

Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques du sarcome d'Ewing des enfants du service de pédiatrie du CHU Constantine

Benkahoul Y.⁽¹⁾ ; Roustila N.⁽¹⁾ ; Othmani Marabout N.⁽²⁾ ; Khenfri M.⁽²⁾ ;
Benchiheb A.⁽¹⁾ ; Benhabiles A.⁽²⁾

(1) Service de Pédiatrie « A », CHU Constantine.

(2) Service de Chirurgie Orthopédique « A », CHU Constantine.

Résumé

Le sarcome d'Ewing osseux ou plutôt la tumeur d'Ewing est une tumeur osseuse primitive maligne, rare et agressive qui touche principalement les enfants et les adolescents. Elle fait partie des tumeurs neuro-ectodermiques à fort potentiel métastatique.

Une étude rétrospective à partir de dossiers de malades sur 6 ans a été faite dans l'unité d'oncologie du service de pédiatrie « A » du CHU Constantine. Elle a inclus 17 enfants présentant un sarcome d'Ewing suspecté sur la clinique et la radiologie et confirmé par l'immunohistochimie. Ces enfants ont été traités selon le protocole Euro-Ewing 99. Elle a révélé des résultats décevants avec une survie sans rechute (SSR) à 12 %, incitant à revoir les modalités de prise en charge à commencer par la réduction du délai de diagnostic.

Mots clés : Sarcome d'Ewing, Tumeur osseuse maligne, Euro-Ewing 99.

Abstract

Epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects of Ewing's Sarcoma in children in the pediatric department of CHU Constantine

Ewing bone sarcoma or rather Ewing's tumor is a rare, aggressive malignant bone tumor that primarily affects children and adolescents. It is part of neuroectodermal tumors with high metastatic potential.

A retrospective study based on patient records over 6 years was made in the oncology unit of the « A » pediatric ward at CHU Constantine. It included 17 children with suspected Ewing's sarcoma on the clinic and radiology and confirmed by immunohistochemistry. These children were treated according to the Euro-Ewing 99 protocol. It revealed disappointing results with

12 % relapse-free survival (SSR) prompting a review of treatment modalities starting with the reduction of the diagnosis time.

Key words : Ewing's Sarcoma, Malignant bone tumor, Euro-Ewing 99.

Introduction

Les tumeurs osseuses malignes représentent moins de 1 % des cancers et 3 à 5 % des tumeurs malignes pédiatriques [1, 2]. Elles sont dominées par l'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing qui représentent respectivement 58 % et 28 % des tumeurs osseuses malignes de l'enfant [3].

La tumeur d'Ewing, décrite la première fois en 1921 par James Ewing, est une tumeur à point de départ osseux avec extension massive aux parties molles. Le terme de sarcome est actuellement peu approprié du fait que la tumeur dérive du neuroectoderme et non du tissu mésenchymateux. Elle fait partie des tumeurs neuroectodermiques primitives ou PNET (Primitive Neuro-Ectodermal Tumors).

Le mécanisme physiopathologique est bien établi. Il s'agit d'une anomalie chromosomique récurrente sous forme de translocations. Il s'agit de la translocation (11, 22) dans 85 % des cas et de la (21, 22) dans 10 % des cas. Elles sont respectivement responsables de l'apparition de protéines de fusion anormales EWS-FLI1 et EWS-ERG. Ces protéines entraînent une activation continue du récepteur membranaire IGF-1 (Insuline-like Growth Factor). Les cellules normales de la croissance perdent leur capacité d'être régulées par l'IGF et sont responsables d'une prolifération cellulaire anarchique [4, 5].

Les progrès de la prise en charge ont permis d'obtenir une issue favorable pour beaucoup de patients, mais

Tirés à part : Benkahoul Y. Service de pédiatrie « A », CHU Constantine
E-mail du correspondant : docyousyous2002@yahoo.fr

le pronostic reste réservé pour ceux présentant une tumeur volumineuse non opérable ou métastatique [6, 7].

L'objectif de notre étude est d'analyser les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs de cette tumeur à travers une série de 17 enfants de l'Est algérien pris en charge au niveau du CHU de Constantine.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective menée dans l'unité d'oncologie du service de Pédiatrie « A » du centre hospitalier universitaire de Constantine durant la période de Janvier 2012 à Décembre 2017.

Cette étude a inclus les enfants qui ont été pris en charge pour tumeur d'Ewing confirmée histologiquement par une biopsie osseuse et une étude immuno-histochimique. Au préalable, ces patients ont bénéficié, en plus, de la radiographie standard, d'une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) ou d'une TDM (Tomodensitométrie) osseuse.

Les enfants non inclus dans cette étude ont été ceux qui présentaient une tumeur d'Ewing mais dont les parents ont refusé le traitement, spécialement la chirurgie et / ou dont les dossiers n'étaient pas exploitables.

Le bilan des enfants inclus a été complété par une scintigraphie osseuse au technétium 99 si elle n'avait pas été faite avant la biopsie, un bilan médullaire et une TDM thoracique à la recherche de localisations secondaires à distance.

Le traitement a consisté en une chimiothérapie selon le protocole Euro-Ewing 99, chirurgie radicale ou conservatrice et parfois radiothérapie.

L'évaluation de fin de traitement a été faite un mois après la dernière cure de chimiothérapie. Elle a consisté en un examen clinique, une scintigraphie osseuse et une TDM thoracique. Par la suite, les enfants ont été revus régulièrement en consultation spécialisée tous les 3 mois la première année puis à un rythme plus espacé avec une scintigraphie osseuse une fois par an ou en cas d'examen clinique suspect. Les enfants ont été déclarés guéris après 5 ans.

Les variables étudiées ont été le sexe, l'âge, l'origine, le délai du diagnostic, les circonstances de découverte, la topographie des lésions, les aspects radiologiques, le stade de la maladie et les différentes localisations métastatiques, les aspects thérapeutiques et évolutifs.

Résultats

Durant la période d'étude, 17 enfants ont été pris en charge pour tumeur d'Ewing dont 6 filles et 11 garçons avec un sex-ratio de 1,83 (figure 1). Seuls 3 enfants étaient originaires de Constantine (figure 2).

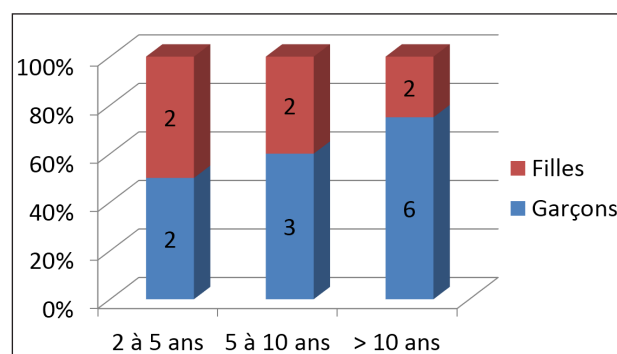


Fig. 1 : Répartition selon l'âge et le sexe

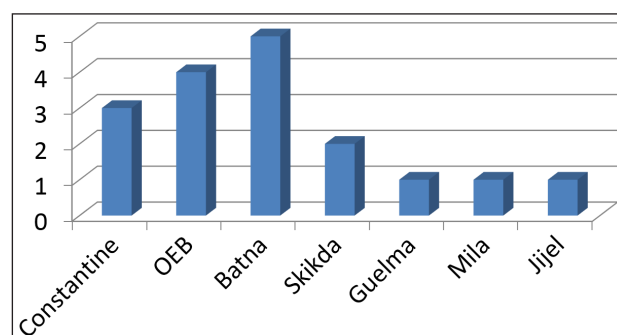


Fig. 2 : Répartition selon l'origine

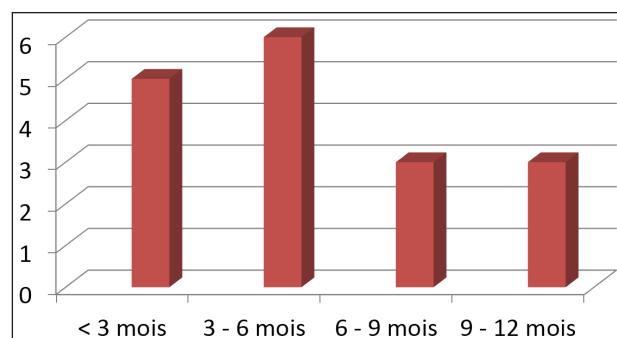


Fig. 3 : Répartition selon le délai du diagnostic.

L'âge moyen était de 9 ans avec un écart type de 4 ans et 2 mois et des extrêmes de 2 ans et 6 mois et 14 ans et 5 mois.

Le délai moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic était de 5 mois $\pm$ 3 mois (figure 3). Ces symptômes étaient dominés par les douleurs osseuses et la tuméfaction.

Le sarcome d'Ewing a touché dans notre série la ceinture pelvienne dans 23,52 % des cas, le fémur dans 17,64 %, la jambe dans 11,76 % des cas et les côtes dans 23,52 % des cas (tableau I).

Tous nos malades ont bénéficié d'une radiographie standard qui a objectivé des lésions lytiques chez 8 enfants, des lésions de condensation chez 3 enfants et 6 images flous masquées par l'importance de la tuméfaction des parties molles.

La TDM a été faite chez 9 enfants pour 3 localisations costales, 2 localisations sacrées, une localisation claviculaire et 3 os longs (humérus, fémur, péroné).

L'IRM a été réalisée chez 8 enfants pour des localisations au niveau des os longs (cubitus, fémur, tibia, radius), mais aussi pour 2 lésions iliaques et une costale.

La scintigraphie osseuse et la ponction de moelle ont été faites chez tous les malades à la recherche de localisations secondaires.

La tumeur était métastatique dans 70 % des cas. Il s'agissait de localisations osseuses à distance de la lésion primitive dans 41 % des cas, de métastases pulmonaires dans 23,5 % des cas et de métastases médullaires dans 23,5 % des cas.

Tous les patients ont été traités selon le protocole Euro-Ewing 99 qui comporte une chimiothérapie d'induction par 6 cures VIDE (Vincristine, Ifosfamide, Doxorubicine et Etoposide) à 3 semaines d'intervalle. Le but était de réduire au maximum le volume tumoral.

Après chirurgie, la chimiothérapie a été assurée par des cures VAI (Vincristine, Actinomycine et Ifosfamide) jusqu'à récupération des résultats histologiques de la pièce opératoire. Cette chimiothérapie a été maintenue

en cas de mauvaise réponse histologique basée sur la présence de plus de 10 % de cellules tumorales viables dans la pièce opératoire. Elle a été remplacée par des cures VAC (Vincristine, Actinomycine et Cyclophosphamide) chez le bon répondeur avec moins de 10 % de cellules tumorales viables dans la pièce opératoire.

Pour les enfants inopérables ou chez qui la réponse histologique n'a pu être évaluée, la chimiothérapie a été aussi assurée par les cures VAI.

Sur les 17 tumeurs, seules 8 tumeurs ont été jugées opérables. La chirurgie conservatrice a été pratiquée 8 fois. Il s'agissait de 4 tumeurs localisées. Les 4 autres tumeurs étaient métastatiques et ont régressé après la chimiothérapie d'induction.

Sur les 8 cas ayant bénéficié de chirurgie conservatrice, la réponse histologique à la chimiothérapie initiale a été précisée 7 fois. Elle a montré 5 bonnes réponses et 2 mauvaises réponses. Une radiothérapie complémentaire a été réalisée chez l'enfant mauvais répondeur localisé.

A l'issue de l'étude, sur les 5 enfants qui présentaient des tumeurs localisées, 2 ont rechuté et un a été perdu de vue. Les 2 autres enfants sont toujours suivis. L'un a pu être déclaré guéri car la rémission a dépassé 5 ans,

Tableau I. Aspects topographiques, thérapeutiques et évolutifs

Localisation	Métastases osseuses	Métastases pulmonaires	Métastases médullaires	Métastases cérébrales	Chirurgie	Réponse histologique	Radiothérapie	Évolution
Fémur gauche	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Sous traitement
Sacrum	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Chimiothérapie palliative
Aile iliaque gauche	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Chimiothérapie palliative
Péroné droit	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Rechute
Fémur gauche	Oui	Non	Oui	Non	Conservateur	Bonne	Non	Rechute médullaire
Aile iliaque droite	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Décédé
11 ^{ème} côte	Oui	Non	Oui	Non	Conservateur	Bonne	Non	Décédé
Aile iliaque gauche	Oui	Non	Non	Non	Conservateur	Bonne	Non	Rechute
Cubitus gauche	Non	Non	Non	Non	Conservateur	Bonne	Non	Rechute
Clavicule droite	Non	Non	Oui	Non	Conservateur	Non	Non	Sous traitement
11 ^{ème} côte	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Perdu de vue
Fémur gauche	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Perdu de vue
Tibia droit	Non	Non	Non	Non	Conservateur	Bonne	Non	Rémission
Humérus gauche	Oui	Oui	Non	Non	Non	non	Non	Rechute
Radius droit	Non	Non	Non	Non	Conservateur	Mauvaise	Oui	Rémission
7 ^{ème} côte	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Perdu de vue
5 ^{ème} et 6 ^{ème} côtes	Non	Non	Non	Non	Conservateur	Non	Non	Rechute

il s'agissait d'un bon répondeur histologique. L'autre enfant, mauvais répondeur, était en rémission après 4 ans de recul.

Pour les autres enfants qui présentaient des métastases, 2 sont toujours en cours de traitement, 6 ont rechuté, 2 ont été perdus de vue et 2 sont décédés (tableau I).

Discussion :

Les tumeurs osseuses malignes primitives (TOMP) de l'enfant sont rares ne représentant que 3 à 5 % des cancers pédiatriques [1, 2]. En Algérie, une enquête nationale sur l'incidence et la prévalence des cancers a été effectuée en 2002. Elle a révélé parmi les 947 nouveaux cas de cancer chez l'enfant, 72 cas de TOMP soit 7.6 % des cas. [8]. Les plus fréquentes sont l'ostéosarcome et la tumeur d'Ewing. La tumeur d'Ewing est un néoplasme osseux malin, rare et agressif qui touche principalement les enfants et les adolescents. La prédominance masculine classiquement rapportée a été retrouvée dans notre étude.

Selon la classification OMS 2002, les tumeurs de la famille Ewing sont des tumeurs à cellules rondes. Le sarcome d'Ewing est la forme la plus indifférenciée de ces tumeurs neuroectodermiques primitives. Elles expriment le gène MIC2 codant pour la protéine transmembranaire CD99 et sont caractérisées fréquemment par une translocation (11 ; 22) (q24 ; q12) avec un transcrite de fusion impliquant les gènes EWS-FLI1 [4,8].

Le sarcome d'Ewing a intéressé, dans notre série, les os plats et les os longs de façon équivalente. Dans la littérature, il est rapporté une légère prédominance de l'atteinte des os longs, touchés dans 50 à 60 % des cas. [9 – 12].

Pour les os plats, une prédominance des localisations costale (24 %) et iliaque (18 %) a été notée alors que l'atteinte préférentielle du bassin est retrouvée dans 20 % des cas dans la littérature [9 – 12].

Pour les os longs, le fémur a été le plus souvent concerné avec 17,64 % de l'ensemble des cas, taux retrouvé dans la littérature (15 à 27 %), suivi par les autres localisations à des taux équivalents à 5,88 % des cas.

La clinique de la tumeur d'Ewing a été dominée dans notre étude par la douleur et la tuméfaction. Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic était de 5 mois. Ce délai est comparable à celui de Journeau et al [13], de Baunin et al [14] et des Widhe [15] qui est de 7 mois sans diminution significative dans le temps. Pesenti et al ont expliqué ce retard de diagnostic par la présence de périodes de calme induites par les anti-inflammatoires en alternance avec des périodes douloureuses [16]. Huvos HG. et les Widhe disent

que la douleur est d'abord intermittente, puis devient persistante au repos pouvant être d'intensité progressivement croissante sur plusieurs semaines [11, 15]. Une fracture pathologique peut être révélatrice dans de rares cas [17].

Le diagnostic a été orienté par l'imagerie. Une radiographie standard a été faite systématiquement en première intention devant la symptomatologie clinique. Elle a objectivé des lésions lytiques dans 47 % des cas et des lésions de condensations dans 17,64 % des cas. Dans 35,29 % des cas, les lésions osseuses ont été masquées par l'importance de la tumeur des parties molles qui est radio transparente. L'image classiquement décrite est une lésion lytique mal limitée et irrégulière avec réaction périoste fusiforme en fines lamelles parallèles au grand axe de l'os, réalisant une image en « bulbe d'oignon » [9, 11, 12, 18]. Des images de condensations sont parfois possibles. L'élément le plus caractéristique est le volume de la tumeur des parties molles, souvent radio transparente, qui contraste avec l'atteinte osseuse souvent discrète [9]. Parfois, les images radiographiques sont plus frustrées avec un simple gommage de la corticale ou une discrète apposition périoste. L'imagerie complémentaire n'a pas été demandée par notre équipe. Les enfants se sont présentés avec une TDM dans 53 % des cas. Elle n'a été contributive au diagnostic que pour les sarcomes d'Ewing localisés au niveau des côtes.

L'examen tomodensitométrique (TDM) évalue mal l'envahissement intra médullaire et des parties molles, raison pour laquelle il ne trouve son indication que dans certaines localisations comme les lésions costales, où l'envahissement intra-osseux est mal évalué par l'IRM, du fait de l'obliquité des côtes et de la petite dimension du canal médullaire [9].

L'IRM n'a été faite, malheureusement, que chez 47 % des malades. Elle nous a permis de décrire avec précision la masse tumorale, d'évaluer le bilan d'extension locorégional et de suivre la réponse tumorale à la chimiothérapie.

L'IRM initiale doit être réalisée avant la biopsie, afin de guider le trajet [19] et pour s'affranchir des anomalies de signal liées à l'abord chirurgical gênant l'interprétation.

Elle doit comprendre l'os atteint en entier et donne des images précises dans les plans frontal et sagittal, permet de mesurer le volume tumoral et les mensurations précises de l'envahissement intra médullaire. Elle précise au mieux l'envahissement dans les parties molles, les rapports avec les principaux troncs nerveux et vasculaires, l'envahissement intra-articulaire et les rapports avec le cartilage de conjugaison. [9, 20].

Le bilan d'extension doit rechercher des métastases osseuses, pulmonaires et médullaires. 70 % de nos patients étaient métastatiques avec prédominance des lo-

calisations osseuses à distance de la tumeur primitive alors que dans la littérature, 25 % des cas ont des métastases au moment du diagnostic avec des métastases pulmonaires dans 50 % des cas et médullaire dans 25 % des cas. [21].

Le TEP Scanner, couplé à un scanner de repérage anatomique qui n'a jamais été fait pour nos malades, est recommandé pour le bilan d'extension à la recherche de métastases osseuses ou pulmonaires [22] et pour la détection de récurrence, notamment osseuse.

La certitude diagnostique a été obtenue par la biopsie. Elle doit être réalisée par l'équipe qui doit prendre en charge le patient pour la résection carcinologique [23]. Mais il est arrivé que la biopsie soit faite dans des cliniques privées qui ne pouvaient prendre en charge le traitement radical, et le malade est opéré secondairement au niveau du service de chirurgie orthopédique « A » du CHUC.

Le traitement proposé était celui qui a été élaboré à l'échelon européen (protocole EURO EWING 99) consistant en une chimiothérapie préopératoire, suivie d'une résection tumorale qui doit être carcinologique et conservatrice et puis d'une chimiothérapie adjuvante variable selon le pourcentage de cellules résiduelles sur la pièce de résection [24]. L'amputation a été réalisée lorsque la chirurgie conservatrice était impossible.

La radiothérapie est restée longtemps le traitement local de choix du sarcome d'Ewing, mais laissait de lourdes séquelles chez les survivants. Dans notre série, elle n'a été faite que chez un seul enfant présentant un sarcome d'Ewing localisé au radius et qui avait plus de 10 % de cellules tumorales résiduelles sur la pièce de résection. Les 9 malades inopérables n'ont pas pu bénéficier de la radiothérapie car ils étaient métastatiques d'emblée.

Actuellement et en raison du risque de survenue de deuxième tumeur en territoire irradié, la radiothérapie est indiquée en cas de tumeurs inextirpables chirurgicalement ou en complément de l'exérèse pour aider au contrôle locorégional [25].

Nos résultats sont mauvais car uniquement 12 % de nos malades sont en première rémission complète contre 47 % de rechutes.

Dans la littérature, la survie à 5 ans des formes localisées est de 70 % [26], de 20 % pour les formes métastatiques pulmonaires et de 5 % en cas de métastases osseuses. Il y a 2 facteurs pronostiques essentiels : l'existence de métastases au moment du diagnostic et la réponse histologique à la chimiothérapie initiale.

Sur une série de 87 patients, Sari et al [27] retrouvaient une survie sans rechute (SSR) à 5 ans dans 45 % et une survie globale (SG) à 51 % pour les formes localisées et une SSR à 18 % et une SG à 27 % pour les formes métastatiques.

Les résultats du protocole Euro Ewing 99 pour les formes métastatiques chez les moins de 14 ans montrent une SSR à 45 % [28].

Conclusion

Le sarcome d'Ewing est un néoplasme osseux malin, rare et agressif. Le pronostic à notre niveau est mauvais en raison du retard diagnostique qui fait que les malades arrivent tardivement avec un stade avancé de la maladie. Les tumeurs étaient déjà métastatiques ou l'importance du volume rendait toute résection carcinologique impossible.

Notre prise en charge doit être envisagée avec plus de multidisciplinarité. Elle doit assurer l'information des parents sur les TOMP et approfondir l'enseignement de ces tumeurs aux étudiants en médecine dans le but de réduire le retard au diagnostic. La création de centres référents pour assurer avec un maximum de sécurité les chimiothérapies conventionnelles et à haute dose et faire de la chirurgie conservatrice la règle et la chirurgie radicale l'exception.

Références

- Desandes E, Lacour B, Belot A, Molinier F, Delafosse P, Tretarre B, et al. Cancer incidence and survival in adolescents and young adults in France, 2000–2008. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013 ; 30 : 291–306.
- Potratz J, Jürgens H, Craft A, Dirksen U. Ewing Sarcoma : Biology-Based Therapeutic. Perspectives. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Jan 27 ; 29(1) : 12–27.
- Unni KK. Dahlin's bone tumors. General aspects and data on 11087 cases. Philadelphia : Lippincott–Raven ; 1996.
- http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Sarcome_d'Ewing&oldid=118657460
- De Alava E, Gerald WL. Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. *J Clin Oncol*. 2000 ; 18 : 204–213.
- Gaspar N, Rey A, Berard PM, et al. Risk adapted chemotherapy for localised Ewing's sarcoma of bone : the French EW93 study. *Eur J Cancer*. 2012 ;48 :1376–85.
- Oberlin O, Deley MC, Bui BN, et al. Prognostic factors in localized Ewing's tumours and peripheral neuroectodermal tumours : the third study of the French Society of Paediatric Oncology (EW88 study). *Br J Cancer*. 2001 ; 85 : 1646–54.
- Hammouda D ; Ait-Hamadouché N ; Bouhadeb A ; Afiane M. Enquête nationale sur l'incidence et la prévalence des cancers en Algérie. Registres nationaux 2002.
- Mascard E., Guinebretière M. Sarcome d'Ewing. *Encycl Méd Chir*, (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Appareil locomoteur, 14–756, 2001, 13 p.
- Horowitz ME, Malawer MM, Woo SY, Hicks MJ. Ewing's sarcoma family of tumors : Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors. In : *Pediatric oncology*. Philadelphia : Lippincott–Raven. 1997 : 831–863.
- Huvos AG. Ewing's sarcoma. In : Huvos AG ed. *Bone tumors : diagnosis, treatment and prognosis*. Philadelphia : WB Saunders, 1991 : 523–552.
- Unni KK. Ewing's tumor. In : Unni K ed. *Dahlin's bone tumors. General aspects and data on 11, 087 cases*. Philadelphia : Lippincott–Raven. 1996 : 249–261.
- Journeau P, Dautel G., Lascombes P. Prise en charge chirurgicale des tumeurs osseuses chez l'enfant. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 25 (2006) 432–439.

14. Baunin C, Rubie H et Sales De Gauzy J. Sarcome d'Ewing. Encycl Med Cir (Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris), Radiodiagnostic – Neuroradiologie – appareil locomoteur, 31–520–A–50, 2001, 9 p.
15. Widhe B., Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J. Bone Joint Surg.* 2000 ; 82A. 667–74.
16. Pesenti S., Peltier E., Petit P., Bouvier C., Gentet J.-C., Jouve J.-L. Diagnostic des tumeurs osseuses chez l'enfant. *EMC-Pédiatrie* 2017 ; 4–008–A–20 : 1.
17. Murphey MD, Senchak LT, Mambalam PK, Logie CI, Klassen-Fischer MK, Kransdorf MJ. From the radiologic pathology archives : Ewing sarcoma family of tumors : radiologic–pathologic correlation. *Radiographics.* 2013 ; 33 (3) : 803–31.
18. Frouge C, Vanel D, Coffre C, Couanet D, Contesso G, Sarrazin D. The role of magnetic resonance imaging in the evaluation of Ewing sarcoma. A report of 27 cases. *Skeletal Radiol* 1988 ; 17 : 387–39.
19. Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM, Laukamp D, Sciuk J, Jürgens H, et al. Whole- Body MR Imaging for Detection of Bone Metastases in Children and Young Adults. *Am J Roentgenol.* 2001 Jul 1 ;177(1) :229–36.
20. Gronemeyer SA, Kauffman WM, Rocha MS, Steen RG, Fletcher BD. Fat-saturated contrast-enhanced T1-weighted MRI in evaluation of osteosarcoma and Ewing's sarcoma. *J Magn Reson Imaging.* 1997 ; 7 : 585–589.
21. Taylor M., Guillon M., Champion V., Marcu M., Arnoux J. B., Hartmann O. La tumeur d'Ewing. *Archives de pédiatrie* 12 (2005) 1383–1391.
22. Treglia G, Salsano M, Stefanelli A, Mattoli MV, Giordano A, Bonomo L. Diagnostic accuracy of 18 F-FDG-PET and PET/CT in patients with Ewing sarcoma family tumours : a systematic review and a meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2011 Nov 10 ; 41 (3) : 249–56.
23. Errani C, Kreshak J, Ruggieri P, Alberghini M, Picci P, Vanel D. Imaging of bone tumors for the musculoskeletal oncologic surgeon. *Eur J Radiol.* 2013 Dec ; 82 (12) : 2083–91.
24. Odile O. Protocole de traitement des tumeurs d'Ewing : essais randomisés avec évaluation médico-économique. 2007.
25. Mascard E., Gaspar N., Guinebretière M. Sarcome d'Ewing EMC-Appareil locomoteur 2012 ; 7(4) : 1–13 [article 14–719].
26. Rodriguez-Galindo, Liu T, Krasin Mj et al. Analysis of pronostic factors in Ewing Sarcoma Family of tumors : Review of St Jude Children's Research Hospital studies. *Cancer.* 2007 ;110 :375–384.
27. Sari N, Togral G et al. Treatment results of the Ewing Sarcoma of bone and prognostics factors. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Janv ; 54 (1) : 19–24.
28. Ladenstein R, Potschger U, Le Deley Mc et al. Primary disseminated Ewing Sarcoma : results of the Euro Ewing 99 trial. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 10 ; 28 (20) : 3284–3291.