

Mise au point

Facteurs pronostiques et prise en charge des tumeurs rares

Prognostic factors and management of rare cancers

Y. Belkacémi^{a,*}, A. Zouhair^b, M. Ozsahin^b, D. Azria^c, R.-O. Mirimanoff^b,
pour le réseau des cancers rares (Rare Cancer Network)

^a *Départements d'oncologie-radiothérapie et de sénologie, CLCC Oscar-Lambret
et faculté de médecine, université de Lille-II, 3, rue Frédéric-Combemale, 59020 Lille, France*

^b *Service de radio-oncologie, centre hospitalier universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse*

^c *Département d'oncologie-radiothérapie et Inserm EMI 0227, CRLC Val-d'Aurelle-Paul-Lamarque, Montpellier, France*

Disponible sur internet le 06 septembre 2006

Résumé

La prise en charge des tumeurs rares est souvent controversée. Le rôle des traitements adjuvants (radiothérapie et/ou chimiothérapie) est incertain. Généralement, le nombre limité de patients inclus dans les études ne permet pas une analyse statistique consistante. De ce fait, il n'est généralement pas possible de déterminer ni les facteurs pronostiques de la maladie ni l'impact des traitements locorégionaux et systémiques adjuvants sur le contrôle local et la survie à long terme. Le réseau des tumeurs rares (Rare Cancer Network¹) regroupe plus de 70 institutions de 21 pays. Il a été créé en 1993 avec comme objectif l'initiation de larges études rétrospectives à partir d'un recueil de données multicentriques. L'analyse de larges séries de tumeurs rares doit permettre ainsi une meilleure évaluation des facteurs pronostiques et de la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Jusqu'à présent, 32 projets ont été mis en place. Dans cet article consacré aux tumeurs rares étudiées dans notre groupe, nous rapportons les données les plus importantes ayant un impact potentiel sur les pratiques et dont plusieurs étaient méconnues avant d'être étudiées au sein de notre réseau.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The management of rare cancers is controversial. The role of adjuvant therapies, such as chemotherapy and radiation therapy remains unclear. The limited number of patients included in the studies cannot generally allow any consistent statistical analysis to determine either prognostic factors or the impact of surgery and adjuvant therapies on local control and long-term survival. The Rare Cancer Network¹ is a multi-institutional cooperative group created in 1993 to initiate large retrospective studies on rare cancers with the aim of improving our knowledge in terms of management, outcome, and prognostic factors of such tumors. The network gathers more than 70 institutions from 21 countries. So far, 32 projects have been carried out. In this report we will discuss the most significant data provided by our group in several investigated diseases.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Tumeurs rares ; Radiothérapie ; Chimiothérapie

Keywords : Rare Cancer; Radiation therapy; Chemotherapy

1. Introduction

La prise en charge des tumeurs rares est fondée sur des données acquises à partir de séries limitées, voire anecdotiques rapportées dans la littérature. De plus, étant donné la rareté

de ces cancers, les anatomopathologistes ne sont généralement pas tous formés pour distinguer toutes les nuances dont dépend souvent la décision finale. Ainsi, le doute commence dès le diagnostic avec une incertitude histologique, nécessitant une relecture (voire un avis d'expert) pour rassembler les éléments nécessaires au diagnostic avant d'instaurer un traitement.

Sur le plan thérapeutique, l'inexistence de facteurs pronostiques et de stratégie reconnue dans la littérature ne permet pas toujours une décision thérapeutique fondée sur des séries larges

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : y-belkacemi@o-lambret.fr (Y. Belkacémi).

¹ www.rarecancer.net.

indiscutables, notamment en termes de traitements néoadjuvants ou adjuvants. Ainsi, dans de nombreuses situations, la chirurgie reste la base de la prise en charge diagnostique et thérapeutique et la place des traitements complémentaires est souvent discutée, voire remise en cause par la méconnaissance du devenir à long terme des tumeurs opérées.

Le réseau des tumeurs rares (Rare Cancer Network¹) a été créé en 1993. L'objectif est l'initiation de larges études rétrospectives à partir d'un recueil de données multicentrique. L'analyse de ces larges séries a permis dans divers cancers rares une meilleure définition des facteurs pronostiques et de la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Dans cet article, nous discutons une sélection de plusieurs études où la collaboration multicentrique de notre réseau a permis d'améliorer nos connaissances et d'apporter des réponses pratiques en termes de prise en charge de certains cancers étudiés auparavant uniquement dans des séries limitées. Jusqu'à présent, notre réseau a permis l'étude de 32 types de cancers rares, comprenant des cancers intrinsèquement rares et des présentations rares de cancers fréquents. Typiquement, ces derniers sont représentés par le groupe des lymphomes d'organes.

2. Lymphomes d'organes

Les lymphomes malins non hodgkiniens développés dans divers organes représentent l'une des entités qui a été la plus étudiée dans notre réseau. Nous présentons dans cette partie les facteurs pronostiques et la place des différentes thérapeutiques dans les lymphomes malins non hodgkiniens orbitaires, testiculaires, mammaires et épiduraux.

2.1. Lymphomes malins non hodgkiniens orbitaires [11]

Les lymphomes malins non hodgkiniens primaires de l'orbite représentent 1 % des lymphomes malins non hodgkiniens et 4 % de tous les lymphomes malins non hodgkiniens extraganglionnaires. Comme dans la plupart des lymphomes malins non hodgkiniens d'organes, aucun essai prospectif n'a été conduit jusqu'à présent. Les données disponibles sont donc issues de séries rétrospectives avec un faible nombre de patients, ce qui rend les analyses statistiques aléatoires. Par le réseau de collaboration du « Rare Cancer Network », 90 patients présentant une tumeur de stade I ou II (classification de Ann-Arbor) ont été traités par irradiation entre 1980 et 1999. Les lymphomes ont été reclassés selon la Working Formulation en lymphome de bas, moyen et haut grades. La majorité des patients (87 %) était atteinte d'un lymphome de bas grade et de localisation conjonctivale (31 %). Un bilan a été obtenu chez la plupart des patients. Le traitement initial consistait en une chirurgie première chez 28 patients, soit par une excision partielle (« debulking », $n = 18$), soit par une excision complète (« tumorectomie » $n = 10$). Une chimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) a été administrée chez 11 patients [atteints d'un lymphome de haut grade ($n = 6$), de bas grade ($n = 4$) ou de grade intermédiaire ($n = 1$)]. L'irradiation a été délivrée à la

dose médiane de 34 Gy. Le volume comprenait l'ensemble de l'orbite chez la majorité des patients ($n = 70$) en utilisant diverses techniques. Les effets secondaires aigus de l'irradiation orbitaire étaient la conjonctivite et un érythème cutané de grade I. Les réactions tardives observées chez les patients traités par des doses d'irradiation de plus de 34 Gy étaient en majorité des cataractes ($n = 27$), une sécheresse oculaire ($n = 13$). Le taux de contrôle local après radiothérapie était de 97 %. Les taux de progression locorégionale, de rechute locale et de rechute à distance étaient respectivement de 2, 1 et 20 %. Les taux de survie globale et de survie sans maladie à cinq ans étaient respectivement de 78 et 65 %. L'analyse multifactorielle a révélé le jeune âge du patient et le type « bas grade » comme facteurs indépendants de pronostic favorable, aussi bien pour la survie globale que pour la survie sans récurrence. Le bilan complet préthérapeutique, l'atteinte conjonctivale et la réponse complète au traitement étaient des facteurs hautement significatifs survie sans récurrence et sans traitement pour rechute.

2.2. Lymphomes malins non hodgkiniens testiculaires [23]

Les lymphomes malins non hodgkiniens testiculaires représentent 1 % des lymphomes malins non hodgkiniens et 4 % de tous les lymphomes malins non hodgkiniens extraganglionnaires. Dans les hémopathies malignes, le testicule est qualifié de « sanctuaire ». C'est une localisation à haut risque de rechute locale en raison de la mauvaise diffusion des traitements par voie systémique. Le lymphome testiculaire survient en général chez des patients de plus de 50 ans. Le type histologique prédominant est le lymphome diffus à grandes cellules de haut grade. Le pronostic reste défavorable avec une durée médiane de survie comprise entre 12 et 24 mois. Notre étude a inclu 36 patients traités entre 1980 et 1999. Les lymphomes malins non hodgkiniens de stades I et II selon la classification d'Ann-Arbor étaient les plus fréquents (84 %). Après orchidectomie, une chimiothérapie de type CHOP a été administrée chez 81 % des patients. Une chimiothérapie intrathécale prophylactique a été prescrite chez 50 % des malades. La radiothérapie externe a été délivrée chez 61 % des malades à la dose médiane de 31 Gy. Les taux de survie globale et de survie sans récurrence à cinq ans étaient respectivement de 47 et 43 %. Les rechutes dans le système nerveux central (leptoméningées et intraparenchymateuses) étaient les plus fréquentes (8/14). En revanche, aucune récurrence n'a été observée dans les territoires irradiés. Les facteurs pronostiques favorables étaient les formes précoces et les associations thérapeutiques. Nos résultats suggèrent l'intérêt de rechercher un traitement prophylactique efficace au niveau cérébral, radiothérapie cérébro-méningée à faible dose ou chimiothérapie à base de méthotrexate, afin d'améliorer l'évolution de ce type de lymphome.

2.3. Lymphomes malins non hodgkiniens mammaires [12]

Les lymphomes malins non hodgkiniens du sein représentent moins de 0,5 % des lésions malignes du sein. Notre groupe

a étudié 84 malades traités entre 1970 et 2000 dans 21 institutions. Quarante-six patientes avaient un lymphome malin non hodgkinien de stade Ann-Arbor I, 33 de stade II et trois de stade III ou IV. Selon la Working Formulation, 51 étaient de haut grade, six de grade intermédiaire et 27 de bas grade. Vingt malades ont eu une mastectomie totale, 41 une chirurgie conservatrice et 23 une simple biopsie. Trente-quatre ont reçu une association thérapeutique, 24 une chimiothérapie postopératoire, 21 une radiothérapie adjuvante et cinq n'ont reçu aucun traitement adjuvant. La dose médiane de radiothérapie était de 40 Gy. Dix lymphomes malins non hodgkiniens ont récidivé localement et 46 à distance. Le taux de survie globale à cinq ans était de 51 % et celui de contrôle local de 87 %. Les facteurs pronostiques favorables indépendants étaient l'adjonction d'une radiothérapie à la chirurgie, les associations thérapeutiques, l'âge jeune de la patiente, le bas grade et le stade « précoce » de la maladie.

2.4. Lymphomes malins non hodgkiniens épiduraux [14]

Les lymphomes malins non hodgkiniens primaires épiduraux représentent entre 0,1 et 3 % des lymphomes malins non hodgkiniens et 10 % des tumeurs épidurales. Nous avons analysé dans notre réseau les données de 52 patients traités pour des lymphomes malins non hodgkiniens de stade I (48 patients) et II (quatre patients). Douze lymphomes malins non hodgkiniens étaient de bas grade, 28 de grade intermédiaire et 12 de haut grade. Quarante-huit patients ont eu une laminectomie à visée décompressive. Tous les patients ont reçu une radiothérapie postopératoire (de dose médiane 36 Gy) et 32 patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Six lymphomes malins non hodgkiniens ont progressé localement et 22 à distance. Le taux de survie globale à cinq ans était de 69 % et celui de contrôle local de 88 %. Les facteurs pronostiques favorables étaient la jeunesse du patient, une réponse neurologique complète, les associations thérapeutiques et la dose totale de radiothérapie délivrée.

3. Plasmocytomes solitaires [9,15]

Les plasmocytomes solitaires correspondent à une prolifération monoclonale des plasmocytes sans infiltration médullaire. On distingue deux entités dépendant du site de la lésion : le plasmocytome osseux lorsqu'il affecte l'os et le plasmocytome extrasquelettique lorsqu'il se localise au niveau des tissus mous. Devant la rareté de cette pathologie, les recommandations thérapeutiques sont fondées sur les études rétrospectives comportant un nombre limité de patients. Un seul essai randomisé a été conduit jusqu'à présent. Il a inclus 53 patients atteints d'un plasmocytome osseux et a comparé une radiothérapie de 40–50 Gy à une radiothérapie suivie d'une chimiothérapie de type melphalan–prednisone toutes les six semaines pendant trois ans. L'analyse des résultats de cette étude était en faveur de l'association thérapeutique en ce qui concerne la survie sans récurrence et la survie globale [1]. Les plasmocytomes solitaires sont des tumeurs radiosensibles avec un meilleur contrôle local

lorsque l'irradiation délivre des doses comprises entre 30 et 66 Gy. Cependant, la dose optimale à administrer reste controversée. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'effet de la dose de l'irradiation ainsi que les facteurs pronostiques qui conditionnent la survie, la progression de la maladie vers le myélome et le mode de la rechute locale. Une série de 258 patients atteints de plasmocytome solitaire confirmé histologiquement a été collectée dans le cadre du « Rare Cancer Network ». L'âge médian des patients était de 60 ans. Le diagnostic de plasmocytome osseux a été posé chez 206 patients ; 52 étaient extramédullaires. Le bilan initial était conforme aux recommandations internationales au moment du diagnostic. La plupart des patients ont reçu une irradiation exclusive ($n = 214$) à la dose médiane de 40 Gy (20–66 Gy). Pour faciliter la comparaison des différents fractionnements utilisés par différents centres, nous avons calculé les équivalents biologiques de la dose en appliquant la formule : BED (Biologically Equivalent Dose) = $nd \{1 + [d/(\alpha/\beta)]\}$ pour une dose par fraction de 2 Gy.

Les résultats de ce travail ont démontré que la progression en myélome était significativement associée aux plasmocytomes osseux. Les probabilités de contrôle local à cinq et dix ans étaient respectivement de 86 et 78 %. L'analyse n'a pas retrouvé d'effet de la dose au-delà de 30 Gy, même pour des lésions de grande taille (> 4 cm). En analyse multifactorielle, les deux facteurs favorables indépendants pour la survie étaient l'âge (≤ 60 ans) et la taille tumorale (< 4 cm). La jeunesse du patient, l'atteinte extramédullaire et la radiothérapie représentaient des facteurs favorables pour la survie sans récurrence. La localisation osseuse était un facteur péjoratif pour le développement du myélome.

4. Tumeurs mammaires rares

4.1. Carcinomes épidermoïdes du sein [22]

Les carcinomes épidermoïdes du sein sont des tumeurs très rares avec moins de 100 cas rapportés dans la littérature. L'histologie et l'origine de ce type de tumeurs sont souvent discutées, pour certains il s'agit d'une entité complètement distincte des carcinomes canauxaux alors que pour d'autres il s'agirait d'une prolifération d'origine mésoenchymateuse [20].

Nous avons analysé les données de 35 patientes traitées pour un carcinome épidermoïde du sein prouvé histologiquement dans 11 institutions. Chez 28 patientes (80 %), les lésions étaient étiquetées comme des formes pures. La taille tumorale médiane était de 30 mm (10–180 mm). Parmi les 32 patientes opérées, 21 ont reçu une irradiation locorégionale postopératoire (dose médiane : 50 Gy) et 11 une chirurgie seule. Une chimiothérapie par l'association de 5-fluoro-uracile et de cisplatine a été administrée dans cinq cas. Sept et six patientes ont respectivement développé une récurrence locorégionale et une diffusion métastatique. Parmi ces 13 patientes en évolution, 11 sont décédées de leur maladie après un délai médian de 188 mois. Les probabilités de survie sans récurrence et de survie globale à cinq ans étaient respectivement de 48 et 52 %. La probabilité de survie était meilleure dans le groupe

de patientes ayant eu l'association radiochirurgicale par rapport à la chirurgie seule, mais la différence n'était pas statistiquement significative (63 contre 45 %, $p = 0,48$). En conclusion de ce travail, il apparaît que ces tumeurs ont globalement un pronostic moins favorable que les adénocarcinomes même avec un traitement agressif. Après rechute, leur évolution peut être longue grâce à un traitement de rattrapage adapté.

4.2. Tumeurs phyllodes et sarcomes mammaires primitifs [4,6]

Les tumeurs phyllodes et les sarcomes sont des tumeurs primitives mammaires rares. Ainsi, l'approche thérapeutique n'est pas clairement établie dans la littérature. Les sarcomes mammaires sont aussi considérés comme des tumeurs de pronostic défavorable. Deux questions majeures ne sont pas encore résolues : l'identification des facteurs pronostiques et le type de traitement optimal. Nous avons collecté au sein de notre réseau les données de 443 et 103 patientes traitées respectivement pour tumeur phyllode ou sarcome entre 1971 et 2003.

4.2.1. Patientes atteintes de tumeurs phyllodes

L'âge médian des 443 patientes était de 40 ans (12–87 ans) et la taille tumorale médiane était de 30 mm (5–300 mm). Les lésions ont été classées de type bénin ($n = 284$; 64 %), borderline ($n = 80$; 18 %) et malin ($n = 79$; 15 %). La chirurgie a consisté en une large tumorectomie ($n = 377$; 85 %) ou une mastectomie totale ($n = 66$; 15 %). La radiothérapie a délivré une dose médiane de 50 Gy en 25 fractions dans 39 cas (9 %). La durée médiane de suivi était de 106 mois. L'analyse multifactorielle a déterminé six facteurs pronostiques favorables de contrôle local de la maladie :

- le type bénin ;
- l'absence de tumeur résiduelle après le traitement initial ;
- la mastectomie totale ;
- les berges saines ;
- l'absence d'atypie cellulaire ;
- et une stratégie thérapeutique incluant la radiothérapie.

Pour la survie sans récurrence, l'histologie bénigne, le nombre limité de mitoses, l'absence de résidu tumoral après le traitement initial étaient les facteurs favorables indépendants.

4.2.2. Patientes atteintes de sarcomes mammaires primitifs

L'âge médian des 103 patientes était de 55 ans (13–86 ans). La taille tumorale était comprise entre 8 et 22 mm (médiane : 44,5 mm). Dans 42 cas l'histologie était un angiosarcome.

La chirurgie conservatrice et la mastectomie totale ont été réalisées respectivement chez 34 et 69 patientes. Les berges tumorales étaient à distance dans 79 cas. Une radiothérapie de 50 Gy en 25 fractions a été délivrée chez 50 patientes. Après un suivi en médiane de 64 mois, 56 patientes ont développé une rechute locorégionale et 37 des métastases à distance (dont la majorité pulmonaires). Les probabilités de survie sans maladie et de survie globale à cinq ans étaient respectivement

de 44 et 55 %. L'analyse multifactorielle a montré que l'absence de contrôle de la maladie à la fin de traitement, le type histologique « angiosarcome » et la présence de pléomorphisme cellulaire étaient les trois facteurs péjoratifs indépendants de rechute locale. Pour la survie sans récurrence, les cinq facteurs indépendants de pronostic défavorable étaient : l'absence de contrôle de la maladie à la fin de traitement, le statut ménopausique, l'histologie de type angiosarcome, la nécrose tumorale et le haut grade.

En conclusion, dans cette large étude rétrospective du Rare Cancer Network sur les tumeurs phyllodes et sarcomes mammaires nous avons identifié de nombreux facteurs pronostiques indépendants de contrôle local et de survie. Outre les paramètres histologiques, nous avons également montré l'importance de l'obtention d'un contrôle local dès la prise en charge initiale ainsi que la place de la radiothérapie dans les tumeurs phyllodes borderline et malignes.

4.3. Carcinomes in situ du sein de la femme jeune [17]

La radiothérapie est devenue une arme thérapeutique incontournable dans le traitement conservateur des carcinomes in situ du sein. Le bénéfice en termes de contrôle local a été clairement démontré dans la littérature au travers de deux essais, l'un du NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-17 et un deuxième essai de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 108-53. Cependant, contrairement aux carcinomes invasifs, l'effet dose n'a jamais été démontré chez les patientes jeunes.

Nous avons analysé dans notre réseau les dossiers de 373 patientes traitées dans 18 institutions pour un carcinome in situ. Il s'agit de patientes de moins de 45 ans. Dans 57 cas (15 %), les patientes ont été traitées par chirurgie seule, 166 patientes ont reçu une radiothérapie complémentaire limitée au sein de dose médiane de 50 Gy et 150 patientes (40 %) ont eu une irradiation de la totalité du sein associée à un complément dans le lit de tumorectomie portant la dose totale à 60 Gy. Après un suivi en médiane de 72 mois, le taux de rechute dans la série était de 15 %. Le taux de survie actuarielle sans rechute locale à dix ans était de 46 % pour les patientes n'ayant pas reçu de radiothérapie, de 72 % pour les patientes qui ont reçu une irradiation sans complément dans le lit de tumorectomie et de 86 % pour les patientes ayant eu une irradiation suivie d'un complément dans le lit de tumorectomie ($p < 0,0001$). En analyse multifactorielle, la taille des berges et la dose d'irradiation étaient les deux paramètres indépendants influençant la survie sans rechute locale. Après réajustements, la réduction du risque était de 66 % pour une radiothérapie sans complément et de 85 % pour une radiothérapie associée à un complément avec différence statistiquement significative par rapport à l'absence de radiothérapie (respectivement $p = 0,005$ et $p < 0,0001$). En l'absence d'essai randomisé, la conclusion de cette étude suggère une radiothérapie avec complément dans le lit de tumorectomie jusqu'à une dose totale de 60 Gy pour les patientes de moins de 45 ans opérées d'un carcinome in situ.

5. Cancers digestifs

5.1. Adénocarcinomes du canal anal [5]

Le cancer du canal anal représente 5 % des tumeurs anorectales. On distingue plusieurs entités anatomopathologiques : les carcinomes épidermoïdes (85 % des cancers), les adénocarcinomes, les cloacogéniques ou basaloides, les mélanomes, les tumeurs carcinoïdes et les sarcomes. Toutes les formes anatomocliniques ont été développées dans une revue de la littérature par Ryan et al. [19,21].

L'adénocarcinome du canal anal est considéré comme une tumeur rare dont la fréquence se situe entre 5 et 19 % [2,3,8,10]. Le traitement est controversé. Pour certains, le traitement de référence reste l'amputation abdominopérinéale. Pour d'autres équipes, l'association chimioradiothérapie concomitante, « le gold standard » actuel des lésions évoluées de type épidermoïde, pourrait dans certaines indications se révéler comme une vraie option thérapeutique pour les adénocarcinomes.

Dans notre étude, nous avons évalué ces différentes modalités thérapeutiques dans une série de 82 patients traités entre 1977 et 1999. Nous avons identifié trois sous-groupes de patients traités par une association radiochirurgicale ($n = 45$), une combinaison chimioradiothérapique ($n = 31$) ou une amputation abdominopérinéale ($n = 6$). Le taux de rechute locale dans toute la population était de 31 %. La probabilité de rechute locale à cinq ans était de 35 % dans toute la population, 37 % avec l'association radiochirurgicale, 36 % avec la chimioradiothérapie et 20 % avec l'amputation abdominopérinéale ($p = 0,93$ et $0,78$). Dix-sept patients (20 %) ont développé des métastases à distance, dont neuf pulmonaires.

Les taux de survie sans récurrence et de survie globale à cinq ans étaient de 29 et 39 % dans la population générale. Ces valeurs étaient respectivement de 54 et 58 % avec chimioradiothérapie contre 24 et 29 % avec l'association radiochirurgicale et 22 et 21 % avec l'amputation abdominopérinéale ($p = 0,038$ pour la survie sans rechute et $0,027$ pour la survie globale). L'analyse multifactorielle a révélé quatre facteurs indépendants de pronostic favorable : les lésions de petit volume (T1–T2), l'absence d'envahissement ganglionnaire, le bas grade histologique et la chimioradiothérapie.

Jusque dans les années 1990, de nombreux auteurs ont suggéré l'amputation abdominopérinéale comme « le gold standard » de la prise en charge des adénocarcinomes du canal anal, malgré des taux de survie globale à cinq ans de moins de 40 % (17–40 %). Dans notre série, les taux de survie dans les deux groupes où la chirurgie a été retenue étaient aussi de moins de 30 %. Quand on ne considère que les lésions localement évoluées (> 5 cm), ce taux chutait à moins de 5 % [2,7].

Dans notre série, les taux de survies sans maladie et globale à cinq ans étaient respectivement de 57 et 54 % pour les tumeurs de moins de 4 cm contre 23 et 17 % pour les tumeurs de 4 cm ou plus. Ces résultats témoignent de la nécessité d'un traitement combiné agressif pour les lésions de gros volume.

6. Cancers urogénitaux

6.1. Séminomes [13]

Les séminomes purs à β HCG élevée sont occasionnellement rencontrés. La prise en charge de cette entité a été longtemps controversée en raison, d'une part, du manque d'information sur la prise en charge thérapeutique de ces patients et, d'autre part, du faible nombre de malades des séries rapportées dans la littérature. Les dossiers de 132 patients atteints de séminome pur avec une concentration anormalement élevée de β HCG ont été colligés dans notre réseau. Trois sous-groupes de patients ont été définis selon la concentration initiale de β HCG par rapport à une valeur de référence normale (groupe 1 avec une élévation modérée jusqu'à dix fois : $n = 104$, groupe 2 avec une concentration de β HCG élevée entre 10–100 fois la valeur normale : $n = 20$, et le groupe 3 : $n = 8$ à concentration très élevée à plus de 100 fois la norme). Le stade I était le plus fréquent ($n = 96$). Tous les patients ont reçu une irradiation sous-diaphragmatique à une dose médiane de 30 Gy. Sept séminomes ont rechuté, un seul en territoire irradié. La probabilité de survie sans récurrence à cinq ans était de 94 % (98 % au stade I, 100 % au stade IIA et 65 % aux stades IIB et III). Les probabilités de survie sans récurrence à cinq ans étaient de 88 % dans les groupes 2 et 3 et de 96 % dans le groupe 1. Dans cette série, une concentration anormalement haute de β HCG dans le séminome pur, n'a pas été associée à un pronostic défavorable. L'étude a démontré que les rechutes demeuraient extrêmement rares dans le séminome pur de stades I et IIA traités par orchidectomie et irradiation postopératoire, malgré une concentration de β HCG élevée.

6.2. Cancer du bassin et de l'uretère [18]

Les carcinomes transitionnels du bassin et de l'uretère sont des entités rares des voies urinaires. La procédure thérapeutique initiale reste la chirurgie à visée curatrice, selon une approche conservatrice ou une exérèse plus étendue par une néphro-urétérectomie. Après chirurgie, un nombre non négligeable de cancers rechute, particulièrement en cas de tumeur de haut grade ou d'une infiltration tissulaire profonde. Le rôle des traitements adjuvants est controversé. L'étude du « Rare Cancer Network » a évalué les facteurs pronostiques, l'importance de la chirurgie et le rôle de la radiothérapie adjuvante dans une série de 126 patients traités dans huit centres européens entre 1971 et 1996. L'âge médian était de 66 ans. Le traitement chirurgical a consisté dans la majorité des cas en une néphro-urétérectomie avec ou sans lymphadénectomie, avec une résection partielle de la vessie. La radiothérapie adjuvante a été délivrée chez 45 patients (36 %), à la dose médiane de 50 Gy, dans un volume incluant le rein, l'uretère et une partie la vessie. Les patients qui ont reçu la radiothérapie avaient des tumeurs localement évoluées, un haut grade et de localisation urétérale. La chimiothérapie adjuvante a été administrée chez 10 % des patients. La durée de suivi a été en médiane de 39 mois. Après une période en médiane de neuf mois, 64 %

des patients ont eu une rechute locale et ou loco-régionale ($n = 34$) ou à distance ($n = 24$). Les taux de survie globale à cinq et dix ans étaient respectivement de 29 et 19 %. Les taux de contrôle local à cinq et dix ans étaient respectivement de 46 et 36 %. L'analyse multifactorielle a révélé le stade tumoral pathologique, la localisation de la tumeur et la présence d'une maladie résiduelle après la chirurgie comme des facteurs associés à un pronostic défavorable. De plus, les cancers de l'uretère étaient de pronostic moins favorable que ceux du bassinet. La chirurgie radicale par néphro-urétérectomie avec ablation d'une pastille vésicale reste le meilleur traitement. La place des traitements adjuvants reste à démontrer dans le cadre d'un essai prospectif.

6.3. Adénocarcinome de la prostate du sujet de moins de 55 ans [16]

L'incidence du cancer de la prostate augmente avec l'âge des patients. Sa survenue chez des sujets de moins de 55 ans reste rare. Les données de la littérature sont très divergentes concernant l'aspect agressif du cancer de la prostate du sujet jeune. En l'absence d'études prospectives, la prostatectomie radicale est généralement préférée à la radiothérapie chez le jeune patient. Les études rétrospectives, même émanant des grands centres, incluent peu de patients jeunes. L'objectif de ce travail était de réunir un nombre suffisant de patient afin d'analyser les facteurs pronostiques et le choix thérapeutique. Dans cette série du « Rare Cancer Network », 39 patients atteints d'un cancer prostatique sans atteinte ganglionnaire candidats à une radiothérapie à dose curative sans hormonothérapie ont été éligibles. Le refus de la prostatectomie radicale a été rapporté pour des raisons personnelles et médicales chez certains patients ou en relation avec l'extension tumorale pour d'autres. La radiothérapie conformationnelle a délivré 70 Gy par des rayons X à haute énergie chez tous les patients. L'hormonothérapie n'a été proposée qu'en cas de récurrence locale et/ou à distance. L'âge médian était de 52 ans. La durée de suivi était en médiane de 60 mois. Tous les patients ont normalisé leur PSA, à l'exception de deux dont le cancer progressé dans le pelvis. En ce qui concerne les 37 cancers considérés en rémission, deux ont rechuté localement et quatre à distance. Le taux de survie actuarielle sans maladie à cinq ans était de 88 %. Cinq patients sont décédés de leur cancer prostatique, un avec un cancer gastrique et un autre d'un infarctus du myocarde. L'analyse multifactorielle n'a pas mis en évidence de facteurs influençant la rechute locale ou à distance. Les résultats de cette étude suggèrent un contrôle local similaire chez les patients de moins de 55 ans par rapport aux patients plus âgés traités par irradiation à visée curative pour un adénocarcinome de la prostate localisé.

7. Tumeurs du système nerveux central

Glioblastome du cervelet

Les glioblastomes supratentoriels sont les tumeurs cérébrales les plus fréquentes ; en revanche les glioblastomes infraten-

toriels sont très rares et ne représentent que 0,5 à 1 % de ce type de cancer. Le groupe a analysé les données de 45 patients traités de 1977 à 2004 (communication Damien Weber, Genève, Suisse). Toutes les lésions étaient classées comme glioblastome ou astrocytome de grade IV selon la classification de l'OMS. La chirurgie a été respectivement subtotale et totale chez 29 et neuf patients, les sept autres patients ont eu une simple biopsie. La radiothérapie (dose médiane de 59,4 Gy) a été délivrée dans 36 cas. Sept patients ont reçu une chimiothérapie concomitante, huit une chimiothérapie adjuvante et deux une chimiothérapie seule sans irradiation. Le pronostic global reste extrêmement défavorable, avec des taux de survie à un et deux ans respectivement de 38 et 15 %. L'envahissement du tronc cérébral représentait un facteur pronostic défavorable, alors que l'étendue de la chirurgie, les traitements adjuvants et les traitements de rattrapage étaient des éléments pronostiques favorables. Trois rechutes spinales (non isolées) ont été observées. Un patient sur quatre a récidivé en dehors du cervelet. Cette étude est la première à avoir démontré qu'en cas de glioblastome cérébelleux, l'invasion du tronc cérébral représentait un facteur pronostique péjoratif.

8. Conclusion

Le réseau des tumeurs rares (Rare Cancer Network) regroupe plus de 70 institutions de 21 pays. Il a été créé en 1993 avec comme objectif l'initiation de larges études rétrospectives à partir d'un recueil de données multicentriques. L'analyse de séries larges de cancers rares a permis ainsi une meilleure évaluation des facteurs pronostiques et de la prise en charge diagnostique et thérapeutique dans la majorité des cancers rares étudiés dans notre réseau. Jusqu'à présent, 32 projets ont été mis en place. Pour certains d'entre eux le recueil de données est en cours (mélanomes anorectaux, lymphomes méningés de bas grade, lymphomes non hodgkiniens intraoculaires, méningiomes anaplasiques). Tous ces projets sont identifiés dans le site web (www.rarecancer.net) de notre réseau qui ne cesse de s'élargir par l'adhésion de nouveaux membres de toutes parts du globe.

Références

- [1] Aviles A, Huerta-Guzman J, Delgado S, Fernandez A, Diaz-Maqueo JC. Improved outcome in solitary bone plasmacytoma with combined therapy. *Hematol Oncol* 1996;14:111–7.
- [2] Basik M, Rodriguez-Bigas MA, Penetrante R, Petrelli NJ. Prognostic and recurrence patterns of anal adenocarcinoma. *Am J Surg* 1995;169:233–7.
- [3] Beahrs OH, Wilson SM. Carcinoma of the anus. *Ann Surg* 1976;184:422–8.
- [4] Belkacémi Y, Bousquet G, Ray-Coquart I, Magne N, Malard Y, Gutierrez C, et al. Outcome and Prognostic Factors of Phyllodes Tumor of the Breast: a Rare Cancer Network Study. *Proc ASTRO 2004. Int Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:133.
- [5] Belkacémi Y, Berger C, Poortmans P, Piel P, Zouhair A, Méric J-B, et al. Primary adenocarcinoma of the anal canal management: a retrospective multicenter study from the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1274–83.

- [6] Bousquet G, Confavreux C, Tunon de Lara D, Magne N, Poortmans P, Senkus E, et al. Outcome and prognostic factors of primary breast sarcoma: a Rare Cancer Network study. *Proceeding ASTRO 2004. Int Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:205.
- [7] Jensen SL, Shokouh-Amiri MH, Hagen K. Adenocarcinoma of the anal ducts: a series of 21 cases. *Dis Colon Rectum* 1988;31:268–72.
- [8] Klas JV, Rothenberger DA, Wong WD, Madoff RD. Malignant tumors of the anal canal: the spectrum of disease, treatment, and outcomes. *Cancer* 1999;85:1686–93.
- [9] Knobel D, Zouhair A, Tsang RW, Poortmans P, Belkacémi Y, Bolla M, et al. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: a multicenter Rare Cancer Network study. *Rare Cancer Network. BMC Cancer* 2006;6:118.
- [10] Longo WE, Vernava III AM, Warde TP, Coplin MA, Virgo KS, Johnson FE. Rare anal canal cancers in the US veteran: patterns of disease and results of treatment. *Am Surg* 1995;61:495–500.
- [11] Martinet S, Ozsahin M, Belkacémi Y, Landmann C, Poortmans P, Oehler C, et al. Outcome and prognostic factors in orbital lymphoma. A Rare Cancer Network study on 90 consecutive patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:892–8.
- [12] Mirimanoff RO, Taghian A, Epelbaum R, Poortmans P, Zwahlen D, Amsler B, et al. Outcome and patterns of failure in primary breast lymphoma: a multicenter Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:300 [abstract].
- [13] Mirimanoff RO, Sinzig M, Kruger M, Miralbell R, Thoni A, Ries G, et al. Prognosis of human chorionic gonadotropin-producing seminoma treated by postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:17–23.
- [14] Monnard V, Sun A, Epelbaum R, Poortmans P, Miller RC, Verschueren T, et al. Primary spinal epidural lymphoma: patients' profile, outcome, and prognostic factors: a multicenter Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:817–23.
- [15] Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P, Belkacémi Y, Bolla M, Öner Dinçbas F, et al. Outcome and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter rare cancer network study of 258 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:210–7.
- [16] Nguyen TD, Poortman P, Van der Hulst M, Studer G, Pigois E, Colleen TD, et al. The curative role of radiotherapy in adenocarcinoma of the prostate in men under 55-years of age. *Radiother Oncol* 2005;77:286–9.
- [17] Omlin A, Amichetti M, Azria D, Fournier P, Poortmans P, Naehrig D, et al. Impact of boost irradiation in young patients with ductal carcinoma in situ of the breast: a retrospective study of the "Rare Cancer Network". *Lancet Oncol* 2006 (in press).
- [18] Ozsahin M, Zouhair A, Villa S, Storme G, Chauvet B, Taussky D, et al. Prognostic factors in urothelial renal pelvis and ureter tumours: a multicentre Rare Cancer Network study. *Eur J Cancer* 1999;35:738–43.
- [19] Rayan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 1997;342:792–800.
- [20] Rosen PP. Invasive Mammary Carcinoma. Squamous carcinoma. In: Lippman ME, Morrow M, Hellman S, editors. "Diseases of the breast" vol 1; Lippincott-Raven Healthcare: Harris JR; 1996. p. 416–7.
- [21] Ryan DP, Mayer RJ. Anal carcinoma: histology, staging, epidemiology, treatment. *Curr Opin Oncol* 2000;12:345–52.
- [22] Scandolaro L, Vallis K, Bolla M, Bosset M, Cooper R, Dilhuydy JM, et al. Primary squamous-cell carcinoma of the breast: a rare cancer network study (article soumis).
- [23] Zouhair A, Weber D, Belkacémi Y, Ketterer N, Dietrich P, Villa S, et al. Outcome and patterns of failure in testicular lymphoma: a multicenter rare cancer network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:652–6.