

Année 2017/2018

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
Par

Matthias TALLEGAS

Né 04 juin 1987 à Cherbourg (50)

**Étude des critères pronostiques cliniques, histologiques,
immunohistochimiques et moléculaires des liposarcomes
myxoïdes : une série rétrospective monocentrique de 50 cas.**

Présentée et soutenue publiquement le **10 octobre 2018** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Serge GUYÉTANT, Anatomie et Cytologie Pathologiques, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Philippe ROSSET, Chirurgie Orthopédique, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Marie-Lise JOURDAN, Plateforme de Génétique Moléculaire des Cancers, HDR, université de Tours – Tours

Docteur Anne de MURET, Anatomie et Cytologie Pathologiques, PH, CHU Trousseau – Tours

Professeur Gonzague de PINIEUX, Anatomie et Cytologie Pathologiques, Faculté de Médecine -
Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Philippe ARBEILLE

Pr Catherine BARTHELEMY

Pr Christian BONNARD

Pr Philippe BOUGNOUX

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Pierre COSNAY

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Loïc DE LA LANDE DE CALAN

Pr Alain GOUDEAU

Pr Noël HUTEN

Pr Olivier LE FLOCH

Pr Yvon LEBRANCHU

Pr Elisabeth LECA

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ

Pr Gérard LORETTE

Pr Roland QUENTIN

Pr Alain ROBIER

Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BODY Gilles.....	Gynécologie et obstétrique
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques.....	Parasitologie, mycologie
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESOUTREUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie

LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
QUENTIN Roland.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....	Soins palliatifs
POTIER Alain	Médecine Générale
ROBERT Jean.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David.....	Physiologie
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BERHOUET Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques

GATAULT Philippe	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Néphrologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BOREL Stéphanie.....	Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle.....	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

Remerciements

Je souhaite adresser mes remerciements à l'ensemble des membres du jury, qui m'ont fait l'honneur d'accepter cette charge et qui sont pour moi des exemples dans mon travail au quotidien.

À Monsieur le Professeur Serge Guyétant tout d'abord, merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, et plus personnellement de m'avoir guidé au cours de ma formation d'interne en anatomie pathologique.

À Monsieur le Professeur Philippe Rosset, merci pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de siéger dans ce jury, mais également pour votre accessibilité et plus généralement pour l'intérêt que vous manifestez pour l'anatomie pathologique.

À Madame le Docteur Anne de Muret, merci d'être membre de mon jury de thèse et plus encore merci de m'avoir initié à la pathologie des tissus mous. Merci pour ton enthousiasme indéfectible, pour ta bienveillance et pour ta confiance. J'espère un jour en être digne.

À Madame le Docteur Marie-Lise Jourdan, merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse. Merci d'avoir tenté de transmettre, bon an mal an, ta rigueur scientifique à un jeune étudiant étourdi. Merci pour ta pédagogie et pour ta bienveillance à mon égard. L'idée de partager de nouveaux projets ensemble m'enchant plus que tu ne pourrais l'imaginer. J'espère avoir su mettre en valeur les données moléculaires que tu as apportées à ce travail.

À Monsieur le Professeur Gonzague de Pinieux, merci d'avoir accepté de diriger ce travail, de m'avoir accordé votre temps et de m'avoir soutenu au cours de son élaboration, même lorsque le parcours était chaotique. Merci pour votre patience avec moi, il en faut, et un grand merci pour votre enseignement.

Je souhaite également remercier toutes les personnes qui, directement ou indirectement, ont contribué à ce que ce travail aboutisse.

À Monsieur le Docteur Louis-Romée Le Nail et à Monsieur Ramy Samargandi, que je remercie énormément pour le temps qu'ils ont passé à collecter une partie des données de ce travail qui n'aurait tout simplement pas pu aboutir sans leur participation. Merci tout particulièrement à toi

Louis-Romée pour ta disponibilité, pour tes conseils avisés, ta réassurance et ta détermination qui forcent le respect. Travailler sur ce sujet avec vous deux a véritablement été enrichissant.

À Monsieur Pascal Garaud, que je souhaite remercier tout particulièrement pour son aide fournie dans l'analyse statistique et pour ces explications précieuses sans lesquelles une partie des données de ce travail n'auraient pas pu être exploitées. Veuillez être assuré de toute ma gratitude.

À l'équipe technique du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques de l'hôpital Trousseau que je tiens à remercier chaleureusement en ce qui concerne le recueil des données histologiques. Je remercie en particulier Estelle et Mariella sans qui le désarchivage des blocs et des lames n'aurait pas été possible, ainsi que Catherine et Brigitte pour leur disponibilité et leur expertise dans la mise en place de techniques d'immunohistochimie.

À l'ensemble des équipes médicales des services d'Anatomie et Cytologie Pathologiques de l'hôpital Trousseau et de l'hôpital Bretonneau de Tours, du CHR d'Orléans et de l'hôpital de Bourges, que je remercie pour m'avoir formé au cours de ces 5 années, comme je remercie plus largement toutes les équipes qui m'ont accueilli au cours de mon internat.

À l'équipe de la plateforme de Génétique Moléculaire des Cancers de l'hôpital Trousseau que je remercie pour tout ce qu'elle m'a apporté.

À mes co-internes, qui sont pour la plupart devenus des amis, que je remercie pour tous les moments que nous avons partagé au cours de mon internat.

À ma famille et à mes amis, éparpillés aux quatre coins de la France, qui m'ont soutenu et encouragé. Je ne vous dis jamais à quel point je vous aime. Merci à vous.

À Moka, dont les modifications involontaires apportées au manuscrit m'ont été d'une aide inestimable et surtout à toi Camille, qui me supporte au quotidien et m'incite à toujours m'améliorer.

Je prends beaucoup plus de plaisir à m'instruire moi-même que non pas à mettre par écrit le peu que je sais.

René Descartes, Correspondance.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne
verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque

Table des Matières

Abréviations.....	1
Résumé	2
1. Introduction.....	4
1.1. Notion de cancer	4
1.2. Sarcomes	4
1.3. LSMCR.....	6
1.3.1. Aspects radiologiques	6
1.3.2. Aspects histologiques.....	8
1.3.3. Immunohistochimie.....	13
1.4. Génétique.....	14
1.4.1. Génétique somatique et cancer.....	14
1.4.2. Fusions oncogéniques impliquant la famille des gènes FET.....	17
1.4.3. Gènes de fusion des LSMCR :	18
1.4.3.1. Gène FUS.....	18
1.4.3.2. Gène DDIT3.....	18
1.4.3.3. Réarrangements FUS-DDIT3	18
1.4.3.4. Réarrangements EWSR1-DDIT3.....	19
1.4.4. Autres anomalies génétiques des LSMCR.....	20
1.4.5. Facteurs pronostiques des liposarcomes myxoïdes.....	20
1.4.6. Prise en charge thérapeutique des LSMCR	22
1.5. Objectifs de l'étude	22
2. Matériel et Méthode	23
2.1. Sélection des cas	23
2.2. Données cliniques	24
2.3. Données histologiques.....	25
2.4. Étude immunohistochimique.....	26
2.5. Recherche des translocations.....	27
2.5.1. Extraction des ARN.....	27
2.5.2. Transcription inverse	28
2.5.3. Technique de RT-qPCR.....	28
2.6. Analyse statistique	30
3. Résultats	30
3.1. Caractéristiques de la population	30
3.1.1. Caractéristiques cliniques	30
3.1.2. Paramètres histologiques.....	32
3.1.3. Étude moléculaire.....	33
3.1.4. Données de survie et évolution.....	33
3.2. Analyse de la survie des patients	35
3.2.1. Sexe.....	36
3.2.2. Age.....	37
3.2.3. Stade tumoral	38
3.2.4. Type de translocation.....	39
3.2.6. Taille tumorale	40
3.2.7. Localisation tumorale.....	41
3.2.8. Cellules rondes	42
3.2.9. Nécrose tumorale	46
3.2.10. Indice mitotique.....	47
3.2.11. Grade de la FNCLCC.....	48
3.2.12. Immunomarquage NY-ESO-1.....	55
3.2.13. Marge chirurgicale	56
3.3. Analyse multivariée	58
4. Discussion.....	59
5. Références.....	67

Table des illustrations

Figures

Figure 1. Incidence des sarcomes osseux, des tissus mous et viscéraux en fonction de l'âge. _____	5
Figure 2. Incidence des sous-types de liposarcomes en fonction de l'âge. _____	5
Figure 3. Caractéristiques des LSMCR en IRM. _____	7
Figure 4. Sous-type traditionnel myxoïde. _____	10
Figure 5. Sous-type traditionnel à cellules rondes. _____	11
Figure 6 Sous-type pseudo-alvéolaire. _____	11
Figure 7. Sous-type riche en lipoblastes. _____	12
Figure 8. Sous-type insulaire. _____	12
Figure 9. Sous-type lipomateux. _____	13
Figure 10. Réarrangements connus des gènes de la famille FET impliqués dans les sarcomes et les leucémies. _____	17
Figure 11. Fusions FUS-DDIT3 rapportées dans la littérature.. _____	19
Figure 12 Fusions EWSR1-DDIT 3 rapportées dans la littérature. _____	19
Figure 13. Répartition des cas selon l'année du diagnostic. _____	23
Figure 14. Extraction semi-automatisée des ARN. _____	28
Figure 15. Courbes de survie (Kaplan-Meier) concernant la survie globale, spécifique, sans maladie, sans récurrence locale et sans métastase des patients. _____	34
Figure 16. Comparaison de la survie spécifique, sans maladie, sans récurrence locale et sans métastase des patients en fonction du sexe. _____	36
Figure 17. Comparaison de la survie spécifique, sans maladie, sans récurrence locale et sans métastase des patients en fonction de l'âge au moment du diagnostic. _____	37
Figure 18. Comparaison de la survie spécifique des patients en fonction du stade de la maladie. _____	38
Figure 19. Comparaison de la survie spécifique, sans maladie, sans récurrence locale et sans métastase des patients en fonction du type de transcrite FUS-DDIT3 ou EWSR1-DDIT3. _____	39
Figure 20. Comparaison de la survie spécifique, sans maladie, sans récurrence locale et sans métastase des patients en fonction de la taille de la tumeur initiale. _____	40
Figure 21. Comparaison de la survie spécifique, sans maladie, sans récurrence locale et sans métastase des patients en fonction de la localisation (sus- ou sous-aponévrotique) de la tumeur initiale. _____	41
Figure 22. Comparaison de la survie spécifique, sans maladie, sans récurrence locale et sans métastase des patients en fonction du pourcentage de cellules rondes sur la pièce d'exérèse de la tumeur initiale. _____	43
Figure 23. Comparaison de la survie spécifique, sans maladie, sans récurrence locale et sans métastase des patients en fonction de la présence d'un contingent de cellules rondes (seuil de 5%) sur la pièce opératoire. _____	44
Figure 24. Comparaison de la survie spécifique, sans maladie, sans récurrence locale et sans métastase des patients en fonction de la présence d'un contingent de cellules rondes (seuil de 5%) sur la biopsie. _____	45
Figure 25. Comparaison de la survie spécifique, sans maladie, sans récurrence locale et sans métastase des patients en fonction du pourcentage de nécrose (seuil de 5%) sur la pièce d'exérèse de la tumeur initiale. _____	46
Figure 26. Comparaison de la survie spécifique, sans maladie, sans récurrence locale et sans métastase des patients en fonction de l'index mitotique (seuil de 5 mitoses/mm ²) sur la pièce d'exérèse de la tumeur initiale. _____	47
Figure 27. Comparaison de la survie spécifique, sans maladie, sans récurrence locale et sans métastase des patients en fonction du grade de la FNCLCC sur la pièce d'exérèse de la tumeur initiale. _____	48

Figure 28. Comparaison de la survie spécifique, sans maladie, sans récurrence locale et sans métastase des patients en fonction du grade de la FNCLCC sur la pièce d'exérèse de la tumeur initiale (G1 versus G2/G3). _____	50
Figure 29. Comparaison de la survie spécifique, sans maladie, sans récurrence locale et sans métastase des patients en fonction du grade selon le système de la FNCLCC (G1 versus G2/G3) sur la biopsie de la tumeur initiale. _____	51
Figure 30. Courbe de survie sans métastase en fonction du score histopronostique évalué sur la pièce d'exérèse de la tumeur initiale. _____	52
Figure 31. Comparaison de la survie spécifique, sans maladie, sans récurrence locale et sans métastase des patients en fonction du score histopronostique évalué sur la pièce opératoire de la tumeur initiale. _____	53
Figure 32. Comparaison de la survie spécifique, sans maladie, sans récurrence locale et sans métastase des patients en fonction du score histopronostique évalué sur la biopsie de la tumeur initiale. _____	54
Figure 33. Comparaison de la survie spécifique, sans maladie, sans récurrence locale et sans métastase des patients en fonction du score immunohistochimique NY-ESO-1. _____	55
Figure 34. Comparaison de la survie spécifique, sans maladie, sans récurrence locale et sans métastase des patients en fonction de la qualité de l'exérèse chirurgicale de la tumeur initiale. _____	56
Figure 35. Comparaison de la survie sans récurrence locale en fonction de la qualité d'exérèse de la tumeur primitive et de l'utilisation d'un traitement adjuvant. _____	58
Figure 36. Modèle hiérarchique tenant compte du pourcentage de cellules rondes sur la pièce opératoire et du grade de la FNCLCC. _____	62

Tableaux

Tableau 1. Séquences des amorces et des sondes utilisées pour la détection des transcrits de fusion des LSMCR _____	29
Tableau 2. Résumé des caractéristiques cliniques de la population. _____	31
Tableau 3. Résumé des caractéristiques histologiques. _____	32
Tableau 4. Fréquence des types de réarrangements FUS-DDIT3 et EWSR1-DDIT3 observés. _____	33
Tableau 5. Localisation des métastases. _____	35
Tableau 6. Fréquence d'évolution métastatique en fonction du pourcentage de cellules rondes évalué sur la pièce opératoire de la tumeur primitive. _____	42
Tableau 7. Concordance entre l'évaluation de la présence de cellules rondes (seuil de 5%) sur biopsie et sur pièce opératoire. CR : cellules rondes. _____	45
Tableau 8. Concordance entre le grade histologique de la FNCLCC (grade 1/grade 2/grade 3) sur biopsie et sur pièce opératoire. _____	49
Tableau 9. Concordance entre grade histologique de la FNCLCC (bas grade/haut grade) sur biopsie et sur pièce opératoire. _____	49
Tableau 10. Tableau de concordance entre l'évaluation du grade selon notre système sur biopsie et sur pièce opératoire. _____	53
Tableau 11. Synthèse des résultats de l'analyse univariée. _____	57
Tableau 12. Données de suivi et d'évolution de quelques-unes des principales séries de la littérature. _____	59

Abréviations

- ADN : acide(s) désoxyribonucléique(s)
- ARN : acide(s) ribonucléique(s)
- ARNm : acide(s) ribonucléique(s) messenger(s)
- AXL : Tyrosine-protein kinase receptor UFO
- *BCL6* : B Cell CLL/Lymphoma 6
- *CDKN2A* : Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A
- *CEBPβ* : CCAAT Enhancer Binding Protein Beta
- *CHOP* : C/EBP-Homologous Protein 10
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- COL1A1 : Collagen Type I Alpha 1 Chain
- CR : Cellules rondes
- *CTAG1B* : Cancer/Testis Antigen 1B
- *DDIT3* : DNA Damage Inducible Transcript 3
- *EWSR1* : Ewing Sarcoma breakpoint Region 1
- FET : gènes *FUS-EWSR1-TAF15*
- FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
- *FOXO1* : Forkhead Box O1
- *FUS* : Fused in sarcoma
- HPS : Hématoxyline-Éosine-Safran
- IC95% : Intervalle de confiance à 95%
- IGF1 : Insulin-like growth factor I
- IGF1R : Insulin-like growth factor 1 receptor
- INCA : Institut National du Cancer
- IRM : Imagerie par resonance magnétique
- LSCR : Liposarcome(s) à cellules rondes
- LSM : Liposarcome(s) myxoïde(s)
- LSMCR : Liposarcome(s) myxoïde(s)/à cellules rondes
- LPSBD : liposarcome(s) bien différencié(s)
- *MYC* : MYC Proto-Oncogene, BHLH Transcription Factor
- ns : non significatif
- NetSarc : réseau français de référence clinique pour les sarcomes des tissus mous et des viscères
- NY-ESO-1 : New York esophageal squamous cell carcinoma 1
- PCR : Polymerase Chain Reaction
- *PDGFRB* : Platelet Derived Growth Factor Receptor Beta
- *PIK3CA* : Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
- *PPARγ2* : Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma 2
- *PTEN* : Phosphatase And Tensin Homolog
- RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
- *RET* : Proto-oncogene tyrosine-protein kinase receptor Ret
- RRePS : Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes des tissus mous et des viscères
- RT-qPCR : PCR quantitative en temps réel
- STIR : Short Tau Inversion Recovery
- STM : Sarcome(s) des tissus mous
- TAA : tumeur(s) adipeuse(s) atypique(s)/
- *TAF15* : TATA-Box Binding Protein Associated Factor 15
- *TERT* : Telomerase Reverse Transcriptase
- *TLS* : Translocated in Sarcoma
- *TP53* : Tumor Protein P53

Résumé

Étude des critères pronostiques cliniques, histologiques, immunohistochimiques et moléculaires des liposarcomes myxoïdes : une série rétrospective monocentrique de 50 cas.

L'incidence des liposarcomes est estimée à 0,9 cas pour 100000 habitants par an en France. Les LSMCR représentent 20 à 30% des liposarcomes. Ces tumeurs se développent principalement au niveau du membre inférieur chez des adultes d'âge moyen et sont caractérisées par la présence des translocations spécifiques FUS-DDIT3 ou EWSR1-DDIT3 dans plus de 90% des cas. L'évolution de ces tumeurs est difficilement prévisible, ce qui pose des problèmes concernant la prise en charge thérapeutique et la surveillance des patients. Cette étude visait à mettre en évidence, à travers une série rétrospective de 50 LSMCR, des facteurs pronostiques cliniques, immunomorphologiques et moléculaires influençant la morbidité (récidive locale et métastases) et la mortalité de ces tumeurs pour guider la prise en charge thérapeutique et le suivi des patients. L'objectif secondaire était d'envisager un nouveau système de grade adapté aux LSMCR qui prédirait mieux le risque de progression métastatique des patients. La médiane de suivi de la cohorte était de 5,6 ans. Les patients étaient âgés de 49,2 ans en moyenne au moment du diagnostic, étaient le plus souvent des hommes (58%) et présentaient dans la majorité des cas une masse profonde (91,8%) localisée au niveau du membre inférieur (92%). Au total, 8 patients (16%) ont présenté une récurrence locale et 13 (26%) une évolution métastatique, les localisations secondaires intéressant principalement le squelette osseux (33,3%) et le poumon (19,4%). La survie spécifique de la maladie était de 90% à 5 ans et de 71% à 10 ans, le taux de survie sans métastase était respectivement de 60% et 56% à 5 et 10 ans et le taux de survie sans récurrence locale de 81% à 5 et à 10 ans. En analyse univariée, nos résultats montrent que l'âge au moment du diagnostic, le sexe, la taille et la localisation tumorale, la qualité de l'exérèse chirurgicale, l'expression immunohistochimique de NY-ESO-1 et le type de translocation FUS-DDIT3 ou EWSR1-DDIT3 n'ont pas d'impact pronostique significatif. En revanche, une activité mitotique ≥ 5 mitoses/mm², une nécrose significative ($> 5\%$), le grade de la FNCLCC et surtout la présence d'un contingent de cellules rondes $> 5\%$ étaient associés à une réduction de la survie spécifique et de la survie sans métastase. Le pourcentage de cellules rondes présente la meilleure concordance entre la biopsie et la pièce d'exérèse chirurgicale. Il semble mieux corrélé à la survie spécifique tandis que le grade de la FNCLCC paraît mieux prédire le risque d'évolution métastatique des patients. Nous avons ébauché un score pronostique composite, similaire au système de la FNCLCC, qui tient compte du pourcentage de cellules rondes, de la nécrose tumorale et de l'activité mitotique, qui semble le plus efficace pour prédire le risque métastatique. En analyse multivariée, le principal facteur pronostique pour la survie spécifique était le pourcentage de cellules rondes. Les patients ayant reçu un traitement adjuvant par radiothérapie présentaient une réduction significative du taux de récurrence locale indépendamment de la marge d'exérèse de la tumeur. Cette étude confirme l'impact pronostique majeur des secteurs indifférenciés à cellules rondes dans les LSMCR mais également l'intérêt du grade de la FNCLCC ou de notre score histopronostique concernant la survie sans métastase.

A clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analysis of prognostic factors in myxoid liposarcoma : a retrospective monocentric study of 50 cases.

In France, the incidence of liposarcoma is estimated at 0.9 case per 100,000 inhabitants. The MRCLSs represent from 20% to 30% of liposarcoma. These tumors mainly develop in the lower limb in middle-aged adults and are characterized by, in almost all cases (>90%), the presence of FUS-DDIT3 or EWSR1-DDIT3 specific translocations. The evolution of these tumors is difficult to predict, so that it causes issues concerning the therapeutic management and the monitoring of patients. This study aimed to determinate, through a retrospective series of 50 MRCLSs, the clinicopathological and molecular prognostic factors which have an effect on the morbidity (local recurrences and metastases) and the mortality of these tumors in order to guide the therapeutic management and the follow-up of the patients. The second objective was to propose a new MRCLS prognostic grade system that would precisely predict the metastatic progression risk of the patients. The median patient follow-up was 5.6 years. The mean age of the patients was 49.2 years at diagnosis. In most cases, patients were men (58%) and usually had a deep mass (91.8%) located in the lower limb (92%). Local recurrences occurred in 8 patients (16%) and 13 patients (26%) showed distant metastatic evolution. Metastases mainly involved bones (33.3%) and lung (19.4%). The 5-year and 10-year disease specific survival were 90% and 71%, respectively. The 5-year and 10-year metastasis-free survival were 60% and 56%, respectively. On univariate analysis, it has been showed that patient age and sex, tumor size and location, surgical margins, NY-ESO-1 immunostaining and FUS-DDIT3 or EWSR1-DDIT3 translocation types did not have a significant prognostic impact. Conversely, the mitotic activity ≥ 5 mitosis/mm², the tumor necrosis $\geq 5\%$, the FNCLCC grade and in particular, the presence of undifferentiated contingent round cell $> 5\%$ were associated with a reduction in disease-specific and metastasis-free survival of patients. The round cell percentage shows the best accordance between the biopsy and the surgical specimen and seems to be better correlated with the specific survival, whereas the FNCLCC grade seems to better predict the metastatic progression risk of patients. We bring forward light a new composite prognostic score, similar to the FNCLCC system. It takes into account the percentage of round cells, tumor necrosis and mitotic activity, which is the most effective in predicting the occurrence of metastases. In multivariate analysis, the main prognostic factor for disease-specific survival was the percentage of undifferentiated round cells. Patients who received adjuvant radiotherapy showed a significant reduction in recurrence rate, regardless of the surgical margins. This study confirms the major prognostic impact of undifferentiated round-cells areas in MRCLS, but also, shows the interest of the FNCLCC grade or our prognostic score concerning metastasis-free survival.

1. Introduction

1.1. Notion de cancer

Les cancers constituent une des pathologies les plus communes en médecine et une des causes majeures de décès dans le monde (28,7% des décès sont imputables à une prolifération tumorale, ce qui représente 166 000 décès par cancer en France en 2015 (1)). Le terme de cancer définit un ensemble hétérogène de pathologies distinctes caractérisées par une prolifération non contrôlée de cellules anormales incapables de reproduire un tissu normal mais ayant des capacités de dissémination locale et occasionnellement de métastase (2,3).

Toute cellule issue de n'importe quel tissu de l'organisme peut devenir cancéreuse. Les cancers correspondent majoritairement à des proliférations épithéliales (ou carcinomes) qui sont responsables de plus des $\frac{3}{4}$ des décès par cancer (1). Les proliférations non épithéliales sont plus rares et incluent les hémopathies (lymphomes, leucémies, proliférations histiocytaires ou mastocytaires), les tumeurs mélanocytaires, les tumeurs du système nerveux (central et périphérique), les tumeurs germinales, les tumeurs de blastèmes et les tumeurs conjonctives.

1.2. Sarcomes

Les tissus conjonctifs peuvent être schématiquement séparés en tissus de soutien squelettiques (tissus osseux et cartilagineux) et en tissus de soutien extra-squelettiques, incluant les tissus adipeux, fibreux et musculaires viscéraux et extra-viscéraux, encore appelés « tissus mous ».

Les tumeurs malignes développées aux dépens des tissus conjonctifs de soutien de l'organisme sont regroupées sous le terme de « sarcomes », qui peuvent être osseux, viscéraux ou développés aux dépens des tissus mous (STM). Ces tumeurs sont constituées de cellules issues de précurseurs mésenchymateux séparées par une matrice extra-cellulaire. Le terme « sarcome » dérive étymologiquement du préfixe sarco-, qui provient du grec ancien *σαρκός*, sarkos signifiant « chair », et du suffixe -ome, du grec *-ωμα*, ôma qui signifie « tumeur ».

Les sarcomes ont une incidence évaluée à 6,2 cas pour 100000 habitants. On estime que les sarcomes représentent 1% de l'ensemble des cancers, soit environ 4000 cas par an en France, et 1% de l'ensemble des tumeurs primitives osseuses et des tissus mous (1,4,5).

L'incidence globale des sarcomes augmente avec l'âge (figure 1) (6,7). Ces tumeurs sont le plus souvent développées aux dépens des tissus mous et des viscères (87%), les sarcomes osseux étant minoritaires (13%) (8,9).

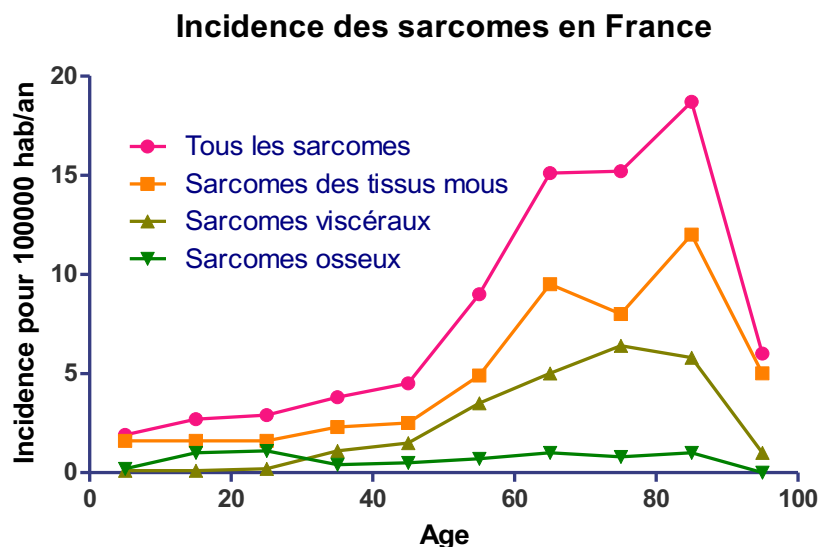


Figure 1. Incidence des sarcomes osseux, des tissus mous et viscéraux en fonction de l'âge, selon Ducimetière *et al.* (2011)

Les tumeurs des tissus mous et des os présentent une grande diversité histologique : la classification OMS de 2013 reconnaît plus de 150 entités regroupées selon leur origine tissulaire ou cellulaire et plus de 80 types de STM (9). On estime que 30% des tumeurs des tissus mous sont des lipomes et que 10 à 15% des STM sont des tumeurs adipeuses (5,6). Comme pour les autres STM, l'incidence des liposarcomes tous types confondus (figure 2) augmente avec l'âge (4). La classification histologique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) reconnaît quatre sous-types : les tumeurs adipeuses atypiques/liposarcomes bien différenciés (50 à 60% des cas), les liposarcomes myxoïdes/à cellules rondes (LSMCR, 20 à 30% des cas), les liposarcomes dédifférenciés (environ 10% des cas) et les liposarcomes pléomorphes (5% des cas).

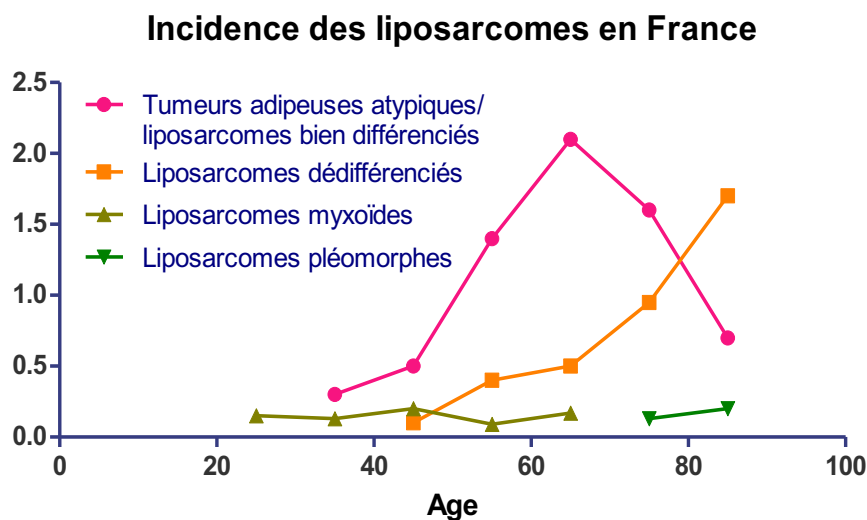


Figure 2. Incidence des sous-types de liposarcomes en fonction de l'âge, selon Ducimetière *et al.* (2011).

1.3. LSMCR

Les LSMCR représentent les secondes plus fréquentes tumeurs adipeuses malignes chez l'adulte après les tumeurs adipeuses atypiques/liposarcomes bien différenciés, avec une incidence estimée à 0,3 cas pour 100000 habitants par an (soit environ 5% de l'ensemble des STM). Ils intéressent préférentiellement l'adulte jeune, avec un pic d'incidence observé entre 30 et 50 ans, sans prédilection de sexe (9). La tumeur se présente sous la forme d'une masse, souvent volumineuse (mesurant en moyenne 10 cm), majoritairement développée aux dépens des tissus mous profonds des extrémités, en particulier du membre inférieur (90%), avec une prédilection pour les muscles de la cuisse (70% des cas rapportés) (10). Contrairement aux autres tumeurs adipeuses malignes, les LSMCR intéressent rarement le rétropéritoine ou le tissu cutané et sont caractérisés par une translocation récurrente FUS-DDIT3 ou EWSR1-DDIT3.

1.3.1. Aspects radiologiques

Radiologiquement, les LSMCR sont des masses expansives, généralement bien limitées et lobulées, qui refoulent les tissus mous de voisinage (d'aspect souvent œdémateux). La tumeur peut présenter des remaniements kystiques (environ 20% des cas). L'aspect scanographique n'est pas spécifique, à cela près que le coefficient d'atténuation est généralement faible pour ces tumeurs du fait de l'abondante composante aqueuse de la matrice myxoïde. L'IRM (figure 3), plus sensible et spécifique pour le bilan d'extension et le suivi des malades, a peu à peu supplanté la tomодensitométrie. Les LSMCR présentent habituellement un hyposignal en séquence T1 associé à un hypersignal en séquence T2 sans injection de produit de contraste, qui ne sont pas discriminants par rapport à la plupart des autres STM. L'hyposignal T1 est en rapport avec la matrice myxoïde de ces tumeurs (la composante adipeuse mature étant classiquement très réduite contrairement aux tumeurs adipeuses matures qui présentent un hypersignal en séquence T1 non injectée). Les secteurs adipeux bien différenciés apparaissent en hyposignal en séquences avec saturation du signal de la graisse (STIR ou Fat Sat). Ainsi, une masse profonde des tissus mous en hyposignal T1 et en hypersignal T2 comportant des foyers intra-tumoraux en hypersignal T1, en iso-signal T2 et en hyposignal en séquence avec saturation du signal de la graisse (inférieurs à 10% de la masse) est assez évocatrice d'un LSMCR (11,12). La tumeur se rehausse généralement de façon hétérogène après injection de produit de contraste. Les tumeurs de haut grade sont moins souvent encapsulées, sont souvent plus volumineuses (> 10 cm) et présentent fréquemment des septa intra-tumoraux épais ou des secteurs de nécrose (13,14).

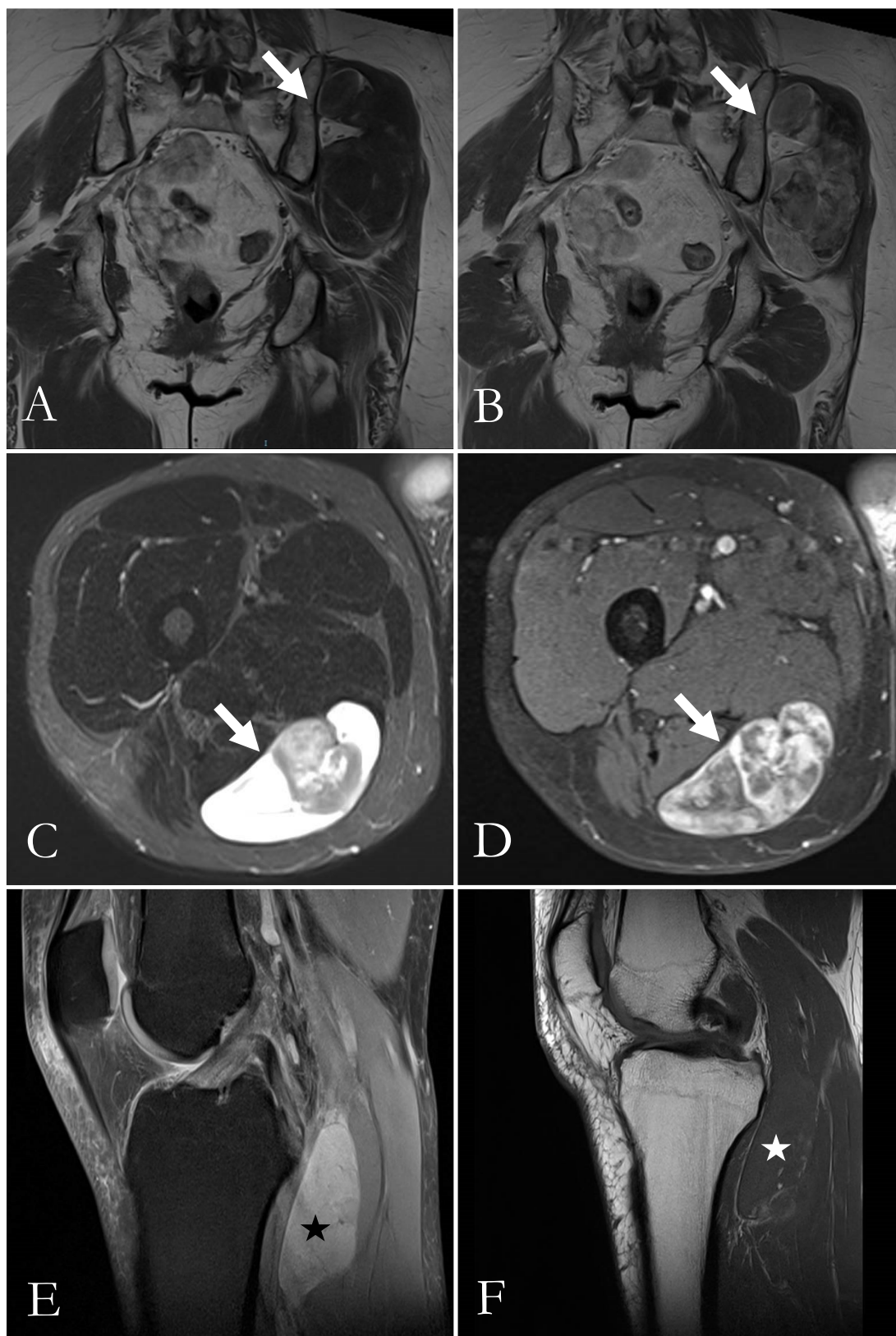


Figure 3. Caractéristiques des LSMCR en IRM. (a) LSMCR de la hanche gauche (flèche blanche) montrant un hyposignal en séquence T1 non injectée (coupe coronale) se réhaussant de façon hétérogène (b) après injection de Gadolinium (flèche blanche). (c) LSMCR de la loge postérieure de la cuisse droite (coupe axiale) en séquence T1 STIR (suppression du signal de la graisse) objectivant un hypersignal global de la masse avec une zone en hyposignal, et (d) un hypersignal hétérogène de la tumeur en séquence T1 après injection de Gadolinium (coupe axiale). (e) LSMCR du creux poplité en hyposignal en séquence T1 (étoile noire) et (f) en hypersignal en séquence T1 Fat Sat (suppression du signal de la graisse, étoile blanche).

1.3.2. Aspects histologiques

Selon la classification de l'OMS de 2013, les LSMCR sont des tumeurs malignes qui peuvent comporter des secteurs tumoraux de bas grade, de grade intermédiaire et de haut grade. Les secteurs de bas grade présentent une densité cellulaire faible et un stroma myxoïde abondant. A l'opposé, les secteurs de haut grade ont une densité cellulaire élevée et un stroma myxoïde réduit ou absent. Le terme de « liposarcome à cellules rondes » (LSCR) est réservé pour la plupart des auteurs aux tumeurs qui comportent un contingent de haut grade représentant plus de 5% de la surface tumorale. Les secteurs de grade intermédiaire sont considérés par l'OMS comme des zones de transition entre des secteurs de bas grade et de haut grade. Ils correspondent à des plages de densité cellulaire augmentée par rapport aux secteurs de bas grade mais avec un stroma myxoïde toujours prédominant. A ce jour, l'impact pronostique des secteurs de grade intermédiaire n'est pas clairement établi (9).

Les LSMCR sont caractérisés par une grande diversité morphologique : Fritchie *et al.* distinguent 10 architectures ou sous-types différents, souvent mélangés. Le sous-type le plus fréquent et le plus facilement reconnaissable est le sous-type traditionnel myxoïde (observé dans plus de 90% des cas, figure 4), formé de lobules qui sont constitués de cellules fusiformes à ovalaires disposées au sein d'une matrice myxoïde bleu-grisâtre, avec un renforcement de la cellularité en périphérie des lobules. Les cellules tumorales ont un noyau peu atypique, à la chromatine homogène, avec un nucléole inconstant. La tumeur comporte un stroma vasculaire abondant et plexiforme caractéristique, constitué de capillaires branchés (en « bois de cerf »). La tumeur est parfois ponctuée de lipoblastes uni-vacuolaires (en « bague à chaton ») ou multi-vacuolaires.

Le sous-type « traditionnel à cellules rondes » (figure 5), observé dans 30 à 40% des cas, correspond des secteurs tumoraux de haut grade tumoral dont la définition même est relativement variable selon les auteurs. Selon la définition de l'OMS et d'autres auteurs (8,9,15), le sous-type « traditionnel à cellules rondes » correspondrait à des secteurs où les cellules ont une forme arrondie ou allongée, avec des noyaux chevauchés, leur conférant un aspect « dos à dos », et où la densité cellulaire masque souvent le stroma vasculaire plexiforme (qui reste cependant détectable en immunohistochimie). A contrario, d'autres auteurs proposent une définition tenant compte de la densité cellulaire et du stroma et identifient les secteurs de cellules rondes comme étant des zones où le rapport cellules/stroma excède 50% (16).

Le sous-type pseudo-alvéolaire (*alias* cribriforme, pseudo-acinaire ou lymphangiomateux, figure 6) est observé dans environ 50% des cas. Il correspond à des flaques mucoïdes de taille variable, cernées par des septa myxoïdes plus ou moins épais renfermant des cellules tumorales. La vascularisation plexiforme, d'abondance variable, est parfois visible dans les septa.

Le sous-type riche en lipoblastes (figure 7) est observé dans environ 30% des cas. Il correspond à des secteurs renfermant de nombreux lipoblastes, principalement univacuolaires, dispersés au sein de la matrice myxoïde, avec une vascularisation plexiforme généralement moins abondante. Les cellules tumorales sont de taille variable et comportent un noyau hyperchromatique habituellement refoulé en périphérie du cytoplasme qui leur donne un aspect en bague à chaton. Quelques lipoblastes multivacuolaires sont également parfois visibles.

Le sous-type insulaire (figure 8) a été décrit plus récemment (16). Il correspond à des îlots ou des massifs de cellules tumorales séparés par des territoires œdémateux. Les massifs peuvent être de forme variable, parfois nodulaires, parfois aux contours géographiques. Ils sont constitués des mêmes cellules tumorales, avec une augmentation de la densité cellulaire en périphérie des massifs. Les territoires œdémateux renferment une vascularisation branchée caractéristique de ces tumeurs.

Le sous-type lipomateux (observé dans environ 20% des cas) correspond à des secteurs mimant par certains aspects un tissu adipeux mature (figure 9). Les cellules tumorales ont un noyau peu atypique qui est refoulé contre la membrane cytoplasmique par une vacuole lipidique de taille variable. Quelques septa fibreux, des vaisseaux de calibre variable et d'occasionnels lipoblastes peuvent être présents. Ce sous-type est trompeur et peut être majoritaire dans certaines tumeurs, faisant discuter une tumeur adipeuse bien différenciée (lipome ou tumeur adipeuse atypique). La confrontation anatomo-clinique et un échantillonnage large avec l'identification de secteurs d'architecture plus traditionnelle permettent généralement d'éliminer les diagnostics différentiels.

D'autres sous-type sont plus rarement observés, incluant des secteurs d'architecture cordonale (10% des cas) qui correspondent à agencement linéaire des cellules tumorales (fusiformes ou ovalaires) au sein d'un stroma hyalinisé, sans vascularisation plexiforme. Une architecture à stroma hyalinisé (15% des cas) est également décrite, correspondant à des secteurs paucicellulaires au stroma collagène dense qui renferment des cellules fusiformes à ovalaires, là encore sans vascularisation plexiforme, ainsi qu'une architecture en nids, correspondant à des agrégats de quelques cellules tumorales disposées au sein d'une matrice myxoïde qui comporte une vascularisation plexiforme. À noter enfin que des secteurs de métaplasie chondroïde sont rarement observés (5% des cas).

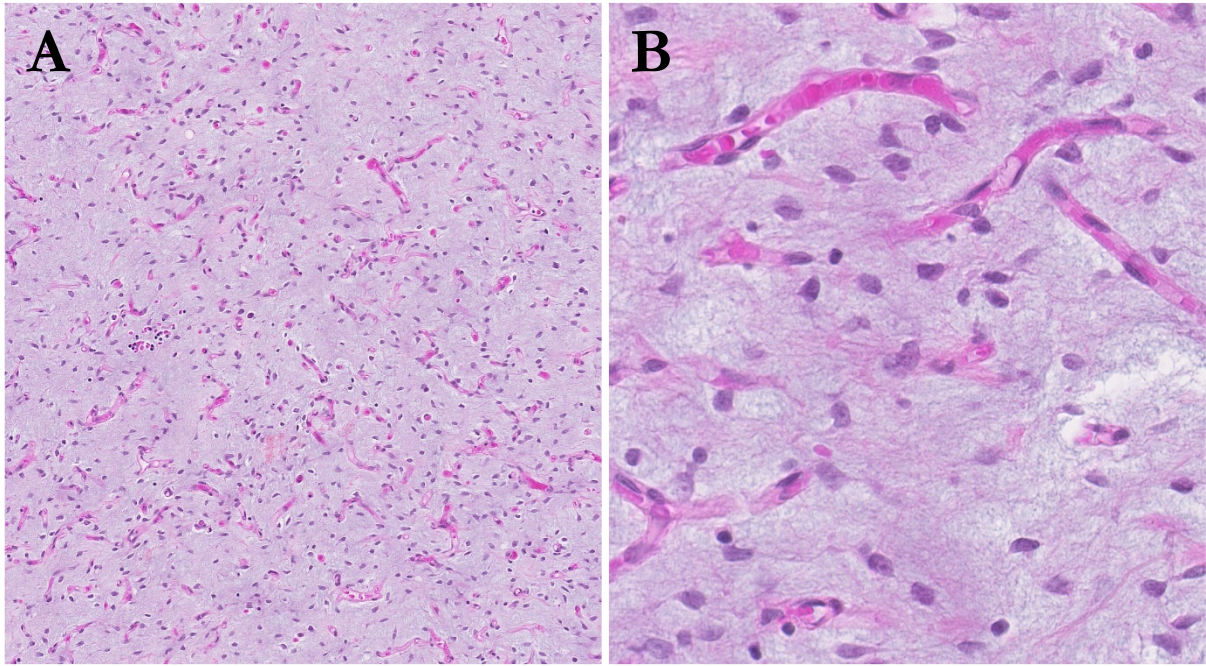
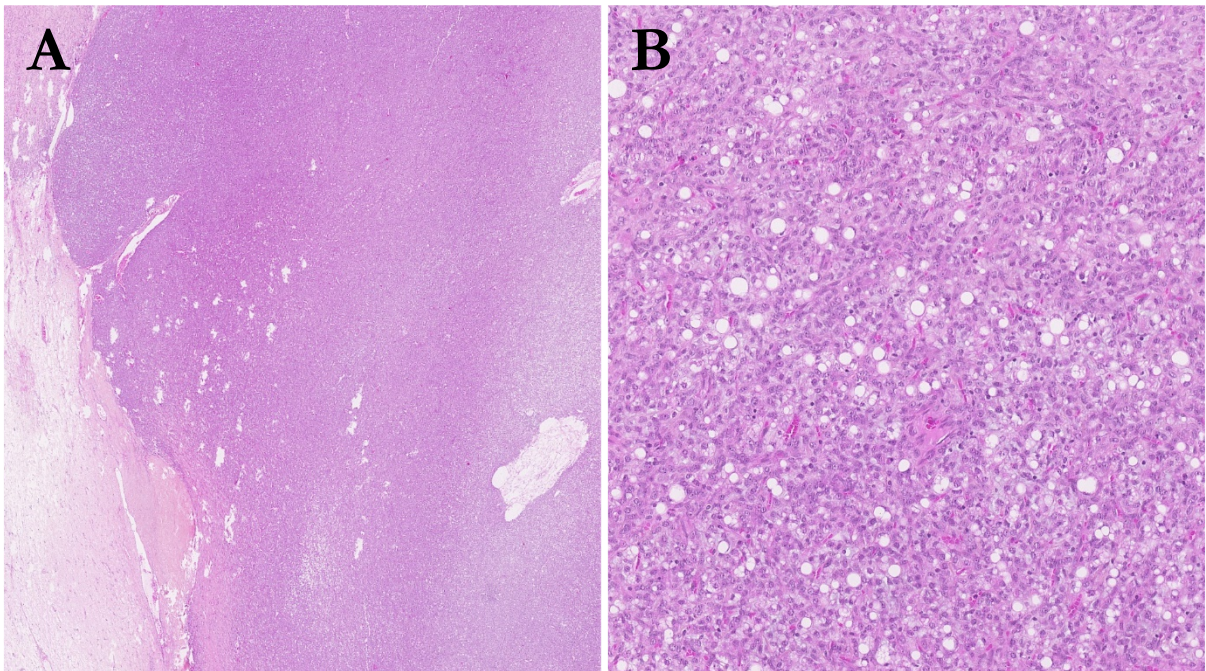


Figure 4. Sous-type traditionnel myxoïde (Cas n°48, fille de 13 ans, tumeur de la cuisse droite). (a) L'image de gauche (coloration HPS, grossissement x100) montre une tumeur de densité cellulaire faible, avec un fond myxoïde de coloration gris-bleutée. (b) La photographie de droite (coloration HPS, grossissement x400) met en évidence la vascularisation abondante et plexiforme, constituée de vaisseaux capillaires branchés. Les cellules tumorales ont un noyau allongé ou ovalaire peu atypique.



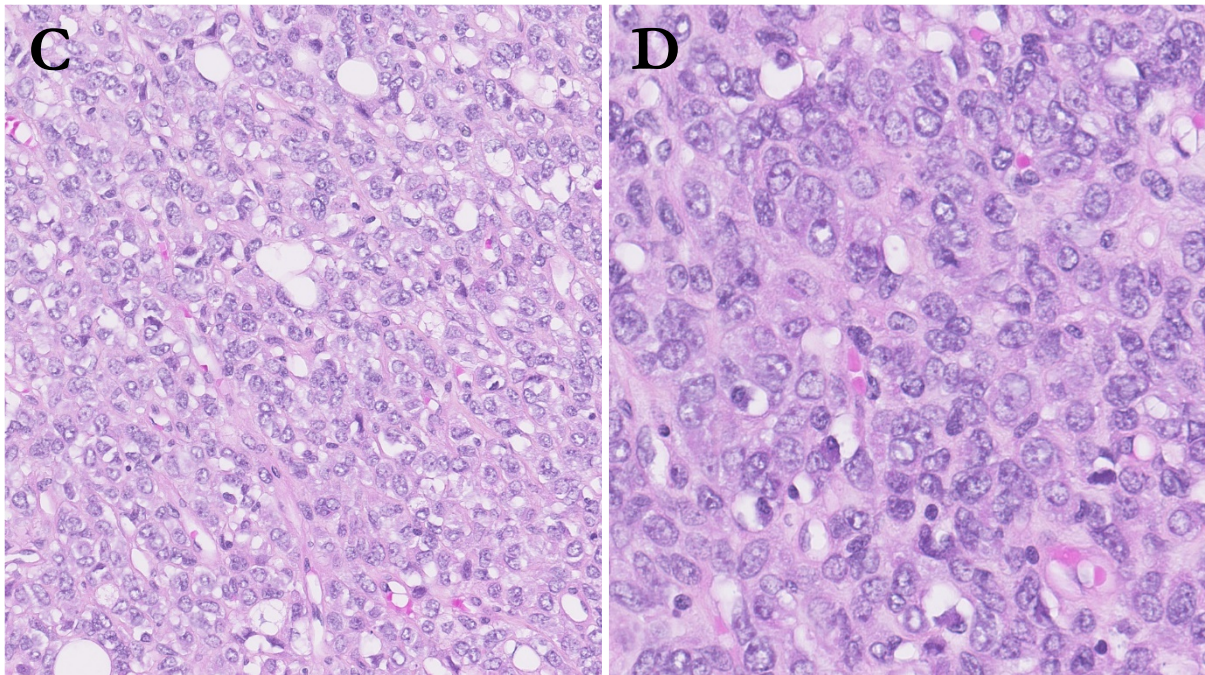


Figure 5. Sous-type traditionnel à cellules rondes. [Photographies du haut : cas n°26, homme de 40 ans, tumeur de la cuisse gauche]. (a) et (b) Au faible grossissement (photographie en haut à gauche, coloration HPS, grossissement x12.5), la tumeur est nettement plus cellulaire que les tissus de voisinage. On distingue par places la présence du réseau vasculaire plexiforme caractéristique des liposarcomes myxoides, majoritairement masqué par la densité cellulaire (photographie en haut à droite, coloration HPS, grossissement x50). (c) et (d) [Photographies du bas : cas n°1, homme de 63 ans, tumeur de la cuisse droite] La tumeur présente un aspect peu différencié. Elle est constituée de plages de cellules de taille moyenne à grande, avec un stroma myxoïde réduit ou absent. Ces cellules ont un noyau arrondi ou ovalaire aux contours parfois irréguliers. Les noyaux se chevauchent et comportent parfois un ou plusieurs petits nucléoles (photographies du bas, coloration HPS, grossissement x200 et x400).

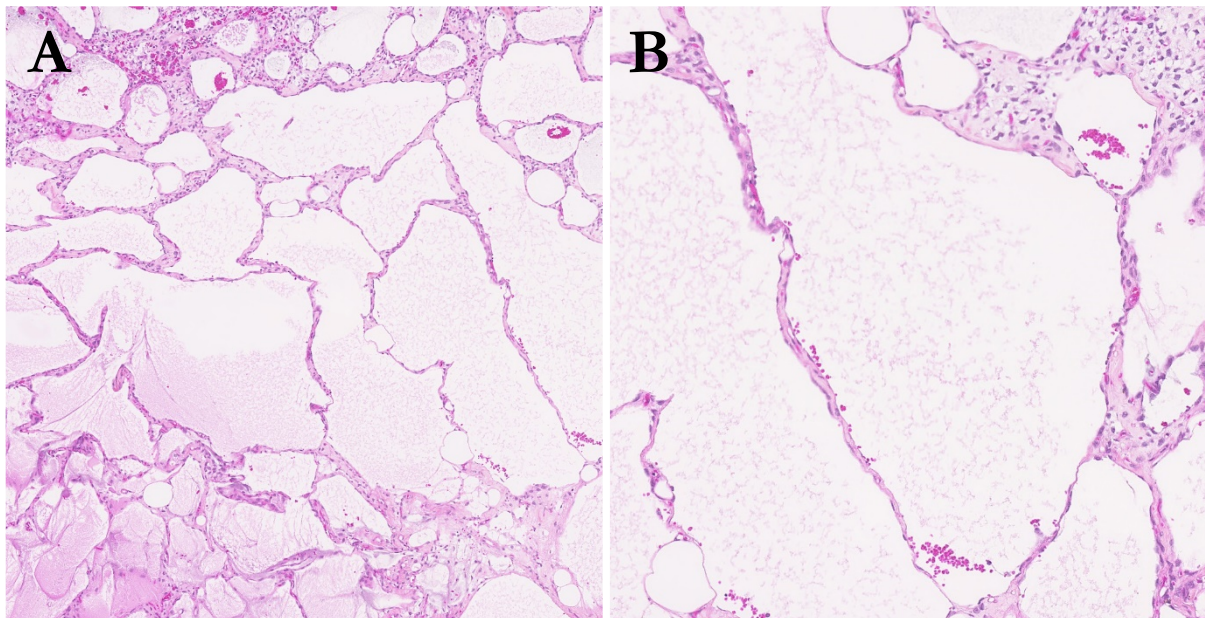


Figure 6 Sous-type pseudo-alvéolaire. [Cas n°35, homme de 43 ans, tumeur de la cuisse gauche]. (a) Ces secteurs sont constitués de septas d'épaisseur variable qui délimitent des espaces renfermant un matériel myxoïde. (b) Les septas renferment des cellules tumorales au noyau allongé peu atypique et une vascularisation plexiforme plus ou moins abondante (coloration HPS, grossissement x100 et x200).

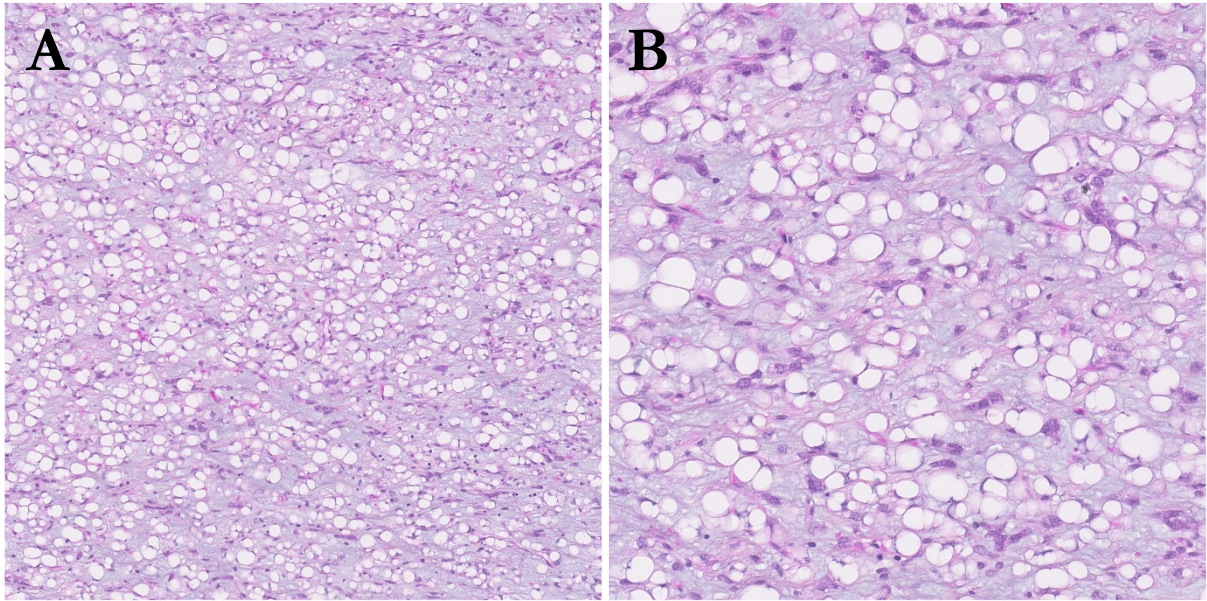


Figure 7. Sous-type riche en lipoblastes. [Cas n°1, homme de 63 ans, tumeur de la cuisse droite]. (a) Ces secteurs sont constitués d'un fond myxoïde au sein duquel sont disposées des cellules tumorales fusiformes mélangées à des lipoblastes vacuolisés. (b) les lipoblastes comportent tantôt une vacuole unique, refoulant le noyau en périphérie du cytoplasme (aspect de « bague à chaton »), tantôt plusieurs vacuoles, aspect plus typique observé dans d'autres tumeurs adipeuses (coloration HPS, grandissement x100 et x200).

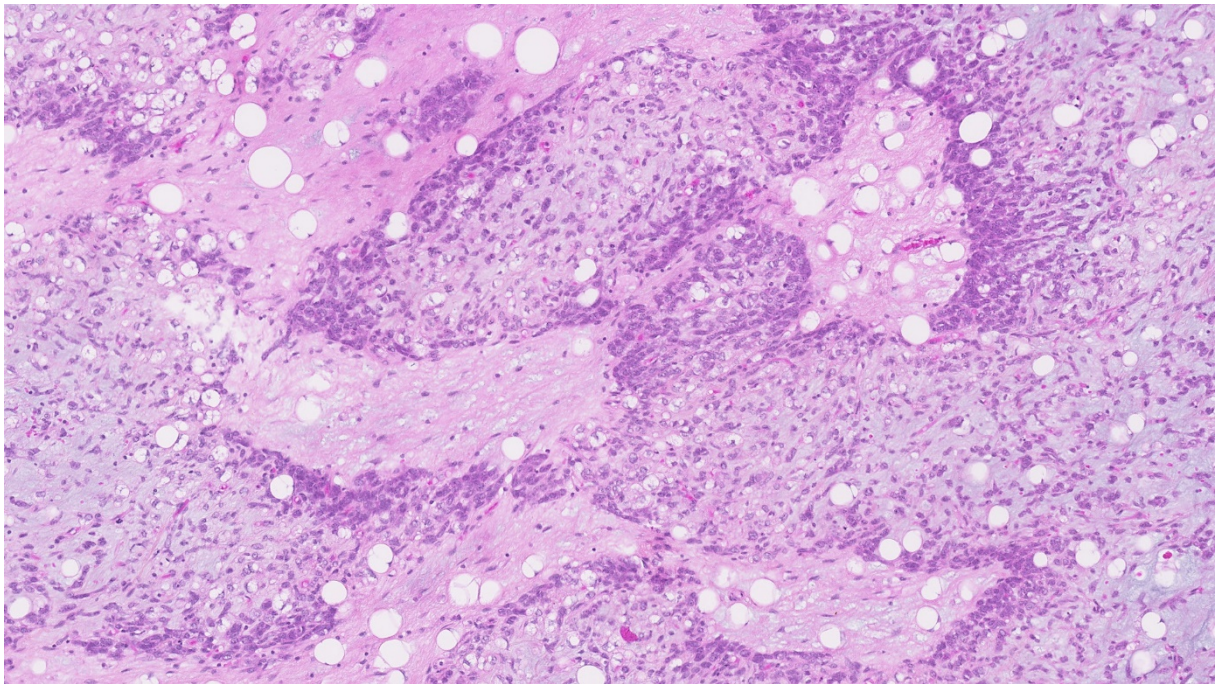


Figure 8. Sous-type insulaire. [Cas n°1, homme de 63 ans, tumeur de la cuisse droite]. Ces secteurs sont formés de massifs plus ou moins confluent, séparés par des intervalles paucicellulaires. On observe une densification de la densité cellulaire en périphérie des massifs (coloration HPS, grandissement x100).

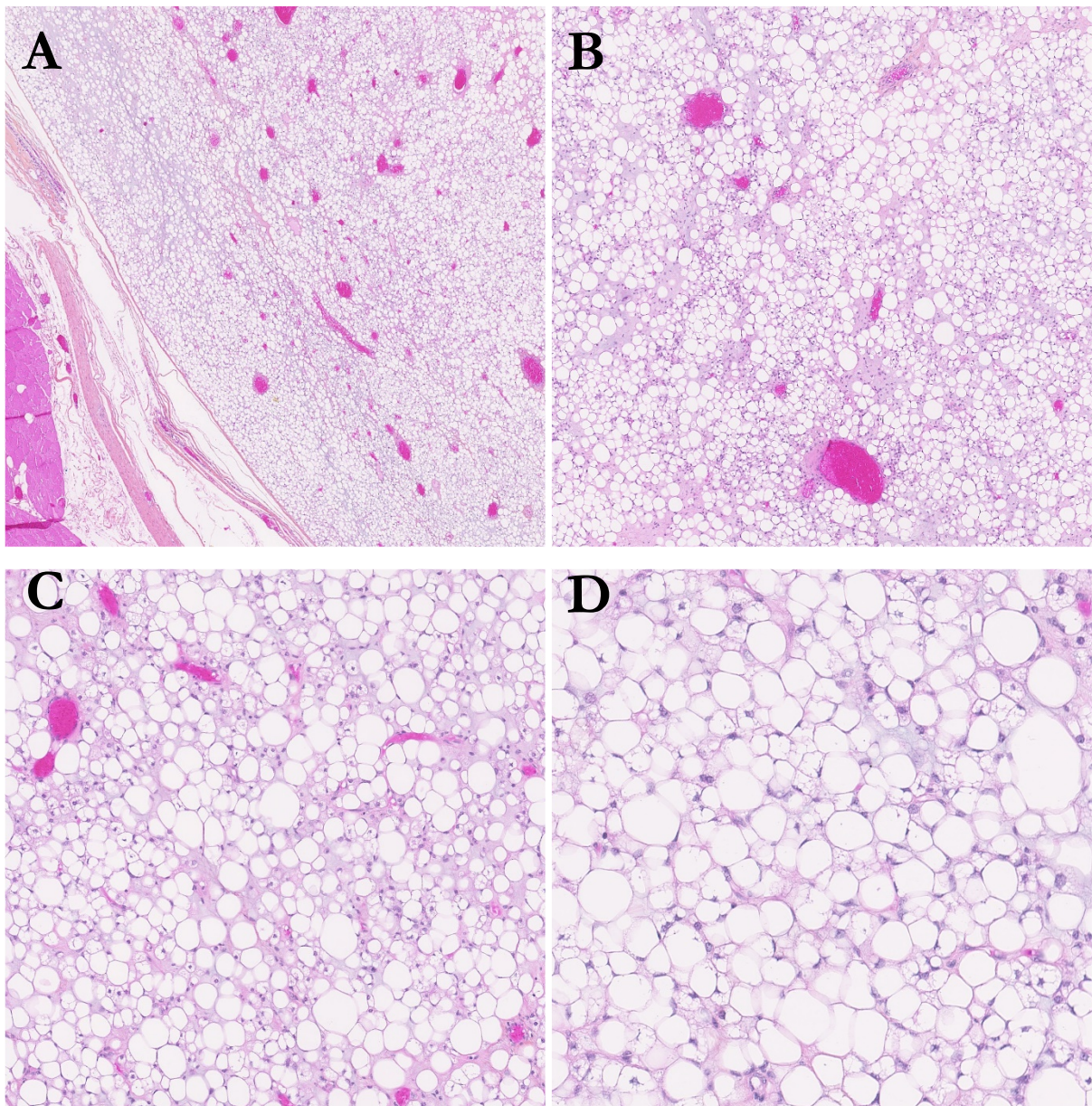


Figure 9. Sous-type lipomateux. [Cas n°13, homme de 52 ans, tumeur du creux poplité droit]. (a) La tumeur, bien limitée, refoule les tissus mous profond de voisinage (photographie en haut à gauche, coloration HPS, grandissement x25) et (b) présente un aspect homogène (photographie en haut à droite, coloration HPS, grandissement x50). (c) et (d) Elle est constituée d'adipocytes atypiques mêlés à des lipoblastes, avec un fond parfois myxoïde (photographies du bas, coloration HPS, grandissement x100 et x200).

1.3.3. Immunohistochimie

L'étude immunohistochimique présentait jusqu'à récemment un intérêt limité dans le diagnostic différentiel des LSMCR, ces tumeurs présentant dans la majorité des cas une positivité de la vimentine (100%) et de la protéine S100 (90%) ainsi qu'un marquage focal et inconstant de l'actine muscle lisse et de la desmine (17). La mise en évidence plus récente d'une expression quasi ubiquitaire dans ces tumeurs de NY-ESO-1 (85-100%), un antigène testiculaire associé aux tumeurs

(*cancer-testis antigens*), constitue à ce jour, du fait de sa bonne spécificité, le meilleur outil immunohistochimique dans le diagnostic différentiel des LSMCR (18–21).

1.4. Génétique

1.4.1. Génétique somatique et cancer

La découverte d'anomalies génétiques associées aux cancers au début du XXème siècle constitue un fondement majeur qui a contribué à alimenter la littérature scientifique médicale depuis une centaine d'années (22). Le développement progressif des techniques de biologie moléculaire a permis d'améliorer progressivement notre compréhension des liens existants entre les mutations du génome et l'apparition d'un cancer. Cette compréhension, bien que largement incomplète, des mécanismes régissant les processus de cancérogénèse a modifié notre perception des cancers d'un point de vue médical, mais a surtout révolutionné en quelques années l'approche diagnostique, les classifications histologiques, les stratifications pronostiques et de plus en plus l'approche thérapeutique des cancers. L'état des connaissances actuelles sur les processus mis en jeu lors de la cancérogénèse est illustré par le concept des « sceaux » du cancer (*hallmarks of cancer*), conjuguant une série de capacités distinctes mais complémentaires permettant la croissance tumorale et la dissémination métastatique (3). On considère aujourd'hui que pour survenir, un cancer nécessite la survenue de 8 grands événements, dont la chronologie peut varier, qui incluent le maintien de signaux de prolifération, un échappement aux signaux inhibiteurs de croissance et au système immunitaire, une immortalisation répllicative, une inflammation pro-tumorale, l'induction d'une angiogenèse, une instabilité génomique, une résistance aux processus de mort cellulaire, une dérégulation des voies métaboliques cellulaires et une activation de l'invasion locale et de la dissémination (23).

Les travaux scientifiques de ces dernières décennies a mis en lumière l'extrême complexité des interactions intra- et intercellulaires existant au sein d'un tissu normal mais également entre les cellules cancéreuses et les cellules du microenvironnement tumoral (23). Par ailleurs, le développement progressif des techniques d'étude moléculaire et plus particulièrement des techniques de séquençage à haut débit (24) a permis de définir un certain nombre de gènes clés impliqués dans la régulation de diverses fonctions cellulaires et dont les altérations participent à des mécanismes de cancérogénèse. On distingue deux grandes catégories de gènes impliqués en cancérogénèse : des oncogènes, qui sont généralement dominants, et des gènes suppresseurs de tumeur, qui peuvent comporter une fonction de « gatekeeper » et/ou de « caretaker » et qui nécessitent généralement une répression complète de leur activité pour participer à un processus

d'oncogenèse. Parmi la multitude de voies de régulation qui garantissent l'homéostasie cellulaire et le maintien de l'architecture tissulaire normale, toutes les mutations n'ont pas le même impact, comme en atteste la mise en évidence de mutations récurrentes d'un gène dans un type de tumeur donné, qui illustre le concept de mutations directrices ou « *drivers mutations* ». À ce jour, un peu moins de 300 gènes directeurs ont été identifiés dont les altérations confèrent un avantage prolifératif à la tumeur et sont souvent requises pour leur développement (2,25,26). À l'inverse, la majorité des mutations sont considérées comme des anomalies accessoires et aléatoires qui s'accumulent au cours de la cancérogénèse, sans conférer d'avantage prolifératif à la tumeur (*passengers mutations*).

Les mutations oncogènes peuvent impliquer 3 mécanismes principaux : des mutations ponctuelles correspondant à des substitutions nucléotidiques ou à des insertions/délétions de quelques nucléotides et des remaniements génomiques de grande taille (les mutations dynamiques étant exclusivement associées à des maladies neurodégénératives et neuromusculaires) (27).

Ces remaniements peuvent aboutir à des gènes de fusion qui sont des gènes hybrides formés par la juxtaposition de deux gènes auparavant indépendants. Des gènes de fusion sont observés dans de nombreux types de cancers et sont considérés comme des événements directeurs oncogéniques, comme en témoignent des travaux réalisés chez des souris transgéniques où le transfert de cellules présentant une fusion génique spécifique aboutit au développement des mêmes tumeurs comportant cette fusion chez l'homme (28–30).

L'utilisation de plus en plus fréquente ces dernières années des techniques de séquençage à haut débit en génétique somatique a fait augmenter de façon exponentielle le nombre de réarrangements décrits, avec près de 10000 fusions rapportées à ce jour, plus de 90% ayant été décrits au cours des 10 dernières années (30,31). Ces fusions peuvent résulter de mécanismes génétiques ou épigénétiques. Les réarrangements structuraux (mécanisme génétique) à l'origine des gènes de fusion impliquent soit un échange de promoteur, soit une fusion des régions codantes de deux gènes.

La fusion du promoteur d'un gène avec la région codante intacte d'un autre gène entraîne un échange de promoteur qui induit généralement une surexpression du gène placé sous la dépendance du promoteur illégitime. Ce mécanisme est par exemple observé dans la quasi-totalité des dermatofibrosarcomes protuberans où le gène codant pour un facteur de croissance (*PDGFB*, localisé en 5q32) est placé sous la dépendance du promoteur du gène du collagène de type 1 (*COL1A1*, localisé en 17q21.33), un des gènes les plus exprimés chez l'homme, avec formation d'une fusion *COL1A1-PDGFB* (32). Un autre exemple classique est le réarrangement t(8;14)

observé dans le lymphome de Burkitt, où le gène *MYC*, un facteur de transcription proto-oncogène, est placé sous le contrôle d'une région promotrice codant pour des chaînes d'immunoglobulines.

La survenue d'une translocation impliquant des points de cassures situés sur la portion codante de deux gènes partenaires entraîne un réarrangement génétique dont l'expression génère un transcrit (ARNm) de fusion et une protéine chimérique. Ces remaniements sont le plus souvent spécifiques d'un type tumoral et représentent dans un certain nombre d'entités la seule anomalie génétique détectable.

Les produits de fusions géniques survenant par mécanisme épigénétique peuvent provenir soit d'une transcription aberrante par lecture excessive (*transcription read-through*) de la séquence d'un gène de voisinage, soit de mécanismes d'épissage alternatif (dont l'existence est débattue par certains auteurs (33)). La fréquence et l'impact de ces mécanismes de fusions épigénétiques en cancérogénèse reste largement à déterminer.

Le rôle significatif joué par les fusions géniques dans le développement d'un certain nombre de tumeurs malignes et leur fréquente spécificité en font de très bons candidats comme marqueurs diagnostiques et comme cibles thérapeutiques.

Par ailleurs, un certain nombre de fusions géniques présentent un impact pronostique dont l'intensité dépend généralement d'un des deux partenaires impliqués dans la fusion. Ainsi, parmi les translocations de *BCL6* (t(8;14)) observées dans les lymphomes B diffus à grandes cellules, la présence d'un gène partenaire ne codant pas pour une des chaînes d'immunoglobulines semble associée à un pronostic plus péjoratif (34). Dans les rhabdomyosarcomes alvéolaires, des tumeurs musculaires striées malignes principalement pédiatriques, présentant dans environ 80% des cas un réarrangement génique (majoritairement FOXO1-PAX3 (t(2;13)(q35;q14)) ou plus rarement FOXO1-PAX7 (t(1;13)(p36;q14))), la présence d'une fusion FOXO1-PAX3 semble associée à un pronostic plus péjoratif que la fusion FOXO-PAX7 (35,36)

Des translocations récurrentes sont observées dans 10 à 15% des sarcomes, notamment dans les LSMCR.

Les LSM et à les LSCR étaient considérés comme des entités distinctes jusqu'à la fin des années 1980. Les premières descriptions de réarrangements génétiques récurrents dans ces tumeurs datent de 1986. Turc-Carel *et al.* (à qui l'on doit également une des premières descriptions (1984) de réarrangements dans les sarcomes d'Ewing) avaient à l'époque mis en évidence la présence d'une translocation récurrente t(12;16)(q13;p11) dans une série de quatre LSM (37). La mise en évidence d'anomalies similaires dans des LSCR et *a fortiori* d'une translocation identique dans les contingents myxoïde et à cellules rondes d'une même tumeur ont permis de rattacher ces deux entités morphologiques sous le même spectre (38).

Les LSMCR sont caractérisés par un réarrangement intéressant dans la majorité des cas (>90%) le gène *FUS* (Fused in Sarcoma) *alias* *TLS* (translocated in liposarcoma), localisé en 16p11.2, et le gène *DDIT3* (DNA Damage Inducible Transcript 3) *alias* *CHOP*, localisé en 12q13.3. Dans une moindre mesure (<10% des cas), *DDIT3* est réarrangé avec le gène *EWSR1* (Ewing Sarcoma breakpoint Region 1), localisé en 22q12.2. *FUS* et *EWSR1* appartiennent tous deux à la famille des gènes FET.

1.4.2. Fusions oncogéniques impliquant la famille des gènes FET

Les translocations impliquant des gènes de la famille FET (*FUS*, *EWSR1* et *TAF15*) sont observées dans des sarcomes et des leucémies (39,40). La fusion d'un gène de la famille FET avec partenaire variable codant pour un facteur de transcription est très spécifique d'une tumeur (figure 10). Ces translocations génèrent des protéines chimériques dont l'extrémité N-terminale est codée par le gène du groupe FET et l'extrémité carboxylique par le gène du facteur de transcription. Les protéines encodées par les gènes du groupe FET présentent une forte homologie de séquence et sont exprimées de façon ubiquitaire (41,42).

Les gènes FET codent des protéines de liaison à l'ADN et à l'ARN qui sont impliquées dans la régulation de la transcription, de l'épissage des pré-ARNm, du transport des ARN et de la réparation de l'ADN (40,43–45). Ces fonctions sont cependant assurées par des domaines situés sur les portions centrale et carboxylique de ces protéines et donc absents dans la majorité des protéines chimériques. Les protéines de fusion FET sont considérées comme étant des facteurs de transcription aberrants qui entraînent la dérégulation d'un certain nombre de gènes cibles, par des mécanismes encore mal connus.

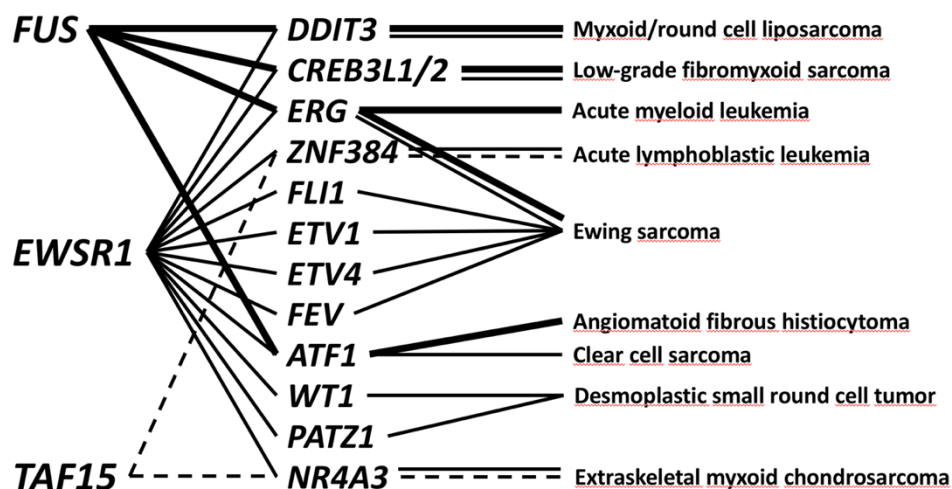


Figure 10. Réarrangements connus des gènes de la famille FET impliqués dans les sarcomes et les leucémies, modifié d'après (40)

1.4.3. Gènes de fusion des LSMCR :

1.4.3.1. Gène FUS

Le gène *FUS* code une protéine nucléaire dont le rôle normal n'est pas complètement élucidé. Comme les autres protéines de la famille FET, elle est impliquée dans la régulation de la transcription, de l'épissage des pré-ARNm, du transport des ARN et de la réparation de l'ADN (46,47). Les altérations de *FUS* incluent principalement les translocations observées dans les LSMCR, des leucémies aigues myéloïdes (48), quelques histiocytomes fibreux angiomatoïdes (49) et quelques sarcomes d'Ewing (50). Des mutations ponctuelles de *FUS* sont par ailleurs impliquées dans les formes héréditaires et sporadiques de sclérose latérale amyotrophique (51).

1.4.3.2. Gène DDIT3

Le gène *DDIT3* code une protéine faisant partie de la famille des facteurs de transcription de type fermeture éclair à Leucine, qui est notamment impliquée dans la différenciation des adipocytes et la réponse au stress cellulaire, avec la capacité d'induire un arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose en réponse à une grande variété de signaux (52). Le produit du gène *DDIT3* est une protéine nucléaire et cytoplasmique qui joue un rôle de régulateur négatif dominant en séquestrant de nombreux facteurs de transcription impliqués notamment dans la migration cellulaire, la prolifération et la survie ou l'apoptose (53). *DDIT3* et *CEBPβ* sont normalement exprimés tardivement au cours de la différenciation adipocytaire, et une surexpression de *DDIT3* dans des pré-adipocytes entraîne un blocage de leur différenciation (54).

1.4.3.3. Réarrangements FUS-DDIT3

À ce jour, 11 types de fusions FUS-DDIT3 ont été rapportés dans la littérature (figure 11), la très grande majorité correspondant aux types 1, 2 et 3. La fréquence de chaque type varie selon les séries, avec dans 20 à 25% des cas une fusion de type 1 (7-2), dans 50 à 70% des cas une fusion de type 2 (5-2) et dans 10 à 20% des cas une fusion de type 3 (52,55,56).

La protéine chimérique FUS-DDIT3 présente une localisation nucléaire et agit, à l'instar des autres oncoprotéines de fusion FET, comme un facteur de transcription aberrant. L'oncoprotéine FUS-DDIT3 comporte invariablement la portion N-terminale de *FUS*, qui inclue son domaine de liaison aux protéines du groupe FET, la majorité des domaines d'interactions de la protéine de fusion, et détermine la demi-vie de la protéine. Son expression est contrôlée par le promoteur de

FUS. Cependant, ni la cellule d'origine, ni le mécanisme précis de la transformation des cellules tumorales ne sont élucidés (57).

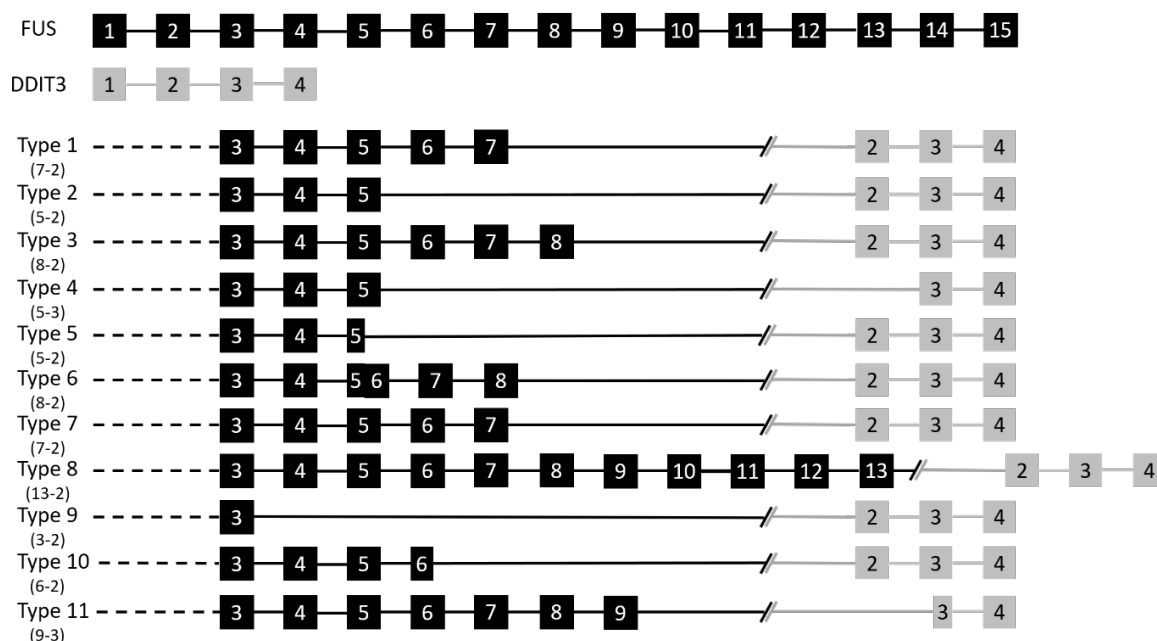


Figure 11. Fusions FUS-DDIT3 rapportées dans la littérature. L'essentiel des fusions intéressent l'exon 2 de DDIT3 et l'exon 5 (type 2), 7 (type 1) ou 8 (type 3) de FUS.

1.4.3.4. Réarrangements EWSR1-DDIT3

Les translocations EWSR1-DDIT3 sont observées dans environ 2% des LSMCR (52). Au total, parmi la douzaine de cas publiés, 4 types de fusions sont décrits (figure 12), avec approximativement 70% (8 cas) de fusions de type 1 (7-2). Des fusions de type 2 (10-2) ont été rapportées dans 2 cas (15%) et les fusions de type 3 (13-2) et de type 4 (13-3) chacune dans 1 cas (7%) (58).

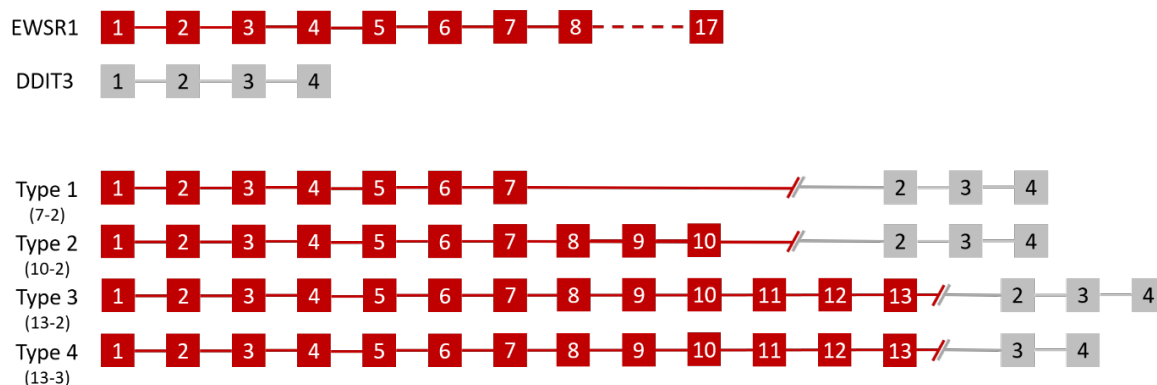


Figure 12 Fusions EWSR1-DDIT 3 rapportées dans la littérature. La majorité des fusions intéressent l'exon 2 de DDIT3 et l'exon 5 (type 2), 7 (type 1) ou 8 (type 3) de FUS.

Les cellules tolérant les translocations FUS/EWSR1-DDIT3 sont peu nombreuses. Les quelques types de cellules « permissives » identifiées *in vitro* (cellules murines) incluent des fibroblastes et des pré-adipocytes. La protéine chimérique FUS-DDIT3 inhiberait le développement et la différenciation des précurseurs adipocytaires chez la souris en altérant l'expression de *PPAR γ 2* et de *CEBP β* (59). Par ailleurs, FUS-DDIT3 entraînerait une répression de la différenciation ostéoblastique et chondroblastique dans des cellules souches mésenchymateuses *in vitro* (60).

1.4.4. Autres anomalies génétiques des LSMCR

Plusieurs études récentes ont mis en évidence des mutations de *TERT* (5p15.33) avec une fréquence plus élevée que dans la plupart des autres sarcomes, variant entre 22 et 79% selon les séries (61–65).

Des mutations activatrices de *PIK3CA* et inactivatrices de *PTEN*, mutuellement exclusives, sont observées dans 14 à 18% et 12% respectivement des LSMCR, principalement dans des tumeurs de haut grade (66). Des mutations de *TP53* et de *CDKN2A* ont également été rapportées, essentiellement dans des LSCR (67).

1.4.5. Facteurs pronostiques des liposarcomes myxoïdes

Le pronostic des LSMCR est variable, avec une survie globale située entre 69% et 93% à 5 ans et entre 56 et 87% à 10 ans selon les données de la littérature (10,52,68–73). Une évolution métastatique est observée dans 9% à 38% des cas (10,52,68–73), avec des métastases de localisations souvent multiples et parfois inhabituelles pour des sarcomes, qui incluent notamment le poumon (17%), le rétropéritoine (14%), les tissus mous (17%) et les os (12%) (10). Le taux de récurrence locale des LSMCR varie entre 7 et 33% selon les séries (10,52,68–73).

Le potentiel de malignité des sarcomes des tissus mous est dans la majorité des cas corrélé au grade histologique développé par la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), qui a montré une supériorité par rapport aux autres systèmes de grading (en particulier celui du National Cancer Institute) pour prédire le pronostic des sarcomes, en particulier la survie globale et le potentiel métastatique. Le grade de la FNCLCC correspond à un score composite qui inclut un item de différenciation, un item d'activité mitotique et un item de nécrose. La somme de ces 3 scores sépare les tumeurs de grade 1 (scores 2 et 3), au risque métastatique généralement faible, des tumeurs au risque métastatique modéré (grade 2, correspondant aux scores 4 et 5) et élevé (grade 3, correspondant aux scores 6 à 8). Ce grade ne peut cependant pas être réalisé après

traitement néoadjuvant (qui entraîne parfois d'importantes modifications tumorales, en particulier l'apparition de nécrose). Par ailleurs, dans un certain nombre de cas, les biopsies peuvent sous-estimer la malignité de la tumeur (en particulier les biopsies à l'aiguille pour lesquelles le volume tumoral échantillonné est plus faible) (74). Le grade de la FNCLCC est cependant moins informatif que le type histologique pour un certain nombre d'entités selon la classification de l'OMS, incluant notamment les LSMCR de haut grade (9).

Un certain nombre d'études se sont attachées à rechercher des critères cliniques, radiologiques, histologiques ou plus récemment moléculaires reproductibles ayant un impact pronostique pour les LSMCR. Néanmoins, l'évolution de ces tumeurs reste, à ce jour, difficile à prédire. Les critères histologiques utilisés dans la littérature sont parfois hétérogènes, en particulier le système de grade utilisé. L'évaluation de la proportion de secteurs de « cellules rondes » au sein de la tumeur semble constituer le facteur pronostique le plus robuste à l'heure actuelle et détermine à elle seule, pour certains auteurs, le grade de ces tumeurs. Sur ce point, différents seuils ont été proposés, le plus communément utilisé étant de 5% de « cellules rondes » pour définir un LSMCR de haut grade. Les autres critères pronostiques rapportés incluent notamment l'âge et le sexe masculin, la localisation de la tumeur, sa profondeur (par rapport au fascia superficiel) et sa taille, le grade histologique de la tumeur selon le système de la FNCLCC ou du NCI (National Cancer Institute), ou encore la présence de nécrose tumorale. La qualité d'exérèse semble, comme dans la plupart des sarcomes, présenter un impact sur le risque de récurrence locale pour les LSMCR (10). La surexpression protéique de NY-ESO-1 en immunohistochimie semble également être associée à un pronostic plus péjoratif pour certains auteurs (75).

La recherche de paramètres pronostiques moléculaires est plus récente. La présence d'une surexpression des récepteurs à activité tyrosine kinase AXL (80%), RET, de IGF1 (Insuline Growth Factor 1) et de son récepteur IGF1R semblent être des facteurs pronostiques péjoratifs (67,73,76), de même que les mutations activatrices de *PIK3CA*, du promoteur de *TERT* et les mutations inactivatrices de *PTEN* (66,67,77,78).

Les translocations FUS-DDIT3 et EWSR1-DDIT3 étant considérées comme des drivers oncogéniques des LSMCR, quelques études se sont attachées à rechercher un lien entre le type de translocation et le pronostic des tumeurs, avec des résultats nuancés en faveur d'une absence d'impact sur la survie globale mais d'un possible lien entre un sous-type de transcrit (type 2) et une plus fréquente évolution métastatique (52,58).

1.4.6. Prise en charge thérapeutique des LSMCR

Les sarcomes des tissus mous sont ubiquitaires et nécessitent, de ce fait, une prise en charge multidisciplinaire qui implique les chirurgiens, les oncologues médicaux et les onco-pédiatres, les pathologistes, les radiologues, les radiothérapeutes et les médecins spécialistes d'organes. Cette prise en charge passe par un réseau de centres de référence partageant une expertise multidisciplinaire dans le diagnostic et le traitement de ces pathologies. Le diagnostic des masses des tissus mous implique le plus souvent la réalisation de biopsies multiples à l'aiguille (14-16 G), d'une biopsie chirurgicale ou d'une biopsie-exérèse chirurgicale pour les masses superficielles de moins de 3 cm.

En France, le diagnostic histologique des sarcomes nécessite une relecture systématique dans un centre appartenant au RRePS (Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes des tissus mous et des viscères), dont fait partie le CHU de Tours, et un enregistrement dans la base de données du réseau.

La prise en charge thérapeutique des patients présentant un sarcome des tissus mous est complexe et dépend de nombreux facteurs. Les pathologistes jouent un rôle fondamental puisqu'il leur incombe d'évaluer le plus précisément possible le potentiel d'agressivité de ces tumeurs pour guider l'attitude thérapeutique. Il n'existe cependant pas à notre connaissance de recommandations pratiques concernant les informations devant figurer sur le compte-rendu anatomo-pathologique des prélèvements biopsiques retenant le diagnostic de LSMCR. Ce compte-rendu est cependant capital puisqu'il peut, en association avec l'ensemble des autres paramètres de la discussion multidisciplinaire, conditionner l'accès à un traitement néoadjuvant pour les tumeurs de haut grade. Il en est de même concernant le compte-rendu anatomo-pathologique des pièces opératoires qui peut influencer sur la suite de la prise en charge thérapeutique (mise en place d'un traitement adjuvant) et sur la surveillance des patients.

1.5. Objectifs de l'étude

Le premier objectif de ce travail était de mettre en évidence, à travers une série rétrospective de 50 LSMCR, des facteurs pronostiques influençant la morbidité (récidive locale et métastases) et la mortalité de ces tumeurs pour permettre de guider la prise en charge thérapeutique (en particulier le recours à un traitement complémentaire après chirurgie) et les modalités du suivi des patients. L'objectif secondaire était d'envisager un nouveau système de grade adapté aux LSMCR qui prédirait mieux le potentiel d'agressivité de ces tumeurs.

2. Matériel et Méthode

Nous avons mis en place une étude rétrospective monocentrique qui incluait les cas de LSMCR vus au CHU de Tours entre 1998 et 2017.

2.1. Sélection des cas

La recherche des cas a été réalisée à l'aide du logiciel DIAMIC, en utilisant les codes ADICAP « L7R8 » et « L7S2 », correspondants aux LSMCR, sur la période allant du 1^{er} janvier 1998 au 1^{er} janvier 2018. Après extraction des données au format Excel, les comptes-rendus anatomo-pathologiques de l'ensemble des cas ont été relus (n=129, correspondant à 64 patients). Les cas pour lesquels le matériel histologique était épuisé (n=1) ou pour lesquels le diagnostic de LSMCR n'a finalement pas été retenu (n=13, correspondant à 1 lipome à cellules fusiformes, 1 tumeur fibreuse solitaire, 1 synoviosarcome à cellules rondes, 2 liposarcomes pléomorphes et 8 sarcomes inclassés) ont été exclus de la cohorte.

Au total, 50 patients pour lesquels nous disposons de matériel histologique tumoral (116 prélèvements tissulaires fixés et inclus en paraffine) ont été inclus sur une période allant de 1998 à 2017. La majorité des cas de la série ont été diagnostiqués entre 2007 et 2017 (n = 40, figure 13).

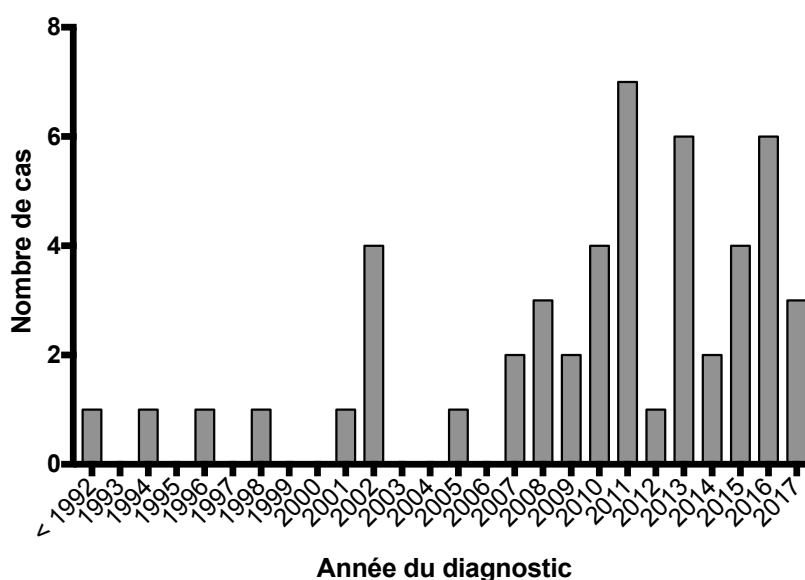


Figure 13. Répartition des cas selon l'année du diagnostic. La majorité des cas (80%) ont été diagnostiqués entre 2007 et 2018.

Pour 3 patients, la tumeur primitive avait été réséquée dans un autre centre et une reprise d'exérèse avait été réalisée au CHU de Tours dans un délai de moins de 2 mois. Pour 4 patients, la biopsie et/ou l'exérèse de la tumeur initiale avait été réalisée dans un autre centre puis le patient

avait été suivi au CHU de Tours et nous disposions du matériel histologique correspondant aux récidives locales et/ou aux métastases de la tumeur. Pour 1 patient nous disposions de la biopsie de la tumeur initiale mais l'exérèse avait été réalisée dans un autre centre (Institut Curie) puis le patient avait été suivi au CHU de Tours. Les 116 prélèvements correspondaient à 42 biopsies, 43 pièces d'exérèses et 3 reprises d'exérèses de tumeurs primitives, à 6 biopsies et 11 exérèses de récidives locales et à 4 biopsies et 7 pièces d'exérèses de métastases. Pour 41 patients nous disposions de la biopsie et de la pièce d'exérèse de la tumeur primitive. Sur les 3 reprises d'exérèses, le résidu tumoral viable était inexistant ou millimétrique. Parmi les biopsies des tumeurs primitives, 27 correspondaient à des biopsies percutanées à l'aiguille et 15 à des biopsies chirurgicales.

2.2. Données cliniques

Les données ont été collectées par deux investigateurs (LRLN et RS) en consultant les dossiers médicaux physiques et virtuels (Dossier Patient Partagé) des patients et comportaient des paramètres définis au moment du diagnostic de la tumeur, des éléments de la prise en charge thérapeutique des patients et de leur surveillance. Les éléments définis au moment du diagnostic incluaient l'âge des patients et la localisation sus- ou sous-aponévrotique de la tumeur primitive. Les éléments concernant la prise en charge des patients incluaient le recours ou non à un traitement néoadjuvant et/ou adjuvant et leur type. Les éléments de la surveillance clinique et radiologique des patients incluaient la survenue ou non d'une récidive locale et/ou d'une métastase, leur date de diagnostic, la localisation de la ou des métastases, la survenue d'un décès ou non du patient et, dans cette éventualité, si celui-ci était imputable à la tumeur.

La surveillance par imagerie ainsi que ses modalités et sa fréquence étaient discutées en RCP. Cette surveillance comprenait, pour les malades suivis avant 2012 une IRM locale associée à un scanner (thoracique ou thoraco-abdomino-pelvien) tous les 4 à 12 mois. A partir de 2012, cette surveillance alternait avec une IRM corps entier annuelle. Dans 4 cas (8%) les patients (qui présentaient tous une tumeur purement myxoïde) étaient suivis par une IRM locale. Le patient n'était pas suivi au CHU de Tours dans 6 cas pour lesquels le patient ou le médecin traitant ont été contactés pour obtenir les données d'évolution. La surveillance par imagerie durait habituellement 10 ans.

Le suivi moyen des patients était de 6,3 ans (0,3-18,5 ans) avec une médiane de 5,6 ans. Les données collectées ont permis de définir pour chaque patient la survie sans récidive locale de la maladie (*local recurrence-free survival*), la survie sans apparition de métastase (*metastasis-free survival*), la survie sans récidive (locale ou métastatique) de la maladie (*disease-free survival*), la survie globale (*overall*

survival) et la survie spécifique à la maladie des patients (*disease-specific survival*) qui correspond à la survie des patients sans survenue d'un décès imputable à la tumeur.

2.3. Données histologiques

Les lames de chaque prélèvement disponible ont été désarchivées, inventoriées et relues. La quasi-totalité des prélèvements ultérieurs à 1999 (n=112, appartenant à 48 patients) étaient fixés dans du formol neutre et inclus en paraffine. Les prélèvements datant de 1998 à 1999 (n=4, correspondant à 3 patients) avaient été fixés dans du liquide de Bouin et inclus en paraffine.

Les données colligées pour chaque prélèvement incluaient son type (biopsie ou pièce d'exérèse), la taille de la tumeur pour les pièces opératoires et les circonstances du prélèvement (tumeur primitive, récurrence locale ou métastase). Le volume de la tumeur primitive a été estimé en assimilant la masse à une ellipsoïde dont le volume correspond à : $V = \frac{4\pi abc}{24}$ (où a, b et c correspondent aux trois dimensions de la tumeur qui étaient connues dans 41/50 cas).

Pour chaque pièce opératoire, le nombre de blocs comportant du tissu tumoral a été répertorié. L'échantillonnage moyen était de 23 blocs de tumeur par pièce d'exérèse, correspondant en moyenne à 2,1 blocs par centimètre de plus grand axe de la tumeur et 1,6 blocs pour 10 cm³ de tumeur. Les pourcentages de cellules rondes et de nécrose ont été évalués pour chaque biopsie et pour chaque pièce opératoire de tumeurs primitives, à l'exception de 4 cas pour lesquels le patient avait reçu une chimiothérapie préopératoire et dans lesquels le pourcentage de nécrose spontanée n'a pas pu être évalué sur la pièce d'exérèse de la tumeur initiale. Sur les résections, ces pourcentages ont été évalués sur chaque lame de tumeur, puis ramenés à une moyenne avec comme dénominateur le nombre de blocs tumoraux.

Les secteurs de « cellules rondes » ont été définis comme des zones de densité cellulaire augmentée, comportant un stroma myxoïde réduit (grossissement x100) et où les noyaux des cellules tumorales étaient accolés ou se chevauchaient (grossissement x400), avec un rapport de surface stroma/noyaux inférieur à 50%. Dans ces secteurs, les cellules tumorales pouvaient présenter un noyau tantôt rond et augmenté de volume par rapport aux secteurs traditionnels myxoïdes, tantôt plus ovalaire et hyperchromatique.

L'activité mitotique a été évaluée pour chaque prélèvement (pièces opératoires et biopsies) sur les zones de plus forte densité cellulaire. Le compte mitotique a été réalisé sur une surface de 2 mm² (correspondant à 7 champs successifs au grossissement x400 sur un microscope d'indice de champ 25).

Le grade de la FNCLCC a été évalué sur les biopsies et les pièces opératoires de chaque tumeur, à l'exception des 4 pièces opératoires pour lesquelles le patient avait reçu une chimiothérapie préopératoire (n=39). Un score de différenciation de 3 était attribué aux tumeurs comportant des secteurs de cellules rondes, quel que soit leur pourcentage. Les autres tumeurs étaient considérées comme ayant un score de différenciation de 2. Une activité mitotique inférieure à 10 mitoses pour 2 mm² comptait pour 1 point, une activité mitotique comprise entre 10 et 19 mitoses pour 2 mm² pour 2 points et une activité mitotique supérieure à 19 mitoses pour 2 mm² pour 3 points. La présence d'une nécrose intéressant moins de 50% de la surface tumorale comptait pour 1 point et plus de 50% pour 2 points. Les tumeurs ayant un score global de 2 ou 3 étaient classées en grade 1, les tumeurs avec un score de 4 ou 5 comme de grade 2 et les tumeurs avec un score supérieur à 6 à 8 comme de grade 3.

2.4. Étude immunohistochimique

L'étude immunohistochimique avec l'anticorps NY-ESO-1 a été réalisée pour 49 tumeurs. Un bloc de référence a été sélectionné en priorité sur la pièce d'exérèse de la tumeur initiale lorsqu'elle était disponible (n=43) et à défaut sur un autre prélèvement (n=6, correspondant à des exérèses de récidives locales ou de métastases). Pour un cas, le matériel tumoral était épuisé et l'étude immunohistochimique n'a pas pu être réalisée. Un contrôle externe (tissu testiculaire normal) a été ajouté pour chaque série réalisée. Les coupes des blocs de paraffine (4µm) ont été chauffées à 60°C pendant 30 minutes. Les lames ont ensuite été placées dans un automate BenchmarkXT Ventana. La procédure comportait un pré-traitement (cell conditioner 1, pH 8) pendant 60 minutes, comportant un démasquage antigénique. La réaction immunologique a été réalisée à l'aide d'un anticorps primaire NY-ESO-1 (clone E978, Invitrogen, concentration : 0,5 mg/ml ; 1/50^{ème}, incubation : 92 min). Après lavage (UltraWash), les coupes ont été contre-colorées avec une goutte d'hématoxyline (4 min) et une goutte de réactif bleuissant (4 min). L'évaluation de l'immunomarquage a été réalisée à l'aide d'un score composite associant une évaluation semi-quantitative de l'intensité du signal (score 0 : marquage nul ; score 1 : marquage faible ; score 2 : marquage modéré ; score 3 : marquage intense) et de son abondance (score 0 : moins de 1% des cellules tumorales marquées ; score 1 : 1 à 25% des cellules tumorales marquées ; score 2 : 25 à 50% des cellules tumorales marquées ; score 3 : 50 à 75% des cellules tumorales marquées ; score 4 : > 75% des cellules tumorales marquées) (75). Le score global était compris entre 0 et 7. L'immunomarquage était considéré comme positif lorsque le score global était supérieur ou égal à

3 (correspondant à un marquage faible de plus de 25% des cellules tumorales ou à un marquage modéré ou intense de plus de 5% des cellules tumorales).

2.5. Recherche des translocations

La recherche des réarrangements génétiques FUS-DDIT3 et EWSR1-DDIT3 a été réalisée par RT-qPCR sur la Plateforme de Génétique Moléculaire des Cancers du CHU de Tours, à partir de prélèvements tissulaires fixés et inclus en paraffine. Le bloc de référence de la pièce d'exérèse de la tumeur primitive a été utilisé en priorité. A défaut ou en cas de résultat non interprétable, la recherche a été réalisée sur un autre bloc de la pièce ou sur un autre prélèvement.

2.5.1. Extraction des ARN

Trois lames blanches non chauffées (coupes à 4 μm) ont été réalisées à partir de chaque bloc de paraffine. L'ARN a été extrait par méthode semi-automatisée à l'aide du kit d'extraction Maxwell® 16 LEV RNA FFPE kit (Promega, France ; AS1260) pour matériel fixé en formol et inclus en paraffine. Un contrôle d'extraction (tube sans prélèvement tissulaire) a été réalisé pour chaque série d'extraction. Les coupes de tissu ont été grattées à l'aide d'un scalpel et déposées dans un tube Eppendorf (2 ml) contenant 300 μL d'huile minérale. Les échantillons ont été chauffés pendant 5 minutes à 80°C (fonte de la paraffine), puis refroidis à température ambiante. L'extraction des acides nucléiques a ensuite été réalisée en ajoutant 250 μL de mélange d'extraction (Master Mix, comportant 224 μL de tampon de lyse, 25 μL de protéinase K et 1 μL de colorant bleu) par échantillon. Après centrifugation (10000 x g, 20 sec), l'extraction s'est déroulée en deux étapes : à 56°C pendant 15 minutes (sensibilisation de la protéinase K), puis à 80°C pendant 1 heure avant refroidissement (T° ambiante, 15 min). Après refroidissement, 50 μL de cocktail de DNase ont été ajoutés dans la phase aqueuse (phase inférieure bleue) de chaque tube pour éliminer l'ADN. Les échantillons ont été placés à température ambiante pendant 15 minutes, puis centrifugés (10000 x g, 2 min). La phase aqueuse des échantillons a été transférée dans des cartouches (une par échantillon) pour appareil Maxwell® (Promega, AS3050) et 50 μL d'eau (nuclease free) ont été ajoutés dans les tubes d'élution (figure 14).



Figure 14. Extraction semi-automatisée des ARN à l'aide de l'appareil Promega Maxwell® et du kit d'extraction Maxwell® 16 LEV RNA FFPE. Les cartouches sont alignés sur la cassette en haut à gauche, les tubes d'élution correspondant à chaque échantillons sont visibles en face (au niveau du cône de pipetage en bas à gauche). La cassette est ensuite placée dans l'appareil (photo de droite).

L'extraction des ARN a été réalisée à l'aide de l'appareil Maxwell (mode ARN FFPE), les tubes éluats ont été récupérés, centrifugés (10000 x g, 2 min) et congelés à -80°C. La technique de détection des réarrangements (FET)-DDIT3 des LSMCR comportait une étape de transcription inverse (RT), puis de PCR quantitative en temps réel (RT-qPCR).

2.5.2. Transcription inverse

La synthèse d'ADN complémentaire a été réalisée à l'aide du kit Promega GoTaq® 2-step RT-qPCR. Chaque série comportait un témoin négatif (correspondant au tube contrôle d'extraction) et un témoin positif (correspondant à l'ARN d'un échantillon déjà caractérisé). Pour chaque échantillon, la réaction a été effectuée avec transcriptase inverse (4,9 µL d'eau nuclease-free, 4 µL de tampon GoScript 5X, 1,6 µL de MgCl₂, 1 µL de PCR Nucleotide Mix, 1 µL d'OligodT Primer, 1 µL de random primers, 0,5 µL de ribonuclease inhibitor et 1 µL de GoScript Reverse Transcriptase) et sans (remplacée par H₂O). Le mélange a été déposé dans chaque puits d'une barrette, auxquels ont été ajoutés 5 µL d'ARN de chaque échantillon. La réaction a été réalisée dans un thermocycleur Biorad C1000 Touch (25°C, 5 min ; 42°C, 45 min ; 70°C, 15 min). L'ADNc produit a été transféré dans un tube Eppendorf et placé à -20°C.

2.5.3. Technique de RT-qPCR

La RT-qPCR a été réalisée à l'aide du kit Promega GoTaq Probe 2-step RT-qPCR System. Les séquences des sondes et des amorces (tableau 1) ont été sélectionnées à l'aide du logiciel Primer3 et fournies par Invitrogen. Elles incluaient une amorce et une sonde spécifique de l'exon 5 (située en amont d'une portion potentiellement tronquée) et de l'exon 6 du gène *FUS*, deux amorces

situées sur les exons 2 et 3 du gène *DDIT3* ainsi qu'une sonde et une amorce situées sur l'exon 7 du gène *EWSR1*. Les solutions mères d'amorces et de sondes étaient diluées au 1/10^{ème} pour obtenir une concentration de 10 mM pour les solutions de travail. Pour chaque échantillon, 18 µL de mélange (comprenant 10 µL de GoTaq Probe qPCR master Mix 2X, 0,5 µL de chaque amorce et 0,25 µL de chaque sonde, complétés par de d'eau pour PCR) étaient déposés dans chaque tube Eppendorf. La réaction de RT-qPCR multiplex comportait l'ensemble des amorces spécifiques sélectionnées pour les gènes *FUS*, *EWSR1* et *DDIT3*. En cas de positivité de la réaction de RT-qPCR multiplex, une réaction spécifique (RT-QPCR simplex) de chaque type de translocation (à l'exception de la réaction EWSR1-DDIT3 qui n'était effectuée que si les autres RT-qPCR simplex étaient négatives) était réalisée. En cas de positivité de la réaction couvrant les fusions 7-2 (type 1) et 8-2 (type 3), un pyroséquençage du produit de qPCR était réalisé pour préciser la nature du réarrangement. Pour chaque échantillon, un contrôle de la RT-qPCR était réalisé, avec un témoin positif (gène de ménage codant pour la bêta2microglobuline) et négatif (témoin négatif de l'étape de RT-PCR sans transcriptase inverse). Chaque réaction de RT-qPCR était réalisée en double (duplicate). 2 µL de chaque échantillon d'ADNc était ajouté aux 18 µL de mélange de RT-qPCR. La réaction de RT-qPCR était réalisée à l'aide d'un appareil Light Cycler 480 (Roche). Le protocole de RT-qPCR comprenait une phase de dénaturation des ADNc à 95°C pendant 2 minutes, suivie pour chaque cycle d'une phase d'amplification à 95°C pendant 15 secondes puis à 60°C pendant 1 minute et une phase de refroidissement à 40°C pendant 10 secondes.

Amorces	Séquence
FUS (exon 5)	5'-AGGGCTATGGACAGCAGAAC-3'
FUS (exon 6)	5'-TGGCTATGAACCCAGAGGTC-3'
DDIT3 (exon 2)	5'-TGCTTTGAGGTGTGGTGATG-3'
EWSR1 (exon 7)	5'-CCACTAGTTACCCACCCAAA-3'
B2M	5'-TGACTTTGTACAGCCCAAGATA-3'
	5'-TTAGGTTTACGCCGTAGAAG-3'
Sondes	Séquence
Sonde FUS (exon 5)	5'-TACAACAGCAGCAGTGGTGG-3'
Sonde FUS (exon 6)	5'-CCGTGGTGGCTTCAATAAAT-3'
Sonde EWSR1 (exon 7)	5'-TCCTACAGCCAAGCTCCAAGTC-3'
Sonde B2M	5'-TGGGATCGAGACATGTAAGCAGCATCA-3'

Tableau 1. Séquences des amorces et des sondes utilisées pour la détection des transcrits de fusion des LSMCR

2.6. Analyse statistique

L'analyse statistiques a été réalisée à l'aide des logiciels GraphPad Prism 7 pour Windows et Mac (GraphPad Software, La Jolla, CA 92037 USA) et du logiciel StatView (SAS Insitute Inc. USA). L'analyse statistique des variables continues a été réalisée avec le test de Student. L'analyse pour les variables qualitatives a été réalisée à l'aide des tests du χ^2 , de Fischer et de Kruskall-Wallis. Le test du log-rank a été utilisé pour l'analyse univariée à l'aide du logiciel GraphPad Prism 7 et les courbes de survie ont été générées avec le même logiciel. Les résultats du test de log-rank ont été vérifiés par un second observateur (PG) avec le modèle proportionnel de Cox sur le logiciel XLSTAT (ADDINSOFT, 75018 Paris, France). L'analyse multivariée incluait toutes les variables indépendantes influençant significativement ($P < 0,05$) la survie en analyse univariée et les variables non significatives avec une valeur de P inférieure à 0,15. L'analyse de survie multivariée a été réalisée avec le logiciel XLSTAT, en utilisant le modèle proportionnel de Cox. Les valeurs de P inférieures à 0,05 étaient considérées comme significatives.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques de la population

3.1.1. Caractéristiques cliniques

Les caractéristiques cliniques de la population sont résumées dans le tableau 2. La cohorte comportait 29 hommes (58%) et 21 femmes (42%). L'âge moyen au moment du diagnostic était de 49,1 ans (11,4-84,6 ans), avec une médiane de 48,3 ans. Les patients étaient principalement âgés de 30 à 60 ans au moment du diagnostic (68%). Les tumeurs mesuraient en moyenne 11,5 cm de grand axe (4,2-30 cm), avec 24/46 tumeurs (52,2%) mesurant plus de 10 cm. Le volume tumoral moyen était de 468 ml, avec 18/42 tumeurs (42,9%) faisant plus de 300 cm³. La tumeur était le plus souvent profonde (91,8%), majoritairement localisée au niveau du membre inférieur (46 cas, 92%) et en particulier au niveau de la cuisse (32 cas, 64%). Les autres localisations incluaient le creux poplité dans 5 cas (12%), la jambe dans 6 cas (12%), la fesse dans 3 cas (6%), le membre supérieur dans 2 cas (4%) et le tronc dans 2 cas (4%). La tumeur était symptomatique dans 6/48 cas (15,5%), avec des douleurs rapportées dans 5 cas (10,4%) et des signes compressifs dans 1 cas (4,1%). Aucun des patients de la cohorte ne présentait de localisation métastatique décelable radiologiquement au moment du diagnostic. Les patients avaient reçu dans 4 cas (8%) un traitement néoadjuvant (chimiothérapie) et dans 24 cas (48%) un traitement adjuvant par radiothérapie seule ($n=21$, 42%) ou une radio-chimiothérapie ($n=3$, 6%). L'exérèse de la tumeur primitive était complète dans 40

cas (81,6%), microscopiquement incomplète (R1) dans 6 cas (13,8%), macroscopiquement incomplète (R2) dans 3 cas (6,9%) et non précisée pour le dernier cas.

	n (%)
<i>Sexe</i>	
Hommes	29 (58%)
Femmes	21 (42%)
sex ratio (H/F)	1,38
<i>Age^a (moyenne +/- écart-type [min - max])</i>	49,1 ± 15,9 [11,4 - 84,6]
≤ 50 ans	28 (56%)
> 50 ans	22 (44%)
<i>Taille tumorale^b (moyenne +/- écart-type [min - max]) en cm</i>	11,5 ± 5,5 [4,2 - 30]
≤ 10 cm	22 (47,8%)
> 10 cm	24 (52,2%)
<i>Volume tumoral</i>	468 ± 630,3 [13,6 - 2889]
≤ 300 cm ³	24 (57,1%)
> 300 cm ³	18 (42,9%)
<i>Localisation tumorale</i>	
Profonde (sous-aponévrotique)	45 (91,8%)
Superficielle (sus-aponévrotique)	4 (8,2%)
<i>Membre inférieur</i>	46 (92%)
Cuisse	32 (64%)
Creux poplité	5 (10%)
Jambe	6 (12%)
Fesse	3 (6%)
<i>Membre supérieur</i>	2 (4%)
Epaule	1 (2%)
Avant-bras	1 (2%)
<i>Tronc</i>	2 (4%)
Para-vertébral	1 (2%)
Rétropéritoine	1 (2%)
<i>Stade tumoral</i>	
Maladie localisée	37 (74%)
Progression métastatique	13 (26%)
<i>Traitement chirurgical</i>	
Conservateur	48 (96%)
Non conservateur (amputation)	2 (4%)
<i>Marge chirurgicale</i>	
R0	40 (81,6%)
R1	6 (12,2%)
R2	3 (6,1%)
<i>Traitement complémentaire</i>	
<i>Néoadjuvant</i>	
Chimiothérapie	4 (8%)
Pas de traitement néoadjuvant	46 (92%)
<i>Adjuvant</i>	24 (48%)
Radiothérapie	21 (42%)
Radiothérapie + chimiothérapie	3 (6%)
Pas de traitement	25 (50%)
Non précisé	1 (2%)

Tableau 2. Résumé des caractéristiques cliniques de la population.

a : âge des patients au moment du diagnostic ; b : plus grand axe de la tumeur. H : hommes ; F : femmes ; R0 : exérèse complète ; R1 : exérèse microscopiquement incomplète ; R2 : exérèse macroscopiquement incomplète.

3.1.2. Paramètres histologiques

Les caractéristiques histologiques des tumeurs sont résumées dans le tableau 3. Le pourcentage de cellules rondes était évalué en moyenne à 8,1% sur les biopsies et 9,7% sur les pièces opératoires. Concernant les pièces opératoires, 23 tumeurs (53,5%) étaient purement myxoïdes, 5 tumeurs (11,6%) comportaient un contingent de cellules rondes inférieur à 5% de la surface tumorale et 15 tumeurs (34,9%) un contingent de cellules rondes supérieur à 5%, avec dans 6 cas (14%) un pourcentage de cellules rondes supérieur à 25%. La nécrose tumorale était évaluée en moyenne à 3,1% et sur les biopsies et à 7,5% sur les pièces opératoires. L'activité mitotique était en moyenne de 2,6 mitoses pour 2 mm² sur les biopsies et de 6,1 mitoses pour 2 mm² sur les pièces opératoires.

Sur biopsie, les tumeurs étaient de grade 1 selon le système de la FNCLCC dans 27 cas (64,3%), de grade 2 dans 14 cas (33,3%) et de grade 3 dans 1 cas (2,4%). Sur pièce opératoire, les tumeurs étaient de grade 1 dans 18 cas (46,2%), de grade 2 dans 14 cas (35,9%) et de grade 3 dans 7 cas (17,9%).

	Biopsies n (%)	Pièces opératoires n (%)	P
<i>Indice mitotique</i>			
Moyenne, écart-type [min - max]	2,6 ± 4 [0 - 18]	6,1 ± 7,9 [0 - 31]	0,01
< 5 mitoses/2 mm ²	32 (76,2%)	27 (62,8%)	0,24
≥ 5 mitoses/2 mm ²	10 (23,8%)	16 (37,2%)	
<i>Pourcentage de nécrose tumorale</i>			
Moyenne, écart-type [min - max]	3,1 ± 10,7 [0 - 50]	7,5 ± 14 [0 - 60]	0,12
Nécrose < 5%	38 (90,5%)	29 (74,4%)	0,08
Nécrose ≥ 5%	4 (9,5%)	10 (25,6%)	
<i>Pourcentage de CR</i>			
Moyenne, écart-type [min - max]	8,1 ± 15,8 [0 - 60]	9,3 ± 17,3 [0 - 80]	0,66
CR ≤ 5%	30 (71,4%)	28 (65,1%)	0,64
CR > 5%	12 (28,6%)	15 (34,9%)	
<i>Intervalle CR</i>			0,27
Absence de CR	29 (69%)	23 (53,5)	
0 < CR < 5%	1 (2,4%)	5 (11,6%)	
5 ≤ CR < 25%	6 (14,3%)	9 (20,9%)	
CR ≥ 25%	6 (14,3%)	6 (14%)	
<i>Grade FNCLCC</i>			0,04
Grade 1	27 (64,3%)	18 (46,2%)	
Grade 2	14 (33,3%)	14 (35,9%)	
Grade 3	1 (2,4%)	7 (17,9%)	

Tableau 3. Résumé des caractéristiques histologiques.

3.1.3. Étude moléculaire

Les données moléculaires sont résumées dans le tableau 4. La recherche de translocation était positive dans 46 cas (92%). Dans 26 cas (56,5%) il s'agissait d'une translocation FUS-DDIT3 de type 1 (5-2), dans 10 cas (21,7%) une translocation FUS-DDIT3 de type 2 (7-2), dans 5 cas (10,9%) une translocation FUS-DDIT3 de type 3 (8-2) et dans 5 cas (10,9%) une translocation EWSR1-DDIT3. Pour 2 cas, la recherche de translocation était positive dans un autre centre mais était négative en RT-qPCR. Les 2 derniers cas négatifs correspondaient à des prélèvements tissulaires fixés dans le liquide de Bouin dont l'ARN n'a pas pu être exploité.

	n (%)
<i>Positif RT-qPCR</i>	46 (92%)
<i>Négatif RT-qPCR</i>	2 (4%)
<i>Type de transcrit</i>	
FUS-DDIT3 (5-2)	26 (56,5%)
FUS-DDIT3 (7-2)	10 (21,7%)
FUS-DDIT3 (8-2)	5 (10,9%)
EWSR1-DDIT3	5 (10,9%)
Type indéterminé	2 (4%)

Tableau 4. Fréquence des types de réarrangements FUS-DDIT3 et EWSR1-DDIT3 observés.

La recherche de fusion était positive dans 46 cas (92%), avec dans 56,5% des cas un réarrangement FUS-DDIT3 de type 2, dans 21,7% des cas un réarrangement FUS-DDIT3 de type 1, dans 10,9% des cas un réarrangement FUS-DDIT3 de type 3 et dans 10,9% des cas un réarrangement EWSR1-DDIT3.

Une fois toutes les données collectées, nous nous sommes intéressés aux données de survie des patients de la cohorte.

3.1.4. Données de survie et évolution

La survie globale des patients était de 82% à 5 ans et de 65% à 10 ans (figure 15a)), avec une survie spécifique de 90% à 5 ans et de 71% à 10 ans (figure 15b)). La survie sans maladie (récidive locale ou métastase) était de 60% à 5 ans et de 56% à 10 ans (figure 15c)), avec une survie sans récurrence locale de 80% à 5 et 10 ans (figure 15d), délai moyen de récurrence locale de 25,5 mois) et une survie moyenne sans métastase de 75% à 5 ans et de 67% à 10 ans (figure 15e), délai moyen de métastase de 29,4 mois). Après la date du diagnostic de métastase, la survie globale des patients était en moyenne de 3,2 ans.

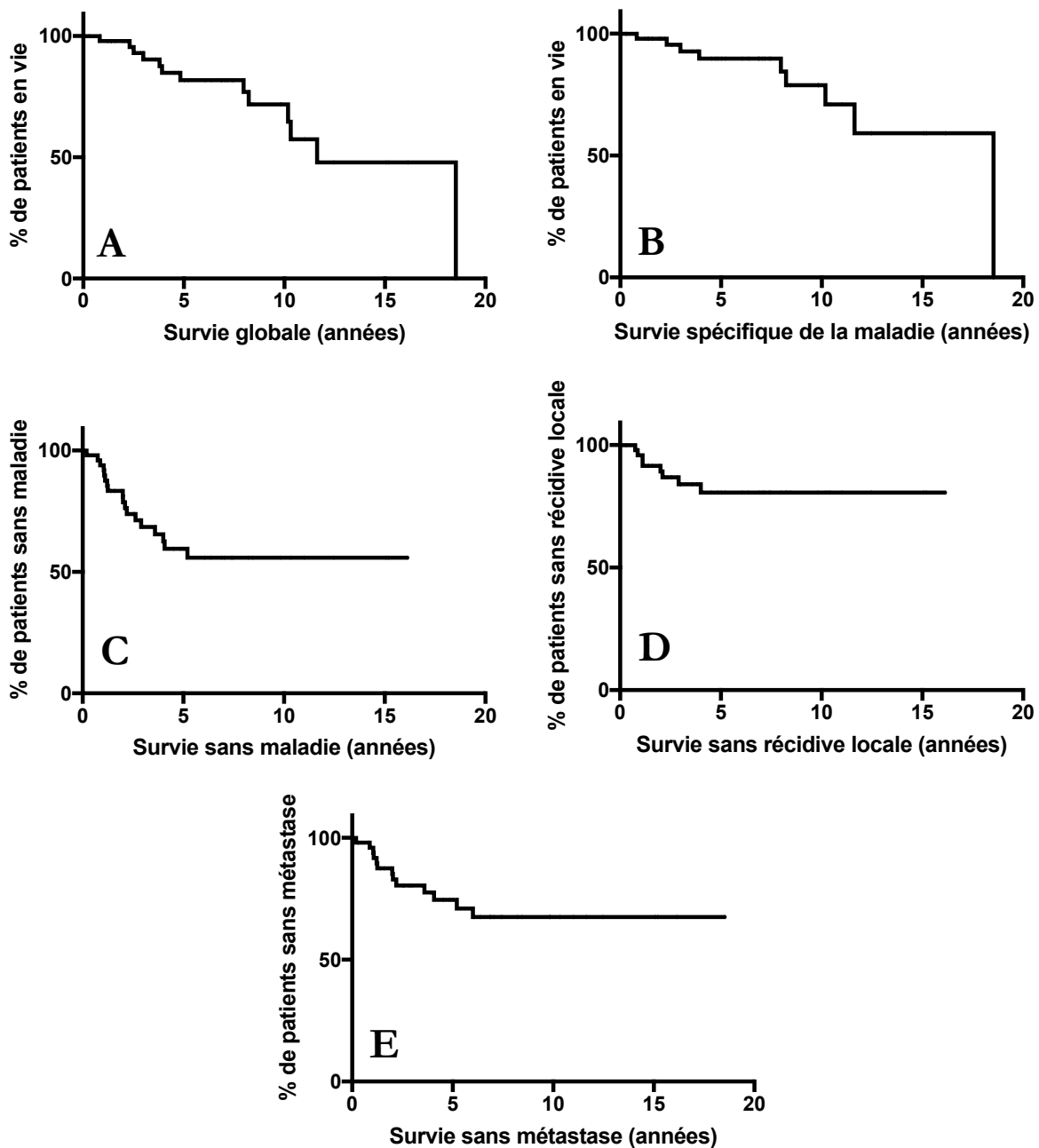


Figure 15. Courbes de survie (Kaplan-Meier) concernant la survie globale (a), la survie spécifique (b), la survie sans maladie (c), la survie sans récurrence locale (d) et la survie sans métastase (e) des patients.

Parmi les 50 patients, 13 (26%) sont décédés au cours du suivi, dont 8 (16%) de l'évolution de leur LSMCR. 8 patients (16%) ont présenté une récurrence locale et 13 (26%) une évolution métastatique. Les localisations métastatiques (tableau 5) intéressaient principalement les os (33,3%) et les viscères (36,1%), avec respectivement comme sites les plus fréquemment atteints le rachis (19,4%) et le poumon (19,4%).

Sites métastatiques	n (%)
<i>Squelette osseux</i>	12 (33,3%)
Rachis	7 (19,4%)
Bassin	3 (8,3%)
Crâne	2 (5,6%)
<i>Tissus mous</i>	10 (27,8%)
Membres	4 (11,1%)
Tronc	6 (16,7%)
<i>Ganglions lymphatiques</i>	1 (2,8%)
<i>Viscères</i>	13 (36,1%)
Poumons	7 (19,4%)
Foie	3 (8,3%)
Surrénales	2 (5,6%)
Pancréas	1 (2,8%)

Tableau 5. Localisation des métastases.

La majorité des localisations secondaires intéressaient le squelette osseux (33,3%) et le parenchyme pulmonaire (19,4%).

3.2. Analyse de la survie des patients

Les résultats de l'analyse univariée sont résumés dans le tableau 11. Nous nous sommes dans un premier temps intéressés à l'impact des paramètres cliniques sur la survie des patients, en incluant le sexe des patients, leur âge au moment du diagnostic et le stade de la maladie.

3.2.1. Sexe

Parmi les patients décédés de la maladie, 6 (66,7%) étaient des hommes et 3 (33,3%) des femmes (ns). Les patients ayant présenté une récurrence locale étaient des hommes dans 5 cas (62,5%) et des femmes dans 3 cas (37,5%) (ns). Les patients ayant présenté une évolution métastatique étaient des hommes dans 8 cas (61,5%) et des femmes dans 5 cas (38,5%) (ns). Nous avons observé une réduction de la survie spécifique (ns) chez les hommes (figure 16)a) en analyse univariée, mais pas de différence significative concernant la survie sans maladie (figure 16)b), de survie sans récurrence locale (figure 16)c) ou de survie sans métastase (figure 16)d).

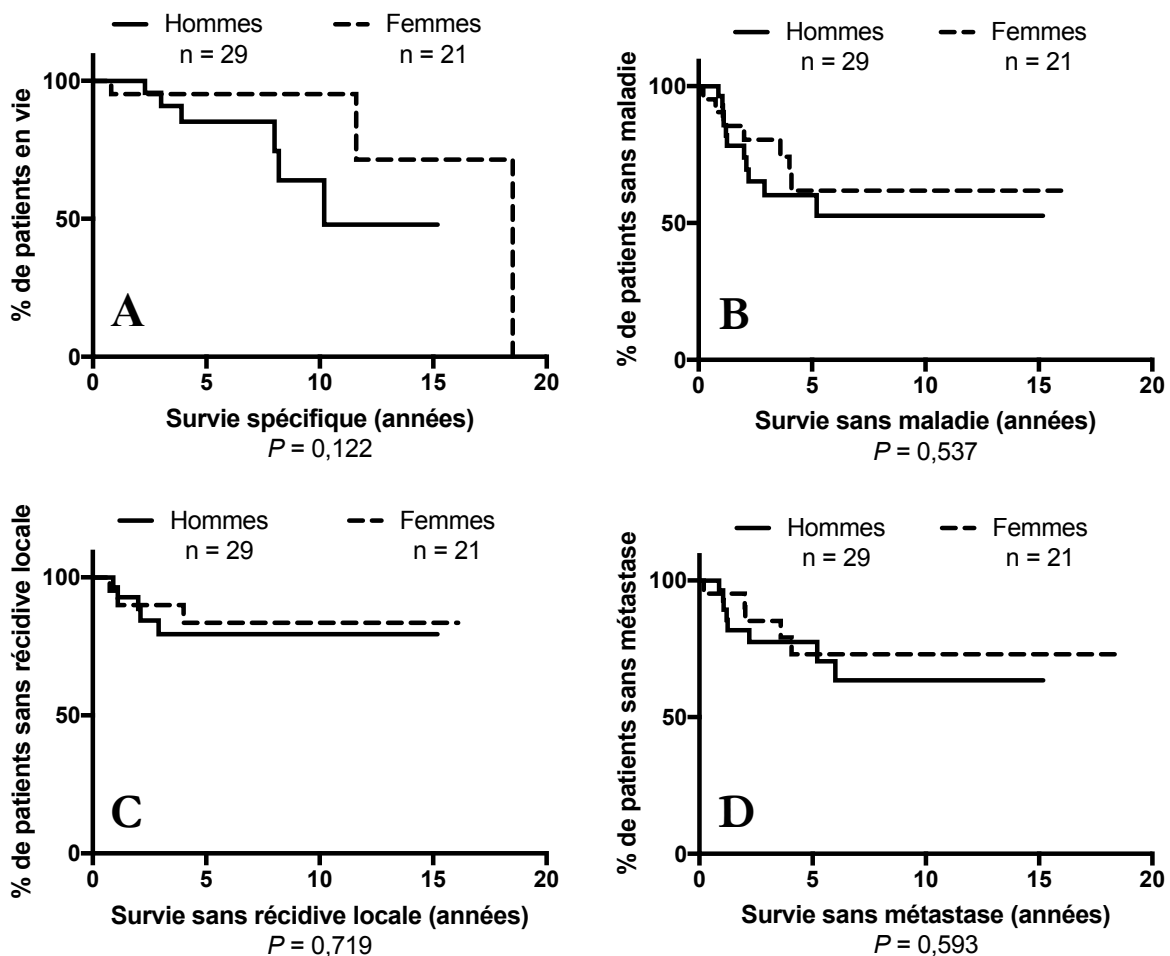


Figure 16. Comparaison de la survie spécifique (a), de la survie sans maladie (b), de la survie sans récurrence locale (c) et de la survie sans métastase (d) des patients en fonction de leur sexe.

3.2.2. Age

Nous avons observé une diminution de la survie spécifique (ns) chez les patients de moins de 50 ans (figure 17)a), $P = 0.088$). Aucune différence significative n'a été retrouvée en ce qui concerne la survie sans maladie (figure 17)b), la survie sans récurrence locale (figure 17)c) et sans métastase (figure 17)d).

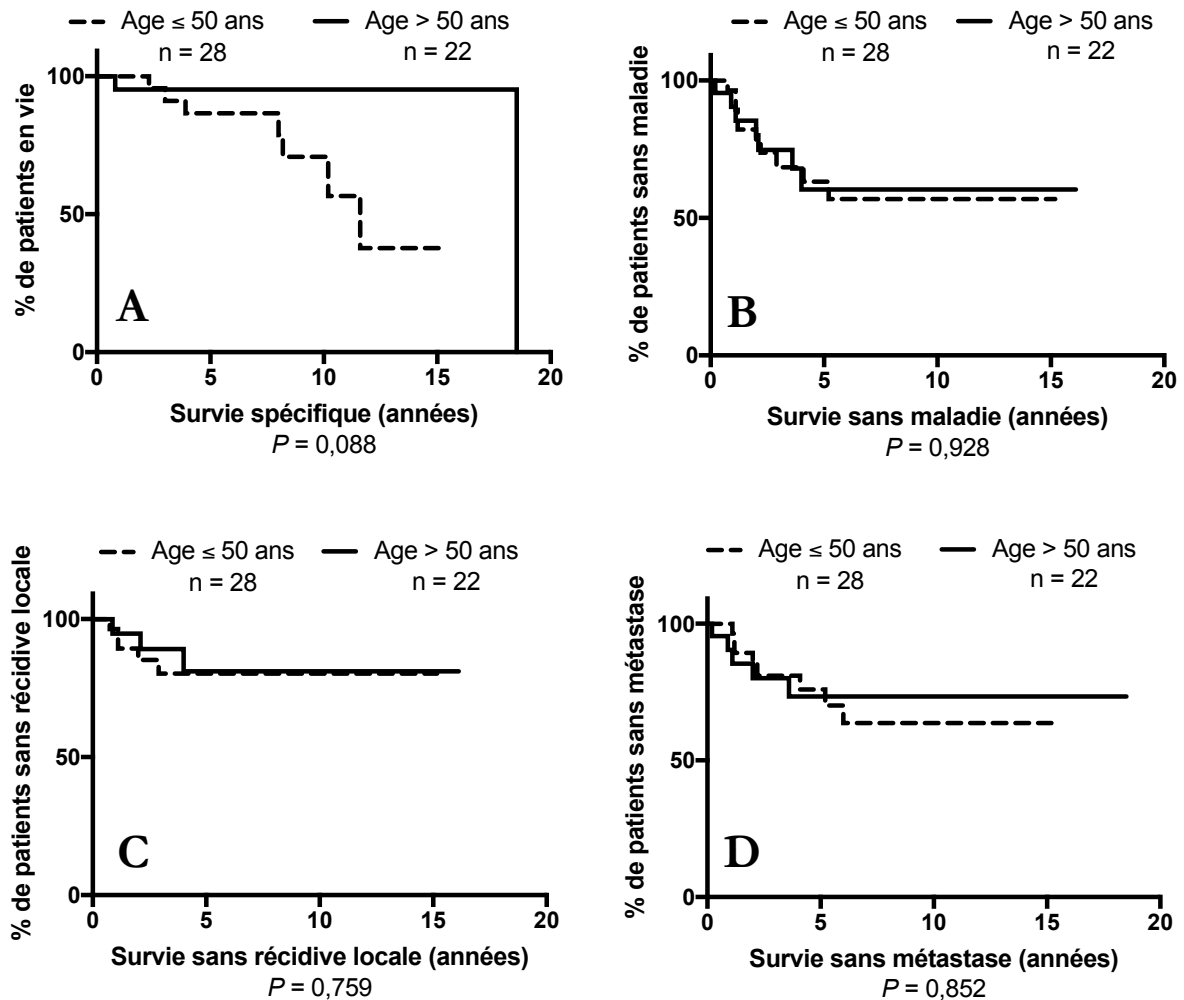


Figure 17. Comparaison de la survie spécifique (a), de la survie sans maladie (b), de la survie sans récurrence locale (c) et de la survie sans métastase (d) des patients en fonction de l'âge au moment du diagnostic.

3.2.3. Stade tumoral

Les patients ayant présenté une évolution métastatique ont montré une réduction très significative de la survie spécifique (figure 18, $P < 0.0001$).

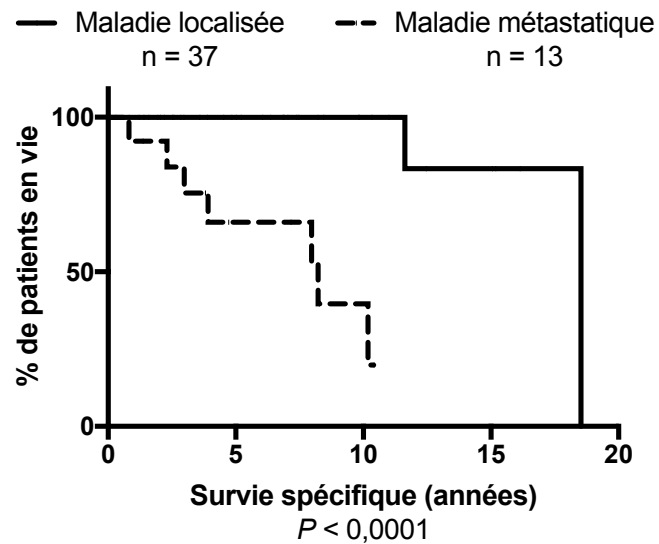


Figure 18. Comparaison de la survie spécifique des patients ayant présenté ou non une évolution métastatique.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux paramètres propres à la tumeur, à savoir sa taille, sa localisation, la présence d'un contingent de cellules rondes, son activité mitotique, la présence d'une nécrose tumorale, l'immunomarquage avec l'anticorps NY-ESO-1 et le type de translocation de la tumeur.

3.2.4. Type de translocation

Nous n'avons observé aucune différence significative en fonction du type de transcrit en ce qui concerne la survie spécifique (figure 19)a), la survie sans maladie (figure 19)b), la survie sans récurrence locale (figure 19)c) et la survie sans métastase (figure 19)d).

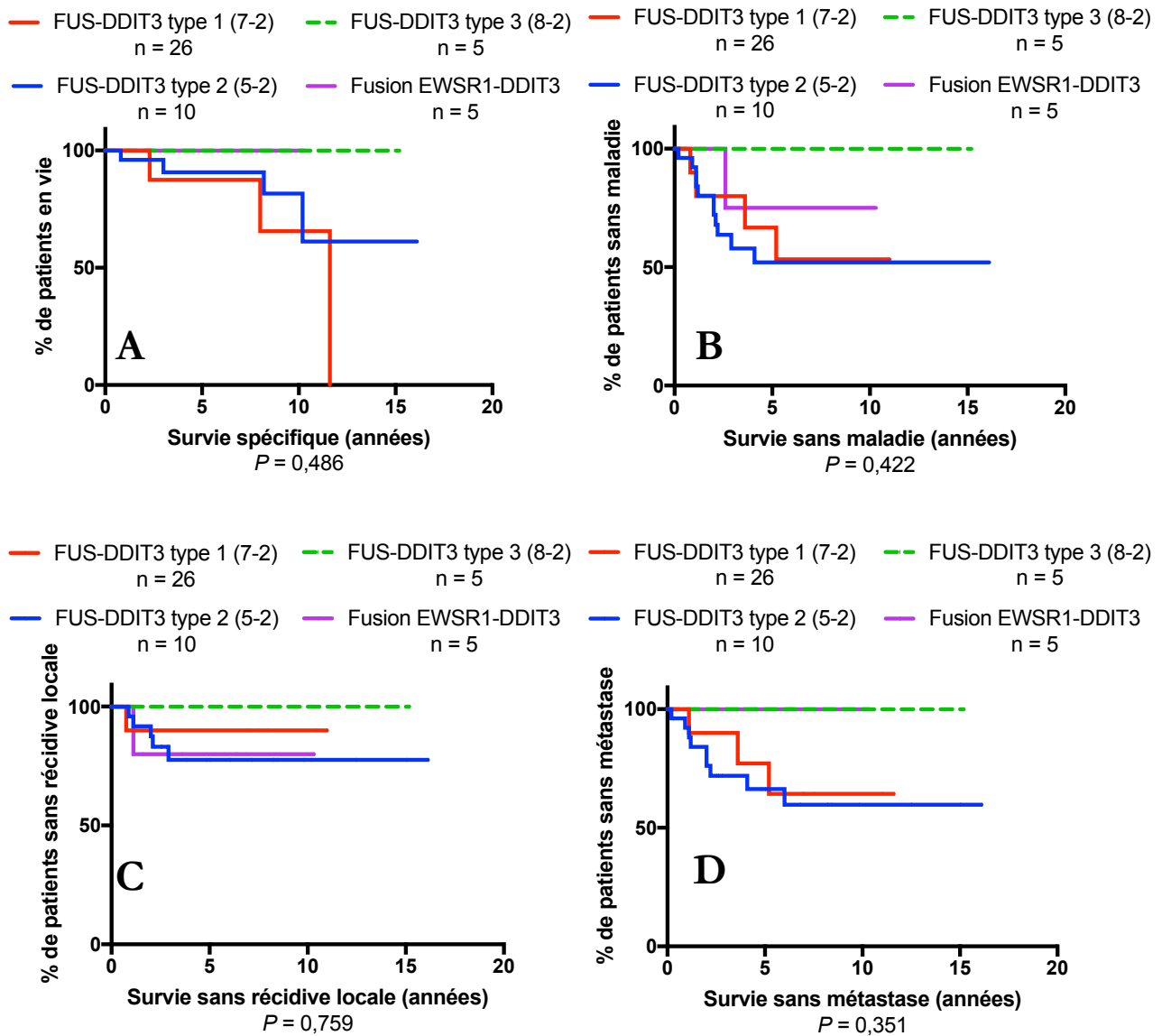


Figure 19. Comparaison de la survie spécifique (a), de la survie sans maladie (b), de la survie sans récurrence locale (c) et de la survie sans métastase (d) des patients en fonction du type de transcrit FUS-DDIT3 ou EWSR1-DDIT3.

3.2.6. Taille tumorale

Nous avons observé une diminution (ns) de la survie spécifique (figure 20)a), de la survie sans maladie (figure 20)b), de la survie récidive locale (figure 20)c) et de la survie sans métastase (figure 20)d) chez les patients dont la tumeur initiale mesurait plus de 10 cm.

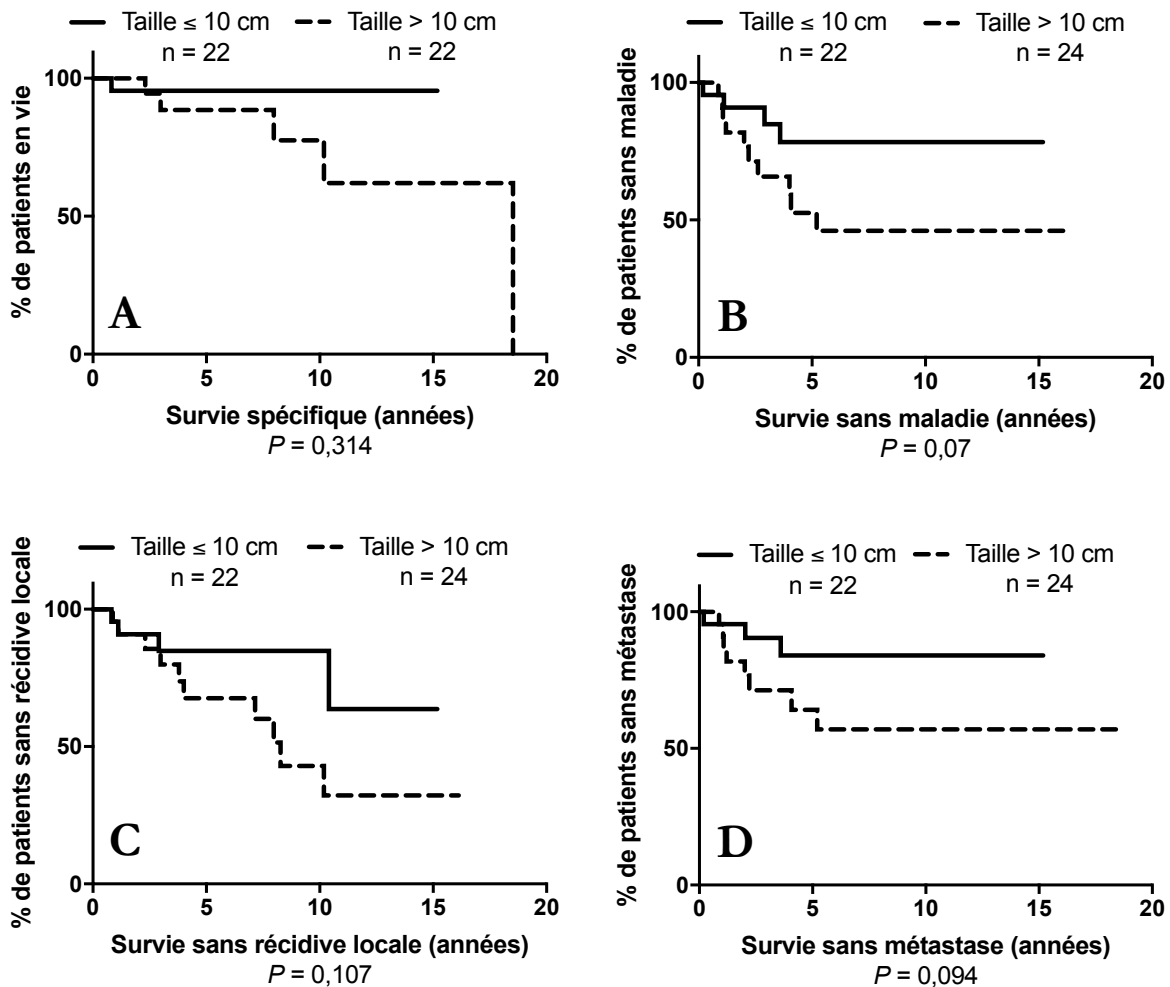


Figure 20. Comparaison de la survie spécifique (a), de la survie sans maladie (b), de la survie sans récidive locale (c) et de la survie sans métastase (d) des patients en fonction de la taille (≤ 10 cm ou > 10 cm) de la tumeur initiale.

3.2.7. Localisation tumorale

Nous n'avons observé aucune différence significative entre les patients présentant une tumeur superficielle ou profonde en ce qui concerne la survie spécifique (figure 21)a), la survie sans maladie (figure 21)b), la survie sans récurrence locale (figure 21)c) et la survie sans métastase (figure 21)d).

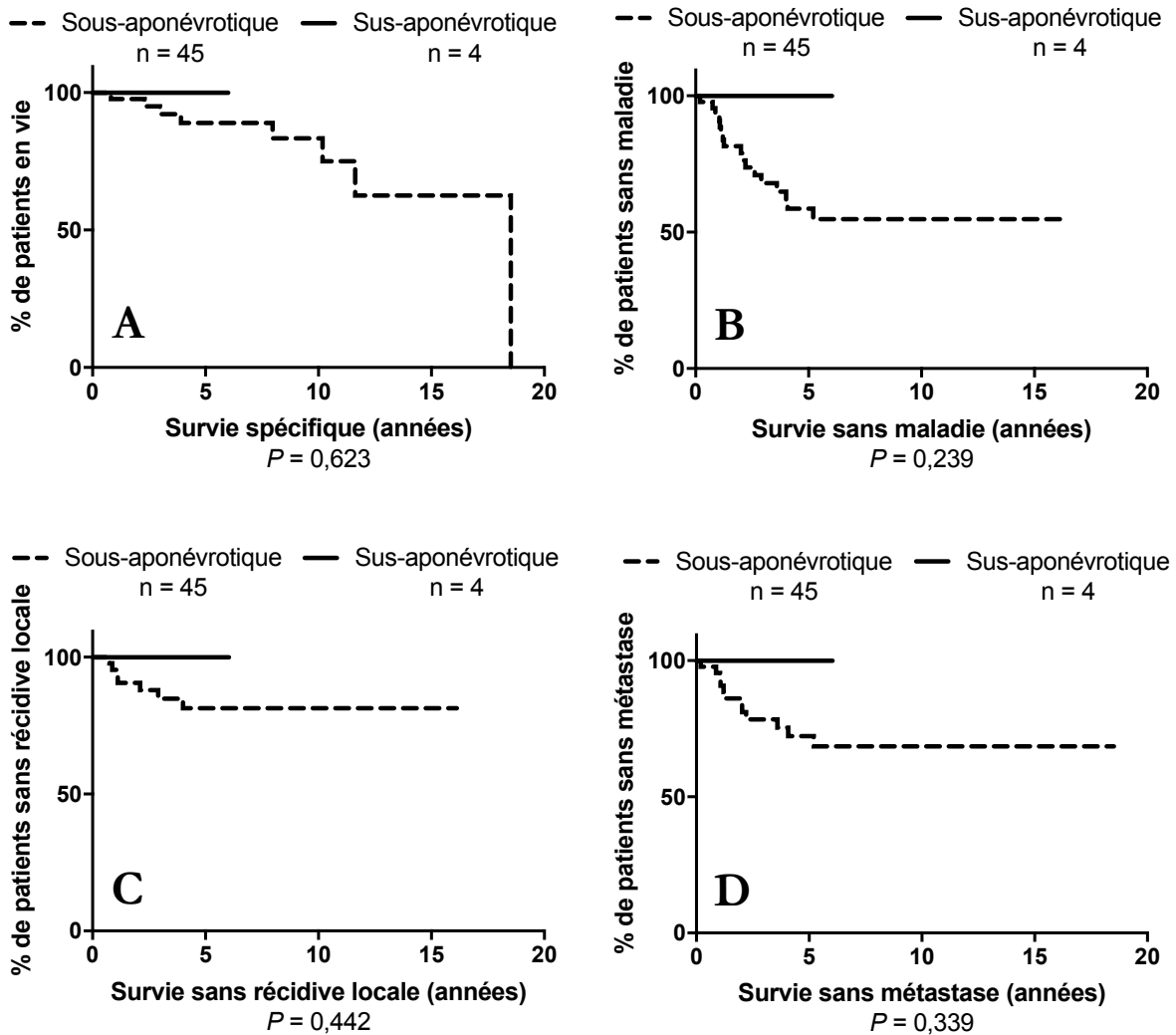


Figure 21. Comparaison de la survie spécifique (a), de la survie sans maladie (b), de la survie sans récurrence locale (c) et de la survie sans métastase (d) des patients en fonction de la localisation (sus- ou sous-aponévrotique) de la tumeur primitive.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux paramètres histologiques de la tumeur à la recherche de critères pronostiques, en commençant par le pourcentage de cellules rondes.

3.2.8. Cellules rondes

Un contingent de cellules rondes a été observé sur la pièce opératoire chez 11 patients ayant présenté une évolution métastatique (91,7%) contre chez 9 patients (29%) non métastatiques ($P < 0,001$). Au total, les patients pour lesquels la tumeur comportait un contingent de cellules rondes ont présenté une évolution métastatique dans 55% des cas (11/20) contre dans moins de 5% des cas (1/23) pour les patients dont la tumeur ne comportaient pas de secteurs de cellules rondes (tableau 6).

	Pièce opératoire initiale	Patients métastatiques	
	n (%)	n (%)	<i>P</i>
<i>Pourcentage de CR</i>			<0,001
Pas de CR	23 (53,5%)	1 (4,3%)	
$0 < CR \leq 5\%$	5 (11,6%)	2 (40%)	
$5\% \leq CR < 25\%$	9 (20,9%)	5 (55,6%)	
$CR \geq 25\%$	6 (14%)	3 (50%)	

Tableau 6. Fréquence d'évolution métastatique en fonction du pourcentage de cellules rondes évalué sur la pièce opératoire de la tumeur primitive.

En analyse univariée, nous avons observé une réduction significative de la survie sans maladie (figure 22b), $P = 0.01$) et de la survie sans métastase (figure 22d), $P < 0.001$) quel que soit le pourcentage de cellules rondes sur la pièce opératoire, ainsi qu'une réduction de la survie spécifique lorsque le pourcentage de cellules rondes était supérieur à 5% (figure 22a), $P = 0.001$). Il n'a pas été observé de différence significative concernant la survie sans récurrence locale (figure 22c).

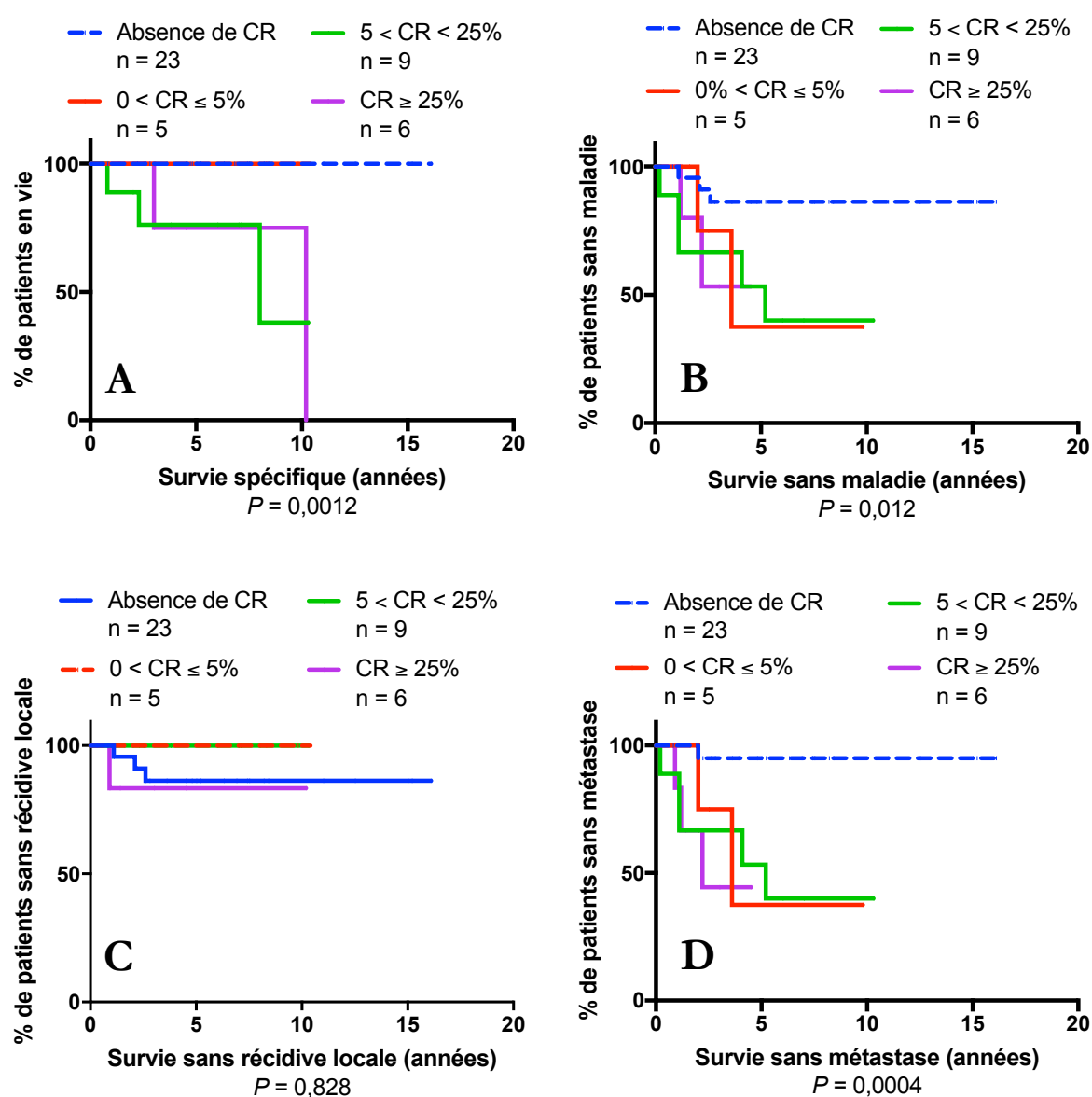


Figure 22. Comparaison de la survie spécifique (a), de la survie sans maladie (b), de la survie sans récurrence locale (c) et de la survie sans métastase (d) des patients en fonction du pourcentage de cellules rondes sur la pièce d'exérèse de la tumeur primitive.

La présence d'un contingent de cellules rondes supérieur à 5% sur la pièce opératoire était associée à une réduction significative de la survie spécifique (figure 23)a), $P < 0,001$), de la survie sans maladie (figure 23)b), $P < 0,01$) et de la survie sans métastase (figure 23)d), $P = 0,001$). Il n'a pas observé de différence significative concernant la survie sans récurrence locale (figure 23)c).

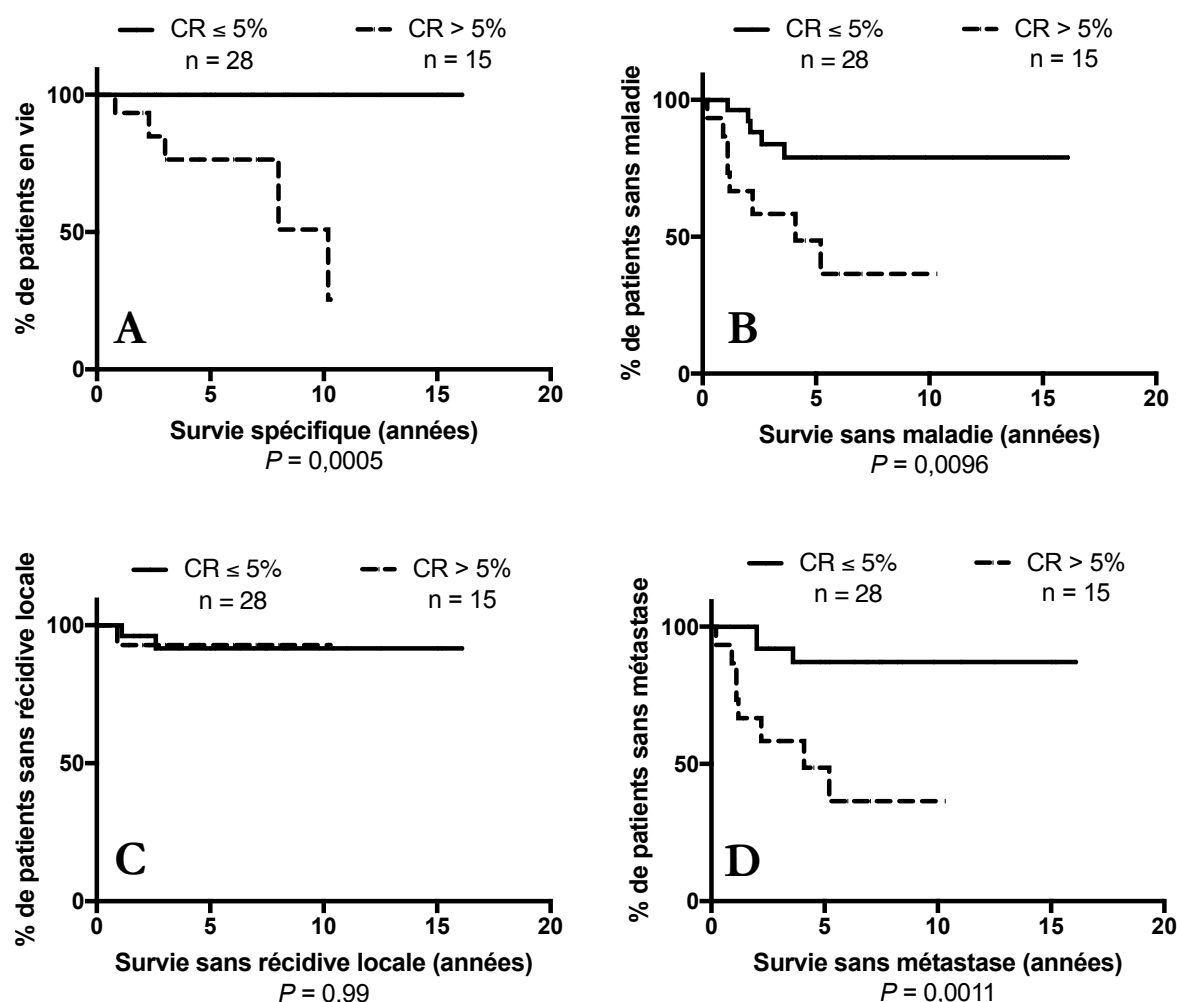


Figure 23. Comparaison de la survie spécifique (a), de la survie sans maladie (b), de la survie sans récurrence locale (c) et de la survie sans métastase (d) des patients en fonction de la présence ou de l'absence d'un contingent significatif (seuil de 5%) de cellules rondes sur la pièce opératoire de la tumeur primitive.

Nous avons alors analysé la concordance entre l'évaluation du pourcentage de cellules rondes ($< 5\%$ ou $\geq 5\%$) sur les biopsies et sur les pièces d'exérèse de la tumeur initiale (tableau 7). La concordance était de 85,4%, avec une discordance observée dans 6 cas et un coefficient kappa de 0,663 [IC95% : 0,417-0,909].

		Pièce opératoire		
		CR < 5%	CR ≥ 5%	
Biopsie	CR < 5%	25	4	29
	CR ≥ 5%	2	10	12
		27	14	41

Tableau 7. Concordance entre l'évaluation de la présence de cellules rondes (seuil de 5%) sur biopsie et sur pièce opératoire. CR : cellules rondes.

Nous avons également observé une réduction significative de la survie spécifique (figure 24)a), $P < 0,01$), de la survie sans maladie (figure 24)b), $P = 0,01$) et de la survie sans métastase (figure 24)d), $P < 0,001$) lorsqu'il existait un contingent de cellules rondes significatif ($\geq 5\%$) sur les biopsies. Nous n'avons en revanche pas observé de différence significative en ce qui concerne la survie sans récurrence locale (figure 24)c).

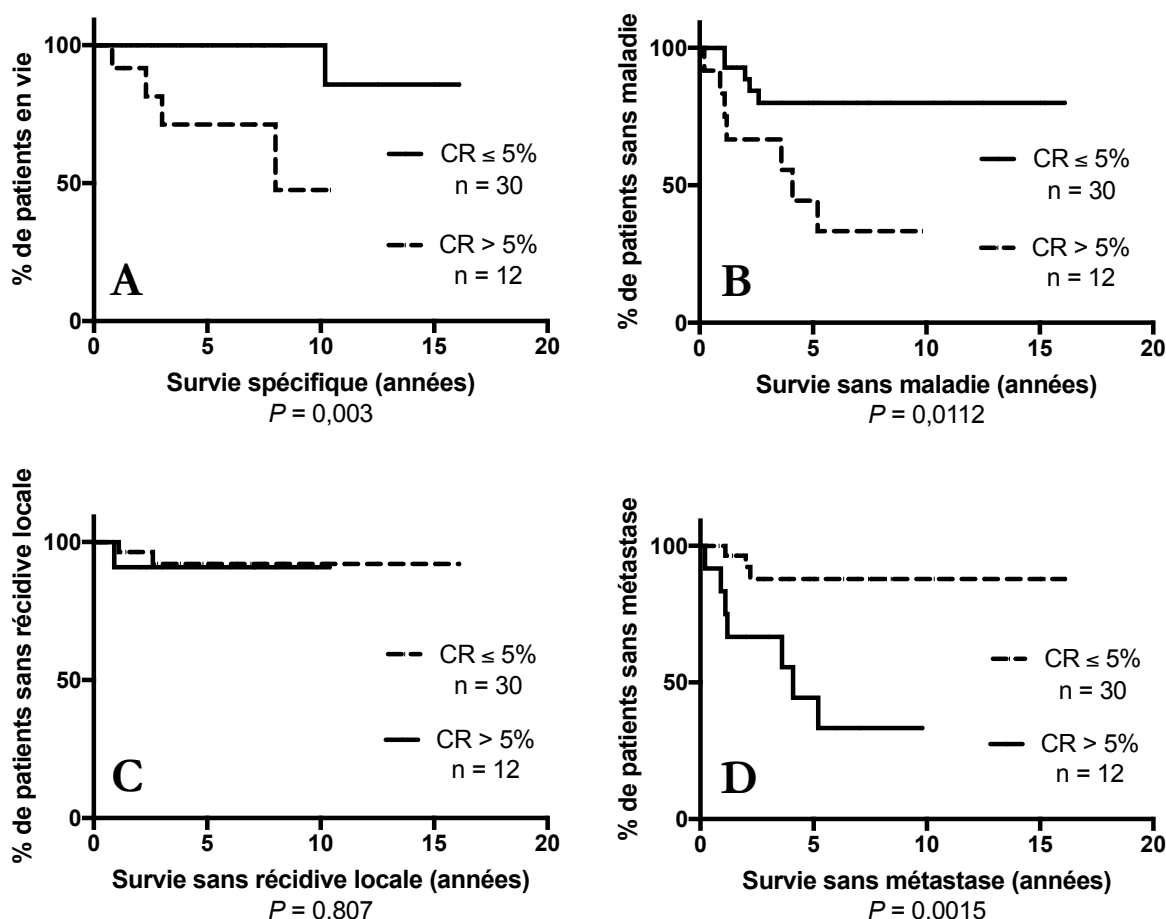


Figure 24. Comparaison de la survie spécifique (a), de la survie sans maladie (b), de la survie sans récurrence locale (c) et de la survie sans métastase (d) en fonction du pourcentage de cellules rondes (seuil de 5%) sur la biopsie de la tumeur primitive.

Nous avons ensuite recherché un lien entre la présence d'une nécrose tumorale et la survie des patients.

3.2.9. Nécrose tumorale

Les patients dont la tumeur comportait une nécrose significative ($\geq 5\%$) ont présenté une survie spécifique significativement réduite (figure 25)a), $P = 0.01$). Une diminution de la survie sans maladie (figure 25)b), $P = 0.027$) et de la survie sans métastase (figure 25)d), $P = 0.01$) a également été observée. Nous n'avons pas observé de différence significative en ce qui concerne la survie sans récurrence locale (figure 25)c).

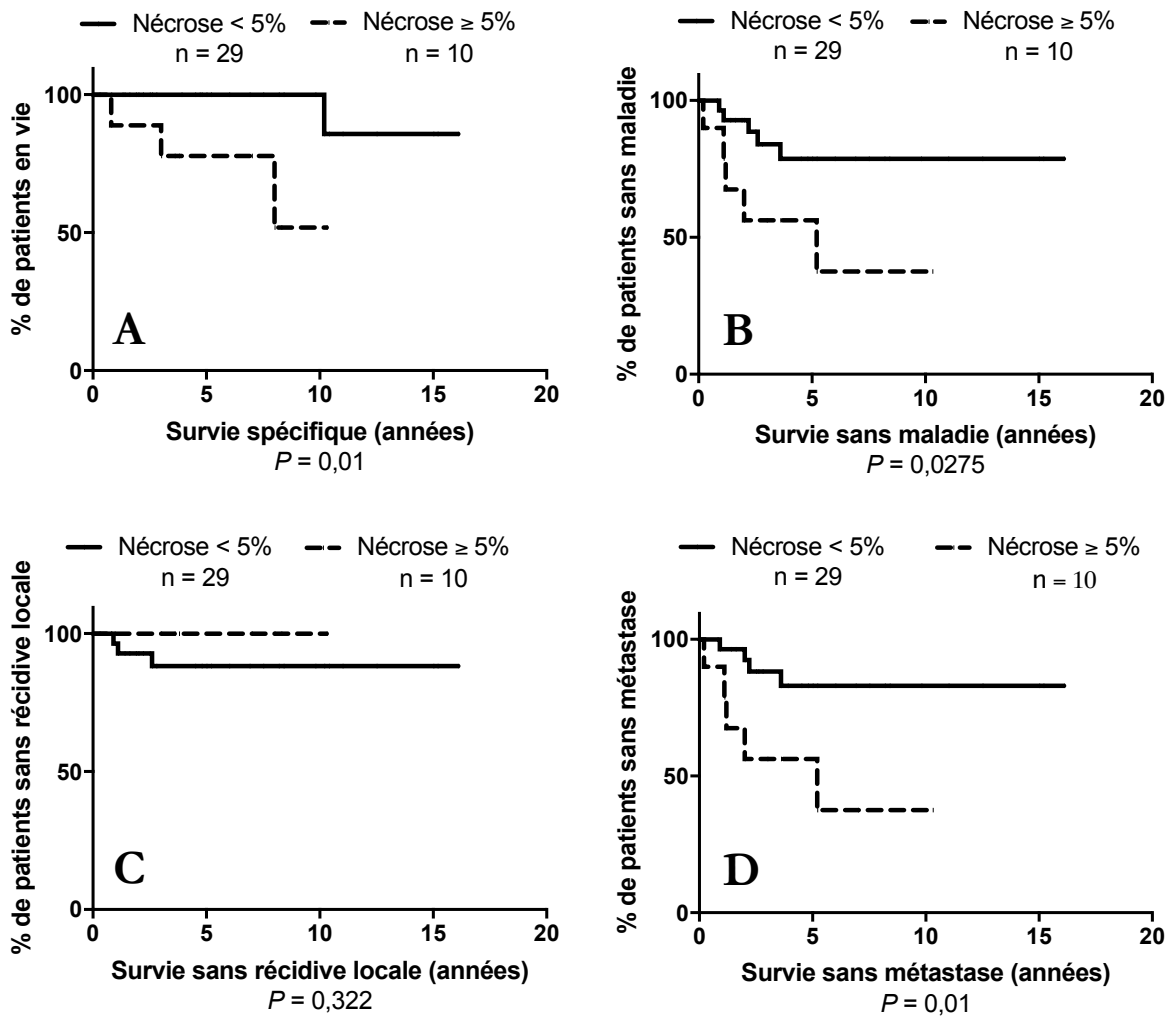


Figure 25. Comparaison de la survie spécifique (a), de la survie sans maladie (b), de la survie sans récurrence locale (c) et de la survie sans métastase (d) en fonction du pourcentage de nécrose (seuil de 5%) sur la pièce d'exérèse de la tumeur primitive.

Nous avons ensuite cherché un impact de l'indice mitotique de la tumeur sur la survie des patients.

3.2.10. Indice mitotique

Les patients dont la tumeur avait un indice mitotique supérieur à 5 mitoses pour 2mm^2 sur la pièce opératoire ont présenté une diminution significative de la survie spécifique (figure 26a), $P < 0,01$, de la survie sans maladie (figure 26b), $P < 0,01$ et de la survie sans métastase (figure 26d), $P < 0,001$. Il n'a pas été observé de différence significative en ce qui concerne la survie sans récurrence locale (figure 26c).

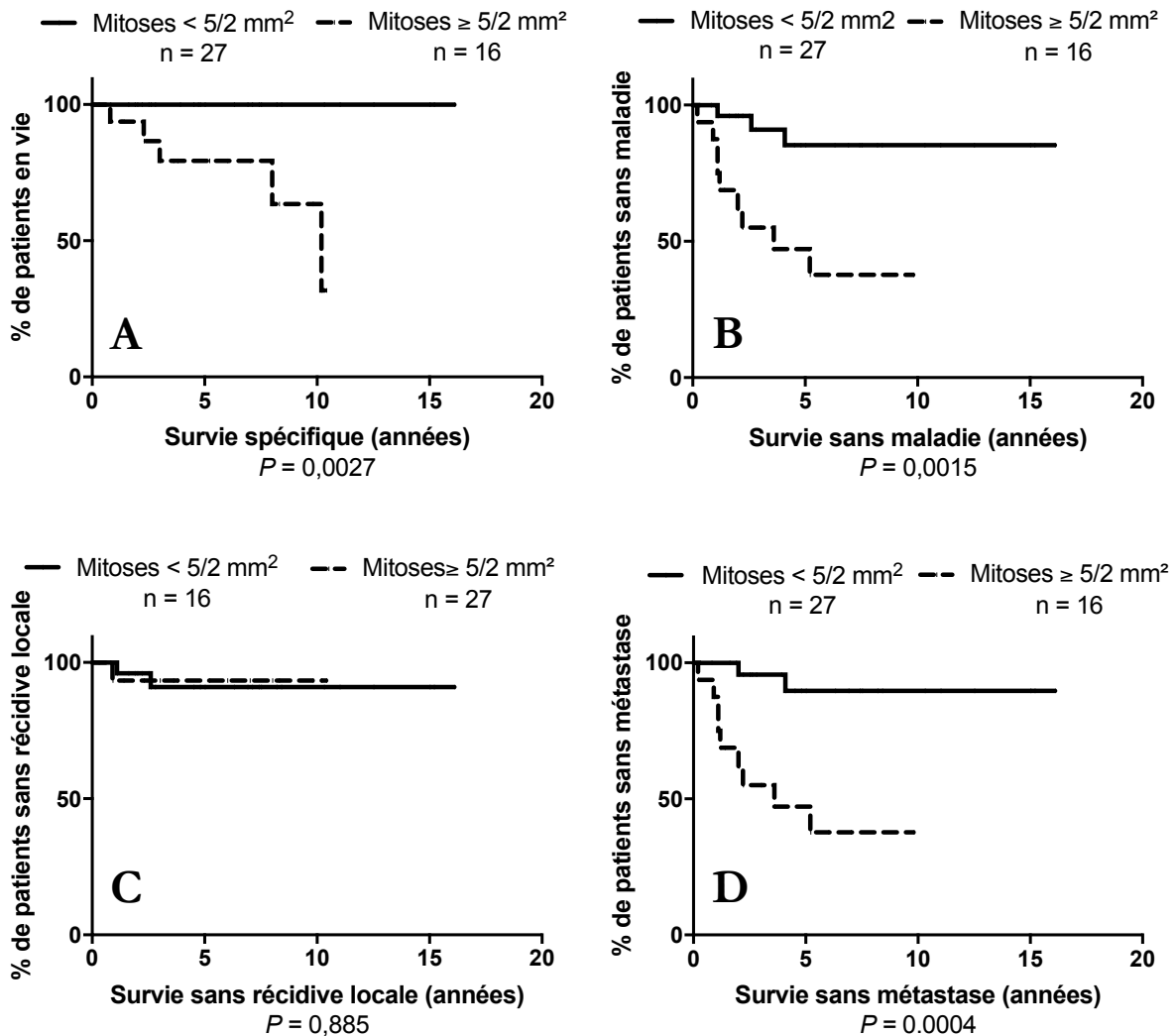


Figure 26. Comparaison de la survie spécifique (a), de la survie sans maladie (b), de la survie sans récurrence locale (c) et de la survie sans métastase (d) des patients en fonction de l'index mitotique (seuil de 5 mitoses/mm²) sur la pièce d'exérèse de la tumeur primitive.

Nous avons ensuite cherché à analyser l'impact du grade tumoral selon le système de la FNCLCC sur la survie des patients.

3.2.11. Grade de la FNCLCC

Nous avons observé une diminution de la survie spécifique (figure 27)a), $P < 0,001$), de la survie sans maladie (figure 27)b), $P < 0,01$) et de la survie sans métastase (figure 27)d), $P < 0,001$) chez les patients présentant une tumeur de grade 2 ou 3 selon le système de la FNCLCC. Il n'a pas été observé de différence significative concernant la survie sans récurrence locale (figure 27)c).

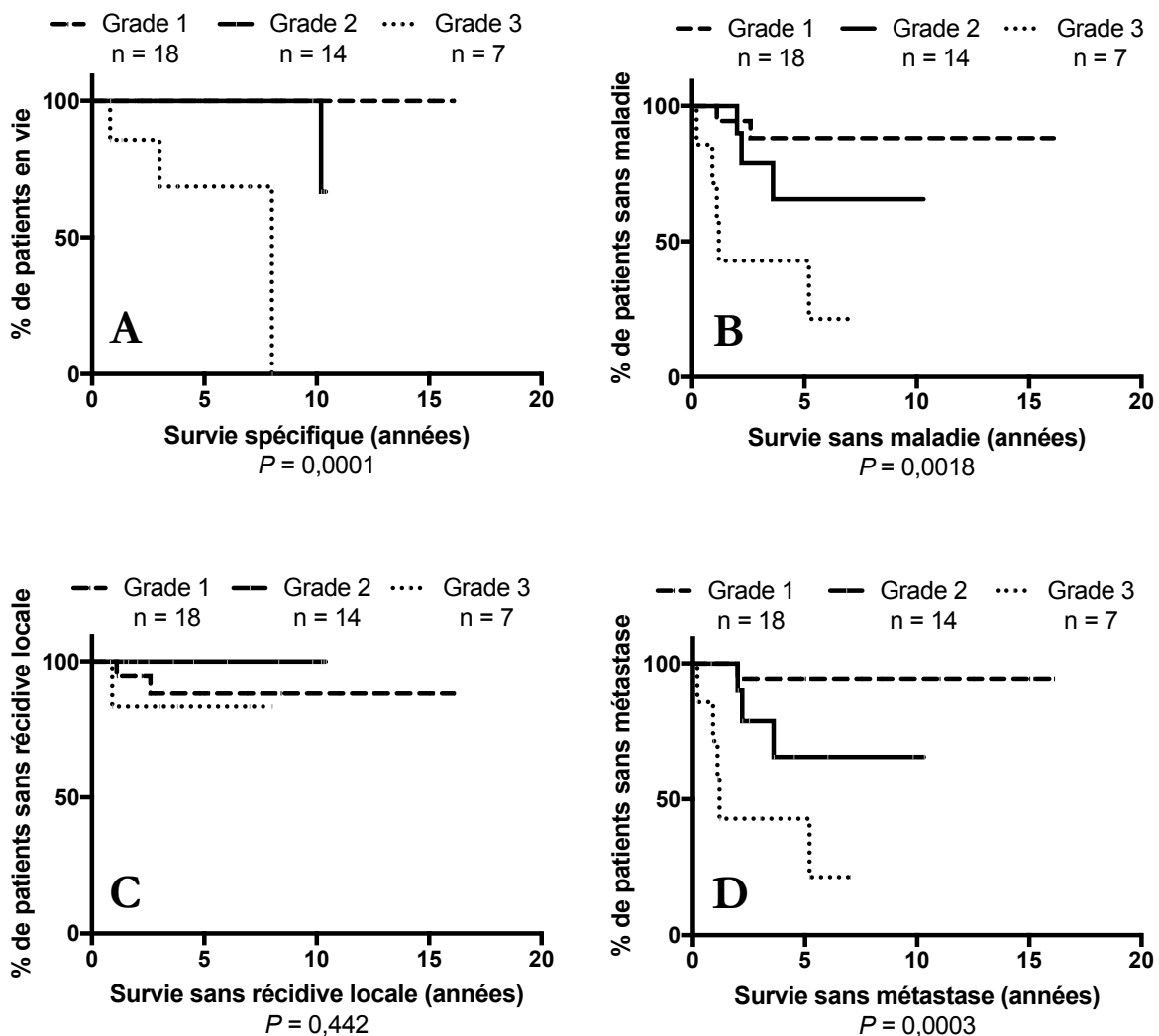


Figure 27. Comparaison de la survie spécifique (a), de la survie sans maladie (b), de la survie sans récurrence locale (c) et de la survie sans métastase (d) des patients en fonction du grade de la FNCLCC sur la pièce d'exérèse de la tumeur initiale.

Nous avons alors cherché à analyser la concordance entre l'évaluation du grade de la FNCLCC sur la biopsie ou la pièce d'exérèse de la tumeur initiale (tableau 8). La concordance était de 64,9% (discordance dans 13 cas), avec un coefficient kappa de 0,397 (IC95% : 0,178-0,617).

		PO			
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	
Biopsie	Grade 1	17	7	0	24
	Grade 2	0	6	6	12
	Grade 3	0	0	1	1
		17	13	7	37

Tableau 8. Concordance entre le grade histologique de la FNCLCC (grade 1/grade 2/grade 3) sur biopsie et sur pièce opératoire.

Les cas discordants correspondaient soit à des tumeurs de grade 1 sur la biopsie contre de grade 2 sur la pièce d'exérèse, soit à des tumeurs de grade 2 sur la biopsie contre de grade 3 sur la pièce d'exérèse. Nous avons cherché à savoir si le fait de regrouper les tumeurs de grade 2 et 3 améliorait la concordance observée.

En séparant les tumeurs de bas grade (G1) et les tumeurs de haut grade (G2 et G3) (tableau 9), la concordance était de 81,1% (discordance dans 7 cas), avec un coefficient kappa de 0,631 (IC95% : 0,402-0,860).

		PO		
		Grade 1	Grade 2/3	
Biopsie	Grade 1	17	7	24
	Grade 2/3	0	13	13
		17	20	37

Tableau 9. Concordance entre grade histologique de la FNCLCC (bas grade/haut grade) sur biopsie et sur pièce opératoire.

Nous avons également observé une différence significative entre les tumeurs de grade 1 d'une part et les tumeurs de grade 2 et 3 d'autre part en ce qui concerne la survie spécifique (figure 28)a), $P = 0,03$), la survie sans maladie (figure 28)b), $P = 0,02$) et la survie sans métastase (figure 28)d), $P < 0,01$). Nous n'avons pas observé de différence significative en ce qui concerne la survie sans récurrence locale (figure 28)c).

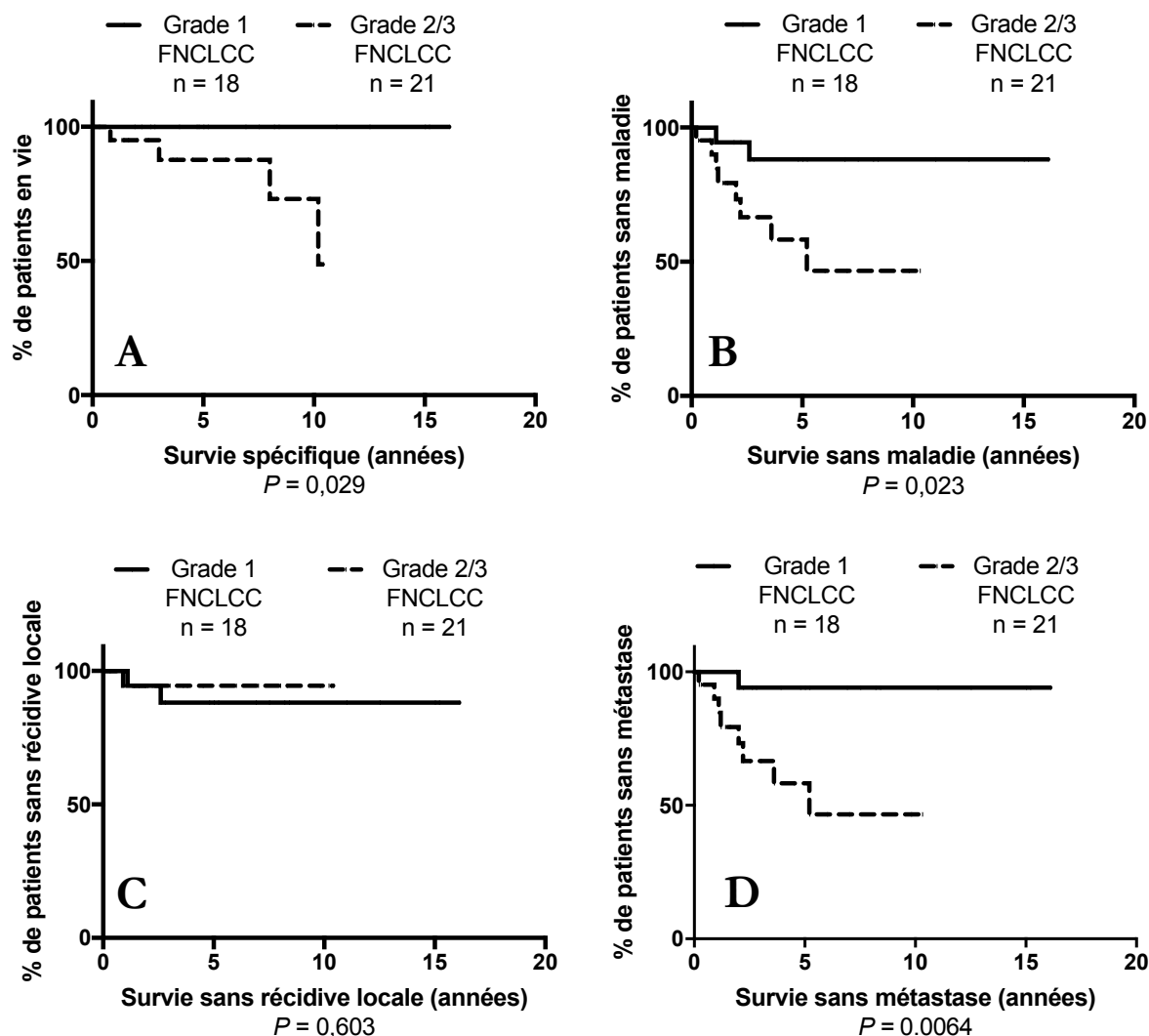


Figure 28. Comparaison de la survie des patients en fonction du grade tumoral selon le système de la FNCLCC sur la pièce d'exérèse de la tumeur initiale (G1 versus G2/G3).

Nous avons cherché à analyser l'influence sur la survie des patients du grade de la FNCLCC sur les biopsies des tumeurs initiales, en séparant à nouveau les tumeurs de grade 1 des tumeurs de grade 2 et 3.

Nous avons observé une réduction significative de la survie spécifique (figure 29)a), $P < 0,01$), de la survie sans maladie (figure 29)b), $P < 0,0001$) et de la survie sans métastase (figure 29)d), $P < 0,0001$) chez les patients dont la tumeur était de grade 2 ou 3. En revanche, il n'a pas été observé de différence significative en ce qui concerne la survie sans récurrence locale (figure 29)c)).

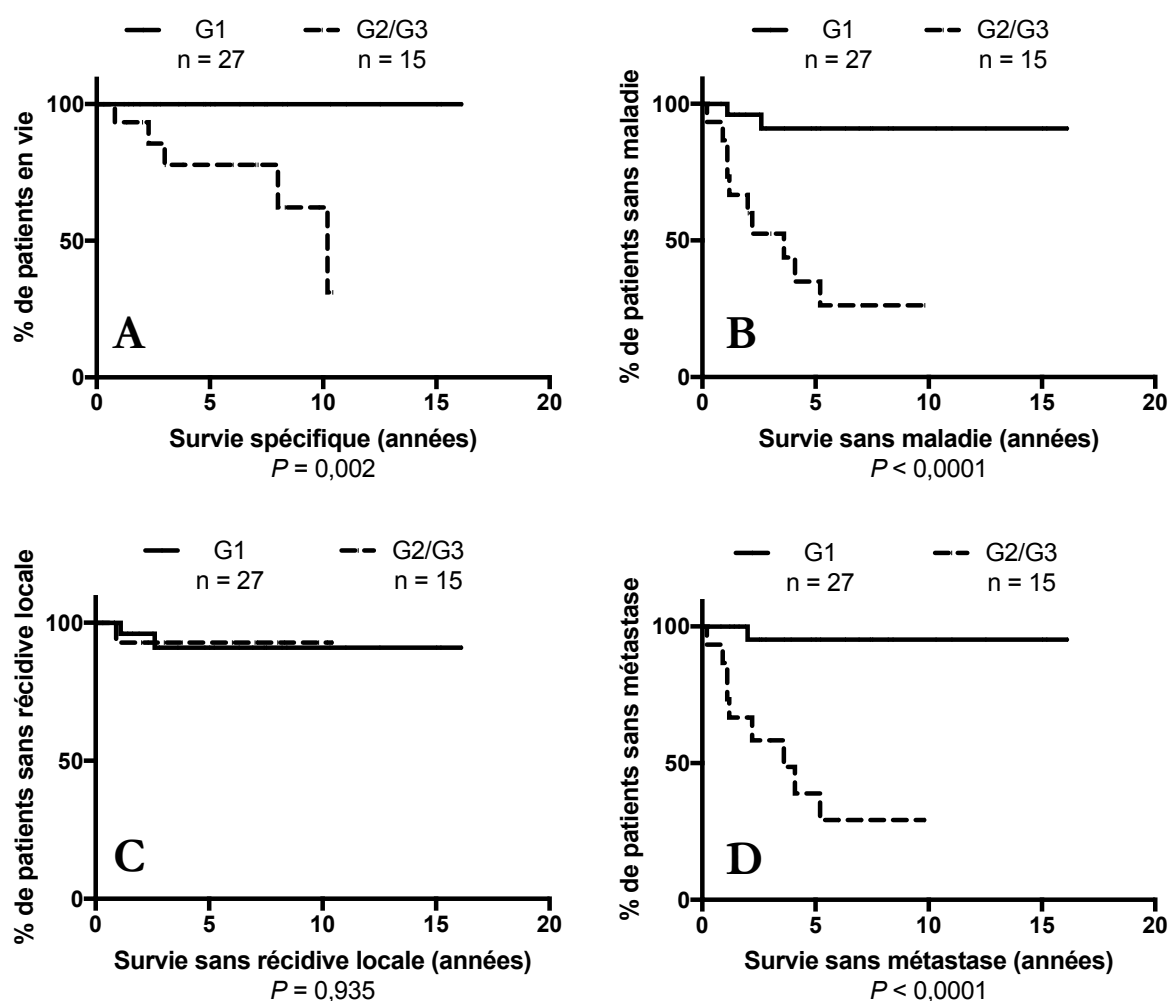


Figure 29. Comparaison de la survie spécifique, sans maladie, sans récurrence locale et sans métastase en fonction du grade de la tumeur selon le système de la FNCLCC (G1 versus G2/G3) sur la biopsie de la tumeur primitive.

Nous avons alors cherché à ébaucher un nouveau score histopronostique dédié aux LSMCR à partir de nos données, qui tiendrait compte du pourcentage de cellules rondes, du pourcentage de nécrose tumorale et de l'activité mitotique. Ce score a d'abord été évalué sur les pièces opératoires des tumeurs primitives, en excluant les 4 patients qui ont reçu une chimiothérapie pré-opératoire. Nous avons attribué aux tumeurs purement myxoïdes 1 point, 2 points aux tumeurs comportant moins de 5% de cellules rondes et 3 points aux tumeurs avec plus de 5% de cellules rondes. Concernant l'activité mitotique, nous avons attribué 1 point aux tumeurs qui présentaient un index mitotique inférieur à 5 mitoses pour 2 mm² et 2 points à partir de 5 mitoses pour 2 mm². La présence d'une nécrose tumorale comptait enfin pour 1 point (absence de nécrose : 0 point). Le score global variait entre 2 et 6.

Les tumeurs dont le score global était de 5 ou 6 présentaient une survie sans métastase très réduite en comparaison des tumeurs de score 2, 3 et 4 (figure 30, $P < 0,001$).

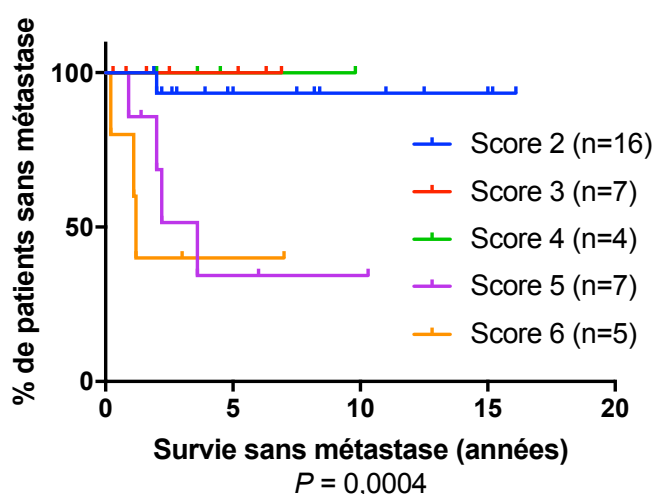


Figure 30. Courbes de survie sans métastase en fonction du score histopronostique déterminé sur la pièce d'exérèse de la tumeur primitive.

Nous avons alors émis l'hypothèse que les tumeurs ayant un score global inférieur à 5 pouvaient être considérées comme de bas grade et les tumeurs ayant un score de 5 ou 6 comme de haut grade du point de vue du potentiel métastatique. Nous avons alors cherché à déterminer l'impact de ce score sur la survie spécifique, la survie sans maladie et la survie sans métastase.

Nous avons observé une réduction significative de la survie spécifique (figure 31a), $P < 0,01$, de la survie sans maladie (figure 31b), $P < 0,001$ et de la survie sans métastase (figure 31d), $P < 0,0001$ chez les patients présentant un score ≥ 5 , mais pas de différence significative concernant la survie sans récurrence locale (figure 31c).

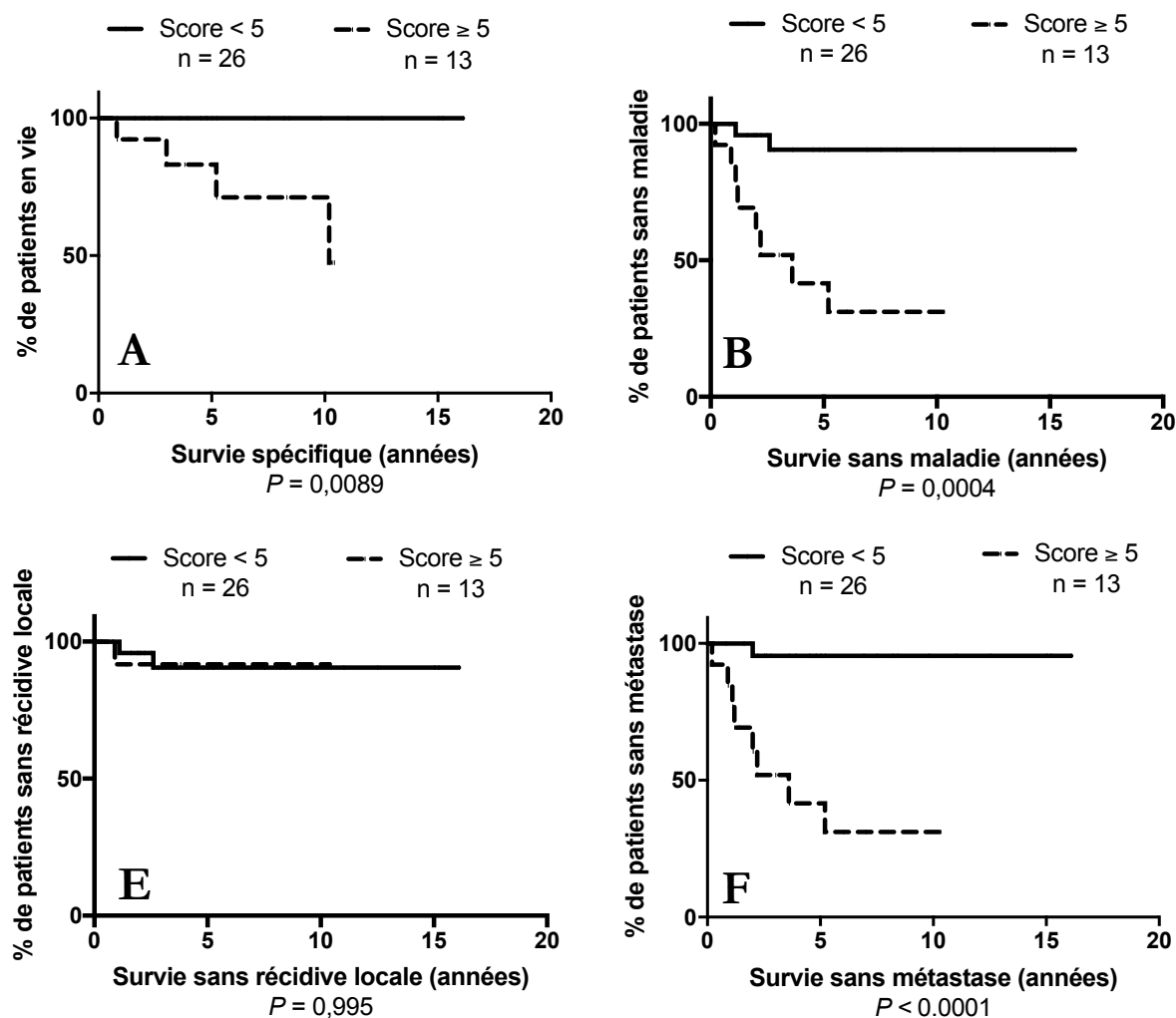


Figure 31. Comparaison de la survie spécifique (a), sans maladie (b), sans récurrence locale (c) et sans métastase (d) des patients en fonction du score histopronostique évalué sur la pièce opératoire de la tumeur initiale.

Nous avons ensuite testé comme pour le pourcentage de cellules rondes et le grade de la FNCLCC la reproductibilité de notre système dans les cas où nous disposons de la biopsie et de la pièce d'exérèse de la tumeur initiale.

La concordance observée entre l'évaluation de notre score sur la biopsie et sur la pièce d'exérèse (tableau 10) était moyenne, avec une discordance observée dans 7 cas (21,6%) et un coefficient kappa de 0,47 [IC95% : 0,176-0,763].

		Pièce opératoire		
		Score < 5	Score ≥ 5	
Biopsie	Score < 5	23	7	30
	Score ≥ 5	1	6	7
		24	13	37

Tableau 10. Concordance entre l'évaluation de notre score sur biopsie et sur pièce opératoire. La concordance observée est de 78,4% (coefficient kappa de 0,47).

Nous avons ensuite évalué l'impact de notre score histopronostique lorsqu'il était appliqué aux prélèvements biopsiques. Nous avons alors également observé, chez les patients dont la tumeur présentait un score ≥ 5 , une réduction de la survie spécifique ((figure 32)a), $P < 0,001$), de la survie sans maladie (figure 32)b), $P = 0,03$) et de la survie sans métastase (figure 32)d), $P < 0,01$) mais pas de différence significative concernant la survie sans récurrence locale (figure 32)c).

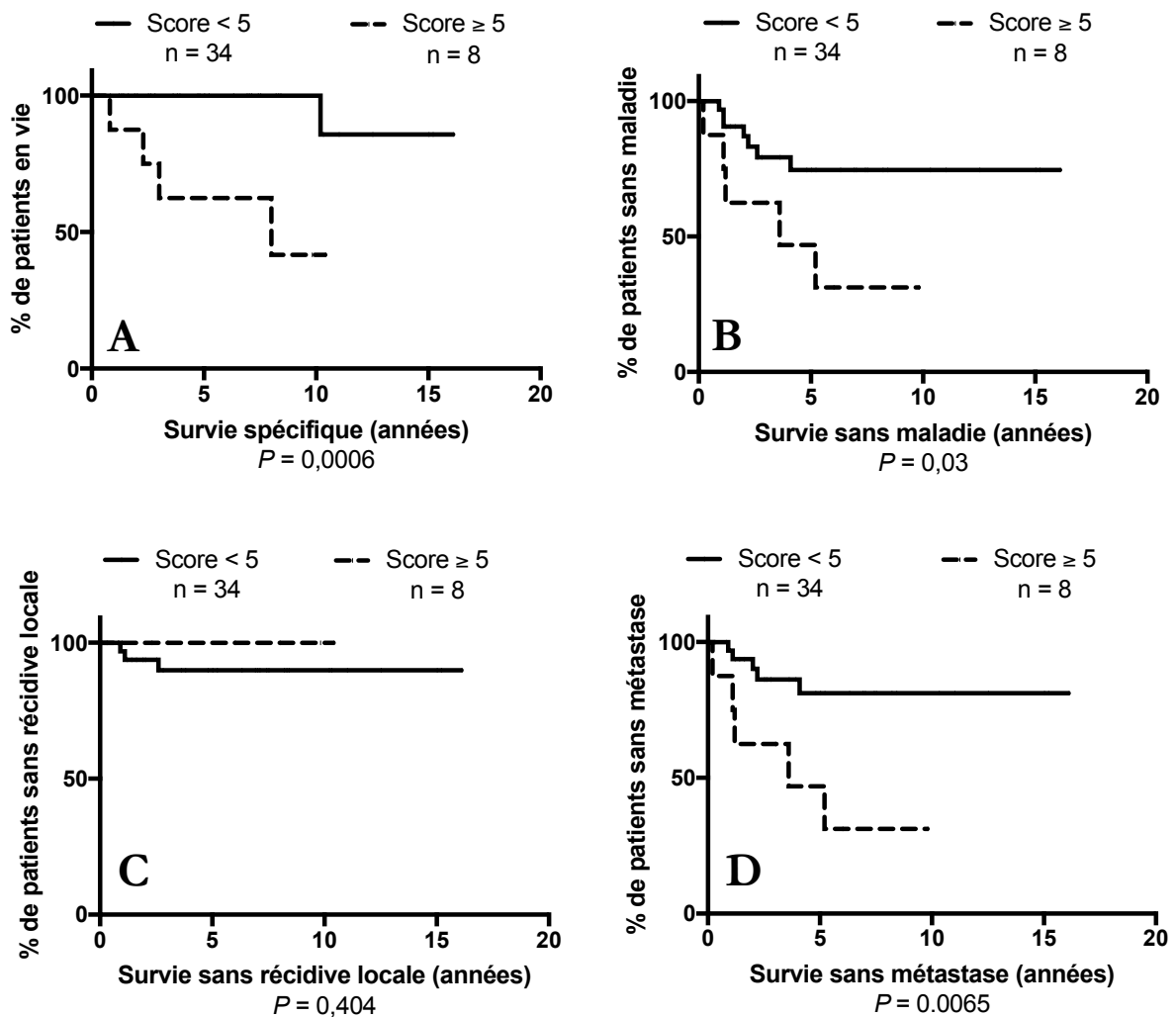


Figure 32. Comparaison de la survie spécifique, sans maladie, sans récurrence locale et sans métastase en fonction de notre score histopronostique évalué sur les biopsies des tumeurs initiales.

Nous avons ensuite recherché une relation entre l'immunomarquage de la tumeur avec l'anticorps NY-ESO-1 et la survie des patients.

3.2.12. Immunomarquage NY-ESO-1

Nous n'avons observé aucune différence significative en fonction du score de l'immunomarquage NY-ESO-1 en ce qui concerne la survie spécifique (figure 33)a), la survie sans maladie (figure 33)b), la survie sans récurrence locale (figure 33)c) et la survie sans métastase (figure 33)d).

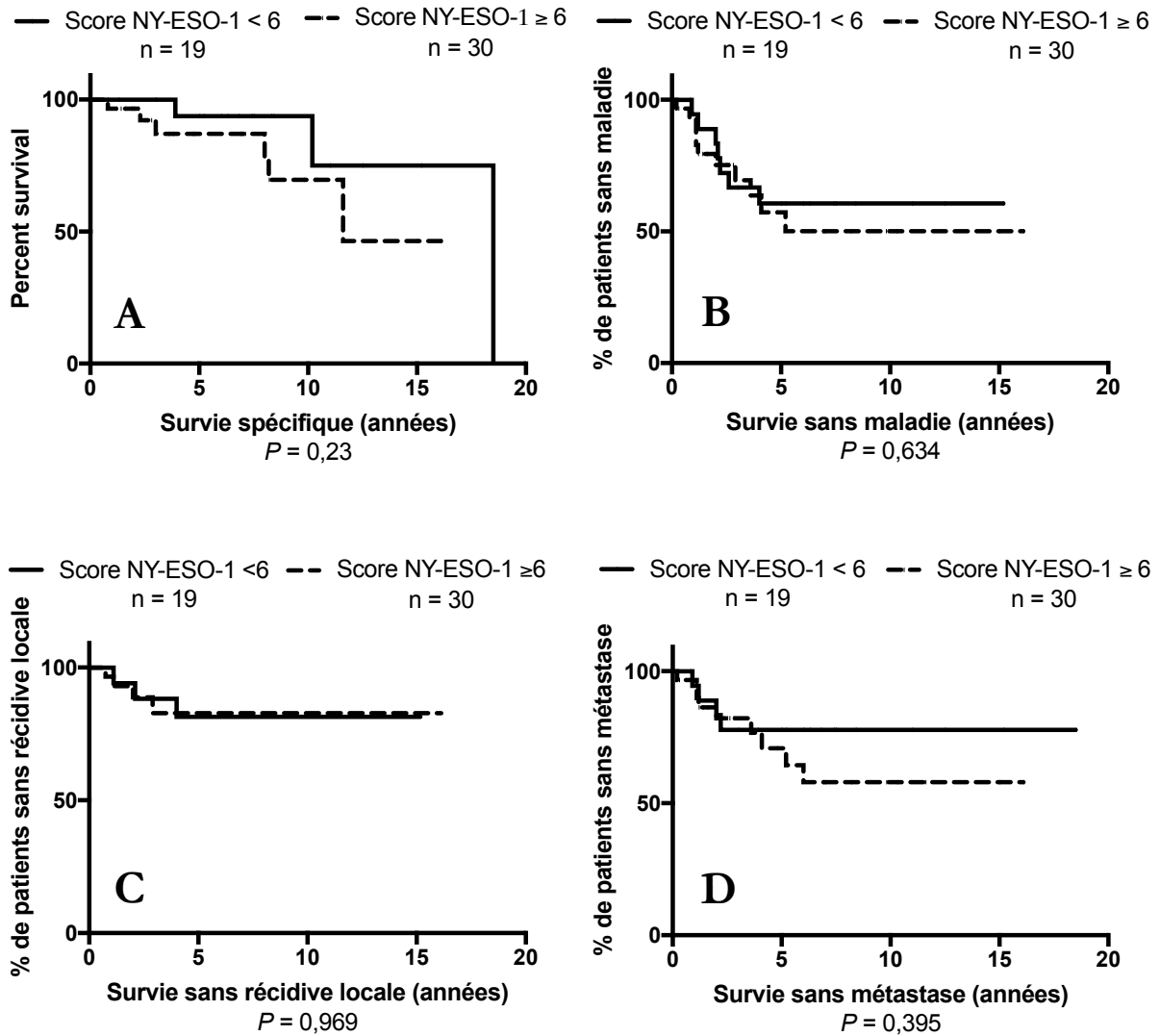


Figure 33. Comparaison de la survie spécifique (a), de la survie sans maladie (b), de la survie sans récurrence locale (c) et de la survie sans métastase (d) des patients en fonction du score immunohistochimique NY-ESO-1 (seuil de 6).

Pour finir, nous avons recherché un lien entre la survie des patients et la qualité de l'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive.

3.2.13. Marge chirurgicale

Parmi les 9 patients pour lesquels l'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive avait été incomplète (6 cas de marges R1 et 3 cas de marges R2, dont 2 cas de marges R2 issus d'une prise en charge hors centre de référence), 3 patients (33,3%) ont présenté une récurrence locale contre 4 des 40 patients (10%) pour lesquels l'exérèse de la tumeur avait été complète (ns).

La présence d'une exérèse incomplète de la tumeur primitive était associée à une réduction non significative de la survie sans récurrence locale en analyse univariée (figure 34)c), $P = 0,067$). Nous n'avons pas observé de différence significative concernant la survie spécifique (figure 34)a), de survie sans maladie (figure 34)b) ou de survie sans métastase (figure 34)d)).

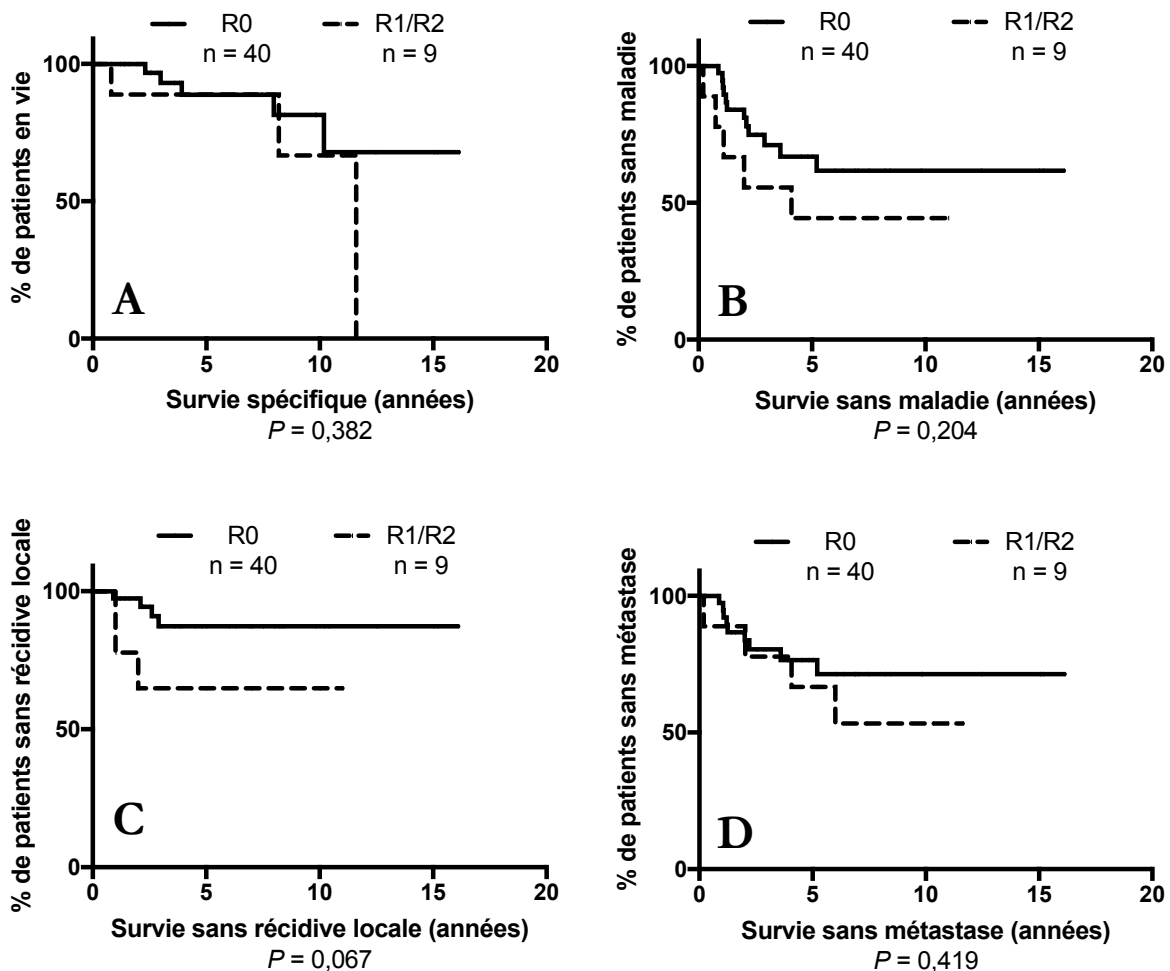


Figure 34. Comparaison de la survie spécifique, sans maladie, sans récurrence locale et sans métastase des patients en fonction de la qualité de l'exérèse chirurgicale de la tumeur initiale (R0 vs R1 ou R2).

Analyse univariée (log-rank)				Survie spécifique			Survie sans maladie			Survie sans récidive locale			Survie sans métastase		
	n (%)	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%
Age ^a	50			0,09			0,93								
	≤ 50 ans	28 (56%)	3,31	0,90-12,23	1,04	0,40-2,74		1,25	0,31-5,07	0,76	1,11	0,37-3,36	0,85		
	> 50 ans	22 (44%)	0,30	0,08-1,12	0,957	0,36-2,51		0,80	0,20-3,24		0,90	0,30-2,72			
Sexe	50			0,12			0,54						0,59		
	Homme	29 (58%)	2,68	0,72-10,05	1,34	0,52-3,39	-	1,30	0,32-5,24	0,72	1,35	0,45-4,03			
	Femme	21 (42%)	0,37	0,10-1,40	0,75	0,29-1,88	-	0,77	0,19-3,12		0,74	0,25-2,20			
Stade tumoral	50			< 0,0001											
	maladie localisée	37 (74%)	0,07	0,01-0,37											
	Maladie métastatique	13 (26%)	13,52	2,68-68,1											
Type de translocation	46			0,49			0,42			0,76			0,35		
	Taille tumorale ^b	46		0,31			0,07			0,11			0,09		
	≤ 10 cm	22 (47,8%)	0,37	0,08-1,74	0,36	0,13-1,03		0,662	0,11-3,82		0,36	0,11-1,19			
Localisation ^c	24 (52,2%)	2,70	0,57-12,67		2,78	0,97-7,95		1,51	0,26-8,72		2,75	0,84-9,00			
	Superficielle	4 (8,2%)	0,34	0,01-24,14	0,34	0,05-2,06	0,24	0,33	0,18-48,95	0,44	0,34	0,32-27,07	0,34		
	Profonde	45 (91,8%)	2,91	0,04-203,9	2,96	0,48-18,06		2,99	0,02-5,46		2,95	0,04-3,11			
Pourcentage de cellules rondes	43			< 0,001			< 0,01			0,99			0,001		
	≤ 5%	28 (65,1%)	0,03	0,005-0,23	0,21	0,06-0,73		1,01	0,09-11,09		0,16	0,04-0,57			
	> 5%	15 (34,9%)	29,5	4,3-202,4	4,68	1,36-16,09		0,99	0,09-10,89			1,74-23,28			
Nécrose tumorale	39			0,01			0,03			0,32			0,01		
	< 5%	29 (74,4%)	0,09	0,01-1,00	0,27	0,06-1,24		0,26	0,02-3,68		0,21	0,04-1,06			
	≥ 5%	10 (25,6%)	10,5	0,99-110,9	3,65	0,81-16,53		3,79	0,27-52,79		4,70	0,95-23,41			
Indice mitotique	43			< 0,01			0,001			0,88			< 0,01		
	< 5 mitoses/2mm ²	27 (62,8%)	0,06	0,009-0,37	0,16	0,05-0,54		1,19	0,11-12,33		0,1	0,03-0,71			
	≥ 5 mitoses/2mm ²	16 (37,2%)	16,75	2,66-105,3	6,22	1,86-20,83		0,84	0,08-8,73		9,56	2,69-34			
Grade FNCLCC	39			0,03			0,02			0,60			< 0,001		
	G1	18 (46,2%)	0,11	0,01-0,8	0,20	0,06-0,7		1,87	0,19-18		0,10	0,03-0,37			
	G2/G3	21 (53,8%)	8,98	1,24-64,94	4,97	1,43-17,3		0,53	0,06-5,14		10,08	2,70-37,55			
Score histopronostique	39			< 0,01			< 0,001			0,99			< 0,0001		
	Score < 5	26 (66,7%)	0,07	0,01-0,5	0,1	0,03-0,40		1	0,09-11,09		0,05	0,01-0,21			
	Score ≥ 5	13 (33,3%)	15,07	1,97-115	9,79	2,5-38,38		0,99	0,09-10,94		19,99	4,7-84,88			
Score NY-ESO-1	49			0,23			0,63			0,97			0,40		
	< 6	19 (38,8%)	0,46	0,12-1,70	0,797	0,31-2,02		0,97	0,22-4,33		0,50	0,11-2,23			
	≥ 6	30 (61,2%)	2,17	0,59-8,02	1,255	0,50-3,18		1,03	0,23-4,58		1,99	0,45-8,86			
Marge chirurgicale	49			0,38			0,20			0,07			0,42		
	R0	40 (81,6%)	0,54	0,11-2,69	0,52	0,15-1,79		0,27	0,04-1,96		0,62	0,16-2,32			
	R1/R2	9 (18,4%)	1,87	0,37-9,4	1,94	0,56-6,73		3,66	0,51-26,32		1,62	0,43-6,05			

Tableau 11. Synthèse des résultats de l'analyse univariée (test du log-rank) concernant la survie spécifique, la survie sans maladie, la survie sans récidive locale et la survie sans métastase des patients en fonction des paramètres étudiés sur les pièces opératoires. a : âge au moment du diagnostic ; b : grand axe tumoral ; c : localisation tumorale par rapport à l'aponévrose superficielle ; HR : hazard ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer ; G1 : grade 1 ; G2 : grade 2 ; G3 : grade 3 ; R0 : exérèse complète ; R1 : exérèse microscopiquement incomplète ; R2 : exérèse macroscopiquement incomplète.

3.3. Analyse multivariée

Le modèle multivarié incluait le sexe et l'âge des patients, la taille de la tumeur, la présence d'un contingent de cellules rondes (seuil de 5%), d'une nécrose tumorale (seuil de 5%), l'index mitotique (seuil de 5 mitoses) et la marge chirurgicale.

La présence d'un contingent de cellules rondes constituait alors le seul paramètre statistiquement significatif ($P < 0,001$) concernant la survie spécifique et la survie sans métastase. En ce qui concerne la survie sans récurrence locale, l'utilisation d'un traitement adjuvant (radiothérapie +/- chimiothérapie) était associée à une amélioration significative de la survie sans récurrence locale (figure 35, $p < 0,0001$) en analyse multivariée, et ce quelle que soit la qualité de l'exérèse de la tumeur. Les patients qui n'avaient pas reçu de traitement adjuvant et dont l'exérèse de la tumeur était incomplète (R1/R2) avaient une survie sans récurrence locale significativement réduite.

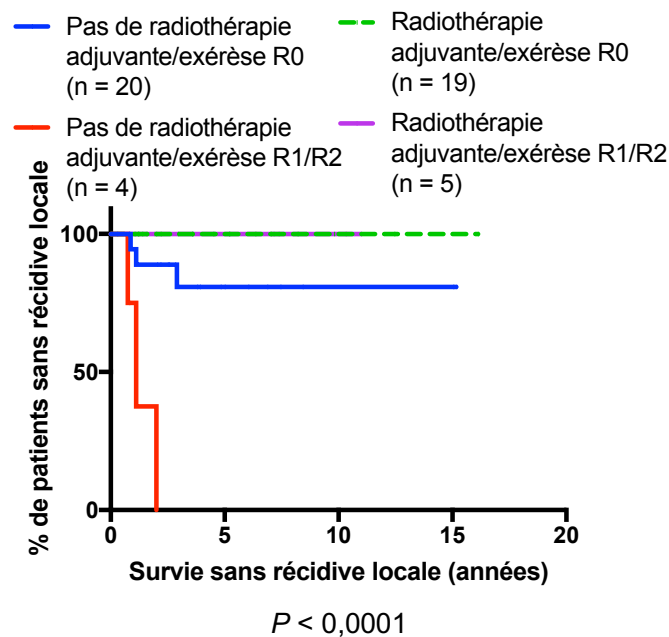


Figure 35. Survie sans récurrence locale (en années) en fonction de la qualité d'exérèse (R0 ou R1/R2) de la tumeur primitive et de l'utilisation d'un traitement adjuvant (radiothérapie +/- chimiothérapie).

4. Discussion

Ce travail visait à rechercher des facteurs pronostiques utiles pour la prise en charge des LSMCR en retraçant l'expérience d'un centre de référence en onco-orthopédie (CHU de Tours) à travers une cohorte rétrospective de 50 patients pris en charge entre 1998 et 2018. Il s'agit à notre connaissance de la première étude sur ces tumeurs intégrant à la fois à des critères cliniques, histologiques, immunohistochimiques et moléculaires dont l'impact pronostique a été suspecté ou établi dans la littérature.

Le suivi moyen des patients de cette série était de 6,3 ans (médiane : 5,6 ans), la majorité des cas (80%) inclus ayant été diagnostiqués entre 2007 et 2017. A titre de comparaison, les autres études de la littérature rapportent une durée de suivi similaire, avec une médiane située entre 3,8 et 8,4 ans (10,52,58,68–72,79).

La survie globale des patients de notre série était de 82% à 5 ans et de 65 % à 10 ans, ce qui est comparable avec les données de la plupart des séries récentes qui rapportent une survie globale située entre 69% et 93% à 5 ans et entre 56% et 87% à 10 ans (10,52,68–73).

Au total, 9 patients (18%) sont décédés de leur maladie au cours du suivi, avec un délai moyen entre le moment du diagnostic et le décès de 7,4 ans (médiane : 8 ans). Le recul de notre étude paraît donc insuffisant, au moins pour une partie des patients, pour évaluer l'impact de l'ensemble des paramètres analysés sur la mortalité de ces tumeurs. Il s'agit également du cas de la plupart des séries étudiant les critères pronostiques de ces tumeurs (tableau 12), qui comportent un effectif globalement faible (toutes ces séries rapportant moins de 500 cas).

Série	Revue	Année	n	Suivi médian (années)	Taux de métastase (%)	Taux de RL (%)	Survie globale (%)	
							à 5 ans	à 10 ans
Kilpatrick <i>et al.</i>	Cancer	1995	95	5,9	35%	14%	82%	67%
Antonescu <i>et al.</i>	Clin Cancer Res	2001	82	3,7	38%	28%	73%	
Ten Heuvel <i>et al.</i>	Ann Surg Oncol	2006	49	8,4	27%	33%		
Haniball <i>et al.</i>	Sarcoma	2011	160	4,6	33%	12%	69%	56%
Hoffman <i>et al.</i>	Cancer	2012	268		13%	7,4%	93%	87%
Asano <i>et al.</i>	Sarcoma	2012	58	6,5	19%	9%	86%	86%
Moreau <i>et al.</i>	Ann. Surg. Oncol.	2012	418	5,2	20%	7,4%	87,8%	
Fuglo <i>et al.</i>	Sarcoma	2013	45	5,8	16%	18%	80%	69%
Dürr <i>et al.</i>	BMC Cancer	2018	43	3,8	9,3%	9,3%	81%	72%
Notre étude			50	5,6	26%	16%	82%	65%

Tableau 12. Données de suivi et d'évolution de quelques-unes des principales séries de la littérature.

Au cours du suivi, 8 patients (16%) ont présenté une récurrence locale et 13 patients (26%) une progression métastatique, ce qui est cohérent avec les données de la littérature qui rapportent 7 à 28% de récurrences locales et 9 à 38% d'évolution métastatique (10,52,68–73,80). La durée moyenne de suivi des patients de notre série paraît plus adaptée pour analyser les facteurs influençant la

morbidité (récidive locale et métastase) des LSMCR, les délais moyens de survenue d'une récurrence locale ou d'une métastase étant de 24,5 mois (médiane : 24,6 mois) et de 28,4 mois (médiane : 24 mois) respectivement après la date du diagnostic.

Les LSMCR étant des tumeurs atypiques dans leur présentation et leur évolution par rapport aux autres sarcomes des tissus mous, nous avons souhaité étudier sur notre série différents éléments pronostiques, à la lumière des données de la littérature. Nous avons dans un premier temps cherché à analyser les données générales de notre cohorte.

Les patients étaient en majorité des hommes ($n=29$, 58%), comme dans la plupart des autres séries. Nous n'avons cependant pas observé de réduction de la survie chez les patients de sexe masculin contrairement à d'autres auteurs (10,52,68,73).

Contrairement à ce qui est suggéré par d'autres études montrant qu'un âge supérieur à 45 ans au moment du diagnostic pourrait être associé à une plus fréquente évolution métastatique ou à une réduction de la survie spécifique ou de la survie sans métastase des patients (10,70,72,73), nos données ne mettent pas en évidence d'impact pronostique de l'âge (seuil : 50 ans) sur la survie spécifique ou la survie sans métastase. Les patients de moins de 50 ans sembleraient même, selon nos données, présenter un taux de survie spécifique plus faible que les patients plus âgés, même si la différence n'est pas significative ($P = 0,088$).

Une taille tumorale supérieure à 10 cm était associée à une réduction non significative de la survie sans maladie et de la survie sans métastase en analyse univariée comme en analyse multivariée. L'impact pronostique de la taille tumorale dans les LSMCR semble modéré et est d'ailleurs variable en fonction des séries, tantôt significatif (10,70,72), tantôt non significatif (68,80).

Nous n'avons pas observé de lien entre la localisation de la tumeur par rapport à l'aponévrose superficielle (sus- ou sous-aponévrotique) et la survie des patients, mais le nombre de patients ayant présenté une tumeur sus-aponévrotique était faible ($n=4$). Là encore, l'impact pronostique de ce paramètre semble globalement assez réduit et variable dans la littérature où il apparaît tantôt significatif (10,73), tantôt non significatif (68,70).

Les LSMCR étant caractérisés par la présence d'un transcrit de fusion, nous avons voulu déterminer s'il existait une relation entre le sous-type de transcrit et la survie.

Le type de réarrangement FUS-DDIT3 ou EWSR1-DDIT3 n'a pas d'impact pronostique selon nos résultats. En particulier, nous n'avons pas retrouvé de réduction de la survie sans maladie pour les patients dont la tumeur présentait une fusion FUS-DDIT3 de type 1 (7-2), contrairement à la série de Bode-Lesniewska *et al*, qui comportait un effectif similaire ($n=31$). En revanche, la présence d'un réarrangement FUS-DDIT3 de type 3 (8-2) semble être associée à une moindre

morbi-mortalité, avec une survie spécifique et sans métastase de 100% à 5 et 10 ans. L'effectif est néanmoins faible (n=5) et la différence n'est statistiquement pas significative.

La présence d'un contingent de cellules rondes constitue un élément pronostique reconnu dans la littérature. Dans notre série, 53,5% des tumeurs étaient purement myxoïdes (36 à 47% des cas dans la littérature), 11,6% comportaient moins de 5% de cellules rondes (21 à 45 % dans la littérature) et 34,9% plus de 5% de cellules rondes (17 à 57% selon la littérature) (52,68,70,72,79). Notre étude confirme que la présence d'un contingent de cellules rondes est associée à une plus fréquente évolution métastatique et qu'elle a un impact péjoratif sur la survie spécifique, sur la survie sans récurrence et la survie sans métastase. Cet impact péjoratif était très significatif en analyse multivariée pour les tumeurs comportant plus de 5% de cellules rondes, en accord avec les autres séries publiées (10,15,52,68,70,79).

La classification histopronostique de la FNCLCC, prenant en compte, outre la différenciation tumorale, la nécrose tumorale et l'indice mitotique, n'est pas couramment utilisée dans le cadre du LSMCR (81). Il n'existe toutefois pas de consensus à ce sujet.

Nous avons observé une réduction significative de la survie spécifique, de la survie sans maladie et de la survie sans métastase en analyse univariée chez les patients dont la tumeur comportait plus de 5% de nécrose, ce qui était notamment rapporté par Kilpatrick et Tateishi mais qui n'a pas été repris à notre connaissance dans les séries plus récentes (72,82). L'impact pronostique de la nécrose et de la nécroptose tumorale est rapporté dans de nombreux types de tumeurs solides et apparaît dans un certain nombre de cas comme un facteur péjoratif indépendant qui favoriserait l'évolution métastatique et constitue une cible thérapeutique prometteuse dans certains carcinomes (83–86). L'impact pronostique de la nécrose n'était en revanche plus significatif en analyse multivariée, possiblement en raison du faible effectif de cette étude.

Nos données montrent que l'activité mitotique est globalement faible, mais hétérogène, dans les LSMCR (médiane nulle ; moyenne de 6,1 mitoses/2 mm²) en comparaison à d'autres sarcomes (87) et carcinomes (88,89). Nous avons toutefois observé une réduction significative de la survie spécifique, de la survie sans maladie et de la survie sans métastase chez les patients dont la tumeur présentait un indice mitotique ≥ 5 mitoses pour 2 mm². Cet impact péjoratif en analyse univariée est également rapporté par une autre équipe (82) mais disparaît en analyse multivariée dans notre étude au profit du pourcentage de cellules rondes. L'impact pronostique de l'activité mitotique est potentiellement trop modéré dans les LSMCR pour être mis en évidence par notre étude en raison du faible effectif de la population.

Le grade tumoral de la FNCLCC est associé à une réduction significative de la survie spécifique, sans récurrence locale et sans métastase en analyse univariée, comme le montrait l'étude

de Moreau *et al.* (10). Le grade de la FNCLCC semble en particulier mieux prédire la survie sans maladie et le risque de survenue de métastase que le pourcentage de cellules rondes selon nos données, mais semble en revanche moins bien séparer les groupes à risque concernant la survie spécifique.

En utilisant un modèle hiérarchique tenant compte du pourcentage de cellules rondes et du grade de la FNCLCC, nous pouvons mettre en évidence un groupe de patients (n=27) qui présente un risque d'évolution métastatique très faible (5,9% à 5 et 10 ans) et surtout un groupe d'effectif plus modeste (n = 8) qui présente un taux de métastase plus élevé de 46,7% à 5 et 10 ans (figure 36).

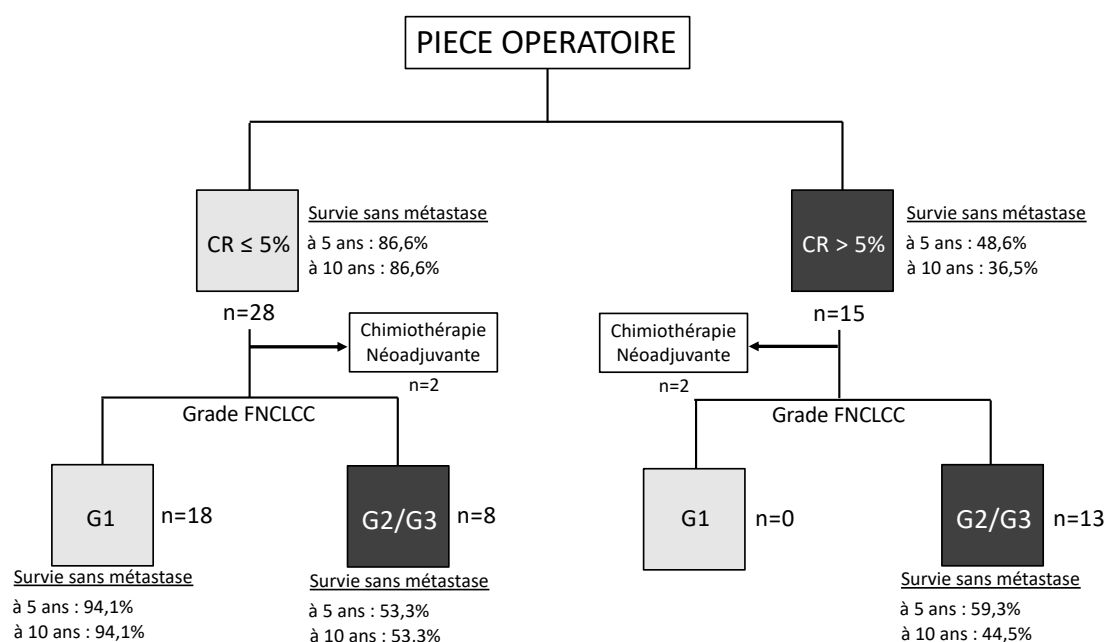


Figure 36. Modèle hiérarchique tenant compte de la présence d'un contingent significatif (>5%) ou non de cellules rondes sur la pièce opératoire et du grade tumoral selon la FNCLCC.

Nous avons donc émis l'hypothèse que si le pourcentage de cellules rondes est un bon reflet du potentiel d'agressivité des LSMCR, l'adjonction de critères subsidiaires (nécrose tumorale et activité mitotique) pris en compte dans le grade de la FNCLCC, qui sont associés à un moindre impact pronostique pris isolément, pourrait permettre de mieux prédire le risque de survenue de métastases et donc constituer un meilleur outil dans la prise de décision thérapeutique et pour établir les modalités de surveillance après traitement.

Nous avons alors cherché à ébaucher un score histopronostique en nous appuyant sur les paramètres associés à un impact pronostique en analyse univariée (proportion de cellules rondes, indice mitotique et pourcentage de nécrose). Nous mettons en évidence une meilleure corrélation entre la survie sans métastase des patients et le score histopronostique que nous proposons ($P <$

0,0001) comparé au pourcentage de cellules rondes ($P < 0,01$) et au grade de la FNCLCC ($P < 0,01$) lorsqu'il est évalué sur la pièce opératoire de la tumeur. En revanche, le pourcentage de cellules rondes pris isolément paraît mieux corrélé à la survie spécifique des patients. Il faut toutefois noter que les courbes de survie spécifique et sans métastase qui analysent l'impact du pourcentage de cellules rondes ne sont pas strictement comparables aux courbes évaluant l'impact du grade de la FNCLCC et de notre score histopronostique étant donné que les effectifs sont différents (43 *versus* 39). De plus, parmi les 4 tumeurs pour lesquelles le grade de la FNCLCC et notre score n'ont pas pu être évalués sur les pièces opératoires (chimiothérapie néoadjuvante), 2 présentaient un pourcentage de cellules rondes $> 5\%$ et un des deux patients est décédé de sa maladie.

Nous avons ensuite cherché à analyser la reproductibilité de ces 3 paramètres entre la biopsie et la pièce d'exérèse de la tumeur initiale. La concordance concernant le pourcentage de cellules rondes (kappa : 0,661) et le grade de la FNCLCC (kappa : 0,633) était globalement moyenne et relativement mauvaise pour notre score (kappa : 0,47). Les biopsies diagnostiques étant principalement réalisées par voie percutanée, à l'aiguille (64,3%), ce manque de reproductibilité est vraisemblablement en rapport avec la mauvaise représentativité de l'échantillonnage biopsique (les LSMCR étant des tumeurs souvent hétérogènes).

Nous nous sommes également intéressés à l'impact de ces 3 paramètres pronostiques sur la survie spécifique et sans métastase des patients lorsqu'ils sont évalués sur les biopsies. Le pourcentage de cellules rondes pris isolément et le grade de la FNCLCC semblent mieux corrélés à la survie sans métastase, alors que notre score histopronostique semble mieux corrélé à la survie spécifique des patients.

Nous avons en parallèle testé la sensibilité de l'anticorps NY-ESO-1 dans les LSMCR et recherché un lien entre l'immunomarquage de la tumeur et la survie des patients. Les antigènes testiculaires associés aux tumeurs (*cancer-testis antigens*), dont fait partie NY-ESO-1, sont exprimés dans une grande variété de tumeurs solides. NY-ESO-1, dont l'expression normale est quasiment spécifique du parenchyme testiculaire, présente un intérêt tout particulier du fait de sa forte immunogénicité qui en fait un bon candidat comme cible immunothérapeutique. Son expression est rapportée dans un certain nombre de tumeurs épithéliales (carcinomes épidermoïdes, endométriaux, pulmonaires) et non épithéliales (neuroblastomes, mélanomes, sarcomes). Une expression immunohistochimique de NY-ESO-1 est rapportée dans la majorité des LSMCR et des synoviosarcomes (18–20,75,90–92). La sensibilité de l'immunomarquage NY-ESO-1 était très bonne dans notre série (98%), même sur des cas anciens (fixés en liquide de Bouin), avec une lecture relativement aisée, un marquage nucléaire et/ou cytoplasmique étant considéré comme

positif. Ces données sont corroborées par d'autres études qui utilisent cet anticorps dans le diagnostic différentiel des LSMCR, avec une excellente sensibilité (80 à 100%) et une bonne spécificité parmi le spectre des tumeurs myxoïdes (19,90). Plus récemment, il a été suggéré que l'expression de cet antigène pouvait être associée à un pronostic plus péjoratif dans les LSMCR (75). Nous n'avons pas observé dans notre série d'impact pronostique de l'immunomarquage NY-ESO-1 sur la survie spécifique, sur la survie sans récurrence locale et la survie sans métastase. Dans notre expérience, l'intensité d'expression de NY-ESO-1 en immunohistochimie semble être en partie liée à la densité cellulaire de la tumeur. Nous avons ainsi pu observer une expression intense et diffuse de NY-ESO-1 dans 75% des tumeurs comportant un contingent de cellules rondes, contre 50% des LSMCR purement myxoïdes. Le lien entre l'expression de NY-ESO-1 en immunohistochimie et le pronostic péjoratif observé par certains auteurs pourrait simplement refléter la présence de secteurs de cellules rondes et ne constituerait pas un facteur pronostic indépendant.

La qualité de l'exérèse chirurgicale est un facteur pronostique important qui influe dans la majorité des cas sur la récurrence locale des sarcomes (93). Aussi, nous avons recherché un lien entre la marge d'exérèse chirurgicale et la survie sans récurrence locale des patients de notre cohorte. L'exérèse de la tumeur primitive était incomplète (R1 ou R2) pour 9 cas (18,4%) dans notre série. Parmi ces 9 cas, 2 correspondaient à des « whoops » (exérèse souvent non carcinologique et sans biopsie préalable d'un sarcome pour lequel le diagnostic n'était pas suspecté), faisant chuter à 14,3% le taux d'exérèse incomplète pour une chirurgie carcinologique programmée. Ce résultat est tout à fait satisfaisant en comparaison des autres séries de la littérature qui rapportent entre 11,9% à 31% d'exérèse incomplète (10,52,69–73). Plusieurs séries de la littérature mettent en évidence un lien entre la qualité d'exérèse et la survenue d'une récurrence locale (10,79). Dans notre étude, les tumeurs dont l'exérèse initiale était incomplète (R1 ou R2) avaient également plus souvent tendance à récidiver localement que les tumeurs réséquées largement (R0), cependant la différence n'était pas significative en analyse univariée ($P = 0,07$), probablement en raison du faible nombre de patients ayant présenté une récurrence locale.

Le recours à une radiothérapie adjuvante ($n=24$) était associé à une réduction drastique du taux de récurrence locale (0%), indépendamment de la qualité de l'exérèse de la tumeur (R0, R1 ou R2). La différence était statistiquement significative en analyse multivariée ($P < 0,0001$). Ces résultats ont également été rapportés par d'autres équipes qui discutent également l'intérêt de la radiothérapie en traitement néoadjuvant ou adjuvant des LSMCR (10,94). Concernant les patients n'ayant pas reçu de radiothérapie adjuvante ($n=25$), nous avons observé (en analyse multivariée)

une réduction significative de la survie sans récurrence locale dans les cas où l'exérèse de la tumeur initiale était incomplète.

Ce travail cherchait à établir des critères pronostiques paraissant pertinents à faire figurer dans le compte-rendu anatomo-pathologique concluant au diagnostic de LSMCR. Les prélèvements biopsiques servent en priorité à établir un diagnostic histologique de la tumeur et dans une moindre mesure à fournir des critères pronostiques péjoratifs qui seront inclus dans la discussion multidisciplinaire pour décider de l'utilisation ou non d'un traitement néoadjuvant. Parmi les critères histopronostiques mis en évidence par cette étude, le pourcentage de cellules rondes semble être le plus robuste du fait de sa meilleure reproductibilité. Il nous semble recommandable de faire figurer dans le compte-rendu des biopsies de LSMCR la présence ou l'absence d'un contingent significatif de cellules rondes, le seuil de 5% paraissant le plus adapté.

En revanche, le compte-rendu anatomo-pathologique des pièces d'exérèse chirurgicales doit fournir l'ensemble des critères permettant de guider la suite de la prise en charge thérapeutique et la surveillance des patients. A ce titre, les données préliminaires apportées par cette étude tendent à montrer que l'utilisation d'un score pronostique incluant le pourcentage de cellules rondes, la présence de nécrose tumorale et l'index mitotique serait mieux corrélé au risque de progression métastatique que le pourcentage de cellules rondes pris isolément. Ces données restent néanmoins à être confirmées sur une cohorte plus importante pour permettre sa validation d'un point de vue statistique. D'ici là, il semble recommandable de faire figurer dans le compte-rendu, en plus de la qualité de l'exérèse et du type histologique, le pourcentage de cellules rondes mais également le grade de la FNCLCC.

Concernant la prise en charge thérapeutique des LSMCR, nos données montrent que l'utilisation d'une radiothérapie adjuvante améliore la survie sans récurrence locale des patients. Même si l'obtention d'une exérèse chirurgicale complète reste l'objectif principal de la prise en charge de ces tumeurs, nos données suggèrent fortement l'intérêt de proposer au patient une radiothérapie adjuvante, notamment dans les cas où l'exérèse de la tumeur s'avère incomplète ou lorsque l'exérèse d'une récurrence locale serait techniquement difficile.

Le faible effectif de notre cohorte ($n = 50$) constitue le principal biais de ce travail et tient au fait que la population est issue d'un seul centre hospitalier. Ce recrutement monocentrique permet cependant une meilleure uniformité de la population étudiée et surtout de limiter le nombre d'informations manquantes. Par ailleurs, la relecture des lames histologiques a été effectuée par un observateur unique, sans évaluation de la concordance inter-observateurs sur les paramètres analysés qui s'avèrent parfois subjectifs. L'étude en particulier de la concordance inter-observateur

concernant l'évaluation du pourcentage de cellules rondes sur les biopsies et sur les pièces opératoires présenterait un intérêt indéniable.

En conclusion, cette étude montre que le principal facteur pronostique péjoratif influençant la survie spécifique et la survie sans métastase chez les patients présentant un LSMCR est la présence d'un contingent significatif de cellules rondes ($> 5\%$). Nos données suggèrent également un impact plus modéré de l'activité mitotique et de la nécrose tumorale, en particulier en ce qui concerne la survie sans métastase. Ce travail nous a permis d'ébaucher un nouveau score histopronostique, mieux corrélé au risque métastatique que le pourcentage de cellules rondes seul ou que le grade de la FNCLCC. La pertinence statistique de ce score reste à valider sur une cohorte plus importante. Notre étude n'a en revanche pas mis en évidence d'association entre la survie des patients d'une part et le sexe, l'âge au moment du diagnostic, la taille ou la localisation de la tumeur, le type de translocation FUS-DDIT3 ou EWSR1-DDIT3 ou encore l'immunomarquage NY-ESO-1. Ce travail montre enfin l'impact pronostique de la qualité de l'exérèse chirurgicale sur la survie sans récurrence locale et confirme l'intérêt de la radiothérapie adjuvante dans le traitement des LSMCR.

5. Références

1. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 [Internet]. InVS; p. 80. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2018/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2017>
2. Harris RS. Cancer mutation signatures, DNA damage mechanisms, and potential clinical implications. *Genome Med.* 2013;5(9):87.
3. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell.* 2000;100(1):57-70.
4. 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, éditeur. *PLoS ONE.* 2011;6(8):e20294.
5. Honoré C, Méeus P, Stoeckle E, Bonvalot S. Soft tissue sarcoma in France in 2015: Epidemiology, classification and organization of clinical care. *J Visc Surg.* 2015;152(4):223-30.
6. Koscielniak E, Morgan M, Treuner J. Soft tissue sarcoma in children. *Pediatr Drugs.* 2002;4(1):21-28.
7. Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The epidemiology of sarcoma. *Clin Sarcoma Res.* 2012;2:14.
8. Weiss SW, Goldblum JR, Folpe AL, Enzinger FM. Enzinger and Weiss' soft tissue tumors. 6th Edition. Vol. 834. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2014. 1155 p.
9. Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th Edition. Lyon: IARC Press; 2013. 468 p. (WHO Classification of Tumours; vol. 5).
10. The Canadian Orthopaedic Oncology Society (CANOOS), Moreau L-C, Turcotte R, Ferguson P, Wunder J, Clarkson P, et al. Myxoid/Round Cell Liposarcoma (MRCLS) Revisited: An Analysis of 418 Primarily Managed Cases. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(4):1081-8.
11. Sung M-S, Kang HS, Suh JS, Lee JH, Park JM, Kim JY, et al. Myxoid Liposarcoma: Appearance at MR Imaging with Histologic Correlation. *RadioGraphics.* 2000;20(4):1007-19.
12. Petsavage-Thomas JM, Walker EA, Logie CI, Clarke LE, Duryea DM, Murphey MD. Soft-Tissue Myxomatous Lesions: Review of Salient Imaging Features with Pathologic Comparison. *RadioGraphics.* 2014;34(4):964-80.
13. Löwenthal D, Zeile M, Niederhagen M, Fehlberg S, Schnapauff D, Pink D, et al. Differentiation of myxoid liposarcoma by magnetic resonance imaging: a histopathologic correlation. *Acta Radiol.* 2014;55(8):952-60.
14. Gimber LH, Montgomery EA, Morris CD, Krupinski EA, Fayad LM. MRI characteristics associated with high-grade myxoid liposarcoma. *Clin Radiol.* 2017;72(7):613.e1-613.e6.
15. Smith TA, Easley KA, Goldblum JR. Myxoid/round cell liposarcoma of the extremities. A clinicopathologic study of 29 cases with particular attention to extent of round cell liposarcoma. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(2):171-80.
16. Fritchie KJ, Goldblum JR, Tubbs RR, Sun Y, Carver P, Billings SD, et al. The Expanded Histologic Spectrum of Myxoid Liposarcoma With an Emphasis on Newly Described Patterns: Implications for Diagnosis on Small Biopsy Specimens. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(2):229-39.
17. Gibas Z, Miettinen M, Limon J, Nedoszytko B, Mrozek K, Roszkiewicz A, et al.

- Cytogenetic and immunohistochemical profile of myxoid liposarcoma. *Am J Clin Pathol*. 1995;103(1):20-6.
18. Hemminger JA, Ewart Toland A, Scharschmidt TJ, Mayerson JL, Kraybill WG, Guttridge DC, et al. The cancer-testis antigen NY-ESO-1 is highly expressed in myxoid and round cell subset of liposarcomas. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2013;26(2):282-8.
 19. Hemminger JA, Iwenofu OH. NY-ESO-1 is a sensitive and specific immunohistochemical marker for myxoid and round cell liposarcomas among related mesenchymal myxoid neoplasms. *Mod Pathol*. 2013;26(9):1204.
 20. Pollack SM, Jungbluth AA, Hoch BL, Farrar EA, Bleakley M, Schneider DJ, et al. NY-ESO-1 is a ubiquitous immunotherapeutic target antigen for patients with myxoid/round cell liposarcoma. *Cancer*. 2012;118(18):4564-70.
 21. Segal NH, Blachere NE, Guevara-Patiño JA, Gallardo HF, Shiu HYA, Viale A, et al. Identification of cancer-testis genes expressed by melanoma and soft tissue sarcoma using bioinformatics. *Cancer Immun*. 2005;5:2.
 22. Boveri T. Concerning the Origin of Malignant Tumours by Theodor Boveri. Translated and annotated by Henry Harris. *J Cell Sci*. 2008;121(Supplement 1):1-84.
 23. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
 24. Bell DW. Our changing view of the genomic landscape of cancer. *J Pathol*. 2009;220(2):231-43.
 25. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer Genome Landscapes. *Science*. 2013;339(6127):1546-58.
 26. Bailey MH, Tokheim C, Porta-Pardo E, Sengupta S, Bertrand D, Weerasinghe A, et al. Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations. *Cell*. 2018;173(2):371-385.e18.
 27. Hanna N, Parfait B, Vidaud D, Vidaud M. Mécanismes et conséquences des mutations. *médecine/sciences*. 2005;21(11):969-80.
 28. Chiarle R, Gong JZ, Guasparri I, Pesci A, Cai J, Liu J, et al. NPM-ALK transgenic mice spontaneously develop T-cell lymphomas and plasma cell tumors. *Blood*. 2003;101(5):1919-27.
 29. Ozawa T, Arora S, Szulzewsky F, Juric-Sekhar G, Miyajima Y, Bolouri H, et al. A De Novo Mouse Model of C11orf95-RELA Fusion-Driven Ependymoma Identifies Driver Functions in Addition to NF-κB. *Cell Rep*. 2018;23(13):3787-97.
 30. Latysheva NS, Babu MM. Discovering and understanding oncogenic gene fusions through data intensive computational approaches. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(10):4487-503.
 31. Schram AM, Chang MT, Jonsson P, Drilon A. Fusions in solid tumours: diagnostic strategies, targeted therapy, and acquired resistance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(12):735-48.
 32. Patel KU, Szabo SS, Hernandez VS, Prieto VG, Abruzzo LV, Lazar AJF, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans COL1A1-PDGFB fusion is identified in virtually all dermatofibrosarcoma protuberans cases when investigated by newly developed multiplex reverse transcription polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization assays. *Hum Pathol*. 2008;39(2):184-93.
 33. He Y, Yuan C, Chen L, Lei M, Zellmer L, Huang H, et al. Transcriptional-Readthrough RNAs Reflect the Phenomenon of “A Gene Contains Gene(s)” or “Gene(s) within a Gene” in the Human Genome, and Thus Are Not Chimeric RNAs. *Genes*. 2018;9(1).
 34. Akasaka T, Ueda C, Kurata M, Akasaka H, Yamabe H, Uchiyama T, et al. Nonimmunoglobulin (non-Ig)/BCL6 gene fusion in diffuse large B-cell lymphoma results in worse prognosis than Ig/BCL6. *Blood*. 2000;96(8):2907-9.

35. Kubo T, Shimose S, Fujimori J, Furuta T, Ochi M. Prognostic value of PAX3/7–FOXO1 fusion status in alveolar rhabdomyosarcoma: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;96(1):46-53.
36. Skapek SX, Anderson J, Barr FG, Bridge JA, Gastier-Foster JM, Parham DM, et al. *PAX-FOXO1* fusion status drives unfavorable outcome for children with rhabdomyosarcoma: A children's oncology group report: *PAX-FOXO1* Influences Survival in RMS. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(9):1411-7.
37. Turc-Carel C, Limon J, Dal Cin P, Rao U, Karakousis C, Sandberg AA. Cytogenetic studies of adipose tissue tumors. II. Recurrent reciprocal translocation t(12;16)(q13;p11) in myxoid liposarcomas. *Cancer Genet Cytogenet*. 1986;23(4):291-9.
38. Knight JC, Renwick PJ, Cin PD. Translocation t(12;16)(q13;p11) in Myxoid Liposarcoma and Round Cell Liposarcoma: Molecular and Cytogenetic Analysis. 1995;55(1):24-7.
39. Mertens F, Antonescu CR, Mitelman F. Gene Fusions in Soft Tissue Tumors: Recurrent and Overlapping Pathogenetic Themes. *Genes Chromosomes Cancer*. 2016;55(4):291-310.
40. Rowley JD, Beau MML, Rabbitts TH. Chromosomal Translocations and Genome Rearrangements in Cancer. Springer; 2015. 486 p.
41. Thomsen C. Molecular analysis of the FET family fusion oncoprotein FUS-DDIT3. [Gothenburg]: University of Gothenburg; 2013.
42. Dolatabadi S. The Role of Fusion Oncogenes and Cancer Stem Cells in Myxoid Liposarcoma. [Gothenburg]: University of Gothenburg; 2017.
43. Chau BL, Ng KP, Li KKC, Lee KAW. RGG boxes within the TET/FET family of RNA-binding proteins are functionally distinct. *Transcription*. 2016;7(4):141-51.
44. Blechingberg J, Luo Y, Bolund L, Damgaard CK, Nielsen AL. Gene Expression Responses to FUS, EWS, and TAF15 Reduction and Stress Granule Sequestration Analyses Identifies FET-Protein Non-Redundant Functions. *PLOS ONE*. 2012;7(9):e46251.
45. Tan AY, Manley JL. The TET Family of Proteins: Functions and Roles in Disease. *J Mol Cell Biol*. 2009;1(2):82-92.
46. Kamelgarn M, Chen J, Kuang L, Arenas A, Zhai J, Zhu H, et al. Proteomic analysis of FUS interacting proteins provides insights into FUS function and its role in ALS. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 2016;1862(10):2004-14.
47. Tan AY, Riley TR, Coady T, Bussemaker HJ, Manley JL. TLS/FUS (translocated in liposarcoma/fused in sarcoma) regulates target gene transcription via single-stranded DNA response elements. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(16):6030-5.
48. Sotoca AM, Prange KHM, Reijnders B, Mandoli A, Nguyen LN, Stunnenberg HG, et al. The oncofusion protein FUS-ERG targets key hematopoietic regulators and modulates the all-trans retinoic acid signaling pathway in t(16;21) acute myeloid leukemia. *Oncogene*. 2016;35(15):1965-76.
49. Thway K, Fisher C. Angiomatoid fibrous histiocytoma: the current status of pathology and genetics. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(5):674-82.
50. Chen S, Deniz K, Sung Y-S, Zhang L, Dry S, Antonescu CR. Ewing sarcoma with ERG gene rearrangements: A molecular study focusing on the prevalence of FUS-ERG and common pitfalls in detecting EWSR1-ERG fusions by FISH. *Genes Chromosomes Cancer*. 2016;55(4):340-9.
51. Ishigaki S, Sobue G. Importance of Functional Loss of FUS in FTL/ALS. *Front Mol Biosci*. 2018;5(44).
52. Antonescu CR, Tschernyavsky SJ, Decuseara R, Leung DH, Woodruff JM, Brennan MF, et al. Prognostic impact of P53 status, TLS-CHOP fusion transcript structure, and histological grade in myxoid liposarcoma. *Clin Cancer Res*. 2001;7(12):3977–3987.

53. Jauhainen A, Thomsen C, Strömbom L, Grundevik P, Andersson C, Danielsson A, et al. Distinct Cytoplasmic and Nuclear Functions of the Stress Induced Protein DDIT3/CHOP/GADD153. *PLOS ONE*. 2012;7(4):e33208.
54. Kåbjörn Gustafsson C, Engström K, Åman P. DDIT3 Expression in Liposarcoma Development. *Sarcoma*. 2014;2014:6.
55. Hosaka T, Nakashima Y, Kusuzaki K, Murata H, Nakayama T, Nakamata T, et al. A Novel Type of EWS-CHOP Fusion Gene in Two Cases of Myxoid Liposarcoma. *J Mol Diagn JMD*. 2002;4(3):164-71.
56. Powers MP, Wang W-L, Hernandez VS, Patel KS, Lev DC, Lazar AJ, et al. Detection of myxoid liposarcoma-associated FUS-DDIT3 rearrangement variants including a newly identified breakpoint using an optimized RT-PCR assay. *Mod Pathol*. 2010;23(10):1307-15.
57. Svec D, Dolatabadi S, Thomsen C, Cordes N, Shannon M, Fitzpatrick P, et al. Identification of inhibitors regulating cell proliferation and FUS-DDIT3 expression in myxoid liposarcoma using combined DNA, mRNA, and protein analyses. *Lab Invest*. 2018;
58. Bode-Lesniewska B, Frigerio S, Exner U, Abdou MT, Moch H, Zimmermann DR. Relevance of translocation type in myxoid liposarcoma and identification of a novel EWSR1-DDIT3 fusion. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007;46(11):961-71.
59. Pérez-Mancera PA, Bermejo-Rodríguez C, Sánchez-Martín M, Abollo-Jiménez F, Pintado B, Sánchez-García I. FUS-DDIT3 Prevents the Development of Adipocytic Precursors in Liposarcoma by Repressing PPAR γ and C/EBP α and Activating eIF4E. *PLOS ONE*. 2008;3(7):e2569.
60. Suzuki K, Matsui Y, Higashimoto M, Kawaguchi Y, Seki S, Motomura H, et al. Myxoid liposarcoma-associated EWSR1-DDIT3 selectively represses osteoblastic and chondrocytic transcription in multipotent mesenchymal cells. *PloS One*. 2012;7(5):e36682.
61. Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, Bettegowda C, Agrawal N, Diaz LA, et al. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proc Natl Acad Sci*. 2013;110(15):6021-6.
62. Saito T, Akaike K, Kurisaki-Arakawa A, Toda-Ishii M, Mukaihara K, Suehara Y, et al. TERT promoter mutations are rare in bone and soft tissue sarcomas of Japanese patients. *Mol Clin Oncol*. 2016;4(1):61-4.
63. Koelsche C, Renner M, Hartmann W, Brandt R, Lehner B, Waldburger N, et al. TERT promoter hotspot mutations are recurrent in myxoid liposarcomas but rare in other soft tissue sarcoma entities. *J Exp Clin Cancer Res CR*. 2014;33:33.
64. Campanella NC, Penna V, Abrahão-Machado LF, Cruvinel-Carlioni A, Ribeiro G, Soares P, et al. TERT promoter mutations in soft tissue sarcomas. *Int J Biol Markers*. 2016;31(1):e62-67.
65. Ventura Ferreira M, Crysandt M, Braunschweig T, Jost E, Voss B, Bouillon A-S, et al. Presence of TERT Promoter Mutations is a Secondary Event and Associates with Elongated Telomere Length in Myxoid Liposarcomas. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):608.
66. Demicco EG, Torres KE, Ghadimi M, Colombo C, Bolshakov S, Hoffman A, et al. Involvement of the PI3K/Akt Pathway in Myxoid/Round Cell Liposarcoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2012;25(2):212-21.
67. de Graaff MA, Yu JSE, Beird HC, Ingram DR, Nguyen T, Juehui Liu J, et al. Establishment and characterization of a new human myxoid liposarcoma cell line (DL-221) with the FUS-DDIT3 translocation. *Lab Invest*. 2016;96(8):885-94.
68. Haniball J, Sumathi VP, Kindblom L-G, Abudu A, Carter SR, Tillman RM, et al. Prognostic Factors and Metastatic Patterns in Primary Myxoid/Round-Cell Liposarcoma. *Sarcoma*. 2011;2011:1-10.
69. Dürr HR, Rauh J, Baur-Melnyk A, Knösel T, Lindner L, Roeder F, et al. Myxoid liposarcoma: local relapse and metastatic pattern in 43 patients. *BMC Cancer*. 2018;18(1).

70. Asano N, Susa M, Hosaka S, Nakayama R, Kobayashi E, Takeuchi K, et al. Metastatic Patterns of Myxoid/Round Cell Liposarcoma: A Review of a 25-Year Experience. *Sarcoma*. 2012;2012:1-6.
71. Fuglø HM, Maretty-Nielsen K, Hovgaard D, Keller JØ, Safwat AA, Petersen MM. Metastatic Pattern, Local Relapse, and Survival of Patients with Myxoid Liposarcoma: A Retrospective Study of 45 Patients. *Sarcoma*. 2013;2013:1-6.
72. Kilpatrick SE, Doyon J, Choong PF, Sim FH, Nascimento AG. The clinicopathologic spectrum of myxoid and round cell liposarcoma. A study of 95 cases. *Cancer*. 1996;77(8):1450-8.
73. Hoffman A, Ghadimi MPH, Demicco EG, Creighton CJ, Torres K, Colombo C, et al. Localized and metastatic myxoid/round cell liposarcoma: clinical and molecular observations. *Cancer*. 2013;119(10):1868-77.
74. Khoja H, Griffin A, Dickson B, Wunder J, Ferguson P, Howarth D, et al. Sampling Modality Influences the Predictive Value of Grading in Adult Soft Tissue Extremity Sarcomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(12):1774-9.
75. Iura K, Kohashi K, Hotokebuchi Y, Ishii T, Maekawa A, Yamada Y, et al. Cancer-testis antigens PRAME and NY-ESO-1 correlate with tumour grade and poor prognosis in myxoid liposarcoma: PRAME and NY-ESO-1 expression in MLS. *J Pathol Clin Res*. 2015;1(3):144-59.
76. Negri T, Viridis E, Brich S, Bozzi F, Tamborini E, Tarantino E, et al. Functional mapping of receptor tyrosine kinases in myxoid liposarcoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2010;16(14):3581-93.
77. Cheng H, Dodge J, Mehl E, Liu S, Poulin N, van de Rijn M, et al. Validation of immature adipogenic status and identification of prognostic biomarkers in myxoid liposarcoma using tissue microarrays. *Hum Pathol*. 2009;40(9):1244-51.
78. Barretina J, Taylor BS, Banerji S, Ramos AH, Lagos-Quintana M, DeCarolis PL, et al. Subtype-specific genomic alterations define new targets for soft tissue sarcoma therapy. *Nat Genet*. 2010;42(8):715-21.
79. Ten Heuvel SE, Hoekstra HJ, van Ginkel RJ, Bastiaannet E, Suurmeijer AJH. Clinicopathologic prognostic factors in myxoid liposarcoma: a retrospective study of 49 patients with long-term follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):222-9.
80. Muratori F, Bettini L, Frenos F, Mondanelli N, Greto D, Livi L, et al. Myxoid Liposarcoma: Prognostic Factors and Metastatic Pattern in a Series of 148 Patients Treated at a Single Institution. *Int J Surg Oncol*. 2018;2018:1-9.
81. Dangoor A, Seddon B, Gerrand C, Grimer R, Whelan J, Judson I. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Clin Sarcoma Res*. 2016;6.
82. Tateishi U. Prognostic significance of grading (MIB-1 system) in patients with myxoid liposarcoma. *J Clin Pathol*. 2003;56(8):579-82.
83. Richards CH, Mohammed Z, Qayyum T, Horgan PG, McMillan DC. The prognostic value of histological tumor necrosis in solid organ malignant disease: a systematic review. *Future Oncol Lond Engl*. 2011;7(10):1223-35.
84. Jiao D, Cai Z, Choksi S, Ma D, Choe M, Kwon H-J, et al. Necroptosis of tumor cells leads to tumor necrosis and promotes tumor metastasis. *Cell Res*. 2018;28(8):868-70.
85. Najafov A, Chen H, Yuan J. Necroptosis and Cancer. *Trends Cancer*. 2017;3(4):294-301.
86. Meng M-B, Wang H-H, Cui Y-L, Wu Z-Q, Shi Y-Y, Zaorsky NG, et al. Necroptosis in tumorigenesis, activation of anti-tumor immunity, and cancer therapy. *Oncotarget*. 2016;7(35).
87. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, De Mascarel A, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a

histopathological grading system. *Int J Cancer*. 1984;33(1):37-42.

88. Klijanienko J, Braud FD, Russo A, Janot F, Lubinski B, Cvitkovic E, et al. Tumor vascularization, mitotic index, histopathologic grade, and DNA ploidy in the assessment of 114 head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer*. 1995;75(7):1649-56.

89. Duhig EE, Dettrick A, Godbolt DB, Pauli J, van Zwieten A, Hansen AR, et al. Mitosis Trumps T Stage and Proposed International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification for Prognostic Value in Resected Stage 1 Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2015;10(4):673-81.

90. Endo M, De Graaff MA, Ingram DR, Lim S, Lev DC, Briaire-de Bruijn IH, et al. NY-ESO-1 (CTAG1B) expression in mesenchymal tumors. *Mod Pathol*. 2015;28(4):587.

91. Lai J-P. NY-ESO-1 expression in synovial sarcoma and other mesenchymal tumors: significance for NY-ESO-1-based targeted therapy and differential diagnosis. *Mod Pathol*. 2012;5.

92. Iura K, Kohashi K, Ishii T, Maekawa A, Bekki H, Otsuka H, et al. MAGEA4 expression in bone and soft tissue tumors: its utility as a target for immunotherapy and diagnostic marker combined with NY-ESO-1. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2017;471(3):383-92.

93. Stojadinovic A, Leung DHY, Hoos A, Jaques DP, Lewis JJ, Brennan MF. Analysis of the Prognostic Significance of Microscopic Margins in 2,084 Localized Primary Adult Soft Tissue Sarcomas. *Ann Surg*. 2002;235(3):424-34.

94. Wang D, Fritchie KJ, Nowacki AS, Rubin BP, Lietman S. A single institution analysis of recurrence in myxoid liposarcoma. *J Solid Tumors*. 2013;3(4).

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized 'G' followed by a series of loops and a long horizontal stroke.

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

TALLEGAS Matthias

72 pages – 12 tableaux – 36 figures – 94 références.

Résumé :

L'incidence des LSMCR est estimée à 0,3 cas pour 100000 habitants par an, soit 20 à 30% des liposarcomes. Ces tumeurs se développent principalement au niveau du membre inférieur chez des adultes d'âge moyen et sont caractérisées par une translocation FUS-DDIT3 ou EWSR1-DDIT3 dans plus de 90% des cas. Leur évolution est difficilement prévisible, ce qui pose des problèmes de prise en charge thérapeutique et de surveillance des patients. Cette étude visait à déterminer, à travers une série rétrospective de 50 LSMCR, des facteurs cliniques, immunomorphologiques et moléculaires liés à la morbidité et mortalité de ces tumeurs. L'objectif secondaire était d'envisager un nouveau système de grade adapté aux LSMCR, mieux corrélé au risque d'évolution métastatique et de décès des patients. Le recul médian était de 5,6 ans. Les patients étaient âgés de 49,2 ans en moyenne au moment du diagnostic, étaient le plus souvent des hommes (58%) et présentaient dans la majorité des cas une masse profonde (91,8%) du membre inférieur (92%). Au total, 8 patients (16%) ont présenté une récurrence locale et 13 (26%) une progression métastatique. Les métastases ont principalement intéressé le squelette osseux (33,3%) et le poumon (19,4%). La survie spécifique de la maladie était de 90% à 5 ans et de 71% à 10 ans, la survie sans métastase de 60% à 5 ans et de 56% à 10 ans et la survie sans récurrence locale de 81% à 5 et 10 ans. En analyse univariée, nos résultats montrent que l'âge au moment du diagnostic, le sexe du patient, la taille et la localisation tumorale, la marge chirurgicale, l'immunomarquage NY-ESO-1 et le type de translocation de la tumeur n'ont pas d'impact pronostique significatif. En revanche, une activité mitotique ≥ 5 mitoses/mm², une nécrose tumorale $\geq 5\%$, le grade de la FNCLCC et un contingent de cellules rondes $> 5\%$ sont associés à une réduction de la survie spécifique et de la survie sans métastase. Le pourcentage de cellules rondes présente la meilleure concordance biopsie/pièce d'exérèse et semble mieux corrélé à la survie spécifique, tandis que le grade de la FNCLCC paraît mieux prédire l'évolution métastatique des patients. Nous avons ébauché un score pronostique composite, similaire au système de la FNCLCC, tenant compte du pourcentage de cellules rondes, de la nécrose tumorale et de l'activité mitotique, qui semble plus efficace pour prédire la survenue de métastases. En analyse multivariée, le principal facteur pronostique était le pourcentage de cellules rondes. Les patients ayant reçu un traitement adjuvant par radiothérapie présentaient une réduction significative du taux de récurrence locale indépendamment de la marge chirurgicale. Cette étude confirme l'impact pronostique majeur des secteurs indifférenciés à cellules rondes dans les LSMCR mais montre également l'intérêt du grade de la FNCLCC ou de notre score pronostique concernant l'évaluation du risque de métastase.

Mots clés : Liposarcome myxoïde/à cellules rondes, facteurs pronostiques, survie, grade tumoral.

Jury :

Président du Jury : Professeur Serge GUYETANT

Directeur de thèse : Professeur Gonzague de PINIEUX

Membres du Jury : Professeur Philippe ROSSET
Docteur Anne de MURET
Docteur Marie-Lise JOURDAN

Date de soutenance : mercredi 10 octobre 2018