

# INTRODUCTION

Le terme de tumeurs neuroectodermiques primitives, (PNET) regroupe actuellement un ensemble de lésions ayant en commun :

Un aspect morphologique de tumeur à petites cellules rondes basophiles avec ou sans rosettes.

Un immunophénotype commun, mais non spécifique : CD 99+

Un génotype : translocation t(11,22) (q22, q12) présente dans 80% des cas, constituant un véritable marqueur cytogénétique, ou une translocation variante t(21,22) (q22, q12). Cette translocation peut se détecter soit en cytogénétique classique, soit en biologie moléculaire.

Un phénotype neuroectodermique variablement exprimé, et peut être objectivé en immunohistochimie.

A la suite de ces définitions, on retrouve donc sur le versant le plus indifférencié, le sarcome d'Ewing osseux ou des parties molles, exprimant peu ou pas l'immunophénotype neuroectodermique, et sur le versant le plus différencié, le neuroépithéliome périphérique, l'exprimant fortement. La tumeur d'Askin n'est qu'une variante topographique de PNET (localisation à la paroi thoracique).

Le sarcome d'Ewing des parties molles (SEPM) a été décrit pour la première fois en 1969 par Tefft et al<sup>(1)</sup>. C'est un sarcome rare, dont le siège est variable.

IL prend naissance au niveau des tissus de soutien non osseux. Devant l'absence de signes cliniques et radiologiques spécifiques, le diagnostic reste tributaire de l'examen anatomopathologique, notamment la cytogénétique et la biologie moléculaire. Le SEPM est de pronostic est grave. Le taux de mortalité peut atteindre 30 à 50%, il est lié à la dissémination métastatique, en particulier pulmonaire.

La chirurgie est la base du traitement du SEPM. Le but du traitement chirurgical est d'obtenir une exérèse complète de la tumeur, tout en conservant le plus possible la fonction du membre atteint. La qualité de l'exérèse initiale a un rôle important dans le devenir du patient à la fois sur le plan des récurrences locales et des métastases.

La radiothérapie et la chimiothérapie sont introduites dans l'arsenal thérapeutique pour améliorer le contrôle locorégional, et réduire la diffusion métastatique, et par conséquent, améliorer la survie globale.

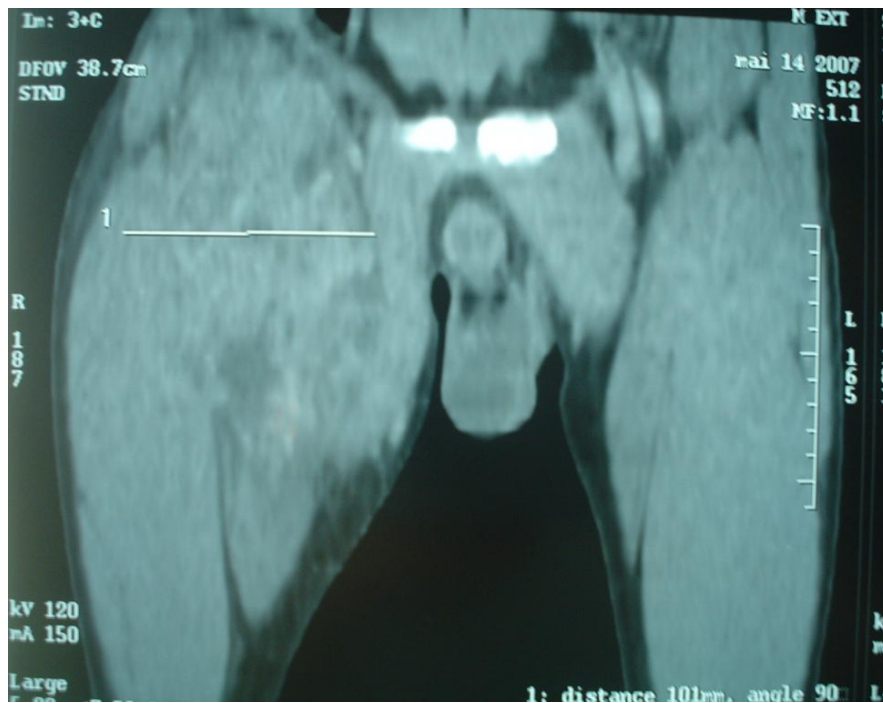
Dans ce modeste travail, nous rapportons le seul cas de SEPM enregistré pendant ces dernières années au service de traumatologie orthopédie du CHU Ibn Sina de Rabat, et nous présentons la démarche diagnostique et thérapeutique de cette tumeur.

# OBSERVATION

Un jeune homme de 26 ans, sans antécédent particulier, présentait depuis 7 mois une tuméfaction de la face antéro-interne de la cuisse droite, ayant augmenté progressivement de volume, non douloureuse, le tout évoluant dans contexte d'altération de l'état général et d'amaigrissement important.

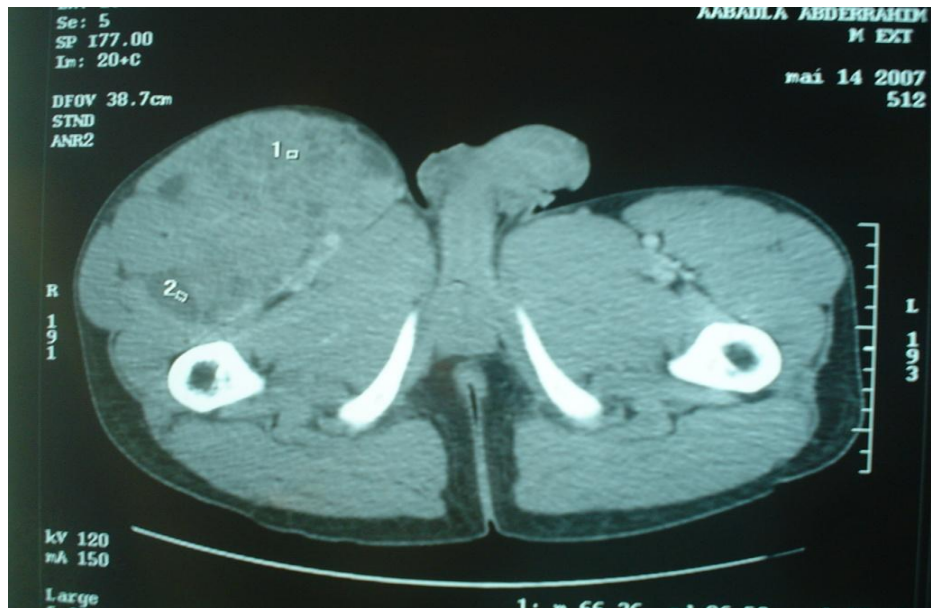
L'examen clinique mettait en évidence une énorme masse de la face antéro-interne de la cuisse droite ; ferme, insensible, fixe par rapport au plan superficiel, mesurant environ 18cm/12cm, non soufflante, sans signes inflammatoires ou circulation veineuse collatérale en regard ni adénopathies locorégionales.

**Figure n° 1 :**



TDM de la cuisse droite montrant un volumineux processus tumoral allant de l'épine iliaque antéro-supérieure jusqu'au milieu de la cuisse, de densité mixte hétérogène contenant des zones de nécroses.

**Figure n° 2 :**



TDM de cuisse droite montrant un volumineux processus tumoral occupant la partie antéro-supérieure de la cuisse droite au dépens du muscle quadriceps surtout le muscle droit interne, hétérogène, de densité mixte avec présence de zones de nécrose et refoulant les vaisseaux en dedans.

L'examen anatomopathologique a objectivé la présence d'une prolifération tumorale de densité élevée, faite de cellules rondes aux noyaux atypiques, vésiculeux munis d'une chromatine finement répartie et inconstamment nucléolés, des figures de mitoses sont également notées. Ces cellules se disposent en nappes diffuses avec une vascularisation très abondante.

Conclusion : aspect histologique d'un sarcome évoquant en premier un sarcome d'Ewing. Une étude immunohistochimique est souhaitable.



# DISCUSSION

En 1921, James Ewing (1866-1943) décrit une nouvelle famille de tumeurs qui portera son nom : sarcomes d'Ewing, en les distinguant des lymphomes et des autres types de cancers connus à cette époque. Le terme de "sarcome" est en fait impropre, il s'agit d'une tumeur neuroectodermique primitive (PNET).

Le sarcome d'Ewing des parties molles (SEPM) ou sarcome d'Ewing extra squelettique(EES) est une pathologie rare de l'adulte jeune, puisque seulement 150 cas environ avaient été décrits en 1988<sup>(2)</sup>. Tefft et al<sup>(1)</sup> était le premier à rapporter en 1969, quatre cas de sarcome d'Ewing des parties molles devant l'observation de tumeurs para vertébrales dont l'aspect histologique évoquait un sarcome d'Ewing sans atteinte osseuse. Angervall et al<sup>(3)</sup> ont confirmé cette entité à partir de plusieurs observations similaires, depuis, la littérature s'est enrichie de nouvelles observations et de plusieurs séries faisant état de l'absence de l'atteinte osseuse radiologique initiale tomodynamométrique<sup>(3)(4)</sup> et en imagerie par résonance magnétique<sup>(4)(5)</sup>, confirmant ainsi leurs développement dans les tissus mous, et excluant toute diffusion locorégionale d'un sarcome d'Ewing initialement osseux. En 1975, La première série conséquente collige 39 cas, le patient le patient le plus jeune est un homme de 20 ans, le plus âgé une femme de 63 ans ; soit 77% de patients ayant entre 10 et 30 ans (moyenne de 20 ans)<sup>(3)</sup>. Pour Pritchard<sup>(6)</sup>, 70% des patients ont moins de 20 ans (14 mois à 59 ans) et les noirs sont moins atteints.

Selon les auteurs, il semble exister une discrète prédominance masculine. Pour O'keefe<sup>(7)</sup>, le sexe ratio est de 1,5 sur une série de 22.

Sur le plan étiopathogénique, il s'agit d'une tumeur mésoenchymateuse apparentée aux PNET, avec une prédisposition génétique. En 1983, les français Hullias et Turc-Carel étaient les premiers à rapporter l'existence d'une translocation réciproque (11,22) (q24, q12) dans plusieurs cas de sarcome d'Ewing osseux<sup>(8)(9)</sup>. L'année suivante, Whong-Peng puis Beekoft rapporte la même anomalie dans un sarcome d'Ewing extra osseux<sup>(10)</sup>. La translocation t(11,22) est responsable de l'apparition d'une protéine de fusion nommée EWS-FLI1. Cette anomalie est retrouvée dans 80% des tumeurs d'Ewing. Pour les 20% restantes, il s'agit d'une translocation t(21,22), donnant lieu à la synthèse d'une protéine anormale EWS-ERG, ou bien des translocations impliquant les chromosomes 11 et 22 avec un troisième chromosome. On remarque que le chromosome 22 joue un rôle essentiel dans l'acquisition de la maladie. Le site de coupure à son niveau a été cloné récemment ; il devrait permettre l'élaboration d'une sonde moléculaire. cette caractéristique cytogénétique du SEPM est très proche de celle retrouvée dans des processus lésionnels neuroectodermiques si non identique, cela a permis de résumer les hypothèses histogénétiques de ces variétés tumorales à deux possibilités : Ou bien les sarcomes dérivent d'une cellule pluripotente pouvant se différencier en éléments mésoenchymateux, épithéliaux ou neuroectodermiques selon des

proportions variables, ou que tous les sarcomes d'Ewing sont d'origines neuroectodermiques, mais il s'agit alors d'une tumeur neurale faiblement différenciée voir totalement indifférenciées<sup>(11)</sup>. Cette prédisposition génétique permet d'expliquer la notion de contexte familial évoqué dès 1995<sup>(2)</sup>. Parmi les patients ayant présenté un sarcome d'Ewing des parties molles, quatre présentaient un contexte néoplasique familial:

- Un frère décédé d'un sarcome d'Ewing osseux ;
- Une mère traitée pour ostéosarcome ;
- Un frère présentant un sarcome d'Ewing osseux ;
- une mère présentant un cancer pulmonaire.

Dans les différentes formes de translocations retrouvées dans le sarcome d'Ewing des parties molles, la protéine anormale résultante de l'expression des gènes de fusion entraîne une activation continue du récepteur membranaire IGF-1, responsable de prolifération cellulaire.

A l'adolescence, au moment de la poussée de croissance, les cellules normales sont soumises à une intense signalisation par l'hormone de croissance et l'IGF (Insuline growth factor). Dans la tumeur d'Ewing, ces cellules perdent leur capacité d'être régulées par l'IGF d'où une prolifération anarchique.

L'histoire naturelle des sarcomes d'Ewing des tissus mous a été décrite par Bowden et Booher<sup>(12)</sup> en 1958, puis complétée par Enneking et al en 1981<sup>(13)</sup>.

La croissance de la tumeur se fait de façon centrifuge et entraîne, au niveau de l'interface avec le stroma périphérique, une condensation périphérique appelée pseudo capsule. Cette zone de clivage est contaminée par des cellules tumorales et doit faire partie intégrante de la résection chirurgicale. La croissance tumorale reste longtemps limitée dans une loge entourée de barrières anatomiques solides, appelée compartiment. La tumeur est dite intracompartimentale.

En règle générale, les structures anatomiques de grande résistance, telles que les aponévroses, les fascias intermusculaires et le périoste forment une barrière à l'extension tumorale et ne sont envahies que tardivement. Ainsi, l'extension tumorale reste longtemps limitée à une loge anatomique. Tardivement, lorsque ces barrières sont franchies, la tumeur devient extra compartimentale, dépassant la loge anatomique.

Cependant, en l'absence de loge bien délimitée, comme une zone de passage entre plusieurs segment de l'organisme (creux poplité, Scarpa), la tumeur est d'emblée extracompartimentale.

Une nuance a été amenée par les scandinaves en 1991<sup>(14)</sup>, ils ont montré que le contrôle tumoral était d'aussi bonne qualité après résection musculaire seule qu'après exérèse compartimentale complète.

En l'absence de traitement adapté, l'évolution des sarcomes d'Ewing des tissus mous se fait vers l'extension aux tissus adjacents : vaisseaux, nerfs, muscles, tissus conjonctifs et os ; mais aussi vers la dissémination métastatique à distance par voie hématogène, qui se rencontre dans presque 30% à 50% de ces sarcomes. Dans 80% des cas, ces métastases sont pulmonaires. Ces tumeurs sont très peu lymphophiles; moins de 5% des sarcomes donnent des atteintes ganglionnaires<sup>(15)</sup>. La survie globale, après l'apparition de métastases, est en moyenne de 5% à 5 ans et de 40% à 10 ans.

Les signes d'appel cliniques sont peu spécifiques : douleur et/ou tuméfaction à croissance rapide. La douleur ne survient que dans un tiers des cas par atteinte des nerfs périphériques ou de la moelle avec possibilité de troubles moteurs et sensitifs, ou par hémorragie intra tumorale<sup>(4)</sup>. Il s'agit d'une lésion à croissance rapide qui mesure environ 5 à 10cm au moment du diagnostic, des tailles tumorales plus importantes peuvent s'observer chez les patients de sexe masculin. Le délai de diagnostique (entre les premiers symptômes et le diagnostic de certitude anatomopathologique) est en principe inférieur à un an<sup>(2)</sup>.

La topographie est ubiquitaire, mais cette tumeur atteint préférentiellement la région para vertébrale<sup>(2)(16)</sup>, la paroi thoracique, le rétro péritoine et les extrémités plutôt inférieures que supérieures<sup>(17)(18)</sup>, ainsi que la tête, le larynx et les fosses nasales.

L'aspect limité n'est pas synonyme de bénignité, la lésion est excentrée par rapport à l'os et l'atteinte osseuse est rare ; secondaire, par contigüité, lytique et/ou avec réaction périostée<sup>(19)(20)</sup>.

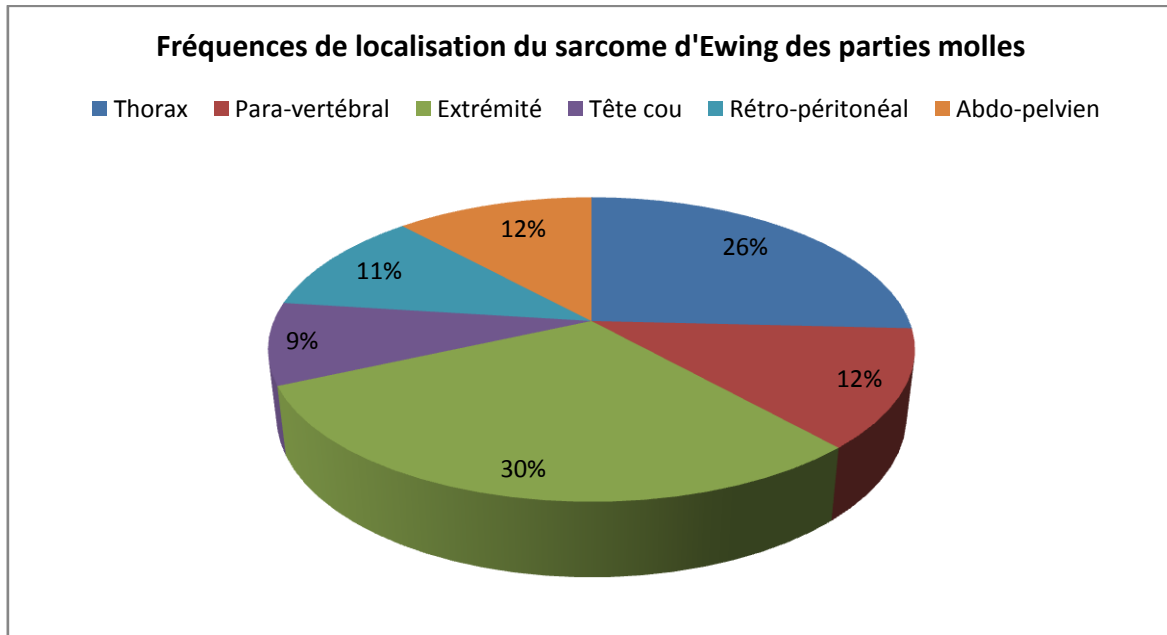
**Tableau n° 1 : Topographie des sarcomes d'Ewing des parties molles dans la littérature**

Bibliographie	Nombre de cas	Thorax	Para - vertébral	Extrémité	Tête cou	Retro-péritonéal	Abdo-pelvien
Enzinger	72	20	16	20		6	10
Allam	1		1				
Angervall	38	7	12	11		4	4
O'keeffe	22	2	3	11			6
Rose	3			2	1		
Kobos	1			1			
Bakhos	1			1			
Wigger	1				1		
Cenacchi	1						1
Gururangan	3	2					1
Christie	5	1	1	3			
Hasegawa	5	1		3			1
Raney	130	41		34	23	21	11
Chang	1					1	
Kamili	1		1				
Currarino	2		2				

Source : Paoletti H et al. Sarcome d'Ewing des parties molles : à propos de trois cas et revue de la littérature. J Radiol 1999 ; 80 : 477-482.

D'après ce tableau on constate que dans 30% des cas, la localisation du sarcome d'Ewing des parties molles se situe au niveau des extrémités. La localisation la moins fréquente (9% des cas) se situe au niveau de la tête et du cou comme le montre la figure suivante :

**Figure n°3 :**



Le diagnostic de sarcomes d'Ewing des parties molles doit être systématiquement évoqué devant toute lésion supérieure ou égale à 5cm ou profonde, et, éventuellement évolutive



Une biopsie doit être réalisée systématiquement avant toute décision thérapeutique.

L'imagerie des sarcomes d'Ewing des parties molles a été révolutionnée par le l'avènement des techniques modernes avec au premier plan, l'imagerie par résonance magnétique.

Le bilan morphologique est indispensable mais ne peut en aucun cas affirmer ou infirmer le caractère malin de la tumeur ou le type histologique. Il permet de guider le choix de la biopsie, de définir la voie d'abord, et d'effectuer un bilan d'extension de la maladie.

En imagerie standard, les lésions sont souvent non spécifiques ; il s'agit d'une tumeur des parties molles, bien limitée, avec aspect de pseudo capsule, poly lobulée, parfois très volumineuse, rarement, la tumeur peut contenir des calcifications.

La radiographie pulmonaire est indispensable dans le cadre du bilan d'extension, à la recherche de lésions métastatiques pulmonaires.

L'échographie associée au Doppler couleur est un examen simple, de première intention, devant toute découverte d'une masse des parties molles. La tumeur se présente souvent sous la forme d'une masse bien circonscrite, hypoéchogène, et bien vascularisée. C'est un examen sensible mais non spécifique, jamais suffisant dans le bilan pré thérapeutique. Le danger de

L'échographie est de donner un diagnostic erroné, méprenant un sarcome hétérogène, nécrotique, avec un hématome, pouvant égarer le diagnostic ou engendrer une prise en charge inadaptée.

L'échographie permet également de réaliser des gestes diagnostic comme la biopsie écho guidée.

La TDM (tomodensitométrie) reste utilisée du fait de sa supériorité par rapport à l'imagerie par résonance magnétique dans l'analyse des structures osseuses et cartilagineuses. Ses limites résident dans la mauvaise définition pour apprécier les limites tumorales et dans les artéfacts de densité à l'interface os tissus mous.

L'angioscanner est très utile dans l'analyse des structures vasculaires au voisinage de la tumeur.

La tumeur se présente sous forme d'une masse hypodense par rapport aux muscles, contient rarement des calcifications, souvent hyper vascularisée, donc hyperdense après injection du produit de contraste<sup>(7)(19)</sup>.

La TDM reste indiquée avant tout dans le bilan d'extension à la recherche d'une atteinte pulmonaire, en complément de la radiographie pulmonaire.

L'IRM (imagerie par résonance magnétique) est l'examen indispensable lors du bilan pré thérapeutique des SEPM des extrémités. Toutes les études ont

montré la supériorité de l'IRM sur la TDM dans la mise en évidence de l'extension tumorale.

Le diagnostic de sarcome d'Ewing des parties molles doit être évoqué devant les critères suivants :

- Lésion de plus de 5cm de diamètre.
- Localisation sous aponévrotique
- Contours irréguliers ou lobulés.
- Parois et septas intra tumoraux irréguliers et épais.
- Hétérogénéité surtout sur les séquences en pondération T1 et T2 (en iso signal T1 par rapport aux muscles, en hyper signal T2, et en hyper signal T1-gadolinium<sup>(4)</sup>).
- Une prise de contraste précoce et prolongée.
- Présence de zones nécrotiques.

L'IRM permet d'étudier la localisation de la lésion, sa situation par rapport à l'aponévrose permettant ainsi de distinguer les tumeurs superficielles de celles profondes, et de donner les mensurations précises de la tumeur dans les trois plans de l'espace ainsi que l'extension locorégionale (structures vasculo-nerveuses). Elle constitue une aide indispensable à la détermination des volumes cibles pour la radiothérapie et à la surveillance des patients au cours d'une chimiothérapie pour évaluer son efficacité, et pour le diagnostic des récurrences locales.

La place de la TEP (tomographie par émission de positrons) n'est pas encore démontrée, elle ne peut être considérée comme une technique fiable pour déterminer la malignité d'une tumeur sarcomateuse en raison de la relation non univoque de la fixation du traceur.

Le diagnostic différentiel compte tenu de la symptomatologie et de l'aspect morphologique se fait d'abord avec le sarcome d'Ewing osseux, mais la lésion est excentrée et l'atteinte osseuse est secondaire<sup>(21)</sup>. Ensuite vient le neurofibrome, le neuroblastome, le rhabdomyosarcome (fibres musculaires), l'histiocytome (âge supérieur à 45 ans, calcifications)<sup>(7)</sup>, l'histiofibrosarcome, liposarcome ( âge supérieur à 30 ans, graisse bien différenciée). Enfin l'hémangiopéricytome, l'angiosarcome<sup>(4)</sup> et le neurinome.

Le tableau suivant résume les caractères épidémiologiques et histologiques généraux des principaux diagnostics différentiels du sarcome d'Ewing des parties molles.

**Tableau n°2 : Tableau résumant les caractères épidémiologiques et histologiques des principaux SPM**

<b>Tumeur</b>	<b>Caractères épidémiologiques et histologiques</b>
<b>Histiocytofibrome malin</b>	30% des SPM de l'adulte Apparait après l'âge de 45 ans Sarcome à cellules pléomorphes
<b>Liposarcome</b>	Adulte de 25 à 55 ans Tumeur constitué de cellules adipeuses bien différenciées
<b>Synoviosarcome</b>	Adulte jeune de 20 à 30 ans Provient du tissu synovial Surtout au niveau des membres inférieurs
<b>Fibrosarcome</b>	Adulte jeune de 20 à 30 ans Plusieurs sous types : il faut différencier le fibroblastique du pléomorphique par l'uniformité du modèle de la trame osseuse de la tumeur et le nombre de figures mitotiques
<b>Rhabdomyosarcome</b>	15% des SPM 3 catégories de rhabdomyosarcome : Pléomorphe : touche surtout l'adulte, rare, survient au niveau des muscles squelettiques Embryonnaire et alvéolaire : les plus fréquents chez l'enfant, de mauvais pronostic
<b>Leiomyosarcome</b>	Provient du muscle lisse De localisation variable, surtout viscérale au niveau des muscles lisses ou siège les vaisseaux d'où leurs agressivité

Vu la difficulté de l'examen standard et les discordances trouvées entre observations allant jusqu'à 16% à 33% des cas, d'autres techniques plus sophistiquées comme l'immunohistochimie et la biologie moléculaire seront nécessaire pour confirmer le diagnostic de sarcome d'Ewing des parties molles.

Le tableau 3 résume les anticorps les plus utilisés en immunohistochimie dans la classification des sarcomes des tissus mous.

**Tableau n° 3: Anticorps les plus utiles au diagnostic et à la classification d'un sarcome**

<b>Cibles de l'anticorps</b>	<b>Rôles</b>
<b>Cytokératine, EMA</b>	Différentiation épithéliale Synoviosarcome, sarcome épithélioïde
<b>CD 45</b>	Différenciation lymphoïde
<b>Protéine S 100, HMB 45</b>	Marqueur des cellules de Schwann, chondrocytes, mélanocytes, adipocytes Différenciation mélanocytaire
<b>Desmine, actine musculaire lisse <math>\alpha</math>, H -caldesmone, myogénine</b>	Différenciation musculaire
<b>CD 31, facteur 8</b>	Différenciation endothéliale
<b>CD 34</b>	Différenciation endothéliale Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrant, tumeur fibreuse solitaire et autres tumeurs
<b>CD 99, Fli-1</b>	Marqueur du sarcome d'Ewing
<b>CD117</b>	Marqueur des tumeurs stromales du tube digestive
<b>HHV8</b>	Marqueur du sarcome de Kaposi

**Source** : B.N. Bui et al. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options, Recommandations 2002 pour la prise en charge des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous.

Le tableau 4 résume les principales translocations chromosomales retrouvées dans l'examen cytogénétique ainsi que les gènes de fusion qui en résultent dans les principaux diagnostics différentiels du sarcome d'Ewing des parties molles.

**Tableau n° 4 : Sarcomes avec translocation spécifique**

Type de sarcome	Translocation	Gène de fusion
<b>Sarcome d'Ewing /PNET</b>	t(11,22) (q24, q12) t(21,22) (q22, q12) t(7,22) (q22, q12)	EWS/FLI1 EWS/ERG EWS/ETVI
<b>Synoviosarcome</b>	t(X, 18) (q11, q11)	SYT/SSX
<b>Liposarcome myxoïde/à cellules rondes</b>	t(12,16) (q13, p11)	CHOP/FUS
<b>Rhabdomyosarcome alvéolaire</b>	t(2,13) (q35, q14) t(1,13) (q36, q14)	PAX3/FKHR PAX7/FKHR
<b>Sarcome à cellules claires</b>	t(11,22) (q13, q12)	EWS/ATFI
<b>Chondrosarcome myxoïde extra squelettique</b>	t(9,22) (q22, q12)	EWS/CHN
<b>Dermato fibrosarcome de Darier et Ferrand</b>	t( 17, 22) (q22,q13)	PGDF/COLIA
<b>Tumeur desmoplastique à cellules rondes</b>	t(11,22) (p13, q12)	EWS/WII
<b>Sarcome alvéolaire des parties molles</b>	t(X, 17) (p11, q25)	ASPL/TFE3
<b>Fibrosarcome infantile</b>	t (12 ,15) (p13, q26)	ETV6/NTRK3
<b>Sarcome fibromyxoïde de bas grade</b>	t(7,16) (q 34, p 11)	FUS/BBF2H7

Source : B.N. Bui et al. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options, Recommandations 2002 pour la prise en charge des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous



Il faut aussi évoquer de nombreuses lésions bénignes, correspondant à une lésion réactionnelle ou une tumeur bénigne atypique, qui peuvent ressembler à un sarcome. La reconnaissance de telles lésions bénignes pseudo sarcomateuses repose sur le contexte clinique et sur l'aspect histologique en coloration standard.

**Tableau n° 5: Classification des lésions bénignes pseudo sarcomateuses**

Type de lésion	Classification descriptive
<b>Lésions réactionnelles</b>	Fasciites nodulaires et prolifératives Myosites prolifératives et ossifiantes Nodule post opératoire du tractus génito-urinaire Hyperplasie papillaire endothéliale
<b>Tumeur bénignes(ou borderline à agressivité locale)</b>	Tumeur desmoïde Tumeur ténosynoviale à cellules géantes, forme diffuse, schwannome et neurofibromes avec atypies nucléaires, histiocytofibrome cellulaires ou avec atypies nucléaires

**Source :** B.N. Bui et al. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options, Recommandations 2002 pour la prise en charge des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous

Le diagnostic de certitude est apporté par l'examen anatomopathologique.

Toute tumeur des parties molles doit être biopsiée avant l'exérèse.

Le diagnostic histologique par biopsie, quelque soit son type, est indispensable et constitue un préalable avant de poursuivre le traitement et notamment, avant d'envisager tout geste chirurgical d'exérèse. Le fragment biopsique doit

être large (2 à 3cm) et doit contenir du tissu tumoral viable et pas uniquement de la nécrose tumorale.

La biopsie percutanée, sous contrôle échographique ou tomodensitométrique, le plus souvent sous anesthésie locale, à l'aide d'un trocart protégé par un mandrin se développe de plus en plus. Elle permet le diagnostic histologique par un anatomopathologiste entraîné. Elle présente de nombreux avantages : coût moindre, réalisable en consultation externe et l'absence d'anesthésie générale. Cependant, à cause de la faible quantité de tissu prélevé, le grading histologique de la tumeur peut être difficile.

La biopsie chirurgicale reste le moyen de référence et le plus performant, elle est réalisée sur une portion charnue de la tumeur, en région non nécrotique en choisissant un trajet non vulnérant. Elle peut être faite sous anesthésie générale ou locorégionale. La biopsie chirurgicale doit respecter certaines règles :

- Abord tumoral plus direct possible sans dissection des différents plans anatomiques et sans contaminer les compartiments adjacents.
- Incision longitudinale au niveau des membres, sur le trajet de la future cicatrice d'exérèse chirurgicale.
- Hémostase soignée pour éviter tout hématome ou toute diffusion des cellules tumorales.

- En cas de drainage, celui-ci doit se faire dans l'axe de la cicatrice et à proximité de celle-ci.

Elle permet, dans quasiment tous les cas, de faire le diagnostic histologique et le grading histologique de la tumeur.

En cas de récurrence tumorale ou d'atteinte ganglionnaire associée, un prélèvement cytologique à l'aiguille fine peut être suffisant.

Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur blanchâtre, multilobée, molle, friable, infiltrant et détruisant tous les plans d'une région. La tranche de section est gris-jaunâtre avec d'importants remaniements kystiques, hémorragiques et nécrotiques<sup>(21)</sup>.

Microscopiquement, il s'agit d'une tumeur à petites cellules rondes basophiles, d'architecture plus ou moins lobulée, dense, d'aspect uniforme. Les cellules sont en effet relativement monomorphes, comportant des noyaux arrondis à ovalaires, vésiculeux à membrane nucléaire cernée, à chromatine finement granitée homogène renfermant un petit nucléole. Les cytoplasmes sont pâles, mal limités, peu abondants. Si le nombre des mitoses est classiquement réduit, il peut exister des formes avec un plus grand pléomorphisme et une activité mitotique augmentée. Il n'y a pas de réseau réticulinique intercellulaire. La vascularisation est riche, parfois masquée par la densité cellulaire. Il peut exister des remaniements hémorragiques, des aspects pseudoangiomateux. Il

existe fréquemment une nécrose monocellulaire conduisant à l'individualisation d'une population paraissant différente à noyaux densifiés, rétractés, et responsable des aspects bi phasiques, en damiers ou en filigrane classiquement décrits. Le glycogène est d'aspect variable, mieux vu sur des prélèvements congelés, présent dans 70% des cas. Les structures spécifiques comme les myofibrilles ou les granules neurosécrétantes sont absentes<sup>(4)(7)(22)</sup>. Dans la moitié des cas, des pseudos corps en rosettes sont visualisés. Cet aspect rapproche le SEPM des PNET. Certains anatomopathologistes les considèrent comme une entité tumorale unique, pour d'autres, il s'agit d'une évolution tumorale différente d'une même cellule<sup>(22)</sup>.

Le diagnostic relève essentiellement de la cytogénétique et de l'immunohistochimie, en particulier grâce à l'hybridation in situ par immunofluorescence. 80% des PNET /EES présentent une translocation(11,22) (q24, q12) impliquant le gène EWS (Ewing's sarcoma gene) et 5% à 10% une translocation (21,22) (q22, q12). Cette analyse histogénétique permet le diagnostic dans les cas difficiles<sup>(23)</sup>. Cette translocation est également retrouvée dans les tumeurs desmoplastiques et les tumeurs d'ASKIN, mais absente dans les neuroblastomes. Par ailleurs, l'anticorps monoclonal HBA71 permet la mise en évidence de la glycoprotéine de surface P30-32 encodée par le gène mic2 présent dans 90% des cellules d'Ewing<sup>(21)</sup> : Il s'agit d'une méthode spécifique et sensible différenciant les cellules d'Ewing des autres cellules<sup>(24)</sup>. L'anticorps

CD99 permet la mise en évidence de mic2, absent dans les neuroblastomes<sup>(16)</sup>.

L'extension locorégionale est appréciée d'abord par l'examen clinique qui permet renseigner sur le volume tumoral, la mobilité par rapport au tissu voisins, notamment l'os, de chercher les nodules tumoraux satellites et les adénopathies régionales. Les radiographies standards recherchent une réaction périostée ou un envahissement osseux. L'échographie est indiquée dans les tumeurs superficielles de moins de 5cm pour apprécier le caractère extra ou intra aponévrotique. Si la tumeur est profonde, mesure plus de 5cm, en regard d'un carrefour vasculo-nerveux ou si l'échographie ne permet pas de confirmer avec certitude le caractère extra aponévrotique, une IRM doit être faite, en fait c'est l'examen clé qui donne des arguments diagnostic majeurs et précise au mieux l'extension locorégionale, elle doit impérativement intéresser tout le membre atteint à la recherche de nodules tumoraux satellites. La TDM n'est pas systématique en l'absence d'atteinte osseuse.

La diffusion métastatique n'est pas exceptionnelle, et peut être inaugurale. Cette extension doit être appréciée par la clinique et les examens para cliniques. Les organes cibles sont le poumon, le foie, le squelette, et le péritoine, mais le poumon reste le site métastatique préférentiel des SEPM. Sur la radiographie pulmonaire, le seuil de détection des métastases est de 0,5cm. La TDM pulmonaire doit être faite dès que le diagnostic histologique soit

confirmé. Environ 10% des malades ont des métastases au moment du diagnostic. La localisation hépatique des métastases est exceptionnelle, il est cependant prudent de demander une échographie abdominale. Les métastases osseuses sont exceptionnelles et la scintigraphie osseuse n'est pas systématique en dehors de points d'appel cliniques ou d'altération de la trame osseuse sur les radiographies standards.

Au terme de ce bilan la tumeur doit être stadifiée afin de :

- Etablir un pronostic et aider aux choix des modalités thérapeutiques.
- Evaluer les effets des traitements.
- Permettre une évaluation des risques relatifs liés à la maladie.

Les systèmes de classification les plus utilisées sont :

- **Système AJCC et UICC :**

Le système de l'American Joint Cancer Committee (AJCC) et de l'Union Internationale Contre le Cancer(UICC). Elles prennent en compte la taille et l'extension de la tumeur primitive (T1, T2, T3), l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux (N0, N1), la présence de métastases (M0, M1) et le grade du sarcome (G1, G2, G3).

Ce système présente un certain nombre d'avantages et d'inconvénients :

**Avantages :** ce système est applicable aux sarcomes des tissus mous quel que soit leur localisation.

**Inconvénients :** sa relative complexité, l'importance conférée à certains paramètres (N1 et T3).

▪ **Système SSS :**

Le système de Enneking ( Surgical Staging System : SSS)<sup>(25)</sup> prend en compte la localisation anatomique de la tumeur (T1 : intracompartimentale, T2 : extracompartimentale) et le grade ( deux grades : G1 et G2). Ce système définit trois stades :

- **Stade I :** sarcome de bas grade sans métastase.
- **Stade II :** sarcome de haut grade sans métastase.
- **Stade III :** métastases, quel que soit le grade.

Chaque stade est subdivisé en fonction de la présentation de la tumeur (T1 ou T2) (A : intracompartimentale, B : extracompartimentale).

Ce système de classification présente également un certain nombre d'avantages et d'inconvénients.

**Avantages** : insiste sur le caractère intra- ou extracompartimentale et d'adapte mieux aux sarcomes des membres. Il convient pour la prévision chirurgicale.

**Inconvénients** : ne tient pas compte de la taille et de la profondeur.

▪ **Système de Hajdu :**

Le système de Hajdu<sup>(25)</sup> prend en compte les paramètres suivants :

- Le type histologique
- La taille (<5cm ou >5cm).
- La localisation (superficielle ou profonde).
- Le grade de malignité (faible ou élevé).
- La présence de métastases.

Il définit 5 stades (I, II, III, IV, V) en fonction du nombre de paramètres de bon ou de mauvais pronostic et subdivise les stades I et II en trois catégories (A, B, C).



**Tableau n° 6 : Classification TNM 2002**

<b>T, N, M</b>	<b>Descriptions</b>
<p><b>T (Tumeur primitive) :</b>  <b>T1</b></p> <p><b>T2</b></p>	<p>≤ 5cm dans son plus grand diamètre                      T1a : tumeur superficielle                      T1b : tumeur profonde</p> <p>&gt;5cm dans son plus grand diamètre                      T2a : tumeur superficielle                      T2b : tumeur profonde</p>
<p><b>N (Adénopathies régionales) :</b>  <b>N0</b>  <b>N1</b></p>	<p>Pas d'atteinte ganglionnaire                      Atteinte de ganglions lymphatiques régionaux</p>
<p><b>M (Métastases à distance) :</b>  <b>M0</b>  <b>M1</b></p>	<p>Pas de signes de métastases                      Présence de métastases</p>

**Source:** B.N.Bui et al. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options, Recommandations 2002 pour la prise en charge des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous.

Le tableau 7 présente la dernière classification proposé par l'UICC en 2002.

**Tableau n°7 : Stades AJCC /UICC (D'après TNM 2002)**

<b>Stades</b>	<b>D'après TNM 2002</b>
<b>Stade I</b>	Stade IA : T1a-T1b, N0, M0 bas grade Stade IB : T2a-T2b, N0, M0 bas grade
<b>Stade II</b>	Stade IIA : T1a-T1b, N0, M0 haut grade Stade IIB : T2a, N0, M0 haut grade
<b>Stade III</b>	T2b, N0, M0, haut grade
<b>Stade IV</b>	Stade IVA : Tous T, tous N1M0 tout grade Stade IVB : Tous T, tous N1M1 tout grade

**Source:** B.N .Bui et al. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options, Recommandations 2002 pour la prise en charge des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous

Un des problèmes majeurs posés dans la prise en charge des sarcomes d'Ewing des tissus mous reste la détermination de facteurs pronostiques clairs permettant de classer des populations à risque faible ou élevé de récives locales ou de développement de métastases à distance.

L'intérêt de disposer de facteurs pronostiques fiables est de permettre de définir des groupes de patients à haut risque, pour lesquels un traitement adjuvant serait nécessaire, et des groupes de patients à faible risque où ce traitement pourrait être évité.

Il n'y a pas à l'heure actuelle d'unanimité concernant les facteurs pronostiques permettant de définir avec certitude ces groupes.

La plupart des études retrouvées dans la littérature concernant des séries de patients hétérogènes que ce soit en termes de caractéristiques tumorales ou de traitements réalisés. Ce sont le plus souvent des études multicentriques et avec des effectifs parfois peu important. De plus, l'inclusion de patients se fait sur de longues périodes, ne prenant pas en compte l'évolution des méthodes thérapeutiques. Cependant, en étudiant la littérature, on trouve les facteurs pronostiques suivants<sup>(26)</sup> :

- **Le grade histologique** : il est retrouvé dans la majorité des études comme le facteur pronostique majeur de la survie sans métastase et de la survie globale.

Plusieurs systèmes de grading existent et utilisent des paramètres histologiques différents.

Les 2 systèmes les plus utilisés sont celui du National Centre Institute (NCI) et celui de la Fédération Nationale de Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC).

Le système de la FNCLCC utilise un score obtenu par l'évaluation de 3 paramètres : la différenciation tumorale, l'index mitotique et le pourcentage de nécrose tumorale. Un score est attribué à chacun des paramètres et le score final est obtenu par leur addition.

Le système du NCI utilise le type histologique, la cellularité et l'index mitotique pour attribuer le grade 1 ou 3, c'est-à dire que la distinction se fait sur l'aspect morphologique. Les autres types de sarcomes sont classés en groupe 2 ou 3 en

fonction du pourcentage de nécrose tumorale. Une nécrose tumorale  $<$  à 15% correspond à un grade 2, une nécrose  $>$  à 15% correspond à un grade 3. Dans le système NCI le sarcome d'Ewing des parties molles est classé grade 3.

Les 2 systèmes ont été comparés pour analyser le niveau de concordance. On retrouvait 35% de discordance. La classification de la FNCLCC s'est révélée plus performante : les résultats étaient mieux corrélés à la survie sans métastase, et à la survie globale.

Le grading histologique n'est pas un diagnostic histologique, il ne peut différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes. Avant de réaliser un grading, il faut être sûr d'être en présence d'un sarcome<sup>(25)</sup>.

Le grading histologique est un facteur pronostique retrouvé de façon quasi constante dans les différentes études. Les tumeurs de haut grade de malignité ont statistiquement un taux de récurrence plus élevé que les tumeurs de bas grade ou de grade intermédiaire.

**Tableau n°8 : Système de grade histologique de la FNCLCC (Méthode de calcul des grades)**

<p><b>Différenciation tumorale :</b></p> <p><b>Score 1 :</b> sarcomes qui ressemblent à du tissu adulte normal <b>Score 2 :</b> sarcomes pour lesquels le type histologique est certain <b>Score 3 :</b> sarcomes embryonnaires, synoviosarcomes, sarcomes épithélioïdes, sarcome à cellules claires, sarcomes alvéolaires des tissus mous, sarcomes indifférenciés, sarcome pour lesquels le type histologique est incertain</p>
<p><b>Index mitotique :</b></p> <p><b>Score 1 :</b> 0 à 9 mitoses par champ <b>Score 2 :</b> 10 à 19 mitoses par champ <b>Score 3 :</b> 20 mitoses ou plus par champ (un champ mesure 0,1734mm<sup>2</sup>)</p>
<p><b>Nécrose tumorale :</b></p> <p><b>Score 1 :</b> pas de nécrose <b>Score 2 :</b> &lt; 50% de nécrose tumorale <b>Score 3 :</b> &gt; 50% de nécrose tumorale</p>
<p><b>Grading histologique :</b></p> <p><b>Grade 1 :</b> score 2-3                      <b>Grade 2 :</b> score 4-5                      <b>Grade 3 :</b> score 6-8</p>

Source : B. N. Bui et al. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options, Recommandations 2002 pour la prise en charge des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous.

- **La taille tumorale :** La relation entre la taille de la tumeur et la survie globale sans métastases est connue depuis longtemps et a été prouvée dans de nombreuses études. La majorité des études dans la littérature opposent les

tumeurs de plus de 5cm, aux tumeurs de moins de 5cm, ou les tumeurs de plus de 200ml aux tumeurs de plus de 200 ml<sup>(26)</sup>.

Cependant, la taille tumorale n'apparaît pas comme un facteur pronostique indépendant de rechute locale. Une différence significative en termes de rechute locale peut être trouvée entre les tumeurs de plus de 10cm.

- **Importance de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante :** C'est le facteur pronostic le plus important<sup>(26)</sup>. Une bonne réponse à la chimiothérapie première est définie par un résidu tumoral < 10 %, c'est-à-dire que l'examen anatomo-pathologique de la tumeur après chimiothérapie montre qu'il subsiste moins de 10 % de cellules cancéreuses dans la tumeur.
- **La nécrose tumorale :** La survie à 5 ans est de 80% en l'absence de nécrose tumorale et tombe à 50% quand il existe une. Elle est observée dans 50% des sarcomes<sup>(25)</sup>, cependant, il n'existe pas de consensus sur la manière de l'évaluer.
- **Invasion néoplasique des vaisseaux intra tumoraux :** Elle s'observe dans environ 25% des cas. La survie à 5 ans sans métastases est de 80% en l'absence d'invasion et 40% quand il existe une.
- **Profondeur tumorale :** Une tumeur superficielle est définie comme une tumeur strictement localisée au dessus de l'aponévrose superficielle, et une tumeur profonde comme une tumeur localisée sous l'aponévrose superficielle ou envahissant le fascia.

Plusieurs études ont retrouvé la profondeur tumorale comme un facteur de mauvais pronostic indépendant en termes de rechute locale, de survie sans métastases, ou de survie globale.

▪ **Localisation anatomique** : Les sarcomes des tissus mous localisés aux membres ont, dans la littérature, un meilleur pronostic en termes de survie globale que les sarcomes du tronc ou rétro péritonéaux.

Parmi les tumeurs des membres, la localisation aux membres inférieurs semble de moins bon pronostic que les tumeurs des membres supérieurs. La fréquence des métastases serait plus importante en cas de sarcomes localisés au membre supérieur qu'au membre inférieur.

▪ **Marges chirurgicales** : La qualité des marges d'exérèse est retrouvée comme un facteur pronostic majeur du contrôle local de la tumeur dans la plupart des séries de la littérature<sup>(26)</sup>.

Le taux de récurrence locale est significativement plus élevé en cas de résidu tumoral micro-ou macroscopique.

Elle intervient comme facteur pronostic indépendant dans certaines études.

▪ **Type histologique** : Le type histologique contient une information pronostic propre. Pour certaines tumeurs, le type histologique joue un rôle plus déterminant dans la malignité locale et dans le pouvoir métastatique.

Le SEPM est classé parmi les tumeurs à pouvoir métastatique important.

- **Caractère compartimental** : Dans une étude publiée en 2000, le caractère compartimental a été retrouvé comme un facteur pronostic indépendant défavorable, notamment vis-à-vis de la profondeur, de la taille, et du grade tumoral.
- **Age** : L'âge a parfois été corrélé à un pronostic local avec un risque plus élevé pour les patients de plus de 50 ans. Cependant, ce facteur n'est pas retrouvé dans de nombreuses études.
- **Sexe** : Le sexe masculin a été rapporté comme un facteur péjoratif dans une seule étude, peut être du fait d'une liaison statistique avec des tailles tumorales plus importantes.
- **La réalisation d'une radiothérapie** : La réalisation d'une radiothérapie a été retrouvée comme facteur indépendant favorable en analyse multi variée pour des patients dont le traitement locorégionale avait comporté une chirurgie non radicale dans 96% des cas.
- **Anomalies génétiques et moléculaires** : Des gains en 1q et des pertes en 18p ont été corrélés à une aggravation du risque métastatique. La cytogénétique n'est pas toutefois une méthode pronostique applicable en routine.



Une corrélation a été rapportée entre l'évolution et l'expression anormale de nombreuses protéines impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire comme la P53, MDM2, CDK4, les cyclines A, D et E, la P21 et la P27, ou dans celui de l'apoptose comme la Survine. A l'heure actuelle aucune de ces anomalies ne semble apporter à elle seule une valeur pronostique utilisable en routine. Dans des cadres pathologiques définis, on peut également évoquer la possibilité d'un pronostic différent selon l'état d'un marqueur moléculaire, comme la corrélation pronostique décrite entre l'état muté et amplifié de P53 dans le sarcome d'Ewing.

▪ **Marqueurs de prolifération** : Si la ploïdie n'apparaît pas comme un facteur pronostique<sup>(25)</sup>, l'étude de la prolifération tumorale par cytométrie de flux a montré une valeur pronostique indépendante de la fraction en phase S. Dans l'étude du Groupe Sarcome Français (GSF), le pourcentage de phase S s'est avéré supérieur au grade, ressortant comme seul facteur indépendant pour la survie globale dans un sous groupe sans métastase initiale. Cependant, cette étude a été grevée par un taux d'échec de mise en œuvre de la méthode (39%).

La mise en évidence d'antigènes spécifiques du cycle cellulaire tel que le Mib1, sur tissus fixés en paraffine, a été trouvée corrélée au pronostic général des sarcomes des tissus mous. Le niveau de coupure pour la définition des groupes

a varié de 10% à 30% de cellules marquées. Ce facteur a été étudié en analyses multi variées et est apparu comme une variable pronostic indépendante. Hasegawa et al, ont par ailleurs proposé de reconsidérer le système de grading de la FNCLCC en utilisant Mib1 à la place de l'index mitotique<sup>(27)</sup>, le grade ainsi modifié s'est avéré plus discriminant que le grade original<sup>(27)</sup>.

De façon générale, pour les sarcomes d'Ewing métastatiques, le principal facteur de mauvais pronostic est la présence de métastases en dehors du poumon. Pour les tumeurs localisées, on définit deux groupes pronostic en fonction des facteurs pronostics suivants :

**Tumeur localisée de bon pronostic :**

- Bonne réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante ;
- Petit volume (<200 ml) mais inopérable, opérée d'emblée ou opérée après radio-chimiothérapie.

**Tumeurs localisées de haut risque**

- Bonne réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante.
- Tumeur de gros volume (>200 ml) et inopérable, opérée d'emblée ou opérée après radio-chimiothérapie.

La prise en charge des SEPM doit se faire dans un centre de référence et implique un comité multidisciplinaire. Elle associe une chirurgie, polychimiothérapie et radiothérapie. La chirurgie est première dans les petites tumeurs facilement résécables, précédée par la biopsie et la chimiothérapie dans les autres cas. La similitude cytogénétique des PNET et des sarcomes d'Ewing des parties molles les inclut dans le même protocole thérapeutique, les sarcomes d'Ewing extra squelettique bénéficient du même traitement que le rhabdomyosarcome<sup>(21)</sup>.

La chirurgie vise la réalisation d'un certain nombre d'objectifs :

- Établir le diagnostic par une biopsie adéquate.
- Traiter la tumeur primitive en étant carcinologique et plus fonctionnel possible.
- Réaliser une reprise d'exérèse élargie après une chirurgie initiale inadéquate.

La connaissance des modes d'extension des sarcomes d'Ewing des parties molles des extrémités permet de comprendre la prise en charge chirurgicale de ces tumeurs.

La croissance des SEPM des membres se fait de façon centrifuge à l'encontre des tissus adjacents et permet la formation d'une pseudocapsule, pouvant contenir des cellules tumorales.

Ces tumeurs ont tendance à se propager selon un axe longitudinal, en respectant les barrières anatomiques (fascias, aponévroses, cloisons musculaires). Celles-ci sont tardivement envahies et la tumeur reste souvent limitée dans une loge anatomique.

Les insertions tendineuses, l'os et le périoste sont rarement envahies par ce type de tumeur, à la différence des axes vasculo-nerveux voie d'extension fréquente.

L'extension ganglionnaire est rare puisqu'elle ne se trouve que dans 5% des cas environ.

L'extension métastatique à distance se fait par voie hématogène, et touchent essentiellement le poumon ; 30% des patients atteints de sarcomes des parties molles présentent des métastases pulmonaires. Enneking et al<sup>(13)</sup> ont défini la notion de compartiment comprenant les muscles agonistes limités par une cloison commune, ceci permet de différencier les tumeurs intracompartimentales des tumeurs extracompartimentales. Cette classification est chirurgicale servant de base aux principes d'exérèse et distingue 5 types d'exérèse en fonction de l'extension tumorale et de la marge d'exérèse<sup>(25)</sup> :

▪ **Exérèse large : le standard chirurgicale :**

Dans le cas d'une exérèse large, la tumeur est emportée en bloc, sans être vue au cours de la dissection avec une marge de tissu supposé sain sur toute sa surface. Le caractère large de la chirurgie ne dépend pas de ce qu'on enlève, mais de la qualité des marges chirurgicales définies par l'anatomopathologiste sur l'ensemble de la périphérie de la tumeur. Ce n'est pas donc parce que la pièce est volumineuse que l'exérèse est large. L'exérèse large a donc une définition clinique et anatomopathologique. Paradoxalement, une désarticulation iliaque peut être marginale si la tranche de section est envahie. La qualité de tissu sain à obtenir autour de la tumeur varie largement selon les auteurs. Par ailleurs, aucune publication ne tient compte de la nature du tissu qui constitue cette marge. L'exérèse large consiste à emporter 1 à 2cm de tissu sain dans tous les plans et/ ou une barrière anatomique (par exemple l'aponévrose). Réaliser une exérèse large est évidemment plus simple et plus facilement fonctionnel lorsque la tumeur est petite ou intracompartmentale, située dans le chef musculaire d'un muscle volumineux comme le quadriceps que lorsqu'elle est extracompartmentale (par exemple rétro péritonéale) ou située à proximité de structures limitantes (vaisseaux, nerfs). Lorsqu'on réalise une exérèse large, on ne va pas disséquer la tumeur, on passe d'emblée à distance à des niveaux préalablement définis sur l'imagerie. De plus, disséquer la tumeur à son contact expose au risque de l'ouvrir car ces lésions souvent nécrotiques peuvent être friables. Ouverture de la tumeur ensemence le

champ opératoire de cellules tumorales, et faire des recoups musculaires dans le même temps opératoire à la suite d'une effraction n'évite donc pas les reliquats microscopiques.

▪ **Exérèse intra capsulaire (Effraction tumorale) :**

L'exérèse intra capsulaire correspond à une exérèse par fragmentation de la tumeur ou à un drainage de la tumeur (sur un diagnostic pré opératoire erroné le plus souvent, par exemple hématome ou abcès). Lorsqu'il n'est pas explicite dans le compte rendu opératoire, ce type d'exérèse peut être suspecté lorsque l'anatomopathologiste décrit dans son compte rendu plusieurs fragments tumoraux. Une effraction tumorale expose à une poursuite évolutive plus ou moins rapide en fonction du grade de la tumeur. Il est important de l'identifier, car il s'agit d'une indication formelle de reprise chirurgicale et la radiothérapie ne pallie pas une chirurgie inadaptée (mais peut compliquer la reprise)

▪ **Exérèse marginale(ou énucléation ou biopsie exérèse) :**

L'exérèse marginale correspond à l'ablation de la tumeur sans tissu sain en périphérie en passant dans le plan de clivage naturel. Le plan de clivage se situe au niveau de la pseudocapsule, laissant toujours en place un reliquat tumoral microscopique dans les tissus adjacents. Pratiquée seule, l'énucléation expose le patient à un risque de rechute locale de 50% à 93%.

Techniquement, la difficulté est de ne pas énucléer la tumeur qui spontanément glisse le long des plans musculaires.

▪ **Exérèse extracompartmentale :**

L'exérèse extracompartmentale a été décrite par Bowden et al<sup>(12)</sup> et développé par Enneking et al<sup>(13)</sup>. Elle vise à enlever la totalité d'un compartiment avec ses structures anatomiques limitantes et la totalité du contenu, emportant les muscles et leurs aponévroses de leur origine à leur terminaison et emportant les troncs vasculo-nerveux et le squelette inclus ou au contact. Comme les tendons sont désinsérés au niveau des articulations, les champs d'irradiation qui incluent la cicatrice d'exérèse sont plus larges et comprennent les articulations. Les inconvénients de ce type d'exérèse sont donc l'importance des séquelles fonctionnelles.

Ce type d'intervention ne correspond plus au standard chirurgical.

▪ **Amputations ou désarticulations :**

Il s'agit d'un type d'intervention qui ne préjuge pas de son caractère large ou non. Des marges larges passant en tissu sain qui sont plus facilement obtenues par amputation (surtout si la lésion est distale) expliquent un taux de rechute locale de 0% à 20%. Mais une désarticulation carcinologique (marges saines) n'est pas toujours possible car la tumeur peut s'étendre au niveau de section théorique(en particulier dans des cas de récurrence). Par exemple, une tumeur à

la racine de la cuisse s'étendant au dessus du niveau de section iliaque d'une désarticulation. Lorsque l'on réalise un traitement conservateur pour une récurrence proximale de sarcome de membre, il faut faire attention de ne pas compromettre une amputation carcinologique ultérieure par des prolongations inadaptées d'incisions chirurgicales.

▪ **Chirurgie des métastases :**

La chirurgie des métastases est essentielle, lorsqu'elle est réalisable, elle peut permettre des taux de survie remarquable. Elle tient compte du nombre de métastases à la TDM et de l'état général.

La chirurgie conservatrice a un taux de récurrence locale à 5 ans de 5 à 25%. La qualité des marges chirurgicales est le facteur pronostic le plus déterminant ; les patients qui ont des marges positives, ont un risque de récurrence locale multiplié par 2. Les marges supérieures ou égales à 1cm permettaient un contrôle local significativement meilleur (100%) par rapport à des marges inférieures à 1 cm (85%).

Le taux de complications a augmenté avec l'avènement des traitements combinés, on peut distinguer complications aiguë (hématome, lymphocèle, œdème, infection, désunion cicatricielle, retard de cicatrisation) et complications tardives (lymphoedème, infection tardive, douleur). Les complications tardives ont un impact sur la qualité de vie, et pour les sarcomes



des membres, sur le caractère fonctionnel du membre<sup>(25)</sup>. Les complications aiguës mettent rarement en jeu la vie du patient sauf pour les sarcomes rétro-péritonéaux. En revanche les complications aiguës :

- Augmentent la morbidité postopératoire, prolongent le séjour hospitalier et peuvent déterminer des interventions itératives, voir des amputations de nécessité.
- Retardent la mise en route des traitements complémentaires, risquant de compromettre les chances de contrôle local.

Le SEPM est une tumeur radiosensible, associée à la chirurgie conservatrice, la radiothérapie joue un rôle capital dans la stratégie thérapeutique des SEPM des extrémités<sup>(25)</sup>.

La radiothérapie a pour objectifs ; l'obtention d'un contrôle locorégional et, la préservation fonctionnelle maximale

L'étude de la littérature montre une tendance à la réduction de la dose totale de 70 à 75Gy dans les années 80 à 60 à 65Gy actuellement, en recommandant une irradiation en deux temps ; le premier temps délivrant 45 à 50Gy dans un volume large, et le second temps un complément de dose de 10 à 20Gy dans un volume réduit. Certains auteurs ont insisté sur l'importance de délivrer une dose élevée (> 62Gy), en reconnaissant néanmoins qu'il avait un risque

d'augmenter le taux de complications à type de fibrose douloureuse notamment<sup>(28)</sup>.

Le volume de l'irradiation doit inclure la totalité du volume tumoral initial, les cicatrices et les trajets de drainages. L'idéal est de pouvoir définir un volume cible compartimental correspondant à la loge musculaire occupée par la tumeur et limitée par l'aponévrose. Le volume de tissu irradié après la chirurgie était le facteur le plus significatif du contrôle local. Les patients traités avec des faisceaux incluant une marge de sécurité minimale de 5cm ont eu un taux de contrôle local de 93%, contre 30% chez ceux traités avec une marge inférieure à 5cm. En revanche l'utilisation de marge plus généreuse (de l'ordre de 10cm) ne semble pas améliorer le taux de contrôle local, mais augmentent notamment le taux de complications.

Le délai entre la chirurgie et la radiothérapie se situe entre 5 et 8 semaines.

Contrairement à d'autres tumeurs, il semble que le fait d'augmenter la durée totale de l'irradiation n'a pas d'influence péjorative sur la probabilité du contrôle local<sup>(25)</sup>.

La radiothérapie externe peut être administrée selon plusieurs modalités :

- **Radiothérapie exclusive** : La radiothérapie seule a montré son efficacité avec un contrôle local des sarcomes primitifs ou récidivants de l'ordre de 45%. Dans la série des 51 patients de Massachusetts General Hospital, pour les 36

patients ayant reçu une dose supérieure ou égale à 64Gy, il existait une relation inverse entre le contrôle locale et la taille tumorale. Plus la taille est importante, plus la dose à délivrer et les séquelles qui en découlent seront importants, comparativement à l'association radiothérapie et chirurgie conservatrice.

En pratique clinique, l'indication de la radiothérapie exclusive est réservée aux patients avec une tumeur inopérable ou refusant tout autre traitement. Les indications sont donc rares et à discuter en réunion multidisciplinaire. Certains de ces patients pourraient être de bons candidats à la neutronthérapie ou au traitement par faisceaux de particules chargées (protons, ions carbonés)

- **Radiothérapie adjuvante** : La qualité de l'exérèse chirurgicale doit toujours être appréciée avant d'envisager tout traitement complémentaire. L'adjonction d'une radiothérapie après une chirurgie inadéquate peut améliorer le contrôle local (taux de rechute locale de 10 à 50%) et la préservation de la fonction dans 85 à 90%, mais sans pouvoir atteindre celui obtenu après chirurgie élargie. L'association chirurgie élargie et radiothérapie est maintenant devenue le traitement standard des SEPM des membres. La radiothérapie post opératoire permet le contrôle local et la réduction du taux de récurrence et des complications de cicatrisation d'autant plus que l'irradiation n'est entreprise que 4 à 6 semaines après la chirurgie.

Les principales complications de la radiothérapie postopératoire sont le lymphoedème (surtout dans les sarcomes des racines de cuisse), une fibrose marquée, et plus rarement une radionécrose cutanée ou fracture osseuse, les facteurs de risque de complications sont liés à la taille de tumeur, à la localisation tumorale et à la présence de complications postopératoires.

- **Radiothérapie néoadjuvante** : Plusieurs équipes ont publié des résultats encourageants obtenus avec une radiothérapie préopératoire suivie d'une chirurgie pour des lésions localement évoluées non résécables.

La radiothérapie préopératoire permet, selon ces résultats de :

- Eviter une éventuelle extension par contigüité, voire à distance liée à l'acte chirurgical.
- Avoir un plus faible volume d'irradiation limité aux seules constatations radio cliniques avec des marges de 5 à 7cm dans le sens longitudinal et 1,5 à 2cm transversalement.
- Réaliser une exérèse secondaire d'une tumeur inopérable d'emblée.
- Diminuer les doses d'irradiation qui sont souvent plus faibles qu'on cas de radiothérapie postopératoire, ne dépassant pas 50Gy si l'exérèse est complète.
- Réaliser une vraie radiothérapie conformationnelle avec entourage du volume cible (volume tumoral macroscopique).

La radiothérapie préopératoire permet la réduction du volume tumoral et le contrôle local. En revanche, le taux de complications postopératoires est significativement plus élevé, il peut atteindre 30 à 37% de problèmes de cicatrisation allant du simple retard de la cicatrisation, à la nécessité de greffe cutanée secondaire voir l'amputation.

**Radiothérapie et chimiothérapie concomitante :** L'association radiothérapie et chimiothérapie concomitante est toujours en cours d'évaluation et ne peut être considéré comme un standard. Cette association a surtout été évaluée par l'équipe de l'Université de Californie(UCLA) comme traitement néoadjuvant dans les sarcomes localement avancés inopérables de haut grade. Les Taux estimés de survie sans récurrence et survie globale à 3 ans étaient respectivement de 56,6% et 75,1% mais au prix de toxicité élevée.

▪ **Radiothérapie après perfusion de membre isolé :**

La radiothérapie sur membre isolé et perfusé avec Tumor Necrosis Factor(TNF) et melphalan s'accompagne de réponses objectives impressionnantes. La chirurgie a pu être conservatrice 85% des patients. Le risque de rechute locale a été significativement diminué.

▪ **Hyperthermie associée à la radiothérapie :** L'hyperthermie associée à radiothérapie préopératoire semble améliorer l'oxygénation des tissus sarcomateux. Il en résulterait une réponse histologique meilleure, mais

paradoxalement la survie sans récurrence est moindre chez les patients ayant une tumeur nécrotique, l'hypoxie pré thérapeutique permettant ainsi d'identifier un groupe de plus mauvais pronostic. Néanmoins, le risque de complications postopératoire (autour de 40%) est important, et l'infrastructure nécessaire pour mettre en œuvre un tel traitement reste un facteur limitant de cette association potentiellement intéressante.

- **Radiothérapie et radiosensibilisants :** En 1996, une étude randomisée a évalué le razoxane comme agent radiosensibilisant, soit en cas de radiothérapie exclusive, ou de radiothérapie postopératoire. Aucune efficacité n'a été observée en situation postopératoire. Un autre radiosensibilisant évalué dans les sarcomes localement avancés est l'iododéoxiridine associé à une radiothérapie hyperfractionnée (65 à 75Gy) en situation préopératoire. Même si les résultats en termes de contrôle local sont intéressants, le risque de rechute à distance est tel qu'il ne peut être préconisé. L'isofosfamide a également été utilisé dans des petites séries qui ont présenté des résultats encourageants<sup>(25)</sup>.

- **Neutronthérapie :** L'utilisation de neutrons a fait l'objet d'un rapport de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale(ANDEM) en 1995. L'hypoxie au sein des sarcomes est connue. Ce phénomène est le fait d'une composante nécrotique plus ou moins importante avec de nombreuses cellules hypoxiques ou anoxiques réputées plus ou moins radio résistantes. Ces caractères peuvent donc être en faveur de l'utilisation de particules lourdes

telles que les neutrons. Cette technique a une place importante dans le traitement des sarcomes de bas grade ou inopérables, ou chez des patients à haut risque de rechute locale en raison de l'impossibilité de reprise après chirurgie marginale.

▪ **Abstention de la radiothérapie :** Si l'association radiochirurgicale avec exérèse large et radiothérapie reste le traitement local de référence pour les sarcomes des extrémités, un sous groupe de patients ayant un faible risque de récurrence locale peut être dégagé. Ainsi, parmi les patients ayant une lésion de moins de 5cm, le risque de rechute locale varie de 7% à 10%<sup>(25)</sup>. Ces patients peuvent donc être traités par chirurgie exclusive à condition que la chirurgie ait été planifiée pour un sarcome des tissus mous et que les marges soient suffisantes (>0,5 cm ou ≥1cm selon les auteurs). Comme dans tous les sarcomes, si les marges sont insuffisantes, une reprise chirurgicale doit être discutée. Il en va de même pour les patients ayant un sarcome superficiel ou strictement intracompartimental n'ayant pas eu de biopsie préalable et pour lesquels le risque de rechute locale après chirurgie exclusive est de 6,5%<sup>(14)</sup>. Dans les sarcomes de bas grade, la chirurgie exclusive peut être discutée en cas d'exérèse large et planifiée.

La curiethérapie devient de plus en plus utilisée dans le traitement des sarcomes d'Ewing des parties molles. Il s'agit le plus souvent d'une curiethérapie à bas débit de dose (iridium 192)<sup>(28)</sup>. Pour la plupart des équipes

l'implantation est effectuée en peropératoire avec des méthodes de chargement différé. Le délai de chargement est supérieur ou égal à 5 jours en cas de curiethérapie exclusive, mais peut être réduit à 2 ou 3 jours si la dose n'excède pas 20Gy<sup>(29)</sup>. Les vecteurs sont implantés parallèlement, soit avec entrée simple dans l'axe de la cicatrice, soit avec entrée et sortie perpendiculaire à la cicatrice, le plus souvent en un seul plan. Des clips de repérage sont mis en place au niveau des berges de l'exérèse. La zone implantée correspond au lit tumoral avec une marge de sécurité longitudinale de 2 à 5cm, et latérale de 1 à 2cm. En bas débit de dose, la dose varie selon que la curiethérapie est exclusive (45 à 60Gy) ou associée à une radiothérapie externe (15 à 20Gy) avec un débit de dose de l'ordre de 0,5Gy/h.

L'objectif de la curiethérapie est donc de délivrer une dose importante au lit tumoral (défini par le lit opératoire) tout en limitant la dose aux tissus sains périphériques grâce aux propriétés spécifiques de la curiethérapie : dose très importante au contact des lignes actives, décroissant très vite en périphérie.

La curiethérapie nécessite une collaboration étroite avec le chirurgien pour déterminer de façon optimale le volume cible et permettre une irradiation précise et conformationnelle. Le traitement doit être débuté dès les premiers jours postopératoires, ce qui est un avantage sur le plan radio biologique. Au total, les complications répétées ont été :



- 9% de neuropathies dans la série de Zelefsky<sup>(30)</sup> pour des doses cumulées supérieures à 90Gy.
- 35% de nécroses dont 40% nécessitant une reprise chirurgicale dans la série de l'Institut Gustave Roussy, le risque était essentiellement lié à la localisation tumorale.
- 3% de fractures osseuses globalement, le taux était de 28% après résection osseuse, 9% après résection périostée, 1% sur os sain.

La chimiothérapie est introduite dans l'arsenal thérapeutique des SEPM depuis les années 60, elle a permis d'améliorer considérablement le pronostic<sup>(31)</sup>. Plusieurs études tentent d'évaluer son efficacité, selon les associations, les doses, la durée et le rythme d'administration. Désormais, la chimiothérapie est proposée non seulement en phase métastatique, mais aussi comme traitement néoadjuvant<sup>(32)</sup>.

La chimiothérapie d'induction est donnée dès le bilan diagnostique et d'extension réalisés. La chimiothérapie néoadjuvante a pour objectifs de<sup>(25)</sup> :

- Permettre la réalisation d'un traitement locorégional (chirurgie, association chirurgie et radiothérapie, qui soit carcinologiquement satisfaisant.
- Permettre la réalisation d'une chirurgie conservatrice ;

Et secondairement :

- Améliorer la survie (survie sans rechute locale, survie sans rechute métastatique, survie globale par rapport à un traitement locorégional exclusif : l'administration précoce d'une chimiothérapie systémique pourrait permettre un traitement général précoce des micrométastases dans les tumeurs à haut risque, le risque de rechute métastatique reste en effet la principale cause d'échec thérapeutique dans les sarcomes des parties molles.
- Identifier des patients répondeurs à la chimiothérapie : la survie des patients répondeurs à la chimiothérapie néoadjuvante est supérieure à celle des autres patients,

Deux modalités d'administration ont été utilisées pour la délivrance de la chimiothérapie néoadjuvante dans le cadre du traitement des SEPM localement avancés non métastatiques ; la voie intra-artérielle et la voie intraveineuse<sup>(25)</sup>.

La voie intra-artérielle, employée dans quelques études pour les tumeurs des membres dont la vascularisation est simple, elle est difficilement applicable aux tumeurs du tronc. La molécule la plus utilisée est la doxorubicine seule ou en association avec d'autres molécules, combinée ou non à la radiothérapie préopératoire. Cette modalité d'administration vise la réduction du volume tumoral pour permettre une chirurgie conservatrice ou carcinologiquement

satisfaisante, plusieurs idées théoriques sous-tendent l'utilisation d'une chimiothérapie par voie locorégionale dans cette indication :

- Obtention de concentrations locales de la substance plus élevées que celles qui pourraient être obtenues par voie systémique.
- Existence d'une synergie de la combinaison chimiothérapie et radiothérapie (radiosensibilisation).

La voie systémique, plus fréquemment utilisée, a été proposée également dans des tumeurs des membres localement avancées mais plus souvent des tumeurs abdominales, thoraciques, ou de la tête et du cou. Cette voie permet un traitement général précoce des micrométastases (dont le développement ultérieur sera la principale cause de décès), une chirurgie conservatrice, mais également de rendre opérables des tumeurs inaccessibles à une chirurgie carcinologiquement satisfaisante ou à une radiothérapie à dose curatrice.

Les protocoles actuels reposent sur les associations de 2 à 6 médicaments anticancéreux parmi : vincristine, actinomycine D, cyclophosphamide, ifosfamide, doxorubicine, adriamycine, l'étoposide, le busulfan, le melphalan, et le carboplastine. Ces associations varient selon les équipes<sup>(31)(32)</sup> mais les plus classiques sont :

## **VIDE**

- Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> J1
- Ifosfamide 2 g/m<sup>2</sup>/j J1 J2 J3
- Doxorubicine 20 mg/m<sup>2</sup>/j J1 J2 J3
- Etoposide 150 mg/m<sup>2</sup>/j J1 J2 J3

## **VAI**

- Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> J1
- Actinomycine 0.75 mg/m<sup>2</sup>/j J1 J2
- Ifosfamide 2 g/m<sup>2</sup>/j J1 J2

## **VAC**

- Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> J1
- Actinomycine 0.75 mg/m<sup>2</sup>/j J1 J2
- Cyclophosphamide 1500 mg/m<sup>2</sup> J1

La chimiothérapie à forte dose ou intensifiée utilise 2 molécules : le Busulfan et le Melphalan. Dans les tumeurs solides, il existe pour les agents alkylants, une étroite relation entre la dose administrée et la réponse tumorale. Cependant l'augmentation des doses à des doses conventionnelles n'a pas permis d'améliorer celui des malades métastatiques. L'utilisation d'une greffe

de cellules souches hématopoïétiques (CSH) permet de contourner la toxicité hématologique limitante d'administrer des doses 10 à 15 fois supérieure<sup>(32)</sup>.

La chimiothérapie est poursuivie après le traitement local pour atteindre une durée globale de traitement d'environ un an<sup>(33)</sup>.

Le traitement peut être modifié en fonction de l'efficacité thérapeutique appréciée sur le nombre de cellules tumorales vivantes dans la pièce de résection.

La présence de maladie métastatique est un facteur de mauvais pronostic. Les études prospectives en cours tentent de déterminer si les malades peuvent bénéficier d'une consolidation de la rémission initiale par une mégathérapie myéloablastique. Celle-ci associe les agents alkylants à fortes doses (Busulfan, Melphalan, et éventuellement Carboplastine), et est suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques prélevées au cours de la phase d'induction.

Les complications de la chimiothérapie sont essentiellement hématologiques, infectieuses (aplasie) et muqueuses (mucite, diarrhée). La cardiotoxicité retardée des anthracyclines et néphrotoxicité possibles des produits utilisés doivent aussi être prises en compte. Ainsi, les doses cumulées seront soigneusement calculées afin de ne pas dépasser la valeur seuil au delà de laquelle, par exemple, une insuffisance cardiaque serait à craindre<sup>(32)</sup>. Les azoos

ou oligospermies après traitement avec sont récupérés partiellement à 5 ans pour 40% des patients. La dose cumulative de cyclophosphamide semble être le facteur responsable principal<sup>(25)</sup>.

Le groupe Euro-Ewing définit une prise en charge standardisée à chaque stade de la maladie pour les sarcomes d'Ewing et les PNET (à l'exception de PNET du système nerveux central).

**Figure n°4 : Protocoles Euro-Ewing 99**

**Chimiothérapie d'induction : 6 cures de VIDE**

Vincristine

Ifosfamide

Doxorubicine

Etoposide

**Chimiothérapie à haute dose**

Busulfan

Melphalan

**Radiothérapie**

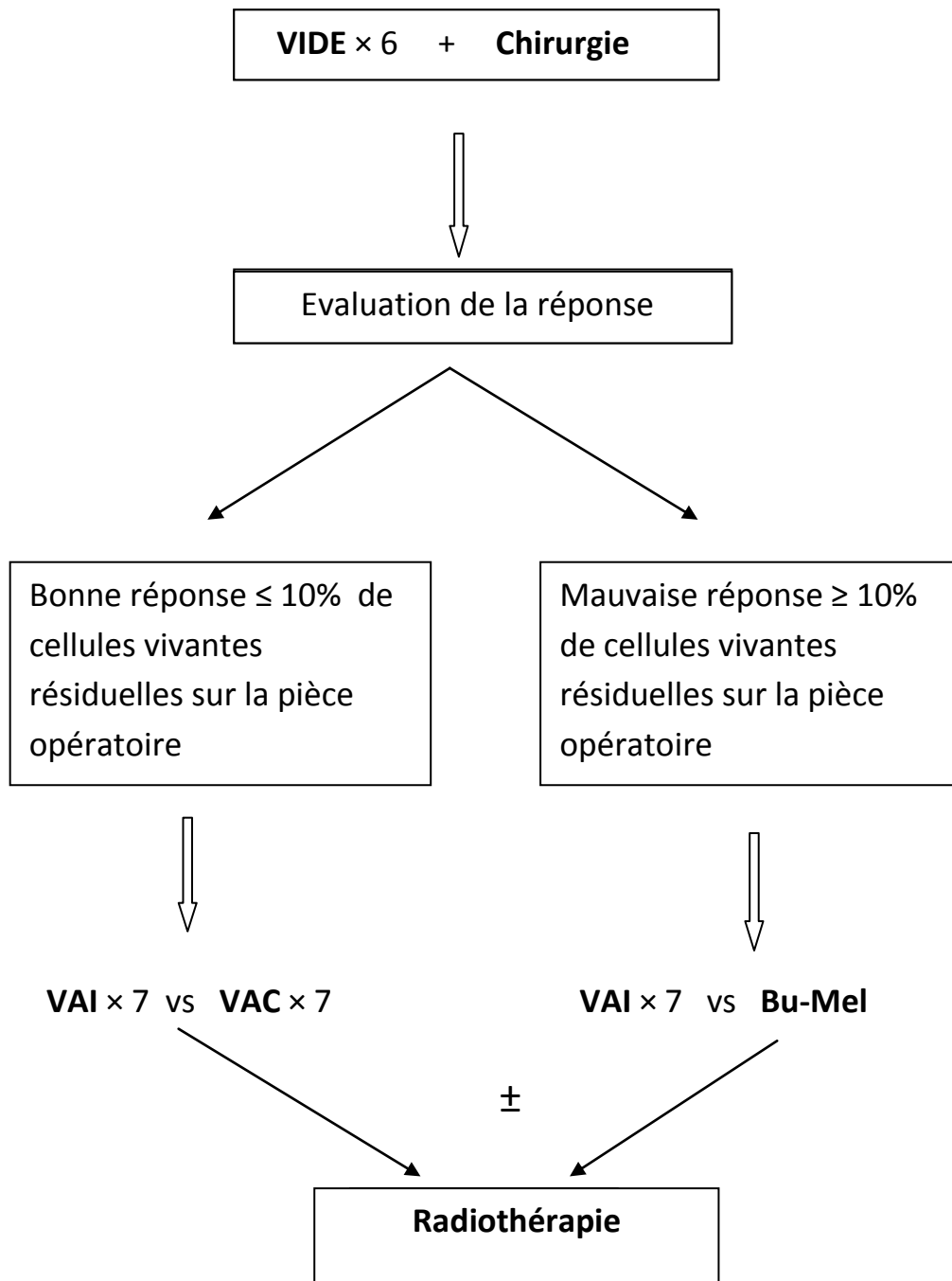
Exérèse complète + bonne réponse histologique  $\implies$  pas de radiothérapie

Exérèse complète + mauvaise réponse histologique  $\implies$  radiothérapie à la dose de 40Gy.

Exérèse incomplète  $\implies$  radiothérapie à la dose de 44-54Gy.

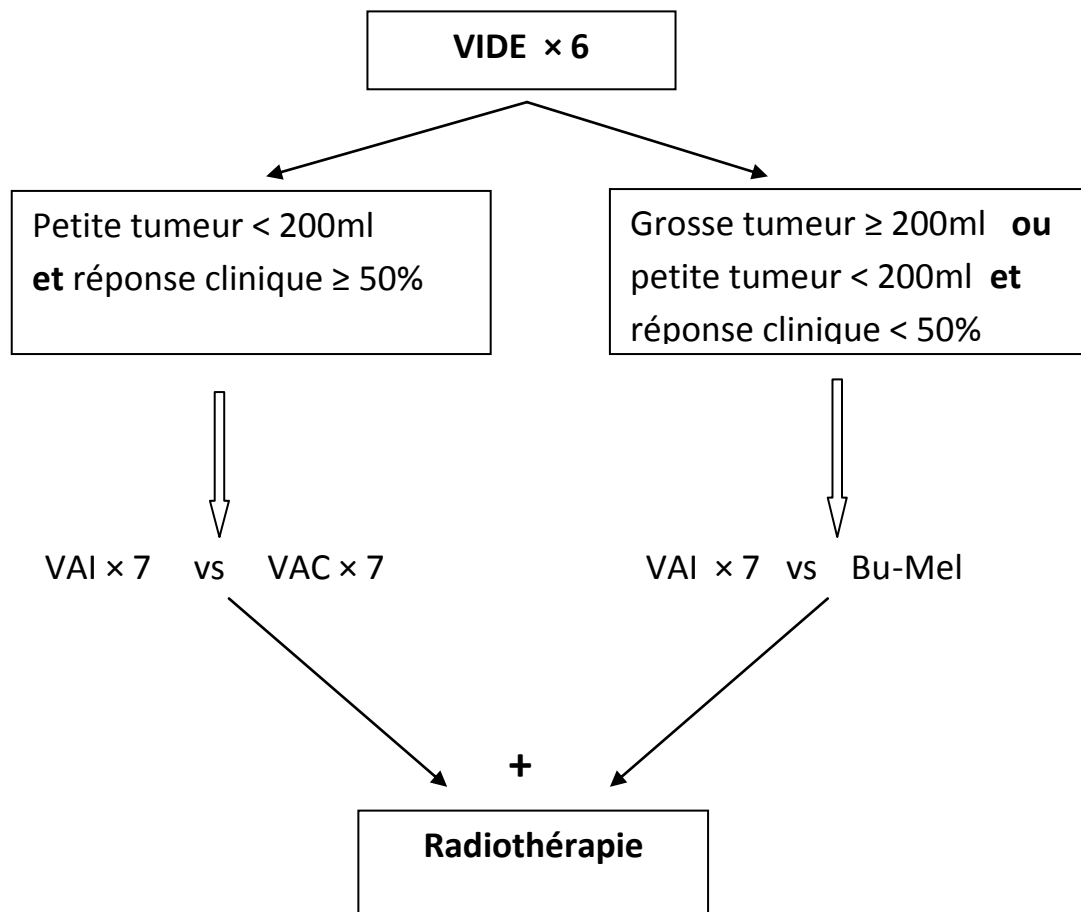
Pas de chirurgie  $\implies$  radiothérapie à la dose de 55-60GY.

### Protocole Euro-Ewing 99 : Tumeurs localisées opérables





### Protocole Euro-Ewing 99 : Tumeurs localisées inopérables



Les métastases sont possibles (13 cas sur 22 dans la série de O'keefe<sup>(7)</sup>), les organes cibles sont le poumon (8 cas), le squelette, le péritoine, plus rarement les ganglions (à la différence du rhabdomyosarcome). Le pronostic est a priori mauvais, avec possibilité de récurrence locale ou de métastases tardives (délai de 3 mois à 2 ans).

Dans une série de 34 cas (PNET / EES), avec un suivi de 7 à 10 ans, Siebenrock observe une survie de 50% à 5 ans avec l'absence de récurrence dans 33% des cas<sup>(34)</sup>.

Gururangan rapporte une série plus récente de 17 cas (PNET / EES), avec un suivi évolutif de 49 à 94 mois, l'absence de récurrence dans 12 cas, avec une récurrence toujours en vie et 4 décès<sup>(35)</sup>. L'intensification de la chimiothérapie plus agressive peut expliquer cette différence. La rémission durable est donc possible.

Récemment Engerhardt et al<sup>(36)</sup> démontrent après une revue de 35 patients à un recul moyen de 8,5 ans, que la chimiothérapie à forte dose, associée à la transplantation autologue des cellules souches hématopoïétiques, améliore le pronostic à long terme.

**Tableau n°8 : Suivi évolutif des sarcomes d'Ewing des parties molles dans la littérature**

<b>Bibliographie</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Métastases initiales</b>	<b>Métastases récidive</b>	<b>Décès</b>	<b>Survie</b>
<b>Angervall</b>	38	20	3	22 en 1 mois à 6 ans	13 en 1 à 14 ans (4 perdus de vue)
<b>O'keefe</b>	22	5	16	11 en 6 à 24 mois	11
<b>Kobos</b>	1	1		1 à 6 mois	0
<b>Bakhos</b>	1	0	1	1 à 4 mois	0
<b>Wigger</b>	1	0	0	0 à 6 mois	1
<b>Cenacchi</b>	1	0	0 à 18 moins		1
<b>Gururangan</b>	3		0		3
<b>Christie</b>	5	0	1 à 12 mois	2	3 en 5-10 ans
<b>Raney</b>	130	16		42 en 1 à 15 ans	88 en 1 à 15 ans
<b>Kamilli</b>	1	0	0 à 6 mois	0 à 32 mois	1
<b>Currarino</b>	2	0	1 0 2 MOIS	1 à 30 mois	1 à 2 ans

**Source :** Paoletti H et al. Sarcome d'Ewing des parties molles : à propos de trois cas et revue de la littérature. J Radiol 1999 ; 80 : 477-482.

# CONCLUSION

Le sarcome d'Ewing des parties molles est une pathologie rare, qui touche l'adulte jeune, de diagnostic difficile même sur le plan anatomopathologique.

Il est considéré actuellement comme le versant le plus indifférencié des PNET. Devant l'absence de signes cliniques et radiologiques spécifiques, il semble nécessaire de l'inclure dans le diagnostic différentiel de toute tumeur primitive des parties molles.

L'imagerie, l'IRM en particulier, permet un bilan lésionnel et d'extension exhaustif et un suivi thérapeutique.

Le sarcome d'Ewing extra osseux doit bénéficier d'un diagnostic précoce, afin d'offrir les meilleures chances de survie. Un traitement polychimiothérapeutique néoadjuvant semble être très utile pour éviter une éventuelle extension par contiguïté, voire, à distance liée à l'acte chirurgicale, et permettre une chirurgie conservatrice et carcinologiquement satisfaisante.

Le traitement d'avenir semble être celui qui est capable d'agir contre la signalisation par l'IGF, dont l'altération est responsable de l'apparition des sarcomes de la famille d'Ewing. Comme cette anomalie est retrouvée dans d'autres sarcomes et non pas uniquement dans les sarcomes d'Ewing, l'industrie pharmaceutique pourrait manifester de l'intérêt pour investir dans la recherche d'un tel traitement.

# REFERENCES

1. **Tefft M, Wawter GF, Mitus A.** *Paravertebral "round cell" tumors in children.* Radiology 1969; 92 : 1501-9.
2. **Enzinger FM, Weiss SW.** *Extrasqueletal Ewing's sarcoma of soft tissue tumors*, 2<sup>ème</sup> édition, 1988; 951-8.
3. **Angervall I, Enzinger FM.** *Extra squeueletal neoplasm resembling Ewing's sarcoma.* Cancer 1975;36:240-51.
4. **Allam K, Sze G.** MR *primary extraosseous Ewing sarcoma.* AJNR 1994;15:305-7.
5. **Thebert A, Francis R, Bowerman A.** *Retroperitoneal extraosseous Ewing's sarcoma with renal involmnet: US and MRI findings.* Clin Imag 1993;17:149-52.
6. **Pritchard DJ, Dahlin DC, Dauphine RT.** *Ewing's sarcoma.* J Bone Joing Surg 1974;57:10.
7. **O'keefe F, Loringan JG, Wallace S.** *Radiological features of extrasqueletal Ewing sarcoma.* Br J Radiol 1990;63:456-60.
8. **Aurias A, Rimbaut C, Buffe D, Dubousset J, Mazabraud A.** *Chromosomal translocations in Ewing's sarcoma.* N Engel J Med 1983;309:496-497.
9. **Turc-Carel C, Philip I, Berger M-P, Philip T, Lenoir GM.** *Chromosomal translocations in Ewing's sarcoma.* N Engel J Med 1983;309:497-498.
10. **Becroft DMO, Pearson A, Shaw RL, Jonathan Zwi.** *Chromosomal translocations in extrasqueletal Ewing's tumor.* Lancet 1984;2:400.
11. **Rud NP, Reihman HM, Pritchard DJ, Frassica FJ, Smithon WA.** *Extraosseous Ewing's sarcoma. A study of 42 cases.* Cancer 1989;64:1548-53.
12. **Bowden L, Booher RJ.** *The principles and techniques of resection of soft parts for sarcoma.* Surgery 1958;44(6):963-77.

- 13. Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM.** *The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh.* Cancer 1981;47(5):1005-22.
- 14. Rydholm A, Gustafson P, Rooser B, Willen H, Akerman M, Herrlin K, et al.** *Limb-sparing surgery without radiotherapy based on anatomic location of soft tissue sarcoma.* J Clin Oncol 1991;9(10):1757-65.
- 15. Cormier JN, Pollock RE.** *Soft tissue sarcomas.* CA Cancer J Clin 2004;54(2):94-109.
- 16. Paoletti H et al.** *Sarcome d'Ewing des parties molles: à propos de 3 cas et revue de la littérature.* J Radiol 1999;80:477-482.
- 17. Magu NK, Singh R.** *Digital soft tissue Ewing's sarcoma of foot : a case report.* Journal of the Indian Medical Association 2000;98(4):185-6.
- 18. Radouane B, Chellaoui M, Chat L et al.** *Sarcome d'Ewing extra osseux.* Arch Pediatr 2002;9(6):649-50.
- 19. Rose JG, Hermann G, Mendelson DS.** *Extrasqueletal Ewing sarcoma with computed tomography correlation.* Skeletal Radiol 1983;9:234-7.
- 20. Kobos J, Grybowski w.** *Extrasqueletal Ewing's sarcoma.* Acta chir Acad Sci Hung 1980;21:301-7.
- 21. El Andaloussi Y, Hachimi K, Fnini S, Largab A.** *Sarcome d'Ewing des parties molles. A propos de trois cas et revue de la littérature.* Oncologie 2007;9:310-312.
- 22. Enzinger FM, Weiss SW.** *Primitive neuroectodermal tumors and related lesions. Soft tissue tumors, 3ème edition* 1995;929-63.
- 23. Dei Tos AP, Dal Cin P.** *The role of cytogenetics in the classification of soft tissue tumors.* Virchows Arch 1997;431:83-94.



- 24. Hasegawa SL, Davison JM, Rutten A, Fletcher CDM.** *Primary cutaneous Ewing's sarcoma : immunophenotypic and molecular cytogenetic evaluation of five cases.* AM J Surg Pathol 1998;22:310-8.
- 25. Bui BN et al.** Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options, Recommandations 2002 pour la prise en charge des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous.
- 26. Robert C, Martin G, Murray F, Brennan MD.** Adult soft tissue Ewing sarcoma or primitive neuroectodermal tumors : Predictors of survival. Arch Surg 2003; 138:281-285.
- 27. Hasegawa T, Yokoyama R, Matsuno Y, Shimoda T, Hirohashi S.** Prognostic significance of histologic grade and nuclear expression of beta-catenin in synovial sarcoma. Hum Pathol 2001; 32(3):257-63.
- 28. Alektiar KM, Leung D, Zelefsky MJ, Healey JH, Brennan MF.** Adjuvant brachytherapy for primary high-grade soft tissue sarcoma of the extremity. Ann Surg Oncol 2002;9(1):48-56.
- 29. Delannes M, Thomas L.** Place et techniques de la curiethérapie dans le traitement des sarcomes des tissus mous. Cancer/ Radiothérapie 2006;10:63-67.
- 30. Zelefsky MJ, Nori D, Shiu MH, Brennan M.** Limb salvage in soft tissue sarcomas involving neurovascular structures using combined surgical resection and brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19(4):913-8.
- 31. Marec P, Berard D, Claude L.** Traitement des tumeurs d'Ewing: qu'en est-il en 2006. Oncologie 2007; 9: 152-157.
- 32. Taylor M, Guillon M, Champion V et al.** La tumeur d'Ewing. Archives de pédiatrie 2005;12:1383-1391.

- 33. Maurel J, Rosella R, Lorenzo JC.** Poor prognosis Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors (PNET). *Cancer Treatment Reviews* 1996;22: 425-436.
- 34. Siebenrock KA, Nascimento AG.** *Comparison of soft tissue Ewing's sarcoma and peripheral neuroectodermal tumor.* *Clin Orthop* 1996;329:288-90.
- 35. Gururangan G, Marina N, Luo X et al.** *Treatment of children with peripheral primitive neuroectodermal tumor or extraosseous Ewing's tumor with Ewing's directed therapy.* *J Ped Hematol* 1998;20:55-61.
- 36. Engerhardt M, Zeiser R, Ihorst G et al.** High-dose chemotherapy and autologous peripheral bloodstem cell transplantation in adult patients with high-risk or advanced Ewing and soft tissue sarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133: 1-11.

## Résumé

Le sarcome d'Ewing des parties molles est une pathologie rare qui touche l'adulte jeune. Les tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET) et le sarcome d'Ewing des parties molles ont été longtemps considérés comme deux entités anatomo-cliniques distinctes. Plus récemment, il s'est avéré que le sarcome d'Ewing n'est que la forme la plus indifférenciée des PNET.

Le diagnostic relève essentiellement de la cytogénétique et de l'immunohistochimie.

Devant l'absence de signes cliniques et radiologiques spécifiques, il semble nécessaire de l'inclure dans le diagnostic différentiel de toute tumeur primitive des parties molles.

Le traitement repose sur l'association chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie. La polychimiothérapie à forte dose associée à la greffe de cellules souches hématopoïétiques permet d'améliorer considérablement le pronostic à long terme

## **Abstract**

Soft tissue Ewing's sarcoma is a rare pathology of young adults.

PNET and Ewing's sarcoma were initially regarded as distinct clinico-pathological entities, but it has more recently been argued that they actually represent the same tumor type, diverging only by a higher degree of neural differentiation in PNETs.

The diagnosis is based on cytogenetic and immunochemistry.

Clinical and imaging finding are non-specific. Nonetheless, this diagnosis should be considered in all patients with primary soft tissue tumors.

The treatment is based on surgery, radiation therapy and chemotherapy. The high-dose multidrug chemotherapy has improved the prognosis.

## ملخص

إن غرن (سرقوم) إيوينغ للأجزاء الرخوة هو ورم خبيث و نادر يصيب البالغين الشباب.

طوال أعوام تم اعتبار غرن إيوينغ و أورام الأدمة الظاهرة العصبية الأولية كوحدين تشريحيين و سريريين مختلفين, لكن في الآونة الأخيرة تم اكتشاف ان غرن إيوينغ ما هو الا الشكل الاقل تصنيفا للأورام الأدمة الظاهرة العصبية الأولية.

التشخيص يقوم أساسا على معطيات علم الوراثة الخلوي و كيمياء الهستولوجيا المناعية.

نظرا لعدم وجود أعراض سريرية و إشعاعية محددة يختص بها غرن إيوينغ فإنه من الضروري إدراجه في التشخيص التفريقي الابتدائي لأي ورم للأجزاء الرخوة.

العلاج يقوم أساسا على الجمع بين الجراحة و العلاج الكيميائي و العلاج بالأشعة. رفع جرعات العلاج الكيميائي المقرون بزرع الخلايا الجذعية يحسن إلى حد كبير حظوظ البقاء على المدى الطويل.