

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE

Année 2010

N° 97

THESE
pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Qualification en Chirurgie Générale

par

François LINTZ

né le 22 juin 1980 à Courbevoie, Hauts-de-Seine

Présentée et soutenue publiquement le 14 Octobre 2010

**ETUDE CRITIQUE DES MARGES DE
RESECTION DANS LA CHIRURGIE
DES SARCOMES DES TISSUS MOUS**

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur F.GOUIN

Président de jury :

Monsieur le Professeur N.PASSUTI

Membres du Jury :

Mr. Le Professeur P.Rosset

Mr. Le Docteur D.Waast

Mme. Le Docteur A.Moreau

*« Pour ce qui est de l'avenir, il ne s'agit pas de le prévoir,
mais de le rendre possible »*

Antoine de Saint-Exupéry

SOMMAIRE

I. Introduction.....	13
II. Patients et Méthodes.....	19
a. Patients.....	19
b. Méthodes.....	22
c. Statistiques.....	28
III. Résultats.....	29
a. Série complète.....	29
b. Récidives Locales.....	29
c. Survie sans Maladie.....	34
d. Survie sans Métastases.....	35
e. Analyse en fonction de l'épaisseur de marge.....	38
IV. Discussion.....	39
a. Interprétation synthétique des résultats.....	39
b. Points forts de l'étude.....	40
c. Points faibles de l'étude.....	41
d. Comparaison avec la littérature.....	42
e. Synthèse et propositions pour l'évaluation des marges de résection dans la chirurgie des sarcomes des tissus mous.....	45
V. Conclusion.....	49
VI. Bibliographie.....	50

I. INTRODUCTION

Rarement rencontré en pratique clinique usuelle (incidence de 0.75 à 1 cas pour 100000 habitants par an)[15], les Sarcomes des Tissus Mous de l'adulte (STM), des membres et de la paroi du tronc, ont une mortalité globale de 50%, mais peuvent être une pathologie invalidante à vie après une chirurgie souvent mutilante, de nombreuses procédures de reconstruction et parfois une amputation. Les patients doivent être pris en charge selon les recommandations et standards afin d'avoir la meilleure chance de survie et le meilleur pronostic fonctionnel[1,15]. Actuellement, la tendance est à la centralisation de ces malades dans des centres référents[22,23,38] qui proposent un regroupement des meilleurs moyens diagnostics, thérapeutiques et d'expertise pluridisciplinaire[30-32]. Dans ce cadre, le traitement peut être planifié, conduit et évalué de façon efficace.

Le traitement des STM des membres et de la paroi du tronc est fondé sur la résection chirurgicale adéquate[27], associée ou non à la radiothérapie adjuvante[22,40] et à la chimiothérapie[10,28] qui peut être systémique ou en perfusion isolée de membre[18]. Avec les travaux de Simon et Enneking[12,27], la chirurgie de préservation des membres est devenue le « Gold Standard », plutôt que l'amputation, avec des taux de survie équivalents mais un bien meilleur résultat fonctionnel. Ainsi, afin d'obtenir des marges plus sûres et plus proches de la tumeur, évaluer la qualité de la résection chirurgicale est devenu un aspect critique du traitement des STM et de leur évaluation pronostique.

De nombreuses publications ont précédemment étudié le problème du rôle pronostic des données démographiques des patients, des tumeurs et du statut des marges chirurgicales, en fonction du risque de récurrence locale et de la survie

globale. Le statut des marges[2,3,7,14,16,21,25,27,32,33,35] est le facteur principal associé avec le risque de récurrence locale. Le grade[6,16,21,36] et la taille[2,6,16,21,36] sont le plus souvent retrouvés associés avec la survie globale. Toutefois, un certain nombre d'autres facteurs de risque potentiels ont été évoqués par les auteurs comme la profondeur[15,16,21], le type histologique[14,17] mais l'accord entre les publications est faible. Surtout, il n'est pas clairement établi dans quelle mesure ceux-ci influencent les récurrences locales, la survie globale ou les deux. Les marges chirurgicales, qui sont fondamentales pour le contrôle local de la tumeur, ne semblent pas influencer la survie globale[16,21]. Pourtant les récurrences locales semblent être un facteur de risque péjoratif de survie globale[6]. Ceci suggère que la qualité des marges de résection soit importante pour la survie globale, sans que cela ait pour l'instant pu être démontré. D'autre part, un tiers des STM de haut grade récidivent malgré un contrôle local satisfaisant[10].

Un certain nombre de classifications pronostiques ont été développées et promues par les différentes sociétés internationales ayant autorité en matière de cancérologie.

Table 1. Caractéristiques utilisées dans les différents systèmes de pronostication des sarcomes des tissus mous.

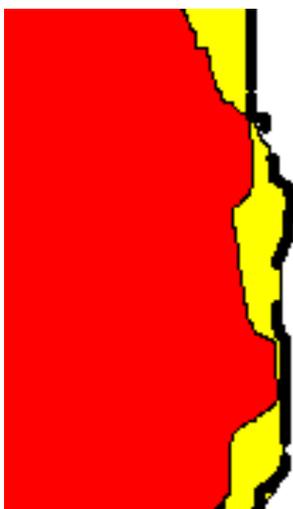
O : Oui ; N : Non

Système	Caractéristiques											
	Marges, maladie résiduelle	Approche consensuelle	Invasion vasculaire	Nécrose	Taille	Limites	Profondeur	Réponse au traitement néoadjuvant	Présentation primitive ou récurrence	Type histologique	Type de tissus environnants	
Enneking	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
UICC	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
FNCLCC	O	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
SIN	N	N	O	O	O	N	N	N	N	N	N	N
Engellau	N	N	O	O	O	O	N	N	N	N	N	N
AJCC	N	N	N	O	O	N	O	N	N	N	N	N
JOA	O	N	N	N	N	N	N	O	O	O	O	O

Le système consensuel Français de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)[4,34] utilisé dans notre établissement est basé sur le modèle de l'UICC[39] pour la qualité de la chirurgie carcinologique : résidus macroscopiques (R2), résidus microscopiques prouvés ou probables (R1), résection « in sano » ou en tissus sains (R0). Ces données sont ensuite compilées avec les caractéristiques démographiques de la tumeur et du patient concerné et intégrées lors d'une réunion pluridisciplinaire hebdomadaire où un plan thérapeutique est décidé. Les travaux récents de Stoekle et al. ont montré l'intérêt de ce type d'approche multidisciplinaire[31,32]. La société japonaise JOA (Japanese Orthopaedic Association) propose une classification[17] aussi fondée sur les marges de résection d'après Enneking[11,12], qui est ensuite adaptée en fonction de l'histotype, du type de tissu entourant la tumeur, de la réponse à la chimiothérapie et de son caractère primaire ou récidivant. Engellau a aussi proposé un système pronostic[10] adapté du système scandinave (SIN) qui prend en compte l'invasion vasculaire, la présence de nécrose et la taille. Engellau a affiné cette classification en prenant également en compte les limites de la prolifération tumorale[19] définies en anglais comme « infiltrative » (mal limitées) ou « pushing » (bien limitées).

Figure 1.

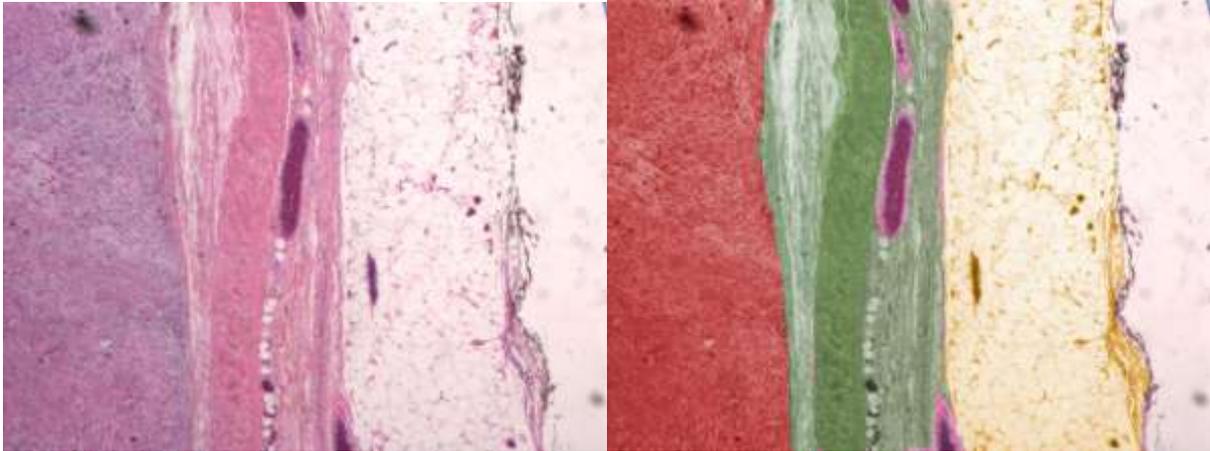
1a. Prolifération bien limitée



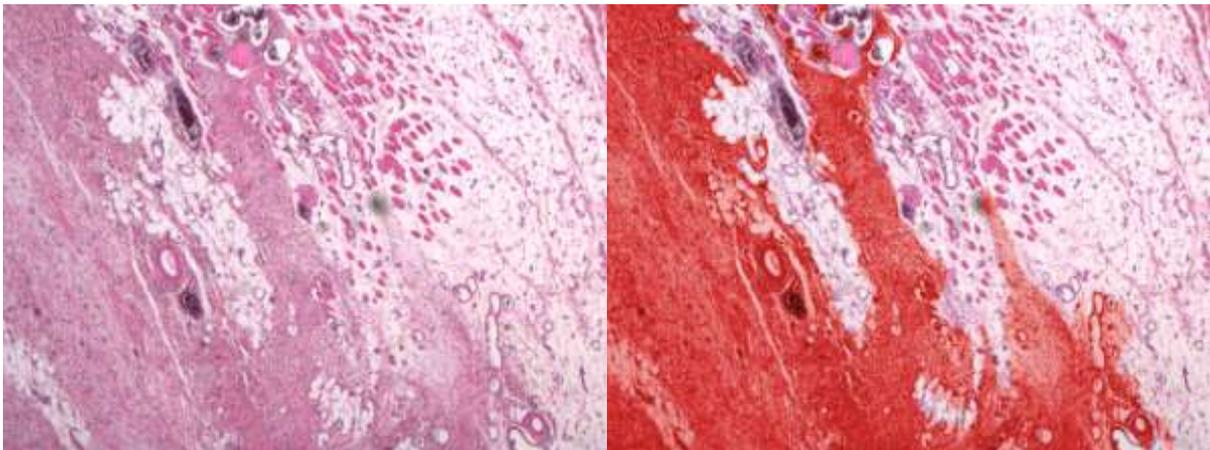
1b. Prolifération mal limitée



1c. Prolifération bien limitée : plan aponévrotique, pseudocapsule fibreuse et plan de tissu adipeux : Sarcome pleomorphe de type Histiocytoblastique Malin Grade III.



1d. Prolifération infiltrante, invasive, très mal délimitée : Myxofibrosarcome Grade 1.



Ces classifications apportent un bénéfice en termes de prise en charge des patients grâce à une meilleure discrimination des patients à haut risque. Pour autant, elles restent différentes les unes des autres et ne s'accordent pas sur la définition des marges saines dans la chirurgie des sarcomes des tissus mous, ce qui rend difficile l'analyse des différentes séries publiées en ce qui concerne le rôle prédictif des marges dans la récurrence locale et dans la survie globale des patients. En particulier, l'analyse et la classification des marges de résection en R0 ou R1 devient

sujette à controverse dans la littérature aussi bien qu'en pratique pour les marges minimales très fines (inférieures à 1mm) pour lesquelles il devient difficile pour l'anatomopathologiste d'évaluer le risque de maladie résiduelle. C'est dans ce cas que la définition des résections R1 (résidus microscopiques « prouvés ou probables ») devient floue et que son interprétation devient subjective.

Dans la présente étude, nous avons émis l'hypothèse que dans les marges fines (moins de 1mm), certaines données histopathologiques telles que les limites de prolifération et la présence de nodules satellites (« skip métastases ») peuvent influencer à la fois le risque de récurrence locale et la survie globale sans maladie.

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons construit une étude rétrospective monocentrique de 105 patients adultes opérés à visée curative d'un sarcome des tissus mous des membres ou du tronc. Les marges ont été évaluées de façon traditionnelle (épaisseur de la marge la plus fine en histologie, type de chirurgie) et en colligeant les données de l'examen anatomopathologique (type de limites et présence de nodules satellites). Des analyses univariées, multivariées (modèle de Cox) ont été conduites afin d'identifier des facteurs de risques indépendants. Les critères de jugement étaient les survies sans récurrence locale, sans métastase et sans maladie. Les courbes de survie ont été construites selon la méthode de Kaplan-Mayer et comparées grâce au test du Log Rank. Les marges ont été classées selon la classification consensuelle R0-R1 de la FNCLCC (« R ») et selon une classification « R » modifiée (« RM »), qui prenait en compte les limites de prolifération et les nodules satellites pour les marges fines (inférieures ou égales à 1mm).

II. PATIENTS ET METHODES

a. Patients

Une série consécutive de 189 patients opérés à but curatif dans notre établissement entre janvier 2000 et janvier 2007 par une équipe de deux chirurgiens spécialisés dans les sarcomes des tissus mous des extrémités et du tronc de l'adulte. La base de données a été constituée à l'aide du système intégré d'archivage du service d'anatomie et cytologie pathologique de notre établissement qui a été interrogé en utilisant le type histologique des tumeurs étudiées. La collecte des données a été faite rétrospectivement par un observateur indépendant.

Pour ce groupe de patient, la date de dernier recul était janvier 2010. Le suivi médian était de 42 mois (écart interquartile : 24-60 mois). Il n'y a pas eu de perdus de vue dans la série étudiée.

Les critères d'inclusion initiaux renaient tout patient adressé dans notre établissement pour un sarcome des tissus mous des extrémités ou du tronc, pris en charge chirurgicalement à but curatif.

Ont été exclus 84 patients selon les critères suivants.

- Les liposarcomes de bas grade « lipoma-like » (47 patients).
- Les patients qui n'avaient auparavant pas été pris en charge selon les Standards, Options et Recommandations publiés par le Groupe Sarcome Français[5,13], (à savoir adressés après exérèse inadéquate =24 patients),
- Les patients qui ont reçu une intervention à but palliatif (chirurgie de type R2 planifiée) (=13 patients).

La série finalement étudiée comportait 105 patients. Les caractéristiques suivantes ont été recueillies et résumées dans la Table 1. L'âge médian au moment de la chirurgie était de 59 ans (de 14 à 88 ans). Il y avait 58 hommes et 47 femmes (ratio 1.2 :1). La taille médiane des tumeurs était de 8cm (de 1 à 25 cm). Les lésions étaient situées aux membres inférieurs et à la ceinture pelvienne dans 84 cas (80%), 65 d'entre elles étaient à la cuisse et à la fesse, 19 à la jambe et au pied. Vingt cas (19%) étaient situés au membre supérieur et à la ceinture scapulaire, 13 d'entre elles étaient au bras et à l'épaule, 7 à l'avant bras et à la main. Il y avait un cas de localisation au tronc. La présentation des lésions était primitive dans 84 cas (80%) et récidivante dans 21 cas (20%). Vingt-six tumeurs (25%) étaient superficielles ou sus-aponévrotiques et 79 (75%) étaient profondes ou sous-aponévrotiques.

Table 2. Caractéristiques de la population étudiée

2a. Démographie des patients et des tumeurs.

Caractéristiques	N	%
Total	105	100
Age, années		
Médiane	59	56
	47-	
Ecart Interquartile	71	
Sexe		
Femme	47	45
Homme	58	55
Localisation		
Membre Supérieur	20	19
Tronc	1	1
Membre inférieur	84	80
Taille, cm		
Médiane	8	
	5-	
Ecart interquartile	12	
Profondeur		
Superficielle	26	25
Profonde	79	75
Présentation		
Primaire	84	80
Récidive	21	20
Traitement néoadjuvant		
Radiothérapie	5	5
Chimiothérapie	16	15
Type histologique		
HFM	50	48
Leiomyosarcome	12	11
Synovialosarcome	10	10
Liposarcome		
Myxoïde+Cellules rondes	9	9
Rhabdomyosarcome	5	5
Autres	19	18
Grade FNCLCC		
I	8	8
II	29	28
III	59	56
Données Incomplètes	9	9

2b. Caractéristiques des marges

Caractéristiques	N	%
Total	105	100
Limites		
Mal limitée	36	34
Bien limitée	59	56
Données incomplètes	10	10
Marges		
Intra lésionnelles	21	20
<1mm	51	49
1-2mm	17	16
>2mm	13	12
Données incomplètes	3	3
Nodules satellites		
Présents	24	23
Absents ou non vus	81	77
Maladie résiduelle R (FNCLCC)		
R0	75	71
R1	30	29
Maladie résiduelle RM (FNCLCC Modifiée)		
R0M	65	62
R1M	40	38
Type d'exérèse		
Compartimentale	43	41
Extra		
compartimentale	62	59
Résection Macroscopique		
Large	56	53
Marginale	46	44
Données incomplètes	3	3
Brèche capsulaire peropératoire		
Contaminée	5	5
Non contaminée	100	95

b. Méthodes

L'examen anatomopathologique a été réalisé dans notre établissement par deux praticiens spécialisés dans la pathologie des tissus mous et membres de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire Sarcomes hebdomadaire. A des fins statistiques et en accord avec la littérature publiée sur le sujet[20], les Histiocytome Fibreux Malins, les sarcomes indifférenciés et pléomorphes ont été regroupés et analysés ensembles. Ces lésions représentaient le type histologique le plus fréquent (50 patients :48%) devant les leiomyosarcomes (12 cas, 11%) et les synoviosarcomes (10 cas, 10%). Les autres ont été résumés dans la Table 1. Le grading histologique a été conduit selon le système de la FNCLCC[4,34]. Cinquante-neuf lésions (56%) étaient de grade III, 29 (28%) étaient de grade II et 8 (8%) étaient de grade I.

Les caractéristiques microscopiques suivantes concernant les marges chirurgicales ont été analysées : l'épaisseur de la marge la plus fine (distance des cellules les plus périphériques de la tumeur à la ligne de coupe chirurgicale matérialisée par un ancrage à l'ancre de chine), l'aspect des limites d'après Mandard et al.[19] et la présence de nodule satellites. L'invasion vasculaire a été trop peu mentionnée et n'a pu être étudiée. Les marges étaient intralésionnelles dans 20 cas (19%), inférieures à 1mm dans 51 cas (49%) et supérieures à 1mm dans 30 cas (28%). Les proliférations étaient mal limitées dans 36 cas (34%) et bien limitées dans 59 cas (56%). Les données étaient incomplètes et ne pouvaient être rapportées dans 9 cas pour le grade, dans 10 cas pour les limites et dans 5 cas pour l'épaisseur de la marge la plus fine. Ces données ont été censurées dans l'analyse statistique, réduisant la taille de l'échantillon analysé à 87 patients. La qualité de la chirurgie était

définie selon la classification R (« Residual disease ») de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC)[39], lors d'une réunion pluridisciplinaire regroupant chirurgiens orthopédistes, anatomopathologistes, radiothérapeutes, oncologues et radiologues, tel que recommandé par la FNCLCC[31]. Trente résections ont été qualifiées R1 (29%) et 75 (71%) ont été qualifiées R0.

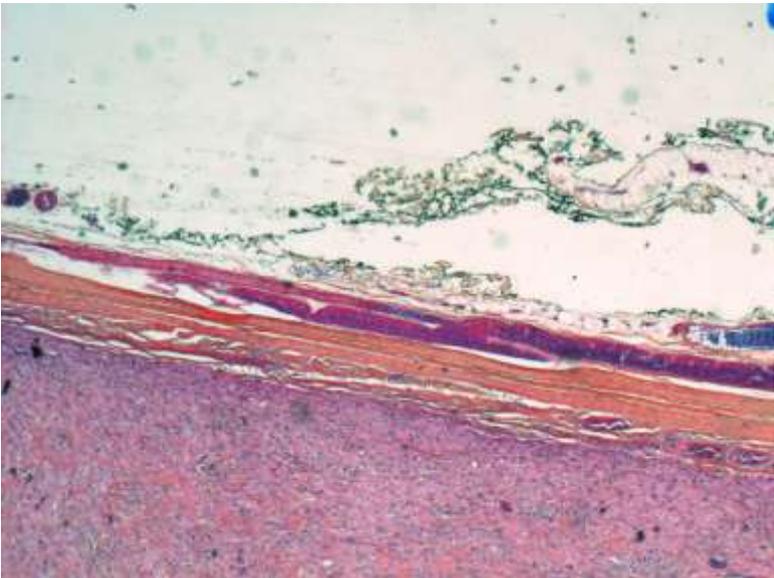
Afin d'étudier les caractères pronostiques des marges inférieures à 1 mm, nous avons à posteriori reclassé toutes les résections selon une classification « R Modifiée » (Tab.3) qui prenait en compte le type de prolifération (bien ou mal limitée) et la présence de nodules satellites. Les résections en marge saine ≥ 1 mm étaient toujours classées R0M, quel que soit le type de prolifération. Les marges < 1 mm ou au contact étaient classées R0M en cas de prolifération bien limitée, en l'absence de nodules satellites et R1M si la prolifération était mal limitée et/ou si des nodules satellites étaient présents.

Table 3 : Principes de la classification « R Modifiée » ou « RM » pour le risque de maladie résiduelle.

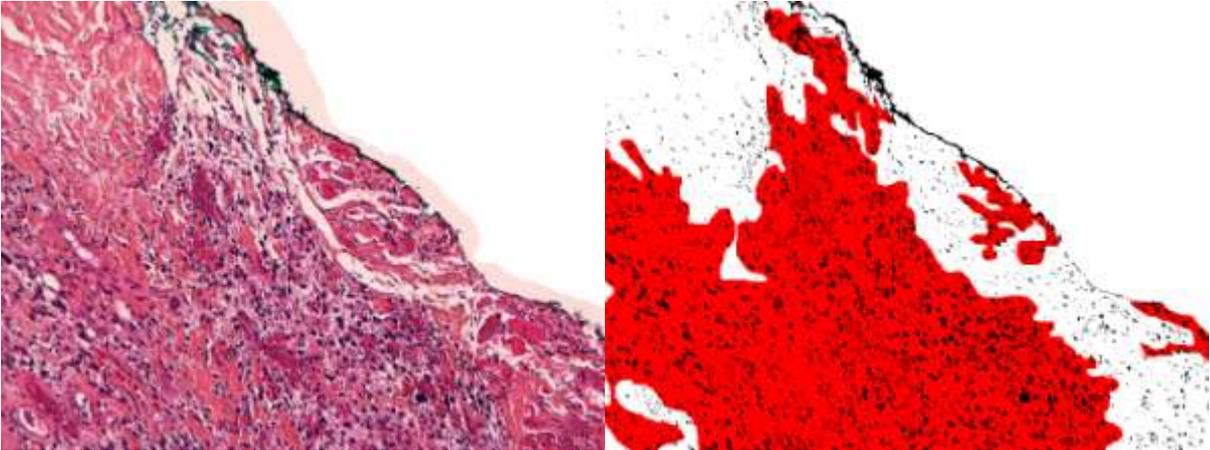
Epaisseur de la marge minimale la plus fine	Statut des limites et nodules satellites	Statut RM
≥ 1 mm		R0M
< 1 mm ou au contact	Nodules absents, Bien limité	R0M
< 1 mm ou au contact	Mal limité et/ou Nodules présents	R1M

Figure 2. Classification des limites de prolifération tumorale.

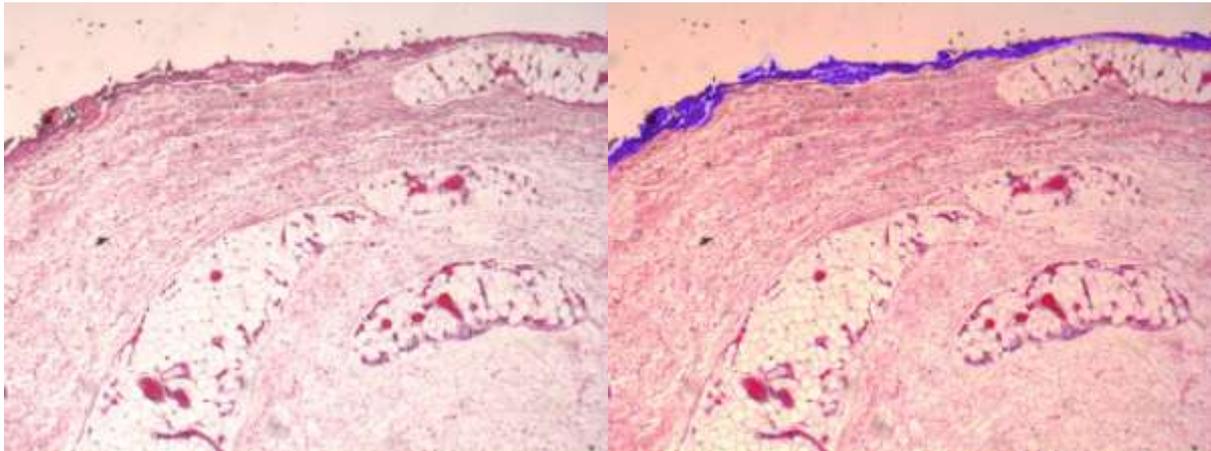
2a. Marge < 1mm, prolifération bien limitée : R0M (Myxofibrosarcome grade II)



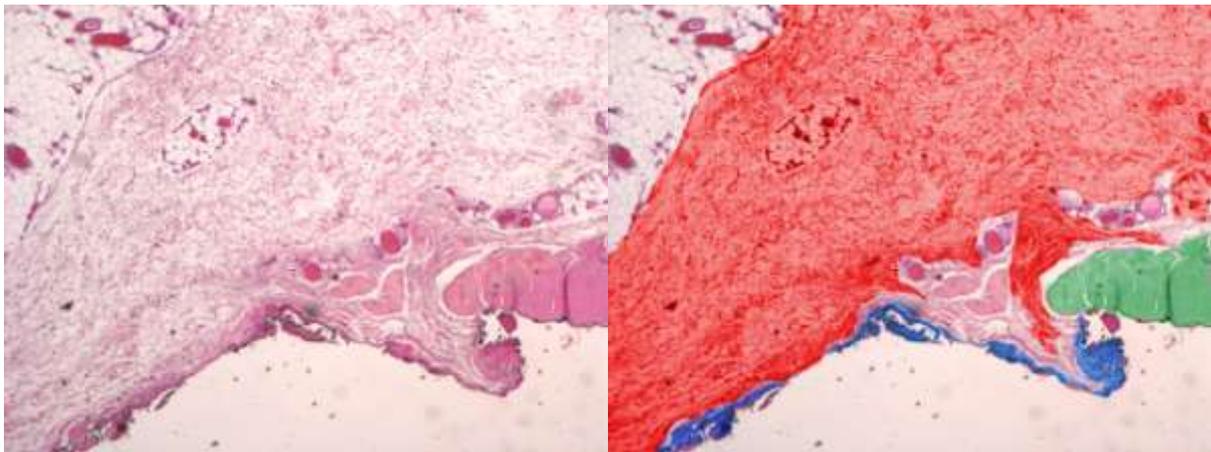
2b. Marge < 1mm, prolifération mal limitée : R1M (Sarcome Myxoïde et Pleomorphe Grade III)



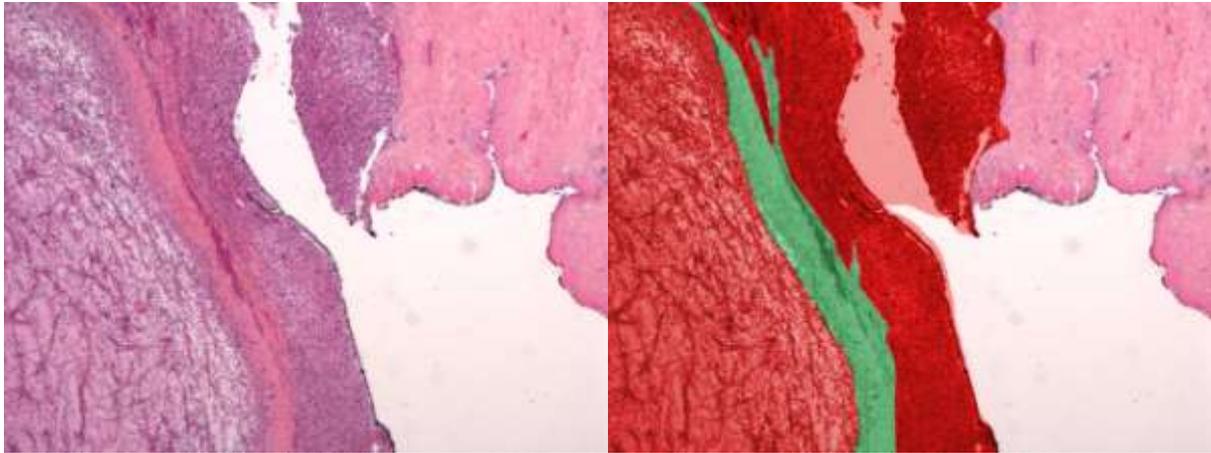
2c. Exérèse au contact, prolifération bien limitée : R0M (Myxofibrosarcome Grade I)



2d. Exérèse au contact, prolifération mal limitée, effraction du plan aponévrotique : R1M (Myxofibrosarcome Grade II).



2e. Exérèse intalésionnelle : R1M quelle que soit le type de prolifération (Sarcome Myxoïde et Pleomorphe Grade III).



Afin de prendre en compte les difficultés techniques de la chirurgie au cas par cas, le type de résection macroscopique telle que jugée par le chirurgien en peropératoire a aussi été analysé. Dans les cas où la dissection était difficile avec des adhérences à un plan osseux ou à cause de la proximité d'éléments nobles vasculo-nerveux, la résection macroscopique était dite marginale (46 cas, 44%) et dans le cas inverse, large (56 cas, 53%), d'après la classification d'Enneking[11,12]. La chirurgie était de plus qualifiée de compartimentale quand la tumeur et la résection étaient limitées à une seule loge musculaire (43 cas, 41%) et extra-compartimentale quand la tumeur et/ou la chirurgie concernait plus d'une loge musculaire, des espaces vasculo-nerveux, des tissus superficiels ou des plans avasculaires. Toutes les résections ont été considérées complètes macroscopiquement par le chirurgien. Dans 5 cas, une brèche de la capsule tumorale a pu être constatée en peropératoire et la chirurgie a été qualifiée de contaminée. Un protocole standardisé a été appliqué dans ces cas afin de s'assurer que des cellules tumorales ne soient pas disséminées et que la brèche soit

refermée[37]. La brèche était donc suturée, les instruments retirés du champ et la zone opératoire copieusement irriguée, après quoi des recoupes sur les zones suspectes étaient effectuées et envoyées pour examen anatomopathologique complémentaire.

Toutes les pièces de résections fraîches ont été immédiatement transportées au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique après la chirurgie et dans la majorité des cas l'examen macroscopique était réalisé conjointement par l'anatomopathologiste et le chirurgien. Quand ceci n'était pas possible, des sutures étaient utilisées comme repères pour orienter la pièce et indiquer des zones suspectes d'effraction, accompagnées d'un schéma et d'une légende explicatifs. La pièce entière était encrée à l'encre de chine avant d'être fixée au formol.

La radiothérapie adjuvante était utilisée pour les tumeurs de haut grade avec marges de résection inadéquates. En néoadjuvant, une chimiothérapie basée sur les anthracyclines a été utilisée dans 16 cas de tumeurs de haut grade en fonction de l'histologie (syoniosarcome, rhabdomyosarcome, ostéosarcome des parties molles, sarcome d'Ewing, angiosarcome et sarcome indifférencié). Toutefois, il n'y avait pas de critères décisionnels prospectifs définis et la décision était prise en fonction du risque individuel par la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire Sarcomes de notre établissement.

c. Statistiques

Pour l'analyse statistique, les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS® base de donnée pour Windows® (SPSS version 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Les critères de jugements étudiés étaient la survie sans récurrence locale (Local Recurrence Free Survival : LRFS), la survie sans métastases (Metastasis Free Survival : MFS) et la survie sans maladie (Disease Free Survival : DFS). Le temps jusqu'à la survenue des événements a été enregistré de la date de la chirurgie à la date où l'événement était diagnostiqué ou censuré à la date du dernier suivi.

Une analyse univariée des données a été entreprise afin d'identifier des facteurs de risque potentiellement associés à chacun des critères de jugement. Les variables dichotomiques ont été comparées à l'aide d'un test du Log Rank et le modèle de Cox a été utilisé pour les variables continues.

L'analyse multivariée utilisant le modèle de Cox a été conduite avec les variables les plus informatives (valeur de $P < 0.20$) sur les critères de jugement. Les odds ratio ajustés et les intervalles de confiance à 95% étaient dérivés des coefficients de régression estimés. Les valeurs de « P » inférieures à 5% ont été considérées comme statistiquement significatives.

La survie a été étudiée à l'aide de courbes de Kaplan et Mayer afin d'évaluer la probabilité de récurrence locale, de métastases, et de survie sans maladie. Des tests du Log Rank ont été utilisés pour comparer les distributions en fonction des caractéristiques des tumeurs et des marges. Pour étudier l'impact des limites de prolifération sur le devenir des patients en fonction de l'épaisseur de la marge la plus fine, les sous-groupes correspondants de patients ont été étudiés indépendamment.

III. RESULTATS

a. Série complète

Pour l'ensemble de la série, la LRFS était de 0.87 [0.83-0.91] à 5 ans et 0.80 [0.73-0.87] à 10 ans. La DFS était à 0.78 [0.73-0.83] à 5 ans, 0.59 [0.45-0.73] à 10 ans. La MFS était à 0.90 [0.86-0.94] à 5 ans, 0.76 [0.66-0.86] à 10 ans.

b. Survie sans Récidive Locales (LRFS)

Des récidives locales ont été diagnostiquées chez 21 des 105 patients (20%). L'analyse univariée a montré que les limites de prolifération de type « infiltrant » ou mal limitées (HR 4.37, [1.27-15.01], $p=0.02$), les contaminations peropératoires (HR 0.03, [0.00-0.32], $p<0.004$), la chirurgie de type R1 (HR 3.61, [1.1-11.86], $p=0.005$) et la chirurgie de type R1M (HR 6.89, [1.82-26.13], $p=0.035$) étaient significativement associés avec le risque de récidive locale. Il y avait une tendance pour le grade 3 ($p=0.052$), la taille ($p=0.14$), les marges de moins de 1mm ($p=0.13$), les nodules satellites ($p=0.07$) et la chirurgie de type marginale ($p=0.055$). Ces variables significatives et quasi-significatives ont été incluses dans le modèle multivarié. Dans celui-ci, seul la chirurgie de type R1M était associée au risque de récidive locale (HR ajusté = 6.77, [1.78-25.7], $p=0.005$).

Les tests du Log Rank pour la comparaison des courbes de survie Kaplan-Mayer (survie cumulée brute) ont montré que la LRFS estimée à 5 ans était de 0.64 [0.52 ;0.76] après chirurgie R1 contre 0.90[0.85 ;0.94] après chirurgie de type R0 ($p=0.023$). En comparaison, la classification RM était plus discriminante et plus statistiquement significative : la LRFS estimée était de 0.63 [0.52;0.75] après chirurgie de type R1M et de 0.92 [0.87;0.96] après chirurgie de type R0M ($p=0.001$). Les autres variables associées au risque de récidive locale étaient le grade ($p=0.03$),

les tumeurs mal limitées ($p=0.01$) et les chirurgies de type marginales ($p=0.04$). Il y avait une tendance vers la significativité pour les marges inférieures à 1mm ($p=0.089$) et les nodules satellites ($p=0.057$).

Table 4. Tableaux d'analyse univariée.

Table 4a. Analyse univariée des facteurs influençant la Survie sans Récidive Locale (LRFS) (valeur de "P" et intervalles de confiance à 95%)

Caractéristiques (Référence)	Hazard Ratio	95% CI	P
Démographie			
Sexe (Homme)	1.63	0.48-5.56	0.439
Age (60 y)	1.03	0.99-1.06	0.124
Chimiothérapie néoadjuvante (reçue)	0.55	0.07-4.32	0.571
Présentation (récidive)	2.1	0.61-7.22	0.239
Taille (>8cm)	1.07	0.98-1.18	0.138
Tumeur			
Localisation (Cuisse)	1.24	0.38-4.06	0.726
Profondeur (Sous-aponévrotique)	0.98	0.26-3.70	0.975
Grade (3)	4.59	0.99-21.34	0.052
Limites prolifératives (mal-limitées)	4.37	1.27-15.01	0.019
Nodules satellites (présents)	3.11	0.90-10.68	0.072
Chirurgie			
Type de chirurgie (extra-compartimentale)	0.67	0.20-2.19	0.505
Contamination per-opératoire (non-contaminée)	0.03	0.00-0.32	0.004
Type de résection macroscopique (marginale)	3.69	0.97-13.97	0.055
Epaisseur de la marge la plus fine (< 1 mm)	4.96	0.63-39.00	0.128
RM (R1M)	6.89	1.82-26.13	0.005
R (R1)	3.61	1.10-11.86	0.035

Table 4b. Analyse univariée des facteurs influençant la Survie sans Maladie (DFS) (valeur de “P” et intervalles de confiance à 95%)

Caractéristiques (Référence)	Hazard Ratio	95% CI	P
Démographie			
Sexe (Homme)	1.28	0,69-2,37	0.440
Age (60 y)	1.02	1,00-1,04	0.033
Chimiothérapie néoadjuvante (reçue)	1.25	0,58-2,71	0.569
Présentation (récidive)	1.27	0,63-2,60	0.504
Taille (>8cm)	1.04	0,99-1,10	0.140
Tumeur			
Localisation (Cuisse)	1.11	0,60-2,04	0.739
Profondeur (Sous- aponévrotique)	1.14	0,56-2,31	0.727
Grade (3)	3.73	1,64-8,47	0.002
Limites prolifératives (mal- limitées)	2.56	1,34-4,88	0.004
Nodules satellites (présents)	2.07	1,10-3,91	0.024
Chirurgie			
Type de chirurgie (extra- compartimentale)	1.37	0,72-2,60	0.339
Contamination per-opératoire (non-contaminée)	2.57	0,99-6,61	0.051
Type de résection macroscopique (marginale)	1.85	0,97-3,51	0.061
Epaisseur de la marge la plus fine (< 1 mm)	2.09	0,93-4,72	0.076
RM (R1M)	3.05	1,64-5,66	<0.001
R (R1)	1.94	1,05-3,59	0.033

Table 4c. Analyse univariée des facteurs influençant la Survie sans Métastase (MFS) (valeur de “P” et intervalles de confiance à 95%)

Caractéristiques (Référence)	Hazard Ratio	95% CI	<i>P</i>
Démographie			
Sexe (Homme)	1.21	0,59-2,47	0.607
Age (60 y)	1.02	0,99-1,04	0.065
Chimiothérapie néoadjuvante (reçue)	1.55	0,67-3,61	0.306
Présentation (récidive)	1.00	0,41-2,43	0.991
Taille (>8cm)	1.03	0,97-1,10	0.364
Tumeur			
Localisation (Cuisse)	1.11	0,55-2,26	0.766
Profondeur (Sous- aponévrotique)	1.21	0,52-2,83	0.651
Grade (3)	3.83	1,45-10,12	0.007
Limites prolifératives (mal- limitées)	2.34	1,09-5,04	0.028
Nodules satellites (présents)	2.05	0,98-2,48	0.991
Chirurgie			
Type de chirurgie (extra- compartimentale)	1.98	0,88-4,43	0.097
Contamination per-opératoire (non-contaminée)	2.74	0,94-7,97	0.064
Type de résection macroscopique (marginale)	1.60	0,76-3,35	0.215
Epaisseur de la marge la plus fine (< 1 mm)	1.73	0,71-4,24	0.228
RM (R1M)	2.55	1,25-5,20	0,010
R (R1)	1.67	0,81-3,45	0,164

Figure 3. Estimation de l'incidence des récurrences locales (LR) cumulée brute par méthode de Kaplan-Mayer selon la classification RM (FNCLCC Modifiée) (Log Rank : $p < 0.001$)

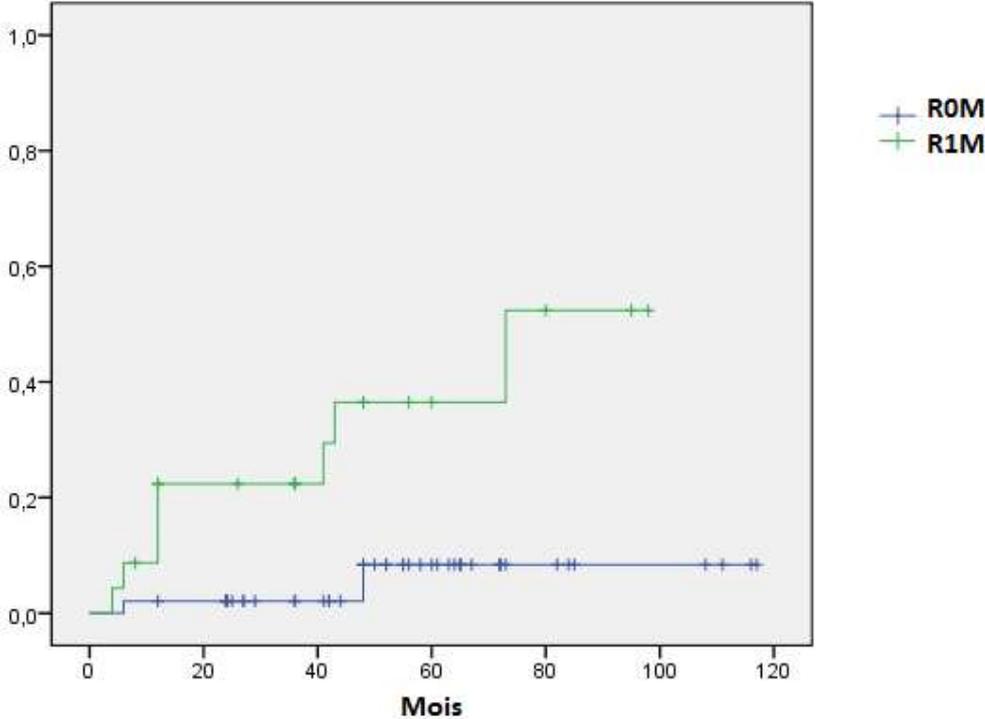
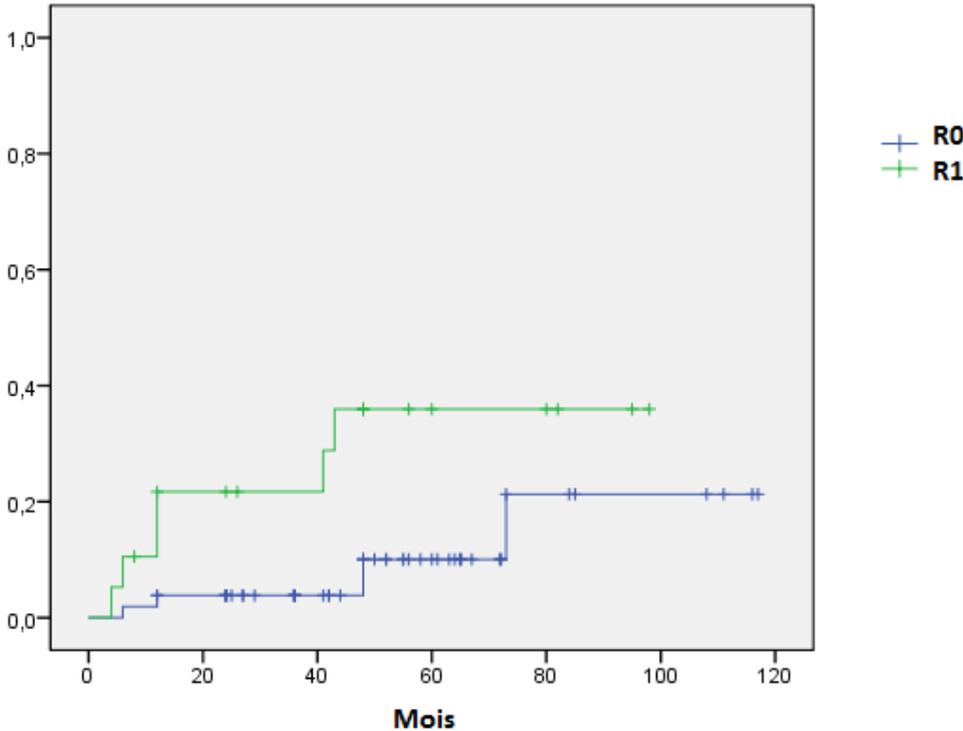


Figure 4. Estimation de l'incidence des récurrences locales (LR) cumulée brute par méthode de Kaplan-Mayer selon la classification R (FNCLCC standard) (Log Rank : $p < 0.03$)



c. Survie sans Maladie (DFS)

A la date du dernier suivi, 60 patients (59%), n'avaient ni récurrence locale, ni métastase diagnostiquées. L'analyse univariée a montré que le grade 3 (HR=3.73 [1.64-8.47], $p=0.002$), les limites prolifératives mal limitées (HR=2.56 [1.34-4.88], $p=0.004$), la chirurgie R1 (HR=1.94 [1.05-3.59], $p=0.033$), la chirurgie R1M (HR=3.05 [1.64-5.66], $p<0.001$) et les nodules satellites (HR=2.07 [1.10-3.91], $p=0.024$), étaient négativement associés avec la DFS. Il y avait une tendance vers la significativité pour la résection chirurgie de type marginale ($p=0.061$), les marges inférieures à 1mm ($p=0.076$) et la taille ($p=0.14$). Les variables significatives ou qui tendaient vers la significativité ont été incluses dans le modèle multivarié.

Dans l'analyse multivariée, le grade 3 (HR ajusté = 4.27 [1.65-11.2], $p=0.003$) et la chirurgie R1M (HR ajusté = 3.18 [1.60-6.32], $p=0.001$) étaient associés avec la DFS.

Les tests du Log Rank pour les courbes de survie de Kaplan et Mayer ont montré que la DFS estimée à 5 ans était de 0.694 [0.628-0.760] pour les chirurgies R0M et 0.317 [0.228-0.406] pour les chirurgies R1M ($p<0.001$). Pour la classification R, la DFS estimée à 5 ans était de 0.638 [0.574-0.702] pour la chirurgie R0 et de 0.356 [0.256-0.456] pour la chirurgie R1 ($p=0.028$). Les autres variables significativement associées avec la DFS étaient les marges mal limitées ($p=0.003$), le grade 3 ($p=0.001$) et la présence de nodules satellites ($p=0.019$).

d. Survie sans Métastase (MFS)

A la date du dernier suivi, 71 patients (70%) n'avaient pas de métastases. L'analyse univariée a montré que le grade 3 (HR=3.83 [1.45-10.1], p=0.007), les marges mal limitées (HR=2.34 [1.09-5.04], p=0.028), et la chirurgie R1M (HR=2.55 [1.25-5.20], p=0.01), étaient significativement associées avec la survenue de métastase et de décès. Il y avait une tendance vers la significativité pour l'âge (p=0.065), la chirurgie extra-compartimentale (p=0.097), la chirurgie de type marginale (p=0.064), la chirurgie R1 (p=0.164) et les nodules satellites (p=0.057). Les variables significatives ou qui tendaient vers la significativité ont été incluses dans le modèle multivarié.

Dans le modèle multivarié, le grade 3 (HR ajusté = 3.96 [1.50-10.5], p=0.006) était associé avec la Survie sans Métastase.

Les tests du Log Rank pour les courbes de survie cumulée brute sans métastase selon Kaplan et Mayer ont montré que la MFS estimée à 5 ans était de 0.751 [0.689-0.813] pour les résections R0M et de 0.425 [0.317-0.533] pour les résections R1M (p=0.007). La Survie sans Métastase à 5 ans n'était pas significativement différente (p=0.156) entre la chirurgie R0 (0.70 [0.64-0.76] et la chirurgie R1 (0.48 [0.36-0.60]). Les autres variables associées significativement avec la MFS étaient les marges mal limitées (p=0.023), le grade 3 (p=0.003) et les nodules satellites (p=0.05)

Table 5.
Variables significatives dans les modèles multivariés selon Cox avec intervalles de confiance à 95% et valeurs de « P »

Devenir	Facteurs de risque	HR	95% CI	P
Récidive Locale	R1M	6.77	1.78-25.7	0.005
Métastases	Grade 3	3.96	1.5-10.5	0.006
Survie sans Maladie	R1M	3.18	1.60-6.32	0.001
	Grade 3	4.27	1.65-11.2	0.003

Figure 5.
Estimation de l'incidence des métastases cumulée brute (méthode de Kaplan-Mayer) selon le Grade (Log Rank $p < 0.003$)

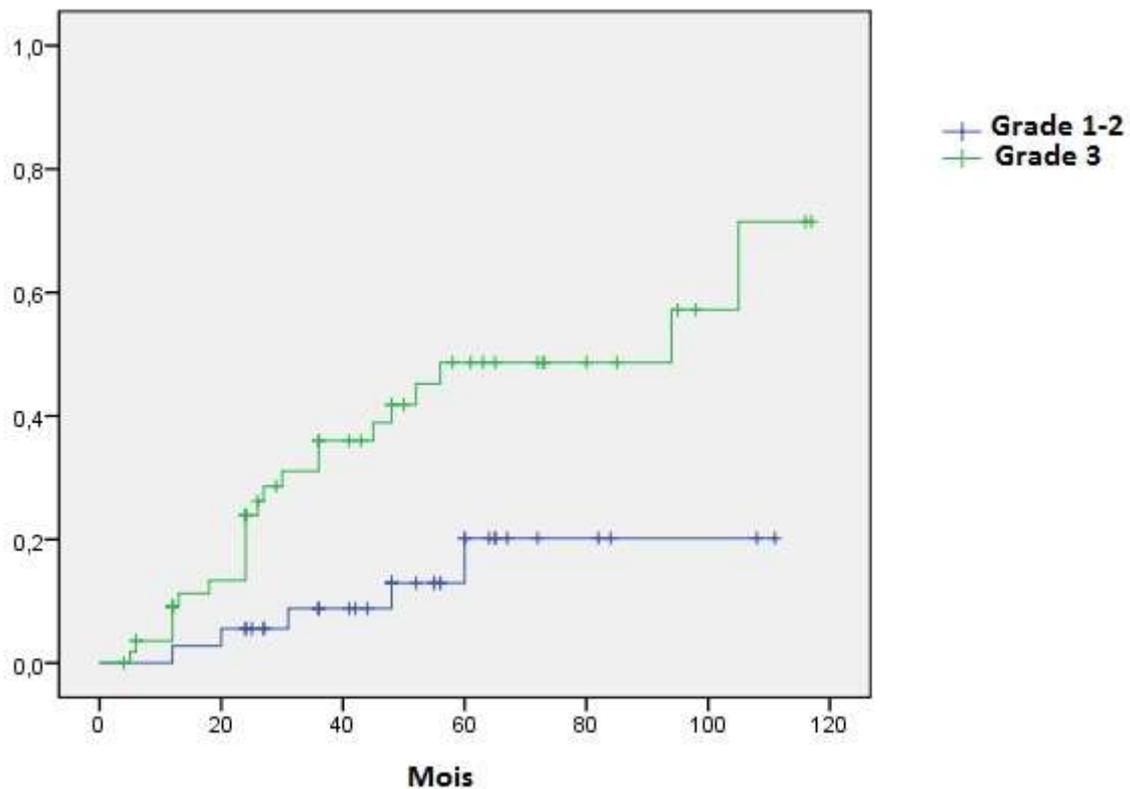
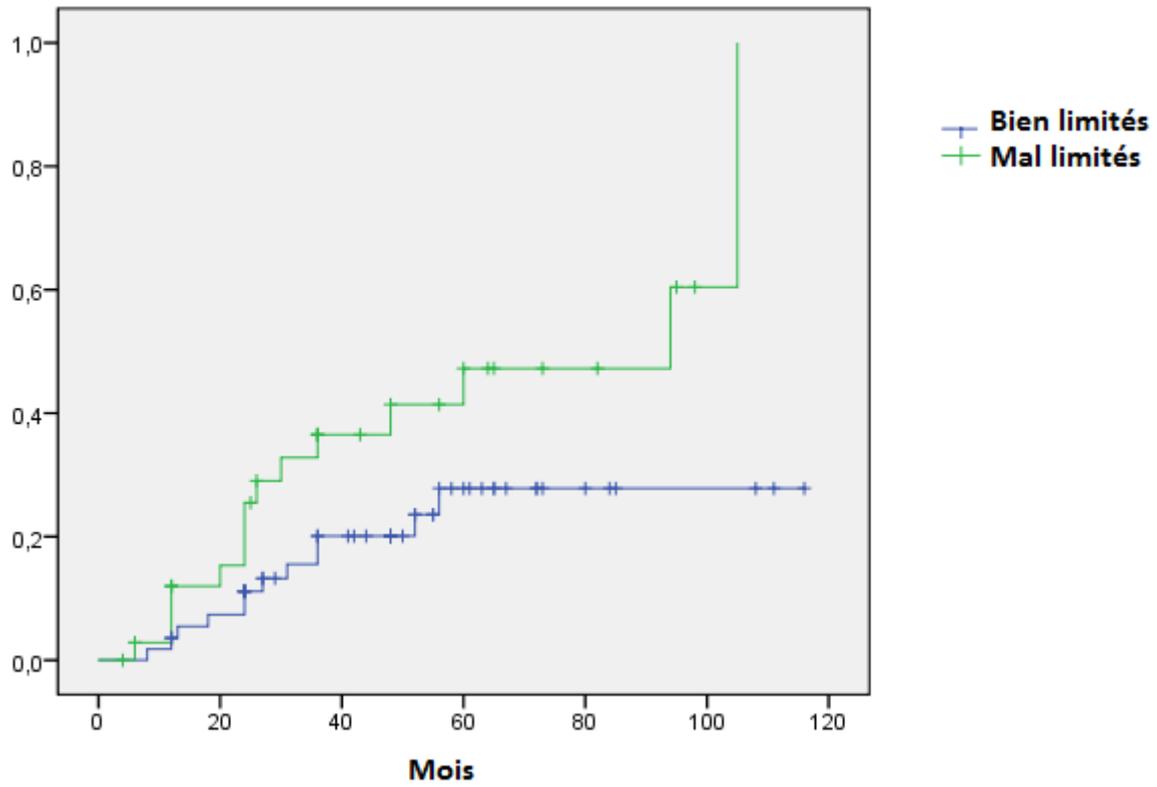


Figure 6.
Estimation de l'incidence des métastases cumulée brute (méthode de Kaplan-Mayer) selon les limites (Log Rank $p=0.023$)



e. Sous-groupe de patients en fonction de l'épaisseur de la marge la plus fine.

Dans le sous groupe des patients avec une marge inférieure à 1mm, le type de prolifération (marges mal limitées) était significativement associée avec la DFS (Log rank, $p=0.018$), et tendait vers la significativité pour la MFS ($p=0.06$) et la LRFS ($p=0.053$). Dans le sous groupe des patients avec une marge supérieure à 1mm, le type de prolifération n'était associé significativement avec aucun des critères de jugement.

IV. DISCUSSION

a. Interprétation synthétique des résultats.

Le résultat le plus important dans cette étude est que la prise en compte du type des limites prolifératives et la présence de nodules satellites lorsque les marges sont fines (inférieures à 1mm), améliore l'analyse du pronostic de la maladie résiduelle par rapport au système « R » consensuel de la FNCLCC pour les sarcomes des tissus mous des membres, des ceintures et du tronc. Ainsi, les marges mal limitées (« infiltrative » par opposition aux bien limitées ou « pushing » d'Engellau) et la chirurgie de type R1M étaient associées à la survie sans maladie, sans métastase et sans récurrence locale dans l'analyse univariée. La chirurgie de type R1M était associée négativement avec les survies sans récurrence locale, sans métastase et sans maladie, et le grade était associé négativement aux survies sans métastase et sans maladie. Les estimations selon la méthode de Kaplan et Mayer et les tests de comparaison des courbes de survie cumulée par Log Rank confirment ces données et montrent également un devenir significativement péjoré lorsque des nodules satellites étaient présents au moment du geste de résection chirurgicale. De plus l'étude des sous groupes dont la marge de résection était supérieure ou inférieure à 1mm a montré que l'effet du type de limite proliférative était plus marqué chez les seconds.

b. Points forts de l'étude.

Cette étude unicentrique originale de 105 patients traités à but curatif apporte des éléments nouveaux sur la compréhension de la façon dont la qualité de la chirurgie dans les sarcomes des tissus mous chez les adultes affecte la survie globale des patients, et non seulement le contrôle local. Les points forts de ce travail sont l'aspect unicentrique en centre de référence Sarcomes, la prise en charge unifiée par une équipe de 2 chirurgiens et 2 anatomopathologistes spécialisés selon les recommandations de la FNCLCC. Nous avons donc évité les biais liés à une prise en charge multicentrique donc diverse et nos résultats rendent compte d'une prise en charge plus systématique. De plus, nous avons exclu les liposarcomes de bas grade « lipoma-like » qui dans d'autres travaux sont à l'origine de biais secondaires à leur prise en charge et leur devenir très différents des autres sarcomes et s'apparentent plus dans leur grande majorité à des lésions d'agressivité locale ou loco-régionale[29]. Elles ont précédemment été identifiées par Gerrand et al.[14] comme un groupe à faible risque et de bon pronostic pour lequel une résection marginale voir focalement intralésionnelle au contact d'éléments nobles peut être considérée comme adéquate[26]. Raisonnablement, il faut considérer que ces lésions, si elles sont analysées dans le même groupe que les autres sarcomes, induisent des biais et altèrent les résultats observés sur la survie des malades. Nos résultats reflètent donc mieux le devenir des autres sarcomes potentiellement généralisés chez lesquels le pronostic vital est autant en jeu que le pronostic fonctionnel et la question de la préservation des membres.

c. Points faibles de l'étude

Les faiblesses de cette étude sont un échantillon relativement de petite taille comparé à d'autres travaux dans la littérature[16,21,22,33,36,41], qui peut être expliqué par une période d'inclusion plus courte et des critères d'exclusion plus sévères. Toutefois, cela implique également moins de biais provenant du comportement des tumeurs et des changements dans les recommandations ou les pratiques sur des périodes d'inclusion plus longues. Une autre limitation dans notre étude vient d'une certaine quantité de données non renseignées dans les comptes rendus opératoires et anatomopathologiques, particulièrement avant 2005 alors que ceux-ci étaient moins systématisés. Ces patients ont donc du être traités comme données censurées dans l'analyse statistique, ce qui a diminué d'autant la taille de l'échantillon (87 patients au final) et donc la puissance statistique, comme en témoignent les variables habituellement retrouvées comme significatives dans la littérature et qui ici tendent vers la significativité. Ceci met en exergue la nécessité de guides systématisés et validés pour la rédaction des comptes-rendus opératoires et anatomopathologiques afin de s'assurer de la présence dans chaque cas de l'information nécessaire à l'évaluation des marges.

d. Comparaison avec la littérature.

En comparaison avec d'autres études, notre population était similaire en termes de démographie générale. Notre âge médian était de 59 ans (50 ans pour Gronchi et al.[16], 65 ans pour l'étude du Scandinavian Sarcoma Group (SSG)[1]). Notre série initiale comportait 30% de liposarcomes de bas grade (31% pour Gronchi et al.[16], 14% pour le SSG[1]). Notre taille moyenne était de 8cm (6cm pour Gronchi et al.[16], 7cm pour le SSG[1]). Le taux de chirurgie inadéquate (chirurgie R1 pour une planification de R0 selon le système de l'UICC validé par la FNCLCC) était dans notre étude de 29%, comparable aux résultats les plus récents (Stoeckle et al.[32] (26.5%)), mais ceci dépend de l'interprétation de la classification qui peut différer d'un centre à l'autre. Le taux de LRFS de 90% à 5 ans pour les chirurgies adéquates (R0 selon la FNCLCC) était comparable à celui retrouvé par Stoeckle (93% à 5 ans), dont le travail n'excluait pas les liposarcomes de bas grade.

Ce travail publié par Stoeckle en 2006 est une évaluation prospective du système pronostic consensuel de la FNCLCC[1,16,32] qui classe les marges de résection chirurgicales en fonction du risque de récurrence locale. Il démontre la puissance discriminante supérieure de cette méthode basée sur l'interprétation collégiale et multidisciplinaire de la qualité des marges, avec un risque multiplié par 4 pour les résections de type R1[32]. Cependant, cette méthode reste basée sur le système de l'UICC, relativement flou quant à la classification en R1 définie par l'existence d'un reliquat tumoral microscopique potentiel qui peut être interprété différemment selon les équipes et rend donc aléatoire l'interprétation d'études émanant de différents centres. Cette distinction R0/R1 reste très pratique dans notre expérience lorsque les marges sont intra-lésionnelles ou très larges. Il peut alors y avoir une entente unanime sur une classification respectivement en R1 ou R0. Les

cas où une interface de tissus sains peut être vu autour des cellules les plus périphériques de la prolifération posent également peu de problèmes et sont classés R0. Toutefois, dans certains cas, l'épaisseur de cette couche de tissus sains peut être fine (ici, marges inférieures à 1mm, où elle peut être réduite à quelques faisceaux de collagène ou quelques fibres musculaires) et la marge peut alors être plus difficile à interpréter. L'hypothèse de notre travail était donc, partant de ce constat, de montrer que dans ces cas, la prise en compte du type de prolifération (marges « mal limitées ») et de la présence de nodules satellites permettait d'identifier avec plus de précision les patients à haut risque.

Dans notre expérience, nous avons trouvé que les cas où les marges étaient inférieures à 1mm étaient plus difficiles à interpréter. Ces constatations sont corroborées par des études précédemment publiées[16,24] dans lesquelles la définition d'une marge minimale positive est basée sur son épaisseur qui doit être d'au moins 1mm. Pour Sadoski et al.[24], il y avait peu d'intérêt en termes de contrôle local (3%), à obtenir des marges de plus de 1mm. Lorsque les marges sont inférieures à 1mm, il est plus difficile d'évaluer le risque de maladie résiduelle même à l'échelle microscopique, surtout lorsque les limites périphériques de la prolifération sont mal définies ou lorsque des nodules satellites sont présents. Afin de contourner cette difficulté pour les marges de moins de 1mm, nous avons décidé de reclasser « R1M » les résections où, soit les tumeurs étaient mal limitées, soit il existait des nodules satellites, soit les deux. Nous avons reclassé « ROM » les résections où les tumeurs étaient bien limitées et où il n'existait pas de nodules satellites.

Cette approche modifiée du système UICC est corroborée dans la littérature précédente par Mandard[19], qui a retrouvé un pronostic défavorable pour les marges « invasives » en termes de DFS et de MFS. Engellau a plus tard rapporté[8,10] ses résultats sur les marges « infiltrative » (infiltrantes) et « pushing » (qui écartent, qui repoussent). Cette variable, qu'il a incluse dans un algorithme pronostic a pu améliorer les performances du système scandinave (le SIN, qui comprend la taille, la présence d'embolies vasculaire et de nécrose tumorale). Ceci était appuyé sur des travaux du même auteur[7-9] sur la technique de « Tissue Micro Array » (TMA) ou micropuce tissulaire qui ont montré l'intérêt et la valeur pronostique indépendante pour la survenue de métastases de la protéine Ki-67 lorsqu'elle est exprimée dans plus de 20% des noyaux des cellules périphériques à la tumeur. Le Ki-67 est un antigène nucléaire exprimé dans les cellules proliférantes, initialement décrit dans les lymphomes de Hodgkin comme indicateur de chimiosensibilité.

Ces données suggèrent que le type de prolifération tumorale (mal limitée ou bien limitée) correspond non seulement à une difficulté technique pour le chirurgien qui augmente le risque de résection en zone tumorale, mais également à un marqueur de l'agressivité intrinsèque de la tumeur concernée et donc de risque systémique. Ainsi, les limites rendent compte non seulement du risque de maladie microscopique résiduelle localement par marge chirurgicale insuffisante (risque de récurrence locale ou ici LRFS), mais également du risque de dissémination, de métastases à distance (MFS) et donc de décès (DFS).

e. Synthèse et propositions pour l'évaluation des marges de résection dans la chirurgie des sarcomes des tissus mous.

En pratique, lorsque les tumeurs sont mal limitées, il est souvent impossible de le savoir en préopératoire et ce n'est qu'en post-opératoire, sur l'examen anatomopathologique que le constat est fait. D'autre part, ces marges « infiltrantes » peuvent ne l'être que focalement, ce qui rend d'autant plus aléatoire de conclure à une excision complète en marges saines lorsque celles-ci sont inférieures à 1mm. Cela renforce l'intérêt de définir des critères afin de systématiser la classification des marges de résection dans ces cas.

Ainsi, les variables ayant un rôle pronostique quant au risque de maladie résiduelle pourraient être séparées en 3 catégories selon qu'elles sont liées à l'anatomie de la tumeur, à la qualité de la chirurgie ou à l'agressivité intrinsèque de la lésion.

1. Variables anatomiques : Taille, profondeur, localisation, relation aux fascias et aux structures vitales (vaisseaux, nerfs), présentation (primitif ou récidive), traitement néoadjuvant.

2. Variables chirurgicales (marges) : Épaisseur de la marge la plus fine, contamination peropératoire, type de chirurgie (marginale ou large, compartimentale ou extra-compartimentale).

3. Variables tumorales (agressivité intrinsèque) : Taille, nodules satellites, embolies vasculaires, présentation (primitif ou récidive), grade, type histologique.

Certaines de ces variables peuvent appartenir à plusieurs catégories selon les circonstances. Par exemple, la taille peut être un indicateur de faible agressivité pour une tumeur à développement lent, mais aussi un indicateur de forte agressivité pour une tumeur à développement rapide. Quel que soit le cas, il est de toutes manières techniquement plus difficile d'obtenir des marges saines pour une grosse tumeur que pour une petite[25]. De plus, la taille, la profondeur, la relation aux fascias, aux éléments nobles et la localisation anatomique sont tous des facteurs inter-dépendants comme cela a été largement abordé dans la littérature passée. Dans l'étude de McKee[21], la taille était associée avec la LRFS, la MFS et la DFS. Dans notre étude, aucun de ces facteurs ne s'est avéré être associé de façon indépendante à aucun de ces critères de jugement. Ceci suggère que les facteurs anatomiques, qui reflètent la difficulté chirurgicale et non l'agressivité (locale ou générale) d'une lésion tumorale, ne devraient pas être utilisés dans les systèmes de pronostication. Au contraire, l'épaisseur de la marge la plus fine, les contaminations peropératoires, la chirurgie marginale, les emboles vasculaires et les limites prolifératives sont des variables liées à l'augmentation du risque de maladie résiduelle et devraient être utilisées dans l'évaluation des marges de résection chirurgicales. Les variables liées à l'agressivité intrinsèque des tumeurs devraient être utilisées pour évaluer le risque de survenue de métastases et de décès.

En conséquence, il semble que les systèmes de grading et de staging qui prennent en compte des variables pronostics de différentes catégories ne peuvent pas donner un bon aperçu du pronostic car ils ne différencient pas le risque local (récidive locale) du risque général (dissémination). Les systèmes collégiaux[5,31,32] et algorithmiques[10,17] sont certainement une amélioration mais ils sont limités par des problèmes d'interprétation liés au fait que certaines variable pronostiques sont

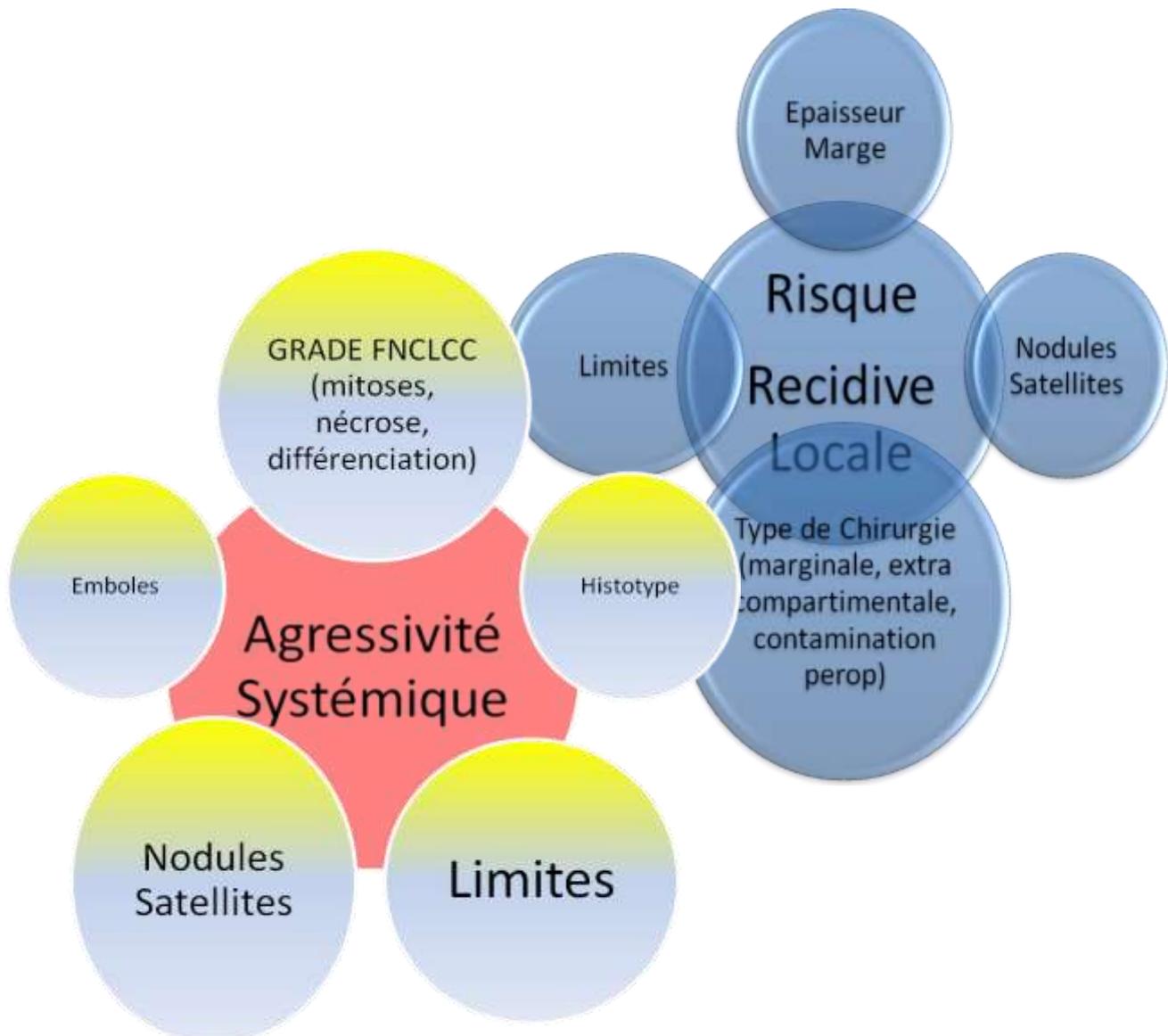
liées à la fois au risque de récurrence locale et à l'agressivité intrinsèque des tumeurs (comme par exemple la taille). Notre étude montre que c'est le cas pour les limites de prolifération et probablement les nodules satellites. Un système pronostique idéal devrait donc inclure deux composantes.

1. Un système de gradation pour l'agressivité systémique tumorale et le risque dissémination, incluant :
 1. Grade (compte mitotique, nécrose, différenciation)
 2. Histotype, Limites, Nodules satellites, Emboles vasculaires
2. Un système d'évaluation du risque de maladie résiduelle et de récurrence locale incluant :
 1. Épaisseur de la marge la plus fine
 2. Limites, Nodules satellites
 3. Type de chirurgie (Marginale, Extra compartimentale, Contamination peropératoire)

La classification actuelle de la FNCLCC utilise ces variables au sein d'un cadre de décision collégial. Toutefois, l'« agressivité » est surtout évaluée par le grade[4] qui n'utilise que les items « nécrose », « compte mitotique » et « différenciation ». Le système d'évaluation du risque de maladie résiduelle est basée sur la classification « R » de l'UICC[32] utilisée largement en chirurgie oncologique mais qui dans le cas des sarcomes des tissus mous, comme nous le montrons ici, manque de précision pour les marges inférieures à 1mm. A la lumière de la littérature passée et du présent travail, la valeur pronostique du système de la FNCLCC pourrait probablement être encore augmentée en prenant en compte ces variables qui influencent à

la fois le risque de récurrence locale et de dissémination de la maladie : les limites de prolifération et la présence de nodules satellites.

Figure 7.
Propositions pour l'évaluation des marges de résection dans la chirurgie des sarcomes des tissus mous : interprétation différentielle de l'agressivité systémique et du risque de récurrence locale



A l'avenir, l'immunomarquage des marges avec des marqueurs vasculaires endothéliaux ou prolifératifs tels le Ki-67 seront des voies de recherches qui pourront améliorer l'évaluation de la résection chirurgicale. Plus important, la comparaison des différentes études dans ce domaine dépend particulièrement d'une définition commune des marges « positives » ou « négative », qui permettra de mieux comprendre à la fois les facteurs du risque de récurrence locale, mais également comme nous le montrons ici, du risque de dissémination et de décès. Ceci devrait permettre de poser les bases d'une classification internationale commune pour la qualité de résection dans la chirurgie des sarcomes des tissus mous des membres, des ceintures et du tronc de l'adulte.

VII. CONCLUSION

La littérature publiée jusqu'à présent a montré que les facteurs de risque pour la récurrence locale, l'évolution métastatique et le décès des patients adultes atteints de sarcomes des tissus mous des membres et des ceintures étaient différents. Certains de ceux-ci pourraient rendre compte à la fois d'un risque augmenté de maladie résiduelle localement et d'une agressivité intrinsèque de la lésion, affectant à la fois le pronostic local et général, la fonction et la survie. Cette étude montre que ceci est le cas pour les aspects de prolifération « mal limités » et la présence de nodules satellites lorsque les marges sont inférieures à 1mm. Dans ces cas, il est difficile pour le chirurgien d'obtenir des marges saines et pour l'anatomopathologiste de les évaluer. Les développements ultérieurs devront chercher à prendre en compte ces variables dans l'évaluation de la qualité de la résection chirurgicale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bauer HC, Trovik CS, Alvegard TA, Berlin O, Erlanson M, Gustafson P, Klepp R, Moller TR, Rydholm A, Saeter G, Wahlstrom O, Wiklund T (2001) Monitoring referral and treatment in soft tissue sarcoma: study based on 1,851 patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Acta Orthop Scand* 72: 150-159.
2. Bell RS, O'Sullivan B, Liu FF, Powell J, Langer F, Fornasier VL, Cummings B, Miceli PN, Hawkins N, Quirt I, et al. (1989) The surgical margin in soft-tissue sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 71: 370-375.
3. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V, Mandard AM, Vilain MO, Jacquemier J, Duplay H, Sastre X, Barlier C, Henry-Amar M, Mace-Lesech J, Contesso G (1996) Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 14: 869-877.
4. Coindre JM, Trojani M, Contesso G, David M, Rouesse J, Bui NB, Bodaert A, De Mascarel I, De Mascarel A, Goussot JF (1986) Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 58: 306-309.
5. Dufresne A, Blay JY, Cassier P, Vanel D, Bui B, Le Cesne A (2009) [Recommendations for diagnostic and therapeutic management of soft tissue sarcoma]. *Bull Cancer* 96: 909-915.
6. Eilber FC, Brennan MF, Riedel E, Alektiar KM, Antonescu CR, Singer S (2005) Prognostic factors for survival in patients with locally recurrent extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 12: 228-236.
7. Engellau J (2004) Prognostic factors in soft tissue sarcoma. Tissue microarray for immunostaining, the importance of whole-tumor sections and time-dependence. *Acta Orthop Scand Suppl* 75: 2 p preceding table of contents-52, backcover.
8. Engellau J, Bendahl PO, Persson A, Domanski HA, Akerman M, Gustafson P, Alvegard TA, Nilbert M, Rydholm A (2005) Improved prognostication in soft tissue sarcoma: independent information from vascular invasion, necrosis, growth pattern, and immunostaining using whole-tumor sections and tissue microarrays. *Hum Pathol* 36: 994-1002.

9. Engellau J, Persson A, Bendahl PO, Akerman M, Domanski HA, Bjerkehagen B, Lilleng P, Weide J, Rydholm A, Alvegard TA, Nilbert M (2004) Expression profiling using tissue microarray in 211 malignant fibrous histiocytomas confirms the prognostic value of Ki-67. *Virchows Arch* 445: 224-230.
10. Engellau J, Samuelsson V, Anderson H, Bjerkehagen B, Rissler P, Sundby-Hall K, Rydholm A (2007) Identification of low-risk tumours in histological high-grade soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 43: 1927-1934.
11. Enneking WF (1988) A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Instr Course Lect* 37: 3-10.
12. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA (1980) A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 106-120.
13. Standards, Options et Recommendations. In: FNCLCC. *Sarcomes des tissus mous et ostéosarcomes*. 1 Paris, A. Blackwell, 1995, 6-113
14. Gerrand CH, Wunder JS, Kandel RA, O'Sullivan B, Catton CN, Bell RS, Griffin AM, Davis AM (2001) Classification of positive margins after resection of soft-tissue sarcoma of the limb predicts the risk of local recurrence. *J Bone Joint Surg Br* 83: 1149-1155.
15. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M (2001) Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 51: 15-36.
16. Gronchi A, Casali PG, Mariani L, Miceli R, Fiore M, Lo Vullo S, Bertulli R, Collini P, Lozza L, Olmi P, Rosai J (2005) Status of surgical margins and prognosis in adult soft tissue sarcomas of the extremities: a series of patients treated at a single institution. *J Clin Oncol* 23: 96-104.
17. Kawaguchi N, Ahmed AR, Matsumoto S, Manabe J, Matsushita Y (2004) The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 165-172.
18. Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ (1992) High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol* 10: 52-60.
19. Mandard AM, Petiot JF, Marnay J, Mandard JC, Chasle J, de Ranieri E, Dupin P, Herlin P, de Ranieri J, Tanguy A, et al. (1989) Prognostic factors in soft tissue sarcomas. A multivariate analysis of 109 cases. *Cancer* 63: 1437-1451.

20. Matushansky I, Charytonowicz E, Mills J, Siddiqi S, Hricik T, Cordon-Cardo C (2009) MFH classification: differentiating undifferentiated pleomorphic sarcoma in the 21st Century. *Expert Rev Anticancer Ther* 9: 1135-1144.
21. McKee MD, Liu DF, Brooks JJ, Gibbs JF, Driscoll DL, Kraybill WG (2004) The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma. *J Surg Oncol* 85: 68-76.
22. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF (1996) Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 14: 1679-1689.
23. Rooser B, Rydholm A, Alvegard T (1987) Centralization of soft tissue sarcoma. Status in Sweden in 1982. *Acta Orthop Scand* 58: 641-644.
24. Sadoski C, Suit HD, Rosenberg A, Mankin H, Efid J (1993) Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues. *J Surg Oncol* 52: 223-230.
25. Sampo M, Tarkkanen M, Huuhtanen R, Tukiainen E, Bohling T, Blomqvist C (2008) Impact of the smallest surgical margin on local control in soft tissue sarcoma. *Br J Surg* 95: 237-243.
26. Serpell JW, Chen RY (2007) Review of large deep lipomatous tumours. *ANZ J Surg* 77: 524-529.
27. Simon MA, Enneking WF (1976) The management of soft-tissue sarcomas of the extremities. *J Bone Joint Surg Am* 58: 317-327.
28. SMAC (1997) Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet* 350: 1647-1654.
29. Sommerville SM, Patton JT, Luscombe JC, Mangham DC, Grimer RJ (2005) Clinical outcomes of deep atypical lipomas (well-differentiated lipoma-like liposarcomas) of the extremities. *ANZ J Surg* 75: 803-806.
30. Stoeckle E (2006) [Surgery of limb and trunk wall soft tissue sarcoma]. *Cancer Radiother* 10: 34-40.
31. Stoeckle E, Coindre JM, Kind M, Kantor G, Bui BN (2009) Evaluating surgery quality in soft tissue sarcoma. *Recent Results Cancer Res* 179: 229-242.
32. Stoeckle E, Gardet H, Coindre JM, Kantor G, Bonichon F, Milbeo Y, Thomas L, Avril A, Bui BN (2006) Prospective evaluation of quality of surgery in soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 32: 1242-1248.

33. Stojadinovic A, Leung DH, Hoos A, Jaques DP, Lewis JJ, Brennan MF (2002) Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 235: 424-434.
34. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, Goussot JF, David M, Bonichon F, Lagarde C (1984) Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 33: 37-42.
35. Trovik CS, Bauer HC (1999) Local recurrence after surgery for soft tissue sarcoma. The Scandinavian Sarcoma Group experience. *Acta Orthop Scand Suppl* 285: 45-46.
36. Trovik CS, Bauer HC, Alvegard TA, Anderson H, Blomqvist C, Berlin O, Gustafson P, Saeter G, Walloe A (2000) Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Eur J Cancer* 36: 710-716.
37. Virkus WW, Marshall D, Enneking WF, Scarborough MT (2002) The effect of contaminated surgical margins revisited. *Clin Orthop Relat Res* 89-94.
38. Wiklund T, Huuhtanen R, Blomqvist C, Tukiainen E, Virolainen M, Virkkunen P, Asko-Seljavaara S, Bjorkenheim JM, Elomaa I (1996) The importance of a multidisciplinary group in the treatment of soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 32A: 269-273.
39. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH (2002) TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 94: 2511-2516.
40. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, DeLaney T, Glatstein E, Steinberg SM, Merino MJ, Rosenberg SA (1998) Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 16: 197-203.
41. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS (2003) Prognostic factors for disease-specific survival after first relapse of soft-tissue sarcoma: analysis of 402 patients with disease relapse after initial conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 739-747.

NOM: LINTZ

PRENOM: François

Titre de thèse : Etude Critique des Marges de Résection Dans la Chirurgie des Sarcomes des Tissus Mous.

RESUME

Objectif :

Étudier le rôle pronostique des marges chirurgicales dans les sarcomes des tissus mous des membres sur les récurrences locales (LR), les métastases (M) et la survie globale (S)

Patients et Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective, uni-centrique, de 105 patients opérés consécutivement à visée curative au CHU de Nantes. La qualité de résection a été évaluée selon la classification de l'UICC (R0/R1) et selon une version modifiée de cette classification (ROM/R1M) afin de prendre en compte les limites tumorales et la présence de nodules satellites pour les marges fines (<1mm). Une analyse univariée et multivariée a été conduite afin de rechercher des facteurs de risque potentiels. Les incidences cumulatives et courbes de survie des différents critères de jugement, estimées par méthode de Kaplan-Meier ont été calculées et comparées par test du Log-Rank.

Résultats :

La survie sans récurrence locale (LRFS) estimée était de 0.64 [0.52;0.76] à 5 ans après chirurgie R1, 0.9 [0.85;0.95] après chirurgie R0, 0.64 [0.519;0.751] après chirurgie R1M et 0.92 [0.87;0.96] après chirurgie ROM. Le type de résection selon la classification R était associé avec la survie sans maladie (DFS) ($p=0.028$), mais pas la survie sans métastase (MFS) ($p=0.156$). Le type de résection selon la classification modifiée RM était associé avec la DFS et la MFS. L'analyse multivariée a montré une association indépendante du taux de survie sans récurrence locale (LRFS) avec le type de résection RM (HR 6.77 [1.78-25.7], $p=0.005$), de la DFS avec le type de résection RM (HR 2.83 [1.47-5.43], $p=0.001$) et le grade (HR=3.17 [1.38-7.27], $p=0.003$), et de la MFS avec le grade (HR=3.96 [1.50-10.5], $p=0.006$).

Conclusions :

Dans la chirurgie des sarcomes des tissus mous des membres, l'aspect microscopique des limites de prolifération tumorale ainsi que la présence de nodules satellites sont des facteurs pronostiques d'agressivité à la fois locale et systémique. Ces facteurs influencent à la fois les courbes de survie sans maladie, et sans métastases lorsqu'ils sont pris en compte pour les marges < 1mm. Une prise en compte systématique de ces facteurs pourrait permettre de mieux distinguer les patients à risque systémique afin d'orienter leur prise en charge globale vers un traitement adapté.

Mots Clés :

Sarcome des tissus mous

Marges de résection

Facteurs pronostiques

Survie

Récurrence locale

Métastases