CR du groupe Fracture – Réunion SFCE 16 novembre 2011

Secrétaire : Y Réguerre, D Orbach

Présents : S De Napoli ; P Piolat ; S Dumoucel ; A Corby ; A Christin ; V Minard ; C Leterminaux ; N Kalfa ; S Irtan ; E Habonimana ; C Patte ; F Hameury ; L Brugière ; JL Stephan ; MP Castex ; C Verité ; A Jourdain ; S Sarnacki ; A Coulomb ; O Oberlin ; P Philippe Chomette ; E Thebaud ; D Orbach ; Y Reguerre ; A Deville ; P Blouin ; AM Cardine ; Xavier Murraciole ; N André ; D Plantaz ; D Zachar ; P Marec Berard ; C Hoyoux ; M Fabre ; B Tiléa ; A Malrci ; A Ciard ; B Bachy ; F Lavrand ; H Martelli ; F Elbaz

1. Le point sur les esthésioneuroblastomes

a. Expérience de l'IGR (O Oberlin, IGR)

Travail rétrospectif réalisé par le Dr Maria Elkababri sur les patients traités à l'IGR entre 1982 et 2002.
11 pts ont été pris en charge sur ces 20 ans à l'IGR.
L'incidence française est estimée à 2 patients par an.

Mode de révélation :

- obstruction nasale 7 pts
- rhinite 4 pts
- épistaxis 5 pts
- céphalées 3 pts
- diplopie et troubles visuels 2 pts
- exophtalmie 1 pt
- douleurs faciales 1 pts
- Polype narinaire 2 pts

Données démographiques :

8 filles, 3 garçons
Médiane 14 ans (10 mois – 18 ans). Dans la littérature il s'agit surtout de cas pédiatriques avec un âge médian aux alentours de 15 ans.

Diagnostic :

Le diagnostic repose sur l'examen histopathologique et la localisation radiologique de la tumeur.
Critères Kadish pour la stadification

- Stade A : limitée cavités nasales : 0 pt
- Stade B : atteinte sinus : 5 pts
- Stade C : s'étend au delà des sinus : 6 pts

Il s'agit donc de tumeurs très étendues. 1 pts N+, M0 pour tous.

Traitements :

- **Chimiothérapie :**

Les chimiothérapies administrées sont variées. Dix patients ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante de type neuroblastomes (CadO (5), CO/OAd (1), CADO/VP16-Carbo (1), CADO/VP16-Cisplat (1), CIVADIC/VIP (1), VAC (1).
Il s'agit d'une tumeur chimiosensible avec sur cette série : 4 RC, 3 RP et 3 MS.

- **Traitement local :**
  - **Chirurgie :**
    Un enfant a eu une chirurgie première.
    Tous les enfants on eu une chirurgie sauf 1 en RC par CT seule.
    La résection a été macroscopiquement complète chez 7/10 pts.
  - **Radiothérapie :**
    10 patients ont été irradiés avec une dose médiane de 55 Gy [50-65 Gy]
    Un enfant de 10 mois a été traité par chimiothérapie pendant 1 an sans RT.
- Traitement total reçu :

9 enfants ont été traités par chimiothérapie chirurgie et irradiation, 1 n'a pas eu de chirurgie et un n'a pas eu de chimiothérapie (chirurgie première puis irradiation locale).

Evolution :

Suivi médian : 8,8 ans
1 seul enfant a rechuté localement et à distance à 9 mois et est décédé.
OS 91% [62%-98] ; idem EFS

Conclusion :

Il s'agit d'une tumeur chimiosensible pour laquelle la proposition d'un traitement associant une chimiothérapie (de type neuroblastome ; 4 cures par ex.) suivi d'une chirurgie (en double équipe ORL et neurochirurgie si nécessaire) puis d'une irradiation locale semble raisonnable.

A noter que ces chirurgies sont semble t-il pas trop douloureuses.

Discussion :

Question : jusqu'où irradier les tumeurs localement ? Irradiation locale + marges. Quid des adénopathies cervicales ?
Il semble assez logique de proposer une analyse du LCR au diagnostic en raison du risque d'atteinte neuroméningée par envahissement de la base du crâne.

b. <u>Revue de la littérature</u> (E Thebaud, Nantes)

- Stade : classification de Kadish *(Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma : a clinical analysis of 17 cases. Cancer 1976;37(3):1571-6.)*
  - Groupe A lésion limitée à la cavité nasale
  - Groupe B lésion avec extension dans les sinus de la face
  - Groupe C lésion envahissant au delà de la cavité nasale et les sinus (lame criblée, base du crâne, orbite, intracrânienne)

    - Puis groupe D décrit par Morita, tumeurs avec métastases ganglionnaires et viscérales *[Morita A and al. esthesioneuroblastoma;: prognosis and management. Neurosurgery. 1993;32:706-15].*
- Stadification TNM [Dulguerov et Calcaterra] : moins utilisée
- Grading histologique [Hyams 1988] : de bien différencié à indifférencié, 4 grades pronostiques retrouvés dans plusieurs études. Les grades les plus élevés seraient plus chimiosensibles. Mais cette classification serait difficile à reproduire entre pathologistes ou intra-observateur. Le grade IV est parfois confondu avec un RMS ou une PNET. Le grading histologique semble plus élevé en pédiatrie. Il ne tient pas compte du Ki 67. Le pronostic de celui-ci est controversé.

Données épidémiologiques :

- Les esthésioneuroblastomes représentent 3 à 6% des cancers ORL chez l'adulte. Les cas reportés pédiatriques sont nombreux mais il existe peu de séries, notamment spécifiquement pédiatriques.
- [Wormald *rhinology* 2011] : rapporte 4 cas ectopiques dont 2 cas pédiatriques.
- Incidence selon l'âge
    - [De Gabory 2010] : 1 pics chez les jeunes et 1 second vers 40 ans
    - [Jethanamest 2007] : 300 pts, pas de pic pédiatrique. Fréquence maximale entre 45 et 65 ans.

Particularités pédiatriques :

- On retrouve les mêmes difficultés diagnostiques que chez l'adulte avec des symptômes aspécifiques, les mêmes critères histologiques et immunohistochimiques. La biologie moléculaire semble intéressante dans le bilan étiologique pour éliminer les autres diagnostics principalement.
- L'agressivité de la maladie semble plus marquée en pédiatrie
- *Nguyen 1996 -international journal of pediatric otorhynolaryngology*
  Rapporte sur 2 cas l'intérêt de la chimiothérapie et de l'intensification thérapeutique sur un cas présentant une récidive ganglionnaire cervicale.
- *Kumar 2002 Journal of pediatric hematology/oncology*
  Rapporte 5 cas et fait une revue de la littérature.
  Un patient présente des métastases ganglionnaires et 1 des métastases systémiques (foie, os).
  Après chimiothérapie néo-adjuvante : 3 RC et 2 RP.
  2/3 des patients classés Kadish C. La chimiothérapie proposée est une association VAC-adria et IE et VP-cisplatine.
- *Eich 2005 Strahlenther Onkol (Esthesioneuroblasoma in childhood and adolescence: beter prognostic with multimodal treatment)*
  Il compare le pronostic avec ou sans chimiothérapie : EFS 65 % avec chimio versus 20 % sans chimiothérapie pour les patients stade Kadish C.
- Le rationnel de prise en charge chez l'adulte repose sur la prise en charge des carcinomes endocrine de haut grade ORL et des carcinomes à petites cellules pulmonaires. Il existe de nombreuses séries, difficilement comparables avec des séquences de traitements différentes. La plupart du temps il s'agit de traitement combinés radiothérapie et chirurgie et les résultats montrent un taux de récidives locales de 25 à 50 %. La radiothérapie est parfois proposée en préopératoire *[Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006 Loy*] mais cela est controversé…
  Actuellement il n'y a pas de consensus :

-sur le rôle de la chimiothérapie mais cette tumeur est décrite comme pouvant être chimiosensible,
-sur le schéma de chimiothérapie de référence (place du VP16-cisplatine)

- Délai de prise en charge variables de 6 -18 mois, notion de récidive tardive parfois > 10 ans.

Une publication rapporte l'intérêt de la RT prophylactique sur les aires cervicale si N+ [Demiroz 2011]. Série de 26 patients adultes avec moins de rechute dans le groupe irradié.

[Platek 2011] : publication d'une revue de la littérature sur la chimiothérapie dans cette maladie.

[Kim 2004, *Cancer*] Essai sur 11 patients adultes de 4 cycles de VIP. 9 réponses partielles (2 RC et 7 RP) et 2 maladies stables.

[Kiyota 2008, *Cancer*] Essai de Taxotère CPT 11 sur 12 patients. 3 réponses partielles, 5 récidives post chimiothérapie et radiothérapie. Survie globale : 83% à 1 an et 53% à 2 ans.

Conclusions sur les esthésioneuroblastomes :

- Le stade local de la maladie et le stade histologique sont pronostics
- Bilan initial : IRM systématique +/- scanner pour l'envahissement osseux, +/- place de la TEP
- Beaucoup de questions restent en suspend :
    - Place de la chimiothérapie de réduction tumorale
    - Rôle de la chimiothérapie / risque de récidive régionale et métastatiques ?
    - Traitement local maximaliste ?
    - Quelle technique de chirurgie ? Résection crânio-faciale versus approche endoscopique
    - Quelle technique de radiothérapie ?
    - Irradiation cervicale systématique ?

Proposition : sur l'ensemble des données disponibles il semble raisonnable de proposer un schéma de traitement comportant 2 cures de chimiothérapie de type NB, une évaluation, 2 cures supplémentaires, évaluation, chirurgie puis RT focale.

Revoir si besoin l'intérêt d'une RT cervicale systématique selon la littérature.

On propose de faire circuler des recommandations (E Thebaud).

2. Cas cliniques :

a. 2 Cas de mésothéliomes traités par CHIP (P Philippe Chomette, R Debré)

Premier cas :

- Garçon 15 ans, mésothéliome épithélioide
- Chimiothérapie initiale : CDDP Alimta puis Gemzar-CDDP, réfractaire avec ascite majeure et essoufflement, trouble du transit, marche difficile, dénutrition importante.
- Décision de CHIP en 2 temps (Mitomycine et CDDP) : ablation des masses, du colon gauche avec péritonéctomie, amélioration de l'EG, de l'ascite et de l'asthénie avec décision d'une seconde CHIP 1 an ½ après avec exérèse des zones résiduelles puis de la rate, complément d'omentectomie, exérèses diaphragme droit et cholécystectomie + CHIP (Mitomycine CDDP). Reprise tardive du transit, fistule spontanément tarie.
- RC à 2 ans, asymptomatique.

Deuxième cas :

- Fille, 7 ans, douleurs abdominales en mars 2011 sans fièvre, ni vomissement, masse de 10 cm en rétrovésicale, chirurgie première en mars 2011 (abcès appendiculaire ?). Découverte d'une masse hémorragique, origine indéterminée, masse au Douglas de 8 cm.
- Histo : mésothéliome d'aspect papillaire bien différencié,
- Chimiothérapie : 4 cures d'Alimta CDDP avec MS mais meilleur état général.
- Discussion : chirurgie seule ou chirurgie + CHIP. Discussion par rapport à un éventuel sacrifice des OGI. Décision de réaliser une CHIP avec mise en place de JJ avant, et, en raison de son poids (16 kg) adaptation des posologies des chimiothérapies intra péritonéales.
- Chirurgie: exérèse de la tumeur pelvienne (tumeur friable), impression de R1 soit CCR0 puis CHIP avec mitomycine et CDDP.
- Histo : mésothéliome diffus avec tumeur vivace. Pas de nécrose. Ganglions lymphatiques mésentériques négatifs.
- Suite : syndrome comportemental modéré, IU à E Faecalis. A 4 mois, va bien. A l'échographie, existence d'un feutrage en rétro-vésical difficile à interpréter et ne fixant pas le PET.

N André : 14 cas pédiatriques recensés en France dont que 2 dans registre. Une majorité de mésothéliome épithélioïde. Pas de FdR connus. Moins agressifs que chez l'adulte.

b. **Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy** MNTI (A Deville, Nice)

Bébé de 3 mois, tuméfaction maxillaire supérieur, bleutée.
Imagerie : lésion lytique avec déplacement dentaire, 1.5 cm x 2.
Cathécholamines urinaires négatives.
Biopsie large : double composante cellulaire avec de grandes cellules polygonales avec présence d'un pigment mélanique. Cellules exprimant la BSE, la synaptophysine mais négatives pour la PS100, la desmine et la myogénine. Diagnostic de MNTI.
Exérèse secondaire complète le 17/1/2008.
Revue de la littérature :
MNTI [Kim Y 1996] : tumeur de la gencive, noirâtre, bleutée, anciennement « progonome mélanotique »

[Tan O ou Kruse-Lösler][Mosby 1992], [Hoshino 1994 J Neuro Surg], [Wayne T Schaia 2002], Woessmann 2003 MPO], [B Kruse-Lösler 2006], [Neven 2008], [Manojlovic 2011].
La chimiothérapie utilisée est de type neuroblastome.
447 cas de cette tumeur sont publiés.
Il s'agit d'une tumeur de la 1ier année de vie, localisée à la face, parfois au crâne ou à l'épididyme. Mais 68% des localisations intéressent la tête et le cou. Quelques localisations intracrâniennes [S Kaya 2000] sont rapportées.
La localisation maxillaire est la plus fréquente (69%) et entraine une destruction osseuse et des déplacements dentaires. On décrit 20% de récidives et 7% de métastases. Les récidives sont rapides (2- 4 mois).
Histologie : il s'agit d'une tumeur biphasique avec de petites et grosses cellules à pigment mélanique.
Quelques CT utilisées en cas de récidive : VECI (VCR, ifo, carbo, VP 16), CadO et VP Carbo. Quelques cas de RT. Etre agressif dans les localisations cérébrales (tendance à la dissémination intracérébrale).

But de la chirurgie : être microscopiquement complet en première intention, même en cas de récidive. On propose une chirurgie première en raison de l'âge bas des enfants.

Une pédiatre de Lille (sous couvert de P Leblond) va faire sa thèse de médecine sur les cas pédiatriques français.

3. **Tumeur abdominale sécrétante métastatique** (A Jourdain, Tours)

Fille de 9 ans
Mars 2011 : anorexie, masse abdominale avec métastases hépatiques, adénopathies et métastases pulmonaires. Augmentation des AFP.
Biopsie : tumeur pancréatique de type pancréatoblastome ou carcinome à cellules acineuses. 2 Plado (RP locale et MS pulmonaires) puis 2 ICE (MS), 4 Plado (RP abdo mais MP pulmonaire).
Proposition de Gemox : en cours.

4. Discussion sur le **fonctionnement du groupe tumeur Fracture** (Y Réguerre Anger, D Orbach, Paris)

- **Ouverture de la base de données en 2012 (accord de la CNIL).**

Discussion : Attention à ne pas faire doublon avec les bases sarcomes, attention à ne pas faire redondance avec les autres groupes notamment par ex, chondrosarcome et tumeurs osseuses de la SFCE. Voir si possibilité de regarder les données via internet (trop tôt car pas de financement). Réfléchir à une collecte des cas par les bases RCPPI en sus du Registre. But : outil pratique pour le clinicien via le pédiatre référent de la tumeur.

- **Réflexions en cours sur les modalités de "validation" de ces recommandations**

- 2 Niveaux :
  - Recommandations simples (2-3 pages) = uniformisation thérapeutique et grandes règles de soins [Ex: chondrosarcome, carcinome muco-épidermoide des glandes salivaire, sialoblastome, …]. Validation par membres du groupe Fracture ?
  - Recommandations plus détaillées (> 10 pages) [Ex: UCNT, CS, …]. Validation par différents groupes, label SFCE.

5. Recommandations thérapeutiques :

a. **Recommandation UCNT** (D Orbach, Paris) : avec les techniques d'IMRT actuelles le boost de 9 Gy sur la tumeur résiduelle ne modifie pas la toxicité à long terme d'après X Muraciole. Surseoir alors à la CT concomitante en cas de VGPR. Utiliser systématiquement le PET lors de l'évaluation au diagnostic et en cours de chimiothérapie.

b. **TMFI (A Marie Cardine)** : 10 noms de maladie différents pour la même entité, à enregistrer dans la base EpSSG si localisé.

   Traitements non définis : médicamenteux pendant 3 à 6 mois puis chirurgie majeure mais quelle marge ?
   Dans la littérature les traitements varient en fonction de la localisation tumorale.
   Divers traitements médicamenteux sont proposés : AINS, AIS, CT (MTX, EDX, vinorelbine).
   Place du Crizotinib dans les formes avec ALK ?
   Une consultation systématique immunologie pour rechercher un déficit immunitaire peut être proposée.

c. **Chondrosarcomes** (A Marie cardine) : à discuter après collaboration/échange avec le groupe tumeurs osseuses de la SFCE

d.

e. **Corticossurénalome :** absence excusée de Pierre Leblond. Discussion remise à une prochaine réunion.

<u>Prochains sujets éventuellemement</u> : Carcinome de l'enfant (étude épidémiologique des pts de l'IGR), quelles stratégies thérapeutiques dans les DRSCT (N André), tumeurs OPH rares (OPH Curie), tumeurs cutanées (XP, carcinome SP, basocellulaire C Robert/S Fraitag/C Bodemer/S Hadj Rabia (dermato-généticien)).