

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1558

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Louise DESTOMBES BENSID
Interne des Hôpitaux

le 24 septembre 2015

EVALUATION EN IRM DES MARGES TUMORALES DES SARCOMES
D'EWING DES OS LONGS ET CORRELATION
ANATOMORADIOLOGIQUE :
SERIE RETROSPECTIVE DE 22 CAS

Directeur de thèse : Dr Julie VIAL

JURY

Monsieur le Professeur Nicolas SANS

Monsieur le Professeur Jérôme SALES DE GAUZY

Madame le Professeur Anne GOMEZ-BROUCHET

Monsieur le Professeur Paul BONNEVIALLE

Madame le Docteur Julie VIAL

Madame le Docteur Marie-Pierre CASTEX

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant

Invité



REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président du jury

Monsieur le Professeur Nicolas SANS

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Radiologie

Tu me fais l'honneur de présider ce jury.

Merci pour ton aide indispensable pour cette thèse, tu l'as compris, les statistiques ne sont pas mon fort. Merci pour la qualité de ton enseignement durant notre internat, ainsi que pour ta disponibilité lors de mes multiples passages au PPR. Sois assuré de mon profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Jérôme SALES DE GAUZY

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Chirurgie Orthopédique Pédiatrique

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Vous êtes à l'initiative de ce travail qui regroupe chirurgie, oncologie et radiologie pédiatrique, j'espère qu'il sera à la hauteur de vos attentes. Vos qualités chirurgicales sont reconnues notamment pour votre prise en charge des tumeurs osseuses. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Maître et Juge

Madame le Professeur Anne GOMEZ-BROUCHET

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Anatomopathologie

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Je vous remercie pour votre gentillesse et pour vos conseils durant l'élaboration de ce travail. Vous m'avez initiée au monde de l'anatomopathologie lors de mes passages chez vous en relisant ces lames, je vous en remercie. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur BONNEVIALLE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Chirurgie Orthopédique et Traumatologique

Je suis honorée de vous compter parmi mes juges. Votre service ainsi que vos qualités chirurgicales sont reconnues dans le domaine des tumeurs osseuses, de même que votre enthousiasme lors des RCP. Veuillez trouver ici le témoignage de ma considération et de mon profond respect.

A notre Directeur de Thèse

Madame le Docteur Julie VIAL

Praticien Hospitalier en Radiologie

Je te remercie de m'avoir fait confiance en me proposant ce travail et de m'avoir accompagnée pendant son élaboration. Ce fut un plaisir de profiter de ta gentillesse, de ta disponibilité et de tes connaissances lors de mon passage dans ton service, puis pour cette thèse où tu as su te montrer à l'écoute de mes questions.

Je suis ravie de pouvoir continuer à travailler avec toi et pouvoir profiter de la qualité de ton enseignement.

A notre Juge

Madame le Docteur Marie-Pierre CASTEX

Praticien Hospitalier en Onco-Hématologie Pédiatrique

Vous m'avez fait le plaisir d'accepter de siéger à mon jury de thèse, sur ce sujet qui vous tient à cœur.

Je vous remercie pour la réactivité de vos réponses à mes questions.

Je suis admirative de l'attention et des soins que vous consacrez à ces enfants. Soyez assurée de mon profond respect.

A mes Maîtres

Monsieur le Professeur Philippe OTAL

Ta passion et tes compétences en radiologie n'ont pas d'égal. Je ne saurais comment te remercier de tout ce temps que tu as passé à nous apprendre l'imagerie digestive, en révisant ce fameux poly légendaire et lors des quizz hebdomadaires. Je te dois toutes mes connaissances en imagerie digestive.

Merci également pour ta gentillesse, ton humour et ton humilité.

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon admiration.

Monsieur le Professeur Fabrice BONNEVILLE

Merci pour tes formidables qualités de pédagogue et d'orateur lors de ces cours du mercredi matin, dont je me souviens encore, enfin j'espère... Merci également pour ta disponibilité et gentillesse malgré tes responsabilités.

Monsieur le Professeur Hervé ROUSSEAU

Merci pour l'accueil dans votre service et pour m'avoir fait découvrir le monde de la radiologie interventionnelle vasculaire.

Monsieur le Professeur Jean Jacques RAILHAC

Merci de m'avoir accompagné et de m'avoir enseigné le monde de la rhumatologie lors de nos vacances à Montauban. C'est un vrai plaisir d'avoir travaillé à vos côtés.

Monsieur le Professeur Christophe COGNARD

Aux Docteurs:

Christiane Baunin pour votre aide précieuse dans ce travail, votre rigueur ainsi que vos connaissances en radiologie pédiatrique dont je suis heureuse de pouvoir profiter encore après mon internat.

Elisabeth Galy pour votre disponibilité et votre gentillesse lors de nos vacances de mammo, je suis heureuse de pouvoir travailler avec vous et je pense bien à vous en ce moment.

Marie Faruch, une super woman dans la vie privée et professionnelle que j'admire. Merci pour ta gentillesse, ton enseignement et tes conseils avisés.

Sophie Maurel, merci pour ta douceur et tes compétences lors de mon premier et dernier semestre d'internat, mais également pour ta discrétion et tes conseils concernant mes futurs projets, c'est un vrai plaisir de travailler avec toi.

Céline Brun et Sarah Bakouche, co-chefs de choc

Hélène Chiavassa-Gandois pour ses connaissances ostéoarticulaires et gynécologiques, j'espère pouvoir continuer à travailler avec toi

Franck Lapègue ou le dieu de l'échographie ostéoarticulaire, je reste admirative

Jacques Giron pour Felson et les radiofréquences limites...

Céline Barcelo et Antoine Ponsot, mes premiers chefs de clinique

Denise Galy-Fourcade pour sa rigueur et ses connaissances inestimables

Séverine Lagarde pour tes compétences et ton humour permanent, qui rendent ces vacances bien divertissantes!

Micha et ta bonne humeur, à Ranguel ou Lavaur

Sophie Combelles, je t'attends pour un resto à Lavaur !

Marie-Agnès Marachet et ses connaissances en imagerie cardiaque

Samia Collot pour ta disponibilité et ton enseignement en imagerie thoracique,

Stéphane Gellée et ta passion pour les chevaux

Laurie Corrège et ta bonne humeur lors de tes passages lavauriens, encore félicitations les jeunes mariés

Philippe Tall pour ta gentillesse et bonne humeur

Vanessa Cazzola et tes connaissances incroyables en neuroradiologie, sois rassurée, l'Assiette a réouvert !

Marine Ferrier pour tes qualités de photographe, encore merci...

Isabelle Catalaa pour tes protocoles tumeurs , Sophia Patsoura pour ta bonne humeur,

Manuela Kamsu, Annick Sevely , Muriel Kany, Anne Christine Januel, Hervé Dumas

A l'équipe de Lapeyronie:

Professeur Patrice Taourel pour votre gentillesse et accueil dans votre service, où ces 6 mois ont été un plaisir, même lors de ces réunions du mercredi matin très protocolaires.

Professeur Catherine Cyteval pour votre disponibilité et bienveillance lors des vacances d'écho ou d'IRM.

Ingrid Millet, tu es un modèle à suivre sur le plan professionnel devant le nombre de tes connaissances et ta rigueur, mais aussi dans ta vie privée, tu réussis le tout avec brio, je suis admirative.

A mes chefs de Cliniques : Alban, Pierre, Chakir

A mes chères cointernes Cécile et Claire, duo inséparable, pour nos pauses café, je suis heureuse d'avoir fait votre connaissance.

A l'équipe de radiologie Montalbanaise

A Anne-Marie Bonneric et Jeanne Nicole, qui ont rendu ce semestre montalbanais agréable !

A l'équipe de radiologie purpanaise et ranguilloise, des secrétaires (Merci à Michèle et Sandrine), aux manipulateurs et infirmières de bloc, j'ai eu plaisir à travailler avec vous.

A l'équipe de radiologie Lavaurienne :

Merci pour votre bonne humeur quotidienne et votre accueil. Et vive le tour de France !

A tous mes cointernes :

Oubada, la force tranquille, je suis heureuse de t'avoir eu comme cointerne et surtout comme ami

Thomas, j'ai adoré bosser avec toi, j'admire ton sérieux et tes compétences, mais aussi ton humour

Cédric et sa douce Lucie, pour ces cours de DU parisiens. Toulousain contre chti, ça n'a pas clashé ! Et dire qu'en 5 ans on a jamais été cointernes, tu l'as fait exprès ?

Geoffroy le diplomate, encore félicitations à vous 3

Antoine, que j'ai apprécié mais peu côtoyé en stage

Omar le lascar

Olivier et Nicolas pour ce magnifique surnom qui va me coller encore longtemps...

Marjo pour ton humour particulier et ton aide bordelaise

Marion et ta révolution ranguilloise

Zoé et ses différentes facettes

Romain le beau gosse de la radio, dommage qu'on ne puisse pas travailler ensemble

Pierre Dupré qui fut un temps l'interne toulousain le plus connu, je te souhaite bonne continuation à Monaco

Jean où mon cointerne favori, je te connais depuis tes débuts et malgré ton caractère (et le mien), je crois qu'on se complète bien...

Olivia, Léa, Marine et Alexia, le groupe inséparable, à quand la prochaine soirée filles ? Vous m'invitez ?

Louis David pour ta bonne humeur et tes talents musicaux

Kiki pour tes connaissances, mais aussi ton petit côté râleur, on se retrouve

Charlotte et ton amour pour Upsia, tu as rendu ce semestre montalbanais bien plus sympa !

Sophie, Hubert, Noëlle, Noé, Claire et ses conseils de préparation de mariage, Florence,

Margaux et ses qualités d'organisatrice, Baptiste, Elise, François, Charline, Marc, Nicolas J,

Camille, Alexandre, Etienne, Clémentine, Zoé, Adrien, Rafy, Anne-Laure, Gilles

Ainsi que tous les plus jeunes qui prennent la relève et que j'aurai le plaisir de rencontrer.

A ma famille

A mes parents : vous m'avez toujours soutenue dans mes choix, même si ceux-ci semblaient loin de vos domaines professionnels. Je suis là grâce à vous ce soir. Quatre enfants, quatre réussites, comme mes frères et sœurs, je ne vous remercierai jamais assez de votre soutien et de votre écoute.

A François, Titi et Fifine, pour votre soutien tout au long de ces longues études.

A mes beaux-parents, Hélène et Nagy, pour leur accueil et écoute, ainsi qu'à Camille et Nicolas.

A Bonne Maman, je pense évidemment aussi à Bon Papa qui serait fier aujourd'hui

A Mamie et Tifane

A ma marraine Dorothée, qui me fait l'honneur d'être présente à mes côtés, merci pour ton aide et ton soutien inconditionnel

A mes oncles, tantes, cousins, cousines et adorables neveux et nièces

A mes Amis Lillois

Clélie et Céline, parce qu'un tabouret ça tient sur trois pieds, merci d'être toujours à mes côtés après tant d'années de Lille à Toulouse en passant par Kaunas.

Mim, ma chère témoin, et toujours fidèle à mes côtés, le temps et la distance n'ont fait que renforcer notre amitié, Sarah pour nos délires, Vic, Béren, les deux Cha, toujours contente de vous retrouver et de partager de bons moments, même pour de brefs instants

Thibaut, Romain, Alex, Trounette,

Steph et Camille, vous êtes toujours bienvenues à Toulouse

Dimi mon pote d'ED mais aussi bien plus, Céline et Romain et leur belle maison avec Jade, Seb, Mathilde, Alex, Juju ma coloc préférée

Aux toulousains :

David et Emi, le couple le plus généreux que je connaisse, une belle rencontre, je vous souhaite tout le bonheur possible, en attendant cette exceptionnelle journée où nous serons à vos côtés (on est invités ?)

Marie pour tes attentions malgré ton emploi du temps chargé et ces soirées dévergondées, où on découvre une autre Marie, Benoit le papa modèle, et votre Noémie toujours si souriante

Laeti et son grain de folie, et Guillaume, hâte de voir votre nouveau chez-vous

Olivier, ravie de t'avoir invité à notre première crémaillère sans te connaître et de t'avoir aujourd'hui comme ami

Marie et Matthieu, belle rencontre neuro-gastro au boulot comme ailleurs, bravo pour votre petit Paul

Matthieu le Corse et Mélissa, Thibaut et sa motivation inébranlable en soirée

A l'équipe du CHIVA

Babou et Cloclo pour votre bonne humeur et pour l'organisation sans faille de Claudie, ravie d'avoir trouvé meilleure que moi !!

Clément pour ses pas de danse inimitables après quelques verres et tes rhums arrangés qu'il me tarde de regoûter...

Mimi pour nos parties endiablées de Badminton et nos discussions quand il fait trop chaud ou trop froid...

Annaëlle, Matthieu pour tes attentions, Hugo et Julia

A François

J'ai évidemment gardé le meilleur pour la fin. Merci Chou pour ta présence et ton soutien tout au long de ces études. Merci d'être toujours à mes côtés, malgré mon caractère, aujourd'hui dans notre cocon toulousain. Hâte de voir notre famille s'agrandir...

TABLE DES MATIERES

1- INTRODUCTION	15
1.1 Epidémiologie	15
1.1.1 Sex ratio.....	15
1.1.2 Age de survenue	15
1.1.3 Topographie.....	15
1.1.4 Clinique	15
1.1.5 Facteurs pronostiques	16
1.2 Bilan d'imagerie	16
1.2.1 Radiographies	16
1.2.2 TDM	18
1.2.3 IRM	18
1.2.4 TEP-TDM.....	20
1.2.5 Scintigraphie osseuse	22
1.3 Biopsie	22
1.4 Anatomopathologie	23
1.4.1 Examen macroscopique.....	23
1.4.2 Examen microscopique	23
1.4.3 Immunohistochimie.....	24
1.4.4 Cytogénétique.....	24
1.4.5 Analyse de la pièce opératoire.....	25
1.5 Stratégies thérapeutiques	26
1.5.1 Chimiothérapie	27
1.5.2 Radiothérapie.....	29
1.5.3 Chirurgie.....	29
1.6 Objectifs de l'étude	32
2- MATERIEL ET METHODES	33
2.1 Matériel	33
2.1.1 Type d'étude.....	33
2.1.2 Population.....	33
2.2 Méthodes	33
2.2.1 Données cliniques.....	33
2.2.2 Modalités IRM	34
2.2.3 Lecture IRM	34
2.2.4 Lecture des radiographies postopératoires	36
2.2.5 Lecture anatomopathologique	36
2.2.6 Analyse statistique.....	40
3- RESULTATS	41
3.1 Caractéristiques de la population	41
3.2 Caractéristiques des tumeurs	44
3.3 Reproductibilité inter et intraobservateur	46
3.4 Evolution des marges tumorales sous chimiothérapie	46
3.5 Corrélation IRM et microscopie	48
3.5.1 IRM pré chimiothérapie	48
3.5.2 IRM post chimiothérapie.....	48
4- DISCUSSION	50
5- CONCLUSION	55
BIBLIOGRAPHIE	56
ANNEXES	60

LISTE DES ABREVIATIONS

CHU : centre hospitalier universitaire
TDM : tomodensitométrie
TEP : tomographie par émission de positons
IRM : imagerie par résonance magnétique
SE : spin echo
DP : densité de protons
FAT SAT : fat saturation (saturation de la graisse)
STIR : short time inversion recuperation
ADC : coefficient apparent de diffusion
BR : bon répondeur
MR : mauvais répondeur
CT : chimiothérapie
DC : décès
Rech. : rechute
Prog. : progression

1- INTRODUCTION

1.1 Epidémiologie

Le sarcome d'Ewing représente 6% de l'ensemble des tumeurs osseuses malignes tout âge confondu¹ et 3% des cancers pédiatriques².

Chez l'enfant, le sarcome d'Ewing représente 40% des tumeurs osseuses malignes, derrière l'ostéosarcome (50%). Avant 10 ans, le sarcome d'Ewing correspond à presque la moitié des cas, alors qu'au delà, l'ostéosarcome est la tumeur maligne primitive la plus souvent rencontrée. Les autres tumeurs malignes (lymphome primitif, chondrosarcome, fibrosarcome, hémangioendothéliome, adamantinome) sont exceptionnelles³. Les tumeurs osseuses secondaires sont très rares (métastases de neuroblastome, hémopathies).

1.1.1 Sexe ratio

Il existe une prépondérance masculine de 1,5 pour 1.

1.1.2 Age de survenue

Les sarcomes d'Ewing surviennent habituellement entre 5 et 25 ans, avec un pic de fréquence entre 10 et 15 ans et touchent exceptionnellement le nourrisson⁴. Elles sont très rares après la 3^e décennie⁵.

1.1.3 Topographie

Le sarcome d'Ewing concerne aussi bien les os longs que les os plats (bassin, côtes, crâne) et courts (vertèbres, mains et pieds). Les lésions des os longs prédominent aux membres inférieurs (60%)⁶.

Le point de départ est le plus souvent métaphysodiaphysaire (45-60%) malgré la description diaphysaire classique, avec une extension épiphysaire possible dans 10% des cas⁷.

1.1.4 Clinique

Les modes de découverte sont nombreux et variables, avec un délai diagnostique moyen de l'ordre de 7 mois. Le point d'appel le plus fréquent est la douleur (45% des cas⁸), peu spécifique, rapportée à un traumatisme dans 20% des cas. Une fracture pathologique peut être révélatrice dans de rares cas⁹.

Il peut également s'agir d'une tuméfaction d'apparition récente et d'évolution rapide.

Un tableau fébrile avec syndrome inflammatoire biologique (élévation de la vitesse de sédimentation et hyperleucocytose) peut orienter à tort vers une ostéomyélite, révélant souvent une maladie d'emblée métastatique.

Des signes de compression neurologiques, urinaires, pleuropulmonaires peuvent également être retrouvés selon la topographie de la tumeur.

1.1.5 Facteurs pronostiques

◆ La présence de métastases au diagnostic constitue le facteur pronostic péjoratif principal¹⁰⁻¹²: la fréquence des métastases au diagnostic est de l'ordre de 20 à 30%. Elles intéressent les poumons, l'os et la moelle osseuse^{13,14}. Les patients métastatiques ont un taux de survie à 5 ans compris entre 15 et 25%¹⁵, contre 70% à 5 ans dans les formes localisées¹⁶.

◆ Chez les patients opérables, c'est la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante qui est la mieux corrélée à la survie.

Dans les années 70, avant l'instauration de la chimiothérapie, la survie des patients à 5 ans était de moins de 25%¹⁷. Aujourd'hui, la survie à 10 ans est de plus de 60% avec les protocoles de chimiothérapie intensive¹².

◆ L'âge supérieur à 20 ans, le sexe masculin et la survenue chez un patient noir¹² sont des facteurs péjoratifs.

◆ Un volume tumoral supérieur à 200 ml¹⁸ ou une tumeur de plus de 10 cm de grand axe¹² sont également péjoratifs.

◆ La localisation axiale et notamment au bassin est également de mauvais pronostic, du fait d'une découverte plus tardive.

1.2 Bilan d'imagerie

L'imagerie occupe une place importante dans le diagnostic, le bilan d'extension et le suivi. L'imagerie sera décrite ici pour les os longs.

1.2.1 Radiographies

Les clichés radiographiques sont obligatoires, en première intention, souvent motivés par des signes cliniques. Les signes radiographiques sont variables¹⁹.

La lésion est le plus souvent métaphysodiaphysaire partant de la médullaire osseuse.

Il peut s'agir d'une plage d'ostéolyse perméative (type III de Lodwick), mitée (type II) ou d'une ostéolyse géographique à limites floues (type Ic)^{20 21}.

La lésion s'étend ensuite vers la corticale, qui peut apparaître détruite sur les radiographies. Une apposition périostée habituellement plurilamellaire (aspect en « pelure d'oignon ») peut être retrouvée, plus rarement spiculée, voire un éperon de Codman⁶.



Figure 1 : sarcomes d'Ewing de présentation radiographique différente chez trois patients, avec une ostéolyse perméative (a), une apposition périostée unilamellaire (b) et une ostéolyse avec éperon de Codman (c).

1.2.2 Tomodensitométrie (TDM)

Le scanner n'est pas indiqué dans tous les cas, mais peut avoir sa place comme complément pour préciser la sémiologie radiologique. Il précise:

- l'ostéolyse d'allure agressive ;
- la destruction corticale souvent étendue ;
- le type d'apposition périostée ;
- l'envahissement des parties molles, peu ou pas calcifié, asymétrique, homogène et isodense aux muscles, le plus souvent plus important que l'atteinte osseuse.

Un scanner thoracique sera systématiquement réalisé pour le bilan d'extension.

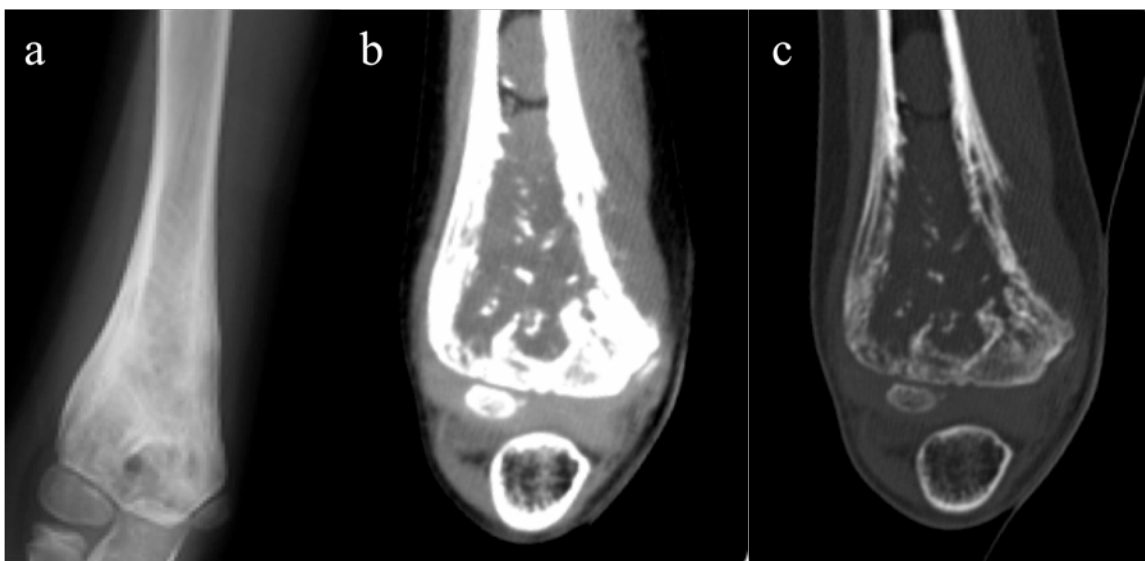


Figure 2 : sarcome d'Ewing chez un enfant de 8 ans, confrontation radiographie (a) et scanner (b,c) précisant l'ostéolyse, la réaction périostée et l'atteinte des parties molles.

1.2.3 Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est l'examen de référence pour le bilan d'extension locorégional^{22,23}. Elle est également recommandée pour suivre l'évolution sous chimiothérapie²⁴.

Sur le plan technique : le protocole IRM doit couvrir la totalité de la pièce osseuse ainsi que les articulations sus et sous jacentes^{18,22}, objectivant la tumeur dans son grand axe et dans au moins 2 plans orthogonaux avec les séquences suivantes²⁵ :

- séquence pondérée T1 spin-écho (SE) ou fast-spin écho (FSE) dans le plan coronal ou sagittal²⁶ ;
- séquence axiale T2 SE ou FSE ;

- séquences pondérées T2 FAT SAT (saturation de la graisse) ou STIR (Short Inversion Time Imaging) dans le plan coronal et sagittal ;
- séquences T1 FAT SAT après injection de gadolinium dans au moins 2 plans orthogonaux ;
- séquences de diffusion non obligatoires mais recommandées dans les différents protocoles, pouvant être utile lors de la surveillance sous chimiothérapie, ce qui a été étudié notamment pour les ostéosarcomes^{27 28}.

La tumeur a une sémiologie IRM peu spécifique, habituellement homogène en hyposignal T1 et en hypersignal T2. Elle peut être hétérogène en cas de portions hémorragiques ou nécrotiques⁹.

Un œdème périlésionnel est également observé, plus marqué et probablement surestimé sur la séquence STIR^{22,29}. Cet œdème est peu spécifique et rend difficile la délimitation exacte de la tumeur. L'utilisation de séquences avec saturation de la graisse permet de mieux déterminer l'extension de l'œdème. Par précaution, cette zone oedémateuse doit être prise en compte dans la planification chirurgicale.

Le rehaussement est hétérogène, diffus ou périphérique, intéressant la portion tissulaire. Les portions nécrotiques sont en général moins importantes que dans l'ostéosarcome.

Une acquisition dynamique peut être proposée : un rehaussement précoce montrant les zones tumorales viables, notamment sous chimiothérapie^{30 31}. Son utilisation reste cependant limitée du fait d'un post traitement long, utilisant des modèles mathématiques variés^{24 32}.

Le compte rendu devra systématiquement préciser :

- le volume tumoral : mensurations de la tumeur dans les 3 axes avec si possible calcul d'un volume ($L \times l \times e \times F$, avec $F=0,52$ dans le cas des tumeurs sphériques et $0,785$ dans les tumeurs cylindriques)³³ ;
- l'analyse morphologique de la tumeur ;
- l'extension osseuse : on mesure la distance entre le pôle tumoral le plus proche et la physe adjacente, ainsi que l'interligne articulaire correspondant²⁵. Ainsi, deux distances sont mesurées au pôle tumoral supérieur et deux au pôle tumoral inférieur. La séquence T1 semble plus précise que la séquence STIR pour l'extension médullaire³⁴. La sensibilité de l'IRM pour le diagnostic de l'extension épiphysaire est proche de 100%²⁶ ;

- la présence de skip métastases, situées sur le même os que la tumeur mais séparées par de l'os sain³⁵. Leur incidence est basse, de l'ordre de 4%³⁶ ;
- l'extension aux parties molles, l'atteinte articulaire, musculaire, des structures vasculonerveuses sont mieux visualisées sur la séquence T1 FAT SAT injectée³⁷ ;
- le retentissement sur les organes de voisinage.

L'IRM initiale est réalisée avant la biopsie, afin de guider le trajet³⁸ et pour s'affranchir des anomalies de signal liées à l'abord chirurgical gênant l'interprétation. Celle-ci doit être réalisée dans les 15 jours précédant le début de la chimiothérapie et servira de référence pour la surveillance de l'évolution sous traitement¹⁹.

Une seconde IRM sera réalisée à mi-parcours de la chimiothérapie, avec un protocole identique au protocole initial, afin d'évaluer le volume tumoral, la nécrose tumorale, l'œdème périlésionnel et de dépister précocement les mauvais répondeurs. La séquence de diffusion permet de calculer le coefficient apparent de diffusion (ADC). L'absence d'augmentation du coefficient ADC serait en faveur d'une mauvaise réponse au traitement²⁸ mais cette technique est davantage reconnue pour l'ostéosarcome²⁷.

Une troisième IRM sera réalisée en préopératoire immédiat afin de planifier le geste chirurgical.

L'IRM corps entier permet de détecter des localisations à distance au sein de la médullaire osseuse avec une bonne résolution anatomique³⁹. On réalise des coupes coronales T1 et STIR sur l'ensemble du corps par paliers, puis des séquences sagittales STIR et éventuellement T1 sur l'ensemble du rachis. Celle-ci n'est pas formellement recommandée car elle présente une sensibilité moindre (82%) que la tomographie par émission de positons (TEP)(90%) chez l'enfant³⁸. Du fait de sa sensibilité de 96% lorsqu'elle est combinée avec la TEP TDM chez l'enfant, elle est cependant systématiquement réalisée en pédiatrie au CHU de Toulouse.

1.2.4 TEP-scanner

Le traceur utilisé est un analogue du glucose marqué au fluor 18. Le TEP scanner, couplé à un scanner de repérage anatomique, est recommandé pour le bilan d'extension du sarcome d'Ewing à la recherche de métastases osseuses ou pulmonaires⁴⁰. Elle est également utile pour la détection de récurrence notamment osseuse.

Le niveau de captation de FDG dans les cellules est mesuré par la SUV (standardized uptake value). Celle-ci est liée au grade tumoral, évaluée à 5,3 en l'absence de métastases, jusqu'à 11,3 lors de métastases au diagnostic⁴¹.

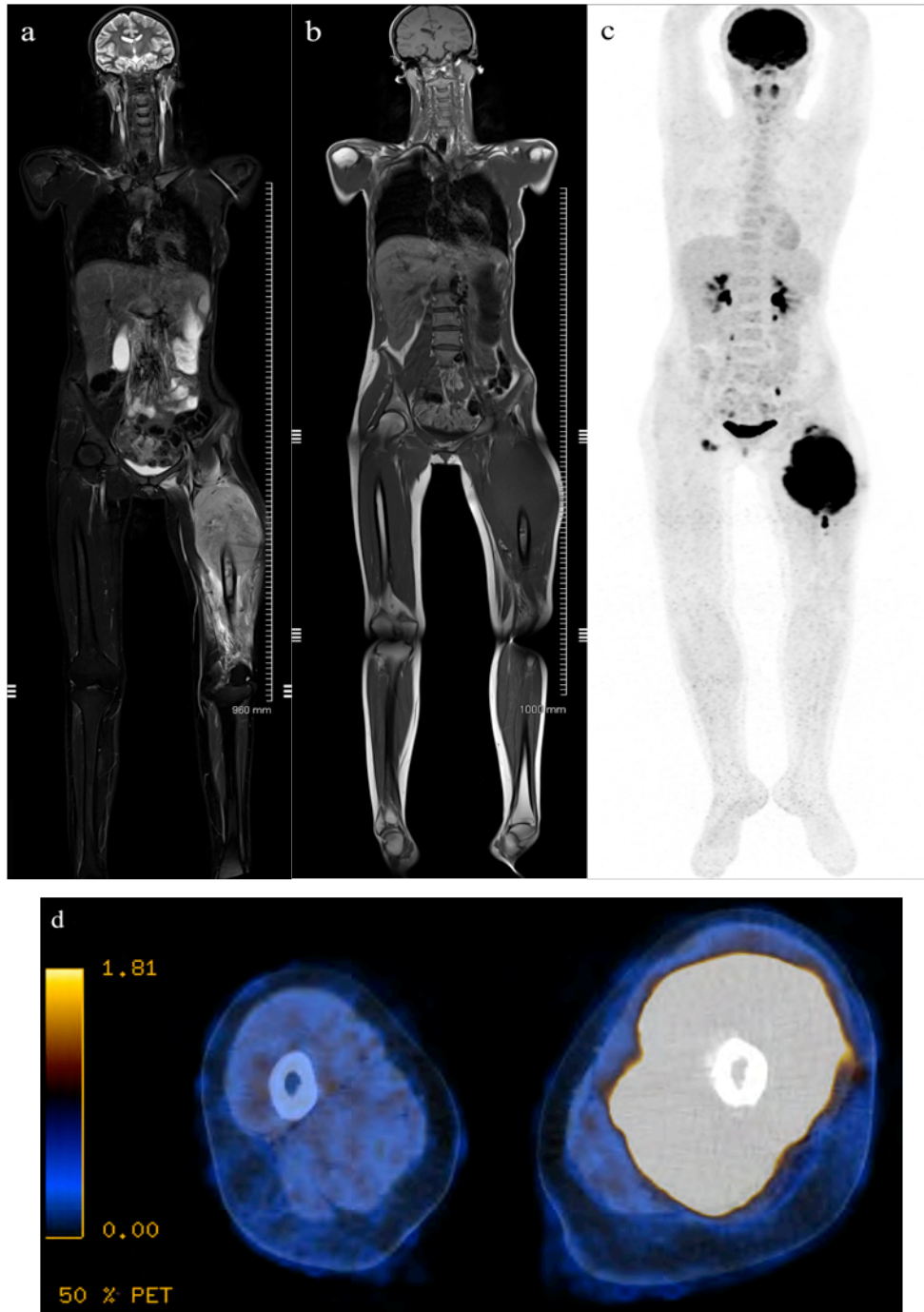


Figure 3 : IRM corps entier, reconstructions en coupes coronales STIR (a) et T1 (b), puis TEP scanner (c,d) chez une patiente de 23 ans présentant une tumeur localisée du fémur gauche.

1.2.5 Scintigraphie osseuse au Technetium 99

Sa place est relative dans le bilan initial, montrant une hyperfixation intense aspécifique. Elle présente une sensibilité moindre que la TEP⁴² pour la détection de localisations osseuses secondaires²⁴.



Figure 4 : scintigraphie osseuse chez un enfant avec une tumeur d'Ewing de l'humérus droit, montrant des localisations osseuses secondaires en T11 et L4.

1.3 Biopsie

La certitude diagnostique est obtenue par la biopsie, réalisée par l'équipe qui prendra en charge le patient pour la résection carcinologique⁴³. Celle-ci est réalisée le plus rapidement possible car il s'agit d'une urgence thérapeutique, après un bilan d'extension complet en imagerie.

La décision de biopsie est prise lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire comprenant radiologues, oncologues, chirurgiens orthopédistes, anatomopathologistes et radiothérapeutes.

La biopsie est le plus souvent réalisée par voie chirurgicale, afin de prélever un matériel de volume suffisamment important. La voie d'abord doit être la plus courte possible, du fait du risque de dissémination⁴⁴ et longitudinale, parallèle au grand axe du membre.

En général, six prélèvements au minimum sont réalisés et conditionnés dans du formol, du sérum physiologique et en flacon de RNA later pour étude cytogénétique.

Dans certaines localisations d'abord chirurgical difficile, comme le rachis, une biopsie par voie radiologique pourra être proposée, avec un marquage du trajet à l'encre de Chine, qui sera retiré lors de la résection carcinologique. En revanche, les prélèvements sont de plus petit volume et le risque de biopsie blanche plus important.

1.4 Anatomopathologie

La classification OMS 2013 définit le sarcome d'Ewing comme sarcome à cellules rondes de différenciation neuroectodermique, pouvant intéresser l'os, le plus souvent mais également les tissus mous. Nous nous intéresserons ici aux formes osseuses uniquement. Le sarcome d'Ewing appartient aux tumeurs de la famille d'Ewing partageant une même anomalie génétique⁴⁵.

Il existe un continuum entre les différentes entités : sarcomes d'Ewing, tumeur neuroectodermique primitive, neuroépithéliome, tumeur d'Askin ayant des degrés variables de différenciation⁴⁶. Le sarcome d'Ewing est la tumeur la plus indifférenciée.

Les tumeurs de la famille d'Ewing seraient développées à partir de cellules souches mésenchymateuses⁴⁷. Le terme de sarcome n'est pas tout à fait approprié mais a été conservé.

1.4.1 Examen macroscopique

La tumeur est d'aspect grisâtre, hémorragique, parfois il existe une composante nécrotique, voire puriforme, pouvant faire discuter le diagnostic d'ostéomyélite. Le point de départ est intramédullaire, puis la tumeur franchit la corticale pour atteindre les parties molles.

1.4.2 Examen microscopique

La tumeur est très cellulaire, comprenant peu ou pas de stroma intercellulaire et des septas fibrovasculaires fins. Les cellules sont rondes, de petites taille, monomorphes, avec un noyau dense, rond ou ovoïde⁴⁸, hyperchromatique et un cytoplasme peu abondant⁴⁶. La présence de ces petites cellules rondes pose le problème de diagnostic différentiel avec les autres tumeurs à petites cellules rondes (neuroblastome, lymphome ou ostéosarcome à petites cellules).

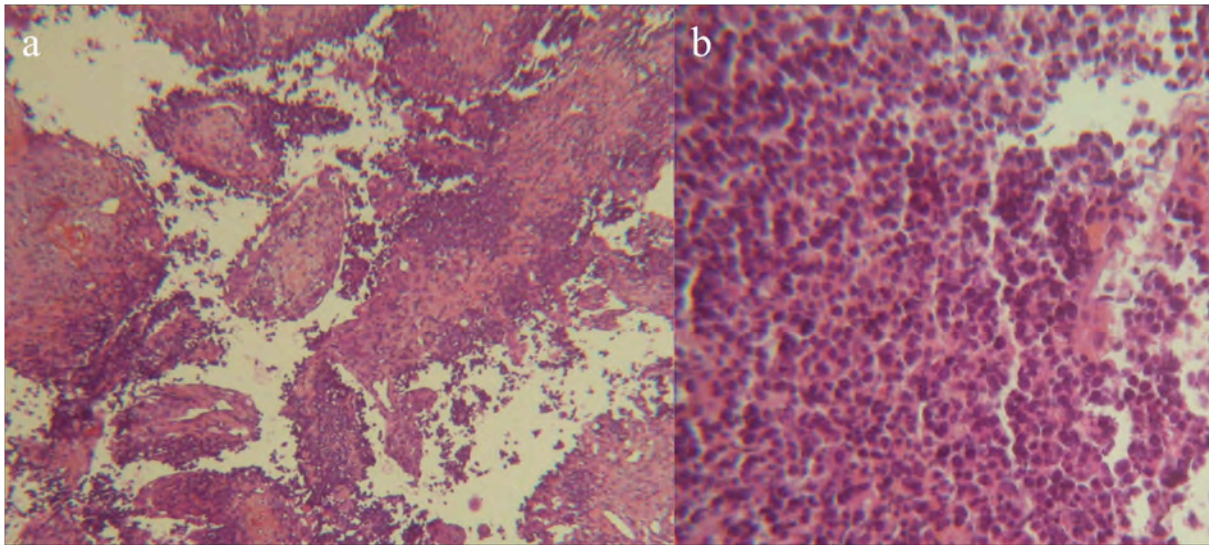


Figure 5: prolifération tumorale riche en cellules rondes (HEx100 (a) et HE x200(b)).

1.4.3 Immunohistochimie

Il existe un marquage positif à la glycoprotéine CD99 (codée par le gène MIC2) surexprimée par les cellules de la famille des tumeurs d'Ewing⁴⁹.

L'anti MIC2 membranaire est présent dans 90% des cas.

Le rôle principal de l'immunohistochimie est d'écarter les autres diagnostics différentiels par la recherche de marqueurs tissulaires : par exemple CD45 et marqueurs T et B pour les lymphomes, desmine pour les rhabdomyosarcomes ou marqueurs nerveux et NB84 pour le neuroblastome.

1.4.4 Cytogénétique

La biologie moléculaire prend une place prépondérante dans le diagnostic, mettant en évidence une translocation spécifique des bras longs des chromosomes 11 et 22 $t(11;22)(q24;q12)$, présente dans 90% des cas^{7,50} donnant un transcrite de fusion EWS-FLI1⁵¹. Le diagnostic est fait sur l'analyse des bandes chromosomiques par hybridation in situ par fluorescence (FISH) ou par RT PCR.

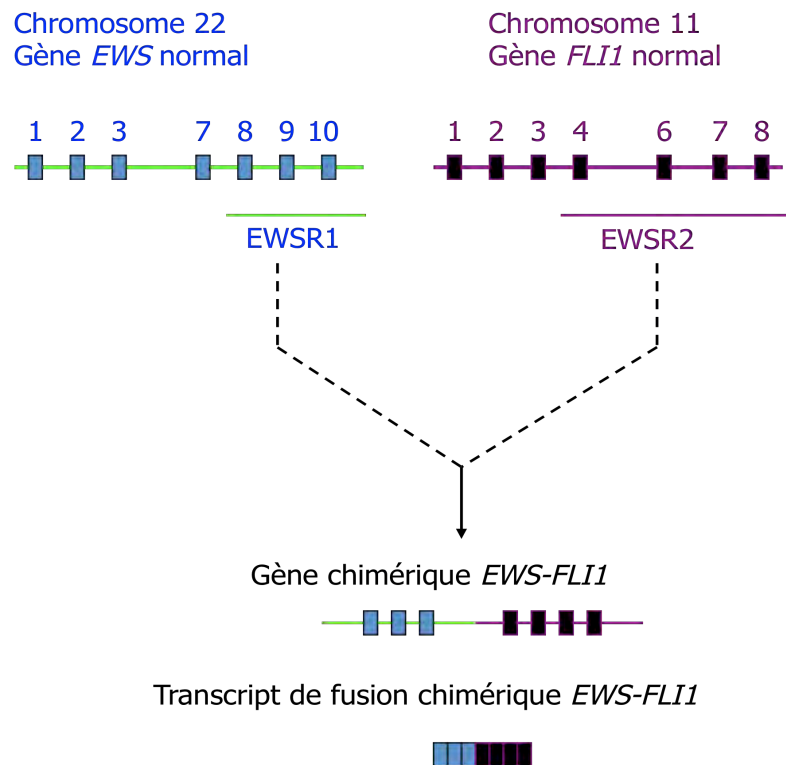


Figure 6 : schéma de formation du transcript de fusion *EWS-FLI1*

Une autre translocation t(21 ;22) peut être retrouvée dans 5 à 10% des cas, aboutissant à un transcript de fusion *EWS-ERG*⁵².

Dans de rares cas, d'autres translocations peuvent être possibles (t(7 ;22), t(17 ;22)...), entraînant la production de protéines agissant sur les gènes suppresseurs de tumeurs.

1.4.5 Analyse de la pièce opératoire

Concernant l'analyse macroscopique, le point de départ est le plus souvent intra-osseux médullaire, l'extension tumorale se fait ensuite à travers la corticale, puis dans les parties molles. Ses contours sont souvent bien limités. L'atteinte des parties molles est fréquemment circonscrite volumineuse, plus importante que la composante osseuse et non calcifiée. On peut retrouver en son sein une composante nécrotique ou hémorragique, ainsi que les remaniements iatrogènes liés au traitement par chimiothérapie.



Figure 7: sarcome d'Ewing métaphysoépiphysaire de l'extrémité inférieure de l'humérus chez un garçon de 9 ans. L'examen macroscopique montre des remaniements mucoïdes, blanchâtres et hémorragiques.

L'anatomopathologiste détaillera également la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante selon la classification de Huvos et Rosen⁵³, en fonction du pourcentage de cellules tumorales viables :

Patient Mauvais Répondeur (MR) :

Grade 1 : peu ou pas de nécrose

Grade 2 : foyers tumoraux histologiquement viables > 10 % masse tumorale

Patient Bon Répondeur (BR) :

Grade 3 : foyers épars de cellules tumorales viables < 10% masse tumorale

Grade 4 : pas de cellules tumorales viables

1.5 Stratégies thérapeutiques

Le traitement actuel des tumeurs osseuses malignes se conçoit bien évidemment dans une prise en charge globale et multidisciplinaire dans un centre référent. Les modalités de traitement sont standardisées et font appel à des protocoles de traitements nationaux voire européens, afin d'uniformiser les pratiques. Au CHU de Toulouse, chaque dossier pédiatrique

de tumeur osseuse maligne est soumis à un avis multidisciplinaire lors d'une réunion mensuelle télétransmise avec les CHU de Limoges et de Bordeaux.

Chez l'adulte, une réunion multidisciplinaire hebdomadaire est également réalisée afin de discuter de la prise en charge des tumeurs osseuses.

Le traitement proposé est celui qui a été élaboré à l'échelon européen (protocole EURO EWING 99) consistant en une chimiothérapie préopératoire, puis une résection tumorale et une chimiothérapie adjuvante variable selon le pourcentage de cellules résiduelles sur la pièce de résection³³.

1.5.1 Chimiothérapie

L'objectif de la chimiothérapie néoadjuvante est d'éradiquer précocement les micrométastases et de réduire le volume tumoral afin de faciliter la chirurgie conservatrice.

En cas de tumeur localisée :

- on réalisera une polychimiothérapie séquentielle intensive comportant 6 cures de VIDE (Vincristine-Ifosfamide-Doxorubicine-Etoposide) à 3 semaines d'intervalles ;
- chirurgie de résection tumorale 3 semaines après la 6^e cure ;
- après la chirurgie, le traitement post-opératoire dépendra de la réponse histologique.

Le patient est randomisé dès la réponse histologique connue :

→ En cas de Bon Répondeur (BR) selon la classification de Huvos et Rosen⁵³, une chimiothérapie conventionnelle sera poursuivie par VAI (Vincristine-Actinomycine-Ifosfamide) ou VAC (Vincristine-Actinomycine-Cyclophosphamide) réalisée toutes les 3 semaines, jusqu'à 8 cures sont possibles.

→ En cas de Mauvais Répondeur (MR), une irradiation ainsi qu'une chimiothérapie seront réalisées : le patient recevra soit une chimiothérapie conventionnelle par VAI, soit une chimiothérapie à haute dose par Busulfan-Melphalan.

Ces modalités thérapeutiques permettent d'obtenir une rémission complète et son maintien 5 ans après le diagnostic dans plus de 70% des cas.

Protocole Euro Ewing 99
Formes localisées

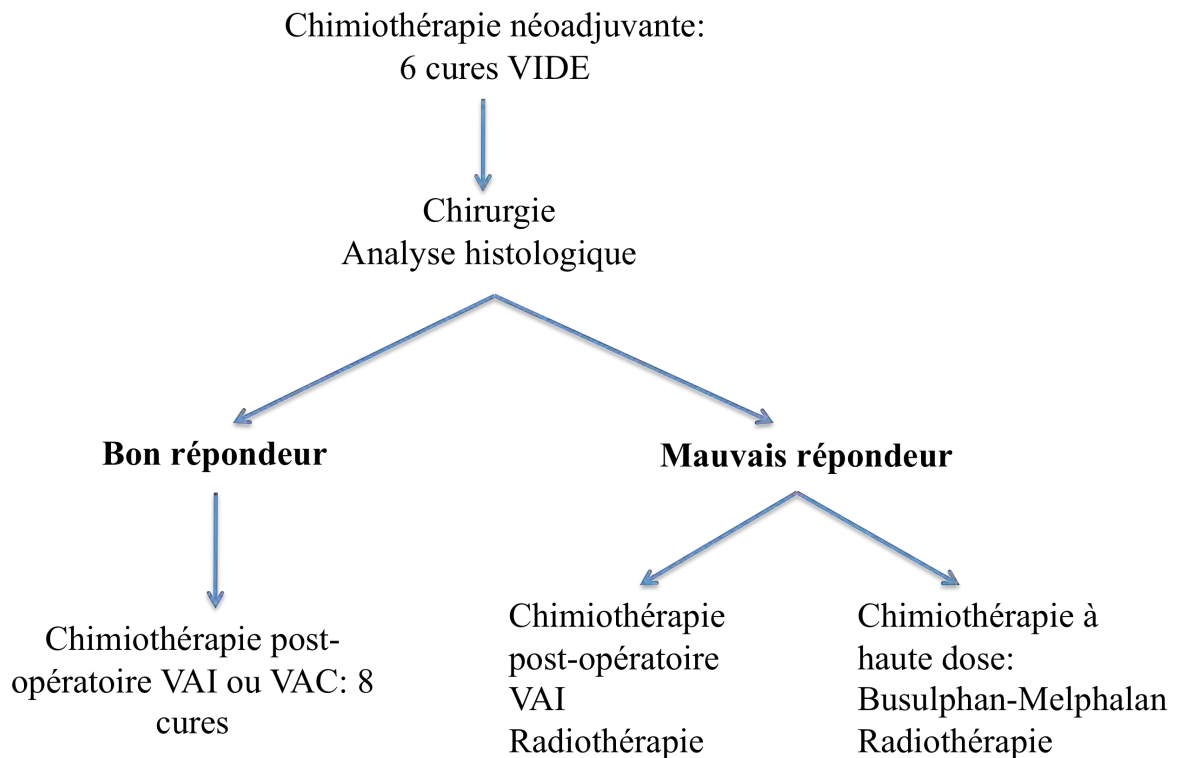


Figure 8 : schéma de traitement des formes localisées

En cas de forme métastatique pulmonaire :

- chimiothérapie préopératoire par 6 cures de VIDE toutes les 3 semaines ;
- évaluation pendant cette chimiothérapie par IRM locorégionale et scanner thoracique de la bonne évolution de la maladie après 2, 4 et 6 cures ;
- chirurgie de la tumeur primitive et d'éventuels nodules pulmonaires résiduels avec étude de la réponse à la chimiothérapie et randomisation ;
- soit radiothérapie pulmonaire et de la tumeur primitive associé à une chimiothérapie conventionnelle pendant 6 mois, soit chimiothérapie à haute dose associant Busulphan-Melphalan avec support de cellules souches hématopoïétiques (traitement randomisé).

De nouvelles thérapies ciblées prometteuses sont également à l'étude, telles que des thérapies géniques visant directement le transcrite de fusion t(11 ;22), mais nécessitent encore des essais cliniques avant d'être validées¹⁴.

1.5.2 Radiothérapie

Les tumeurs d'Ewing sont connues pour leur radiosensibilité, à l'inverse des ostéosarcomes. La radiothérapie peut être délivrée en pré ou postopératoire selon les indications. Cependant l'irradiation curative d'une tumeur requiert des doses élevées et pose le problème des effets indésirables chez l'enfant.

La radiothérapie de la tumeur osseuse est planifiée dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale et doit être discutée avec l'ensemble des spécialistes.

1.5.3. Chirurgie⁵⁴

Les techniques chirurgicales diffèrent en fonction de l'âge et en fonction du potentiel de croissance résiduelle. Ce potentiel de croissance varie en fonction de la topographie du cartilage de croissance concerné. Les sarcomes d'Ewing des os longs intéressent le plus souvent ces zones fertiles, les plus fertiles se situant près du genou et loin du coude. Nous détaillerons ici davantage les techniques pédiatriques.

Le radiologue et chirurgien effectuent en collaboration la planification préopératoire à l'aide de l'IRM. Deux impératifs sont alors pris en compte, d'une part l'impératif carcinologique de la chirurgie et d'autre part le pronostic fonctionnel et articulaire.

La résection carcinologique est réalisée en bloc, afin d'emporter toute la tumeur (qui ne doit pas être visible par le chirurgien) et le trajet de biopsie, en passant en tissu sain, avec une marge de sécurité suffisante (10 mm par rapport à l'IRM⁵⁴ ou 5 cm si exérèse curative large⁵⁵). La technique de résection varie selon la localisation. Si la tumeur est métaphysaire mais respecte la physe, l'épiphyse sera alors conservée⁵⁶.

L'information du patient et de sa famille est primordiale, afin d'expliquer les limites de la résection tumorale notamment si un sacrifice nerveux ou une amputation sont envisagés, ainsi que les conséquences sur la croissance en fonction du type de reconstruction.

La reconstruction peut s'envisager selon plusieurs techniques, en prenant en compte le pronostic fonctionnel à long terme et le risque d'inégalité de longueur de membre, d'autant plus que l'enfant est jeune et la tumeur proche d'une zone de croissance et d'une articulation. On privilégie dans la mesure du possible une conservation articulaire et du cartilage de croissance chez l'enfant.

On propose soit une reconstruction biologique par greffe osseuse, soit non biologique par prothèse, soit mixte, en fonction de la localisation de la zone tumorale réséquée :

- pour les résections diaphysaires ou métaphysaires, on proposera une greffe osseuse de type fibula vascularisée, pouvant être associé à une allogreffe ou à une technique de la membrane induite.
- pour les résections articulaires ou arthrectomies complètes, on utilisera le plus souvent une prothèse de reconstruction ou une allogreffe ou l'association des deux avec transfert épiphysaire.

L'amputation sera réalisée lorsque le pronostic fonctionnel est médiocre, en préparant le membre à l'appareillage, en collaboration avec l'équipe de rééducation.

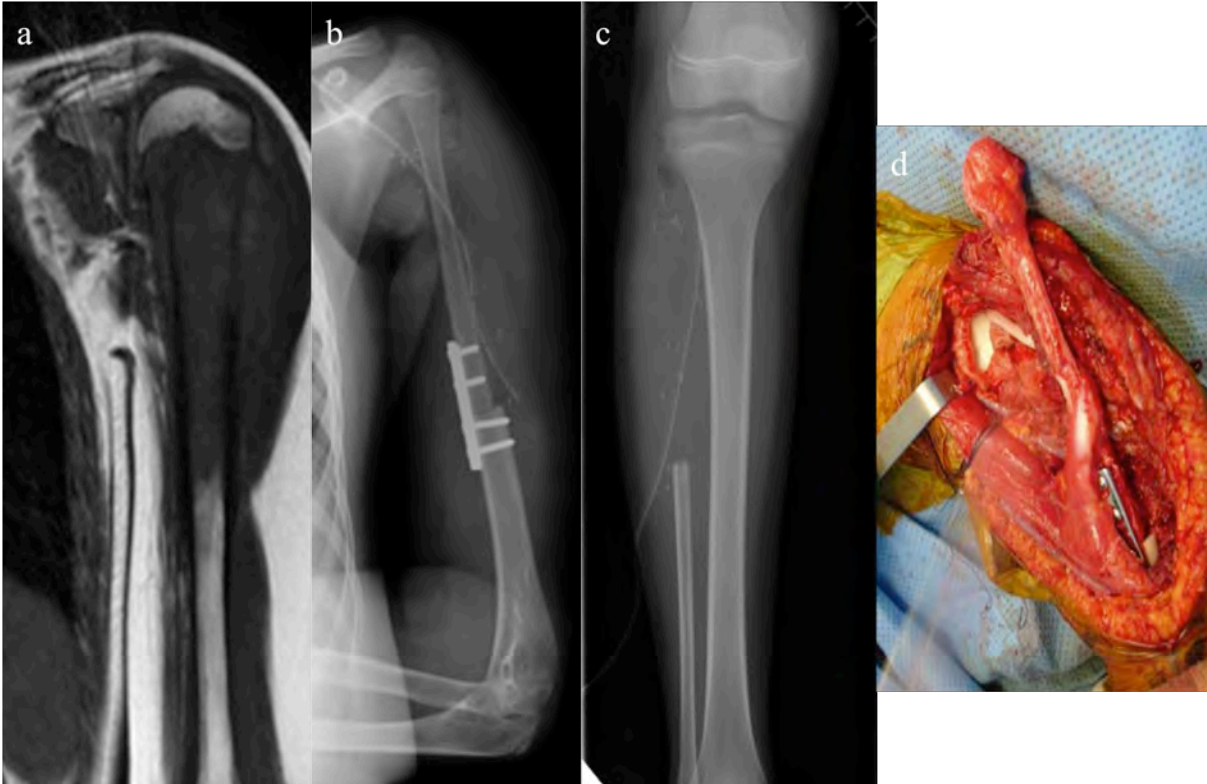


Figure 9 : sarcome d'Ewing de l'humérus gauche, reconstruit par fibula vascularisée : IRM préopératoire (a), radiographies post-opératoires (b,c), aspect peropératoire (d).

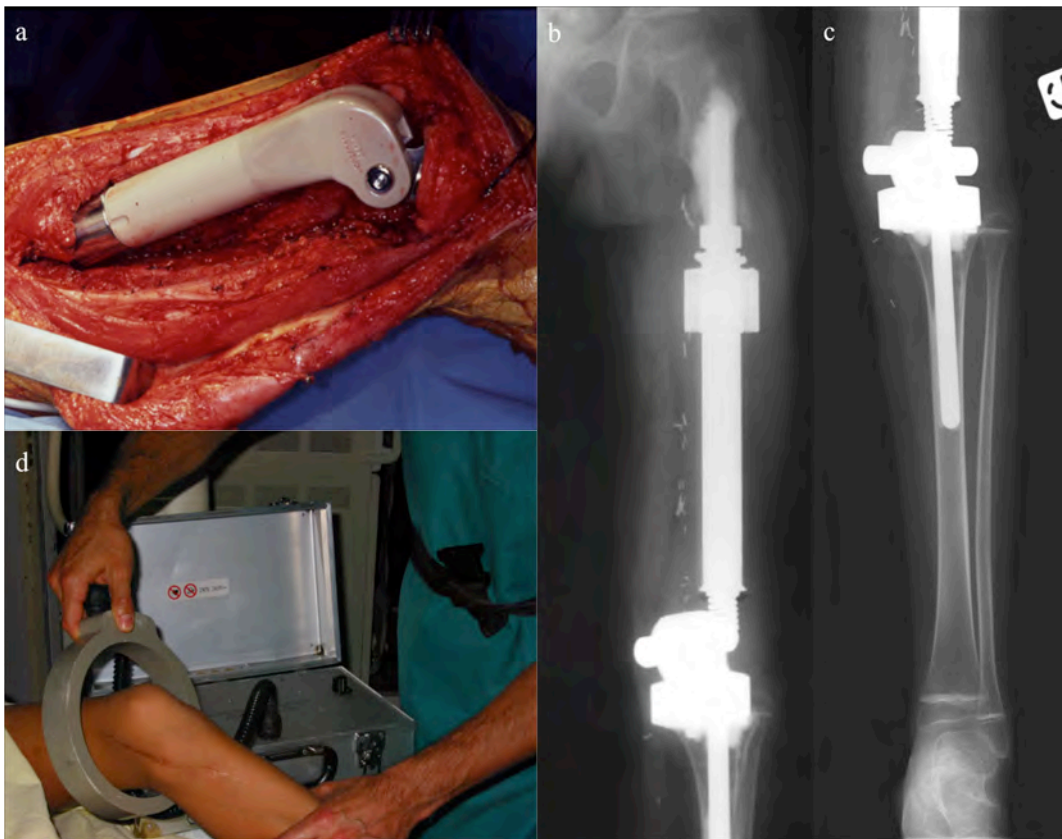


Figure 10 : prothèse de croissance sur le genou : aspect peropératoire (a), radiographies postopératoires (b,c), extension par un champ magnétique (d).

1.5 Objectifs de l'étude

Selon les équipes de chirurgie orthopédique, la planification préopératoire se base sur l'IRM initiale¹⁸, en prenant en compte à la fois l'efficacité de la résection sur le plan carcinologique, mais également le pronostic fonctionnel avec le retentissement articulaire et sur la croissance. S'il existe une modification des limites tumorales entre les deux IRM et que les marges en IRM sont corrélées aux marges anatomopathologiques, cela permettrait de valider une planification chirurgicale sur l'IRM préopératoire avec la possibilité d'une exérèse plus conservatrice.

L'objectif de cette étude était double :

- évaluer l'évolution des marges tumorales osseuses entre l'IRM initiale avant instauration de la chimiothérapie et l'IRM préopératoire après chimiothérapie néoadjuvante ;
- confronter ces données avec le gold standard correspondant aux marges mesurées en anatomopathologie microscopique.

2- MATERIEL ET METHODES

2.1 Matériel

2.1.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, référent pour les tumeurs d'Ewing de la région Midi-Pyrénées pour l'adulte et de l'interrégion avec Limoges et Bordeaux pour l'enfant.

2.1.2 Population :

Nous avons inclus tous les patients, enfants et adultes, pris en charge pour un sarcome d'Ewing entre mars 2005 et juin 2015.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- topographie : os long ;
- chirurgie réalisée au CHU de Toulouse par les chirurgiens orthopédistes pédiatriques et adultes référents pour les tumeurs osseuses (Professeur Jérôme Sales De Gauzy et Professeur Paul Bonneville) ;
- imagerie : les patients devaient avoir eu au moins 2 IRM : une IRM initiale réalisée avant la biopsie et avant instauration de la chimiothérapie et une IRM réalisée en préopératoire (maximum 2 mois avant la chirurgie) ;
- anatomopathologie : étude de la pièce opératoire par le même médecin anatomopathologiste référent pour l'étude des tumeurs osseuses (Professeur Anne Brouchet).

Les critères d'exclusion étaient les suivants:

- autre topographie : os plat (notamment bassin), os court ;
- bilan d'imagerie incomplet, de qualité insuffisante ou présence d'artéfact rendant impossible l'analyse des marges tumorales ;
- patient non opéré au CHU de Toulouse.

2.2 Méthodes

2.2.1 Données cliniques

Pour chaque patient on été répertoriés :

- l'âge au diagnostic ;

- l'os porteur et la topographie de la tumeur sur l'os porteur (diaphyse/métaphyse/épiphyse) ;
- l'extension au diagnostic : tumeur localisée ou présence de métastases pulmonaires, osseuses ou hépatiques ;
- l'évolution après traitement : rémission complète, progression, rechute locale ou à distance ou décès.

2.2.2 Modalités IRM

Comme il s'agit d'une étude rétrospective, les IRM au diagnostic pouvaient avoir été réalisées en dehors du CHU. Les IRM ont donc été effectuées sur plusieurs machines de constructeurs différents. Toutefois l'ensemble des examens ont été réalisés sur une IRM 1,5T.

De même, les protocoles étaient différents, qu'il s'agisse des plans ou des séquences. La plupart des examens comportaient au moins:

- une séquence T1 dans le plan coronal ou sagittal ;
- une séquence T2 ou DP FAT SAT ou T2 FAT SAT ou séquence STIR ;
- une séquence T1 FAT SAT avec injection de gadolinium dans 2 plans orthogonaux.

Pour l'analyse nous avons regroupé les séquences T2 FAT SAT et STIR et exclu les séquences T2.

2.2.3 Lecture IRM

Pour chaque examen, une première lecture était réalisée de façon indépendante par un radiologue junior et un radiologue senior spécialisé en imagerie pédiatrique, en aveugle des données de l'examen anatomopathologique, afin d'évaluer la variabilité interobservateur.

Le radiologue junior a également effectué une seconde lecture des examens après plusieurs mois, afin d'étudier la variabilité intraobservateur pour l'analyse des marges tumorales.

Lors de la première lecture, une grille de lecture exhaustive était remplie pour chaque patient (cf. annexe I), recueillant à la fois les données principales mais également des données accessoires notamment sur l'étude morphologique.

Etude Morphologique :

- Etude de la **topographie de la tumeur sur l'os**, ainsi que de l'envahissement de la physe chez les enfants

- Calcul du **Volume tumoral** : sur la séquence injectée (extrapolation du volume à celui d'une ellipse par la mesure des 3 axes selon la formule de calcul $L \times l \times e \times 0,52^{45}$), ainsi que l'atteinte intra osseuse (estimée à partir du volume d'un cylindre = $\Pi \times \text{rayon}^2 \times \text{hauteur}$) pour en déduire le volume dans les parties molles

- L'importance **de la nécrose intratumorale**, estimée visuellement (grade 1 <25%, 25% < grade 2 <50%, 50% < grade 3 <75%, grade 4 >75%)

Mesure des marges :

Elle a été réalisée sur les trois séquences (T1, T2 FAT SAT ou STIR, T1 FAT SAT avec gadolinium) si possible en coronal, avec reconstruction MPR oblique afin d'être dans le plan du grand axe de l'os concerné. Les mesures étaient effectuées en millimètres.

- AO : distance pôle supérieur de la tumeur - interligne articulaire proximal

- BO : distance pôle inférieur de la tumeur - interligne distal

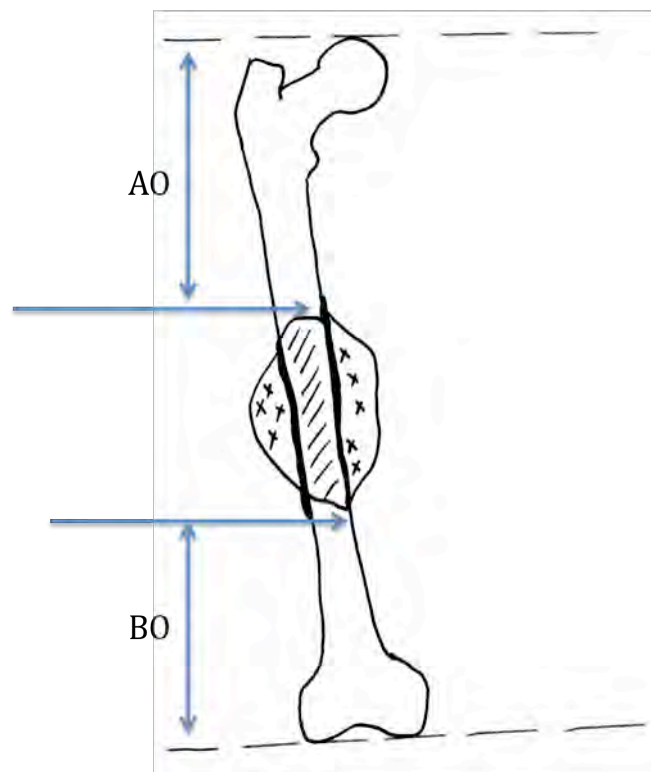


Figure 11 : schéma explicatif des mesures des marges tumorales réalisées en IRM

Ces mesures étaient réalisées sur l'IRM initiale (AO1 et BO1), puis sur l'IRM préopératoire (AO2 et BO2).

Lorsque l'os concerné n'était pas couvert en totalité ne permettant pas de voir les deux interlignes articulaires, la longueur totale de l'os était mesurée sur un autre examen (scanner ou radiographie) réalisé durant la même période, ce qui permettait de calculer la longueur de segment osseux manquant sur l'IRM.

Les repères aux interlignes avaient été précédemment établis pour chaque os par le chirurgien (cf .annexe II).

2.2.4 Lecture des radiographies post opératoires

De manière concomitante à la relecture des IRM, le radiologue junior a relu l'ensemble des radiographies post opératoires afin de mesurer les segments osseux restants au niveau proximal et distal après résection chirurgicale (notés E et F). Ces mesures seraient ajoutées à la mesure de la marge microscopique pour comparer marges en microscopie et marges en IRM.

2.2.5 Lecture anatomopathologique

Chaque compte rendu anatomopathologique a été relu, ainsi que les pièces osseuses étalées sur lames par le même anatomopathologiste référent en tumeur osseuse (Professeur Anne Brouchet) en aveugle des données IRM.

Ainsi les caractéristiques histologiques des tumeurs ont été recueillies:

- **Aspect macroscopique** : nécrose, hémorragie, œdème
- **Réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante** : le patient était classé en bon ou mauvais répondeur d'après la classification de Huvos et Rosen, selon le pourcentage de cellules tumorales viables
- **Qualité de la résection chirurgicale**, à la fois en intra-osseux et dans les parties molles
- R2 : résection intralésionnelle macroscopique
- R1 : microscopiquement incomplète
 - R1a: résection dans une zone cicatricielle = fibrose ou œdème et/ou macrophages spumeux/inflammation
 - R1b: résection à moins de 2 mm de la tumeur sans barrière anatomique naturelle
 - R1c: résection intralésionnelle microscopique ou dans des territoires de nécrose de coagulation

• R0 : résection à plus de 2 mm de la tumeur ou à moins de 2 mm avec barrière anatomique naturelle

• Définition des **marges microscopiques**

- par rapport aux cellules nécrosées (cicatrice, œdème résiduel)
- par rapport aux cellules tumorales résiduelles, si celles-ci étaient présentes

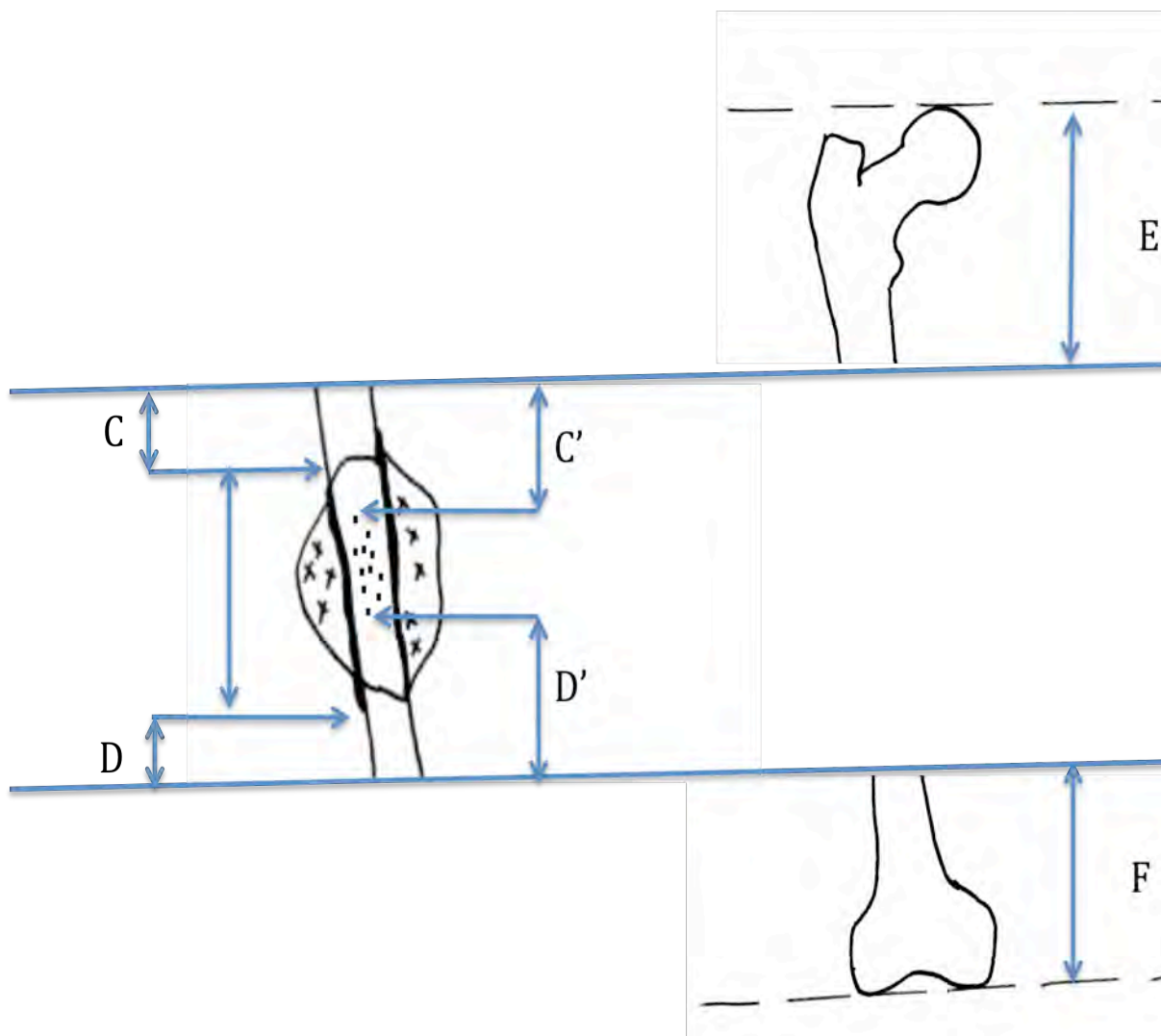


Figure 12 : schéma des mesures microscopiques

C : distance entre coupe osseuse proximale et cellules nécrotiques (cicatrice, œdème)

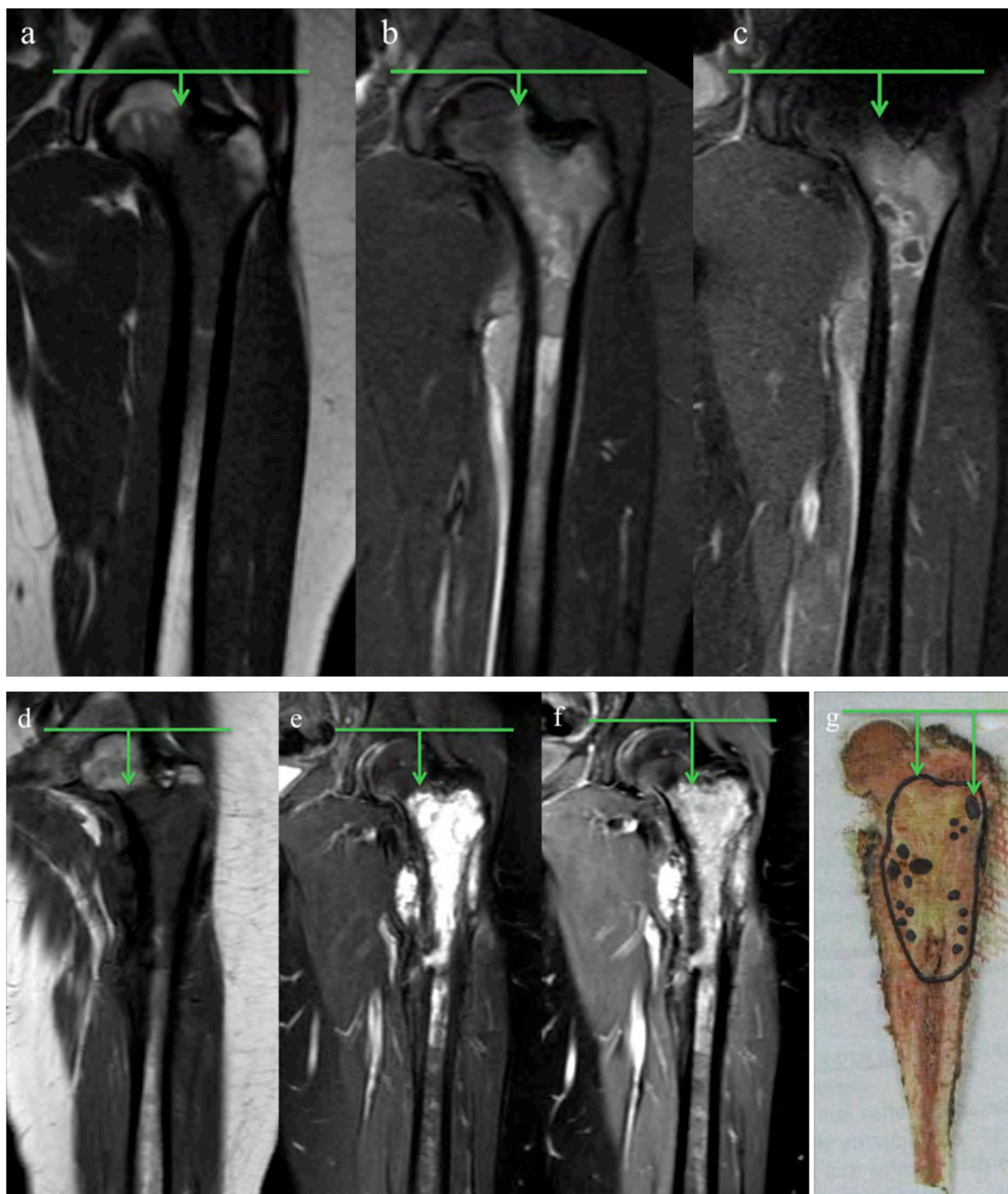
C' : distance entre coupe osseuse proximale et cellules tumorales viables

D : distance entre coupe osseuse distale et cellules nécrotiques (cicatrice, œdème)

D' : distance entre coupe osseuse distale et cellules tumorales viables

A ces mesures (C, C', D et D') étaient donc ajoutées les mesures des segments osseux restants proximaux et distaux (E et F) afin d'estimer la distance de la limite tumorale aux interlignes articulaires proximal et distal et de les comparer aux mesures réalisées en IRM (AO et BO).

La relecture de l'ensemble des pièces a permis de standardiser les mesures des marges et de mettre au point un compte-rendu standardisé (cf. annexe III), utilisé aujourd'hui pour toutes les tumeurs osseuses malignes opérées au CHU de Toulouse.



*Figure 13 : Jeune fille de 14 ans, tumeur métaphysodiaphysaire proximale du fémur
IRM pré chimiothérapie : méthode de mesure de AO1 sur la séquence T1 (a), STIR (b) et
séquence injectée (c).*

*IRM post chimiothérapie : méthode de mesure de AO2 sur la séquence T1 (d), STIR (e) et
séquence injectée (f)*

Corrélation anatomopathologique (g) : mesure de C et C'

2.2.6 Analyse statistique

L'ensemble des examens ont été anonymisés.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel MedCalc.

La variabilité intra et inter observateur a été étudiée avec un coefficient de corrélation de Pearson. La corrélation était presque parfaite si le coefficient était entre 0,81 et 1,00, bonne entre 0,61 et 0,80, modérée entre 0,41 et 0,60, faible entre 0,21 et 0,40 et négligeable entre 0,00 et 0,20.

La mesure de la corrélation entre l'évolution du volume tumoral et la réponse histologique a été réalisée avec une analyse de variance de type ANOVA et étudiée sur une courbe ROC afin de dégager une valeur seuil.

Concernant l'évaluation des marges tumorales, sachant que pour chaque patient il y avait une marge proximale et une marge distale non corrélées, celle-ci ont été séparées, afin d'obtenir un échantillon plus important et de pouvoir effectuer un test paramétrique.

Le test de Student permet d'étudier s'il existe une différence significative (avec $p < 0,05$) entre les marges tumorales avant et après chimiothérapie sur chaque séquence : T1, T2 FAT SAT ou STIR et séquence injectée.

La comparaison entre les mesures réalisées en IRM et les mesures microscopiques a également été étudiée avec un coefficient de corrélation de Pearson.

La concordance entre les deux séries de mesures pré et post chimiothérapie pour chaque séquence a également été étudiée par le test de Bland et Altman, traduit sous la forme d'un graphique avec d étant la moyenne des différences de tous les couples de mesures, SD l'écart-type des différences et les limites supérieures (+1,96 SD) et inférieures (-1,96 SD) définissant l'intervalle de confiance à 95%.

3 - RESULTATS

Au delà de l'interprétation IRM, l'étude des données cliniques des patients inclus a permis de dégager des résultats accessoires, en plus des résultats principaux.

3.1 Caractéristiques de la population

Au total, entre mars 2005 et juin 2015, 50 patients atteints d'un sarcome d'Ewing, toutes localisations confondues, ont été pris en charge au CHU de Toulouse, parmi lesquels 33 enfants et 17 adultes.

L'âge médian au diagnostic était de 14 ans et l'âge moyen de 17 ans (s'étendant de 3 à 41 ans).

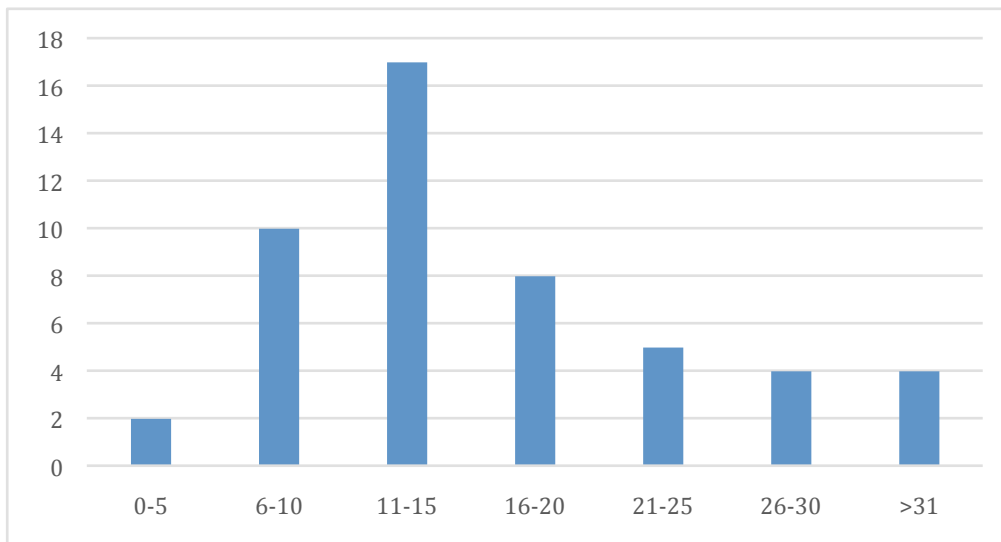


Figure 14 : répartition du nombre de patient par classe d'âge au diagnostic

Sur ces 50 patients, 32 étaient de sexe masculin (64%) et 18 de sexe féminin, soit un sexe ratio de 1,7/1.

La répartition des tumeurs sur le squelette était la suivante :

- 21 sur les os plats, dont 11 sur le bassin et 5 sur les côtes ;
- 5 sur les os courts: vertèbres, pieds ;
- 24 sur les os longs, avec une nette prédominance au membre inférieur (18 patients contre 6 au membre supérieur).

2 patients atteints d'une tumeur d'Ewing des os longs ont été exclus car ils n'avaient pas eu les 2 IRM pré et post chimiothérapie avant chirurgie.

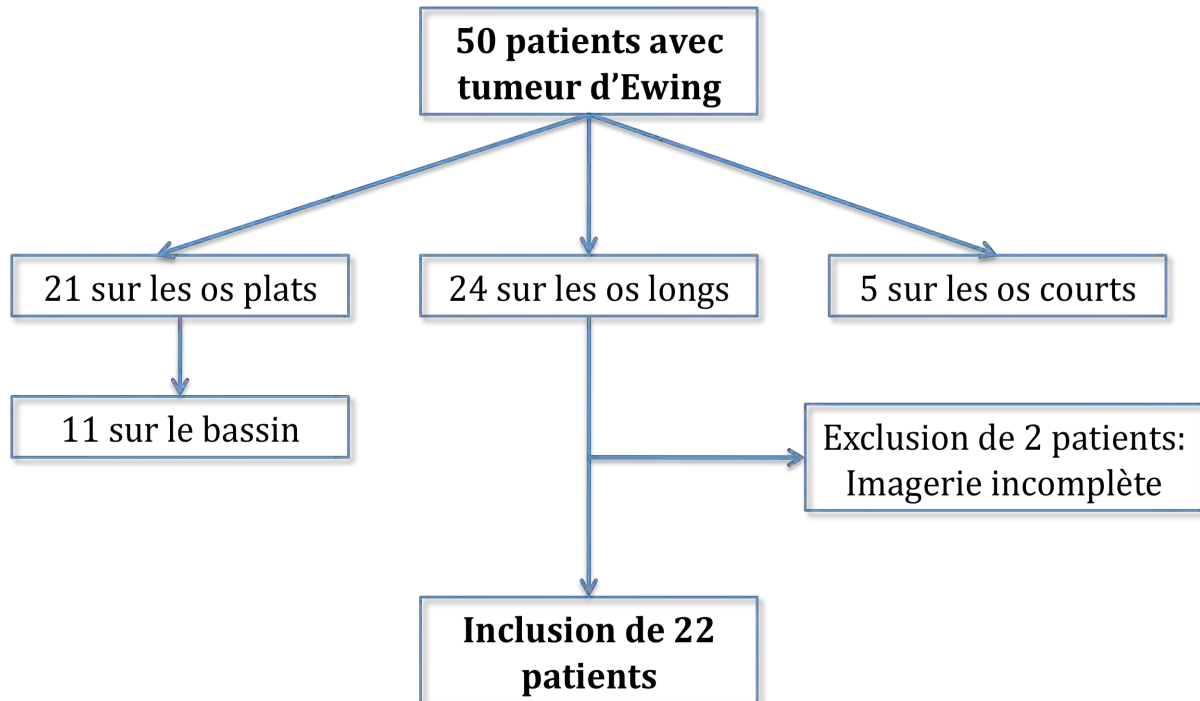


Figure 15 : schéma d'étude

Au total, 22 patients répondaient aux critères d'inclusion (cf. annexe IV), soit 14 enfants et 8 adultes (âge médian de 14 ans, âge moyen de 16 ans et 8 mois) avec une nette prédominance au membre inférieur (17 patients contre 5 au membre supérieur).

Les os porteurs étaient répartis de la façon suivante :

- 7 cas de localisation fémorale
- 5 cas de localisation fibulaire
- 5 cas de localisation tibiale
- 4 cas de localisation humérale
- 1 cas de localisation ulnaire

Concernant la topographie sur l'os, nous avons :

- 6 tumeurs diaphysaires,
- 14 métaphysodiaphysaires

- 2 métaphysoépiphyssaires

Dans cette cohorte, 12 patients avaient une tumeur osseuse localisée au diagnostic et 10 patients une extension à distance, parmi lesquels:

- 1 patient avec des métastases ganglionnaires
- 8 avec des métastases pulmonaires
- 1 avec une atteinte métastatique pulmonaire, osseuse et hépatique

Le délai moyen entre le diagnostic et la chirurgie était d'environ 5 mois et demi.

La première IRM était réalisée lors du diagnostic. L'IRM préopératoire était en moyenne réalisée 18 jours avant la chirurgie avec une médiane de 13 jours (2 patients ont eu une IRM 2 mois avant la chirurgie).

Concernant la réponse à la chimiothérapie : 11 patients étaient bons répondeurs (6 enfants, 5 adultes) et 11 mauvais répondeurs (5 enfants, 6 adultes).

La moyenne de cellules tumorales résiduelles était de 20% avec une médiane à 4%.

Concernant la résection chirurgicale : 16 patients étaient R0, 5 R1 et 1 R2. En ne considérant que les marges osseuses, 21 patients étaient R0 et 1 patient R2.

Lors du suivi :

- il n'a pas été détecté de récurrence locale chez les patients R0 ou R1
- le patient R2 a présenté une récurrence locale et à distance
- un patient a progressé au niveau pulmonaire
- 9 patients sont considérés en rémission complète, 8 enfants et 1 adulte
- 9 rechutes à distance ont été répertoriées, au niveau pulmonaire et osseux, ces patients étaient soit métastatiques au diagnostic, soit mauvais répondeurs
- 3 patients sont encore en cours de traitement pour leur tumeur initiale

7 patients sont décédés sur les 22 initiaux, soit 50% des patients initialement métastatiques et 16% des patients avec une tumeur osseuse localisée.

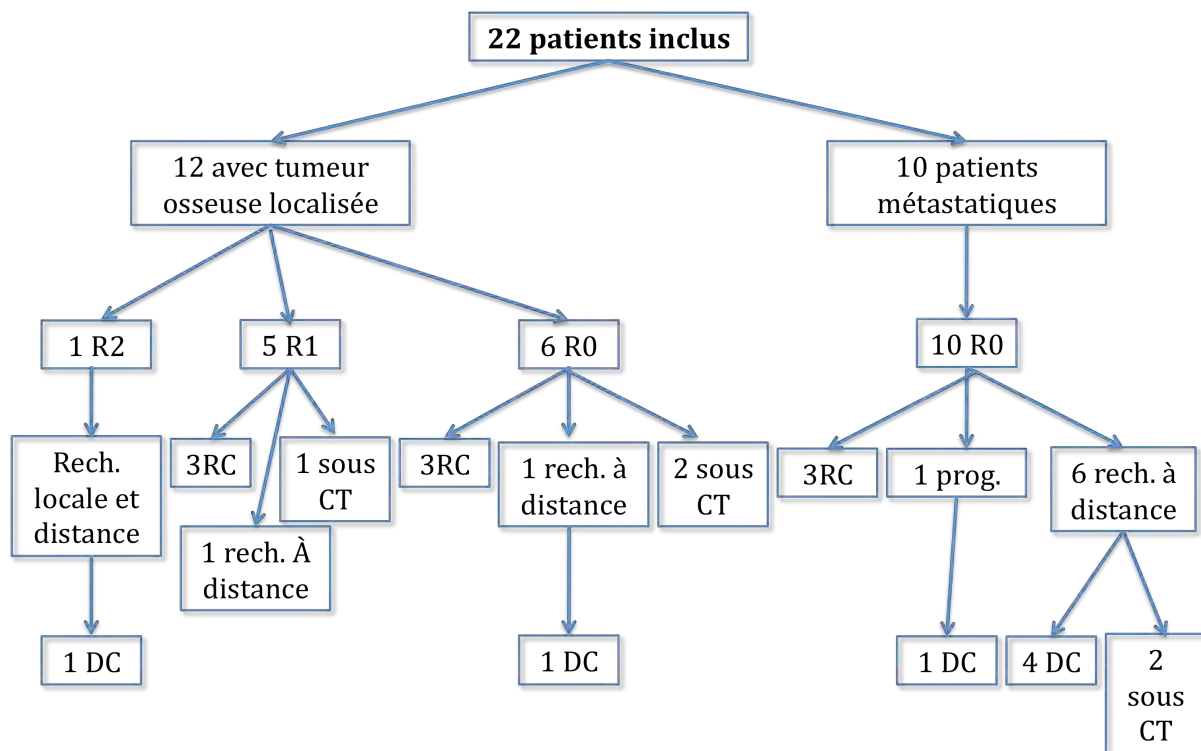


Figure 16 : schéma d'évolution clinique après traitement

3.2 Caractéristiques des tumeurs

Le volume tumoral moyen avant chimiothérapie était de 152 cc (de 21 à 614 cc), majoritairement situé dans les parties molles (en moyenne 67%). Après chimiothérapie, le volume tumoral moyen était de 46 cc, avec une diminution de la composante dans les parties molles (43%). Il y avait une augmentation du volume après chimiothérapie chez 2 patients, mauvais répondeurs à l'analyse histologique.

La composante nécrotique évaluée à l'IRM était minime, en moyenne de moins de 25%, avant et après chimiothérapie.

Dans 4 cas, la physe était touchée sur l'IRM préchimiothérapie mais de signal normal sur l'IRM post chimiothérapie.

Il y avait une corrélation significative entre la réduction du volume tumoral (estimée en pourcentage) sous chimiothérapie et la réponse histologique ($p=0,008$). Une courbe ROC a permis de dégager une valeur seuil de -34,96%. Ainsi, si le volume tumoral diminuait d'au moins 34,96%, le patient était bon répondeur avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 54%.

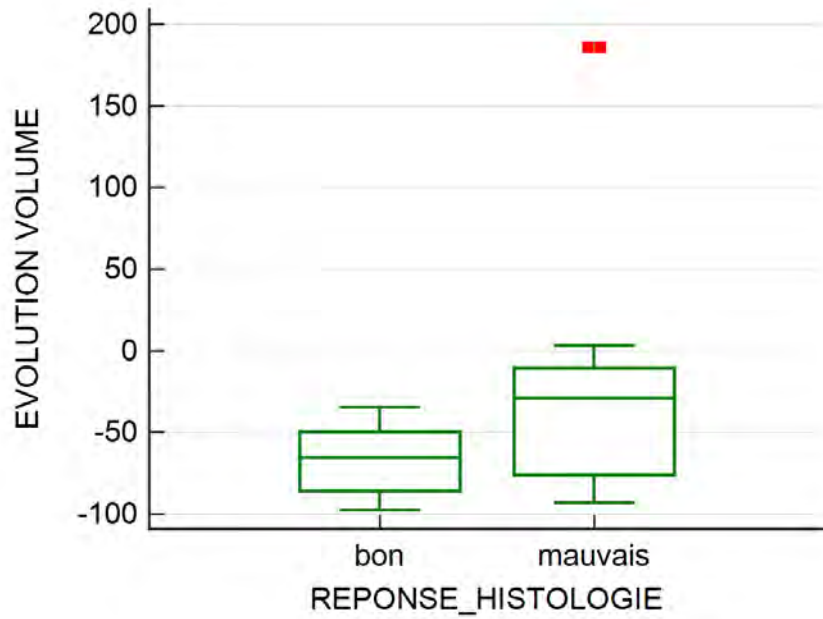


Figure 17 : différence statistiquement significative entre l'évolution du volume et la réponse histologique.

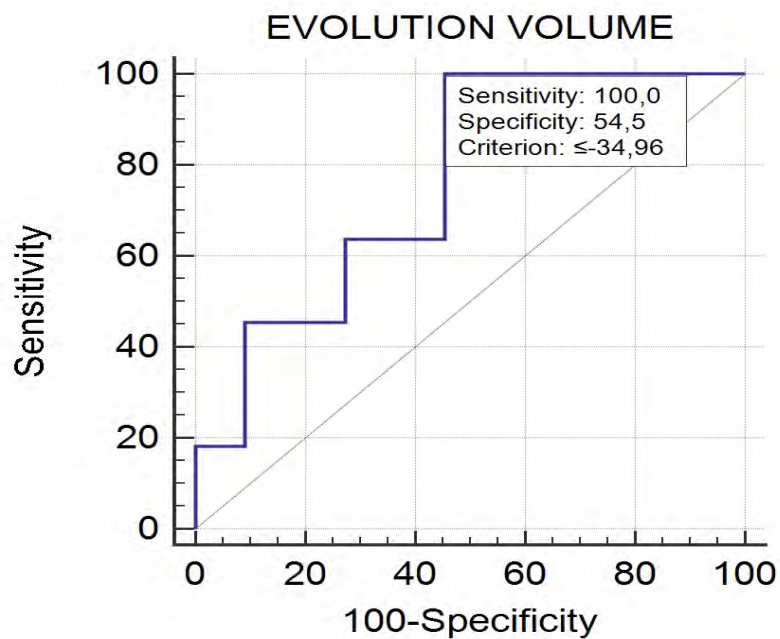


Figure 18: courbe ROC pour estimer la réponse histologique en fonction de l'évolution du volume tumoral

Dans le cadre de nos objectifs, voici ci-dessous les résultats principaux:

3.3 Reproductibilité inter et intraobservateur pour l'étude des marges tumorales en IRM

La reproductibilité inter et intraobservateur pour l'étude des limites tumorales était très bonne, avec des coefficients de corrélation retrouvés entre 0,97 et 0,99, quelque soit les séquences et le type d'IRM (pré ou post chimiothérapie).

	Intraobservateur	Interobservateur
T1 préchimiothérapie	0,99	0,99
STIR pré chimiothérapie	0,97	0,99
T1 injectée préchimiothérapie	0,99	0,99
T1 post chimiothérapie	0,99	0,99
STIR post chimiothérapie	0,99	0,99
T1 injectée post chimiothérapie	0,99	0,99

3.4 Evolution des marges tumorales sous chimiothérapie

Pour chaque séquence, la moyenne des trois mesures effectuées (deux par le radiologue junior et une pour le radiologue senior) a été utilisée.

- sur la séquence T1 : les marges sont significativement différentes avant et après chimiothérapie ($p=0,002$), sur un ensemble de 41 mesures.

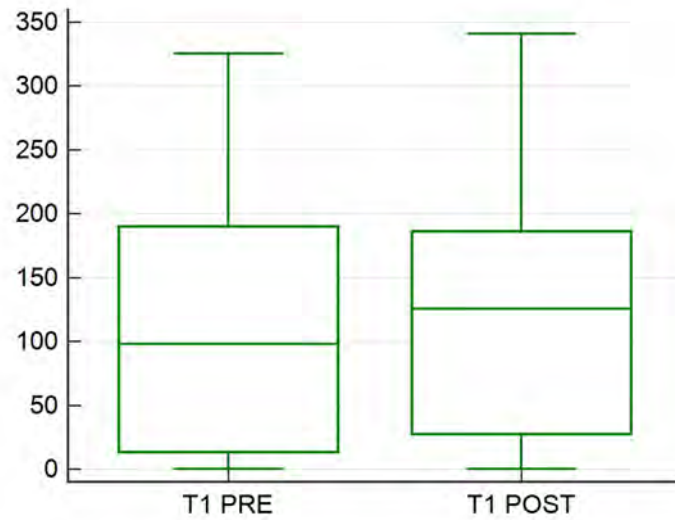


Figure 19 : différence statistiquement significative des mesures des marges sur les séquences T1 pré et post chimiothérapie

- sur la séquence STIR, les marges sont significativement différentes ($p=0,0001$), sur un total de 38 mesures.

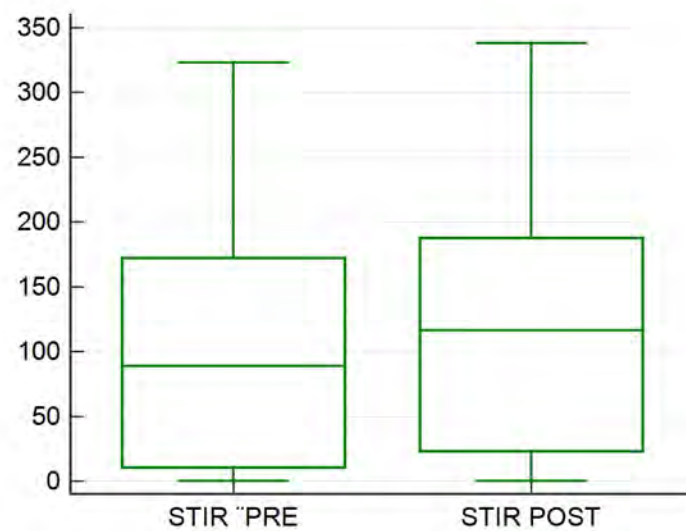


Figure 20 : différence statistiquement significative des mesures des marges sur les séquences STIR ou T2 FAT SAT pré et post chimiothérapie

- sur la séquence T1 injectée, il y a également une différence significative avant et après chimiothérapie ($p=0,0009$) sur un total de 40 mesures.

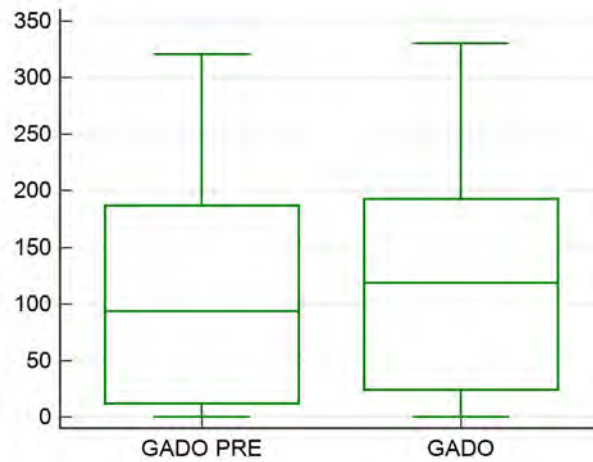


Figure 21 : différence statistiquement significative des mesures des marges sur les séquences T1 après injection pré et post chimiothérapie

3.5 Corrélation IRM et microscopie.

3.5.1 IRM pré chimiothérapie

La corrélation est excellente entre les mesures des marges tumorales réalisées sur l'IRM pré chimiothérapie et en microscopie, avec un coefficient de corrélation pour la limite aux cellules nécrotiques estimé à :

- 0,96 pour la séquence T1
- 0,91 pour la séquence STIR
- 0,94 pour la séquence injectée au gadolinium

3.5.2 IRM post chimiothérapie

La corrélation est également excellente entre l'IRM et l'anatomopathologie, avec de meilleurs coefficients de corrélation que ceux retrouvés pour l'IRM pré chimiothérapie:

- sur la séquence T1, elle est estimée à 0,99 pour la limite microscopique aux cellules nécrotiques et à 0,97 pour la limite aux cellules tumorales viables.
- sur la séquence STIR, la corrélation est estimée à 0,99 pour la limite aux cellules nécrotiques et à 0,97 pour la limite aux cellules viables.
- sur la séquence T1 injectée, la corrélation est estimée à 0,99 pour la limite aux cellules nécrotiques et à 0,94 pour la limite aux cellules tumorales viables.

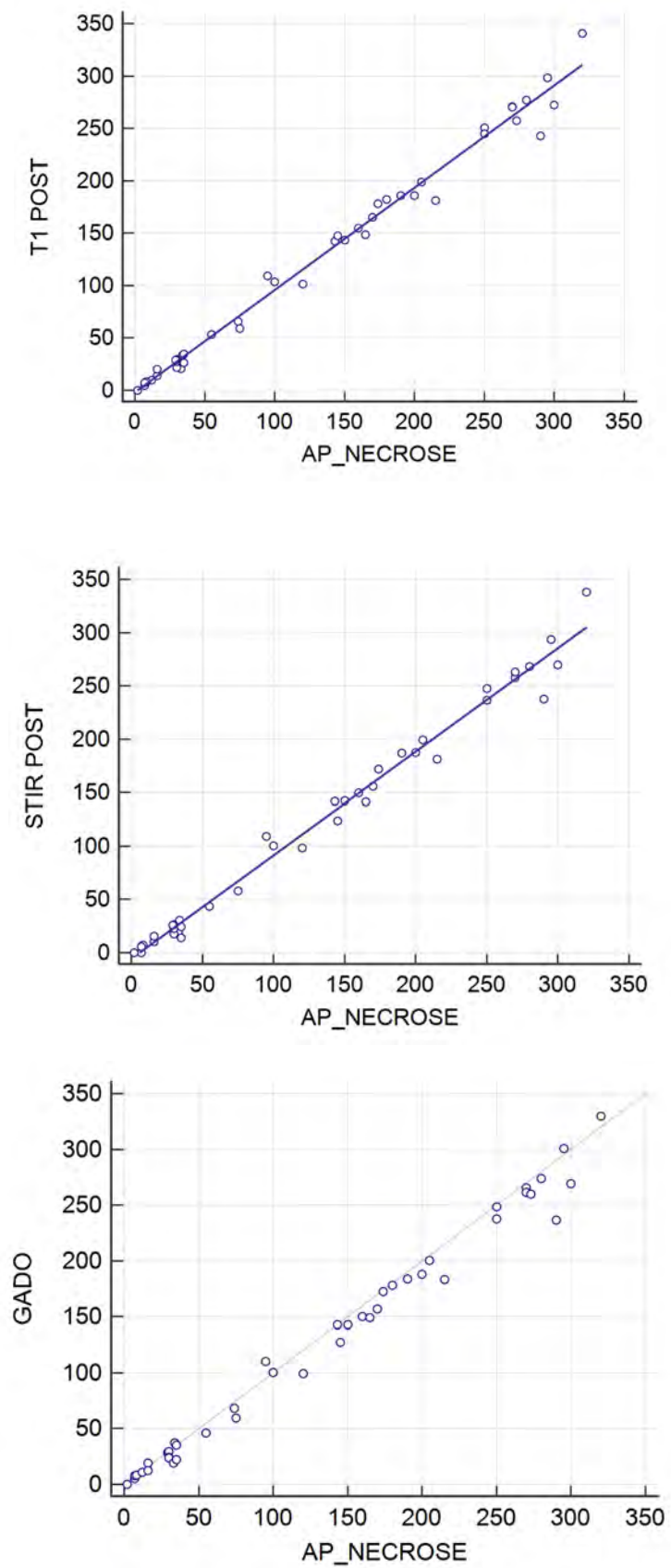


Figure 22 : corrélation des séquences T1, STIR et Gadolinium avec la limite microscopique aux cellules nécrotiques.

4- DISCUSSION

Données de la population

L'âge moyen au diagnostic de notre population est de 17 ans, légèrement plus élevé que dans la littérature. Il y a notamment un adulte âgé de 41 ans, ce qui est assez rare. En revanche, la médiane de 14 ans correspond bien aux données de la littérature. La prépondérance masculine reconnue pour ces tumeurs¹⁹ est retrouvée, modérément plus marquée ici (sex ratio=1,7). La topographie ubiquitaire classique pour les sarcomes d'Ewing est également bien retrouvée dans cette cohorte.

La topographie sur les os longs était essentiellement diaphysaire ou métaphysodiaphysaire, avec une nette prédominance au membre inférieur, ce qui est classiquement connu dans la littérature⁶.

En revanche, la fréquence des métastases au diagnostic était plus importante, de l'ordre de 45%, contre en général 20 à 30%^{13,14}. Elles étaient majoritairement localisées au poumon dans 9 cas sur 10.

Il n'y eu qu'une récurrence locale, attendue chez un patient mauvais répondeur avec une résection chirurgicale macroscopique incomplète.

La très bonne reproductibilité intra et interobservateur retrouvée ici valide à nouveau l'IRM comme imagerie de référence pour le bilan d'extension locorégional.

L'IRM est également reconnue comme examen de référence dans le suivi des tumeurs d'Ewing sous chimiothérapie²⁴.

Séquences IRM

Notre étude n'a étonnamment pas montré de différence significative entre les différentes séquences pour l'analyse des limites tumorales, d'où l'intérêt d'un protocole IRM standardisé incluant des séquences T1, T2 avec saturation ou annulation du signal de la graisse et des séquences injectées. Le planning chirurgical devra donc tenir compte de l'ensemble de ces trois séquences. Ceci est en accord avec Shuman qui a montré que les séquences T1 et T2 spin écho sont équivalentes à la séquence STIR pour la détection des tumeurs osseuses des extrémités²⁹. Cependant l'œdème péri-tumoral est mieux visualisé sur la séquence STIR, celui-ci pouvant correspondre à de l'œdème réactionnel mais également à de la tumeur microscopique. Gronemeyer a montré dans son étude l'intérêt des séquences injectées pour l'évaluation de l'atteinte des parties molles, et notamment les rapports vasculonerveux³⁷.

Evolution IRM sous chimiothérapie

Notre étude a montré une corrélation significative entre la réduction du volume tumoral sous chimiothérapie et la réponse histologique, avec une valeur seuil de diminution de 35%, sachant que les patients étaient classés en bons ou mauvais répondeurs selon la classification de Huvos et Rosen.

Les données de la littérature à ce propos sont variables selon les études. Auparavant Abudu⁵⁷ avait déjà montré une corrélation significative entre la réponse histologique et l'importance de la réduction du volume. Chez les patients bons répondeurs, avec moins de 10% de cellules tumorales viables, le pourcentage de réduction tumorale était supérieur à 60%, tandis que pour les patients mauvais répondeurs, la réduction du volume était inférieure à 20% voire il existait une augmentation du volume tumoral. Holscher et al.⁵⁸ ont étudié les modifications de volume ainsi que l'évolution du signal tumoral sous chimiothérapie chez 20 patients et montré une très bonne corrélation entre la réduction de volume tumoral et la réponse histologique. Une précédente étude réalisée au CHU de Toulouse avait déjà étudié les variations de volume à l'IRM et la réponse à la chimiothérapie dans 12 cas d'ostéosarcomes et 7 cas de tumeurs d'Ewing, sans avoir mis en évidence de relation significative⁵⁹. D'autres études ne montrent pas non plus de corrélation entre l'évolution du volume tumoral et le pronostic²⁷.

Corrélation IRM et anatomopathologie microscopique

Notre étude met en évidence une très bonne corrélation entre les marges sur l'IRM post chimiothérapie et les marges microscopiques et notamment avec les limites aux cellules nécrotiques, c'est à dire la cicatrice tumorale résiduelle.

Concernant l'étude de la concordance entre l'IRM et l'anatomopathologie, il existe peu de données publiées dans la littérature.

Une étude ancienne de Bloem²³ a comparé dans une étude prospective IRM, TDM, scintigraphie osseuse et angiographie chez 56 patients avec un sarcome osseux, en utilisant comme gold standard l'anatomopathologie et a montré la nette supériorité de l'IRM pour définir l'extension locorégionale et notamment la longueur tumorale intra osseuse, avec un indice de corrélation presque parfait à 0,99.

Dans une série de 22 cas pédiatriques, Panuel²⁶ a montré une très bonne corrélation entre IRM et anatomopathologie concernant l'extension physaire et épiphysaire des ostéosarcomes (17 cas) et sarcomes d'Ewing (5 cas), sur une séquence pondérée T1 dans le plan coronal ou sagittal. Il montrait également l'absence d'effet barrière de la plaque de croissance sur la propagation de la tumeur.

L'étude réalisée par Onikul³⁴ sur 20 ostéosarcomes a montré la bonne corrélation IRM et anatomopathologie pour l'étude de la longueur intraosseuse, avec une supériorité de la séquence T1 par rapport à la séquence STIR qui avait tendance à surestimer la tumeur.

Dans ces études, il n'est pas précisé si le travail se base sur l'IRM initiale pré chimiothérapie ou sur l'IRM post chimiothérapie.

Notre étude montre que le staging préopératoire semble pouvoir se baser sur l'IRM post chimiothérapie, ce qui peut modifier la chirurgie. Cette constatation a notamment son intérêt en pédiatrie, permettant parfois de préserver une épiphyse initialement envahie.

Dans notre étude, 4 enfants avaient une tumeur touchant la physe sur l'IRM avant chimiothérapie sans franc envahissement épiphysaire et une physe de signal normal après chimiothérapie. Si le chirurgien orthopédique se base sur l'IRM post chimiothérapie, en respectant les marges de sécurité, il peut conserver l'épiphyse et la physe assurant un pronostic fonctionnel meilleur⁵⁴.

Nous prendrons pour exemple un garçon de 8 ans, suivi pour un sarcome d'Ewing du tibia gauche de topographie métaphysodiaphysaire. La physe était touchée sur l'IRM initiale, puis de signal normal sur l'IRM postchimiothérapie. La résection chirurgicale a conservé l'épiphyse tibiale inférieure, conservant ainsi l'articulation talocrurale.

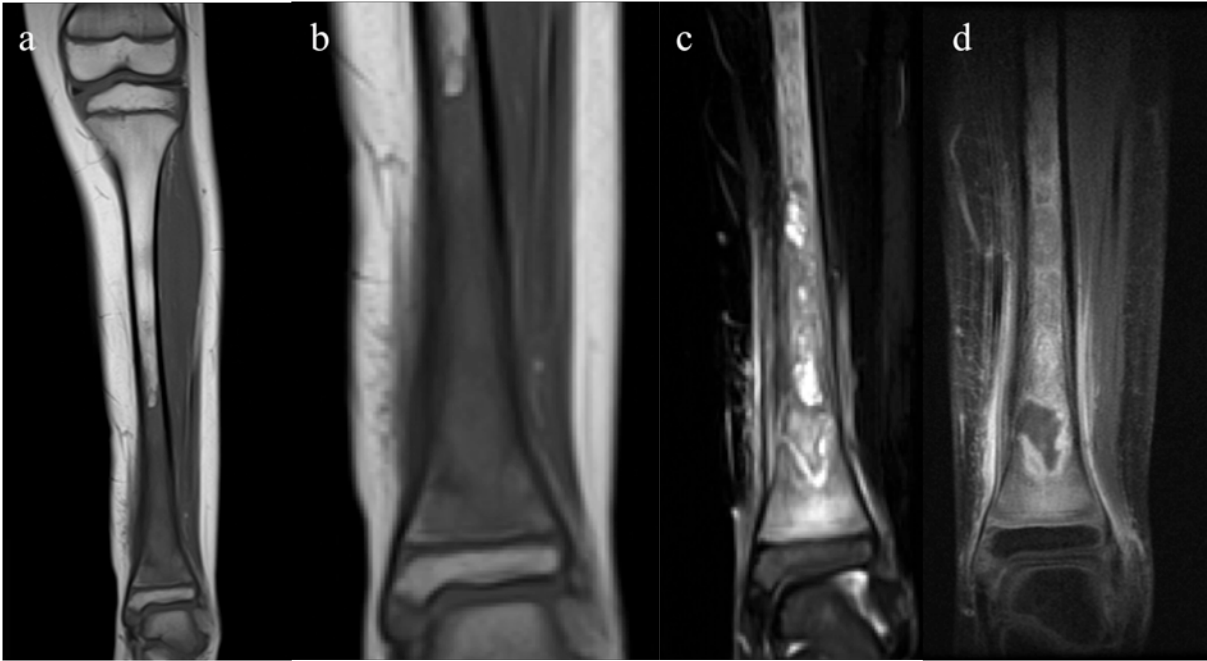


Figure 23 : IRM pré chimiothérapie séquence coronale T1 (a et b), STIR (c) et séquence injectée (d)

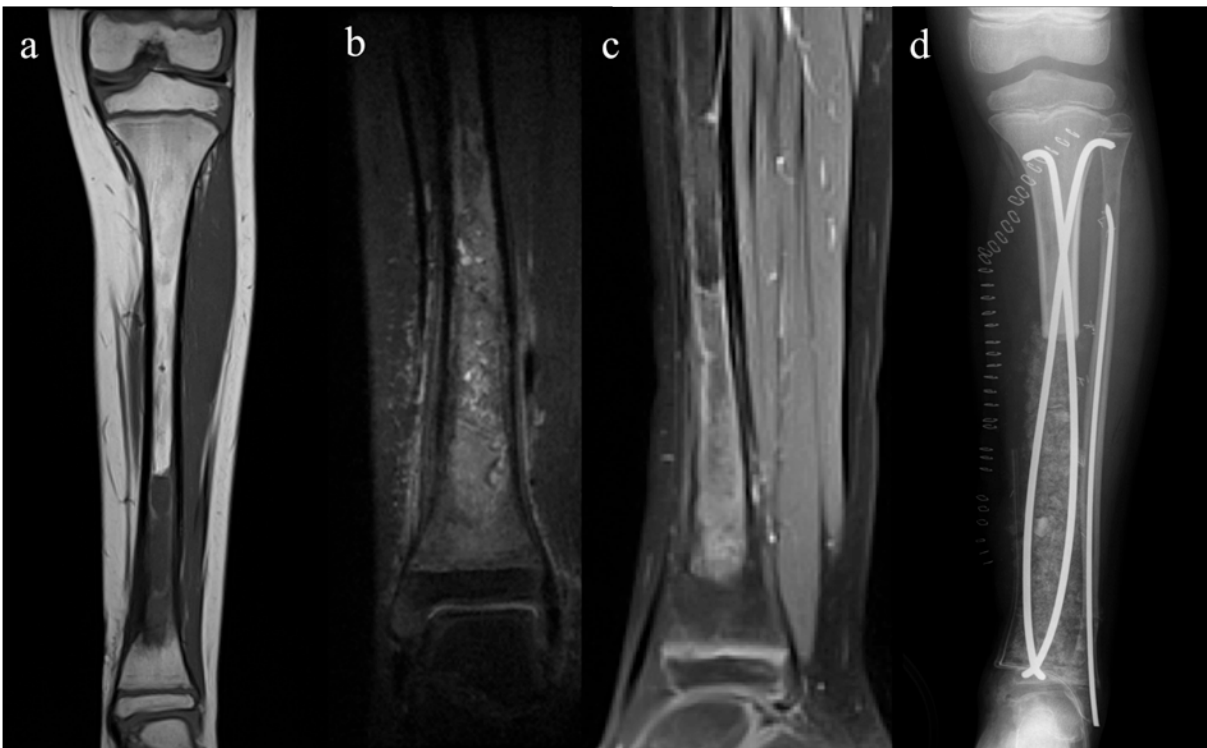


Figure 24 : IRM post chimiothérapie chez le même patient en coupe coronale T1 (a), DP FAT SAT (b), séquence sagittale injectée (c) et radiographie postopératoire (d)

Dans l'avenir, nous proposons de réaliser pour toute suspicion de sarcome d'Ewing, une IRM initiale avant biopsie, selon le protocole EuroEwing recommandé et une deuxième IRM après chimiothérapie néoadjuvante, au plus près de la date prévue pour la résection chirurgicale, avec un protocole identique. Sur cette IRM, l'association radiologue-chirurgien pourra définir la planification chirurgicale au plus précis, en tenant compte du pronostic fonctionnel, avec une marge de sécurité satisfaisante, fixée en général à 1cm.

Notre étude comporte cependant des limites. Du fait de la rareté des sarcomes d'Ewing, l'effectif de patients inclus est faible et il n'était donc pas possible de corréler les résultats à la récurrence locale (un seul cas) et à la résection chirurgicale.

Les protocoles d'imagerie sont disparates, certains comprenaient du T1 et T2 mais pas d'imagerie STIR ou T2 FAT SAT. 2 patients sur 24 ont été exclus pour imagerie insuffisante. De même, la pièce osseuse n'était pas toujours couverte en totalité et la mesure réalisée pouvait être biaisée car basée sur la longueur de l'os à partir d'une autre imagerie réalisée lors de la même période.

Aujourd'hui, il existe des recommandations pour la réalisation de l'IRM et pour la standardisation de la lecture²⁵.

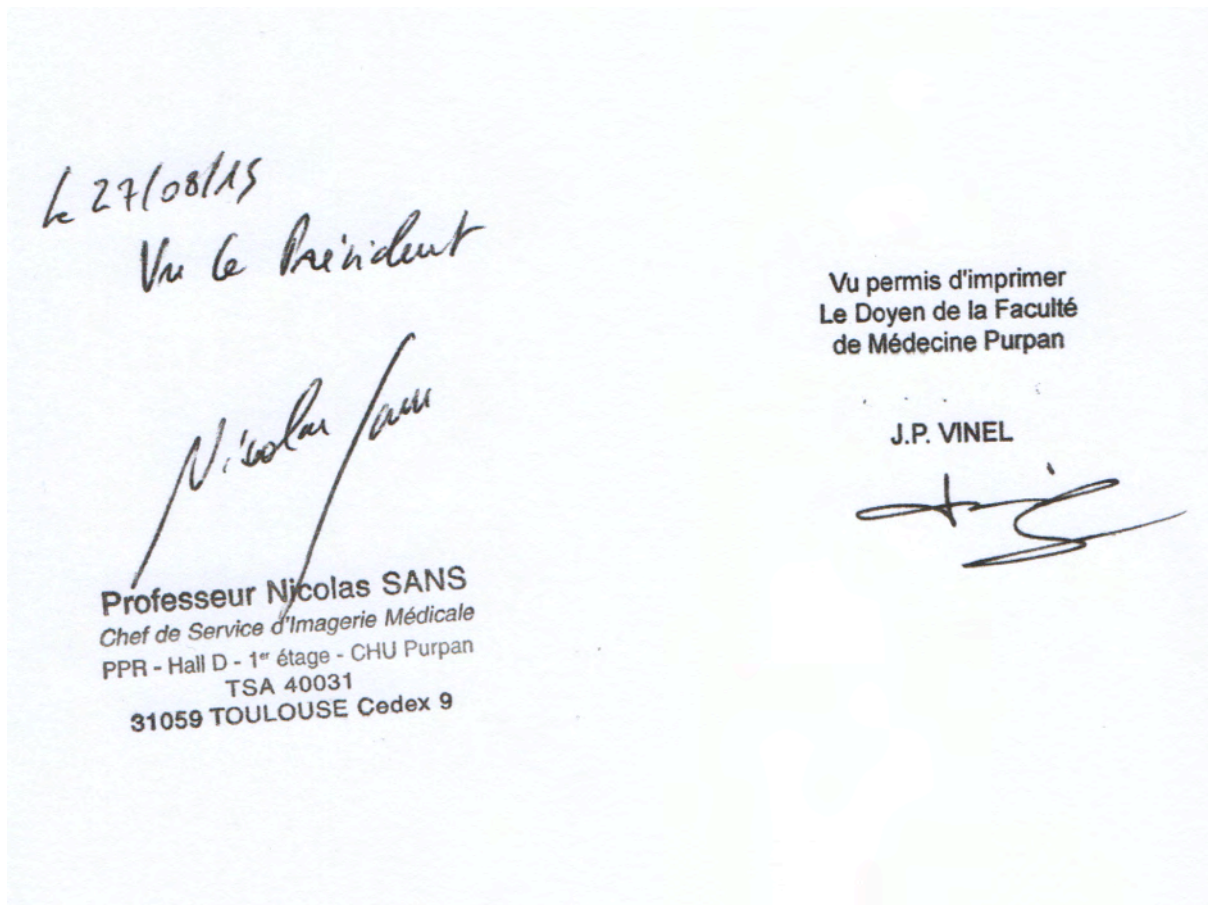
Cette étude ouvre également d'autres possibilités de travaux :

- poursuivre l'étude en prospectif et multicentrique avec un protocole d'imagerie, un compte rendu IRM et un compte rendu anatomopathologique standardisés, afin d'inclure un nombre suffisant de patients et rendre ainsi l'étude plus puissante ;
- l'ostéosarcome est la première tumeur osseuse maligne de l'enfant, et pose également la même problématique du pronostic carcinologique, fonctionnel et articulaire. Cette étude pourrait également être réalisée pour ces tumeurs osseuses ;
- poursuivre l'étude en se focalisant sur le volume tumoral et son évolution, sur un plus grand nombre de patients, afin de le confirmer comme facteur pronostique, et pouvoir éventuellement proposer des traitements d'intensification ;
- un autre axe d'étude est l'extension tumorale dans les parties molles. Notre étude montre que le volume tumoral est plus important dans les parties molles qu'en intraosseux, ce qui est connu pour les sarcomes d'Ewing. Il est cependant difficile de définir des points de repères fixes permettant de confronter l'IRM à l'anatomopathologie. En effet lors de la résection chirurgicale, le volume dans les parties molles se modifie, puis également lors de la conservation et du transport de la pièce.

CONCLUSION

Les sarcomes d'Ewing sont rares mais prédominent chez le sujet jeune, pouvant se localiser dans les zones de croissance fertile et zones articulaires, avec un pronostic fonctionnel majeur.

Notre étude a montré que la planification chirurgicale semble plus appropriée sur l'IRM post chimiothérapie réalisée en préopératoire, afin de privilégier dans la mesure du possible une restauration de la fonction articulaire antérieure et le potentiel de croissance chez l'enfant.



BIBLIOGRAPHIE

1. Dahlin D, Unni KK. Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 11,087 cases. Lippincott Williams & Wilkins; 1996.
2. Potratz J, Jürgens H, Craft A, Dirksen U. Ewing Sarcoma: Biology-Based Therapeutic Perspectives. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Jan 27;29(1):12–27.
3. Adamsbaum C. Tumeurs et pseudo tumeurs osseuses des membres et des ceintures de l'enfant et l'adolescent. *Imagerie pédiatrique et foetale*. 2007
4. Okpokowuruk FS, Oloyede I. Congenital Ewing's Sarcoma in a neonate in Uyo - a case report. *Pan Afr Med J* . 2013 Jul 9 ;15.
5. Kozlowski K, Beluffi G, Cohen DH, Padovani J, Tamaela L, Azouz M, et al. Primary bone tumours in infants. *Pediatr Radiol*. 1985 Sep 1;15(6):359–67.
6. Baunin C, Rubie H, Gauzy J. Sarcome d'Ewing. EM-Consulte.
7. Resnick D. Tumors and tumor-like lesions of bone. 1988
8. Oberlin O. Sarcomes d'Ewing. *Oncologie*. 2006 Jul;8(6):551–4.
9. 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.
10. Taylor M, Guillon M, Champion V, Marcu M, Arnoux JB, Hartmann O. La tumeur d'Ewing. *Arch Pédiatrie*. 2005;12(9):1383–91.
11. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jürgens HF, Voûte PA, Gardner H, et al. Prognostic Factors in Ewing's Tumor of Bone: Analysis of 975 Patients From the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2000 Sep 17;18(17):3108–14.
12. Duchman KR, Gao Y, Miller BJ. Prognostic factors for survival in patients with Ewing's sarcoma using the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program database. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(2):189–95.
13. Bollini G, Kalifa C, Panuel M. Tumeurs osseuses malignes de l'enfant et de l'adolescent. *Arch Pédiatrie*. 2006 Jun;13(6):669–71.
14. Amankwah EK, Conley AP, Reed DR. Epidemiology and therapies for metastatic sarcoma. *Clin Epidemiol*. 2013 May 16;5:147–62.
15. Linabery AM, Ross JA. Childhood and adolescent cancer survival in the US by race and ethnicity for the diagnostic period 1975-1999. *Cancer*. 2008 Nov 1;113(9):2575–96.
16. Damron TA, Ward WG, Stewart A. Osteosarcoma, Chondrosarcoma, and Ewing's Sarcoma: National Cancer Data Base Report. *Clin Orthop*. 2007 Jun;459:40–7.
17. Ewing J. Diffuse endothelioma of bone. *CA Cancer J Clin*. 1972 Apr;22(2):95–8.

18. Brisse H, Ollivier L, Edeline V, Pacquement H, Michon J, Glorion C, et al. Imaging of malignant tumours of the long bones in children: monitoring response to neoadjuvant chemotherapy and preoperative assessment. *Pediatr Radiol*. 2004 Apr 22;34(8):595–605.
19. Sans N, Perroncel G, Vial J, Drapé J-L. Sarcome d'Ewing. *Imagerie des tumeurs osseuses*. Montpellier: Sauramps Médical; 2014.
20. Cotten A, Boutry N, Dupont S. *Imagerie de la pathologie ostéo-articulaire: sémiologie pratique*. Masson; 1998.
21. L. Leflot HDLP. Bonnes pratiques en imagerie dans les tumeurs osseuses. *EMC - Rhumatol-Orthopédie*. 2005;2(1).
22. Leung JC, Dalinka MK. Magnetic resonance imaging in primary bone tumors. *Semin Roentgenol*. 2000 Jul 1;35(3):297–305.
23. Bloem JL, Taminiou AH, Eulderink F, Hermans J, Pauwels EK. Radiologic staging of primary bone sarcoma: MR imaging, scintigraphy, angiography, and CT correlated with pathologic examination. *Radiology*. 1988 Dec 1;169(3):805–10.
24. Fletcher BD. Response of osteosarcoma and Ewing sarcoma to chemotherapy: imaging evaluation. *AJR Am J Roentgenol*. 1991 Oct;157(4):825–33.
25. Petit P, Brisse H, Cellier C, Feydy A. Recommandations pour l'imagerie Euro Ewing. 2012.
26. Panuel M, Gentet JC, Scheiner C, Jouve JL, Bollini G, Petit P, et al. Physeal and epiphyseal extent of primary malignant bone tumors in childhood. *Pediatr Radiol*. 1993;23(6):421–4.
27. Baunin C, Schmidt G, Baumstarck K, Bouvier C, Gentet JC, Aschero A, et al. Value of diffusion-weighted images in differentiating mid-course responders to chemotherapy for osteosarcoma compared to the histological response: preliminary results. *Skeletal Radiol*. 2012 Feb 9;41(9):1141–9.
28. Hayashida Y, Yakushiji T, Awai K, Katahira K, Nakayama Y, Shimomura O, et al. Monitoring therapeutic responses of primary bone tumors by diffusion-weighted image: Initial results. *Eur Radiol*. 2006 Dec;16(12):2637–43.
29. Shuman WP, Patten RM, Baron RL, Liddell RM, Conrad EU, Richardson ML. Comparison of STIR and spin-echo MR imaging at 1.5 T in 45 suspected extremity tumors: lesion conspicuity and extent. *Radiology*. 1991 Apr;179(1):247–52.
30. Dyke JP, Panicek DM, Healey JH, Meyers PA, Huvos AG, Schwartz LH, et al. Osteogenic and Ewing sarcomas: estimation of necrotic fraction during induction chemotherapy with dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2003 Jul;228(1):271–8.
31. Van der Woude HJ, Bloem JL, Verstraete KL, Taminiou AH, Nooy MA, Hogendoorn PC. Osteosarcoma and Ewing's sarcoma after neoadjuvant chemotherapy: value of

- dynamic MR imaging in detecting viable tumor before surgery. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;165(3):593–8.
32. Miller SL, Hoffer FA, Reddick WE, Wu S, Glass JO, Gronemeyer SA, et al. Tumor volume or dynamic contrast-enhanced MRI for prediction of clinical outcome of Ewing sarcoma family of tumors. *Pediatr Radiol.* 2001 Jul 1;31(7):518–23.
 33. Odile O. Protocole de traitement des tumeurs d’Ewing: essais randomisés avec évaluation médico-économique. 2007.
 34. Onikul E, Fletcher BD, Parham DM, Chen G. Accuracy of MR imaging for estimating intraosseous extent of osteosarcoma. *AJR Am J Roentgenol.* 1996 Nov;167(5):1211–5.
 35. Ferrari S, Balladelli A, Palmerini E, Vanel D. Imaging in bone sarcomas. The chemotherapist’s point of view. *Eur J Radiol.* 2013 Dec;82(12):2076–82.
 36. Davies AM, Makwana NK, Grimer RJ, Carter SR. Skip metastases in Ewing’s sarcoma: a report of three cases. *Skeletal Radiol.* 1997 Jun;26(6):379–84.
 37. Gronemeyer SA, Kauffman WM, Rocha MS, Steen RG, Fletcher BD. Fat-saturated contrast-enhanced T1-weighted MRI in evaluation of osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Magn Reson Imaging JMRI.* 1997 Jun;7(3):585–9.
 38. 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.
 39. Chavhan GB, Babyn PS. Whole-Body MR Imaging in Children: Principles, Technique, Current Applications, and Future Directions. *RadioGraphics.* 2011 Oct 1;31(6):1757–72.
 40. 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.
 41. Kolesnikov-Gauthier H, Leblond P, Rocourt N, Carpentier P. Indications et apport de la TEP au FDG dans les sarcomes de l’enfant en 2011. *Bull Cancer.* 2011;98(5):501–14.
 42. Györke T, Zajic T, Lange A, Schäfer O, Moser E, Makó E, et al. Impact of FDG PET for staging of Ewing sarcomas and primitive neuroectodermal tumours. *Nucl Med Commun.* 2006 Jan;27(1):17–24.
 43. 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.
 44. Tomeno B. Biopsie pour tumeurs des os. *EMC-Rhumatol-Orthop.* 2004;1(5):436–44.
 45. De Pinieux G, Bouvier C, Brouchet A, Rosset P. Stratégie diagnostique, anatomie pathologique et classification des tumeurs osseuses primitives. *EMC - Appar Locomoteur.* 2012 Oct;7(4):1–15.

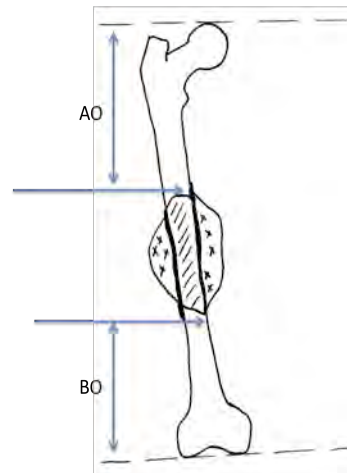
46. Gomez-Brouchet A, Bouvier C, Decouvelaere A-V, Larousserie F, Aubert S, Leroy X, et al. Rôle du pathologiste dans la prise en charge des tumeurs osseuses primitives malignes: ostéosarcomes et tumeurs de la famille Ewing après traitement néoadjuvant. *Annales de pathologie*. Elsevier; 2011
47. Riggi N, Cironi L, Provero P, Suvà M-L, Kaloulis K, Garcia-Echeverria C, et al. Development of Ewing's Sarcoma from Primary Bone Marrow-Derived Mesenchymal Progenitor Cells. *Cancer Res*. 2005;65(24):11459-68.
48. Grier HE. The Ewing Family of tumors: Ewing's Sarcoma and Primitive Neuroectodermal Tumors. *Pediatr Clin North Am*. 1997 Aug 1;44(4):991-1004.
49. Kovar H, Dworzak M, Strehl S, Schnell E, Ambros IM, Ambros PF, Gadner H et al. Overexpression of the pseudoautosomal gene MIC2 in Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor. *Oncogene*. 1990 Jul;5(7):1067-70.
50. Aurias A, Rimbaut C, Buffe D, Zucker J-M, Mazabraud A. Translocation involving chromosome 22 in Ewing's sarcoma. A cytogenetic study of four fresh tumors. *Cancer Genet Cytogenet*. 1984;12(1):21-5.
51. Turc-Carel C, Aurias A, Mugneret F, Lizard S, Sidaner I, Volk C, et al. Chromosomes in Ewing's sarcoma. I. An evaluation of 85 cases of remarkable consistency of t(11;22)(q24;q12). *Cancer Genet Cytogenet*. 1988 Jun;32(2):229-38.
52. Toomey EC, Schiffman JD, Lessnick SL. Recent Advances in the Molecular Pathogenesis of Ewing's Sarcoma. *Oncogene*. 2010 Aug 12;29(32):4504-16.
53. Huvos AG, Rosen G, Marcove RC. Primary osteogenic sarcoma: pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy en bloc resection, and prosthetic bone replacement. *Arch Pathol Lab Med*. 1977 Jan;101(1):14-8.
54. Sales de Gauzy J, Accadbled F, Aziz A, Knorr G, Darodes P. Résection-reconstruction dans les tumeurs osseuses malignes chez l'enfant. *EMC - Tech Chir - Orthopédie - Traumatol*. 2009 Jan;4(4):1-16.
55. Journeau P, Dautel G, Lascombes P. Prise en charge chirurgicale des tumeurs osseuses chez l'enfant. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. Elsevier; 2006
56. San-Julian M, Aquerreta JD, Benito A, Cañadell J. Indications for epiphyseal preservation in metaphyseal malignant bone tumors of children: relationship between image methods and histological findings. *J Pediatr Orthop*. 1999 Aug;19(4):543-8.
57. Abudu A, Davies AM, Pynsent PB, Mangham DC, Tillman RM, Carter SR, et al. Tumour volume as a predictor of necrosis after chemotherapy in Ewing's sarcoma. *J Bone Joint Surg Br*. 1999 Mar 1;81-B(2):317-22.
58. Holscher HC, Bloem JL, Nooy MA, Taminiau AH, Eulderink F, Hermans J. The value of MR imaging in monitoring the effect of chemotherapy on bone sarcomas. *AJR Am J Roentgenol*. 1990 Apr;154(4):763-9.
59. Cariven P. Apports de l'IRM dans les ostéosarcomes et les tumeurs d'Ewing des membres. 2001.

ANNEXE I : grille de lecture radiologue junior

IRM préchimiothérapie

- Topographie sur os
- Atteinte de la physe : oui non
- Volume tumoral
- Volume atteinte intraosseuse
- Extension tissus mous
- Importance de la nécrose 1 2 3 4
- Mesures des marges

	T1	STIR/T2 FS	T1 Gado
AO1			
BO1			



IRM post-chimiothérapie

- Topographie sur os
- Atteinte de la physe : oui non
- Volume tumoral
- Volume atteinte intraosseuse

●Extension tissus mous

● Importance de la nécrose 1 2 3 4

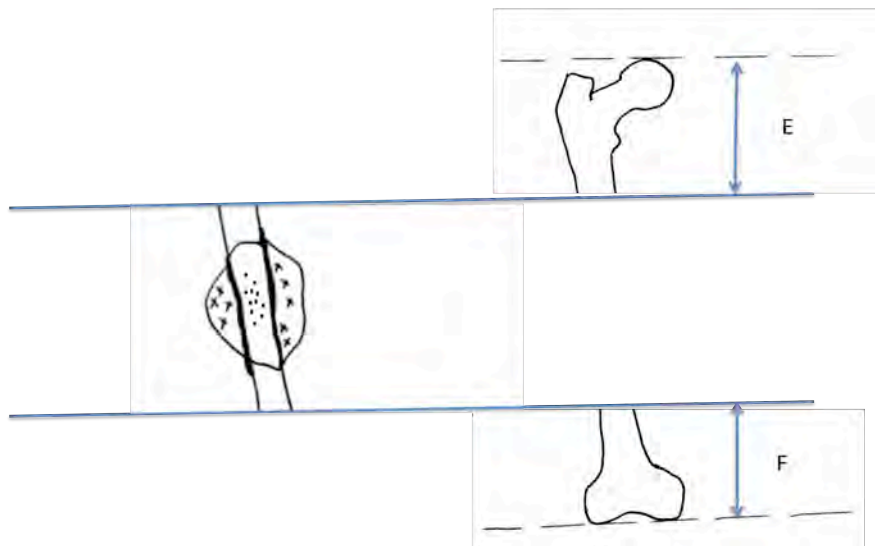
● Mesures des marges

	T1	STIR/T2 FS	T1 Gado
AO2			
BO2			

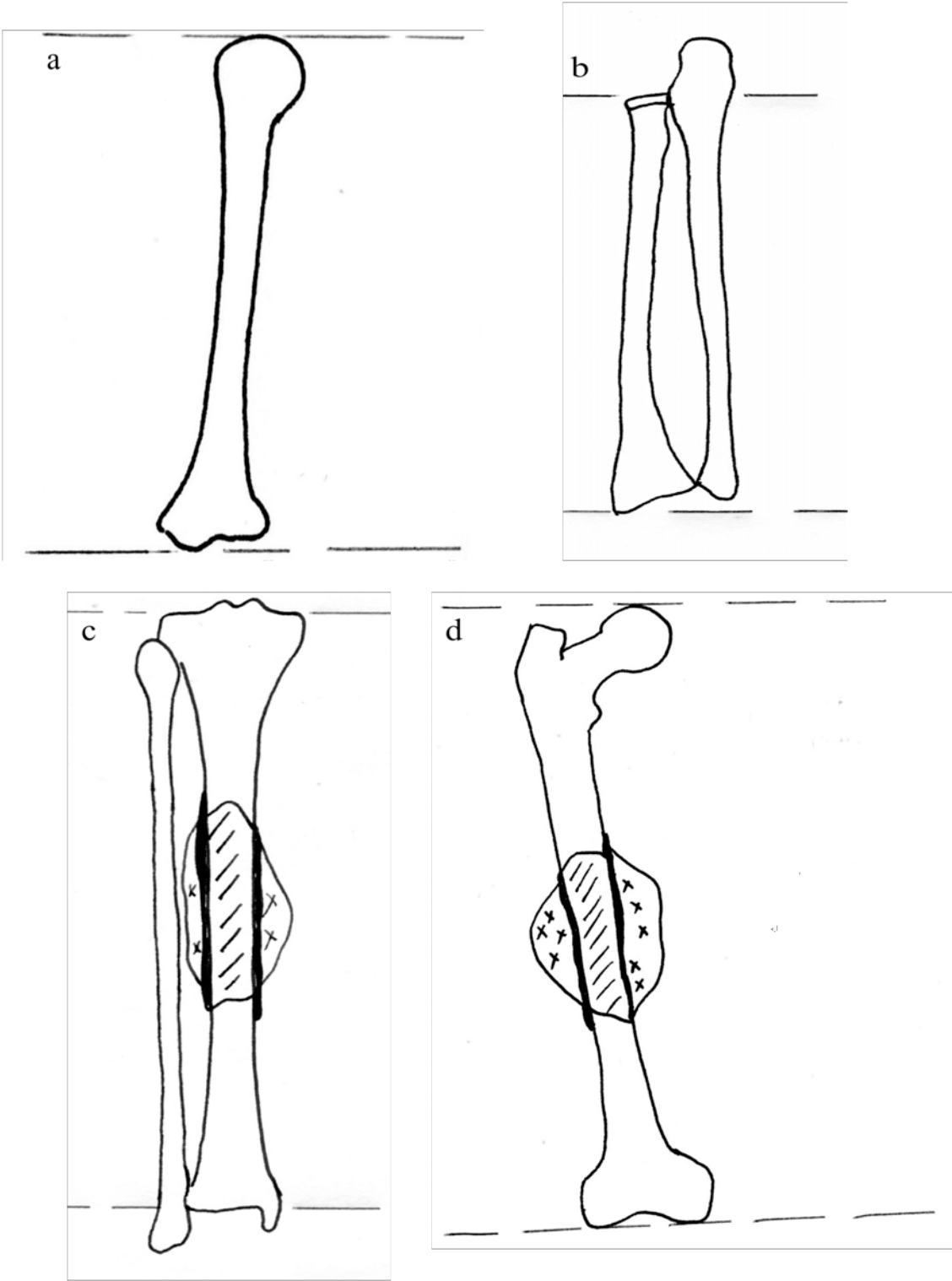
Radiographie post-opératoire

E : Longueur du segment proximal restant

F : longueur du segment distal restant



ANNEXE II : repères aux interlignes articulaires fixés par le chirurgien, sur l'humérus (a), le radius (b), le tibia (c) et le fémur (d)



ANNEXE III : compte rendu anatomopathologique standardisé pour la lecture des pièces opératoires des tumeurs osseuses malignes

CR STANDARDISE POUR EVALUER LA REPONSE A LA CHIMIOTHERAPIE APRES RESECTION CHIRURGICALE D'UNE TUMEUR OSSEUSE

CHIRURGIE

Date:

Nom du centre hospitalier et du chirurgien:

TUMOROTHEQUE: numéro d'enregistrement dans la biobanque

BIOPSIE ET DIAGNOSTIC :

Date:

Diagnostic et numéro d'enregistrement dans le laboratoire d'ACP:

Biologie moléculaire: oui/ non

EXAMEN MACROSCOPIQUE

A) TOPOGRAPHIE

- Tumeur intramédullaire et/ou localisation, extension dans les tissus mous:
- Tumeur de surface

B) TAILLE

- De la pièce chirurgicale:
- De la tumeur:

C) DESCRIPTION MACROSCOPIQUE DE LA TUMEUR:

Solitaire/ Multiple :

Blanchâtre/rougeâtre/Bleutée:

Ossifiée / Kystique / Nécrotique / Hémorragique / :

D) METHODOLOGIE: Insertion de photos macroscopiques de la pièce de résection (si possible)

Nombre de blocs sur la pièce de résection osseuse:

Nombre de blocs dans la zone tumorale:

EXAMEN MICROSCOPIQUE:

A) POURCENTAGE DE CELLULES TUMORALES RESIDUELLES APRES CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE

- pourcentage moyen de cellules tumorales résiduelles:...
- (...%, est le plus haut pourcentage de cellules tumorales résiduelles; sur le bloc: ...)
- Invasion vasculaire: oui/non

B) DESCRIPTION DE LA CICATRICE = LA ZONE DE REPONSE AU TRAITEMENT

- Fibrose, œdème, macrophages spumeux, nécrose de coagulation

C) DEFINITION MICROSCOPIQUE DES MARGES

- R2: Résection intralésionnelle macroscopique

- R1: Résection microscopique incomplète

R1a; Résection dans la cicatrice (fibrose, œdème, macrophages spumeux, cellules inflammatoires)

R1b; Résection à moins de 2 mm de la tumeur sans barrière anatomique naturelle

R1c; Résection intra lésionnelle microscopique (dans des foyers de tumeur résiduelle, dans des zones de nécrose de coagulation)

- R0: Résection à plus de 2 mm de la tumeur ou à moins de 2 mm avec une barrière anatomique de séparation naturelle

D) EVALUATION DES MARGES

R0/R1/R2

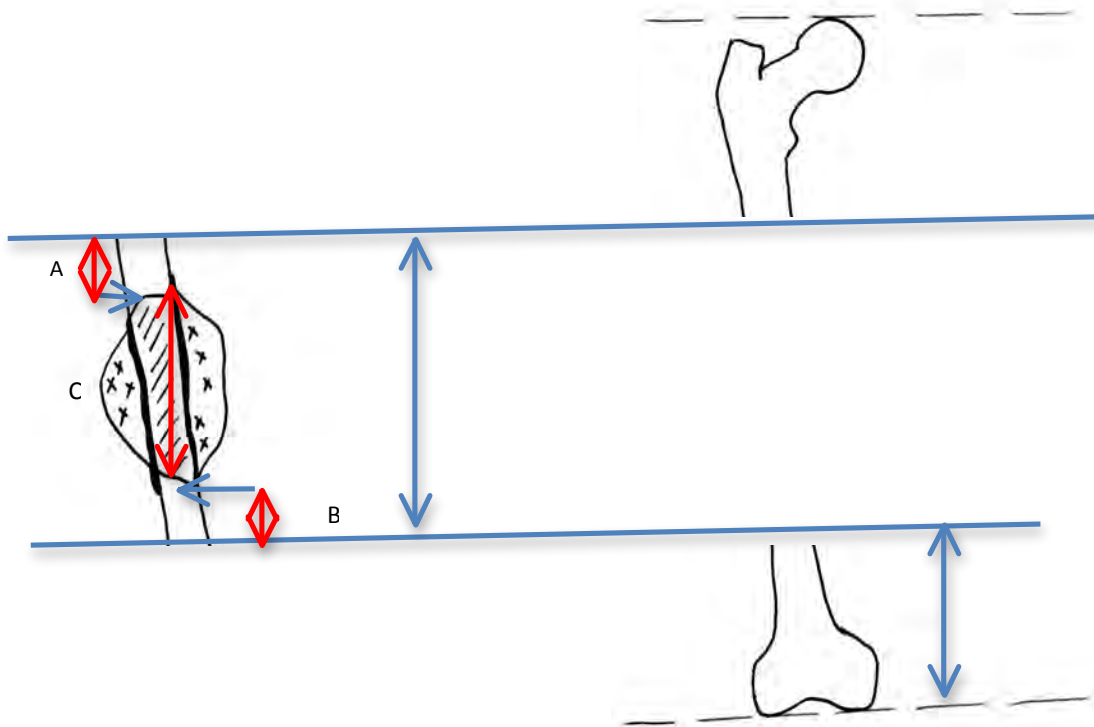
- Marges dans les tissus mous: par rapport à la cicatrice (fibrose, oedème, macrophages spumeux, cellules inflammatoires), par rapport aux cellules tumorales résiduelles:
- Marges osseuses: par rapport à la cicatrice (fibrose, oedème, macrophages spumeux, cellules inflammatoires), par rapport aux cellules tumorales résiduelles

A: Distance en mm entre la limite supérieure de la tumeur (cicatrice/cellules résiduelles) et la limite de résection supérieure chirurgicale :

B: Distance en mm entre la limite inférieure de la tumeur (cicatrice/cellules résiduelles) et la limite de résection inférieure chirurgicale :

C: Longueur maximale de la zone tumorale (en intramédullaire et/ou aux tissus mous):

I: Longueur totale de la pièce de résection chirurgicale :



Commentaires :

CONCLUSION

BON/ MAUVAIS REPONDEUR;% DE CELLULES TUMORALES RESIDUELLES

CLASSIFICATION DE HUVOS ET ROSEN (GRADE ?)

QUALITE DE LA RESECTION CHIRURGICALE: R0/R1 (A, B, C) / R2

ANNEXE IV : tableau récapitulatif des 22 patients inclus

N°	âge	sex	os porteur	topographie sur os	% de cellules viables	Réponse hist	résection	extension à distance au diagnc	rechute loc	Statut aux dernières nouvelles	décès
1	14	M	tibia	métaphysodiaphysaire	12	MR	R0	non	non	rechute à distance	oui
2	14	M	fibula	métaphysodiaphysaire	1	BR	R0	non	non	RC	non
3	10	F	humérus	métaphysodiaphysaire	0	BR	R0	oui	non	RC	non
4	12	F	fibula	diaphyse	20	MR	R0	oui	non	rechute à distance	oui
5	8	M	humérus	métaphysodiaphysaire	0	BR	R0	oui	non	RC	non
6	18	M	fémur	métaphysodiaphysaire	4	BR	R0	non	non	RC	non
7	17	M	fibula	diaphyse	80	MR	R0	oui	non	rechute à distance	non
8	15	F	fémur	diaphyse	4	BR	R0	oui	non	progression pulmonaire	oui
9	27	M	ulna	métaphysodiaphysaire	99	MR	R2	non	oui	rechute locale et à distance	oui
10	13	M	humérus	métaphysodiaphysaire	3	BR	R0	oui	non	rechute à distance	oui
11	41	M	humérus	diaphyse	3	BR	R1	non	non	RC	non
12	20	M	fémur	métaphysodiaphysaire	4	BR	R0	oui	non	rechute à distance	oui
13	13	F	fémur	métaphysodiaphysaire	1	BR	R0	non	non	RC	non
14	6	F	fémur	diaphyse	0	BR	R0	oui	non	RC	non
15	16	M	tibia	métaphysoépiphysaire	70	MR	R0	oui	non	rechute à distance	non
16	14	F	fémur	métaphysodiaphysaire	18	MR	R1	non	non	rechute à distance	non
17	8	M	tibia	métaphysodiaphysaire	3	BR	R0	oui	non	rechute à distance	non
18	7	M	tibia	métaphysodiaphysaire	18	MR	R1b	non	non	RC	non
19	24	M	fibula	métaphysodiaphysaire	30	MR	R1b	non	non	RC	non
20	23	F	fémur	diaphyse	12	MR	R0	non	non	en cours traitement	non
21	20	F	tibia	métaphysoépiphysaire	40	MR	R0	non	non	en cours traitement	non
22	32	F	fibula	métaphysodiaphysaire	93	MR	R1c	non	non	en cours traitement	non

**EVALUATION EN IRM DES MARGES TUMORALES DANS LES
SARCOMES D'EWING DES OS LONGS ET CORRELATION
ANATOMORADIOLOGIQUE :
SERIE RETROSPECTIVE DE 22 CAS**

RESUME EN FRANÇAIS

Objectifs :

Evaluer l'évolution des marges tumorales osseuses sur l'IRM initiale avant instauration de la chimiothérapie et l'IRM préopératoire après chimiothérapie néoadjuvante, confrontées aux marges mesurées en anatomopathologie. Etudier la variabilité inter et intraobservateur.

Matériels et méthodes :

Etude monocentrique rétrospective avec une population de 22 patients traités entre mars 2005 et juin 2015.

Résultats :

La concordance intra et introbservateur était excellente, mesurée entre 0,97 et 0,99 pour la mesure des marges. Il y avait une évolution significative des marges tumorales avant et après chimiothérapie. La corrélation entre les mesures réalisées sur l'IRM post chimiothérapie et la microscopie était excellente avec un coefficient de 0,99 pour les séquences T1, STIR et séquence injectée et meilleure qu'en préchimiothérapie où le coefficient était entre 0,91 et 0,94.

Conclusion :

L'IRM réalisée après la chimiothérapie néoadjuvante est indispensable pour évaluer les marges tumorales doit être utilisée pour la planification chirurgicale afin d'assurer le pronostic fonctionnel le meilleur.

TITRE EN ANGLAIS : Evaluation of tumor margin status and response to chemotherapy in long bone Ewing sarcoma : MR Imaging correlated with pathologic examination

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : sarcome d'Ewing, IRM, chimiothérapie néoadjuvante, anatomopathologie

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Madame le Docteur Julie VIAL