

## Sarcome d'Ewing Osseux et Extra Osseux : Etude anatomo-clinique de 29 cas

Lobna Ayadi\*, Chiraz Chaari\*, Rim Kallel\*, Kamel Ayadi\*\*, Abdelmajid Khabir\*, Rachid Jlidi\*, Jamel Daoud\*\*\*, Mounir Frikha\*\*\*\*, Saloua Makni\*, Tahya Sellami-Boudawara\*.

\*- Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques. \*\*- Service d'Orthopédie. \*\*\*- Service de radiothérapie. \*\*\*\*- Service de carcinologie médicale. CHU Habib Bourguiba, Sfax-Tunisie.

L. Ayadi, C. Chaari, R. Kallel, K. Ayadi, A. Khabir, R. Jlidi, J. Daoud, M. Frikha, S. Makni, T. Sellami-Boudawara.

L. Ayadi, C. Chaari, R. Kallel, K. Ayadi, A. Khabir, R. Jlidi, J. Daoud, M. Frikha, S. Makni, T. Sellami-Boudawara.

Sarcome d'Ewing osseux et extra osseux : Etude anatomo-clinique de 29 cas

Ewing sarcoma asseous and extra osseous : a clinicopathologic study of 29 cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°05) : 301 - 305

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°05) : 301 - 305

### R É S U M É

**Prérequis :** Le sarcome d'Ewing (SE) est une tumeur rare représentant 10% des tumeurs malignes primitives de l'os et 3 % des tumeurs malignes de l'enfant. Cette tumeur appartient au groupe de tumeurs à petites cellules rondes.

**But:** Notre objectif est de préciser les principales caractéristiques clinicopathologiques de cette tumeur rare et de discuter son pronostic.

**Méthodes :** Nous rapportons une étude rétrospective de 29 cas de SE dont 4 extraosseux, diagnostiqués sur une période de 11 ans (Janvier 1998 - décembre 1999). Une revue des données clinicopathologiques ainsi qu'une relecture des lames était réalisée dans tous les cas.

**Résultats :** Il s'agissait de 12 hommes et de 17 femmes (sex ratio : 0,8) dont l'âge moyen était de 16 ans. La tumeur siégeait essentiellement au niveau des os plats (62,5%) suivie des os longs dans (33,3 %). La taille moyenne de la tumeur était de 10,6 cm (extrêmes : 3-25 cm). Des métastases au moment du diagnostic étaient observées dans 27,5%. A l'histologie, le tissu tumoral était formé par une prolifération de petites cellules rondes à chromatine fine. exprimant à la fois la vimentine et CD99 (100% des cas). Le traitement systémique avait consisté en une chimiothérapie adjuvante (84,2%). Le traitement local était basé soit sur la chirurgie (57,9%) soit sur la radiothérapie (36,8%). Une bonne réponse à la chimiothérapie était obtenue chez 37,5% des patients. 13,7% étaient vivants sans maladie (recul moyen 169 mois) ; 34,5% des patients ont développé des métastases (recul moyen : 23 mois) et 10,3% ont développé une récurrence locale (recul moyen : 13 mois)

**Conclusion :** Notre étude souligne deux points essentiels : la taille importante de la tumeur au moment du diagnostic et la localisation majoritaire au niveau des os plats, ce qui expliquerait le pronostic particulièrement défavorable du sarcome d'Ewing dans notre série malgré un traitement multidisciplinaire.

### Mots - clés

sarcome d'Ewing, os, tissus mous, immunohistochimie, pronostic.

### S U M M A R Y

**Background:** Ewing's sarcoma (ES) is a rare tumour accounting for 10% of primary malignant bone tumours in children and 3% of all childhood malignancies. ES belongs to a group of small round cell tumours.

**Aim:** In this review, we will describe the main clinicopathological features of this rare tumour and discuss its prognosis.

**Methods:** We report a retrospective study of 29 cases of ES, of which 4 were extraosseous, diagnosed over a period 11 years (January 1989 - December 1999). Clinicopathological data were described. Hematoxylin-eosin staining and immunohistochemical study were reviewed.

**Results:** 12 patients were male and 17 were female (ratio: 0,8) with a median age of 16 years. 62,5% of tumours were located in flat bone and 33,3% in long bone. The medium size of the tumor was 10,6 cm (range:3-25cm). 27,5% of patients presented with metastatic disease at time of diagnosis. Microscopically, tumour tissue was composed of round, small, blue cells with fine granular chromatin. Tumour cells strongly coexpressed CD99 and vimentin (100%). Systemic treatment consisted of adjuvant chemotherapy (84,2%). Local control was based on and surgery (57,9%) or radiation therapy (36,8%). A good response to chemotherapy was obtained in 37,5%; 13,7% of patients were alive without disease (medium follow up: 169 mois); 34,5% of patients developed metastases (medium follow up : 23 months) and 10,3% developed recurrences (medium follow up :13 months).

**Conclusion:** Our study emphasizes two points : the great size of the tumor and the frequent location in flat bone which may explain the poor prognosis of Ewing sarcoma in our series despite the multidisciplinary treatment

### Key - words

Ewing sarcoma, bone, soft tissue, immunohistochemistry, prognosis.

### ص: غرن ايوينغ دراسة 29 حالة سريرية

الباحثون : لبنى العيادي - شيراز الشعري - ريم قلال - كمال العيادي - عبد المجيد خبير - رشيد الجلدي - جمال داود - كنير فريخة - سلوى مقني - تحية سلامي - بودوارة.

الكلمات الأساسية: غرن ايوينغ، العظم، النسيج العضلي، التحاليل المناعية الكيميائية على الانسجة، الانذار.

Le sarcome D'Ewing a été décrit la première fois par Dr James Ewing en 1921 [1]. Il s'agit d'une tumeur maligne rare qui touche essentiellement l'os, plus rarement les tissus mous. Cette tumeur survient chez l'enfant et l'adolescent.

L'identification précise par le pathologiste de cette tumeur parmi l'ensemble hétérogène des néoplasmes malins à petites cellules rondes est indispensable à fin de permettre une prise en charge thérapeutique optimale.

Notre objectif à travers cette étude est de préciser les caractéristiques anatomo-cliniques du sarcome d'Ewing et de discuter l'approche diagnostique et le pronostic.

## PATIENTS ET MÉTHODES

Notre étude est rétrospective intéressant 29 cas de Sarcome d'Ewing (SE) diagnostiquées au laboratoire d'anatomie et de cytologie du CHU Habib Bourguiba de Sfax sur une période de 11 ans (1989-1999).

Nous avons procédé en une relecture anatomopathologique des lames avec complément d'étude immuno-histochimique pour tous les cas. Le matériel étudié était constitué de 29 biopsies et 14 pièces opératoires.

**Diagnostic anatomopathologique :** Une étude morphologique des caractères architecturaux et cytologiques des 29 cas de SE était réalisée. Certains paramètres principalement l'architecture tumorale, la présence ou non de rosettes, la disposition en Damier, la taille des cellules tumorales, l'aspect des noyaux, l'index mitotique et la présence ou non de nécrose ont été analysés. L'étude immuno-histochimique était réalisée pour les anticorps anti : antigène leucocytaire commun (LCA), protéine S100 (PS100), vimentine, « neuron specific enolase » (NSE) et CD99- Dako. D'autres anticorps anti-cytokératine, antigène de membrane épithéliale (EMA), desmine et neuroblastome étaient utilisés occasionnellement selon les diagnostics différentiels posés.

**Consultation des dossiers cliniques :** Nous avons procédé à un recueil des caractéristiques cliniques (âge, au moment du diagnostic, sexe, antécédents, délai entre le premier signe et la première consultation, circonstances de découverte, siège de la lésion et données de l'examen clinique), des données biologiques et radiologiques, du bilan d'extension locorégional et à distance, du protocole thérapeutique et du profil évolutif. Le « Staging » : a permis de subdiviser les patients en deux groupes :

- *Stade localisé* : (Mo) la tumeur est localisée quand l'examen clinique ainsi que les techniques d'imagerie ne montrent pas d'invasion en dehors du site primaire ni d'invasion dans les ganglions lymphatiques régionaux.

- *Stade métastatique* : (M+) la tumeur présente une extension au niveau du poumon, de l'os, de la moelle osseuse, des ganglions ou autre.

L'évaluation de la réponse à la chimiothérapie était jugée sur les données radiocliniques (mesurations de la tumeur, étendue de la nécrose) et /ou histologique (nécrose > 90% de la tumeur)

## RÉSULTATS

Les données anatomo-cliniques et évolutives ont été résumées dans le tableau 1. Durant la période d'étude, 29 sarcomes d'Ewing ont été colligés dans notre laboratoire dont 4 (13,77 %) extraosseux. L'âge moyen de nos patients était de 16,03 (extrêmes : 3-38). Il existait une légère prédominance féminine avec un sexe ratio de 0,8. Pour les SEO, La tumeur siégeait préférentiellement au niveau des os plats (15 cas : 62,5%), puis au niveau des os longs (8 cas : 33,3%). L'atteinte des os courts était retrouvée dans un seul cas (SE vertébral). Les circonstances de découverte étaient dominées par la douleur (21 cas : 72,41%) et la tuméfaction (15 cas : 72,41%). A l'examen radiologique standard, la tumeur était souvent ostéolytique (14 cas : 58,33%) accompagnée d'une réaction périostée (12 cas : 50%). La tomодensitométrie (TDM) avait objectivé un processus expansif souvent hypodense (17 cas : 58,62%) infiltrant les parties molles (22 cas : 88%) (fig.1).

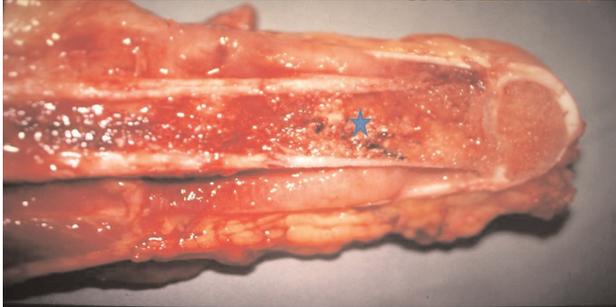
**Figure 1 :** Tomodensitométrie : processus expansif métaphysaire hétérogène de l'extrémité inférieure du fémur avec effraction capsulaire.



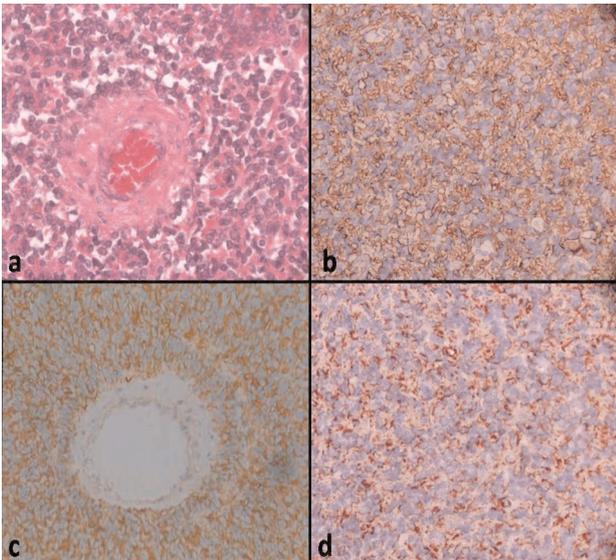
A l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tumeur était toujours en hyposignal T1 et en hypersignal T2. Au terme du bilan d'extension, 8 patients (27,5%) présentaient des métastases. Macroscopiquement, la taille moyenne de la tumeur était de 10,68 cm (extrêmes : 3-25 cm) ; la taille de la tumeur était supérieure ou égale à 10 cm dans 17 cas (58,6 %). Des remaniements nécrotiques et hémorragiques étaient notés dans 20 cas (68,96 %) (fig.2). A l'histologie, la tumeur était formée par une prolifération monomorphe de petites cellules rondes d'architecture le plus souvent diffuse (23 cas : 79,31%) (fig. 3a). Des rosettes de type Homer-Wright étaient observées dans 6 cas (20,68%). Les mitoses étaient souvent peu fréquentes (en moyenne : 1 à 2 mitoses/10 champs au fort grossissement). A l'étude immunohistochimique, les cellules tumorales étaient positives pour CD99 (100%) (fig. 3b), vimentine (100%)(fig. 3c), NSE (8 cas : 27,58%)(fig. 3d), PS100 (7 cas : 24,13 %) et négatives pour LCA dans tous les cas. Au terme du bilan d'extension, la tumeur était localisée (Mo) dans 21 cas

(72,41%) et métastatique (M+) dans 8 cas (27,59%) ; les métastases étaient pulmonaires (50 %) et osseuses (40 %).

**Figure 2 :** Sarcome d'Ewing : pièce d'amputation du fémur : énorme tumeur métaphyso-diaphysaire (\*) avec remaniements hémorragiques et extension extra-osseuse.



**Figure 3 :** Prolifération de petites cellules rondes monomorphes sans différenciation particulière ; noter le stroma limité à la composante vasculaire (a) (HEX400). Immunomarquage membranaire et diffus pour CD99 (b) positivité cytoplasmique pour vimentine (c) et Neuron specific enolase (d) (x400).



Parmi les 21 patients Mo, 16 (84,21%) ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante ; le protocole le plus utilisé était celui du Saint Jude (12 cas : 63,15%) ; une bonne réponse à la chimiothérapie était obtenue chez 6 patients (28,6%) ; le traitement local était basé sur la chirurgie chez 11 patients (57,9%) ; le traitement chirurgical était conservateur dans 9 cas (47,36%) et à type d'amputation dans 2 cas (10,52%) ; les limites chirurgicales étaient tumorales dans 7 cas (63,64%) et saines dans 4 cas (36,36%). La radiothérapie constituait la base du traitement local chez 7 patients non opérés (36,8%), avec une dose moyenne de 60,8 Grays (55-65 Grays). Parmi les 5 patients Mo n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante, 4 patients ont été opérés d'emblée (laminectomie : 2 cas : observations 2 et 3 ; exérèse tumorale d'ordre diagnostique : 2

cas : observations 17 et 29) ; le traitement a été refusé par les parents du patient dans un cas. La chimiothérapie adjuvante était réalisée chez 9 patients (47,3%). La radiothérapie postopératoire était associée à la chirurgie dans 7 cas. Parmi les 11 patients Mo opérés, 9 (81,8%) étaient décédés, 2 (18,8%) étaient en rémission. Les 8 patients M+, ont bénéficié d'une chimiothérapie le plus souvent selon le protocole Hayes (7 cas/8). Le traitement local réalisé dans 6 cas (75%), était basé sur la radiothérapie exclusive dans 3 cas (37,5%) et associée à une exérèse de la tumeur dans 2 cas (25%) ; une exérèse de la tumeur associée à une métastasectomie était réalisée dans le sixième cas (cas n° 27) : c'était le seul patient du groupe M+ en rémission;

Sur l'ensemble des 29 cas de SE, l'évolution était marquée par les métastases osseuses et/ou pulmonaires dans 10 cas (34,5%) (recul moyen : 23 mois) et les récurrences locales dans (10,3%) (recul moyen : 13 mois). L'évolution était fatale chez 25 (86,2%) patients. Une rémission était obtenue chez 4 patients (20,6%) avec un recul qui varie de 138 à 216 mois.

## DISCUSSION

Notre étude souligne deux points essentiels : la taille importante de la tumeur au moment du diagnostic (taille tumorale moyenne 10 cm ; la taille de la tumeur était supérieure ou égale à 10 cm dans plus de la moitié des cas) et la localisation majoritaire au niveau des os plats 62,5% contre 33,33% au niveau des os longs, ce qui expliquerait le mauvais pronostic dans notre série malgré un traitement multidisciplinaire.

Le SE est une tumeur rare représentant 5 à 15% des tumeurs malignes primitives de l'os [2]. Il constitue la deuxième tumeur maligne primitive la plus commune de l'os chez l'enfant après l'ostéosarcome [3] et la troisième tumeur osseuse la plus fréquente chez l'adulte après l'ostéosarcome et le chondrosarcome [2,4]. Les formes extra-osseuses sont rares représentant 4% des tumeurs des parties molles [5] et 1,5 à 4% des sarcomes de l'enfant [6,7]. Le SE toutes localisations confondues, affecte majoritairement l'enfant et l'adulte jeune : environ 90% des cas concernent le sujet jeune avant 30 ans [3], ce qui est observé dans notre série. Une légère prédominance masculine a été notée par la majorité des séries avec un sex ratio proche de 1,5 [3] ; dans notre série, nous avons trouvé plutôt une légère prédominance féminine (ratio : 0,8), ceci serait dû à la petite taille de notre série. Le SEO peut toucher tous les os du squelette avec une prédilection pour les os longs (40-50%) et pour le squelette axial (30-50%) [8,9] (33,3 % et 50 % respectivement dans notre série). Le fémur et l'os iliaque constituent les localisations les plus fréquentes [8,9]. Le SEE se développe préférentiellement au niveau du tronc et des parties molles axiales incluant la région para vertébrale et la paroi thoracique dans 50 à 60% des cas (75% dans notre étude) et les membres dans 20 à 25% des cas [7,10,11]. Les circonstances de découverte sont dominées par la douleur dans 75 à 90% des cas [12] et la tuméfaction ; Il s'y associe dans 15 à 20 % des cas des signes généraux, en particulier de la fièvre, une asthénie et un amaigrissement [4,12]. Ces signes généraux sont souvent

associés à une maladie métastatique ou à une localisation pelvienne. La radiographie standard constitue le premier test diagnostique et permet de rechercher des signes précoces et subtils en montrant des modifications de la trame osseuse, la réaction périostée, la destruction de la corticale et éventuellement l'invasion des parties molles. L'aspect caractéristique est celui dit en "bulbe d'oignon", épaississement cortical concentrique multilamellaire au niveau de la diaphyse d'un os long. La composante tumorale au niveau des parties molles est souvent très volumineuse en particulier au niveau des os plats et il faut rechercher attentivement une lésion osseuse de voisinage pour orienter le diagnostic.

La TDM permet d'évaluer avec plus de précision les rapports de la tumeur, son volume, son degré de vascularisation, et permet de faire un bilan d'extension local et à distance. L'IRM permet un bilan d'opérabilité et une meilleure évaluation de l'extension loco-régionale surtout au niveau des parties molles, du canal médullaire (skip métastases) et de l'articulation ou du cartilage de conjugaison chez l'enfant ; elle permet surtout une évaluation précise de la réponse à la chimiothérapie [13]. Le bilan d'extension est basé essentiellement sur la TDM à fin de détecter les métastases pulmonaires et/ou pleurales et sur le PET-scan (position emission tomography) ou la scintigraphie au technicium 99 pour rechercher les métastases osseuses [13]. Au moment du diagnostic, 10-35% des patients présentent déjà une dissémination métastatique [4,14] (27,5% dans notre série). Classiquement, il s'agit de métastases osseuses ou pulmonaires, plus rarement ostéo-médullaires. Le diagnostic de certitude du SE est anatomopathologique. L'examen macroscopique de la pièce opératoire montre une tumeur de consistance molle, d'aspect cérébroïde parfois lobulée. La tumeur à point de départ généralement intra-osseux (médullaire), montre volontiers des signes d'agressivité avec rupture de la corticale et infiltration des parties molles adjacentes. A la coupe la tumeur est souvent nécrosée voire puriforme avec parfois des remaniements hémorragiques et pseudokystiques. Histologiquement, le SE est formé par une prolifération monomorphe de cellules de petite taille assez cohésives, à cytoplasme très réduit parfois vacuolaire ; le noyau est rond ou ovalaire cerné d'une membrane nucléaire fine. La chromatine est fine de distribution homogène. L'activité mitotique est souvent faible ou modérée. Les cellules tumorales induisent la formation de vaisseaux sanguins, ayant une paroi souvent hyalinisée entourées de cellules tumorales donnant un aspect angiomatoïde. Des foyers de nécrose focale ou extensive sont fréquents [14,15,16,17]. Différents modèles architecturaux sont décrits (lobulaire, trabéculaire..) ; toutefois, l'architecture diffus est la plus commune. De façon caractéristique, la tumeur peut être parcourue par des bandes de fibrose donnant l'aspect « en damier ». Les cellules peuvent prendre une architecture en rosettes ou pseudo-rosettes. A l'immunohistochimie, les cellules tumorales sont fréquemment positives à la coloration de PAS (acide périodique de Schiff) témoignant d'une charge glycogénique intracytoplasmique [19, 16,17]. A l'immunohistochimie, 95% des SE expriment à des taux très élevés le CD99, la vimentine dans 100% des cas, NSE dans 56% des cas, PS100 dans 32% des cas, et la cytokeratine dans

4% des cas [18]. La desmine et le LCA sont négatifs, permettant d'éliminer respectivement un rhabdomyosarcome et un lymphome. Les études récentes montrent que le SE est une tumeur d'origine neuroectodermique et qu'elle constitue la même entité avec les tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET) [3]. Ces deux tumeurs partagent la même translocation t (11;22)(q24;q12) qui permet d'affirmer le diagnostic. Dans 85% des cas, il s'agit du gène de fusion EWS et FLI 1 mais parfois du gène EWS et du gène ERG sur le chromosome 21 dans 10-15 % des cas [3]. Ces transcrits de fusion sont mis en évidence par RT-PCR (reverse transcriptase polymérase chain reaction) réalisée sur prélèvement tumoral frais. Le diagnostic différentiel histologique se pose avec les autres néoplasmes à cellules rondes à savoir : le lymphome, le rhabdomyosarcome embryonnaire, l'ostéosarcome à petites cellules rondes, le synovialo-sarcome peu différencié, le chondrosarcome mésenchymateux, le neuroblastome, la tumeur desmoplastique à petites cellules rondes. Le protocole thérapeutique dépend du stade de la maladie. Pour le SE localisé, le traitement de choix est la polychimiothérapie : 3 à 6 cycles suivis du traitement local puis de 6 à 10 cycles à 6 semaines d'intervalle ; les drogues les plus actives sont : Doxorubicin, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Vincristine, Dactinomycin et Etoposid [13,19]; la plupart des protocoles sont basés sur la combinaison de 4 à 6 parmi ces drogues [13]. Le protocole de HAYES a été largement utilisé et qui paraît le plus prometteur associant 5 cures d'endoxan (J1-J7) et d'adriamycine J8. Ce protocole permet d'obtenir une rémission complète de 3 ans dans 65% des cas [20]. Le contrôle local peut être achevé par la chirurgie et/ou radiothérapie. La chirurgie est généralement préférée quand la lésion est résécable car elle permet une évaluation de la réponse à la chimiothérapie. La radiothérapie a encore de larges indications dans la tumeur d'Ewing. Elle peut constituer le seul traitement local quand la tumeur n'est pas accessible chirurgicalement, ou la compléter quand persiste un résidu tumoral. Les doses recommandées sont de 55 Grays pour les résidus macroscopiques et de 50 Grays pour les résidus microscopiques [19]. Pour le SE métastatique, la démarche thérapeutique peut être la même que pour le SE localisé à condition que les métastases soient résécables [13]. La chirurgie des métastases pulmonaires suivie d'une irradiation de tout le poumon permet une amélioration de la survie [13]. Un parmi nos patients M+ était en rémission (recul de 13 ans) après métastasectomie. Le pronostic du SE est fonction de plusieurs facteurs dont on cite : l'âge supérieur à 15 ans [14,21], la localisation axiale [15], le « staging », le volume tumoral [4,14], la réponse à la chimiothérapie et la résécabilité tumorale [13,22,23]. Le SE est une tumeur habituellement très agressive avec un haut potentiel métastatique (Au moment du diagnostic, 25% des patients présentent déjà une dissémination métastatique : 40% aux poumons, 30% aux os, notamment la colonne vertébrale, 10% dans la moelle osseuse) et des récurrences fréquentes (30%) [22]. Le rythme de surveillance est de 2-3 mois durant les trois premières années ; une fois tous les 6 mois jusqu'à 5 ans et au moins une fois par an au-delà de 5 ans [13]. Malgré le pronostic souvent redoutable de cette tumeur, de nouvelles drogues cytotoxiques, la thérapie

antiangiogénique ainsi que la thérapie génique ciblée semblent dans l'avenir donner des résultats prometteurs particulièrement dans les formes récidivantes [22]. Le pronostic a été amélioré dans les années 1970 par l'apport de la chimiothérapie. La survie à 5 ans est actuellement estimée à 41 % [3].

### CONCLUSION

Le SE est une tumeur rare, de haut potentiel malin, dont le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique complété

par l'étude immunohistochimique. Cette entité doit être évoquée devant un néoplasme à petites cellules rondes, particulièrement chez l'enfant et l'adolescent, et doit être distingué des autres tumeurs à savoir le lymphome et le rhabdomyosarcome; Le SE est une maladie systémique qui nécessite à la fois un traitement local carcinologiquement satisfaisant et un traitement général adapté à la réponse clinique et histologique. Les nouveaux axes de recherche visent une amélioration de la survie grâce à la découverte de nouvelles drogues ou éventuellement d'une thérapie génique. .

### Références

- Ewing J. Proc. N.Y. Pathol. Soc.1921; 21: 17–24.
- Dorfman HD, Czerniak B. Bone cancers. *Cancer*1995 ; 75, (suppl 1): 203-15.
- Ushigome S, Machinami R, Sorensen P.H. Ewing sarcoma/ neuroectodermal tumor (PNET). In: Fletcher DM, Krishnan Unni K, Frederic Mertens. Tumours of soft tissue and bones. Pathology and genetics. World Health Organization Classification of tumours. Lyon 2002.
- Vlasak R, Sim FH. Ewing Sarcoma. *Orthop Clin North Am*1996;27:591-603.
- Krulik M, Brechot JM, de Saint-Maur P, Lecomte D, Mougeot-Martin M, Audebert AA, Zylberait D, Debray J.Extra skeletal Ewing's sarcoma. Report of two cases. Ultrastructural study of one case (author's transl). *Sem Hop*.1980;56:319-24.
- Mathieu E, Fain O, Nashashibi N et al. Sarcome d'Ewing extra- osseux: intérêt diagnostique de la biologie moléculaire. *Press Med*1996;25 :2046.
- N'Golet A, Pasquier B, Pasquier D, Lachard A, Couderc P.Extraskeletal epidural Ewing sarcoma. 2 anatomoclinical cases with review of the literature. *Sem Hop*1982;58:18203.
- Zelazny A, Reinus WR, Wilson AJ. Quantitative analysis of the plain radiographic appearance of Ewing's sarcoma of bone. *Investigative Radiol*1997; 32: 59-65.
- Pouillard P, Sastre X, Ollivier L et al. La Tumeur d'Ewing. *Rev Prat*1992;42 : 827-37.
- Siebenrock KA, Nascimento AG, Rock MG.Comparison of soft tissue Ewing's sarcoma and peripheral neuroectodermal tumor.*Clin Orthop Relat Res*1996;329:288-99.
- Shimada H, Newton WA Jr, Soule EH, Qualman SJ, Aoyama C, Maurer HM. Pathologic features of extraosseous Ewing's sarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study.*Hum Pathol*1988;19:442-53.
- Bernard JL, Schneiner C, Gentet JC et al. Les difficultés du diagnostic du sarcome d'Ewing. *Ann pédiatrie*1984;31:9.
- Paulussen M, Bielack S, Jürgens H, Jost L. ESMO Guidelines Working Group. Ewing's sarcoma of the bone: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*2008;19 (Suppl 2):ii97-8.
- Klaassen R, Sastre Garau X, Aurias A et al. Sarcome d'Ewing osseux de l'adulte : étude de 30 observations. *Cancer*1992:161-67.
- Kissane JM, Askin FB, Fulkes M et al. Ewing's sarcoma of bone. Clinicopathologic aspects of 303 cases from intergroupe of Ewing sarcoma study.*Hum Pathol*1983;14: 773-79.
- Lombart Bosh A, Blache R, Olaya AP. Round cell sarcoma of bone and their differential diagnosis : a study of 233 tumors with optical and electron microscopic techniques. *Cancer* 1992; 69: 1012-20.
- Lombart Bosh A, Contesso G, Peydro Olaya A et al. Histology, immunohistochemistry and electron microscopy of small round cell tumours of bone. *Sem in Diag Pathol*1996; 13: 153-70.
- Navarro S, Cavazana AO, Lombart Bosh A et al. Comparison of Ewing's sarcoma of bone and peripheral neuroepithelioma. An immunohistochemical and ultra structural analysis of two primitive neuroectodermal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*1994; 118:608-15.
- Lahl M, Fisher VL, Laschinger K *Clin J Oncol Nurs*. Ewing's sarcoma family of tumors: an overview from diagnosis to survivorship2008;12:89-97.
- Delepine N, Desbois JC, Delepine G. Progrès thérapeutique récents dans le sarcome d'Ewing de l'enfant et de l'adolescent. *Ann pediat*1990; 37, : 579-82.
- Cangir A, Vietti TJ, Gehan E.A et al. Ewing sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparisons of two intergroup Ewing sarcoma studies. *Cancer*1990; 82: 527-30.
- Leavey PJ, Collier AB. Ewing sarcoma: prognostic criteria, outcomes and future treatment. *Expert Rev Anticancer Ther*2008; 8:617-24.
- Ivana Iliæ, Spomenka Manojloviæ, Mladen Æepuliæ1, Dubravko Orlia 2, Sven Seiwerth. Osteosarcoma and Ewing's Sarcoma in Children and Adolescents: Retrospective Clinicopathological Study. *Croat Med J*2004; 45:740-745.