



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évaluation de l'impact pronostique de la TEP au 18 FDG dans le bilan initial des sarcomes d'Ewing osseux en pédiatrie**

Présentée et soutenue publiquement le 17 septembre 2020 à 16h  
au Pôle Recherche  
par **Alexandra FERRAN**

**JURY**

**Président :**  
**Monsieur le Professeur D. Huglo**

**Assesseurs :**  
**Monsieur le Professeur F. Semah**  
**Monsieur le Professeur X. Leroy**  
**Monsieur le Docteur C. Lervat**

**Directrice de thèse :**  
**Madame le Docteur A. Olivier**



## **AVERTISSEMENT**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.



# Table des matières

<b>1. Introduction .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Généralités et état des connaissances.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1. Le sarcome d'Ewing .....</b>	<b>9</b>
2.1.1. Généralités.....	9
2.1.2. Épidémiologie .....	10
2.1.3. Anatomopathologie, immunohistochimie et biologie moléculaire .....	11
2.1.4. Diagnostic.....	17
2.1.5. Diagnostic différentiel .....	20
2.1.6. Bilan d'extension.....	20
2.1.7. Facteurs pronostiques pré-thérapeutiques.....	25
2.1.8. Réponse histologique.....	26
2.1.9. Traitements.....	27
<b>2.2. La Tomographie par Émission de Positons au 18-FDG.....</b>	<b>29</b>
2.2.1. Principe.....	29
2.2.2. Détection des positons et formation de l'image.....	29
2.2.3. Métabolisme du glucose .....	34
2.2.4. Le 18 FDG.....	35
2.2.5. Quantification et Standardized Uptake Value.....	38
2.2.6. Volume métabolique et Glycolyse totale de lésion.....	42
<b>2.3. TEP pré-thérapeutique et sarcome d'Ewing .....</b>	<b>43</b>
2.3.1. Bilan d'extension.....	43
2.3.2. Valeurs pronostiques des paramètres TEP.....	44
2.3.3. Bilan médullaire .....	45
<b>3. Matériels et Méthodes .....</b>	<b>47</b>
<b>3.1. Introduction.....</b>	<b>47</b>
<b>3.2. Critères d'éligibilité .....</b>	<b>47</b>
3.2.1. Critères d'inclusion .....	47
3.2.2. Critères de non-inclusion.....	47
<b>3.3. Caractéristiques des patients .....</b>	<b>48</b>
<b>3.4. Critères d'évaluation .....</b>	<b>48</b>
<b>3.5. Considérations statistiques .....</b>	<b>49</b>
<b>3.6. Examens TEP FDG.....</b>	<b>50</b>
3.6.1. Délai de réalisation .....	50
3.6.2. Protocole d'acquisition .....	50
3.6.3. Traitement des images et paramètres étudiés.....	51
<b>4. Résultats .....</b>	<b>57</b>
<b>4.1. Réalisation des examens TEP .....</b>	<b>57</b>
4.1.1. Activité injectée.....	57
4.1.2. Délai injection acquisition .....	57
4.1.3. Glycémie veineuse.....	57
<b>4.2. Analyse statistique descriptive.....</b>	<b>57</b>
4.2.1. Caractéristiques des patients.....	58
4.2.2. Caractéristiques de la tumeur.....	61
4.2.3. Actes diagnostiques complémentaires à la TEP .....	63

4.2.4.	Réponse tumorale .....	64
4.2.5.	Facteurs pronostiques TEP à analyser .....	65
4.2.6.	Association entre le MTV et le volume tumoral radiologique.....	70
<b>4.3.</b>	<b>Survie sans maladie/ Progression .....</b>	<b>70</b>
4.3.1.	Suivi .....	70
4.3.2.	Évolution des patients.....	71
4.3.3.	Survie sans maladie/ progression.....	72
<b>4.4.</b>	<b>Modèles univariés - Facteurs pronostiques connus de survie sans maladie/progression</b>	<b>74</b>
<b>4.5.</b>	<b>Modèles univariés, multivariés. Facteurs pronostiques de survie sans</b>	
	<b>maladie/progression à analyser .....</b>	<b>75</b>
4.5.1.	Facteurs pronostiques .....	75
4.5.2.	MTV .....	76
4.5.3.	TLG .....	79
4.5.4.	SUVmax, SUVpeak, SUVmean .....	81
4.5.5.	Types de fixations médullaires .....	82
<b>4.6.</b>	<b>Récapitulatifs des résultats en analyse univariée, multivariée ajustée sur l'âge et</b>	
	<b>multivariée ajustée sur l'âge et le statut métastatique .....</b>	<b>83</b>
<b>4.7.</b>	<b>Association des paramètres TEP et de la réponse histologique .....</b>	<b>84</b>
<b>5.</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>85</b>
<b>5.1.</b>	<b>Discussion des résultats de l'étude.....</b>	<b>85</b>
5.1.1.	SUVmax, SUVpeak, SUVmean .....	85
5.1.2.	MTV et TLG .....	86
5.1.3.	Envahissement médullaire .....	88
5.1.4.	Association paramètres TEP, type de fixation médullaire et la réponse histologique .....	89
<b>5.2.</b>	<b>Considérations méthodologiques .....</b>	<b>89</b>
5.2.1.	Population étudiée .....	89
5.2.2.	Choix de la méthode de segmentation .....	91
<b>5.3.</b>	<b>Perspectives .....</b>	<b>93</b>
5.3.1.	Prise en compte de toutes les lésions néoplasiques .....	93
5.3.2.	Réponse histologique .....	93
5.3.3.	TEP de réévaluation.....	94
5.3.4.	Autres paramètres TEP .....	94
<b>6.</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>95</b>
<b>7.</b>	<b>Bibliographie .....</b>	<b>96</b>

## Liste des abréviations

**BOM** : Biopsie Ostéo-médullaire

**CNIL** : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

**FDG** : Fluorodesoxyglucose

**FISH** : Hybridation in situ en fluorescence

**IGF** : Insulin Growth Factor

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**HR** : Hazard Ratio

**LDH** : Lactate Déshydrogénase

**MTV** : Metabolic Tumoral Volume

**PAL** : Phosphatase Alcaline

**RT - PCR** : Transcriptase inverse- Réaction en Chaîne par Polymérase

**RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

**SG** : Survie globale

**SSP** : Survie sans progression

**SUV** : Standard Uptake Value

**TDM** : Tomodensitométrie

**TEP** : Tomographie par émission de positons

**TLG** : Total Lesion Glycolysis

**VOI** : Volume d'intérêt

## 1. Introduction

Le sarcome d'Ewing est un cancer rare, touchant principalement les enfants et les jeunes adultes.

Il présente historiquement un pronostic péjoratif mais qui a été nettement amélioré grâce aux avancées thérapeutiques et notamment à la chimiothérapie.

Cependant, ces traitements ne sont pas dénués d'effets secondaires.

Déterminer des facteurs pronostiques lors du bilan initial permet d'adapter au mieux les thérapeutiques de ces jeunes patients et ainsi potentiellement d'en limiter les effets secondaires.

La tomographie par émission de positon (TEP) au 18-FDG tient une place importante, reconnue, dans le bilan d'extension initial et dans l'évaluation sous traitement des sarcomes d'Ewing.

Plusieurs études montrent un rôle potentiel des différents paramètres de la TEP au 18-FDG dans l'impact pronostique des sarcomes d'Ewing, mais les résultats divergent, et elles comportent souvent une population hétérogène en âge et en origine tumorale.

Le but de ce travail est donc de déterminer les valeurs pronostiques des différents Standard Uptake Value (SUV), du volume métabolique de la tumeur primitive (MTV), de la glycolyse totale de lésion (TLG), et de différents types de fixations médullaires sur la TEP pré-thérapeutique, dans un groupe homogène de patients pédiatriques et jeunes adultes atteints de sarcomes d'Ewing exclusivement osseux.

## 2. Généralités et état des connaissances

Dans ce chapitre, nous traiterons du sarcome d'Ewing d'un point de vue épidémiologique, clinique et paraclinique. Nous rappellerons également les principes fondamentaux de la TEP et des divers paramètres quantitatifs utilisés.

### 2.1. Le sarcome d'Ewing

#### 2.1.1. Généralités

Le sarcome d'Ewing a été décrit pour la première fois par James Ewing en 1921.

L'origine de ces cellules reste difficile à déterminer.

Deux théories se sont développées :

L'une en faveur de cellules souches mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse (Suva<sup>1</sup>, Tirode<sup>2</sup>), l'autre en faveur de cellules de la crête neurale (Noguera<sup>3</sup>, Cavazzana<sup>4</sup>).

Dans son étude, Takashima<sup>5</sup> indique que la première vague de cellules mésenchymateuses proviendrait de cellules de la crête neurale, ce qui pourrait concilier les deux hypothèses.

Le mécanisme physiopathologique correspond à une anomalie génétique à type de translocation ; elle semble être spontanée, plutôt que liée à des expositions environnementales ou médicamenteuses (Ludwig<sup>6</sup>).

La protéine anormale entraîne une activation continue du récepteur membranaire IGF-1 (insuline growth factor), responsable de la prolifération cellulaire (Riggi<sup>7</sup>).

Une grande famille, nommée ESFT (tumeurs de la famille des sarcomes d'Ewing), regroupant les tumeurs avec la même anomalie génétique, a été créée. Elle inclut : les

sarcomes d'Ewing osseux, extra-osseux, à petites cellules tumorales de la région thoraco-pulmonaire, et des tumeurs neuro-ectodermales primaires.

Nous n'avons retenu pour ce travail que les sarcomes d'Ewing primitivement osseux.

Les sarcomes d'Ewing peuvent survenir sur n'importe quelle partie du corps mais les principaux sites primitifs retrouvés sont les membres inférieurs, le pelvis et la paroi thoracique.

Ce sont des tumeurs agressives, à haut risque de métastases, pour lesquelles une prise en charge rapide doit s'effectuer dans un centre de référence.

### 2.1.2. Épidémiologie

Le sarcome d'Ewing est une tumeur très rare. Il représente la deuxième tumeur primitive maligne de l'os chez les enfants et adolescents après l'ostéosarcome ; il représente environ 3% des cancers pédiatriques (Ludwig<sup>6</sup>, Treglia<sup>8</sup>).

Son incidence en France est de 2 à 3 cas pour 1 million de personnes. Elle reste inchangée depuis 30 ans (Esiashvili<sup>9</sup>, Franchi<sup>10</sup>).

La moyenne d'âge des patients atteints est de 15ans (Van Den Berg<sup>11</sup>).

Cette distribution semble être en rapport avec le taux important d'hormones de croissance et de facteurs IGF durant cette période.

La protéine de fusion pathologique réprime la transcription de plusieurs protéines inhibitrices de la voie IGF1, entraînant ainsi une prolifération anarchique (Prieur<sup>12</sup>).

Le sarcome d'Ewing touche plutôt les sujets caucasiens. Ceci pourrait s'expliquer par un polymorphisme dans le gène EGR2, plus fréquent dans cette population, qui augmenterait le risque de développer cette pathologie (Grunewald<sup>13</sup>).

Les patients ont le plus souvent une atteinte localisée au diagnostic, mais environ 25% des patients sont d'emblée métastatiques (Esiashvili<sup>9</sup>). Le premier site métastatique est généralement le poumon.

### 2.1.3. Anatomopathologie, immunohistochimie et biologie moléculaire

#### 2.1.3.1. Macroscopie

Sur le plan macroscopique, ces tumeurs sont de couleur gris-beige, comportant fréquemment des secteurs hémorragiques ou nécrotiques (de couleur jaune pâle, d'aspect pseudo-purulent). Il existe le plus souvent une rupture de la corticale associée à une infiltration des tissus mous adjacents. Un épaississement réactionnel du périoste peut également être observé (Fletcher<sup>14</sup>, Gunnlaugur<sup>15</sup>, Choi<sup>16</sup>).

Ces tumeurs sont essentiellement observées après chimiothérapie néo-adjuvante, le diagnostic étant fait à partir de microbiopsies. Il est alors observé des remaniements fibro-cicatriciels sur la pièce opératoire (Gunnlaugur<sup>15</sup>).

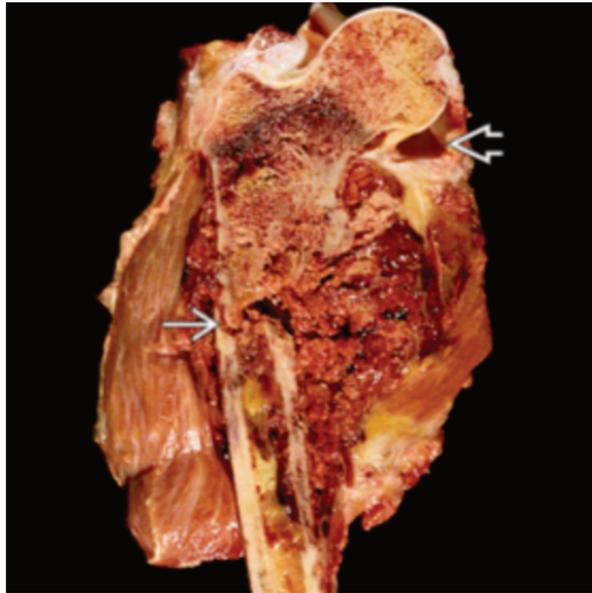


Figure 1 : Sarcome d'Ewing de la métaphyse proximale du fémur. La tumeur détruit la corticale osseuse et envahit les tissus mous adjacents. On peut observer une fracture pathologique (flèche du bas). L'articulation coxo-fémorale semble être indemne (flèche du haut) <sup>(15)</sup>

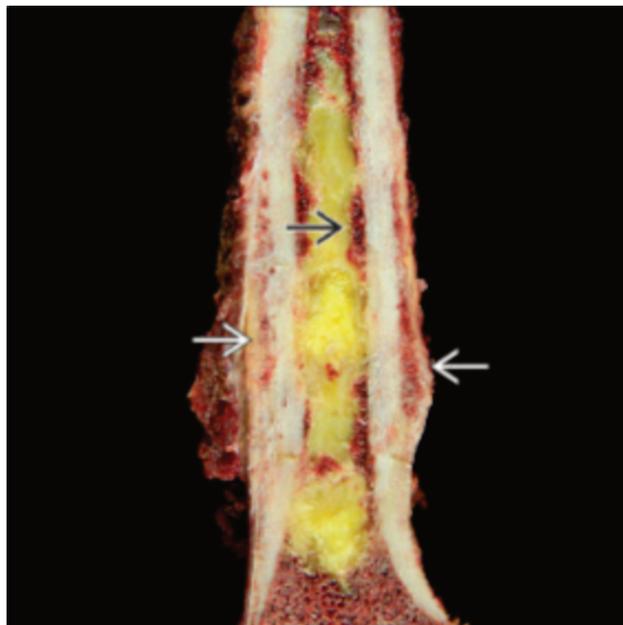


Figure 2 : Sarcome d'Ewing Aspect macroscopique après chimiothérapie néo-adjuvante. On observe des remaniements nécrotiques (représenté par la flèche noire) ainsi qu'un épaissement du périoste, réactionnel (représenté par les deux flèches blanches) <sup>(15)</sup>

### 2.1.3.2. Microscopie

Il s'agit d'une prolifération dense de petites cellules rondes, monomorphes, pouvant présenter différents types d'organisation (architecture diffuse, en plaque ou en îlots délimités par un tissu fibreux dense).

Le cytoplasme est basophile, parfois pâle (due à la présence de glycogène), avec des limites imprécises.

Les noyaux sont ronds et comportent une chromatine fine, homogène et un fin nucléole.

L'activité mitotique est variable.

Certaines tumeurs peuvent présenter un degré d'atypie plus marqué, avec des cellules de plus grandes tailles, des noyaux aux contours plus irréguliers, un nucléole proéminent, et des mitoses plus nombreuses (Choi<sup>16</sup>, De Alava<sup>17</sup>, Fletcher<sup>14</sup>, Gunnlaugur<sup>15</sup>).

Des pseudo-rosettes d'Homer-Wright peuvent parfois être observées.

Les artéfacts sont fréquents, liés à la fragilité des cellules tumorales, ce qui en complique le diagnostic.

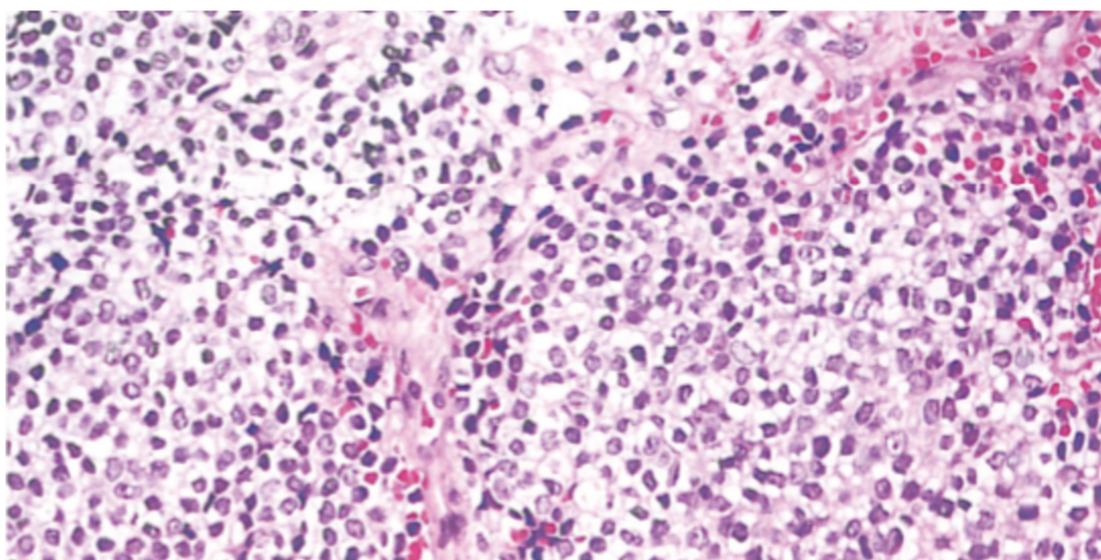


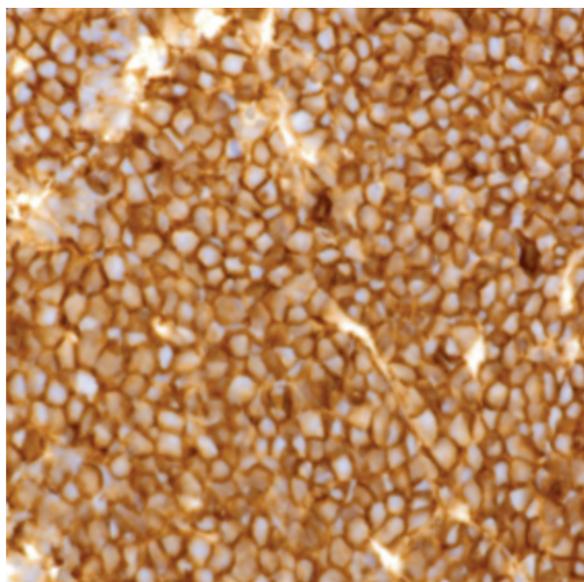
Figure 3 : Sarcome d'Ewing en microscopie optique (<sup>14</sup>).

### 2.1.3.3. Immunohistochimie

Ces tumeurs présentent dans la très grande majorité des cas une positivité pour le marqueur CD99. Il s'agit d'un marquage membranaire intense, diffus, prenant un aspect « en mailles ». Néanmoins, ce marqueur n'est pas spécifique aux sarcomes d'Ewing. En effet, il peut être retrouvé dans le cas de lymphome lymphocytaire, de synoviosarcome, d'ostéosarcome à petites cellules, de neuroblastome ou de chondrosarcome mésoenchymateux (Choi<sup>16</sup>, De Alava<sup>17</sup>, Fletcher<sup>14</sup>, Gunnlaugur<sup>15</sup>).

A l'inverse, un autre diagnostic doit être évoqué si ce marquage est négatif.

Il est possible de retrouver d'autres marqueurs positifs : la cytokératine (environ 30%), la NSE, la PS100 ou le CD57.



*Figure 4 : Sarcome Marquage membranaire intense et diffus, prenant un aspect « en mailles » par l'anticorps anti-CD99 (<sup>15</sup>).*

#### 2.1.3.4. *Biologie moléculaire*

Les sarcomes d'Ewing sont caractérisés par une translocation dont la plus commune est la *translocation t (11 ;22)*, impliquant le gène EWSR1 (situé sur le chromosome 22) et un des gènes de la famille ETS, le plus fréquemment FLI 1 (85% des cas, situé sur le chromosome 11) ou ERG (dans 5% des cas) (Delattre<sup>18</sup>).

Cette translocation crée un nouveau gène fusion, appelé EWS/FLI1, qui code pour une protéine nommée EWS-FLI.

Il est important de connaître les deux partenaires car le gène EWSR1 est également remanié dans d'autres tumeurs.

La confirmation moléculaire peut être réalisée par FISH, RT PCR ou RNA seq.

En pratique, la recherche du réarrangement du gène EWSR1 est indispensable pour établir le diagnostic de sarcome d'Ewing.

Franzetti et son équipe ont montré que plus les taux de EWSRI-FLI1 sont élevés, plus leurs capacités de multiplication augmentent mais leurs potentiels invasifs diminuent ; inversement lorsque les taux de EWSR1-FLI1 sont bas (Franzetti<sup>19</sup>).

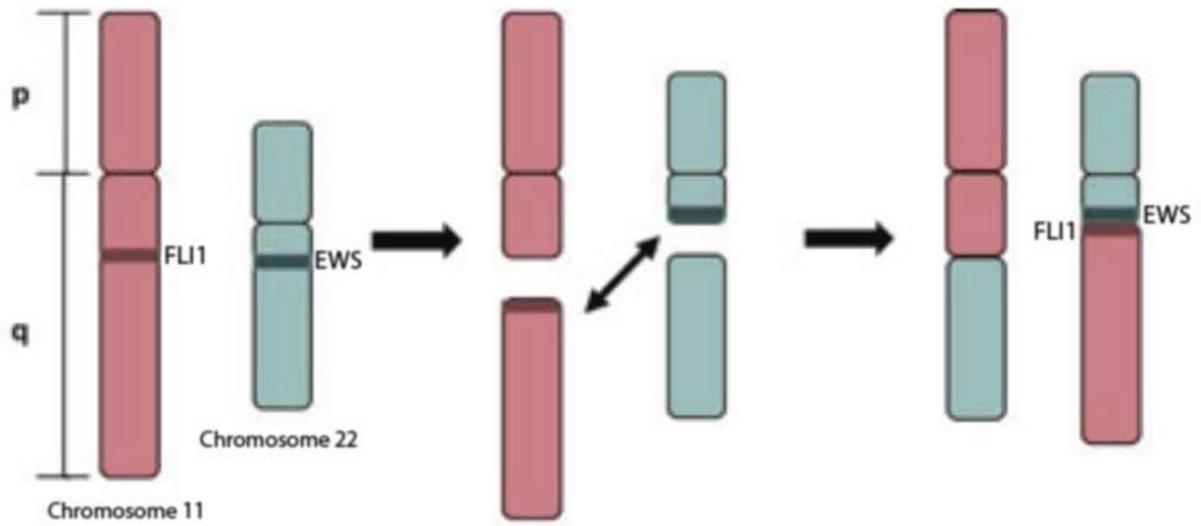


Figure 5 : Translocation FLI1-EWS<sup>20</sup>

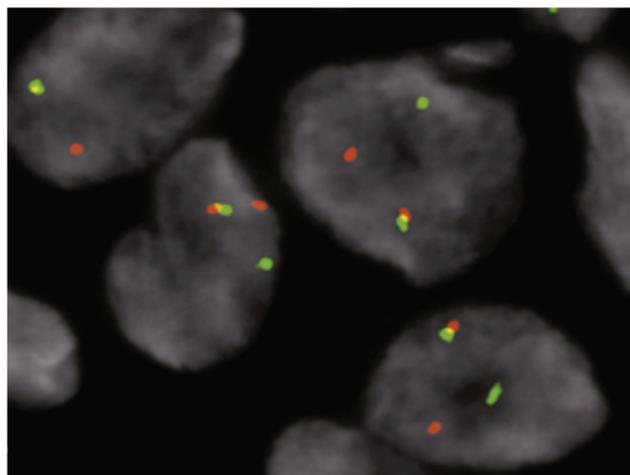


Figure 6 : Réarrangement du gène EWSR1 (FISH)<sup>(A6)</sup>.

#### 2.1.4. Diagnostic

Le diagnostic initial repose sur un ensemble d'arguments cliniques, biologiques et sur les données de l'imagerie.

##### 2.1.4.1. Clinique

Le délai entre le premier symptôme et le diagnostic est souvent long, surtout chez l'adolescent et pour certaines localisations (le pelvis notamment).

Cependant, il n'est pas associé à la présence de métastases et n'influence pas la survie (Brasme<sup>21</sup>).

Les principaux symptômes présentés par les patients sont des douleurs osseuses d'horaire inflammatoire, la palpation d'une masse dure, hétérogène, fixée au plan profond, un fébricule, une altération de l'état générale ou encore une perte de poids.

##### 2.1.4.2. Biologie

Il n'existe pas de signe spécifique sur le bilan biologique.

Il est possible de retrouver une élévation des LDH, des PAL et un syndrome inflammatoire.

##### 2.1.4.3. Imagerie

Sur le plan radiologique, les sarcomes d'Ewing correspondent à des tumeurs ostéolytiques, généralement métaphyso-diaphysaires, entraînant une destruction importante de l'os cortical.

La radiographie est bien souvent le premier examen d'imagerie.

Les signes radiographiques typiques les plus retrouvés sont :

- Ostéolyse d'allure agressive (> type IC de la classification de Lodwick).
- Localisation médullaire dans un premier temps puis à un stade plus avancé, extension vers la corticale.

- Lyse corticale avec ostéogénèse réactionnelle et réaction périostée plurilamellaire ou spiculaire (en bulbe d'oignon).
- Envahissement des parties molles.

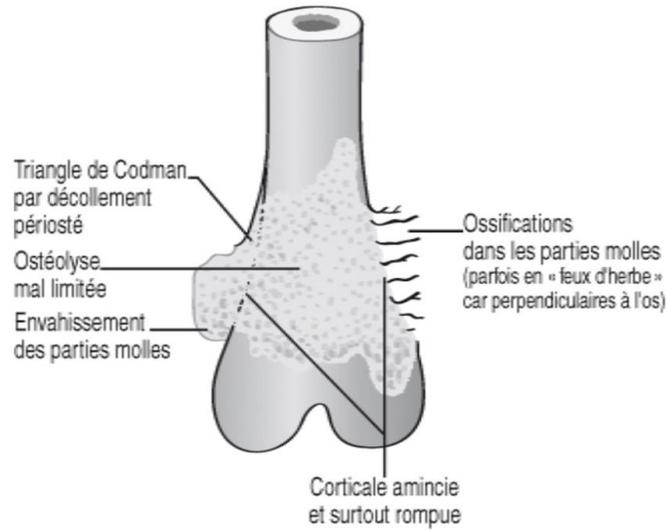
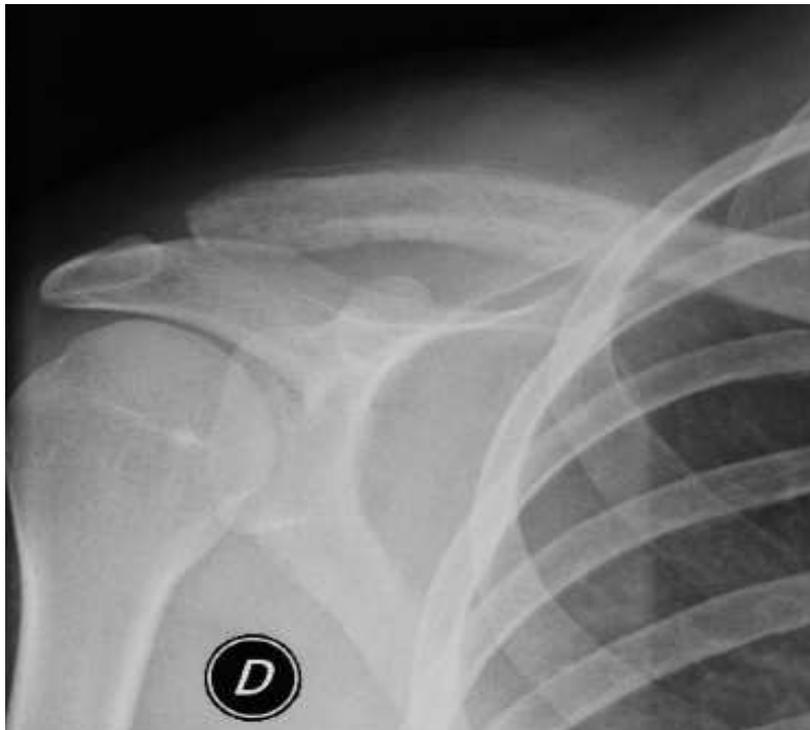


Figure 7 : Caractéristiques radiographique d'une tumeur osseuse primitive maligne<sup>22</sup>



Figure 8 : Radiographie du fémur du patient 7. Aspect discrètement inhomogène radioclar en demi-teinte à la partie moyenne de la corticale antérieure en regard de zone tuméfiée. Existence d'un épéron osseux.



*Figure 9 : Radiographie clavicule droite du patient 31. Appositions périostées de type actif intéressant le tiers moyen et le tiers distal de la clavicule droite. Épaississement des tissus mous en regard du bord supérieur de la jonction tiers moyen - tiers distal de la clavicule droite avec une interruption des appositions périostées. Suspicion d'ostéolyse perméative de la clavicule droite.*

#### 2.1.4.4. Biopsie

La biopsie est l'acte essentiel permettant d'établir le diagnostic. Elle est généralement réalisée après le bilan d'imagerie pour ne pas entraîner d'artefacts ou de remaniements réactionnels qui rendraient difficile l'analyse de l'extension locale de la tumeur.

La voie d'abord ainsi que le trajet de la biopsie feront partie de la pièce d'exérèse.

Deux types de biopsies peuvent être réalisées : la biopsie au trocart, sous anesthésie locale, ou la biopsie chirurgicale (méthode de référence).

### 2.1.5. Diagnostic différentiel

Le principal diagnostic différentiel est la tumeur osseuse primitive maligne la plus fréquente de l'enfant, l'ostéosarcome.

Le tableau clinique est comparable à celui du sarcome d'Ewing (douleur, tuméfaction).

Il se différencie du sarcome d'Ewing en plusieurs points : l'âge d'apparition (patients généralement plus âgés pour l'ostéosarcome), localisation (métaphysaire des os longs pour l'ostéosarcome). Le marquage immunohistochimique et le transcrit de fusion t(11;22) vont permettre d'éliminer le diagnostic d'ostéosarcome.

Le diagnostic différentiel inclut également les autres tumeurs à petites cellules rondes : le neuroblastome, le rhabdomyosarcome embryonnaire et alvéolaire, les lymphomes non hodgkiniens, les chondromes mésenchymateux.

L'analyse biomoléculaire de la biopsie permettra d'écarter ces maladies.

### 2.1.6. Bilan d'extension

Le bilan d'extension initial de la maladie comporte différents examens d'imageries avec un rôle précis pour chacun d'entre eux.

#### 2.1.6.1. *L'Imagerie par Raisonance Magnétique (IRM)*

L'IRM de la lésion primitive permet le bilan d'extension locorégional et l'étude de l'envahissement des parties molles. Le signal de l'IRM est lié à la forte cellularité de la lésion : hypo-intense en T1, variable en T2 (Renaud<sup>23</sup>). La lésion se réhausse après injection, à l'exception des portions nécrotiques. L'infiltration des parties molles est quasi constante, circonférentielle par rapport à l'os.

L'IRM est le plus souvent réalisée avant la biopsie.



Figure 10 : IRM pelvienne du patient 1. De gauche à droite : T1 sans gadolinium, T1 Fat Sat avec gadolinium et T2 Fat Sat. Infiltration de la moelle osseuse de l'aile iliaque gauche en hyposignal T1 et en hypersignal T2 hétérogène associée à une irrégularité des corticales osseuses. Importante extension tumorale aux parties molles de part et d'autre de l'aile iliaque avec infiltration du muscle iliaque gauche en avant et des muscles fessiers en arrière. Cette infiltration aux parties molles présente un signal hétérogène.

#### 2.1.6.2. Scanner

Le scanner de la lésion primitive permet l'étude précise de l'atteinte osseuse (atteinte corticale et réaction périostée).

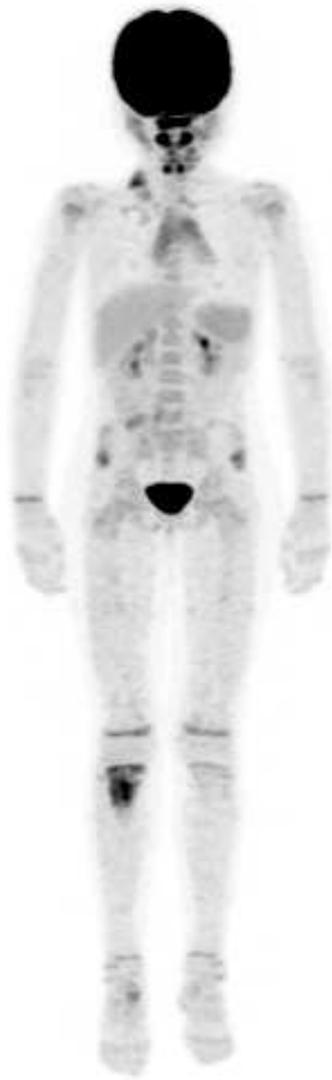


Figure 11 : Scanner pelvien du patient 1. La lésion intéresse la quasi-totalité de l'aile iliaque gauche sous forme d'ostéolyse de l'os spongieux qui apparaît mité, elle est perméative, associée à une ostéolyse des corticales. Présence d'une réaction périostée sous la forme d'appositions périostées perpendiculaires à l'axe des corticales osseuses. Extension tumorale dans les tissus mous de part et d'autre de l'aile iliaque gauche. L'extension tumorale dans les tissus mous est beaucoup plus importante que l'atteinte osseuse.

### 2.1.6.3. TEP 18-FDG

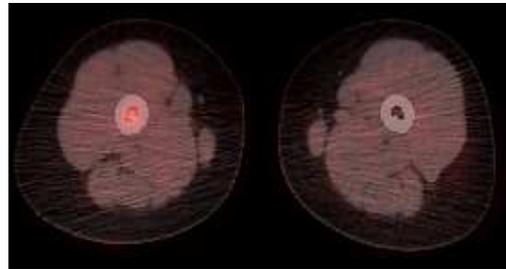
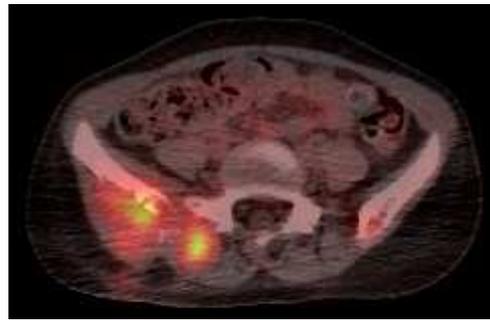
La TEP-TDM au 18 FDG permet l'analyse métabolique de la tumeur primitive ainsi que la recherche des localisations plus à distance . Elle servira de référence pour l'évaluation de la réponse thérapeutique au cours du suivi.

Elle a supplanté la scintigraphie osseuse et le scanner thoraco-abdomino-pelvien pour la recherche de lésions osseuses ou viscérales (en dehors de l'atteinte pulmonaire) (Newman<sup>24</sup>, Ulaner<sup>25</sup>).



*Figure 12 : TEP-FDG du patient 34. Hypermétabolisme pathologique de la lésion osseuse tibiale connue, associé à un hypermétabolisme suspect ganglionnaire para-trachéal supérieur gauche et bifocal du calcaneum*

*droit*



*Figure 13 : TEP FDG du patient 27. Hypermétabolisme de la lésion connue de l'os iliaque droit, s'étendant dans les parties molles adjacentes, associé à de nombreux foyers hypermétaboliques médullaires.*

#### 2.1.6.4. Scanner thoracique

Le scanner thoracique recherche les lésions secondaires pulmonaires. Il est plus sensible que la TEP au FDG pour les localisations secondaires thoraciques (Volker <sup>26</sup>, Franzius <sup>27</sup>, Bailly <sup>28</sup>).

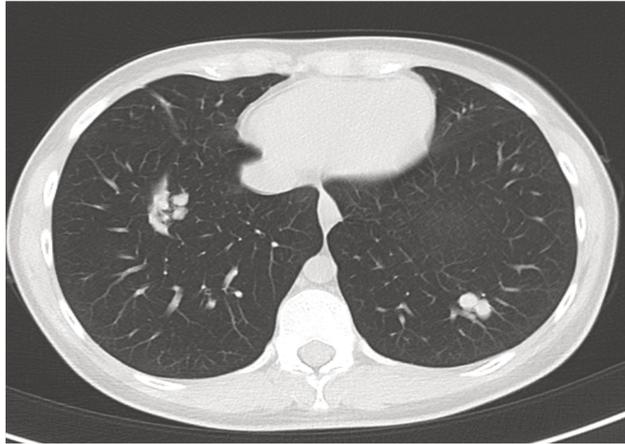


Figure 14 : TDM thoracique du patient 28. Multiples lésions parenchymateuses pulmonaires bilatérales à prédominance péri-vasculaire

#### 2.1.6.5. Bilan médullaire

Le bilan médullaire comprend une biopsie ostéo-médullaire (BOM) et un myélogramme. Ils sont généralement réalisés sous anesthésie générale chez les enfants.

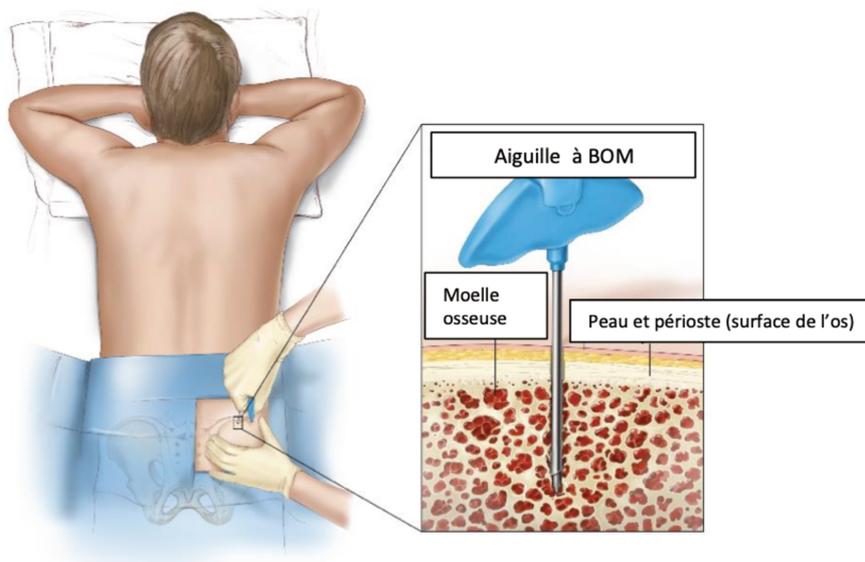


Figure 15 : Technique de réalisation d'une Biopsie Ostéo-médullaire <sup>29</sup>

### 2.1.7. Facteurs pronostiques pré-thérapeutiques

Le sarcome d'Ewing présente plusieurs facteurs pronostiques connus.

Il présente un meilleur pronostic, prouvé :

- pour les localisations des membres inférieurs (Cotterill<sup>30</sup>, Bacci<sup>31</sup>; Rodriguez<sup>32</sup>),
- pour les lésions primitives extra-osseuses (Cash<sup>33</sup>),
- si sa taille est inférieure à 8cm, ou <100-200ml (Rodriguez<sup>32</sup>, Karski<sup>34</sup>, Ahrens<sup>35</sup>),
- pour les patients âgés de moins de 15ans (Van den berg<sup>11</sup>, Cotterill<sup>30</sup>; Bacci<sup>31</sup>, Karski<sup>34</sup>, De Ioris<sup>36</sup>, Huh<sup>37</sup>, Ahmed<sup>38</sup>),
- chez les patients de sexe féminin (Jawad<sup>39</sup>, Bacci<sup>31</sup>, Karski<sup>34</sup>),
- les métastases pulmonaires sont de meilleurs pronostiques que les autres sites métastatiques (Cotterill<sup>30</sup>, Rodriguez<sup>32</sup>, Karski<sup>34</sup>, Miser<sup>40</sup>),
- l'atteinte secondaire pulmonaire unilatérale est de meilleur pronostic que l'atteinte bilatérale (Paulussen<sup>41</sup>),
- les lésions secondaires osseuses isolées plutôt que osseuses et pulmonaires associées (Paulussen<sup>41</sup>, Ladenstein<sup>42</sup>).

Les patients présentent un moins bon pronostic en cas :

- d'atteinte métastatique (Esiashvili<sup>9</sup>),
- de fracture pathologique au diagnostic (Schlegel<sup>43</sup>),
- de caryotype complexe (Roberts<sup>44</sup>).

Ils sont regroupés dans le tableau suivant :

Caractéristiques	Bon pronostic	Mauvais pronostic
Site tumoral (Cotterill <sup>30</sup> , Bacci <sup>31</sup> ; Rodriguez <sup>32</sup> )	Atteinte distale > proximale	Squelette axial et pelvis
Type sarcome Ewing (Cash <sup>33</sup> )	Extra-osseux	Osseux
Taille (Rodriguez <sup>32</sup> , Karski <sup>34</sup> , Ahrens <sup>35</sup> )	< 8cm <100-200ml	> 8cm > 100-200ml
Age (Van den berg <sup>11</sup> , Cotterill <sup>30</sup> ; Bacci <sup>31</sup> , Karski <sup>34</sup> , De Ioris <sup>36</sup> , Huh <sup>37</sup> , Ahmed <sup>38</sup> )	< 15ans	> 15ans
Sexe (jawad <sup>39</sup> , Bacci <sup>31</sup> , Karski <sup>34</sup> )	Féminin	Masculin
Atteinte (Esiashvili <sup>9</sup> )	Isolé	Métastatique
Nature métastases (Cotterill <sup>30</sup> , Rodriguez <sup>32</sup> , Karski <sup>34</sup> , Miser <sup>40</sup> )	Pulmonaire	Autres
Métastases pulmonaires (Paulussen <sup>41</sup> )	Unilatérales	Bilatérales
Métastases osseuses (Paulussen <sup>41</sup> , Ladenstein <sup>42</sup> )	Os isolé	Os + poumons
Fracture pathologique (Schlegel <sup>43</sup> )	Absence	Présence
Cytogénétique (Roberts <sup>44</sup> )		Caryotype complexe

Tableau 1 : Facteur pronostiques pré-thérapeutique

#### 2.1.8. Réponse histologique

La réponse histologique à la chimiothérapie néo-adjuvante est un élément pronostique de la survie sans progression et de la survie globale bien connue et validée (Wunder<sup>45</sup>, Picci<sup>46</sup>).

Un taux de cellules tumorales résiduelles viables  $\geq 10\%$  est considéré comme une mauvaise réponse histologique.

### 2.1.9. Traitements

Le traitement du sarcome d'Ewing repose essentiellement sur la chimiothérapie et la chirurgie à la fois pour les patients atteints de sarcome d'Ewing localisé mais également pour les patients d'emblée métastatiques.

Une discussion en RCP est toujours réalisée avant la prise en charge thérapeutique.

#### *2.1.9.1. Traitement systémique*

La chimiothérapie néo-adjuvante permet de réduire la taille tumorale et d'avoir une chirurgie moins délabrante, ce d'autant que le sarcome d'Ewing y est généralement très sensible. Il est donc exceptionnel d'opérer d'emblée la lésion lorsque l'on a connaissance de l'anatomopathologie.

En post opératoire, la suite du traitement dépend de la réponse histologique au traitement néo-adjuvant.

Différents protocoles existent mais ils comportent généralement les chimiothérapies suivantes, plus ou moins associées : Vincristine, Doxorubicine, Ifosfamide, Etoposide, Cyclophosphamide et Dactinomycine.

La durée de la chimiothérapie varie généralement de 6 mois à 1 an.

Il faut toujours garder en tête que les enfants nécessiteront un suivi rapproché dans les années qui suivent la guérison notamment en raison des effets secondaires tardifs et potentiellement non négligeables des chimiothérapies.

#### *2.1.9.2. Traitement local*

Concernant le traitement de la tumeur primitive, deux approches différentes peuvent être utilisées : la chirurgie et la radiothérapie.

La chirurgie est de loin le traitement le plus entrepris. Elle permet en plus du contrôle local, de connaître la réponse histologique (marqueur pronostique indiscutable) et ainsi d'adapter la thérapeutique adjuvante.

La radiothérapie est généralement utilisée quand la chirurgie ne pourra obtenir un contrôle local avec des marges saines ou encore quand l'impact fonctionnel lié à cette intervention n'est pas envisageable. Elle est également utilisée en post-opératoire lorsqu'il persiste une maladie résiduelle ou des marges inadéquates.

Cependant, la radiothérapie peut également entraîner un impact fonctionnel chez l'enfant lié notamment à un retard de croissance. Elle peut également induire un risque de néoplasie ultérieure en territoire irradié (Kuttesch<sup>47</sup>).

#### *2.1.9.3. Patients métastatiques*

Chez les patients d'emblée métastatiques, le traitement débute par la chimiothérapie : vincristine, doxorubicine, cyclophosphamide, ifosfamide/etoposide combinée à des mesures de contrôle local adaptées aux sites primaires et secondaires (Haeuslet<sup>48</sup>, Burdach<sup>49</sup>, Paulino<sup>50</sup>, Casey<sup>51</sup>).

#### *2.1.9.4. Récidive*

Concernant les patients pris en charge pour une récurrence ou réfractaire, il n'y a pas de traitement standardisé ; il dépend de nombreux facteurs notamment des sites de récurrence et des thérapeutiques antérieures.

## 2.2. La Tomographie par Émission de Positons au 18-FDG

Cette partie a pour but de décrire les bases physiques et instrumentales permettant de comprendre le fonctionnement d'une TEP au 18FDG et les différentes méthodes de quantification.

### 2.2.1. Principe

La Tomographie par émission de positons (TEP) est une méthode d'imagerie qui a pour but d'étudier la distribution d'une molécule (vecteur) en utilisant un isotope radioactif (le traceur) permettant la visualisation de la distribution du vecteur.

Le vecteur est choisi en fonction de l'analyse à effectuer (fluoro-desoxy-glucose (FDG), choline, dopa, dotatoc pour les plus connus).

Le traceur est choisi pour ses propriétés chimiques et sa stabilité (F18, C11, Ga68, O15).

Les isotopes légers, facilement incorporables dans des molécules organiques, avec une période brève sont privilégiés.

La TEP est une imagerie moléculaire qui permet de visualiser et de mesurer in vivo les processus biologiques au niveau moléculaire et cellulaire.

La TEP au 18-FDG s'intéresse à la répartition dans le temps et dans l'espace du FDG, analogue du glucose.

On obtient une information quantitative que l'on représente sous la forme d'une image, en faisant apparaître selon une échelle de couleurs les zones de forte concentration du traceur.

### 2.2.2. Détection des positons et formation de l'image

#### 2.2.2.1. Émissions beta

La TEP utilise un traceur émetteur de rayonnement  $\beta^+$ .

Les émetteurs  $\beta^+$  sont caractérisés par un excès de charge positive dans leur noyau. Ils se désintègrent vers un état stable, par une transformation d'un proton en un neutron qui conduit à l'émission d'un neutrino et d'un positon.



Figure 16 : Émission Beta plus

#### 2.2.2.2. Phénomène d'annihilation

Le positon ne parcourt que quelques millimètres dans le milieu puis perd son énergie cinétique pour ensuite interagir avec un électron du milieu. Il se produit alors le phénomène d'annihilation avec création de deux photons gamma de 511Kev, émis de façon synchrone dans des directions diamétralement opposées.

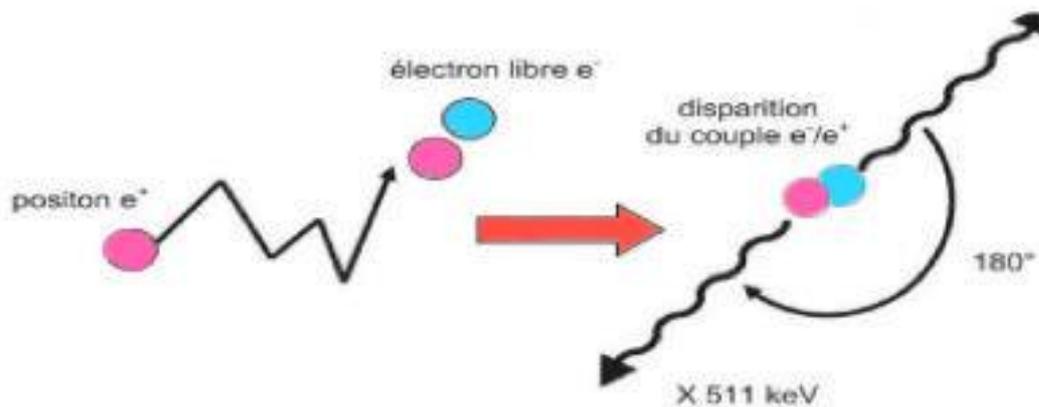


Figure 17 : Phénomène d'annihilation <sup>52</sup>

#### 2.2.2.3. Atténuation

Avant de pouvoir atteindre les détecteurs, ces photons, de 511 Kev, traversent différents milieux avec lesquels ils vont interagir (effet photo-électrique et diffusion Compton). Ils vont alors être atténués en fonction de la densité des tissus traversés.

L'acquisition du scanner couplé à la TEP permet de connaître les coefficients d'atténuation des différents milieux traversés.

On obtient ainsi une carte d'atténuation qui permet de corriger l'image TEP de ce phénomène.

#### 2.2.2.4. Détection des photons d'annihilation

La TEP est constituée d'une série de couronnes de détecteurs autour du patient.

Chaque détecteur est constitué d'un cristal scintillant et d'un système d'amplification par photomultiplicateur.

Le cristal scintillant permet une conversion des photons de 511keV en photons lumineux (scintillation). Ces photons interagissent avec la photocathode du photomultiplicateur et arrachent des électrons qui seront multipliés grâce aux dynodes.

Le signal électrique est ainsi amplifié de façon exponentielle et reste proportionnel au nombre de photons ayant interagi initialement avec la photocathode et donc à l'énergie du photon incident.

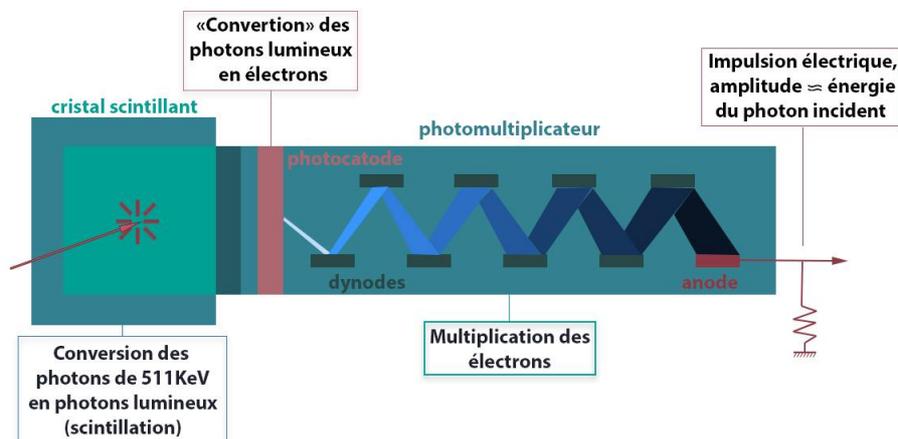


Figure 18 : Détecteur de TEP <sup>53</sup>

### 2.2.2.5. Collimation électronique

Pour reconstruire une image de la distribution spatiale du radionucléide, il faut connaître la direction du photon incident détecté. Pour y parvenir, on utilise un système de collimation électronique.

La collimation électronique permet, après la détection simultanée de deux photons d'annihilation sur des détecteurs de la couronne diamétralement opposés, de localiser plus précisément le lieu de l'interaction.

La détection d'un évènement en coïncidence permet de définir une ligne de coïncidence entre deux détecteurs sur laquelle a eu lieu l'annihilation du positon.

La différence du temps de détection entre les deux photons d'annihilation détectées permet d'en déduire la profondeur de l'interaction sur cette ligne de coïncidence et donc de localiser encore plus précisément la fixation.

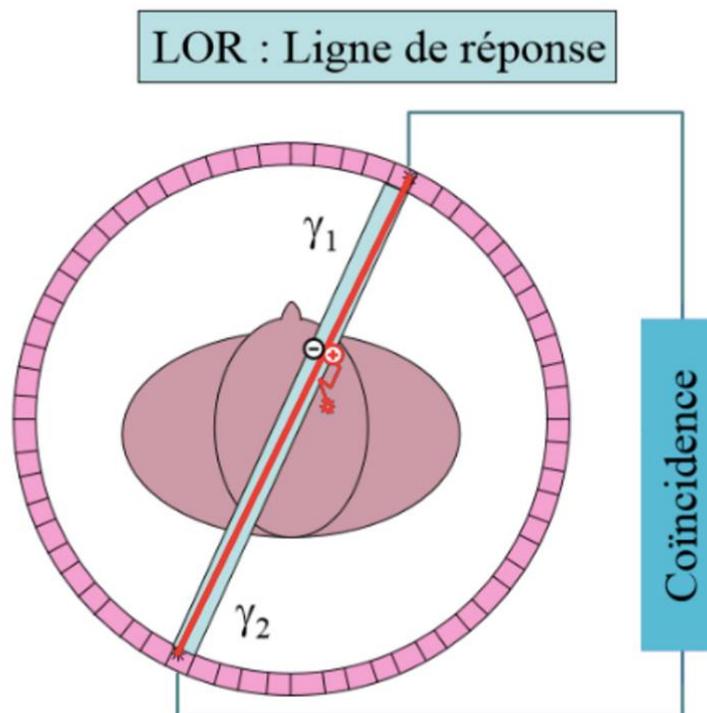


Figure 19 : Détection simultanée de deux photons gamma de 511Kev après annihilation du positon avec un électron <sup>53</sup>

Des événements détectés de manière synchrones peuvent ne pas correspondre à des coïncidences « vraies ».

Ils sont alors sources de biais qui seront corrigés après l'acquisition, en suivant des modèles mathématiques qui peuvent différer selon les constructeurs.

Ces corrections sont valables pour des coïncidences « diffusées » où le photon incident change de direction lors d'une interaction par effet Compton avec un électron du patient ou du détecteur mais également pour les coïncidences « fortuites » où les photons détectés de façon synchrone proviennent de deux annihilations différentes ayant eu lieu en même temps.

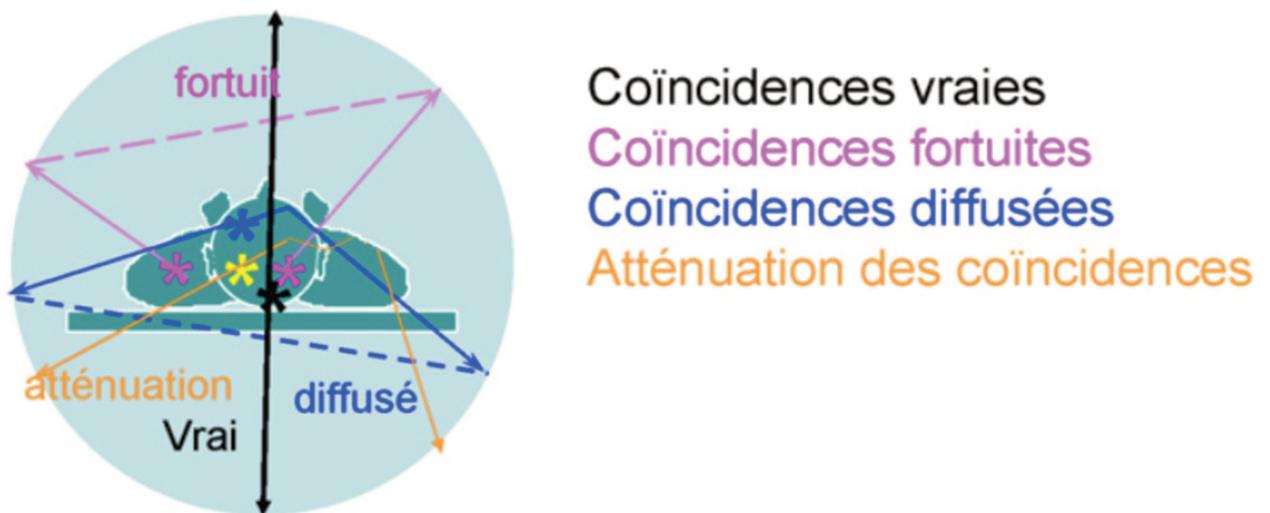


Figure 20 : Évènements mesurés en TEP<sup>54</sup>

### 2.2.3. Métabolisme du glucose

#### 2.2.3.1. Dans la cellule saine

Le glucose est un élément essentiel à la cellule. Il est la principale source d'énergie. Il participe à la production d'ATP par les voies métaboliques de la glycolyse aérobie (phosphorylation oxydative) et anaérobie.

#### 2.2.3.2. Dans la cellule cancéreuse

La cellule tumorale présente une augmentation de la glycolyse anaérobie au détriment de la voie de phosphorylation oxydative classique (cycle de Krebs) et entraîne donc une consommation plus importante de glucose. Ce phénomène a été découvert par Otto Warbug en 1956 (effet Warbug).

Elle consomme d'autant plus de glucose que cette voie de production est moins efficace.

L'avantage pour la cellule tumorale est d'utiliser les produits intermédiaires de la glycolyse afin de synthétiser les acides nucléiques nécessaires à la duplication de leur génome et à la prolifération cellulaire (Warbug <sup>55</sup>).

Cependant, la haute consommation cellulaire de glucose n'est pas spécifique des cellules cancéreuses, elle se retrouve également dans le cadre de l'infection ou de l'inflammation par exemple.

Inversement, certaines cellules tumorales ne sont pas concernées par ce type de métabolisme (les carcinomes hépatocellulaires bien différenciés, tumeurs neuroendocrines de grade 1).

Les cellules tumorales sont donc plus ou moins dépendantes d'une consommation excessive de glucose.

Les principaux éléments qui vont déterminer la fixation en TEP au [18] -FDG par une cellule sont :

- son activité métabolique,
- le type tumoral,
- l'oxygénation tissulaire,
- le débit sanguin régional,
- les phénomènes inflammatoires péri-tumoraux.

#### 2.2.4. Le 18 FDG

Le [18] -FDG a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en 1998 en France pour quelques indications initialement très limitées, bien plus nombreuses depuis 2003.

##### 2.2.4.1. Fluor

Le Fluor 18, émetteur de positons, est l'isotope le plus utilisé en TEP.

Il est produit par le biais d'un cyclotron et on effectue ensuite le marquage chimique pour produire le 18 FDG.

##### 2.2.4.2. FDG

Le F-fluoro-desoxyglucose est un analogue du glucose marqué au Fluor 18. Il pénètre dans la cellule via le transporteur GLUT et sert de substrat à l'hexokinase qui le phosphoryle en FDG-6- phosphate. L'enzyme suivante de la glycolyse ne peut agir sur ce FDG-6-phosphate qui est une « impasse métabolique ».

Le FDG-6- phosphate ne peut ensuite plus rediffuser à travers la membrane cellulaire et il s'accumule dans la cellule permettant ainsi de repérer le tissu cible en TEP.

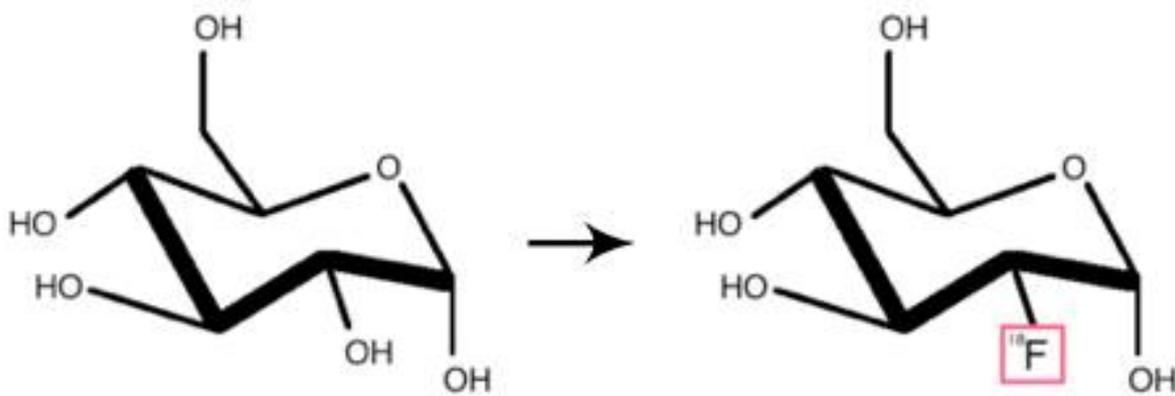


Figure 21 : Molécules de glucose et de FDG <sup>56</sup>

#### 2.2.4.3. Distribution du FDG

Plusieurs organes présentent une fixation physiologique plus ou moins intense du FDG.

Le cerveau, présente une fixation intense car le glucose constitue son substrat énergétique essentiel.

Le système urinaire (reins, uretères, vessie, urètre), constitue la voie d'élimination du traceur et fixe intensément car le FDG n'est pas réabsorbé au niveau du tubule rénal (contrairement au glucose).

De par leur métabolisme, les structures lymphoïdes ORL, la moelle osseuse, le foie et la rate présentent une fixation physiologique modérée et diffuse.

Les muscles peuvent fixer en cas de contracture ou d'une activité intense avant la réalisation de l'examen, c'est pourquoi un repos musculaire est nécessaire pendant l'heure qui suit l'injection du produit.

Au niveau du tube digestif, l'estomac (fundus, pylore), le duodénum et le colon (le caecum) peuvent présenter des fixations, parfois diffuses au colon notamment en cas de traitement par metformine.

Chez la femme en âge de procréer, on peut retrouver une fixation physiologique des ovaires, variable selon la période du cycle.

De façon inconstante, on peut retrouver une fixation de la graisse brune, sus et sous diaphragmatique. La graisse brune métabolise le glucose lorsque l'organisme souhaite produire de la chaleur rapidement. Une influence de la température extérieure a été démontrée. Ce phénomène, s'il gêne à l'interprétation de territoires notamment ganglionnaires, peut être limité par la prise d'un bêtabloquant idéalement une heure avant l'injection du 18-FDG.



*Figure 22 : Distribution physiologique du FDG d'un patient suivi au COL*

#### 2.2.4.4. *Dosimétrie*

La dose efficace « corps entier » délivrée au patient est estimée par le calcul de l'activité injectée de médicament radio-pharmaceutique et du produit dose longueur (PDL).

La dose efficace pour une TEP/TDM tient compte de la dose liée au radiotracer injecté et à la dose du scanner couplé.

Pour la TEP au FDG, l'activité administrée est de l'ordre de 300-400 MBq, estimée à environ 8 mSv. Nous rappelons que cette dose d'irradiation comme pour tous les examens de médecine nucléaire provient du radio-pharmaceutique injecté et n'est donc pas dépendante de la durée d'examen.

Pour le scanner, la dose efficace est estimée à 7 mSv en moyenne mais varie notamment selon la qualité d'image recherchée (simple correction d'atténuation ou qualité diagnostique pour interprétation radiologique) .

La dose efficace totale de la TEP/TDM est estimée à environ 15mSv.

Ces doses restent bien inférieures à celles pour lesquelles peuvent apparaître des effets dits « déterministes », c'est-à-dire des effets biologiques précoces, plus ou moins néfastes qui apparaissent de façon systématique au-delà d'une valeur seuil.

#### 2.2.5. Quantification et Standardized Uptake Value

##### 2.2.5.1. *Notions générales*

La TEP permet de quantifier l'activité métabolique du ou des tissus cibles. Elle calcule la concentration de l'isotope dans un voxel à un instant donné, permettant ainsi d'obtenir une quantification relative.

Le calcul de cette concentration dépend de nombreux paramètres physiologiques et pharmacocinétiques du traceur (Huang<sup>57</sup>).

En l'absence de phosphatase, le 18-FDG se fixe de façon irréversible. La fixation est donc directement liée à la consommation et au transport du glucose par la cellule.

Il existe concrètement trois familles d'index que nous allons détailler :

- Les valeurs de fixation normalisées (SUV),
- Les volumes métaboliques actifs,
- La glycolyse totale de la lésion

#### 2.2.5.2. *Standardized Uptake Value (SUV)*

La valeur de fixation normalisée (SUV) est une valeur semi-quantitative qui correspond :

**SUV = concentration d'activité (kBq/mL) / (dose injectée (kBq)/ poids du patient (g))**

La conversion des images en SUV permet de « normaliser » les images et de les rendre comparables d'un sujet à l'autre, et d'un examen à l'autre, puisque la valeur attendue est toujours égale à 1, quelque soit l'activité injectée et la corpulence du sujet.

Cependant, l'utilisation de ces paramètres est dépendante des conditions de l'examen (délai post-injection, caméra utilisée) et on comprend qu'il est difficile de comparer les SUV d'examens réalisés dans différents centres avec des protocoles parfois différents.

Certains paramètres (poids du patient, glycémie) ne peuvent être maîtrisés et entraînent donc un manque de reproductibilité.

Il existe des biais limitant la reproductibilité, qu'il est important de connaître et d'essayer de maîtriser au mieux :

- La glycémie : son taux doit être relativement similaire pour pouvoir effectuer une comparaison fiable entre différents examens, les patients diabétiques sont plus à risque d'être soumis à ce biais,
- Poids du patient,
- Délais injection – acquisition des images (le SUV augmente avec ce délai)

Les paramètres sont dépendants de la résolution spatiale (de l'ordre de 3-6mm selon les machines). En effet, les petites structures seront sujettes à l'effet de volume partiel, c'est-à-dire que la concentration et donc le SUV sera sous-estimé.

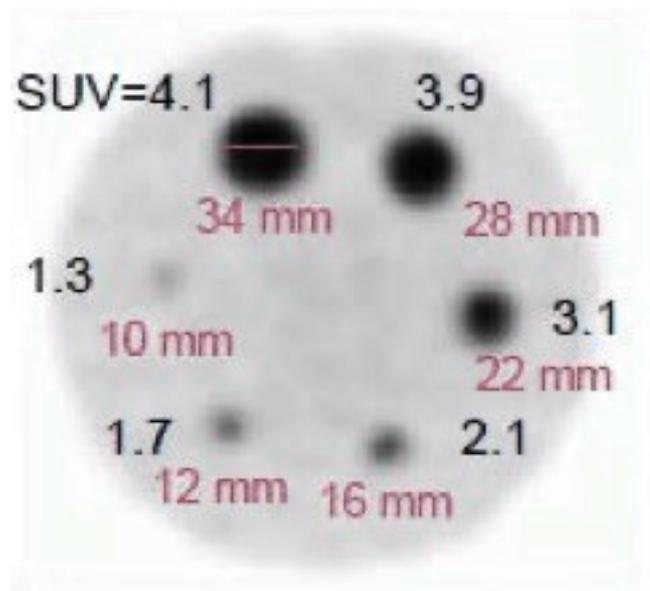


Figure 23 : Effet de volume partiel<sup>58</sup>. Dans cette figure, chaque cible contient la même concentration en traceur ; les petites cibles sont affectées par l'effet de volume partiel.

### 2.2.5.3. *Différents types de SUV*

#### 2.2.5.3.1. SUV<sub>max</sub>

Il est le paramètre le plus utilisé en pratique courante.

Il correspond à la mesure du SUV sur le voxel le plus intense d'une zone étudiée choisie.

Il est réducteur puisqu'il ne décrit alors la tumeur que par son seul voxel le plus intense.

#### 2.2.5.3.2. SUV<sub>mean</sub>

Il correspond à la moyenne du taux de fixation dans une région tracée par l'observateur. C'est un paramètre dépendant de la méthode de segmentation. Il ne prend pas en compte l'hétérogénéité de la tumeur.

#### 2.2.5.3.3. SUV<sub>40%</sub>

Il correspond au SUV moyen dans une région tracée par un seuil automatique exprimé comme un pourcentage de la valeur max.

Il faut faire très attention aux activités des structures avoisinantes, qui peuvent être intégrées dans le tracé automatique.

#### 2.2.5.3.4. SUV<sub>peak</sub>

Il correspond à la valeur du SUV dans un volume de 1mL, soit un nombre de voxel identique quelque soit la tumeur et sa taille .

C'est un paramètre moins dépendant de l'utilisateur et de l'effet de volume partiel.

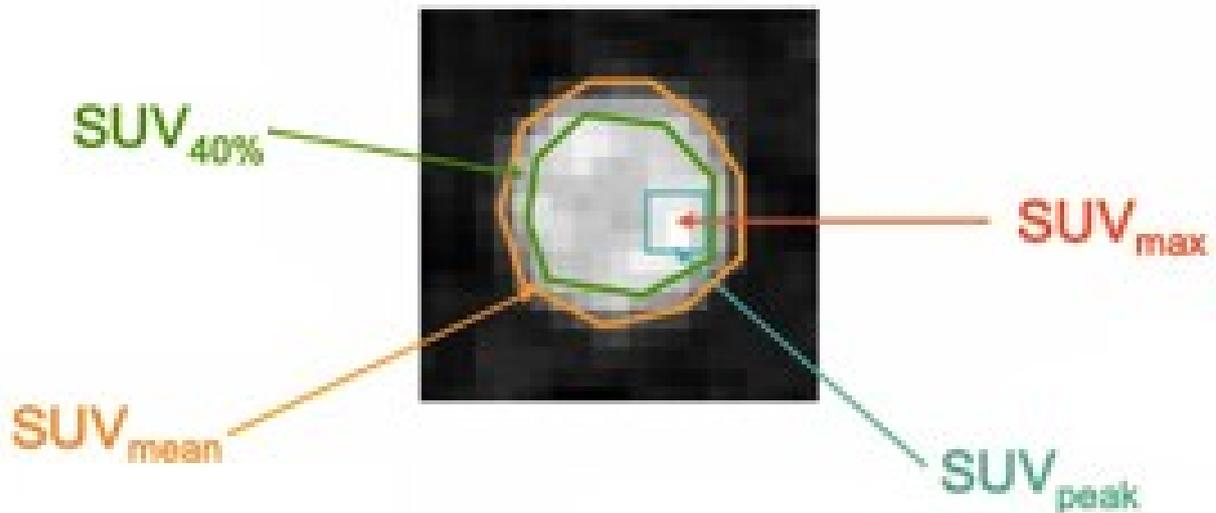


Figure 24 : Types de SUV<sup>59</sup>

### 2.2.6. Volume métabolique et Glycolyse totale de lésion

Deux autres index classiques peuvent être utilisés en complément des différents types de SUV vue précédemment, le volume métabolique (MTV) et la glycolyse totale de lésion (TLG).

#### 2.2.6.1. MTV

Le volume métabolique, comme son nom l'indique, correspond au volume tumoral hypermétabolique. Il faut encore une fois faire attention à ne pas prendre les volumes métaboliques avoisinants qui n'appartiennent pas à la tumeur.

Plusieurs méthodes existent pour le quantifier. Le choix de la méthode doit être adapté à l'objectif attendu.

La méthode du seuil fixe est fréquemment utilisée. De cette façon, seuls les voxels supérieurs à un seuil défini de SUV sont pris en compte (ex : 40% du SUV<sub>max</sub>, ou bien SUV<sub>max</sub> > 2,5).

#### 2.2.6.2. TLG

Le TLG est un paramètre d'évaluation prenant en compte le volume métabolique tumoral et son activité.

Il correspond au produit du volume métabolique et du SUVmean ( $TLG = MTV \times SUV_{mean}$ ).

Son intérêt est limité dans les petites lésions, car plus difficile à segmenter.

Le TLG reste dépendant de l'utilisateur et de la méthode de définition du volume métabolique.

### 2.3. TEP pré-thérapeutique et sarcome d'Ewing

#### 2.3.1. Bilan d'extension

La TEP au 18 FDG tient une place importante dans le bilan d'extension initial du sarcome d'Ewing.

Elle a été reconnue comme supérieure à la scintigraphie osseuse et au scanner thoraco-abdomino-pelvien pour la détection des lésions secondaires, hormis pour les lésions secondaires pulmonaires où la TEP demeure moins sensible que le scanner thoracique ( Volker <sup>26</sup>, Franzius <sup>27</sup>, Bailly <sup>28</sup>).

C'est pourquoi à l'heure actuelle dans le bilan d'extension il est recommandé de réaliser une TEP au FDG associée à un scanner thoracique (<sup>60</sup>).

La méta-analyse réalisée par Treglia<sup>8</sup>, confirme que la TEP est un bon outil pour le bilan d'extension des patients atteints de sarcome d'Ewing, avec un impact sur la prise en charge thérapeutique.

La TEP permet également dans certains cas de guider la biopsie.

### 2.3.2. Valeurs pronostiques des paramètres TEP

Plusieurs études divergent sur l'intérêt des différents paramètres TEP au bilan initial et sont réalisées sur des populations plus hétérogènes en âge et en origine osseuse ou extra osseuse des sarcomes d'Ewing.

#### 2.3.2.1. *SUV max*

Hawkins<sup>61</sup> et Bailly<sup>28</sup> ne retrouvent pas d'association significative entre le SUVmax de la tumeur primitive et la survie sans progression.

Hwang<sup>62</sup>, Jamet<sup>63</sup> et Salem<sup>64</sup> trouvent que le SUVmax est un facteur pronostic indépendant de la survie sans progression et de la survie globale avec pour l'équipe de Salem un seuil à 11.6. Raciborska<sup>65</sup> et Palmerini<sup>66</sup>, eux, trouvent que le SUVmax initial est significativement associé à la bonne réponse histologique, avec un seuil à 6 pour l'équipe de Palmerini.

#### 2.3.2.2. *MTV*

Jamet<sup>63</sup> (MTV40%) et Bailly<sup>28</sup> ne retrouvent pas d'association significative concernant le volume métabolique de la tumeur primitive avec la survie sans progression et la survie globale.

Albano<sup>67</sup> ne retrouve pas non plus d'association significative sur la survie globale du MTV qui a été obtenue par la somme de toutes les lésions hypermétaboliques présentes dans le corps.

#### 2.3.2.3. *TLG*

Jamet<sup>63</sup> et Bailly<sup>28</sup> ne retrouvent pas d'association significative entre le TLG 40% et la survie sans progression et la survie globale.

Albano<sup>67</sup> ne retrouve pas non plus d'association significative du TLG corps entier avec la survie globale.

#### 2.3.2.4. *SUV peak*

Jamet<sup>63</sup> trouve un seuil significatif pour le SUV peak à 12.5 de la tumeur primitive pour la survie sans progression et la survie globale.

Il n'a pas été démontré d'association significative entre le SUVpeak de la tumeur primitive et la survie globale et sans progression dans l'étude de Bailly<sup>28</sup>.

#### 2.3.2.5. *SUVmean*

Bailly<sup>28</sup> et Albano<sup>67</sup> ne retrouvent pas d'association significative entre le SUV mean de la lésion primitive et la survie globale et sans progression.

Jamet<sup>63</sup> retrouve une association significative du SUV40% et la survie sans progression et survie globale en analyse univariée.

### 2.3.3. Bilan médullaire

La question de l'utilité de la BOM dans le bilan initial se pose régulièrement.

En effet, il a été montré que lorsqu'aucune lésion secondaire n'était détectée lors du bilan d'extension, la BOM était systématiquement négative. La BOM n'aurait donc une utilité qu'en cas de lésions secondaires présentes (Newman<sup>24</sup>, Kopp<sup>68</sup>, Kasalak<sup>69</sup>)

Inagaki<sup>70</sup> a soulevé dans son étude l'intérêt éventuel d'étudier l'envahissement médullaire via la TEP initiale.

Dans notre cohorte, seul un patient présentait une BOM positive alors que plusieurs patients présentaient des fixations ostéo-médullaires décrites en TEP.

C'est pourquoi, nous avons cherché à déterminer si la présence de fixations médullaires et leur type de fixation (diffuses ou en spot) sur la TEP initiale pourraient avoir un impact pronostique.

### 3. Matériels et Méthodes

#### 3.1. Introduction

Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique descriptive sur données.

Elle couvre une période comprise entre 2011 et 2019, au Centre Oscar Lambret de Lille.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers sans interaction directe avec les patients à des fins de recherche. Par conséquent, l'approbation éthique n'était pas requise. L'étude est conforme à la « méthodologie de référence » MR004 adoptée par la CNIL, et nous avons vérifié que les patients ne s'opposaient pas à l'utilisation de leurs données cliniques à des fins de recherche.

#### 3.2. Critères d'éligibilité

##### 3.2.1. Critères d'inclusion

- Patients atteints de sarcome d'Ewing osseux, prouvé histologiquement
- Patients suivis en pédiatrie (enfants et jeunes adultes < 30ans) depuis janvier 2011
- Patients ayant bénéficiés d'une TEP dans le bilan initial (avant tout traitement) réalisée sur le même tomographe au Centre Oscar Lambret.
- Non opposition des patients à l'utilisation de leurs données médicales

##### 3.2.2. Critères de non-inclusion

- TEP réalisée hors du Centre Oscar Lambret
- Patient déjà opéré de la lésion primitive lors de la TEP
- Sarcome d'Ewing non osseux

### 3.3. Caractéristiques des patients

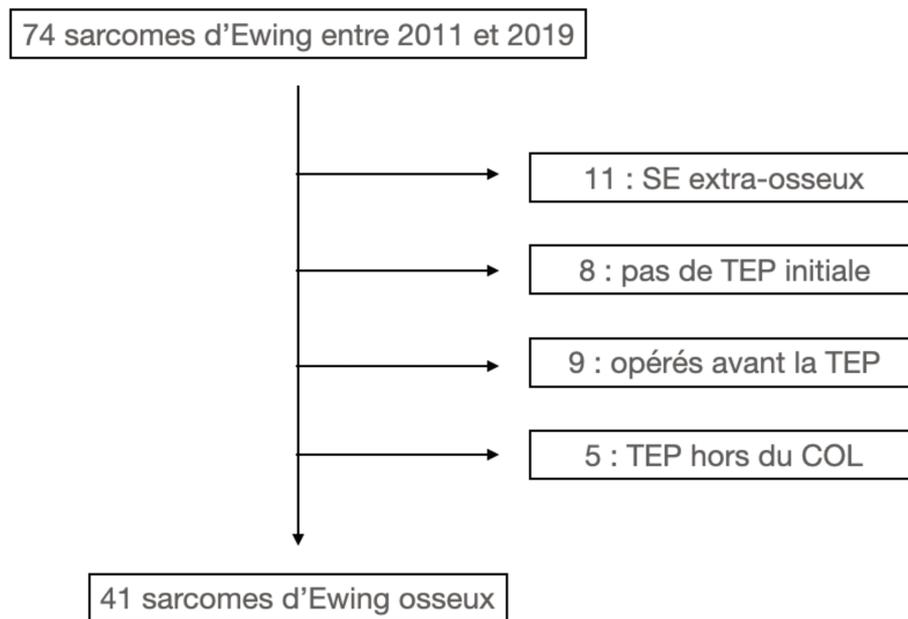


Figure 25 : Diagramme de flux de la population de l'étude

41 patients pris en charge pour un sarcome d'Ewing osseux et ayant eu une TEP au 18-FDG au Centre Oscar Lambret au stade initial ont été inclus.

### 3.4. Critères d'évaluation

Pour estimer la survie sans progression, le critère de jugement est le temps à partir de la date de diagnostic jusqu'à la date de la 1<sup>ère</sup> récurrence/progression ou décès. Les patients en vie sans récurrence à la date des dernières nouvelles sont censurés à la date des dernières nouvelles.

Les facteurs pronostiques connus pour cette analyse sont : le sexe, l'âge, la localisation tumorale primitive, le statut métastatique (« Aucune métastase », « Métastase pulmonaire seule », « Métastase autre (+/-pulmonaire) ») et le volume tumoral.

La réponse histologique est considérée comme favorable s'il reste moins de 10% de cellules tumorales viables après chimiothérapie néo-adjuvante.

Les facteurs pronostiques analysés pour cette étude sont les paramètres TEP lors de l'évaluation initiale de ces patients (SUVmax, SUVpeak, SUVmean, MTV, TLG), et le type de fixation médullaire (« Pas d'envahissement », « Renforcement de fixation diffus », « Spot médullaire »).

### 3.5. Considérations statistiques

Pour l'analyse descriptive, nous estimons des médianes, extrêmes, moyennes et écarts-types pour les variables quantitatives, et des effectifs et pourcentages pour les variables catégorielles. Les données manquantes sont précisées.

Pour l'analyse de la survie sans progression, la courbe de survie est estimée par la méthode de Kaplan-Meier.

L'évaluation des facteurs pronostiques de survie sans récurrence/progression/décès se fait à l'aide du calcul de Hazard-Ratios (HR) par une modélisation de Cox avec ajustement sur les facteurs pronostiques connus les plus pertinents (en vérifiant l'hypothèse de proportionnalité des risques par l'analyse des résidus de Schoenfeld, et l'hypothèse de log-linéarité pour les variables quantitatives en traçant le graphe des HR en fonction des quartiles de la variable).

Les associations entre les paramètres TEP et la réponse histologique (<10% versus  $\geq$  10%) ont été évaluées par des tests du Chi-deux (ou lorsque les conditions d'application n'étaient pas respectées des tests exacts de Fisher) pour les variables catégorielles (Type de fixation

(Sans envahissement versus Renforcement fixation diffus versus Spot médullaire),  
Envahissement médullaire (sans envahissement versus avec envahissement)).

Pour les variables quantitatives (SUVmax, SUVpeak, SUVmean, MTV, TLG), les associations avec la réponse histologique (<10% versus  $\geq$  10%) ont été évaluées par des tests de Wilcoxon-Mann-Whitney, les conditions d'application des tests usuels n'étant pas respectées.

Le logiciel utilisé est Stata version 15.0 (StataCorp. 2017. *Stata Statistical Software: Release 15*. College Station, TX: StataCorp LLC.).

### 3.6. Examens TEP FDG

#### 3.6.1. Délai de réalisation

La TEP initiale était réalisée en moyenne dans les 10 jours avant la première cure de chimiothérapie (min : 1, max : 24).

Les patients ont été suivis jusqu'au décès ou jusqu'au 1<sup>er</sup> avril 2020 pour les patients survivants.

#### 3.6.2. Protocole d'acquisition

Tous les examens ont été réalisés sur le tomographe à émission de positon couplé à un tomodensitomètre Discovery 690 (General Electric) du Centre Oscar Lambret.

Tous les patients étaient à jeun depuis plus de 6h avant l'injection de 3 à 4 MBq / Kg de poids (variable selon l'IMC, 3MBq si IMC<30 ; 4 si >30) de FDG par voie IV. Un contrôle glycémique était pratiqué avant l'injection.

L'acquisition était réalisée après un délai moyen de 85 minutes.

Un balayage, précédé d'une TDM, était effectué du crâne aux pieds par une moyenne de 8 à 16 pas successifs de 2 minutes.

Les images étaient reconstruites selon un algorithme itératif de type OSEM 3D (24 sous-ensembles et 2 itérations) avec une matrice 256 x 256 (voxels de 2,73 x 2,73 x 3,27 = 24,4 mm<sup>3</sup>), correction du diffusé, des incidences fortuites et du temps de vol.

### 3.6.3. Traitement des images et paramètres étudiés

#### 3.6.3.1. Analyses des paramètres TEP sur PET-VCare

Pour chaque examen, les mesures de SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub>, SUV<sub>peak</sub> et des volumes métaboliques ont été réalisées à l'aide du logiciel PET-VCAR.

L'ensemble de ces mesures de SUV était effectué sur la tumeur primitive du patient.

Le volume métabolique a été mesuré de manière semi-automatique en utilisant un algorithme de segmentation permettant de définir le volume d'intérêt. La segmentation a été effectuée en utilisant un seuil fixe à 40% du SUV<sub>max</sub>.

Le SUV<sub>mean</sub> a été mesuré dans le volume d'intérêt.

Le TLG a été calculé selon la formule usuelle :  $TLG = SUV_{mean} \times \text{Volume métabolique}$ .

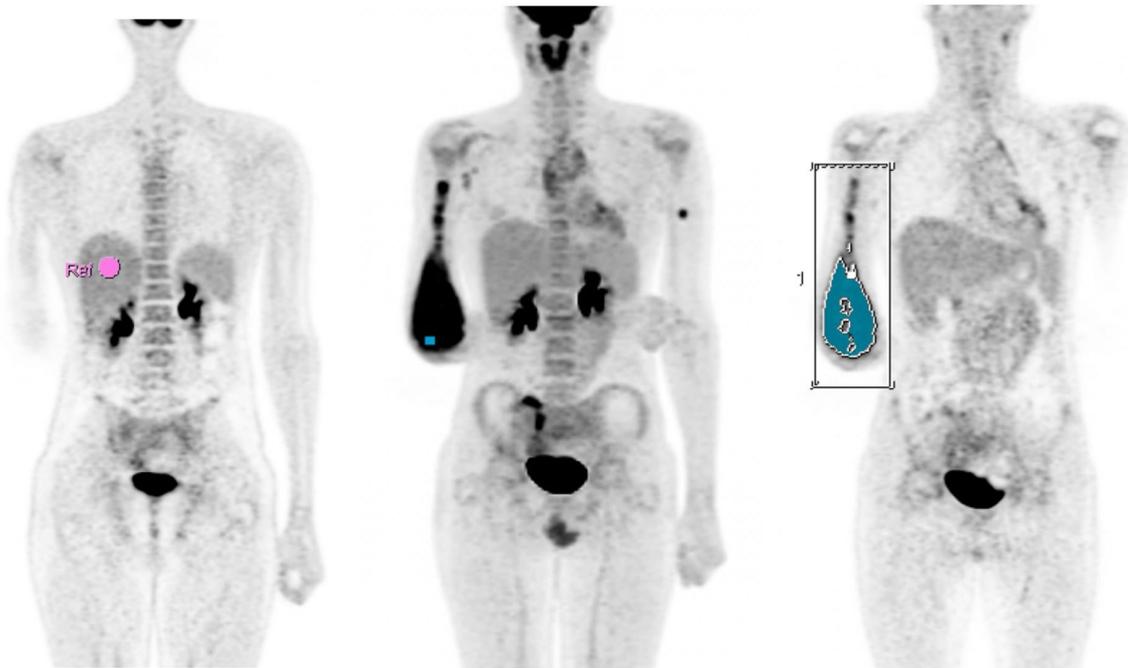


Figure 26 : Exemple de mesures des paramètres TEP du patient 33. Le volume métabolique a été mesuré de manière semi-automatique en utilisant une segmentation à 40% du SUVmax

Mar 09 2015	
<b>2 - Observation 1</b> N/D ▼ <input checked="" type="checkbox"/>	<b>PET 2</b> <b>ROI 1</b> Vol. : 433 cm <sup>3</sup> Max. : 8.97 g/ml Moyenne : 5.13 g/ml TLG : 2220.39 g/ml x cm <sup>3</sup> Pic : 7.76 g/ml
<b>1 - VOI de réf.</b> N/D ▼ <input checked="" type="checkbox"/>	<b>PET 2</b> <b>VOI de réf.</b> Moy. : 2.00 g/ml
<b>PERCIST 1.0</b>	Pic le plus élevé: 7,76 g/ml 1 lésion(s)

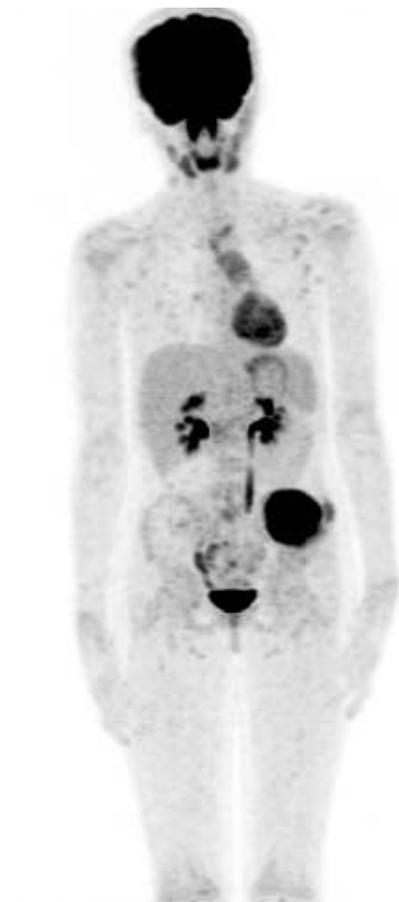
Figure 27 : Exemple de mesures des paramètres TEP (SUVmax, mean, peak, MTV et TLG) à l'aide du logiciel PET VCAR du patient 33.

### 3.6.3.2. Analyse des fixations médullaires sur la TEP initiale

Il a ensuite été établi une cotation de la fixation médullaire sur la TEP en 3 catégories : pas d'hyperfixation, renforcement de fixation diffus (non spécifique) et spots médullaires. Ces 3 catégories sont représentées ci-dessous.

Une double lecture en aveugle a été effectuée afin de classer les patients dans les différentes catégories. En cas de discordance, l'examen était relu en binôme et pour ces dossiers l'avis du plus expérimenté était retenu.

#### 3.6.3.2.1. Pas d'hyperfixation ostéo-médullaire

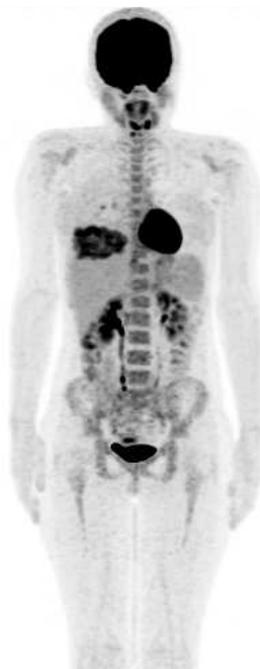


*Figure 28 : TEP patient 1. Confirmation du caractère hypermétabolique de la volumineuse lésion de l'aile iliaque gauche, sans argument en faveur d'une atteinte régionale ou à distance. Renforcement de fixation médiastinale antéro supérieur homogène, correspondant à l'activité thymique physiologique à cet âge.*

3.6.3.2.2. Renforcement de fixation médullaire diffus



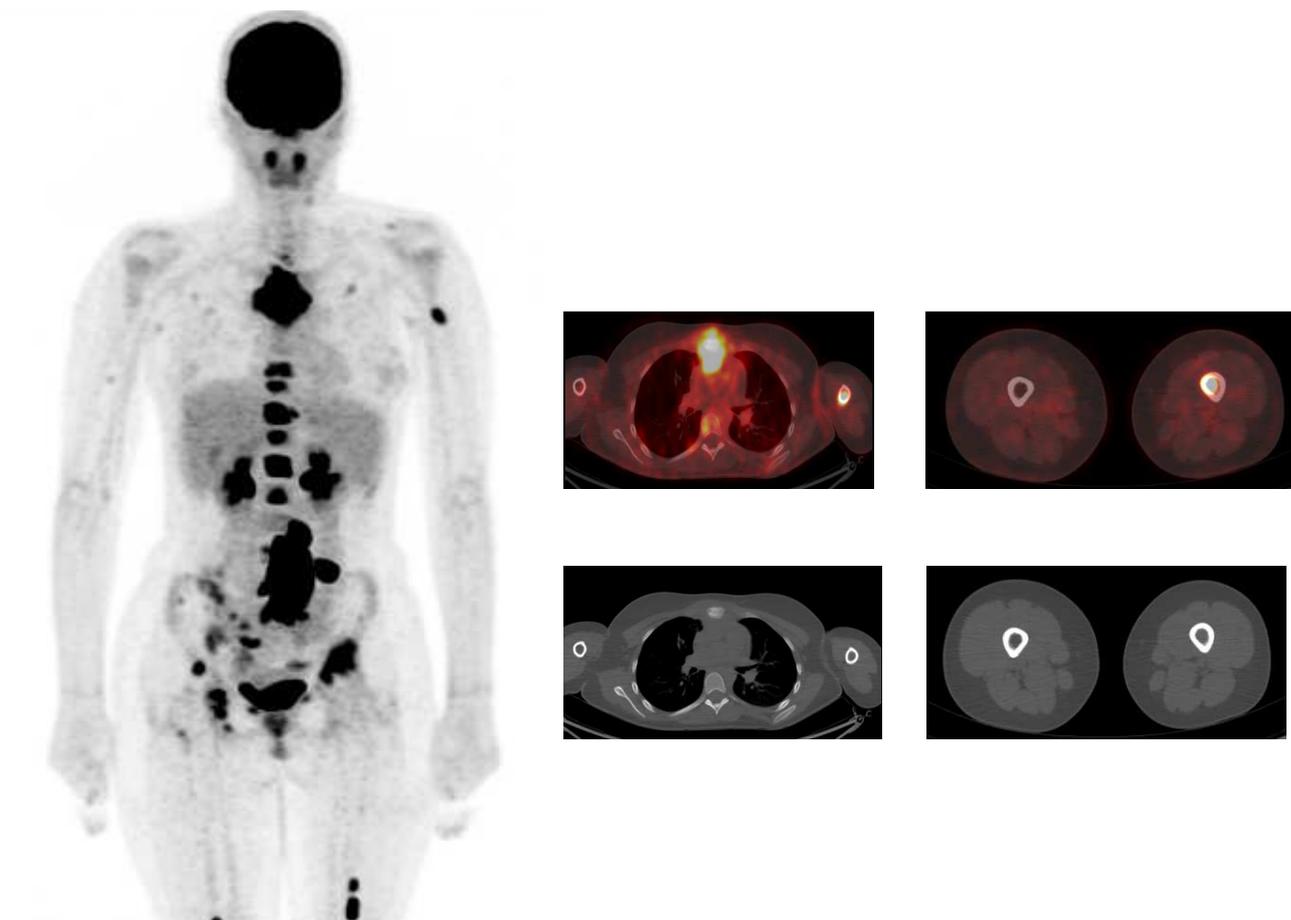
*Figure 29 : TEP patient 7. Hypermétabolisme pathologique de la lésion du fémur gauche, sans argument pour une extension à distance. Renforcement de fixation ostéomédullaire diffus.*



*Figure 30 : TEP patient 13. Mise en évidence d'hypermétabolismes pathologiques en regard de la masse de la 9<sup>ème</sup> côte droite, ainsi que d'un nodule pulmonaire et d'une adénopathie du hile pulmonaire homolatéral.*

*Renforcement de fixation ostéo-médullaire diffus.*

### 3.6.3.2.3. Spot médullaire



*Figure 31 : TEP du patient 14. Confirmation du caractère hypermétabolique de la lésion osseuse sternale et de la masse musculaire para-vertébrale lombaire gauche. Il s'y associe des foyers hypermétaboliques au sein du muscle psoas gauche, rétro-péritonéal gauche et iliaque primitif gauche. Multiples lésions ostéo-médullaires hypermétaboliques, sans traduction scanographique.*

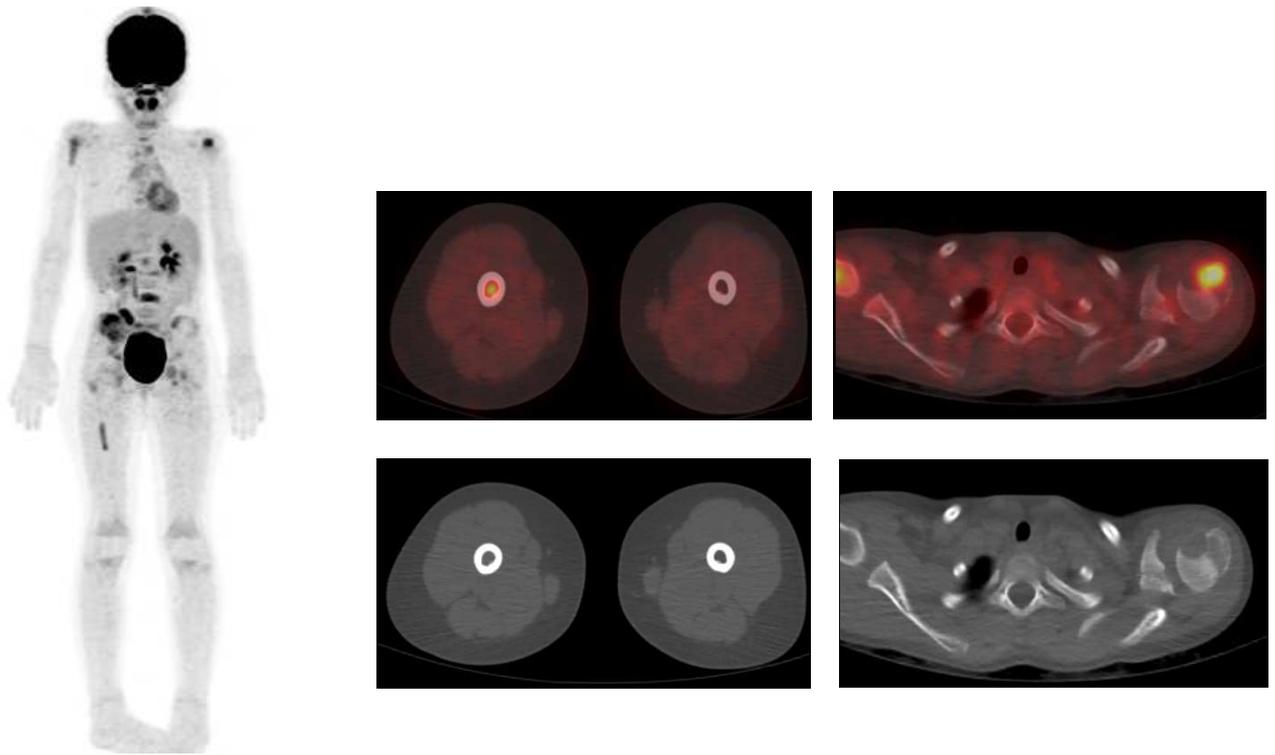


Figure 32 : TEP du patient 27. Hypermétabolisme de la lésion connue de l'os iliaque droit, s'étendant dans les parties molles adjacentes, associé à de nombreux foyers hypermétaboliques ostéolytiques et des hypermétabolismes purement médullaires.

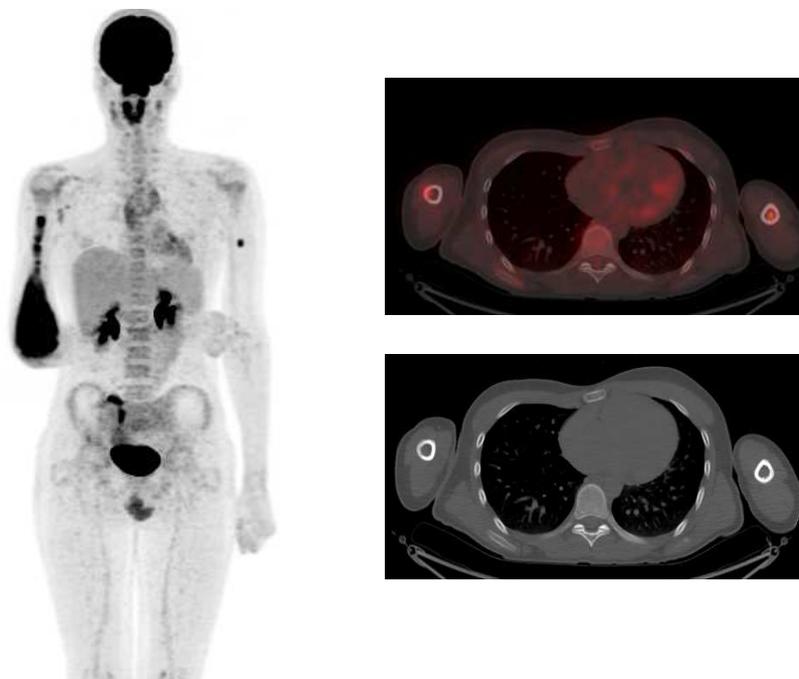


Figure 33 : TEP du patient 33. Hypermétabolisme intense de la volumineuse lésion de l'extrémité distale de l'humérus droit et d'une lésion intramédullaire située à la jonction du tiers supérieur et moyen de la diaphyse humérale gauche.

## 4. Résultats

### 4.1. Réalisation des examens TEP

#### 4.1.1. Activité injectée

L'activité moyenne injectée était de 181MBq de 18-FDG (minimum 76MBq, maximum 409MBq).

#### 4.1.2. Délai injection acquisition

Le délai d'injection moyen était de 85 minutes, au minimum 60 minutes et au maximum 140 minutes.

#### 4.1.3. Glycémie veineuse

La glycémie moyenne lors de l'injection du 18-FDG était de 0,93g/L (minimum 0,5g/L, maximum 1,12g/L).

### 4.2. Analyse statistique descriptive

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique avec une analyse finale portant sur les 41 patients recrutés, atteints de sarcome d'Ewing osseux pris en charge dans le service de pédiatrie du Centre Oscar Lambret.

#### 4.2.1. Caractéristiques des patients

41 patients respectent les critères d'inclusion.

Les caractéristiques générales des patients sont résumées dans le tableau 2.

On note une prédominance féminine (23 patientes (56%) vs 18 patients (44%)) dans la population contrairement aux données épidémiologiques connues.

L'âge des patients varie entre 4 et 30 ans avec une moyenne de 15,2 ans et une médiane de 15 ans (tableau 3) en concordance avec la littérature.

La plupart des tumeurs sont à prédominance axiale avec une majorité située au pelvis et au gril costal (figure 34), en concordance avec la littérature.

Numéro	Sexe	Age	Localisation	M+ initial	M localisation
1	F	12	Aile iliaque G	NON	
2	F	10	1er métatarsien G	NON	
3	M	14	Iliaque G	OUI	Osseuse
4	F	11	2ème côte Dte	NON	
5	M	10	3ème métatarsien G	OUI	Pulmonaire et ganglionnaire
6	M	20	Iliaque Dt et rachidien	OUI	Osseuse
7	F	17	Fémur G	NON	
8	M	14	Col fémoral G	NON	
9	M	20	2ème côte G	NON	
10	F	4	Fémoral D	OUI	Pulmonaire
11	F	15	Tibia D	NON	
12	M	21	2oretil du pied G	NON	
13	F	14	9ème cote droite	OUI	Pulmonaire
14	F	13	Sternum	OUI	Osseuse, ganglionnaire et musculaire
15	F	16	Tibia G	NON	
16	F	6	10ème côte droite	NON	
17	F	11	Tibia droit	NON	
18	F	10	Aile iliaque G	OUI	Pulmonaire
19	M	18	Calcanéum G	NON	
20	M	15	Sacro-coccygienne	OUI	Pulmonaire
21	F	8	7ème cote droite	NON	
22	M	28	Fémoral D	NON	
23	F	24	Ulnaire D	NON	
24	M	24	Côte G	NON	

25	M	14	Fémur D	NON	
26	M	17	CV de L4	NON	
27	F	8	Aile iliaque D	OUI	Osseuse et médullaire
28	F	19	Tibia G	OUI	Pulmonaire et ganglionnaire
29	M	8	Clavicule droite	NON	
30	M	19	Cote droite	OUI	Pulmonaire et ganglionnaire
31	F	19	Clavicule droite	OUI	Osseuse et dure mère
32	F	18	Branche ischio pubienne Dte	OUI	Pulmonaire, ganglionnaire et épidual
33	M	15	Humérus Dt	OUI	Osseuse et ganglionnaire
34	F	6	Tibial droit	NON	
35	F	14	Aile iliaque D	NON	
36	F	14	Cheville G	NON	
37	M	24	8ème cote G	OUI	Osseuse
38	F	9	5ème cote	NON	
39	F	30	11ème cote G	NON	
40	M	11	Péroné Dt	OUI	Pulmonaire
41	M	23	Branche ischio pubienne G	OUI	Pulmonaire et ganglionnaire

Tableau 2 : Caractéristiques des patients

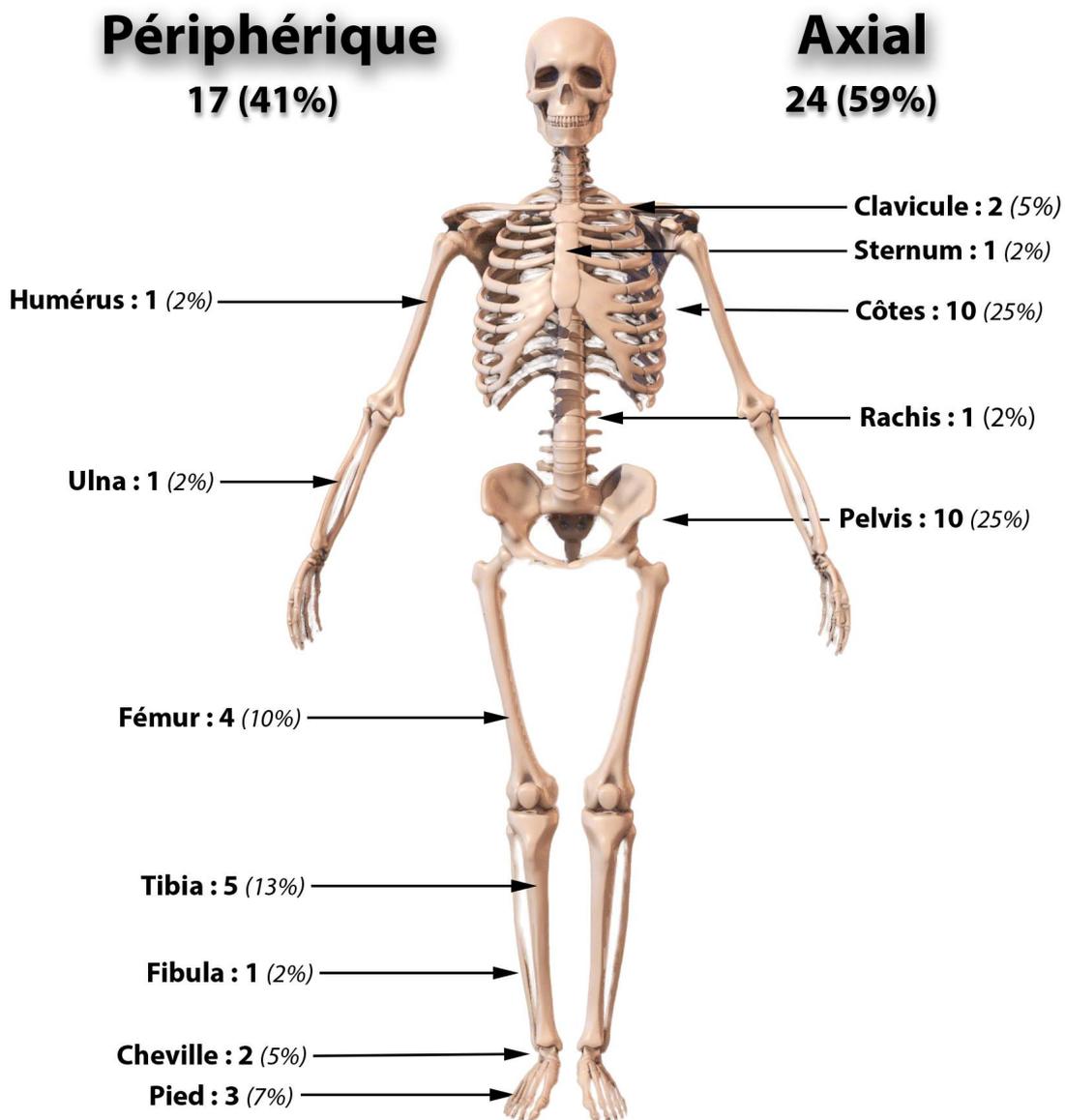


Figure 34 : Localisation des sarcomes d'Ewing au sein de la population de l'étude

	Min.	P25	Médiane	P50	Max.	Moy. (e.t.)
Âge au diagnostic	4	11	15	19	30	15,2 (6,1)

Tableau 3 : Caractéristiques des patients (minimum, 25<sup>e</sup> percentile (P25), Médiane (P50), 75<sup>e</sup> percentile (P75), maximum, moyenne, écart-type)

#### 4.2.2. Caractéristiques de la tumeur

La majorité des patients ne présentait pas de métastases au diagnostic (24 patients (59%).

Les principaux sites métastatiques étaient le poumon (59%), l'os (42%), et l'atteinte ganglionnaire (41%) (tableau 5).

24 patients (59%) présentaient une tumeur primitive supérieure à 8cm de grand axe, et 19 patients (46 %) un volume tumoral de plus de 200mL (tableau 5).

	<b>Min.</b>	<b>P25</b>	<b>Médiane</b>	<b>P50</b>	<b>Max.</b>	<b>Moy. (e.t.)</b>
<b>Volume tumoral (mL)</b>	3,8	55,4	134,7	499,2	4286,1	428,9 (736,5)

*Tableau 4 : Caractéristiques tumorales (minimum, 25<sup>e</sup> percentile (P25), Médiane (P50), 75<sup>e</sup> percentile (P75), maximum, moyenne, écart-type)*

<b>Site tumoral/squelette</b>	
<i>Périphérique</i>	17 (41%)
<i>Axial</i>	24 (59%)
<b>Métastases initiales</b>	
<i>Non</i>	24 (59%)
<i>Oui</i>	17 (41%)
<b>Localisation des métastases</b>	
<i>Os</i>	3 (17%)
<i>Poumon</i>	5 (29%)
<i>Poumon+Ganglion</i>	4 (24%)
<i>Poumon+Ganglion+épidurale</i>	1 (6%)
<i>Os+Ganglion</i>	1 (6%)
<i>Os+Ganglion+Muscle</i>	1 (6%)
<i>Os+Dure-mère</i>	1 (6%)
<i>Os + médullaire</i>	1 (6%)
<b>Métastases en classes</b>	
<i>Aucune métastase</i>	24 (59%)
<i>Métastase pulmonaire seule</i>	5 (12%)
<i>Métastase autre (+/-poumon)</i>	12 (29%)
<b>Diamètre tumoral max</b>	
<i>&lt;8 cm</i>	17 (41%)
<i>≥ 8 cm</i>	24 (59%)
<b>Forme</b>	
<i>Cylindrique</i>	9 (22%)
<i>Sphérique</i>	26 (63%)
<i>Autre</i>	6 (15%)
<b>Volume &gt;=200mL</b>	
<i>&lt;200</i>	22 (54%)
<i>≥ 200</i>	19 (46%)

Tableau 5 : Caractéristiques tumorales (effectifs (%))

#### 4.2.3. Actes diagnostiques complémentaires à la TEP

Seuls 2 patients n'ont pas bénéficié de biopsie ostéo-médullaire (patients numéro 6 et 22).

L'ensemble des autres patients ont au moins bénéficié d'une biopsie ostéo-médullaire unilatérale (11(27%, généralement lié à la localisation tumorale) ou bilatérale (28 (68%)).

Une seule patiente a présenté un envahissement médullaire au résultat de l'anatomopathologie de la biopsie ostéo-médullaire.

<b>Nb Biopsies Ostéo-médullaires</b>	
<i>0</i>	2 (5%)
<i>1</i>	11 (27%)
<i>2</i>	28 (68%)
<b>Myélogramme</b>	
<i>Non</i>	3 (7%)
<i>Oui</i>	38 (93%)
<b>Bilan Ostéo- médullaire</b>	
<i>Aucun</i>	2 (5%)
<i>BOM x1</i>	1 (2%)
<i>BOM x1 + Myélo</i>	10 (24%)
<i>BOM x2 + Myélo</i>	28 (68%)
<b>Anapath-biopsie/Cyto</b>	
<i>Sans atteinte médullaire</i>	38 (97%)
<i>Atteinte médullaire</i>	1 (3%)
<i>Manquant (pas de BOM réalisé)</i>	2

Tableau 6 : Actes diagnostiques complémentaires à la TEP (effectifs (%))

#### 4.2.4. Réponse tumorale

La réponse histologique à la chimiothérapie néo-adjuvante a pu être analysée chez 33 patients. Sept patients n'ont pas bénéficié de chirurgie et 1 n'avait pas encore été opéré à la date de clôture de l'étude.

Sur les 33 réponses histologiques, 13 (39%) présentaient une mauvaise réponse histologique avec un taux  $\geq 10\%$  de cellules tumorales viables (tableau 7).

<b>Réponse histologique (précis)</b>	
<i>Nécrose</i>	19 (46%)
<i>1-10%</i>	1 (2%)
<i><math>\geq 10\%</math></i>	13 (32%)
<i>Pas de chirurgie réalisée</i>	7 (17%)
<i>Sans chirurgie (trop tôt)</i>	1 (2%)
<b>Réponse histologique</b>	
<i>&lt;10%</i>	20 (61%)
<i><math>\geq 10\%</math></i>	13 (39%)
<i>NA</i>	8

Tableau 7 : Réponse tumorale à la chimiothérapie (effectifs (%))

#### 4.2.5. Facteurs pronostiques TEP à analyser

##### 4.2.5.1. *SUVmax*, *SUVpeak*, *SUVmean*,

##### 4.2.5.1.1. *SUVmax*

Le SUVmax de la tumeur primitive variait de 2,4 à 65,9 avec une médiane à 8,5 g/ml (tableau 9).

En prenant la valeur seuil établie par l'étude de Salem<sup>64</sup> (SUVmax 11,6), on retrouve 31 patients (76%) avec un SUVmax inférieur ou égal à 11,6 (tableau 8).

La répartition des patients en fonction des valeurs des SUVmax est représentée dans l'histogramme de la figure 35.

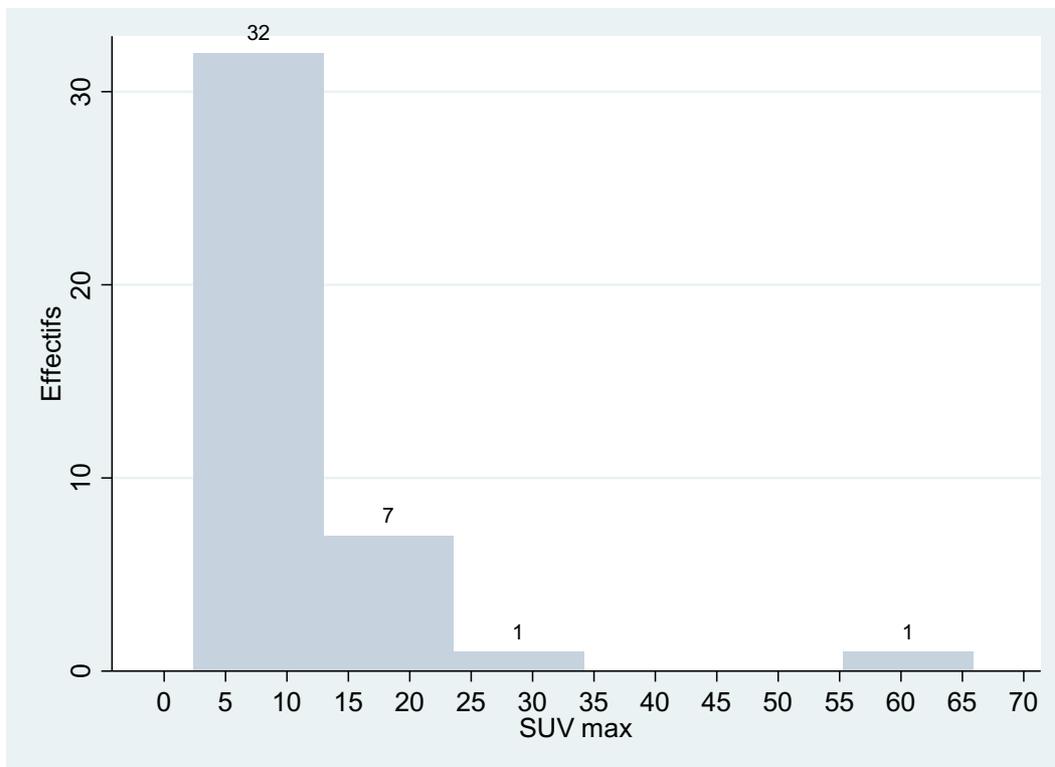


Figure 35 : Histogramme de la répartition des SUV max (g/mL) des lésions primitives

#### 4.2.5.1.2. SUVpeak

Le SUVpeak de la tumeur primitive variait de 1,8 à 56,8, avec une médiane à 7,1 (tableau 9).

En prenant le seuil établi par l'étude de Jamet<sup>63</sup> (SUV peak 12,5), on retrouve 34 patients (83%) avec un SUVpeak inférieur à 12,5 (tableau 8).

La répartition des patients en fonction des valeurs des SUVpeak est représentée dans l'histogramme de la figure 36.

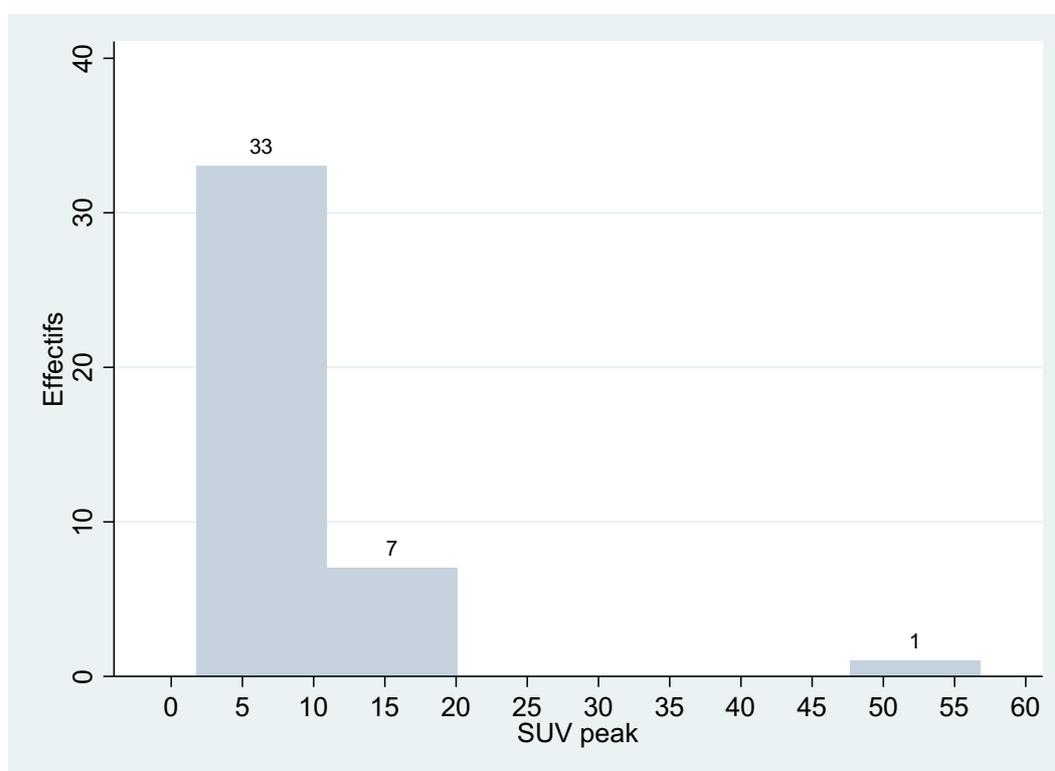


Figure 36 : Histogramme de la répartition des SUV peak (g/mL)

SUV max (g/mL)	
$\leq 11,6$	31 (76%)
$> 11,6$	10 (24%)
SUV peak (g/mL)	
$< 12,5$	34 (83%)
$\geq 12,5$	7 (17%)

Tableau 8 : Facteurs pronostiques à analyser (effectifs (%))

#### 4.2.5.1.3. SUVmean

Le SUVmean variait de 1,4 à 44,9, avec une médiane à 4,8 (tableau 9).

La répartition des patients en fonction des valeurs des SUVmean est représentée dans l'histogramme de la figure 37.

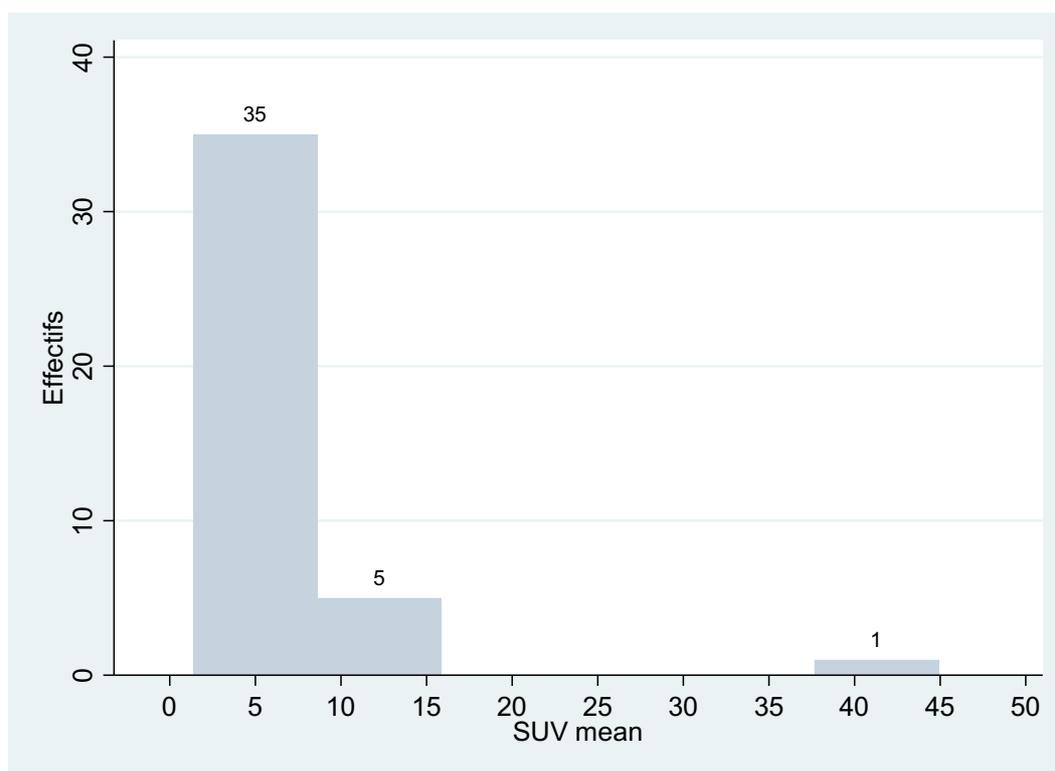


Figure 37 : Histogramme de la répartition des SUV mean (g/mL)

#### 4.2.5.2. MTV et TLG

Le volume métabolique de la tumeur primitive variait de 4,4 à 850 ml, avec une médiane à 82,2 ml (tableau 9).

Le TLG variait de 9,4 à 6749 g, avec une médiane à 364,4g (tableau 9).

	<b>Min.</b>	<b>P25</b>	<b>Médiane</b>	<b>P75</b>	<b>Max.</b>	<b>Moy. (e.t.)</b>
<b>SUV max (g/ml)</b>	2,4	5,7	8,5	11,4	65,9	10,8 (10,3)
<b>SUV peak (g/ml)</b>	1,8	4,7	7,1	9,3	56,8	8,6 (8,7)
<b>SUV mean (g/ml)</b>	1,4	3,0	4,8	6,2	44,9	5,9 (6,8)
<b>MTV (mL)</b>	4,4	15,5	82,2	229,0	850,0	156,3 (193,4)
<b>TLG (g)</b>	9,4	69,9	364,4	1141,7	6749,0	933,6 (1443,7)

Tableau 9 : Facteurs pronostiques à analyser (minimum, 25<sup>e</sup> percentile (P25), Médiane (P50), 75<sup>e</sup> percentile (P75), maximum, moyenne, écart-type)

#### 4.1.5.2. Envahissement médullaire

Sur les 41 patients, 22 ne présentent pas de fixation ostéo-médullaire au TEP, 14 présentent un renforcement de fixation diffus et 5 présentent des hypermétabolismes focaux (spots) ostéo-médullaires (tableau 10).

Tous les patients présentant des « spots médullaires » à la TEP avaient d'emblée un statut métastatique au bilan d'extension.

La patiente 27 présentant une atteinte médullaire à la BOM, avait également une atteinte médullaire au TEP/TDM, classée dans la catégorie « spot médullaire ».

<b>Type de fixation</b>	
<i>Sans fixation ostéo-médullaire</i>	22 (54%)
<i>Renforcement de fixation diffus</i>	14 (34%)
<i>Spot médullaire</i>	5 (12%)
<b>Fixation ostéo-médullaire à la TEP</b>	
<i>Sans fixation</i>	22 (54%)
<i>Avec fixation</i>	19 (46%)

Tableau 10 : Facteurs pronostiques à analyser (effectifs (%))

	<b>Type de fixation</b>		
	Sans fixation ostéo-médullaire	Renforcement de fixation diffus	Spot médullaire
<b>Métastase en classes</b>			
<i>Aucune métastase</i>	16 (39%)	8 (20%)	0 (0%)
<i>Métastase pulmonaire seule</i>	2 (5%)	3 (7%)	0 (0%)
<i>Métastases osseuses ou médullaires (+/- poumon)</i>	2 (5%)	1 (2%)	5 (12%)
<i>Métastase Poumon+Ganglion</i>	2 (5%)	2 (5%)	0 (0%)

Tableau 11 : Type de fixation en fonction de la localisation des métastases (effectifs (%))



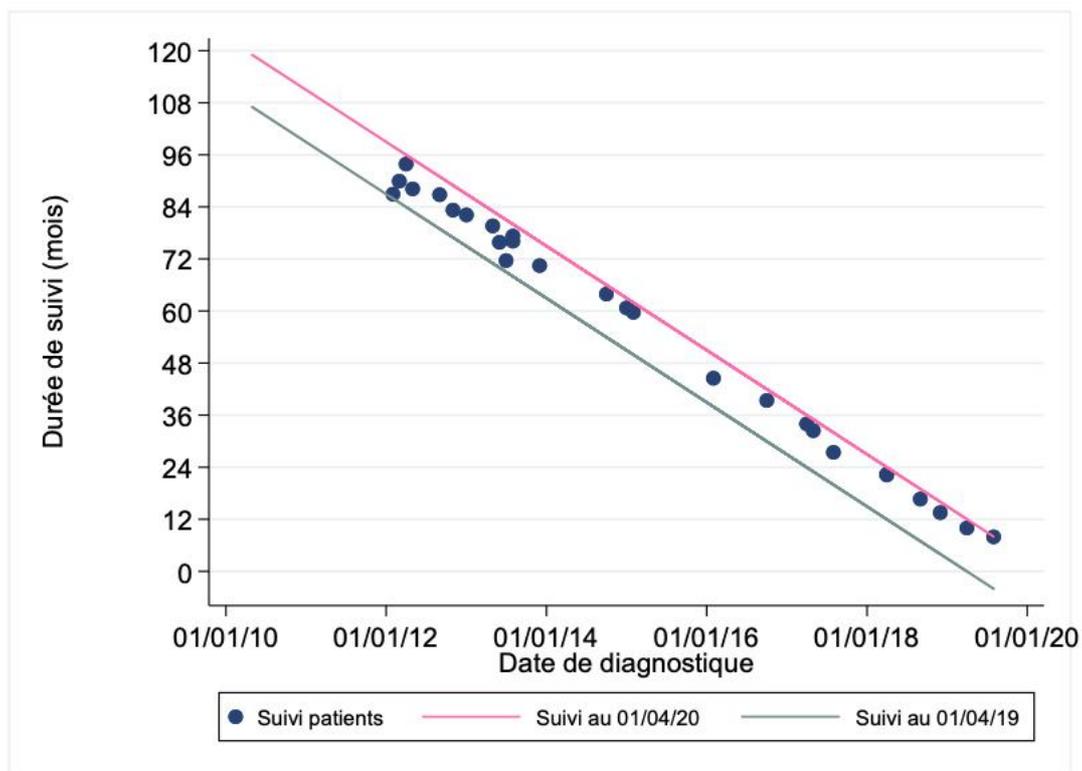


Figure 39 : Suivi des patients (N=41, 28 patients vivants)

#### 4.3.2. Évolution des patients

Sur l'ensemble de la période d'étude, 16 évènements (récidive, progression ou décès) sont observés parmi les 41 patients inclus, correspondant tous à des récurrences ou progressions. Au 1<sup>er</sup> Avril 2020, 13 patients sont décédés, tous suite à une progression ou à une récurrence (tableau 12).

<b>Événement</b>	
	<i>Non</i> 25
	<i>Oui</i> 16
<b>Type d'événement</b>	
	<i>Récidive</i> 14
	<i>Progression constante</i> 2
	<i>Décès comme 1<sup>er</sup> événement</i> 0
<b>Décès</b>	
	<i>Non</i> 28
	<i>Oui</i> 13
<b>État aux dernières nouvelles</b>	
	<i>Vivant sans progression/récidive</i> 25
	<i>Vivant après récurrence</i> 3
	<i>Décédé de maladie</i> 13

Tableau 12 : Évolution des patients (effectifs)

#### 4.3.3. Survie sans maladie/ progression

Le délai médian de survie sans maladie/progression est non atteint. Le taux de survie sans maladie/progression à 1 an est de 90% (IC95% : [75;96]), à 5 ans il est de 56% (IC95% : [38;70]), (tableau 13).

<b>Nombre d'évènements</b>	16
<b>Médiane de survie (mois) (IC95%)</b>	Non atteint
<b>Survie à 1 an (IC95%)</b>	90% [75;96]
<b>Survie à 2 ans (IC95%)</b>	71% [54;83]
<b>Survie à 3 ans (IC95%)</b>	59% [41;73]
<b>Survie à 5 ans (IC95%)</b>	56% [38;70]

Tableau 13 : Paramètres de la survie sans maladie/progression (N=41)

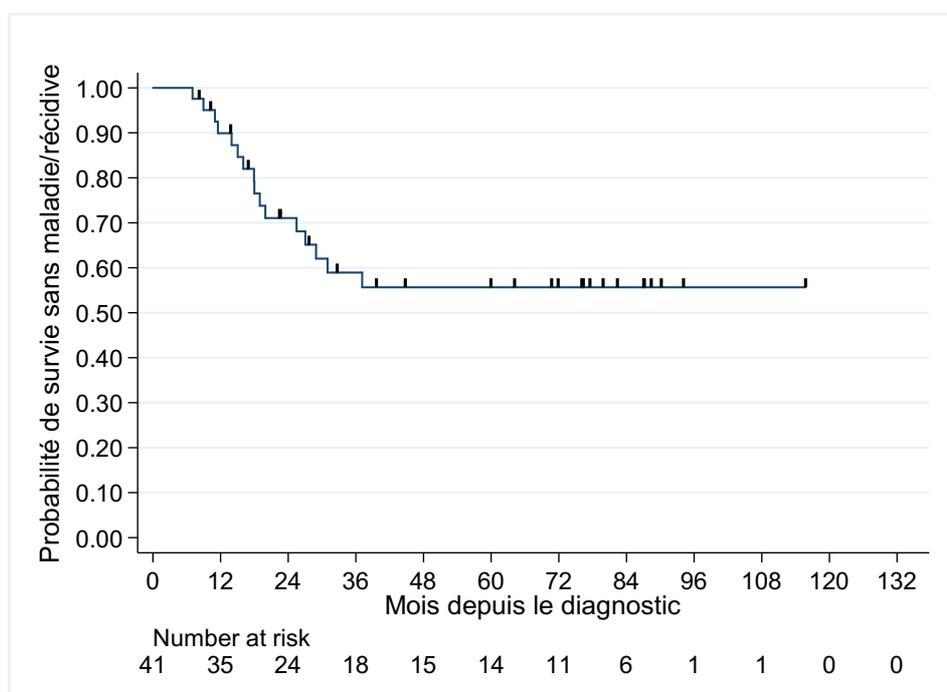


Figure 40 : Courbe de survie sans maladie/progression (N=41)

#### 4.4. Modèles univariés - Facteurs pronostiques connus de survie sans maladie/progression

Les facteurs pronostiques connus sont les suivants : sexe, âge, localisation tumorale, statut métastatique, volume tumoral.

	Nb evnts/Nb obs.	HR univarié, IC95%	p univarié
<b>Âge au diagnostic</b>			
<i>HR/1 an</i>		1,11 [1,03;1,20]	0,01
<b>Sexe</b>			
<i>Masculin</i>	9/18	1 (ref)	
<i>Féminin</i>	7/23	0,44 [0,16;1,20]	0,11
<b>Tumeur périphérique-axial</b>			
<i>Périphérique</i>	6/17	1 (ref)	
<i>Axial</i>	10/24	1,26 [0,46;3,48]	0,65
<b>Métastase en classes</b>			0,14
<i>Aucune métastase</i>	7/24	1 (ref)	
<i>Métastase pulmonaire seule</i>	2/5	1,14 [0,24;5,51]	
<i>Métastase autre (+/-poumon)</i>	7/12	2,79 [0,97;7,99]	
<b>Volume de la tumeur, en continu</b>			
<i>HR/100 mL</i>		1,03 [0,98;1,08]	0,20
<b>Volume de la tumeur, en binaire</b>			
<i>&lt;200 mL</i>	6/22	1 (ref)	
<i>≥ 200 mL</i>	10/19	2,43 [0,88;6,68]	0,09

Tableau 14 : Facteurs pronostiques dans le modèle de Cox univarié (N=41)

N'étant en présence que de 16 évènements, un modèle multivarié avec plus de 3 variables associées pourrait conduire à un modèle de mauvaise qualité.

Dans notre étude, dans le modèle univarié, parmi les facteurs pronostiques connus, seul l'âge est en association significative avec le risque de récurrence/progression/décès ( $p=0,01$ ).

Nous retenons cependant comme modèle clinique un modèle incluant l'âge en continu, et le statut métastatique en 3 classes (« Aucune métastase » / « Métastase pulmonaire seule » / « Métastase autre (incluant poumon) »), ce dernier facteur étant un facteur pronostique connu, même si l'association n'est pas significative dans le petit échantillon de l'étude.

#### 4.5. Modèles univariés, multivariés. Facteurs pronostiques de survie sans maladie/progression à analyser

##### 4.5.1. Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques de TEP analysés sont les suivants : Type de fixation médullaire, SUV max, SUV peak, SUV mean, MTV et TLG.

Dans le modèle univarié, parmi les facteurs pronostiques connus, seul l'âge est en association significative avec le risque de récurrence/progression/décès ( $p=0,01$ ).

Dans un premier temps, nous avons retenu comme modèle multivarié, pour chaque facteur TEP pronostique étudié séparément, un modèle ajusté sur l'âge en continu.

Dans un deuxième temps, nous avons retenu comme second modèle multivarié, pour chaque facteur TEP pronostique étudié séparément, un modèle ajusté sur l'âge en continu et le statut métastatique en 3 classes (« Aucune métastase » / « Métastases pulmonaires seules » / « Métastases »). Bien que non significatif en analyse univariée dans le petit échantillon de l'étude, ce dernier facteur reste un facteur pronostique connu qu'il nous semblait important d'intégrer à l'analyse multivariée.

Pour les facteurs pronostiques quantitatifs à analyser (SUV max, SUV peak, SUV mean, MTV, TLG), l'hypothèse de log-linéarité que suppose le modèle de Cox ne semble pas être clairement vérifiée (il n'y a pas de tendance franchement linéaire en traçant le graphique des HR pour chaque quartile de la variable quantitative). De ce fait, un modèle considérant ces facteurs en catégories a été retenu et appliqué à l'aide de la littérature déjà publiée sur le sujet (seuil de 11,6 pour le SUV max, de 12,5 pour le SUV peak, seuil médian de 4,79 pour le SUV mean, et seuils de quartiles pour les MTV et TLG).

#### 4.5.2. MTV

Bien que l'hypothèse d'une relation monotone croissante soit discutable au vu des hazard ratios estimés par quartile, on observe en analyse univariée une association significative entre le MTV considéré en continu et le risque d'événement, avec un HR estimé à 1,27 pour une différence de 100 mL [IC95%, 1,04;1,55] et  $p=0,02$ .

Cette association avec le MTV reste significative en analyse multivariée ajustée sur l'âge avec un HR estimé à 1,24 [IC95%] pour une différence de 100 mL: 1,24 [IC95%, 1,01;1,52],  $p=0,041$  (tableau 15).

Cependant, cette association entre MTV en continu et risque de récurrence/progression/décès n'est plus significative en analyse multivariée ajustée à la fois sur l'âge et sur le statut métastatique.

Néanmoins, en considérant le MTV en catégories de quartiles, le dernier quartile du MTV apparaît associé à un risque augmenté de récurrence/progression/décès par rapport au premier quartile dans les 3 modèles étudiés.

Le deuxième quartile du MTV apparaît également associé à un risque augmenté de récurrence/progression/décès par rapport au premier quartile dans le modèle multivarié ajusté sur l'âge (tableau 15).

Ces relations sont visibles sur les courbes de survie ci-dessous à la fois lorsque l'on compare les groupes en fonction de la médiane mais également en fonction des quartiles (figure 41 et 42).

	Analyse univariée			Analyse multivariée ajustée sur l'âge		Analyse multivariée ajustée sur l'âge et le statut métastatique	
	Nb evts /nb obs	HR [IC95%]	p	HR ajusté [IC95%]	p	HR ajusté [IC95%]	p
<b>MTV (par 100 mL)</b>		1,27 [1,04;1,55]	0,02	1,24 [1,01;1,52]	0,041	1,21 [0,97;1,50]	0,09
<b>Quartile de MTV</b>			0,09		0,12		0,22
<i>Min-Q1</i>	1/11	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
<i>Q1-Méd</i>	4/10	8,02 [0,89;72,23]		9,58 [1,04;88,55]		8,07 [0,84;77,35]	
<i>Méd-Q3</i>	4/10	6,36 [0,71;57,06]		6,43 [0,71;58,26]		6,27 [0,62;63,04]	
<i>Q3-Max</i>	7/10	13,61 [1,67;111,1]		12,23 [1,48;100,76]		9,76 [1,13;84,59]	

Tableau 15 : Modèle de Cox univarié et multivarié ajusté sur l'âge et/ou le statut métastatique du MTV

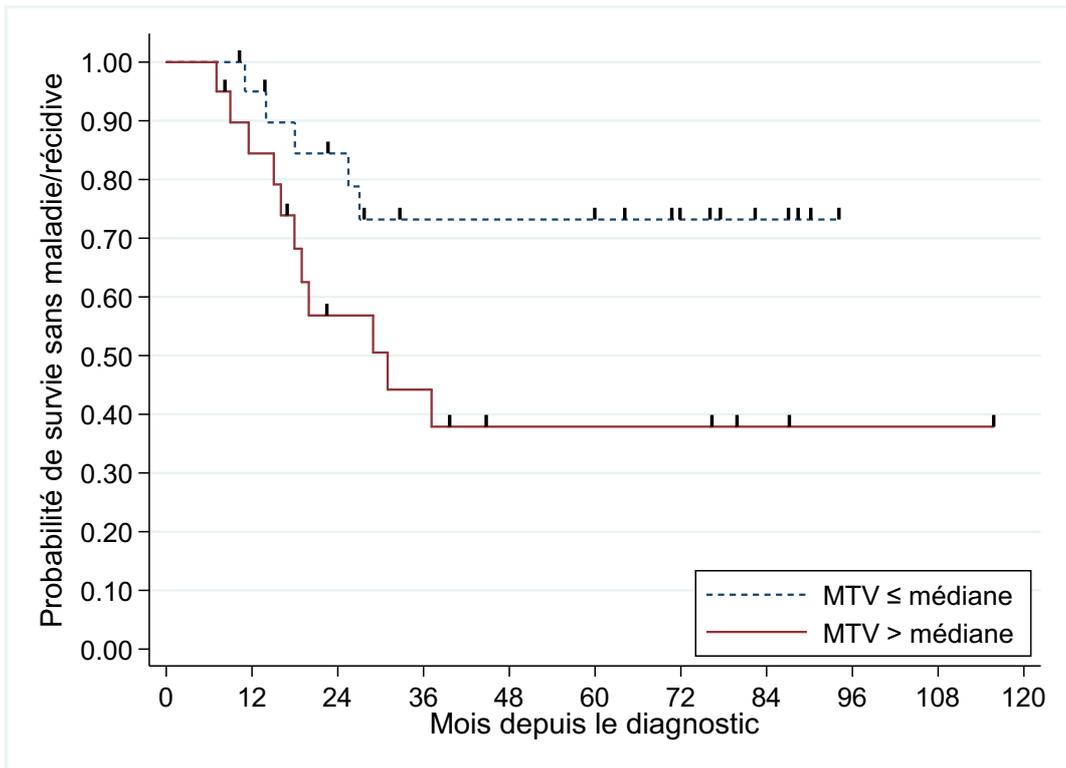


Figure 41 : Courbe de survie sans maladie/progression dans les groupes de MTV en fonction de la médiane

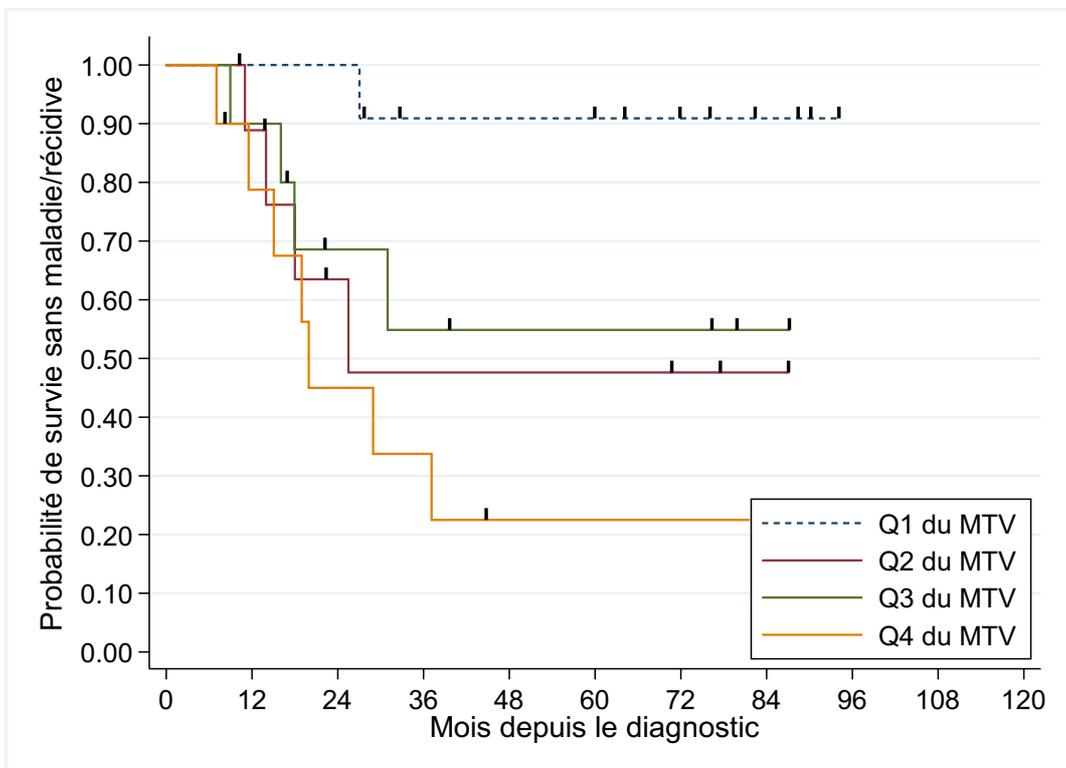


Figure 42 : Courbe de survie sans maladie/progression dans les groupes de MTV en fonction des quartiles

### 4.5.3. TLG

Pour l'association entre le TLG et le risque de récurrence/progression/décès, on observe en analyse univariée une association significative entre le TLG considéré en continu et le risque d'événement, avec un HR estimé à 1,04 pour une différence de 100 g [IC95%, 1,01;1,06] et  $p=0,008$  (tableau 16).

Cependant cette association n'est plus significative en analyse multivariée ajustée sur l'âge et en analyse multivariée ajustée à la fois sur l'âge et sur le statut métastatique.

Néanmoins, en considérant le TLG en catégories de quartiles, le dernier quartile du TLG apparaît associé à un risque augmenté de récurrence/progression/décès par rapport au premier quartile dans les 2 premiers modèles (tableau 16).

Les courbes de survie ci-dessous (figure 43 et 44) reflètent les relations des différentes catégories du TLG et de la survie sans maladie/progression.

	Analyse univariée			Analyse multivariée ajustée sur l'âge		Analyse multivariée ajustée sur l'âge et le statut métastatique	
	Nb evts /nb obs	HR [IC95%]	p	HR ajusté [IC95%]	p	HR ajusté [IC95%]	p
<b>TLG (par 100 g)</b>		1,04 [1,01;1,06]	0,008	1,03 [0,9998;1,06]	0,051	1,03 [0,996;1,05]	0,09
<b>Quartile de TLG</b>			0,10		0,18		0,35
<i>Min-Q1</i>	2/11	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
<i>Q1-Méd</i>	4/10	3,65 [0,67;20,01]		3,08 [0,55;17,16]		2,96 [0,53;16,61]	
<i>Méd-Q3</i>	3/10	2,48 [0,41;14,92]		2,01 [0,33;12,26]		1,75 [0,25;12,23]	
<i>Q3-Max</i>	7/10	6,70 [1,38;32,45]		5,16 [1,05;25,38]		3,88 [0,75;20,14]	

Tableau 16 : Modèle de Cox univarié et multivarié ajusté sur l'âge et/ou le statut métastatique du TLG

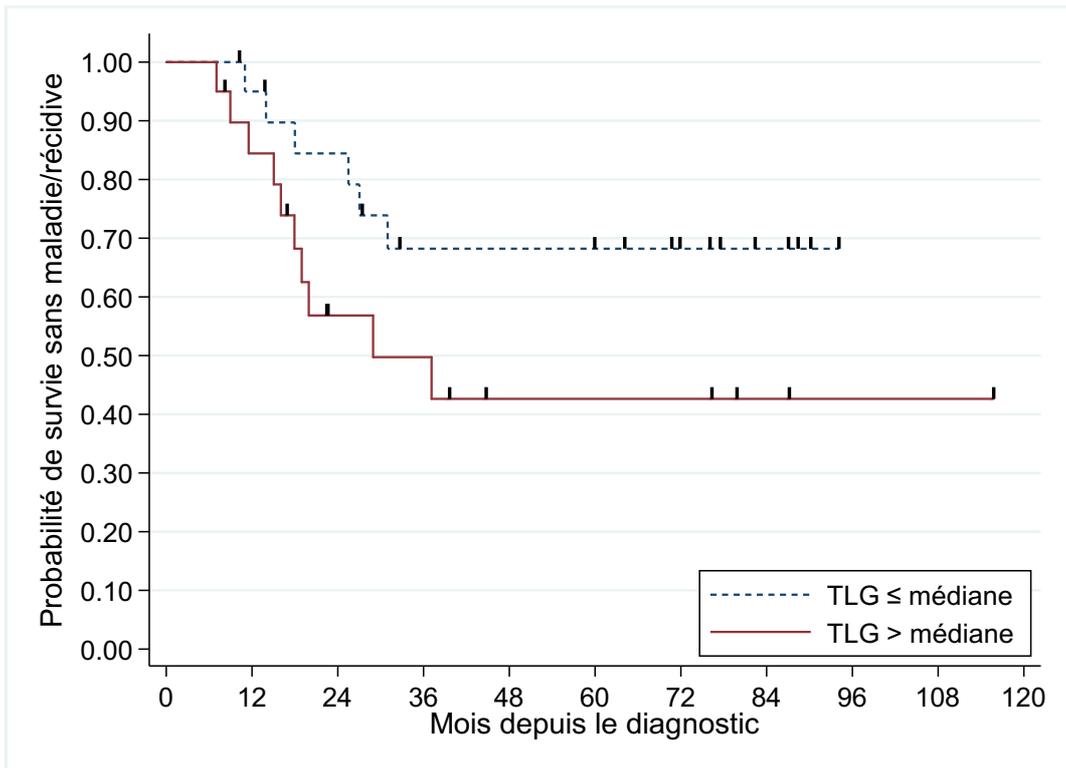


Figure 43 : Courbe de survie sans maladie/progression dans les groupes de TLG en fonction de la médiane

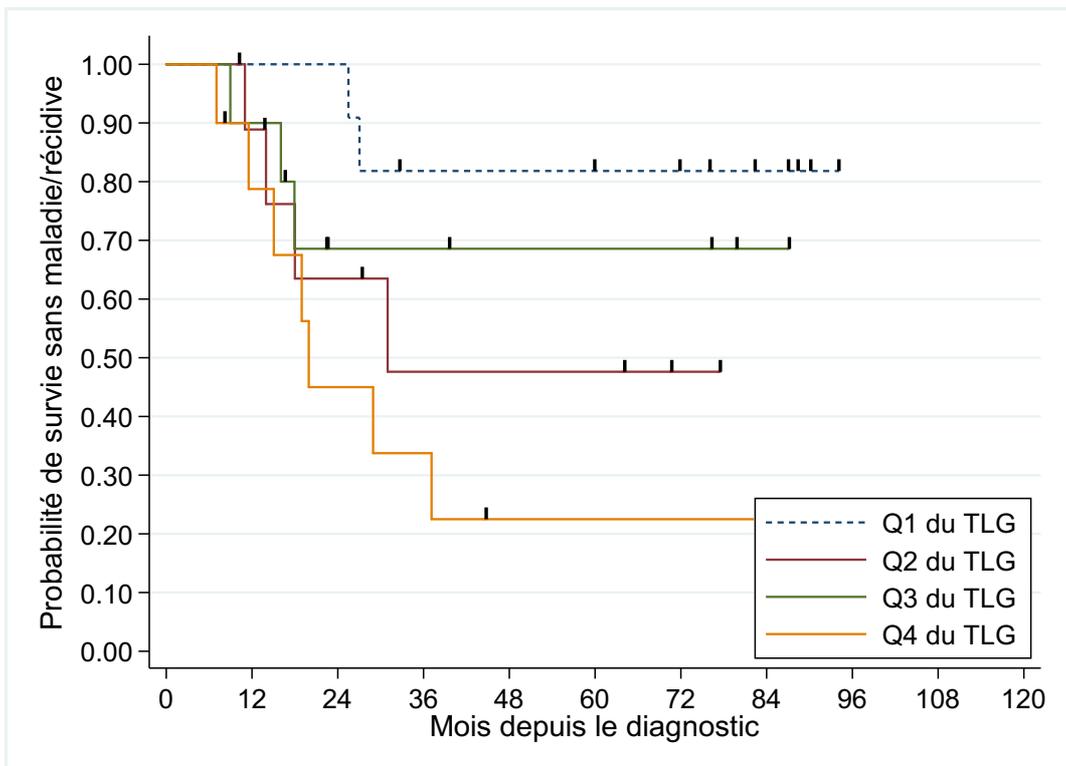


Figure 44 : Courbe de survie sans maladie/progression dans les groupes de TLG en fonction des quartiles

#### 4.5.4. SUVmax, SUVpeak, SUVmean

Les différents paramètres de SUV (SUVmax, SUVpeak, SUVmean) n'ont pas dans cette étude d'association significative avec le risque de récurrence/progression/décès (tableau 17).

		Analyse univariée		Analyse multivariée ajustée sur l'âge <sup>(1)</sup>		Analyse multivariée ajustée sur l'âge et le statut métastatique <sup>(2)</sup>	
	Nb evts /nb obs	HR [IC95%]	p	HR ajusté <sup>(1)</sup> [IC95%]	p	HR ajusté <sup>(2)</sup> [IC95%]	p
<b>SUV max (par 10 g/mL)</b>		1,04 [0,67;1,61]	0,85	0,80 [0,42;1,51]	0,49	0,73 [0,31;1,73]	0,47
<b>SUV max en classes</b>							
<=11,6	12/31	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
>11,6	4/10	1,29 [0,41;4,01]	0,66	0,63 [0,18;2,13]	0,45	0,43 [0,12;1,50]	0,18
<b>SUV peak (par 10 g/mL)</b>		1,02 [0,60;1,75]	0,94	0,73 [0,31;1,71]	0,47	0,71 [0,25;2,00]	0,52
<b>SUV peak en classes</b>							
<12,5	13/34	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
≥ 12,5	3/7	1,83 [0,51;6,50]	0,35	0,80 [0,19;3,29]	0,76	1,16 [0,25;5,30]	0,85
<b>SUV mean (par g/mL)</b>		0,99 [0,91;1,08]	0,83	0,93 [0,79;1,10]	0,41	0,91 [0,71;1,16]	0,44
<b>SUV mean seuil médian</b>							
<=4,79	7/21	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
>4,79	9/20	2,04 [0,76;5,50]	0,16	0,87 [0,24;3,24]	0,84	0,73 [0,19;2,77]	0,65

Tableau 17 : Modèle de Cox univarié et multivarié ajusté sur l'âge et/ou le statut métastatique du SUVmax, SUVpeak et

SUVmean

#### 4.5.5. Types de fixations médullaires

Concernant les différents types de fixations médullaires observées en TEP, il n'a pas été démontré de relation significative en analyse univariée ou multivariée ajustée sur l'âge et le statut métastatique, entre les différents types de fixations sur la TEP initiale et le risque de récurrence/progression/décès (tableau 18).

Par contre, l'aspect de spot médullaire était toujours associé à la présence de métastases osseuses diagnostiquées au bilan initial.

	Analyse univariée			Analyse multivariée ajustée sur l'âge		Analyse multivariée ajustée sur l'âge et le statut métastatique	
	Nb evts /nb obs	HR [IC95%]	p	HR ajusté [IC95%]	p	HR ajusté [IC95%]	p
<b>Type de fixation</b>			0,63		0,69		0,87
<i>Sans fixation</i>	7/22	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
<i>Renforcement fixation diffus</i>	7/14	1,64 [0,58;4,69]		1,36 [0,47;3,94]		1,29 [0,44;3,77]	
<i>Spot médullaire</i>	2/5	1,57 [0,33;7,60]		1,89 [0,38;9,33]		0,89 [0,15;5,18]	
<b>Fixations TEP</b>							
<i>Sans fixation</i>	7/22	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
<i>Tous types de fixation médullaire</i>	9/19	1,63 [0,61;4,37]	0,33	1,46 [0,54;3,93]	0,46	1,19 [0,43;3,29]	0,73

Tableau 18 : Modèle de Cox univarié et multivarié ajusté sur l'âge et/ou le statut métastatique des différents types de fixation médullaires

4.6. Récapitulatifs des résultats en analyse univariée, multivariée ajustée sur l'âge  
et multivariée ajustée sur l'âge et le statut métastatique

	Analyse univariée			Analyse multivariée ajustée sur l'âge		Analyse multivariée ajustée sur l'âge et le statut métastatique	
	Nb evts /nb obs	HR [IC95%]	p	HR ajusté [IC95%]	p	HR ajusté [IC95%]	p
<b>Type de fixation</b>			0,63		0,69		0,87
<i>Sans fixation</i>	7/22	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
<i>Renforcement fixation diffus</i>	7/14	1,64 [0,58;4,69]		1,36 [0,47;3,94]		1,29 [0,44;3,77]	
<i>Spot médullaire</i>	2/5	1,57 [0,33;7,60]		1,89 [0,38;9,33]		0,89 [0,15;5,18]	
<b>Fixations TEP</b>							
<i>Sans fixation</i>	7/22	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
<i>Tous types de fixation médullaire</i>	9/19	1,63 [0,61;4,37]	0,33	1,46 [0,54;3,93]	0,46	1,19 [0,43;3,29]	0,73
<b>SUV max (par 10 g/mL)</b>		1,04 [0,67;1,61]	0,85	0,80 [0,42;1,51]	0,49	0,73 [0,31;1,73]	0,47
<b>SUV max en classes</b>							
<i>&lt;=11,6</i>	12/31	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
<i>&gt;11,6</i>	4/10	1,29 [0,41;4,01]	0,66	0,63 [0,18;2,13]	0,45	0,43 [0,12;1,50]	0,18
<b>SUV peak (par 10 g/mL)</b>		1,02 [0,60;1,75]	0,94	0,73 [0,31;1,71]	0,47	0,71 [0,25;2,00]	0,52
<b>SUV peak en classes</b>							
<i>&lt;12,5</i>	13/34	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
<i>≥ 12,5</i>	3/7	1,83 [0,51;6,50]	0,35	0,80 [0,19;3,29]	0,76	1,16 [0,25;5,30]	0,85
<b>SUV mean (par g/mL)</b>		0,99 [0,91;1,08]	0,83	0,93 [0,79;1,10]	0,41	0,91 [0,71;1,16]	0,44
<b>SUV mean seuil médian</b>							
<i>&lt;=4,79</i>	7/21	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
<i>&gt;4,79</i>	9/20	2,04 [0,76;5,50]	0,16	0,87 [0,24;3,24]	0,84	0,73 [0,19;2,77]	0,65
<b>MTV (par 100 mL)</b>		1,27 [1,04;1,55]	0,02	1,24 [1,01;1,52]	0,041	1,21 [0,97;1,50]	0,09
<b>Quartile de MTV</b>			0,09		0,12		0,22
<i>Min-Q1</i>	1/11	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
<i>Q1-Méd</i>	4/10	8,02 [0,89;72,23]		9,58 [1,04;88,55]		8,07 [0,84;77,35]	
<i>Méd-Q3</i>	4/10	6,36 [0,71;57,06]		6,43 [0,71;58,26]		6,27 [0,62;63,04]	
<i>Q3-Max</i>	7/10	13,61 [1,67;111,1]		12,23 [1,48;100,76]		9,76 [1,13;84,59]	
<b>TLG (par 100 g)</b>		1,04 [1,01;1,06]	0,008	1,03 [0,9998;1,06]	0,051	1,03 [0,996;1,05]	0,09
<b>Quartile de TLG</b>			0,10		0,18		0,35
<i>Min-Q1</i>	2/11	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
<i>Q1-Méd</i>	4/10	3,65 [0,67;20,01]		3,08 [0,55;17,16]		2,96 [0,53;16,61]	
<i>Méd-Q3</i>	3/10	2,48 [0,41;14,92]		2,01 [0,33;12,26]		1,75 [0,25;12,23]	
<i>Q3-Max</i>	7/10	6,70 [1,38;32,45]		5,16 [1,05;25,38]		3,88 [0,75;20,14]	

Tableau 19 : Modèle de Cox univarié et multivarié ajusté sur l'âge et/ou le statut métastatique

#### 4.7. Association des paramètres TEP et de la réponse histologique

Il n'a pas été retrouvé d'association significative entre la réponse histologique et les différents types de SUV, le MTV, le TLG ou les différents types de fixations médullaires (tableau 20 et 21).

	Réponse histologique <10% (n=20)	Réponse histologique ≥ 10% (n=13)	Total (N=41)	
	Effectifs (%)	Effectifs (%)	Effectifs (%)	p
<b>Type de fixation</b>				0,16
<i>Sans envahissement</i>	13 (65%)	7 (54%)	22 (54%)	
<i>Renforcement fixation diffus</i>	4 (20%)	6 (46%)	14 (34%)	
<i>Spot médullaire</i>	3 (15%)	0 (0%)	5 (12%)	
<b>Envahissement médullaire</b>				0,52
<i>Sans envahissement</i>	13 (65%)	7 (54%)	22 (54%)	
<i>Avec envahissement</i>	7 (35%)	6 (46%)	19 (46%)	

Tableau 20 : Paramètres TEP en catégories en fonction de la réponse histologique (effectifs, pourcentages, p-values)

	Réponse histologique <10% (n=20)	Réponse histologique ≥ 10% (n=13)	Total (N=41)	p <sup>(*)</sup>
<b>SUV max</b>				
<i>Méd.[Min.;Max]</i>	8,7 [2,5;65,9]	6,5 [2,4;18,6]	8,5 [2,4;65,9]	0,16
<i>Moy.(e.t.)</i>	12,6 (13,5)	7,7 (5,2)	10,8 (10,3)	
<b>SUV peak</b>				
<i>Méd.[Min.;Max]</i>	7,4 [1,8;56,8]	5,5 [2;15,1]	7,1 [1,8;56,8]	0,27
<i>Moy.(e.t.)</i>	10,2 (11,7)	6,4 (4,3)	8,6 (8,7)	
<b>SUV mean</b>				
<i>Méd.[Min.;Max]</i>	5 [1,4;44,9]	3,6 [1,4;9,6]	4,8 [1,4;44,9]	0,17
<i>Moy.(e.t.)</i>	7,4 (9,3)	4,2 (2,7)	5,9 (6,8)	
<b>MTV</b>				
<i>Méd.[Min.;Max]</i>	62 [4,4;683]	82,2 [9,9;498]	82,2 [4,4;850]	0,38
<i>Moy.(e.t.)</i>	117,1 (170,8)	151,6 (169,9)	156,3 (193,4)	
<b>TLG</b>				
<i>Méd.[Min.;Max]</i>	349 [9,4;4250,9]	210,5 [14,3;4702,9]	364,4 [9,4;6749]	0,91
<i>Moy.(e.t.)</i>	644,9 (1002)	986,9 (1490,3)	933,6 (1443,7)	

Tableau 21 : Paramètres TEP continues en fonction de la réponse histologique (médianes, minimum, maximum, moyennes, écart-types, p-values)

## 5. Discussion

### 5.1. Discussion des résultats de l'étude

Un certain nombre de caractéristiques ayant une signification pronostique ont été rapportées dans la littérature, notamment l'âge, le sexe, le site de la tumeur, le volume tumoral et la présence de métastases.

Concernant les paramètres TEP au diagnostic les études présentent malheureusement souvent des résultats contradictoires en raison de l'absence d'uniformité des populations étudiées.

#### 5.1.1. SUVmax, SUVpeak, SUVmean

##### 5.1.1.1. SUVmax

Dans notre étude, le SUVmax de la tumeur primitive à la TEP initiale ne semble pas être un facteur pronostique pour le risque de récurrence/progression/décès.

Ces résultats concordent avec ceux de Hawkins<sup>61</sup> et Bailly<sup>28</sup>.

Cependant, ces derniers ne vont pas dans le sens des études de Hwang<sup>62</sup>, Jamet<sup>63</sup> et Salem<sup>64</sup> qui pour leur part démontrent que le SUVmax est un facteur pronostique indépendant de la survie sans progression et de la survie globale en analyse univariée et multivariée ajustées sur le statut métastatique et le sexe pour Jamet<sup>63</sup> ; ajustées sur l'âge uniquement pour Salem<sup>64</sup> ; ajustées sur l'âge et le stade de la maladie pour Hwang<sup>62</sup>.

Le SUVmax de la lésion primitive reste un facteur pronostique encore incertain au diagnostic dans le sarcome d'Ewing.

#### 5.1.1.2. SUVpeak

L'étude de Jamet<sup>63</sup>, portant sur une population de 32 patients adultes atteints de sarcome d'Ewing osseux et extra osseux, retrouve une relation significative entre le SUVpeak de la tumeur primitive et la survie sans progression et survie globale, avec un seuil à 12,5, que ce soit en analyse univariée ou multivariée ajustée sur le sexe et le statut métastatique.

Dans l'étude de Jamet<sup>63</sup>, les patients métastatiques avec un SUVpeak >12,5 avaient une survie globale moins importante que ceux avec un seuil <12,5. Dans le sous groupe de patients non métastatiques, tous les patients avec un SUVpeak >12,5 sont décédés au cours des 15 premiers mois de suivi, par contre aucun de ceux avec SUVpeak <12,5 n'est décédé.

Dans notre étude, tout comme dans comme l'étude de Bailly<sup>28</sup>, nous n'avons pas réussi à souligner cette association.

#### 5.1.1.3. SUVmean

Il n'a pas été retrouvé d'association significative entre le SUV mean de la lésion primitive et la survie sans progression, cela est concordant avec les études de Jamet<sup>63</sup>, Bailly<sup>28</sup> et Albano<sup>67</sup>.

Jamet<sup>63</sup> trouvait une relation significative entre le SUVmean et la survie sans progression et survie globale en analyse univariée mais pas en multivariée.

#### 5.1.2. MTV et TLG

L'impact clinique potentiel de l'utilisation de paramètres tels que le MTV ou le TLG, qui reflètent les informations métaboliques globales de la tumeur plutôt que les mesures basées sur un ou quelques voxels, tels que le SUVmax ou le SUVpeak, a été démontré (Visvikis<sup>71</sup>).

Le MTV et le TLG semblent être utiles pour l'évaluation de la réponse thérapeutique du FDG-PET / CT dans diverses localisations de cancer, par exemple dans les lymphomes

(Cazaentre<sup>72</sup>), ou encore l'œsophage (Hatt <sup>73</sup>). De plus, il a été montré qu'un MTV ou un TLG élevé confère une valeur pronostique défavorable au diagnostic de nombreuses tumeurs solides notamment le sein (Ulaner<sup>74</sup>) et le poumon (Im<sup>75</sup>)

Chez les patients atteints de sarcome d'Ewing, peu d'études ont étudié ces paramètres lors du bilan d'extension initial (Jamet<sup>63</sup> et Bailly<sup>28</sup>) et ces derniers n'ont pas trouvé d'association significative avec la survie sans progression ou la survie globale.

L'étude d'Albano étudie le MTV et le TLG mais sur l'ensemble des lésions de la TEP et non uniquement sur la lésion primitive. Il n'a pas été démontré d'association significative.

Une étude, concernant l'évaluation de la chimiothérapie néo-adjuvante de patients atteints de sarcome d'Ewing, a montré qu'une diminution significative du MTV pendant le traitement était associée à une réponse histologique favorable (Gaston<sup>76</sup>).

Dans cette étude, le MTV présente une valeur pronostique sur le risque de récurrence/progression/décès significative en analyse univarié et multivarié ajustée sur l'âge. Il est intéressant de noter que le volume radiologique mesuré en IRM et le volume métabolique mesuré en TEP étaient bien corrélés mais seul le volume métabolique TEP présentait, dans cette étude, un impact pronostique significatif .

Le TLG présente également une association significative en analyse univariée seule.

Les résultats hétérogènes retrouvés dans la littérature sur ces paramètres peuvent s'expliquer par les différentes définitions du volume métabolique utilisées car aucune n'est réellement considérée comme la référence (Carlier<sup>77</sup>).

### 5.1.3. Envahissement médullaire

L'idée initiale concernant l'étude de la fixation médullaire émanait d'une discussion avec l'oncopédiatre référent sur l'intérêt de la biopsie ostéoméduillaire et la possibilité de la substituer par la TEP au FDG chez les patients pédiatriques métastatiques et non métastatiques.

Initialement, la demande clinique était de corrélérer la visualisation en TEP d'anomalies médullaires chez les patients présentant une BOM positive afin de pouvoir éventuellement surseoir à la réalisation de cette dernière en cas d'anomalies médullaires mises en évidence par la TEP.

S'avérant qu'il n'y avait dans notre étude qu'un seul patient présentant une BOM positive, cette question ne pouvait être étudiée dans notre population.

En revanche, dans le groupe de patients présentant une BOM négative les comptes-rendus de TEP retrouvaient de façon assez fréquente des fixations médullaires, diffuses ou focales, questionnant les cliniciens sur la nature de ces hypermétabolismes purement médullaires et leurs impacts éventuels sur le pronostic des patients.

Dans notre étude, l'ensemble des patients non métastatiques au bilan d'extension standard (incluant la TEP initiale) avait bien une BOM négative.

Ces données sont concordantes avec la littérature où il a été décrit que lorsque le bilan d'extension ne retrouvait pas de lésion secondaire, la BOM était toujours négative (Newman<sup>24</sup>, Kopp<sup>68</sup>).

Ceci confirmerait que la BOM en routine pourrait ne pas être obligatoire si aucune lésion secondaire n'était retrouvée lors du bilan d'extension initial incluant la TEP.

La BOM est une procédure douloureuse, non dénuée de risque de complications même si rare (Bain<sup>78</sup>). De plus, si elle est positive, elle n'induit pas de changement thérapeutique (Inagaki<sup>70</sup>).

La seule patiente présentant une BOM positive avait une atteinte médullaire identifiée par la TEP sous la forme d'hypermétabolismes focaux .

Les analyses des différents types de fixation médullaire à la TEP initiale n'ont pas permis de différencier plusieurs catégories susceptibles d'être de plus ou moins de bon pronostic chez les patients présentant une BOM négative, même si la présence de « spots médullaires » était corrélée à une atteinte métastatique osseuse plus ou moins associée à une atteinte médullaire identifiée par la BOM.

#### 5.1.4. Association paramètres TEP, type de fixation médullaire et la réponse histologique

Dans cette étude, les différents paramètres TEP : SUVmax, SUVpeak, SUVmean, MTV, TLG ainsi que les différents types de fixations médullaires ne sont pas associés à la réponse histologique après chimiothérapie néoadjuvante.

Les études de Raciborska<sup>65</sup> et Palmerini<sup>66</sup>, eux, trouvent que le SUVmax initial bas est significativement associé à une bonne réponse histologique, avec un seuil à 6 pour l'équipe de Palmerini.

## 5.2. Considérations méthodologiques

### 5.2.1. Population étudiée

L'effectif de la cohorte de l'étude, bien qu'exhaustive sur une longue période, reste faible. Ceci est en rapport avec la faible incidence du sarcome d'Ewing pédiatrique, des critères d'inclusions volontairement stricts permettant d'avoir une population très homogène (sarcomes exclusivement osseux et examens réalisés sur une seule TEP) et du caractère monocentrique.

De ce fait, peu d'événements ont été recensés, rendant difficile l'analyse de multiples paramètres TEP. Plusieurs études réalisées sur le sujet n'ont pas pris en compte ce facteur et malgré le faible nombre d'événements recensés, ces travaux étudiaient la valeur pronostique d'une multitude de facteurs TEP simultanément.

Le faible effectif de la population n'a pas permis d'identifier le statut métastatique au diagnostic comme facteur pronostique significatif, alors que cette donnée est bien connue et validée. Cela est également le cas pour les études de Jamet<sup>63</sup> et Salem<sup>64</sup>.

En revanche, l'obtention de résultats positifs et significatifs en analyse univariée et multivariée pour plusieurs facteurs étudiés, et ce malgré la faiblesse de l'effectif, en font des facteurs pronostiques forts avec un effet important sur la survie.

Un second facteur limitant de ce travail est la faible durée de suivi de certains patients, notamment ceux inclus fin 2019 et début 2020. De ce fait, la médiane de survie n'a pas toujours pu être atteinte car l'effectif de patients décédés restait inférieur à 50% de la population incluse. Le recueil des données de ce travail sera donc poursuivi afin d'augmenter la durée de suivi des patients déjà inclus et d'inclure de nouveaux patients.

Il existe un réel intérêt de réaliser une étude multicentrique afin d'acquies un nombre de sujets plus importants, induisant ainsi un nombre d'événements plus nombreux permettant d'analyser de façon rigoureuse et fiable plus de facteurs susceptibles d'être pronostiques, notamment des paramètres de textures et de forme qui paraissent intéressants au vue de l'étude de Bailly<sup>28</sup>.

### 5.2.2. Choix de la méthode de segmentation

Il n'y a pas de consensus sur la méthode la plus appropriée permettant de définir un volume métabolique parmi toutes les méthodes de segmentation disponibles.

Le choix de la méthode utilisée induit une importante variabilité des volumes obtenus.

En effet, les différents type de segmentation, qu'ils soient automatiques ou semi-automatiques seront plus ou moins impactés par l'effet de volume partiel, la résolution spatiale, le bruit ou le contraste. De plus, la forme de la lésion et l'homogénéité ou l'hétérogénéité de sa fixation permettra un contournage plus ou moins précis selon les cas.

Chaque méthode existante présente des avantages et des inconvénients qu'il convient de connaître et de prendre en considération afin de sélectionner la méthode la plus adaptée à l'étude réalisée.

La segmentation manuelle est peu utilisée et peu recommandée car présentant une mauvaise reproductibilité inter-observateur. Le contournage manuel dépend de la saturation des images et de l'interprétation propre à chaque observateur des fixations physiologiques ou pathologiques adjacentes à la lésion étudiée.

La segmentation par seuillage adaptatif permet de prendre en compte le bruit de fond environnant, pouvant différer entre les patients mais également au sein d'un même patient, selon l'environnement des lésions tumorales étudiées. Cette méthode n'a pas été retenue pour notre travail.

Beaucoup d'autres méthodes automatiques sans seuillage sont décrites : segmentation basée sur la théorie des possibilités (Geets<sup>79</sup>, Wanet<sup>80</sup>), segmentation statistique, segmentation par détection de contours ajustés par itération après étalonnage, segmentation par gradients morphologiques.

La segmentation par seuil fixe, utilisée dans ce travail, sélectionne les voxels dont l'intensité est supérieure à une valeur définie de SUVmax ou à un pourcentage fixe de SUVmax.

Cette méthodologie semi-automatique très simple d'utilisation a pour principal défaut de ne pas prendre en considération le bruit de fond péri-lésionnel et de nécessiter un contrôle de chaque contourage car elle sélectionne parfois abusivement des zones de fixation non pathologiques (cœur, cerveau, tractus urinaire ...). Cette méthode, corrigée par une exclusion manuelle des voxels correspondant à des fixations physiologiques, s'affranchit de son principal défaut mais peut induire une légère diminution de la reproductibilité inter-observateur liée à la correction manuelle des contours.

Parmi toutes ces méthodes de segmentation, la méthode semi automatique par seuil fixe à 40% du SUVmax a été retenue et utilisée via l'utilisation du logiciel PET VCAR . Cette méthode est simple d'utilisation, elle ne nécessite pas de transfert ou de conversion de fichier, et est directement utilisable sur nos consoles d'interprétation. Dans ce travail, la correction manuelle se contentait d'oter les fixations physiologiques sélectionnées abusivement, ces corrections sont aisément réalisable par un médecin nucléaire expérimenté.

La méthode semi automatique par seuil fixe a été utilisée dans de nombreuses études abordant le volume métabolique et le TLG et notamment concernant le sarcome d'Ewing dans l'étude de Jamet<sup>63</sup>.

Pour ce travail, l'ensemble des volumes tumoraux métaboliques a été contouré à 3 reprises et par 2 observateurs différents (interne et sénior) et la reproductibilité intra et inter observateur était excellente.

### 5.3. Perspectives

#### 5.3.1. Prise en compte de toutes les lésions néoplasiques

Dans cette étude, il a été étudié les paramètres TEP sur la lésion primitive uniquement, mais il pourrait être intéressant d'étudier certains de ces paramètres sur l'ensemble des lésions tumorales.

Ceci pourrait être réalisé soit en utilisant le volume métabolique corps entiers (MTV whole body) ou le TLG des lésions tumorales sur le corps entier soit en étudiant de façon séparée les impacts pronostiques des paramètres TEP utilisés ici (différents SUV, TLG et MTV) sur la lésion primitive, et sur la totalité des lésions métastatiques.

Cela a déjà été réalisé dans différentes études portant sur d'autres types de néoplasies, notamment sur le cancer du sein (Hyun<sup>81</sup>, Jimenez<sup>82</sup>) ou encore le cancer du poumon (Pellegrino<sup>83</sup>).

#### 5.3.2. Réponse histologique

La réponse histologique à la chimiothérapie néo-adjuvante est un élément pronostique de la survie sans progression et de la survie globale bien connu et validé.

Il pourrait être intéressant dans un second travail de voir si les paramètres TEP après chimiothérapie néoadjuvante pourraient être prédictifs de la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante.

L'étude de Hawkins<sup>61</sup> trouvait une association significative entre le SUVmax post chimiothérapie néo-adjuvante et la réponse histologique.

Une étude, concernant l'évaluation de la chimiothérapie néo-adjuvante de patients atteints de sarcome d'Ewing, a montré qu'une diminution significative du MTV pendant le traitement était associée à une réponse histologique favorable (Gaston<sup>76</sup>).

#### 5.3.3. TEP de réévaluation

Seuls les paramètres de la TEP initiale sont pris en compte dans cette étude préliminaire, mais de nombreux patients présentent une ou plusieurs TEP de suivi thérapeutique.

Un second travail pourrait s'intéresser à l'impact de l'évolution des paramètres TEP sur les examens en cours de suivi thérapeutique.

Plusieurs études ont analysé les impacts pronostiques des SUVmax lors de la TEP post chimiothérapie néo-adjuvante avant chirurgie.

Salem<sup>64</sup> ne retrouvait pas d'association significative entre le delta SUVmax TEP initiale - TEP après chimiothérapie néo-adjuvante, mais une association significative sans seuil du SUVmax post chimiothérapie néoadjuvante et la survie globale tout comme les études de Hawkins<sup>61</sup> et Raciborska<sup>65</sup>, avec par contre un seuil du SUVmax à 2,5.

Gaston<sup>76</sup> ne trouve pas non plus d'association significative entre le delta du SUVmax et la survie, mais il souligne qu'une diminution de plus de 90% du MTV entre la TEP initiale et la TEP après chimiothérapie néo-adjuvante est un facteur pronostique de la survie globale.

Ainsi pourraient être étudiés les delta SUV entre la TEP initiale et la TEP après chimiothérapie néoadjuvante mais également l'impact pronostique des marqueurs de la TEP après chimiothérapie néoadjuvante sur la survie sans progression et la survie globale.

#### 5.3.4. Autres paramètres TEP

L'étude de Bailly<sup>28</sup> a pu étudier des paramètres de texture et de forme qui paraissent intéressants, même si non significatif sur leur faible effectif (31 patients pédiatriques).

Ce complément d'étude pourrait être envisagé avec un nombre de patients plus conséquent.

## 6. Conclusion

Dans cette étude, le volume métabolique et le TLG de la lésion primitive sont des facteurs pronostiques de survie sans récurrence/progression/décès chez les patients pédiatriques atteints de sarcome d'Ewing osseux lors du bilan initial.

L'étude de la SUVmax, SUV peak et de la SUV mean de la lésion primitive dans notre population ne semble pas représenter un élément pronostique de la survie.

L'analyse de la présence et du type de fixation ostéo-médullaire mise en évidence sur la TEP initiale ne semble pas apporter d'élément pronostique supplémentaire. En revanche, la présence d'hypermétabolismes focaux purement médullaires (spots) est toujours corrélée à la présence de métastases osseuses et/ou ostéo-médullaires au diagnostic.

La méthode de segmentation semi-automatique par seuil fixe permet une mesure relativement simple et rapide du volume métabolique et du TLG sur une console d'interprétation classique. De plus, elle reste facilement utilisable en routine clinique.

Le volume métabolique et le TLG pourraient être mesurés et utilisés usuellement pour identifier au moment du diagnostic des sous-groupes de patients pouvant présenter des pronostics significativement différents.

Une étude de plus grande envergure, multicentrique, permettrait de conforter ces résultats préliminaires et possiblement de mettre en évidence d'autres facteurs pronostiques n'ayant pu être testés au vu de l'effectif et du nombre d'événements de notre population.

## 7. Bibliographie

1. Suvà ML, Riggi N, Stehle JC, et al. Identification of cancer stem cells in Ewing's sarcoma. *Cancer Res.* 2009;69(5):1776-1781. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-2242
2. Tirode F, Laud-Duval K, Prieur A, Delorme B, Charbord P, Delattre O. Mesenchymal Stem Cell Features of Ewing Tumors. *Cancer Cell.* 2007;11(5):421-429. doi:10.1016/j.ccr.2007.02.027
3. Noguera R, Navarro S, Peydró-Olaya A, Llombart-Bosch A. Patterns of differentiation in extraosseous Ewing's sarcoma cells. An in vitro study. *Cancer.* 1994;73(3):616-624. doi:10.1002/1097-0142(19940201)73:3<616::aid-cnrc2820730319>3.0.co;2-j
4. Cavazzana AO, Miser JS, Jefferson J, Triche TJ. Experimental evidence for a neural origin of Ewing's sarcoma of bone. *Am J Pathol.* 1987;127(3):507-518.
5. Takashima Y, Era T, Nakao K, et al. Neuroepithelial cells supply an initial transient wave of MSC differentiation. *Cell.* 2007;129(7):1377-1388. doi:10.1016/j.cell.2007.04.028
6. Ludwig JA. Ewing sarcoma: historical perspectives, current state-of-the-art, and opportunities for targeted therapy in the future. *Curr Opin Oncol.* 2008;20(4):412-418. doi:10.1097/CCO.0b013e328303ba1d
7. Riggi N, Cironi L, Provero P, et al. Development of Ewing's sarcoma from primary bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells. *Cancer Res.* 2005;65(24):11459-11468. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-1696
8. Treglia G, Salsano M, Stefanelli A, Mattoli MV, Giordano A, Bonomo L. Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET and PET/CT in patients with Ewing sarcoma family tumours: A systematic review and a meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2012;41(3):249-

256. doi:10.1007/s00256-011-1298-9
9. Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB. Changes in incidence and survival of ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance epidemiology and end results data. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(6):425-430.  
doi:10.1097/MPH.0b013e31816e22f3
  10. Franchi A. Epidemiology and classification of bone tumors. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2012;9(2):92-95.
  11. van den Berg H, Dirksen U, Ranft A JH. Ewing tumors in infants. *Pediatr Blood Cancer*. 2008.
  12. Prieur A, Tirode F, Cohen P, Delattre O. EWS/FLI-1 Silencing and Gene Profiling of Ewing Cells Reveal Downstream Oncogenic Pathways and a Crucial Role for Repression of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3. *Mol Cell Biol*. 2004;24(16):7275-7283. doi:10.1128/mcb.24.16.7275-7283.2004
  13. Grünewald TGP, Bernard V, Gilardi-Hebenstreit P, et al. Chimeric EWSR1-FLI1 regulates the Ewing sarcoma susceptibility gene EGR2 via a GGAA microsatellite. *Nat Genet*. 2015;47(9):1073-1078. doi:10.1038/ng.3363
  14. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW MF. *WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 5*.
  15. Gunnlaugur Petur Nielsen Andrew, Rosenberg. *Diagnostic Pathology: Bone ; 2nd Edition.*; 2017.
  16. Choi EYK, Gardner JM, Lucas DR, McHugh JB, Patel RM. Ewing sarcoma. *Semin Diagn Pathol*. 2014;31(1):39-47. doi:10.1053/j.semdp.2014.01.002
  17. de Alava E. Ewing Sarcoma, an Update on Molecular Pathology with Therapeutic Implications. *Surg Pathol Clin*. 2017;10(3):575-585. doi:10.1016/j.path.2017.04.001
  18. Delattre O, Zucman J, Melot T, et al. The Ewing family of tumors--a subgroup of

- small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med*. 1994;331(5):294-299. doi:10.1056/NEJM199408043310503
19. Franzetti G-A, Laud-Duval K, van der Ent W, et al. Cell-to-cell heterogeneity of EWSR1-FLI1 activity determines proliferation/migration choices in Ewing sarcoma cells. *Oncogene*. 2017;36(25):3505-3514. doi:10.1038/onc.2016.498
  20. Available from <https://esrfound.org>. Translocation (Internet) Ewing Sarcoma Research Foundation.
  21. Brasme J-F, Chalumeau M, Oberlin O, Valteau-Couanet D, Gaspar N. Time to diagnosis of Ewing tumors in children and adolescents is not associated with metastasis or survival: a prospective multicenter study of 436 patients. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1935-1940. doi:10.1200/JCO.2013.53.8058
  22. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Tumeurs des os primitives et secondaires.
  23. Renaud A, Lefebvre G, Lervat C, Rocourt N. Sarcome d'Ewing. *Emc*. 2014;7(12):1-7.
  24. Newman EN, Jones RL, Hawkins DS. An evaluation of [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography, bone scan, and bone marrow aspiration/biopsy as staging investigations in Ewing Sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(7):1113-1117. doi:10.1002/pbc.24406
  25. Ulaner GA, Magnan H, Healey JH, Weber WA, Meyers PA. Is methylene diphosphonate bone scan necessary for initial staging of Ewing sarcoma if 18F-FDG PET/CT is performed? *Am J Roentgenol*. 2014;202(4):859-867. doi:10.2214/AJR.13.11239
  26. Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M, Ruf J, Furth C, Stöver B, Hautzel H, Henze G AH. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol*.

- 2007.
27. Franzius C, Daldrup-Link HE, Sciuk J, et al. FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: Comparison with spiral CT. *Ann Oncol*. 2001;12(4):479-486. doi:10.1023/A:1011111322376
  28. Bailly C, Leforestier R, Champion L, et al. Prognostic value of FDG-PET indices for the assessment of histological response to neoadjuvant chemotherapy and outcome in pediatric patients with Ewing sarcoma and osteosarcoma. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183841. doi:10.1371/journal.pone.0183841
  29. (internet). Biopsie ostéomédullaire. [https://www.lhema.fr/wp-content/uploads/gestes\\_medicaux\\_biopsie\\_osteo-medullaire.pdf](https://www.lhema.fr/wp-content/uploads/gestes_medicaux_biopsie_osteo-medullaire.pdf).
  30. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18(17):3108-3114. doi:10.1200/JCO.2000.18.17.3108
  31. Bacci G, Longhi A, Ferrari S, Mercuri M, Versari M, Bertoni F. Prognostic factors in non-metastatic Ewing's sarcoma tumor of bone: An analysis of 579 patients treated at a single institution with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1998. *Acta Oncol (Madr)*. 2006;45(4):469-475. doi:10.1080/02841860500519760
  32. Rodríguez-Galindo C, Liu T, Krasin MJ, et al. Analysis of prognostic factors in ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital studies. *Cancer*. 2007;110(2):375-384. doi:10.1002/cncr.22821
  33. Cash T, McIlvaine E, Krailo MD, et al. Comparison of clinical features and outcomes in patients with extraskeletal versus skeletal localized Ewing sarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(10):1771-1779. doi:10.1002/pbc.26096

34. Karski EE, Mcilvaine E, Segal MR, et al. Identification of Discrete Prognostic Groups in Ewing Sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(1):47-53. doi:10.1002/pbc.25709
35. Ahrens S, Hoffmann C, Jabar S, et al. Evaluation of prognostic factors in a tumor volume-adapted treatment strategy for localized Ewing Sarcoma of bone: The CESS 86 experience. *Med Pediatr Oncol*. 1999;32(3):186-195. doi:10.1002/(SICI)1096-911X(199903)32:3<186::AID-MPO5>3.0.CO;2-D
36. De Ioris MA, Prete A, Cozza R, et al. Ewing Sarcoma of the Bone in Children under 6 Years of Age. *PLoS One*. 2013;8(1). doi:10.1371/journal.pone.0053223
37. Huh WW, Daw NC, Herzog CE, Munsell MF, McAleer MF, Lewis VO. Ewing sarcoma family of tumors in children younger than 10 years of age. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(4). doi:10.1002/pbc.26275
38. Ahmed SK, Randall RL, DuBois SG, et al. Identification of Patients With Localized Ewing Sarcoma at Higher Risk for Local Failure: A Report From the Children's Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99(5):1286-1294. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.08.020
39. Jawad MU, Cheung MC, Min ES, Schneiderbauer MM, Koniaris LG, Scully SP. Ewing sarcoma demonstrates racial disparities in incidence-related and sex-related differences in outcome: An analysis of 1631 cases from the SEER database, 1973-2005. *Cancer*. 2009;115(15):3526-3536. doi:10.1002/cncr.24388
40. Miser JS, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone : evaluation of combination ifosfamide and etoposide- a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2873-2876. doi:10.1200/JCO.2004.01.041
41. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW, Dunst J, Fröhlich B, Jabar S, Rube C, Winkelmann W, Wissing S, Zoubek A JH. Ewing's tumors with primary lung metastases: survival

- analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol.* 1998.
42. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: Results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3284-3291. doi:10.1200/JCO.2009.22.9864
  43. Schlegel M, Zeumer M, Prodinger PM, et al. Impact of Pathological Fractures on the Prognosis of Primary Malignant Bone Sarcoma in Children and Adults: A Single-Center Retrospective Study of 205 Patients. *Oncol.* 2018;94(6):354-362. doi:10.1159/000487142
  44. Roberts P, Burchill SA, Brownhill S, Cullinane CJ, Johnston C, Griffiths MJ, McMullan DJ, Bown NP, Morris SP LI. Ploidy and karyotype complexity are powerful prognostic indicators in the Ewing's sarcoma family of tumors: a study by the United Kingdom Cancer Cytogenetics and the Children's Cancer and Leukaemia Group. *Genes Chromosom Cancer.* 2008.
  45. Wunder JS, Paulian G, Huvos AG, Heller G, Meyers PA, Healey JH. The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing Sarcoma. *J Bone Jt Surg - Ser A.* 1998;80(7):1020-1033. doi:10.2106/00004623-199807000-00011
  46. Picci P, Böhling T, Bacci G, et al. Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol.* 1997;15(4):1553-1559. doi:10.1200/JCO.1997.15.4.1553
  47. Kuttesch JF, Wexler LH, Marcus RB, et al. Second malignancies after Ewing's sarcoma: Radiation dose-dependency of secondary sarcomas. *J Clin Oncol.* 1996;14(10):2818-2825. doi:10.1200/JCO.1996.14.10.2818
  48. Haeusler J, Ranft A, Boelling T, et al. The value of local treatment in patients with

- primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). *Cancer*. 2010;116(2):443-450. doi:10.1002/cncr.24740
49. Burdach S, Thiel U, Schöniger M, et al. Total body MRI-governed involved compartment irradiation combined with high-dose chemotherapy and stem cell rescue improves long-term survival in Ewing tumor patients with multiple primary bone metastases. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(3):483-489. doi:10.1038/bmt.2009.184
50. Paulino AC, Mai WY, Teh BS. Radiotherapy in metastatic ewing sarcoma. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2013;36(3):283-286. doi:10.1097/COC.0b013e3182467ede
51. Casey DL, Wexler LH, Meyers PA, Magnan H, Chou AJ, Wolden SL. Radiation for bone metastases in Ewing sarcoma and rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(3):445-449. doi:10.1002/pbc.25294
52. [https://www.memoireonline.com/07/12/6070/m\\_Systeme-de-double-calcul-dosimetrique4.html](https://www.memoireonline.com/07/12/6070/m_Systeme-de-double-calcul-dosimetrique4.html). Phénomène d'annihilation (internet).
53. Comtat C. Cours INSTN 2018 D.E.S Médecine Nucléaire; Instrumentation Tomographie par émission de positons.
54. Trébossen R. Recent innovations in the detection systems of Positron Emission Tomography. *Med Nucl*. 2007;31(4 SPEC. ISS.):126-131. doi:10.1016/j.mednuc.2007.03.002
55. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science (80- )*. 1956;123(3191):309-314. doi:10.1126/science.123.3191.309
56. Internet. Fludeoxyglucose (18F). [http://199.116.233.101/index.php/Fludeoxyglucose\\_\(18F\)](http://199.116.233.101/index.php/Fludeoxyglucose_(18F)).
57. Huang SC. Anatomy of SUV. *Nucl Med Biol*. 2000;27(7):643-646. doi:10.1016/S0969-8051(00)00155-4
58. Buvat I. Cours INSTN 2014, Index classiques de quantification en routine clinique

- TEP, Imagerie Moléculaire In Vivo (IMIV),. [www.guillmet.org](http://www.guillmet.org).
59. Buvat I. Cours INSTN Innovations technologiques en médecine nucléaire.  
[www.guillmet.org](http://www.guillmet.org).
  60. Société française de Radiologie Société Française de Médecine Nucléaire sous l'égide de la Haute Autorité de Santé et de l'Autorité de sûreté nucléaire E. *Guide Du Bon Usage Des Examens d'imagerie Médicale.*; 2013.
  61. Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8828-8834. doi:10.1200/JCO.2005.01.7079
  62. Hwang JP, Lim I, Kong C-B, et al. Prognostic Value of SUVmax Measured by Pretreatment Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Patients with Ewing Sarcoma. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153281. doi:10.1371/journal.pone.0153281
  63. Jamet B, Carlier T, Champion L, et al. Initial FDG-PET/CT predicts survival in adults ewing sarcoma family of tumors. *Oncotarget.* 2017;8(44):77050-77060. doi:10.18632/oncotarget.20335
  64. Salem U, Amini B, Chuang HH, et al. 18 F-FDG PET/CT as an indicator of survival in Ewing sarcoma of bone. *J Cancer.* 2017;8(15):2892-2898. doi:10.7150/jca.20077
  65. Raciborska A, Bilska K, Drabko K, et al. Response to chemotherapy estimates by FDG PET is an important prognostic factor in patients with Ewing sarcoma. *Clin Transl Oncol.* 2016;18(2):189-195. doi:10.1007/s12094-015-1351-6
  66. Palmerini E, Colangeli M, Nanni C, et al. The role of FDG PET/CT in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for localized bone sarcomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(2):215-223. doi:10.1007/s00259-016-3509-z
  67. Albano D, Dondi F, Schumacher RF, et al. Clinical and Prognostic Role of 18F-FDG

- PET/CT in Pediatric Ewing Sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(2):e79-e86.  
doi:10.1097/MPH.0000000000001518
68. Kopp LM, Hu C, Rozo B, et al. Utility of bone marrow aspiration and biopsy in initial staging of Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(1):12-15.  
doi:10.1002/pbc.25212
69. Kasalak Ö, Glaudemans AWJM, Overbosch J, Jutte PC, Kwee TC. Can FDG-PET/CT replace blind bone marrow biopsy of the posterior iliac crest in Ewing sarcoma? *Skeletal Radiol*. 2018;47(3):363-367. doi:10.1007/s00256-017-2807-2
70. Inagaki C, Shimoi T, Sumiyoshi Okuma H, et al. Bone marrow examination in patients with Ewing sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor without metastasis based on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Med Oncol*. 2019;36(7):58. doi:10.1007/s12032-019-1279-8
71. Visvikis D, Hatt M, Tixier F, Rest CC Le. The age of reason for FDG PET image-derived indices. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(11):1670-1672.  
doi:10.1007/s00259-012-2239-0
72. Cazaentre T, Morschhauser F, Vermandel M, et al. Pre-therapy 18F-FDG PET quantitative parameters help in predicting the response to radioimmunotherapy in non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(3):494-504.  
doi:10.1007/s00259-009-1275-x
73. Hatt M, Visvikis D, Pradier O, Rest CC Le. Baseline 18F-FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(9):1595-1606. doi:10.1007/s00259-011-1834-9
74. Ulaner GA, Eaton A, Morris PG, et al. Prognostic value of quantitative fluorodeoxyglucose measurements in newly diagnosed metastatic breast cancer. *Cancer Med*. 2013;2(5):725-733. doi:10.1002/cam4.119

75. Im HJ, Pak K, Cheon GJ, et al. Prognostic value of volumetric parameters of 18F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2):241-251. doi:10.1007/s00259-014-2903-7
76. Gaston LL, Di Bella C, Slavin J, Hicks RJ, Choong PFM. 18F-FDG PET response to neoadjuvant chemotherapy for Ewing sarcoma and osteosarcoma are different. *Skeletal Radiol*. 2011;40(8):1007-1015. doi:10.1007/s00256-011-1096-4
77. Carlier T, Bailly C. State-of-the-art and recent advances in quantification for therapeutic follow-up in oncology using PET. *Front Med*. 2015;2(MAR):18. doi:10.3389/fmed.2015.00018
78. Bain BJ. Bone marrow biopsy morbidity: Review of 2003. *J Clin Pathol*. 2005;58(4):406-408. doi:10.1136/jcp.2004.022178
79. Geets X, Lee JA, Bol A, Lonneux M, Grégoire V. A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: Methodology and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(9):1427-1438. doi:10.1007/s00259-006-0363-4
80. Wanet M, Lee JA, Weynand B, et al. Gradient-based delineation of the primary GTV on FDG-PET in non-small cell lung cancer: A comparison with threshold-based approaches, CT and surgical specimens. *Radiother Oncol*. 2011;98(1):117-125. doi:10.1016/j.radonc.2010.10.006
81. Son SH, Lee SW, Jeong SY, et al. Whole-body metabolic tumor volume, as determined by 18F-FDG PET/CT, as a prognostic factor of outcome for patients with breast cancer who have distant metastasis. *Am J Roentgenol*. 2015;205(4):878-885. doi:10.2214/AJR.14.13906
82. Jiménez-Ballvé A, García García-Esquinas M, Salsidua-Arroyo O, et al. Papel pronóstico del volumen metabólico tumoral y de la glucólisis tumoral total en los estudios 18F-FDG PET/TC de estadificación del cáncer localmente avanzado de

mama. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2016;35(6):365-372.

doi:10.1016/j.remnm.2016.01.007

83. Pellegrino S, Fonti R, Mazziotti E, et al. Total metabolic tumor volume by 18F-FDG PET/CT for the prediction of outcome in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Nucl Med.* 2019;33(12):937-944. doi:10.1007/s12149-019-01407-z



**AUTEUR : Nom : FERRAN**

**Prénom : Alexandra**

**Date de soutenance : Jeudi 17 septembre 2020**

**Titre de la thèse : Évaluation de l'impact pronostique de la TEP au 18 FDG dans le bilan initial des sarcomes d'Ewing osseux en pédiatrie.**

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement : DES de médecine nucléaire**

**Mots-clés : TEP, FDG, oncologie, sarcome d'Ewing, volume métabolique**

**Résumé :**

**Contexte :**

La TEP au 18 FDG tient une place importante dans le bilan d'extension du sarcome d'Ewing. Plusieurs études montrent un rôle potentiel de différents paramètres de la TEP présentant un impact pronostique, mais les résultats divergent. Le but de ce travail est de déterminer les valeurs pronostiques des différents SUV, du volume métabolique (MTV), de la glycolyse totale de la lésion primitive (TLG), et des différents types de fixations oséo-médullaires sur la TEP initiale, dans un groupe homogène de patients pédiatriques et jeunes adultes atteints de sarcomes d'Ewing osseux.

**Méthode :**

41 patients pris en charge pour un sarcome d'Ewing osseux et ayant eu une TEP au 18-FDG pré-thérapeutique au Centre Oscar Lambret ont été inclus. Pour chaque examen, les SUVmax, SUVpeak, SUVmean, MTV, TLG des tumeurs primitives ont été mesurés et les types de fixations médullaires ont été colligés et classés en 3 catégories. L'évaluation de la survie sans progression s'est faite à l'aide du calcul de Hazard-Ratios (HR) par une modélisation de Cox avec ajustement sur les facteurs pronostiques connus les plus pertinents.

**Résultats :**

En analyse univariée, une association significative est retrouvée entre les variables MTV et TLG et le risque d'événements (progression/récidive/décès), avec des HR estimés respectivement à 1,27 (p=0,02) et à 1,04 (p=0,008). Cette association reste significative en analyse multivariée ajustée sur l'âge pour le MTV mais ne le reste pas pour le TLG. En considérant le TLG et le MTV en catégories de quartiles, les derniers quartiles du TLG et du MTV apparaissent associés à un risque augmenté d'événements par rapport au premier quartile.

Les différents SUV (SUVmax, SUVpeak, SUVmean) et les types de fixation médullaires n'ont pas d'impact pronostique significatif dans notre étude, cependant, l'aspect d'hypermétabolisme focal ostéo-médullaire (spot médullaire) était toujours associé à la présence de métastases osseuses et/ou ostéo-médullaire.

**Conclusion :**

Dans cette étude, le MTV et le TLG de la lésion primitive au bilan initial sont des facteurs pronostiques de survie sans progression chez les patients pédiatriques atteints de sarcome d'Ewing osseux.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr D. Huglo**

**Assesseurs : Pr F. Semah, Pr X. Leroy, Dr C. Lervat**

**Directrice de thèse : Dr A. Olivier**