé des localisations anatomiques plus pourvoyeuses de discordances que d'autres, avec ainsi 24 (32%) lésions thoraciques, 17 (33,3%) lésions rachidiennes et 36 (40,4%) lésions du crâne et du massif facial comparativement par exemple au pelvis avec 36 (20,4%) ou aux membres inférieurs avec 106 (21,5%) ( $p < 0,001$ ). Nous pouvons émettre plusieurs hypothèses pour expliquer ce phénomène.

Ces localisations anatomiques partagent le fait d'être au confluent de plusieurs spécialités chirurgicales. Crâne et massif facial peuvent être pris en charge par chirurgiens maxillo-faciaux (CMF), oto-rhino-laryngologues (ORL) et neurochirurgiens. La cage thoracique peut être l'objet

de l'attention des chirurgiens thoraciques, viscéraux ou orthopédistes. Le rachis est partagé par neurochirurgiens et orthopédistes. La multiplication des intervenants potentiels diminue l'expertise de chacun sur ces régions anatomiques, et complique d'autant les gestes de biopsie chirurgicales. De plus, si orthopédistes et viscéraux sont bien intégrés au fonctionnement du réseau, les autres spécialités chirurgicales sont moins représentées au sein des experts RésOs.

Le chirurgien orthopédiste généraliste n'a pas d'activité oncologique chirurgicale. A l'inverse pour les CMF, ORL et neurochirurgiens, il s'agit d'une part importante de leur activité. Les sarcomes osseux ont une prévalence très inférieure aux autres lésions cancéreuses qu'ils sont amenés à prendre en charge. Ces localisations ne représentent cumulées que 215 lésions soit 20% de notre effectif de tumeurs rares. Les praticiens sont donc moins familiers avec leurs spécificités. Enfin il existe des sous types histologiques plus fréquents dans ces localisations, il existe donc un biais de confusion potentiel sur le facteur causal de la discordance. Nous ne pouvons pas, de ce fait, conclure à un lien de cause à effet entre localisation anatomique et discordance majeure. Nous attribuons ces taux de discordances supérieurs à la méconnaissance de ces lésions par les chirurgiens, à leur mauvaise intégration aux réseaux sarcomes mais un biais de confusion lié aux sous types histologiques spécifiques de ces localisations peut troubler l'analyse de ces résultats.

Concernant la localisation tumorale au sein de l'os, nous observons là aussi une différence significative : 125 discordances majeures (18,1%) pour les lésions intra médullaires, 15 (28,8%) discordances majeures pour les lésions corticales, 19 (32,8%) discordances majeures pour les lésions de surface ( $p < 0,001$ ). Seuls certains sous types histologiques peuvent avoir un siège périoste ou cortical. Les lésions cartilagineuses sont ainsi surreprésentées pour ces localisations (annexe 6). Il existe donc un autre biais de confusion expliquant ces différences statistiques. Une analyse multivariée pourrait permettre de limiter les différents biais de confusion rapportés, et de réévaluer la discordance majeure concernant ces paramètres.

#### d. Analyse des modalités de variation diagnostique.

La précision diagnostique a été améliorée par les apports de l'immunohistochimie (51) et de la biologie moléculaire (27,52,53), des années 1980 à nos jours (54). Au sein de notre cohorte, seule la biologie moléculaire était significativement associée à un taux de discordance majeure supérieure avec 55 (30,7%) patients en situation de discordance majeure dans le groupe biologie moléculaire contre 201 (22,4%) patients aux diagnostics discordants dans le groupe où il n'a pas

été réalisé de biologie moléculaire ( $p=0,017$ ). Nous n'avons pas retrouvé d'association entre le recours à l'immunohistochimie et à la FISH, et le taux de discordance diagnostique à la différence des travaux de Thway et Fisher par exemple (27). Ceci pourrait s'expliquer par la nature différente de nos cohortes, celle de notre étude n'incluant que des lésions osseuses à l'inverse de la leur ne portant que sur des lésions des tissus mous.

| Entity                                                                       | Molecular alteration                                                                                                                                                          | Main differential diagnosis                                                                                                                             | Diagnostic value of detection of molecular alteration                                                                                 | Method of detection                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bone forming tumours                                                         |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                         |                                                                                                                                       |                                                                                                                   |
| Fibrous dysplasia                                                            | Activating missense mutations in <i>GNAS</i> : R201H, R201C, Q227L, rarely R201S, R201G, R201L.                                                                               | Low grade central osteosarcoma, fibro-osseous dysplasia, ossifying fibroma (jaw)                                                                        | Can be helpful in unusual cases, specific, low concentration of mutated cells can result in low sensitivity (23–100% reported)        | PCR with direct sequencing, pyrosequencing, mutation-specific restriction enzyme digest, peptide nucleic acid PCR |
| Low grade central osteosarcoma                                               | Ring chromosomes with <i>CDK4</i> and <i>MDM2</i> amplification                                                                                                               | Fibrous dysplasia, desmoplastic fibroma, fibrosarcoma                                                                                                   | Helpful in limited biopsy material, correlation with histology/radiology essential as <i>MDM2/CDK4</i> can be seen in other sarcomas, | FISH, IHC, quantitative PCR                                                                                       |
| Parosteal osteosarcoma                                                       | Ring chromosomes with <i>CDK4</i> and <i>MDM2</i> amplification                                                                                                               | Myositis ossificans, osteochondroma, bizarre parosteal osteochondromatous proliferation, fibrous dysplasia                                              | Helpful in limited biopsy material, correlation with histology/radiology essential as <i>MDM2/CDK4</i> can be seen in other sarcomas, | FISH, IHC, quantitative PCR                                                                                       |
| Cartilage forming tumours                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                         |                                                                                                                                       |                                                                                                                   |
| Enchondroma, Chondrosarcoma, periosteal chondroma, periosteal chondrosarcoma | Somatic <i>IDH1</i> and <i>IDH2</i> mutations present in 30%-90% of sporadic cases, mosaicism of postmeiotic mutations in Maffucci's and Ollier's disease in nearly all cases | Chondroblastic osteosarcoma, mesenchymal chondrosarcoma, chordoma, if soft tissue extension is present: periosteal osteosarcoma, parosteal osteosarcoma | Can be helpful on limited material, does not exclude chondrosarcoma if negative, does not differentiate between benign and malignant  | Various PCR-based methods                                                                                         |
| Dedifferentiated chondrosarcoma                                              | Somatic <i>IDH1</i> and <i>IDH2</i> mutations originating from underlying low grade chondrosarcoma                                                                            | Chondroblastic osteosarcoma, undifferentiated high grade sarcoma of bone, dedifferentiated chordoma                                                     | Particularly helpful in limited biopsy material, does not exclude chondrosarcoma if negative                                          | Various PCR-based methods                                                                                         |
| Mesenchymal chondrosarcoma                                                   | Rearrangement resulting in <i>HEY1-NCOA2</i> fusion transcripts                                                                                                               | Chondroblastic osteosarcoma, dedifferentiated chondrosarcoma, Ewing's sarcoma                                                                           | Particularly helpful in limited biopsy material, appears relatively specific and sensitive                                            | RT-PCR, FISH                                                                                                      |

Figure 30. Exemples de l'utilité diagnostique de la biologie moléculaire dans les tumeurs osseuses d'après Puls et al. 2014 (53).

Quand le matériel est peu abondant, la biologie moléculaire peut être déterminante pour distinguer les diagnostics différentiels non éliminés après analyse morphologique (53). On citera,

par exemple, l'amplification de MDM2 et CDK 4 dans l'ostéosarcome central de bas grade, qui permet de le différencier d'une lésion bénigne ou de malignité intermédiaire. Ou encore l'observation après PCR au sein des chondrosarcomes dédifférenciés de mutations somatiques d>IDH 1 et IDH 2 (figure 30).

L'impact de la biologie moléculaire pourrait être expliqué par les progrès continus réalisés dans l'analyse des anomalies génomiques propres à certains sarcomes. Cette technique peut être un outil discriminant en cas de difficulté à conclure après analyse morphologique. On estime ainsi que 50% des sarcomes présentent une anomalie spécifique permettant de les diagnostiquer (109). Les progrès dans l'identification de nouvelles anomalies génétiques spécifiques permettront peut-être dans les années à venir d'améliorer encore la finesse diagnostique histologique. Cet outil diagnostique pourrait participer aux variations secondaires à la relecture par un expert dans la mesure où certaines analyses ne sont réalisées que dans les centres nationaux comme l'institut Bergonié à Bordeaux par exemple.

La relecture par un expert est, dans notre série, la modalité de variation diagnostique la plus fréquente avec 204 (75%) occurrences pour 272 variations analysées, contre 38 variations (14%) issue de l'analyse de la pièce opératoire, 19 (7%) après discussion du dossier en réunion d'experts, et 11 (4%) après réalisation d'une nouvelle biopsie. Nous avons choisi de dichotomiser l'analyse de la variation en pré et post opératoire afin de ne pas surévaluer la valeur de l'analyse de la pièce pour le groupe de patients où il s'agit du seul prélèvement analysable. Nous concluons à l'image de différents travaux que le facteur déterminant dans la variation diagnostique est l'expertise du praticien procédant à l'analyse (91,102).

Les modalités de variation diagnostiques n'étaient pas réparties de manière homogène en fonction de l'origine du dossier interne ou externe au réseau. Pour les dossiers externes dans 89,2% des cas la variation est secondaire à une relecture. A l'inverse, en cas de prise en charge au sein de RésOs réseau la variation diagnostique est dans 69,4% issue à l'analyse de la pièce opératoire. Ainsi la réévaluation de l'avis de l'expert ne survient souvent qu'après l'apport d'un nouveau prélèvement à analyser.

Une limite potentielle que nous pouvons évoquer est l'évolutivité de certaines lésions entre le geste diagnostique et l'exérèse chirurgicale. Ces lésions gagneraient en agressivité et induiraient une variation diagnostique entre analyses pré et post opératoire. Cette hypothèse a été soulevée

par Lehnhardt et al. en 2007 (91). Du fait de la période d'inclusion brève de notre étude et du caractère incident de nos patients, ce biais est probablement mineur au sein de notre cohorte.

Plusieurs éléments doivent à notre sens être mis en avant à l'issue de cette discussion. Tout d'abord, que la méthodologie retenue influe grandement sur les taux de discordance observés au sein d'une population. Ensuite, que les progrès de la biologie moléculaire permettent d'affiner la précision diagnostique quand l'analyse morphologique atteint ses limites. Et enfin, qu'une partie de l'efficacité diagnostique des anatomopathologistes RésOs est secondaire à la confrontation en RCP des éléments cliniques et iconographiques à l'analyse histologique. C'est le caractère pluridisciplinaire de ces réunions qui fait leur efficience : de là découle celle du réseau.

## CONCLUSION

Notre étude montre au sein de RésOs un taux de discordance diagnostique de 23,9%, dominé par les tumeurs cartilagineuses, peu importe leur grade. Une prise en charge réalisée en centre expert limite de façon importante la discordance diagnostique avec un taux de 6,9%. Les microbiopsies ne sont pas à l'origine de d'avantage de discordances diagnostiques dans notre cohorte. La chirurgie et l'anatomopathologie ont pour point commun d'être des spécialités hautement opérateurs dépendantes (110), et l'expertise des praticiens du réseau est démontrée par nos résultats. Cette expertise est pour nous le facteur déterminant de la fiabilité diagnostique interne de RésOs. Les données colligées au sein de RésOs sont nombreuses et la qualité du recueil est bonne, leur exploitation par d'autres travaux permettra une amélioration continue de nos pratiques. Des travaux récents réalisés au sein des réseaux sarcomes français démontrent que la discussion des dossiers en RCP et la réalisation de la chirurgie en centre référent augmente la survie des patients (89,90). Il nous semble pertinent de recommander de la même façon que les patients soient adressés auprès d'une équipe multidisciplinaire RésOs dès la suspicion diagnostique de tumeur osseuse pour fiabiliser le processus diagnostique, première étape d'un traitement adapté.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Casali PG, Bielack S, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO–PaedCan–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct;29:iv79–95.
2. Wiltshaw E, McKinna JA, Harmer CL, Gowing N. Chemotherapy of sarcoma. *J R Soc Med*. 1982 Jun;75(6):385–7.
3. Malawer MM, Sugarbaker PH, editors. *Musculoskeletal Cancer Surgery: Treatment of Sarcomas and Allied Diseases* [Internet]. Springer Netherlands; 2001 [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9780792363941>
4. Coindre et al. J-M. Diagnostic des sarcomes : les principaux pièges. *Ann Pathol*. 2012 Nov;32(5):S96–7.
5. Martin SG, Shwartz M, Whalen BJ, D’Arpa D, Ljung GM, Thorne JH, et al. Impact of a Mandatory Second-Opinion Program on Medicaid Surgery Rates: *Med Care*. 1982 Jan;20(1):21–45.
6. McCarthy E, Lubin Finkel M, Ruchlin H. Second opinions on elective surgery: the Cornell/New York hospital study. *The Lancet*. 1981 Jun;317(8234):1352–4.
7. Gertman PM, Stackpole DA, Levenson DK, Manuel BM, Brennan RJ, Janko GM. Second Opinions for Elective Surgery: The Mandatory Medicaid Program in Massachusetts. *N Engl J Med*. 1980 May 22;302(21):1169–74.
8. Lindsey PA, Newhouse JP. The Cost and Value of Second Surgical Opinion Programs: A Critical Review of the Literature. *J Health Polit Policy Law*. 1990;15(3):543–70.
9. Graboyes TB. Results of a Second-Opinion Trial Among Patients Recommended for Coronary Angiography. *JAMA J Am Med Assoc*. 1992 Nov 11;268(18):2537.
10. Board WC of TE. *Soft Tissue and Bone Tumours - WHO Classification of Tumours*, 5th Edition. Vol. 3. 2020.
11. Raab et al. Patient Safety in Anatomic Pathology Measuring Discrepancy Frequencies and Causes. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;
12. Kronz JD, Westra WH, Epstein JI. Mandatory second opinion surgical pathology at a large referral hospital. *Cancer*. 1999;10.
13. Prescott RJ, Wells S, Bisset DL, Banerjee SS, Harris M. Audit of tumour histopathology reviewed by a regional oncology centre. *J Clin Pathol*. 1995 Mar;48(3):245–9.
14. Manion E, Cohen MB, Weydert J. Mandatory Second Opinion in Surgical Pathology

Referral Material: Clinical Consequences of Major Disagreements: *Am J Surg Pathol*. 2008 May;32(5):732–7.

15. Abt AB, Abt LG, Olt GJ. The effect of interinstitution anatomic pathology consultation on patient care. *Arch Pathol Lab Med*. 1995 Jun;119(6):514–7.
16. Bleiweiss IJ, Raptis G. Look Again: The Importance of Second Opinions in Breast Pathology. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 20;30(18):2175–6.
17. Kim et al. Pathology Panel for Lymphoma Clinical Studies: A Comprehensive Analysis of Cases Accumulated Since Its Inception2. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1982 Jan [cited 2020 Sep 29]; Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/68.1.43>
18. Matasar MJ, Shi W, Silberstien J, Lin O, Busam KJ, Teruya-Feldstein J, et al. Expert second-opinion pathology review of lymphoma in the era of the World Health Organization classification. *Ann Oncol*. 2012 Jan;23(1):159–66.
19. McGowan L, Norris HJ. The mistaken diagnosis of carcinoma of the ovary. *Surg Gynecol Obstet*. 1991 Sep;173(3):211–5.
20. Scott CB, Nelson JS, Farnan NC, Curran WJ, Murray KJ, Fischbach AJ, et al. Central pathology review in clinical trials for patients with malignant glioma. A report of radiation therapy oncology group 83-02. *Cancer*. 1995;76(2):307–13.
21. Boiko PE, Piepkorn MW. Reliability Of Skin Biopsy Pathology. *J Am Board Fam Pract*. 1994 Sep 1;7(5):371–4.
22. Bruner JM, Inouye L, Fuller GN, Langford LA. Diagnostic discrepancies and their clinical impact in a neuropathology referral practice. *Cancer*. 1997 Feb 15;79(4):796–803.
23. Presant CA, Russell WO, Alexander RW, Fu YS. Soft-tissue and bone sarcoma histopathology peer review: the frequency of disagreement in diagnosis and the need for second pathology opinions. The Southeastern Cancer Study Group experience. *J Clin Oncol*. 1986 Nov;4(11):1658–61.
24. Shiraki M, Enterline HT, Brooks JJ, Cooper NS, Hirschl S, Roth JA, et al. Pathologic analysis of advanced adult soft tissue sarcomas, bone sarcomas, and mesotheliomas. The eastern cooperative oncology group (ECOG) experience. *Cancer*. 1989;64(2):484–90.
25. Lurkin A, Ducimetière F, Vince DR, Decouvelaere A-V, Cellier D, Gilly FN, et al. Epidemiological evaluation of concordance between initial diagnosis and central pathology review in a comprehensive and prospective series of sarcoma patients in the Rhone-Alpes region. *BMC Cancer*. 2010 Apr 19;10:150.
26. Alvegård TA, Berg NO. Histopathology peer review of high-grade soft tissue sarcoma:

- the Scandinavian Sarcoma Group experience. *J Clin Oncol*. 1989 Dec;7(12):1845–51.
27. Thway K, Wang J, Mubako T, Fisher C. Histopathological Diagnostic Discrepancies in Soft Tissue Tumours Referred to a Specialist Centre: Reassessment in the Era of Ancillary Molecular Diagnosis. *Sarcoma* [Internet]. 2014 [cited 2020 Feb 28];2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4138733/>
  28. Thway K, Fisher C. Histopathological Diagnostic Discrepancies in Soft Tissue Tumours Referred to a Specialist Centre. *Sarcoma* [Internet]. 2009 [cited 2020 Mar 3];2009. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2688650/>
  29. 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*. 2012 Sep;23(9):2442–9.
  30. Perrier et al. The cost-saving effect of centralized histological reviews with soft tissue and visceral sarcomas, GIST, and desmoid tumors: The experiences of the pathologists of the French Sarcoma Group. *PLoS ONE* [Internet]. 2018 [cited 2020 Feb 28]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5886412/>
  31. Nascimento AG, Oliveira AM. Grading in soft tissue tumors: principles and problems. *Skeletal Radiol*. 2001 Oct 1;30(10):543–59.
  32. Graadt van Roggen JF. The histopathological grading of soft tissue tumours: current concepts. *Curr Diagn Pathol*. 2001 Mar;7(1):1–7.
  33. Enneking, William F S. A System for the Surgical Staging of Musculoskeletal Sarcoma. *Clin Orthop*. 1980;(153):15.
  34. Chibon F, Lagarde P, Salas S, Pérot G, Brouste V, Tirode F, et al. Validated prediction of clinical outcome in sarcomas and multiple types of cancer on the basis of a gene expression signature related to genome complexity. *Nat Med*. 2010 Jul;16(7):781–7.
  35. Wright JR. Albert C. Broders, tumor grading, and the origin of the long road to personalized cancer care. *Cancer Med*. 2020 Jul;9(13):4490–4.
  36. Broders AC. SQUAMOUS-CELL EPITHELIOMA OF THE SKIN A STUDY OF 256 CASES: *Ann Surg*. 1921 Feb;73(2):141–60.
  37. Broders AC. Epithelioma of the Genito-Urinary Organs. *Ann Surg*. 1922 May;75(5):574–604.
  38. Hansemann D. Ueber asymmetrische Zelltheilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung. *Arch Für Pathol Anat Physiol Für Klin Med*. 1890 Feb;119(2):299–326.
  39. Pritchard DJ. Fibrosarcoma - A clinicopathologic and statistical study of 199 tumors of the soft tissues of the extremities and trunk fibrosarcoma. *Cancer*. 1974;

40. WHO Classification of Tumours [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: <https://whobluebooks.iarc.fr/about/history.php>
41. WHO Classification of Tumours [Internet]. 1981 [cited 2020 Aug 27]. Available from: <https://whobluebooks.iarc.fr/about/history.php>
42. Suit HD, Russell WO, Martin RG. Sarcoma of soft tissue: Clinical and histopathologic parameters and response to treatment. *Cancer*. 1975;35(5):1478–83.
43. Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The Epidemiology of Sarcoma. *Clin Sarcoma Res*. 2012 Oct 4;2:14.
44. Costa J, Wesley RA, Glatstein E, Rosenberg SA. The grading of soft tissue sarcomas results of a clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases. *Cancer*. 1984;53(3):530–41.
45. Coindre JM, Trojani M, Contesso G, David M, Rouesse J, Bui NB, et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer*. 1986 Jul 15;58(2):306–9.
46. Coindre JM, Nguyen BB, Bonichon F, de Mascarel I, Trojani M. Histopathologic grading in spindle cell soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1988 Jun 1;61(11):2305–9.
47. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1997 Jan;15(1):350–62.
48. Aurias A, Rimbaut C, Buffe D, Zucker J-M, Mazabraud A. Translocation involving chromosome 22 in Ewing's Sarcoma. A cytogenetic study of four fresh tumors. *Cancer Genet Cytogenet*. 1984 May;12(1):21–5.
49. Chromosomal Translocations in Ewing's Sarcoma. *N Engl J Med*. 1983 Aug 25;309(8):496–8.
50. Pierron G, Tirode F, Lucchesi C, Reynaud S, Ballet S, Cohen-Gogo S, et al. A new subtype of bone sarcoma defined by BCOR-CCNB3 gene fusion. *Nat Genet*. 2012 Apr;44(4):461–6.
51. Coindre JM, Tanguy F, Merlió JP, De Mascarel I, De Mascarel A, Trojani M. The Value of Immunohistological Techniques in Undifferentiated Cancers. *Tumori J*. 1986 Dec;72(6):539–44.
52. Neuville A, Ranchère-Vince D, Dei Tos AP, Cristina Montesco M, Hostein I, Toffolatti L, et al. Impact of Molecular Analysis on the Final Sarcoma Diagnosis: A Study on 763 Cases Collected During a European Epidemiological Study. *Am J Surg Pathol*. 2013 Aug;37(8):1259–68.

53. Puls F, Niblett AJ, Mangham DC. Molecular pathology of bone tumours: diagnostic implications. *Histopathology*. 2014 Mar;64(4):461–76.
54. Schaefer I-M, Hornick JL. Diagnostic Immunohistochemistry for Soft Tissue and Bone Tumors: An Update. *Adv Anat Pathol*. 2018 Nov;25(6):400–12.
55. Plant J, Cannon S. Diagnostic work up and recognition of primary bone tumours: a review. *EFORT Open Rev*. 2016 Jun 8;1(6):247–53.
56. Andritsch E, Beishon M, Bielack S, Bonvalot S, Casali P, Crul M, et al. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Soft Tissue Sarcoma in Adults and Bone Sarcoma. A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Feb;110:94–105.
57. Kasper B, Lecointe-Artzner E, Wait S, Boldon S, Wilson R, Gronchi A, et al. Working to improve the management of sarcoma patients across Europe: a policy checklist. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 Apr 16 [cited 2020 Mar 4];18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5902948/>
58. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors. *JBJS*. 1982 Oct;64(8):1121–1127.
59. Mankin et al. The Hazard of Biopsy, Revisited. *JBJS*. 1996;
60. Remembering Dr. Henry J. Mankin [Internet]. Massachusetts General Hospital. [cited 2020 Oct 8]. Available from: <https://www.massgeneral.org/orthopaedics/news/news-remembering-dr-mankin>
61. Garcia JG, Marques DS, Viola DCM, Petrilli M de T, Alves MT de S, Jesus-Garcia Filho R. Biopsy Path Contamination in Primary Bone Sarcomas. *Rev Bras Ortop*. 2019 Feb;54(1):33–6.
62. Bickels J, Jelinek JS, Shmookler BM, Neff RS, Malawer MM. Biopsy of musculoskeletal tumors. Current concepts. *Clin Orthop*. 1999 Nov;(368):212–9.
63. Welker JA, Henshaw RM, Jelinek J, Shmookler BM, Malawer MM. The percutaneous needle biopsy is safe and recommended in the diagnosis of musculoskeletal masses. *Cancer*. 2000 Dec 15;89(12):2677–86.
64. Kubo T, Furuta T, Johan MP, Sakuda T, Ochi M, Adachi N. A meta-analysis supports core needle biopsy by radiologists for better histological diagnosis in soft tissue and bone sarcomas. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Jul 20 [cited 2020 Mar 15];97(29). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6086481/>
65. Errani C, Traina F, Perna F, Calamelli C, Faldini C. Current Concepts in the Biopsy of Musculoskeletal Tumors. *Sci World J*. 2013;2013:1–7.
66. Traina F, Errani C, Toscano A, Pungetti C, Fabbri D, Mazzotti A, et al. Current concepts in the biopsy of musculoskeletal tumors. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 Jan 7;97(1):e7.

67. Rosenberg A. Bone Sarcoma Pathology: Diagnostic Approach for Optimal Therapy. Am Soc Clin Oncol Educ Book [Internet]. 2018 Oct 29 [cited 2020 Mar 15]; Available from: [https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/EDBK\\_174697](https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/EDBK_174697)
68. Pohlig F, Kirchhoff C, Lenze U, Schauwecker J, Burgkart R, Rechl H, et al. Percutaneous core needle biopsy versus open biopsy in diagnostics of bone and soft tissue sarcoma: a retrospective study. Eur J Med Res. 2012 Nov 1;17(1):29.
69. Taupin T, Decouvelaere A-V, Vaz G, Thiesse P. Accuracy of core needle biopsy for the diagnosis of osteosarcoma: A retrospective analysis of 73 patients. Diagn Interv Imaging. 2016 Mar 1;97(3):327–31.
70. Afonso P, Isaac A, Villagrán J. Chondroid Tumors as Incidental Findings and Differential Diagnosis between Enchondromas and Low-grade Chondrosarcomas. Semin Musculoskelet Radiol. 2019 Feb;23(01):003–18.
71. Ferrer-Santacreu EM, Ortiz-Cruz EJ, González-López JM, Pérez Fernández E. Enchondroma versus Low-Grade Chondrosarcoma in Appendicular Skeleton: Clinical and Radiological Criteria. J Oncol [Internet]. 2012 [cited 2020 Sep 29];2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3346996/>
72. Murphey MD, Flemming DJ, Boyea SR, Bojescul JA, Sweet DE, Temple HT. Enchondroma versus chondrosarcoma in the appendicular skeleton: differentiating features. RadioGraphics. 1998 Sep;18(5):1213–37.
73. Zamora T, Urrutia J, Schweitzer D, Amenabar PP, Botello E. Do Orthopaedic Oncologists Agree on the Diagnosis and Treatment of Cartilage Tumors of the Appendicular Skeleton? Clin Orthop Relat Res. 2017 Sep 1;475(9):2176–86.
74. Eefting D, Schrage YM, Geirnaerdt MJA, Le Cessie S, Taminiau AHM, Bovée JVMG, et al. Assessment of Interobserver Variability and Histologic Parameters to Improve Reliability in Classification and Grading of Central Cartilaginous Tumors: Am J Surg Pathol. 2009 Jan;33(1):50–7.
75. Deckers C, Schreuder BHW, Hannink G, de Rooy JWJ, van der Geest ICM. Radiologic follow-up of untreated enchondroma and atypical cartilaginous tumors in the long bones. J Surg Oncol. 2016 Dec 15;114(8):987–91.
76. the Skeletal Lesions Interobserver Correlation among Expert Diagnosticians (SLICED) Study Group. Reliability of Histopathologic and Radiologic Grading of Cartilaginous Neoplasms in Long Bones: J Bone Jt Surg. 2007 Oct;89(10):2113–23.
77. Masson E. Chondrosarcomes osseux [Internet]. EM-Consulte. [cited 2020 Oct 5]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/840063/chondrosarcomes-osseux>

78. Mangham DC, Athanasou NA. Guidelines for histopathological specimen examination and diagnostic reporting of primary bone tumours. *Clin Sarcoma Res.* 2011 Jul 25;1:6.
79. Alvegård T, Hall KS, Bauer H, Rydholm A. The Scandinavian Sarcoma Group: 30 years' experience. *Acta Orthop.* 2009 Jan;80(sup334):1–104.
80. Angervall L, Kindblom LG, Rydholm A, Stener B. The diagnosis and prognosis of soft tissue tumors. *Semin Diagn Pathol.* 1986 Nov;3(4):240–58.
81. Arbiser ZK, Folpe AL, Weiss SW. Consultative (Expert) Second Opinions in Soft Tissue Pathology: Analysis of Problem-Prone Diagnostic Situations. *Am J Clin Pathol.* 2001 Oct;116(4):473–6.
82. Fletcher CDM. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. *Histopathology.* 2006 Jan;48(1):3–12.
83. Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, Decouvelaere A-V, Péoc'h M, Istier L, et al. Incidence of Sarcoma Histotypes and Molecular Subtypes in a Prospective Epidemiological Study with Central Pathology Review and Molecular Testing. Najbauer J, editor. *PLoS ONE.* 2011 Aug 3;6(8):e20294.
84. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirilaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: Report from the RARECARE project. *Eur J Cancer.* 2013 Feb;49(3):684–95.
85. Hauben EI, Hogendoorn PCW. Epidemiology of primary bone tumors and economical aspects of bone metastases. In: *Bone Cancer* [Internet]. Elsevier; 2015 [cited 2020 Mar 3]. p. 5–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124167216000017>
86. Valery PC, Laversanne M, Bray F. Bone cancer incidence by morphological subtype: a global assessment. *Cancer Causes Control.* 2015 Aug;26(8):1127–39.
87. RRePS - Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes des tissus mous et des viscères [Internet]. [cited 2020 Sep 22]. Available from: <https://rreps.sarcomabcb.org/>
88. Les Réseaux “Netsarc” et “Resos” | Info Sarcomes [Internet]. [cited 2020 Sep 22]. Available from: <http://www.infosarcomes.org/les-reseaux-netsarc-et-resos>
89. 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.* 2019 Jul;30(7):1143–53.
90. 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.* 2017 Nov;28(11):2852–9.
91. Lehnhardt M, Daigeler A, Hauser J, Puls A, Soimaru C, Kuhnen C, et al. The value of

- expert second opinion in diagnosis of soft tissue sarcomas. *J Surg Oncol*. 2008 Jan 1;97(1):40–3.
92. Heudel PE, Cousin P, Lurkin A, Cropet C, Ducimetiere F, Collard O, et al. Territorial inequalities in management and conformity to clinical guidelines for sarcoma patients: an exhaustive population-based cohort analysis in the Rhône-Alpes region. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Aug 10 [cited 2020 Feb 28]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10147-013-0601-2>
  93. Hoekstra HJ, Haas RLM, Verhoef C, Suurmeijer AJH, van Rijswijk CSP, Bongers BGH, et al. Adherence to Guidelines for Adult (Non-GIST) Soft Tissue Sarcoma in the Netherlands: A Plea for Dedicated Sarcoma Centers. *Ann Surg Oncol*. 2017 Oct;24(11):3279–88.
  94. Martin-Broto J, Hindi N, Cruz J, Martinez-Trufero J, Valverde C, De Sande LM, et al. Relevance of Reference Centers in Sarcoma Care and Quality Item Evaluation: Results from the Prospective Registry of the Spanish Group for Research in Sarcoma (GEIS). *The Oncologist* [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Feb 28];24(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1634/theoncologist.2018-0121>
  95. Keung EZ, Chiang Y-J, Cormier JN, Torres KE, Hunt KK, Feig BW, et al. Treatment at Low Volume Hospitals is Associated with Reduced Short- and Long-Term Outcomes for Patients with Retroperitoneal Sarcoma. *Cancer*. 2018 Dec 1;124(23):4495–503.
  96. Abarca T, Gao Y, Monga V, Tanas MR, Milhem MM, Miller BJ. Improved Survival for Extremity Soft Tissue Sarcoma Treated in High-Volume Facilities. *J Surg Oncol*. 2018 Jun;117(7):1479–86.
  97. Observatoire des risques médicaux - Oniam [Internet]. [cited 2020 Oct 8]. Available from: <https://www.oniam.fr/indemnisation-accidents-medicaux/observatoire-des-risques-medicaux>
  98. Greenwood-Lee J, Jewett L, Woodhouse L, Marshall DA. A categorisation of problems and solutions to improve patient referrals from primary to specialty care. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2018 Dec 20 [cited 2020 Oct 8];18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302393/>
  99. Ghaznavi F, Evans A, Madabhushi A, Feldman M. Digital Imaging in Pathology: Whole-Slide Imaging and Beyond. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2013 Jan 24;8(1):331–59.
  100. Lapeyrere N, Parrens M, Coindre J-M, Soubeyran I, de Mascarel A, Merlio J-P, et al. Impacts des avis diagnostiques de cancérologie en Aquitaine. Étude quantitative, qualitative et médicoéconomique rétrospective sur une année. *Ann Pathol*. 2008 Dec;28(6):478–85.
  101. Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes des Tissus Mous et des Viscères (RRePS-TMV) | Info Sarcomes [Internet]. [cited 2020 Oct 8]. Available from: <http://www.infosarcomes.org/reseau-de-reference-en-pathologie-des-sarcomes-des-tissus-mous->

102. Middleton LP, Feeley TW, Albright HW, Walters R, Hamilton SH. Second-Opinion Pathologic Review Is a Patient Safety Mechanism That Helps Reduce Error and Decrease Waste. *J Oncol Pract*. 2014 Jul;10(4):275–80.
103. Rimondi E, Rossi G, Bartalena T, Ciminari R, Alberghini M, Ruggieri P, et al. Percutaneous CT-guided biopsy of the musculoskeletal system: Results of 2027 cases. *Eur J Radiol*. 2011 Jan;77(1):34–42.
104. Ceraulo A, Ouziel A, Lavergne E, Perrier L, Decouvelaere A-V, Chotel F, et al. Percutaneous guided biopsy for diagnosing suspected primary malignant bone tumors in pediatric patients: a safe, accurate, and cost-saving procedure. *Pediatr Radiol*. 2017 Feb;47(2):235–44.
105. Huang AJ, Halpern EF, Rosenthal DI. Incidence of delayed complications following percutaneous CT-guided biopsy of bone and soft tissue lesions of the spine and extremities: A 2-year prospective study and analysis of risk factors. *Skeletal Radiol*. 2013 Jan;42(1):61–8.
106. Maciel MJS, Tyng CJ, Barbosa PNVP, Bitencourt AGV, Matushita Junior JPK, Zurstrassen CE, et al. Computed tomography-guided percutaneous biopsy of bone lesions: rate of diagnostic success and complications. *Radiol Bras*. 2014;47(5):269–74.
107. Adams SC, Potter BK, Pitcher DJ, Temple HT. Office-based Core Needle Biopsy of Bone and Soft Tissue Malignancies: An Accurate Alternative to Open Biopsy with Infrequent Complications. *Clin Orthop*. 2010 Oct;468(10):2774–80.
108. Monfardini L, Preda L, Aurilio G, Rizzo S, Bagnardi V, Renne G, et al. Ct-guided bone biopsy in cancer patients with suspected bone metastases: retrospective review of 308 procedures. *Radiol Med (Torino)*. 2014 Nov;119(11):852–60.
109. Lazar AJF, Trent JC, Lev D. Sarcoma molecular testing: Diagnosis and prognosis. *Curr Oncol Rep*. 2007 Jul;9(4):309–15.
110. Foucar E. Error in Anatomic Pathology. *Pathol Patterns Rev*. 2001 Dec 1;116(suppl\_1):S34–46.

## ANNEXES

| Type histologique                                        | Score de différenciation |
|----------------------------------------------------------|--------------------------|
| Fibrosarcome bien différencié                            | 1                        |
| Fibrosarcome conventionnel                               | 2                        |
| Fibrosarcome peu différencié                             | 3                        |
| Histiocytofibrome malin myxoïde                          | 2                        |
| Histiocytofibrome malin storiforme pléomorphe typique    | 2                        |
| Histiocytofibrome malin, autres types                    | 3                        |
| Liposarcome bien différencié                             | 1                        |
| Liposarcome myxoïde                                      | 2                        |
| Liposarcome à cellules rondes                            | 3                        |
| Liposarcome pléomorphe                                   | 3                        |
| Liposarcome dédifférencié                                | 3                        |
| Léiomyosarcome bien différencié                          | 1                        |
| Léiomyosarcome conventionnel                             | 2                        |
| Léiomysarcome, autres types                              | 3                        |
| Rhabdomyosarcome embryonnaire, alvéolaire, pléomorphe    | 3                        |
| Angiosarcome bien différencié/conventionnel              | 2                        |
| Angiosarcome, autres types                               | 3                        |
| Hémangiopéricytome malin bien différencié                | 2                        |
| Hémangiopéricytome malin, autres types                   | 3                        |
| Schwannome malin bien différencié ("neurofibrome malin") | 1                        |
| Schwannome malin conventionnel                           | 2                        |
| Schwannome malin peu différencié                         | 3                        |
| Schwannome malin épithélioïde                            | 3                        |
| Tumeur Triton maligne                                    | 3                        |
| Synovialosarcome                                         | 3                        |
| Ostéosarcome extra-osseux                                | 3                        |
| Sarcome d'Ewing/neuroépithéliome                         | 3                        |
| Sarcome à cellules claires                               | 3                        |
| Sarcome épithélioïde                                     | 3                        |
| Sarcome alvéolaire des parties molles                    | 3                        |
| Tumeur rhabdoïde maligne                                 | 3                        |
| Sarcomes indifférenciés                                  | 3                        |

Annexe 1. Score de différenciation suivant le type histologique dans le système de grading de la FNCLCC.

ECOG Histologic Grading System for Soft  
Tissue Sarcomas

---

- A. Sarcomas that can be recognized as Grade 1 by histologic type or subtype:
  - Liposarcoma—myxoid and well-differentiated types.
  - Dermatofibrosarcoma protuberans.
- B. Sarcomas that can be recognized as Grade 3 by histologic type or subtype:
  - Rhabdomyosarcomas of various types (embryonal, alveolar, pleomorphic, and mixed types).
  - Malignant Triton tumor.
  - Osteosarcoma.
  - Extraskeletal Ewing's sarcoma.
  - Alveolar soft part sarcoma.
  - Mesenchymal chondrosarcoma.
  - Pleomorphic liposarcoma.
  - Malignant mesothelioma.
- C. Sarcomas that can be recognized as Grade 2 based upon histologic typing or subtyping:
  - Myxoid malignant fibrous histiocytoma.
- D. Sarcomas that show marked variations in behavior and can be classified as Grade 1, 2, or 3 based upon a composite of histopathologic parameters:
  - Leiomyosarcoma.
  - Hemangiopericytoma.
  - Chondrosarcoma.
  - Malignant schwannoma.
- E. Sarcomas that show moderate variations in behavior and can be classified as Grade 2 or 3 based upon a composite of histopathologic parameters:
  - Round cell liposarcoma.
  - Malignant granular cell tumor.
  - Fibrosarcoma.
  - Malignant fibrous histiocytoma and malignant giant cell tumor.
  - Epithelioid sarcoma.
  - Clear cell sarcoma.
  - Epithelioid malignant schwannoma.
  - Angiosarcoma.
  - Kaposi's sarcoma.
  - Synovial sarcoma.
- F. Sarcomas that show moderate variations in behavior and can be classified as Grade 1 or 2 based upon a composite of histologic parameters:
  - Myxoid chondrosarcoma.
- G. Sarcomas that are difficult to grade because most parts are of low grade histologically, but there are focal high grade areas:
  - Well-differentiated liposarcoma with focal areas of dedifferentiation.
  - Well-differentiated chondrosarcoma with focal areas of dedifferentiation.

---

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Annexe 2. Système de grading selon l'ECOG.

## Diagnostics possibles RésOs

| Histotypes ou sous famille                                       | Diagnostic                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tumeurs chondrogéniques bénignes</b>                          | chondromatose synovial<br>chondrome<br>enchondrome<br>ostéochondrome                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Tumeurs fibro-histocytaire bénignes</b>                       | fibrome non ossifiant<br>granulome central à cellules géantes de la mâchoire<br>granulome réparateur à cellules géantes<br>histiocytofibrome                                                                                                                             |
| <b>Lésion bénigne</b>                                            | Lésions bénignes                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Tumeur notochordale bénigne</b>                               | tumeur notochordale bénigne                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Tumeur ostéogénique bénigne</b>                               | ostéome ostéoïde                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Tumeurs péricyiques bénignes</b>                              | myofibrome / myofibromatose                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Tumeurs bénignes du muscle squelettique</b>                   | autre lésion bénigne                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Tumeurs bénignes de différenciation incertaine</b>            | dysplasie fibreuse<br>dysplasie ostéofibreuse<br>kyste essentiel des os                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Tumeurs vasculaires bénignes</b>                              | hémangiome<br>hémangiome épithélioïde                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Chondrosarcomes</b>                                           | chondrosarcome à cellules claires<br>chondrosarcome conventionnel<br>chondrosarcome conventionnel central<br>chondrosarcome conventionnel périphérique<br>chondrosarcome dédifférencié<br>chondrosarcome mésenchymateux<br>chondrosarcome périosté<br>chondrosarcome SAI |
| <b>Tumeurs chondrogéniques intermédiaires</b>                    | chondroblastome<br>fibrome chondromyxoïde<br>tumeur cartilagineuse atypique/chondrosarcome grade 1<br>tumeur cartilagineuse de pronostic incertain                                                                                                                       |
| <b>Tumeurs intermédiaires fibroblastiques/myofibroblastiques</b> | fibrome desmoplastique des os<br>tumeur fibreuse solitaire<br>tumeur ostéofibreuse de l'os SAI                                                                                                                                                                           |
| <b>Tumeurs fibro-histocytiques bénignes</b>                      | suspicion de tumeur à cellules géantes de l'os<br>tumeur à cellules géantes des os<br>tumeur à cellules géantes des os maligne/dédifférenciée<br>tumeur osseuse riche en cellules géantes SAI                                                                            |
| <b>Tumeurs ostéogéniques intermédiaires</b>                      | ostéoblastome                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Tumeurs intermédiaires de différenciation incertaine</b>      | histiocytose langerhansienne<br>kyste anévrisimal<br>myoépithéliome                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Tumeurs vasculaires intermédiaires</b>                        | hémangioendothéliome pseudomyogénique<br>tumeurs vasculaires intermédiaires                                                                                                                                                                                              |
| <b>Leiomyosarcomes</b>                                           | leiomyosarcome<br>leiomyosarcome différencié<br>sarcome peu différencié avec phénotype musculaire lisse incomplet                                                                                                                                                        |

|                                           |                                                            |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Liposarcomes</b>                       | liposarcome dédifférencié                                  |
| <b>Tumeur maligne non mésenchymateuse</b> | autre tumeur maligne non sarcomateuse                      |
|                                           | carcinome                                                  |
|                                           | lymphome                                                   |
|                                           | cal                                                        |
| <b>Pseudotumeur osseuse</b>               | lésion de Nora                                             |
|                                           | lésion fibro-osseuse post-traumatique                      |
|                                           | pseudogoutte tophacée avec métaplasie cartilagineuse       |
| <b>Ostéosarcomes</b>                      | ostéosarcome                                               |
|                                           | ostéosarcome conventionnel                                 |
|                                           | ostéosarcome de bas grade de type central                  |
|                                           | ostéosarcome de bas grade de type central dédifférencié    |
|                                           | ostéosarcome de haut grade de surface                      |
|                                           | ostéosarcome ostéoblastome-like                            |
|                                           | ostéosarcome parostéal                                     |
|                                           | ostéosarcome parostéal dédifférencié                       |
|                                           | ostéosarcome périosté                                      |
|                                           | ostéosarcome SAI                                           |
|                                           | ostéosarcome télangiectasique                              |
| <b>Autres diagnostics</b>                 | Autres diagnostics                                         |
|                                           | Diagnostic non précisé                                     |
|                                           | tumeur maligne indifférenciée                              |
| <b>Autres sarcomes</b>                    | adamantinome                                               |
|                                           | autre sarcome / sarcome SAI                                |
|                                           | chordome                                                   |
|                                           | chordome dédifférencié                                     |
|                                           | angiosarcome                                               |
|                                           | fibrosarcome type adulte                                   |
|                                           | hémangioendothéliome épithélioïde                          |
|                                           | sarcome BCOR-CCNB3                                         |
|                                           | sarcome d'Ewing                                            |
|                                           | sarcomes divers                                            |
| <b>Rhabdomyosarcomes</b>                  | rhabdomyosarcome à cellules fusiformes                     |
|                                           | rhabdomyosarcome à cellules fusiformes de l'adulte         |
|                                           | rhabdomyosarcome embryonnaire - type à cellules fusiformes |
|                                           | rhabdomyosarcome pléomorphe                                |
|                                           | rhabdomyosarcome SAI                                       |
| <b>Sarcomes</b>                           | Sarcome                                                    |
| <b>Suspicion de sarcome</b>               | Suspicion de sarcome                                       |
| <b>Synoviosarcome</b>                     | synoviosarcome monophasique                                |
| <b>Tumeurs de malignité intermédiaire</b> | tumeurs de malignité intermédiaire                         |
| <b>Sarcome indifférencié</b>              | sarcome épithélioïde undifférencié                         |
|                                           | sarcome peu différencié à cellules fusiformes              |
|                                           | sarcome peu différencié à cellules rondes                  |
|                                           | sarcome peu différencié SAI                                |

Annexe 3. Liste des diagnostics potentiels selon RésOS

| Type de prélèvement<br>biopsique | Total, n   | Origine du cas     |                    | p     |
|----------------------------------|------------|--------------------|--------------------|-------|
|                                  |            | Centre RésOS       | Hors centre RésOs  |       |
| Biopsie chirurgicale, n (%)      | 403        | 267 (66,3%)        | 136 (33,7%)        | 0,269 |
| Microbiopsie, n (%)              | 383        | 247 (64,5%)        | 136 (35,5%)        |       |
| <b>Total, n (%)</b>              | <b>786</b> | <b>514 (65,4%)</b> | <b>272 (34,6%)</b> |       |

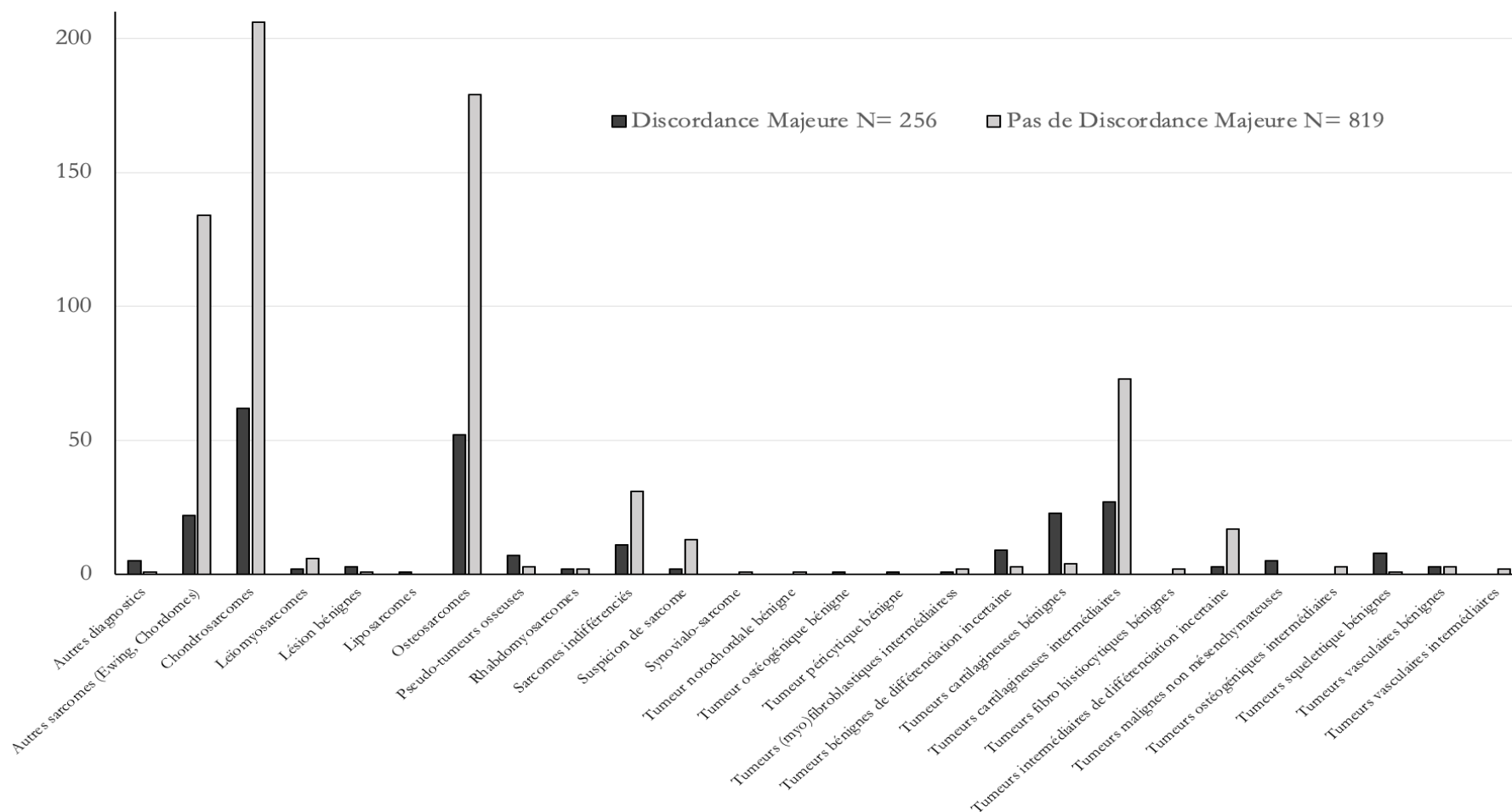
Annexe 4. Technique de prélèvement en fonction de l'origine de ce dernier.

|                           | Biopsie chirurgicale | Microbiopsie       | P<br>0,003 |
|---------------------------|----------------------|--------------------|------------|
| T. Chondrogéniques B.     | 9 (50%)              | 9 (50%)            |            |
| T. Chondrogéniques I.     | 24 (51,1%)           | 23 (48,9%)         |            |
| Chondrosarcomes           | 65 (43,3%)           | 85 (56,7%)         |            |
| Ostéosarcomes             | 131 (64,2%)          | 73 (35,8%)         |            |
| Ewing et autres           | 38 (43,2%)           | 50 (56,80%)        |            |
| T. Ostéoclastiques        | 60 (50,4%)           | 59 (49,6%)         |            |
| Autres diagnostic         | 14 (45,2%)           | 17 (54,8%)         |            |
| Autres T. Osseuses        | 42 (54,5%)           | 35 (45,5%)         |            |
| T. Notochordales          | 12 (36,4%)           | 21 (63,6%)         |            |
| T. Ostéogéniques B. et I. | 3 (75%)              | 1 (25%)            |            |
| T. Vasculaires de l'os    | 5 (33,3%)            | 10 (66,7%)         |            |
| <b>Total</b>              | <b>403 (51,3%)</b>   | <b>383 (48,7%)</b> |            |

Annexe 5. Histotypes OMS modifiés en fonction du type de prélèvement.

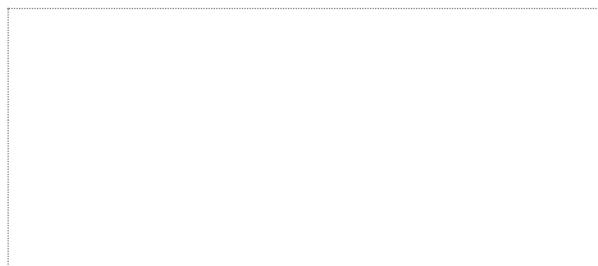
|                           | Corticale        | Intramédullaire    | Surface        | Total      | p<br><0,001 |
|---------------------------|------------------|--------------------|----------------|------------|-------------|
| T. Chondrogéniques B.     | 1 (4%)           | 17 (68%)           | 7 (28%)        | 25         |             |
| T. Chondrogéniques I.     | 4 (5,3%)         | 69 (90,8%)         | 3 (3,9%)       | 76         |             |
| Chondrosarcomes           | 10 (5%)          | 165 (82,9%)        | 24 (12,1%)     | 199        |             |
| Ostéosarcomes             | 11 (5,9%)        | 163 (86,7%)        | 14 (7,4%)      | 188        |             |
| Ewing et autres           | 4 (5,6%)         | 64 (90,1%)         | 3 (4,2%)       | 71         |             |
| T. Ostéoclastiques        | 7 (5,2%)         | 127 (94,1%)        | 1 (0,7%)       | 135        |             |
| Autres diagnostics        | 1 (6,7%)         | 12 (80%)           | 2 (13,3%)      | 15         |             |
| Autres T. Osseuses        | 12 (20,3%)       | 46 (78%)           | 1 (1,7%)       | 59         |             |
| T. Notochordales          | 0                | 20 (95,2%)         | 1 (4,8%)       | 21         |             |
| T. Ostéogéniques B. et I. | 1 (33,3%)        | 2 (66,7%)          | 0              | 3          |             |
| T. Vasculaires de l'os    | 1 (14,3%)        | 6 (85,7%)          | 0              | 7          |             |
| <b>Total</b>              | <b>52 (6,5%)</b> | <b>691 (86,5%)</b> | <b>56 (7%)</b> | <b>799</b> |             |
| Données manquantes        |                  | 276                |                | 1075       |             |

Annexe 6. Histotypes OMS modifiés en fonction de la localisation de la lésion.



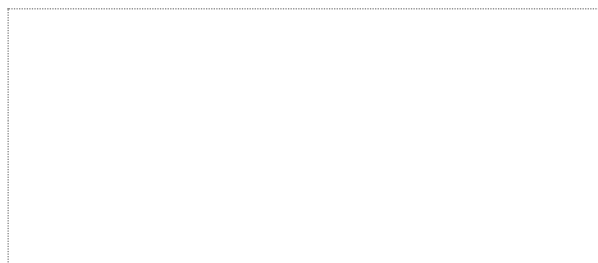
Annexe 7. Discordance majeure en fonction de l'histotype RésOs.

**Vu, le Président du Jury,**



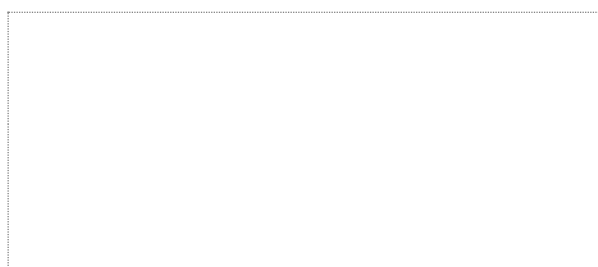
Professeur François Gouin

**Vu, le Directeur de Thèse,**



Dr. Vincent Crenn

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de Thèse :** Analyse des discordances diagnostiques anatomopathologiques des tumeurs osseuses primitives au sein de RésOs en 2018 et 2019.

---

## RESUME

**Introduction :** Les tumeurs osseuses primitives constituent un ensemble de lésions variées et rares. Les discordances diagnostiques anatomopathologiques ont été analysées pour les sarcomes des tissus mous mais il n'existe pas d'étude spécifique aux lésions osseuses.

**Matériel et Méthodes :** Cette analyse portait sur les patients incidents en 2018 et 2019 au sein du réseau sarcome français RésOs. Il s'agissait d'une étude rétrospective sur un registre national avec recueil prospectif des données. La discordance diagnostique histologique majeure était définie comme une discordance avec impact clinique. Nous avons analysé le taux de discordance diagnostique sur cette population, puis nous avons analysé l'influence d'une prise en charge exclusive au sein du réseau et de la méthode de prélèvement. Nous avons évalué les causes de la variation du diagnostic.

**Résultats :** 1075 patients ont été inclus. Un taux de discordance majeure de 23,9% était observé. Nous retrouvions 49 (6,9%) discordances majeures en cas d'analyse en centre RésOs et 207 (57,3%) en cas d'analyse hors centre ( $p < 0,001$ ). Nous n'avons pas observé de différence significative entre biopsie percutanée et biopsie chirurgicale ( $p = 0,329$ ). Les lésions cartilagineuses non cancéreuses étaient les plus à risque de discordance. Dans 75% des cas la variation du diagnostic était secondaire à une relecture par un expert.

**Conclusion :** La compétence d'anatomopathologistes experts œuvrant au sein d'une RCP Sarcome dédiée permet une diminution des discordances diagnostiques. Nous préconisons une prise en charge en centre référent dès la suspicion diagnostique de tumeur osseuse primitive.

---

**MOTS-CLES :** Discordance diagnostique / Diagnostic histologique / Tumeurs osseuses primitives / Sarcome / Réseau / Réunion de Concertation Pluridisciplinaire / Tumeurs mésoenchymateuses